

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

KEMOTERAPİYE BAĞLI NÖROPATİ SIKLIĞI İLE
OBEZİTE VE VÜCUT YAĞ DAĞILIMI ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Öznur KARAYEL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

2019-ANTALYA

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

KEMOTERAPİYE BAĞLI NÖROPATİ SIKLIĞI İLE
OBEZİTE VE VÜCUT YAĞ DAĞILIMI ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Öznur KARAYEL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Sema SEZGİN GÖKSU

“Kaynakça gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

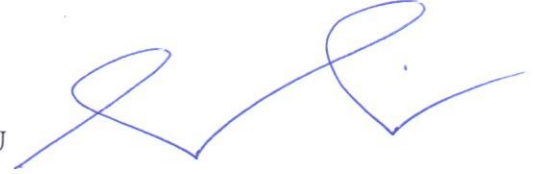
2019-ANTALYA

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne;

Bu çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Onkolojik Eğitim ve Klinik Araştırma Programında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir. 25 Haziran 2019

İmza

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Sema SEZGİN GÖKSU
Akdeniz Üniversitesi



Üye : Prof. Dr. Hasan Şenol COŞKUN
Akdeniz Üniversitesi



Üye : Doç. Dr. Murat KOÇER
Sağlık Bilimleri Üniversitesi



Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../..... tarih ve/..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Narin DERİN

Enstitü Müdürü

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.

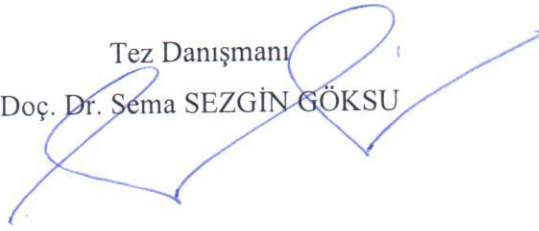
Öğrenci

Öznur KARAYEL



Tez Danışmanı

Doç. Dr. Sema SEZGİN GÖKSU



TEŐEKKÜR

Tez çalışmam süresince bana vakit ayıran, fikirlerini paylaőan, maddi ve manevi desteğini esirgemeyen, çalıőmalarımı yakından takip eden değerli danışman hocam Sayın Doç. Dr. Sema SEZGİN GÖKSU'ya,

Klinik araştırma alanındaki engin bilgi ve birikimleri ile bize her zaman yol gösteren Sayın Prof. Dr. Hasan Şenol COŞKUN'a,

Sayın Doç. Dr. Ali Murat TATLI 'ya,

Sağlık Bilimleri Enstitüsü akademik ve idari personellerine,

Hasta bulma sürecinde yardımcı olan Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'nde görev yapmıő/yapan tüm arkadaşlarıma çok teőekkür ederim.

ÖZET

Amaç: Bu çalışma taksan ve platin grubu kanser ilaçları ile tedavi edilirken periferik nöropati (PN) semptomları gelişen ya da tedaviden sonraki dönemlerde nöropati şikayetleri devam eden kanser hastalarında nöropati sıklığı/şiddeti ile obezite ve vücut yağ dağılımı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır. Çalışma toplumumuzda kanser hastalarında kemoterapiye bağlı PN sıklığı/şiddeti ile obezite ve vücut yağ dağılımını beraber araştıran ilk çalışma niteliği taşımaktadır.

Yöntem: Çalışmaya Mart 2017 ile Kasım 2018 tarihleri arasında periferik nöropati semptomları olan yüz kanser hastası dahil edildi. Hastaların periferik nöropati şikayetleri Ulusal Kanser Enstitüsü Ortak Toksikite Kriterleri (CTCAE) versiyon 4.0' a göre derecelendirildi. Hastaların boy, kilo, tansiyon, göbek çevresi ölçümleri ve biyoimpedans cihazı ile vücut kompozisyon ölçümleri yapıldı. Hasta verileri hastane sisteminden toplandı. Veriler SPSS versiyon 24 programı kullanılarak analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya katılan yüz hastanın ortalama yaşı $59,16 \pm 10,84$, medyanı ise 61'dir. Hastaların 45'i (% 45) erkek, 55'i (% 55) kadındır. Hastaların 37'sinde (% 37) grade 1, 45'inde (% 45) grade 2, 17'sinde (% 17) grade 3 ve 1'inde (% 1) ise grade 4 periferik nöropati geliştiği tespit edilmiştir. Hastalar vücut kitle indeksine ve biyoimpedans cihazı ölçümlerine göre normal kilolu, fazla kilolu ve obez olarak sınıflandırılmıştır. Hastaların verileri incelendiğinde PN şiddeti ile alınan kür sayısı, kemoterapi süresi ve periferik nöropati şikayetlerin devam ettiği toplam süre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$). PN şiddeti ile obezite ve vücut yağ dağılımı arasında ise istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$).

Sonuç: Kemoterapiye bağlı periferik nöropati sıklığı/şiddeti ile obezite ve vücut yağ dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu parametreler arasındaki ilişkiyi belirleyebilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: kanser, periferik nöropati, obezite, vücut kompozisyon analizi

ABSTRACT

Objective: This study aims to evaluate the association between neuropathy frequency/severity with obesity and body fat distribution in cancer patients who have peripheral neuropathy (PN) symptoms when receiving taxane and/or platinum based chemotherapy or they have neuropathy symptoms after treatment. This is the first study examined the chemotherapy induced PN frequency/severity with obesity and body fat distribution in cancer patients in our society.

Method: Between March 2017 and November 2018, one hundred cancer patients who have peripheral neuropathy symptoms were included in the study. Peripheral neuropathy complaints were graded according to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTCAE) version 4.0. The patients' weight, height, blood pressure, umbilical measurements and body composition measurements using by bioimpedance device were recorded. Patient data was collected from hospital system. Data were analyzed using SPSS v.24 program.

Results: One hundred patients had an age average of $59,16 \pm 10,84$ and the median was 61 years. 45 % were male and 55 % were female. 37 % of the patients have stage 1, 45 % have stage 2, 17 % have stage 3 and 1 % have stage 4 peripheral neuropathy was determined. The patients were classified as normal weight, overweight and obese according to body mass index and bioimpedance measurements. According to data, a statistically significant correlation was found between the PN grade with the number of taken cure, the duration of chemotherapy, and the duration of the complaints ($p < 0.05$). There was no significant relationship between other parameters and PN grade.

Conclusion: There was no statistically significant relationship between neuropathy frequency/severity with obesity and body fat distribution. Further studies are needed to determine the relationship between these parameters.

Key words: cancer, peripheral neuropathy, obesity, body composition analysis

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Periferik Nöropati ve Kanser	3
2.2. Obezite ve Kanser	5
2.3. Periferik Nöropati ve Obezite	7
2.4. Vücut Kompozisyon Analizi	8
3. GEREÇ ve YÖNTEM	10
3.1. Hasta Seçimi	10
3.2. Vücut Kompozisyon Monitörü ile Ölçüm	11
3.3. Veri Toplama	11
3.4. İstatistiksel Analiz	11
3.5. Araştırmanın Etik Yönü	12
4. BULGULAR	13
5. TARTIŞMA	25
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	32

KAYNAKLAR

33

ÖZGEÇMİŞ

38



TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1.	Dünya Sağlık Örgütü Vücut Kitle İndeksi'ne göre Obezite Sınıflaması	6
Tablo 3.1.	CTCAE'e göre hasta gruplarının oluşturulması	10
Tablo 4.1.	Hastalık Özellikleri	14
Tablo 4.2.	Komorbid Hastalık Dağılımı	15
Tablo 4.3.	Kemoterapi Dağılımı	16
Tablo 4.4.	Periferik Nöropati Semptomları	17
Tablo 4.5.	Toplanan bazı verilerin ve ölçümlerin ortalama hesaplamaları, minimum, maksimum ve medyan değerlerinin dağılımı	18
Tablo 4.6.	Periferik nöropati şiddeti ile diğer bazı kategorik değişkenlerin ilişkisi	19
Tablo 4.7.	Vücut Kitle İndeksi'ne göre Sınıflandırma	22
Tablo 4.8.	Bazı ölçümlerin ortalama hesaplamaları, minimum, maksimum ve medyan değerlerinin dağılımı	23
Tablo 4.9.	Bazı sürekli değişkenler ile periferik nöropati şiddeti arasındaki korelasyon katsayıları	24

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Vücut Kompozisyonu Şeması	8
Şekil 3.1.	Vücut Kompozisyon Monitörü ile Ölçümlerin Yapılması	11
Şekil 5.1.	Periferik nöropati şiddeti (Grade 2), alınan kemoterapi süresi arasındaki ilişki	29
Şekil 5.2.	Periferik nöropati şiddeti ile yağ kütlesi (kg) arasındaki ilişki	31



SİMGELER ve KISALTMALAR

ATM	:	Adipoz Doku Kütlesi
BCM	:	Vücut Kompozisyon Monitörü
CTCAE	:	Ulusal Kanser Enstitüsü Ortak Toksikite Kriterleri
DM	:	Diabetes Mellitus
DN	:	Diyabetik Nöropati
FTI	:	Yağ Dokusu İndeksi
IARC	:	Uluslararası Kanser Ajansı
KBPN	:	Kemoterapiye Bağlı Periferik Nöropati
LTI	:	Yağsız Doku İndeksi
LTM	:	Yağsız Doku Kütlesi
OH	:	Aşırı Sıvı
PN	:	Periferik Nöropati
SPSS	:	Statistical Package for Social Science
VKİ	:	Vücut Kitle İndeksi
WHO	:	Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

Kanser, artan insidansı ve mortalitesi ile dünyada ve ülkemizde ciddi bir sağlık sorunudur. Kronik bir hastalık olan kanser, vücudun çeşitli bölgelerinde anormal ve kontrolsüz çoğalan hücrelerin oluşturduğu 100'den fazla hastalık türünü içermektedir. (<https://hsgm.saglik.gov.tr>, Erişim: 1 Kasım 2018). Türkiye ve dünyadaki istatistiklere göre kardiyovasküler hastalıklardan sonra en sık görülen mortalite nedeni kanserdir. Dünyadaki 2012 yılı verileri incelendiğinde; 8,2 milyon kansere bağlı ölüm, 32,6 milyon kanserli hasta (son 5 yılda teşhis konulan) ve 14,1 milyon yeni kanser vakası olduğu saptanmıştır (<http://globocan.iarc.fr>, Erişim: 10 Ocak 2019). Bu sayının dünya nüfusundaki artış ve yaşlanma ile orantılı olarak 2030 yılında 22 milyon yeni kanser vakası olacağı tahmin edilmektedir. Türkiye Sağlık Bakanlığı 2014 yılı istatistiklerine bakıldığında ise Türkiye'de toplam 163,416 kişi yeni kanser tanısı almıştır. Bu verilere göre 96,213 erkeğin ve 67,203 kadının kansere yakalandığı düşünülmektedir (<https://hsgm.saglik.gov.tr>, Erişim: 1 Kasım 2018). Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) İstatistiklerine göre 2018 yılında kadın ve erkeklerde tüm kanser türlerinde 18,078,957 kişiye yeni kanser tanısı koyulacağı tahmin edilmektedir (<http://gco.iarc.fr/today>, Erişim: 1 Ocak 2019).

Günümüzde kanser tedavisine hedefe yönelik ajanlar, biyolojik ajanlar, immünoterapi, hormon tedavisi gibi yeni seçenekler eklenmesine karşın, kemoterapi kanser hastalığında temel tedavi seçeneği olarak yerini korumaktadır. Kemoterapi, hızla çoğalan kanserli hücreleri yok etmek için kullanılan kimyasal ilaç tedavisidir (<https://hsgm.saglik.gov.tr>, Erişim: 1 Kasım 2018). Rutinde kullanılan kemoterapi ilaçları pek çok açıdan birbirine benzeyen kanser hücreleri ile normal hücreleri ayırt edememekte ve bir yandan kanserli hücreleri yok ederken bir yandan da normal sağlıklı hücreleri etkilemektedir (Saklı, 2013). Bu sebeple hastalarda bazı yan etkiler görülebilmektedir. Bu yan etkilerden birisi olan periferik nöropati (PN) hastaların yaşam kalitesini düşürmekte ve doz kısıtlayıcı olabilmektedir.

Kemoterapiye bağlı periferik nöropati (KBPN); platin ajanları, taksanlar, vinka alkaloidleri gibi birçok kemoterapi rejiminin yaygın ve yaşam kalitesini bozabilen bir

yan etkisidir (Starobova ve Vetter, 2017). Periferik nöropati görülme sıklığı % 30-40'lara ulaşabilmektedir (Abudayyak ve Korkut, 2018). Bu oran kullanılan ilaca, doza, kür sayısına bağlı olarak değişebilmektedir. Kemoterapiden sonraki birkaç gün içinde gelişebildiği gibi tedavi bitiminden aylar sonra periferik nöropati semptomları devam edebilir. Bu semptomların şiddetine göre tedavi dozu azaltılabilir, hatta artan semptomlar tedavinin kesilmesine neden olabilmektedir (Park ve ark., 2013). PN' nin klinik belirtileri ve bulguları genellikle sinirlerde yanma, batma, keskin ağrılar, dokunmaya karşı hassasiyet, ayak ve ellerde karıncalanma, uyuşma, halsizlik, ellerde titreme şeklinde görülür. Bu semptomlar hastaların günlük yaşam aktivitelerinin engellenmesine ve yaşam kalitelerinin düşmesine sebep olmaktadır.

Obezite de kanser gibi hem ülkemizde hem de dünyada hızla artış gösteren önemli bir sağlık sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) obeziteyi sağlığı bozacak ölçüde vücutta aşırı yağ birikmesi olarak tanımlamıştır (<https://www.who.int>, Erişim: 1 Kasım 2018). Literatürde yer alan çalışmalar obezite ile kanser arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı olduğunu ve obez hastaların kansere yakalanma riskinin arttığını doğrulamaktadır (Morimoto ve ark., 2002; Lauby - Secretan ve ark., 2016). Bazı kanser türleri ve diyabetik nöropati için fazla kilolu ve obez olmanın risk faktörü oluşturduğunu bildiren çalışmalar olmakla birlikte, KBPN' nin obezite ve vücut yağ dağılımı ile ilişkisini gösteren çalışma bulunmamıştır.

Vücut kompozisyon analizi, bireylerin beslenme ve sağlık durumları ile ilgili bilgi elde etmek için farklı alanlarda yıllardır kullanılan bir yöntemdir. Vücuttaki aşırı hidrasyon, total sıvı hacmi, yağsız doku kütlesi, yağ dokusu kütlesi, adipoz doku kütlesi gibi parametrik değerlere gelişmiş biyoimpedans spektroskopisi teknikleri kullanılarak hızlı, kolay ve ekonomik olarak ulaşabilmektedir. Bu çalışmada periferik nöropati gelişen kanser hastalarının yağ doku kütlesi, adipoz doku kütlesi, yağsız doku kütlesi gibi değerlerinin incelenerek obezite durumlarının belirlenmesi ve PN şiddeti ile ilişkilerinin ortaya koyulabilmesi için vücut kompozisyon analizi kullanılmıştır. Vücut-kitle bileşenlerinin de incelenerek kanser hastalarında obezitenin kemoterapiye bağlı periferik nöropati için risk faktörü olup olmadığını göstermek ileride yapılacak çalışmalarla birlikte hastaların yaşam kalitelerinin artırılabilmesi açısından önem taşımaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periferik Nöropati ve Kanser

Kanser, insan hayatını tehdit eden, yaşam kalitesini düşüren dünya ve ülkemizde günden güne artan bir durumdur. Anti-kanser ilaçların kullanımı kanser tedavisinde temel tedavi yaklaşımlarından biridir. Ancak kanser tedavisinde kullanılan kemoterapi ilaçlarının çok sayıda yan etkiyi beraberinde getirdiği bilinmektedir. Kemoterapiye bağlı sıklıkla görülen yan etkilerden birisi de periferik nöropatidir.

Kemoterapiye bağlı periferik nöropati (KBPN), kemoterapi alan kanser hastalarında yaygın olarak görülen bir toksisitedir (Bao ve ark., 2016). Sinir hasarı olarak bilinen nöropati; hasarın merkezi veya periferik sinirlerde oluşmasına bağlı olarak otonom nöropati ve periferik nöropati olarak ikiye ayrılır. Kemoterapi ilişkili periferik nöropati hem motor hem de periferik sinir liflerini etkileyebilir (Abudayyak ve Korkut, 2018). Periferik sinir sisteminin, ekzojen ajanlara karşı merkezi sinir sistemi kadar etkili bir şekilde korunamaması, çeşitli ilaçların toksik etkilerine karşı periferik sistemi savunmasız kılmakta ve PN' ye sebep olmaktadır (Park ve ark., 2013; Shahriari-Ahmadi ve ark., 2015). KBPN' lere yol açan nörotoksik mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılammışsa da nöropati/aksonopati için yaygın kabul edilen görüş; periferik sinir sistemi nöronlarında oluşan DNA hasarı, oksidatif stres, mitokondri toksisitesi ve iyon kanallarının yeniden şekillenmesi ile ilişkili olduğudur (Kerckhove ve ark., 2017; Starobova ve Vetter, 2017). Periferik sinir ve immün hücre fonksiyonlarının değişmesi de periferik nöropatiyi tetiklemektedir (Kim ve Johnson, 2017). İlaç kaynaklı nörotoksitelerin özellikle sinir liflerini ve primer duyu nöronlarının dorsal kök ganglionlarını etkilediği de bilinmektedir (Park ve ark., 2013). Yapılan çalışmalar antikanser ilaçlara maruz bırakılan duyu nöronlarının mitokondri fonksiyonlarında azalma ve yapısal değişiklikler oluştuğunu ortaya koymuştur. Fonksiyonunu kaybeden mitokondrilerin birikimi oksidatif stresi arttırmakta ve PN' ye yol açmaktadır (Abudayyak ve Korkut, 2018).

En sık nöropati yaptığı bilinen ilaçlar; platin ajanları (sisplatin, okzaliplatin) , taksanlar (paklitaksel, dosetaksel), vinka alkaloidleri (vinkristin, vinorelbin) ve proteazom

/anjiogenez inhibitörleri (bortezomib, talidomid)' dir (Starobova ve Vetter, 2017). Bu ajanlar kolorektal, mide, meme, akciğer ve multiple miyelom gibi çeşitli kanserlerin birinci basamak tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır (Kerckhove ve ark., 2017). DNA'yı plantinleyerek hücre canlılığına ve bölünmesine etki eden platin grubu ilaçlardan Okzaliplatin oldukça nörotoksik bir kemoterapi ilacıdır. Okzaliplatin akut (geri dönüşümlü) ve kronik periferik nöropatiye yol açabilir (Park ve ark., 2013). Akut Okzaliplatin nöropatisi, duyuşsal parestezi (uyuşma, karıncalanma veya yanma hissi gibi duyuşsal bozukluklar) ve özellikle soğuk ile şiddetlenen kas krampları ile karakterizedir. Okzaliplatin 'in yüksek kümülatif dozlarına bağılı olarak hastaların %20 ile %50'sinde tipik kemoterapiye bağılı akut duyuşsal nöropati görülebilmektedir (Park ve ark., 2013). Ancak kemoterapi kürlerinin tekrarlanması kronik nöropatiyi tetikleyebilir. Ağrılı disestezi akut Okzaliplatin nöropatisinde nadir görülürken, kronik Okzaliplatin nöropatisinde sık görülen bir semptomdur. Kronik Okzaliplatin nöropatisi hastaların %10 ile %20' sinde görülebilir (Park ve ark., 2013) ve bir yıl veya daha fazla süre boyunca devam edebilmektedir (Kerckhove ve ark., 2017). Meme kanserinin tedavisinde önemli yer tutan taksanlardan özellikle Paklitaksel sıklıkla periferik nöropati semptomlarına yol açmaktadır. Çalışmalarda taksan bazlı kemoterapi uygulanmış hastalarda % 70,8 oranında periferik nöropati geliştiğı bildirilmiştir. Kemoterapinin tamamlanmasından sonra bu oran % 23 ile % 80 arasında değışiklik göstermektedir (Bao ve ark., 2016). Paklitaksel' e bağılı gelişen PN bazı durumlarda doz sınırlayıcı olabilmekte ve tedavinin kesilmesine yol açabilmektedir.

Periferik nöropatide semptomlar tipik olarak simetrik "eldiven-çorap" dağılımı şeklinde görülmektedir (Jaggi ve Singh, 2012). Hastalar semptomları genellikle uyuşma, karıncalanma, yanma, dokunma hissinde azalma ve ağrı şeklinde tanımlamaktadır (Bao ve ark., 2016). Duyu kaybı, parestezi, disestezi, uyuşma ve ciddi olgularda nöropatik ağrı olarak ortaya çıkar (Abudayyak ve Korkut, 2018; Kerckhove ve ark., 2017). Semptomlar kemoterapiden sonraki ilk bir kaç günde ortaya çıkabildiğı gibi akut nöropati kemoterapinin başlamasından haftalar, aylar sonra görülebilir ve kemoterapiden sonraki yıllarda etkisini göstermeye devam edebilir. Duyusal semptomlar, motor semptomlardan daha yaygındır ve doza bağılıdır (Kim ve Johnson, 2017). Artan semptomlar tedavi dozunun azaltılmasını hatta tedavinin bırakılmasını gerektirebilir.

Hastalar semptomlara bağı yaşam kalitelerinin düştüğünü, düşme risklerinin arttığını ve tedaviden sonra çalışma alanlarına dönmekte güçlük çektiklerini bildirmektedir (Kim ve Johnson, 2017). Periferik nöropatinin kalıcı uzun dönem etkileri ise depresyon, uykusuzluk, düşme ve hayat kalitesindeki azalmalar gibi komorbiteler ile ilişkili bulunmuştur (Kerckhove ve ark., 2017).

Günümüze kadar yapılan çok sayıda çalışmada, taksan ve platin grubu ilaçların uygulama dozuna ve verilme şekline bağı olarak nöropatiyi tetiklediği savunulmuştur (Rowinsky ve ark.,1993; Lacroix ve Ligeza, 1998; Apfel, 1996). Bunun dışında nöropati gelişiminde etkili olan diğer faktörler de araştırılmıştır. Yaş, cinsiyet, hastalık alt tipi, böbrek yetmezliği varlığı, diyabet varlığının değerlendirildiği bazı araştırmalarda Diabetes mellitus (DM) dışındaki faktörlerin nöropati gelişiminde etkili olmadığı öne sürülmüştür (Argyriou ve ark., 2008; Bang ve ark., 2006). Yapılan başka çalışmalarda ise ileri yaş, önceden var olan diyabet, nöropatiyi tetikleyen hastalıkların varlığı, alkol-sigara kullanımı, fiziksel aktivite azlığı, siyah ırk olma gibi etkenlerin periferik nöropati insidansını arttırdığı öne sürülmüştür (Bao ve ark., 2016; Perez ve ark., 2012). Bununla birlikte kümülatif doz, tedavi süresi, önceki tedavilerde nöropati yapan ajan kullanımı, önceden var olan nöropati öyküsü, tedavilerin kombinasyonları ve genetik polimorfizmlerin KBPN için risk faktörü oluşturabileceği düşünülmektedir (Shahriari-Ahmadi ve ark., 2015; Kim ve Johnson, 2017).

2.2. Obezite ve Kanser

Obezite, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ciddi bir sağlık problemidir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), obeziteyi sağlığı bozacak ölçüde vücutta aşırı yağ birikmesi olarak tanımlamıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2016 yılı verilerine göre 18 yaş ve üzeri 1,9 milyardan fazla yetişkin aşırı kilolu bulunmuş ve bunlardan 650 milyonu aşkın yetişkinin obez olduğu tespit edilmiştir (<https://www.who.int>, Erişim: 02.02.2019). Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010 yılı ön çalışma verilerine göre ise Türkiye'de erkeklerde % 20,5, kadınlarda % 41,0 olmak üzere ortalama % 30,3 oranında obezite görülmektedir. Vücut yağ dokusu oranlarına bakıldığında ise yaklaşık olarak kadınlarda toplam vücut kütesinin % 20-25'i, erkeklerde ise % 15-18'i yağ kitlesinden meydana gelmektedir (<https://hsgm.saglik.gov.tr>, Erişim: 02.02.2019).

Obezitenin tanımlanması ve sınıflandırılmasında yaygın ve basit bir yöntem olan vücut kitle indeksi (VKİ) kullanılmaktadır. Vücut ağırlığının boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile vücut kitle indeksine ulaşılabilmektedir.

$$\text{VKİ: Ağırlık (kg) / Boy (m}^2\text{)}$$

Dünya Sağlık Örgütü VKİ' ne göre obeziteyi sınıflandırmıştır. Buna göre VKİ> 25 kg/m₂ ve üzeri olan yetişkinler fazla kilolu, VKİ> 30 kg/m₂ ve üzeri olanlar ise obez olarak kabul edilmektedir.

Tablo 2.1. Dünya Sağlık Örgütü Vücut Kitle İndeksi' ne göre Obezite Sınıflaması

WHO Sınıflaması	Vücut Kitle İndeksi (kg/m ₂)
Zayıf (Düşük kilolu)	<18,5
Normal kilolu	18,5-24,9
Pre-obez (Fazla Kilolu)	25,0-29,9
Obez (1.Derece)	30,0-34,9
Obez (2. Derece)	35,0-39,9
Obez (3. Derece)	>40

(<http://www.euro.who.int> Erişim: 2.2.2019)

Vücutta yağ oranının artmasının ve obez olmanın diyabet, hipertansiyon, kolesterol, kalp ve damar hastalıkları ve çeşitli kanser tipleri için risk faktörü oluşturduğuna yapılan çalışmalarda değinilmiştir (Fruh, 2017; Visscher ve ark., 2017). Kanser ve obeziteyi beraber araştıran çok sayıda çalışma da bulunmaktadır.

Özellikle meme kanseri üzerine yapılan çalışmalarda vücut ağırlığının artmasıyla kanser riskinin arttığı gösterilmiştir. Morimoto ve arkadaşlarının post menapozal meme kanseri hastaları ile yaptıkları bir çalışmada vücut kitle indeksi 31,1 kg/m² ve üzeri olan kadınlarla vücut kitle indeksi 22,6 ve daha düşük kadınlar karşılaştırılmıştır. Vücut kitle indeksi yüksek kadınların 2,5 kat daha fazla kansere yakalanma riski olduğuna değinilmiştir (Morimoto ve ark.,2002).

Amerika’da yapılan geniş kapsamlı prospektif bir çalışmada ise obez ve fazla kilolu hastalar farklı kanser kategorileri ve vücut kitle indeksleri ile karşılaştırılmıştır. Obez ve fazla kilolu hastaların 1,5-2 kat daha fazla renal hücreli kansere yakalanma riski olduğuna değinilmiştir. Yine aynı çalışmada prostat kanserine bağlı ölümlerle obezite arasında ilişki olduğundan bahsedilmektedir. Bununla beraber hem erkek hem de kadınlarda özefagus, kolon, rektum, karaciğer, safra kesesi, pankreas ve böbrek kanseri nedeniyle yüksek ölüm oranlarının vücut kitle indeksi ile önemli derecede ilişkili olduğuna değinilmiştir (Calle ve ark.,2003).

2.3. Periferik Nöropati ve Obezite

Diyabetik nöropati (DN) risk faktörlerini araştıran çalışmalarda obeziteden bahsedilmektedir. Obez olmanın diyabetik nöropati için risk faktörü olduğu bu çalışmalarda bildirilmiştir (Román-Pintos ve ark., 2016; Papanas ve Ziegler, 2015). Obez olmanın kemoterapiye bağlı periferik nöropati için de risk oluşturduğunu savunan araştırmalar olmakla birlikte obezite ve vücut yağ dağılımı ile KBPN arasındaki ilişki tam olarak ortaya konulamamıştır.

Ting Bao ve arkadaşlarının 296 katılımcı ile yaptıkları bir çalışmada; taksan içeren kemoterapi protokolü uygulanmış evre 1-3 meme kanseri hastalarında PN şikayetleri olan kilolu (obez) hastalar normal kilolu kadınlarla karşılaştırıldığında KBPN riskinin arttığı sonucuna varılmıştır (Bao ve ark., 2016). Bu çalışmaya göre taksan bazlı kemoterapi alan meme kanseri hastalarının 173’ünde periferik nöropati semptomları bulunmuş ve obezitenin periferik nöropati için önemli bir risk faktörü olduğu ve yüksek vücut kitle indeksinin daha yüksek KBPN riski ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Bao ve ark., 2016). Katılımcıların % 48,4’ ü normal kilolu, % 60,2’si fazla kilolu, % 66,7’sinin obez olarak bulunduğu bu çalışmanın çok değişkenli lojistik regresyon analizlerinde de obez olmanın artmış KBPN riski ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca obez hastaların daha yüksek vücut yüzey alanına sahip oldukları için normal kilolu hastalara göre daha yüksek dozlarda kemoterapi almalarından ve bunun da yüksek oranlarda KBPN’ ye yol açmış olabileceğinden bahsedilmiştir.

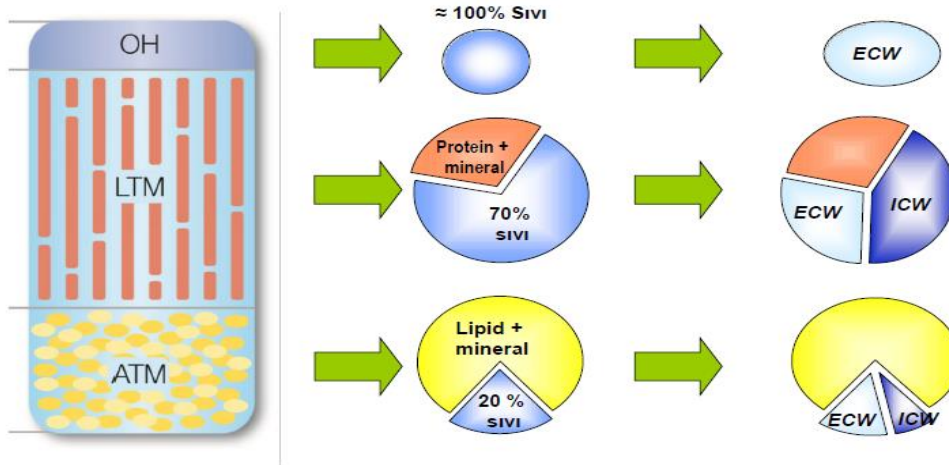
Greenlee ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise obezite ve fiziksel aktivite azlığının taksan içeren kemoterapi rejimi uygulanan meme kanseri hastalarında nöropati ile ilişkili

olduğu belirtilmiştir (Greenlee ve ark., 2016). Meme kanserli hastalarda yapılan diğer iki çalışmada ise taksan uygulaması sonrasında obezite ve kemoterapi ile indüklenen periferik nöropati arasında bir ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır (Schneider ve ark., 2012; Speck ve ark., 2012).

Her ne kadar obez olmanın diyabetik nöropati ve KBPN için risk faktörü olduğu bazı çalışmalarda bildirilmişse de nöropati ile obezite arasındaki ilişki tam olarak açıklanamamıştır (Schneider ve ark., 2012). Bu nedenle de obezite-vücut yağ dağılımı ile KBPN arasındaki bağlantıyı açıklamak için daha çok çalışma gereklidir.

2.4. Vücut Kompozisyon Analizi

Vücut kompozisyon analizi bireylerin beslenme ve sağlık durumları ile ilgili bilgi elde etmek için farklı alanlarda yıllardır kullanılmaktadır. Vücut kompozisyonları temel olarak yağlı doku (ATM), yağsız doku (LTM) ve aşırı sıvı (OH)'dan oluşmaktadır (Şekil 2.1). Yağ, kas, kemik hücreleri, hücrelerdeki diğer organik maddeler ve hücre dışı sıvılar vücut kompozisyonu olarak değerlendirilmektedir.



Şekil 2.1. Vücut Kompozisyonu Şeması (<http://www.bcm-fresenius.com/> Erişim: 2.2.2018)

Vücut Kompozisyon Monitörü (BCM), hastaların vücut kompozisyonunu ve sıvı durumunu en gelişmiş biyoimpedans spektroskopisi tekniklerini kullanarak belirleyen bir cihazdır. Bu cihaz ile birlikte vücuttaki aşırı hidrasyon, total sıvı hacmi, yağsız doku kütlesi, adipoz doku kütlesi gibi değerlere ulaşılabilmektedir. Bioimpedansın çalışma

prensibi vücuda zararsız seviyede uygulanan elektrik akımına vücuttaki dokuların gösterdiği direncinin hesaplanması ve vücut bileşenlerinin hesaplanması üzerinedir. Kemik, yağ dokusu gibi elektrik akımının geçişini zorlaştıran direnci yüksek bileşenler ile elektrik akımının kolay geçtiği kas ve sıvı bileşenlerinin gösterdiği direnç hesaplanarak bu değerlere ulaşılabilmektedir. İlk biyoimpedans analiz çalışması 1962 yılında Thomasset tarafından hayvan deneylerinde denenmiş, 1969 yılında ise 4 elektrotlu biyoimpedans çalışmaları yapılmaya başlanmıştır. Günümüzde vücut kompozisyon değerlendirmesi için impedans analiz çalışmaları farklı firmaların ürettikleri cihazlar ile yapılmaya devam etmektedir.

Bu çalışmada kullanılan vücut kompozisyon monitörü (Fresenius Medical Care) iki modele göre çalışmaktadır. Bunlardan birincisi vücut sıvılarının hesaplanabilmesini sağlayan hücre süspansiyonundaki elektriksel iletkenliğini tanımlayan hacim modeli, diğeri ise aşırı hidrasyon, yağsız doku ve adipoz dokunun hesaplandığı vücut kompozisyon modelidir. BCM bu modelleri temel alarak fazla sıvıyı vücudun yağsız ve adipoz doku bileşenlerinden ayırmaktadır (<http://www.bcm-fresenius.com/> Erişim: 2.2.2018).

Obezitenin sınıflandırılmasında temel olarak vücut ağırlığının boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile elde edilen VKİ' si kullanılmaktadır ve genellikle VKİ 30 ve üzeri olan bireylerin vücutlarında aşırı yağ kütlesi olduğu varsayılmaktadır. Ancak VKİ kasla ilişkili ağırlık ya da yağla ilişkili ağırlık ayrımını yapamaz. Hastaların obezite sınıflandırılması yapılırken yağ doku kütlesi, adipoz doku kütlesi, yağsız doku kütlesi gibi değerlerinin de incelenmesi daha doğru sonuçlar vereceği için çalışmamızda bu yöntem tercih edilmiştir. Günümüzde vücuttaki fazla sıvının hesaplanmasında, diyaliz dozu hesaplanması için üre dağılım hacminin belirlenmesinde, hastaların beslenme durumunun değerlendirilmesinde kullanılan bu yöntem ucuz, hızlı ve kolay olduğu için çalışmalarda kullanılmaktadır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya Mart 2017 ile Kasım 2018 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda tedavi görmekte olan periferik nöropati semptomları görülen 100 kanser hastası dahil edilmiştir. Katılımcılar Tıbbi Onkoloji Polikliniği' ne başvuran hastalardan rastgele, ayırım gözetmeksizin seçilmiştir. El ve/veya ayaklarında periferik nöropati şikayeti olan hastaların aldıkları kemoterapi protokolleri incelenmiştir. Taksan ve platin bazlı kemoterapi uygulanmış hastalardaki periferik nöropati semptomlarının şiddeti Ulusal Kanser Enstitüsü Ortak Toksikite Kriterleri (CTCAE, versiyon 4.0)' ne göre derecelendirilmiştir. Bu ölçüğe göre hastaların günlük yaşamını ve kişisel bakımını engelleyen şikayetlerinin şiddeti sorgulanmıştır. Hastaların günlük yaşamını etkilemeyen hafif dereceli semptomlar grade 1, günlük yaşamı engelleyen orta şiddetli semptomlar grade 2, kişisel bakımını (giyinme, yıkanma) engelleyen şiddetli semptomlar grade 3 ve acil müdahale gerektiren (yaşamı tehdit eden) semptomlar grade 4 olarak derecelendirilmiştir (**Tablo 3.1**).

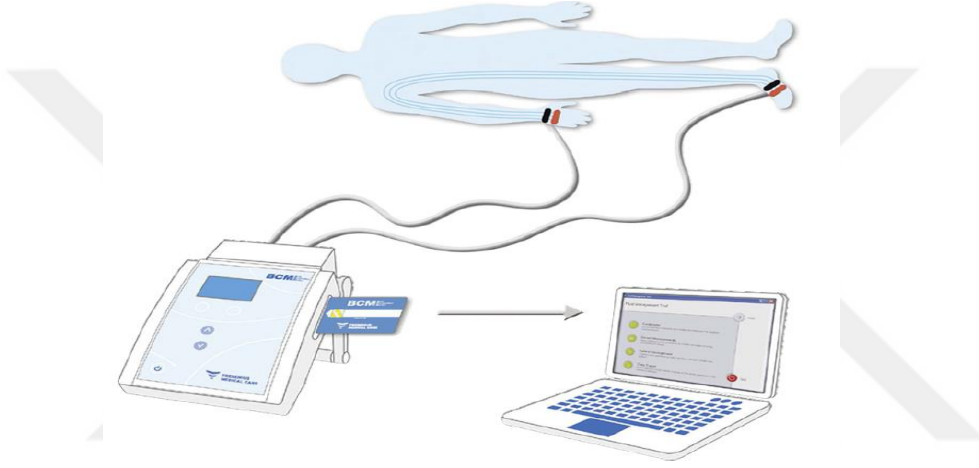
Tablo 3.1. CTCAE' e göre hasta gruplarının oluşturulması

CTCAE v 4.0 Periferik Duyusal Nöropati	
Grade 1	Asemptomatik; derin tendon reflekslerinin kaybı veya parestezi
Grade 2	Orta semptomlar; günlük yaşamda alet kullanımını engelleyen semptomlar
Grade 3	Şiddetli semptomlar; günlük yaşamda kişisel bakımı engelleyen semptomlar
Grade 4	Acil müdahale gerektiren yaşamı tehdit edici semptomlar
Grade 5	Ölüm

Periferik nöropati şiddetlerine göre ayrılan hastaların onayları alınarak vücut bileşikleri analiz edilmek üzere biyoimpedans ölçümleri yapılmıştır. Ölçüm yaptırmayı kabul eden hastalardan, Akdeniz Üniversitesi Tıp Etik Kurulu tarafından onaylanmış olan aydınlatılmış onam formu 2 nüsha şeklinde alınmış, bir nüshası hastalara teslim edilmiştir. Hastaların boy, kilo, tansiyon, göbek çevresi ölçümleri ve biyoimpedans cihazı ile ölçümleri yapılmıştır.

3.2. Vücut Kompozisyon Monitörü ile Ölçüm

Hastaların vücut kompozisyon monitörü ile ölçümleri yapıldı. Hastalar Şekil 3.1’de gösterildiği gibi sırt üstü uzanmış halde iken hastaların alt ve üst ekstremite bölgelerine 4 adet özel elektrot bağlandı. Hasta kablosu vücut kompozisyon cihazına bağlandı (Fresenius Medical Care). Hastaların cinsiyet, boy, kilo, tansiyon bilgileri cihaza girilerek ölçüm başlatıldı. 2 dakika içinde görüntülenen sonuçlar kaydedildi.



Şekil 3.1. Vücut Kompozisyon Monitörü ile Ölçümlerin Yapılması (<http://www.bcm-fresenius.com/> Erişim: 2.2.2018)

3.3. Veri Toplama

Ölçümleri yapılan hastaların hastane sisteminden dosya bilgilerine ulaşıldı. Cinsiyet, yaş, kanser türü, kanser evresi, kemoterapi süresi, uygulanan kemoterapi protokolü, komorbid hastalık varlığı, sigara kullanımı gibi verilere sistem üzerinden tarama yapılarak ulaşıldı. Toplanan veriler kaydedildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Bu tez çalışmasında hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi (α) % 5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS (IBM SPSS for Windows, ver.24) istatistik paket programı kullanılmıştır. Örnek genişliğini hesaplamada, her değişken için Power (Testin Gücü) en az 0,80 ve 1. Tip Hata 0,05 alınarak belirlenmiştir. Çalışmadaki sürekli (nicel) değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normallik dağılımına

Kolmogorov-Smirnov testi ($n > 50$) ile bakılmış ve değişkenlerin normal dağılmasından dolayı parametrik testler uygulanmıştır. Kilo gruplarına göre diğer sürekli değişkenlerin ortalamalarını karşılaştırmada Bağımsız (independent) T-testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede ise Pearson korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede ise Ki-kare testi kullanılmıştır.

3.5. Araştırmanın Etik Yönü

Çalışmanın yapılabilmesi için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmaya katılan hastalardan, hastaların gizlilikleri korunarak bilgilerinin bu tez çalışmasında kullanılabilmesi için 2 nüsha aydınlatılmış onam formu alınmış, 1 nüshası hastalara teslim edilmiştir. Hastane sisteminden hastaların verilerine ulaşabilmek için Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Başhekimliği'nden veri kullanım izni belgesi alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya Mart 2017 ile Kasım 2018 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda tedavi süreci devam eden 100 kanser hastası dahil edilmiştir. Bu hastaların dışında 5 hasta biyoimpedans ölçümleri yapılamadığı için çalışmaya dahil edilememiştir, istatistiksel değerlendirmeye alınmamıştır.

Çalışmanın örneklem büyüklüğü 100'dür. Taksan ve platin bazlı kemoterapi alan hastaların 45'i (% 45) erkek, 55'i (% 55) kadındır. Katılımcıların yaşları 31 ile 82 arasında değişmekte ve yaş ortalaması $59,16 \pm 10,84$, medyanı ise 61'dir.

Hastalar aldıkları kanser tanılarına göre ayrılmıştır. Buna göre hastaların % 24'ü meme kanseri, % 21'i akciğer kanseri, % 18'i jinekolojik kanser (endometrium, over, serviks), % 13'ü kolorektal kanser (kolon, rektum), % 10'u mide kanseri, % 5'i safra yolları, pankreas kanseri, % 2'si prostat kanseri, % 2'si mesane, % 5'i diğer kanserler (kaposi, baş-boyun orofarinks, penis, dil) olarak gruplandırılmıştır.

Hastaların kanser patoloji tiplerine bakıldığında; hastaların % 17'sinde İnvaziv Duktal Karsinom, % 2'sinde İnvaziv Lobüler Karsinom, % 7'sinde Yassı Hücreli Karsinom, % 2' sinde Skuamoz Hücreli Karsinom, % 4'ünde Endometrioid Karsinom ve diğer kanser türlerinde ise sıklıkla Adenokarsinom histopatolojik alt tipinin yer aldığı görülmektedir.

Çalışmaya katılan hastaların 15' i (% 15) evre 2, 46' sı (% 46) evre 3, 39' u (% 39) ise evre 4 kanser hastasıdır (Tablo 4.1. Hastalık Özellikleri).

Çalışmaya dahil edilen hastaların 47'sinde (% 47) komorbid hastalık olmadığı, 53'ünde (% 53) ise en az bir komorbid hastalık bulunduğu tespit edilmiştir. Hastaların % 14'ünde diyabet, % 37'sinde hipertansiyon, % 12'sinde kolesterol, % 6'sında hipotiroidi, % 12'sinde kardiyovasküler hastalık, % 7'sinde Koah, % 2'sinde diyabetik nöropati olduğu belirlenmiştir. Hastaların 45'inde (% 45) sigara kullanım öyküsü bulunmaktadır. Sigara kullanan hastaların minimum 3 paket yıl, maksimum 120 paket yıl sigara kullanım öyküsü bulunmaktadır (Tablo 4.2. Komorbid Hastalık Dağılımı).

Tablo 4.1. Hastalık Özellikleri

	Özellikler	Sayı	Yüzde (%)
Cinsiyet	Kadın	55	55,0%
	Erkek	45	45,0%
Kanser Tanısı	Meme Ca	24	24,0%
	Akciğer Ca	21	21,0%
	Jinekolojik Ca	18	18,0%
	Safra Yolları, Safra Kesesi, Pankreas Ca	5	5,0%
	Prostat Ca	2	2,0%
	Kolorektal Ca	13	13,0%
	Mide Ca	10	10,0%
	Mesane Ca	2	2,0%
	Diğer Ca	5	5,0%
Kanser Patoloji Türü	Meme-İnvaziv Duktal Karsinom	17	17,0%
	Meme-İnvaziv Lobüler Karsinom	2	2,0%
	Meme-Diğer	5	5,0%
	Akciğer-Khdac Adenokarsinom	12	12,0%
	Akciğer-Khdac Yassı Hücreli Karsinom	7	7,0%
	Akciğer-Skuamöz Hücreli Karsinom	2	2,0%
	Kolorektal-Adenokarsinom	13	13,0%
	Jinekolojik-Seröz Adenokarsinom	6	6,0%
	Jinekolojik-Endoservikal Adenokarsinom	3	3,0%
	Jinekolojik-Endometrioid Karsinom	4	4,0%
	Jinekolojik-Diğer	5	5,0%
	Mide-Adenokarsinom	8	8,0%
	Mide-Diğer	2	2,0%
	Safra Yolları, Safra Kesesi, Pank-Adenokarsinom	5	5,0%
	Prostat-Adenokarsinom	2	2,0%
	Mesane-İnfiltratif Üretelyal Karsinom	1	1,0%
	Mesane-Epitel Hücreli Karsinom	1	1,0%
	Diğer-Kaposi Karsinomu	2	2,0%
	Diğer-Yassı Epitel Hücreli Karsinom	3	3,0%
	Kanser Evresi	Evre 2	15
Evre 3		46	46,0%
Evre 4		39	39,0%

Tablo 4.2. Komorbid Hastalık Dağılımı

Komorbite		Sayı	Yüzde (%)
Komorbid Hastalık	Yok	47	47,0%
	Var	53	53,0%
Diyabet	Yok	86	86,0%
	Var	14	14,0%
Hipertansiyon	Yok	63	63,0%
	Var	37	37,0%
Kolesterol	Yok	88	88,0%
	Var	12	12,0%
Hipotiroidi	Yok	94	94,0%
	Var	6	6,0%
Kardiyovasküler Hastalık	Yok	88	88,0%
	Var	12	12,0%
Koah	Yok	93	93,0%
	Var	7	7,0%
Diyabetik Nöropati	Yok	98	98,0%
	Var	2	2,0%
Sigara Kullanımı	Yok	55	55,0%
	Var	45	45,0%

Çalışmaya katılan tüm hastaların (N=100) aldıkları kemoterapi tedavilerine bakıldığında; 62 hastanın (% 62) periferik nöropatiye yol açan tek bir ajan ile 38 hastanın (% 38) ise PN yapabilen iki farklı kemoterapi ajanı ile ölçümler yapılmadan önce tedavi edildikleri görülmüştür. Bu 100 hastanın 20'si Paklitaksel (% 20), 29'u (% 29) Karboplatin ve Paklitaksel, 2'si Karboplatin (% 2), 13'ü Dosetaksel (% 13), 8'i (% 8) Dosetaksel ve Sisplatin, 8'i (% 8) Sisplatin, 20'si (% 20) Okzaliplatin ile tedavi edilmiştir (Tabloda her bir ajan için toplam sayılar verilmiştir). 100 hastadan 81'inin (% 81) son 6 ay içinde periferik nöropati yapabilecek ek bir kemoterapi tedavisi almadığı, 19'unun (% 19) ise son 6 ayda PN yapabilen en az bir kemoterapi ajanı ile tekrar tedavi edildiği saptanmıştır. Tekrar tedavi alan 19 hastanın 13'ü periferik nöropati yapabilen tek bir ajan ile 6'sı ise iki farklı kemoterapi ajanı ile tedavi edilmiştir. Bu hastaların 5'i (% 5) Sisplatin, 5'i (% 5) Okzaliplatin, 4'ü (% 4) Karboplatin ve Paklitaksel, 2'si (% 2) Sisplatin ve Dosetaksel, 2'si (% 2) Paklitaksel, 1'i (% 1) Karboplatin almıştır (Tablo 4.3. Kemoterapi Dağılımı).

Tablo 4.3. Kemoterapi Dağılımı

		Sayı	Yüzde (%)
Son 6 Ayda Periferik Nöropati Yapabilecek Ek Tedavi Aldı Mı?	Hayır	81	81,0%
	Evet	19	19,0%
Son 6 Ayda Aldığı Periferik Nöropati Yapabilecek Ajan Sayısı	Almadı	81	81,0%
	Tek Ajan	13	13,0%
	İki Ajan	6	6,0%
Son 6 Ayda Aldığı Periferik Nöropati Yapabilecek Ajan Adı	Almadı	81	81,0%
	Sisplatin	5	5,0%
	Okzaliplatin	5	5,0%
	Karboplatin, Paklitaksel	4	4,0%
	Sisplatin, Dosetaksel	2	2,0%
	Paklitaksel	2	2,0%
Ölçümden Önce Aldığı Periferik Nöropati Yapan Ajan Sayısı	Karboplatin	1	1,0%
	Tek Ajan	62	62,0%
Ölçümden Önce Paklitaksel Aldı Mı?	İki Ajan	38	38,0%
	Almadı	51	51,0%
Ölçümden Önce Karboplatin Aldı Mı?	Aldı	49	49,0%
	Almadı	69	69,0%
Ölçümden Önce Dosetaksel Aldı Mı?	Aldı	31	31,0%
	Almadı	79	79,0%
Ölçümden Önce Sisplatin Aldı Mı?	Aldı	21	21,0%
	Almadı	83	83,0%
Ölçümden Önce Okzaliplatin Aldı Mı?	Aldı	17	17,0%
	Almadı	80	80,0%
Ölçümden Önce Okzaliplatin Aldı Mı?	Aldı	20	20,0%
	Almadı	80	80,0%

Hastaların periferik nöropati şikayetleri sorgulandığında; 93 (% 93) hastanın el ve ayaklarında periferik nöropati semptomları olduğu, 33 (% 33) hastanın ellerinden çatal, kaşık, cam eşyalar gibi cisimleri sık sık düşürdüğü, 51'inin (% 51) denge kaybı yaşadığı, 14'ünün (% 14) zaman zaman düştüğü, 40'ının (% 40) yürümede zorluk çektiği, 99'unun (% 99) uyuşukluk hissi yaşadığı, 31'inin (% 31) kıyafetlerin düğmelerini iliklemede sorun yaşadığı, 4'ünün (% 4) ise soğuk su ve cisimlere dokunduğunda

elektrik çarpma hissi yaşadığı bilgisine ulaşılmıştır (Tablo 4.4. Periferik Nöropati Semptomları).

Hastaların bu semptomları CTCAE 4,0 göre sınıflandırıldığında 37 (% 37) hastanın grade 1, 45 (% 45) hastanın grade 2, 17 (% 17) hastanın grade 3 ve 1 (% 1) hastanın ise grade 4 periferik nöropatisi olduğu tespit edilmiştir. Grade 4 periferik nöropati şikayeti sebebiyle hastane yatışı olan hasta istatistiksel analizlerde grade 4 grubunda başka hasta olmadığı için grade 3 hastalar ile beraber değerlendirilmelere alınmıştır.

Tablo 4.4. Periferik Nöropati Semptomları

		Sayı	Yüzde (%)
Ellerinde Periferik Nöropati Şikayeti Var Mı?	Yok	7	7,0%
	Var	93	93,0%
Ayaklarında Periferik Nöropati Şikayeti Var Mı?	Yok	7	7,0%
	Var	93	93,0%
Elinden Cisimleri Düşürme Şikayeti Var Mı?	Yok	67	67,0%
	Var	33	33,0%
Denge Kaybı Var Mı?	Yok	49	49,0%
	Var	51	51,0%
Düşme Var Mı?	Yok	86	86,0%
	Var	14	14,0%
Yürüme Zorluğu Var Mı?	Yok	60	60,0%
	Var	40	40,0%
Uyuşukluk Hissi Var Mı?	Yok	1	1,0%
	Var	99	99,0%
Düğme İlikleyememe Şikayeti Var Mı?	Yok	69	69,0%
	Var	31	31,0%
Soğukla Temas Edememe Şikayeti Var Mı?	Yok	96	96,0%
	Var	4	4,0%

Çalışmaya dahil edilen hastalardan toplanan verilerin ve bazı ölçüm değerlerinin ortalamaları, standart sapma, minimum, maksimum ve medyan değerleri Tablo 4.5 'de

gösterilmiştir. Tablodaki değerlere bakıldığında; hastalar kemoterapiye başladıktan sonra en az 8 gün, en çok 363 gün geçmiştir. Hastalara 1 kür ile 16 kür arasında değişen kemoterapi protokolleri uygulanmıştır. Toplam alınan kemoterapi kür sayısı ortalaması 5'dir. Hastaların periferik nöropati tariflediği süreler göz önüne alındığında, en az 7 gün en çok 1825 (yaklaşık 5 yıl) gündür herhangi bir şiddette periferik nöropati semptomları ile hayatlarını sürdürdükleri tespit edilmiştir.

Tablo 4.5. Toplanan bazı verilerin ve ölçümlerin ortalama hesaplamaları, minimum, maksimum ve medyan değerlerinin dağılımı

	Sayı	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	Min.	Maks.
Kaç Paket Yıl Sigara Kullandı?	45	36,09	28,4	30	3	120
Yaş	100	59,16	10,84	61	31	82
Toplam Aldığı Kür Sayısı	100	5,38	3,17	4,5	1	16
Aldığı Kemoterapi Süresi (Gün)	100	101,22	63,61	88,5	8	363
Tariflenen Şikayet Süresi (Gün)	100	131,29	247,27	60	7	1825

Çalışmaya dahil edilen hastaların verileri incelenmiş ve bazı kategorik değişkenler ile periferik nöropatinin şiddeti arasındaki ilişki sorgulanmıştır. Buna göre cinsiyet, kanser tanısı, kanser patoloji türü, kanser evresi, son 6 ayda ek tedavi alma durumu, ölçümden önce aldığı kemoterapi ajanları, komorbid hastalık varlığı ve sigara kullanımı ile periferik nöropati şiddeti arasında istatistiksel olarak önemli (anlamlı) bir ilişki gözlenmemiştir ($p>0,05$). Başka bir ifadeyle bu kategorik değişkenlerin periferik nöropati şiddeti üzerinde önemli bir etkisi yoktur (Tablo 4.6. Periferik nöropati şiddeti ile diğer bazı kategorik değişkenlerin ilişkisi).

Tablo 4.6. Periferik nöropati şiddeti ile diğer bazı kategorik değişkenlerin ilişkisi

		Periferik Nöropati Şiddeti						*p.
		1		2		3		
		N	%	N	%	N	%	
Cinsiyet	Kadın	18	32,7	26	47,3	11	20	0,602
	Erkek	19	42,2	19	42,2	7	15,6	
Kanser tanısı	Meme ca	11	45,8	12	50	1	4,2	0,325
	Akciğer ca	9	42,9	8	38,1	4	19	
	Jinekolojik ca	7	38,9	6	33,3	5	27,8	
	Safra yoll. Safra kes. Pankreas ca	0	0	4	80	1	20	
	Prostat ca	2	100	0	0	0	0	
	Kolorektal ca	2	15,4	7	53,8	4	30,8	
	Mide ca	3	30	6	60	1	10	
	Mesane ca	1	50	0	0	1	50	
	Diğer ca	2	40	2	40	1	20	
Kanser patoloji türü	Meme-invaziv duktal karsinom	7	41,2	9	52,9	1	5,9	0,666
	Meme-invaziv lobüler karsinom	2	100	0	0	0	0	
	Meme-diğer	2	40	3	60	0	0	
	Akciğer-khdac adenokarsinom	6	50	5	41,7	1	8,3	
	Akciğer-khdac yassı hücreli karsinom	2	28,6	2	28,6	3	42,9	
	Akciğer-skuamöz hücreli karsinom	1	50	1	50	0	0	
	Kolorektal-adenokarsinom	2	15,4	7	53,8	4	30,8	
	Jinekolojik-seröz adenokarsinom	2	33,3	3	50	1	16,7	
	Jinekolojik-endoservikal adenokarsinom	2	66,7	0	0	1	33,3	
	Jinekolojik-endometrioid karsinom	1	25	2	50	1	25	
	Jinekolojik-diğer	2	40	1	20	2	40	
	Mide-adenokarsinom	2	25	5	62,5	1	12,5	
	Mide-diğer	1	50	1	50	0	0	

Tablo 4.6. Devam Periferik nöropati şiddeti ile diğer bazı kategorik değişkenlerin ilişkisi

		Periferik Nöropati Şiddeti						*p.
		1		2		3		
		N	%	N	%	N	%	
Kanser patoloji türü	Safra yolları, safra kesesi, pankreas-adenokarsinom	0	0	4	80	1	20	0,666
	Prostat-adenokarsinom	2	100	0	0	0	0	
	Mesane-infilt.üret.- epitel hücr. karsinom	1	50	0	0	1	50	
	Diğer-kaposi karsinomu	1	50	1	50	0	0	
	Diğer-yassı epitel hücreli karsinom	1	33,3	1	33,3	1	33,3	
Kanser evresi	Evre 2	8	53,3	3	20	4	26,7	0,311
	Evre 3	15	32,6	24	52,2	7	15,2	
	Evre 4	14	35,9	18	46,2	7	17,9	
Son 6 ayda periferik nöropati yapabilecek ek tedavi ajanı aldı mı?	Hayır	31	38,3	37	45,7	13	16	0,568
	Evet	6	31,6	8	42,1	5	26,3	
Son 6 Ayda Aldığı Periferik Nöropati Yapabilecek Ajan Sayısı	Almadı	31	38,3	37	45,7	13	16	0,822
	Tek ajan	4	30,8	6	46,2	3	23,1	
	İki ajan	2	33,3	2	33,3	2	33,3	
Son 6 Ayda Aldığı Periferik Nöropati Yapabilecek Ajan Adı	Almadı	31	38,3	37	45,7	13	16	0,467
	Sisplatin	3	60	2	40	0	0	
	Okzaliplatin	0	0	3	60	2	40	
	Karboplatin, Paklitaksel	2	40	1	20	2	40	
	Sisplatin, Dosetaksel	1	50	1	50	0	0	
	Paklitaksel	0	0	1	50	1	50	
Ölçümden önce aldığı periferik nöropati yapan ajan sayısı	Tek ajan	22	35,5	29	46,8	11	17,7	0,895
	İki ajan	15	39,5	16	42,1	7	18,4	
Ölçümden önce Paklitaksel aldı mı?	0	18	35,3	22	43,1	11	21,6	0,638
	Aldı	19	38,8	23	46,9	7	14,3	
	Almadı	0	0	0	0	0	0	

Tablo 4.6. Devam Periferik nöropati şiddeti ile diğer bazı kategorik değişkenlerin ilişkisi

		Periferik Nöropati Şiddeti						*p.
		1		2		3		
		N	%	N	%	N	%	
Ölçümden önce Karboplatin aldı mı?	0	26	37,7	31	44,9	12	17,4	0,964
	Aldı	11	35,5	14	45,2	6	19,4	
	Almadı	0	0	0	0	0	0	
Ölçümden önce Doksetaksel aldı mı?	0	26	32,9	38	48,1	15	19	0,258
	Aldı	11	52,4	7	33,3	3	14,3	
	Almadı	0	0	0	0	0	0	
Ölçümden önce Sisplatin aldı mı?	0	30	36,1	38	45,8	15	18,1	0,921
	Aldı	7	41,2	7	41,2	3	17,6	
	Almadı	0	0	0	0	0	0	
Ölçümden önce Okzaliplatin aldı mı?	0	33	41,3	35	43,8	12	15	0,129
	Aldı	4	20	10	50	6	30	
	Almadı	0	0	0	0	0	0	
Komorbid hastalık var mı?	Yok	17	36,2	23	48,9	7	14,9	0,671
	Var	20	37,7	22	41,5	11	20,8	
Diyabet var mı?	Yok	31	36	39	45,3	16	18,6	0,864
	Var	6	42,9	6	42,9	2	14,3	
Hipertansiyon var mı?	Yok	24	38,1	29	46	10	15,9	0,77
	Var	13	35,1	16	43,2	8	21,6	
Kolesterol var mı?	Yok	32	36,4	40	45,5	16	18,2	0,938
	Var	5	41,7	5	41,7	2	16,7	
Hipotiroidi var mı?	Yok	35	37,2	43	45,7	16	17	0,592
	Var	2	33,3	2	33,3	2	33,3	
Kardiyovasküler hastalık var mı?	Yok	32	36,4	39	44,3	17	19,3	0,649
	Var	5	41,7	6	50	1	8,3	
Koah var mı?	Yok	35	37,6	42	45,2	16	17,2	0,734
	Var	2	28,6	3	42,9	2	28,6	
Diyabetik nöropati var mı?	Yok	36	36,7	45	45,9	17	17,3	0,337
	Var	1	50	0	0	1	50	
Sigara kullanımı var mı?	Yok	18	32,7	29	52,7	8	14,5	0,219
	Var	19	42,2	16	35,6	10	22,2	

Çalışmaya katılan hastaların vücut kitle indeksi incelendiğinde VKİ' nin 17,3 kg/m₂ ile 43,5 kg/m₂ arasında değiştiği görülmüştür. Vücut kitle indeksine göre 18,5- 24,9 kg/m₂ arasında olan 31 hasta (% 31) normal kilolu olarak değerlendirilmiştir. Vücut kitle indeksi 25 kg/m₂ ve üzerinde olan 39 hasta (% 39) fazla kilolu, VKİ 30 kg/m₂ ve üzerinde olan 30 hasta (% 30) ise obez olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 4.7.). Kullanılan BCM cihazı referans aralıklarına göre yağsız doku indeksi (LTI-kg/m₂) 32 (% 32) hastada normal aralığa göre eşit, 59 (% 59) hastada normale göre düşük ve 9 (% 9) hastada normal aralık değerlerine göre yüksek olarak tespit edilmiştir. Yağsız doku indeksi hastalarda 6,2 kg/m₂ ile 20,9 kg/m₂ arasında değişmektedir. Yüzde yağsız doku kütlesi ise % 13,6 ile % 59,1 arasındadır (Tablo 4.8.). Yine BCM cihazı referans aralıklarına göre hastaların yağ dokusu indeksine (FTI-kg/m₂) bakılmıştır. Yağ dokusu indeksi hastalarda 1,9 kg/m₂ ile 27,7 kg/m₂ arasında değişmektedir. Ortalaması 14,91 kg/m₂ olarak bulunmuştur. Buna göre 62 (% 62) hastanın FTI değerleri normale göre eşit, 5 (% 5) hastanın değerleri düşük ve 33 (% 33) hastanın ise normale göre yüksek olarak bulunmuştur. Buna göre obez hastalarda artmış VKİ ve artmış yağ dokusu indeksinin paralel olduğu görülmektedir. Hastaların yağ kütlesi ise (vücuttaki tüm dokulardan ve adipoz dokudan çıkarılabilen lipitler) 4 kg ile 52 kg arasındadır. Yüz hastanın ortalama yağ kütlesi 28,55 kg'dır. Yüzde yağ kütlesi % 5,9 ile % 58,3 arasındadır. Adipoz doku kütlesi (yağ, protein ve su içerir) ise minimum 5,4 kg, maksimum 70,7 kg'dır. Yüz hastada ortalaması 38,86 kg bulunmuştur.

Tablo 4.7. Vücut Kitle İndeksi' ne göre Sınıflandırma

Hasta Özellikleri	Sayı	Yüzde (%)
Normal Kilolu Hastalar VKİ 18,5-24,9 Arasında Olanlar	Normal Kilolu Olmayan Hasta	69 69,0%
	Normal Kilolu Hasta	31 31,0%
Fazla Kilolu Hasta Grubu VKİ 25'e Eşit Ve Üstü	Fazla Kilolu Olmayan Hasta	61 61,0%
	Fazla Kilolu Hasta	39 39,0%
Obez Hasta Grubu VKİ 30'a Eşit Veya Üstünde	Obez Olmayan Hasta	70 70,0%
	Obez Hasta	30 30,0%
Referans Aralıklarına Göre Yağsız Doku İndeksi (LTI)	Eşit	32 32,0%
	Düşük	59 59,0%
	Yüksek	9 9,0%
Referans Aralıklarına Göre Yağ Dokusu İndeksi (FTI)	Eşit	62 62,0%
	Düşük	5 5,0%
	Yüksek	33 33,0%

Tablo 4.8. Bazı ölçümlerin ortalama hesaplamaları, minimum, maksimum ve medyan değerlerinin dağılımı

	Sayı	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum
Göbek Çevresi (Cm)	100	98,24	10,48	97,5	68	128
Kilo(Kg)	100	72,17	13,18	73,3	42,7	105
Boy (Cm)	100	162,04	8,55	161,5	146	190
Vücut Kitle İndeksi (Kg/m ²)	100	27,6	4,55	27,7	17,3	43,5
Yağsız Doku İndeksi (Kg/m ²)	100	12,11	3,08	11,65	6,2	20,9
Yağsız Doku Kütlesi (Kg)	100	32,09	9,66	30,8	13,6	59,1
% Yağsız Doku Kütlesi	100	45,32	14,07	43,55	19,6	95,8
Yağ Dokusu İndeksi (Kg/m ²)	100	14,91	5,3	14	1,9	27,7
Yağ Kütlesi (Kg)	100	28,55	10,11	27,9	4	52
% Yağ kütlesi	100	38,84	9,84	39,85	5,9	58,3
Adipoz Doku Kütlesi (Kg)	100	38,86	13,75	38	5,4	70,7

Son olarak çalışmamızda bazı sürekli değişkenler ile periferik nöropati şiddeti arasındaki korelasyona bakılmıştır. İki sayısal ölçüm arasındaki doğrusal ilişkiyi belirlemek için korelasyon katsayısına bakılmaktadır. Korelasyon katsayısı (r), $r < 0,2$ ise çok zayıf ilişki ya da korelasyon yok, $0,2-0,4$ arasında ise zayıf korelasyon, $0,4-0,6$ arasında ise orta şiddette korelasyon, $0,6-0,8$ arasında ise yüksek korelasyon, $0,8 >$ ise çok yüksek korelasyon olduğu söylenebilir. İstatistik olarak önemli bulunan katsayılar tablo 4.9.' da yıldız ile işaretlenmiştir. Buna göre; periferik nöropati şiddeti ile toplam alınan kür sayısı, alınan kemoterapi süresi, tariflenen şikayet süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Toplam alınan kür sayısı, alınan kemoterapi gün sayısı, tariflenen şikayet süresi arttıkça periferik nöropati şiddeti artmaktadır ($r > 0,2$; $p < 0,05$). Vücut kitle indeksi ile göbek çevresi, kilo, yağ dokusu indeksi, yağ kütlesi, yüzde yağ kütlesi, adipoz doku kütlesi arasında da korelasyon olduğu görülmektedir. Bu değerlerin artması ile VKİ artması paralellik göstermektedir (Tablo 4.9.). Ancak göbek çevresi, adipoz doku kütlesi, yüzde yağ kütlesi, yağ kütlesi, yağ doku indeksi, vücut kitle indeksi ile periferik nöropati şiddeti arasında korelasyon bulunmamaktadır. Bu değişkenlerin periferik nöropati şiddeti üzerinde etkisi olmadığı sonucuna ulaşılmıştır ($p > 0,05$; $r < 0,2$).

Tablo 4.9. Bazı sürekli değişkenler ile periferik nöropati şiddeti arasındaki korelasyon katsayıları

		Periferik Nöropati Şiddeti	Kilo (kg)	VKI (kg/m ²)
Toplam aldığı Kür sayısı	r	,249*	,206*	0,085
	p	0,013	0,04	0,4
Aldığı kemoterapi süresi (gün)	r	,261**	,210*	0,165
	p	0,009	0,036	0,102
Tariflenen şikayet Süresi (gün)	r	,262**	,198*	0,106
	p	0,008	0,049	0,293
Göbek çevresi(cm)	r	-0,022	,789**	,740**
	p	0,828	0	0
Kilo(kg)	r	-0,087	1	,795**
	p	0,389		0
Vücut kitle indeksi(kg/m ²)	r	-0,132	,795**	1
	p	0,189	0	0
Yağsız doku İndeksi(kg/m ²)	r	-0,074	0,104	0,041
	p	0,467	0,305	0,685
Yağsız doku Kütlesi(kg)	r	-0,039	,250*	0,002
	p	0,701	0,012	0,982
% Yağsız doku Kütlesi	r	0,02	-,353**	-,462**
	p	0,843	0	0
Yağ dokusu indeksi (kg/m ²)	r	-0,014	,591**	,727**
	p	0,888	0	0
Yağ kütlesi (kg)	r	0,003	,760**	,729**
	p	0,977	0	0
% Yağ kütlesi	r	0,049	,369**	,474**
	p	0,631	0	0
Adipoz doku Kütlesi (kg)	r	0,004	,760**	,729**
	p	0,972	0	0

5. TARTIŞMA

Kanser, dünyada ve ülkemizde insidansı gittikçe artan ciddi bir sağlık problemidir. Hastalığın tedavisinde ilk akla gelen seçeneklerden birisi kemoterapi seçeneğidir. Kemoterapi ilaçlarının hem kanserli hem de sağlıklı hücrelere etki etmesi sonucu hastalarda bir takım toksik etkiler ortaya çıkmaktadır. Kemoterapi ilaçlarına bağlı sıklıkla bulantı, kusma olmakla beraber ilaca zđu renal toksisite, cilt toksisitesi, kardiyotoksisite, nörotoksisite gibi yan etkiler de ortaya çıkabilir.

Kemoterapiye bağlı gelişen periferik nöropati yaygın görülen, pek çok antineoplastik ilacın doz sınırlayıcı bir yan etkisidir (Starobova ve Vetter, 2017). Tedavi dozunun azaltılmasına, kesilmesine neden olabilmekte ve kanser hastalarının yaşam kalitesini ciddi şekilde etkilemektedir. Öncelikle uzun aksonlarda eldiven çorap dağılımı şeklinde gelişen PN duyuşal, motor ve otonom fonksiyon bozukluklarına sebep olmaktadır. PN gelişiminde oksidatif stresin, apoptotik mekanizmaların, değişmiş kalsiyum dengesinin, akson dejenerasyonunun, membran değişikliklerinin ve immün mekanizmaların etkili olduğu düşünülmektedir (Starobova ve Vetter, 2017; Jaggi ve Singh, 2012). Bu mekanizmaların PN gelişimine etkisi tam olarak çözülemediği gibi, bu yan etkiyi önleyici veya başarılı bir şekilde tersine çevirebilen bir tedavi seçeneği de bulunmamaktadır. Bu yüzden nöropatinin erken teşhisi kanser hastalarının yaşam kalitesi açısından oldukça önemlidir.

Obezite de kanser gibi günümüzde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ciddi bir sağlık sorunudur. Vücutta yağ oranının artmasının ve obez olmanın diyabet, kalp ve damar hastalıkları, kolesterol, hipertansiyon ve çeşitli kanser türleri için risk faktörü oluşturduğu bilinmektedir (Fruh, 2017; Visscher ve ark., 2017; Schmitz ve ark., 2013). Obezitenin diyabetik nöropati ve KBPN için de risk faktörü olduğunu savunan çalışmalar olmakla birlikte periferik nöropati ile obezite arasındaki ilişki yapılan çalışmalarda farklılık göstermektedir. Bu sebeple daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamız, toplumumuzda kanser hastalarında kemoterapiye bağlı periferik nöropati sıklığını/şiddetini obezite ve vücut yağ dağılımını ile beraber araştıran ilk çalışmadır. Taksan ve platin grubu kemoterapi ile tedavi edilirken veya tedavi bitiminden sonra periferik nöropati semptomları görülen ve şikayetleri devam eden kanser hastalarında obezite ve vücut yağ dağılımının periferik nöropati şiddeti ile ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmanın iki ana hipoteze cevap vermesi beklenmiştir.

- Hipotez 1: Göbek çevresi, adipoz doku kütlesi, yüzde yağ kütlesi, yağ kütlesi, yağ doku indeksi, vücut kitle indeksi fazla olan hastalarda periferik nöropati şiddeti de yüksektir.
- Hipotez 2: Cinsiyet, yaş, kanser tanısı, kanser patoloji türü, kanser evresi, Son 6 ayda PN yapabilecek ek tedavi alımı, ölçüm sırasında PN yapabilecek kemoterapi alımı, kür sayısı, kemoterapi süresi, komorbid hastalık varlığı (diyabet, hipertansiyon gibi), sigara kullanımı, hastanın tariflediği şikayet süresi periferik nöropati şiddeti ile ilişkilidir.

Bu hipotezlerdeki parametrelerin bazıları kemoterapiye bağlı periferik nöropati için risk faktörlerini araştıran farklı çalışmalarda incelenmiştir. Ting Boa ve arkadaşlarının taksan alan meme kanseri hastalarında yaptığı bir çalışmada yaş ortalaması 62 bulunmuştur. Hastaların % 67,6'sı 65 yaşından büyük, % 55,4' ü ise 65 yaşın altındır. Bu çalışmada ileri yaşın artmış PN prevalansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Boa ve ark., 2016). Hershman ve arkadaşlarının 1401 hasta ile yaptıkları bir çalışmada paklitaksel ile indüklenen nöropatinin, dosetaksel ilişkili nöropatiden daha ciddi olduğu ve ileri yaşın artmış nöropati oranları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada yaştaki her bir yıl artış için nöropati riski % 4 oranında artış göstermiştir (Hershman ve ark., 2016). Karboplatin, paklitaksel alan 120 hasta ile yapılan başka bir çalışmada hastaların yaşları 26 ile 72 arasındadır, median 56'dır. Hastalar yaşlarına göre 60 yaş üstü ve 60 yaş altı olarak incelendiğinde nörotoksisite süresi ile yaş arasında istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır (Pignata ve ark., 2006). Kolorektal kanser tanılı (N=148) hastalarda yapılan bir başka araştırmada ise hastalar PN şiddeti açısından dört gruba ayrılarak

incelenmiştir. Yaş, cinsiyet ile PN şiddeti arasında istatistiksel farklılık olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (Griffith ve ark., 2017).

Bizim çalışmamıza katılan hastaların yaşları ise 31 ile 82 arasındadır. Yaş ortalaması $59,16 \pm 10,84$, medyanı ise 61'dir. Hastaların % 45'i kadın, % 55'i erkek hastadır. Hastalar belirli bir yaşa göre gruplanmadan incelenmiştir, ancak yaşın ve cinsiyetin periferik nöropati şiddeti ile ilişkisi olmadığı bulunmuştur ($p > 0,05$).

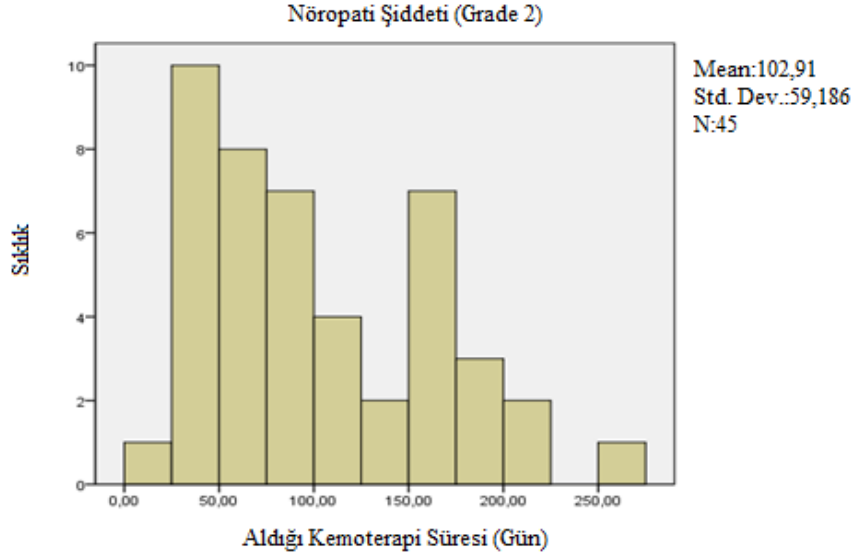
Yaş dışında PN için risk oluşturan faktörler de çalışmalarda incelenmiştir. Örneğin Ting Boa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada başlangıçta nöropati varlığının, sigara kullanımının ve diyabetin artmış KBPN prevalansı gösterdiği diğer çalışmalardan bahsedilmektedir. Moaath ve arkadaşlarının 2009-2016 yılları arasında çalışma kriterlerini karşılayan 605 meme kanserli hasta ile yaptıkları analizlerde hastaların % 27'si PN semptomları bildirmiştir. Periferik nöropatinin uzun dönem etkilerinin araştırıldığı bu çalışmanın tek değişkenli analizlerinde obezite, evre 2-3 hastalık, mastektomi ameliyatı, tanı öncesi PN varlığı ve taksan grubu kemoterapi alınmasının artmış PN riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur. İleri yaş, egzersiz, ER pozitif hastalık, endokrin terapisi alımı ise düşük PN riski ile ilişkilidir. Çalışmanın çok değişkenli analizlerinde yalnızca dozetaksel ya da sadece paklitaksel alımı ve tanı öncesi PN semptomlarının bildirilmesi artmış PN riski ile ilişkili değerlendirilmiştir (Moaath ve ark., 2017). Yapılan bir meta-analizde 31 çalışmanın 4'ünde tanımlanan PN klinik risk faktörleri ise başlangıçta nöropati varlığı, sigara kullanımı, anormal kreatinin klirensi, kemoterapi sırasında spesifik duyuşal değişiklikler olarak belirlenmiştir (Seretny ve ark., 2014). 1512 hasta ile yapılan başka bir çalışmanın sonuçlarında tedavi başlangıcından sonra 2 yıl boyunca değerlendirilen hastaların % 41,9'unun PN yaşadığı ve %10,3'ünün şiddetli PN semptomları olduğu raporlanmıştır. Çalışmanın tek değişkenli analizlerinde PN şiddeti ile kemoterapi rejimi, başlangıçta PN semptomları, yaş, VKİ, ameliyat tipi, radyoterapi alımı ve nod durumları incelenmiştir. Bu çalışmada kemoterapi öncesi var olan PN, ileri yaş, obezite, mastektomi, çok sayıda pozitif nod varlığı uzun dönem PN için yüksek risk ile ilişkili bulunmuştur (Bandos ve ark., 2017).

Bizim çalışmamızda da benzer parametrelere bakılmıştır. Örneğin hastalar komorbite açısından incelendiğinde hastaların % 53'ünde komorbite olduğu saptanmıştır.

Hastaların % 14'ünde diyabet, % 2' sinde diyabetik nöropati varlığı tespit edilmiştir. Sigara kullanımı bakımından hastaların % 45'inin 3 ile 120 paket yıl arasında sigara kullanım öyküleri olduğu belirlenmiştir. Çalışmaya alınan hastalar aldıkları kemoterapi ilaçları bakımından da incelenmiştir. Hastalar Paklitaksel, Doseetaksel, Sisplatin, Karboplatin ve Okzaliplatin ile iki ajanın kombinasyonu ya da tek ajan şeklinde kemoterapi tedavisi almıştır. Çalışmamızın sonuçlarına göre diyabet ve diğer komorbiterin varlığı, sigara kullanımı, 6 ay öncesinde ya da ölçüm sırasında kullanılan kemoterapi ajanının (Doseetaksel, Paklitaksel, Okzaliplatin gibi) PN şiddetini etkilemediği bulunmuştur ($p >0,05$). Bu faktörlerin PN için risk faktörü olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

Periferik nöropati prevalansının kemoterapi süresine ve tekrarlayan kür sayılarına bağlı olarak tedavi sırasında ya da sonrasında devam ettiği çalışmalarda belirtilmiştir. Seretny ve arkadaşlarının 4179 hastayı kapsayan 31 çalışma ile yaptıkları meta-analize göre KBPN prevalansı kemoterapiden sonraki ayda ölçüldüğünde % 68,1, 3 ayda % 60,0 ve 6 ay veya sonrasında % 30 olarak tespit edilmiştir (Seretny ve ark., 2014). Pignata ve arkadaşlarının 6 kür Karboplatin ve Paklitaksel ile tedavi edilen hastalardan (N=120) elde ettiği sonuçlara göre bir hastanın kemoterapi sırasında nörotoksisite yaşama olasılığının % 54, kemoterapi bitiminden 6 ay sonra % 15, kemoterapi bitiminden 1 yıl sonra % 14 ve kemoterapiden 2 yıl sonra % 11 olduğu raporlanmıştır (Pignata ve ark., 2006; Brewer ve ark.,2017).

Bizim çalışmamızın korelasyon analizi sonuçlarına göre de PN şiddeti ile toplam alınan kür sayısı, alınan kemoterapi süresi, hastaların PN şikayeti tariflediği süre arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Hastalara 1 kür ile 16 kür (ortalama 5 kür) arasında değişen kemoterapi protokolleri uygulanmıştır. Hastalar kemoterapiye başladıktan sonra en az 8 gün, en çok 363 gün geçmiştir. Hastaların, en az 7 gün en çok 1825 (yaklaşık 5 yıl) gündür herhangi bir şiddette PN semptomları ile hayatlarını sürdürdükleri tespit edilmiştir. Buna göre toplam alınan kür sayısı, alınan kemoterapi gün sayısı, tariflenen şikayet süresi arttıkça nöropatinin şiddetinin de arttığı görülmüştür.



Şekil 5.1. Periferik nöropati şiddeti (Grade 2), alınan kemoterapi süresi arasındaki ilişki

Sonuç olarak kurulan hipotez 'deki parametreler incelendiğinde periferik nöropati şiddetinin; cinsiyet, yaş, kanser tanısı, kanser patoloji türü, kanser evresi, son 6 ayda PN yapabilecek ek tedavi alımı, ölçüm sırasında PN yapabilecek kemoterapi alımı, komorbid hastalık varlığı, sigara kullanımı ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Bununla birlikte toplam alınan kür sayısı, alınan kemoterapi gün sayısı, tariflenen şikayet süresi ile PN şiddeti arasında korelasyon olduğu tespit edilmiştir.

Diğer hipotezdeki parametreler ile PN arasındaki ilişki literatürde araştırıldığında sadece VKİ' ine göre hastaları değerlendiren çalışmalara ulaşılmıştır. Örneğin; Okzalipatin alan 130 kolorektal kanseri tanılı hasta ile yapılan bir çalışmada 19 hastada (% 14,7) VKİ <20, 97 hastada (% 74,6) VKİ 20-25 arasında ve 14 hastada (% 10,8) VKİ ≥25 bulunmuştur. 105 hastada (% 80,7) nöropati saptanmıştır. Çalışmanın sonuçlarında, nöropatisi olan hastalarla yüksek vücut kitle indeksi (VKİ) arasındaki korelasyonun istatistiksel olarak anlamlı olduğuna değinilmiştir (p=0.003). Ayrıca yüksek VKİ' nin kalıcı nöropati ile potansiyel olarak ilişkili olduğu ve nöropati ile VKİ arasındaki korelasyonun nöropati evresi ile değişebileceği sonucuna varılmıştır (Shahriari - Ahmadi ve ark., 2015).

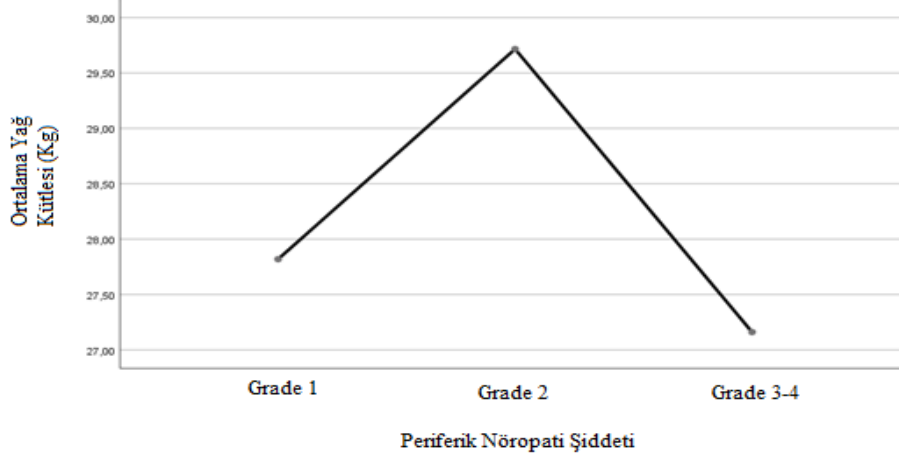
Başka bir araştırmaya Dosetaksel'e bağlı duyuşal nöropati gelişen 75 hasta ve 75 kontrol grubu dahil edilmiştir. Hastaların 46'sında grade 2, 19'unda grade 3, 10'unda grade 4 nöropati olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarında Dosetaksel ilişkili nöropati semptomları olan hastaların % 25'i obez, kontrol grubunun (nöropati gelişmeyen hastalar) ise % 8'i obez hasta olarak raporlanmıştır. VKİ ≥ 30 olan hastalarda, VKİ <25 olan hastalara göre Dosetaksel'e bağlı duyuşal nöropati gelişme olasılığı beş kat daha fazla olarak bulunmuştur (Eckhoff ve ark., 2015).

Paklitaksel ilişkili PN için risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada yaş, VKİ, vücut yüzey alanı, patolojik grade, moleküler reseptör pozitifliklerine bakılmıştır. 57 hastadan 30'unda VKİ $\leq 42,95$ kg/m² ve 27 hastada VKİ $> 42,96$ kg/m² 'dir. Hastaların % 24'ünde hafif, % 16'sında orta, % 2'sinde ciddi PN semptomları olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarında VKİ ile PN şiddeti arasında istatistiksel olarak pozitif bir ilişki olduğu (p=0,25), PN insidansı ile ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif ilişkinin varlığından bahsedilmektedir. Buna göre PN insidansı rölatif riski, VKİ yüksek olan hastalarda VKİ düşük olanlara göre % 44 daha yüksek olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada vücut yüzey alanı ile PN insidansı ve şiddeti arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (Ghoreishi ve ark., 2018).

1881 hastanın dahil edildiği bir çalışmanın tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerinde obezite ve 2 haftada bir paklitaksel alımı nöropati gelişiminin öngörülebilmesi açısından istatistiksel olarak önemli bulunmuştur. Obezitenin % 30 daha fazla nöropati gelişimi insidansı ile ilişkili, 2 haftada bir paklitaksel alımının ise % 40 daha fazla duyuşal nöropati gelişimi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada obezite ve nöropati ilişkisi, paklitaksel dozunun ağırlığa bağlı olmasından dolayı daha fazla sinir hasarına sebep olabileceği şeklinde açıklanmıştır (Barginear ve ark., 2018).

Bizim çalışmamızda hastalar vücut kitle indeksi ve yağ doku indeksine göre normal kilolu, fazla kilolu ve obez olarak 3 gruba ayrılarak incelenmiştir. VKİ 18,5- 24,9 kg/m² arasında olan 31 hasta (% 31) normal kilolu olarak değerlendirilmiştir. VKİ ≥ 25 olan 39 hasta (% 39) fazla kilolu, VKİ ≥ 30 olan 30 hasta (% 30) ise obez olarak sınıflandırılmıştır. BCM cihazı ölçümlerine göre; hastaların yağ dokusu indeksine (FTI/kg/m²) bakıldığında 33 (% 33) hastanın yağ doku indeksi normal değerlere göre yüksek

olarak bulunmuştur. Hastaların 37'sinde (% 37) grade 1, 45'inde (% 45) grade 2, 17'sinde (% 17) grade 3 ve 1'inde (% 1) ise grade 4 periferik nöropati geliştiği tespit edilmiştir. Yapılan korelasyon analizinde; göbük çevresi, adipoz doku kütlesi, yüzde yağ kütlesi, yağ kütlesi, yağ doku indeksi, vücut kitle indeksi ile periferik nöropati şiddeti arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir ($p > 0,05$)(Şekil 5.2).



Şekil 5.2. Periferik nöropati şiddeti ile yağ kütlesi (kg) arasındaki ilişki

Bizim çalışmamızda olduğu gibi obezitenin PN için risk faktörlerini inceleyen bazı çalışmalarda da sonuçlar benzerlik göstermiştir. Örneğin; 4554 hasta ile yapılan bir çalışmada siyah ırkın diğer ırklara göre yüksek nöropati riski oluşturduğu ve obez hastalarla obez olmayan hastalar karşılaştırıldığında ise obez hastaların daha fazla nöropati riski eğilimi olduğu bulunmuştur. Ancak bu çalışmanın çok değişkenli lojistik regresyon analizinde de her ne kadar ırk ve obezite artmış nöropati riskine karşı güçlü bir eğilim gösterse de istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşılamamıştır (Perez ve ark., 2012).

Obezite ve PN ilişkisinin çalışma sonuçlarında heterojenite gösterdiği görülmektedir. Biz de çalışmamızda artmış yağ kütlesi ile obezitenin PN şiddeti üzerine etkisini inceledik. Parametreleri incelediğimizde yağ kütlesi ve VKİ yüksek hastalarla KBPN arasında ilişki olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Ancak çalışmamız kanser hastalarında vücut kitle indeksi ile yağ doku kütlesini beraber inceleyen ilk çalışma olması açısından önem taşımaktadır. Literatürde de az yer bulan bu ilişkiyi belirleyebilmek için daha büyük hasta grupları ile yapılacak çalışmalara gereksinim vardır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Kemoterapiye bağlı gelişen nöropati kanser tedavisinde klinik olarak oldukça önemli yer tutan ciddi bir yan etkidir. PN' yi önleyici ya da başarılı bir şekilde iyileştiren bir tedavi seçeneği olmadığından nöropati risk faktörlerin belirlenmesi erken teşhis ile kanser hastaların yaşam kalitesinin artırılabilmesi açısından önem taşımaktadır. Yapılan pek çok çalışmada PN için risk oluşturan faktörler araştırılmış ve farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde çok sayıda değişkenin periferik nöropati şiddeti ile ilişkisi sorgulanmıştır. Bu çalışmalardan farklı olarak vücut kompozisyon bileşikleri de incelenmiş ve obezite ile vücut yağ dağılımının periferik nöropati sıklığı/şiddetini etkilemediği sonucuna ulaşılmıştır. Fazla kilolu ve obez olmanın çok sayıda komorbite, artmış kanser riski ve diyabetik nöropati ile ilişkisi bilindiğinden ve literatüre bakıldığında PN' yi obezite ile vücut yağ dağılımı ile beraber araştırın çalışma bulunamadığından bu çalışma yapılacak araştırmalar için önemli bir basamak oluşturmaktadır. Daha geniş örneklem büyüklüğü ile benzer araştırmaların yapılması istatistiksel olarak anlamlı sonuçlara ulaşılmasını sağlayabilir ve tedaviden önce biyoimpedans ölçümü yapılarak hasta bazlı PN risk oranının değerlendirilmesinde kullanılabilirliği araştırılabilir. Sonuç olarak KBPN sıklığı/şiddeti ile obezite ve vücut yağ dağılımı arasındaki ilişkiyi belirleyebilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

Abudayyak M, Korkut E. Kemoterapi İle İndüklenmiş Periferel Nöropatinin Tedavisi ve Önlenmesine Yönelik Farmakolojik Yaklaşımlar Pharmacological Approaches for Treatment and Prevention of Chemoteraphy Induced Pheripheral Neuropathy. J Pharm Sci. 2018;43: 113-127.

Apfel SC. Docetaxel neuropathy. Neurology. 1996;46: 2-3.

Argyriou AA, Koltzenburg M, Polychronopoulos P, Papapetropoulos S, Kalofonos HP. Peripheral nerve damage associated with administration of taxanes in patientswith cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2008;66: 218-28.

Bandos H, Melnikow J, Rivera DR, Swain SM, Sturtz K, Fehrenbacher L, Brufsky AM, Julian TB, Margolese RG, McCarron EC, Ganz PA. Long-term Peripheral Neuropathy in Breast Cancer Patients Treated With Adjuvant Chemotherapy: NRG Oncology/NSABP B-30. J Natl Cancer Inst. 2018;110.

Bang SM, Lee JH, Yoon SS, Park S, Min CK, Kim CC, Suh C, Sohn SK, Min YH, Lee JJ, Kim K, Seong CM, Yoon HJ, Cho KS, Jo DY, Lee KH, Lee NR, Kim CS; Korean Multiple Myeloma Working Party. A Multicenter Retrospective Analysis of Adverse Event in Korean Patients Using Bortezomib for Multiple Myeloma. Int J Hematol. 2006; 83: 309-13.

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.

Barginear M, Dueck AC, Allred JB, Bunnell C, Cohen HJ, Freedman RA, Hurria A, Kimmick G, Le-Rademacher JG, Lichtman S, Muss HB, Shulman LN, Copur MS, Biggs D, Ramaswamy B, Lafky JM, Jatoi A. Age and the Risk of Paclitaxel-Induced Neuropathy in Women with Early-Stage Breast Cancer (Alliance A151411): Results from 1,881 Patients from Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 40101. The Oncologist. 2018;23: 1–7.

Brewer JR, Morrison G, Dolan ME, Fleming GF. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Current Status and Progress . *Gynecol Oncol*. 2017;40: 176-83.

Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MC. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl Med*. 2003;348: 1625-38.

Eckhoff L, Feddersen S, Knoop AS, Ewertz M, Bergmann TK. Docetaxel-Induced Neuropathy: A Pharmacogenetic Case-Control Study of 150 Women with Early-Stage Breast Cancer. *Acta Oncologica*. 2015;54: 530–37.

Fruh, Sharon M. Obesity: Risk Factors, Complications, and Strategies for Sustainable Long-Term Weight Management. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*. 2017; 29: S3–14.

Ghoreishi Z, Keshavarz S, Asghari Jafarabadi M, Fathifar Z, Goodman KA, Esfahani A. Risk Factors for Paclitaxel-Induced Peripheral Neuropathy in Patients with Breast Cancer. *BMC Cancer*. 2018;18 : 5–10.

Greenlee H, Hershman 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. *J Natl Cancer Inst*. 2016; 109.

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

Hershman DL, Till C, Wright JD, Awad D, Ramsey SD, Barlow WE, Minasian LM, Unger J. Comorbidities and risk of chemotherapy-induced peripheral neuropathy among participants 65 years or older in Southwest Oncology Group clinical trials. *J Clin Oncol*. 2016;34: 3014–3022.

Jaggi AS, Singh N. Mechanisms in cancer-chemotherapeutic drugs-induced peripheral neuropathy. *Toxicology*. 2012; 291: 1-9.

Kerckhove N, Collin A, Condé S, Chaletteix C, Pezet D, Balayssac D. Long-term effects, pathophysiological mechanisms, and risk factors of chemotherapy-induced peripheral neuropathies: A comprehensive literature review. *Front Pharmacol*. 2017;8: 1-17.

Kim PY, Johnson CE. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A review of recent findings. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2017;30: 570-576.

Lacroix H, Ligeza C. Docetaxel (Taxotere) an update. *Expert Opin Investig Drugs*. 1998; 7: 273-81.

Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D. Body Fatness and Cancer -Viewpoint of the IARC Working Group. *New England Journal of Medicine*. 2016; 375: 794–98.

Moaath MA, Machel M, Lisa R, Moore HCF. Long-Term Peripheral Neuropathy Symptoms in Breast Cancer Survivors. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2017.

Morimoto LM, White E, Chen Z, Chlebowski RT, Hays J, Kuller L, Lopez AM, Manson J, Margolis KL, Muti PC, Stefanick ML, McTiernan A. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). *Cancer Causes Control*. 2002; 13: 741-751.

Papanas N, Ziegler D. Risk Factors and Comorbidities in Diabetic Neuropathy: An Update 2015. *Review of Diabetic Studies*. 2015; 12: 48–62.

Park SB, Goldstein D, Krishnan AV, Lin CS, Friedlander ML, Cassidy J, Koltzenburg M, Kiernan MC. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis. *CA Cancer J Clin*. 2013;63: 419-37.

Perez EA, Wood WC, Jones V, Martino S, Wolff AC, Schneider BP, Sledge GW, Zhao F, Wang M, Saphner T, Davidson NE, Stearns V, Sparano JA. Neuropathy Is Not Associated With Clinical Outcomes in Patients Receiving Adjuvant Taxane-Containing Therapy for Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2012. 30: 3051-3057.

Pignata S, De Placido S, Biamonte R, Scambia G, Di Vagno G, Colucci G, Febbraro A, Marinaccio M, Lombardi AV, Manzione L, Carteni G, Nardi M, Danese S, Valerio MR, de Matteis A, Massidda B, Gasparini G, Di Maio M, Pisano C, Perrone F. Residual neurotoxicity in ovarian cancer patients in clinical remission after first-line chemotherapy with carboplatin and paclitaxel: The Multicenter Italian Trial in Ovarian cancer (MITO-4) retrospective study. *BMC Cancer*. 2006;6: 1-7.

Román-Pintos LM, Villegas-Rivera G, Rodríguez-Carrizalez AD, Miranda-Díaz AG, Cardona-Muñoz EG. Diabetic Polyneuropathy in Type 2 Diabetes Mellitus: Inflammation, Oxidative Stress, and Mitochondrial Function. *Journal of Diabetes Research*. 2016: 1–16.

Rowinsky EK, Eisenhauer EA, Chaudhry V, Arbuck SG, Donehower RC. Clinical toxicities encountered with paclitaxel (Taxol). *Semin Oncol*. 1993; 20: 1-15.

Saklı K, Demir-Zencirci A. Taksan ve platin alan hastalarda periferik nöropati ve nöropatik ağrıya yönelik hemşirelik girişimleri: sistematik derleme. *Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi*. 2013;1: 61-73.

Schmitz KH, Neuhaus ML, Agurs-Collins T, Zanetti KA, Cadmus-Bertram L, Dean LT, Drake BF. Impact of obesity on cancer survivorship and the potential relevance of race and ethnicity. *J Natl Cancer Inst*. 2013; 105: 1344-54.

Schneider BP, Li L, Miller K, Flockhard D, Radovich M, Hancock N, Kassem BA, Foroud T, Koller DL, Badve SS, Li Z, Partridge AH, O'Neill AM, Sparano JA, Dang CT, Northfelt DW, Smith ML, Railey E, Sledge GW. Genetic associations with taxane-induced neuropathy by genome wide association study (GWAS) in E5103. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 80.

Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, MacLeod MR, Colvin LA, Fallon M. Incidence, Prevalence, and Predictors of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain*. 2014;155: 2461–70.

Shahriari-Ahmadi A, Fahimi A, Payandeh M, Sadeghi M. Prevalence of oxaliplatin-induced chronic neuropathy and influencing factors in patients with colorectal cancer in Iran. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2015;16: 7603-7606.

Speck RM, Sammel MD, Farrar JT, Hennessy S, Mao JJ, Stineman MG, DeMichele A. Racial disparities in the incidence of dose-limiting chemotherapy induced peripheral neuropathy. In: *San Antonio Breast Cancer Symposium*; San Antonio, TX, December 4–8, 2012.

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

Visscher TL, Lakerveld J, Olsen N, Küpers L, Ramalho S, Keaver L, Brei C, Bjune JJ, Ezquerro S, Yumuk V. Perceived Health Status: Is Obesity Perceived as a Risk Factor and Disease?. *Obesity Facts.*2017;10: 52–60.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Öznur	Uyruğu	T.C.
Soyadı	Karayel	Tel no	05074385052
Doğum tarihi	15.07.1992	e-posta	oznur.karayel@hotmail.com

Eğitim Bilgileri

	Mezun olduğu kurum	Mezuniyet yılı
Lise	Şehit Kaya Aldoğan Lisesi	2010
Lisans	Anadolu Üniversitesi-Fen Fakültesi	2015
Yüksek Lisans	Akdeniz Üniversitesi	2019
Doktora		

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (yıl-yıl)
Klinik Araştırma Saha Koordinatörü	MediSmart CRO	2017-2018
Klinik Araştırma Saha Koordinatörü	Monitor CRO	2016- Devam

Yabancı Dilleri	Sınav türü	Puanı
İngilizce	YDS (2015)	52,500
İngilizce	YÖKDİL (2017)	68,750

Proje Deneyimi

Proje Adı	Destekleyen kurum	Süre (Yıl-Yıl)

Burslar-Ödüller: 2015 yılı Anadolu Üniversitesi Fen Fakültesi ve Biyoloji Bölümü Birinciliği

Yayınlar ve Bildiriler: Yoktur.