**T.C.**

**AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**FİZYOLOJİ (VETERİNER)**

**YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

**SELEKTİF NMDA-GluN2B RESEPTÖR ANTAGONİSTİ İFENPRODİLİN TİP-1 DİYABETLİ FARELERDE ANTİ-DİYABETİK ETKİLERİ**

**HASAN ÇİFTÇİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Ferda BELGE**

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından VTF-18019 proje numarası ile desteklenmiştir.

**AYDIN–****2020**

**KABUL VE ONAY SAYFASI**

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji (Veteriner) Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Hasan ÇİFTÇİ tarafından hazırlanan “Selektif NMDA-GluN2B Reseptör Antagonisti İfenprodilin Tip-1 Diyabetli Farelerde Anti-Diyabetik Etkileri” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: / /

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Üye (T.D.) | : ..……………………………. | ……………………… | …………… |
| Üye | : ..……………………………. | ……………………… | …………… |
| Üye | : ..……………………………. | ……………………… | …………… |

ONAY:

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsünün ……………..……..… tarih ve ………………………… sayılı oturumunda alınan …………………… nolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

……………………

Enstitü Müdürü

**TEŞEKKÜR**

Yüksek Lisans tez çalışmamda ilgi, yardım ve hoşgörüsünü esirgemeyen danışmanım Prof. Dr. Ferda BELGE’ye çok teşekkür ederim. Ayrıca bana her konuda yardımcı olan ve desteğini esirgemeyen Fizyoloji (Veteriner) Anabilim Dalı’ndaki tüm öğretim üyelerine teşekkürü bir borç bilirim. Yüksek Lisans öğrenimimin başında danışmanım olan Doç. Dr. Aykut Göktürk ÜNER hocama bana sunduğu emek, sabır ve yardımlarından dolayı şükranlarımı sunarım. Laboratuvar çalışmalarımda katkılarından dolayı Fatih SIRIKEN, Serdar AKTAŞ ve Ece KOÇ YILDIRIM’a teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince gösterdikleri sabır, özveri ve desteklerinden dolayı benim için çok değerli olan eşim Çağla ÇİFTÇİ’ye ve aileme ayrıca teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| KABUL VE ONAY SAYFASI ………………………..…………………..………. | i | |
| TEŞEKKÜR ……………………………………………………………..…………. | ii | |
| İÇİNDEKİLER ..…………………………………………….………….………….. | iii | |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ …..…………………….…….……….. | iv | |
| ŞEKİLLER DİZİNİ ….………….…………………………...………….………..... | vi | |
| TABLOLAR DİZİNİ ….………….…………………………...…………..…….…. | vii |
| ÖZET ………………………………………………………………………………. | viii |
| ABSTRACT ………………………………………………..………………………. | ix |
| 1. GİRİŞ …………………….…………………...………...…………………….…. | 1 | |
| 2. GENEL BİLGİLER ……………………..………………..……………………… | 3 | |
| 2.1. Tip-1 Diyabet ………………………………………………..……………….... | 3 | |
| 2.2. NMDA Reseptör Yapısı ve Fonksiyonu …………………………………...….. | 4 | |
| 2.3. NMDA Reseptörlerinin Enerji ve Glikoz Metabolizması Üzerine Etkileri ….... | 9 | |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM ……...………………………………………....………… | 13 | |
| 3.1. Hayvan Materyali ………………………………………………………….…… | 13 | |
| 3.2. Tip-1 Diyabet Modellemesi ve Kan Glikoz Seviyelerinin Ölçümü ……………. | 13 | |
| 3.3. Deneysel Dizayn ve Ozmotik Mini Pompa İmplantasyonu ……………………. | 14 | |
| 3.4. Kan Alımı ve Hormon Seviyelerinin Belirlenmesi …………………………….. | 15 | |
| 3.5. İstatistiksel Analiz ……………………………………………………………… | 15 | |
| 4. BULGULAR ……………………………………………………………….…….. | 16 | |
| 5. TARTIŞMA …………...……….…………………...……...….…………….......... | 20 | |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER ……………………………..…………..……………… | 25 | |
| KAYNAKLAR ..………………………………...……...…………………………... | 26 | |
| Ek 1 (ADÜ-HADYEK Kararı) ….…………………………………………………. | 37 | |
| Ek 2 (ADÜ SBE Yönetim Kurulu Kararı) ……………..……………………...…..... | 38 | |
| ÖZGEÇMİŞ …………………………………………...…………………………….. | 39 | |

**SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ**

|  |  |
| --- | --- |
| **5HT3** | **:** 5-hidroksitriptamin |
| **α-MSH** | **:** Alfa melanosit stimüle edici hormon |
| **ABD** | **:** Agonist bağlama alanı |
| **ACh** | **:** Asetilkolin |
| **AgRP** | **:** Aguti ilişkili peptid |
| **AMPA** | **:** α-amino 3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol-propionik asit |
| **AMPA GluA** | **:** α-amino 3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol-propionik asit reseptör alt  üniteleri |
| **ANOVA** | **:** Varyans analizi |
| **CA1** | **:** Hipokampusun kornu ammonis 1 bölgesi |
| **CD** | **:** Başkalaşım kümesi |
| **CTD** | **:** Karboksil-terminal alan |
| **D-AP5** | **:** D-(-)-2-amino-5-fosfonopentanoik asit |
| **δ-GluD** | **:** Delta reseptör alt üniteleri |
| **ELISA** | **:** Enzime bağlı immünosorban yöntem |
| **GABA** | **:** Gama amino bütirik asit |
| **GABAA** | **:** Gama amino bütirik asit a alt ünitesi |
| **GluK** | **:** Kainat reseptör alt üniteleri |
| **GluN** | **:** NMDA reseptör alt üniteleri |
| **IF** | **:** İfenprodil |
| **IP** | **:** İntraperitoneal |
| **İGluR** | **:** İyonotropik glutamat reseptörleri |
| **KATP** | **:** ATP bağımlı potasyum kanalları |
| **LTD** | **:** Uzun dönem baskılama |
| **LTP** | **:** Uzun dönem güçlendirme |
| **MGluR** | **:** Metabotropik glutamat reseptörleri |
| **nM** | **:** Nanomolar |
| **NMDA** | **:** N-metil-D-aspartat |
| **NTD** | **:** Amino terminal alan |
| **PBN** | **:** Parabrakiyal çekirdek |
| **POMC** | **:** Pro-opiyomelanokortin |
| **SF** | **:** Serum fizyolojik |
| **SH** | **:** Standart hata |
| **STZ** | **:** Streptozotosin |
| **TMD** | **:** Transmembran segment |
| **ZAC** | **:** Çinko aktif iyon kanalı |

**ŞEKİLLER DİZİNİ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Şekil 1.** | İGluR’nin yapısal organizasyonu ……………………………....................... | 5 |
| **Şekil 2.** | Üç farklı yapıdaki ligand bağımlı iyon kanallarının şematik görünümleri … | 6 |
| **Şekil 3.** | NMDA reseptörlerinin di-heteromerik ve tri-heteromerik yapıları ………... | 6 |
| **Şekil 4.** | NMDA reseptörlerinin yapısı ve ilgili bağlanma bölgeleri ……………....... | 7 |
| **Şekil 5.** | Farelerin kümülatif yem tüketimleri …………….......................................... | 18 |
| **Şekil 6.** | Farelerin kan glikoz düzeyleri ………………………...….……..………….. | 18 |
| **Şekil 7.** | Farelerin serum glukagon seviyeleri ………………...................................... | 19 |
| **Şekil 8.** | Farelerin serum leptin seviyeleri …………………………………………… | 19 |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

**TABLOLAR DİZİNİ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tablo 1.** | Gruplar …………………………………...................................................... | 14 |
| **Tablo 2.** | Farelerin vücut ağırlık değişimleri ………………………............................ | 16 |

**ÖZET**

**SELEKTİF NMDA-GluN2B RESEPTÖR ANTAGONİSTİ İFENPRODİLİN TİP-1 DİYABETLİ FARELERDE ANTİ-DİYABETİK ETKİLERİ**

**Çiftçi H. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji (Veteriner) Programı, Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2020.**

Merkezi sinir sisteminin glutamaterjik sinapslarında yer alan ve alt tiplerine göre değişik özellikler sergileyen N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin sinaptik iletim, nöronal plastisite ve eksitotoksisite gibi kritik fizyolojik süreçlerde önemli görevleri vardır. Bir NMDA reseptör alt ünitesi olan GluN2B’nin diyabetli *ob/ob* farelerin Aguti ilişkili peptid (AgRP) nöronlarından silinmesinin bu farelerin yüksek kan glikoz seviyelerini tamamen düzelttiği bildirilmiştir. Bu bulgu GluN2B alt ünitesinin anti-diyabetik etkilerinin olabileceğine işaret etmektedir. Bu nedenle çalışmada NMDA-GluN2B reseptör alt tipi için oldukça seçici bir antagonist olan ifenprodilin tip-1 diyabetli farelerde anti-diyabetik etkilerinin olabileceği hipotezlendi. Deneysel süreçte 26 adet erişkin (6-8 haftalık) erkek BALB/c fare kullanıldı. Tip-1 diyabet intraperitoneal streptozotosin uygulaması (150 mg/kg) ile oluşturuldu. Diyabet oluştuktan sonra farklı dozlarda (250 ve 500 nM) ifenprodil ozmotik mini pompa ile 14 gün boyunca deri altı olarak uygulandı. Deney süresince farelerin günlük vücut ağırlıkları, yem tüketimleri ile glikoz seviyeleri belirlendi. Glukagon ve leptin hormon seviyelerinin belirlenmesi için deney sonunda derin anestezi altında dekapitasyon yöntemi ile kan alınıp serumları çıkarıldı. Elde edilen veriler 500 nM/gün dozundaki ifenprodil uygulamasının vücut ağırlığı ve yem tüketimi üzerine etkisinin olmadığı (P>0.05), ancak glikoz seviyeleri üzerine azaltıcı etkisinin olduğunu gösterdi (P<0.001). Ayrıca, hem 250 nM/gün hem de 500 nM/gün dozunda uygulanan ifenprodilin glukagon seviyelerini tamamen normalleştirdiği belirlendi. Sonuçlar tip-1 diyabetli farelerde ifenprodilin yem tüketiminden bağımsız olarak glukagon hormonu üzerinden kan glikoz seviyelerini azaltıcı etkisinin olabileceğine işaret etmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Fare, glikoz, GluN2B, ifenprodil, metabolizma, NMDA reseptörleri, tip-1 diyabet.

**ABSTRACT**

**ANTI-DIABETIC EFFECTS OF IFENPRODIL, A SELECTIVE NMDA-GluN2B RECEPTOR ANTAGONIST, IN TYPE-1 DIABETIC MICE**

**Çiftçi H. Aydin Adnan Menderes University Health Sciences Institute of Physiology (Veterinary) Program, Master’s Thesis, Aydin, 2020.**

N-methyl-D aspartate (NMDA) receptors, expressed in glutamatergic synapses of the central nervous system, have important subunit specific roles in the critical physiologic processes such as synaptic transmission, neuronal plasticity, and excitotoxicity. It has previously been reported that deletion of GluN2B (a subunit of NMDA receptors) from AgRP neurons leads to full correction of hyperglycemia in diabetic *ob/ob* mice, suggesting that GluN2B subunit may have anti-diabetic effects. Therefore, it was hypothesized that ifenprodil, a highly selective GluN2B antagonist, can have anti-diabetic effects in type-1 diabetic mice. A total of 26 BALB/c adult mice (6-8 weeks old) were used throughout the experimental period. Type-1 diabetes was induced by intraperitoneal streptozotocin administration (150 mg/kg). After inducing diabetes, different doses of ifenprodil (250 and 500 nM/day) were administered subcutaneously via osmotic mini-pump for 14 days. Daily body weight, food intake, and glucose levels were recorded throughout the experiment. At the end of the experiment, serum samples were decanted to measure glucagon and leptin levels after blood samples were collected by decapitation under deep anesthesia. The obtained data show that ifenprodil (500 nM/day) does not have effects on body weight and food intake (P>0.05), but it has glucose-lowering effects (P<0.001). In addition, It was found that both doses (250 and 500 nM/day) of ifenprodil entirely normalized glucagon levels. The findings indicate that ifenprodil may have glucose-lowering effects via glucagon, independently of food intake in type-1 diabetic mice.

**Keywords:** Glucose, GluN2B, ifenprodil, metabolism, mouse, NMDA receptors, type-1 diabetes.

**1. GİRİŞ**

Merkezi sinir sisteminin glutamaterjik sinapslarında bulunan ve alt tiplerine bağlı olarak değişik özellikler gösteren N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri sinaptik iletim, nöronal plastisite ve eksitotoksisite gibi kritik fonksiyonlarda önemli görevler üstlenirler (Cull-Candy ve ark, 2001). İyonotropik tipteki glutamat reseptörlerinden olan NMDA reseptörleri özellikle post-sinaptik bölgede yoğun olarak bulunurlar. Bu reseptörler aynı zamanda ligand (glutamat) bağımlı iyon kanallarıdırlar (Kishimoto ve ark, 1997; Silver ve Farrant, 1999). NMDA reseptörlerinin dentritik büyüme ve hatta hafızanın ve öğrenmenin şekillenmesinin en önemli komponent olan sinaptik plastisitenin oluşmasında da önemli rolleri vardır (Kishimoto ve ark, 1997; Wong ve Ghosh, 2002). Ayrıca nöronların hayatta kalabilmesindeki süreçlerde önemli etkilerinin olması bu reseptörlerin sinir sisteminin temel bileşeni olduğunu göstermektedir (Wong ve Ghosh, 2002). Birden fazla agonist moleküle (glisin, glutamat ve NMDA) tepki verebilen bu reseptörler, merkezi sinir sisteminin özellikle hipokampus ve korteks bölgelerinde yoğun miktarda bulunmaktadır (Sakimura ve ark 1995; Tovar ve Westbrook, 1999). NMDA reseptörleri, her biri birkaç alt üniteye ayrılabilen 3 farklı alt tipten oluşur: *i*) GluN1, *ii*) GluN2 (A, B, C ve D olarak 4 adet alt ünitesi vardır) ve *iii*) GluN3 (A ve B şeklinde 2 adet alt ünitesi vardır). GluN1 alt tipi temel bir bileşendir ve tüm işlevsel NMDA reseptör komplekslerinde zorunlu olarak bulunur (Welters ve ark, 2017a).

Son dönemlerde yapılan çalışmalar NMDA reseptörlerinin besin alımı ve enerji metabolizması üzerine etkileri olduğunu göstermektedir (Wu Q ve ark, 2013; Sasaki ve ark, 2015). GluN2B alt ünitesi eksik olan mutant farelerin emme reflekslerinin normal şekillenmediği bildirilmiştir (Kutsuwada ve ark, 1996). GluN2B’nin hipotalamusun aguti ilişkili peptid (AgRP) nöronlarından selektif olarak silinmesinin vücut ağırlığını, vücut yağ miktarını ve gıda alımını azalttığı, hipotalamik pro-opiyomelanokortin (POMC) nöronlarından bu alt ünitenin silinmesinin ise herhangi bir metabolik değişikliğe neden olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca GluN2B alt ünitesinin diyabetik *ob/ob* farelerin AgRP nöronlarından silinmesi bu farelerin hiperglisemilerini tamamen düzeltmektedir (Üner ve ark, 2015). Bu çalışmalar NMDA reseptör antagonistlerinin anti-metabolik ve anti-diyabetik etkilerinin olabileceğine işaret etmektedir.

Bu çalışmada spesifik olarak NMDA-GluN2B alt ünitesine bağlanıp antagonistik etki gösteren ifenprodilin tip-1 diyabetli farelerde anti-diyabetik etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

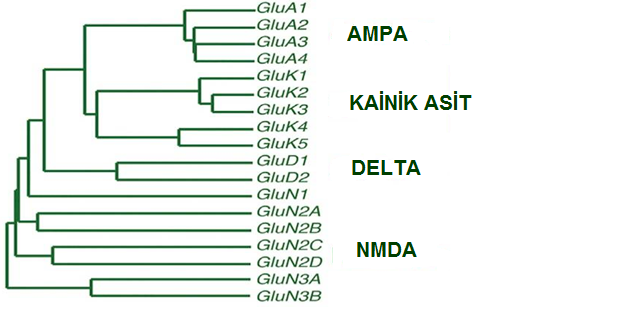
**2. GENEL BİLGİLER**

**2.1. Tip-1 Diyabet**

Tip-1 diyabet pankreas beta hücrelerinin otoimmun yıkımı sonucu insülinin sentezlenememesi ile karakterize, sıklıkla çocukluk dönemi ve adolesan dönemde görülen kronik hastalıklardan birisidir (Cabrera ve ark, 2016). Dünya genelinde milyonlarca insanı etkileyen tip-1 diyabet toplam diyabet vakalarının %5-10'unu oluşturmaktadır (Bluestone ve ark, 2010; American Diabetes Association, 2019). Ayrıca dünya çapında 20 yaş altı çocuk ve gençlerde rastlanılan tüm diyabet vakalarının % ≥85'ini oluşturmakta olup bu yaş grubunda görülen en önemli diyabet türüdür (Maahs ve ark, 2010). Tip-1 diyabetin insidansı dünya çapında yılda yaklaşık %3 oranında artmaktadır (Onkamo ve ark, 1999; Gale, 2002; Soltesz ve ark, 2007; Patterson ve ark, 2012). Tip-1 diyabetli bireylerde gerçekleştirilen yoğun klinik denemelere rağmen hastalığın önlenmesi için efektif bir strateji geliştirilememiştir (Dayan ve ark, 2019). Tip-1 diyabetin temel nedeni tam olarak bilinememekle birlikte herhangi bir nedenle beta hücrelerinden salınan otoantijenlerden dolayı antijen sunan hücrelerin (makrofaj ve dendritik hücreler) yardımcı T lenfositleri (CD4+ T hücreleri) uyarması ve yardımcı T lenfositlerin de sitotoksik T lenfositleri (CD8+ T hücreleri) aktive etmesi sonucu beta hücreleri sitotoksik T lenfositler tarafından yıkımlanır (Yoon ve Jun, 2005). Otoimmun olarak şekillenen beta hücre yıkımı genellikle yavaş bir şekilde gerçekleşir. Tip-1 diyabette hiperglisemi şekillenmesi için pankreastaki beta hücrelerinin yaklaşık %80’inin yıkımlanması gerekir (Regnell ve Lernmark, 2017; Durazzo ve ark, 2019). Tip-1 diyabette genlerin önemli olabileceği bildirilse de sadece genlerden yola çıkarak bu durumu açıklamak oldukça zordur, çünkü genetik olarak predispoze çocukların %10’undan daha azında tip-1 diyabet şekillenmektedir (Durazzo ve ark, 2019). Beta hücrelerinin yıkımlanması ve müteakkiben kan glikoz seviyelerinin artmasıyla birlikte klinik olarak susuzluk, poliüri, polidipsi, açlık hissi, kilo kaybı ve genel bir yorgunluk tablosu şekillenir. Hiperglisemiye bağlı olarak diyabetik ketoasidozis de tip-1 diyabette tipik olarak görülen laboratuvar bulgusudur (Wolfsdorf ve ark, 2006). Tip-1 diyabette insülin ya da insülin analoglarının kullanılması kan glikoz seviyesinin kontrolünde günümüzde en iyi tedavi seçeneği gibi görülüyor olsa da tip-1 diyabetli hastalar insülin uygulamalarının gün içinde glikoz seviyelerinde yüksek varyasyonlara neden olduğunu bildirmektedirler. Bu olumsuz etkiye ek olarak uzun süreli insülin kullanımı koroner arterler gibi non-adipoz dokularda yağ birikmesine (ektopik yağ birikimi) ve uzun dönemde kardiyovasküler hastalıklara neden olmaktadır (Fujikawa ve ark, 2010). Düşük dozlarda insülin kullanımı istenmeyen aşırı kilo artışlarına da sebep olmaktadır (Oral, 2012). Ayrıca insülin temelli tedavilerde karşılaşılan bir diğer sorun ise insülinin tip-1 diyabette görülen metabolik bozuklukları düzeltememesidir (Fujikawa ve ark, 2010). Sonuç olarak tip-1 diyabette şekillenen olumsuz klinik görünümü ve glikoz seviyelerini daha iyi kontrol edebilecek potansiyel terapötik ajanların tespit edilebilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (Garg ve ark, 2013).

**2.2. NMDA Reseptör Yapısı ve Fonksiyonu**

Merkezi sinir sistemindeki öğrenme, hatırlama, duygular, zekâ ve bilinçli olma durumu gibi kompleks fizyolojik mekanizmalar sinapslar aracılığı ile nöronal iletişime dayanır. Her bir nöron kendi kendine işlev gören ve özgün özelliği olabilen sinapslara sahiptir (Hollamann ve ark, 1989; Shepherd ve Huganir, 2007). Aksiyon potansiyelinin presinaptik bölgeyi uyarması ile salınan nörotransmiterler (örn; glutamat), potansiyel oluşturmak için postsinaptik bölgede iyonotropik ve metabotropik reseptörleri aktive ederler (Südhof, 2008; Butt ve ark, 2014). Bu tür sinaptik geçişler, nöronal yapılarda deneyime bağlı değişimlerin temelini oluşturup öğrenme-bellek gibi sinirsel gelişimde önemli olan fizyolojik proseslerde de kritik roller üstlenirler (Haberny ve ark, 2002; McAllister, 2007). Basit amino asit grubunda bulunan L-glutamat, metabotropik (mGluR) ve iyonotropik glutamat reseptörlerini (iGluR) aktive ederek merkezi sinir sisteminde çoğu zaman uyarıcı olan nöronlar arası transferlerde görev alır (Hayashi, 1954; Mayer ve ark, 1984; Ozawa ve ark, 1998; Watkins ve Jane, 2006). İGluR'lar, ligand (glutamat) bağımlı iyon kanallarıdır ve α-amino 3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol-propionik asit (AMPA) (GluA1-4) reseptörleri, kainat (GluK1-5) reseptörleri, NMDA reseptörleri (GluN1, GluN2A-D ve GluN3A-B) ve  δ-reseptörleri (delta reseptörleri, GluD1 ve GluD2) olmak üzere dört ana gruba ayrılır (Şekil 1). Her bir grup, nörotransmisyonda eşsiz bir rol oynar ve spesifik olarak kinetik ve farmakolojik özellikler sergiler (Traynelis ve ark, 2010; Twomey ve Sobolevsky, 2018).

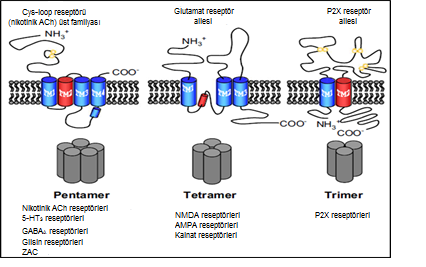


**Şekil 1.** İGluR’nin yapısal organizasyonu (Reiner ve Levitz, 2018).

AMPA: α-amino 3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol-propionik asit.

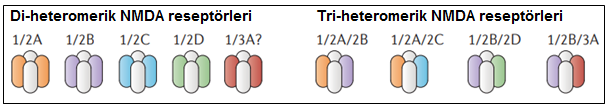
NMDA: N-metil-D-aspartat.

Genel olarak, merkezi sinir sisteminde bulunan bazı ligand bağımlı iyon kanalları heteromerik yapıdadır. Örneğin; nikotinik asetilkolin (ACh) reseptörleri, 5-hidroksitriptamin (5HT3), gama amino bütirik asit A (GABAA) ve glisin reseptörleri pentamerik (beş adet alt strüktürü olan), P2X reseptörleri trimerik (üçlü) yapıdadırlar (Şekil 2). NMDA reseptörlerinin de bulunduğu glutamat reseptör ailesindeki reseptörler (iyonotropik glutamat reseptörleri) ise tetramerik (dörtlü, 4 adet alt strüktürü olan) yapıdadır (Olsen ve Sieghart, 2008; Collingridge ve ark, 2009). L-glutamata cevap veren NMDA haricindeki reseptörler tüm alt üniteleri aynı olan homotetramerik yapıdayken, NMDA reseptörleri esas olarak en az bir alt ünitesi faklı olan heterotetramerik yapıdadırlar (Kumar ve ark, 2011; Karakas ve Furukawa, 2014). Heteromerik yapıdaki NMDA reseptörlerinde GluN1 alt ünitesi mutlaka vardır (zorunlu alt ünite). GluN1’e diğer alt üniteler GluN2A/B/C/D ya da GluN3A/B eşlik eder (Cull-Candy ve Leszkiewicz, 2004). Eşlik edecek alt ünitelerin varlığına göre NMDA reseptörleri di-heteromerik ya da tri-heteromerik olarak tanımlanır. Örneğin, GluN1/GluN2A ya da GluN1/GluN2B şeklindeki NMDA reseptör yapısı di-heteromerik olarak ifade edilirken, GluN1/GluN2A/GluN2B yapısı tri-heteromerik olarak ifade edilir (Şekil 3). Reseptörün di- ya da tri-heteromerik yapısına göre fonksiyonu değişir. Yetişkinlerde hipokampusdaki NMDA reseptörlerinin üçte biri tri-heteromerik yapıdayken (Al-Hallaq ve ark, 2007) hipokampusun kornu ammonis 1 bölgesindeki (CA1) piramidal hücrelerinin yarısından çoğu tri-heteromerik yapıdadır (Rauner ve Kohr, 2011). Sinaptik bölgede de tri-heteromerik yapının daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Gray ve ark, 2011).



**Şekil 2.** Üç farklı yapıdaki ligand bağımlı iyon kanallarının şematik görünümleri (Collingridge ve ark, 2009).

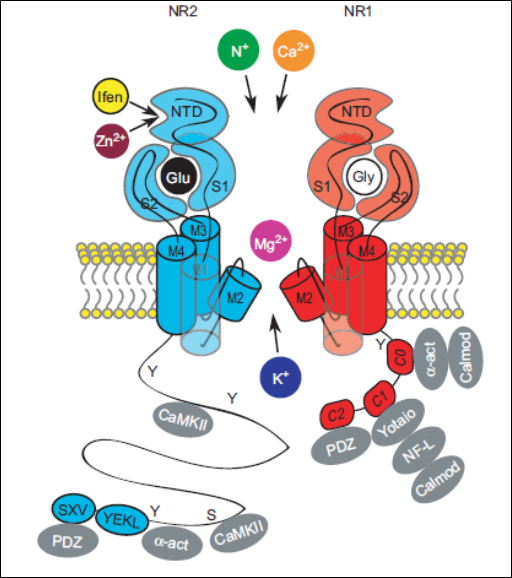
ACh: Asetilkolin. 5-HT3: 5-hidroksitriptamin. GABAA: Gama amino bütirik asit A alt ünitesi. ZAC: Çinko aktif iyon kanalı. NMDA: N-metil-D-aspartat. AMPA: α-amino 3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol-propionik asit.



**Şekil 3.** NMDA reseptörlerinin di-heteromerik ve tri-heteromerik yapıları

(Paoletti ve ark, 2013).

Diğer iGluR alt birimlerinde olduğu gibi, NMDA reseptör alt birimlerinde de ligand ya da değişik moleküllerin bağlanabildiği ve farklı fonksiyonların kontrol edildiği dört farklı modüler alan bulunur (Paoletti ve ark, 2013; Lee ve ark, 2014) (Şekil 4). Bunlardan ilki; **amino terminal alan (NTD)**, iyon kanalının açılabilme ve deaktivasyon hızlarının kontrolüne katkıda bulunur. Ayrıca alt tipe göre spesifik farklı maddelerin bağlanabileceği bölgeler içerir (Örn; çinko [GluN2A ve 2B], ifenprodil [GluN2B] ve poliaminler [GluN2B]) (Karakas ve Furukawa, 2014). İkincisi; **agonist bağlama alanı (ABD)**, GluN1 ve GluN3 alt tiplerinde glisini ve GluN2 alt tiplerinde ise glutamatı bağlayan bölgedir (Paoletti ve ark, 2013). Üçüncüsü; **transmembran segment (TMD)**, üç transmembran segmenti (M1, M3 ve M4) ve kanal boşluğunun bir parçası olan girintili gözenekli kıvrımı (M2) içerir. Bunun yanında kanalın kalsiyum geçirgenliğini belirleyen ve magnezyum blokajına aracılık eden kritik bir bölgeye de sahiptir (Liu ve ark, 2019). Dördüncü ve son modüler alan; hücre içi **karboksil-terminal alan (CTD)**, sitozolik proteinlerle etkileşime girer (Sanz-Clemente ve ark, 2013).



**Şekil 4.** NMDA reseptörlerinin yapısı ve ilgili bağlanma bölgeleri

(Cull-Candy ve Leszkiewicz, 2004).

Glutamat kapılı iyon kanalı olarak da tanımlanan NMDA reseptörleri nöronal iletişim için oldukça önemli yapılardır (Paoletti ve ark, 2013). Bu reseptörlerin sinaptik plastisite, nöron gelişimi, ağrı duyusunun şekillenmesi gibi diğer önemli fonksiyonları da bulunmaktadır (Brigman ve ark, 2010). Her bir NMDA reseptör alt ünitesi farklı biyofiziksel, farmakolojik ve sinyal özelliklerine sahiptir. Her bir alt tipin merkezi sinir sisteminin fizyolojik ve fizyopatolojik süreçlerinde spesifik fonksiyonları bulunmaktadır (Paoletti ve ark, 2013). Diğer ligand bağımlı iyonotropik reseptörlere göre NMDA reseptörleri, farklı spesifik özellikler gösterirler. Bu özelliklerden ilki, NMDA reseptörlerinin ilgili bölgesi Mg+2 ile inhibe edilebilmektedir ki bu inhibisyon voltaja bağımlıdır. Bu özellik ile iyon akışı, sadece pre- ve post-sinaptik nöronlar uyarıldığında gerçekleşir (Cull-Candy ve Leszkiewicz, 2004). İkincisi, NMDA reseptörleri Na+, K+ ve Ca+2’a geçirgen katyonik kanallardır (Sanz-Clemente ve ark, 2013). NMDA reseptörleri özellikle Ca+2 vasıtası ile sinyal iletim basamaklarını uyararak sinaptik plastisite oluşmasını sağlar (Tajima ve ark, 2016). Hücre içine giren Ca+2 iyonları bir takım olayları tetikler ve hücrenin uzun dönemdeki aktivasyonundan (LTP, uzun dönem güçlendirme) ya da inhibisyonundan (LTD, uzun dönem baskılama) sorumlu olur (Cull-Candy ve Leszkiewicz, 2004; Sanz-Clemente ve ark, 2013). Örneğin, disfonksiyonel NMDA reseptörleri, Alzheimer hastalığı, depresyon, iskemi, epilepsi ve şizofreni gibi çeşitli nörolojik hastalıklara ve rahatsızlıklara neden olur (Tajima ve ark, 2016). Üçüncüsü, NMDA reseptör kanallarının aktivasyonu için sadece L-glutamat yeterli değildir. Glisinin veya D-serinin GluN1’e, L-glutamat’ın da GluN2'ye bağlanması gerekir (Cheriyan ve ark, 2015). Ayrıca, NMDA reseptör aktivitesi hücre dışı sıvıda bulunan H+, Zn+2 ve poliaminler ile de düzenlenir (Cull-Candy ve Leszkiewicz, 2004; Karakas ve Furukawa, 2014; Iacobucci ve Popescu, 2017). NMDA reseptörlerinin hücresel lokasyonuda normal hücresel fonksiyonun yürütülebilmesi için oldukça önemli etkenler arasındadır. Bu lokasyonlar; hücrenin sinaptik, pre-sinaptik, ekstrasinaptik (*spine* ya da dendrit), somatik veya aksonal bölgeleri olabilir (Iacobucci ve Popescu, 2017). Sinaptik NMDA reseptörlerinin uyarılması nöroprotektif etki gösterirken, ekstrasinaptik NMDA reseptörlerinin uyarılması hücre ölümüne neden olmaktadır (Hardingham ve Bading, 2010). Hücresel lokasyonun yanı sıra, NMDA reseptör alt birimlerinin ekspresyon paterni ([nerede](https://www.seslisozluk.net/model-nedir-ne-demek/) eksprese edildiği) sinapsların geliştirilmesini, korunmasını ve stabilizasyonunu etkilemektedir (Tovar ve Westbrook, 1999; Wyllie ve ark, 2013).

NMDA reseptörleri hipokampal sinapslarda sinaptik AMPA reseptör içeriğinin LTP ve LTD süreçlerini etkileyerek sinaptik regülasyonda görev alır (Gray ve ark, 2011). NMDA reseptörüne bağımlı LTP ve LTD, öğrenme ve hafızanın altında yatan hücresel mekanizmalara iştirak eder (Lüscher ve Malenka, 2012). Şizofreni hastalığında NMDA reseptörlerinin düzensizliği ya da hipofonksiyonu bildirilmektedir (Dore ve ark, 2017).

GluN2 alt üniteleri NMDA reseptör heterojenitesinin kritik belirleyicileridir ve bu heterojenite eksprese olduğu beyin bölgesine göre değişik fonksiyonlar gösterir (Wyllie ve ark, 2013). GluN2 alt birimleri hafızanın birçok formunu düzenlemektedir. Yüksek GluN2A/GluN2B oranı uzun süreli bellekte zayıflamalara neden olurken düşük GluN2A/GluN2B oranı uzun süreli belleğin bazı formlarını geliştirir (Jacobs ve Tsien, 2014). Jacobs ve ark (2015) yaptığı çalışmalarda, önbeyin bölgesinde GluN2A ve GluN2B alt tiplerinin koku alma ve sosyal bellek yeteneğinin şekillenmesinde önemli olduğunu bildirmişlerdir (Jacobs ve ark, 2015). Korteks ve hipokampustaki GluN2B ekspresyonundaki azalmaların yaşlanmaya bağlı hafıza kaybıyla ilişkili olduğu, bu bölgelerdeki GluN2B ekspresyonu artırıldığında ilgili bölgelerdeki sinaptik aktarımı artırarak hafızayı desteklediği bildirilmiştir (Brim ve ark, 2013). Kemirgenlerde yapılan transgenik çalışmalar NMDA reseptör alt ünite çeşitliliğinin fizyolojik ve fizyopatolojik süreçlerdeki önemini ortaya koymaktadır. GluN2B alt ünitesi hasarlı mutant farelerin emme refleksi göstermeyip doğumdan kısa bir süre sonra öldüğü, bu farelerin ancak el ile beslendiğinde hayatta kalabildikleri bildirilmiştir (Kutsuwada ve ark, 1996). GluN2A’nın tüm vücuttan silinmesi (*global knockout*) hipokampal nöronlarda aktivitenin azalmasına ve bununla ilişkili olarak öğrenmede gecikmeye neden olmaktadır (Sakimura ve ark, 1995). GluN2B alt ünitesinin silinmesinin de hipokampal nöronlar üzerinden hücre aktivitesi, plastisite ve dendritik *spine* (dendritler üzerindeki dikensi yapılar) yoğunluğunu etkileyip öğrenme sorunları şekillendirdiği bildirilmektedir (Brigman ve ark, 2010). Yapılan farklı bir çalışmada ise GluN1 alt ünitesinin transgenik olarak silinmesinin farelerde solunum yetmezliğine bağlı neonatal ölümlere yol açtığı bildirilmiştir (Forrest ve ark, 1994). Benzer olarak Sprengel ve ark (1998) GluN2B alt ünitesinde bulunan C-terminal zincirinin transgenik olarak hasara uğratılmasının yeni doğan farelerde ölümlerle sonuçlandığı, aynı teknikle GluN2A ve GluN2C’deki bozuklukların farelerde ölümlere neden olmadığı fakat sinaptik plastisite, kavramsal/içeriksel hafıza ve motor koordinasyon gibi önemli fizyolojik proseslerde hasarlar oluşturduğunu tespit etmişlerdir (Sprengel ve ark, 1998).

**2.3. NMDA Reseptörlerinin Enerji ve Glikoz Metabolizması Üzerine Etkileri**

Memeli merkezi sinir sistemi vücut ağırlığını ve vücut yağ miktarını değişken koşullar altında yaşam boyu sabit bir seviyede tutabilmek için kompleks mekanizmalar geliştirmiştir. Merkezi sinir sistemi üzerinden yeme davranışı ve enerji harcaması gibi adaptif mekanizmalar hayatta kalmayı  [kolaylaştırsa](https://www.seslisozluk.net/kolayla%C5%9Ft%C4%B1rmak-nedir-ne-demek/) da bu adaptif sistemlerdeki fonksiyonel kayıplar anoreksiya nevroza, obezite ve diyabet gibi metabolik hastalıklara neden olabilir (Wu ve Palmiter, 2011). Hipotalamus, periferden gelen ve enerji durumu ile ilgili bilgiler sunan sinyallerin (bazı hormonlar, nöronal sinyaller ve peptidler) birleştirilerek enerji homeostazisinin kontrol edildiği ana merkezdir. Özellikle, hipotalamusun arkuat çekirdeğinde anoreksijenik POMC nöronları ve oreksijenik AgRP nöronları metabolizmanın düzenlenmesinde hayati rol oynamaktadırlar (Sasaki ve [Kitamura](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kitamura%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21048357), 2010). Hipotalamik AgRP ve POMC nöronlarına beynin daha üst merkezlerinden çok fazla miktarda uyarıcı ve inhibe edici uyarılar gelir (Pinto ve ark, 2004; Sternson ve ark, 2005; Liu ve ark, 2013). Bu bağlamda, üst merkezlerden gelen ilgili uyarıların bu nöronları etkiledikleri ve enerji dengesinde değişikliklere neden oldukları bildirilmektedir (Pinto ve ark, 2004; Sternson ve ark, 2005; Xu ve ark, 2008; Vong ve ark, 2011; Liu ve ark, 2012; Üner ve ark, 2015).

Lateral hipotalamik alana glutamat veya NMDA reseptör spesifik agonistlerin (kainik asit, AMPA ve NMDA) ya da NMDA reseptör antagonistlerin (D-(-)-2-amino-5 fosfonopentanoik asit (D-AP5) gibi) verilmesi ratların yem tüketimlerinde akut değişikliklere neden olmuştur (Stanley ve ark, 1993a; Stanley ve ark, 1993b). NMDA reseptör antagonistlerin kronik olarak verilmesinin yeme davranışlarında azalmayla birlikte kilo kayıplarına da neden olduğu bildirilmiştir (Stanley ve ark, 1996; Stanley ve ark, 1997). Bu bilgilere ilaveten GluN2A ve GluN2B gibi NMDA reseptör alt tiplerinin de ayrı ayrı metabolik etkileri olabileceği tespit edilmiştir (Khan ve ark, 1999). Ayrıca, paraventriküler hipotalamik çekirdekten arkuat çekirdeğe giden eksitatorik (glutamataterjik) uyarıların iştahı kontrol ettiği, dolayısıyla üst merkezlerden gelen bu uyarıların hipotalamik arkuat çekirdek üzerinden enerji dengesini etkilediği son zamanlarda yeni teknikler ile yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Krashes ve ark, 2014). Cre-lox teknolojisi kullanılarak sadece AgRP nöronlarında GluN1 alt ünitesi olmayan fareler üretilmiş (*AgRP-ires-cre;GluN1f/f*) ve bu farelerin yem tüketimi, vücut yağ kitlesi ve vücut ağırlıklarında azalma, enerji harcamalarında ise artış olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada GluN1’in POMC nöronlarından silinmesinin ise herhangi bir metabolik etkiye neden olmadığı bildirilmiştir (Liu ve ark, 2012). Aynı transgenik teknik (cre-lox) kullanılarak yapılan farklı bir çalışmada, GluN2 alt üniteleri AgRP ve POMC nöronlarından silinerek ilgili metabolik etkiler incelenmiştir. GluN2A alt ünitesinin AgRP veya POMC nöronlarından, GluN2B’nin ise POMC nöronlarından silinmesinin herhangi metabolik etkiye neden olmadığı bildirilmiştir. Ancak, GluN2B alt tipinin AgRP nöronlarından silinmesi GluN1’deki sonuçlara benzer olarak besin alımında, vücut yağ miktarında ve vücut ağırlığında azalmalara neden olmaktadır. GluN1’in aksine GluN2B alt ünitesinin enerji harcamasını etkilemediği tespit edilmiştir (Üner ve ark, 2015). Beyin kökünde bulunan parabrakiyal çekirdekteki (PBN) GluN2B artışının afajiye neden olduğu bildirilmiştir (Wu Q ve ark, 2013). Sonuç olarak, NMDA reseptör alt ünitelerinin enerji dengesi üzerine alt ünite bağımlı özel etkileri bulunmaktadır ve bazı NMDA reseptör alt ünitelerinin enerji homeostazisinin fizyolojik olarak sürdürülebilmesi için gerekli olduğu görülmektedir.

Merkezi sinir sistemi kan glikoz seviyelerinin kontrolünde önemli bir rol oynamaktadır. Ancak bu kontrolün nasıl gerçekleştiği ile ilgili mekanizmalar tam olarak açıklanamamıştır (Plum ve ark, [2006](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3549528/#B82)). Konuyla ilgili olarak bir takım hormon (leptin), reseptör (leptin reseptörleri ve melanokortin-4 reseptörleri) ve transkripsiyon faktörleri (AgRP ve alfa melanosit stimüle edici hormon (α-MSH) gibi pek çok ögenin etkisi olabileceği düşünülmektedir (Coppari ve Bjorbaek, 2012). Kan glikoz seviyeleri karaciğer (hepatik glikoz üretimi), kas ve yağ dokusu (glikoz alımı ve leptin hormonu sentezi) ve pankreas (β hücreleri insülin sentezi) gibi periferal dokuların fizyolojik faaliyetlerinden etkilenir (Levin ve Sherwin, 2011). Bu bağlamda merkezi sinir sistemi ile periferal dokular arasında karmaşık bir ağ olduğu tahmin edilmektedir. Ayrıca bazı periferal dokular ile merkezi sinir sistemi arasında benzerlikler de bulunduğu bildirilmektedir. Örneğin pankreatik β hücreleri nöronlar gibi membran depolarizasyonu ile insülin salgılar ve yapılarında GABA vezikülleri bulunur. Ayrıca, nöronlar ve β hücrelerinde çok fazla ortak gen vardır. Bu bilgilere dayanarak β hücrelerinin evrimsel olarak nöronal bir kökene sahip olduğu ve merkezi sinir sisteminin bir parçası olabileceği şeklinde bildirimler yapılmaktadır. Pankreasın embriyonik gelişimine bakıldığında ise bunu destekleyen bir takım mekanizmaların olduğu görülmektedir. Nörogenin 3 ve nöroD hem beyin hem de pankreas gelişimi için esansiyel olup her iki dokuda da (gelişim döneminde) çok fazla eksprese edilmektedir (Eberhard, 2013). Merkezi sinir sisteminde yoğun olarak üretilen glutamat, pankreas dokusunda da bulunur ve buradaki endokrin hücrelerin işlevini ve hayatta kalabilirliğini modüle eder (Otter ve Lammert, 2016). Bununla birlikte, β hücreleri glutamata oldukça hassasiyet gösterir (Di Cairano ve ark, 2011). Hücre dışı sıvıda glutamatın artışı NMDA reseptörlerini aşırı uyararak hücre ölümüne neden olabilir. Bu fenomene glutamat aracılı eksitotoksisite denir (Hardingham ve Bading, 2010). β hücrelerinde bulunan glutamatın, insülin salınımını artıran mitokondriyon kökenli bir mesajcı olduğu bildirilse de (Maechler ve Wollheim, 1999; Welters ve ark, 2017b) genetik olarak silinmiş ya da farmakolojik olarak inhibe edilmiş NMDA reseptörlerinin pankreatik hücre kültürlerindeki glikoz aracılı insülin sekresyonunda artışa neden olduğu ancak bazal insülin seviyelerini etkilemediği bildirilmiştir. NMDA reseptörlerinin *in vivo* olarak inhibisyonunun insülin sekresyonunu artırarak glikoz toleransında anlamlı iyileşmelere neden olduğu bildirilmiştir. NMDA reseptör inhibisyonu diyabetik durumlarda da denenmiştir ve yüksek glikoz seviyelerinde ve bozulmuş glikoz toleransında anlamlı iyileşmelerin gerçekleştiği bulunmuştur. Diyabetik *db/db* farelere uzun süreli NMDA reseptör antagonisti verilmesinin pankreastaki adacıkların sayılarını ve içindeki insülin miktarı ile α ve β endokrin hücre alanlarını artırdığı bildirilmiştir. NMDA reseptör antagonistlerinin β hücreleri üzerinden insülin sekresyonunu nasıl artırdığı ile ilgili mekanizma şu şekildedir; normal şartlarda NMDA reseptörleri, ATP bağımlı potasyum kanallarını (KATP) aktive ederek β hücrelerden K+ çıkışına neden olur. NMDA reseptör antagonistleri ise K+ çıkışını inhibe etmesi sonucu β hücrelerinin daha uzun süre depolarize (uyarılmış) halde kalmasını sağlar ve bu nedenle β hücrelerinden daha fazla insülin salgılanır. Ayrıca, NMDA reseptör inhibisyonu β hücrelerinde Ca+2 artışına neden olduğu için de insülin salınımını uyarır (Marquard ve ark, 2015). NMDA reseptör inhibisyonu tip-2 diyabetli hastalarda test edilmiş ve benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Ancak, NMDA reseptör inhibisyonunun merkezi sinir sisteminde de olmasının uzun dönem için davranışsal/psikolojik yan etkilere neden olabileceği endişesi bulunmaktadır (Marquard ve ark, 2015; 2016).

NMDA reseptör GluN2B alt tipinin anti-diyabetik etkilerinin olabileceği son zamanlarda yapılan çalışmalarda bildirilmektedir (Üner ve ark, 2015; Üner ve Kim, 2016). GluN2B alt ünitesinin AgRP nöronlarından silinmesi şiddetli diyabetik *ob/ob* farelerde besin alımını ve vücut ağırlığını etkilemezken farelerin hiperglisemilerini tamamen normalleştirmiştir. Ayrıca, GluN2B alt ünitesi üretimi olmayan bu farelerde leptin anti-diyabetik etkilerini daha fazla göstermiştir (Üner ve ark, 2015). Bu bilgiler GluN2B alt tipinin glikoz homeostazisinde önemli olabileceğine işaret etmektedir. Genetik olarak GluN2B silinmesindeki glikoz normalleşmesinin GluN2B inhibe edildiğinde de görülüp görülmeyeceğini tespit etmek için oldukça seçici bir GluN2B antagonisti olan ifenprodil diyabetik *ob/ob* farelerin hipotalamusundaki arkuat çekirdek bölgesine enjekte edilmesinin hiperglisemik *ob/ob* farelerin glikoz seviyelerini tamamen normalleştirdiği bulunmuştur. Ancak bu normalleşmenin besin alımındaki azalmayla da bağlantılı olduğu bildirilmektedir (Üner ve Kim, 2016). Bahsedilen çalışmalardan elde edilen bulgulara göre NMDA reseptör alt ünitelerinin glikoz metabolizması üzerine etkilerini araştıran yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir (Welters ve ark, 2017a).

**3. GEREÇ VE YÖNTEM**

**3.1. Hayvan Materyali**

Çalışma Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu’ndan etik onay alınarak yapıldı (Karar no: 64583101/2017/128). Hayvan materyali olarak 26 adet erişkin (6-8 haftalık), erkek BALB/c fare kullanıldı. Fareler, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi bünyesinde bulunan Tarım Bakanlığı’nın izni ile kurulmuş, sertifikalandırılmış ve standart koşulların (22±2 0C, %60 nem, 12/12 gece-gündüz) sağlandığı deney hayvanları ünitesinden temin edildi ve fare deneyleri bu ünitede gerçekleştirildi. Fareler diyabet oluşturulmadan önce standart fare kafesinde (tip-1 tip fare kafesi) en fazla 4 adet fare olacak şekilde, diyabet oluşturulduktan sonra bireysel olarak barındırıldı ve farelere standart fare yemi ve su *ad libitum* olarak verildi.

**3.2. Tip-1 Diyabet Modellemesi ve Kan Glikoz Seviyelerinin Ölçümü**

Farelerde tip-1 diyabet 150 mg/kg dozda intraperitoneal (IP) streptozotosin (AdinoGen®, katalog no: AG-CN2-0046-G001, CA, ABD) uygulaması ile oluşturuldu. Streptozotosin uygulamasından bir hafta sonra kan glikoz seviyeleri 400 mg/dL’nin üzerinde olan fareler tip-1 diyabetli olarak değerlendirildi (Fujikawa ve ark, 2010; Deeds ve ark, 2011). Diyabet şekillenmeyen farelere aynı dozda streptozotosin (IP) bir kere daha verilip 5 gün sonra tekrar kan glikoz seviyeleri ölçüldü. İkinci streptozotosin uygulamasından sonra da diyabet olmayan fareler çalışmadan çıkarıldı. Kan glikoz seviyeleri kuyruk ucu kesilerek glikometre (Roche®, Accu-chek Performa Nano, Mannheim, Almanya) ile belirlendi. Streptozotosin %0.9’luk steril serum fizyolojik kullanılarak taze şekilde çözündürüldü ve çözündükten sonra en kısa süre içinde farelere enjekte edildi.

**3.3. Deneysel Dizayn ve Ozmotik Mini Pompa İmplantasyonu**

Diyabet oluşturulduktan sonra fareler üç gruba ayrıldı. Bunlardan ilk iki grubu farklı dozlarda (250 ve 500 nM/gün) ifenprodil uygulanmış fareler oluştururken, bir gruptaki farelere %0.9’luk serum fizyolojik uygulandı (negatif kontrol grubu). Ayrıca streptozotosin uygulanmayan bir grup da normal (diyabetli olmayan) kontrol grubu olarak değerlendirildi. Dolayısıyla çalışmayı üç adet diyabetli ve bir adet diyabetli olmayan toplam dört adet grup oluşturdu (Tablo 1).

**Tablo 1.** Gruplar.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Gruplar** | **n** | **Uygulama** |
| Kontrol | 6 | - |
| STZ | 8 | Serum fızyolojik |
| IF250 | 6 | İfenprodil (250 nM/gün) |
| IF500 | 6 | İfenprodil (500 nM/gün) |

STZ: Streptozotosin nM: Nanomolar.

İfenprodil (Toronto Research Chemicals®, katalog no: I258000, Ifenprodil Hemitartrate, Toronto, Kanada) ya da serum fizyolojik firmanın önerileri doğrultusunda ozmotik mini pompalara eklenerek uygulandı. Ozmotik mini pompalar cerrahi operasyon ile deri altına implante edildi. Bu amaçla; *i*) farelere 40 mg/kg ketamin (Alfamine®, Ata Fen Veteriner Malzemeleri Hayvancılık Paz. San. ve Tic. A.Ş., Türkiye) - 10 mg/kg ksilazin (Alfazine®, Ata Fen Veteriner Malzemeleri Hayvancılık Paz. San. ve Tic. A.Ş., Türkiye) dozlarında - kombinasyonu enjekte edilerek (IP) derin anestezi altına alındı. *ii*) İnterskapular bölge traş edildikten sonra strerilizasyonu sağlanıp 1-2 mm’lik bir inzisyon oluşturuldu. Cerrahi makas ile inzisyon bölgesi ve sonraki sırt bölgesindeki deri altı ozmotik mini pompa girecek şekilde genişletildi. *iii*) Ozmotik mini pompa açılan bölgeye yerleştirildikten sonra ipek iplik ile yara bölgesi kapatıldı. *iv*) Operasyon sonrası analjezik olarak 5 mg/kg dozunda deri altı meloksikam uygulandı (Üner ve ark, 2015). Değişik dozlardaki ifenprodil, implante edilen ozmotik mini pompalar ile 14 gün süre ile deri altına salındı. On dört günün sonunda ozmotik mini pompalar ifenprodil salınımını durdurdu.

On dört günlük ifenprodil uygulanması döneminde diyabetik olmayan normal kontrol grubu dahil tüm gruplardaki farelerin günlük kan glikoz seviyeleri, yem tüketimleri ve vücut ağırlık değişimleri belirlendi.

**3.4. Kan Alımı ve Hormon Seviyelerinin Belirlenmesi**

Deney sonunda farelerden izofloran anestezisi altında dekapitasyon yöntemi ile kan alınıp serumları çıkartıldı. Bu amaçla, kanlar alındıktan ve oda ısısında 20 dakika bekletildikten sonra 3000 devirde 15 dakika (4 0C’de) santrifüj edilip serum ependorf tüpe (1.5 ml) aktarıldı. Elde edilen serumlardan enzime bağlı immünosorban yöntemi(ELİSA) ile glukagon [Elabscience®, Mouse GC (Glucagon) ELISA Kit, katalog no: E-EL-M0555, TX, ABD] ve leptin [Elabscience®, Mouse LEP (Leptin) ELISA Kit, katalog no: E-EL-M0039, TX, ABD] hormonlarının seviyeleri belirlendi. ELİSA analizleri ilgili firmaların önerileri doğrultusunda yapıldı.

**3.5. İstatistiksel Analiz**

Elde edilen veriler *Shapiro-Wilk* ve *Levene* testleri ile normal dağılım ve varyansların homojenliği açısından değerlendirildi. Normallik varsayımlarını karşılamayan verilere logaritmik transformasyon uygulandı. Vücut ağırlığı ve kan glikoz seviyeleri için tekrarlı ölçümlerde 2 yönlü varyans analizi (ANOVA) yapıldı. Girişimin etkisi bulunduğunda istatistiksel farkın hangi grup ya da gruplardan kaynaklandığını belirlemek için ilgili istatistiksel programın (IBM SPSS Statistics®, versiyon 22, Chicago, IL, ABD) syntax menüsüne ekstra kodlama yazılarak *post hoc* değerlendirmeler yapıldı. Kümülatif yem tüketimi, leptin ve glukagon hormon seviyeleri tek yönlü varyans analizi ile değerlendirildi. Gruplar arası farklar *post hoc* Duncan testi ile belirlendi. Ölümlerin streptozotosin ve/veya ifenprodil uygulamalarından kaynaklanıp kaynaklanmadığı ki-kare testi ile değerlendirildi. P ≤0.05 anlamlı kabul edildi. Sonuçlar ortalama ± standart hata (SH) şeklinde verildi.

**4. BULGULAR**

Şekil ve tablolardaki STZ+SF, serum fizyolojik (SF) (%0.9’luk NaCI) uygulanan diyabet grubunu (negatif kontrol grubu), STZ+IF250 ve STZ+IF500 ise sırasıyla 250 ve 500 nM/gün ifenprodil uygulanan diyabetli grupları ifade etmektedir. Şekil ve tablolardaki değerler grup ortalamaları ve SH’yi belirtmektedir. Tablo 2, Şekil 5, Şekil 6, Şekil 7 ve Şekil 8 sırasıyla vücut ağırlıkları, kümülatif yem tüketimleri, kan glikoz düzeyleri ile glukagon ve leptin hormon seviyelerini göstermektedir. Deneysel süreçte STZ+SF grubunda 2 adet, STZ+IF250 grubunda 1 adet, STZ+IF500 grubunda ise 2 adet farenin öldüğü belirlendi. Yapılan ki-kare testinde ölümlerin streptozotosin ve/veya ifenprodil uygulamasından kaynaklanmadığı tespit edildi (P=0.395).

Deney süresince vücut ağırlıkları açısından zamanın (P=0.121) önemli olmadığı ancak grup-zaman interaksiyonunun (P=0.004) ve grup (P<0.001) etkisinin önemli olduğu bulundu. Yapılan *post hoc* değerlendirmede diyabet şekillenmeden önce gruplar arası vücut ağırlık farkları önemli değilken diyabet oluşturulduktan sonraki 14 gün boyunca diyabetik olmayan kontrol grubunun vücut ağırlıklarının diğer gruplara göre anlamlı olarak fazla olduğu, ifenprodil uygulamasının ise vücut ağırlığı üzerine etkisinin olmadığı tespit edildi (Tablo 2).

**Tablo 2.** Farelerin vücut ağırlık değişimleri (g).

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Günler** | **Vücut ağırlıkları (±)** | | | | **P değerleri** | | |
| **Kontrol** | **STZ+SF** | **STZ+IF250** | **STZ+IF500** | **Zaman** | **Grup** | **Zaman x Grup** |
| **-7** | 37,8±1,30 | 35,2±1,30 | 37,9±1,43 | 34,5±1,60 | 0.121 | **< 0.001** | **0.004** |
| **0** | 41,7±2,07\* | 30,5±0,54 | 32,6±0,61 | 34,9±0,35 |
| **2** | 42,0±2,23\* | 32,6±1,39 | 33,3±0,34 | 35,1±0,13 |
| **4** | 42,1±2,05\* | 32,5±1,36 | 33,2±0,81 | 33,8±0,29 |
| **6** | 42,4±2,12\* | 32,2±1,36 | 34,7±0,42 | 35,2±0,57 |
| **8** | 42,5±2,05\* | 31,4±1,50 | 34,1±0,56 | 35,1±0,73 |
| **10** | 42,4±,93\* | 30,7±1,64 | 33,3±0,81 | 34,9±0,91 |
| **12** | 41,9±1,77\* | 31,0±1,57 | 32,8±1,09 | 35,1±0,63 |
| **14** | 41,3±1,72\* | 31,3±1,52 | 32,7±1,14 | 35,1±0,71 |

SF: Serum fizyolojik. SH: Standart Hata. STZ: Streptozotosin. IF: İfenprodil.

\*: Diğer tüm gruplara göre istatistiksel olarak anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).

Grupların kümülatif yem tüketimleri değerlendirildiğinde ifeprodil uygulmasının başlangıcından itibaren kontrol grubunun kümülatif yem tüketim değerlerinin diğer gruplara düşük olduğu belirlendi (P<0.05). Ancak, yapılan *post hoc* değerlendirmede ifenprodil uygulamasının vücut ağırlığı sonuçlarına benzer şekilde yem tüketimi üzerine etkisinin olmadığı bulundu (P>0.05) (Şekil 5).

Glikoz seviyelerindeki değişimler analiz edildiğinde zaman (P<0.001), grup (P<0.001) ve zaman-grup (P<0.001) faktörlerinin etkilerinin anlamlı olduğu bulundu. *Post hoc* değerlendirmede diyabetik olmayan kontrol grubunun glikoz seviyeleri diğer gruplara göre deney süresi boyunca beklendiği üzere düşük olduğu bulundu (P<0.05). STZ+IF500 grubunun özellikle 3. günden itibaren glikoz seviyelerindeki azalmalar sadece 12. ve 14. günlerde kontrol ve STZ+SF grubuna göre istatistiksel olarak onaylandı (P<0.05) (Şekil 6). STZ+IF500 grubunun yem tüketim değerleri STZ+SF grubundan farklı olmaması (P>0.05) glikoz azalmalarının dikkat çekici bir şekilde yem tüketimine bağlı olmadığını, azalmanın direkt olarak ifenprodilin glikozu azaltıcı etkisinden kaynaklandığını gösterdi.

Azalan glikoz seviyelerinin hangi hormonal mekanizma vasıtasıyla şekillendiğini tespit etmek için serumda leptin ve glukagon hormon miktarları ölçüldü. Sonuçlar ifenprodil uygulamasının kan leptin seviyelerini etkilemezken (P=0.126, Şekil 8), glukagon hormonunu azalttığını (P=0.008, Şekil 7) gösterdi. Dolayısıyla ifenprodilin kan glikoz seviyeleri üzerine azaltıcı etkilerini glukagon hormonu vasıtasıyla gösterdiği bulundu.

\*\*

\*\*

\*\*

\*\*

\*\*

\*\*

\*\*

\*

\*

\*

\*\*

\*

\*

\*

\*

İfenprodil / SF

**Şekil 5.** Farelerin kümülatif yem tüketimleri.

SF: Serum fizyolojik. STZ: Streptozotosin. IF: İfenprodil. \*: Diğer gruplara göre istatistiksel olarak analamlılığı ifade etmektedir (P<0.05). \*\*: Diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.01).

\*

#

#

#

#

#

#

#

#

\*

İfenprodil / SF

STZ

**Şekil 6.** Farelerin kan glikoz düzeyleri.

SF: Serum fizyolojik. STZ: Streptozotosin. IF: İfenprodil. SF: Serum fizyolojik.

\*: Kontrol ve STZ+SF gruplarına göre istatistiksel anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.05).

#: Diğer gruplara göre istatistiksel anlamlılığı ifade etmektedir (P<0.001).

\*\*

\*

\*

**Şekil 7.** Farelerin serum glukagon seviyeleri.

SF: Serum fizyolojik. STZ: Streptozotosin. IF: İfenprodil. \*: P<0.05). \*\*: P<0.01

ÖD

**Şekil 8.** Farelerin serum leptin seviyeleri.

SF: Serum fizyolojik. STZ: Streptozotosin. IF: İfenprodil. ÖD: Gruplar arası farklar istatistiksel olarak önemli değil (P>0.05).

**5. TARTIŞMA**

Merkezi sinir sistemindeki glutamat aracılı sinaptik geçişin fizyolojik mekanizmaları ve bu mekanizmalar ile ilgili görevleri yaklaşık uzun yıllardan beri çalışılsa da glutamatın ve glutamat reseptörlerinin karmaşık doğasından dolayı konuyla ilgili bilimsel gelişim oldukça yavaş olmuştur. Başlangıçta glutamat ve glutamat reseptörlerinin belirlenmesiyle bu reseptör-ligand varlığının merkezi sinir sistemindeki özellikle uyarıcı sinapslarda görevli olduğu hatta daha sonra NMDA reseptörlerinin sadece uyarıcı sinaplarda bulunduğu keşfedildi. Bundan daha da önemli olarak, NMDA reseptörlerinin uzun dönemde sinaptik plastisite yani sinapsın gelişiminde önemli görevlerinin olduğu belirlendi. Her ne kadar glutamat ve NMDA reseptörleri ilk belirlendiğinde bunların sadece metabolik etkileri olabileceği görüşü oluşsa da (glutamatın Krebs döngüsünde görevli olabilecek bir aminoasit ihtimalinden dolayı) sonradan çalışmaların neredeyse tamamı sinirsel transmisyon ve nörofizyoloji üzerine odaklandı (Watkins ve Jane, 2006). Glutamatın beyinde yüksek konsantrasyonlarda varlığının belirlenmesinden (~ 1930’larda) çok sonra glutamat ve glutamat reseptörlerinin merkezi sinir sistemi üzerinden metabolik etkilerinin olabileceğine işaret eden çalışmalar yapıldı (Stanley ve ark, 1993b; Stanley ve ark, 1996; Khan ve ark, 1999). Ayrıca metabolizmanın kontrolünde ana merkez olarak görev yapan hipotalamusa üst merkezlerden eksitatorik uyarıların geldiği, dolayısyla glutamat ve glutamat reseptörlerinin enerji homeostazisindeki görevleri son zamanlarda çalışılmaya başlandı ve NMDA reseptör alt tiplerine odaklanıldı (Liu ve ark, 2012, 2013; Krashes ve ark, 2014; Üner ve ark, 2015). Bu bağlamda özellikle NMDA reseptörlerinin glikoz metabolizması üzerine etkilerini araştıran çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bununla birlikte transgenik modelleme ile yapılan bir çalışmada NMDA-GluN2B alt tipinin potansiyel anti-diyabetik etkilerinin olabileceği bildirilmiştir (Üner ve ark, 2015). Önceki çalışmalardan elde edilen bu bilgiler ışığında, bu çalışmada tip-1 diyabetik fare modellemesi yapılmış ve oldukça selektif bir GluN2B antagonisti olan ifenprodilin tip-1 diyabetli farelerde anti-diyabetik etkileri araştırılmıştır. Çalışmadan elde edilen başlıca sonuçlar ifenprodilin NMDA-GluN2B alt tipi üzerinden kan glikoz seviyelerini azaltıcı etkileri olabileceğine, bu etkinin enerji girişinden (yem tüketimi) bağımsız olduğuna ve ifenprodil glikozu azaltıcı etkisini glukagon hormonu üzerinden gösterdiğine işaret etmektedir.

NMDA reseptör alt tiplerinin besin alımı ve vücut ağırlığının kontrolünün düzenlenmesinde önemli görevleri bulunmaktadır. NMDA reseptör spesifik glutamat analoglarının ya da NMDA reseptör antagonistlerinin hipotalamusa verilmesinin sırasıyla besin alımını belirgin olarak artırıp (analog etki) azalttığı (antagonistik etki) dolayısıyla enerji girişi ve vücut ağırlığını etkilediği bildirilmiştir (Stanley ve ark, 1993b; Stanley ve ark, 1996). Daha spesifik olarak, ifenprodilin lateral hipotalamusa enjekte edilerek GluN2B’nin bu bölge üzerinden besin alımını azaltıcı etkilerinin olduğu bildirilmiştir (Khan ve ark, 1999). Beyin kökünün parabrakiyal çekirdeğindeki (PBN) GluN2B ekpresyonun da besin alımı üzerinden metabolizmayı etkilediği rapor edilmiştir (Wu Q ve ark, 2013). Enerji girişi ile ilgili bu etkilerin o dönemde beynin hangi nöronları üzerinden olduğu tespit edilememiştir. Daha sonra özellikle transgenik teknikler kullanılarak GluN1 ve GluN2B alt tiplerinin hipotalamusun AgRP nöronları üzerinden enerji metabolizmasını etkilediği bulunmuştur. NMDA reseptör alt tipleri olan GluN1 ve GluN2B’nin AgRP nöronlarından silinmesinin yem tüketimi ve vücut ağırlığını azalttığı ancak bu alt tiplerin hipotalamik POMC nöronları üzerinden enerji metabolizması üzerine etkilerinin olmadığı bildirilmiştir (Liu ve ark, 2012; Üner ve ark, 2015). İlginç bir şekilde GluN2B’nin AgRP nöronlarından silinmesi diyabetli farelerin yem tüketimi ve vücut ağırlıklarını etkilememektedir (Üner ve ark, 2015). Bu çalışmada daha önceki çalışmalara dayanarak güçlü bir NMDA-GluN2B reseptör alt tipi antagonisti olan ifenprodilin tip-1 diyabetli farelere subkutan olarak 14 günlük uygulanmasının yem tüketimi ve vücut ağırlığını azaltacağı beklentisi olmasına rağmen bu etki görülmemiştir. GluN2B antagonistlerinin ya da GluN2B’nin genetik olarak silinmesinin yem tüketimi ve vücut ağırlığını azalttığı daha önce de bahsedildiği üzere açık olarak bilinmektedir. Bununla birlikte GluN2B üzerinden olan bu etkinin normal (diyabetli olmayan) farelerde gerçekleştiği görülmektedir (Khan ve ark, 1999; Üner ve ark, 2015). Bu çalışmadaki farelerin tip-1 diyabetli olması ifenprodilin söz konusu yem tüketimini azaltıcı etkisini baskılamış olabileceğini düşündürmektedir. Bu görüşe uyumlu olarak Üner ve ark (2015) çalışmalarında GluN2B silinmesinin normal farelerde muhtemelen AgRP nöronlarının aktivitelerini düşürerek yem tüketimi ve vücut ağırlığında azalmalara neden olduğunu fakat bu etkinin diyabetli farelerde görülmediğini bildirmektedir. Yem tüketiminin etkilenmemiş olmasının başka bir nedeni tip-1 diyabet durumunda besin alımının başka sistemler/mekanizmalar tarafından güçlü bir şekilde korunuyor olması olabilir. Dolayısıyla tip-1 diyabette ifenprodil ile NMDA-GluN2B alt tipini inhibe ediyor olsa da besin alımını etkilemiyor olabilir. Bu mekanizmalardan bir tanesi insülin-AgRP nöron etkileşimidir. Fizyolojik koşullarda insülinin AgRP nöronlarının aktivitelerini azaltıcı etkisi vardır (Könner ve ark, 2007). Tip-1 diyabette insülin olmamasından dolayı AgRP nöronlarının aktiviteleri çok yüksektir. Bundan dolayı GluN2B inhibisyonu ile sağlanacak muhtemel AgRP nöron aktivitesindeki azalma, süper aktif olan AgRP nöronlarının aktivitelerinde önemli bir değişikliğe neden olmayacaktır. Diğer bir mekanizma ise AgRP nöronlarındaki GluN2B-leptin entegrasyonudur. Normal koşullarda GluN2B leptine antagonist fonksiyon gösterip leptinin etkisini baskılamaya çalışır. Dolayısıyla AgRP nöronlarından GluN2B silindiğinde leptin besin alımı üzerine etkisini daha fazla gösterir (Üner ve ark, 2015) ki bu fenomen tip-1 diyabet durumlarında şekillenmiyor olabilir. Diğer bir neden ise uygulanan ifenprodilin dozu, veriliş yolu ve süresidir. Farklı dozlarda, değişik yollarla (oral uygulama şeklinde) ve daha uzun süreli ifenprodil uygulamasının yem tüketimi üzerine etkilerini inceleyen yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tip-1 diyabet özellikle çocuklarda ve adolesanlarda en yaygın görülen hastalıklardan bir tanesidir (Welters ve ark, 2017a). Sadece Amerika Birleşik Devletleri’nde yaklaşık 3 milyon kişiyi etkileyen bu otoimmun hastalığın insidansı ve prevalansı tüm dünyada giderek artmaktadır (~ %3) (Fujikawa ve ark, 2010; Oral, 2012; Kiess ve ark, 2015). Tip-2 diyabette olduğu gibi tip-1 diyabette de akut ya da uzun dönemde şekillenebilecek diyabetik komplikasyonlardan korunmak için kan glikoz seviyelerinin optimal şekilde kontrol edilmesi gerekmektedir. Günümüze kadar hem tip-1 hem de tip-2 diyabette görülen komplikasyonları tamamen düzeltecek her hangi bir ilaç geliştirilememiştir (Welters ve ark, 2017a). İnsülin ve insülin analoglarının tip-1 diyabetteki yüksek glikoz seviyelerini kontrol etmek için şimdilik en iyi seçenek olarak görülse de insülin kullanımının özellikle uzun dönemdeki olumsuz metabolik etkileri (ektopik yağ birikimi gibi) insüline alternatif tedavi arayışlarına neden olmuştur (Fujikawa ve ark, 2010; Wang ve ark, 2010; Oral, 2012; Garg ve ark, 2013). Bu bağlamda NMDA reseptörlerinin kan glikoz seviyeleri, insülin sekresyonu ve pankreatik beta hücre korunması üzerine son zamanlarda az sayıda da olsa dikkat çeken çalışmalar yapılmıştır (Marquard ve ark, 2015; Üner ve ark, 2015; Marquard ve ark, 2016). Genetik olarak NMDA-GluN1 silinmesi *in vitro* fare ve insan pankreas adacıklarında glikoz ile uyarılmış insülin salınımını artırmaktadır. Benzer etkiler non-selektif bir NMDA reseptör antagonisti olan dekstrofan uygulanarak normal ve *db/db* farelerin glikoz tolerans testlerindeki glikoz piklerinde azalmalar şeklinde gösterilmiştir (Marquard ve ark, 2015). Ayrıca, dekstrofan tip-2 diyabetli insanlarda da denenmiş ve glikoz toleransı ile insülin sekresyonunda önemli iyileşmelere neden olduğu bildirilmiştir (Marquard ve ark, 2016). Bununla birlikte NMDA reseptörlerinin non-selektif olarak inhibe edilmesi ciddi davranışsal problemlere neden olabileceğinden (Welters ve ark, 2017b) NMDA reseptör inhibisyonunun alt tip spesifik olarak yapılmasının söz konusu yan etkilerin giderilmesi ya da azaltılması açısından önemli olabileceği düşünülmektedir. Diğer önemli bir NMDA reseptör alt tipi olan GluN2B’nin de şiddetli diyabetik farelerin AgRP nöronlarından genetik olarak silinmesinin bu farelerdeki yüksek glikoz seviyelerini tamamen düzelttiği bildirilmiştir (Üner ve ark, 2015). Bu bilgiler ışığında bu çalışmada da GluN2B alt tipi hedef alınmış ve diğer alt tiplere göre GluN2B’ye yaklaşık 400 kat (Williams, 1993) daha fazla affinite gösteren bir GluN2B antagonisti olan ifenprodilin tip-1 diyabetli farelerin kan glikoz seviyelerini nasıl etkilediği değerlendirilmiştir. İfenprodil ile 14 gün boyunca GluN2B inhibisyonunun tip-1 diyabetli farelerin yüksek kan glikoz seviyelerinde tam bir normalleşmeye neden olmamakla birlikte özellikle onuncu günden sonra anlamlı azalmalara neden olduğu bulundu. İfenprodil, glikozu azaltıcı etkisini gösterirken pek çok farklı mekanizmadan bir ya da birkaçını kullanmış olabilir. Bunlardan en önemlilerinden bir tanesi glikoz miktarları üzerine etkileri olan periferal hormon seviyeleridir ki bu çalışmada ifenprodilin glukagon seviyelerini etkileyerek glikoz seviyelerini değiştirdiği belirlendi. Bu bulgu mekanizmanın bir bölümünün aydınlatılması açısından oldukça önemlidir. Tip-1 diyabetteki artan glikoz seviyelerinin insülin yokluğundan kaynaklandığı bilinse de son zamanlarda yapılan çalışmalarda glukagon seviyelerindeki artışların da önemli olduğu bildirilmektedir (Fisher ve ark, 1996; Ramnanan ve ark, 2011). Tip-1 diyabette şekillenen glukagon seviyelerindeki yükselmelerin glikozun ve/veya insülinin glukagonu baskılama kabiliyetinin ortadan kaybolmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (Unger ve Orci, 2010). Bu çalışmadaki sonuçlar değerlendirildiğinde ifenprodil uygulaması her iki grupta da glukagon seviyelerini tamamen normalleştirmesine rağmen kan glikoz seviyelerinde kısmi bir azalma olduğu görülmektedir. Bu durum insülin eksikliğinde glukagonun tam olarak fonksiyon gösterememesinden kaynaklanmaktadır (Brown ve ark, 2008; Siafarikas ve ark, 2012; Sherr ve ark, 2013; Holst ve ark, 2017; Liu ve ark, 2019). Dolayısıyla ifenprodil uygulamasının bir sonucu olan glukagon seviyelerindeki azalmaların tip-1 diyabet nedeniyle insülin yokluğuna bağlı olarak glukagonun kan glikoz seviyeleri üzerine olan hassasiyetinin azalması ya da kaybolmasından dolayı normalleşen glukagon seviyeleri yüksek kan glikoz seviyelerini normalleştirmede yeteri kadar başarılı olamamıştır. Diğer yandan ifenprodil pankreastaki alfa hücrelerini etkileyip buradan glukagon sekresyonunu azaltmış olabileceği diğer bir neden gibi düşünülse de bu mekanizmayı açıklayacak veri ve daha önce yapılan bir çalışma bulunmamaktadır. Glikoz seviyeleri üzerine etkili olan bir başka hormon leptin hormonudur. Bu çalışmadaki veriler ifenprodilin leptin hormonu üzerinden etkisini göstermediğine işaret etmektedir. Bir GluN2B antagonisti olarak ifenprodil glikozu azaltıcı etkisini AgRP nöronlarındaki GluN2B üzerinden göstermiş olabilir. Bu etkinin şu şekilde olması beklenmektedir; GluN2B’nin inhibisyonu AgRP nöronlarının aktivitelerinde azalmaya neden olacaktır. Azalmış AgRP nöron aktivitesi nöropeptit ya da nörotransmiter salınımını azaltarak merkezi sinir sistemindeki melanokortin reseptörleri üzerinden periferal mekanizmaları da kullanarak glikoz seviyelerinde azalmaya neden olması muhtemeldir (Üner ve ark, 2015). Ancak bu mekanizmada işe karışan merkezi sinir sistemi ile periferal yolların tam olarak hangileri olduğu aydınlatılamamıştır (Goncalves ve ark, 2014). Hepatik glikoz üretimi, kas ve yağ hücresine glikoz alımı, beta hücre yenilenmesine bağlı insülin sekresyonu gibi kan glikoz seviyelerini etkileyebilecek diğer mekanizmalar olsa da bu çalışmadaki veriler bu mekanizmaları açıklamak için yeterli değildir. Anti-diyabetik etkinin tam olarak görülmemesinin bir başka nedeninin ise ifenprodilin dozu, veriliş yolu ve süresi ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Aynı (500 nM) ya da daha yüksek dozların daha uzun süreli oral ya da deri altı uygulamalar şeklinde verilmesi ile ifenprodilin glikozu azaltıcı etkisini daha belirgin olarak göstereceği düşünülmektedir.

**6. SONUÇ VE ÖNERİLER**

Çalışmadan elde edilen verilere göre, ifenprodilin potansiyel anti-diyabetik etkilerinin olabileceği ve bu etkileri glukagon hormonu üzerinden gösterdiği ancak çalışmadaki doz, veriliş yolu ve süresi değerlendirildiğinde tam bir anti-diyabetik etkinin şekillenmediği, bununla birlikte ifenprodilin farklı dozlarda daha uzun süreli uygulanmasının tip-1 diyabette şekillenen hiperglisemiyi düzeltici etkisini değerlendirecek yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu öngörülmektedir. Glikoz seviyeleri üzerine olan diğer önemli periferal mekanizmaların da (hepatik glikoz üretimi, glikoz alımı ve insülin sekresyonu gibi) yeni çalışmalarda ele alınması ifenprodil aracılı anti-diyabetik etkinin mekanizmasının bütünüyle aydınlatılması açısından önem arz etmektedir.

**KAYNAKLAR**

**Al-Hallaq RA, Conrads TP, Veenstra TD, Wenthold RJ.** NMDA di-heteromeric receptor populations and associated proteins in rat hippocampus. *The Journal of Neuroscience* 2007, 27(31), 8334-8343.

**American Diabetes Association.** Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2019, 4, S13-S28.

**Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G.** Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature* 2010, 464(7293), 1293-1300.

**Brigman JL, Wright T, Talani G, Prasad-Mulcare S, Jinde S, Seabold GK, Mathur P, Davis MI, Bock R, Gustin RM, Colbran RJ, Alvarez VA, Nakazawa K, Delpire E, Lovinger DM, Holmes A.** Loss of GluN2B-containing NMDA receptors in CA1 hippocampus and cortex impairs long-term depression, reduces dendritic spine density, and disrupts learning. *The Journal of Neuroscience* 2010, 30(13), 4590-4600.

**Brim BL, Haskelld R, Awedikiane R, Ellinwoode NM, Jina L, Kumarf A, Fosterf TC, Magnussona K.** Memory in aged mice is rescued by enhanced expression of the GluN2B subunit of the NMDA receptor. *Behavioural Brain Research* 2013, 238, 211.

**Brown RJ, Sınaii N, Rother KI.** Too much glucagon, too little insülin. *Diabetes Care* 2008, 31, 1403-1404.

**Butt AM, Fern RF, Matute C.** Neurotransmitter signaling in white matter. *Glia* 2014, 62, 1762-1779.

**Cabrera SM, Chen YG, Hagopian WA, Hessner MJ.** Blood-based signatures in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2016, 59(3), 414-425.

**Cheriyan J, Mezes C, Zhou N, Balsara RD, Castellino FJ.** Heteromerization of ligand binding domains of n‑methyl‑d‑aspartate receptor requires both coagonists, l‑glutamate and glycine. *Biochemistry* 2015, 54, 787-794.

**Collingridge GL, Olsen RW, Peters J, Spedding M.** A nomenclature for ligand-gated ion channels. *Neuropharmacology* 2009, 56, 2-5.

**Coppari R, Bjørbæk C.** Leptin revisited: its mechanism of action and potential for treating diabetes. *Nature Reviews Drug Discovery* 2012, 11(9), 692-708.

**Cull-Candy S, Brickley S, Farrant M.** NMDA receptor subunits: diversity, development and disease. *Current Opinion in Neurobiology* 2001, 11, 327-335.

**Cull-Candy SG and Leszkiewicz DN.** Role of distinct NMDA receptor subtypes at central synapses. *Science’s STKE* 2004, 255, re16.

**Dayan CM, Korah M, Tatovic D, Bundy BN, Herold KC.** Changing the landscape for type 1 diabetes: the first step to prevention. *Lancet* 2019, doi: 10.1016/S0140-6736(19)32127-0.

**Deeds MC, Anderson JM, Armstrong AS, Gastineau DA, Hiddinga HJ, Jahangir A, Eberhardt NL, Kudva YC.** Single dose streptozotocin induced diabetes: considerations for study design in islet transplantation models. *Laboratory Animals* 2011, 45(3), 131-140.

**Di Cairano ES, Davalli AM, Perego L, Sala S, Franca Sacchi V, La Rosa S, Finzi G, Placidi C, Capella C, Conti P, Centonze VE, Casiraghi F, Bertuzzi F, Folli F, Perego C.** The glial glutamate transporter 1 (GLT1) is expressed by pancreatic β-cells and prevents glutamate-induced β-cell death. *The Journal of Biological Chemistry* 2011, 286(16), 14007-14018.

**Dore K, Stein IS, Brock JA, Castillo PE, Zito K, XP. Sjöström PJ.** Unconventional NMDA receptor signaling. *The Journal of Neuroscience* 2017, 37(45), 10800-10807.

**Durazzo M, Ferro A, Gruden G.** Gastrointestinal microbiota and type 1 diabetes mellitus: the state of art. *Journal of Clinical Medicine* 2019, 8(11), pii: E1843.

**Eberhard D.** Neuron and beta-cell evolution: learning about neurons is learning about beta-cells. *Bioessays* 2013, 35, 584.

**Fisher SJ, Lekas MC, McCall RH, Shi ZQ, Giacca A, Vranic M.** Determinants of glucose turnover in the pathophysiology of diabetes: an in vivo analysis in diabetic dogs. *Diabetes & Metabolism* 1996, 22, 111-121.

**Forrest D, Yuzaki M, Soares HD, Ng L, Luk DC, Sheng M, Stewart CL, Morgan JI, Connor JA, Curran T.** Targeted disruption of NMDA receptor 1 gene abolishes NMDA response and results in neonatal death. *Neuron* 1994, 13, 325-338.

**Fujikawa T, Chuang JC, Sakata I, Ramadori G, Coppari R.** Leptin therapy improves insulin-deficient type 1 diabetes by CNS-dependent mechanisms in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2010, 107(40), 17391-17396.

**Gale EAM.** The rise of childhood type 1 diabetes in the 20th century. *Perspectives in Diabetes 2002*, 51, 3353-3361.

**Garg SK, Michels AW, Shah VN.** Use of non-insulin therapies for type 1 diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2013, 15(11), 901-908.

**Goncalves GH, Li W, Garcia AV, Figueiredo MS, Bjørbæk C.** Hypothalamic agouti-related peptide neurons and the central melanocortin system are crucial mediators of leptin's antidiabetic actions. *Cell Reports* 2014, 7(4), 1093-103.

**Gray JA, Shi Y, Usui H, During MJ, Sakimura K, Nicoll RA.** Distinct modes of AMPA receptor suppression at developing synapses by GluN2A and GluN2B: single-cell NMDA receptor subunit deletion in vivo. *Neuron* 2011, 71, 1085-1101.

**Haberny KA, Paule MG, Scallet AC, Sistare FD, Lester DS, Hanig JP, Slikker W Jr.** Ontogeny of the n-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor system and susceptibility to neurotoxicity. *Toxicologıcal Sciences* 2002, 68, 9-17.

**Hardingham GE, Bading H.** Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signalling: implications for neurodegenerative disorders. *Nature Reviews Neuroscience* 2010, 11(10), 682-696.

**Hayashi T.** Effects of sodium glutamate on the nervous system. *Keio Journal of Medicine* 1954, 3(4), 183-192.

**Hollamann M, O'Shea-Greenfield A, Rogers SW, Heinemann S.** Cloning by functional expression of a member of the glutamate receptor family. *Nature* 1989, 342(6250), 643-648.

**Holst JJ, Holland W, Gromada J, Lee Y, Unger RH, Yan H, Sloop KW, Kieffer TJ, Damond N, Herrera PL.** Insulin and glucagon: partners for life. *Endocrinology* 2017, 158, 696-701.

**lacobucci GJ, Popescu GK.** NMDA receptors: linking physiological output to biophysical operation. *Nature Reviews Neuroscience* 2017, 18(4), 236-249.

**Jacobs S, Wei W, Wang D, Tsien JZ.** Importance of the GluN2B carboxy-terminal domain for enhancement of social memories. *Learning & Memory* 2015, 22, 401-410.

**Jacobs SA, Tsien JZ.** Overexpression of the NR2A subunit in the forebrain impairs long-term social recognition and non-social olfactory memory. *Genes, Brain and Behavior* 2014, 13, 376-384.

**Karakas E, Furukawa H.** Crystal structure of a heterotetrameric NMDA receptor ion channel. *Science* 2014, 344(6187), 992-997.

**Khan AM, Curras MC, Dao J, Jamal FA, Turkowskı CA, Goel RK, Gillard ER, Wolfsohn SD, Stanley BG.** Lateral hypothalamic NMDA receptor subunits NR2A and/or NR2B mediate eating: immunochemical/behavioral evidence. *American Journal of Physiology* 1999, 276(3), R880-891.

**Kiess W, Gorski T, Penke M, Klamt S, Kapellen TM.** Diabetes mellitus in children and adolescents –a global epidemic which has become neglected. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2015, 28(3-4), 247-250.

**Kishimoto Y, Kawahara S, Kirino Y, Kadotani H, Nakamura Y, Ikeda M, Yoshioka T.** Conditioned eyeblink response is impaired in mutant mice lacking NMDA receptor subunit NR2A. *NeuroReport* 1997, 8, 3717-3721.

**Könner AC, Janoschek R, Plum L, Jordan SD, Rother E, Ma X, Xu C, Enriori P, Hampel B, Barsh GS, Kahn CR, Cowley MA, Ashcroft FM, Brüning JC.** Insulin action in AGRP-expressing neurons ıs required for suppression of hepatic glucose production. *Cell Metabolism* 2007, 5, 438-449.

**Krashes MJ, Shah BP, Madara JC, Olson DP, Strochlic DE, Garfield AS, Vong L, Pei H, Watabe-Uchida M, Uchida N, Liberles SD, Lowell BB.** An excitatory paraventricular nucleus to AgRP neuron circuit that drives hunger. *Nature* 2014, 507(7491), 238-242.

**Kumar J, Schuck P, Mayer ML.** Structure and assembly mechanism for heteromeric kainate receptors. *Neuron* 2011, 71(2), 319-331.

**Kutsuwada T, Sakimura K, Manabe T, Takayama C, Katakura N, Kushiya E, Natsume R, Watanabe M, Inoue Y, Yagi T, Aizawa S, Arakawa M, Takahashi T, Nakamura Y, Mori H, Mishina M.** Impairment of suckling response, trigeminal neuronal pattern formation, and hippocampal LTD in NMDA receptor epsilon 2 subunit mutant mice. *Neuron* 1996, 16(2), 333-344.

**Lee CH, Lü W, Jennifer Carlisle Michel JC, Goehring A, Du J, Song X, Gouaux E.** NMDA receptor structures reveal subunit arrangement and pore architecture. *Nature* 2014, 511(7508), 191-197.

**Levin BE, Sherwin RS.** Peripheral glucose homeostasis: does brain insulin matter? *The Journal of Clinical Investigation* 2011, 121(9), 3392-3395.

**Liu J, Chang L, Song Y, Li H, Wu Y.** The role of NMDA receptors in alzheimer’s disease. *Frontiers in Neuroscience* 2019, 13, 43.

**Liu T, Kong D, Shah BP, Ye C, Koda S, Saunders A, Ding JB, Yang Z, Sabatini BL, Lowell BB.** Fasting activation of AgRP neurons requires NMDA receptors and involves spinogenesis and increased excitatory tone. *Neuron* 2012, 73(3), 511-522.

**Liu T, Wang Q, Berglund ED, Tong Q.** Action of neurotransmitter: a key to unlock the AgRP neuron feeding circuit. *Frontiers in Neuroscience* 2013, 6, 200.

**Liu W, Kin T, Ho S, Dorrell C, Campbell SR, Luo P, Chen X.** Abnormal regulation of glucagon secretion by human islet alpha cells in the absence of beta cells. *EBioMedicine* 2019, 50, 306-316.

**Lüscher C, Malenka RC.** NMDA receptor-dependent long-term potentiation and long-term depression (LTP/LTD). *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 2012, 4.

**Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ.** Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinology & Metabolism Clinics of North America* 2010, 39, 481-497.

**Maechler P, Wollheim CB.** Mitochondrial glutamate acts as a messenger in glucose-induced insulin exocytosis. *Nature* 1999, 402(9), 685-689.

**Marquard J, Otter S, Welters A, Stirban A, Fischer A, Eglinger J, Herebian D, Kletke O, Klemen MS, Stožer A, Wnendt S, Piemonti L, Köhler M, Ferrer J, Thorens B, Schliess F, Rupnik MS, Heise T, Berggren PO, Klöcker N, Meissner T, Mayatepek E, Eberhard D, Kragl M, Lammert E.** Characterization of pancreatic NMDA receptors as possible drug targets for diabetes treatment. *Nature Medicine* 2015, 21(4), 363-372.

**Marquard J, Stirban A, Schliess F, Sievers F, Welters A, Otter S, Fischer A, Wnendt S, Meissner T, Heise T, Lammert E.** Effects of dextromethorphan as add-on to sitagliptin on blood glucose and serum insulin concentrations in individuals with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled, double-blinded, multiple crossover, single-dose clinical trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2016, 18(1), 100-103.

**Mayer ML, Westbrook GL, Guthrie PB.** Voltage-dependent block by Mg2+ of NMDA responses in spinal cord neurones. *Nature* 1984, 309(5965), 261-263.

**McAllister AK.** Dynamic aspects of synapse formation. *Annual Review of Neuroscience* 2007, 30, 425-450.

**Olsen RW, Sieghart W.** International union of pharmacology. LXX. subtypes of γ aminobutyric acida receptors: classification on the basis of subunit composition, pharmacology, and function. update. *Pharmacological Reviews* 2008, 60(3), 243-260.

**Onkamo P, Väänänen S, Karvonen M, Tuomilehto J.** Worldwide increase in incidence of type I diabetes-the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia* 1999, 42, 1395-1403.

**Oral EA.** Leptin for type 1 diabetes: coming onto stage to be (or not?). *Pediatric Diabetes* 2012, 13, 68-73.

**Otter S, Lammert E.** Exciting times for pancreatic islets: glutamate signaling in endocrine cells. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2016, 27(3), 177-188.

**Ozawa S, Kamiya H, Tsuzuki K.** Glutamate receptors in the mammalian central nervous system. *Progress in Neurobiology* 1998, 54, 581-618.

**Paoletti P, Bellone C, Zhou Q.** NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. *Nature Reviews Neuroscience* 2013, 14, 383-400.

**Patterson CC, Gyürüs E, Rosenbauer J, Cinek O, Neu A, Schober E, Parslow RC, Joner G, Svensson J, Castell C.** Trends in childhood type 1 diabetes incidence in europe during 1989–2008: evidence of non-uniformity over time in rates of increase. *Diabetologia* 2012, 55, 2142-2147.

**Pinto S, Roseberry AG, Liu H, Diano S, Shanabrough M, Cai X, Friedman JM, Horvath TL.** Rapid rewiring of arcuate nucleus feeding circuits by leptin. *Science* 2004, 304(5667), 110-115.

**Plum L, Belgardt BF, Brüning JC.** Central insulin action in energy and glucose homeostasis. *The Journal of Clinical Investigation* 2006, 116, 1761-1766.

**Ramnanan CJ, Edgerton DS, Kraft G, Cherrington AD.** Physiologic action of glucagon on liver glucose metabolism. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2011, 13, 118-125.

**Rauner C, Kohr G.** Triheteromeric NR1/NR2A/NR2B receptors constitute the major Nmethyl- Daspartate receptor population in adult hippocampal synapses. *The Journal of Biological Chemistry* 2011, 286(9), 7558-7566.

**Regnell SE, Lernmark Å.** Early prediction of autoimmune (type 1) diabetes. *Diabetologia* 2017, 60, 1370-1381.

**Reiner A, Levitz J.** Glutamatergic signaling in the central nervous system: ionotropic and metabotropic receptors in concert. *Neuron* 2018, 98(6), 1080-1098.

**Sakimura K, Kutsuwada T, Ito I, Manabe T, Takayama C, Kushiya E, Yagi T, Aizawa S, Inoue Y, Sugiyama H, Mishina M.** Reduced hippocampal LTP and spatial learning in mice lacking NMDA receptor epsilon 1 subunit. *Nature* 1995, 373(6510), 151-155.

**Sanz-Clemente A, Nicoll RA, Roche KW.** Diversity in NMDA receptor composition: many regulators, many consequences. *Neuroscientist* 2013, 19(1), 62-75.

**Sasaki T, Kinoshita Y, Matsui S, Kakuta S, Yokota-Hashimoto H, Kinoshita K, Iwasaki Y, Kinoshita T, Yada T, Amano N, Kitamura T.** N-methyl-d-aspartate receptor coagonist d-serine suppresses intake of highpreference food. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2015, 309, R561-R575.

**Sasaki T, Kitamura T.** Roles of FoxO1 and Sirt1 in the central regulation of food intake. *Endocrine Journal* 2010, 57(11), 939-946.

**Shepherd JD, Huganir RL.** The cell biology of synaptic plasticity: AMPA receptor trafficking. *The Annual Review of Cell and Developmental Biology* 2007, 23, 613-643.

**Sherr J, Xing D, Ruedy KJ, Beck RW, Kollman C, Buckingham B, White NH, Fox L, Tsalikian E, Weinzimer S, Arbelaez AM, Tamborlane WV.** Lack of association between residual insulin production and glucagon response to hypoglycemia in youth with short duration of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013, 36, 1470-1476.

**Siafarikas A, Johnston RJ, Bulsara MK, O’leary P, Jones TW, Davıs EA.** Early loss of the glucagon response to hypoglycemia in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2012, 35, 1757-1762.

**Silver RA, Farrant M.** Neurotransmitter-gated Channels In Dendrites. In: Dendrites, Stuart G, Spruston N, Hausser M (Eds.), New York: Oxford University Press 1999, p. 114e38.

**Soltesz G, Patterson CC, Dahlquist G.** EURODIAB study group worldwide childhood type 1 diabetes incidence–what can we learn from epidemiology? *Pediatric Diabetes* 2007, 8, 6-14.

**Sprengel R, Suchanek B, Amico C, Brusa R, Burnashev N, Rozov A, Hvalby O, Jensen V, Paulsen O, Andersen P, Kim JJ, Thompson RF, Sun W, Webster LC, Grant SG, Eilers J, Konnerth A, Li J, McNamara JO, Seeburg PH.** Importance of the intracellular domain of NR2 subunits for NMDA receptor function in vivo. *Cell* 1998, 92(2), 279-289.

**Stanley BG, Ha LH, Spears LC, Dee MG.** Lateral hypothalamic injections of glutamate, kainic acid, d, l-alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole propionic acid or n-methyl-d-aspartic acid rapidly elicit intense transient eating in rats. *Brain Research* 1993a, 613(1), 88-95.

**Stanley BG, Willett III VL, Donias HW, Ha LH, Spears LC.** The lateral hypothalamus: a primary site mediating excitatory amino acid-elicited eating. *Brain Research* 1993b, 630, 41-49.

**Stanley BG, Willett III VL, Donias HW, Dee II MG, Duva MA.** Lateral hypothalamic NMDA receptors and glutamate as physiological mediators of eating and weight control. *American Journal of Physiology* 1996, 270(2 Pt 2), R443-449.

**Stanley BG, Butterfield BS, Grewal RS.** NMDA receptor coagonist glycine site: evidence for a role in lateral hypothalamic stimulation of feeding. *American Journal of Physiology* 1997, 273(2 Pt 2), R790-796.

**Sternson SM, Shepherd GM, Friedman JM.** Topographic mapping of VMH → arcuate nucleus microcircuits and their reorganization by fasting. *Nature Neuroscience* 2005, 8(10), 1356-1363.

**Südhof TC.** Neurotransmitter Release. In: Pharmacology of Neurotransmitter Release. Südhof TC, Starke K (Eds.), Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2008, p, 1-21.

**Tajima N, Karakas E, Grant T, Simorowski N, Diaz-Avalos R, Grigorieff N, Furukawa H.** Activation of NMDA receptors and the mechanism of inhibition by ifenprodil. *Nature* 2016, 534(7605), 63-68.

**Tovar KR, Westbrook GL.** The incorporation of NMDA receptors with a distinct subunit composition at nascent hippocampal synapses in vitro. *The Journal of Neuroscience* 1999, 19(10), 4180-4188.

**Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, Menniti FS, Vance KM, Ogden KK, Hansen KB, Yuan H, Myers SJ, Dingledine R.** Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacological Reviews* 2010, 62(3), 405-496.

**Twomey EC, Sobolevsky AI.** Structural mechanisms of gating in ionotropic glutamate receptors. *Biochemistry* 2018, 57, 267-276.

**Unger RH, Orci L.** Paracrinology of islets and the paracrinopathy of diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2010, 107, 16009-16012.

**Üner A, Gonçalves GH, Li W, Porceban M, Caron N, Schönke M, Delpire E, Sakimura K, Bjørbæk C.** The role of GluN2A and GluN2B NMDA receptor subunits in AgRP and POMC neurons on body weight and glucose homeostasis. *Molecular Metabolism* 2015, 4(10), 678-691.

**Üner A, Kim YB.** Selektif NMDA-GluN2B reseptör antagonisti olan ifenprodilin obezite ve diyabete karşı etkileri. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 42. Ulusal Fizyoloji Kongresi, 5-8 Eylül 2016, Düzce.

**Vong L, Ye C, Yang Z, Choi B, Chua S JR, Lowell BB.** Leptin action on GABAergic neurons prevents obesity and reduces inhibitory tone to POMC neurons. *Neuron* 2011, 71(1), 142-154.

**Wang M, Chen L, Clark GO, Lee Y, Stevens RD, Ilkayeva OR, Wenner BR, Bain JR, Charron MJ, Newgard CB, Unger RH.** Leptin therapy in insulin-deficient type I diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2010, 107(11), 4813-4819.

**Watkins JC, Jane DE.** The glutamate story. *British Journal of Pharmacology* 2006, 147 (Suppl 1), 100-108.

**Welters A, Klüppel C, Mrugala J, Wörmeyer L, Meissner T, Mayatepek E, Heiss C, Eberhard D, Lammert E.** NMDAR antagonists for the treatment of diabetes mellitus-current status and future directions. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2017a, 19(Suppl 1), 95-106.

**Welters A, Lammert E, Mayatepek E, Meissner T.** Need for better diabetes treatment: the therapeutic potential of NMDA receptor antagonists. *Klinische Pädiatrie* 2017b, 229(1), 14-20.

**Williams K.** Ifenprodil discriminates subtypes of the n-methyl-d-aspartate receptor: selectivity and mechanisms at recombinant heteromeric receptors. *Molecular Pharmacology* 1993, 44, 851-859.

**Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA.** Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: a consensus statement from the american diabetes association. *Diabetes Care* 2006, 29, 1150-1159.

**Wong RO, Ghosh A.** Activity-dependent regulation of dendritic growth and patterning. *Nature Reviews Neuroscience* 2002, 3(10), 803-812.

**Wu Q, Zheng R, Srisai D, McKnight GS, Palmiter RD.** NR2B subunit of the NMDA glutamate receptor regulates appetite in the parabrachial nucleus. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2013, 110(36), 14765-14770.

**Wu Q, Palmiter RD.** GABAergic signaling by AgRP neurons prevents anorexia via a melanocortin-independent mechanism. *European Journal of Pharmacology* 2011, 660(1), 21-27.

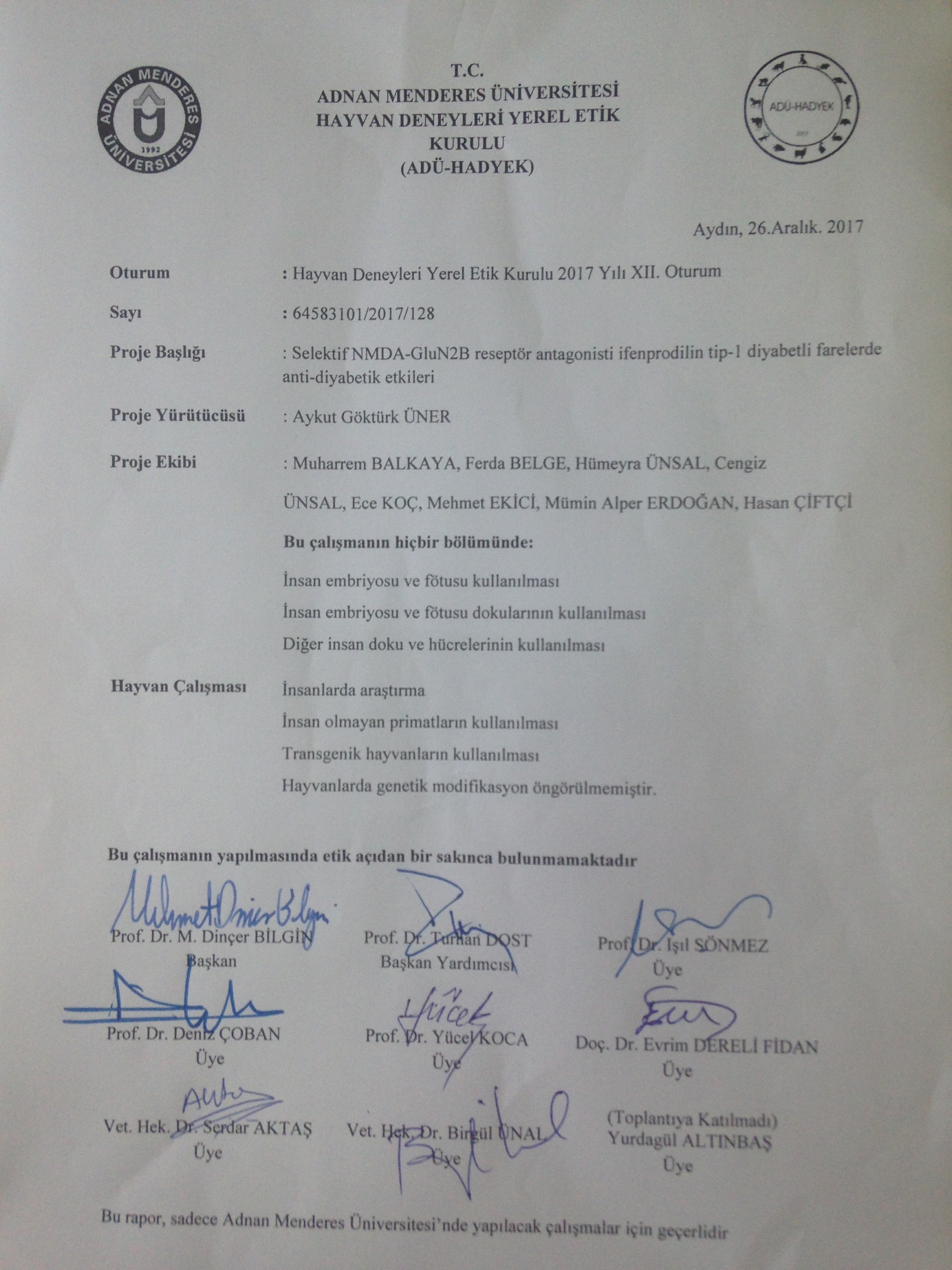
**Wyllie DJA, Livesey MR, Hardingham GE.** Influence of GluN2 subunit identity on NMDA receptor function. *Neuropharmacology* 2013, 74, 4-17.

**Xu Y, Jones JE, Kohno D, Williams KW, Lee CE, Choi MJ, Anderson JG, Heisler LK, Zigman JM, Lowell BB, Elmquist JK.** 5-HT2CRs expressed by pro-opiomelanocortin neurons regulate energy homeostasis. *Neuron* 2008, 60(4), 582-589.

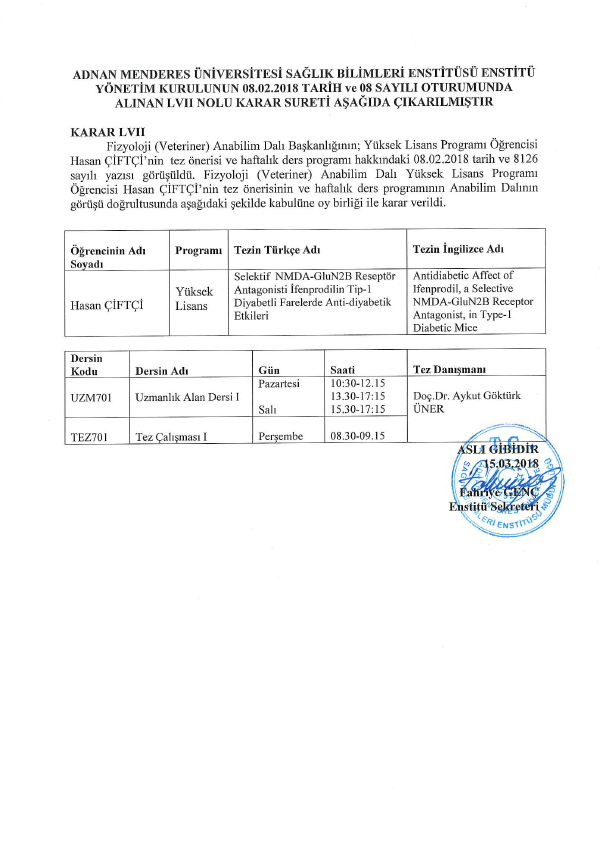
**Yoon JW, Jun HS.** Autoimmune destruction of pancreatic beta cells. *American Journal of Therapeutics* 2005, 12(6), 580-591.

**EKLER**

**Ek 1**

****

**Ek 2**

****

**ÖZGEÇMİŞ**

|  |  |
| --- | --- |
| **Soyadı, Adı** | : ÇİFTÇİ Hasan |
| **Uyruk** . | : T.C. |
| **Doğum yeri ve tarihi** | : Ömerli / 20.02.1987 |
| **E-mail** | : [hasan.ciftci@](mailto:hasan.ciftci@)hotmail.co.uk |
| **Yabancı Dil** | : İngilizce |

**EĞİTİM**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Derece** | **Kurum** | **Mezuniyet tarihi** |
| Y. Lisans | Adnan Menderes Üniversitesi | Devam ediyor |
| Lisans | Şifa Üniversitesi | 2015 |

**İŞ DENEYİMİ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Yıl** | **Yer/Kurum** | **Ünvan** |
| 2007-Halen | İzmir İl Sağlık Müd./  Sağlık Bakanlığı | Acil Tıp Teknisyeni |
|  |  |  |