



## Diyabetik Nöropatili Hastaların Nöropatik Ağrı ve Depresyon Tedavisinde, Antidepresan ve Antiepileptik Kullanımı: Bir Karşılaştırma Çalışması

Yıldız Değirmenci\*, Hulusi Keçeci\*\*, Handan Işın Özışık Karaman\*

\* Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Çanakkale

\*\* Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Düzce

**Amaç:** Bu çalışmada, diyabetik nöropati (DN) hastalarında antidepresan olan amitriptilin ve venlafaksin SR ile antiepileptik olan lamotrijin ve okskarbazepinin ağrı ve depresyon üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Diyabetik nöropati tanısı konmuş hastalara nöropatik ağrı değerlendirilmesine yönelik vizüel analog skala (VAS) ve Short-McGill ağrı anketi (SMAA) ile birlikte depresyon değerlendirmesinde kullanılan Beck Depresyon Envanteri (BDE) uygulanmasını takiben, rastgele ve randomize bir şekilde lamotrijin (2x50 mg/gün), okskarbazepin (2x300 mg/gün), amitriptilin (25 mg/gün) ve venlafaksin SR (75 mg/gün) tedavi rejimlerinden biri başlanmıştır. Hastalar 15 günlük aralarla toplam 6 kez kontrole çağrılmış ve her kontrolde VAS skorları ölçülmüştür. 6. ve son kontrolde ise VAS'a ek olarak SMAA ve BDE skorları ölçülmüştür.

**Bulgular:** Tüm gruplarda, tedavi öncesi ve tedavi sonrası son BDE ve SMAA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Başlangıç VAS skorları benzer olan tüm tedavi gruplarında, 15. ve 30. ve 90. günlerde yapılan değerlendirmelerde VAS skorlarının tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Sonuç olarak lamotrijin ve okskarbazepin depresyon üzerinde amitriptilin ve venlafaksin SR kadar etkili olduğu bulunmuştur.

**Sonuç:** Ağrılı DN ve eşlik eden depresyon varlığında antiepileptik ve antidepresanların benzer etkili olmaları tedavi alternatiflerinin artırılması ve tedavinin kişiselleştirilmesine katkıda bulunması açısından önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Diyabetik Nöropati; Depresyon; Okskarbazepin; Lamotrijin; Venlafaksin; Amitriptilin.

### Antiepileptic and Antidepressant Drugs in the Treatment of Neuropathic Pain and Depression of the Patients with Diabetic Neuropathy: A Comparative Study

**Objective:** The aim of this study is to investigate the effects of two antidepressants; amitriptyline, venlafaxine XR, and two anticonvulsants lamotrigine, oxcarbazepine on pain and depression in diabetic neuropathy (DN).

**Material and methods:** Following the visual analog scale (VAS), Short-McGill pain questionnaire (SMPQ) and Beck depression inventory (BDI) performance, patients with diabetic neuropathy were randomly treated with lamotrigine (2x50 mg/day), oxcarbazepine (2x300 mg/day), amitriptyline (25 mg/day), or venlafaxine XR (75 mg/day). Patients presented to 6 follow-up visits, within 15 days of intervals. VAS scores were re-measured in each follow-up visits, whereas SMPQ and BDI scores were performed at the end of the study.

**Results:** There were statistically significant differences between the BDI and SMPQ scores of the all study groups before treatment and at the last follow-up visit ( $p<0.05$ ). Initial VAS scores were similar in the study groups, whereas VAS scores in the day 15, 30 and 90 revealed statistically significant differences in all groups ( $p<0.05$ ). Lamotrigine and oxcarbazepine were found as effective as amitriptyline and venlafaxine XR on depression.

**Conclusion:** Similar efficacy of antiepileptic and antidepressants in the presence of painful DN and depression is important to contribute in personalization of the treatments and to increase the therapeutic options.

**Key Words:** Diabetic Neuropathy; Depression; Oxcarbazepine; Lamotrigine; Venlafaxine; Amitriptyline.

### Giriş

Diyabetes mellitus (DM), prevalansı genetik ve çevresel faktörlerden dolayı toplumlar arasında farklılık gösteren, insülin yokluğu veya rölatif yetmezliği ile karakterize kronik seyirli metabolik bir hastalıktır. Batı toplumlarında prevalans yaklaşık %3-5 olarak

bildirilmektedir.<sup>1</sup> Prevalansı yaşla birlikte artar ve 20-39 yaş arasında %1.5 iken 75 yaş üzerinde %20'lere ulaşır.<sup>2</sup> Satman ve arkadaşları tarafından ülkemizde yapılan kesitsel bir çalışmada DM prevalansı, %7.2, bozulmuş glukoz toleransı (IGT) %6.7 olarak bulunmuştur.<sup>2</sup>

Kronik bir hastalık olan DM'nin seyri sırasında hastalarda, hastalığın temel özelliklerinden olan hiperglisemiye, gerçekleşen biyokimyasal reaksiyonlar

Başvuru Tarihi: 16.06.2011, Kabul Tarihi: 26.07.2011

## Değirmenci ve ark.

sonucu oluşan toksik maddelere ve uygulanan tedavinin yan etkilerine bağlı olarak, akut ve kronik komplikasyonlar gelişir.<sup>1</sup> Kronik komplikasyonlar arasında, bir mikroanjiopati olarak değerlendirilen nöropati de yer almaktadır.<sup>3</sup>

Yapılan çalışmalarda, diyabetik hastalardaki polinöropati oranı, tanı almalarını takiben ilk yılda %7 olarak bulunurken, 25 yıllık bir izleme sonucu klinik değerlendirme ile bu oran %50'lere kadar ulaşmaktadır. Klinik değerlendirmeye yardımcı olan elektromiyografi gibi tanı metodları eklendiğinde polinöropati oranı %60'lara varmaktadır.<sup>3</sup> Erbaş ve arkadaşları tarafından yakın zamanda yapılan çalışmada, Türk diyabet hastalarında klinik olarak gözlenen periferik nöropati prevalansı %40.4 olarak bulunurken, klinik incelemeye sinir ileti çalışmaları eklendiğinde bu oran, batı ülkelerinde saptanan orana benzer şekilde %62.2' ye ulaşmıştır.<sup>4</sup>

Diyabetik nöropati (DN) periferik nöropatiye neden olabilecek diğer faktörler olmaksızın sadece DM zemininde gelişen nöropatiler için kullanılan bir terimdir ve etiyopatijenezinde hiperglisemi, diyabet süresi, ileri yaş, hipertansiyon, hipo ve hiperinsülinemi gibi faktörler rol oynar. Heterojen ve multifaktöriyel bir süreç olan DN patojenezinden sorumlu mekanizmaları metabolik, vasküler, nörotropik, genetik ve immün olmak üzere başlıca beş başlıkta özetlemek mümkündür.<sup>5</sup> Sinir disfonksiyonunun başlıca sorumlusu olarak gösterilen kronik hiperglisemi ve metabolik faktörlere bağlı olarak aksonal disfonksiyon oluştuğu, Na/K ATPaz aktivitesinde artış olduğu ve anaerobik glikolizin azaldığı gösterilmiştir. Takiben periferik sinirlerde poliyol birikimi olması, miyoinositol miktarının artması ve mikroanjiopatiye bağlı sinir iskemisi oluşması, diyabetik nöropatideki periferik sinir hasarından sorumlu tutulmaktadır.<sup>1,5</sup>

Parestetik yakınmalar, güçsüzlük hissi ve ağrı semptomlarının sıklıkla gözleendiği diyabetik nöropati kliniğinde ağrı, dizabilite yaratan semptomların başında gelmektedir.<sup>6</sup> Nöropatik ağrının oluşmasındaki mekanizmalardan biri gama-aminobütirik asit (GABA) ve glisin gibi nörotransmitterler aracılığıyla sağlanan inhibitör kontrollerin kaybıdır. Beyinden inen inhibitör yollar endojen opiyatlar veya serotonin ve noradrenalin gibi nörotransmitterler vasıtası ile bu etkilerini göstermektedirler. Bir eksitator nörotransmitter olan glutamat düzeyindeki artış ve inhibitör GABA düzeyindeki azalmanın ağrı oluşumunda rol oynadığı bilinir. Ayrıca periferik ve santral ağrı yollarındaki hipereksitabiliteye bağlı olarak aktifleşen sodyum ve kalsiyum kanallarının tipi, ekspresyonu veya fonksiyonundaki değişiklikler de nöropatik ağrıya katkıda bulunur.<sup>6,7</sup>

Ağrılı diyabetik nöropatinin tedavisi zordur ve semptomatik tedavi ile ağrının giderilmesi esasına dayanmaktadır. Bu amaçla opiyat ve nonopiyat analjezikler, antidepresanlar, antiepileptikler gibi klasik tedavi seçeneklerinin yanı sıra, akupunktur ve elektrostimülasyon gibi alternatif tedavi seçeneklerinin de kullanıldığı bilinmektedir.<sup>8-11</sup> Ağrılı diyabetik nöropati tedavisinde kullanılan antiepileptik ve antidepresan ilaçlar nöronal hipereksitabiliteyi azaltmakta ve böylece ağrının algılanması da azalmaktadır.<sup>12,13</sup>

Ağrılı diyabetik nöropatinin, dizabilite yaratması nedeniyle, özellikle uzun vadede hastaların emosyonel durumları üzerinde etkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>13,14</sup> Buna ek olarak, bazı çalışmalarda da kronik hiperglisemiye bağlı olarak uzun dönem diyabet hastalarında depresif semptomlarının görülebildiği öne sürülmektedir.<sup>15-18</sup>

Bu çalışmada, DN tedavisinde kullanılan ve farklı mekanizmalar üzerinden etki eden iki antidepresan olan amitriptilin ve venlafaksin SR ile iki antiepileptik olan lamotrijin ve okskarbazepinin ağrı ve depresyon üzerindeki etkilerinin görsel analog skala (VAS) , Short-McGill ağrı anketi (SMAA) ve Beck Depresyon Envanteri (BDE) kullanılarak araştırılması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya, Tip 1 veya Tip 2 diyabet tanısı almış, kan şekeri kontrol altında olan, anamnez ve nörolojik muayene ile diyabetik nöropati tanısı konmuş 220 hasta dahil edilmiştir. Diyabetik nöropati tanısı klinik olarak nöropati semptomlarının varlığı ve bu semptomların fizik ve nörolojik muayene ile desteklenmesi ile konur. Tanının doğrulanması için kullanılan metodlar arasında elektrofizyolojik testler, kantitatif duyu testleri (QST) ve otonomik fonksiyon testleri (AFT)'nin her birinden en az bir ölçüm kullanılabilir. Buradan yola çıkarak üst ve/veya alt ekstremitelerde en az 3 aydır simetrik ve bilateral ağrılı nöropati şikayeti olan hastalar DN kabul edilerek çalışmaya alınmışlardır.<sup>2,19</sup> Diyabet dışında bilinen sistemik hastalığı, malignitesi, antidepresan, antiepileptik, MAO inhibitörü kullanımı, B12 vitamin eksikliği, hipo/hipertiroidi vb. sebeplere bağlı nöropatik şikayet ve bulguları olan hastalarla glisemik kontrol sağlanamamış hastalar (HbA1c>11%) çalışma dışı bırakılmışlardır. Hastaların tümünden bilgilendirilmiş onam formları alınmıştır ve çalışma Helsinki Deklerasyonu 2008 prensiplerine uygun olarak yapılmıştır.

Bazal değerlendirme sonrası tüm hastalara nöropatik ağrı değerlendirmesine yönelik vizüel analog skala (VAS) ve Short-McGill ağrı anketi (SMAA)

## Diyabetik Nöropatili Hastaların Nöropatik Ağrı ve Depresyon Tedavisinde, Antidepresan ve Antiepileptik Kullanımı: Bir Karşılaştırma Çalışması

uygulanmıştır. Depresyon değerlendirmesinde Beck Depresyon Envanteri (BDE) kullanılmıştır.

İlk değerlendirme sonrası VAS, SMAA ve BDE uygulanan hastalara rastgele, randomize bir şekilde okskarbazepin, lamotrijin, venlafaksin veya amitriptilin tedavilerinden biri başlanarak dört ayrı çalışma grubu oluşturulmuştur. Venlafaksin 75 mg/gün başlanıp çalışma süresince aynı dozda tutulmuştur. Amitriptilin 10 mg/gün ile başlanıp 1 hafta sonra 25 mg/gün doza çıkılıp çalışma boyunca bu dozda sabit tutulmuştur. Lamotrijinin başlangıç dozu 50 mg/gündür. Bir hafta sonra 2x50 mg/gün dozuna çıkılarak devam edilmiştir. Son olarak okskarbazepin 300 mg/gün dozunda başlanıp, 1 haftanın sonunda 2x300 mg/gün dozuna çıkılıp çalışma boyunca bu dozda kullanılmıştır.

Takiben hastalar 15 günlük aralarla toplam 6 kez kontrole çağırılmışlardır. Her kontrolde hastalara VAS uygulanmıştır.

VAS ölçeği, 100 mm boyunda bir yatay çizgiden ibarettir. Çizginin sol ucunda "Ağrı yok" ibaresi yer alırken sağ ucunda ise "Dayanılmaz ağrı" ibaresi yer alır. Hastaya çizgi üzerinde, kendi ağrısını doğru şekilde yansıtacak bir noktayı işaretlemesi söylenir. Hastanın işaretinin sol uca uzaklığı ölçülür. Genellikle milimetre olarak ölçülen bu uzaklık "puan" olarak bildirilir.<sup>20</sup>

SMAA ve BDE uygulamaları ise ilk değerlendirmede ve son kontrollerde yapılmıştır. McGill ağrı anketi ise hastanın hissettiği ağrıyı tanımlayacak kelimelerden oluşmaktadır. Ankette, ağrı tipleri zonklayıcı, vurucu, keskin, kramp, kemirici, yanıcı, ağırlı, ağırlık hissi, keskin olarak tanımlanmaktadır.<sup>20</sup> Bu ankete göre hastalardan hissettikleri ağrı tipine denk gelen bölümde, ağrılarını hafif, orta veya şiddetli olarak işaretlemeleri istenmiştir.

BDE depresyonda görülen vejetatif, duygusal, bilişsel ve güdusel belirtileri ölçen, 21 madde içeren bir ölçektir. Yirmi bir maddenin her biri, depresyona özgü bir davranışsal örüntüyü belirlemekte ve azdan çoğa doğru giden (0-3), dört seçeneği olan kendini değerlendirme cümlelerini içermektedir. Depresif belirtilerin şiddetini değerlendirmede dünyada en yaygın olarak kullanılan araçlardan biridir.<sup>21</sup> Hastalardan her soru için kendilerine en uygun olan seçeneği işaretlemeleri istenmiştir.

Araştırmanın verileri SPSS 15.0 istatistik programına aktarılmış olup analizler bu programda yapılmıştır. Çalışma grupları arasındaki DN süreleri ve tedavi öncesi ile 15.-90. gün arasındaki VAS skorları tek yönlü varyans analizi ile değerlendirilmiş olup, istatistiksel olarak anlamlı fark saptandığı durumlarda Tukey testi kullanılmıştır. Tedavi öncesi ve sonrasındaki BDE ve

SMAA skorları iki eş arasındaki farkın önemlilik testi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için  $p < 0.05$  kabul edilmiştir.

### Bulgular

Çalışmaya alınan 220 hastanın 44'ü takiplere gelmediği için, 34'ü ise yan etkilerin ortaya çıkması nedeniyle çalışma dışı bırakılarak ileri analizlere dahil edilmemişlerdir. Yan etki görülen 34 hastanın 6'sı lamotrijin grubundadır. Bu grupta görülen yan etkiler sersemlik hissi (n=2), somnolans (n=2) ve kanın ağrısıdır (n=2). Okskarbazepin kullanan hastaların 10'unda dispepsi (n=2), baş ağrısı (n=2), yorgunluk (n=2), çarpıntı ve diyare (n=4) görülmüştür. Venlafaksin SR kullanan hastaların 10'unun çalışma dışı bırakılmasına sebep olan yan etkiler ise somnolans (n=2), çarpıntı (n=7) ve göğüs ağrısıdır (n=1). Amitriptilin kullanan hastaların 8'inde yan etki görülmüştür. Bu yan etkiler çarpıntı (n=2), dispepsi (n=2), diziness (n=2) ve ağız kuruluğudur (n=2).

İleri analizlere alınan 142 hastanın %92.6' sında Tip 2 (n=132), %7.4' ünde ise Tip 1 (n=10) diyabet tanısı vardır. Yaş ortalaması  $54.23 \pm 12.14$  (sınırlar=27-80 yaş) bulunan hastaların 94'ü kadın (%66.2), 48'i erkektir (%33.8). Ortalama hastalık süresi  $2.91 \pm 2.44$  yıldır (sınırlar=4 ay-10 yıl).

Çalışma grupları arasında diyabet ve diyabetik nöropati süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ).

Hasta gruplarının tümünde, tedavi öncesi ilk değerlendirmelerinde saptanan BDE değerlerinin, son değerlendirmelerindeki BDE skorlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı saptanmıştır ( $p < 0.05$ ) (Tablo 1).

Hasta gruplarının tedavi öncesi ve sonrası SMAA skorları Tablo 2'de görülmektedir. Buna göre her bir tedavi grubunun başlangıç SMAA skorlarının, son SMAA skorlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı saptanmıştır ( $p < 0.05$ ).

Tedavi gruplarının VAS skorları karşılaştırıldığında, tedavi öncesi, 45., 60. ve 75. gün skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ). Ancak 15. 30. ve 90. gün skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Bu kontrollerin her birinde amitriptilin alan hastaların VAS skorları, diğer gruplara göre daha düşük bulunmuştur (Tablo 3).

## Değirmenci ve ark.

**Tablo 1.** Çalışma gruplarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası 90. gün BDE skorları.

İlaç	Tedavi öncesi BDE skoru	Tedavi sonrası 90. gün BDE skoru	t	p
Amitriptilin	15.62	10.18	8.02	0.0001
Okskarbazepin	14.25	9.62	7.86	0.0001
Lamotrijin	15.95	10.40	12.45	0.0001
Venlafaksin SR	17.26	10.36	10.89	0.0001

**Tablo 2.** Çalışma gruplarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası 90. gün SMAA skorları.

İlaç	Tedavi öncesi SMAA skoru	Tedavi sonrası 90. gün SMAA skoru	t	p
Amitriptilin	9.56	4.06	12.24	0.0001
Okskarbazepin	8.87	4.00	9.84	0.0001
Lamotrijin	9.90	4.65	11.45	0.0001
Venlafaksin SR	10.15	4.89	8.86	0.0001

**Tablo 3.** Çalışma gruplarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası VAS skorları.

İlaç	Tedavi öncesi	15. gün	30. gün	45. gün	60. gün	75. gün	90. gün
Amitriptilin	56.00	46.48	38.31	28.31	21.31	14.31	14.12
Okskarbazepin	61.43	53.87	46.06	33.06	28.12	18.56	17.75
Lamotrijin	62.40	58.00	50.00	38.85	31.85	19.90	16.30
Venlafaksin SR	58.05	51.00	45.31	31.68	25.73	19.47	16.63
F	1.81	4.12	2.81	2.47	1.97	0.73	0.24
P	0.14	<b>0.008</b>	<b>0.042</b>	0.06	0.12	0.53	<b>0.008</b>

## Tartışma

Diyabetes mellitus (DM) toplumda en sık rastlanan kronik hastalıkların başında gelmektedir. Diyabete bağlı kronik hipergliseminin, uzun dönemde ortaya çıkan göz, böbrek, kalp, kan damarları ve sinirler gibi çeşitli organ ve doku hasarlarından sorumlu olduğu bilinmektedir.<sup>22</sup>

Diyabetik hastalarda periferik nöropati çok sık rastlanan bir komplikasyondur ve diyabet hastalarının yaklaşık %60' ında görülmektedir. Ağrılı diyabetik nöropati oranı ise %10-20 olarak bildirilmektedir.<sup>3</sup> Sinir disfonksiyonunun patogenezinde metabolik faktörlerin ve hipergliseminin rolü saptanmış fakat hangi basamakta etkili oldukları tam olarak anlaşılamamıştır. Metabolik faktörlere bağlı aksonal disfonksiyon, Na/K ATPaz aktivitesinde artma, anaerobik glikolizde azalma, poliyollerin birikmesi, protein glikasyonunda azalma, miyoinositol miktarında artma ve mikroanjyopatiye bağlı

sinir iskemisi gibi nedenlere bağlanmaktadır. Sonuç olarak diyabetik nöropati patogenezinin temelinde schwann hücreleri ve miyelini nöral liflerin dejenerasyonu ve dorsal kök ganglionundaki nöronların sayıca azalması yatmaktadır.<sup>3,9,10,11</sup> Diyabetik nöropati tedavisinde kullanılan ajanların başında trisiklik antidepresanlar, antiepileptikler, serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri, opiatlar ve topikal ilaçlar yer alır.<sup>23,24</sup> Her ne kadar yan etkileri olsa da, trisiklik antidepresanlar (TSAD) hala DN tedavisinde ilk basamak ilaçlar olarak bilinmektedir.<sup>25,26</sup>

Trisiklik antidepresanlar, antidepresan etkilerinin yanı sıra sinapslarda serotonin ve noradrenalin geri alımını inhibe ederek ve sodyum kanal blokajı yaparak analjezik etki gösterirler ve 75-150 mg/gün dozlarında ağrılı diyabetik nöropati tedavisinde etkilidirler.<sup>27-30</sup> Çalışmamızda, özellikle antikolinerjik yan etkilerden kaçınmak ve düşük dozda ağrı üzerindeki etkinliği incelemek amacıyla amitriptilin 25 mg/gün gibi daha düşük dozlarda kullanılmıştır. Elde edilen sonuç oldukça yüz güldürücü olup, tedavi öncesi bazal değerlendirmede 56 puan olarak ölçülen VAS skorunun, 6. kontrolde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde 14.2 puana düştüğü gözlenmiştir (p<0.05). Ayrıca amitriptilinle tedavi edilen hastalarımızın tedavi öncesi McGill skorlarının da, 6. kontrolde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde 9.56 puandan, 4.06 puana düştüğü saptanmıştır (p<0.05). 25-50 ve 75 mg/günlük amitriptilin dozlarıyla yapılan 3 haftalık bir nöropatik ağrı çalışmasında, bizim çalışmamıza benzer şekilde, 25 mg/gün ile tedavi edilen hastalarda VAS skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu ve belirgin analjezi sağlandığı bildirilmiştir.<sup>29</sup>

Diyabete bağlı nöropatik ağrıda etkili olduğu bilinen ve TSAD' lara göre daha az yan etkiye sahip olan bir diğer antidepresan venlafaksindir. Venlafaksin, selektif noradrenalin geri alım inhibitörüdür ve etki mekanizması TSAD' lara benzerdir. Özellikle antikolinerjik yan etkilerinin daha az olması nedeniyle tercih edilir. Beyin sapından köken alan ve spinal kord arka boynuzuna inen inhibitor ağrı yollarında bulunan

## Diyabetik Nöropatili Hastaların Nöropatik Ağrı ve Depresyon Tedavisinde, Antidepresan ve Antiepileptik Kullanımı: Bir Karşılaştırma Çalışması

monoaminerjik transmitterlerin geri alınımını inhibe ederek ve voltaja bağlı sodyum kanallarını ve alfa-adrenerjik reseptörleri bloke ederek etki gösterir.<sup>31,32</sup> Rowbotham ve arkadaşları tarafından venlafaksin SR'nin farklı dozlarıyla yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada, 75 mg/gün venlafaksin SR tedavisi ile 6. haftada VAS skorunun 22.4 puana düştüğü ve bu düşüşün plasebo grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir.<sup>33</sup> Çalışmamızda da, benzer şekilde, tedavi öncesi VAS skorunun, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde 6. haftada 25.73 puana düştüğü, son kontrolde bu düşüşün devam ederek 16.63 puana ulaştığı saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Ayrıca çalışmamızda, McGill skorlarındaki düşüşün de, tedavi öncesi döneme göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ( $p<0.05$ ).

Nöropatik ağrı patogenezinde yer alan hipereksitabilite ve ilişkili moleküler değişikliklerin, epilepsi patogenezinde de önemli yer tutmaları nedeniyle antiepileptik ilaçlar, 1960'lardan beri nöropatik ağrı tedavisinde kullanılmaktadırlar. Çoğu antiepileptik ilaç voltaja bağımlı sodyum kanallarını bloke etmek yoluyla membran depolarizasyonunu stabilize eder ve anormal nöronal hipereksitabiliteyi baskılar.<sup>23,24</sup> Bu amaçla kullanılan antiepileptik ilaçlardan biri olan okskarbazepin, karbamazepinin ketoasit analogu olan ikinci jenerasyon bir antiepileptiktir. Voltaj kapılı sodyum ve N-tipi kalsiyum kanalları üzerinde etkili olması nedeniyle, hem periferik hem de santral sensitizasyon mekanizmaları üzerinde etkili olduğunu düşünülmektedir.<sup>34,35</sup> Ağrılı nöropatideki etkisi, vaka serilerinin az olması nedeniyle tam olarak ortaya konamamış olan okskarbazepin ile 800 mg/ gün dozuyla, 30 ağrılı diyabetik nöropati hastasında yapılan 6 haftalık bir çalışmada, VAS skorlarının çalışma sonunda 66.3 puandan, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde 34.3 puana düştüğü bildirilmiştir.<sup>36</sup> Çalışmamızda, VAS skorunun 6. haftada istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde 61.43 puandan 33.06 puana düştüğü ve bu düşüşün devam ederek çalışma sonunda 17.75 puana ulaştığı gösterilmiştir ( $p<0.05$ ). Yine tedavi öncesi McGill skorlarının da, çalışma sonunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düştüğü gözlenmiştir ( $p<0.05$ ).

Bir diğer yeni jenerasyon antiepileptik olan lamotrijin, analjezik etkisini voltaja duyarlı sodyum kanallarını inhibe ederek ve glutamatin presinaptik salınımını önleyerek tekrarlayıcı ateşlemeyi engellemek suretiyle gösterir.<sup>37,38</sup> 400 mg/günlük lamotrijin dozuyla yapılan 6 haftalık, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışma, ortalama günlük ağrı skorlarının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde 6.4 (64/100) puandan 4.2 (42/100) puana düştüğünü göstermiştir ancak aynı çalışmada McGill skorlarında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Söz konusu çalışmada McGill skorlarında düzelleme

olmaması hastaların uzun süreli ve çok şiddetli ağrı çekmelerine bağlanmıştır.<sup>37</sup> Bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda, 6 hafta sonunda hem VAS hem de McGill skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterilmiştir (Tablo 2 ve 3).

Diyabetin kronik, ağrılı ve dizabilite yaratan bir komplikasyonu olan diyabetik nöropatide komorbid depresyon görülebildiği bilinmekte, mekanizması tam açıklanamamakla birlikte bu durumdan sıklıkla kronik ağrının sorumlu olduğu öne sürülmektedir.<sup>13-18</sup> Çalışmaya aldığımız hastalarda tedavi öncesi dönemde ve son kontrolde BDE ile depresyon değerlendirmeleri yapılmıştır. Değerlendirme sonucunda her ilaç grubunda tedavi öncesi ve çalışma sonunda yapılan BDE puanlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Ayrıca bu 4 ilacın antidepresan etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştır. Bu sonuçlar, ağrılı DN'ye eşlik eden depresyonu azaltmada kullandığımız antiepileptiklerin en az antidepresanlar kadar etkili olduğunu düşündürmektedir.

### Sonuç

Sonuç olarak çalışmamızda, lamotrijin ve okskarbazepinin depresyon üzerine, amitriptilin ve venlafaksin kadar etkili olduğu bulundu. Kronik ağrı tedavisi ve depresyonda kullanımı klasikleşmiş olan amitriptilinin ise ağrılı DN' de diğer ajanlara göre daha etkili olduğu görüldü. Çeşitli organ ve sistem komplikasyonlarına yol açan diyabet gibi kronik hastalığı olan yaşlılarda yan etkileri nedeniyle amitriptilinin kullanımı ise sınırlıdır. Bu nedenle, ağrılı DN ve depresyonlu olgularda alternatif olarak lamotrijin, okskarbazepin ve venlafaksin kullanımı tedavinin kişiselleştirilmesine katkıda bulunacaktır.

### Kaynaklar

1. Gries FA, Cameron NE, Low PA. Diabetes Mellitus. In: Gries FA, ed. Textbook of Diabetic Neuropathy 2003. p. 1-16.
2. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey. Diabetes Care 2002; 25 (9): 1551-56.
3. Feldman EL, Stevens MJ, Russell JW, Greene DA. Diabetic neuropathy. In: Taylor S, ed. Current review of diabetes. Current Medicine, 2nd edition, Philadelphia; 1999. p. 71-82.
4. Erbas T, Ertas M, Yuçel A, Keskinaslan A, Senocak M; TURNEP Study Group. Prevalence of peripheral neuropathy and painful peripheral neuropathy in Turkish diabetic patients. J Clin Neurophysiol 2011; 28(1): 1-5.
5. Dacosta Dibonaventura M, Cappelleri JC, Joshi AV. A longitudinal assessment of painful diabetic peripheral neuropathy on health status, productivity, and health care utilization and cost. Pain Med 2011; 12(1): 118-26.
6. Dyck PJ, Overland CJ, Low PA, et al CI vs NPhys Trial Investigators, Albers JW, Anderson H, Bolton CF, et al Signs and symptoms versus nerve conduction studies to diagnose diabetic sensorimotor polyneuropathy: CI vs. NPhys trial. Muscle Nerve 2010; 42(2): 157-64.

## Değirmenci ve ark.

7. Barbano R, Hart-Goulean S, Pennella-Vaughan J, Dworkin RH. Pharmacotherapy of painful diabetic neuropathy. *Curr Pain Headache Rep* 2003; 7(3): 169-77.
8. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993; 329: 977-86.
9. Spruce MC, Potter J, Coppini DV. The pathogenesis and management of painful diabetic neuropathy: a review. *Diabet Med* 2003; 20(2): 88-98.
10. Craner MJ, Klein JP, Renganathan M, Black JA, Waxman SG. Changes of sodium channel expression in experimental painful diabetic neuropathy. *Ann Neurol* 2002; 52(6): 786-92.
11. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms and management. *Lancet* 1999; 353(9168): 1959-64.
12. Lindsay TJ, Rodgers BC, Savath V, Hettinger K. Treating diabetic peripheral neuropathic pain. *Am Fam Physician* 2010; 82(2): 151-8.
13. Blackburn-Munro G, Blackburn-Munro RE. Chronic pain, chronic stress and depression: coincidence or consequence? *Neuroendocrinol* 2001; 13(12): 1009-1023.
14. Fishbain DA, Cutler R, Rosomoff HL, Rosomoff RS. Chronic pain-associated depression: antecedent or consequence of chronic pain? A review. *Clin J Pain* 1997; 13(2): 116-37.
15. Peyrot M, Rubin RR. Levels and risks of depression and anxiety symptomatology among diabetic adults. *Diabetes Care* 1997; 20(4): 585-90.
16. Vileikyte L, Leventhal H, Gonzalez JS, et al. Diabetic peripheral neuropathy and depressive symptoms. The association revisited. *Diabetes Care* 2005; 28(10): 2378-83.
17. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes A meta-analysis. *Diabetes Care* 2001; 24(6): 1069-78.
18. Lustman PJ, Anderson RJ, Freedland KE, de Groot M, Carney RM. Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care* 2000; 23(7): 434-42.
19. Jayaprakash P, Bhansali A, Bhansali S, et al. Validation of bedside methods in evaluation of diabetic peripheral neuropathy. *Indian J Med Res* 2011; 133(6): 645-9.
20. Köknel Talu G. [Evaluation of patients with pain]. Erdine S, editor. *Ağrı*. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007. p. 61-69.
21. Arkar H. The relationship between depressive mood and personality: Comparison of the Beck Depression Inventory and the Temperament and Character Inventory. *New Symp J* 2010; 48(2): 116-21.
22. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1999; 22(1): 5-19.
23. Ross EL. The evolving role of antiepileptic drugs in treating neuropathic pain. *Neurology* 2000; 55(5 Suppl 1): S41-46.
24. Troels SJ. Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence. *Eur J Pain* 2002; 6(Suppl. A): 61-68.
25. Erdine S. Physical examination of patients with pain. Erdine S, editor. *Ağrı Sendromları ve Tedavisi*. Genişletilmiş 2. Baskı. Ankara: Gizben Matbaacılık; 2003. p. 11-27.
26. Low P, Dotson R. Symptom treatment of painful neuropathy. *JAMA* 1998; 280(21): 1863-64.
27. Chan HN, Fam J, Ng BY. Use of antidepressants in the treatment of chronic pain. *Ann Acad Med Singapore* 2009; 38(11): 974-9.
28. Backonja MM, Serra J. Pharmacologic management part 1: Better-studied neuropathic pain diseases. *Pain Medicine* 2004; 5(S1): 28-47.
29. Max MB, Culnane M, Schafer SC, Gracely RH, Walther DJ. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 1987; 37(4): 589-96.
30. Dalgıç H, Papak Ö. [Analgesic/antinociceptive mechanism of action of tricyclic antidepressants]. *Erciyes Tıp Dergisi* 2003; 25(2): 98-103.
31. Kiayias JA, Vlachou ED, Lakka-Papadodima E. Venlafaxine HCl in the treatment of painful peripheral diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2000; 23(5): 699-702.
32. Tasmuth T, Hartel B, Kalso E. Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Eur J Pain* 2002; 6(1): 17-24.
33. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo controlled study. *Pain* 2004; 110(3): 697-706.
34. Stefani A, Pisani A, De Mutas M. Action of GP47779, the active metabolite of oxcarbazepine on the corticostriatal system II. Modulation of high-voltage activated calcium currents. *Epilepsia* 1995; 36(10): 997-1002.
35. Ichikawa K, Koyama N, Kigushi S, Kojima M, Yokota T. Inhibitory effect of oxcarbazepine on high-frequency firing in peripheral nerve fibers. *Eur J Pharmacol* 2001; 420(2-3): 119-122.
36. Beydoun A, Kobetz SA, Carrazana EJ. Efficacy of oxcarbazepine in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Clin J Pain* 2004; 20(3): 174-178.
37. Eisenberg E, Lurie Y, Braker C, Daoud D, Isshay A. Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy: a randomized, controlled study. *Neurology* 2001; 57(3): 505-9.
38. Eisenberg E, Alon N, Ishay A, Daoud D, Yarnitsky D. Lamotrigine in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Eur J Neurol* 1998; 5(2): 167-73.

### İletişim Adresi: Dr. Yıldız DEĞİRMENCİ

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Nöroloji Anabilim Dalı, Çanakkale  
TİF: 0 286 263 59 51/0 530 933 86 86  
Faks: 0 286 363 59 56  
e-mail: ydegir@gmail.com