

**T.C.**  
**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KEMOTERAPİYE BAĞLI PERİFERİK NÖROPATİ**  
**GELİŞİMİNDE İNSÜLİN DİRENCİNİN ROLÜ**

Feray KARSLI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

2020-ANTALYA

**T.C.**  
**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KEMOTERAPİYE BAĞLI PERİFERİK NÖROPATİ**  
**GELİŞİMİNDE İNSÜLİN DİRENCİNİN ROLÜ**

Feray KARSLI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DANIŞMAN**  
**Prof. Dr. Erkan ÇOBAN**

Bu tez Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TYL-2018-3711 proje numarası ile desteklenmiştir.

“Kaynakça gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

2020-ANTALYA

**Sağlık Bilimleri Enstitüsü M¼d¼rl¼ę¼ne;**

Bu alışma j¼rimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Onkolojik Eğitim ve Klinik Araştırma Programında Y¼ksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

03.02.2020

İmza

Tez Danışmanı

: Prof. Dr. Erkan ÇOBAN  
Akdeniz ¼niversitesi



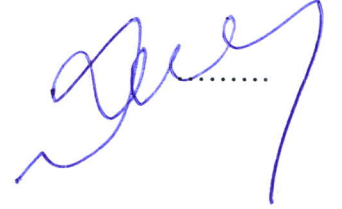
¼ye

: Prof. Dr. Hasan şenol COşKUN  
Akdeniz ¼niversitesi



¼ye

: Doç. Dr. Murat KOÇER  
Sağlık Bilimleri ¼niversitesi



Bu tez, Enstit¼ Y¼netim Kurulunca belirlenen yukarıdaki j¼ri ¼yeleri tarafından uygun g¼r¼lm¼ř ve Enstit¼ Y¼netim Kurulu'nun ...../...../..... tarih ve ...../..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

**Prof. Dr. Narin DERİN**

**Enstit¼ M¼d¼r¼**

## ETİK BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı beyan ederim.

Öğrenci

Feray KARSLI

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Erkan ÇOBAN

## TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Onkolojik Eğitim ve Klinik Araştırmalar yüksek lisans programındaki eğitimim süresince ve tez çalışmamın her aşamasında bana yol gösteren Sayın Prof.Dr. Erkan ÇOBAN'a, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Sema SEZGİN GÖKSU'ya, Sayın Prof. Dr. Hasan Şenol COŐKUN'a, tez çalışmamın istatistiksel analiz aşamasındaki yardımları için Sayın Prof. Dr. Levent DÖNMEZ'e ve tüm desteği için Sağlık Bilimleri Enstitüsü akademik ve idari personeline çok teşekkür ederim.

Tezimin hazırlık aşamasında yardımlarını esirgemeyen değerli çalışma arkadaşlarım Dyt.Rabia ÖZALTIN, Dyt. Seher AKDEMİR ve Dyt. Özen UYSAL'a,

Her zaman olduğu gibi tez sürecim boyunca da daima sevgi, özveri ve anlayıőla yanımda olan ve mesleki bilgilerini benimle paylaşan annem Prof.Dr. Bilge KARSLI'ya ve babam Dr. Şenol KARSLI'ya

Desteğini daima hissettiğim ve her zaman yanımda olan Dr. Orhan AKSOY'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Amaç:** Periferik nöropati kemoterapinin sık görülen bir komplikasyonlarından biridir. Hastalarda yaşam kalitesini bozan ve tedaviyi zorlaştıran önemli bir faktördür. Yüksek kan şekeri veya insülin direncinin periferik nöropatinin gelişmesine yol açan mekanizmalarda önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada kemoterapiye bağlı periferik nöropati gelişiminde insülin direncinin rolünü belirlemek amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışmamız 18-65 yaş aralığındaki Tıbbi Onkoloji Polikliniğine başvuran meme, kolon, akciğer ve over kanseri tanısı konan, tedavi öncesi nöropatisi ve insülin direnci olmayan olmayan 73 hastada yapıldı. Poliklinik hastalarına çalışmamız hakkında bilgi verildi ve katılmayı kabul eden hastalar çalışmaya dahil edildiler. Çalışma süresince hastaların Onkoloji Polikliniğindeki takip ve tedavileri ile ilgili değişiklik yapılmadı. Periferik nöropatiye neden olan bel-boyun fıtığı ya da cerrahisi geçirmiş olan, travma ve zona öyküsü olan, daha önceden kemoterapi ve radyoterapi tedavisi almış olan, kronik böbrek hastalığı, vitamin B12 eksikliği diabetes mellitus, kronik alkolizm ve insülin direncini etkileyebilecek ilaç kullanımını olan hastalar çalışmaya dahil edilmediler.

İnsülin direnci, HOMA-IR testi ile hesaplandı. Periferik nöropati değerlendirilmesi için LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs) skalası ve CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) değerlendirmesi kullanıldı.

**Bulgular:** Laboratuvar ölçümlerin, giriş değerine göre 3.ay, 6.ay ve 1.yıldaki değişiklikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. ( $p > 0.05$ ). 1 yıl sonunda LANSS skoruna göre 73 hastadan 58 sinde periferik nöropati geliştiği saptandı (%79). Periferik nöropati gelişen hasta grubunda LANSS skoru ile HOMA-IR düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ( $r=0,349$ ,  $p=0.07$ )

**Sonuç:** Çalışmamızda hastalarımızın 1. yıl sonunda HOMA değerleri ile LANSS skorları arasında pozitif korelasyon saptanması, insülin direnci ile periferik nöropati arasında bir ilişki olduğunu ve kemoterapiye bağlı periferik nöropati gelişiminde insülin direncinin rolü olabileceğini düşündürmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Periferik nöropati, BKİ, insülin direnci, kemoterapi

## ABSTRACT

**Purpose:** Peripheral neuropathy is one of the most common complications of chemotherapy. High blood sugar or insulin resistance is thought to be an important factor in the mechanisms leading to the development of peripheral neuropathy.

**Method:** In this study, we aimed to investigate if insulin resistance has an impact on the progression of chemotherapy induced peripheral neuropathy. The study has been conducted with 73 patients aged between 18-65, who came to oncology outpatient department. They were diagnosed with breast, colon, lung, and ovary cancer and did not have neuropathy before the treatment. The patients, who had spinal or cervical disc herniation or surgery to remove them, a history with chemotherapy, radiotherapy, chronic kidney disease, vitamin B12 deficiency, diabetes mellitus diagnosis, and those who consume alcohol were not included in the study. Insulin resistance; calculated with HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) test. For peripheral neuropathy evaluation, LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs) scale and CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) were used.

**Results:** When compared to data from the first stage of the treatment, there was no statistically significant difference between the results of laboratory assessments that had been done in the third and sixth month and in the first year of the treatment ( $p>0.05$ ). There was a significant positive correlation between peripheral neuropathy, patient evaluations, LANSS score and HOMA-IR levels ( $r = 0.349$ ,  $p = 0.07$ )

**Conclusion:** In our study, positive correlation between HOMA values and LANSS scores at the end of the first year of our patients suggested that there was a relationship between insulin resistance and peripheral neuropathy and that insulin resistance may play a role in the development of peripheral neuropathy due to chemotherapy.

**Keywords:** peripheral neuropathy, BMI, insulin resistance, chemotherapy.

## İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET</b>	<b>i</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>ii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>iii</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b>	<b>v</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	<b>vi</b>
<b>SİMGELER ve KISALTMALAR</b>	<b>vii</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
2.1. Diyabet	3
2.1.1. Tip 2 Diyabet	3
2.2. Tıbbi Beslenme Tedavisi	6
2.2.1. Beslenme Eğitimi Uygulaması	7
2.3. İnsülin Direnci	7
2.3.1. İnsülin Direncinin Tanımı	7
2.3.2. İnsülin Direncinin BKİ ile İlişkisi	9
2.4. Diyabetik Nöropati	10
2.4.1. Epidemiyoloji	11
2.4.2. Distal simetrik polinoropati	11
2.4.3. Diyabetik Nöropati Risk Faktörleri	11
2.4.4. Diyabetik Hastalarda Nöropatilerin Sınıflandırılması	12
2.4.5. Diyabetik Nöropati Tedavisi	14
2.5. Kemoterapiye Bağlı Periferik Nöropati	16
<b>3. MATERYAL VE METOD</b>	<b>20</b>
<b>4. BULGULAR</b>	<b>22</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>27</b>
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER</b>	<b>41</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>42</b>



## **EKLER**

EK 1- LANSS Skalası

EK 2- CTCAE (Advers Olaylar için Temel Terminoloji Kriteri)

EK 3- Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı

EK 4- Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Veri Kullanım İzni

EK 5- Çalışma Formu

EK 6- Aydınlatılmış Onam Formu

## **ÖZGEÇMİŞ**

**60**



## TABLULAR DİZİNİ

<b>Tablo 2.1.</b> Diyabet Tanı Kriterleri	4
<b>Tablo 2.2.</b> Prediyabet Tanı Kriterleri	5
<b>Tablo 2.3.</b> Diyabetik Nöropatinin Semptom ve Bulguları	13
<b>Tablo 2.4.</b> Nöropatik Ağrı Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	15
<b>Tablo 4.1.</b> Hastaların demografik özellikleri (Ortalama±SD)	22
<b>Tablo 4.2.</b> Laboratuvar ölçümlerin ortalama değerleri	23
<b>Tablo 4.3.</b> Laboratuvar ölçümler (Ortalama±SD)	23
<b>Tablo 4.4.</b> Laboratuvar ölçümlerin genel ortalama değerleri ve nöropati (Ortalama±SD)	24
<b>Tablo 4.5.</b> HOMA-IR ve LANSS skorundaki giriş ve 1.yıl sonu değişimleri	25
<b>Tablo 4.6.</b> Kemoterapi ile ilişkili nöropati sınıflaması (CTCAE)	26

## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 4.1.** Periferik nöropati gelişen hastalarımızdaki LANSS skoru

ve HOMA-IR ilişkisi ( $r=0,349$ ,  $p=0.07$ )

25



## SİMGELER ve KISALTMALAR

<b>AKŞ</b>	: Açlık Kan Şekeri
<b>BKİ</b>	: Beden Kitle İndeksi
<b>CTCAE</b>	: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Advers Events
<b>DM</b>	: Diyabet
<b>HOMA-IR</b>	: Homeostatic Model Assessment İnsulin Resistance İnsülin Direnci
<b>İD</b>	: İnsülin Direnci
<b>KH</b>	: Karbonhidrat
<b>KİPN</b>	: Kemoterapi İlişkili Periferik Nöropati
<b>KT</b>	: Kemoterapi
<b>LANSS</b>	: Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs
<b>OGTT</b>	: Oral Glukoz Tolerans Testi
<b>PN</b>	: Periferik Nöropati

## 1. GİRİŞ

Periferik nöropati, hem kemoterapinin hem de diabetes mellitusun sık görülen bir komplikasyonudur. Özellikle onkoloji hastalarında yaşam kalitesini bozan ve tedaviye uyumu zorlaştıran önemli bir faktördür. Yüksek kan glukozu ya da insülin direncindeki artışın periferik nöropati gelişimine neden olan mekanizmalarda önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmamızda, kemoterapiye bağlı periferik nöropati gelişiminde insülin direncinin bir etkisinin olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Çalışmamız 18-65 yaş aralığındaki Tıbbi Onkoloji Polikliniğine başvuran meme, kolon, akciğer ve over kanseri tanısı konan, tedavi öncesi nöropatisi ve insülin direnci olmayan 73 hastada yapıldı. Poliklinik hastalarına çalışmamız hakkında bilgi verildi ve katılmayı kabul eden hastalar çalışmaya dahil edildiler. Çalışma süresince hastaların Onkoloji Polikliniğindeki takip ve tedavileri ile ilgili değişiklik yapılmadı. Periferik nöropatiye neden olan bel-boyun fıtığı ya da cerrahisi geçirmiş olan, travma ve zona öyküsü olan, daha önceden kemoterapi ve radyoterapi tedavisi almış olan, kronik böbrek hastalığı, vitamin B12 eksikliği, diabetes mellitus, kronik alkolizm ve insülin direncini etkileyebilecek ilaç kullanımını olan hastalar çalışmaya dahil edilmediler.

Hastaların demografik verileri (yaş, boy, ağırlık, cinsiyet) kaydedildi. Onkoloji polikliniğine ilk kez gelen hastalardan istenen tetkikler açlık kan şekeri, HbA1C, kan insülin düzeyi, C-peptit, total kolesterol, trigliserit, TSH ve vitamin B12 değerleri giriş verileri olarak kaydedildi. Hastanın öyküsündeki yandaş hastalıkları (diabetes mellitus, hipertansiyon), kullandığı ilaçlar, alkol-sigara kullanımları, geçirdiği operasyonlar ile girişimler (biyopsi, bronkoskopi, anjio vb) sorgulandı ve kaydedildi.

İnsülin direnci; HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) testi ile hesaplandı. Periferik nöropati değerlendirilmesi için LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs) skalası ve CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) değerlendirmesi kullanıldı.

Hasta ilk görüldüğünde yapılan bu ölçümler, laboratuvar değerleri ve sonuçlar başlangıç verileri olarak kaydedildi. Onkoloji polikliniğinde tedavileri sürdürülen bu

hastaların 3.ay, 6. ay ve 1.yılda testleri tekrarlandı. Sonuçlar çalışma verileri olarak kaydedildi.

Laboratuvar ölçümlerin, giriş değerine göre 3.ay, 6.ay ve 1.yıldaki değişiklikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. ( $p > 0.05$ ).

Hastaların başlangıç HOMA-IR değeri ile 1. yıl sonu HOMA-IR değeri arasında anlamlı fark saptandı ( $1,98 \pm 0,50$ ,  $4,03 \pm 2,20$ ,  $p < 0.05$ ). Benzer şekilde hastaların başlangıç LANSS skoru ile 1. Yıl sonu LANSS skoru arasında anlamlı fark saptandı ( $7,41 \pm 2,59$ ,  $14,87 \pm 3,68$ ,  $p < 0.05$ ). 1 yıl sonunda LANSS skoruna göre 73 hastadan 58 sinde periferik nöropati geliştiği saptandı (%79). Periferik nöropati gelişen hasta grubunda LANSS skoru ile HOMA-IR düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ( $r=0,349$ ,  $p=0.07$ )

Çalışmamızda hastalarımızın 1. yıl sonunda HOMA-IR değerleri ile LANSS skorları arasında pozitif korelasyon saptanması, insülin direnci ile periferik nöropati arasında bir ilişki olduğunu ve kemoterapiye bağlı periferik nöropati gelişiminde insülin direncinin rolü olabileceğini düşündürmüştür. Bu konuda daha fazla hasta sayısı içeren ve daha uzun dönem takiplerinin olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 2. GENEL BİLGİLER

Kanser, hücrelerin kontrolsüz büyümesi ve anormal şekilde yayılımı ile karakterize olan hastalıklar grubunu tanımlamaktadır. Kanser, yüzyılın başlarında ölüme neden olan hastalıklar arasında yedinci ve sekizinci sıralarda yer alırken, bugün dünyanın birçok ülkesinde ve Türkiye’de kalp hastalıklarından sonra ikinci sırada yer almaktadır (Ertem ve ark., 2009).

Kanserin şeker hastalığının bir nedeni olup olmadığı, merak edilen sorulardandır.

Bu konuda yapılan geniş bir araştırmada, 10 yıl boyunca yarım milyondan fazla erkek ve kadının tıbbi verilerini incelemiş ve bazı kanser türlerinin, daha sonradan ortaya çıkan diyabet riskini artırdığı bildirilmiştir.

Aynı konuda yapılmış olan birçok araştırma, tam tersi bir ilişkiyi ifade etmiştir; yani şeker hastalığı çeşitli kanser türlerinin gelişmesi için bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, özellikle pankreas, kolorektal ve meme kanseri tanısından sonra yeni diyabet gelişme riskinin arttığını gösterilmektedir.

Obezite, hareketsizlik ve sigara gibi bilinen diyabet risk faktörlerinden bağımsız olarak kanserin de, diyabet riski ile ilişkili olduğuna dair görüşler dikkat çekmektedir.

Bu durum kanser hastalarında diyabet taraması yaptırılmasının ve şeker hastalığı ile ilgili parametrelerin takip edilmesinin önemli olabileceğini göstermektedir (Hwangbo ve ark., 2018).

### 2.1. Diyabet

#### 2.1.1. Tip 2 Diyabet

Diabetes Mellitus (DM), insülin etkisi, insülin salınımı veya bu faktörlerin her ikisinde de bozukluk nedeniyle ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır (Çorakçı, 2019).

Aşağıdaki kriterlerden sadece biri tanı için yeterlidir.

**Tablo 2.1.** Diyabet Tanı Kriterleri

Açlık Plazma Glukozu (APG) <sup>1,2</sup>	≥ 126 mg/dl
Rastlantısal Plazma Glukozu <sup>3</sup> + diyabet semptomları	≥ 200 mg/dl
Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)'nde 2.st plazma glukozu <sup>4,5</sup>	≥ 200 mg/dl
HbA1c <sup>6,7</sup>	≥ %6.5

(1) Kan glukozu ölçümünde referans yöntem olarak venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi kullanılmalıdır.

(2) Açlık plazma glukozu için en az 8 saat açlık gereklidir.

(3) Plazma glukoz değeri, gıda alımına bağlı olmaksızın günün herhangi bir saatinde ölçülebilir.

(4) OGTT 75 g oral glukoz alımı sonrasında yapılmalıdır.

(5) Plazma glukoz ölçümüne göre tam kan glukoz ölçümü %11, kapiller glukoz ölçümü %7, serum glukoz değeri %5 civarında daha düşük bulunur.

(6) HbA1c, ancak uluslararası standardize edilmiş yöntemlerle ölçüm yapıldığında tanı testi olarak kullanılabilir. Ülkemizde henüz HbA1c ölçüm testleri standardize edilemediği için tek başına tanı testi olarak kullanımı önerilmez.

(7) HbA1c testi anemi, hemoglobinopati, gebelik varlığında, C ve E vitamini gibi antioksidan kullanımında tanı testi olarak kullanılamaz.

Diyabet tanısında kullanılan OGTT ve HbA1c'nin tanı değeri olarak birbirine göre üstünlüğü yoktur. Bu olguların diyabet riski yönünden izlenmesi oldukça yaygın kabul edilen bir yaklaşımdır.

### **Asemptomatik Kişilerde Diabetes Mellitus Tarama Kriterleri**

Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ≥ 25 kg/m<sup>2</sup> olanlar ve ek risk faktörleri olanlar:

- Fiziksel inaktivite
- Birinci ve ikinci dereceden akrabalarda diyabet olması
- Yüksek riskli ırklar/etnisite (Afrika kökenli Amerikalılar, Latin ırk gibi)
- ≥4 kg bebek doğuranlar ve daha önce gestasyonel diyabet tanısı alanlar
- Düşük doğum ağırlıkla doğan kişiler
- Hipertansiyon (≥140/90 mm/Hg ya da hipertansiyon tedavisi alanlar)



- HDL-kolesterol <35 mg/dl ve/veya trigliserid >250 mg/dl
- İnsülin rezistansının klinik bulguları,
- Polikistik Over Sendromu 'PCOS'
- Daha önceki değerlendirmelerde BAG veya BGT olması
- Kardiyovasküler hastalık varlığı
- Kronik dejeneratif beyin hastalığı olan veya antipsikotik ilaç kullananlar
- Organ nakli yapılmış hastalar

Yukarıdaki kriterler yoksa diyabet taramasına 45 yaşında başlanmalıdır (Çorakçı, 2019; Savaş ve ark., 2017).

**Tablo 2.2.** Prediyabet Tanı Kriterleri

<b>Plazma Glukozu (PG)</b>		
<b>Riskli Grup</b>	<b>Açlık (mg/dl)</b>	<b>Tokluk (OGTT 2.st PG (mg/dl))</b>
<b>Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG)</b>	100-125	
<b>Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT)</b>		140-199
<b>HbA1c</b>	%5.7 - 6.4	

### **Diyabet Takibinde HbA1c'nin Önemi**

- Ölçümden önceki ortalama 8-10 haftalık glukoz kontrolünü yansıtır.
- Ölçüm için açlık gerekmez.
- Günlük glukoz değişimlerinden etkilenmez.
- Yılda en az 2-4 kez kontrol edilmelidir.
- Eritrositin ömrünü azaltan durumlarda; kronik böbrek yetmezliği, 2-3 ay içinde yapılmış transfüzyon, insanlar arasında glikolizasyon farkının olması, akut kan kaybı, kronik anemiler, hemoglobinopatiler (HbS, C, D), kan transfüzyonu ve oral C ve E vitamini alımlarında yanlış değer alınabilir.

### **Tip 2 Diyabette Yaşam Tarzı Değişikliği**

- Tüm dönemlerde vazgeçilmez tedavi bileşeni yaşam tarzı değişikliğidir. Yaşam tarzı değişikliğinin yerini tutacak hiçbir ilaç bulunmamaktadır.

- Yaşam tarzı değişiklikleri yalnız kan glukozu üzerine değil, tüm risk faktörleri üzerine de olumlu etki gösterir.
- Yaşam tarzında gerekli değişimler ve öneriler her vizitte tekrarlamalıdır.
- Yaşam tarzı değişikliğinin iki bileşeni olan beslenme alışkanlıkları ve fiziksel aktivite düzeyi için öneriler, bireyin özelliklerine göre bireysel olarak belirlenmelidir.
- Yaşam tarzı değişikliği ile 6 ayda %5-10 ağırlık kaybı sağlanmalıdır.

## 2.2. Tıbbi Beslenme Tedavisi

Tıbbi Beslenme Tedavisi (TBT) ve egzersiz diyabetin önlenmesi ve tedavisi, komplikasyonların gelişiminin önlenmesi, geciktirilmesinde ve tedavisinde tedavinin temel taşıdır.

Enerji alımını azaltma girişimleri, tip 2 diyabetli erişkinlerde HbA1c'de % 0.3 -% 2.0 oranında azalmaya yol açtığı gibi ilaç dozlarında ve yaşam kalitesinde de iyileşme sağlamaktadır.

Tip 2 diyabetli obezlerde glisemik kontrol, kan lipit parametreleri ve kan basıncında olumlu sonuçlar elde etmek için vücut ağırlığında 6 ayda en az %5 oranında azalma yeterli olmakla birlikte bu oranın %7 olması ve gerekli durumlarda ağırlık kaybının hedefler doğrultusunda sürekliliğinin sağlanması en uygunudur (Çorakçı, 2019).

Hastaların öncelikle,

- 2 gün hafta içi, bir gün hafta sonu toplam 3 günlük besin tüketim öyküsü alınır.
- Besin tüketimindeki yeterlilik, sağlıklı beslenme alışkanlıkları değerlendirilir.
- Boy, vücut ağırlığı, bel çevresi ölçülür, BKİ hesaplanır.
- Laboratuvar bulguları değerlendirilir.
- Vücut ağırlığına yönelik hedefleri değerlendirilir.
- Aktivite düzeyi, egzersiz yapıyorsa süresi, şiddeti, yaptığı zamanlar değerlendirilir.
- Besin tüketimi ve beslenme alışkanlıkları değerlendirildikten sonra sağlıklı beslenmenin ve glisemik kontrolün sağlanmasını engelleyen besin alımı ile ilişkili faktörler beslenme tanısı tanıları olarak saptanır (Örn: KH alımı fazla, posa alımı yetersiz gibi).

- Kan glukoz, HbA1c, LDL- kolesterol, kan basıncı düzeyi ve VKİ değeri için hedef değerler belirlenir.
- Enerji alımı, besin ögesi tüketim düzeyi, öğün ve ara öğün sayısı için hedef belirlenir.
- Düzenli egzersiz yapma ile ilişkili hedef belirlenir.

### **2.2.1. Beslenme Eğitimi Uygulaması**

- Diyabette kan glukoz kontrolü ve beslenme tedavisi arasındaki ilişkinin açıklanması
- Sağlık için uygun besin çeşitliliği ve besin seçiminin sağlanması
- Karbonhidrat içeren besinler ve kan glukozu arasındaki ilişkinin açıklanması
- Öğün planlamasında önemli hususların belirlenmesi
- Öğünlerde ve ara öğünlerde hedef kan glukozu düzeyini sağlayacak, bireye uygun karbonhidrat tüketim düzeylerinin belirlenmesi
- Beslenme alışkanlıklarına, medikal tedaviye uygun olan ana/ara öğün saatlerinin belirlenmesi ve örnek öğün planının diyabetli bireyle birlikte oluşturulması
- Egzersiz yapmasına engel yok ise bireye uygun egzersiz önerilerinin verilmesi.

## **2.3. İnsülin Direnci**

### **2.3.1. İnsülin Direncinin Tanımı**

‘İnsülin direnci’ kavramı ilk kez 1936’da Himsworth tarafından, insüline duyarlı ve insüline duyarlı olmayan iki çeşit diyabetik hasta grubuyla açıklanmıştır. 1980’lerde Dr. Gerald Reaven obezite, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve aterosklerotik kalp hastalıklarının aynı hastada bulduklarını tespit ederek bunların aynı metabolik bozukluktan kaynaklandığını ileri sürmüştü ve bu durumu ‘insülin direnci sendromu’ diye tanımlamıştır (Miranda ve ark., 2005).

İnsülin direnci, insüline karşı duyarsızlıktır. Plazma insülini belirli bir kan şekeri düzeyine göre bulunması gereken konsantrasyonun çok üzerinde (hiperinsülinemi) ise insülin direnci olarak tanımlanmaktadır. İnsülinin hücre düzeyindeki metabolik olaylara vücudun vermiş olduğu yanıtın daha az olması veya insüline karşı hücrede normalden daha az duyarlılıkla karakterizedir.

Son yıllarda insülin direncinde belirgin bir artış gözlenmektedir ve bu nedenle önemli bir sağlık konusu haline gelmiştir. İnsülin direnci, dokuların daha düşük insülin duyarlılığı ile ilişkilidir. İnsülin reseptörlerinin anormal işleyişi ve sinyalizasyonu, aşırı yüksek düzeyde insülin bağlayıcı antikorlar veya anormal bir insülin molekülü yapısı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu durum, hiperinsülinemiye, bozulmuş glikoz toleransına ve diyabet insidansının artmasına sebep olur.

IR sıklığı yaş, vücut ağırlığı, cinsiyet, genetik yatkınlık, fiziksel aktivite ve yaşam tarzına bağlı olarak değişmektedir. Ek olarak, stres ve sempatik sinir sisteminin aşırı uyarılması ile ilişkili olduğu bilinmektedir. IR oluşumu ve gelişiminin inflamasyon ile güçlü bir şekilde ilgili olabileceği de düşünülmektedir.

İnsülin direnci aşırı kilo ve obezite ile doğrudan ilişkilidir. Ayrıca dislipidemi, kardiyovasküler hastalık ve polikistik over sendromu (PCOS), hiperkortizolemi ve hiperprolaktinemi gibi endokrin bozukluklarının prevalansı ile IR arasında belirgin bir bağlantı olduğu belirlenmiştir.

Yaşam tarzı, yeme alışkanlıkları ve azalmış fiziksel aktivite, IR gelişme riskini artırabilen önemli faktörlerdendir. Hastaya uygun düzenlenmiş, dengeli bir diyet ve düzenli yemek sıklığı glikoz / insülin homeostazını iyileştirebilir. Glukoz hemostazı; glukoz alımı, üretimi, kullanımı ve depolanmasındaki dengeyi tanımlar. İnsülin, vücutta bu dengenin en önemli faktörü, büyüme ve gelişme için gerekli bir hormondur. İnsüline dirençli insanlar için sağlıklı bir diyetin parçası olarak yavaş yemek yenmesi önerir (Golabek ve ark., 2019).

İnsülin direnci, glikozun hücre içine girişinin azalması veya tamamen yok olmasıdır. Böylece hiperglisemi ve hiperinsülinemi oluşur. Bu durum insülin direncinin en önemli klinik belirtisidir (TEMD, 2015).

Sağlıklı nüfusta %25, bozulmuş glukoz toleransın olan kişilerde %60 ve Tip 2 diyabetlilerde %60-75 oranında insülin direnci görülür (Şişman, 2017). İnsülin direnci ile ilişkili bozukluklar; anormal ürik asit metabolizması, bozulmuş glukoz toleransı, dislipidemi, sempatik sistem aktivasyonu, böbrekte sodyum tutulumunda artış, endotel disfonksiyonu, plazminojen aktivator inhibitor-1 artışı, fibrinojen artışı, testosteron düşüklüğü şeklinde olabilir.

İnsülin direncinin birden fazla ölçüm yöntemi vardır: Geniş gruplarda ölçüm yapmak gerektiğinde, açlık insülin, glukoz ve c-peptid oranları hızlı ve pratik bir uygulamadır. OGTT sırasında insülin değerlerini ölçmek başka bir seçenektir. Glukozun sürekli infüzyon modelinde, hastaya glukoz infüzyonu başlanarak belli aralıklarla glukoz, insülin, c-peptid düzeyleri ölçülür ve ortalamalarından  $\beta$  hücre fonksiyonu ve insülin direnci bulunarak değerlendirilir. İnsülin tolerans testinde; 12 saatlik açlık sonrası kan örneğine bakılır ve kısa etkili insülin verilir. Daha sonra 0, 3, 6, 9, 12 ve 15. dakikalarda alınan glukoz değerlerinden glukoz yarılanma ömrü hesaplanır.

Sıklıkla kullanılan diğer bir hesaplama yöntemi ise açlık insülini ( $\mu\text{u/ml}$ ) x açlık plazma glukozu ( $\text{mg/dl}$ ) / 405 denklemdir. Geniş popülasyonlara uygulanabilir, kolay ve güvenli sonuç veren bir yöntemdir.

### **2.3.2. İnsülin Direncinin BKİ ile İlişkisi**

Obezite; Dünya Sağlık Örgütü'nün formüle ettiği, beden kitle indeksi (BKİ) ile sınıflandırılır. BKİ  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$  morbid obez,  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  obez ve  $25\text{-}29 \text{ kg/m}^2$  arası aşırı kilolu olarak tanımlanmaktadır. Obezite, başta diyabet olmak üzere kardiyovasküler hastalıklar, üreme hastalıkları, osteoartrit, solunum sistemi ve GİS hastalıkları, uyku apne sendromu ve bazı kanserlerle ilişkili, yaşam kalitesi ve süresini olumsuz yönde etkileyen, dünyada sıklığı artan, morbidite ve mortaliteye neden olan bir ciddi bir hastalıktır.

Genetik yapı, obezite, fiziksel aktivite yetersizliği ve yaşın ilerlemesi insülin direncine sebep olur. İnsülin direnci glukozun hücre içine girişinde ve hücre dışına salınımında direnç görülmesidir. İhtiyaç fazlası trigliserit kas, karaciğer, pankreasta da depolanmaya başlar. Trigliserit, lipid metabolitleri, TNF alfa, rezistin, interlökin-6, adiponektin artışı olur. Pankreas hücrelerinde apoptozis, insülin sekresyonunda bozulma ve insülin direnci gelişir (Çeliksoydan, 2018).

Son araştırmalar fiziksel aktivitede azalma, sağlıksız beslenme, yüksek kalorili, doymuş yağ asiti ve tuz içeriği yüksek, posa içeriği, A ve C vitaminleri ve kalsiyum yönünden yetersiz hızlı beslenme, televizyon ve bilgisayar başında hareketsiz geçirilen zamanının artması, obezitenin yetişkinlerle birlikte çocuk ve gençlerde de arttığını göstermektedir (TEMD, 2015).

İnsülin direnci arttıkça kan şekerinin istediği hücreye girebilmesi için daha fazla insülin salgılaması gerekmektedir. Pankreas bezinin çok çalışması ve normalden fazla salınması sonucu bu salınım azalır ve başta şeker düşüklüğü sonrasında prediyabet ve ardından diyabet ortaya çıkar. İnsülin direnci kilolu kişilerde daha sık görülür, bu nedenle kilo arttıkça insülin direnci de anlamlı olarak artmaktadır. İnsülin direnci yüksek kişilerin çok hızlı ve kolay kilo alıp, zor kilo verdikleri görülmüştür. Kilo aldıkça insülin direnci artmakta, kilo verdikçe insülin direnci azalmaktadır. İnsülin direnci olan bireylerde, yorgunluk halsizlik, hızlı kilo alma, zor kilo verme, doymama, sık acıkma, uyku basması, gün içinde acıkma atakları olması, tatlıya düşkünlük, özellikle abdominal bölge çevresinde yağlanma artışı gibi belirtiler görülür (Boral, 2016).

İnsülin direncinin bazı belirtileri;

- Hızlı ve engellenemeyen kilo artışı
- Kilo verememe
- Tatlı yeme atakları
- Yemek sonrası uyku hali
- Uykusuzluk hissinde artış
- Abdominal bölgenin giderek genişlemesi
- Koltuk altı, kasık, boyun bölgelerinde esmerleşme
- Karaciğerde yağlanma
- Kadınlarda adet düzensizlikleri

TURDEP-II sonuçlarına göre Türkiye’de obezite sıklığı %32 bulunmuştur. Genel olarak yetişkin bireylerin 2/3’ü kilolu veya obezdir. TURDEP-1 ile karşılaştırıldığında 12 yılda kadınlarda kilo 6 kg, erkeklerde kilo 8 kg artmıştır (Satman ve ark., 2002).

Yüksek kalorili gıda alımı ve hareketsizlik gibi nedenler insülin direncinin hızla artmasına sebep olur. İnsülin direncinin en etkili tedavilerinden birisi de harcaabileceğiniz oranda kalori almak ve fiziksel aktiviteyi artırmaktır.

#### **2.4. Diyabetik Nöropati**

Diabetes mellitusun en yaygın görülen kronik komplikasyonların biri diyabetik nöropatidir. Diyabetik nöropati, sinir sisteminin farklı bölümlerini tutarak, periferik

ve/veya otonom sinir sistemi ile ilgili farklı klinik bulgular meydana getirir. Periferik nöropati diyabetik hastalarda subklinik nöropati, ağrılı nöropati (akut veya kronik), ağrısız nöropati veya fokal nöropati şeklinde görülebilir. Diyabetik periferik nöropatinin yaklaşık %50'sinin asemptomatik olduğu ve diyabetik hastalarda diyabete bağlı olmayan nöropatinin de gelişebileceği unutulmamalıdır.

#### **2.4.1. Epidemiyoloji**

TURNEP çalışmasında klinik muayene ile belirlenen diyabetik periferik nöropatinin, diyabetli hastaların % 40.4'ünü etkilediği belirlenmiştir. Bununla birlikte klinik muayeneye sinir iletim muayenesi eklenilirse bu oranın %62.2'ye kadar yükseldiği belirtilmiştir. Nöropatik ağrı prevalansı ise %14.0 olarak bulunmuştur. TURNEP çalışması sonuçlarına göre, kötü glisemik kontrol, mikroalbüminüri, retinopati ve hiperlipidemi diyabetik nöropati gelişimine katkıda bulunmaktadır (Selçuki,2019; Yücel ve ark., 2004).

#### **2.4.2. Distal simetrik polinöropati**

Diyabetik hastalarda periferik sinir disfonksiyonuna bağlı semptomların veya belirtilerinin bulunması, distal simetrik polinöropati varlığını gösterir. Diyabetik nöropatilerin yaklaşık % 75'ini distal simetrik polinöropati oluşturur. Diyabetik nöropati ayak ülserine ve amputasyonlara yol açarken, yürümede dengesizlik ve düşme riskinin artışı ile ciddi travmatik yaralanmaların oluşmasına da sebep olabilir. Fokal nöropatiler veya mononöropatiler median, ulnar, radial ve peroneal sinir tutulumu ile meydana gelir. Diyabetik periferik nöropatinin erken belirtileri ince liflerin tutulumu ile gelişir ve ağrı, yanma ile karıncalanma gibi disestezi yakınmaları içerir. Kalın liflerin tutulumu, uyuşukluğa ve duyu kaybına neden olur. Duyu kaybı, distal sensorimotor polinöropatinin varlığını gösterir ve bunun yanında diyabetik ayak gelişimine zemin hazırlar. Diyabetik nöropati, ilerlediği takdirde ayak ülserlerine ve ampütasyona neden olarak, diyabetik hastaların tedavi maliyetinin artmasına neden olur (Çorakçı, 2019; Selçuki, 2019; Yücel ve ark., 2004).

#### **2.4.3. Diyabetik Nöropati Risk Faktörleri**

- Diyabet süresi
- Glisemik kontrol
- Arteriyel hipertansiyon
- Periferik arter hastalığı

- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nefropati
- Visseral obezite
- Hiperlipidemi
- Alkol ve / veya nikotin kullanımı
- Yetersiz fiziksel aktivite
- Demografik faktörler (yaş, boy, kilo)

#### **2.4.4. Diyabetik Hastalarda Nöropatilerin Sınıflandırılması**

##### **A. Diffuz nöropati**

###### **Distal simetrik polinöropati**

- İnce lif nöropatisi
- Kalın lif nöropatisi
- Miks - ince ve kalın lif nöropatisi

###### **Otonom nöropati**

- Kardiyovasküler otonom nöropati
- Gastrointestinal otonom nöropati
- Ürogenital sistem otonom nöropati
- Sudomotor disfonksiyon
- Hipoglisemi algılayamama
- Anormal pupil fonksiyonları

##### **B. Mononöropati**

- İzole kranial veya periferik sinir mononöropatisi (okulomotor, ulnar, femoral, peroneal)
- Mononörit multipleks

##### **C. Radikulopati veya poliradikulopati**

- Radikülopleks nöropati (lumbosakral poliradikülopati, proksimal motor amyotrofi)
- Torasik radikülopati

##### **D. Diyabete bağlı olmayan nöropati**

- Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati
- Akut ağrılı küçük lif nöropatileri (tedaviye bağlı)
- Basınç palsileri (Bayram ve ark.,2016; Çorakçı,2019; Grote ve ark.,2016; Savaş ve ark.,2017)



**Tablo 2.3.** Diyabetik Nöropatinin Semptom ve Bulguları (Selçuki, 2019; Yücel ve ark., 2004)

	<b>İnce Lif Nöropatisi İnce Myelinli ve Miyelinsiz Sinir Lifleri A <math>\delta</math> Lifler ve C Lifler</b>	<b>Kalın Lif Nöropatisi Kalın Myelinli Sinir Lifleri A <math>\alpha</math> ve <math>\beta</math> Lifler</b>
<b>Fonksiyon</b>	Nosisepsiyon, koruyucu duyu	Basınç, denge
<b>Semptomlar</b>	Allodini, hiperaljezi, hiperestezi, ağrı (yanma, elektrik çarpması, bıçak batması)	Uyuşukluk, karıncalanma, derinden gelen ağrı, dengesizlik, düşme
<b>Muayene</b>	Soğuk ve sıcak ısı hissi: azalmış veya yok İğne batma hissi (pinprick): azalmış veya yok Ayak cildinde kuruma, terlemede azalma	Ashill refleksi azalmış veya yok Vibrasyon duygusu: azalmış veya yok 10 g monofilaman testi: azalmış veya yok Propriyosepsiyon: azalmış veya yok Ayaklarda güçsüzlük El ve ayak kaslarında zayıflama
<b>Klinik etkiler</b>	Bozulmuş nonisepsiyon, ayak ülserlerine yatkınlık, amputasyon riskinde artma	Bozulmuş denge duygusu, düşmelere duyarlılık, travmatik kırıklar ve Charcot artropatisi
<b>Sinir iletim çalışmaları</b>	Sinir iletim: Semptomların varlığına rağmen normal Cilt biyopsisi: İntraepidermal sinir liflerinin kayıbı Korneal konfokal mikroskopi: Korneal subbasal sinir dansitesi azalması Kantitatif duyu testleri: Sıcak ve soğuk duyarlılığı ve ağrı algısının azalması Teröpatik objektif ölçütlerini elde etmek için Sudorimetri: Terleme bozukluklarının tespiti	Sinir iletim: Anormal test sonuçları (medyan, sural ve peroneal sinirler) Vibrasyon duygusu kaybını değerlendirmek için kantitatif duyu testleri

#### **2.4.5. Diyabetik Nöropati Tedavisi**

Diyabetik nöropatide nöron hasarını tamamen ortadan kaldıran bir tedavi yöntemi henüz yoktur. Diyabetik nöropatinin önlenmesi için glisemik kontrol ve yaşam tarzı değişiklikleri planlanmalıdır. Tip 1 diyabetli hastalarda normoglisemiye hedefleyen sıkı glisemik kontrol, distal simetrik polinöropatinin görülme sıklığını önemli ölçüde azaltır, bu nedenle Tip 1 diyabette distal simetrik polinöropatinin gelişiminin engellenmesi açısından çok önemlidir. Birden fazla risk faktörü ve komorbiditesi olan Tip 2 diyabetik hastalarda ise, sıkı glisemik kontrol tek başına distal simetrik polinöropatiyi önlemede kısmen etkilidir. Nöronal kaybı engellemeden, nöropatinin ilerlemesinde hafif bir yavaşlamaya neden olmaktadır. Bu durumda hasta odaklı tedavi hedefleri belirlenmelidir. Prediyabetik, metabolik sendromlu veya Tip 2 diyabetli hastalarda distal simetrik polinöropatiyi önlemede yaşam tarzına yönelik girişimler mutlaka uygulanmalıdır. Diyabetik nöropati tedavisinde kullanılan ilaçlar; ağrılı diyabetik nöropatide nöropatik ağrının azaltılması ile otonom nöropatide semptomlarının kontrol altına alınarak yaşam kalitesinin artırılmasına yöneliktir. Bu amaçla nöropatik ağrı tedavisi de hastaların klinik durumları ve komorbiditeleri dikkate alınarak planlanmalıdır. Genellikle nöropatik ağrının semptomatik tedavisinde ilk yaklaşım olarak pregabalin veya duloksetin tipi ilaçlar seçilmektedir. Her iki ilaç içinde yan etkiler yaşlı hastalarda daha ciddi olabilir ve daha düşük dozlarda başlanarak, kademeli doz artışı ile kısmen önlenebilir. Ayrıca gabapentin ve venlafaksin; hastaların sosyoekonomik durumu, komorbiditeleri ve potansiyel ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurularak etkili bir başlangıç yaklaşımı olarak da kullanılabilir. Trisiklik antidepressanlar nöropatik ağrı için de etkilidir, ancak yan etki riski yüksek olduğu için çok dikkatli kullanılmalıdır. Tramadol ve tapentadol gibi opioidlerin kullanılması bağımlılık ve diğer yan etkiler göz önüne alındığında, nöropatik ağrı tedavisinde birinci veya ikinci basamak ajanlar olarak önerilmemektedir (Alenzi ve ark.,2017; Bayram ve ark.,2016; Çorakçı,2019; Grote ve ark.,2016; Savaş ve ark.,2017).

**Tablo 2.4.** Nöropatik Ağrı Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

İlaç	Etki Mekanizması	Yan Etkiler	Kontro- endikasyonlar
Duloksetin (60-120 mg)	Serotonin ve noradrenalin reuptake inhibisyonu	Bulantı, karın ağrısı, konstipasyon	Hepatik hastalık ve hipertansiyon Tramadol kullanımı
Pregabalin (150-600 mg) Gabapentin (900-3600 mg)	Voltaja bağlı Ca kanallarının $\alpha_2\delta$ subunitine etki ederek merkezi duyarlılığı düşürür	Sedasyon, baş dönmesi, periferik ödem ve kilo alma	Böbrek yetmezliğinde dozun azaltılması
Venlafaksin (75-225 mg)	Serotonin ve noradrenalin reuptake inhibisyonu	Yüksek dozlarda bulantı ve hipertansiyon	Kardiyak hastalık ve hipertansiyon Tramadol kullanımı
Amitriptilin (25-100 mg) Nortriptilin Desipramin	Monoamin reuptake inhibisyonu, Na kanal blokajı ve antikolinerjik etki	Uyuşukluk, antikolinerjik etkiler ve kilo alımı	Kardiyak hastalık, glokom, prostat adenomu ve epilepsi 65 yaş ↑ yüksek dozlardan kaçınılmalı
Tramadol (210 mg)	$\mu$ -Opioid reseptor agonisti ve monoamin reuptake inhibisyonu	Mide bulantısı, kusma, kabızlık, baş dönmesi ve uyuşukluk	Madde kullanımı öyküsü, intihar riski ve yaşlılarda antidepresan kullanımı öyküsü
Morfin Oksikodon	$\mu$ -Opioid reseptor agonisti; oksikodon ayrıca $\mu$ -opioid reseptor antagonizmi	Mide bulantısı, kusma, kabızlık, baş dönmesi ve uyuşukluk	Madde kullanımı öyküsü, intihar riski
Alpha-lipoik asid (600 mg)	Lipofilik antioksidan	Mide bulantısı, döküntü ve insülin otoimmün sendrom	Hipoglisemi

## 2.5. Kemoterapiye Bağlı Periferik Nöropati

Kanser, vücudun bir parçasında hücrelerin kontrol dışı çoğalmasıyla başlayan ve çoğalan anormal hücrelerin diğer dokuları da istila edebildiği kronik bir hastalıktır. Kanser dünyada ve ülkemizde %22'lik oran ile kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci ölüm nedenidir. Kanser istatistiklerine baktığımızda; Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) paylaştığı verilere göre, sadece 2018 yılında, 18,1 milyon insana kanser teşhisi konulurken, 9,9 milyon kişi kanserden hayatını kaybetmiştir. 2030 yılında ise 24 milyon insanın kansere yakalanacağı, 17 milyon insanın aynı yıl kanser nedeniyle yaşamını yitireceği, 75 milyon insanın ise kanserle yaşıyor olacağı öngörülmektedir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın 2015 yılı verilerinde belirtildiği üzere Türkiye'de yılda ortalama 16 bin 500 civarında kanser vakası teşhis edilmiştir. Erkeklerde en çok akciğer ve prostat kanseri, kadınlarda ise en çok meme kanseri görülmektedir. Kanser ölümcül bir hastalık olarak bilinse bile erken teşhis edilen kanserlerin önemli bir kısmı; cerrahi girişim, radyoterapi veya kemoterapi ile tedavi edilebilmektedir. Kanser tedavisinde en etkili yöntemlerden biri kemoterapi tedavisidir. Kemoterapötik ilaçlar hücre bölünmesini engeller ve hücrelerin ölümüne yol açar (sitosidal etki) ya da Deoksiribo Nükleik Asit (DNA) replikasyonunu engellerler (Sitostatik etki). Kemoterapötik ilaçlar, hızlı çoğalan hücrelerin malign ya da normal olma durumunu ayırt edememektedirler. Bu nedenle sağlıklı hücreler de malign hücreler kadar zarar görürler. Dolayısıyla gastrointestinal mukoza, kemik iliği, gonadlar ve saç folikülleri gibi hızlı çoğalan hücrelerde akut yan etkiler ortaya çıkar. Bu yan etkilerden bazıları bulantı, kusma, stomatit, alopesi, yorgunluk ve mielosupresyondur. Ancak, etkilenen hücreler sağlıklı hücreler olduğu için kendilerini onarabilmekte ve yan etkiler ortadan kalkabilmektedir. Bu yan etkilerin yanı sıra kemoterapötik ilacın özelliğine bağlı olarak uzun süreli toksisiteler de ortaya çıkabilmektedir. Toksisiteler geç oluşmakta ve geri dönüşümsüz olabilmektedirler. Nörotoksisite geç dönemde ortaya çıkan toksisitelerden biridir. Periferik nöropati (periferik sinir hasarı) şeklinde kemoterapi sırasında ya da sonrasında ortaya çıkabilmektedir.

Kanser tedavisinin en sık görülen komplikasyonlarından biri olan periferik nöropati; periferik sinir liflerinin inflamasyonu veya dejenerasyonu olarak tanımlanmaktadır. Kemoterapi İlişkili Periferik Nöropati (KİPN) ise; birçok kemoterapi ilacının neden olduğu sık görülen doz sınırlayıcı bir toksisitedir. Kemoterapi ilişkili periferik

nöropati tablosu, tekrarlayan kemoterapi kürleri ile ilerleyebilmektedir. Tekrarlayan kemoterapi kürleriyle giderek kötüleşen ve alt ekstremitelerden başlayarak üst ekstremitelerin distalini tutan bilateral bir toksisite olan periferik nörotoksisite kemoterapi tedavisi tamamlandıktan sonra da devam edebilmekte hatta şiddeti artabilmektedir. Kemoterapi İlişkili Periferik Nöropati (KİPN), kanser hastalarında %20-100 oranında görülmekte ve duyuşsal, motor ve otonom sinir yaralanmalarıyla sonuçlanmaktadır. KİPN, kemoterapötik ajanların kan sinir bariyerini geçip arka kök ganglionları ve periferik aksonları etkilemesiyle ortaya çıkmaktadır. Kemoterapötik ilaçlar; kan beyin bariyerini çok az aşarken, kan sinir bariyerini çok hızlı aşabilmektedir. Çünkü kan sinir bariyeri, kan beyin bariyeri kadar etkili olmayıp nörotoksik ajanların kolayca perifere geçmesine izin vermektedir (Lavoie ve ark., 2010; Starobova ve ark., 2017; Şahin, 2009).

KİPN semptomları, uygulanan kemoterapiye ve etkilenen sinir liflerine göre değişiklik göstermektedir. Sık görülen KİPN semptomları hastalardan tarafından; yanma, uyuşma, karıncalanma, iğnelenme, saplanma ve kesi hissi, kas çekilmesi ve elektrik çarpması şeklinde tarif edilmektedir. Nörotoksik kemoterapi ajanları olarak taksan grubu ilaçlar, platin bileşikleri (sisplatin, oksaliplatin, karboplatin) ve vinka alkaloidleri sayılabilir.

Kemoterapiye bağlı oluşan nörotoksisite semptomlarının yönetimine ilişkin etkin bir tedavi ne yazık ki bulunmamaktadır. Periferik nöropati çok şiddetli ise kemoterapi dozunun azaltılması ya da ilaç değişimi gerekebilmektedir. Semptomların hafifletilmesi amacıyla nöroprotektif ajanların (vitamin E, Glutamin, Karbazepin, Oksakarbazepin, kalsiyum ve magnezyum) kullanımı bir seçenek olmakla birlikte, bu konuda kesin sonuçlar henüz yoktur (Şahin, 2009; Tofthagen ve ark., 2011; Tofthagen ve ark., 2010; Tofthagen, 2010).

Nöropati belirti ve bulguları, çoğu kez ilk önce ayak başparmağında başlar; ayaklara, bileklere ve sonra da bacaklara ulaşır. KİPN, alt ekstremitede yerleştikten sonra el parmaklarından başlayıp bileklere, ellere ve daha sonra da kollara ulaşır. Bunların yanı sıra etkilenen motor life bağlı el ve ayak kaslarında güçsüzlüklere neden olur. Otonom sinir sisteminin etkilenmesi daha az görülürse de bu durumda; ortostatik hipotansiyon, konstipasyon ortaya çıkabilir. Hastalar yaşadıkları bu hoşnutsuzluğu tanımlarken, “ağrı” kelimesini sık kullanmaktadır. Bu durumu tanımlarken,

ayaklarının buz gibi olduğunu; sıcak kömürlerin üzerinde yürüyor, kayaların üstünde geziniyor gibi olduklarını ya da ayaklarının altına zımpara kağıdı sürtülüyormuş gibi hissettiklerini belirtirler. Reyes-Gibby ve ark., nöropatik ağrıyı “sinir sistemindeki primer lezyon ya da fonksiyon bozukluğu nedeniyle ortaya çıkan ağrı” şeklinde tanımlamakta ve kanser hastalarının %40’ının yaşadığı ağrının nöropatik ağrı olduğunu belirtmektedir. Nöropatik ağrı yaşayan hastaların tekrarlı sağlık hizmetlerine başvurma oranının yüksek olduğunu belirtilmektedir (Reyes-Gibby ve ark., 2009).

Kemoterapi ajanı olarak oksaliplatin alan hastalarda akut duyuşal nöropati görüldüğünü ve genellikle oksaliplatin tedavisi sırasında ya da tedaviyi takip eden günlerde ortaya çıktığını bildirilmektedir. Duyuşal nöropati sıklıkla soğuga duyarlıdır ve ellerde, ayaklarda, perioral alanda ve boğazda disestezi, parestezi ya da hiperestezi ile karakterize olduğu görülmektedir. Bu konuda yapılan bir çalışmada, üst ekstremitesinde nöropati olan hastalarla, alt ekstremitesinde nöropati olan hastaların farklı sorunlar yaşadığını belirlemiştir. Üst ekstremitesinde nöropati olan hastaların tuşlara basma, fermuar çekme, yazı yazma, yemek yapma, dikiş dikme ve ev işi yapma gibi eylemleri gerçekleştirmede sorun yaşarken; alt ekstremitesinde nöropati olan hastaların araba sürme, yürüme, egzersiz yapma ve hareket ya da denge gerektiren herhangi bir eylemi gerçekleştirmede zorluk çektiği saptanmıştır. Aynı çalışmada günlük yaşam aktivitelerini doğrudan ilgilendiren bu eylemleri gerçekleştirmede güçlük çeken bireylerin; depresyon, anksiyete ve öfke krizleri yaşadıkları belirlenmiştir (Griffith ve ark., 2017; Nakagawa ve ark., 2017; Pulvers ve ark., 2017).

Dosetaksel alan hastaların tamamında duyuşal nöropati, %8’inde ise baş dönmesi görülmektedir. Paklitaksel ise, doza bağımlı olarak hastaların %60’ında periferik duyuşal nöropatiye neden olmaktadır. Tek ajan olarak Paklitaksel alanlarda şiddetli nöropati görülmekte, Sisplatin ile kombine alanlarda ise, daha sık görülmektedir. Duyuşal değişimler iki ay sonra çözülmeye başlamaktadır. Semptomlar ise eldiven ve çorap giymede/çıkarmada güçlük, uyuşma şeklindedir. Paklitaksel ve Sisplatin’i beraber alan hastalarda motor nöropatiler de ortaya çıkmaktadır (Greenlee ve ark., 2017; Lavoie ve ark., 2011; Ewertz ve ark., 2015).

Kemoterapi ilişkili periferik nöropati semptomları hastaların psikolojik durumunu, uyku ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilmektedir. Nöropatinin erken saptanması ve tedavi edilmesi, kanser tedavisi alan hastaların yaşam kalitesini artırmak adına oldukça önemlidir. Ancak bu konuda veriler oldukça sınırlıdır (Abudayyak ve ark., 2018; Ceyhan ve ark., 2017; Lavoie ve ark., 2002).

Biz de çalışmamızda, taksan ve platin grubu ilaçlarla tedavi edilen, bilinen diyabet tanısı olmayan asemptomatik hastalarda periferik nöropati gelişimine insülin direncinin rolünü değerlendirmeyi amaçladık.

Kemorapiye bağlı gelişen periferik nöropatinin bir diğer oluşma sebebi olan insülin direncinin etkisini araştırarak, ileriki çalışmalarda insülin direncinin ortadan kaldırılarak nöropati gelişimini önlemeyi kolaylaştırmayı planladık. Nöropati kanser hastalarında yaşam kalitesini bozan önemli faktörlerden biridir. Bu nedenle kolay maliyeti düşük, işlem ya da ilaç gerektirmeyen yöntemlerden olan kilo kontrolü, kan şekeri regülasyonun sağlanması, kişiye göre hazırlanan diyet programları ile insülin direncinin dolaylı olarak da periferik nöropatinin önlenmesi ve bunun çalışmamızın sonuçlarında gösterilmesinin onkoloji alanında önemli bir katkı sağlayacağı görüşündeyiz.

### 3. MATERYAL VE METOD

“Kemoterapiye Bağlı Periferik Nöropati Gelişiminde İnsülin Direncinin Rolü” başlıklı çalışmamız, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı (Tarih: 20.12.2017 Karar No: 739) ve Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (TYL-2018-3711) desteği ile yapıldı.

Çalışmamızda, kemoterapiye bağlı periferik nöropati (KİPN) gelişiminde insülin direncinin (İD) bir etkisinin olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Çalışmanın 18-65 yaş aralığındaki Tıbbi onkoloji polikliniğine başvuran meme, kolon, akciğer ve over kanseri tanısı konan ve tedavi öncesi nöropatisi olmayan 73 hastada yapıldı. Poliklinik hastalarına çalışmamız hakkında bilgi verildi ve katılmayı kabul eden hastalar çalışmaya dahil edildiler. Çalışma süresince hastaların Onkoloji Polikliniğindeki takip ve tedavileri ile ilgili değişiklik yapılmadı. Periferik nöropatiye neden olan bel-boyun fitiği ya da cerrahisi geçirmiş olan, travma ve zona öyküsü olan, daha önceden kemoterapi ve radyoterapi tedavisi almış olan, kronik böbrek hastalığı, vitamin B12 eksikliği olan, bunun yanında bilinen diabetes mellitus tanısı ve alkol kullanımı olan hastalar çalışmaya dahil edilmediler.

Hastaların demografik verileri (yaş, boy, ağırlık, cinsiyet) kaydedildi. Onkoloji polikliniğine ilk kez gelen hastalardan istenen tetkikler açlık kan şekeri, HbA1C, kan insülin düzeyi, C-peptit, total kolesterol, trigliserit, TSH ve vitamin B12 değerleri giriş verileri olarak kaydedildi. Hastanın öyküsündeki yandaş hastalıkları (Diabetes mellitus, Hipertansiyon), kullandığı ilaçlar, alkol-sigara kullanımları, geçirdiği operasyonlar ile girişimler (biyopsi, bronkoskopi, anjio) sorgulandı ve kaydedildi. Bunun sonucunda diyabet tanısı aldığı belirlenen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

İnsülin direnci, HOMA testi (**HOMA-IR**=AKŞ (mmol/l) x açlık plazma insülini (µIU/ml)/405) ile hesaplandı.

Obezitenin değerlendirilmesi için, antropometrik ölçümlerden kilo(kg) ve boy (cm) ölçümleri yapıldı. Bu verilerden vücut kitle indeksi ( $VKİ=kg/m^2$ ) hesaplandı.



Periferik nöropati değerlendirilmesi için LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs) skalası ve CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) kullanıldı.

Hasta ilk görüldüğünde yapılacak olan bu ölçümler, laboratuvar değerleri ve anket sonuçları başlangıç verileri olarak kaydedildi.

Onkoloji polikliniğinde tedavileri sürdürülen bu hastaların 3.ay, 6. ay ve 1.yılda antropometrik ölçümleri ve laboratuvar testleri tekrarlandı. Sonuçlar çalışma verileri olarak kaydedildi.

Hastalar 1 yıl süreyle izlendi ve bu süre içerisinde klinikler tarafından yapılan ek tedaviler, cerrahi uygulamalar ilave bilgiler kaydedildi.

İstatistiksel analiz için, SPSS 11.5 (Statistical Package for Social Science 11.5 version) bilgisayar programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapmaları ile kesikli değişkenler ise yüzdeleri ile tanımlandı. HOMA-IR değeri ve LANSS skorlarının zaman içindeki değişimini karşılaştırmak için tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi (repeated measures ANOVA) yapıldı. İki ortalamanın karşılaştırılmasında student-t testi veya nonparametrik karşılığı olan Mann Whitney U testi uygulandı. HOMA-IR ile LANSS skoru arasındaki ilişkiyi saptamak için Pearson korelasyon testi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0.05$  olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda yaptığımız çalışmamıza 80 hasta dahil edilmiştir. Dosyasında verileri eksik olan ve klinik takibi sonlanan 7 hasta çıkarıldı ve 73 hasta değerlendirmeye alındı. Hastaların 50'si (% 68.4) kadın ve 23'ü (% 31.5) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 52.6±1.17 yıl olarak bulundu. Hastaların ağırlıkları ortalama 73.2±9.88 kg, boyları ortalama 1.65±0.08 cm ve vücut kitle indeksleri ortalama 26.8±2.79 olarak bulundu. Hastalara ait bu demografik veriler Tablo 1'de gösterilmektedir.

**Tablo 4.1.** Hastaların demografik özellikleri (Ortalama±SD)

<u>TANI</u>	<u>YAŞ</u>	<u>AĞIRLIK</u>	<u>BOY</u>	<u>VKİ</u>	<u>CİNS</u>
Akciğer (n:18)	62.00 ± 1.08	76.33±1.35	1.74±0.07	25.06±2.83	3 K / 15E
Meme (n:23)	47.13±1.21	68.17±6.52	1.58±0.03	27.30±2.54	23 K / 0E
Over (n:20)	52.10±8.03	70.35±6.35	1.61±0.03	27.11±3.04	20 K / 0E
Kolon (n:12)	49.83±9.56	83.25±2.70	1.71±0.06	28.28±1.37	4 K / 8E
Tüm Hastalar (n:73)	52.60±1.17	73.26±9.88	1.65±0.08	26.86±2.79	50 K / 23E

Çalışmamıza dahil ettiğimiz olguların hastalıkları incelendiğinde; 18'i (% 24.6) akciğer, 23'ü meme (% 31.5), 20'si over (% 27.3) ve 12'si (% 16.4) de kolon kanseri tanıları olduğu görülmüştür. Hastaların sisplatin, karboplatin, oksaliplatin ve taksan grubu kemoterapi ilaçlarının hangisi ya da hangileri ile tedavi edildiği kaydedilmiştir.

Hastalarımızın klinik takiplerinde laboratuvar analizleri de düzenli olarak yapılmış ve giriş, 3.ay, 6.ay ve 1 yıl olarak kaydedilmiştir. Glukoz, insülin, HbA1c, total kolesterol, trigliserit, vitamin B 12, BUN, kreatinin, albümin, ALT, AST, total bilirubin ve TSH değerleri çalışma kapsamında değerlendirilmiştir.

Laboratuvar ölçümlerin ortalama değerlerinin normal sınırlar içerisinde olduğu görülmektedir(Tablo 2).

**Tablo 4.2.** Laboratuvar ölçümlerin ortalama değerleri

<u>Lab. Analiz</u>	<u>Minimum</u>	<u>Maksimum</u>	<u>Ortalama±SD</u>
Glukoz	83.00	146.75	106.15±13.66
BUN	10.00	20.27	13.74±2.36
Kreatinin	0.47	1.00	0.66±0.10
Albümin	3.70	4.74	4.25±0.24
ALT	12.50	37.25	21.17±4.77
AST	14.50	28.50	21.23±3.16
Bilürubin	0.25	0.75	0.43±0.10
Protein	5.08	8.23	6.80±0.68
Kolesterol	139.50	247.50	192.01±29.48
Trigliserid	76.25	467.25	172.02±97.12
İnsülin	2.73	41.33	16.71±8.92
HbA1c	4.33	7.35	5.77±0.58
Vit B12	202.50	1002.75	399.74±169.14
TSH	0.28	4.16	1.60±1.03

Laboratuvar ölçümlerin, giriş değerine göre 3.ay, 6.ay ve 1.yıldaki değişiklikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ) (Tablo 3).

**Tablo 4.3.** Laboratuvar ölçümler (Ortalama±SD)

<u>Lab. Analiz</u>	<u>Giriş</u>	<u>3.ay</u>	<u>6.ay</u>	<u>1.yıl</u>
Glukoz	99,14±22,16	101,11±16,64	113,44±29,25	110,95±21,20
İnsülin	16,43±10,90	18,88±11,62	15,40±8,53	16,17±9,12
HbA1c	5,71±0,56	5,61±0,57	5,72±0,97	6,05±0,85
Kolesterol	196,25±33,34	194,42±35,02	190,84±33,93	186,55±31,37
Trigliserit	187,87±111,97	179,75±103,74	164,23±93,38	156,23±93,68
Vit B12	403,63±178,44	407,40±186,48	406,01±181,89	381,93±172,03
BUN	13,89±4,33	12,99±3,42	14,40±3,83	13,69±3,78
Kreatinin	0,68±0,16	0,63±0,11	0,70±0,18	0,63±0,11
Albumin	4,27±0,27	4,28±0,28	4,23±0,47	4,26±0,28
ALT	22,37±7,35	21,79±5,54	20,85±7,54	19,68±6,48
AST	21,34±5,67	22,26±3,88	20,74±3,84	20,59±3,48
Bilirubin	0,42±0,17	0,43±0,15	0,45±0,14	0,44±0,17
TSH	1,72±1,20	1,58±1,09	1,71±1,09	1,44±1,07

Glukoz ölçümleri değerlendirildiğinde, ortalama glukoz giriş değeri 99.14±22.16, 3.aydaki ölçüm 101.11±16.64, 6.aydaki ölçüm 113.44±29.25 ve 1.yıldaki ölçüm sonucunun 110.95±21.20 şeklinde olduğu ve giriş değerine göre yükseldiği görülmektedir. İstatistiksel olarak karşılaştırıldığında, glikoz değerindeki yükselmenin anlamlı olmadığı bulunmuştur ( $p>0.05$ ). Benzer şekilde, HbA1c değerlerinde de istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan bir yükselme görülmektedir.

Ortalama HbA1c, girişte 5.71±0.56, 3.ayda 5.61±0.57, 6.ayda 5.72±0.97 ve 1.yılda 6.05±0.85 olarak kaydedilmiştir (p>0.05) (Tablo 3).

Laboratuvar analizlerindeki giriş, 3.ay, 6.ay ve 1.yıl ölçümlerinin toplam ortalama değerleri de Tablo 4’de yer almaktadır.

**Tablo 4.4.** Laboratuvar ölçümlerin genel ortalama değerleri ve nöropati (Ortalama±SD)

<u>Lab. Analiz</u>	<u>Nöropati (Ortalama ± SD)</u>
Glukoz	YOK 104.68±13.06 VAR 111,40±14,88
BUN	YOK 13.94±1.99 VAR 13.68±2.47
Kreatinin	YOK 0.66±0.08 VAR 0.66±0.11
Albümin	YOK 4.31±0.18 VAR 4.24±0.25
ALT	YOK 20.79±5.07 VAR 21.27±4.72
AST	YOK 21.45±3.37 VAR 21.17±3.13
Bilürubin	YOK 0.43±0.12 VAR 0.43±0.10
Protein	YOK 7.01±0.75 VAR 6.74±0.66
Kolesterol	YOK 190.85±27.36 VAR 192.33±30.28
Trigliserid	YOK 188.50±131.47 VAR 167.39±86.01
İnsülin	YOK 16.04±8.43 VAR 19,12±10,44
HbA1c	YOK 5.77±0.61 VAR 6.28±2.03
Vit B12	YOK 394.95±184.93 VAR 408.14±167.68
TSH	YOK 1.84±1.18 VAR 1.54±0.98

Nöropatinin değerlendirilmesinde LANSS skalası kullanılmıştır. Hastalara kemoterapi uygulanmadan önce nöropati varlığı değerlendirilmiş ve giriş LANSS değeri olarak kaydedilmiştir. Hastaların 1.yıl ölçümleri alınırken LANSS tekrar değerlendirilmiş ve kaydedilmiştir. LANSS’a göre 12 ve üzerindeki değerler “nöropati VAR”, 12’nin altındaki değerler de “nöropati YOK” olarak kaydedilmiştir. Çalışma sonunda hastaların 58’inde (%79,4) nöropati geliştiği tespit edilmiştir.

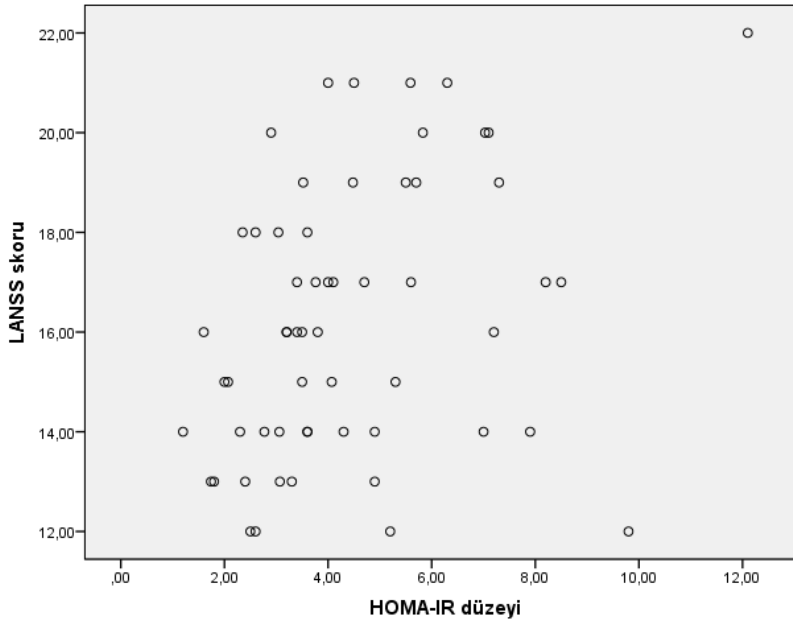
LANSS değişiklikleri değerlendirildiğinde; giriş LANSS skoru  $7.41 \pm 2.59$  iken 1.yıldaki LANSS skorunun  $14.87 \pm 3.68$  olduğu saptanmış olup bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). (Tablo 5).

HOMA değişiklikleri değerlendirildiğinde; giriş HOMA değeri  $1.98 \pm 0.50$  iken 1.yıldaki HOMA değerinin  $4.03 \pm 2.20$  olduğu saptanmış olup bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). (Tablo 5).

**Tablo 4.5.** HOMA-IR ve LANSS skorundaki giriş ve 1.yıl sonu değişimleri

Parametre	Başlangıç değeri	1.Yıl sonu değeri	P değeri
HOMA	$1.98 \pm 0.50$	$4.03 \pm 2.20$	$< 0.05$
LANSS skoru	$7.41 \pm 2.59$	$14.87 \pm 3.68$	$< 0.05$

LANSS skoruna göre periferik nöropati varlığı saptanan hastalarda LANSS skoru ile HOMA-düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ( $r = 0.349$ ,  $p = 0.007$ ) (şekil 1).



**şekil 4.1.** Periferik nöropati gelişen hastalarımızdaki LANSS skoru ve HOMA-IR ilişkisi ( $r = 0.349$ ,  $p = 0.07$ )

LANSS skoru dışında hastalardaki periferik nörotoksisite değerlendirilmesinde, Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından belirlenen yan etkiler için ortak terminoloji kriterleri (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events-CTCAE) kullanılmıştır. Bu değerlendirme kriterlerine göre 1.derece (Grade 1); aseptomatiktir, el ve ayak parmaklarında hafif parestezi tarif ederler ve tedavi gerektirmez. 2. Derece (Grade 2), orta derecede güçsüzlük görülebilir, 3.derecede

semptomlar ciddidir, yardıma ihtiyaç duyulur, tedavi gerektirir. 4.derecede (Grade 4) yaşamı tehdit eder, paralizi görülebilir ve acil tedavi-bakım gerektirir. 5.derecede (Grade 5) ise ölüm görülür.

Çalışma sonucunda CTCAE değerlendirmesine göre hastaların 30'unda (%41.1) 1.derecede hafif semptomlar, 35'inde (%47.9) 2.derecede orta derecede güçsüzlük, 8 hastamızda (%11.0) ise 3.derecede ciddi semptomlar saptanmıştır (Tablo 6).

**Tablo 4.6.** Kemoterapi ile ilişkili nöropati sınıflaması (CTCAE)

<i><b>CTCAE Derecesi</b></i>	<i><b>Hasta sayısı (n / %)</b></i>
1 (Hafif)	30 / %41.1
2 (Orta)	35 / %47.9
3 (Ciddi)	8 / %11.0
4 (Yaşamı tehdit ediyor)	-
5 (Ölüm)	-

## 5. TARTIŞMA

Kemoterapinin neden olduğu periferik nöropati, kemoterapi uygulaması sırasında tedaviyi en fazla kısıtlayan yan etkilerinden biridir. Günümüzde, kanser hastalarının % 90'ının kemoterapi tedavisi sırasında veya sonrasında “kemoterapiye bağlı periferik nöropati (KİPN)” yaşadığı tahmin edilmektedir ve bu durum hastaların yaklaşık % 30'unda tedaviden sonra da devam etmektedir. Bugüne kadar, etkili bir kemoterapiye bağlı periferik nöropatiyi önleme veya tedavi etme yöntemi yoktur (Bao ve ark., 2016; Brewer ve ark., 2016, Şahin, 2009).

Kemoterapiye bağlı periferik nöropati (KİPN), Taksan ve platin grubu ajanlar gibi yaygın olarak kullanılan çeşitli kemoterapötiklere bağlı olarak gelişebilir. Şiddetli KİPN geliştiğinde, hastanın tedavisini etkileyecek şekilde, dozun azaltılması veya kemoterapinin kesilmesi gerekebilir. Kemoterapiye bağlı periferik nöropati sıklıkla kemoterapiden sonra düzelse de, hastaların yaklaşık % 30'unda kalıcı olabilir ve bu da yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler. Bu nedenle erken değerlendirme ve tanı oldukça önemlidir. Biz de çalışmamızda bu grup kemoterapi ilaçları ile tedavi edilen ve bilinen diyabet tanısı olmayan asemptomatik hastalarda nöropati gelişimine insülin direncinin etkisini göstermeyi amaçladık.

Bu amaçla yaptığımız literatür taramalarında epidemiyolojik ve deneysel kanıtlar, tip 2 diabetes mellitus ile kanser arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu göstermektedir. Hiperinsülinemiye ve beraberinde hiperglisemiye neden olan insülin direncinin, kanser insidansını ve hastalığın ilerlemesini arttırdığı düşünülmektedir. Bunlara ek olarak, insülin direncinin kanser tedavisinin etkinliğini de azaltabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle araştırmanın başında diyabet tanısı almamış olan hastalar seçilmiştir. Ayrıca glukokortikoidler, kemoterapi, hormonal tedaviler ve hedefe yönelik kemoterapi ilaçları da, insülin direncine neden olabilir. Kanser tedavisinin sebep olduğu insülin direncinin, antikanser tedavisinin etkinliğini ve hastalığın sonuçlarını etkilediği düşünülmektedir ve halen araştırılmaktadır. Kanser tedavisinin neden olduğu insülin direncinin görülme sıklığı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (Arians ve ark., 2015; Gallo ve ark., 2018; Gerardsa ve ark., 2017; Flatters ve ark., 2017).

Diyabet ve kanser; kronik ve ölümcül hastalıklara da sebep olabilen ve sıklıkla birlikte görülebilen hastalıklardır. Birçok çalışmada, diyabetli hastalarda kanser riskinin arttığı bildirilmektedir. Kanser hastalarının birçoğunda, kanser tanısı almadan önce diyabet vardır. Kanser hastalarında, tümöre veya kanser tedavilerine bağlı olarak hiperglisemi de sıklıkla gelişebilir. Diyabetin varlığı, birçok malignenside, mortaliteyi arttıran en büyük risk faktörüdür. Diyabetli kanser hastalarının tedavisinin düzenlenmesi kompleks bir durumdur. Hangi düzeyde glisemik kontrol sağlanacağı, hangi tedavinin seçileceği, hangi antidiyabetik ajan kullanılacağı, glukokortikoid tedavileri, nütrisyon uygulaması, ilaç etkileşimleri, tedavilerin evde ya da hastanede sürdürülmesi, diyabet komplikasyonlarının kanser tedavisi sürecine etkileri gibi birçok faktör değerlendirilmelidir (Gerards ve ark., 2017).

Kanser tedavisinde kullanılan antineoplastik ilaçlar, diyabet yapmaksızın hiperglisemiye sebep olabilirler. Meme ve kolorektal kanserlerde, beraberinde diyabet olan hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Gerard ve arkadaşları prelinik deneylerde, hipergliseminin, kemoterapinin antiproliferatif etkilerini zayıflattığını, fakat bu sonuçların tutarsız olduğunu iddia etmişlerdir. Araştırmacılar, kanser hastalarında, glisemik kontrol ile yaşam süresinin uzadığını bildirmişlerdir.

Kanserin şeker hastalığının bir nedeni olup olmadığı halen tartışılmaya devam etmekte ve buna ek olarak bazı kanser türlerinin, daha sonradan ortaya çıkan diyabet riskini artırdığı bildiren çalışmalar da yapılmaktadır.

Kanser, dünyadaki ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir. Kemoterapi, kanserde yaygın olarak kullanılan bir tedavi yöntemidir. Kanser ve kemoterapi, sıklıkla kas kaybı ve zayıflık gibi komplikasyonlara sebep olabilir. Bu olumsuz etki, kemoterapinin iskelet kası üzerindeki doğrudan etkileri ve hastalığın sebep olduğu fiziksel hareketsizlik etkilerinin birleşiminden kaynaklanıyor olabilir. Fiziksel egzersizler, kaslarda lokal değişikliklere sebep olur. Kanser ve kemoterapi ise kaslarda atrofiye sebep olur. Fiziksel egzersizler, bu atrofiyi azaltmada yardımcı olurlar.



İnsanlarda, düzenli yapılan egzersizin psikolojik ve fiziksel yararlı olduğu bilinmektedir. Fiziksel olarak hareketsizliğin ise, obezite, endokrin sistemde bozulma, immün sistemde değişiklik ve beraberinde de kanser ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Düzenli egzersizlerin kansere karşı güçlü bir önleyici tedavi sağladığı ve kanser gelişimini azaltmada yararlı kanıtlanmıştır. Kanser tanısı sonrası düzenli egzersizlerin, cerrahi iyileşmeyi hızlandırdığı, hissedilen, radyasyon ve kemoterapiye bağlı yan etkilerde yakınmaları azalttığı, fiziksel fonksiyonları iyileştirdiği, psikolojik sağlığı geliştirdiği, kas-kemik kaybını azalttığı ve yaşam süresini uzatmada olumlu etkisi olduğu kanıtlanmıştır. Bu nedenle, düzenli egzersiz yapılması tüm popülasyona olduğu gibi, özellikle kanser hastalarına ve yüksek riskteki kişilere önerilmelidir. Ayrıca, egzersiz tedavinin bir parçası olarak, yaşam kalitesini arttırmak ve morbiditeyi ve mortaliteyi azaltmak amacıyla kanser hastalarının rutin klinik tedavi programlarına da eklenmelidir (Moller ve ark., 2019; Şenışık, 2014).

Erken evre meme kanserinde adjuvan tedavi alan hastalarda, obezitenin toksisite üzerine etkilerini araştıran makaleler gözden geçirilmiştir. Obez ve obez olmayan kadınlarda kemoterapinin neden olduğu toksisite oranları ve doz azaltılması ile ilgili kanıtlar araştırılmıştır. Doz azaltılmasının, obez olmayan kadınlarda toksisiteye ait bulguları azalttığı bildirilmiştir. Bu hastalarda, daha az nötropenik olaylar ve hastanede kalış süresi bulunmuştur. Obez hastaların kemoterapiyi zayıf hastalardan daha iyi tolere ettiği, ancak vücut ağırlığı, doz, nüks oranları, toksisite ve sağkalımın kaydedildiği daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (Bao ve ark., 2016; Buch ve ark., 2019; Carroll ve ark., 2012; Conwright ve ark., 2016).

Yüksek yağlı diyet ve hareketsiz yaşam obeziteye sebep olur, buna bağlı olarak vücutta hiperglisemi, hiperinsülinemi ve inflamasyon ortaya çıkar. Bu klinik durumun tip 2 diyabete zemin hazırladığı ve Tip 2 diyabet gelişiminin de kanserle ilişkili olduğu bilinmektedir (Carroll ve ark., 2012).

Nöropatik ağrı sendromlarının tedavisinde kullanılan Duloksetin, kemoterapiye bağlı periferik nöropatinin tedavi seçeneklerindedir. Kombine tedaviler gerekebilir. Çünkü, kemoterapiye bağlı periferik nöropatiye neden olan bir çok mekanizmalar olduğu düşünülmektedir ve bunlar aynı anda ortaya çıkabilir (Abudayyak ve ark., 2018; Şahin ve ark., 2009) .

D vitamini takviyelerinin, HOMA-IR, HbA1C, açlık kan şekeri ve diyabetik hastalarda lipit profili üzerindeki etkilerini araştıran çalışmaların sonuçları değerlendirilmiştir. Konu ile ilgili çalışmalar, D vitamini takviyesinin, diabetes mellituslu hastalarda glisemik kontrol indekslerini (açlık kan şekeri, HOMA-IR ve HbA1C) iyileştirdiğini göstermektedir. Bu nedenle, D vitamini takviyeleri, diğer tedavilerle birlikte bir adjuvan tedavi olarak diyabetik hastalarda önerilmiştir (Hu ve ark., 2019; Sahebiz ve ark., 2019; Wu ve ark., 2017; Thapa ve ark., 2016).

Kemoterapinin neden olduğu periferik nöropatiyi önlemede, B vitaminlerinin etkisi ile ilgili literatürlerin derlendiği bir makalede, insan çalışmalarında, B vitamini kompleksi, B12 vitamini ve B6 vitamini kullanılmıştır. B vitaminlerinin KIPN önlenmesinde etkili rol oynadığı bulunmuştur. Ancak kesin koruma ve tedavi seçeneklerini belirlemek için daha ileri çalışmalar gerekmektedir (Schloss ve ark., 2017).

Taksanlar ve platin bileşikleri ile kemoterapi, özellikle metastatik kanserlerde sağ kalımı arttırmıştır. Dose-taksel ve paklitaksel, meme, yumurtalık, küçük hücreli dışı akciğer, mide, baş ve boyun, prostat birçok kanserinin tedavisinde kullanılmaktadır. Sisplatin; karboplatin ve oksaliplatin testis, yumurtalık, serviks, baş ve boyun, kolon ve rektum kanserlerinin tedavisinde önemlidir. Bu ajanlar tedavi sırasında sıklıkla periferik nöropatiye neden olurlar ve tedavi dozunda değişiklik yapılması ile etkili bir tedavi uygulaması engellenir. Bununla birlikte, kemoterapi tedavisi tamamlandıktan sonra da periferik nöropati devam edebilir ve hastaların yaşam kalitesini düşürür. Sisplatinin neden olduğu nöropati geri dönüşümsüzdür. Taksanlara bağlı gelişen periferik nöropati ise hastaların yaklaşık % 30'unda birkaç yıl devam edebilir (Greenlee ve ark., 2017; Toftagen ve ark., 2011).

Kemoterapiye bağlı periferik nöropati için bilinen risk faktörleri, önceden var olan nöropati, kemoterapinin dozu ve süresidir.

KIPN'nin önlenmesi için etkili bir ajan henüz tanımlanmamıştır. Kemoterapiye bağlı nöropati tedavisi için yapılan çalışmalarda en iyi veriler, duloksetin tedavisi ile sağlanmıştır. Tedavi için trisiklik antidepressanların, gabapentin, baklofen, amitriptilin ve ketamin kullanılmıştır (Herhman ve ark., 2014).

Tip 2 diyabet hastalarında D vitamini takviyesi, kısa süreli müdahalelerde HbA1c'yi, insülin direncini ve insülini iyileştirebilir, bu da D vitamininin Tip 2 diyabet için diğer tedavilerle birlikte terapötik bir madde olarak kabul edilebileceğini düşündürür.

Birçok çalışmada, yüksek D vitamini seviyelerinin Tip 2 diyabet riskinin azalması ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, D vitamini takviyesinin diyabet üzerindeki olumlu koruyucu etkisi üzerine araştırmalar yürütülmüştür.

Bu konudaki bir çalışmada, Tip 2 diyabet hastalarında D vitamini takviyesinin HbA1c'yi, insülin direncini ve insülin düzeylerini iyileştirmiştir, ancak açlık kan şekeri üzerindeki etkileri anlamlı bulunmamıştır. D vitamininin, diğer Tip 2 diyabet tedavileri ile birlikte terapötik bir ajan olarak kabul edilebileceği bildirilmiştir (Sahebia ve ark., 2019; Hu ve ark., 2019).

Meme kanserinde kemoterapi ve adjuvan tedavinin içindeki aromataz inhibitörlerinin glukoz ve insülin üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmada, adjuvan tedaviye bağlı olarak kilo artışı ile birlikte glikoz ve insülin düzeylerinde artma görüldüğü bildirilmiştir. Aromataz inhibitörleri menopoz sonrası kadınlar için ilk hormonal tedavi ilacıdır, selektif östrojen reseptör modülatörü (SERM) olan tamoksifen, premenopozal kadınlar için ilk tercihtir.

Bu makalede, fiziksel egzersizin ve diyet düzenlemelerinin antropometrik ölçümler ve yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkisi olduğunu göstermiştir. Kemoterapiye bağlı yan etkilerin en aza indirilebilmesi için, egzersiz ve diyet programlarının yapılması önerilmiştir (Burch ve ark., 2019) .

Parestezi, dizestezi, uyuşukluk ve ağrı semptomları ile karakterize kemoterapinin neden olduğu periferik nöropati (KİPN), platin bazlı ajanlar, taksanlar ve vinka alkaloidler dahil olmak üzere birçok kemoterapötik ajanın ortak bir olumsuz etkisidir. Bununla birlikte, KİPN için etkili bir önleme veya tedavi stratejisi mevcut değildir, çünkü bu nöropatiyi destekleyen mekanizmalar yeterince anlaşılmamıştır.

Duyusal belirtiler arasında genellikle ellerde, ayaklarda veya her ikisinde başlayan parestezi, dizestezi, uyuşukluk ve / veya ağrı görülür. Kronik KİPN de, bazen motor ve otonomik disfonksiyon ile ilişkili bulgular da görülebilir.

Klinik olarak, kemoterapinin neden olduğu periferik nöropati, uzun aksonlar üzerindeki etkileri nedeniyle eldiven ve çorap şeklinde duyuşal, motor ve otonomik fonksiyonda bozukluk gösterir. Patofizyolojik süreçler kesin olarak bilinmemekle birlikte, bir çok faktöre bağlı olduğu düşünölmektedir. Kemoterapiye bağlı periferik nöropati gelişmesinde etkili olan faktörler, oksidatif stres, apoptotik mekanizmalar, değişmiş kalsiyum dengesi, akson dejenerasyonu, immün süreçler ve nöroinflamasyondur.

Kanser hücreşinin ölümine ve tümörün gerilesine neden olan kemoterapi ilaçları, akut ve kronik periferik nöropatlere de neden olabilir. Bu ilaçlar oksaliptatin, sisplatin, vincristine, dosetaksel ve paclitaksiel'dir.

KİPN'nin görölme sıklığı ve ciddiyeti, uygulanan ilaca, hastanın yaşına, uygulanan doza, tedavinin süresine, beraberinde kullanılan ilaçlara, diyabet veya alkol kullanımı beraberindeki ek hastalıklara bağlıdır.

KİPN kanserli hastalarda yaşam kalitesini bozar. Buna ek olarak kemoterapi uygulamasında, tedavinin ertelenmesi yada dozun azaltılması nedeniyle, kanserin tedavisinin de aksamasına neden olur (Lavoie ve ark., 2008; Hershman ve ark., 2014; Reyes-Gibby ve ark., 2009; Starobova ve ark., 2017).

Serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörü olan duloksetin, kemoterapiye bağlı periferik nöropatinin birinci basamak tedavisi olarak önerilmektedir. Amerikan Klinik Onkoloji Derneği Klinik Uygulama rehberleri, ağrılı KİPN için mevcut en iyi tedavi seçeneği olarak duloksetini önermektedir, ancak ağrılı KİPN'de sınırlı bir etkinliği vardır, duyuşal kayıp ve fonksiyonel bozukluk görölen olguların tedavisinde ise etkisizdir.

Kemoterapiye bağlı periferik nöropati, kemoterapi sonlandırıldıktan yıllar sonra da devam edebilir. Primer duyuşal nöronlar, kemoterapinin neden olduğu periferik nöropatiden (KIPN) sorumlu tutulmuştur.

Düşük vitamin D düzeylerinde, diabetes mellitusa sebep olacak şekilde, glisemik kontrolde bozulma ortaya çıktığı bildirilmiştir. Ancak, Vitamin D ilavesi ile glisemik bozulmanın düzeldiği görüşü tartışmalıdır ve henüz kabul görmemiştir. Vitamin D

ilavesi ve glukoz alımının azaltılması ile, insülin direnci ve bozulmuş olan glukoz toleransının düzeldiği bildirilmiştir (Sahebia ve ark., 2019).

Kemoterapinin sitotoksik etkilerine bağlı olarak nötropeni görülür. Kemik iliğindeki nötrofil üretimi azalır. Enfeksiyonlara karşı vücudun koruyucu mekanizması bozulur. Bu durumda, kemoterapi ilaçlarının dozlarını azaltmak gerekebilir. Kanser, diyabet ve hiperglisemi ile beraberse, nötropeni görülme riskinin daha da arttığı bildirilmiştir (Burch ve ark., 2019).

Paklitaksel ve docetaksel, el ve ayaklarda, parestezi ile karakterize duyuşal nöropatiye sebep olurlar. Dosetakselin, standart dozlarda paksitaksele göre daha az nörotoksik olduğu bildirilmiştir. Taksanlarda, tedavide kullanılan dozun artmasıyla KİPN görülme olasılığı artar. Tedavi kesildikten yaklaşık 3-6 ay sonra semptomlar düzelir. Platin grubu kemoterapi ilaçları da duyuşal periferik nöropatiye neden olur. Ayrıca Platin grubu ajan kullanımında, Lhermitte sendromu görülebilir. Bunda, boyunda fleksiyonda elektriksel uyarılma şeklinde nöropati bulguları vardır.

Oksaliptatin tedavisinde ise, soğukla uyarılan nöropati görülür. Sisplatin ve oksaliptatine göre, karboplatinin daha az nörotoksik olduğu bildirilmiştir. Jinekolojik kanser tedavisinde kullanılan vinka alkaloidleri gibi ilaçlara bağlı olarak da otonomik disfonksiyonun ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu olgularda, şiddetli konstipasyon görülür. Kemoterapi süresince, profilaktik olarak laksatif ajanların kullanımı önerilmektedir (Lavoie ve ark., 2010; Lavoie ve ark., 2011).

Kemoterapiye bağlı periferik nöropatinin (KİPN) gelişmesinde, mitokondriyal değişikliklerin en önemli mekanizmalardan biri olduğu bildirilmiştir. Taksan grubu kemoterapotiklerden biri olan paklitakselin, tubulin depolimerizasyonunun inhibe ettiği bildirilmiştir. Bunun sonucu olarak, nöronların aksonlarındaki mikrotübüllerdeki stabil denge bozulur. Mitokondride ve endoplazmik retikulumda kalsiyum iyonlarının uyarılması ve salınımında değişiklikler ortaya çıkar. Bunun da, nöropatinin nedenlerinden biri olduğu düşünölmektedir (Alenzi ve ark., 2017; Starobova ve ark., 2017).

Meme kanseri tedavisinde, neoadjuvan ya da adjuvan kemoterapi alan hastalarda metabolik sendrom görülme sıklığının belirgin olarak arttığı gösterilmiştir. Beraberinde glikoz metabolizması da bozulmuştur. Conwright ve ark., diyet ve

egzersizle, kemoterapinin etkilerinin azaltılabileceğini ve metabolik sendromun önleneceğini bildirmişlerdir. Meme kanserlerinde, tedavi ile ilişkili olarak kilo artışı, fiziksel aktivitede azalma, metabolik profilde bozulmalar ortaya çıkmaktadır. Metabolik sendromda, hipertansiyon, dislipidemi ve obesite görülür. Diyabet ve kardiyovasküler hastalık riski artar. Metabolik sendromda, obesite, fiziksel aktivitede azalma, hiperinsülinemi, insülin rezistansı, inflamatuvar parametrelerde yükselme görülür. Bununla ilişkili olarak da, mortalite riski ve kanserin tekrarlama riski artar. Neoadjuvan tedavinin, kilo artışı, hiperkolesterolemi, hiperinsülinemi ve insülin rezistansına sebep olduğu gösterilmiştir. Bu değişikliklere bağlı olarak, diyabet, kardiyovasküler hastalık ve kanserin tekrarlamasının sıklıkla görülebileceği bildirilmiştir. Kemoterapi sırasında, HbA1C, insülin ve HOMA-IR değerlerinde yükselme ortaya çıkar. Glukoz metabolizmasındaki bozulmanın erken göstergelerinden birisi, HbA1C değerlerindeki yükselmedir.

Kilo artışı ile, beta hücrelerinden insülin sekresyonunun durumuna göre, hiperglisemi bir süre maskelenebilir ve HbA1C değerlerinde değişiklik görülmeyebilir. Metabolik sendrom gelişiminin belirlenmesinde, HOMA-IR değerleri ve HbA1C değerlerindeki değişiklikler takip edilmelidir. HOMA-IR seviyelerindeki yüksekliğin, meme kanserlerinde yaşam süresinde kısalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

HOMA-IR seviyelerindeki yükselmeleri, metabolik sendrom gelişimi ve takibinde, HbA1C'den daha değerlidir. Hiperinsülinemi ve insülin direnci olanlarda tedavide, metformin grubu ilaçlar kullanılabilir. Tedaviyle, insülin düzeyi azalır ve insülin direnci düzelir.

Metabolik sendrom gelişiminin takibinde, beden kitle indeksindeki (BKI) artışlar mutlaka izlenmelidir. Metabolik sendrom gelişmesinin önlenmesinde ve takibinde, BKI önemli bir parametredir. Meme kanserinde, 1., 3. ve 5.yıllarda, metabolik fonksiyon bozuklukları yönünden hastaların takip edilmesi gerektiği bildirilmiştir (Alenzi ve ark., 2017; Conwright ve ark., 2016; Gallo ve ark., 2018; Gerardsa ve ark., 2017).

Oksaliptatin tedavisine bağlı olarak gelişen periferik nöropati, kemoterapiyi sınırlayan bir klinik durumdur. Semptomlar doza bağlıdır. Oksaliptatine bağlı olarak görülen periferik nöropatinin önlenmesini sağlayan faktörler belirlenememiştir.

Şiddetli vakalarda, tedavi dozu azaltılarak tedavi süresi uzatılmış, doz azaltıldığı için tedavi gecikmiş ya da ilacın kesilmesi gerekmiştir. Griffith ve ark., “Total Nöropati Skoru’nun” klinik versiyonunu kullanarak kemoterapiye bağlı periferik nöropatinin tam olarak değerlendirmesini yaptıklarını bildirmişlerdir. Periferik nöropatinin semptomları, bulguları, değişik derecelerde klinik şiddeti ve hasta özellikleri değerlendirilmiştir (Griffith ve ark., 2017).

Oksaliptatin, kolorektal kanser tedavisinde sık kullanılan, platin grubu bir kemoterapi ilacıdır. Metastatik durumlarda, folinik asit ve 5-florourasil ile kombine kullanılır. Oksaliptatin, soğuk ile akut olarak ortaya çıkan, nörotoksisiteye ve kronik kümülatif nöropatiye sebep olur. Yaşam kalitesini bozar ve doz azaltılması gerekebilir. Oksaliptatin tedavisinde, soğuk ile ortaya çıkan periferik nöropati görülür. Akut döneminde, parestezi, dizestezi gibi distal duyuşal semptomlar, geçici ve hızlı başlangıçlıdır. Faringo laringeal dizestezi de görülebilir. Kronik formu doza bağlı nöropatidir. Bunda da distal duyuşal semptomlar görülür.

Oksaliplatine bağlı ortaya çıkan nöropatinin önlenmesi ve tedavisi yetersizdir. Hasta ile ilişkili riskler ve prognostik faktörler belirlenebilir. Bunlar hastanın klinik özellikleri, nörofizyolojik durumu ve farmakogenetik faktörlerle ilişkili olabilir (Pulvers ve ark., 2017).

Laboratuvar incelemelerinde hipomagnezemi tespit edilen hastalarda, oksaliplatine bağlı periferik nöropati insidansının yüksek ve süresinin uzun olduğu bildirilmiştir.

Buna benzer şekilde, kemoterapi sonrası kalsiyum düzeyleri yükselmiş olanlarda, oksaliplatine bağlı periferik nöropati şiddetinin çok daha fazla olduğu bildirilmiştir.

Hipoalbumineminin de, nöropati insidansı ve süresindeki artışla birlikte olduğu bildirilmiştir.

Serum klor düzeyi yüksek olanlarda, nöropati görülme sıklığı yüksek bulunmuştur.

Düşük hemoglobin seviyelerinin nöropati riskinde artışla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Hemoglobin düzeyi 12’nin altında olan kadın ve 13’ün altında olan erkek hastalarda nöropati sık görülmüştür (Griffith ve ark., 2017; Pulvers ve ark., 2017).

Laboratuvar değerlerindeki değişikliklerin, nöropati gelişmesi ve periferik nöropatinin şiddeti ile ilişkisi kesin olarak gösterilememiştir. Bu konuda araştırmalara ihtiyaç vardır.

Genç yaş, uzun süre devam eden nöropati ile ilişkili bulunmuştur. Yaş ilerledikçe, oksaliplatine bağlı akut nöropati gelişme riski azalmaktadır. İleri yaş koruyucu faktör olabilir. Ancak, mevcut bilgiler nöropatinin yaş ile ilişkili olmadığı şeklindedir (Flatters ve ark., 2017; Hershman ve ark., 2014).

Vücut yüzeyindeki artış, akut ve kalıcı periferik nöropati gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Bunun nedeni, ağırlık artışı ile birlikte daha yüksek doz ilaç gerektirmesi olabilir.

Önceden diyabet varlığı, oksaliplatine bağlı periferik nöropati gelişiminde risk faktörü olarak bildirilmiştir. Periferik nöropati insidansının, diyabetik hastalarda arttığı gösterilmiştir. Benzer şekilde, yüksek alkol kullanımı olanlarda, oksaliplatine bağlı nöropati görülme olasılığının yüksek olduğu bildirilmiştir.

Meme kanserlerinde adjuvan tedavinin metabolik yan etkilerini araştırmışlardır. Meme kanserlerinde adjuvan tedavi uygulananlarda, dislipidemi, insülin rezistansı, obezite ve bunlarla ilişkili olarak kardiyovasküler hastalık ve metabolik sendrom görüldüğünü bildirmişlerdir. Erken meme kanseri tanısı olan 13 premenapozal ve 20 postmenapozal kadın incelenmiştir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi, glikoz metabolizması parametreleri ve HOMA-IR değerlerine bakılmıştır. Çalışma sonucunda meme kanseri olanlarda dislipidemi, obezite, bozulmuş glukoz toleransı, insülin rezistansı, hiperinsülinemi Tip 2 diyabet, metabolik sendrom, kalp hastalığı oldukça sık görülmektedir. Tip 2 diyabet riski, menapoz sonrası daha da artmaktadır. Buna bağlı olarak yaşam şekli değişir, inaktivite görülür, kilo artışı ve kas atrofisi ortaya çıkar, metabolik değişikliklerle birlikte metabolik sendrom görülür (Burch ve ark., 2019; Carroll ve ark., 2012).

Paklitaksel alan hastalarda genellikle kas ve eklem ağrıları ortaya çıkmakta ve tedaviden 2-3 gün sonra yakınmalar başlamaktadır. Bu sorunlara hastaların yaşadığı denge problemleri de eklendiğinde; bireylerin hobilerinin, eğlence hayatının ve spor aktivitelerinin de engellendiği görülmüştür. Hasta bireylerin araba sürmede, yazı yazmada, yemek yemede, kıyafetlerini değiştirmede, eşyaları kaldırmada ve tutmada



zorluk yaşamakta oldukları saptanmıştır. Bu nedenle bireylerin psikologlara yönlendirilmesi ve sosyal destek sistemlerinin harekete geçirilmesi gerektiği ortaya çıkmaktadır. Hasta dinlenmeli, ağrısı değerlendirilmeli, ağrının kaynağı tanımlanmalıdır. Dolayısıyla hastanın günlük yaşam aktivitelerini yerine getirmede sorunları olacağı için bakım bu yönüyle de planlanmalıdır (Reyes-Gibby ve ark., 2009).

Lavoie-Smith ve ark., ağrının değerlendirilmesinde multidisipliner yaklaşımın önemli olduğunu açıklamışlar ve nöropatik ağrıyı tedavi etmek yerine ilk olarak periferik nöropatiyi önlemek gerektiğini belirtmişlerdir (Lavoie-Smith ve ark., 2002).

Toftagen ve ark. yaptıkları çalışmalarda, üst ekstremitesinde nöropati olan hastalarla, alt ekstremitesinde nöropati olan hastaların farklı sorunlar yaşadığını belirlemiştir. Üst ekstremitesinde nöropati olan hastaların tuşlara basma, fermuar çekme, yazı yazma, yemek yapma, dikiş dikme ve ev işi yapma gibi eylemleri gerçekleştirmede sorun yaşarken; alt ekstremitesinde nöropati olan hastaların araba sürme, yürüme, egzersiz yapma ve hareket ya da denge gerektiren herhangi bir eylemi gerçekleştirmede zorluk çektiği saptanmıştır. Aynı çalışmada günlük yaşam aktivitelerini doğrudan ilgilendiren bu eylemleri gerçekleştirmede güçlük çeken bireylerin; depresyon, anksiyete ve öfke krizleri yaşadıkları belirlenmiştir. Hastaların yaşadığı bu gibi sorunları engellemek için öncelikle nörotoksisite en aza indirgenmelidir. Akut nöropati için Oksaliplatin infüzyonunun ardından verilen 1 gr magnezyum, 1 gr kalsiyum ya da glutaminin, nörotoksisiteyi önleme durumuna ilişkin çalışmalar devam etmektedir (Toftagen ve ark., 2010; Toftagen ve ark., 2011).

Reyes- Gibby ve ark.nın yaptığı çalışmada, paklitaksel alan meme kanseri hastalarında kemoterapiye ilişkin periferik nöropati ve nöropatik ağrı araştırılmıştır.

Hastaların %64'ünde KİPN geliştiği saptanmıştır. Nöropati gelişen hastaların (%27), nöropatik ağrıya yönelik tedavi gördüğü belirtilmiştir. Ayrıca; komorbid hastalıklar, yaş ve kümülatif doz değişkenlerinin nöropatik ağrı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Osteoartrit ve Tip 2 diyabet hastalarının, nöropatik ağrı açısından diğer hastalara göre daha çok risk taşımakta olduğu saptanmıştır. Paklitaksel tedavisi sırasında kemoterapiye ilişkin periferik nöropati yaşayan hastaların, nöropatik ağrı tanısı alma

olasılığı daha fazla bulunmuştur. Bu nedenle paklitaksel tedavisi alan hastaların tedavinin ardından yakın takip edilmesi gerektiği belirtilmiştir. Nöropatik ağrı yaşayan bireylerin %25'inin son bir yılda sağlık profesyonellerine başvurduğu, %27'sinin reçeteli ilaç kullandığı, %46,5'inin ise reçetesiz ilaç kullandığı saptanmıştır. Ayrıca ağrıya yönelik ilaç kullanımı ve sağlık hizmetlerine başvuru sayısına bakarak kemoterapiye ilişkin periferik nöropati ve nöropatik ağrının aynı zamanda ekonomik bir sorun olduğu da vurgulanmıştır (Reyes- Gibby ve ark., 2009)

Toftagen ve ark.nın çalışmalarında, 3. ve 4. evre kolorektal kanser tanısıyla oksaliplatin tedavisi alan hastalarda kemoterapiye ilişkin periferik nöropati araştırılmıştır. Araştırma sonucunda nöropatik semptomların en sık iş yaşantısını, eğlence hayatını, uykuyu ve hobileri engellediği saptanmıştır. Hastalarda nöropatik semptomlar nedeniyle yaralanma, kaslarda güçsüzlük yaşadığı belirtilmiştir. Kemoterapiye ilişkin periferik nöropatinin en şiddetli semptomlarının “soğuğa duyarlılık”, “sinir ağrısı” ve “denge sorunları” olduğu saptanmıştır. En az yaşanan semptomların kas ve eklem ağrısı olduğu, ellerde ve ayaklarda yaşanan hissizliğin sürekli var olduğu ve bu şikayetlerin genellikle kemoterapi sonrası 1-10. gün arasında ortaya çıktığı belirtilmiştir. Hastaların çoğunda sinir ağrısının ellerde, ayaklarda ve çenede ortaya çıktığı ve sinir ağrısının hastalar tarafından yanıcı ya da çekilme hissi olarak tanımlandığı belirtilmiştir. Ancak, bu ağrı aynı çalışmada hastalar tarafından “keskin ağrı”, “elektrik çarpması hissi”, “saplanma”, “uyuşma” olarak da tanımlanmıştır.

Hastalarda sık ortaya çıkan soğuğa duyarlılık, ellerde karıncalanma ve hissizlik semptomlarının parmak uçlarında sınırlı olduğu; ayağında hissizlik ya da karıncalanma şikayeti olan hastalarda ise daha çok ayak başparmağı ya da parmaklarının köklerinde bu hisleri yaşadıkları saptanmıştır (Toftagen ve ark., 2010; Toftagen ve ark., 2011).

Lavoie Smith ve ark. yaptıkları çalışmada; 26-87 yaş aralığındaki kemoterapi alan hastalar değerlendirilmiştir. Bu hastalara “kemoterapi ilişkili nöropatiye özgü nöropatik ağrı skalası” (Chemotherapy Induced Neuropathy Specific Neuropathic Pain Scale-NPS-CIN) uygulanmıştır (Lavoie Smith ve ark., 2010) .

Donald ve ark. tarafından kemoterapi alan hastalar ile yapılan araştırmada, akupunkturun kemoterapiye ilişkin periferik nöropati ve nöropatik ağrıya yönelik etkisi araştırılmıştır.

Hastalarda akupunkturun nöropati semptomlarını azalttığı saptanmıştır (Donald ve ark., 2011).

Lavoie Smith ve ark., taksan ve platin grubu ilaç alan hastalarda yaptıkları çalışmada taksan tedavisi, büyük ve küçük sinir lifi hasarına ve küçük sinir liflerinde ağrılı nöropatiye neden olmuştur. Platin tedavisi ise büyük miyelinli lifleri etkileyerek ağrısız duyuusal nöropatiye neden olmuştur. Hastaların kullandığı ilaç grubu ya da kullanılan ilaç sayısı farklı olsa bile, hastalara uygulanan ölçeklere göre, nöropati ve ağrı skorlarında belirgin bir şekilde değişme gözlenmediği bildirilmiştir (Lavoie Smith ve ark., 2011).

ToftHagen'in yaptığı çalışmada, son üç yıldır kemoterapi tedavisi almakta olan kanser hastalarının yaşadığı periferik nöropati semptomları ve bu semptomların günlük yaşam aktivitelerine etkileri incelenmiştir. Hastaların yaşadığı ağrısız semptomlar incelendiğinde hepsinin el ve ayak parmaklarında uyuşma yaşadığı belirlenmiştir. Bunlara ek olarak bazı hastalarda, denge kaybı, kas zayıflığı, karıncalanma, genel halsizlik, koordinasyonda azalma, kısa süreli bellek kayıpları, konsantrasyon güçlüğü ve derinlik algısında azalma saptanmıştır. En sık yaşanan ağrılı semptomların yanma, kas ağrısı ve soğuğa duyarlılık olduğu saptanmıştır. Hastaların çoğu yaşadıkları ağrılı semptomları ifade ederken; "ağrı" sözcüğünü kullanmıştır, bazı hastalar ise kullanmamıştır. Ağrılı semptom yaşayan hastaların soğuğa duyarlılık, yanma, karıncalanma, titreme, elektrik çarpması gibi ağrı, yaşadıkları belirlenmiştir. Hastaların periferik nöropati ve nöropatik ağrı nedeniyle engellenen günlük aktiviteleri de incelenmiştir. Hastaların, yürümede, eşyaları kaldırmada, araba sürmede ev işlerini gerçekleştirmede, el becerisinde güçlük yaşadıkları belirtilmektedir (ToftHagen ve ark., 2010).

Çalışmamızdaki hastaların, farklı tanılara sahip olması ve her kanser türüne göre farklı klinik tabloların görülmesi çalışmamızın sınırlı yönüdür. Çalışmanın diğer bir kısıtlılığı da, hastaların bir yıl boyunca takip ve tedavilerindeki aksamalardır.

Bu nedenle hasta sayımız 73 ile sınırlı kalmıştır. Daha fazla sayıdaki hasta ile daha net sonuçlar elde edilebileceği düşünülmektedir.



## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Kemoterapi tedavilerinin, HOMA-IR başta olmak üzere bazı parametrelerde değişiklik yaparak kardiyovasküler hastalık ve metabolik sendrom gelişmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu parametrelerdeki değişikliklerin geniş hasta gruplarında incelenmesi ve uzun süreli takiplerinin yapılması ile daha kapsamlı bilgiler elde edilerek gelecekte başta periferik nöropati olmak üzere kemoterapi ile ilişkili hastalıkların ortaya çıkışı engellenebileceği düşüncesindeyiz.

Ayrıca kemoterapi alacak hastaların diyabet yönünden rutin olarak incelenmesinin periferik nöropati gelişimini öngörmede önemli bir yol gösterici olduğu görülmektedir.

Kemoterapi ile ilişkili periferik nörotoksisitenin önlenmesi için periferik nörotoksisite gelişen hastalarda yaşam kalitesinin geliştirilmesine ve bakım gereksinimlerinin belirlenmesine ilişkin çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Gelecekteki araştırma sonuçlarının öncelikle periferik nöropati gelişimini engellemeye, kemoterapi tedavisi sonrasında ise periferik nöropati gelişen hastaların desteklenmesine ve gereksinimlerinin karşılanmasına anlamlı katkı sağlayacağı görüşündeyiz.

Mevcut bilgilerimize göre literatürde kemoterapi alan hastalarda gelişen periferik nöropatide insülin direncinin rolü olup olmadığını değerlendiren kapsamlı bir çalışma bulamadık.

Çalışmamızda hastalarımızın 1. yıl sonunda HOMA değerleri ile LANSS skorları arasında pozitif korelasyon saptanması, insülin direnci ile periferik nöropati arasında bir ilişki olduğunu ve kemoterapiye bağlı periferik nöropati gelişiminde insülin direncinin rolü olabileceğini düşündürmüştür. Bu konuda daha fazla hasta sayısı içeren ve daha uzun dönem takiplerinin olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

Abudayyak M, Yalçın CÖ, Korkut E. Kemoterapi ile indüklenmiş periferik nöropatinin tedavisi ve önlenmesine yönelik farmakolojik yaklaşımlar. FARAD J Pharm Sci. 2018;43(2): 203-217.

Alenzi EO, Kelley GA. The association of hyperglycemia and diabetes mellitus and the risk of chemotherapy-induced neutropenia among cancer patients: A systematic review with meta-analysis. Journal of Diabetes and Its Complications 2017;31: 267–272.

Ariaans G, Jong S, Gietema JA, Lefrandt JD, Vries EGE, Jalving M. Cancer-drug induced insulin resistance: Innocent bystander or unusual suspect. Cancer Treatment Reviews 2015;41: 376–384.

Bao T, Basal C, Seluzicki C, Li SQ, Seidman AD, Mao JJ. Long term chemotherapy-induced peripheral neuropathy among breast cancer survivors: prevalence, risk factors and fall risk. Breast Cancer Res Treat 2016;159: 327-333.

Bayram HH, Elçioğlu HK. Diyabetik nöropatiye güncel tedavi yaklaşımları. Marmara Pharmaceutical Journal 2016;20: 252-262.

Boral N. Obez Ev Kadınlarında İnsülin Direnci, Beslenme ve Diyetetik Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2016.

Brewer JB, Morrison G, Dolan ME, Fleming GF. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Current Status and Progress. Gynecol Oncol. 2016;140(1): 176–183.

Buch K, Gunmalm V, Andersson M, Schwarz P, Brons C. Effect of chemotherapy and aromatase inhibitors in the adjuvant treatment of breast cancer on glucose and insulin metabolism—A systematic review. Cancer Medicine. 2019;8: 238–245.

Carroll J, Protani M, Walpole E, Martin JH. . Effect of obesity on toxicity in women treated with adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer: a systematic review. Breast Cancer Res Treat 2012;136: 323–330.

Ceyhan D, Akın S. Kanser hastalarında kemoterapi ile ilişkili periferik nörotoksisitenin ve eğitim gereksinimlerinin incelenmesi. *Hemşirelik Araştırmaları Dergisi* 2017;11: 73-96.

Conwright CMD, PhD1, Wong L, Waliany S, Bernstein L, Salehian B, Mortimer JE. An Observational Study to Examine Changes in Metabolic Syndrome Components in Breast Cancer Patients Receiving Neoadjuvant or Adjuvant Chemotherapy. *Cancer* 2016;122(17): 2646–2653.

Çeliksöydan N. Ortadoğu körfez ülkelerinden gelen 30-55 yaş arası bireylerde bki ile insülin direnci, kan lipidleri ve glikoz toleransının ilişkisi, 2018.

Çorakçı A, Kaya A, Tuzcu A, Atmaca A, Özer E, et al. TÜRKDİAB Diyabet tanı ve tedavi rehberi 2019;14-192.

Donald GK, Tobin I, Stringer J. Evaluation of Acupuncture in the Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Acupunct Med* 2011;29: 3.

Ertem E, Alkım A, Bulut S, Sevil Ü. Radyoterapi Alan Hastaların Evde Bakım Gereksinimleri ve Yaşam Kaliteleri. *Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi*. 2009;2(2): 3-12.

Ewertz M, Qvortrup C, Eckhoff L. Chemotherapy induced peripheral neuropathy in patients treated with taxanes and platinum derivatives, *Acta Oncologica* 2015;54(5): 587-591.

Flatters SJL, Dougherty PM, Colvin LA. Clinical and preclinical perspectives on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (CIPN): a narrative review. *British Journal of Anaesthesia* 2017;119(4): 737–49.

Gallo M, Muscogiuri G, Felicetti F, Faggiano A, Trimarchi F, Avrata E, Vigneri R, Colao A. Adverse glycaemic effects of cancer therapy: indications for a rational approach to cancer patients with diabetes. *Metabolism Clinical and Experimental* 2018;78: 141-154.

Gerardsa MC, Veldenb DL, Baarsb JW, Brandjesa DPM, Hoekstrac JBL, Vriesendorpd TM, Gerdesaa VEA. Impact of hyperglycemia on the efficacy of

chemotherapy-Asystematic review of preclinical studies. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2017;113: 235–241.

Gołabek KD, Iłow BR. Dietary support in insulin resistance: An overview of current scientific reports *Adv Clin Exp Med*. 2019;28(11): 1577–1585.

Greenlee H, Hersman DL, Shi Z, Kwan ML, Ergas IJ, Roh JM, Kushi LH. BMI, lifestyle factors and taxane-induced neuropathy in breast cancer patients: The pathways study. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2017;109(2): 1-8.

Griffith KA, Zhu S, Johantgen M, Kesler MD, Renn C, Beutler AS, Kanwar R, Ambulos N, Cavaletti G, Bruna J, Briani C, Argyriou AA, Kalofonos HP, Armstrong LMY, Dorsey SG. Oxaliplatin-Induced Peripheral Neuropathy and Identification of Unique Severity Groups in Colorectal Cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2017;54(5): 701–706.

Grote CW, Wright DE. A role for insulin in diabetic neuropathy. *Frontiers in Neuroscience* 2016;10: 581.

Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, Smith EML, Bleeker J, Cavaletti G, Chauhan C, Gavin P, Lavino A, Lustberg MB, Paice J, Schneider B, Smith ML, Smith T, Terstriep S, Johnston NW, Loprinzi CL. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Clin Oncol* 2014;32: 1941-1967.

Hu Z, Chen J, Sun X, Wang L, Wang A. Efficacy of vitamin D supplementation on glycemic control in type 2 diabetes patients. A meta-analysis of interventional studies. *Medicine* 2019;98(14): 1-7.

Hwangbo Y, Kang D, Kang M, Kim S, Lee EK, Kim YA, Chang YJ, Choi KS, Jung SY, Woo SM, Ahn JS, Sim SH, Hong YS, Pastor-Barriuso R, Guallar E, Lee ES, Kong SY, Cho J. Incidence of Diabetes After Cancer Development: A Korean National Cohort Study. *JAMA Oncol*. 2018;(8): 1099-1105.

Lavoie Smith E, Bakitas Whedon M, Bookbinder M. Quality Improvement of Painful Peripheral Neuropathy. *Semin Oncol Nurs* 2002;38(1): 36- 43.



Lavoie Smith EM, Beck SL, Cohen J. The Total Neuropathy Score: A Tool for Measuring Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Oncol Nurs Forum* 2008;35: 1.

Lavoie Smith EM, Cohen JA, Pett MA, Beck SL. The Reliability and Validity of a Modified Total Neuropathy Score- Reduced and Neuropathic Pain Severity Items When Used to Measure Chemotherapy- Induced Peripheral Neuropathy in Patients Receiving Taxanes and Platinums. *Cancer Nurs* 2010;33: 3.

Lavoie Smith EM, Cohen JA, Pett MA, Beck, SL. The Validity of Neuropathy and Neuropathic Pain Measures in Patients With Cancer Receiving Taxanes and Platinums. *Oncol Nurs Forum* 2011;38: 2.

Miranda PJ, Defronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms. *American heart journal* 2005;149(1): 33–45.

Moller AB, Lonbro S, Farup J, Voss TS, Rittig N, Wang J, Hojris I, Mikkelsen UR, Jessen N. Molecular and cellular adaptations to exercise training in skeletal muscle from cancer patients treated with chemotherapy. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2019;145(6): 1449-1460.

Nakagawa T, Kaneko S. Roles of Transient Receptor Potential Ankyrin in Oxaliplatin-Induced Peripheral Neuropathy. *Biol. Pharm. Bull.* 2017;40: 947–953.

Pulvers JN, Marx G. Factors associated with the development and severity of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: a systematic review *Asia-Pac J Clin Oncol.* 2017;13: 345–355.

Reyes-Gibby CC, Morrow PK, Buzdar A, Shete S. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy as a Predictor of Neuropathic Pain in Breast Cancer Patients Previously Treated With Paclitaxel. *J Pain* 2009;10: 11.

Sahebia R, Rezayia M, Emadzadehe M, Salehie M, Tayefia M, Parizadehf SM, Behboodia N, Moghadama AR, Khorassanig JK, Khorassanik SK, Mohammadi A, Fernsj GA, Mobarhan MG. The effects of vitamin D supplementation on indices of glycemic control in Iranian diabetics: A systematic review and meta-analysis. *Complementary Therapies in Clinical Practice* 2019;34: 294–304.

Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tütüncü Y, Sargin M, Dinççag N, Karsidag K, Kalaça S, Ozcan C, King H. Population based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care. 2002 Sep;25(9): 1551-6.

Savaş HB, Gültekin F. İnsülin Direnci ve Klinik Önemi. SDÜ Tıp Fak Derg 2017;24(3): 116-125.

Schloss J, Colosimo M. B vitamin complex and chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Curr Oncol Rep. 2017;19: 76 -80.

Selçuki D. Nöropatik ağrı skalaları ile klinik değerlendirme. In: Nöropatik Ağrı. Ed.Tan E. Nobel Tıp Kitabevleri. 2009, s:99-108.

Starobova H, Vetter I. Pathophysiology of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. Frontiers in Molecular Neuroscience 2017;10(174): 1-21.

Şahin A. Kanser ve Nöropatik Ağrı. In: Nöropatik Ağrı. Ed. Tan E. Nobel Tıp Kitabevleri. 2009, s: 167-175.

Şenışık S. Kanser ve egzersiz. Spor Hekimliği Dergisi 2014;49: 99-110.

Şişman M. Tiroid Bozuklukları ile İnsülin Direnci Arasındaki İlişki, Aile Hekimliği Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2017.

T.E.M.D, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu (2.Baskı). Pelin Ofset Matbaacılık, Ankara, 2015.

Thapa L, Rana PVS. BMI, HOMA-IR and fasting blood glucose are significant predictors of peripheral nerve dysfunction in adult overweight and obese nondiabetic nepalese individuals:A study from Central Nepal. Neurology Research International 2016;1-8.

Toftagen C, McAllister RD, McMillan SC.Peripheral Neuropathy in Patients with Colorectal Cancer Receiving Oxaliplatin. Clin J Oncol Nurs 2011;15: 2.

Toftagen C, McMillan, SC. Pain, neuropathic symptoms, and physical and mental well- being in persons with cancer. Cancer Nurs 2010;33: 437- 444.

Tofthagen C. Patient Perceptions Associated with Chemotherapy- Induced Peripheral Neuropathy. Clin J Oncol Nurs 2010;14: 3.

Wu C, Qiu S, Zhu X, Li L. Vitamin D supplementation and glycemic control in type 2 diabetes patients: A systematic review and meta-analysis. Metabolism Clinical and Experimental 2017;73: 67-76.

Yücel A, et al. Results of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale in Turkey: A Validation Study. The Journal of Pain 2004;5(8): 427-432.



## EKLER

EK-1

### LANSS Skalası

## LANSS Ağrı Skalası

### The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms & Signs Pain Scale

Hastanın Adı Soyadı: \_\_\_\_\_ Tarih: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Bu ağrı skalası ağrı sinyallerini taşıyan sinirlerin normal çalışıp çalışmadığını anlamaya çalışmaktadır. Bunu anlamak ağrıyı kontrol altına almak için verilecek tedavileri değiştireceğinden önemlidir.

#### A. Ağrı Anketi

Geçen hafta boyunca çektiğiniz ağrınızı düşünün. Tanımlamaların çektiğiniz ağrıya tam olarak uyup uymadığını belirtin.

1	Ağrınız, cildinizde tuhaf ve hoş olmayan hisler oluşturuyor mu? Bu hisler batma, karıncalanma ve sızlama olarak tarif edilebilir.
	<input type="checkbox"/> _0 HAYIR, - Ağrımı bu şekilde hissetmiyorum. <input type="checkbox"/> _5 EVET, - Bunları yoğun olarak hissediyorum.
2	Ağrı, o bölgede cildinizin normalden farklı görünmesine neden oluyor mu? Bu görünüm benekli, lekeli veya daha kırmızı ya da pembe olarak tarif edilebilir.
	<input type="checkbox"/> _0 HAYIR, - Ağrım cildimin renginde değişikliğe neden olmuyor. <input type="checkbox"/> _5 EVET, - Ağrım cildimin normalden farklı görünmesine neden oluyor.
3	Ağrınız, o cilt bölgesini dokunmaya duyarlı hale getiriyor mu? Bu anormal duyarlılık, cildinize hafif bir dokunmayla hoş olmayan bir his oluşması veya sıkı bir giysi giydiğinizde ağrı hissetmeniz olarak tarif edilebilir.
	<input type="checkbox"/> _0 HAYIR, - Ağrım nedeniyle, ilgili cilt bölgesinde anormal bir duyarlılık yok. <input type="checkbox"/> _3 EVET, - İlgili cilt bölgesinde dokunmaya karşı anormal bir duyarlılık var.
4	Ağrınız ortada belirgin bir neden yokken ve hareketsiz dururken aniden, ve çok şiddetli ortaya çıkıyor mu? Bu durum elektrik çarpması, sıçrama, zonklama ve patlama şeklinde tarif edilebilir.
	<input type="checkbox"/> _0 HAYIR, - Ağrım bu şekilde ortaya çıkmıyor. <input type="checkbox"/> _2 EVET, - Sıklıkla böyle hissediyorum.
5	Ağrılı bölgenizdeki cildin ısısında bir anormallik hissediyor musunuz? Bu anormallik sıcaklık veya yanma hissi olarak tarif edilebilir.
	<input type="checkbox"/> _0 HAYIR, - Böyle bir farklılık hissetmiyorum. <input type="checkbox"/> _1 EVET, - Sıklıkla böyle hissediyorum.

#### B. Duyu Değerlendirmesi

Cilt duyusunu değerlendirirken ağrılı bölge, karşı taraf veya hemen yanındaki ağrılı olmayan bölgeler ile karşılaştırılarak allodini ve pin-prick eşik değerinde (PPT) değişiklik olup olmadığı araştırılır.

Allo dini	Bir pamuk parçası önce ağrılı olmayan bölgeye ardından ağrılı bölgeye hafifçe dokundurularak hastanın yanıtı değerlendirilir. Eğer ağrılı olmayan bölgede duyu normal ancak ağrılı bölgede ağrı veya hoş olmayan bir his (karıncalanma, sızlama) oluşuyorsa allodini vardır.
	<input type="checkbox"/> _0 HAYIR, - İki bölgede de duyu normal. <input type="checkbox"/> _5 EVET, - Ağrılı bölgede allodini var (ağrılı olmayan bölge normal).
Pin Prick	Pin-prick eşik değerini belirlemek amacıyla, 2 ml'lik enjektörün içine yerleştirilen 23 G (mavi) bir iğne (iğnenin ucu enjektörden çıkacak şekilde) nazıkçe, önce ağrılı olmayan sonra da ağrılı bölgede cildin üzerine konarak iki bölge kıyaslanır. Eğer ağrısız bölgede keskin bir batma hissi alınırken ağrılı bölgede farklı bir his varsa; örneğin his yok ya da kaba, künt bir his (yüksek PPT) veya çok ağrılı bir his (düşük PPT), PPT değişmiştir. Eğer iki alanda da iğnenin batışı hissedilmezse, iğne enjektörün ucuna takılarak ağırlık etkisi artırılır ve inceleme tekrarlanır.
	<input type="checkbox"/> _0 HAYIR, - İki bölgede de eşit his. <input type="checkbox"/> _3 EVET, - Ağrılı bölgede PPT değişmiş.

Toplam Puan (0-24): \_\_\_\_\_ (<12puan = Nöropatik Ağrı Yok | >12puan = Nöropatik Ağrı Var)

## CTCAE (Advers Olaylar için Temel Terminoloji Kriteri)

<b>CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.0</b>	<i>Grade 1</i>	<i>Grade 2</i>	<i>Grade 3</i>	<i>Grade 4</i>	<i>Grade 5</i>
<b>Periferal Motor Nöropati</b>	Asemptomatik; sadece klinik ya da diyagnostik bulgu var; müdahale gerektirmez	Semptomlar orta düzeyde; enstrümantal aktiviteleri (telefon kullanma, alışveriş, yemek hazırlama) sınırlamakta	Semptomlar ciddi; öz – bakımı kısıtlıyor; destek araca ihtiyaç var.	Yaşamı tehdit ediyor; acil müdahaleye gereksinim var.	Ölüm
<b>Periferal Duyusal Nöropati</b>	Asemptomatik; Derin tendon reflekslerinin kayıbı ya da parestezi.	Semptomlar orta düzeyde; enstrümantal aktiviteleri (telefon kullanma, alışveriş, yemek hazırlama) sınırlamakta	Semptomlar ciddi; öz – bakımı kısıtlıyor.	Yaşamı tehdit ediyor; acil müdahaleye gereksinim.	Ölüm

## Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 70904504/ *WS*  
Konu :

22.11.2012

Sayın  
Prof.Dr.Erkan ÇOBAN  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
Öğretim Üyesi

Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz,  
"Kemoterapiye Bağlı Nöropati Gelişiminde İnsülin Direncinin Rolü" adlı çalışmaya ait Kurul  
Kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr.Arda TAŞATARGİL  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

Eki: Etik Kurul Kararı

Adres : Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 1. Kat ANTALYA  
Tel : (242)249 69 54  
Faks : (242) 249 69 03  
e-posta : etik@akdeniz.edu.tr

T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

2017

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
	ETİK KURUL KODU	2012-KAEK-20
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Erkan ÇOBAN	
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kemoterapiye Bağlı Nöropati Gelişiminde İnsülin Direncinin Rolü	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 739	Tarih: 20.12.2017
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir. Araştırmacılara çalışmalarında başarılar dileriz.	

Prof.Dr.Arzu FAŞATARGİL  
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Öğr.Gör.Dr.M.Levent ÖZGÖNÜL  
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr.Murat CANPOLAT  
Üye

Prof.Dr.Dilara İNAN  
Üye

Prof.Dr.Selma KUMRU  
Üye

Prof.Dr.Bülent KARSLI  
Üye

Prof.Dr.Yeli YAZISIZ  
Üye

Prof.Dr.Oğuz DURUSUN  
Üye

Doç.Dr.Gülşim ÖZGE BAYSAL  
Üye

Doç.Dr.Dijle KİPMEN KORGUN  
Üye

Doç.Dr.Banu NUR  
Üye

Yrd.Doç.Dr. Mıhtap TÖRKAY  
Üye

Dr.Ünal HÜLÜR  
Üye (İznil)

Turgut ALTUN  
Üye

Av.Mustafa AÇIKEL  
Üye

## Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Veri Kullanım İzni

## BAŞHEKİMLİK

Sorumlu araştırmacı Prof.Dr. Erkan ÇOBAN tarafından yürütülecek olan yukarıda adı yazılı çalışma için belirtilen tarihler aralığında hastane veri kullanım izni verilmiştir.

Başhekim

İmza

Tarih

Prof. Dr. Erkan ÇOBAN



Başhekim



AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ BAŞHEKİMLİĞİNE

**Çalışmanın Adı** :Kemoterapiye Bağlı Periferik Nöropati Gelişiminde İnsülin  
Direncinin Rolü

**Yürütücü** :Prof.Dr.Erkan Çoban

**Çalışmanın Amacı** : Çalışmamızda, kemoterapiye (KT) bağlı nöropati (NP) gelişiminde insülin direncinin (ID) rolünü değerlendirmeyi amaçladık. Kolon, over, meme ve akciğer kanseri tedavisinde kullanılan kemoterapi ilaçları olan Taksan, Oksaloplatin gibi ajanlara bağlı olarak periferik nöropati gelişebildiği bilinmektedir. Biz de çalışmamızda bu grup kemoterapi ilaçları ile tedavi edilen ancak; bel-boyun fıtığı ya da cerrahisi geçmişi olan, travma ve zona (Herper zoster) öyküsü olan, daha önceden kemoterapi ve radyoterapi tedavisi almış olan, kronik böbrek hastalığı (KBH) ve vit B12 eksikliği olan ; bunun yanında diabetes mellitus (DM) varlığı ve alkol kullanımı olan hastalar dışındaki asemptomatik hastalarda nöropati gelişimine insülin direncinin etkisini göstermeyi amaçladık. Çalışmamızın kemoterapiye bağlı nöropatinin önlenmesinde açlık kan şekeri ve insülin direncinin kontrolü ile ilgili yapılacak olan ileri araştırmalara yol gösterici olacağı düşüncesindeyiz.

**Çalışmanın Süresi** : 1 yıl

**Veri Kullanım Süre Aralığı** : Ocak 2018-Ocak 2019

Yürütücülüğünü yapmakta olduğum yukarıda ismi yazılı proje ile ilgili olarak belirttiğim tarihler arasında hastane veri arşivini kullanmak istiyorum.

Gereğinin yapılmasını arz ederim.

Yürütücünün Adı /Soyadı

Prof.Dr.Erkan Çoban

İmza

**Çalışma Formu**

**KEMOTERAPİYE BAĞLI PERİFERİK NÖROPATİ GELİŞİMİNDE**

**İNSÜLİN DİRENCİNİN ROLÜ**

Hastanın Adı Soyadı:

Yaş, Cinsiyet

Boy, Ağırlık:

Alkol:

Sigara:

TANI:

Meme

Kolon

Akciğer

Over

Yandaş Hastalıklar:

Diyabet:

Süre

Oral antidiyabetik ilaç

İnsülin

CERRAHİ: Tanı amacıyla cerrahi UYGULANMADI

Tanı amacıyla cerrahi UYGULANDI

GİRİŞİMLER (biyopsi, bronkoskopi,anjio):

## ONKOLOJİK TEDAVİ UYGULAMALARI

**İlaçlar:**

**Kemoterapi Başlama:**



**Aydınlatılmış Onam Formu**

Katılımcı / Gönüllünün Protokol Numarası:

**Araştırmayla İlgili Bilgiler:**

Araştırmanın Adı: Kemoterapiye Bağlı Periferik Nöropati Gelişiminde İnsülin Direncinin Rolü

Araştırmanın İçeriği: Çalışmamız nedeniyle onkoloji kliniğindeki tedavilerinizde takiplerinizde herhangi bir değişiklik olmayacak. Normal takipleriniz sırasında lab tetkikler istenecek. Biz de bu istenmiş olan tetkikleri kaydedeceğiz. Kemoterapi uygulanan bazı hastalarda kol ve bacak sinirlerinde “nöropati” denilen duyarlılık hassaslaşma hali ortaya çıkar. Bu durum şeker hastalığı olanlarda daha sık görülür. Biz de bunu belirlemek için size yapılmış olan kan tetkiklerinin sonuçlarını kaydedeceğiz ve ek olarak formlarda yer alan sorularla nöropati olup olmadığınızı belirleyeceğiz. Kabul ederseniz bunu uygulayacağız.

Araştırmanın Amacı: Kemoterapi uygulanan bazı hastalarda görülen kol ve bacak sinirlerinde “nöropati” denilen duyarlılık- hassaslaşmayı belirlemeyi ve diyabetin bu durumu arttırıp arttırmadığını belirlemeyi amaçlıyoruz.

Araştırmanın Nedeni:

( ) Bilimsel araştırma

(X) **Tez çalışması**

Araştırmanın Öngörülen Süresi: 1 yıl

Araştırmaya Katılması Beklenen Katılımcı/Gönüllü Sayısı: 100

Araştırmada İzlenecek Deneysel İşlemler: Yoktur.

Gönüllünün/Katılımcının Uygulama Sırasında Karşılaşabileceği Riskler ve Rahatsızlıklar:

Yukarıda açıklanan araştırma sırasında uygulanacak olan işlemlerin bana aşağıda belirtilen riskleri ve rahatsızlıkları getirebileceğinin bilincindeyim:

.....  
.....  
.....

Gönüllüler/Katılımcılar İçin Araştırmadan Beklenen Yarar: Kemoterapi uygulanan bazı hastalarda görülen kol ve bacak sinirlerinde “nöropati” denilen duyarlılık-hassaslaşmayı belirlemeyi ve insülin direncinin bu durumu arttırıp arttırmadığını belirlemek amaçlanmıştır. İnsülin direncinin nöropati gelişimini arttırdığı yönünde ileri çalışmalara ışık tutacağı düşüncesindeyiz.

**Araştırma Konusundaki Soruların Cevaplandırılması:**

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ile haklarım konusunda bilgi almak için aşağıda belirtilen kişiyle bağlantı kurmam yeterli olacaktır.

Adı- Soyadı: Feray KARSLI Telefon: 05319926525.

**Zararların Karşılanması:**

Bu çalışmaya katıldığım için zarar görmeyeceğim, gerekli olan tıbbi bakımın sorumlu araştırmacı tarafından yerine getirileceği, uygulanan işleme bağlı olarak gelişebilecek her tür hasara (sakatlanma ve ölüm dahil) karşı güvencede olduğum bana bildirildi.

**Araştırma Giderleri:**

Araştırma kapsamındaki bütün işlemler için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

**Gönüllülük, Çalışmayı Reddetme ve Çalışmadan Çekilme Hakkı, Çalışmadan Çıkarılma:**

Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

Sorumlu araştırmacıya haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.

Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmalim nedeniyle ya da araştırma prosedürüne bağlı olarak onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

**Gizlilik:**

Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

**Çalışmaya Katılma Onayı:**

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye / katılımcıya verilmesi gereken bilgileri gösteren Aydınlatılmış Onam Formu adlı metni kendi anadilimde okudum ya da bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı. Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım. Çalışmaya katılmadığım ya da katıldıktan sonra çekildiğim durumda, hiçbir yasal hakkımdan vazgeçmiş olmayacağım. Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bu metnin imzalı bir kopyasını aldım.

**Gönüllünün / katılımcının Adı- Soyadı:**

**Yaş ve Cinsiyeti:**

**İmzası:**

**Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):**

.....  
.....

**Tarih:**

Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için;

**Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:**

**İmzası:**

**Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):**

.....  
.....

**Tarih:**

Açıklamaları Yapan Araştırmacının Adı- Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Onam alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı- Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih:



## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Adı	FERAY	Uyruğu	TC
Soyadı	KARSLI	Tel no	05319926525
Doğum tarihi	02.05.1991	e-posta	feraykrsli@gmail.com

### Eğitim Bilgileri

	Mezun olduğu kurum	Mezuniyet yılı
Lise	Metin Nuran Çakallıklı Anadolu Lisesi	2009
Lisans	Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi beslenme ve Diyetetik Bölümü	2015
Yüksek Lisans		
Doktora		

### İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (yıl-yıl)
Diyetisyen	Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Beslenme ve Diyet Bölümü	2017-halen

Yabancı Dilleri	Sınav türü	Puanı
İngilizce	YDS	44

### Proje Deneyimi

Proje Adı	Destekleyen kurum	Süre (Yıl-Yıl)
-	-	-

Burslar-Ödüller: -

Yayınlar ve Bildiriler: -