

## Diyabetik Nöropatiye Güncel Tedavi Yaklaşımları

Emine Hande BAYRAM, Hatice Kübra ELÇİOĞLU

### ÖZ

Diyabetik periferik nöropati gelişmesinde birçok metabolik yolak rol oynar. Bu yolaklar üzerinden hücrenin redoks kapasitesi değişir, ROS (reaktif oksijen türleri) üretimi artar. Artmış oksidatif stres nöral fonksiyonları bozar, periferik sinir sisteminde nöronların, schwann ve glia hücrelerinin apoptozisine neden olur. Bu yolaklar üzerinden etki gösteren birçok terapötik ajan DPN (diyabetik periferik nöropati) tedavisinde denenmektedir. DPN'ye neden olan mekanizmalar anlaşılmalı olmasına rağmen bu hastalığın etkin tedavi yönteminin tam olarak bulunmaması nedeniyle araştırmalar halen devam etmektedir. DPN'nin teşhis edilmesiyle hastalığın ilerlemesini önlemek amacıyla hastanın kan glukoz seviyesi kontrol altında tutulur. DPN tedavisinde; TCA'lar (Trisiklik ve Tetrasiklik Ajanlar), SNRI'lar (Serotonin-Norepinefrin Gerilim İnhibitörleri) ve kalsiyum kanal  $\alpha_2$ - $\delta$

ligandları kullanılan ilaçlardır. Eğer tek bir ilaç yeterli olmazsa ilaç kombinasyonları kullanılabilir. TCA'ların birbiriyle kombinasyonu ya da opioid-gabapentin kombinasyonu tercih edilen tedavi şekillerindedir. Antikonvülsan ilaçlar DPN patolojisi altında yatan semptomlarda doğrudan rol oynamazlar. Sadece dolaylı bir mekanizmayla diyabetik nöropatik ağrıyı ortadan kaldırırlar, hastalarda semptomları azaltmak için bu ilaçların kullanımı hayat kalitesini artırır. Etkili DPN tedavisi için doğal kaynaklar da keşfedilmiştir. Hastalığın mekanizmasında rol alan yolaklar üzerinden yeni ilaçlar geliştirilmesi için araştırmalar ve klinik denemeler devam etmektedir. Belki bu araştırmalar sonucu keşfedilen ilaç molekülleri semptomatik rahatlama yerine asıl şifa veren tedaviye öncülük edecektir.

**Anahtar kelimeler:** Diyabetik periferik nöropati, Hiperglisemi, Mekanizmaya dayalı tedavi, Semptomatik tedavi, Yeni ajanlar.

### GİRİŞ

Diyabetik nöropati kompleks bir patofizyolojisi olan ve sinir sisteminin otonom ve somatik olmak üzere her iki komponentini de etkileyen heterojen bir hastalıktır. Nöropati; diabetes mellitusun en yaygın kronik komplikasyonlarından biridir. Diyabetik nöropati diyabetiklerde kalıtsal, travmatik, kompresif, metabolik, toksik, nutrisyonel, enfeksiyona dayalı, immün aracılı ve neoplastik nedenli olmayan periferik sinir bozukluğu olarak tanımlanmıştır. Hastalığın ilk kantitatif belirtisi sinir ileti testlerindeki anormalliktir. Hiperglisemin başlangıcında ilk aylarda, SNCV (duyusal sinir ileti hızı) ve MNCV (motor sinir ileti hızı)'nin azalması, ağrıya duyarlılığın artması (hiperaljezi) ve normal uyarılara ağırlı cevap verilmesi (allodini) gibi fonksiyonel bozukluklar görülmüştür. Hastalık ilerledikçe aksonopati, demiyelinizasyon, sinir dejenerasyonu ve ağrıya duyarlılığın azaldığı belirtilmiştir [1].

Diyabetik periferik nöropati (DPN); diyabetik amyotrofi ve simetrik polinöropatiler (DSPN; distal simetrik periferik nöropati'yi içerir) olmak üzere 2 grup olarak sınıflandırılır [2].

Emine Hande Bayram  
Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Lisans Öğrencisi, Haydarpaşa,  
34668 İstanbul, Türkiye

Hatice Kübra Elçioğlu  
Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı,  
Haydarpaşa, 34668 İstanbul, Türkiye

Sorumlu yazar : Hatice Kübra Elçioğlu  
e-mail: elcioglu@marmara.edu.tr

Gönderilme/Submitted: 21.03.2016      Düzeltilme/Revised: 06.05.2016  
Kabul /Accepted: 10.05.2016

## 1. DPN PATOFİZYOLOJİSİ

DPN'ye sebebiyet veren birçok metabolik olayın sorumlusu olarak kronik hiperglisemi görülmüştür. Yapılan çalışmalara göre insülin ya da C peptid eksikliği ya da her ikisinin birden eksikliği DPN'ye neden olmaktadır. C-peptid 31 aminoasitten oluşan bir proteindir, proinsülinin A ve B zincirlerini birleştirir ve insülinin katlanmasına yardım eder. Tip 1 diyabetes mellituslu BB/Wor sıçanlarda C-peptid replasmanının; termal hiperaljezi'yi ve C-lifi dejenerasyonunu önlediği belirtilmiştir. Ayrıca C-peptidin hayvan çalışmalarında nöral perfüzyonu artırdığı bildirilmiştir [1,3].

Hiperglisemi; insülin direncine, yağ hücreleri toksitesine, endotel hasarına ve mikrovasküler bozuklukların metabolik sonuçlarına bağlı gelişen aksonal hasarla sinir iskemisine yol açmaktadır. Diyabetin; NO (nitrik oksit) yetersizliğine ve EDRF (Endotel Kaynaklı Gevşetici Faktör) değişikliklerine yol açarak mikrovasküler reaktivite ve yapısal mikroanjyopati gibi DPN'yi ağırlaştırıcı fonksiyonel bozukluklara neden olabileceği bildirilmiştir [4].

## 2. DPN OLUŞUM MEKANİZMALARI VE MEKANİZMAYA DAYALI TEDAVİ ŞEKİLLERİ

### 2.1. POLİOL YOLAĞI

Hiperglisemi polioliol yolağı gibi pek çok kimyasal yolağı aktive eder. Bu yolda glukoz, aldoz redüktaz enzimiyle sorbitole, sorbitol; sorbitol dehidrojenaz enzimiyle fruktoza indirgenir [1].

Aldoz redüktaz enzimi sinir, glomerül, retina, lens ve vasküler hücreler gibi birçok farklı dokuda bulunabilir. Glukozun sorbitole dönüşmesinde NADPH, fruktozdan sorbitol oluşumunda NAD kofaktör olarak kullanılır. NADPH/NADP<sup>+</sup> ve NAD/NAD<sup>+</sup> oranlarının değişmesi hücrenin redoks kapasitesiyle ilgilidir. NADPH azalmış glutatyonu (GSH) artırmakta görevli önemli bir kofaktördür. Glutatyon (GSH); ROS'u süpürür [5].

Bu reaksiyon sonucu hücrelerde sorbitol birikmesi hücresel doku hasarlarına yol açar. Sorbitolün aşırı birikmesi periferik sinirlerde myo-inositol seviyesinin düşmesine bu da Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATP az aktivitesinin azalmasına yol açar.

DPN tedavisinde polioliol yolağı üzerinden etki gösteren çok sayıda aldoz redüktaz inhibitörü ilaç bildirilmiştir [1];

**2.1.1. SORBİNİL:** Yapılan çalışmalar aldoz redüktaz inhibitörü olan sorbinilin; diyabetiklerde aldoz redüktaz enzimini inhibe ederek sorbitol birikimini önlediğini, miyoinositol içeriğindeki değişikliğe bağlı olarak nöronal

fonksiyon bozukluğunu önlediğini, NCV(sinir ileti hızı) artışına neden olduğunu göstermiştir [6].

**2.1.2. TOLRESTAT:** Aldoz redüktaz inhibisyonu ile bozulmuş NCV'yi onardığı bildirilmiştir [1].

**2.1.3. PONTALRESTAT:** Gecikmiş DPN tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. NCV'yi normale çevirir. Bozulmuş sinir ornitin dekarboksilaz induksiyonunu önler [1].

**2.1.4. FİDARESTAT:** Olgunlaşmamış rejenere sinir liflerinin olgunlaşmasını indüklediği, sinir sinir liflerinin harabiyetini durdurduğu gösterilmiştir [1].

**2.1.5. EPALRESTAT:** MNCV'nin bozulmasını önler, polioliol yolağını düzene koyar, İGÜ (ileri glikolizasyon ürünleri) üretimini baskılar. Günümüzde ticari olarak ulaşılabilen tek aldoz redüktaz inhibitörüdür ve Japonya tarafından 1992'de onaylanmıştır. 3 yıl süreyle, randomize, plasebo kontrollü yapılan bir çalışmada 594 diyabetik nöropatili hastaya günlük 150 mg epalrestat uygulanmasıyla mediyon motor sinir ileti hızının ve minimum F dalgası gecikmesinin önleniği belirtilmiştir. Hastaların hissizlik, duyu anormalite ve kramp gibi semptomları önemli ölçüde iyileşmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarla hücre kültürleri ve hayvan modellerinde olumlu sonuç veren aldoz redüktaz inhibitörlerinin klinikte diyabetik nöropatiyi tamamıyla önlediği gösterilememiştir [1,3].

**2.1.6. ZENARESTAT:** Yapılan çalışmalarla NCV'yi düzenlediği, nitrik oksit fonksiyon bozukluğunun sebep olduğu endonöronal kan akışı bozulmasını önlediği belirtilmiştir. Renal toksisitesi vardır [1].

**2.1.7. RANİRESTAT:** Ranirestat bir oral aldoz redüktaz inhibitörüdür. Deneysel Faz 2 denemelerinde, motor ve duyu sinir fonksiyonunun göstergesi elektrofizyolojiyi düzelttiği gösterilmiştir. MNCV'yi düzenler, sorbitol birikimini önler. (Myo-inositol; DPN oluşumunu ve nöronal fonksiyon bozukluğunu önlediği bildirilmiştir) [1,3].

Faz 2, 12 hafta, çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir denemede hafif ya da orta düzeyde DPN'li hastaya 20mg/gün Ranirestat uygulanmasıyla sağ ve sol baldıra ait sinir ileti hızında, mediyon duyu sinir liflerinde ve mediyon motor F-dalgası gecikmesinde iyileşme olduğu bildirilmiştir. Faz 3, çift kör, randomize, plasebo kontrollü 549 DPN'li hastaya yapılan bir çalışmada hastalara plasebo, 10mg/gün Ranirestat, 20mg/gün Ranirestat ve 40 mg /gün Ranirestat verilmiştir. 12 haftalık uygulamayla bilateral baldıra ait sinir ileti hızı ve proksimal mediyon duyu sinir Ranirestat ile önemli düzeyde iyileşme görülmemiştir. Yapılan çalışmalar Ranirestat tedavisinin diyabetik nöropatinin ilerleyişini önlemeye yönelik olduğunu göstermiştir [3].

## 2.2. PROTEİN KİNAZ C MEKANİZMASI ve PROTEİN KİNAZ C İNHİBİTÖRLERİ

Kan glukoz seviyesinin artması DAG (Diaçilgliserol)'ı uyarır. Protein kinaz C (PKC) aktive olur. MAPK aktive olur. MAPK transkripsiyon faktörünü fosforiller. Gen ekspresyonunu değiştirir. Stres genleri artar ve apoptozise yol açar.

PKC aktivasyonunun artması kan akışını değiştirir. Kan akışındaki değişim membran kalınlığı, ekstraselüler matriks genişlemesi, artmış damar permeabilitesi ve anormal anjiojenezle de ilişkilidir. Diyabetik sıçanlarda PKC -  $\beta$ 'nin inhibisyonunun oksidatif stresi azalttığı, kan akışını ve sinir iletilisini düzenlediği bildirilmiştir.

Yüksek glikoz endotel hücrelerde NF- $\kappa$ B aktivasyonunu arttırarak ROS oluşumuna neden olur . Bu olay da PKC inhibitörleri ile önlenabilir [1,7].

**2.2.1. RUBOKSİSTAUİRİN:** PKC- $\beta$  inhibitörü olan bu ilaç nöropatik duyu semptomlarını tedavi etmede başarılı bulunmuştur. DPN'lilerde sinir lifi fonksiyonlarını, mikrovasküler kan akışını iyileştirir ve yaşam kalitesini artırır. Ruboksistaurin bir PKC- $\beta$  isoformu inhibitörüdür. 6 ay, çift kör, randomize, plasebo kontrollü 40 DPN'li kişiyle yapılan denemede günlük 32 mg dozda Ruboksistaurin uygulanmasıyla ilacın duysal semptomlar üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Ruboksistaurin plaseboya kıyasla TSS-6 (total semptom skoru) ve the Norfolk QOL-DN (quality of life=yaşam kalitesi) total skorunu önemli düzeyde iyileştirdiği bildirilmiştir. Grup içinde ya da gruplar arasında Ruboksistaurin'in sinir lifleri morfometrisi, kantitatif duysal ve otonomik fonksiyon testleri ve sinir ileti hızıyla ilgili olarak belirgin bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Bu etki göstermeme durumu PKC- $\beta$ 'nin bir çok isoformdan bir tanesi olmasından kaynaklanmaktadır; PKC- $\beta$  sadece vasküler dokularda lokalizedir, Schwann hücreleri ya da glia gibi diğer dokularda bu isoformun aktivasyonu söz konusu değildir. Bu durum Ruboksistaurin'in etkililiğini kısıtlamaktadır [1,3].

## 2.3. HEKSOZAMİNE YOLAĞI VE BU YOLAKTA ETKİLİ OLAN AJANLAR

Fruktoz 6-Fosfat substratlarından GLcNAC (*N*-asetil-*D*-glukozamin); transkripsiyon faktörünün serin ve threonin rezidülerine bağlanan bir moleküldür. Böylece gen ekspresyonlarında anormal modifikasyonlar meydana gelir. Plasminojen aktivator inhibitor-1 (PAI-1)'in aşırı ekspresyonu damar düz kas hücrelerinin mitozuna sebep olur ve sonuçta aterosklerozis gelişir [8].

Ayrıca GLcNAC oksidatif stresi indükleyerek  $\beta$  hücre fonksiyonunu bozar. *Benfotiyamin*'in plaseboyla

karşılaştırıldığında NCV'yi artırarak DPN gelişimini önlediği görülmüştür. 3 haftalık randomize kontrollü çalışmada *benfotiyamin*'in diyabetik polinöropati tedavisinde etkili olduğunu gösterilmiştir [1].

## 2.4. İĞÜ YOLAĞI VE BU YOLAKTA ETKİLİ OLAN AJANLAR

Hiperglisemide; glukoz 3-deoksiglukozon (3-DG), metil glioksal (MG) ve *N*-(karboksimetil)lizin (CML)'e metabolize olur:

Bunlar hücre içi ve hücre dışı aminoasitlerle İĞÜ'leri oluşturmak üzere reaksiyona girerler [2].

- İĞÜ'ler hücre içi proteinleri modifiye eder bu nedenle onların fonksiyonunu değiştirir.
- İĞÜ'ler ekstraselüler integrinlerle etkileşen ekstraselüler matriks proteinlerini modifiye eder.
- İĞÜ prekürsörleri endotel, mesangial hücrelerde, mikroglia ve makrofajlarda İĞÜ reseptörlerine bağlanarak plazma proteinlerini modifiye eder, reaktif oksijen türlerinin üretimini başlatır. NF- $\kappa$ B aktive olur. Pro-inflamatuvar gen ekspresyonu başlar; makrofaj ve mesangial hücreler tarafından sitokinler ve büyüme faktörleri eksprese edilir.( IL-1B, IGF-1, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , makrofaj koloni stimüle edici faktör, granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör ve trombositin derive edilen büyüme faktörü). Endotel hücreleri tarafından prokoagülan ve pro-inflamatuvar moleküller eksprese edilir (trombomodulin, doku faktörü ve VCAM-1 gibi).

Ayrıca NF- $\kappa$ B aktivasyonu ile nöronal hücrelerde apoptozis de başlatılır [1,9].

İĞÜ üretimi oksijen ve ROS varlığıyla artar. Diyabetlilerde glikolizin artmasıyla beraber glioksal ve metilglioksal gibi reaktif dikarbonillerin seviyesi artar. Böylece İĞÜ ve oksidatif stres meydana gelir. Glioksalaz 1 enzimi reaktif dikarbonilleri süpürür. Glioksalaz 1 enzimini yüksek oranda eksprese eden bir fare cinsi, aynı genetik geçmişe sahip sadece daha düşük oranda glioksalaz 1 eksprese edenlere oranla DPN gelişimi ve epidermal sinir kaybına daha dirençlidir.[5]

Diyabetlilerde oksidatif stres oluşumuyla bozulan lipid metabolizması sonucu İĞÜ'lere kimyasal açıdan benzer lipoksidasyon son ürünleri (ALEs) oluşur. Ayrıca hidroksil radikalleri ve hidrojen peroksit artması sonucu glikoz otooksidasyonu meydana gelir. Ksantin oksidaz, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz, 12/15 lipooksijenaz ve Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> değiştirici 1; DPN ve DAN (diyabetik otonomik nöropati) tedavisinde spesifik inhibitör ve gen blokerleri olarak denenmiştir. PKC- $\beta$  aktivitesinin artması serbest yağ radikallerinin artmasına neden olurken; süperoksit

üretimine ve vasküler endotel hücrelerde NO azalmasına yol açar [5].

**2.4.1. AMİNOGUANİDİN:** Nöral fonksiyon bozukluğunu önlediği, NCV yavaşlamasını azalttığı bildirilmiştir [1].

**2.4.2. N-FENİLAÇİLTİYAZOLİYUM(PTB):** İGÜ'yü çapraz bağlı albumin ve kollajen oluşturarak temizlemek için kullanılmıştır. Sıçanlarla yapılan son çalışmalar PTB'nin kan damarlarında İGÜ'lerin birikmesini tersine çevirebildiğini ya da önleyebildiğini göstermiştir [1].

## 2.5. ROS OLUŞUMU VE ROS İNHİBİTÖRLERİ

Diyabetin başlaması oksidatif stresle yakından ilişkilidir ve ROS her iki diyabette de (tip 1 ve tip 2 diyabet) artarak mikrovasküler ve nöronal yetmezliğe neden olur. Kronik hipergliseminin sonucu oksidatif stres oluşur.

Oksidatif stresin asıl nedeni glukozun otooksidasyonudur.

- Redoks dengesini değiştirir.
- Glutasyon ve vitamin E gibi düşük molekül ağırlıklı antioksidanların konsantrasyonunu düşürür.
- Superoksit ve katalaz gibi antioksidan savunma mekanizmalarını bozar [1].

### 2.5.1. α-LİPOİK ASİT

α-lipoik asit (ALA) (1,2-ditiyolan -3-pentanoik asit) oktanoik asitten mitokondride doğal olarak sentez edilir ve mitokondrial α-ketoik asit dehidrojenaz için kofaktördür, mitokondrial enerji metabolizması için önemli bir role sahiptir. ALA; hücre sinyal yolağında görev yapmasından antioksidan olarak işlev görmesine kadar bir çok fonksiyona sahiptir. Diyabetik nöropatide ALA'yla yapılan 3 haftalık, çift kör, randomize, plasebo kontrollü denemelerde 328 Tip 2 diyabetes mellituslu semptomatik DPN'li hastaya intravenöz ALA (1200, 600 ya da 100 mg dozlarında) verilmiştir. ALA plaseboya kıyasla total semptom skorunu (TSS) düşürmüştür [3].

1258 hastadan oluşan bir araştırmada 3 haftalık α-lipoik asit infüzyonuyla (600 mg/ gün i.v.) nöropatik semptomlarda iyileşme olduğu kaydedilmiştir. Çok merkezli, randomize, paralel gruplarda yapılan klinik denemede 460 DSPN'li diyabetik hastaya 600 mg/gün dozunda (n=223) α-lipoik asit ve (n=227) plasebo oral yoldan uygulanmıştır. Tedaviyle NCV değil de NIS (nöropati bozulma skoru) iyileşmiştir ve ilaç iyi tolere edilmiştir [10].

Oral tedaviye kıyasla parenteral ALA tedavisinin semptomları ve bazı duyu hasarları iyileştirmede daha etkili olduğu gösterilmiştir [3].

**2.5.2. NİKOTİNAMİT:** Oksidatif stres – PARP (Poli(ADP) Riboz Polimeraz) aktivasyonu döngüsünü inhibe ettiği gösterilmiştir [1].

**2.5.3. RESVERATROL:** NF-Kβ inhibisyonu yaparak; NCV'yi, diyabetik nöropatik ağrıyı düzenlediği bildirilmiştir [11].

**2.5.4. RUTİN:** Protein glikozilasyonunu önler [1].

**2.5.5. TAURİN:** Schwann hücrelerinde oksidatif ve nitrosatif stresi azaltır. Nörovasküler yetersizliği tersine çevirir ve artmış ağrı duyarlılığını azaltır [1].

Taurin'le tedavinin Tip 1 ve Tip 2 diyabetes mellituslu hayvan modellerinde sinir kan akımını, elektrofizyolojik ve davranışsal eksiklikleri önlediği belirtilmiştir. Diyabetik nöropatili hastalarla yapılan faz 2 klinik denemeler devam etmektedir [3].

**2.5.6. TRİGONELLİN:** Hiperglisemiyi iyileştirdiği ve oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir [1].

## 3. GLİSEMİK KONTROL

DPN'nin kesin tedavi stratejisinde sıkı glisemik kontrolün etkili olduğu ispatlanmıştır. DPN deki nöropatik ağrıyı tedavi etmek için insülin ve oral antihiperglisemik ajanlar kullanılmıştır. Sulfonilureler, α-glukozidaz inhibitörleri ve tiyazolidindionlar gibi oral olarak uygulanan antidiyabetik ilaçlar tek ya da kombinasyon şeklinde kullanılabilir. Eğer oral antidiyabetiklerle glisemik kontrol sağlanamazsa etkili tek alternatif ürün insülinidir [1].

DCTT (Diabetes Control and Complication Trial)'ye göre Tip 1 diabetes mellituslu hastalarla yapılan yoğun ya da klasik tedaviyle 6.5 yılda gruplar arasında HbA1c değerlerinde 1.9% farklılık kaydedilmiştir [3].

## 4. SEMPTOMATİK TEDAVİ

DPN'de semptomatik tedavi hastalığın ağırlı semptomlarını kontrol etmektir. Semptomatik tedavi için klinisyenler tarafından trisiklik ve tetrasiklik antidepresanlar, selektif serotonin geri alım inhibitörleri, serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri, antikonvülsanlar, opioidler kullanılmaktadır [1].

### 4.1. TRİSİKLIK VE TETRASİKLIK AJANLAR (TCA's)

Antidepresanların ağrıyı kesme mekanizması; sinapslarda norepinefrin ve serotoninin geri alımını inhibe etmesi, hiperaljezi ve allodiniyi düzenleyen NMDA (N-metil-D-aspartat) reseptörlerini antagonize etmesine bağlıdır [2].

Günde 25-75 mg ve 150 mg'dan daha az dozlarla yapılan 2 çalışmayla DPN tedavisinde Amitriptilin'in plaseboya göre daha etkili olduğu gösterilmiştir [1].

Çift kör, randomize, plasebo kontrollü PDPN (ağırlı diyabetik periferik nöropati)'li hastalarla yapılan denemede çok sayıda

hastaya ortalama 105 mg dozunda amitriptilin ya da ortalama 111 mg dozunda desimipramin verilmiştir. Amitriptilin, desimipramin ve plasebo verilen hastalarda ağrıda sırasıyla %74, %61 ve %41 oranında azalma kaydedilmiştir [3].

Tüm çalışmalar Nortriptilin, Desipramin, Klomipramin ve İmipramin'in DPN'yi plaseboya göre azalttığını göstermiştir. TCA'lar kalp yetmezliği, miyokardial iskemisi, aritmisi, ortostatik hipotansiyonu ve dar açılı glokomu olan hastalarda kontrendikedir [1].

#### 4.2. SELEKTİF SEROTONİN GERİ ALIM İNHİBİTÖRLERİ (SSRI)

TCA'ların yan etkisinin fazla olmasından dolayı, hastalar alternatif olarak SSRI'larla tedavi edilir. Bu ajanlar seçici olarak presinaptik serotonin geri alımını inhibe ederler. SSRI'lar TCA'lar gibi postsinaptik reseptör blokajı yapmazlar. Fluoksetin'in 46 hasta üzerinde günde 40 mg kullanılmasıyla plaseboya yakın sonuçlar elde edilmesine rağmen Paroksetin ve Sitalopram'la ağrılarda daha belirgin bir azalma olduğu saptanmıştır. NSAİİ'ler (non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar) ile birlikte kullanıldıklarında üst gastrointestinal sistem kanaması riskini arttırdıkları bildirilmiştir [1,3].

#### 4.3. SEROTONİN-NOREPİNEFRİN GERİ ALIM İNHİBİTÖRLERİ (SNRI)

SSRI'ların TCA'lara göre tedavide daha az etkili olması ve SNRI'ların 2 yönlü yani hem norepinefrinin hem de serotoninin geri alımını inhibe etmesinden dolayı DPN tedavisinin yönü SNRI'lara kaymıştır [1].

Çift kör, randomize, plasebo kontrollü denemede PDPN'li 457 hastaya 20 -120 mg dozlarında duloksetin verilmesiyle plasebo grubuna kıyasla ağrı skorlarında önemli bir azalma kaydedilmiştir. Adverse etkilere bağlı duloksetin dozunun % 20'sinin kesilmesiyle iyi tolere edilmektedir. Duloksetin bir miktar plazma glukoz ve HbA1c düzeylerini yükseltebilir [12].

Duloksetinin yan etkileri genellikle hafif ve geçicidir. Yan etkileri minimize etmek için başlangıç dozu 4-5 gün boyunca 30 mg/ gün olmalıdır. Duloksetin; Amerika Birleşik Devletleri'nde ağrılı diyabetik nöropati tedavisi için onaylanmıştır. Venlafaksin düşük dozlarda serotonin geri alımını, yüksek dozlarda norepinefrin geri alımını inhibe eder [10].

Venlafaksinin 150-250 mg'lık ve 75-150 mg'lık dozlarının plaseboya göre DPN'de daha etkili bir iyileşme sağladığı bildirilmiştir [1].

6 hafta çok merkezli, çift kör, randomize, plasebo kontrollü uzatılmış salımlı (ER) venlafaksinle yapılan denemede 244 PDPN'li yetişkine 25 mg ve 150-225 mg dozlarında

venlafaksin uygulanmış, ağrı yoğunluğunda plaseboyla %27, 25 mg'la % 32 ve 150-225 mg 'la % 50 azalma kaydedilmiştir. Bulantı ve uyuklama Venlafaksin'in en yaygın yan etkilerindendir ancak bir çok hastada klinik açıdan önemli ECG değişiklikleri de kaydedilmiştir [13].

#### 4.4. ANTİKONVÜLSANLAR

Nöropatik ağrıda antikonvülsan tedavisi oldukça yaygındır. En sık kullanılanlar: Karbamazepin, Lamotrijin, Oksarbazepin ve Topiramattır. Birçok randomize klinik deneme bu ilaçların nöropatik ağrının çeşitli tiplerinde etkili olduğunu göstermiştir [1].

Antiepileptik ilaçlar sodyum kanal blokajı yaparak (Felbamat, Lamotrijin, Oksarbazepin, Topiramet, Zonisamid), GABA'nın aktivitesini artırarak (Tiagabin, Topiramet), kalsiyum kanal blokajı yaparak (Felbamat, Lamotrijin, Topiramet, Zonisamid), NMDA  $\alpha$ -reseptörlerinde glutamat antagonisti gibi davranarak (Felbamat) ve AMPA (a-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol) reseptörlerinde antagonist gibi davranarak (Felbamat ve Topiramet) etki gösterirler. Bu ilaçların mekanizmasının anlaşılmasıyla sinerjistik etki elde edebileceğimiz rasyonel politerapi ön plana çıkmaktadır. Örneğin sodyum kanal blokajı için Lamotrijin tedavisi yapılabilir ve yanına glutamat antagonizması için Felbamat ilave edilebilir ya da tek bir ilaç örneğin Topiramet ile farklı mekanizmalar hedeflenerek başarı şansı artırılabilir. 1. antiepileptik ilaca cevap vermeyen bir hasta başka bir ilaca ya da 2 ya da daha fazla ilaçtan oluşan ilaç kombinasyonu ile tedaviye cevap verebileceği bildirilmiştir [10].

**Karbamazepin:** FDA onaylı tek antikonvülsan ilaçtır. Ancak nöropatik ağrının tedavisinde kullanılırken DPN'nin indüklediği ağrıda kullanılmaz. Voltaj kapılı sodyum kanalları üzerinden etki eder. Karbamazepinle tedaviye düşük dozla başlanır, doz yavaş yavaş artırılır. Kanda üre, tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testi, idrar analizi ve lipid seviyelerine tedavinin başlangıcında ve 12 aya kadar belli aralıklarla bakılır, hasta hiponatremi açısından kontrol edilir. Karbamazepin'in yan etkileri bulantı, kabızlık, sedasyon, baş dönmesi ve ataksidir. **Lamotrijin** ise voltaja bağımlı sodyum kanallarını bloke ederek yani beyinde presinaptik glutamat salınımını inhibe ederek/GABA salınımını artırarak etkisini gösterir. Lamotrijin'in günlük 400 mg uygulanmasıyla ağrı skalasında azalma meydana getirdiği çalışmanın sonucunda Lamotrijin'in plasebodan anlamlı düzeyde farklı olmadığı kaydedilmiştir. Lamotrijin'in yan etkileri bulantı, baş ağrısı, baş dönmesi ve yorgunluktur. Genellikle iyi tolere edilir ancak alerjik reaksiyonları da indükleyebilir.

**Okskarbazepin:** Karbamazepin'in keto analogudur, diyabetik nöropatik durumlarda belirgin düzeyde analjezik etki

gösterir. Bir çalışmada günlük 1800 mg dozda Oksarbazapin verilmesiyle DPN'de önemli düzeyde bir azalma görülürken başka bir çalışmada azalma gözlemlenmemiştir.

**Topiramate:** etkisini voltaj kapılı Na<sup>+</sup> ve L- tipi Ca<sup>++</sup> kanallarını bloke ederek gösterir. Bu etkinin meydana gelmesinden (AMPA) α-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazol propionik asit'in kainate eksitatör aminoasit reseptörlerine bağlanması sorumludur [1].

Topiramate (sodyum kanal blokörü) kullanımıyla başarılı bir şekilde ağrının azaldığı, sinirlerin rejenerasyonu edildiği gösterilmiştir. Tip 2 diyabeti olan aşırı şıman hastalarda ilacın kilo kaybına sebebiyet vermesi ve lipoprotein profilini iyileştirmesi önemli bir avantajdır [10].

**Lakozamit:** voltaj kapılı Na<sup>+</sup> kanallarının inaktivasyonunu artırır. Bir çalışmada Lakozamit'in günlük 400 mg ve 600 mg doz uygulamasının ardından plaseboya kıyasla nöropatik ağrıdaki etkili bir şekilde azalma sağladığı ve ilacın diyabetli hastalarda iyi tolere edildiği kaydedilmiştir. Bir faz 3 çalışmasında günde 400 mg Lakozamit uygulamasının etkili olduğu ancak bir başka çalışmada ise ortalama günlük ağrı skorunda anlamlı bir azalma oluşturmadığı görülmüştür. En yaygın advers etkileri baş dönmesi, bulantı, baş ağrısı, titreme ve yorgunluktur [1,3].

**Gabapentin:** antikonvülsan bir ilaçtır. Etkisini GABA üzerinden gösterir. GABA; ağrının iletilmesinde ve modülasyonunda rol oynayan önemli bir nörotransmitterdir [10].

Gabapentin L- tipi voltaj kapılı Ca<sup>++</sup> kanallarının α<sub>2</sub>- δ bölgesine bağlanarak kalsiyumun içeri girmesini azaltır ve DPN'de güçlü bir analjezik etki gösterir. İlacın yaygın yan etkileri: baş dönmesi, periferik ödem, somnolans ve ağız kuruluğudur. Gabapentin'in 2400 mg ve 3600 mg / gün uygulanması sonucu plaseboya göre DPN'de belirgin bir azalma oluşturduğu 3600 mg/gün dozda gabapentin uygulanmasıyla ortalama günlük ağrı skorunun 6.4'den 3.9'a gerilediği bulunmuştur [1,3].

**Pregabalin** Gabapentin'den daha spesifik α<sub>2</sub>-δ ligandıdır ve Gabapentin'den 6 kat fazla afinite gösterir [10].

Pregabalin DPN tedavisi için FDA onaylıdır. Gabapentin ve Pregabalin'in, antikonvülsanlara ve TCA'lara göre tedavide çok daha etkili olduğu gösterilmiştir [1].

Pregabalin'in PDPN'li hastada ağrıyı azaltmadaki etkisi doza bağımlı olarak artar. En iyi etki 600 mg/gün doz ile elde edilmiştir [3]. En sık görülen yan etkiler; baş dönmesi (%22), uyuklama (%12.1), periferik ödem (%10.0), baş ağrısı (%7.2) ve kilo alma (%5.4)' dir [14].

Analjezik kombinasyonlar; antidepresan ve antikonvülsanları

ya da bu ilaçlara ilaveten opioidleri içermektedir. Çalışmalar sonucu elde edilen verilere göre SNRI olarak Duloksetin ve α<sub>2</sub>-δ agonisti olarak Pregabalin tercih edilebilir. Ağrının kontrol edilemediği durumlarda kombinasyon tedavisine Tramadol ve Oksikodon gibi opioidler ilave edilebilir. Amerika'da nöropatik ağrıda kullanmak üzere 2 ilaç onaylanmıştır; Bunlar pregabalin ve duloksetindir [10].

#### 4.5. OPIOİDLER

**Tramadol** şiddetli ağrıyı azaltmak için kullanılan zayıf bir opioid analjeziktir. Uzun süre kullanımıyla tolerans ve bağımlılık gelişmesi yaygın görülen bir durum değildir [10]. Tramadol (ortalama doz: 210 mg/gün) ağrıyı tedavi etme yönünden plasebodan daha etkili bulunmuş (1.4 ± 0.1 vs 2.2 ± 0.1) ve semptomatik rahatlamanın en az 6 ay kadar sürdüğü bildirilmiştir. Tramadol'un en yaygın yan etkileri bulantı, uyku hali, baş ağrısı ve kabızlıktır [3].

Ağrılı DSPN'si olan ve ağrıları antidepresanlar ve antikonvülsanlarla kontrol altına alınamayan hastalara verilen bir saf μ agonisti olan kontrollü salım yapan Oksikodon ile ağrının önemli düzeyde azaldığı ve yaşam kalitesinde artış olduğu gözlenmiştir [10].

Oksikodon CR (ortalama dozu 37 mg/gün) ağrıyı azaltmada plasebodan daha etkili olduğu bulunmuştur [15].

#### 4.6. μ-OPIOİD RESEPTÖRAGONİSTİ - NOREPİNEFRİN GERİ ALIM İNHİBİTÖRLERİ (MOR-NRI)

**Tapentadol** μ-opioid reseptör agonisti ve norepinefrin geri alım inhibitörü olan 2 yönlü yeni bir analjeziktir. PDPN tedavisi için FDA tarafından onay almıştır [10].

Bir yıl kadar bu ilaçla tedavi sonucu DPN'deki ağrılarda azalma görülmüştür. Kronik ağrıyı önlemede Tapentadol ER, oksikodon CR ile kıyaslandığında gastrointestinal tolere edilebilirlik açısından uzun süreli kullanıma daha uygun bulunmuştur. Orta-şiddetli PDPN'li 588 hastaya Tapentadol ER verilmesiyle ortalama ağrı şiddetinin plaseboya kıyasla belirgin bir seviyede azaldığı belirtilmiştir. En yaygın yan etkileri; bulantı (%21.6), baş dönmesi (%15.8), uyuklama (%15.1), konstipasyon (%10.7) ve kusma (%8)' dir [1,3].

### 5. DİĞER TEDAVİ STRATEJİLERİ

#### 5.1. DPP-4 İNHİBİTÖRLERİ

**Alogliptin** bir DPP-4 inhibitörüdür. Bu ilacın streptozosinle oluşturulan diyabet modelinde 12 haftalık tedavi sonucu MNCV'yi ve termal yanıt latensisini ve SNCV'leri düzenlediği ancak intraepidermal sinir lifi yoğunluğundaki azalmada bir gerileme sağlamadığı kaydedilmiştir. Başka bir çalışmada ise Streptozosinle oluşturulan diyabet modelinde **Vidagliptin**'in

yeni analogu **PKF 275-055** verilmiş ve Na<sup>+</sup>/ K<sup>+</sup> ATP az, ve nosiseptif eşikteki değişimleri önleyerek anabolik bir etki gösterdiği bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda DPP-4 inhibitörlerinin diyabete bağlı bazı nöral ve vasküler komplikasyonları önlediği belirtilmiştir [1].

## 5.2. Hsp-90 İNHİBİTÖRLERİ

KU-32; Hsp 90 inhibitörüdür, *in vitro* hücre ölümünü önler. İzole insan adacıklarına KU-32 uygulandığında daha fazla glukozun indüklediği insülinin salıverildiği kaydedilmiştir [1].

## 5.3. N-METİL-D-ASPARTAT (NMDA) RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

**Memantin hidroklorür**; NMDA reseptör antagonistidir. İndantadol; NMDA reseptör antagonisti ve monoamin oksidaz inhibitörüdür. Deneysel diyabetik nöropatide allodiniyi iyileştirdiği tespit edilmiştir [3].

## 5.4. KANNABİNOİD CB1 RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

**Nabilon**, CB1 predominant reseptör agonistidir. 1-4 mg/gün dozda 5 hafta süreyle yapılan bir çalışmada kişilerin %30'unun ağrılarında azalma meydana geldiği bildirilmiştir. DPN'li hastalarda **Nabilon** iyi tolere edilen başarılı bir adjuvandır. **Rimonabant**; CB1 reseptör antagonistidir, diyabetik sıçanlarda deri kan akımını hızlandırır ve TNF- $\alpha$  seviyelerini azaltır. Mikro ve makro damarları koruması ve anti-enflamatuvar özelliğinden dolayı Rimonabant'ın DPN tedavisinde faydalı olabileceği düşünülmüştür [1].

## 5.5. TOPİKAL AJANLAR

### 5.5.1. Topikal kapsaisin (kapsaisin: *trans*-8-meti-N-1-vanilil-6-nonenamit)

- C lifleri nörotransmitter olarak nöropeptid P maddesini kullanırlar, aksonal P maddesinin azalması ağrıda iyileşmeyi sağlar. Kapsaisin uygulanmasıyla duyuşal sinir uçlarından salınan P maddesi depoları biter. Böylece periferel sinir uçlarından ağrılı uyarının transmisyonu azalır ya da tamamen ortadan kalkar. Kapsaisin kremle 8 hafta tedavi edilen ağrılı nöropatili hastalarda anlamlı bir iyileşme görülmüştür. Kapsaisinle tedavi 8 haftayla sınırlandırılmalıdır [10].
- **NGX-4010**; **kapsaisin %8 dermal patch** Avrupa birliğinden non-diyabetik yetişkinlerde periferel nöropatik ağrıyı, ABD'de post-herpetik nöraljiyle ilgili nöropatik ağrıyı tedavi edici olarak lisans almıştır. Bir çalışmada hastalara ön tedavi olarak lidokain jel akabinde NGX-4010 uygulanmasıyla nöropatik ağrıda 30% azalma olduğu belirtilmiştir. %8'lik kapsaisin yaması (**Qutenza**<sup>®</sup>) post-herpetik nöraljide kullanılır ancak diyabetik nöropatide kontrendikedir çünkü

nosiseptif duyuşal sinir uçlarını duyarsızlaştırır böylece diyabetik ayak ülseri gelişme riskini artırdığı bildirilmiştir [1,10].

**5.5.2. EpiCept NP- 1**; ağrılı diyabetik nöropatili hastalar için topikal krem kombinasyonudur. (%4 **amitriptilin** + %2 **ketamin**). Faz 2b çalışmaları EpiCept'in ağrı şiddetinde önemli düzeyde azalmayla sonuçlandığını göstermiştir [3].

**5.5.3. Klonidin**; Sinir uçlarındaki hasardan dolayı meydana gelen yanıcı, kesici ve disestetik tipteki ağrıya genellikle hiperaljezi ve allodini eşlik eder. Çünkü periferel sempatik sinir lifleri aynı zamanda küçük unmiyelize C lifidir. Sempatik blokörler(Klonidin: adrenerjik blokördür) ağrıyı kesebilir. Topikal klonidin (ARC-4558) orta-aşırı düzeyde PDPN'yi tedavi eden %0.1 jel formülasyonundadır. Faz 2, PDPN 'li hastaya ARC-4558 verilmesiyle hastaların %47.2'sinin; plasebo verilmesiyle hastaların %29.3' ünün ağrı şiddetinde azalma geliştiği bulunmuştur [3,10].

**5.5.4. Topikal lidokain**; Ağrılı nöropatide topikal lidokain kullanımı post-herpetik nöralji ile ilişkilidir [3].

iki hafta süreyle tedavi edilen bir gruba %5 Lidokain (n=99) verilirken diğer gruba 4 hafta boyunca Pregabalın (n=94) verildiğinde Lidokain'in yan etki oluşturmadan ağrıyı azaltmada Pregabalın kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Bu tedavinin başarılı olması için oral **meksiletin** ile devam ettirilebilir. Oral meksiletin uygulamasıyla aşırı uyarılmanın neden olduğu yüzeyel ağrılar hedeflenmektedir [10].

## 5.6. VAZOPEPTİDAZ İNHİBİSYONU

**AVE-7688** ; vazo ve nöroaktif peptitleri yıkarak ve oksidatif stresi azaltarak vasküler ve nöral fonksiyonları korur. AVE-7688; Streptozosinin indüklediği diyabetik sıçanlarda, termal hiperaljeziyi ve azalan sinir lifi yoğunluğunu içeren nöral komplikasyonları önlediği belirtilmiştir [1].

## 5.7. $\alpha 4 \beta 2$ NÖRONAL NİKOTİNİK ASETİLKOLİN RESEPTÖR AGONİSTİ

**ABT-594**; bir nöronal nikotinik asetilkolin reseptör (NNR) agonistidir. Akut, kronik ve nöropatik ağrıda potansiyel analjezik özelliktedir. Klinikte bir alt tipi olan  $\alpha 4 \beta 2$  NNR üzerinden etki ederek nöropatik ağrıyı tedavi etmesi hedeflenmiştir [1].

## 5.8. PDE-5 İNHİBİTÖRLERİ

Hiperglisemi; schwann hücrelerinde PDE-5'i artırır. Beyin aracılı nötrofik faktörün (BDPNF) proliferasyonunu, migrasyonunu ve ekspresyonunu azaltır. **Sildenafil**'le bloke edilen PDE-5 cGMP' yi artırır ve hipergliseminin schwann hücreleri üzerindeki etkisini tamamen kaldırdıkları bildirilmiştir [1].

### 5.9. p13/Akt sinyal yolağı

**Timosin β4** ; p13k/Akt sinyal yolağı üzerinden endotel ve schwann hücrelerini koruduğu ve DPN'de periferel sinir fonksiyonunun iyileşmesini sağlayan siyatik sinirleri onardığı bildirilmiştir [1].

### 5.10. Galanin reseptör-1

Nöropatik ağrısı olan diyabetik sıçanlarda galanin reseptör 1'in spinal dorsal boynuzda azaltılmış ekspresyonu analjezik etkiyle sonuçlandığı gösterilmiştir [1].

## 6. DOĞAL ÜRÜNLER

### 6.1. METANKS

Metanks; endotel fonksiyon bozukluğunda kullanılan L-metil folat, piridoksal 5'-fosfat ve metilkobalamin içeren bir üründür. Endotel ve periferel sinirlerdeki oksidatif stresi önler. 24 hafta, plasebo kontrollü diyabetik nöropatili hastalara Metanks uygulanarak uyuşma, karıncalanma, ağrı, yanma, ve allodinide önemli bir iyileşme kaydedilmiştir. Ayrıca mental sağlığın komponentleri olan duygusal, sosyal fonksiyonlarda ve zindelikte artış bildirilmiştir. Bu cevap elde edilirken %2'den daha az oranda yan etki görülmüştür. Genel olarak meydana gelen yan etkiler alerjik döküntü ve gastrointestinal rahatsızlıklardır [10].

### 6.2. BOTULİNUM TOKSİN

Botulinum toksin trigeminal nöraljide denenmiştir ve elektrofizyolojik onarım olmadan karpal tünel sendromunda uzun süreli antinosseptif etkisi olduğu bildirilmiştir [10].

### 6.3. ANTİOKSİDANLAR

Antioksidan ilaçlarla sinir mikrosirkülasyonu artar. Diyabetik sıçanların vasa nervosum arteriollerinde nitronitrozin ve süperoksit üretimi artmıştır. NO ve süperoksitin etkileşmesiyle peroksinitrit oluşumu artar. NO ve EDHF tarafından damarlarda defektif gevşeme meydana gelir. Bu etki antioksidanlarla düzeltilebilir [5].

#### 6.3.1. QQR-333

**QQR-333**; aldoz redüktaz inhibitörü etkisi olan kersetin, askorbil palmitat ve vitamin D(3) içerir ve oksidatif stresi azaltmaya yönelik geliştirilmiştir. Faz 2, bir çalışmada hayat kalitesinin arttığı ve hissizlik şiddetinde azalma olduğu belirtilmiştir. Ancak ağrı skoru açısından plasebo ile arasında önemli bir farklılık olmadığı bildirilmiştir [3].

### 6.4. BÜYÜME FAKTÖRLERİ

#### 6.4.1. Kolenöramit

**Kolenöramit**; NGF (sinir büyüme faktörü) modülatörüdür. Deneysel diyabetik nöropatide Kolenöramit termal hipotaljeziyi büyük ölçüde iyileştirmiş ve derideki P

maddesini artırmıştır. Ayrıca dorsal kök ganglia (DRG) nöron kültürünün daha uzun süre hayatta kalmasını sağlamıştır [3].

### 6.5. BİTKİSEL TEDAVİ STRATEJİLERİ

Çin bitkisel tıbbında *Gastrodia elata Blume*'nin ana bileşeni bir fenolik glikozit olan **gastrodin**dir. Gastrodin'in karın içine uygulanması STZ'nin indüklediği mekanik allodini ve termal hiperalejiyi azaltmıştır. Çalışma DPN'nin sebebiyet verdiği kronik ağrının tedavisi için gastrodinin periferel analjezik etkide olduğunu göstermiştir. Ayurvedik sinir toniği *Centella asiatica (CAST)* diyabetik nöropatik hastalarda 60'dan 240 mg'a kadar yükseltilecek verilmiştir. İyi tolere edildiği ve DPN'li hastalarda belirgin bir iyileşme sağladığı belirtilmiştir.

Neuragen PN; FDA'ya kayıtlı homeopatik bir ilaçtır. 6 homeopatik maddenin ve 5 bitkisel yağın karışımıdır. 6 homeopatik madde; *Hypericum perforatum, Aconitum napellus, Lycopodium clavatum, Phosphorus, Rhus toxicodendron ve Secale cornutum*'dur. Randomize, çift kör, plasebo kontrollü DPN'ye bağlı deri ağrıları olan 60 kişiyle yapılan bir çalışmada her hastaya plasebo ya da Neuragen PN verilmiştir. Her hafta akut spontan ağrıların şiddetleri değerlendirilmiştir. Tüm nöropatik ağrı gruplarında Neuragen PN' nin nöropatik ağrıda belirgin bir azalma sağladığı belirtilmiştir. *Oleo europea L*'nin yaprak ekstraktı DPN ağrıları için araştırılmıştır. *Oleo europea* yaprak ekstraktı kaspaz 3 aktivasyonunu inhibe eder. Sonuçlar *oleo europea* yaprak ekstraktının; yüksek kan şekerinin indüklediği termal hiperalejiyi baskıladığını göstermiştir. DPN'deki azalma nöronal apoptozisin azalmasının sonucudur.

*Embllica officinalis* ekstraktının sadece tedavi amaçlı değil aynı zamanda diyabetli sıçanlarda oksidatif nitrosatif stresi modüle ederek nöropatik ağrıyı tersine çevirebileceğini düşündürmüştür. **PMI-5011**; *Artemisia dracuncululus*'un etanolik bir ekstraktıdır, insülin ve insülin reseptör sinyalini düzenler, aldoz redüktazı oksidatif stresi ve NF-κβ'nin regüle ettiği enflamatuvar mekanizmaları inhibe eder. Ayrıca PMI-5011; oksidatif nitrosatif stres, siyatik sinir ve omurilikte 12/15 lipooksijenaz aktivasyonunu düşürerek (hiperglisemi ve siyatik sinir yolağını azaltmadan) DPN'yi azaltır. *Mamordica charantia L.* nin diyabetik sıçanlara uygulanmasıyla hiperglisemi ve ROS tarafından module edilen nöronal hasarın indüklediği iskemik reperfüzyonun düzeltmediği bulunmuştur. Bu sonuçlar *Mamordica charantia L.* nin diyabet ve komplikasyonlarına karşı geleneksel bir kullanım olduğunu göstermiştir. **DA-9801**; *Dioscera japonica Thunb ve Dioscera nipponica Makino* ekstraktlarının karışımıdır. Bu karışım NGF agonistidir ve DPN'ye karşı nöroprotektif özelliktedir. **Diosgenin**; *Dioscera nipponica*dan elde



edilen major bir sapogenindir. Nöronal rejenerasyonu başlatır. **Fenugreek** (*Trigonella foenum-graceum* L.) termal hiperaljezide ve bozuk motor fonksiyonu testi sonuçlarında devam eden bir koruma, MNCV'de azalma sağlar ve ağrılı DPN'de etkilidir. Flavonoidlerden **baikalein**; diyabetle ilişkili p38 MAPK fosforilasyonunun oksidatif nitrosatif stresin ve 12/15 lipooksijenaz'ın aşırı ekspresyonuna ve aktivasyonuna engel olur fakat glukoz ya da sorbitol yolağında birikmeye engel olamaz. İnsülin ve **sesamol** (susam yağından elde edilen doğal fenol) kombinasyonu ve **tokotrienol** diyabetik sıçanlarda oksidatif nitrosatif stresi, enflamatuvar sitokin salınımını ve kaspaz-3'ün modülasyonunu sağlayarak nöropatik ağrıyı azaltır. Diyabetlilerde nöropatik ağrıyı tedavi etmek için klinikte uygulanabilir. **Likopen** (bir karatenoid) domates ve domates ürünlerinde bulunur [1].

Deneysel diyabetik nöropatide likopenin TNF- $\alpha$  ve NO salınımını inhibe ettiği ve davranışsal eksiklikleri azalttığı gösterilmiştir. Bu ilaçlar bitkisel ilaçların DPN tedavisi için yeni terapötik alternatifler olduklarını göstermiştir [1,3].

## 7. DİĞER TEDAVİ STRATEJİLERİ

### 7.1. İroksanidin

İroksanidin (BRX-235); p-38 kinaz aktivatörüdür. Deneysel diyabetik nöropatide İroksanidin kullanımı elektrofizyolojiyi iyileştirmiş ve diğer bir çalışmada yara iyileşmesini desteklediği görülmüştür [3].

### 7.2. Asetil L-Karnitin

Asetil-L-karnitin endojen bir moleküldür, mitokondrial enerji üretiminde görev alır. Metaboliti karnitin; yağ asidinin mitokondriye transportu için kullanılır.  $\beta$ -oksidasyona uğrar. Asetil-L-karnitin çok sayıda krebs siklusu enziminin, membrandaki lipid kompozisyonunun düzenlenmesinde görev alır. Kendisi de bir antioksidandır ayrıca glutatyon seviyelerini artırır. Streptozosinin indüklediği diyabetik nöropatili sıçanlarda, Asetil-L-karnitin uygulanmasıyla ağrının ve yavaşlamış sinir ileti hızının iyileştiği, sinir rejenerasyonunun arttığı bildirilmiştir. Asetil-L-karnitin ile yapılan profilaktik tedaviyle Paklitaksel'in indüklediği primer aferent C liflerindeki mitokondri kofulunun şişmesi önlenmiştir. (Ancak A liflerindeki önlenememiştir). Paklitaksel, Oksaliplatin ve Bortezomib'in indüklediği ağrıyı kesen profilaktik doz; mitokondri solunum kompleksi 1 ve 2' yle ilişkili ATP üretimi eksikliğini önlemiştir. Diabetik nöropatili hastalarda Asetil-L-karnitin ağrıyı, titreşim hissi kaybını ortadan kaldırmış ve sinir rejenerasyonunu desteklemiştir. Asetil-L-karnitin uygulaması HIV'li hastalarda ağrıyı ve intraepidermal sinir kaybını önlemiştir;

kanser kemoterapisinin indüklediği periferik nöropatili hastalarda ağrı skorunu ve duyuşal sinir iletisini düzenlediği ancak başka bir çalışmada meme kanseri kemoterapisinin indüklediği periferik nöropati de başarılı olmadığı bulunmuştur [16].

### 7.3. Olezoksim

Olezoksim (kolest-4-en-3-on) kolesterol benzeri, nöroprotektif, pro-rejeneratif ve analjezik etkiye sahip bir moleküldür. *In vitro*, Olezoksim sağ kalımı artırır ve nörotropik faktör eksikliğinde kültüre edilmiş motor nöronların oluşturduğu akson benzeri sitoplazmik uzantının gelişmesini stimüle eder [3].

Olezoksim'in bilinen 2 etki mekanizması; 2 mitokondrial taşıyıcı protein üzerindedir.

1.Voltaja bağımlı anyon kanalı

2.18 kDa translokator protein (=periferik benzodiazepin reseptör)

Sıçanlarda Olezoksim Paklitaksel'in indüklediği ağrıyı ortadan kaldırmıştır. Profilaktik tedavi ağrıyı, intraepidermal sinir lifleri kaybını ve Oksaliplatin'in indüklediği ağrıyı azaltmıştır. Ayrıca Olezoksim Vinkristin'nin indüklediği nöropatisi ve Streptozosinin indüklediği diyabeti olan hayvanlarda ağrıyı geçirmiştir [16].

Olesoxime PDPN'li hayvan modellerinde aksonal rejenerasyonun gelişimine yardımcı olmuştur, motor sinir ileti hızı yetersizliğinin iyileşmesini sağlamıştır ve mekanik allodiniyi tersine çevirmiştir [17].

### 7.4. Adacık oluşumuyla ilişkili protein

Adacık oluşumuyla ilişkili protein (INGAP) bir pankreatik sitokindir, diyabetik rodentlerde yeni adacık oluşumu indükler ve kan glukoz seviyesini normal düzeylere çeker. Deneysel diyabetik nöropatide, INGAP termal hipotaljeziyi iyileştirmiş ve dorsal kök ganglionda (DRG) nöron gelişimini artırmıştır [3].

### 7.5. Genterapisi

#### 7.5.1.VEGF

**SB-509**; DNA'ya bağlanarak VEGF-A ekspresyonunu aktive eden, böylece periferik sinirleri koruyan ve rejenerasyonu stimüle eden bir proteindir. Diyabetik nöropatili hastalarda VEGF-A azalması rapor edilmiştir. VEGF'nin herpes simplex virüs vektör aracılı gen transferi DRG nöronlarda azalmış duyuşal siniri iyileştirir, otonomik fonksiyonları korur, epidermal sinir liflerinin kaybını ve nöropeptitlerin azalmasını önler. 6 ay, faz 2 denemede, hafif ve orta düzeyde 110 diyabetik periferik nöropatili hastaya SB-509' in 60 mg i.m. uygulanmasıyla iyi tolere edildiği

belirtilmiştir. SNCV, intraepidermal sinir lifi yoğunluğunun (IENFD) artmasıyla ve nörolojik bozulma skorunun düzelmesiyle sonuçlanmıştır. Bir başka randomize, plasebo kontrollü 50 kişiyle yapılan çalışmada diyabetik nöropatiyi tedavi etmek için verilen i.m. plazmid VEGF 6 ayda ortalama semptom skorunda iyileşmeyle sonuçlanmış ve plaseboya göre üstünlük göstermiştir. Tedavi edilen grupta

duyusal kayıp bölgesi ve görsel analog ağrı skalası önemli derecede iyileşmiştir. Ancak NCV iyileşmemiştir. Diyabetik nöropatide gen terapisiyle tedavi yöntemi; hedeflendirme yapılabilmesi ve bu şekilde istenmeyen sistemik yan etkilerin azaltılması gibi avantajlarından ötürü uygun görülmüştür. Ancak uzun dönem VEGF kullanımının etkinliği konusunda yeterli veriye henüz ulaşılamamıştır [3].

### Current therapeutic approaches to diabetic neuropathy

#### ABSTRACT

Development of diabetic peripheral neuropathy plays many metabolic pathways. These pathways vary redox capacity of the cell, ROS (reactive oxygen species) production increases. Increased oxidative stress disrupts neural functions, causing apoptosis of neurons and Schwann and glial cells in the peripheral nervous system. Many therapeutic agents that act on these pathways are tested in DPN (diabetic peripheral neuropathy) treatment. Although the mechanisms which causes DPN are fully understood, researches continue due to lack of effective treatment of this disease. In order to prevent progression of the disease, the patient's blood glucose levels are controlled. In the treatment of DPN; TCAs, SSRIs and  $\alpha_2$ - $\delta$  calcium channel ligands are used. If a single drug is not enough

drug combinations are usable. TCA combination with each other or opioid- gabapentin combination are preferred type of treatment. Anticonvulsant drugs don't play a role symptoms underlying pathology of DPN directly. They only remove diabetic neuropathic pain with indirect mechanism. The use of these drugs to reduce symptoms improves the quality of life in patients responding. Natural resources for the effective treatment of DPN has been discovered. To develop new drugs the mechanisms involved in disease research and clinical trials continue. Perhaps discovered drug molecules research result will lead to real cure rather than symptomatic relief.

**Keywords:** Diabetic peripheral neuropathy, Hyperglycemia, Mechanism- based treatment, Symptomatic treatment, Novel agents.

#### REFERANSLAR

- [1] Sing R, Kishore L, Kaur N. Diabetic Peripheral Neuropathy: Current Perspective and Future Directions. *Pharmacolog Res*. 2014;80:21–35.
- [2] Vinik AI, Erbas T, Casellini CM, Diabetic Cardiac Autonomic Neuropathy, Inflammation and Cardiovascular Disease. *J Diabet* 2013;4:4-18.
- [3] Tahrani AA, Aswith T, Stevens MJ. Emerging Drugs for Diabetic Neuropathy. *Expert Opin Emerg Drugs* 2010;15:661–83.
- [4] Smith AG, Singleton JR. Diabetic neuropathy. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2012;18:60–84.
- [5] Dam PSV, Cotter MA, Bravenboer B, Cameron NE. Pathogenesis of Diabetic Neuropathy: Focus on Neurovascular Mechanisms. *Eur J Pharmacol* 2013;719:180–6.
- [6] Judzewitsch RG, Jaspan JB, Polonsky KS, Weinberg CR, Halter JB, Halar E, Pfeifer MA, Vukadinovic C, Bernstein L, Schneider M, Liang KY, Gabbay KH, Rubenstein AH, Porte D Jr. Aldose reductase inhibition improves nerve conduction velocity in diabetic patients. *N Engl J Med* 1983 ;308:119-25.
- [7] Tomlinson DR. Mitogen-activated protein kinases as glucosetransducers for diabetic complications. *Diabetologia* 1999;42:1271–81.
- [8] Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414:813–20.
- [9] Toth C, Rong LL, Yang C, Martinez J, Song F, Ramji N, Brussee V, Liu W, Durand J, Nguyen MD, Schmidt AM, Zochodne DW. Receptor for advanced glycation end products (RAGEs) and experimental diabetic neuropathy. *Diabetes* 2008;57:1002-17.
- [10] Vinik AI, Nevoret ML, Casellini C, Parson H. Diabetic Neuropathy. *Endocrinal Metab Clin N Am* 2013;42:747–87.
- [11] Sharma SS, Kumar A, Arora M, Kaundal RK. Neuroprotective potential of combination of resveratrol and 4-amino-1,8 naphthalimide in experimental diabetic neuropathy: focus on functional, sensorimotor and biochemical changes. *Free Radic Res* 2009;43:400–8.
- [12] Raskin J, Pritchett YL, Wang F, D'Souza DN, Waninger AL, Iyengar S, Wernicke JF. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med*. 2005;6:346-56.
- [13] 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;110:697-706
- [14] Freeman R, Durso-Decruz E, Emir B. Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses. *Diabetes Care* 2008;31:1448–54.
- [15] Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK. Controlled-release

- oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2003;60:927-34.
- [16] Bennett GJ, Doyle T, Salvemini D. Mitotoxicity in Distal Symmetrical Sensory Peripheral Neuropathies. *Nat Rev Neurol.* 2014;10:326–36.
- [17] Bordet T, Buisson B, Michaud M, Abitbol JL, Marchand F, Grist J, Andriambeloson E, Malcangio M, Pruss RM. Specific antinociceptive activity of cholest-4-en-3-one, oxime (TRO19622) in experimental models of painful diabetic and chemotherapy-induced neuropathy. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;326:623-32.