

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI



**KEMOTERAPİ İLİŞKİLİ NÖROPATİK AĞRI TEDAVİ YANITININ
DEPRESYON, ANKSİYETE VE UYKU BOZUKLUĞU İLE OLAN
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Burak Zan

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Çam

Çanakkale 2022

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**KEMOTERAPİ İLİŞKİLİ NÖROPATİK AĞRI TEDAVİ YANITININ
DEPRESYON, ANKSİYETE VE UYKU BOZUKLUĞU İLE OLAN
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Burak Zan

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Çam

Çanakkale 2022

TEŞEKKÜR

Tez hazırlanmasında destek ve değerli katkılarını esirgemeyen tez danıőman hocam
Öğr.Ü.Dr. Mustafa am'a,

Uzmanlık eğitimim süresince kendilerinden Nöroloji bilimi ve hekimlik adına çok şey
öğrendiğim değerli hocalarıma,

Birlikte çalıőmaktan keyif aldığım bölüm arkadaşlarım Dr. Cemre ağan Polat ve Dr. Tülay
Tan'a, tez yazma sürecinde desteklerini esirgemeyen Dr. Hakan Kartal, Dr. Serkan Aytaç
Kılıç, Murat Pınar, Dr. ağrı Zengin, Dr. Erdem Kettaő, Dr. Esra Kılıçaslan'a, Psikiyatri
bölümünde görev yapmakta olan hekim arkadaşlarımla tamamına, Dr. Emrullah San, Dr.
Sahinur Aycan Alkan, Emine Baytok'a, asistanlık süresi boyunca birlikte görev yaptığım
bütün doktor, hemőire, teknisyen ve personel arkadaşlarıma ve bugünlere gelmemi
sağlayan çok sevgili aileme sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Teşekkür.....	i
İçindekiler.....	ii
Kısaltmalar.....	iv
Tablolar dizini.....	v
Şekiller dizini.....	vi
Özet.....	vii
Abstract.....	viii
1.Giriş ve Amaç.....	1
2.Genel Bilgiler.....	3
2.1. Kanser.....	3
2.1.1 Kanser Tanımı.....	3
2.1.2 Kanser Tedavisi.....	3
2.1.3 Kemoterapi.....	3
2.1.4 Kemoterapiye bağlı gözlenen yan etkiler.....	5
2.1.5 Malignite ilişkili periferel nöropatiler.....	5
2.1.6 Kemoterapi nedeniyle oluşan nöropati.....	6
2.1.7 Kemoterapi nedenli nöropati oluşumuna neden olan mekanizmalar.....	7
2.1.8 Kemoterapi nedenli nöropati oluşumunu önleyici yaklaşımlar.....	8
2.1.9 Kemoterapi nedenli nöropati oluşumunu etkileyen faktörler.....	10
2.1.10 Kemoterapi nedenli nöropati tedavisi.....	11
2.2 Nöropatik Ağrı.....	12
2.2.1 Nöropatik ağrı tanımı.....	12
2.2.2 Nöropatik ağrı oluşum mekanizmaları.....	13
2.2.3 Nöropatik ağrı nedenleri.....	14
2.2.4 Nöropatik ağrıda tanımlanan ifadeler.....	16
2.2.5 Nöropatik ağrının klinik muayenesi.....	17
2.2.6 Nöropatik ağrının değerlendirme ölçekleri.....	18
2.2.7 Nöropatik ağrı tanısında elektronörofizyolojik değerlendirme.....	19
2.2.8 Nöropatik ağrıda genetik.....	22
2.2.9 Nöropatik ağrı tedavisi.....	22
2.2.10 Nöropatik ağrının duygudurum bozuklukları ve uyku ile ilişkisi.....	28
2.3.1 Depresyon.....	30
2.3.2 Anksiyete.....	32
2.3.3 Uyku bozukluğu.....	34

3. Materyal ve Metod.....	37
3.1 Etik kurul izni.....	37
3.2 Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri.....	37
3.3 Veri toplama araçları.....	38
3.4 İstatistik yöntemi.....	39
4. Bulgular.....	41
5. Tartışma.....	56
6. Sonuç ve Öneriler.....	61
7. Kaynaklar.....	63
8. Ekler.....	75



KISALTMALAR

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

BDÖ : Beck Depresyon Ölçeği

PUKİ : Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi

BAÖ : Beck Anksiyete Ölçeği

LANSS : Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs

WHO : World Health Organization(Dünya Sağlık Örgütü)

EEG : Elektroensefalografi

SD : Standart Deviasyon

NA : Nöropatik Ağrı

KİPN : Kemoterapi ilişkili periferel nöropati

SSS: Santral sinir sistemi

AEİ: Antiepileptik ilaç

MR : Manyetik Rezonans Görüntüleme

BT : Bilgisayarlı Tomografi

EEG: Elektroensefalografi

NMDA : N-Metil-D-Aspartik asit

GABA : γ -amino butirik asit

TNF : Tümör nekrozis faktör

IASP : Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği

TABLolar DİZİNİ

Tablo-1: Kemoterapi ilişkili periferal nöropatiye yol açan ajanlar ve semptomları

Tablo-2: Kemoterapi ajanlarının sinir hücrelerine etkisi

Tablo-3: IASP tarafından tanımlanan ağrı terimleri (78)

Tablo-4: Nöropatik ağrının santral ve periferal nedenleri (87)

Tablo-5: Nöropatik ağrı hisleri ve oluşum mekanizmaları

Tablo-6: Nöropatik ağrı değerlendirmede kullanılan testler

Tablo-7: Nöropatik ağrı tedavisinin kanıt düzeylerine göre sınıflandırılması

Tablo-8: Nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan ajanlar ve yan etkileri

Tablo-9: Katılımcıların uygulanan tedavi, medeni hal ve cinsiyete göre dağılımı

Tablo-10: Katılımcıların kanser tiplerinin cinsiyetlere göre dağılımı

Tablo-11: Depresyon, anksiyete ve uyku bozukluğu skorları ortalamaları, standart sapma değerleri ortanca, en küçük ve en büyük değerler

Tablo-12: Yaş, cinsiyet ve kt sonrası geçen süre ve ilk LANSS skoruna etkisi

Tablo-13: Yaş değişkeninin tedavi yanıtına etkisi

Tablo-14: Cinsiyet farklılığının tedavi sonrası LANSS değişimine etkisi

Tablo-15: Uygulanan tedavi ajanına göre nöropatik ağrı varlığı

Tablo-16: Uygulanan tedavi ajanına göre LANSS skorunda gelişen değişim miktarı

Tablo-17: Depresyon, anksiyete ve uyku bozukluğu şiddetinin tedavi yanıtına etkisi

Tablo-18: Depresyon skorlarının şiddetine göre sınıflandırılması

Tablo-19: Depresyon şiddetinin tedavi sonrası LANSS skoru farklılığına etkisi

Tablo-20: Anksiyete skorlarının şiddetine göre sınıflandırılması

Tablo-21: Anksiyete şiddetinin tedavi sonrası LANSS skoru farklılığına etkisi

Tablo-22: Uyku bozukluğu varlığına göre sınıflandırılması

Tablo-23: Uyku sorununun tedavi sonrası LANSS skoru farklılığına etkisi

Tablo-24: Tedavi sonrası LANSS değişimini etkileyen faktörlerin yordanması-1

Tablo-25: Tedavi sonrası LANSS değişimini etkileyen faktörlerin yordanması-2

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil-1: Nöropatik ağrı oluşumuna neden olan lezyonların yerleşimleri

Şekil 2: Kemoterapi uygulaması ile nöropatik ağrı başlangıcı arasındaki süre (ay)

Şekil 3: Tedavi sonrası KİPN durumları

Şekil 4: Tedavi yanıtı yüzdeleri

Şekil-5: Katılımcıların tedavi öncesi ve sonrası LANSS ortalama skorlar

Şekil 6: Depresyon derecesi ve ağrı şiddeti arasındaki korelasyon analizi

Şekil 7: Depresyon şiddetinin tedavi sonrası LANSS skoru farklılığı ile korelasyon analizi

Şekil 8: Anksiyete derecesi ve ağrı şiddeti arasındaki korelasyon analizi

Şekil 9: Anksiyete şiddetinin tedavi sonrası LANSS skoru farklılığı ile korelasyon analizi

Şekil 10: Uyku bozukluğu ve ağrı şiddeti arasındaki korelasyon analizi

Şekil 11: Uyku bozukluğunun tedavi sonrası LANSS skoru farklılığı ile korelasyon analizi

ÖZET

Kemoterapi İlişkili Nöropatik Ağrı Tedavi Yanıtının Depresyon, Anksiyete Ve Uyku Bozukluğu İle Olan İlişkinin Araştırılması

Giriş ve Amaç: Kanser hastalarının tedavisinde uygulanan tedavi yöntemi olan kemoterapinin önemli ve sık gözlenen yan etkilerinden birisi kemoterapi ilişkili periferal nöropatidir. Nöropatik ağrı, somatosensoryel sistemi doğrudan etkileyen bir lezyon veya hastalık sonucu ortaya çıkan ağrı çeşididir. Vücudun çeşitli yerlerinde karıncalanma, uyuşma, his kaybı, iğnelenme, yanma hissi, ağrılı uyarana aşırı duyarlılık gibi belirtilerle seyrederek. Kanser hastaları arasında ruhsal durum ve uyku bozukluğu sık olarak gözlenmekte olup, bu faktörlerin varlığı nöropatik ağrı hissini artırabilmektedir. Bu çalışmada KİPN tanısı alan hastalarda uygulanan tedavideki başarısızlığa neden olabilecek olası ek nedenler olan depresyon, anksiyete ve uyku bozukluğunun etkisini incelemeyi amaçladık.

Materyal ve metod: Çalışmamız, Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı polikliniğinde KİPN teşhisi konulan 45 gönüllü katılımcı ile gerçekleştirilmiştir. KİPN teşhisi konulan katılımcılara ağrı şiddetini değerlendirmek amacıyla LANSS ağrı skalası uygulanmıştır. Katılımcılara uygulanan gabapentin ve pregabalın tedavilerinin etkin doza ulaşması sonrası yapılan kontrol muayenelerinde katılımcılara tekrar LANSS ağrı skalası uygulanmasına ek olarak depresyon derecesi açısından Beck depresyon ölçeği, anksiyete derecesi açısından Beck anksiyete ölçeği, uyku bozukluğu derecesi açısından Pittsburgh uyku skalası tetkikleri uygulanmıştır.

Bulgular: Depresyon şiddetinin tedavi yanıtını arttırdığı ve depresyon derecesi artışının tedavi sonrası nöropatik ağrı şiddeti ile ilişkisi saptandı. Şiddetli anksiyetesi olanların, hafif düzeyde anksiyetesi olanlara göre daha az tedavi yanıtının olduğu tespit edildi. Anksiyete şiddetinde artış ile nöropatik ağrı şiddeti arasında korelasyon bulundu. Uyku bozukluğu yaşayan hastaların tedavi yanıtını daha yüksek oranda tespit edildi. Uyku bozukluğu varlığı ile nöropatik ağrı şiddeti arasında anlamlı seviyede korelasyon saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda, KİPN tedavisinde başarısızlığına neden olabilecek etkenlerden depresyon, anksiyete bozukluğu ve uyku bozukluğunun tedavi yanıtına etkisi gösterilmiştir. Çalışmamıza ek olarak bu faktörlere yönelik tedavi sonrası hastaların tekrar değerlendirildiği daha fazla katılımcı ile yapılacak ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Nöropatik ağrı, Depresyon, Anksiyete, Uyku bozukluğu

ABSTRACT

Investigation of Chemotherapy-Related Neuropathic Pain Treatment Response with Depression, Anxiety and Sleep Disorder

Introduction and purpose: Chemotherapy-associated peripheral neuropathy is an important and frequently observed side effect of chemotherapy, that is used for cancer treatment. Neuropathic pain is a type of pain that occurs as a result of a lesion or disease that directly affects the somatosensory system. It progresses with symptoms such as tingling, numbness, loss of sensation, pins and needles, burning sensation in various parts of the body, hypersensitivity to painful stimulus. Mental disorders and sleep disorders are frequently observed in cancer patients, and the presence of these factors may increase the feeling of neuropathic pain. In this study we aimed to examine the effects of depression, anxiety and sleep disorders, that are possible causes that may cause failure in treatment in patients diagnosed with CIPN.

Material and method: Our study was carried out with 45 volunteer participants who were diagnosed with CIPN in the Neurology Polyclinic of Çanakkale 18 Mart University Faculty of Medicine. The LANSS pain scale was applied to the participants diagnosed with CIPN to evaluate the severity of pain. After gabapentin and pregabalin treatments that applied to the participants; reached the effective dose, in addition to applying the LANSS pain scale second time, Beck depression scale, Beck anxiety scale, and Pittsburgh sleep scale were applied to the participants in the control examinations.

Results: Severity of depression increased treatment unresponsiveness and the relationship between increase in depression degree and severity of neuropathic pain after treatment was significant. Severe anxiety had less response to treatment than those with mild anxiety. There was a correlation between the increase in anxiety severity and the severity of neuropathic pain. The treatment unresponsiveness of patients with sleep disorders is found to be higher. There was a significant correlation between the presence of sleep disturbance and severity of neuropathic pain.

Conclusion: In our study, among the factors that may cause failure in CIPN treatment such as depression, anxiety disorder and sleep disorders effects on treatment response were shown. In addition to our study, there is a need for additional studies with more participants in which patients are re-evaluated after treatment for these factors.

Keywords: Neuropathic pain, Depression, Anxiety, Sleep Disorder

1. Giriş ve Amaç

Kanser, vücuttaki hücrelerin normal dışı özellikler kazanıp, hızlıca bölünüp çoğalarak vücudun diğer organ ya da sistemlere yayılması olarak tanımlanır. Günümüzde artan nüfus, artan ortalama yaşam süresi, çevresel toksinler ve çevre kirliliğine maruziyette artış, tanı koyma yöntemlerinde artış ve tanı konulacak merkezlere ulaşmada kolaylaşma gibi faktörlerin etkisiyle kanser teşhisi konulan hasta sayısı giderek artmaktadır. Kanser hastalığının tanı ve tedavi süreci hastaların bedensel ve ruhsal süreçlerinde ciddi değişikliklere neden olan, uzun ve meşakkatli bir süreçtir (1).

Kanser hastalığı ve tedavisi sürecinde hastaların ruhsal durumunda ve uyku düzeninde etkilenme durumu sıkça gözlenmektedir. Hastalarda gelişen ruhsal durum ve uyku bozuklukları hastaların tedavi uyumunu ve hekimin hastasının takibini etkileyebilmektedir. Bu ruhsal bozukluklardan olan anksiyete, depresyon ve uyku bozuklukları kanser tedavisine bağlı gelişen kemoterapi ilişkili periferik nöropati (KİPN) varlığında kötüleşebilmekte, bu kötüleşme ise KİPN şiddetini etkileyebilmektedir (2).

Kanser tedavisinde sıklıkla kullanılan tedavi yöntemlerinden birisi de kemoterapötik ajanlardır. Kemoterapötik ajanların tümoral hücreleri öldürmelerinin yanı sıra birçok yan etki profilleri bulunmaktadır. Bu yan etkiler uygulanan ilaç çeşidine ve birlikte kullanılan ek ilaçlara, ilacın kullanım süresine ve miktarına bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. Bu yan etkilerden birisi de kemoterapi ilişkili periferik nöropatidir (KİPN). Kemoterapi alan hastaların %30-40'ı arasında gözlenen kemoterapi nedeniyle nöropatik ağrı tanısı; kemoterapi tedavisi başlanması sonrası başlayan, daha önce herhangi bir nedenle nöropatik ağrı tedavisi almayan hastalarda nöropatik ağrı tanı ve tedavi kriterlerinin karşılaması durumunda konulmaktadır. KİPN, hastaların tedaviye uyumsuzluğunu artırma, hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileme, verilecek tedavi süresini ve dozajını kısıtlama, iş gücü kaybını artırma ve hastaların ruhsal durumunu olumsuz etkileyebilmektedir (3,4).

Nöropati; "somatosensoriyel sistemi etkileyen bir hastalık veya lezyon sonucu ortaya çıkan ağrı" şeklinde tanımlanmaktadır. Nöropatik ağrı sıklığı toplumda %8 oranlarında bildirilmektedir (5). Ağrıyı ileten yollarda gelişen değişiklikler sonucu hastaların yanıcı, batıcı, zonklayıcı ve karıncalanma-uyuşma hissi şeklinde tarif ettiği anormal hisler belirir. Nöropatik ağrı yaşayan hastalarda bu şikayetlerine ek olarak depresyon, uyku bozukluğu ve anksiyete sık olarak rastlanmakta olup hastaların yaşam kalitesini ve tedaviye uyumunu önemli ölçüde etkileyebilmektedir (6).

Nöropatik ağrı tedavisinde kanıt düzeyine göre ayrılan birçok tedavi seçeneği mevcuttur. Bu seçenekler arasında kanıt düzeyi A grubu olarak belirtilen ajanlar arasında gabapentin ve pregabalin bulunmaktadır. Bu ajanlar voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının alfa 2-delta subünitine bağlanarak etki gösterirler. Eleminasyonları böbrekten atılım yoluyla olmaktadır. Nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan gabapentin için etkin doz 600 mg/gün, pregabalin için etkin doz 300 mg/gün olarak bildirilmektedir (7).

Nöropatik ağrı teşhisini koymada altın standart bir yöntem mevcut değildir. Tanı koymada öncelikle hastanın anamnezi alınır, diğer olası nedenler dışlanarak teşhise yönelir. Tanı

koyma sürecinde hekimin faydalanabileceği nöropatik ağrı ölçekleri bulunmaktadır ve bu sayede nöropatik ağrının derecesi hakkında da fikir elde edilebilir. LANSS (The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Sign) ağrı skalası bu ölçeklerden birisidir (8).

Nöropatik ağrının şiddetini etkileyebilen durumlar arasında uyku bozuklukları, depresyon ve anksiyete bozukluğu bildirilmiştir (2). Anksiyete, depresyon ve uyku bozuklukları teşhisinde multidisipliner yaklaşım izlenmeli ve ilgili branş hekimlerine hastalar yönlendirilmelidir. İlgili branş hekimleri tarafından hastanın tanı koyma ve hastalığının derecesini saptamada kullanabileceği ölçekler mevcuttur. Bu ölçekler arasında anksiyete bozukluğu açısından Beck anksiyete ölçeği, depresyon teşhisi açısından Beck depresyon ölçeği ve uyku bozukluğu açısından Pittsburgh uyku skalası bulunmaktadır.

Polikliniğimize başvuran kemoterapi sonrası periferik nöropati teşhisi konulan hastalarımızda, ilaçların etkin dozuna çıkılması sonrası bir kısım hastamızda fayda gördüğü gözlenirken bir kısım hastamızda ise yeterli fayda göremedikleri gözlenmiştir. Doz artırımını hastalarımız için ek maliyet artışı ve ilaca bağlı yan etki riski artışını beraberinde getirmektedir.

Biz bu çalışmamızda etkin dozda pregabalin veya gabapentin tedavisi uygulanması sonrası hastaların nöropati şikayetinde gelişen değişimi LANSS ağrı skalası ile ölçmeyi ve hastalarda gelişen yanıtızlık durumlarına neden olabilecek olası ek nedenlerden olan uyku bozukluğu, anksiyete bozukluğu ve depresyon bozukluklarını sırasıyla Pittsburgh uyku skalası, Beck anksiyete ölçeği ve Beck depresyon ölçeği kullanarak tespit etmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 KANSER

2.1.1 Kanser Tanımı

Kanser; vücudun herhangi bir organ ya da dokusunda başlayabilen, anormal hücrelerin kontrolsüz bir şekilde büyümesi ile oluşan, bu anormal hücrelerin kendi olağan sınırlarının dışına çıkıp komşu doku ve diğer organlara yayılmasıyla ortaya çıkan geniş bir hastalık grubu olarak tanımlanmaktadır. Neoplazm ve malign tümör kanser anlamında kullanılan diğer adlandırmalardır (9).

Kanser isimlendirmesi, anormal hücrelerin köken aldığı organ ya da dokuya göre yapılmaktadır (Ör. Akciğer, deri vb.). Kanser belirtileri, bulguları ve hastalık süreci kanser türüne ve yayılım özelliklerine göre değişiklik gösterir (10).

2.1.2 Kanser Tedavisi

Kanser tedavisinin önde gelen amacı, kanseri ortadan kaldırmaktır. Öncelikli hedefe ulaşılmaz ise, yaşam süresini uzatmak, yaşam kalitesini artırmak ya da semptomların iyileştirilmesi hedeflenir. Kanser türü, evresi, öngörücü faktörleri, hastanın performans durumlarına göre tedavi planı belirlenir. Kanser tedavileri lokal ve sistemik olmak üzere iki temel gruba ayrılır. Lokal tedaviler; cerrahi, radyoterapi, radyofrekans ve kriyocerrahi içeren ablatif yaklaşımlardır. Sistemik tedaviler ise kemoterapi, hormon tedavisi, hedefe yönelik moleküler tedavi, immünoterapi tedavilerini içerir (11).

2.1.3 Kemoterapi

Kemoterapi kelimesi ilk olarak enfeksiyon etkenlerine karşı ilaç araştırmaları yapmış olan Alman kimyager Paul Erlich tarafından kullanılmıştır (12). Dr. Lindskog tarafından yayımlanan makalede lenfoma tedavisinde kullanılan nitrojen mustard derivelerinin başarısı kanser tedavisi amaçlı kemoterapötiklerin kullanımının başlamasında önemli rol oynamıştır (13). Aktinomisin-D keşfi sonrasında antrasiklinler, kromomisin, mitomisin ve bleomisin gibi anti-tümör antikörlerin ortaya çıkış süreci başlamıştır (14). Farber ve ark. tarafından çocukluk çağı lösemisi tedavisinde metotreksat gibi antifolat üzerinden etkili olan antimetabolit grubu kemoterapötiklerin başarısı gösterilmiştir (15). Metotreksatların başarısı ardından kanser kemoterapisine artan araştırmalar sonrası 6-merkaptopurin, 5-flurourasil gibi yeni tedavi ajanlarının ortaya çıkmasının yolu açılmıştır (16). Dr. Nowell ve ark. tarafından lösemilerde kromozomal translokasyon ilişkisinin araştırılması ile birlikte ilk moleküler hedef tedavisi olan imatinib tedavisinin gelişim süreci başlamıştır (17). Charles Huggins tarafından başlatılan hormon odaklı tedavi araştırmaları sonrasında tamoksifen ve anastrozol gibi hormonal terapi ajanları ortaya çıkmıştır. Günümüzde başta moleküler etkili tedavi ajanları olmak üzere çok sayıda kemoterapi ajanı araştırması sürmektedir (18).

Klinikte primer (birincil) kemoterapi, adjuvan kemoterapi ve neoadjuvan kemoterapi olmak üzere üç farklı uygulama vardır. Birincil kemoterapi lösemiler gibi klasik anlamda metastaz olmayan hematolojik kanser türlerinin tedavisinde uygulanır. Adjuvan kemoterapi, destekleyici ve yardımcı tedavidir. Primer kanser odağının cerrahi yöntemlerle çıkarılması veya radyoterapiden sonra oluşabilecek olası nükslerin önlenmesi amacıyla uygulanan kemoterapi yöntemidir. Neoadjuvan kemoterapi ise primer tedavinin başarı oranını artırmak amacıyla primer tedaviden önce uygulanan kemoterapi uygulamasıdır (19,20).

Kemoterapi tedavisinde temel amaç tümör hücrelerinin çoğalmasını ve proliferasyonunu inhibe ederek bu hücrelerin komşu dokulara invazyonunu ve metastazını önlemektir. Bu amaç çerçevesinde kemoterapi ajanları etki mekanizmalarına göre şu şekilde gruplanmaktadır (21):

1. Alkalın ajanlar (nitrojen mustard, mekloretoamin, klorambusil, siklofosfamid):

Anstabil alkil yapıları sayesinde protein ve nükleik asitlerin nükleofilik merkezleriyle etkileşirler

2. Antimetabolitler (metotreksat, 6-merkaptopurin, 5-fluorourasil, sitozin arabinozid, gemitabin, kapesitabin, pemetreksat): DNA ve RNA sentez yollarında çeşitli hücresel yolları bozarak etki gösterirler

3. Mitotik inhibisyon (vinblastin ,vinkristin, paklitaksel): Bu ajanlar, hücre içinde mitotik bölünmeyi sağlayan iplikçiklerin yapısındaki tübülün proteininin polimerizasyonunu etkileyip mitoz bölünmeyi durdurarak etki gösterirler

4. Antibiyotikler (Aktinomisin-D, bleomisin, mitomisin, etoposid, doksorubisin): Antitümoral etkide antibiyotik olan bu ajanlarda etki, iki şekilde ortaya çıkar: İlki DNA'ya interkalasyonla bağlanmak ve DNA sentezinin bu yolla inhibisyonu; ikincisi ise , topoizomerez I ve II enzimlerinin inhibisyonu yoludur

5. Enzimler: Asparaginaz

6. DNA sentez inhibitörleri: Hidroksiüre, sisplatin, karboplatin

7. Proteozom inhibitörleri: Bortezomib

8. Sinyal iletim yolağı inhibitörleri: imatinib, dasatinib, sorafenib, erlotinib

9. Hormonlar ve hormon antagonistleri: Tamoksifen, abirateron

10. DNA onarım mekanizması inhibitörleri: PARP inhibitörleri

11. Diğerleri: Trastuzumab, bevacizumab, rituksimab, setuksimab

2.1.4 Kemoterapiye bağlı gözlenen yan etkiler

Kemoterapötik ajanların hücre çoğalma ve proliferasyonuna karşı olan etkileri, sağlıklı hücrelere de benzer etkiler göstermesi nedeniyle hücrel hasara bağlı yan etkilerin oluşmasına neden olmaktadır (22).

Kemoterapiye bağlı en sık gözlenen yan etkiler: anemi, iştah kaybı, kabızlık, ishal, bulantı, kusma, trombositopeni, infertilite, baş dönmesi, ödem, sağ dökülmesi, nöropati, uyku problemleri, enfeksiyon, unutkanlık, üriner sistem problemleri, cilt ve tırnak değişiklikleri olarak sayılabilir (23).

Bu yan etkilerin önlenmesinde doz azaltımı denenen yöntemlerden birisi olup, beraberinde elde edilen etkinin azaltılmasına da neden olmaktadır (24).

Yan etkilere yönelik yapılan çalışmalar çoğunlukla klinik denemelerden elde edilmektedir. Yan etkilere yönelik yapılan bu çalışmalarda yan etki açısından risk altındaki grupların dışlanması, daha güvenli izlem koşullarının elde edilebilmesi ve klinisyenin yan etki aktarmada hastanın aktarımı ile oluşabilecek uyumsuzluklar rutin pratikte gözlenen yan etkiler ile çalışma sonuçları arasında uyumsuzluk oluşmasına neden olabilmektedir (25-28).

2.1.5 Malignite ilişkili periferel nöropatiler

Kansere bağlı ağrılı ya da ağrısız nöropati tümörün kendisine bağlı, tedavi nedenli veya immünolojik nedenli olabilir. En sık görülen kanser ilişkili nöropati nedeni sinirin tümör tarafından basıya uğraması ya da infiltrate olmasından kaynaklanır. Cerrahiye bağlı, kemoterapiye bağlı ve radyoterapiye bağlı nöropati gelişebilir (29).

Kanser hastalarında subakut sensoriyel nöropati sık bildirilen paraneoplastik tablolardan birisidir. Vakaların %70-80 kadarı küçük hücreli akciğer kanseri nedenli olup diğer nedenler arasında meme kanseri, over kanseri, Hodgkin lenfoma ve sarkomlar bulunmaktadır. Subakut sensoriyel nöropati saptanan hastalarda, en sık yakınma olarak ağrı ve parestezi bildirilmiştir. His kaybı yüzde, göğüs bölgesinde ve karın bölgesinde görülebilmektedir. Ataksi ile sonuçlanan derin tendon refleksi kaybı oluşabilir. Nöropatinin başlangıcı sıklıkla kanser teşhisinde önce olup, tedavisinde öncelikli hedef altta yatan kanser nedenini bulup nedene yönelik tedavinin uygulanmasıdır.

Lenfoma ilişkili nöropati daha nadir olarak bildirilmek ile birlikte çeşitli tipleri mevcuttur. Tablonun oluşumundan miyelin ilişkili glikoprotein ıg-M sorumludur. Miyelin ilişkili glikoprotein ıg-M'in miyelinizasyon sürecinde ve miyelinin sinir hücresi ile etkileşiminde görevi bulunmaktadır. Hodgkin's lenfoma hastalığı seyrinde demiyelinizan polinöropati tablosu daha sık olarak bildirilmektedir (30).

Multiple myelom hastalığında oluşun amiloid birikimlerine bağlı sıkça polinöropati gelişmesinin yanı sıra hastalığın tedavisinde kullanılan bortezomib nöropatinin ağrılığını artırabilmektedir (31).

2.1.6 Kemoterapi nedeniyle oluşan nöropati

Kemoterapiyle indüklenen periferik nöropati (KİPN), nörotoksik kemoterapötik ajanların uygulanması sonrası gerçekleşen nöropati tablosudur. KİPN gelişimi ile en sık ilişkili olan kemoterapötik ajanlar; taksanlar, platin bileşenleri, vinka alkaloidleri, talidomid ve bortezomib olarak bildirilmektedir. Siklofosfamid ve metotreksat kullanımında ise daha az sıklıkta nöropati tablosu bildirilmiştir. KİPN, kanser hastalarında sık gözlenen ve doz kısıtlayıcı bir yan etki olarak bildirilmektedir (32,33).

Platin analogları, vinka alkaloidleri, ifosfamid, taksanlar ve metotreksat ile tedavi edilen hastalarda KİPN'nin daha sık görüldüğü bildirilmiştir. KİPN, hastaların %30-40'ında görüldüğü izlenmiştir ve şiddeti hastadan hastaya değişmekle birlikte yaşam kalitesinde bozulmaya yol açmaktadır (34).

Kemoterapi uygulaması sonrası gelişen nöropati, günlük pratikte klinik çalışmalara göre daha sık olarak rastlanabilmektedir. Bunun nedeni olarak klinik çalışmalara genel olarak daha genç hasta popülasyonunun alınması, eşlikçi durumların dışlanması ve ek bir hastalık varlığında çalışmaya dahil edilmemesi gösterilmektedir (25).

Kemoterapi kaynaklı nöropatide motor ve duysal lifler tutulabilir. Motor nöropatiye bağlı olarak hastalarda ekstremitelerde güçsüzlükleri gözlenirken, duysal nöropati nedeniyle hastada başta eldiven çorap tarzı duyu kusuru olmak üzere çeşitli hissel belirtiler gözlenir (32,33).

Kemoterapi tedavisi alan hastaların üçte birinde kemoterapi ilişkili periferik nöropati geliştiği, bunlar arasındaki üçte birinin ise sinir hasarının kalıcı olduğu bildirilmiştir (34).

Orta ve ağır KİPN yaşayan hastaların yaşam kalitesinde azalma, kronik rahatsızlık ve genel yaşam aktivitelerinde bozulma bildirilmiştir. Ayrıca hastada KİPN gelişmesi halinde hastanın kemoterapi ilaçlarının dozunun yeniden düzenlenmesi ve hatta ilaç tedavisinin sonlanması gerekebilmektedir (36). Bu durumda hastalarda mevcut kanser hastalığının ilerleme endişesi yaratmakta ve hastanın psikolojik yükünü artırabilmektedir (37).

Uygulanan nörotoksik ajan, kümülatif doz uygulaması, doz yoğunluğu, tedavi süresi ve bir başka nörotoksik etkili kemoterapi ajanının beraber uygulanıyor olması nöropati riskini artıran faktörlerdir (35). Nöropati riskini artıran hastaya bağlı faktörler arasında ise; hastanın yaşı, kronik alkolizm ve nöropatiye yatkınlık yaratacak eş durumlar (vitamin B12 eksikliği, diabetes mellitus, tiroid hormon bozuklukları) yer almaktadırlar (38). Bu bahsedilen durumların varlığında hastaya seçilecek kemoterapi ajanının nörotoksik yan etkilerinin daha az olmasına dikkat edilmelidir (39).

Tablo-1: Kemoterapi ilişkili periferik nöropatiye yol açan ajanlar ve semptomları (40)

İlaç	Dokunma, ısı ve ağrı hissiyatında kayıp	Vibrasyon, derin duyu kaybı ve ataksi	Nöropatik ağrı	Motor kayıp	Otonom bozukluk
Sisplatin	++	+++	++	-	+
Karboplatin	+	++	-	-	-/+
Oksaliplatin	++	+++	+	-	-/+
Paklitaksel	++	++	+	++	-/+
Dosetaksel	++	+	+	+	-/+
Vinkristin	++	+	++	++	+++
Bortezomib	+++	+	+++	+	-/+
Talidomid	++	+	+	+	-

2.1.7 Kemoterapi nedenli nöropati oluşumuna neden olan mekanizmalar

Periferik sinir sistemi, antikanser ilaçların toksik etkilerine yaygın olarak maruz kalmaktadır ve bu etkiler çoğunlukla dorsal ganglion sinirlerine ve periferik sinirlere hasar vermektedir. Kemoterapi ajanlarının sinirlere olan yan etkisi, antikanser etkilerinin yanı sıra birçok farklı özgün mekanizmalar üzerinden gelişebilmektedir. Altta yatan patolojik mekanizmalara dair çalışmalar çoğunlukla hayvan modellerine dayanmakta olup nadiren insan çalışmaları yapılmıştır (41).

İnflamasyon temelli, sinir travması temelli ve kemoterapi uygulaması ile oluşturulan hayvan modellerinde nöropatik ağrı mekanizmaları çalışılmıştır. Bu modellerde hücre içinde mitokondriyal yapı ve fonksiyon bozukluğunun periferik duysal sinir lifleri üzerinden nöropati oluşturduğu gösterilmiştir. Bu teoriye dayanarak uygulanan mitokondriyal fonksiyon artırıcı ajanlar ile nöropatide gerileme olması bu hipotezi desteklemektedir (42).

Sisplatin ve oksaliplatin üzerine yapılan çalışmalarda toksisite ağırlıklı olarak primer sensoryal nöronun dorsal kök gangliyon nöronlarının aksonları veya sinir gövdesi üzerinden etki gösterdiği bulunmuştur (43).

Vinka alkaloidleri ve taksanlar anti-mikrotübül ajanlar kategorisinden olup, aksonal mikrotübüle de yüksek ilgi göstermesi üzerinden nörotoksik etkinin oluştuğu düşünülmektedir. Bu etkinin oluşumunda ilaçların mitokondriyal enerji yollarında bozulma yaratarak, hücrenin enerji metabolizmasında bozukluk oluşturması sonucu sodyum-

potasyum pompasında işlev kaybı ile birlikte nöron hücre gövdesinde hasar geliştirmeleri sorumlu tutulmuştur.

Ratlarda yüksek dozda paklitaksel uygulanmasının motor sinir hücrelerinin yanı sıra duyuşsal hücre kaybına yol açtığı, fakat sıcak intoleransına etkisiz olduğu gösterilmiştir. Paklitaksel, vinkristin ve oksaliplatin uygulaması ile yapılan rat modellerinde, A ve C liflerinin her ikisinde de yüksek miktarda spontan deşarjlar görülmüştür. Önceki çalışmalarda yine paklitakselin mikrotübül bağlantı dinamiğini bozarak nöronal hasara yol açtığı bildirilmiştir. Paklitaksel, vinkristin ve oksaliplatin uygulaması sonrası mitokondriyal metabolizma yolaklarında bozulmalar neticesinde sinir hücre gövdesinde şişme ve intraepidermal duyuşsal liflerde parsiyel dejenerasyon lehine bulgular izlenmiştir (44).

Oksaliplatin üzerine yapılan modellerde, duyuşsal nöronun voltaj kapılı sodyum-kalsiyum kinetiğini etkilediği buna bağlı olarak da duyuşsal aşırı uyarılabilirliğe yol açtığı gözlenmiştir. Oksiplatin ile indüklenen akut nöropati gelişiminde gözlenen soğuk ve mekanik hiperaljezi tablosundan, primer afferent nöronda bulunan TRPM8 ve TRPA1 reseptörlerinin hassasiyetinde artışın yol açtığı düşünölmektedir (45,46).

Tablo-2: Kemoterapi ajanlarının sinir hücrelerine etkisi

Kemoterapi ajanı	Etkilenen yapı
Platinler ve Paklitaksel	İyon kanalı
Taksanlar, Vinkristin ve Bortezomib	Mikrotübül
Taksanlar, Vinkristin ve Bortezomib	Miyelin kılıf
Taksanlar, Vinka alkaloidleri, Bortezomib, Platinler	Mitokondri
Taksanlar, Vinkristin ve Bortezomib	Sinir lifleri
Paklitaksel	Satellit hücreleri
Taksanlar, Vinka alkaloidleri, Bortezomib, Platinler, Paklitaksel	Dorsal kök ganglionu

2.1.8 Kemoterapi nedenli nöropati oluşumunu önleyici yaklaşımlar

KİPN gelişimi ile birlikte ortaya çıkan nöronal hasarın iyileşmesinin uzun zaman alması ve kalıcı olabilmesi nedeniyle nöropatinin gelişmeden önce durdurulması ideal bir yaklaşım olmakla birlikte bu konuda kesin etkili bir farmakolojik ajan bulunmamaktadır (33,34).

Güncel deneme aşamasında olan koruyucu ajanlar temel olarak kemoterapi ajanlarının sinir sistemine direk toksik etkisi ve metabolik bozukluğa sekonder gelişen indirekt toksik etkisi üzerinden yürütölmektedir (47).

Amifostin: Amifostinin etkisinin, platin içeriklerinin ve alkaline edici ajanların toksik metabolitlerine bağlanarak normal dokuyu koruduğu varsayılmaktadır. Sisplatin ve paklitaksel üzerinden yapılan 2 farklı randomize kontrollü çalışmada amifostinin kemoterapinin toksik etkisini azalttığı bildirilmiştir (48,49). Fakat daha sonrasında yapılan başka çalışmalarda etkisinin yetersiz olduğu ve ciddi kardiyovasküler, nörolojik ve dermatolojik yan etkiler bildirilmesi nedeniyle kullanımı kısıtlanmıştır (50-52).

Glutasyon: Glutasyon; glutamil, sistenil ve glisinden oluşan tripeptit yapılı molekül olup ağır metallere karşı yüksek ilgi gösterir. Glutasyonun, platin bazlı kemoterapi ajanlarının dorsal kök ganglionunda birikmesiyle oluşan toksisiteyi azaltabileceği düşünülmüş ve hayvan deneyi modellerinde bu etki gösterilmiştir.

Yapılan iki klinik çalışmada glutasyonun, sisplatin nedenli nöropati oluşumunu önlediği ve kemoterapinin etkisini azalttığı bildirilmiştir (53). Oksaliplatin üzerinden yapılan bir başka klinik çalışmada ise glutasyonun, oksaliplatin ile oluşan nöropatinin önlenmesinde anlamlı sonuca ulaşamamıştır (54). Glutasyon öncülü olan N-Asetilsistein ile yapılan bir klinik çalışmada ise oksiplatin ve flurourasil tedavisi almakta olan hastalarda oluşabilecek nöropati gelişiminin anlamlı düzeyde önlediği bildirilmiştir (55). Klinik çalışmalarda glutasyonun nöropati gelişimini önleyici etkisi gösterilmekle birlikte metanaliz incelemesinde bu çalışmaların sınırlı hasta popülasyonu ile yapılmış olması, farklı kanser türlerinde farklı dozajların uygulanması, istatistiksel yetersizlikler ve uzun süreli takiplerde yetersizlikler nedeniyle etkisi kesin anlamlı olarak kabul edilmemektedir (56).

Glutamin: Hüresel enerji ve azot döngüsünde rol oynayan glutaminin nöroprotektif etkisi olabileceği öne sürülmüştür.

Paklitaksel ile tedavi alan kanser hastaları üzerine yapılan iki adet klinik çalışmada glutaminin nöropati gelişimini önleyici etkisi bildirilmiştir olup, bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılması gerekliliği vurgulanmıştır (57).

Vitamin E: E vitamininin antioksidan etki üzerinden, kemoterapi nedenli nöropatinin önlenmesinde etkili olabileceği düşünülmüştür. Bu konuda yapılan geniş kapsamlı faz-3 çalışmanın sonucunda anlamlı sonuca ulaşamamıştır (58).

Eritropoetin: Anemi tedavisinde kullanılan bir sitokinerjik ajan olan eritropetin, nöroprotektif ve nörotrofik etkisi çalışmalarda gösterilmiştir.

Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada, eritropoetin sisplatin ve dokataksel ile oluşan nöropati tablosunun gelişimini önlediği ve aktif miyelinizasyona katkıda bulunduğu gösterilmiştir (59). Eritropoetin yan etki-güvenlik profili ve bu konuda yetersiz çalışmanın olması nöropati gelişimini önlemede kullanımını kısıtlamaktadır (60).

Kalsiyum ve magnezyum infüzyonu: Kalsiyum glukonat ve magnezyum sülfat uygulanmasının hücre dışı kalsiyum konsantrasyonunu artırarak oksaliplatine maruz kalan nöronlarda oluşabilecek nöronal aşırı uyarılabilirliği azaltabileceği öne sürülmüştür (61).

Devam etmekte olan faz-3 aşamasındaki bir çalışmada kalsiyum glukonat ve magnezyum sülfat profilaksisi uygulamasının oksaliplatin ile tetiklenen nöropatinin önlenmesinde etkili olduğu yönünde sonuçlar elde edilmiş olup, çalışmanın yan etki profili araştırılması ve hasta toplama süreci devam etmektedir (62).

Serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri: Serotonin ve noradrenalin, nöropatik ağrının önlenmesinde etkili olan nörotransmitterlerdir. Preklinik modelde bir serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörü (SNRI) olan venlafaksin oksidatif stresi önleyici etkisi olabileceği gösterilmiştir ve buna bağlı olarak kemoterapi nedenli nöropatinin gelişimini önleyebileceği hipotezinde bulunulmuştur (63).

Venlafaksin ile yapılan oksaliplatin nedenli nöropati gelişiminin önlenmesine yönelik klinik çalışmada elde edilen sonuçlar anlamlı olarak bildirilmiş olup hasta sayısı yetersizliği, çok merkezli olmaması ve diğer çalışma sonuçları ile uyumsuzluğu gibi nedenlerden dolayı bu ajanın nöropati gelişiminin önlenmesinde kesin etkisi ortaya konulamamıştır (64).

Nörosteroidler: Progesteron metaboliti olan allopregnanolon nöroprotektif, nörojenik ve analjezik etkileri gösterilmiştir. Bu etkilerinden genel olarak GABA reseptörü ve kalsiyum kanalına olan etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Ratlar üzerine yapılan allopregnanolon çalışmasında, vinkristin uygulanmasına sekonder oluşan sinir ileti yavaşlaması ve ağrı sinyal yollarında oluşan değişimi önlediği gösterilmiştir. Henüz sonuçlanmış olan insan çalışma modeli bulunmamakta olup, bu ajanın hormon bazlı kemoterapi tedavisi alan kişilerde kullanımının kısıtlılık yaratacağı bildirilmiştir (65).

Karbamazepin\Okskarbazepin: Karbamazepin ve okskarbazepin, voltaj kapılı sodyum kanalları üzerinden etki gösteren antiepileptik ajanlardır.

Bu ajanların nöropatik ağrı tedavisinde etkili olmaları ve etki mekanizması göz önünde bulundurularak yapılan klinik çalışmalarda anlamlı ve anlamsız sonuçlar bildirilmiş olmakla birlikte yeterli sayıda ve daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (66,67).

2.1.9 Kemoterapi nedenli nöropati oluşumunu etkileyen faktörler

Genetik: KİPN tablosunun oluşumundan sorumlu tutulabilecek birçok gen çalışması yapılmış olmakla birlikte belirlenebilen kesin anlamlı tek nükleotid polimorfizmi saptanmamıştır (68). Çalışmalarda belirlenebilen gen polimorfizmleri arasında voltaj kapılı sodyum kanal proteini, schwann hücresi fonksiyon ilişkili protein, kollajen yüzey reseptör proteini, apoprotein reseptör proteini ve piruvat metabolizma düzenleyici proteinini düzenleyici genler bulunmaktadır (69).

Metabolik: Diabetes mellitus, renal fonksiyon bozuklukları, bağ dokusu hastalıkları, vitamin eksiklikleri, tiroid fonksiyonu bozuklukları

Enfeksiyöz: HIV virus, Hepatit-B, Hepatit-C, Poliomyelit

İlaç yan etkileri: Siklosporin, simetidin, vankomisin

Bireysel ve çevresel faktörler: Yaş, sigara kullanımı, alkol kullanımı, beslenme düzeni alışkanlıkları, cinsiyet, spor yapma alışkanlıkları (70).

2.1.10 Kemoterapi nedenli nöropati tedavisi

KİPN gelişimini tespit eden klinisyen hastanın nöropatisinin şiddetini değerlendirmeli, hastanın kemoterapisini uygulayan hekimi tedavinin devamı, doz azaltımı, nörotoksik etkisi daha az olan kemoterapötik ilaç seçimi gereksinimi açısından bilgilendirmelidir (71).

Hastanın nöropatisini artırabilecek ek nedenler açısından değerlendirildikten sonra hastaya antikönvülsan gruptan (gabapentin, pregabalin) veya NA ve 5-HT reseptörlerine kombine etkili ajanlardan (duloksetin) hastaya uygun olanını, hasta ile iş birliği yaparak başlanması önerilir.

Farmakolojik tedavilere ek olarak beslenme desteği, akupunktur, krioterapi, düzenli egzersiz programı, infrared ışık terapisi, elektrik stimülasyon tedavileri, biorezonans yöntemi, ozon terapisi, masaj terapisi gibi kesin etkinliği kanıtlanmış olmamakla birlikte devam eden çalışmalarda etkili olabileceği öne sürülen alternatif yöntemler hakkında hastalar bilgilendirilmelidir (72).

2.2 Nöropatik Ağrı

2.2.1 Nöropatik ağrı tanımı

Ağrı; uluslararası ağrı çalışma grubu tarafından dokuda direkt veya dolaylı olarak oluşan hasara bağlı olarak duyuşsal ve duygusal yönden huzursuzluk durumu olarak tanımlanmış olup, sık hastane başvurusu nedenlerinden birisidir. Temel olarak direkt sinir hasarı olup olmamasına göre nosiseptif ve nöropatik ağrı olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır (73)

Nöropatik ağrı somatosensoryel sistemi doğrudan etkileyen bir lezyon veya hastalık sonucu ortaya çıkan ağrıdır ve klinik pratikte sık olarak karşılaşılan ağrı tiplerinden bir tanesidir (74). Nöropatik ağrı sıklığı toplumda %7 civarında bildirilmiştir (75).

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP) nöropatik ağrı için sinir sistemindeki bir lezyon ya da fonksiyon bozukluğu sonucunda oluşan ağrı olarak tanımlamaktadır (76). Ağrının yeri ve niteliği hastalar tarafından tam olarak ifade edilemediğinden dolayı nöropatik ağrı olmayan ağrıların da bu şekilde tanımlanıyor olması Treede ve arkadaşları tarafından gözlemlenmiş olup 2008 yılında nöropatik ağrı tanımının sınırlandırılması gereğini ileri sürerek yeni tanım önermişlerdir. Yeni önerilen tanıma göre nöropatik ağrı tanımı; somatosensoryel ve spinotalamikokortikal sistem lezyonu ya da hastalığından kaynaklanan bir ağrıdır (77).

Tablo-3: IASP tarafından tanımlanan ağrı terimleri (78)

Ağrı	Belirgin ya da muhtemel doku hasarına bağlı oluşan hoş olmayan his ya da duygu
Allodini	Ağrılı olmayan uyarana karşı ağrı hissi oluşması
Santral ağrı	Primer olarak santral sinir sistemi kaynaklı lezyon ya da bozukluğun neden olduğu ağrı
Dizestezi	Kendiliğinden ya da uyarı ile ortaya çıkan anormal duyu
Hiperalezi	Ağrılı bir uyarana karşı artmış yanıt
Hiperestezi	Özel duyular haricinde herhangi bir uyarana karşı duyarlılıkta artma
Hiperpati	Tekrarlayan uyarılara karşı eşiğin düşerek yanıtın artması
Nöralji	Sinir dağılım alanındaki ağrı
Kozalji	Travmatik sinir hasarı sonrası ortaya çıkan allodini, hiperpati ve yanma şeklinde hissedilen süreğen ağrı sendromu
Nöropatik ağrı	Nöropatik ağrı somatosensoryel sistemi doğrudan etkileyen bir lezyon veya hastalık sonucu ortaya çıkan ağrı
Ağrılı uyarın	Normal dokuya zarar veren uyarın
Nöropati	Sinirde oluşan patolojik değişiklik ya da rahatsızlık
Nosiseptör	Zararlı uyarınları algılamayı sağlayan reseptör

2.2.2 Nöropatik ağrı oluşum mekanizmaları

Nöropatik ağrı hasarın periferik veya merkezi sinirlerde olmasına göre periferal nöropati ve santral nöropati olarak 2 ana gruba ayrılır (79).

2.2.2.1 Nöropatik ağrıda periferik mekanizmalar

Periferik sensitizasyon: Periferik sinir yaralanması sonrası lezyon bölgesinde, hasarlı nöronlardan salgılanan P maddesi ile başta C lifleri olmak üzere uyarılma eşiği düşer. Yüksek şiddette ağırlı stimülasyonla uyarılabilen nosiseptörler sensitize olarak düşük şiddette ağırlı uyarılarını iletmeye başlarlar, böylelikle mekanik ve termal uyarılara verilen yanıt artar. Bu şekilde P maddesi, serotonin, nitrik oksit, siklooksijenaz ve lipooksijenaz yolaklarındaki inflamatuvar mediatörler ile nosiseptörler uyarılır ve periferik sensitizasyon oluşur (80).

Aksonal ektojik deşarj: Sinir hasarı sonrası ortaya çıkan demiyelinizasyon nedeniyle sinir lifi boyunca ektojik uyarılar yayılmaya başlar. Bu ektojik deşarjlar hasar sonrası aylarca, yıllarca sürebilir. Ayrıca, aksonun zedelendiği yerde membran uyarılabilirliği düşer. Bu durum da ektojik deşarjların oluşmasını kolaylaştırır (81).

2.2.2.2 Nöropatik ağrıda santral mekanizmalar

Santral sensitizasyon: Primer nosiseptif afferent liflerin ektojik aktivitesinin bir sonucu olarak santral sensitizasyon süreci başlar. Periferik afferent liflerin devam eden deşarjı, spinal kord dorsal boynuz içinde nöropeptidlerin ve eksitatör aminoasitlerin serbest bırakılması sonucu ikinci derece nosiseptif nöronlarda postsinaptik değişiklikler oluşturur. Bu değişiklikler A beta ve A gama afferent liflerin eşik değerini düşürüp ikinci derece nosiseptif nöronları aktive ederek nöronal aşırı uyarılabilirliği sağlar. Bu mekanizma ile hafif fırça teması gibi zararsız dokusal uyarılar deride ağırlı halde hissedilir (82).

Mikroglialar ve astrositler gibi spinal kordun glial hücrelerinden salgılanan proinflamatuvar sitokinler ve kemokinlerin dorsal boynuz hücrelerindeki NMDA reseptör aktivitesini artırarak nöropatik ağrının santral sensitizasyonuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir (83).

Santral sinaptik reorganizasyon: Periferik sinir hasarı sonucu lamina III ve IV deki geniş çaplı sağlam miyelinli lifler lamina II'ye tomurcuklanır. Bu şekilde ağrısız uyarılar spinal korddan itibaren beyin ağrı merkezine iletilir. Spinal kord düzeyindeki bu reorganizasyondan C liflerinden salgılanan nöropeptidler sorumludur.

Disinhibisyon: Sinir yaralanması sonucu dorsal boynuz inhibitör ara nöronlarında ölüm ve spinal kord GABA konsantrasyonunda azalma meydana gelir ve bu durum segmenter ağrı bozukluğuna yol açar (84).

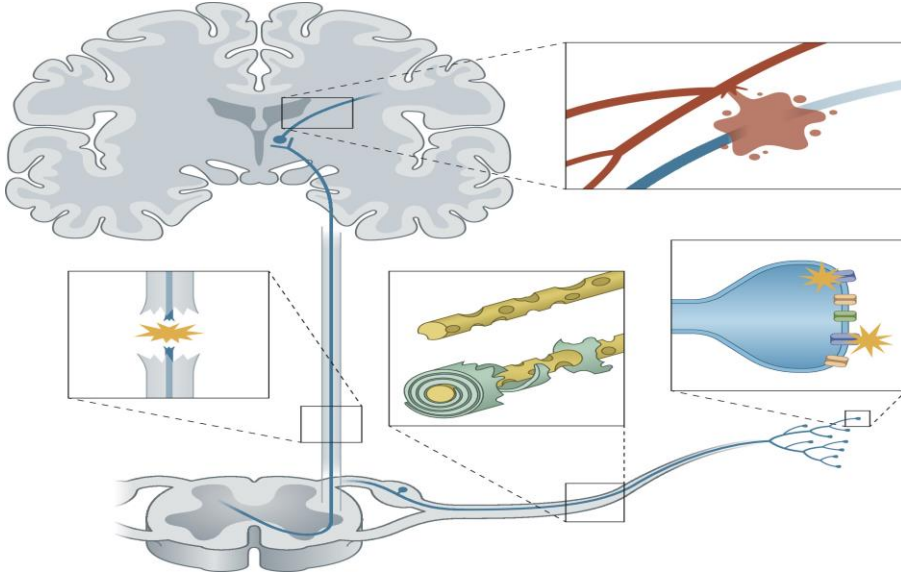
2.2.3 Nöropatik ağrı nedenleri

Nöropatik ağrının etyolojisini araştırmada hastadan ağrıya yönelik ayrıntılı ve dikkatli öykü almak ilk adımdır (85). Ayırıcı tanıları arasında seçim yapmada yakınmaların başlangıcından itibaren ileriye doğru değerlendirmek yardımcı olabilir. Hızla gelişen ve önemli oranda kas

zaafı bulunan bir polinöropati tablosunda, Guillain Barre sendromu gibi inflamatuvar bir nöropati durumu düşünülmesi gerekirken, aylar ve yıllar içinde belirginleşen başlıca duyuşsal bir nöropati varlığında farklı teşhislere yönelmek gerekecektir. Hastanın özgeçmişinde bilinen hastalıklar, kronik ilaç kullanımı ve toksik maddelere maruz kalma öyküsü tanı sürecinde bize yardımcı olabilir. Aile öyküsü ailesel nöropatiler açısından yol gösterici olabilir (86).

Tablo-4: Nöropatik ağrının santral ve periferik nedenleri (87)

Santral nedenler	Periferik nedenler
<ul style="list-style-type: none"> ● Spinal stenoza bağılı kompresif miyelopati ● Radyasyon sonrası miyelopati ● İskemi sonrası miyelopati ● HIV miyelopatisi ● Multiple Skleroza bağılı ağrı ● Siringomiyeli ● Travmatik medulla spinalis hasarı ağrısı ● Parkinson hastalığına bağılı ağrı ● İnme sonrası ağrı 	<ul style="list-style-type: none"> ● Alkolizme bağılı polinöropati ● Kemoterapiye bağılı polinöropati ● Akut ve kronik inflamatuvar demyelinizasyona bağılı poliradikülönöropati ● Kompleks bölgesel ağrı sendromu ● HIV enfeksiyonuna bağılı nöropati ● Tuzak nöropati ● İyatrojenik nöralji ● Postherpetik nevrалji ● Trigeminal nevrалji ● Sinir basısı veya tümör infiltrasyonu ● Toksik maruziyete bağılı nöropati ● Nutrisyonel yetmezliğe bağılı nöropati ● Radikülopati Ağrılı diyabetik nöropati ● Post Radyasyon pleksopatisi ● Ekstremitenin fantom ağrısı ● Post Travmatik nöralji



Şekil-1. Nöropatik ağrı oluşumuna neden olan lezyonların yerleşimleri (8)

2.2.4 Nöropatik ağrıda tanımlanan ifadeler

Nöropatik ağrının oluşumunda ve devamlılığında sorumlu patolojik değişiklikler nöropatik ağrıya özgü özellikler kazandırır. Nöropatik ağrı yaşayan hastaların başlıca tarif ettiği ağrı tanımlamaları (89):

Spontan Ağrı: Zonklayıcı, yanıcı, keskin karakterde ve bir uyaran olmadan oluşan ağrıdır.

Parestezi: İğnelenme, karıncalanma, uyuşukluk gibi öznel yakınmaların olduğu kendiliğinden veya bir uyaranla meydana gelen anormal, ağrılı olmayan duylardır. Paresteziye duyu kaybı eşlik edebilir.

Dizestezi: Sinir trasesi boyunca yanma hissi, daha önce ağrısız olan dokunma ve sıkımlar ile hissedilen ağrı, karıncalanma ve algılamada farklılık olmasıdır.

Hiperaleji: Normalde ağrılı olan bir uyarıya verilen artmış cevap olarak tanımlanabilir. Nedeni periferik reseptörlerin sensitizasyonudur. Lezyon bölgesine lokalizedir. Sekonder hiperaleji terimi ise santral sensitizasyon sonucu hiperalejinin aynı bölgede daha geniş alanlara yayılmasıdır.

Hiperpati: Bir çeşit hiperalejidir. Periferik ve santral deafferentasyon bulgusudur, nöropatik ağrıda sinir lifi kaybı varlığında görülür. Lezyon bölgesindeki deride ağrı uyarımı duysal eşiği artmıştır. Uyarının şiddeti bu eşiği geçince ortaya çıkar. Deriden gelen ani ve patlayıcı bir ağrı cevabıdır.

Allodini: Normal şartlarda ağrı oluşturmayan uyaranların ağrıya neden olabilmesidir. Oluşumunda başlıca santral sensitizasyon rol alır.

Hipoestezi: Özel duylar haricinde herhangi bir uyarana karşı duyarlılığın azalmasıdır.

TABLO-5: Nöropatik ağrı hisleri ve oluşum mekanizmaları (90)

Semptom	Mekanizma
Parestezi	Ektopik deşarj
Dizestezi	Ektopik deşarj, santral sensitizasyon
Hiperaleji	Periferik ve santral sensitizasyon
Elektrik çarpar gibi veya saplanıcı ağrı	Ektopik deşarj, inhibitör mekanizmaların kaybı
Hiperpati	Periferik ve santral sensitizasyon, inhibitör mekanizmaların kaybı
Allodini	A-beta liflerinin santral sensitizasyonu, A-beta liflerinin santral reorganizasyonu, inhibitör mekanizmaların kaybı
Sürekli yanıcı ağrı	Ektopik deşarj, periferik sensitizasyon, inhibitör mekanizmaların kaybı

2.2.5 Nöropatik ağrının klinik muayenesi

Nöropatik ağrı tanımlayan hastanın klinik muayenesinde, ağrı tarifleyen hastanın anamnezinde tarif etmiş olduğu somatosensoryel sistemdeki bir etkilenmenin doğrulanması veya yanlışlanması amaçlanır (91). Hastanın motor, otonom sinir sistemi ve duyuşal sisteme yönelik bulguları sorgulanır (92). Yatak başı muayene hastanın ağrısına neden olabilecek olası patofizyolojik süreçlerin değerlendirilmesi amaçlı yapılır. Muayenede hastaya dokunma, basınç, sıcaklık-soğukluk hissiyatı, vibrasyon ve ağrı hassasiyetine yönelik testler uygulanır (93). Duyu testlerine yönelik klinik muayenede; dokunmaya duyuşuna yönelik pamuk, iplik ya da fırça, mekanik uyarı için pinprick ve sıcak-soğuk ayrımı açısından sıcak ve ılık tüpler kullanılır. Sempatik sistem kaynaklı otonom bozuklukların değerlendirilmesi amaçlı cilt ısısı, ödem, ciltte renk değişikliği, terleme miktarı, deri kalınlığı ve tırnak değişiklikleri değerlendirilir (94).

Duyu muayenesi yüksek oranda subjektif olduğu için muayene esnasında hastanın bilinci açık, oryante ve koopere olmalı, hastaya işlemler basit bir şekilde anlatılmalı, hasta ile koopere olmaya çalışılmalıdır. Hastanın ağrı nedeniyle iletişim kurmasında güçlük yaşıyorsa ya da hasta yakın dönemli sedasyon almış ise muayene ertelenmelidir.

Hastaya muayene öncesinde yapılacak işlemler anlatılmalıdır. Muayene edilecek alanda normal olarak beklenen his tarif edilmelidir. Öncelikli olarak yakınmanın olmadığı taraf üzerinden hastanın his duyuşu değerlendirilir. Hastanın muayene sırasında gözleri kapatılarak uyarının tipini ve lokalizasyonunu belirtmesi istenir. Muayene sırasında bulgular iki taraflı ve proksimal-distal olarak belirli bir düzende yapılması önerilir. Değerlendirmede sıklıkla dermatomal ve periferik sinir dağılımları göz önünde bulundurularak ilerlenir (95).

Duyusal modaliteler primer ve sekonder (kortikal) olarak ele alınabilir. Primer modaliteler dokunma, basınç, ağrı, ısı, eklem pozisyonu ve vibrasyon duyularını içerir. Sekonder (kortikal) modaliteler iki nokta ayrımı, stereognozi, grafestezi ve taktil lokalizasyonları içerir. Sekonder duyu modaliteler genel olarak parietal loba özgüdür (91).

Yüzeyel duyu değerlendirmesinde ekstremiteler proksimal ve distal, sağ ve sol olarak birbiriyle karşılaştırılarak fırça ya da pamuk kullanılarak değerlendirilir. Daha ayrıntılı değerlendirme için Semmes-Weinstein filamanları, esteziyometre ya da Von Frey tüpleri kullanılabilir.

Ağrı duyusu değerlendirilmesinde hastanın ilgili bölgesindeki deri üzerine iğne dokundurulur.

Derin duyu ağrısının değerlendirilmesinde kas veya eklem doğrudan, yumuşak biçimde ağrı uygulanır.

Isı yanıtının değerlendirilmesinde sıcak ve soğuk tüpler kullanılır.

Pozisyon duyusu (Romberg test) değerlendirilmesinde hastanın gözleri kapalı şekilde dik pozisyonda durarak ellerini öne doğru uzatması istenir. Hastanın arkasında durularak olası düşmeden sakınılacak şekilde hastanın çevresine göre postürünü sürdürebilme yetisi değerlendirilir.

Vibrasyon duyusu değerlendirilmesinde 128 Hz diapozon kullanılır. Distal ve proksimal ekstremitelerde kemik çıkıntılar üzerine konulduktan sonra her iki taraflı latans süreleri karşılaştırılır.

Ağrı değerlendirilmesinde muayenede hiperaljezi farklı şekillerde değerlendirilebilir. Mekanik statik hiperaljezi cilde manuel basınç uygulayarak, mekanik punktata, pinprick hiperaljezi çengelli iğneyi cilde batırarak ya da Von Frey fırçası ile, soğuk hiperaljezi 20°C tüp ile, sıcak hiperaljezi 40°C tüp ile, mekanik derin somatik hiperaljezi kas ya da eklemlere elle hafif basınç uygulayarak yapılabilir. Allodini normalde ağrılı olmayan bir uyarının ağrı oluşturmalarıdır. Hiperaljeziye benzer şekilde, basınç, dinamik ve punktata allodini değerlendirilmesi yapılabilir (95, 96).

2.2.6 Nöropatik ağrının değerlendirme ölçekleri

LANSS (The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs) ve sLANSS (Self-administered Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs): LANSS ağrı skalası, nöropatik ağrının şiddetini ölçmede kullanılan toplam 7 soruyu içeren bir ölçektir. LANSS ağrı ölçeğinin Türkiye için geçerliliği gösterilmiştir (97). A bölümünü oluşturan toplam 5 sorudan oluşan kısım, hastanın son bir haftadır yaşamış olduğu şikayetlerine yönelik cevapladığı öznel sorulardan oluşmaktadır. B bölümü ise hastanın hekim tarafından yapılan muayenesi sırasında verdiği cevaplara istinaden doldurulan 2 sorudan oluşur. Her soru için farklı puanlamalar içermektedir. En yüksek skor 24'tür. Toplam skorun 12 ve üstünde sonuçlanması nöropatik ağrıyı düşündürür.

LANSS skalasında yer alan klinik muayene gereksinimi bu skalanın kullanımının sınırlanmasına yol açmış, bu nedenle B bölümünde yer alan klinisyenin muayenesine yönelik soruların yerine hastanın kendisinin uygulayacağı muayene bulgularını içeren Self-administered Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (S-LANSS) oluşturulmuştur. S- LANSS ağrı ölçeğinin Türkiye için geçerliliği gösterilmiştir (98). S-LANSS skalası da toplam 7 soru içermektedir. Her bir soruya ayrı puanlar verilmekte olup en yüksek puan 24'tür. Toplam skorun 12 ve üstünde bulunması nöropatik ağrıyı düşündürür (99).

DN4 (Douleur Neuropathique en 4 questions): DN4 skalası, Fransız ağrı grubu klinisyenleri tarafından geliştirilmiştir. DN4 ağrı anketinde ağrıya ilgili duyuşal yakınmaların ve belirtiler değerlendirilir. Toplam 10 maddeden oluşan anketinde 7 sorusu semptomlara yönelik hastaya yöneltilen sorulardan oluşurken, 3 adet soru ise klinisyenin muayenesini içerir. Her kısım 1 puandan oluşmak üzere en yüksek skor 10'dur. Toplam skorun 4 ve üzeri olması nöropatik ağrıyı düşündürür (100).

PainDETECT: PainDETECT, klinisyen muayenesi gerektirmeyen, hastanın kendisinin doldurabileceği bir nöropatik ağrı ölçeğidir. İlk 7 soruda semptomlara yönelik puan verilirken, son 3 soruda hastanın kendisine uygulayacağı muayene sonrası puanlamasını gerçekleştirir. En yüksek skor 35 olup, 19 ve üzeri nöropatik ağrıyı düşündürür.

Nöropatik Ağrı Anketi (The Neuropathic Pain Questionnaire) (NPQ): Nöropatik ve nöropatik olmayan ağrının ayrımı amacıyla kullanımı olan, toplam 12 sorudan oluşan ve bu sorularda 7 tanesi nöropatik ağrı için anlamlı kabul edilmesi nedeniyle pozitif katsayısı olan, 5 tanesi nöropatik ağrı için tipik olmayan bulgular içermesi nedeniyle negatif katsayısı olan sorulardan oluşur. Değerlendirmenin sonucu 0 puan ve üzeri ise nöropatik ağrı açısından anlamlı kabul edilir. Nöropatik ağrı anketinin Türkiye için geçerliliği gösterilmiştir (101).

ID pain: Hasta tarafından doldurulan, toplam 6 sorudan oluşan ankettir. 3 ve üzeri puan alması nöropatik ağrıyı düşündürür (102).

Vizüel analog skalası (VAS): VAS, nöropatik ağrı şiddetinin belirlenmesi açısından kullanılan en sık ve en eski tetkikler arasında yer almaktadır. Yatay düzlemde 100 mm'lik alanda 0 noktası ağrı yok, 100 noktası ise en şiddetli ağrıyı temsil etmektedir. Hastalardan bu çizelgede ağrılarına karşılık gelen yerin işaretlenmesi istenir. Kolay ve hızlı bir ölçüm yöntemi olması klinikte sık kullanılmasını sağlamaktadır. Hastanın ağrısına yönelik ağrı alt gruplarını ölçmemesi, ayırıcı tanıyı düşündürecek ek sorular içermemesi gibi dezavantajları bulunmaktadır (103).

2.2.7 Nöropatik ağrı tanısında elektronörofizyolojik değerlendirme

Nöropatik ağrı tanı koyma sürecinde elektromiyografi, elektronörografi ve refleks yanıtı çalışmaları periferik sinir sisteminde gelişen bozuklukları göstermede kullanılmaktadır. Bu testlerin hastanın nöropatisini saptamasının yanında hasarın aksonal ya da demiyelinizan olduğunu göstermesi, hasarın derecesi hakkında fikir verebilmesi, lezyon yerinin belirlenebilmesi (kök basısı ya da pleksus hasarı), hastalığın prognozu açısından bilgi

verebilmesi ve etkilenen liflerin dağılımının belirlenebilmesi (motor ya da sensoriyel) açısından da önem taşımaktadır.

Elektronörofizyolojik testler ve somatosensoryel uyarılmış potansiyeller ile kalın miyelinli lifleri ve medial lemniscal yolları gösterilebilir. Küçük sinir liflerini tutan hastalıklar (diyabetik nöropati) ve santral nosiseptif yolları etkileyen durumlarda (wallenberg sendromu) bu testlerde normal sonuçlar elde edilebilir. Bu gibi durumlarda lazer uyarılmış potansiyeller, kantitatif sensorial testler, deri biyopsisi, otonom testler, mikronörografi ve fonksiyonel nörogörüntüleme gibi inceleme yöntemlerine başvurulur (104.105).



Tablo-6: Nöropatik ağrı değerlendirilmede kullanılan testler (106)

Test adı	Test edilen lifler	Avantajları	Dezavantajları
Elektromiyografi	A β	Yaygın olarak bulunması, Altta yatan patolojiyi, lezyonun dağılımını ve prognozunu göstermesi	Nosiseptif lifleri gösterememesi
Somatosensoryel uyarılmış potansiyeller	A β	Santral sinir sistemi üzerinde lezyon seviyesini göstermesi	Nosiseptif lifleri gösterememesi
Kantitatif sensoryel test	A β , A δ , C	Nosiseptif liflerin değerlendirilebilmesi Tüm somatosensoryel sistemdeki pozitif ve negatif bulguların kantitatif olarak analiz edilebilmesi	Test süresinin uzunluğu Nadir bulunması Hasta uyumu gerekliliği
Lazer uyarılmış potansiyeller	A δ , C	Nosiseptif lifler ve yolların değerlendirilebilmesi	Test süresinin uzunluğu Nadir bulunması Lezyon seviyesinin belirlenememesi
Cilt biyopsisi	A δ , C	İntraepidermal sinir liflerinin kalınlığının değerlendirilebilmesi	Yüksek maliyet Uzun zaman alması
Görüntüleme(usg, ct, mri)	-	Santral ve periferik yollarda oluşan hasarın patolojisinin gösterilebilmesi	Nosiseptif lifleri gösterememesi
Otonom testler	C	Yaygın bulunması	Nosiseptif lifleri gösterememesi
Mikronörografi	A β , A δ , C	Sensorial sistemdeki değişikliğin kantitatif olarak gösterilmesi Periferik sinir aksonunun direk görülebilmesi	Test süresinin uzunluğu Nadir bulunması Hasta uyumu gerekliliği

2.2.8 Nöropatik ağrıda genetik

İnsan genetik çalışmalarında, çevresel faktörlerin yanı sıra genetik faktörlerin de nöropatik ağrı gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir. Nöropatik ağrı gelişiminde etkili olabilecek genetik tetkikler hastalara uygun farmakolojik tedavi başlanması, klinik gidişat hakkında fikir vermesi ve hasta yakınlarının taranması gerekliliği hakkında fikir verebilme potansiyeli taşıması nedeniyle önem arz etmektedir (107,108).

SCN9A geninde meydana gelen fonksiyon kazandırıcı mutasyon sonrasında kalıtsal eritromeralji ve paroksizmal aşırı ağrı bozukluğu olarak adlandırılan monogenik ağrı bozukluğuna yol açmaktadır (109). Ağrılı diyabetik nöropati hastalarının yaklaşık %10 kadarında Nav1.7 ve 1.8 mutasyonu saptanmıştır (110). TRPA1 geninde saptanan fonksiyon kazandırıcı mutasyonun ailevi episodik ağrı sendromuna yol açan bir başka neden olarak bildirilmiştir (111).

Kanser hastalarında cerrahi ve kemoterapiye ek olarak, kanserin kendisi de inflamatuvar sitokinler aracılığıyla veya direk invazyonlar şeklinde nöropatik ağrıya neden olabilmektedir (112). Prostaglandin-endoperoksit sentaz-2, PTGS2, NFκB1A ve NFκB genotiplerinin artmış kanser ağrısı ile ilişkileri bildirilmiştir (113,114). Bir başka çalışmada NOS-3, IL-1B, TNFRSF1B, PTGS2 ve IL10RB varyasyonlarının kümülatif etkilerine bağlı yüksek ağrı yoğunluğu bildirilmiştir (115). Nitrik oksit oluşumunu düzenleyerek ağrıya karşı koruyucu olarak bilinen varyant olan GCH1-kodlu GTP siklohidrolazın ileri evre kanser hastalarında farklılığı tespit edilmiştir (116). Voltaj kapılı potasyum kanal kodlayıcı genler olan KCNS1, KCNJ3, KCNJ6, ve KCNK9 varyasyonlarının meme kanserine bağlı ağrıda rolü gösterilmiştir (117). Eksojen opioid temizlenmesinde görevli olan COMT ve ABCB1'in varyasyonlarında kanser ağrısı üzerine etkisi bildirilmiştir (118).

Nöropatik ağrı genetik nedenleri açısından başta çoklu gen polimorfizmleri olmak üzere birçok gen anlamlı bulunmuştur fakat, bu genlerin hastalık oluşumuna etkisinin mekanizmasının tam olarak açıklanamaması ve daha fazla validasyon çalışmaları gerekliliği olması nedeniyle kesin etkisi gösterilememektedir.

2.2.9 Nöropatik ağrı tedavisi

Nöropatik ağrı tedavisinde temel hedef hastanın nöropatik ağrısına neden olabilecek nedenleri saptayıp, bu nedenlerin tedavisi olmalıdır. Hastanın nöropatisinin şiddetini artırabilecek olası ek nedenler değerlendirilip düzeltilmelidir. Hastaya uygun tedavi yaklaşımı belirlenmeli, hastaya tedavi süresi, tedavinin etkinlik oranı ve tedaviye bağlı oluşabilecek yan etkiler tedavi başlanmasından önce hastanın anlayabileceği ifadeler kullanılarak açıklanmalıdır.

Nöropatik ağrıya yönelik uygulanacak farmakolojik ajanların yanı sıra hastanın altta yatan depresyon, anksiyete ve uyku bozukluğu gibi ek komorbitelerinin incelenip buna yönelik terapi ve tedavi açısından hastalar yönlendirilmelidir.

Nöropatik ağrı tedavisinde multidisipliner yaklaşım gerekmektedir. Tedavi uygulamaları; fiziksel tedavi ve rehabilitasyon, bilişsel davranışsal terapi, farmakolojik ajanlar ve invaziv girişimsel yöntemlerden oluşmaktadır.

Fizik tedavi ve rehabilitasyon: Kronik ağrıda fizik tedavi modaliteleri önem taşımaktadır. Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS), vibrasyon, akupunktur, elektrik stimülasyonu, kontrast banyo, masaj, yüzeysel ve derin ısıtıcılar ağrının azaltılmasına yönelik kullanılabilir modalitelerdendir.

Bilişsel ve davranışsal terapi: Meditasyon, gevşeme teknikleri, biofeedback, dikkati başka yöne çekme teknikleri gibi teknikler kullanılarak kronik ağrıya bağlı gelişen anksiyete, depresyon ve uyku bozuklukları tedavi edilebilmektedir ve bu sayede hastaların nöropatik ağrı şikayetleri azalmaktadır (119).

İnvaziv tedaviler: Medikal tedaviye direnç ya da medikal tedavinin uygulanamadığı durumlarda tercih edilebilir. Nöroagumentasyon, fiziksel ve kimyasal nöroliz, periferik sinir blokajı, santral sinir blokajı, sempatik sinir blokajı ve nörocerrahi uygulamaları ileri algoloji merkezlerinde uygulanabilmektedir.

Farmakolojik ajanlar: Nöropatik ağrı tedavisinde kullanılabilir ajanlar arasında trisiklik antidepresanlar, serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri, sodyum ve kalsiyum kanalı üzerinden etkili antiepileptik ilaçlar, opioidler, topikal lidokain, %8 kapsaisin yama ve kannabinoidler bulunmaktadır. Tedavi seçiminde etki ve yan etki profilleri göz önünde bulundurulmalıdır. NA tedavisinde seçiminde farklı etki profilinde birçok ajan bulunmakla birlikte tedavide nosiseptif ağrıya göre daha az başarı oranı bulunmuştur (120).

Avrupa Nöroloji Dernekleri Federasyonu'nun (European Federation of Neurological Societies, EFNS) 2006 yılında yayınlamış olduğu nöropatik ağrının farmakolojik tedavisi rehberi açısından çalışmalar 1. sınıf (yeterince güçlü, prospektif, kontrollü klinik çalışmalar), 2. sınıf (prospektif grup kohort çalışmaları), 3. sınıf (tüm diğer kontrollü çalışmalar) ve 4. sınıf (kontROLSÜZ çalışmalar, olgu seri ve bildirimleri, uzman görüşleri) olmak üzere sınıflandırılmış, bu çalışmalardan ortaya çıkan sonuçların değerleri 3 düzeyde derecelendirilmiştir:

A düzeyi değer: (ilaç net bir şekilde etkili, etkisiz veya zararlı) en az bir inandırıcı 1. sınıf çalışma veya en az iki tutarlı, inandırıcı 2. sınıf çalışma sonucu çıkan hüküm

B düzeyi değer: (ilaç büyük ihtimalle etkili, etkisiz veya zararlı) en az bir inandırıcı 2. sınıf çalışma veya güçlü bir 3. sınıf çalışma sonucu çıkan hüküm

C düzeyi değer: (ilaç bir olasılıkla etkili, etkisiz veya zararlı) en az iki inandırıcı 3. sınıf çalışma sonucu çıkan hüküm

Tablo-7: Nöropatik ağrı tedavisinin kanıt düzeylerine göre sınıflandırılması (74)

Nöropatik ağrı nedeni	Ağrılı polinöropati	Santral ağrı	Post herpes nevralsisi	Trigeminal nevralsi
A düzeyi kanıt değeri	Pregabalin Gabapentin SNRI TCA Tramadol Opioidler	-	Pregabalin Gabapentin TCA Opioidler	Karbamazepin
B düzeyi kanıt değeri	Lamotrijin	Pregabalin Gabapentin Kannabinoidler TCA Lamotrijin	Kapsaisin Valproik asit Topikal lidokain	Okskarbazepin
C düzeyi kanıt değeri	Karbamazepin Kapsaisin SSRI Topiramet Valproat Levodopa	Opioidler Meksiletin Valproik asit	NMDA antagonistleri Meksiletin Lorazepam	Baklofen Lamotrijin
Öncelikli tedavi önerisi	Gabapentin Pregabalin TCA	Gabapentin Pregabalin TCA	Pregabalin Gabapentin TCA Lidokain	Karbamazepin Okskarbazepin
Diğer tedavi önerileri	Lamotrijin Opioidler SNRI Tramadol	Lamotrijin Opioidler Kannabinoidler	Kapsaisin Tramadol Topiramet Valproik asit	Cerrahi yöntemler

Trisiklik antidepresanlar: Trisiklik antidepresan (TCA) grubu ilaçların nöropatik ağrı tedavisinde etkinliği α -adrenerjik reseptör blokajı, NMDA reseptör antagonizması ve sinaptik aralıkta serotonin ve noradrenalin blokajı üzerinden olmaktadır. En sık kullanılan ajan amitriptilin olmak üzere desipramin, nortriptilin ve imipramin bu grupta yer almaktadır. En sık yan etkileri arasında konstipasyon, ağız kuruluğu, aritmiler, idrar yapma güçlüğü, kilo alımı, ortostatik hipotansiyon, uyku hali ve bulanık görme bulunmaktadır (49)

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI): Presinaptik aralıkta serotonin geri alımı üzerinden nöropatik ağrı tedavisinde etkinlik gösterirler. Trisiklik antidepresanlara göre daha az yan etki profili bulunmaları avantajları olmakla birlikte etkinlik olarak daha az etkili bulunmuşlardır. SSRI'ların, trisiklik antidepresan ve serotonin-noradrenalin inhibitörlerine göre daha az etki göstermesinde, nosiseptif girdinin beyin sapı ve dorsal boynuz

nükleusunda noradrenerjik düzenlemesini sağlamadaki rolünün selektif serotonin geri alım inhibisyonu yapan ajanlarda bulunmaması öne sürülmektedir (122).

Serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI): Bir SNRI olan duloksetinin diyabetik periferik nöropatik ağrı tedavisinde etkinliği plasebo kontrollü çift kör çalışma ile gösterilmiştir (123). Bir diğer snri olan venlafaksin ile yapılan çalışmada imipramin ile eşdeğer etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (124). Mide bulantısı, sersemlik ve kabızlık en sık bildirilen yan etkileri arasındadır.

Antikonvülsanlar: Etki mekanizmaları temel olarak sinir hücresi membranında sodyum akışını azaltmak ve direkt ve indirekt etkileri ile gabaerjik sistemi aktive etmelerine dayanmaktadır. Böylece ağrı iletiminde görevli dorsal sinir ganglionunda iletinin azaltılması, nöronal membran depolarizasyon eşiğinin yükselmesi ve nosiseptif nöronlardaki ateşlenmenin azaltılması sağlanır (80).

Sodyum kanal blokörü olan karbamazepin üzerine yapılan çalışmalarda, diyabetik periferik nöropati, postherpetik ve trigeminal nevralji ve fantom ekstremitte ağrısı üzerine etkili bulunmuştur. Karbamazepinin kemik iliği supresyonu, hiponatremi ve karaciğer toksisitesi sık bildirilen yan etkileri arasındadır (119,125).

Voltaj kapılı sodyum kanal blokörü olan lamotrijin üzerine yapılan çalışmalarda diyabetik periferik nöropatik ağrı, santral ağrı, HIV ilişkili duyuşal nöropati ve trigeminal nevraljide etkinliği gösterilmiştir (126,127). Lamotrijinin sık görülen yan etkileri arasında baş ağrısı, sersemlik hissi, Steven-Johnson sendromu, döküntü, çift görme ve ataksi bulunmaktadır.

Topiramate; voltaj kapılı sodyum kanalı blokajı, GABAerjik sistem aktivasyonu ve glutamatın eksitator etkisinin azaltılması üzerinden nöropatik ağrı tedavisinde etkinlik göstermektedir. Yan etkileri arasında parestezi, kilo kaybı, böbrek taşı oluşumu ve kognitif fonksiyonlarda zayıflama bulunmaktadır (128).

Topikal ajanlar:

Lidokain; sodyum kanal blokajı ve ağrı iletiminde görevli olan C liflerinde supresyon yaparak dorsal kök nöronlarına iletinin blokajını sağlar. Yan etkileri arasında pareteziler, kulak çınlaması, kardiyak aritmiler bulunmaktadır (129).

Kapsaisin; P maddesi üzerinden C liflerinde ileti blokajı sağlar. Geçici yanma hissi ve eritem sık bildirilen yan etkileridir (130).

Topikal klonidin uygulaması; sempatik sinir ağrısı olan soğuk hiperaljezi ve mekanik hiperaljezide etkili bulunmuştur. Etki mekanizması α_2 reseptörlerin uyarılmasına bağlı olarak sempatik inhibitör etki oluşturmasıdır. Hipotansiyon ve yama yerinde cilt irritasyonu yan etkilerindedir (131).

Opioidler: Nöropatik ağrı tedavi algoritmasında kanıt düzeyi yetersizliği, yan etki fazlalığı ve bağımlılık ihtimali gibi nedenlerden dolayı kullanımları nadirdir. Nosiseptif ağrıya daha yaygın kullanılırlar. Kanserle ilgili nöropatik ağrı, postherpetik nevralji ve pleksopati nedenli

nöropatilerde etkinliği bildirilmiştir (132,133). Etki mekanizması santral sinir sisteminde μ opioid reseptörler üzerindedir.

Tramadol serotonin ve noradrenalin geri alımı üzerinden ek nöropatik ağrı tedavisi sağlaması, daha iyi tolere edilebilir olması ve daha düşük yan etki profili nedeniyle ön planda tercih edilmektedir. Baş dönmesi, bulantı, kusma, bağımlılık ve kabızlık sık görülen yan etkileridir.

Gabapentinoidler: Gabapentinoidler içerisinde yer alan gabapentin ve pregabalin nöropatik ağrı tedavisinin temelinde yer almaktadır (134). İlk keşiflerinde antiepileptik amaçlı üretilmiş olup, ağrı tedavisinde etkinliği sonradan fark edilmiştir. İlk olarak postherpetik nevralji tedavisinde kullanım onayı almıştır. Kompleks bölgesel ağrı sendromu, bipolar bozukluk, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, huzursuz bacak sendromu, ekstremitelerin periyodik hareketi sendromu, baş ağrısı, alkol yoksunluğu, fibromiyalji ve postoperatif ağrı gibi durumlarda da endikasyon dışı kullanımı bulunmaktadır (135).

Etki mekanizması net olarak bilinmemekle birlikte, presinaptik voltaj kapılı kalsiyum kanallarının α -2-delta-1 alt birimine bağlanarak presinaptik nöronlarda Ca^{+2} girişinin önlenmesi ve bu sayede başta glutamat olmak üzere substans P, kalsitonin-gen ilişkili peptit, beyin türevli nörotrofik faktör gibi eksitator nörotransmitter salınımının azaltılması şeklinde düşünölmektedir. Bu maddeler hem inflamatuvar alanın çevresinde hem de dorsal boynuz hücrelerinde salınmaktadır. İndirekt olarak da dorsal kök ganglionunda inen serotonerjik yolaklarında inhibisyon yaratır (136).

Gabapentin ve pregabalinin yan etki profili benzer olup, yan etki olarak uyku hali, baş dönmesi, baş ağrısı, bilinç bozukluğu ve bulantıya yol açabilir. Pregabalinin tolerabilitesi ve etkinliği gabapentine göre daha yüksektir. Yan etki düzeyi doz bağımlı olup yavaş titrasyon ile doz artırımı yapılara kullanımı yan etki azaltılması açısından önerilmektedir (137).

Tablo-8: Nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan ajanlar ve yan etkileri

İlaç	İlaç etkileşimi	Yan etki	Doz uygulaması	Öneri
Topikal lidokain	Antiaritmik ilaç alımında emilim	Deride kızarıklık ve döküntü	12 saatte bir uygulanan deri patchleri	Ağrılı alan üzerine flaster uygulaması yapılmamalıdır
SNRI (Duloksetin)	Sitokrom P 4502D6 yoluyla metabolize olması nedeniyle diğer sedatiflerin etkisini artırır	Sedasyon, ataksi, bulantı, ağız kuruluğu, konstipasyon, terleme, anoreksi	30 mg/gün dozunda başlanarak 120 mg/gün dozuna kadar çıkılabilir	MAO inhibitörleri ile birlikte kullanımına dikkat edilmelidir. Eşlik eden depresyon,anksiyete gibi komorbit durumlarda psikiyatri görüşü ile birlikte tercih edilebilir
Trisiklik antidepressanlar (amitriptilin)	Sitokrom P 4502D6 yoluyla metabolize olması nedeniyle diğer sedatiflerin etkisini artırır	Kardiyak ileti bloğu, ortostatik hipotansiyon, sedasyon, konfüzyon, üriner retansiyon, ağız kuruluğu, konstipasyon, kilo alma	10 mg/gün dozunda başlanıp 100 mg/gün doza kadar çıkılabilir	MAO inhibitörleri ile birlikte kullanımına dikkat edilmelidir. Eşlik eden depresyon,anksiyete gibi komorbit durumlarda psikiyatri görüşü ile birlikte tercih edilebilir
Antiepileptikler (Karbamazepin)	Sitokrom P 4503A4, 1A2 ve 2C8 yoluyla metabolize edilir.	Sedasyon, ataksi,raş, diplopi, hiponatremi, agranülositoz, bulantı, diyare, hepatotoksisite , aplastik anemi, Stevens-Johnson sendromu	100-200 mg/gün bölünmüş dozlar halinde her 6-8 saatte; doz haftalık 100-200 mg/gün olarak artırılır. Maksimum doz olarak 1600 mg'a kadar çıkılabilir	Trigeminal nevralsi hastalarında birinci seçenek olarak önerilmektedir. Porfiri hastalarında, AV blok olan hastalarda ve MAO inhibitörleriyle kullanımına dikkat edilmelidir
Gabapentin	Basit antiasitler biyoyararlanımını azaltır.	Sedasyon, ataksi, ödem, kilo alma, diplopi, nistagmus	300 mg/gün dozundan başlanarak günde 3 doza bölünmüş şekilde 3600 mg'a kadar çıkılabilir	Böbrek fonksiyon bozukluğu durumlarında nefroloji görüşü ile birlikte doz ayarlanmalıdır

Pregabalin	Bildirilen ilaç etkileşimi yoktur	Sedasyon, ataksi, ödem, diplopi, kilo alma, ağız kuruluğu	50 mg/gün dozundan başlanarak günde 2 doza bölünmüş şekilde 600 mg'a kadar çıkılabilir	Böbrek fonksiyon bozukluğu durumlarında nefroloji görüşü ile birlikte doz ayarlanmalıdır. Bağımlılık profili yüksek kişilerde kullanımına dikkat edilmelidir
Tramadol	Sitokrom P 4502D4 yoluyla metabolize edilmesi nedeniyle SSRI'lar ile kullanımında serotonerjik sendrom riskini artırır	Solunum depresyonu, ataksi, sedasyon, konstipasyon, nöbet, bulantı, ortostatik hipotansiyon	200 mg/gün dozundan başlanarak maksimum 800 mg/gün dozuna kadar çıkılabilir	Epilepsi hastalarında nöbet eşiğini düşürebilmesi nedeniyle dikkat edilmelidir
Morfin	Sedatiflerle birlikte güçlendirici etki oluşturur	Solunum depresyonu, sedasyon, bulantı, konstipasyon, kognitif disfonksiyon	5-15 mg dozunda ihtiyaç halinde uygulanarak 4 saatte bir olarak verilebilir	Yan etki, bağımlılık ve kötüye kullanım profilinin yüksek olması nedeniyle dikkatli bir şekilde tercih edilmelidir

2.2.10 Nöropatik ağrının duygudurum bozuklukları ve uyku ile ilişkisi

Nöropatik ağrı yaşayan hastaların, somatosensöriyel ağrı komponentlerinin yanı sıra affekt bozuklukları yaşaması nöropatik ağrı ve duygudurum bozuklukları arasında ortak mekanizma olduğunu düşündürmektedir. Affektif bozukluklar ile ilişkili çalışmalarda başta nukleus akkumbens, periakvaduktal gri madde ve medial prefrontal korteks ağrı ile ilişkili MSS bölgeleri olarak tespit edilmiştir. Nöropatik ağrı ile ilişkili affektif bozukluklar arasında anksiyete, depresyon, uyku bozuklukları, anhedoni, hafıza ve bilişsel fonksiyon bozuklukları, iştah bozuklukları, ailesel ve sosyal ilişkilerde bozukluklar bildirilmektedir.

Kognitif bozukluklar, depresyon, anksiyete ve nöropsikiyatrik bozuklukların proinflamatuvar sitokinler ve kemokinler üzerinden olan immünolojik ilişkisi bilinmektedir. Başta prelinik modeller olmak üzere sinir hasarının ön beyin bölgesinde özgün belli nöroinflamatuvar değişiklikler yarattığı, bu bölgenin ise affektif bozukluklar ile yakın ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Supraspinal nöroinflamasyonun affektif bozukluklar ile ilişkisi üzerine başlıca bildirilen mekanizmalar arasında periferik inflamasyon, inflamatuvar sitokinlerin nöromodülasyona etkisi, inflamatuvar sitokinlerin affektif bozukluklar ile ilişkisi yer almaktadır (138).

Periferik inflamasyonun etkisi:

Major depresif bozuklukta TNF-a ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerde artış mevcuttur. Periferik sinir hasarında ortaya çıkan sitokinlerin halsizlik, uyku sorunu, iştah bozukluğu, depresif bozukluklar ve anksiyete gibi durumlar ile ilişkisi bildirilmektedir. Bu ilişkiden yola çıkılarak yapılan bir çalışmada ağrılı nöropati yaşayan depresyon hastalarının TNF-a miktarı nöropati şikayeti olmayan gruba oranla anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (139).

İnflamatuvar sitokinlerin nöromodülasyona etkisi:

İmmün sistem MSS etkileşimi nöral transmisyon, humoral transmisyon ve moleküler transmisyon olmak üzere 3 temel yoldan gerçekleşmektedir. Supraspinal sitokin ve kemokinler nöronlar, mikroglialar ve astrositler üzerinde sitokin reseptör ekspresyonu ve üretimini düzenlerler. Sinir hasarı sonrası salgılanan sitokin ve kemokinler affektif bozukluklar ile ilişkisi bildirilen hipokampus, amigdala, nukleus akkumbens ve prefrontal girusta bulunan hücre ve yollarda ekspresyonun uzun süreli değişimine yol açarak affektif bozukluklara zemin hazırlayabilmektedirler (140).

İnflamatuvar sitokinlerin affektif bozukluklara etkisi:

Hipokampus, amigdala, nukleus akkumbens, hipotalamus, ventral tegmental alan, prefrontal gyrus ve bu alanların birbiri ile bağlantısı affektif davranışlar ile ilişkilendirilmektedir. Sinir hasarı sonrası ortaya çıkan nöroinflamatuvar sitokin ve kemokinler medial prefrontal korteks, lateral posterior talamus, hipokampus ve beyin sapında bulunan reseptör ve gen ekspresyonunu değiştirerek hiperaljezi ve allodini gibi belirtilerin ortaya çıkmasına neden olur. Glutamaterjik sistemde gerçekleşen glutamat ve glutamaterjik sistem reseptör düzenlemeleri, dopaminerjik sistemin nörotrofik faktörler ile etkilenmesi sonrası desensitizasyonuna neden olan süreçler ve bazı beyin nörotrofik faktörlerinin etkilenmesine bağlı gelişen nörogenez ve nöroplastisite değişikliklerinin gözlenmesi davranışsal, kognitif ve afektif değişikliklerin gelişmesinde rol oynadığını düşündürmektedir (141,142).

Uyku bozukluğu ve nöropatik ağrı ilişkisi:

Uyku bozukluğuna bağlı olarak TNF-R duyarlılığında, IL-6 ve crp seviyelerinde artış olduğu bildirilmiştir. Nöropatik ağrının santral sensitizasyonu ve dorsal kök gangliyonunda duyarlaşmasında bu faktörlerin etkisi bildirilmektedir (143,144). Uyku yoksunluğuna maruz bırakılan ratların BOS'ta anlamlı derecede prostaglandin artışı olduğu gözlenmiştir. Prostaglandinlerden başlıca PGE-2 ağrı mediatörü görevi yapmaktadır (145).

2.3.1 Depresyon

Depresyon, kişinin yaşama isteğinde ve yaşamdan aldığı hazda azalmanın olduğu, kendisini derin bir üzüntü ve keder içinde hissettiği, geleceğe yönelik karamsar düşünceler ve geçmişe yönelik yoğun pişmanlık, suçluluk yönünde duygu ve düşüncelerin olduğu, uyku, cinsel istek, iştah gibi fizyolojik süreçlerin bozulduğu, kişinin intihar düşüncelerine ve intihara varacak düzeyde girişimlerin eşlik edebileceği bir duygudurum bozukluğudur. Depresyonda sıkça rastlanan duygular arasında üzüntü, mutsuzluk, umutsuzluk, isteksizlik, çaresizlik, korku hali, öz değerinde ve saygısında azalma, kötümserlik ve karamsarlık halleri gözlenir (146).

Depresyon, kadınlarda yaklaşık 2 kat daha sık olarak izlenmektedir. Düşük gelir düzeyi, okuma yazma bilmeyen kişiler, ev hanımları, işsizlik ve yoksulluk depresyon belirtilerinin daha sık gözlemlendiği sosyal gruplar olarak bildirilmiştir (147).

Depresyon tüm dünyada en sık görülen psikiyatrik bozukluktur. Depresyonun yaşam boyu görülme sıklığı %1.5-19 arasında bildirilmiştir (148). Ülkemizde depresyon sıklığı ise %8-20 arasında bulunmuştur (149).

Majör depresif bozukluk etyolojisinde rol oynayan faktörler temel olarak biyolojik, psikososyal ve genetik olarak ayrılmaktadır. Biyolojik etkenler arasında serotonin, noradrenalin, dopamin, glutamaterjik sistem, nöropeptidler, nörotrofinler ve nöroendokrin sistemi rol oynamaktadır. Genetik etkenler arasında birçok genetik ve epigenetik faktörler çalışılmış olup aile yükü olan bireylerde toplum ortalamasına göre 1.5-3 kat daha fazla bildirilmiştir. Psikososyal kuramlar arasında psikanalitik kuram, davranışçı kuram, bilişsel kuram, kişiler arası etkenler kuramı bulunmaktadır (150).

Depresyon taramasında kullanılan ölçekler arasında Beck depresyon ölçeği, Epidemiyolojik çalışmalar depresyon tarama merkezi (CES-D), Geriatrik depresyon ölçeği, Hasta sağlık anketi (PHQ-9), Hastane anksiyete ve depresyon skalası (HADS) ve Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği bulunmaktadır.

Majör Depresif Bozukluk Tanı Ölçütleri (DSM V): (151)

A. Aşağıdakilerden en az 5'inin en az 15 gün süre boyunca bulunması (1.veya 2. kriter mutlaka bulunmalı)

1. Depresif duygudurum
2. Anhedoni, ilgi-istek azalması
3. İştah azalması ya da artması
4. Uyku azalması ya da artması
5. Psikomotor yavaşlama ya da ajitasyon
6. Enerji azalması, yorgunluk
7. Suçluluk, değersizlik hissi
8. Konsantrasyon güçlüğü
9. İntihar eğilimi

B. İşlev kaybı vardır.

- C. Semptomatoloji bir madde kullanımına ya da genel tıbbi duruma bağlı değildir.
- D. Başka ruhsal hastalıkla açıklanamaz.
- E. Hiçbir zaman bir manik ya da hipomanik nöbet yoktur.

Depresyon tedavisinde ilaç tedavisi, psikoterapi, egzersiz, kombine tedaviler ve EKT yöntemleri bulunmaktadır. İlaç tedavileri arasında SSRI, SNRI, TCA, Dopamin-noraepinefrin geri alım inhibitörleri, tetrasiklik antidepressanlar, MAO inhibitörleri yer almaktadır.

Kanser hastalarında depresyon:

Kanser hastalarında psikiyatrik hastalık oranının %30-40 olduğu, kanser öncesi kişilik ve depresif bozukluklarının da %10 olduğu bildirilmiştir. En sık tanı konulan psikiyatrik hastalık olarak major depresif bozukluk bildirilmiştir. Tanı sonrası gelişen ruhsal bozukluklar hastalığın seyrini, hastanın yaşam kalitesini, şiddetini, tedaviye cevabını ve uyumunu etkileyebilmektedir (152).

Elizabeth Kübler Ross, kanser hastalık tanısı almış, tedavi, remisyon, nüks ve terminal dönemlerine göre kişilerin psikolojik olarak yaşadıklarını beş evrede tanımlamıştır. Bunlar; İnkâr, öfke, pazarlık, depresyon ve kabullenmedir. Bu aşamalar her hastada farklılık gösterebilmektedir. Bu aşamada onkolojik rehabilitasyon ekibinin hastanın ilk tanı evresinde psikiyatri hekimleriyle işbirliği göstermesi büyük önem taşımaktadır (153).

Derogatis ve ark. 215 kanserli hastayla yaptıkları araştırmada, %13 oranında major depresyon olduğunu tespit etmişlerdir. Kanser türüne ve evresine göre sağkalım durumu ile hastanın depresyonu arasında pozitif korelasyon saptamışlardır (154).

Onitilo ve ark. tarafından yapılan çalışmada major depresyon varlığının kanser hastalarında gözlenen mortalite oranına anlamlı derecede katkı yaptığı bulunmuştur (155).

Kanser hastalarında depresif bozukluk için başlıca risk faktörleri olarak, psikiyatrik hastalık öyküsünün olması, tanı aşamasında yaşadığı duygusal stres, sosyal destek alamaması, kötü fiziksel ve ekonomik şartlar, benlik saygısının düşüklüğü bulunmaktadır. Ek olarak kanser evresinin ileri evrede olması, ağrılarına yönelik tedaviden yetersiz fayda görme, eşlik eden ek hastalıklar, alkol ve madde bağımlılığı ve depresyona yol açabilecek kemoterapi ilaçlarının kullanılması depresyon şiddetini artıran faktörlerdir (156).

2.3.2 Anksiyete

Anksiyete; kaygı, bunaltı, boğulma hissi, sıkıntılı durum olarak isimlendirilir. Çarpıntı, nefes almada zorluk, hızlı nefes alıp verme, kalp hızında artma, baş ağrısı, baş dönmesi, kulakta çınlama, ellerde ve ayaklarda titreme, terlemede artış gibi fizyolojik belirtilerinin yanı sıra heyecan, kötü bir şey olacaktıymış hissi, iç sıkıntısı, dikkatini toplamada zorluk, tedirginlik, gerginlik gibi psikolojik belirtileri vardır (157). Anksiyete, bireyi çevresinde olan değişikliklere hazırlayıp yanıt vermesini sağlayan bir emosyonel yanıttır. Hemen her psikiyatrik bozukluğa eşlik edebilen ve birçok organik bozuklukta da görülebilen bir semptomdur (158).

Anksiyete bozukluğu, kadınlarda erkeklerden 2 kat daha fazla saptanmıştır. Sıklıkla ergenliğe geçiş döneminde başlangıç gösterir. Bir prevalans çalışmasında anksiyete bozukluğu yaşam boyu prevalansının %12.1 olarak bulunmuştur (159).

Anksiyete teşhisine yönelik Beck Anksiyete Ölçeği, Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, Durumluk Sürekli Kaygı Envanteri, Yaygın Anksiyete Bozukluğu İçin Şiddet Ölçeği gibi ölçekler bulunmaktadır.

DSM-5 Yaygın Anksiyete Bozukluğu Tanı Kriterleri: (151)

A: En az altı aylık bir sürenin çoğu gününde birtakım olaylar ya da etkinliklerle (işte ya da okulda başarı gösterebilme gibi) ilgili olarak, aşırı bir kaygı ve kuruntu (kaygılı beklenti) vardır.

B: Kişi, kuruntularını denetim altına almakta güçlük çeker.

C: Bu kaygı ve kuruntuya aşağıdaki altı belirtiden üçü (ya da daha çoğu) eşlik eder (en azından kimi belirtiler son altı ayın çoğu gününde bulunmuştur)

1- Dinginleşememe (huzursuzluk) ya da gergin ya da sürekli diken üzerinde olma,

2- Kolay yorulma,

3- Odaklanmada güçlük çekme ya da zihin boşalması,

4- Kolay kızma,

5- Kas gerginliği,

6- Uyku bozukluğu (uykuya dalmakta ya da uykuyu sürdürmekte güçlük çekme ya da dinlendirmeyen, doyurucu olmayan bir uyku uyuma).

D: Kaygı, kuruntu ya da bedensel belirtiler, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur

E: Bu bozukluk, bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde bir ilaç) ya da başka bir sağlık durumunun (örn. hipertiroidi) fizyoloji ile ilgili etkilerine bağlanamaz.

F: Bu bozukluk başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz

Yaygın anksiyete bozukluğunun tedavisinde farmakoterapi ve psikoterapi tedavileri hastaya bağlı olarak seçilebilir. Farmakoterapide ilk sırada SSRI'lar önerilmekte olup MAO inhibitörleri, beta blokerler ve benzodiazepinler tedavide seçilebilir. Hastalar anksiyeteyi artıracak nedenlerden uzak durulması konusunda uyarılmalıdır. Kafein içeren gıdalar ve fazla miktarda kakaolu diyetten uzak durulmalıdır. Psikostimülanlar, teofilin, dekonjestanlar, kokain ve alkol kullanımından kaçınılması gerekliliği bildirilmelidir (160).

Kanser hastalarında anksiyete bozukluğu:

Kanserin tanı ve tedavilerine tepki olarak ortaya çıkan anksiyete sıklıkla göz ardı edilen bir bozukluktur. Kanser teşhisi almış olan hastaların %30'unda kronik anksiyete bildirilirken, son dönem kanser hastalarında anksiyete oranının %50'nin üzerine seyrettiği bildirilmiştir (161).

Kanser tanı ve tedavi süreci, hastanın anksiyete düzeyi ve psikolojik durumu ile etkileşerek hastanın mevcut hastalığını kabullenme, hastalık ile mücadele etme, tedaviye uyum ve hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Genellikle genç ve orta yaştaki kanser hastaları, kadın cinsiyet ve kemoterapi tedavisi alanlarda anksiyete seviyeleri daha yüksektir (162).

Kanser hastalarında anksiyete bozukluğu üzerine yapılan çalışmada toplum ortalamasının üzerinde anksiyete sıklığı saptanmıştır. Genç yaş hastalar, kadın cinsiyet, kanser evresi, türü ve metastaz varlığı, eşlik eden ağrının şiddeti, hastanın daha önce anksiyete bozukluğu yönünde atak öyküsünün olması, yeterli sosyal ve çevre desteğinin olmaması, travmatik yaşam öyküsü varlığı kanser hastalarında anksiyete sıklığını artıracak faktörler olarak bildirilmiştir (163).

Yıldırım ve ark.'ları meme kanserli hastaların tedavi öncesi ve sonrası anksiyete, depresyon ve yaşam kalitesini değerlendirdikleri çalışmalarında, hastaların anksiyete, depresyon riskinin tanı aşamasından itibaren yüksek olduğunu ve riskin birinci yılda da devam ettiğini tespit etmişlerdir. Araştırmacılar hastaların fiziksel, psikolojik, sosyal ilişkiler, genel yaşam kalitesi ve algılanan sağlık yaşam kalitesi düzeyinin en fazla operasyon sonrası erken dönemde düştüğünü, operasyon sonrası geç dönemde yaşam kalitesinde sosyal ilişkiler alanı dışındaki diğer alanlarda puanlarının yükseldiğini bulmuşlardır. Ancak birinci yıldaki puanların operasyon öncesi döneme göre düşük olduğunu ve hastaların tanı aşamasından itibaren psikolojik olarak risk altında olduğunu bildirmişlerdir (164).

Roth ve ark.'larının prostat kanserli hastalar üzerine yaptıkları çalışmalarında, anksiyete bozukluğunun en sık görülen ruhsal problem olarak tespit etmişlerdir (165). Bu süreçte hastalara lüzum halinde uygulanmak üzere benzodiazepin tedavileri önerilebilir (166). Akut stres bozukluğunun 30 günden fazla sürmesi durumuna ise post travmatik stres bozukluğu adı verilir. Bu süreçte ilk tedavi önerisi olarak SSRI'lar ön plana çıkmaktadır. Kanser hastalarında post travmatik stres bozukluğu sıklığı %6-19 aralığında bildirilmiştir (167).

Genel tıbbi duruma bağlı anksiyete bozukluğu, hastalığın doğrudan fizyolojik sonucu olarak anksiyete durumu geliştiğinde konulan bir tanıdır. Bazı karsinoid ve endokrin tümörler bu gruba örnektir. Bu durumda hastalara tedavi olarak analjezik ajanlar önerilmelidir (168).

Kanser hastalarında hastalığın ve tedavinin yan etkilerine bağlı oluşan semptomları önlemede kullanılan steroidler, bronkodilatörler, metoklopramid gibi antiemetikler anksiyete oluşumuna yol açabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (169).

2.3.3 Uyku bozukluğu

Uyku, zihinde ve bedende oluşan, sensoriyel aktivitenin nispeten korunduğu ve kas aktivitesinin azaldığı, bilinç düzeyinde dış ortam ile daha az etkileşimin gerçekleştiği zihin ve bedende doğal olarak gerçekleşen sirkadiyen bir süreçtir. Uyku, çevresel uyaranlara azalmış yanıt verilmesi ve azalmış metabolik aktivite düzeyi ile uyanıklıktan, EEG görüntülemesinde gözlenen aktif ardışık dalga paternleri ile komatöz süreçlerden ayrılır (170).

Uykunun fonksiyonları arasında; enerji tasarrufunun sağlanması, reaktif oksijen ürünleri gibi metabolik atıkları temizlenmesi, yapım-yıkım dengesini sağlayan hormonların salgılanması, hafıza yapılandırılması, nörotransmitter yeniden yapımının düzenlenmesi, sinir sisteminin gelişimi ve onarımının sağlanması düşünülmektedir (171).

Uykunun evreleri temel olarak hızlı göz hareketlerinin olduğu REM (rapid eye movement) ve yavaş dalga uykusu olarak adlandırılan non-REM uykusu olarak iki evreden oluşur. Yaş, bireyler arası değişiklikler, ilaç kullanımı, çevresel faktörler gibi nedenlerle değişiklikler gösterebilmekle birlikte uykunun %75-80 kadarını non-REM ve %20-25 kadarını REM uykusu oluşturur. Uyanıklıktan uykuya geçişte N1 olarak adlandırılan dönem ve takiben N2 olarak adlandırılan dönem gelir. Bu dönemleri takiben derin uyku olarak adlandırılan N3 ve N4 dönemleri gerçekleşir. Yaklaşık 90 dakikalık non-REM dönemlerini takiben hatırlanan rüyaların olduğu REM dönemi başlar. Uyku ilerledikçe non-REM süresi kısalırken birlikte REM dönemleri sıklığı artar ve kişi uyanıklığa geçiş yapar (172).

Normal uyku paterninde bozulma olması durumuna uyku bozukluğu denilmektedir. Yetersiz veya yapıcı olmayan uyku bireyin fiziksel, zihinsel, sosyal ve emosyonel fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilmektedir. Uyku bozuklukları temel olarak primer ve sekonder uyku bozuklukları olarak sınıflandırılabilir (173,174).

1) Primer uyku bozuklukları

Uykunun iç yapısından kaynaklanan bozukluklar sonucu adlandırılan primer uyku bozuklukları parasomniler ve dissomniler olarak ayrılabilir.

Parasomniler: Uyku sırasında gerçekleşen olağan dışı deneyim ve davranışlardır. Uyku terörü, uyurgezerlik (non-rem evre 3) ve kabus bozuklukları (rem) bu grupta yer alırlar.

Dissomniler: Uykunun süresi, kalitesi ve zamanlamasında gelişen problemlerdir. Narkolepsi, hipersomni, solunumla ilişkili bozukluklar, sirkadiyen ritim bozuklukları bu grupta yer almaktadır.

2) Sekonder uyku bozuklukları

Altta yatan medikal ve psikiyatrik problemler nedeniyle gelişen uyku bozuklukları, sekonder uyku bozukluğu olarak isimlendirilir.

- **Kardiyak nedenler:** Kalp yetmezliğine bağlı gelişen nefes darlığı hissiyle uyanma
- **Nörolojik bozukluklar:** İnme, santral uyku apnesi, hipnik jerkler, baş ağrısı, huzursuz bacaklar sendromu, nörodejeneratif bozukluklar
- **Endokrin:** Diabetes mellitus, tiroid fonksiyon bozuklukları, vitamin D eksikliği
- **Pulmoner:** Astım, obstrüktif uyku apnesi, KOAH
- **Gastrointestinal:** Reflü hastalığı
- **Kas iskelet rahatsızlıkları:** Artrit, fibromiyalji, kronik ağrılar
- **Depresyon**
- **Anksiyete bozukluğu**
- **Fobiler ve panik atak**
- **Psikotropik ajan kullanımı**
- **Çevresel problemler:** Ortam ısısının fazla ya da az olması, jet-lag, gürültülü ortam
- **İlaç kullanımı:** Kafein, opioid, steroidler, diüretik ajanlar, ilaç istismarı ve çekilmesinin yaşanması, hipnotik ajanlar
- **Yaş:** Genç bireylerde uyanmada güçlük, yaşlı bireylerde uykuya dalmakta güçlük ve sık gece uyanmaları gözlenir

Uyku bozukluklarında kullanılan tanı yöntemleri

Uyku bozukluklarının tanı ve tedavisinin takibinde altın standart yöntem olarak Polisomnografi (PSG) kullanılmaktadır. Fakat bu test pahalı, uzun süren ve zor ulaşılabilir bir tetkiktir. Uyku bozukluklarının tanısında; Pittsburgh uyku kalite indeksi (PUKİ), Berlin uyku anketi ve Epworth uykululuk ölçeği kullanılabilir (175).

Uyku bozukluğunun tedavisi:

Tedaviye başlamadan önce uykusuzluğu başlatan, devam ettiren faktörler, psikososyal, psikopatolojik ve genel tıbbi öykü dikkate alınmalıdır.

Saptanan uykusuzluk nedenlerinin tedavisi, uyku hakkında bilgilendirme, uyku-uyanıklığın düzenlenmesi ve uyku hijyeni eğitimi başlangıçtaki tedavi yaklaşımı olmalıdır. Gerekirse uykusuzluğun oluşturduğu kaygıyı azaltmak ve uykuya başlama ve devami kolaylaştırmak amaçlı kısa süreli farmakolojik tedavi başlanabilir. Mümkünse polisomnografi çalışması yapılmalıdır. İkinci aşamada nedenlerin ortadan kaldırılması ve bunlara yönelik tedavi uygulanmalıdır. Bu tedaviler sonrası uykusuzluk sorunu devam ediyor ise bilişsel davranışsal tedaviler, kronoterapi ve farmakolojik tedaviler gibi ek tedavi yöntemleri açısından değerlendirilmelidir (176).

Kanser hastalarında uyku sorunları

Kanser hastalarında uyku bozukluğu oldukça sık rastlanan ve rahatsızlık verici bir problemdir. Uyku bozuklukları normal popülasyonda %5-35 arasında gözlenirken, kanser hastaları arasında bu oran %30-50 oranında bulunmuş, ileri evre kanser hastalarında ise çok daha sık olarak saptanmıştır (177).

Kanser hastalarında uyku bozukluğu; mevcut hastalıkları, ağrı, tedavi yan etkileri, tümöral hücrelerden salınan sitokinler, anksiyete, stres, depresyon, yorgunluk gibi faktörlerle ilişkili olabilmektedir (178).

Uyku bozukluğu, vücutta sitokin ekspresyonunu değiştirerek, immun sistem fonksiyonlarının azalmasına neden olur. Antitümör yanıtta rol alan norepinefrin düzeyinin yükselmesi ve kortizol seviyesinde gelişen dengesizlikler ise doğal öldürücü (Natural killer-NK) hücrelerin miktarını azaltarak antitümoral yanıtı zayıflatır. Uyku bozukluğuna bağlı gelişen immun sistem zayıflığı tümöre karşı doğal yanıtı azaltmasının yanı sıra enfektif süreçlere karşı cevabı zayıflatarak hastalarda mortalite ve morbidite artışına zemin hazırlar (177).

Kanser hastalarında kemoterapi sonrası uyku yeterliliklerinde ve uykuda kalma süresinde azalma, sabah kalktığında dinlenememiş hissetme, erken uyanma gibi sorunların olduğu bildirilmiştir (179).

Akciğer kanseri hastaları üzerine uyku bozukluğu çalışmasında 87 akciğer kanser hastasının %26.4'ünde uykuya dalma ve sürdürme sorunu, %35.6'sında sabah erken uyanma, %52.9'unda öğlen saatlerinde uyuklama tespit edilmiştir. Uykusuzluk yakınmasının ise %54.9 oranında olduğunu belirtmiştir (180).

Derogatis ve arkadaşlarının kanser hastalarında psikotrop ilaç kullanımı üzerine yaptığı çalışmada %48 oranıyla en sık reçete edilen ilaç grubu sedatifler olarak bulunmuştur (181).

Kanser teşhisi olan hastalar arasında yapılan uyku bozukluğu çalışmalarında yüksek oranlarda uyku bozukluğu tespit edilmesine rağmen, 78 kanser takip hastası üzerinde yapılan bir çalışmada bu hastaların sadece 4'ü uyku bozukluğu şikayeti ile başvurduğu tespit edilmiştir (182).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamız, Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı Nöroloji polikliniğine kemoterapi uygulaması başlanması sonrası nöropati bulguları başlayan 64 hasta ile başlanmıştır. Çalışmamıza alınan hastaların KİPN teşhisi; hastaların anamnezi, nörolojik muayenesi, olası diğer nedenlerin ekartasyonu ve LANSS skalası uygulanması sonucu konulmuştur. Çalışmamıza dahil olan 19 sayıda hasta kontrol muayenelerine gelmemeleri, takipleri sırasında nöropatik ağrılarına yönelik ek bir tedavi başlanması veya nöropatileri artıracak ek bir durumun gelişmesi, tedavilerini yan etki, tedavi memnuniyetsizliği gibi nedenlerle bırakmaları, anket sorularına uygunsuz ve eksik yanıtlar vermeleri nedenleriyle çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmamız 45 hasta ile tamamlanmıştır. KİPN teşhisi konulup etkin dozda gabapentin ve pregabalin tedavisi uygulanan hastalara çalışmanın sonunda tekrar LANSS ağrı skalası ile birlikte uyku kalitesini değerlendirmek amacıyla Pittsburgh uyku kalite indeksi envanteri, depresif durumlarını ve şiddetini değerlendirmek amacıyla Beck depresyon ölçeği, anksiyete varlığını ve şiddetini değerlendirmek amacıyla Beck anksiyete ölçeği uygulanmıştır

3.1 Etik kurul izni

Bu çalışma, Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı Nöroloji polikliniğinde 21/12/2021-08/04/2022 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışmamızın etik kurulu izni, Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu tarafından 2021-10 nolu kararı ile alınmıştır. Çalışmamız Helsinki bildirgesine uygun olarak yapılmıştır. Çalışmamıza katılan tüm bireyler çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve imzalı onam formları alınmıştır.

3.2 Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- Kemoterapi tedavisi alıyor veya yakın zamanlı almış olmak
- Türk Nöroloji Derneğinin tanı ve tedavi kılavuzunda bulunan nöropatik kanser ağrısı tanı kriterlerini doldurmak
- Gabapentin ya da pregabalin tedavilerinden birini alıyor olmak
- Gönüllü bilgilendirme formunu imzalamak

Gönüllülerin araştırmadan dışlanma kriterleri:

- Kemoterapi uygulanması öncesi nöropati teşhisi almak
- Kendi bildirimli anket formlarını doldurmasını etkileyebilecek görme bozukluğu, işitme kaybı, bilinç bozukluğu yaşayan hastalar
- Nöropatik ağrısının düzeyini etkileyebilecek ek bir hastalık veya endokrin-metabolik bozukluğa sahip olmak
- Çalışma süresi boyunca gabapentin ve pregabalin dışı bir başka nöropatik ağrı tedavisi ajanını herhangi bir neden ile kullanmaya başlanması

3.3 Veri toplama araçları

Çalışma kriterlerine uyan bütün hastalara aşağıdaki testler yapılmıştır:

- Anamnez, sistemik muayene ve kullanmakta olduğu ilaçları sorgulama
- Nöropatiye yönelik ayrıntılı nöroloji muayene
- Nöropatisine neden olabilecek ek nedenler açısından kan tetkiki ve EMG
- LANSS ağrı skalası
- Beck Depresyon Ölçeği
- Beck Anksiyete Ölçeği
- Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi

Çalışmamızda hastalara ağrı derecesini değerlendirmek üzere 1 ve ağrının derecesinin artmasına neden olabilecek olası eşlikçi faktörlerin değerlendirilebilmesi adına 3 adet ölçek olmak üzere toplamda 4 adet ölçek uygulanmıştır.

LANSS ağrı ölçeği ile ağrının değerlendirilmesi (Ek-1):

Hastaların ağrı şiddetinin değerlendirilmesi için LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs) skalası kullanıldı. LANSS, kolay ve kısa zamanda uygulanabilen bir ölçektir. Özellikle nöropatik ağrı ile nosiseptif ağrının ayırımını yapmakta tercih edilir. Bu amaçla ilk kez M. Bennett tarafından geliştirilip kullanılmıştır. 2004 yılında Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Yücel A ve ark. tarafından yapılmıştır. LANSS toplamda 7 maddeden oluşmaktadır. 5 madde ağrı semptomlarını sorgulamaktadır. Diğer 2 madde ise allodini ve pinprick algıları testini içeren duyuşsal muayeneye yöneliktir. Hastada ağrılı ve ağrısız bölgeye pamuk dokunularak muayene edilir. Aynı bölgelere 23 numaralı iğne ile pinprick algısı tespit edilir. Sorulara cevaplar evet\ hayır şeklindedir. Skala 0-24 arasında puanlanır. 12 ve üstü puan nöropatik ağrıyı düşündürürken, 12'den az olan skor nöropatik olmayan ağrı olarak değerlendirilir (25,27)

Beck depresyon ölçeği ile depresif belirtilerin şiddetinin değerlendirilmesi (Ek-2):

Beck ve arkadaşları tarafından 1961 yılında depresyonlu hastalarda en sık görülen duyuşsal, somatik, bilişsel ve motivasyona dayalı belirtilere yer verilerek geliştirilmiştir. Ölçeğin amacı hastalarda depresyon belirtilerinin derecesini objektif olarak belirlemektir. BDÖ depresyonun bilişsel ve duyuşsal belirtilerine ağırlık veren, somatik belirtilere az vurgu yapan (yalnızca iştahsızlık, kilo kaybı ve libido azalmasına yer veren) bir ölçektir. Bu nedenle bedensel hastalığı olan kişilerde depresyonun taranması için uygun görülen bir ölçektir. Ölçeğin Türkiye'deki geçerliliği Tegin ve Hisli tarafından yapılmıştır. BDÖ 21 maddeden oluşan bir öz değerlendirme ölçeğidir. Ölçeğin maddeleri, 0 ile 3 arasında değerlendirilmiştir. Ölçekten elde edilebilecek en düşük toplam puan 0, en yüksek toplam puan ise 63'tür. Toplam puanın 10-16 arasında olması durumunda hafif depresyon, 17-29 arası olması durumunda orta şiddetli depresyon, 30-63 arası olması durumunda ise ağır depresyonu belirtmektedir (183).

Beck anksiyete ölçeği ile anksiyete derecesinin değerlendirilmesi (Ek-3):

Beck ve arkadaşları tarafından 1988 yılında geliştirilen, bireylerin yaşadığı anksiyete belirtilerinin sıklığının belirlenmesi amacıyla kullanılan kendini değerlendirme ölçeğidir. 21 maddeden oluşan bir ölçektir. Türkiye'de geçerlik ve güvenilirliği Ulusoy, Şahin, Erkmek tarafından yapılmıştır. 0-7 puan minimal düzeyde anksiyete, 8-15 puan hafif düzeyde anksiyete, 16-25 puan orta düzeyde anksiyete, 26-63 puan şiddetli anksiyete olarak değerlendirilmiştir (184).

Pittsburgh uyku kalite indeksi ile uyku sorunlarının değerlendirilmesi (Ek-4):

Olguların uyku kalitesi Pittsburgh uyku kalitesi ölçeği ile değerlendirildi. Pittsburgh uyku ölçeği Buysse ve arkadaşları tarafından 1989 yılında geliştirilmiş bir ölçektir. Bu ölçek hastaların gece boyunca uyku kalitesini değerlendirdiği gibi gün içerisinde de uyuklama hali ile ilgili bize bilgi verir. Ölçek; 19'u kişinin kendisi, 5'i yatak arkadaşının cevaplandığı 24 sorudan meydana gelmektedir. Kişi tarafından cevaplanan sorular değerlendirmeye alınırken, partneri tarafından cevaplanan sorular değerlendirmeye alınmamaktadır.

Pittsburgh uyku skalası, 7 bölümden oluşmaktadır. Bunlar;

- Subjektif uyku kalitesi
- Uykuya geçme süresi
- Uyku süresi
- Alışılmış uyku etkinliği
- Uykuyu etkileyen durumlar
- Uyku verici madde kullanımı
- Gün içinde uyuklamayı değerlendirir.

Her kısım 0-3 arası puanlanmakta olup, yüksek puan uyku kalitesinin kötü olduğunun göstergesi kabul edilmektedir. Toplam değer 0-21 arasında olup 0-5 puan sağlıklı uyku, 6-10 puan kötü uyku, 10 puan üstü uzun dönem uyku rahatsızlığını bildirilmektedir. Türkiye'de PUKI' nin geçerlik ve güvenilirlik çalışması Ağargün ve arkadaşları tarafından 1999 yılında yapılmıştır. Pittsburgh uyku skalasının sensitivitesi %89.6, spesifitesi %86.5 olarak bildirilmiştir (185,186).

3.4 İstatistik yöntemi

İstatistik analizlerinin uygulanmasında IBM SPSS 20.0 programı kullanıldı. Araştırmada değerlendirilen katılımcıların demografik ve klinik özellikleri, ilk kemoterapi başlanmasından nöropatik yakınmalarının başlamasına kadar geçen süre, kanser tipleri, katılımcılara uygulanan tedavi ajanları, nöropatik ağrı durumları, depresyon durumları, anksiyete durumları, uyku sorunları ortalama, kategorik değişkenler, standart sapma, ortanca, en küçük değer, en büyük değer, kategorik değişkenler frekans ve yüzde gibi betimleyici yöntemlerle incelendi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunun analizi için Kolmogorov-Smirnov testi, histogram grafikleri, basıklık ve çarpıklık incelemeleri, standart sapma, ortanca değer ile ortalamanın yakınsaklığı ve normal Q-Q plot grafikleri incelendi. Gabapentin ve

pregabalin tedavileri sonrası nöropatik ağrı varlığının istatistiksel değerlendirilmesi amacıyla Ki-kare testi ile incelendi. Gabapentin ve pregabalin tedavileri sonrası LANSS skoru değişiminin istatistiksel olarak değerlendirilmesi amacıyla bağımsız gruplar T-test yöntemi kullanıldı. Uygulanan tedaviler sonrası LANSS skorunda oluşan istatistiksel düzeyini ve anlamlılığını belirlemek amacıyla Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanıldı. Katılımcıların yaş, depresyon, anksiyete, uyku bozukluğu durumlarının tedavi yanıtına etkisini incelemek amacıyla bağımsız gruplar T-testi kullanıldı. Cinsiyet ve depresyon şiddetinin LANSS ağrı skoruna etkisini incelemek amacıyla bağımsız gruplar T-testi ile incelendi. Anksiyete şiddetinin LANSS ağrı skoruna etkisini incelemek amacıyla Kruskal-Wallis H testi kullanıldı. Uyku bozukluğu varlığının LANSS ağrı skoruna etkisini incelemek amacıyla bağımsız gruplar T-testi kullanıldı. Depresyon, anksiyete ve uyku bozukluğu skorları ile KİPN şiddeti arasındaki korelasyon analizi açısından Spearman korelasyon analizi kullanıldı. BDÖ, BAÖ VE PUKİ skorları ile LANSS ağrı skoru arasındaki korelasyonu incelemek amacıyla Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Katılımcıların tedavi sonrası LANSS skorunda oluşan değişikliği yordamada etkili olabilecek değişkenler olan BDÖ, BAÖ, PUKİ, yaş cinsiyet faktörü, tedavi başlangıcından itibaren geçen sürenin etkisini değerlendirmek için Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi uygulandı. Tüm analizler için anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak belirlendi.

4. Bulgular

Çalışmamız; Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı Nöroloji polikliniğine 21/12/2021-08/04/2022 tarihleri arasında başvuran, anamnez, nörolojik muayene, LANSS ağrı testi ve olası diğer nedenlerin ekartasyonu sonucu kemoterapi ilişkili nöropatik ağrı teşhisi konulan 45 hasta ile gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamıza katılan 45 hastanın yaş ortalaması 62.18 ± 8.41 olarak saptandı. Katılımcıların cinsiyet dağılımı; 23 erkek (%51.1), 22 kadın (%48.9) olarak saptandı. Katılımcıların medeni halleri; 40 evli (%88.9), 5 bekar (%11.1) olarak saptandı. 28 (%62.2) katılımcıya gabapentin, 17 (%37.8) katılımcıya pregabalin tedavisi başlandığı tespit edildi. Katılımcılar arasında en sık ($n=16, \%35.6$) tespit edilen kanser olarak akciğer kanseri, ikinci sıklıkta ise meme kanseri ($n=14, \%24.4$) tespit edildi. Erkek katılımcılar arasında en sık kanser tipi akciğer kanseri, kadın katılımcılar arasında en sık kanser tipi meme kanseri olarak tespit edildi. Katılımcılara kanser nedeniyle kemoterapi başlanması ile nöropati yakınmasıyla tarafımıza başvurma süresi arasında ortalama 13.33 ± 7.81 olarak saptandı.

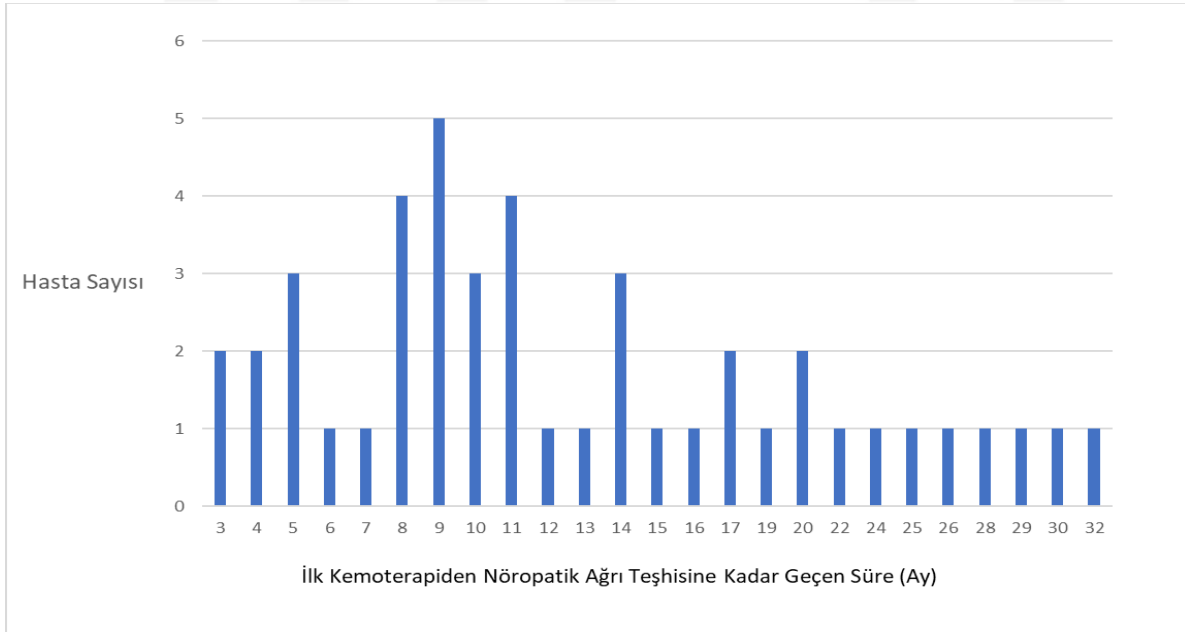
Tablo-9: Katılımcıların uygulanan tedavi, medeni hal ve cinsiyete göre dağılımı

n=45	Uygulanan tedavi ajanı		Medeni hali		Cinsiyeti	
	Gabapentin	Pregabalin	Evli	Bekar	Kadın	Erkek
Sıklık	28	17	40	5	22	23
%	62,2	37,8	88,9	11,1	48,9	51,1

Tablo-10: Katılımcıların kanser tiplerinin cinsiyetlere göre dağılımı

Kanser Tipleri	Cinsiyet		Toplam
	Erkek (n)	Kadın (n)	n (%) *
Akciğer	14	2	16 (35.6)
Endometrium	0	2	2 (4.4)
Kolon	0	1	1 (2.2)
Melanom	1	0	1 (22.2)
Meme	0	11	11 (24.4)
Mesane	2	1	3 (6.7)
Over	0	4	4 (8.9)
Pankreas	2	1	3 (6.7)
Rektum	3	0	3 (6.7)
Tonsil	1	0	1 (2.2)
Toplam	23	22	45 (100)

*=sütun yüzdesi



Şekil 2: Kemoterapi uygulaması ile nöropatik ağrı başlangıcı arasındaki süre (ay)

Katılımcılara ilk uygulanan LANSS ağrı skoru ortalaması 16.73 ± 2.28 , tedavi sonrası tekrar uygulanan LANSS ağrı skoru ortalaması 12.27 ± 3.46 , tedaviye yanıt olarak değerlendirilen LANSS ağrı skalaları arasında farklılık ortalaması 4.44 ± 2.68 , kontrol muayeneleri sırasında yapılan BDÖ ortalama puanı 26.64 ± 9.62 , BAÖ ortalama puanı 26.69 ± 11.24 , PUKİ ortalama puanı 11.11 ± 4.57 olarak saptanmıştır.

Tablo-11: Depresyon, anksiyete ve uyku bozukluğu skorları ortalamaları, standart sapma değerleri ortanca, en küçük ve en büyük değerler

Değişkenler	Ortalama \pm SS	Ortanca (Min-Maks)
Beck Depresyon Ölçeği Skoru	26,44 \pm 9,62	27 (6-50)
Beck Anksiyete Ölçeği Skoru	26,69 \pm 11,24	25 (5-47)
Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçek Skoru	11,11 \pm 4,47	11 (2-18)
Tedavi öncesi LANSS skoru	16,73 \pm 2,28	16 (13-22)
Tedavi sonrası LANSS skoru	12,27 \pm 3,46	11 (6-21)
LANSS skorları arası fark	4,44 \pm 2,68	4 (0-10)

SS: Standart Sapma, Min-Maks: Minimum- Maksimum

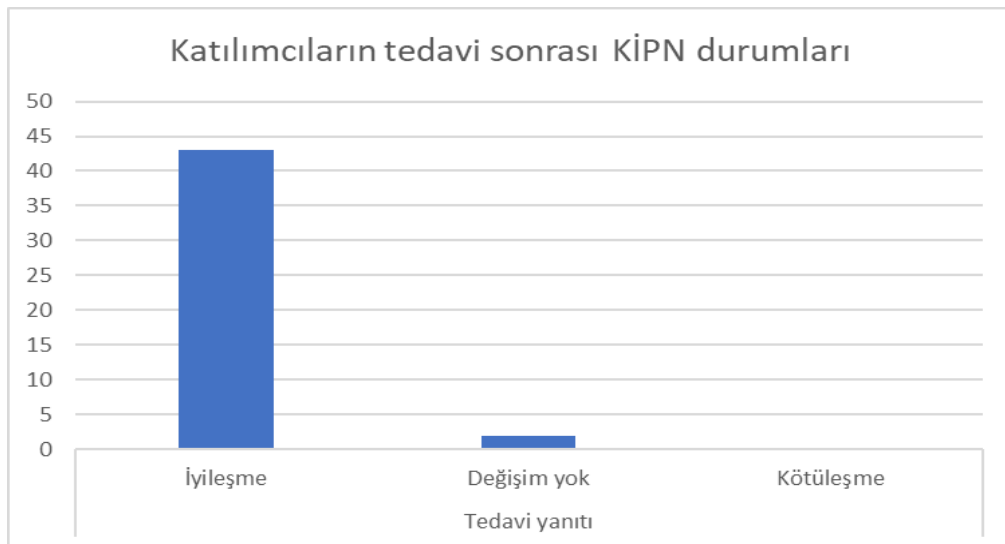
Katılımcıların tedavi öncesi nöropatik ağrı şiddetini (LANSS skoru) etkileyebilecek olası nedenler açısından cinsiyet, yaş ve ilk kt aldığından itibaren geçen süre değişkenleri açısından incelenmiştir. Katılımcılar 65 yaş ve altı\65 yaş üstü, erkek\kadın ve tedavi başlangıcından itibaren geçen süre 1 yıl ve daha az\daha fazla olarak gruplara ayrılmıştır. Bağımsız değişkenler T-test uygulaması sonrası nöropatik ağrı şiddeti üzerine yaş (p=0.71) ve cinsiyet (p=0.88) değişkeninin etkisi istatistiksel olarak anlamsız), kt sonrası geçen süre istatistiksel olarak anlamlı (p=0.03) olarak saptanmıştır.

Tablo-12: Yaş, cinsiyet ve kt sonrası geçen süre ve ilk LANSS skoruna etkisi

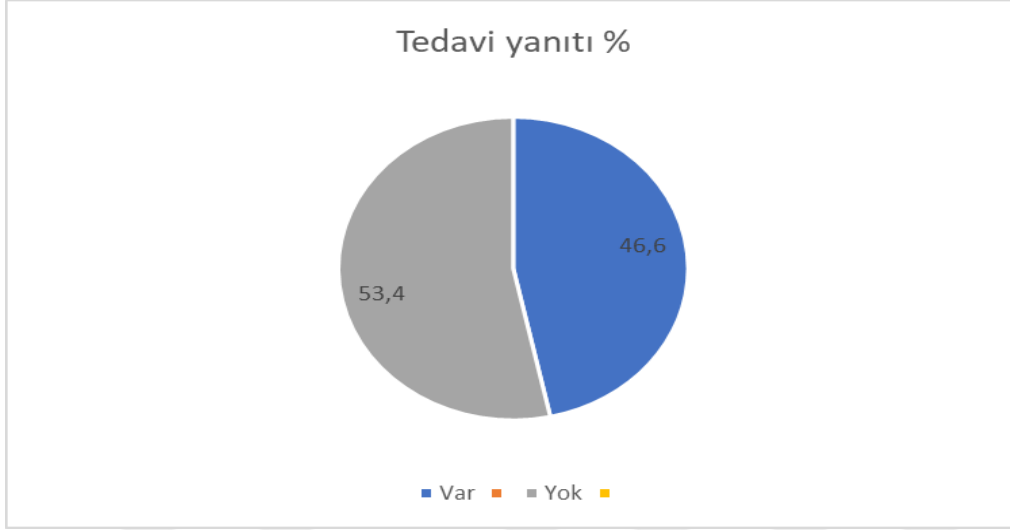
Değişken		Ortalama± SS	Ortanca (Min-Maks)	P değeri
Yaş	≤65	16,83±2,36	16 (13-22)	0,71
	>65	16,56±2,19	16 (13-22)	
Cinsiyet	Kadın	16,68±2,35	16 (13-22)	0,88
	Erkek	16,78±2,25	17 (13-22)	
İlk kemoterapi sonrası geçen süre	≤1 yıl	16,12±1,90	16 (13-21)	0,03
	>1 yıl	17,58±2,52	18 (13-22)	

SS: Standart Sapma, Min-Maks: Minimum- Maksimum

Katılımcılara nöropatik ağrılarına yönelik olarak gabapentin ve pregabalin tedavisi uygulanması sonrası uygulanan LANSS testi sonrası 21 hastanın (%46.6) test sonucu nöropatik ağrının halen devam ettiğini gösterirken (LANSS≥12), 24 hastanın (%53.4) tedavi sonrası nöropatik ağrı yaşamadığı saptanmıştır (LANSS<12). 43 katılımcının LANSS skorunda negatif yönlü değişiklik saptanırken, 2 katılımcının LANSS skorunda değişim saptanmamıştır, artış yönünde LANSS skoru değişimi saptanmamıştır.

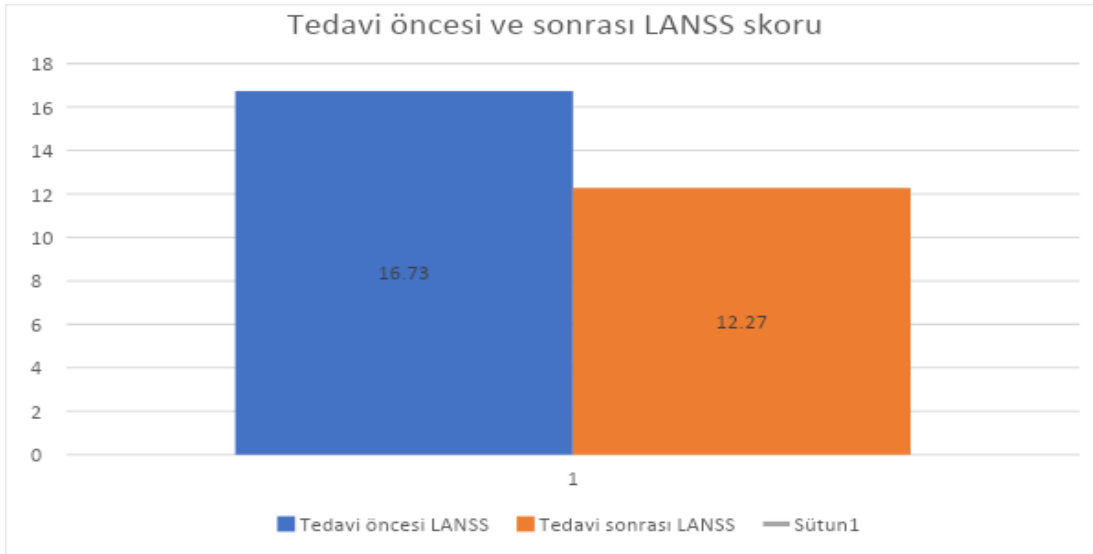


Şekil 3: Tedavi sonrası KİPN durumları



Şekil 4: Tedavi yanıtı yüzdeleri

Katılımcılara uygulanan ilk LANSS skoru ortalama puanı 16.73 ± 2.28 , kontrol muayeneleri sırasında yapılan LANSS skoru ortalama puanı 12.27 ± 3.46 , aradaki farklılık ortalama $4,44 \pm 2.68$ olarak tespit edilmiştir. Tedaviye yanıtın istatistiksel olarak değerlendirilebilmesi amacıyla Wilcoxon işaretli sıralar testi uygulanmıştır. Test istatistik değeri olarak Z skoru -5.723, testin anlamlılık değeri $p=0.01$ olarak saptandı.



Şekil-5: Katılımcıların tedavi öncesi ve sonrası LANSS ortalama skorlar

Katılımcıların tedavi sonrası nöropatik ağrı varlığına etkileyebilecek olası nedenlerden birisi olan yaş faktörünü incelemek amacıyla bağımsız değişkenler T-test analizi uygulanmıştır. Tedavi sonrası nöropatik ağrı yakınması devam eden 21 hastanın yaş ortalaması 62.38, tedavi sonrası nöropatik ağrısı düzelen 24 hastanın yaş ortalaması 62.0 olarak saptanmıştır. Aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşamamıştır ($p=0.88$).

Tablo-13: Yaş değişkeninin tedavi yanıtına etkisi

Tedavi sonrası KİPN varlığı	Katılımcıların yaşı (Ortalama± SS)	Katılımcıların yaşı (Ortanca (Min-Maks))	p
Var	62,38±9,76	62 (41-79)	0,88
Yok	62,00±7,23	63 (48-77)	

Katılımcıların tedavi sonrası nöropatik ağrı varlığına etkileyebilecek olası nedenlerden birisi olan cinsiyet faktörünü incelemek amacıyla bağımsız değişkenler T-test analizi uygulanmıştır. 22 kadın katılımcının tedavi sonrası LANSS skorunda ortalama 5,05 puanlık azalma gözlenirken, 23 erkek katılımcının tedavi sonrası LANSS skorunda ortalama 3,87 puanlık düzelmeye saptanmıştır. Aradaki farklılık istatistiksel anlamlılık düzeyinde bulunmamıştır ($p=0,144$).

Tablo-14: Cinsiyet farklılığının tedavi sonrası LANSS değişimine etkisi

Cinsiyet	Tedavi sonrası LANSS değişimi (Ortalama± SS)	Tedavi sonrası LANSS değişimi (Ortanca (Min-Maks))	p
Kadın	5,05±2,71	5 (1-10)	0,14
Erkek	3,87±2,58	3 (0-8)	

Katılımcıların tedavi sonrası nöropatik ağrı varlığının uygulanan tedavi ajanına göre etkinliğinin Ki-kare testi ile incelenmesi sonrası gabapentin tedavisi alan 14 hastada tedavi sonrası nöropatik ağrının devam ettiği 14 hastanın tedaviden fayda gördüğü, pregabalin tedavisi alan 7 hastada tedavi sonrası nöropatik ağrının devam ettiği 10 hastanın tedaviden fayda gördüğü tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlarda istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşamamıştır (p=0.56)

Tablo-15: Uygulanan tedavi ajanına göre nöropatik ağrı varlığı

Uygulanan tedavi	Tedavi sonrası NA Var n (%)	Tedavi sonrası NA Yok n (%)	Toplam n (%)*	p
Pregabalin	7 (33,3)	10 (41,7)	17 (37,8)	0,56
Gabapentin	14 (66,7)	14 (58,3)	28	

*=sütun yüzdesi

Katılımcılara uygulanan tedavi ajanına göre tedavi yanıtı LANSS skorunda oluşan farklılık ile analiz edildi. Gabapentin tedavisi alan 28 hastanın ortalama LANSS skorunda 4.32 puanlık değişiklik elde edilirken, pregabalin tedavisi uygulanan 17 hastanın ortalama LANSS skorunda 4.65 puanlık değişim gözlemlendi. Aradaki farklılığın anlamlılığını değerlendirebilmek için bağımsız gruplar T-test yöntemi kullanıldı. Gabapentin ve pregabalin tedavisi uygulanmasının LANSS skoru değişimine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olmadığı saptandı (p=0.69).

Tablo-16: Uygulanan tedavi ajanına göre LANSS skorunda gelişen değişim miktarı

Verilen ajan	Ortalama± SS	Ortanca (Min-Maks)	p
Gabapentin (n=28)	4,32± 2,99	3,0 (0-10)	0,69
Pregabalin (n=17)	4,65± 2,14	5,0 (1-8)	

SS: Standart Sapma, Min-Maks: Minimum- Maksimum

Katılımcılara kontrol muayeneleri sırasında uygulanan testler olan BDÖ, BAÖ ve PUKİ testlerinin kontrol muayenelerinde uygulanan LANSS ağrı skoruna göre nöropatik ağrısının var ($LANSS \geq 12$) veya yok ($LANSS < 12$) olma durumlarına olan etkisi incelenmiştir. Bağımsız gruplar T-test sonuçlarında depresyon şiddetinin nöropatik ağrı tedavisine yanıtızlık açısından istatıksel olarak anlamlı sonuç tespit edilirken ($p=0,01$), uyku bozukluğu ($p=0,176$) ve anksiyete ($p=0,31$) ağırlığının katılımcılarda anlamlı istatıksel sonuç oluşturmıyan nöropatik ağrı tedavisine yanıtızlık yarattığı saptanmıştır.

Tablo-17: Depresyon, anksiyete ve uyku bozukluğu şiddetinin tedavi yanıtına etkisi

Ölçekler	Tedaviye yanıt durumu	Ortalama \pm SS	Ortanca (Min-Maks)	p
BDÖ	Tedavi sonrası LANSS \geq 12	31,71 \pm 8,74	30 (16-50)	0,01
	Tedavi sonrası LANSS<12	22,21 \pm 8,16	23 (6-42)	
BAÖ	Tedavi sonrası LANSS \geq 12	31,00 \pm 11,26	34 (12-47)	0,31
	Tedavi sonrası LANSS<12	22,92 \pm 11,26	21 (5-46)	
PUKİ	Tedavi sonrası LANSS \geq 12	12,19 \pm 4,64	13 (3-18)	0,17
	Tedavi sonrası LANSS<12	10,17 \pm 4,40	10 (2-18)	

SS: Standart Sapma, Min-Maks: Minimum- Maksimum

Katılımcılara uygulanan BDÖ sonucunda elde edilen puan sonuçlarına göre 0-9 aralığı minimal depresyon, 10-16 aralığı hafif depresyon, 17-29 aralığı orta depresyon, 30-63 aralığı şiddetli depresyon olarak gruplanmıştır. Katılımcıların BDÖ sonuçlarına göre dağılım sıklığı ve yüzdesi tablo ve dairesel grafik olarak gösterimleri aşağıdaki gibidir.

Tablo-18: Depresyon skorlarının şiddetine göre sınıflandırılması

Depresif belirti şiddeti	n	%
Minimal depresyon	1	2,2
Hafif depresyon	6	13,3
Orta depresyon	22	48,9
Ağır depresyon	16	35,6

Katılımcıların depresif belirti şiddetlerinin LANSS ağrı skorunda tedavi sonrası oluşan değişikliğe etkisi Kruskal-Wallis H testi kullanılarak analiz edilmiştir. Depresyon şiddetinde artmanın tedavi yanıtında azalmaya yol açtığı istatistiksel anlamlı olarak saptanmıştır (p=0.001).

Tablo-19: Depresyon şiddetinin tedavi sonrası LANSS skoru farklılığına etkisi

Depresyon şiddeti	Tedavi sonrası LANSS farklılığı Ortalama± SS	Tedavi sonrası LANSS farklılığı Ortanca (Min-Maks)	p
Minimal depresyon	8,00	8	0,01
Hafif depresyon	7,67± 1,36	7 (6-10)	
Orta depresyon	4,68± 2,58	5 (0-9)	
Ağır depresyon	2,69± 1,66	3 (0-6)	

SS: Standart Sapma, Min-Maks: Minimum- Maksimum

Katılımcıların BAÖ sonucunda elde edilen puan sonuçlarına göre 0-7 aralığı anksiyete yok, 8-15 aralığı hafif düzeyde anksiyete, 16-25 aralığı orta düzeyde anksiyete, 26-63 aralığı şiddetli düzeyde anksiyete olarak gruplanmıştır. Katılımcıların BAÖ sonuçlarına göre dağılım sıklığı ve yüzdesi tablo ve dairesel grafik olarak gösterimleri aşağıdaki gibidir.

Tablo-20: Anksiyete skorlarının şiddetine göre sınıflandırılması

Anksiyete şiddeti	n	%
Anksiyete yok	1	2,2
Hafif anksiyete	7	15,6
Orta anksiyete	15	33,3
Şiddetli anksiyete	22	48,9

Katılımcıların anksiyete durumu şiddetlerinin LANSS ağrı skorunda tedavi sonrası oluşan değişikliğe etkisi Kruskal-Wallis H testi kullanılarak analiz edilmiştir. Anksiyete şiddetinde artmanın tedavi yanıtında azalmaya yol açtığı istatistiksel anlamlı olarak saptanmıştır (p=0,01).

Tablo-21: Anksiyete şiddetinin tedavi sonrası LANSS skoru farklılığına etkisi

Anksiyete şiddeti	Tedavi sonrası LANSS farklılığı Ortalama± SS	Tedavi sonrası LANSS farklılığı Ortanca (Min-Maks)	p
Anksiyete yok	10	10	0,01
Hafif anksiyete	6,43± 1,90	7 (3-8)	
Orta anksiyete	4,87± 2,72	6 (1-9)	
Şiddetli anksiyete	3,27± 2,18	3 (0-9)	

SS: Standart Sapma, Min-Maks: Minimum- Maksimum

Katılımcıların PUKİ toplam puan sonuçlarına göre 0-5 aralığı uyku bozukluğu yok, >5 uyku bozukluğu var olarak gruplanmıştır. Katılımcıların PUKİ sonuçlarına göre dağılım sıklığı ve yüzdesi tablo gösterimi aşağıdaki gibidir.

Tablo-22: Uyku bozukluğu varlığına göre sınıflandırılması

Uyku sorunu varlığı	n	%
Var	38	84,4
Yok	7	15,6

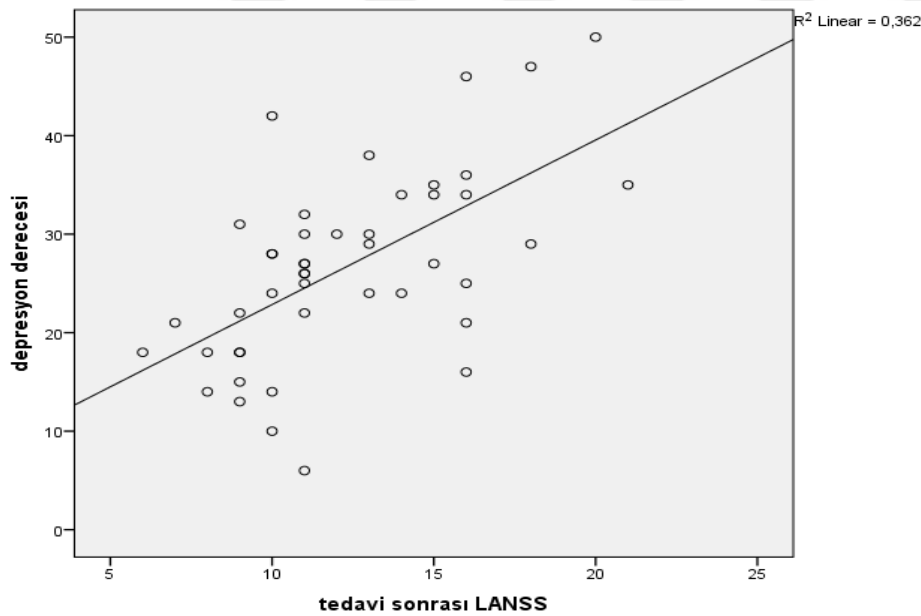
Katılımcıların uyku bozukluğu varlığının (PUKİ>5) LANSS ağrı skorunda tedavi sonrası oluşan değişikliğe etkisi bağımsız grup T-test yöntemi ile analiz edilmiştir. Uyku sorunu olan grupta tedavi sonrası LANSS skorunda ortalama 4,08 puan değişim gözlenirken, uyku bozukluğu olmayan grupta LANSS skorunda ortalama 6,43 puan değişim gözlenmiştir. Aradaki farklılık miktarı istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,03)

Tablo-23: Uyku sorununun tedavi sonrası LANSS skoru farklılığına etkisi

Uyku sorunu	Tedavi sonrası LANSS farklılığı Ortalama± SS	Tedavi sonrası LANSS farklılığı Ortanca (Min-Maks)	p
Var	4,08± 7,10	3 (0-10)	0,03
Yok	6,43±1,90	7 (3-8)	

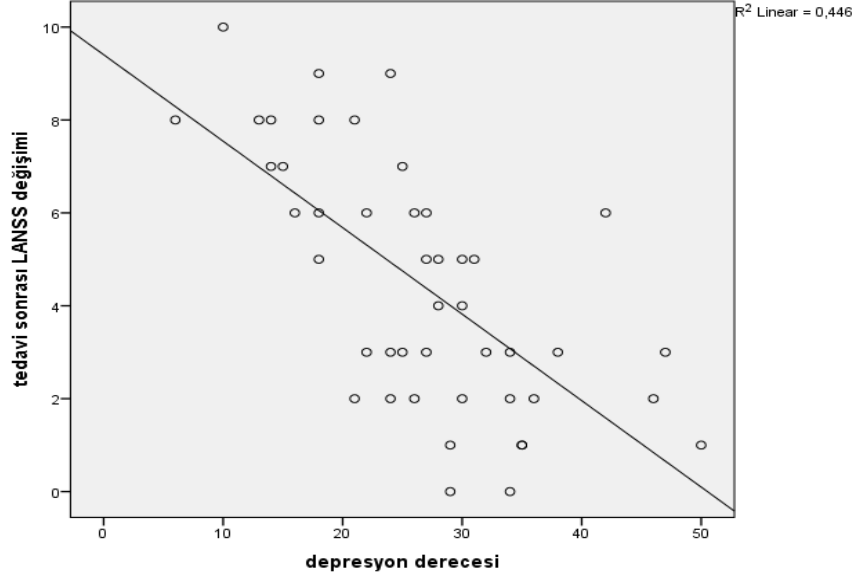
SS: Standart Sapma, Min-Maks: Minimum- Maksimum

Katılımcılara tedavi sonrası uygulanan LANSS skoru ve depresif bozukluk (BDÖ skoru) arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. Analiz sonucunda katılımcıların depresyon derecesi ile LANSS ağrı skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü korelasyon durumu tespit edilmiştir (r=0.59, p=0.01).



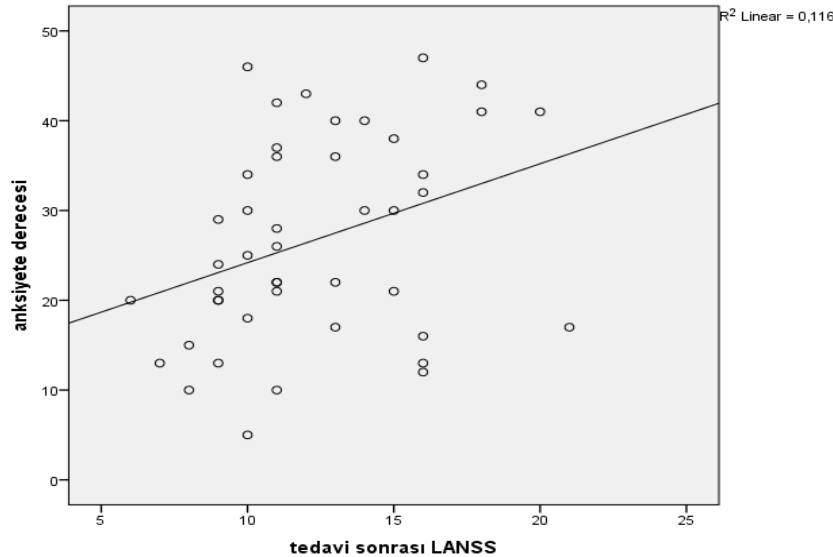
Şekil 6: Depresyon derecesi ve ağrı şiddeti arasındaki korelasyon analizi

Katılımcıların depresyon durumu ile nöropatik ağrı tedavisine yanıt ilişkisini incelemek amaçlı BDÖ toplam puanları ile tedavi öncesi ve sonrası LANSS skoru değerlerinin farkı Pearson korelasyon analizi yöntemiyle değerlendirildi. Depresyon derecesinin şiddetli olmasının tedavi sonrası LANSS ağrı skorunda gelişen farklılık üzerinde istatistiksel olarak anlamlı, orta düzeyde ilişkili negatif yönde korelasyon durumu tespit edildi ($r=-0.66$, $p<0.01$)



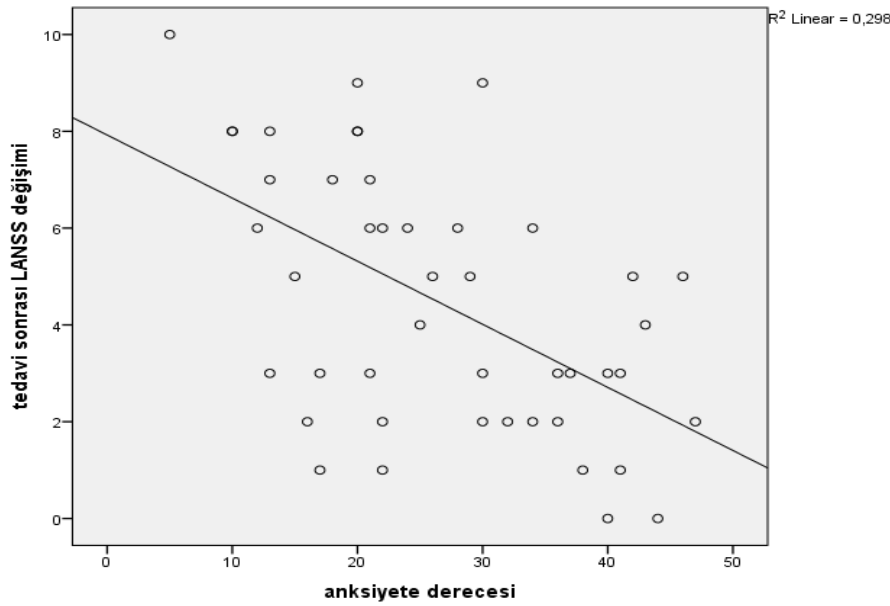
Şekil 7: Depresyon şiddetinin tedavi sonrası LANSS skoru farklılığı ile korelasyon analizi

Katılımcılara tedavi sonrası uygulanan LANSS skoru ve anksiyete bozukluğu (BAÖ skoru) arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. Analiz sonucunda katılımcıların anksiyete derecesi ile LANSS ağrı skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü korelasyon durumu tespit edilmiştir ($r=0.37$, $p=0.01$).



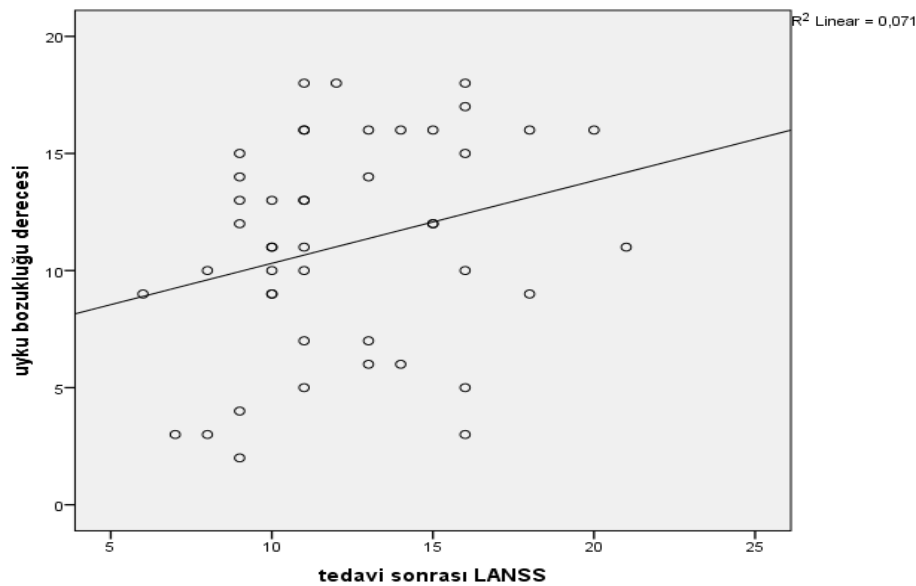
Şekil 8: Anksiyete derecesi ve ağrı şiddeti arasındaki korelasyon analizi

Katılımcıların anksiyete durumu ile nöropatik ağrı tedavisine yanıt ilişkisini incelemek amaçlı BAÖ toplam puanları ile tedavi öncesi ve sonrası LANSS skoru değerlerinin farkı Pearson korelasyon analizi yöntemiyle değerlendirildi. Anksiyete derecesinin şiddetli olmasının tedavi sonrası LANSS ağrı skorunda gelişen farklılık üzerinde istatistiksel olarak anlamlı, orta düzeyde ilişkili negatif yönde korelasyon durumu tespit edildi ($r=-0.54$, $p<0.01$).



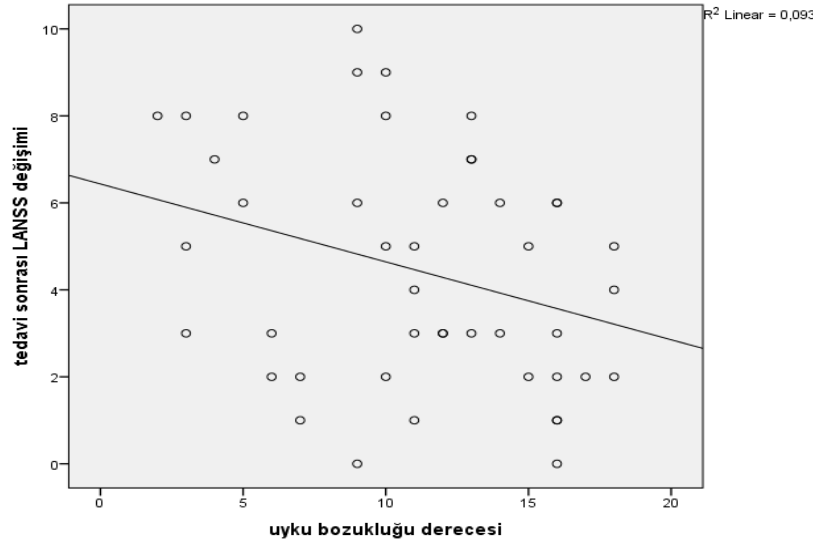
Şekil 9: Anksiyete şiddetinin tedavi sonrası LANSS skoru farklılığı ile korelasyon analizi

Katılımcılara tedavi sonrası uygulanan LANSS skoru ve uyku bozukluğu (PUKİ skoru) arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. Analiz sonucunda katılımcıların uyku bozukluğu ile LANSS ağrı skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü korelasyon durumu tespit edilmiştir ($r=0.30$, $p=0.04$).



Şekil 10: Uyku bozukluğu ve ağrı şiddeti arasındaki korelasyon analizi

Katılımcıların uyku bozukluğu durumu ile nöropatik ağrı tedavisine yanıt ilişkisini incelemek amaçlı PUKİ toplam puanları ile tedavi öncesi ve sonrası LANSS skoru değerlerinin farkı Pearson korelasyon analizi yöntemiyle değerlendirildi. Anksiyete derecesinin şiddetli olmasının tedavi sonrası LANSS ağrı skorunda gelişen farklılık üzerinde istatistiksel olarak anlamsız, negatif yönlü korelasyon durumu tespit edildi ($r=-0.30$, $p=0.41$)



Şekil 11: Uyku bozukluğunun tedavi sonrası LANSS skoru farklılığı ile korelasyon analizi

Katılımcıların yaş, cinsiyet, kt başlangıcından itibaren geçen süre, BDÖ değişkenleri kullanılarak tedavi yanıtını (ilk ve son LANSS değerleri arasındaki farklılık) yordamak amacıyla çok değişkenli doğrusal regresyon analizi yapılmıştır. Analiz sonucunda anlamlı bir regresyon modeli, $F(5,39)=8,06$, $p<0.01$ ve bağımlı değişkendeki varyansın %44'ünü ($R^2=0.44$) bağımsız değişkenler tarafından açıkladığı bulunmuştur. Buna göre, depresif yakınmaların şiddetinin yüksek olması tedavi sonrası nöropati yakınmasının düzelmesini olumsuz ve istatistiksel olarak anlamlı yordamaktadır ($\beta=-0.71$, $t(39)=-5.98$, $p=0.01$). Yaş miktarı artışı tedavi sonrası nöropati yakınmasının düzelmesini olumlu ve istatistiksel olarak anlamsız yordamaktadır ($\beta=0,04$, $t(41)=0.34$, $p=0.73$). Kemoterapi uygulaması başlanması sonrası geçen süre tedavi sonrası nöropati yakınmasının düzelmesini olumsuz ve istatistiksel olarak anlamlı yordamaktadır ($\beta=-0.07$, $t(41)=-0.57$, $p=0.48$). Kadın cinsiyete sahip olmak tedavi sonrası nöropati yakınmasının düzelmesini olumlu ve istatistiksel olarak anlamsız yordamaktadır ($\beta=-0.22$, $t(41)=-1.87$, $p=0.06$)

Tablo-24: Tedavi sonrası LANSS değişimini etkileyen faktörlerin yordanması-1

Değişkenler	β	t	p
BDÖ skoru	-0,71	-5,98	0,01
Yaş	0,04	0,34	0,73
Cinsiyet	-0,22	1,87	0,06
KT sonrası geçen süre	-0,07	-0,57	0,48

Katılımcıların yaş, cinsiyet, kt başlangıcından itibaren geçen süre, BAÖ değişkenleri kullanılarak tedavi yanıtını (ilk ve son LANSS değerleri arasındaki farklılık) yordamak amacıyla çok değişkenli doğrusal regresyon analizi yapılmıştır. Analiz sonucunda anlamlı bir regresyon modeli, $F(5,39)=4,18$, $p=0.04$ ve bağımlı değişkendeki varyansın %26'sını ($R^2=0.26$) bağımsız değişkenler tarafından açıkladığı bulunmuştur. Buna göre, anksiyete yakınmaların şiddetinin yüksek olması tedavi sonrası nöropati yakınmasının düzelmesini olumsuz ve istatistiksel olarak anlamlı yordamaktadır ($\beta=-0.56$, $t(39)=-4.18$, $p=0.01$). Yaş miktarı artışı tedavi sonrası nöropati yakınmasının düzelmesini olumlu ve istatistiksel olarak anlamsız yordamaktadır ($\beta=0,07$, $t(41)=0.57$, $p=0.56$). Kemoterapi uygulaması başlanması sonrası geçen süre tedavi sonrası nöropati yakınmasının düzelmesini olumsuz ve istatistiksel olarak anlamsız yordamaktadır ($\beta=-0.05$, $t(41)=-0.39$, $p=0.56$). Kadın cinsiyete sahip olmak tedavi sonrası nöropati yakınmasının düzelmesini olumlu ve istatistiksel olarak anlamsız yordamaktadır ($\beta=-0.23$, $t(41)=-1.70$, $p=0.09$)

Tablo-25: Tedavi sonrası LANSS değişimini etkileyen faktörlerin yordanması-2

Değişkenler	β	t	p
BAÖ skoru	-0,56	-4,18	0,01
Yaş	0,07	0,57	0,56
Cinsiyet	-0,23	1,70	0,09
KT sonrası geçen süre	-0,05	-0,39	0,56

5. TARTIŞMA

Nöropatik ağrı, somatosensoryel sistemi doğrudan etkileyen bir lezyon veya hastalık sonucu ortaya çıkan ağrıdır ve klinik pratikte sık olarak karşılaşılan ağrı tiplerinden bir tanesidir (74). Kemoterapiyle indüklenen periferik nöropati (KİPN), nörotoksik kemoterapötik ajanların uygulanması sonrası gerçekleşen nöropati tablosudur. KİPN, kemoterapi uygulanması sonrası %30-40 arası sıklıkta gözlenmekte olup, kemoterapi rejiminin doz kısıtlanmasına, ilaç değişimine ve durdurulmasına neden olan yan etkiler arasındadır. KİPN oluşumuna etkili faktörler arasında uygulanan ajan, doz uygulama sıklığı, süresi ve uygulanan hasta popülasyonu bulunmaktadır. KİPN tablosu oluşumuna en sık yol açan ajanlar arasında yapılan çalışmada vinkristin %70, oksaliplatin %70 ve paklitaksel %70 oranlarında nöropati tablosuna yol açtığı bildirilmiştir (32). Bizim çalışmamızda katılımcıların aldığı kemoterapi ajanları arasında taksanlar ve platin grupları sık olmakla birlikte hastaların tedavi uygulaması boyunca yapılan değişiklikler ve kombinasyon farklılıkları nedeniyle istatistiksel olarak sonuç elde edilememiştir.

KİPN gelişiminin önlenmesinde iyon kanalları, oksidatif stres mekanizmaları, vitamin takviyeleri, inflamatuvar sitokin önleyici yaklaşımlar gibi pek çok farklı tedaviler denenmiş fakat hiçbir tedavi yöntemi KİPN gelişimini önlemede yeterli kanıt düzeyine ulaşamamıştır (33,34). KİPN tedavisinde kesin etkinliği bildirilen ajan olmamakla birlikte gabapentin ve pregabalin yapılan klinik çalışmalarda önerilen tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (74). KİPN de gabapentin tedavisinin etkinliği üzerine yapılan 115 hastanın yer aldığı bir çalışmada, kademeli olarak doz artırılarak 2700 mg/gün dozuna çıkılmış ve günde 3 kez bölünmüş olarak uygulanmıştır. Gabapentin tedavisi verilen bütün hastaların ağrı skorlarında değişim izlenmekle birlikte ağrı skorlarında plaseboya göre anlamlı etkinin olmadığı, hastalarda baş dönmesi, halsizlik hissi ve sersemlik hissinin sıkça belirtildiği bildirilmiştir (187). KİPN de uygulanan nöropatik ağrıya yönelik tedavide, diğer nöropatik ağrı tedavilerine oranla daha az başarı oranı gözlenmektedir. KİPN de uygulanan çeşitli nöropatik ağrı ilaçlarına rağmen başarı oranı %50 seviyelerinde bildirilmektedir. Çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde gabapentin ve pregabalin tedavisinin KİPN tedavi etkinliğini %53.4 oranında saptanmış olup 2 hasta dışında tüm hastalarda LANSS skorunda azalma tespit edilmiştir.

KİPN de pregabalinin etkinliği üzerine oksaliplatin tedavisi sonrası başlayan nöropati tanısı konulan 23 hasta üzerine yapılan bir çalışmada, 150 mg/gün pregabalin tedavisi doz artırımı yapılarak günde 2 sefer olarak uygulanmıştır. Sonuç olarak pregabalin KİPN tedavisinde anlamlı olarak etkili bulunmuş, gabapentin tedavisine göre daha düşük doz tedavi verilmesinin yan etki profili açısından daha olumlu olduğu belirtilmiştir (188). Oksaliplatin uygulanması sonrası KİPN tablosu gelişen 143 hastanın katıldığı bir diğer çalışmada ise pregabalin 600 mg/gün toplam doz uygulanmasına kadar çıkılması sonrası hastaların kronik dönemde gözlenen nöropatik ağrı gelişiminde plasebo grubuna oranla anlamlı azalma saptanmamıştır. Hastaların yaşam kalitesi ve duygu durumları üzerinde de anlamlı iyileşme etkisi olmadığı bildirilmiştir (189). Çalışmamızda gabapentin ve pregabalin tedavisi alan katılımcılar, LANSS skoru değişimi ve tedavi sonrası nöropatik ağrının devam etmesi (LANSS≥12) açısından değerlendirildiğinde iki tedavi arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmamıştır.

Ross ve ark. 62 kanser ya da kanser tedavisi nedenli nöropati teşhisi konulan hastada yapmış olduğu gabapentin etkinlik çalışmasında katılımcıların deneyimlediği en şiddetli ağrı, ortalama ağrıları ve test sırasındaki ağrı şiddetlerinde gabapentin tedavisi uygulanması sonrası anlamlı azalma tespit etmişlerdir (190). Bizim çalışmamızda katılımcılara verilen gabapentin\pregabalin tedavisi sonrası 24 hastanın (%53,4) nöropatik ağrısında iyileşme (LANSS<12), 21 hastanın nöropatik ağrısının devam ettiği (LANSS≥12) saptanmıştır. Katılımcıların tedavi sonrası LANSS skorunda azalma miktarı ortalama 4,44±2.68 olup istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0.01).

KİPN tedavinde yanıtızlığa neden olabilecek faktörler arasında kullanılan farklı ajanların farklı yan etki mekanizmalarına sahip olmaları, KİPN tablosunda ağırlıklı olarak parestezi, dizestezi ve hissizlik gelişiminin gözlenmesi ve bu bulguların farmakoterapiye daha az yanıtli olması gösterilmiştir (25). Kemoterapi nedenli nöropati oluşumunu etkileyen faktörler arasında ise yaş, cinsiyet, uygulanan kemoterapi süresi, kişinin ağrı hissi eşiği, sigara kullanımı, alkol kullanımı, genetik faktörler, beslenme düzeni, spor yapma alışkanlığı, egzersiz düzeni, metabolik ve enfeksiyöz eşlik eden sebepler bulunmaktadır. (69,70).

Bulls ve arkadaşları, yaş faktörünün KİPN semptomlarının ağırlığına, tedavi yanıtına ve süresine etkisini incelemek amacıyla jinekolojik malignite nedeniyle KİPN tedavisi alan 90 katılımcıyı tedavi sırasında, tedavinin 6. ayında ve 12. ayında incelemişlerdir. Yaş faktörü olarak katılımcıları 65 yaş altı ve üstü olarak gruplamışlardır. Çalışmalarının sonucunda gruplar arasında semptom ağırlığı ve tedaviye yanıt açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuca ulaşılmamıştır (191). Argyriou ve arkadaşları, kemoterapi tedavisine başlayan 35 hastada yapmış oldukları prospektif çalışmada hastaları benzer metodolojik yöntemle inceleyip gelişen KİPN sıklığını ve şiddetini ağrı skalası ve elektronörofizyolojik yöntemlerle incelemişlerdir. Çalışmalarının sonucunda gruplar arası KİPN gelişim sıklığı ve şiddetinde istatistiksel olarak farklılık saptamamışlardır (192). Çalışmamızda da bu sonuçlara benzer şekilde katılımcıların yaş faktörü açısından incelendiği tedavi öncesi LANSS skorunda istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmamıştır (p=0,71), yaş faktörü tedaviye yanıt açısından değerlendirildiğinde de anlamlı istatistiksel sonuca ulaşılamamıştır (p=0,88).

Yıldırım ve arkadaşları, oksaliplatin uygulanması sonrası gelişen KİPN tablosu ile başvuran 186 hastada olası risk faktörlerini retrospektif olarak incelemişlerdir. Katılımcıların KİPN şiddeti ile kadın cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiye ulaşılmıştır (193). Vincenzi ve arkadaşlarının, oksaliplatin tedavisi sonrası KİPN teşhisi konulan 169 hastanın olası risk faktörlerini inceledikleri retrospektif çalışmalarında ise KİPN şiddetiyle cinsiyet faktörü arasında nöropati gelişimi ve süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (194). Çalışmamızda da cinsiyet ile nöropatik ağrı şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamadık (p=0,88). Cinsiyet değişkeninin katılımcıların tedavi yanıtına olan etkisi de istatistiksel olarak anlamlı farklılık yaratmamıştır (p=0,14).

Molassiotis ve ark. çok merkezli prospektif çalışmalarında 343 kemoterapi hastasını KİPN gelişimi açısından incelemişlerdir. Katılımcıların takipleri sırasında ortalama KİPN ortaya çıkış süresi olarak 6 ay olarak saptanmıştır. Çalışmamızda hastaların kemoterapi uygulaması başlaması sonrası ortalama 13,3 ay sonra tarafımıza KİPN teşhisi ile başvurdıkları tespit edilmiştir. Katılımcıların almış olduğu toplam kt süresi ile KİPN sıklığı arasında anlamlı ilişki tespit etmişlerdir (195). Eckhoff ve ark meme kanseri sonrası KİPN teşhisi konulan hastalarda yaptığı çalışmalarında kümülatif doz uygulanmasının KİPN

şiddetini artırdığını, KİPN şiddetinde gelişen artışın ise kt doz uygulama sıklığını kısıtladığı sonucuna varmışlardır (196). Çalışmamızda, katılımcıların kemoterapi uygulaması başlangıcından itibaren geçen süre ile LANSS skoru yüksekliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ($p=0,03$).

Ağrı hissi eşiği, kişinin deneyimleyebileceği en düşük ağrı miktarıdır. Ağrı eşiğini etkileyebilecek birçok faktör bulunmaktadır. Bu faktörler arasında uyku bozukluğunun, depresyonun ve anksiyetenin de yer aldığı kişinin ruhsal durumu bulunmaktadır. Kanser hastalarında artmış proinflamatuvar sitokin miktarı, artmış kemokinler, ağrının getirmiş olduğu ruhsal durum bozuklukları gibi nedenlere bağlı olarak KİPN hastalarında uyku bozukluğu, anksiyete ve depresyonun toplum ortalamasından sık olduğu bildirilmektedir (152,161,177).

Sivertesen ve arkadaşlarının 10412 katılımcı ile yapmış olduğu toplum tabanlı kesitsel çalışmalarında katılımcılara soğuk basınç testi uygulamışlardır. Katılımcılara uygulanan uyku bozukluğuna yönelik anket sonuçlarına göre katılımcılar arasında uyku bozukluğu olan grupta olmayanlara göre ve uyku bozukluğu derecesi ağır olanlarda hafif olanlara göre ağrı hissi eşiğinde istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit etmişlerdir (197). Bu durumun oluşumundan sorumlu mekanizma, MSS ile medulla spinalisin dorsal boynuz hücreleri arasında gerçekleşen santral ağrı modülasyon sisteminin etkilenmesi olarak açıklanmaktadır (143,144). Ruhsal durum bozuklukları ve nöropatik ağrı hissinde artışı yönelik bir diğer mekanizma ise santral sinir sisteminde mikroglial aktivasyonda artışın etkisidir (83). Bu mekanizma üzerine kurduğu hipotezle Huang ve arkadaşlarının yapmış olduğu hayvan deneyinde, uyku yoksunluğuna maruz bırakılan ratlarda artmış proinflamatuvar sitokinlerin dorsal kök arka boynuz hücrelerinde glutamaterjik eksitasyona ve santral mikroglial hücrelerde aktivasyona neden olduğu tespit edilmiş, melatonin uygulaması ile immunreaktivite ve proinflamatuvar sitokinlerde azalma olduğu bildirilmiştir (198). Chiu ve arkadaşlarının 424 gönüllü üzerinde yaptıkları depresyon ve uyku bozukluğunun ağrı eşiğine olan etkisini araştırdıkları kesitsel çalışmada, katılımcıları kronik yaygın ağrı (fibromiyalji) yaşayanlar, fibromiyalji açısından yüksek riske sahip olanlar ve kontrol grubu olarak ayırarak, Fischer basınç sensörü ile ağrı eşikleri karşılaştırılmıştır. Katılımcılara uygulanan hastane anksiyete ve depresyon anketi sonuçlarında anksiyete ve depresyon skoru yüksek hastaların ağrı eşiğinde düşüklük olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Katılımcılara uygulanan uyku problem skalası yüksek hastalarda da ağrı eşiği istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Sonuç olarak bu çalışmada, depresyon ve uyku bozukluğunun ağrı eşiğini düşüreceği ortaya konulmuştur (199). Nosiseptif ağrı modellerinin depresif durumlar ve uyku bozukluğu ile ilişkisini gösteren bu modeller, nöropatik ağrının sürekli nosiseptif ağrıya bağlı olarak santral sensitizasyon gelişim mekanizması modeli üzerinden düşünüldüğünde uyku bozukluğu ve artmış nöropatik ağrı ilişkisini açıklayabilecektir.

Kanser hastalarında ağrı, artmış sitokin ve kemokin etkileri, tedavi yan etkisi, anksiyete, stres ve yorgunluk gibi nedenlere bağlı olarak toplum ortalamasının üzerinde bir oran olarak %23-62 sıklığında uyku bozukluğu görülür (177). Uyku bozukluğuna bağlı olarak MSS'de sitokinlerjik sistemde gelişen değişimler norepinefrin ve kortizol düzensizliği yaratarak Nk hücrelerin antitümoral etkinliğini zayıflatır (178). Bu durum kanser hastalığının tedavisi süresinin uzamasına neden olarak hastaların KİPN yan etkisine daha fazla maruz kalmasına neden olacaktır. Nöropatik ağrı uyku bozukluğuna yol açarken, uyku bozuklukları nöropatik ağrı hissinde artışa yol açar.

Akman ve ark. 314 kanser hastasını Pittsburgh uyku skalası kullanarak uyku bozuklukları açısından incelemiştir. Çalışmalarında hastaların %40 kadarında uyku bozukluğu tespit etmişlerdir. Yaş ve kemoterapi alma öyküsü sonuçlar üzerinde anlamlı fark yaratmamıştır (200). Nöropatik ağrı hastalarında uyku bozukluğu üzerine yaptığı çalışmada Melikoğlu ve ark. sağlıklı gönüllülerde %37 uyku kalitesi düşüklüğü saptarken nöropatik ağrı teşhisi konulan hastalarda bu oranı %80 olarak tespit etmiştir (201). Chan ve ark. 98 dozetaksel tedavisi uygulanması sonrası KİPN teşhisi konulan hastalar üzerinde aynı ölçekleri kullanarak yaptıkları çalışmada %61.2 oranında uyku bozukluğu saptamışlardır (ort PUKİ:7.54 ± 4.45) (202). Çalışmamızda katılımcılara uygulanan PUKİ sonuçlarına göre literatüre oranla bir miktar daha yüksek oranda uyku bozukluğu sıklığı saptanmış olup, katılımcıların %84.4 kadarında (n=38) uyku bozukluğu tespit edilmiştir. Katılımcıların PUKİ ortalama puanı 11,11±4,47 olarak saptanmıştır.

Kanser hastaları arasında depresyon oranı toplum ortalamasının üzerinde gözlenmektedir. Kanser hastaları arasında en sık saptanan psikiyatrik hastalık olarak major depresif bozukluk bildirilmiştir. Kanser hastalığının getirmiş olduğu hastalık stresi, gelecek kaygısı ve uyku sorunları, kullanılan tedavilerin yan etkileri, hastalık nedeniyle yaşanan ağrılar gibi nedenler hastaların depresif şikayetlerinde artışa yol açıp hastanın yaşam kalitesini, tedaviye uyumunu, tedavi yanıtını ve hastanın hekimle olan işbirliğini olumsuz etkilemektedir. Kanser türü, evresi ve morbiditesi ile major depresyon oranı arasında pozitif korelasyon bildirilmiştir, ek olarak depresyon varlığının mortalite ve morbidite artışına yol açtığı bildirilmiştir. Kanser hastalarında gözlenen sık depresif yakınmaların nedenlerinden birisi olarak da kemoterapi sonrası başlayan nöropatik ağrı yakınmaları gösterilmektedir (152-156).

Guntel ve arkadaşları 178 nöropatik ağrı hastasında uyku kalitesi, ağrı şiddeti, depresyon ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Nöropatik ağrı yaşayan hastaların %83.1inde (n=148) uyku kalitesinin kötü olduğu saptanmıştır. Hastaların VAS puanı ve BDÖ puanı yüksekliği ile PUKİ skoru yüksekliği arasında pozitif korelasyon tespit etmişlerdir (203). Çalışmamızda KİPN teşhisi olan hastalarda %84.4 oranında uyku bozukluğunun eşlik ettiği tespit edildi. Bu çalışma ile benzer şekilde çalışmamızda, BDÖ ve PUKİ skoru ile LANSS ağrı skalası arasında pozitif yönlü, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı.

Literatürde depresyon ve anksiyete varlığının KİPN de tedavi yanıtı üzerine yeterli çalışma bulunamamıştır. Bonnhof ve arkadaşlarının uzun süreli kemoterapi tedavisi sonrası nöropati yaşayan 471 hasta üzerinde yaptığı çalışmada depresyon ve anksiyete bozukluğunun nöropatik ağrı şiddetine etkisini araştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda; yüksek oranda depresyon ve anksiyete saptanan grupta KİPN skorunun daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (204). Rokyta ve arkadaşları serotonerjik sistemdeki etkilenmenin nöropatik ağrı oluşumu mekanizmasından yola çıkarak daha önce antidepressan kullanımı olmayan kemoterapi görmüş 20 onkoloji hastası ve 20 diğer nedenli ağrı yaşayan hastaya antidepressan tedavisi başlamışlardır. Çalışmanın sonunda KİPN hastalarının ağrı skorlarında gözlenen iyileşme nosiseptif ağrı tarifleyen gruba göre daha yüksek oranda saptanmıştır (205). Hasta sayısının az olduğu bu çalışmada depresyon ve anksiyete varlığının KİPN şiddeti artışında bağımsız bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda katılımcıların BDÖ puanı yüksek olmasının tedavi sonrası yanıtı üzerine (LANSS≥12) sebep olduğu (p<0,01), depresyon derecesi arttıkça tedavi yanıtında azalmanın olduğu (p<0,01) tespit edildi. Katılımcılar arasında anksiyete seviyesi yüksek olan grupta tedavi yanıtı daha fazla izlenmekte olup istatistiksel olarak anlamlı sonuç

saptanmamakla birlikte anksiyete derecesi artışının tedavi yanıtınlığına olan etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$).

Kanser hastalarında anksiyete bozukluğu toplum ortalamasının üzerinde görülmektedir ve bu durum hastaların hastalığını kabullenmesini, tedaviye uyumunu, uyku düzenini ve yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Kemoterapi tedavisi almak ve buna bağılı gelişen periferel nöropati ise anksiyete düzeyini artırıcı faktörlerden birisidir (161-163).

Radat ve arkadaşları tarafından yayımlanan çok merkezli çalışmada 182 nöropatik ağrı hastasında psikiyatrik hastalık komorbitesini araştırmışlardır. Hastaların %39.5 oranında yaşam boyu depresyon öyküsü, %16.5 oranında çalışma sırasında devam eden depresyon durumu, %71 kadarında yaşam boyu anksiyete öyküsü, %37 oranında ise çalışma sırasında anksiyete bozukluğu tespit edilmiştir (206). Bao ve arkadaşları, taksan grubu kemoterapötik ajanın uygulandığı kemoterapi sonrası nöropati teşhisi konulan 296 hasta üzerinde yapmış olduğu çalışmada, yüksek KİPN ağırlığının artmış depresyon oranı, artmış anksiyete bozukluğu oranı ve artmış uyku bozukluğu ile ilişkisini bildirmişlerdir (207). Çalışmamızda katılımcılara uygulanan BAÖ sonuçlarına göre; katılımcılarda, %2,2 oranında anksiyete yok ($n=1$), %15,6 oranında hafif düzeyde anksiyete ($n=7$), %33,3 oranında orta düzeyde anksiyete ($n=15$), %48,9 oranında şiddetli düzeyde anksiyete ($n=22$) tespit edilmiştir. Katılımcıların BAÖ ortalama puanı $26,69\pm 11,24$ olarak saptanmıştır.

Hong ve arkadaşlarının 706 kanser hastasında KİPN, depresyon, anksiyete ve uyku bozukluğunu araştırdıkları çalışmalarında, orta ve ağır KİPN yaşayan hasta oranı %26,91 saptanmıştır. KİPN saptanan hastalarda ortalama %78 oranında uyku bozukluğu olduğu, %76 oranında depresyon ve %82 oranında anksiyete bozukluğu olduğu, hastaların nöropatik ağrı şiddetindeki artışla depresyon ve anksiyete şikayetlerinde artış arasında anlamlı bir ilişki olduğunu saptamışlardır (208). Çalışmamızda bu çalışma ile benzer sonuçlar elde edilmiştir, %84.4 oranında uyku bozukluğu, %84.5 orta ve ağır depresyon varlığı, %82.2 orta ve ağır şiddetli anksiyete varlığı saptanmıştır. Anksiyete ve KİPN şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü bir korelasyon durumu tespit edilmiştir ($r=0.37$, $p=0.01$). BAÖ ölçek skoru ile tedavi sonrası LANSS değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ve negatif yönlü bir korelasyon bulunmuştur ($r=-0.54$, $p<0.01$).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız, Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı Nöroloji polikliniğine kemoterapi uygulaması başlanması sonrası nöropati bulguları başlayan ve gabapentin\pregabalin tedavilerinden birinin etkin doz uygulaması sonrası kontrol muayenesine başvuran 45 katılımcı ile tamamlandı. Katılımcıların yaş ortalaması 62.18, %51.1'i erkek, %48.9'u kadın, %62.2'si gabapentin tedavisi uygulanan, %37.8'i pregabalin tedavisi uygulanan, %88.9 evli, %11.1'i bekar KİPN teşhisi konulan hastalardan oluşmaktaydı. Katılımcılara uygulanan tetkikler sonrası tarafımızca ulaşılan sonuçlar:

- Katılımcılar arasında erkek hastalarda en sık akciğer kanseri, kadın cinsiyette en sık olarak meme kanseri olduğu saptandı.
- Katılımcılara uygulanan gabapentin ve pregabalin molekülleri arasında KİPN tedavisinde anlamlı farklılık bulunmadığı saptandı.
- Gabapentin\Pregabalin tedavileri sonrası katılımcıların KİPN şiddetlerinde anlamlı düzeyde iyileşme geliştiği tespit edildi.
- Uygulanan Gabapentin\Pregabalin tedavileri sonrası katılımcıların %46.6 kadarında KİPN şikayetleri devam ettiği, %53.4 kadarında KİPN şikayetinin iyileştiği (LANSS<12) saptandı.
- Katılımcıların yaşı ve cinsiyetinin KİPN şiddetine ve tedavi yanıtına anlamlı düzeyde etki etmediği tespit edilmiştir.
- Hastaların, kemoterapi uygulanması sonrası ortalama 13,3 ay sonra tarafımıza KİPN semptomlarıyla başvurduğu saptanmıştır.
- Kemoterapi başlangıcından itibaren geçen süre ile tedavi yanıtı arasında anlamlı düzeyde ilişki tespit edilmiştir.
- Katılımcıların %84.4 kadarında uyku bozukluğu olduğu saptanmıştır.
- Uyku bozukluğu ile KİPN şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede pozitif yönlü korelasyon ilişkisi tespit edilmiştir.
- Uyku bozukluğu şiddetinin tedavi sonrası KİPN varlığına etkisi olumsuz yönde etkilemekte olup, istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmemiştir.
- Uyku bozukluğu olan grupta uygulanan tedavi sonrası ağrı skorunda düzelme miktarı istatistiksel olarak anlamlı miktarda daha az saptanmıştır.
- Katılımcılar arasında %2,2 oranında minimal düzeyde depresyon, 13,3 oranında hafif düzeyde depresyon, %48,9 oranında orta düzeyde depresyon, %35,6 oranında ağır düzeyde depresyon varlığı saptanmıştır.
- Depresyon şiddeti ile KİPN şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede pozitif yönlü korelasyon ilişkisi tespit edilmiştir.
- Depresyon şiddetinin tedavi sonrası KİPN varlığına istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olumsuz yönde etkisinin olduğu saptanmıştır.
- Tedavi sonrası ağrı miktarında azalma miktarı, şiddetli depresyon saptanan grupta en az, minimal düzeyde depresyon saptanan grupta en fazla miktarda saptanmıştır.
- Katılımcılar arasında %2,2 oranında anksiyetesi olmayan, 15,6 oranında hafif düzeyde anksiyete, %33,3 oranında orta düzeyde anksiyete, %48,9 oranında şiddetli düzeyde anksiyete durumu olan hasta saptanmıştır.

- Anksiyete şiddeti ile KİPN şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede pozitif yönlü korelasyon ilişkisi tespit edilmiştir.
- Anksiyete şiddetinin tedavi sonrası KİPN varlığını olumsuz yönde etkilemekte olup, istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmemiştir.
- Tedavi sonrası ağrı miktarında azalma miktarı, şiddetli anksiyete saptanan grupta en az, hafif düzeyde anksiyete saptanan grupta en fazla miktarda saptanmıştır.

Sonuç olarak; KİPN tedavi yanıtı az, tedavi süresi uzun ve tedavi etkinliği düşük bir tedavi yan etkisidir. Literatüre bakıldığında KİPN tedavisini etkileyebilecek faktörler açısından yapılan çalışma sayısı oldukça azdır. Bizim çalışmamızda KİPN tedavisinde sık kullanılan ajanlar olan gabapentin ve pregabalin tedavi etkisinin düşük olduğu tespit edilmiştir ve bu yanıtızlığın olası nedeni olabilecek depresyon, anksiyete bozukluğu ve uyku bozukluğunun etkisi incelenmiştir. Çalışmamız sonrası KİPN tedavisinde uygulanan nöropatik ağrı tedavisi ilaçlarının yanı sıra hastaların ruhsal durumu ve uyku bozukluğunun da incelenmesi, bu faktörlerin düzeltilmesinin ise tedavi başarısını artırabileceği önerisinde bulunmaktayız.

Çalışmamızı kısıtlayan nedenler arasında; kanser hastalarının kontrol muayenelerine gelmede yaşadığı güçlük, tedavilerinde sık ilaç yan etkileri yaşamaları gibi nedenlerle katılımcı sayısının kısıtlı olması, kanser hastalarında hastalık nedenli ruhsal bozukluğun KİPN ile sık birliktelik göstermesi bulunmaktadır. Çalışmamızın sonuçlarının istatistiksel değerinin artırılması açısından katılımcı sayısının artırılması, altta yatan ruhsal durum bozuklukları ve uyku bozukluğunun düzeltilmesi sonrası KİPN tedavi yanıtının tekrar değerlendirilmesi gereksinimi olduğu kanısındaız.

7. KAYNAKLAR

1. Cancer". World Health Organization. 12 September 2018. Retrieved 19 December 2018.
2. Staff NP, Grisold A, Grisold W, Windebank AJ. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A current review. *Ann Neurol*. 2017;81(6):772-781. doi:10.1002/ana.24951
3. B Laird , L Colvin, M Fallon. Management of cancer pain: basic principles and neuropathic cancer pain. 10.1016/j.ejca.2008.03.022
4. Pachman DR, Barton DL, Watson JC, Loprinzi CL. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment. *Clin Pharmacol Ther*. 2011 Sep;90(3):377-87. doi: 10.1038/clpt.2011.115. Epub 2011 Aug 3. PMID: 21814197.
5. Liedgens, Hiltrud; Obradovic, Marko; De Courcy, Jonathan; Holbrook, Timothy; Jakubanis, Rafal (2016-04-27). "A burden of illness study for neuropathic pain in Europe". *ClinicoEconomics and Outcomes Research*. 8: 113–126.
6. Bruce Nicholson , Sunil Verma. Comorbidities in chronic neuropathic pain.10.1111/j.1526-4637.2004.04019
7. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2010;17:e67–88.
8. Gudala K, Ghai B, Bansal D. Usefulness of four commonly used neuropathic pain screening questionnaires in patients with chronic low back pain: a cross-sectional study. *Korean J Pain*. 2017;30(1):51-58. doi:10.3344/kjp.2017.30.1.51
9. "Cancer". World Health Organization. 12 September 2018. Retrieved 19 December 2018.
10. Kutluk, T. (1996). Kanser konusunda genel bilgiler. TC Sağlık Bak. Kanser Savaş Daire Bşk. Türk Kanser Arş. ve Savaş Kurumu.
11. Jameson, J. L., Kasper, D. L., Longo, D. L., Fauci, A. S., Hauser, S. L., Loscalzo, J. (2018). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20th Edition. New York: McGraw Hill Education. s. 480-502
12. DeVita VT, Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res*. 2008 Nov 01;68(21):8643-53
13. DeVita VT, Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res*. 2008 Nov 01;68(21):8643-53
14. PINKEL D. Actinomycin D in childhood cancer; a preliminary report. *Pediatrics*. 1959 Feb;23(2):342-7
15. FARBER S, DIAMOND LK. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid. *N Engl J Med*. 1948 Jun 03;238(23):787-93
16. ELION GB, SINGER S, HITCHINGS GH. Antagonists of nucleic acid derivatives. VIII. Synergism in combinations of biochemically related antimetabolites. *J Biol Chem*. 1954 Jun;208(2):477-88
17. NOWELL PC, HUNGERFORD DA. Chromosome studies on normal and leukemic human leukocytes. *J Natl Cancer Inst*. 1960 Jul;25:85-109

18. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *CA Cancer J Clin.* 1972 Jul-Aug;22(4):232-40.
19. Baykara, O. (2016). Current Modalities in Treatment of Cancer. *Balikesir Health Sciences Journal*, 5(3), 154–165
20. Beijers, A. J. M., Jongen, J. L. M., & Vreugdenhil, G. (2012). Chemotherapy-induced neurotoxicity: The value of neuroprotective strategies. *Netherlands Journal of Medicine*, 70(1), 18–25.
21. Muhammad T. Amjad; Anusha Chidharla; Anup Kasi. Cancer Chemotherapy, In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. 2021 Sep 7.
22. American Cancer Society. After diagnosis: A guide for patients and families 2012 [cited 2016 May 03]
23. Side Effects of Cancer Treatment - National Cancer Institute. [cited 2021 Apr 5].
24. Cancer Institute NSW. EviQ: Cancer Treatments Online. [cited 2016 May 03]; EviQ version 1.4.0
25. Wood W.C., Budman D.R., Korzun A.H., Cooper M.R., Younger J., Hart R.D., et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 1994. 330(18): p. 1253–9
26. Rothwell P.M., External validity of randomised controlled trials: "to whom do the results of this trial apply?". *Lancet*, 2005. 365(9453): p. 82–93
27. Rothwell P.M., External validity of randomised controlled trials: "to whom do the results of this trial apply?". *Lancet*, 2005. 365(9453): p. 82–93
28. Di Maio M, Gallo C, Leichl NB, Piccirillo M.C., Daniele G., Nuzzo F. et al. Symptomatic toxicities experienced during anticancer treatment: Agreement between patient and physician reporting in three randomised trials. *Journal of Clinical oncology*, 2015
29. Stevens PE, Dibble SL, Miaskowski C. Prevalence, characteristics, and impact of postmastectomy pain syndrome: an investigation of women's experiences. *Pain.*1995;61(1):61-8.
30. Behin A, Psimaras D, Hoang-Xuan K, Leger JM. Neuropathies in the context of malignancies. *Curr Opin Neurol.* 2008;21:534-9.
31. Richardson P, Jagannath S, Colson K. Optimizing the efficacy and safety of bortezomib in relapsed multiple myeloma. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2006;4(5):1.
32. Carozzi, V. A., Canta, A., & Chiorazzi, A. (2015). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: What do we know about mechanisms? *Neuroscience Letters*, 596, 90–107
33. Staff, Nathan P et al. "Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A current review." *Annals of neurology* vol. 81,6 (2017): 772-781. doi:10.1002/ana.24951
34. Cavaletti, G., Alberti, P., & Marmiroli, P. (2011). Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity in the era of pharmacogenomics. *The Lancet Oncology*, 12(12), 1151–1161
35. Velasco R, Bruna J. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an unresolved issue *Neurologia.* 2010;25(2):116-31
36. Di Cesare Mannelli, L., Zanardelli, M., Landini, I., Pacini, A., Ghelardini, C., Mini, E. Failli, P. (2016). Effect of the SOD mimetic MnL4 on in vitro and in vivo oxaliplatin toxicity: Possible aid in chemotherapy induced neuropathy. *Free Radical Biology and Medicine*, 93, 67–76.

37. Tofthagen C. Patient perceptions associated with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Clin J Oncol Nurs*. 2010;14(3):E22-8.
38. Chaudhry V, Chaudhry M, Crawford TO, Simmons-O'Brien E, Griffin JW. Toxic neuropathy in patients with pre-existing neuropathy. *Neurology*. 2003 Jan;60(2):337-40.
39. Kaley TJ, Deangelis LM. Therapy of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Br J Haematol*. 2009;145(1):3-14.
40. Cavaletti G. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: how can we improve knowledge *Lancet Oncol*. 2009;10:539-40.
41. Cavaletti G, Alberti P, Frigeni B, Piatti M, Susani E. Chemotherapy-induced neuropathy. *Curr Treat Options Neurol*. 2011;13(2):180-90
42. Zheng H, Xiao WH, Bennett GJ. Functional deficits in peripheral nerve mitochondria in rats with paclitaxel- and oxaliplatin-evoked painful peripheral neuropathy. *Exp Neurol*. 2011;232(2):154-61
43. Krarup-Hansen A, Helweg-Larsen S, Schmalbruch H, Rørth M, Krarup C. Neuronal involvement in cisplatin neuropathy: prospective clinical and neurophysiological studies. *Brain*. 2007;130(Pt 4):1076-88.
44. Bennett GJ. Pathophysiology and animal models of cancer-related painful peripheral neuropathy. *Oncologist*. 2010;15 Suppl 2:9-12
45. Park SB, Lin CS, Krishnan AV, Goldstein D, Friedlander ML, Kiernan MC. Oxaliplatin-induced neurotoxicity: changes in axonal excitability precede development of neuropathy. *Brain*. 2009;132(Pt 10):2712-23
46. Stengel M, Baron R. Oxaliplatin-induced painful neuropathy--flicker of hope or hopeless pain? *Pain*. 2009;144(3):225-6
47. Stubblefield MD, Burstein HJ, Burton AW et al. NCCN task force: management of neuropathy in cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009; 7(suppl 5):S1-26
48. Kemp G, Rose P, Lurain J et al. Amifostine pretreatment for protection against cyclophosphamide-induced and cisplatin-induced toxicities: results of a randomized control trial in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 1996; 14:2101-12
49. Lorusso D, Ferrandina F, Freffi S et al. Phase III multicenter randomized trial of amifostine as cytoprotectant in first-line chemotherapy in ovarian cancer patients. *Ann Oncol*. 2003; 14:1086-93
50. De Vos FY, Bos AM, Schaapveld M et al. A randomized phase II study of paclitaxel with carboplatin +/- amifostine as first line treatment in advanced ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2005; 97:60-7
51. Openshaw H, Beamon K, Synold TW et al. Neurophysiological study of peripheral neuropathy after high-dose paclitaxel: lack of neuroprotective effect of amifostine. *Clin Cancer Res*. 2004; 10:461-7
52. Hilpert F, Stähle A, Tomé O et al. Neuroprotection with amifostine in the first-line treatment of advanced ovarian cancer with carboplatin/paclitaxel-based chemotherapy—a double-blind, placebocontrolled, randomized phase II study from the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Ovarian Cancer Study Group. *Support Cancer Care*. 2005; 13:797-805
53. Colombo, N. et al. Weekly cisplatin +/- glutathione in relapsed ovarian carcinoma. *Int. J. Gynecol. Cancer* 5, 81–86 (1995)
54. Milla, P., Airoidi, M., Weber, G., Drescher, A., Jaehde, U. & Cattell, L. Administration of reduced glutathione in FOLFOX4 adjuvant treatment for colorectal cancer: effect

- on oxaliplatin pharmacokinetics, Pt-DNA adduct formation, and neurotoxicity. *Anticancer. Drugs* 20, 396–402 (2009)
55. Lin, P.C. et al. N-acetylcysteine has neuroprotective effects against oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy in colon cancer patients: preliminary data. *Support. Care Cancer* 14, 484–487 (2006)
 56. Albers, J., Chaudhry, V., Cavaletti, G. & Donehower, R. Interventions for preventing neuropathy caused by cisplatin and related compounds. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD005228 (2007)
 57. Pace, A. et al. Neuroprotective effect of vitamin E supplementation in patients treated with cisplatin chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 21, 927–931 (2003)
 58. Kottschasde LA, Sloan JA, Mazurczak MA et al. The use of vitamin E for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: results of a randomized phase III clinical trial. *Support Cancer Care.* 2011; 19:1769-77
 59. Orhan, B., Yalcin, S., Nurlu, G., Zeybek, D. & Muftuoglu, S. Erythropoietin against cisplatin-induced peripheral neurotoxicity in rats. *Med. Oncol.* 21, 197–203 (2004)
 60. Bianchi, R. et al. Protective effect of erythropoietin and its carbamylated derivative in experimental Cisplatin peripheral neurotoxicity. *Clin. Cancer Res.* 12, 2607–2612 (2006)
 61. Beijers AJ, Jongen JL, Vreugdenhil G. Chemotherapy-induced neurotoxicity: the value of neuroprotective strategies. *Neth J Med.* 2012; 70:18-25
 62. Grothey A, Hart LL, Rowland KM et al. Intermittent oxaliplatin administration and time-to-treatment-failure in metastatic colorectal cancer: final results of the Phase III CONcePT trial. http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/4010 (accessed 2013 Sep 23)
 63. Zafir A, Ara A, Banu N. In vivo antioxidant status: a putative target of antidepressant action. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009; 33:220-8
 64. Durand JP, Deplanque G, Montheil V et al. Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: results of EFOF, a randomized double-blind, placebo-controlled Phase III trial. *Ann Oncol.* 2012; 23:200-5
 65. Meyer, L., Patte-Mensah, C., Taleb, O. & Mensah-Nyagan, A.G. Cellular and functional evidence for a protective action of neurosteroids against vincristine chemotherapy-induced painful neuropathy. *Cell. Mol. Life Sci.* 67, 3017–3034 (2010)
 66. Wilson, R.H., Lehky, T., Thomas, R.R., Quinn, M.G., Floeter, M.K. & Grem, J.L. Acute oxaliplatin-induced peripheral nerve hyperexcitability. *J. Clin. Oncol.* 20, 1767–1774 (2002)
 67. Argyriou, A.A. et al. Efficacy of oxcarbazepine for prophylaxis against cumulative oxaliplatin-induced neuropathy. *Neurology* 67, 2253–2255 (2006)
 68. Flatters SJ, Dougherty PM, Colvin LA (October 2017). "Clinical and preclinical perspectives on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (CIPN): a narrative review". *British Journal of Anaesthesia.* 119 (4): 737–749
 69. Zajączkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, Wrzosek A, Mika J, Wordliczek J (March 2019). "Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy". *International Journal of Molecular Sciences.* 20 (6): 1451
 70. Molassiotis A, Cheng HL, Leung KT, Li YC, Wong KH, Au JS, et al. (June 2019). "Risk factors for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients receiving taxane- and platinum-based chemotherapy". *Brain and Behavior.* 9 (6): e01312.
 71. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, Cavaletti G, Chauhan C, Hertz DL, et al. (October 2020). "Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral

- Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update". *Journal of Clinical Oncology*
72. Li, T., Mizrahi, D., Goldstein, D. et al. Chemotherapy and peripheral neuropathy. *Neurol Sci* 42, 4109–4121 (2021)
 73. O. Van Hecke, IN. Torrance, and B. H. Smith, "Chronic pain epidemiology and its clinical relevance," *British Journal of Anaesthesia*, vol. 111, no. 1, pp. 13–18, 2013
 74. Tan E. Nöropatik ağrı tanımı. Nöropatik Ağrı Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 1. Baskı. İstanbul 2013; 11-27.
 75. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C.. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008;1363:380–7.
 76. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. Seattle: IASP Press, 1994.
 77. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008.
 78. Chong, M. S., & Bajwa, Z. H. (2003). Diagnosis and treatment of neuropathic pain. *Journal of Pain and Symptom Management*, 25, S4-S11
 79. Neuropathic pain: clinical characteristics and diagnostic workup. Hansson P *Eur J Pain*. 2002; 6 Suppl A():47-50.
 80. Baron R. Neuropathic pain. The long path from mechanisms to mechanism-based treatment. *Der Anaesthetist* 2000;49(5):373-386.
 81. Melek İM, Seraslan Y, Duman T. Nöropatik ağrı mekanizmaları. *Osmangazi Tıp Dergisi* 2005; 27(2): 97-105
 82. Wasner G, Lee BB, Engel S , McLachlan E. Residual spinothalamic tract pathways predict development of central pain after spinal cord injury. *Brain* 2008;131(9):2387-2400.
 83. Chemokines, neuronal-glia interactions, and central processing of neuropathic pain. Gao YJ, Ji RR *Pharmacol Ther*. 2010 Apr; 126(1):56-68,
 84. Serra J. Overview of neuropathic pain syndromes. *Acta Neurologica Scandinavica* 1999;100:7-11
 85. Harden RN, Chronic neuropathic pain. Mechanisms, diagnosis and treatment. *Neurologist* 2005; 11(2): 111-22. Review
 86. Erdine S. Ağrı. Nobel Tıp Kitabevleri 2000, İstanbul, Bölüm 4: 163-473
 87. Gilron I, Watson CPN, Cahill CM, Moulin DE. Neuropathic pain: A practical guide for the clinician. *CMAJ*. 2006.
 88. Nanna Brix Finnerup, Rohini Kuner, and Troels Staehelin Jensen. Neuropathic Pain: From Mechanisms to Treatment. *Physiological Reviews* Vol. 101, No. 1
 89. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: Aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet*. 1999.
 90. Karlı N. Nöropatik ağrı semptomları: Tan E (editör). Nöropatik Ağrı. İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri 2009; 87-90.
 91. Hansson P. Possibilities and potential pitfalls of combined bedside and quantitative somatosensory analysis in pain patients. In: Boivie J, Hansson P, Lindblom U, editors. Touch, temperature, and pain in health and disease: mechanisms and assessments. Seattle: IASP Press; 1994. p. 113–32
 92. Hansson P, Lacerenza M, Marchettini P. Aspects of clinical and experimental neuropathic pain: the clinical perspective. In: Hansson PT, Fields HL, Hill RG,

- Marchettini P, editors. Neuropathic pain: pathophysiology and treatment, vol. 21. Seattle: IASP Press; 2001. p. 1–18.
93. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J. Redefinition of neuropathic pain and a grading system for clinical use: consensus statement on clinical and research diagnostic criteria. *Neurology* 2008;70:1630–5.
94. Ayşen Yücel, Ali Çimen. Nöropatik ağrı: Mekanizmalar, tanı ve tedavi. *Ağrı*, 17:1, 2005
95. Dejong nörolojik muayene yedinci baskı, Wolters Kluwer Lipincott Williams&Wilkins, 2018 syf;517-520
96. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 2010; 9: 807–819.
97. Aysen Yucel, Mustafa Senocak, Elif Kocasoy Orhan, Ali Cimen, and Mustafa Ertas, Results of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale in Turkey: A Validation Study, *The Journal of Pain*, Vol 5, No 8 (October), 2004: pp 427-432
98. Rabia Koc, MD, and A. Kemal Erdemoglu, MD, Validity and Reliability of the Turkish Self-Administered Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (S-LANSS) Questionnaire, *Pain Medicine* 2010; 11: 1107–1114
99. Selçuki D. Nöropatik ağrı skalaları ile klinik değerlendirme. Tan E (editör). *Nöropatik Ağrı. İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri* 2009; 99-108
100. Çelik I. A Comparison of the DN4 and LANSS Questionnaires in the Assessment of Neuropathic Pain: Validity and Reliability of the Turkish Version of DN4. *The Journal of Pain* 2010; 11: 1129-35
101. Ozan Volkan YURDAKUL , Aylin REZVANI , Okan KUCUKAKKAS , Sena TOLU , Mehmet Serkan KILICOGLU , Teoman AYDIN, Neuropathic Pain Questionnaire and Neuropathic Pain Questionnaire-Short Form: Translation, Reliability, and Validation Study of the Turkish Version, *Turk Neurosurg*, 2019
102. Yücel A. nöropatik ağrı tanısında kullanılan skalalar. *Clinic Medicine Nöropatik Ağrı Özel Sayı* 2011; 19-22
103. Melek İM, Seraslan Y, Duman T. Nöropatik ağrı mekanizmaları. *Osmangazi Tıp Dergisi* 2005; 27(2): 97-105
104. Cruccu G, Sommer C, Anand P, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol* 2010;17:1010–18
105. Haanpää M, Attal N, Backonja M, et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain* 2011;152:14–27
106. Magrinelli F, et al. *Pract Neurol* 2013;13:292–307. doi:10.1136/practneurol-2013-000536
107. Forbes HJ, Thomas SL, Smeeth L, Clayton T, Farmer R, Bhaskaran K. A systematic review and meta-analysis of risk factors for postherpetic neuralgia. *Pain* 2016;157:30–54
108. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain : risk factors and prevention. *Lancet* 2006;367:1618–25
109. Bennett DL, Clark AJ, Huang J, Waxman SG, Dib-Hajj SD. The Role of voltage-gated sodium channels in pain signaling. *Physiol Rev* 99: 1079–1151, 2019.
110. Blesneac I, Themistocleous AC, Fratter C, Conrad LJ, Ramirez JD, Cox JJ, Tesfaye S, Shillo PR, Rice ASC, Tucker SJ, Bennett DLH. Rare NaV1.7 variants associated with painful diabetic peripheral neuropathy. *Pain* 159: 469–480, 2018.

111. Kremeyer B, Lopera F, Cox JJ, Momin A, Rugiero F, Marsh S, Woods CG, Jones NG, Paterson KJ, Fricker FR, Villegas A, Acosta N, Pineda-Trujillo NG, Ramírez JD, Zea J, Burley MW, Bedoya G, Bennett DL, Wood JN, Ruiz-Linares A. A gain-of-function mutation in TRPA1 causes familial episodic pain syndrome. *Neuron* 66: 671–680, 2010
112. Urch CE, Suzuki R, Higginson IJ, Hearn J, Murtagh F, Twycross R, Bennett M, El Osta B, Bruera E, Monroe B, Miaskowski C. Pathophysiology of somatic, visceral, and neuropathic cancer pain. In: *Clinical pain management second edition: cancer pain*. Boca Raton, FL: CRC Press, 2008;3:13
113. Role of inflammation gene polymorphisms on pain severity in lung cancer patients. Reyes-Gibby CC, Spitz MR, Yennurajalingam S, Swartz M, Gu J, Wu X, Bruera E, Shete S *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 Oct; 18(10):2636-42
114. SNPs in PTGS2 and LTA predict pain and quality of life in long term lung cancer survivors. Rausch SM, Gonzalez BD, Clark MM, Patten C, Felten S, Liu H, Li Y, Sloan J, Yang P *Lung Cancer.* 2012 Jul; 77(1):217-23
115. Symptom clusters of pain, depressed mood, and fatigue in lung cancer: assessing the role of cytokine genes. Reyes-Gibby CC, Swartz MD, Yu X, Wu X, Yennurajalingam S, Anderson KO, Spitz MR, Shete S *Support Care Cancer.* 2013 Nov; 21(11):3117-25
116. A GTP cyclohydrolase 1 genetic variant delays cancer pain. Lötsch J, Klepstad P, Doehring A, Dale O *Pain.* 2010 Jan; 148(1):103-106
117. Variations in potassium channel genes are associated with breast pain in women prior to breast cancer surgery. Langford DJ, West C, Elboim C, Cooper BA, Abrams G, Paul SM, Schmidt BL, Levine JD, Merriman JD, Dhruva A, Neuhaus J, Leutwyler H, Baggott C, Sullivan CW, Aouizerat BE, Miaskowski C *J Neurogenet.* 2014 Mar-Jun; 28(1-2):122-35
118. Association of single nucleotide polymorphisms of ABCB1, OPRM1 and COMT with pain perception in cancer patients. Wang XS, Song HB, Chen S, Zhang W, Liu JQ, Huang C, Wang HR, Chen Y, Chu Q *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2015 Oct; 35(5):752-758
119. Teng J, Mekhail N. Neuropathic pain: mechanisms and treatment options. *Pain practice.* 2003;3(1):8-21.
120. Torrance N, Smith BH, Watson MC, et al. Medication and treatment use in primary care patients with chronic pain of predominantly neuropathic origin. *Fam Pract* 2007;24:481–5
121. Ahmad M, Goucke CR. Management strategies for the treatment of neuropathic pain in the elderly. *Drugs & aging.* 2002;19(12):929-45
122. Teng J, Mekhail N. Neuropathic pain: mechanisms and treatment options. *Pain practice.* 2003;3(1):8-21
123. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain.* 2005;116(1-2):109-18
124. Leslie Hearn , Sheena Derry, Tudor Phillips, R Andrew Moore, Philip J Wiffen, Imipramine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev .* 2014 May 19;2014(5):CD010769
125. Tan E, Nöropatik Ağrı, *Türk Nöroloji Dergisi.* 2004;10(5):390-400
126. Vestergaard K, Andersen G, Gottrup H, Kristensen B, Jensen TS. Lamotrigine for central poststroke pain: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2001;56(2):184-190

127. Zakrzewska JM, Chaudhyry Z, Nurmikko TJ, et al. Lamotrigine (Lamictal) in refractory trigeminal neuralgia: results from a double-blind placebo controlled crossover trial. *Pain*. 1997;73:223–230
128. Schneiderman JH. Topiramate. pharmacokinetic and dynamics. *Can J Neuro Sci*. 1998;25:S3–S5
129. Backonja M-M, Serra J. Pharmacologic management part 2: lesser-studied neuropathic pain diseases. *Pain medicine*, 2004; 5 (suppl-1):S48-S59
130. Nolano M, Simone DA, Wendelschafer-Crabb G, et al. Topical capsaicin in humans: parallel loss of epidermal nerve fibers and pain sensation. *Pain*. 1999;81:135–145
131. Davis KD, Treede RD, Raja SN, Meyer RA, Campbell JN. Topical application of clonidine relieves hyperalgesia in patients with sympathetically maintained pain. *Pain*. 1991;47:309–317
132. Watson CP, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurol*. 1998;50:1837–1841
133. McQuay HJ. Neuropathic pain: evidence matters. *Eur J Pain*. 2002;6(Suppl A):S11–S18.
134. N.B. Finnerup, S.H. Sindrup, T.S. Jensen The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain *Pain*, 150 (2010), pp. 573-581
135. A Clinical Overview of Off-label Use of Gabapentinoid Drugs. Goodman CW, Brett AS *JAMA Intern Med*. 2019 May 1; 179(5):695-701.
136. A.E. Dubin, A. Patapoutian Nociceptors: the sensors of the pain pathway *J Clin Invest*, 120 (2010), pp. 3760-3772
137. İrdesel J: Nöropatik Ağrı Tedavisi. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi Mart 2005*;6-15
138. Torta R, Ieraci V, Zizzi F. A Review of the Emotional Aspects of Neuropathic Pain: From Comorbidity to Co-Pathogenesis. *Pain Ther*. 2017;6(Suppl 1):11-17. doi:10.1007/s40122-017-0088-z
139. Walker AK, Kavelaars A, Heijnen CJ, Dantzer R. Neuroinflammation and comorbidity of pain and depression. *Pharmacol Rev*. 2013;66(1):80-101. Published 2013 Dec 11. doi:10.1124/pr.113.008144
140. Are the emergence of affective disturbances in neuropathic pain states contingent on supraspinal neuroinflammation? Fiore NT, Austin PJ *Brain Behav Immun*. 2016 Aug; 56():397-411.
141. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. Drevets WC, Price JL, Furey ML *Brain Struct Funct*. 2008 Sep; 213(1-2):93-118
142. Disease-Induced Neuroinflammation and Depression. Benatti C, Blom JM, Rigillo G, Alboni S, Zizzi F, Torta R, Brunello N, Tascedda F *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2016; 15(4):414-33.
143. Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol*. 2002;66:355–474
144. The effects of total sleep deprivation, selective sleep interruption and sleep recovery on pain tolerance thresholds in healthy subjects. Onen SH, Alloui A, Gross A, Eschallier A, Dubray C *J Sleep Res*. 2001 Mar; 10(1):35-42.
145. CSF levels of prostaglandins, especially the level of prostaglandin D2, are correlated with increasing propensity towards sleep in rats. Ram A, Pandey HP, Matsumura H, Kasahara-Orita K, Nakajima T, Takahata R, Satoh S, Terao A, Hayaishi O *Brain Res*. 1997 Mar 14; 751(1):81-9.

146. Çevik A, Volkan VD. Depresyonun psikodinamik etiyojisi. Depresyon Monografarı Serisi 1993;2:109-22
147. Doğan O, Gülmez H, Ketenoğlu C, Kılıçkap Z, Özbek H, Akyüz G,(1995). Ruhsal bozuklukların epidemiyolojisi, Sivas, Dilek Matbaası
148. Olchanski, N., McInnis Myers, M., Halseth, M., Cyr, P. L., Bockstedt, L., Goss, T. F., & Howland, R. H. (2013). The economic burden of treatment-resistant depression. *Clinical therapeutics*, 35(4), 512-522
149. Doğan O, Gülmez H, Ketenoğlu C, Kılıçkap Z, Özbek H, Akyüz G,(1995). Ruhsal bozuklukların epidemiyolojisi, Sivas, Dilek Matbaası
150. Çelik et al. ÇAĞDAŞ TIP DERGİSİ 2016;6(1): 51-66
151. Amerikan psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı (DSM-V), Tanı Ölçütleri Başvuru Kitabından, çev. Köroğlu E. Hekimler Yayın Birliği, Ankara,2013 S: 121-122
152. Berard RM. Depression and anxiety in oncology: the psychiatrist's perspective. *J Clin Psychiatry* 2001;62 (Suppl. 8): 58-61; discussion 62-63
153. Ülger E, Alacacioğlu A, Gülseren AŞ, et al. Kanserde psikososyal sorunlar ve psikososyal onkolojinin önemi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakóltesi Dergisi*. 2014; 282: 85-92
154. Kutlu R, Çivi S, Börüban MC, et al. Kanserli hastalarda depresyon ve yaşam kalitesini etkileyen faktörler. *Selçuk Üniversitesi Tıp Dergisi*. 2011; 27:149-153
155. Tokgöz G, Yaluğ İ, Özdemir S, et al. Kanser hastalarında majör depresyon yaygınlığı ve ilişkili etkenler. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2008; 9:59-66
156. Okamura H, Akechi T, Kaguya A, et al. Depression in patients with advanced cancer. In: Eguchi K, Klastersky J, Feld R, eds. *Current perspectives and future directions in palliative medicine*. New York: Springer 1998; 67-76
157. Arkonaç O. Açıklamalı Psikiyatri Sözlüğü. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1999. 36-7
158. Stanley MA, Beck JG. Anxiety disorders. *Clin Psychol Rev* 2000;20:731–54.
159. Özmen E. Anksiyete Bozuklukları Epidemiyolojisi. Ed. Doğan O., Ege Psikiyatri Yayınları izmir, 2002.s.49-58
160. edoroff IC, Taylor S. Psychological and pharmacological treatments of social phobia: A metaanalysis. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21(3):311–24
161. Nightingale CL, Rodriguez C, Carnaby G. The impact of music interventions on anxiety for adult cancer patients, a meta-analysis and systematic review. *Integrative Cancer Therapies*, 2013, 12: 393-403
162. Alacacioğlu A, Yavuzşen T, Diriöz M, Yeşil L, Bayrı D, Yılmaz Y. Kemoterapi alan kanser hastalarında anksiyete düzeylerindeki değişiklikler. *Uluslararası HematolojiOnkoloji Dergisi* 2007; 17:87-93
163. R Spencer, M Nilsson, A Wright, W Pirl, H Prigerson Anxiety disorders in advanced cancer patients: correlates and predictors of end-of-life outcomes *Cancer*, 116 (April (7)) (2010), pp. 1810-1819
164. Yıldırım NK, Özkan M, Özkan S, Özçınar B, Güler SA, Özmen V. Meme kanserli hastaların tedavi öncesi ve sonrası anksiyete depresyon ve yaşam kalitesi: Bir yıllık prospektif değerlendirme sonuçları. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2009; 46:175-181
165. Roth AJ, Weinberger MI, Nelson CJ. Prostate Cancer: Quality of life, psychosocial implications and treatment choices. *Future Oncol* 2008; 4:561-568

166. Lederberg MS. Psychooncology. In Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 8th Ed. (Eds. BJ Sadock, VA Sadock):2196-2225. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005
167. Tokgöz G, Yaluğ İ, Özdemir S, Yazıcı A, Uygun K, Aker T. Kanserli hastalarda travma sonrası stres bozukluğunun yaygınlığı ve ruhsal gelişim. Yeni Symposium 2008; 46:51-61
168. Lederberg MS. Psychooncology. In Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 8th Ed. (Eds. BJ Sadock, VA Sadock):2196-2225. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005
169. Elbi H. Kanser ve psikiyatrik sorunlar. Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları, 1997; 2:173-187
170. Ferri R, Manconi M, Plazzi G, Bruni O, Vandi S, Montagna P, et al. (March 2008). "A quantitative statistical analysis of the submentalis muscle EMG amplitude during sleep in normal controls and patients with REM sleep behavior disorder". Journal of Sleep Research. 17 (1): 89–100.
171. Siegel JM (October 2005). "Clues to the functions of mammalian sleep". *Nature*. **437** (7063): 1264–71.
172. Adams RD, Victor M, Ropper AH. Sleep and its abnormalities In: Principles of neurology, 6th ed. New York: McGraw Hill; 1997: 380-402
173. Karna B, Gupta V. Sleep Disorder. [Updated 2021 Nov 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
174. ULUSLARARASI UYKU BOZUKLUKLARI SINIFLAMASI (International Classification of Sleep Disorders Third Edition, ICSD-3) , 2014
175. Miller JW, Snyder AZ, Coben LA, Clinical EEG and related techniques. In: Joynt RJ, editor. Clinical neurology Philadelphia: JB Lippincott Comp: 1992. p 1-115
176. UYKU BOZUKLUKLARINDA TEDAVİ REHBERİ, türk nöroloji derneği, 2014
177. Yavuzşen T, Alacacioğlu A, Çeltik A, Yılmaz U. Kanser ve uyku bozuklukları. Türk Onkoloji Dergisi 2014;29(3): 112-9.
178. Chen ve Chang, 2004; Mystakitao ve ark., 2007; Simoes Wüst ve ark., 2015; Williams ve Schreier, 2004
179. Sela R. A, Watanabe S, Nekolaichuk C. L. Sleep disturbances in palliative cancer patients attending a pain and symptom control clinic. Palliative and Supportive Care 3(01):23-31, 2005
180. Albayrak S. Akciğer kanserli olgularda uyku bozuklukları. Uzmanlık Tezi. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi; 2006
181. A survey of psychotropic drug prescriptions in an oncology population. Derogatis LR, Feldstein M, Morrow G, Schmale A, Schmitt M, Gates C, Murawski B, Holland J, Penman D, Melisaratos N, Enelow AJ, Adler LM Cancer. 1979 Nov; 44(5):1919-29.
182. Patient and clinician communication of self-reported insomnia during ambulatory cancer care clinic visits. Siefert ML, Hong F, Valcarce B, Berry DL Cancer Nurs. 2014 Mar-Apr; 37(2):E51-9
183. Turk S, Atalay H, Altıntepe L, Guney I, Okudan N, Tonbul HZ, Gokbel H, Kucur R, Yeksan M, Yıldız A. Treatment with antidepressive drugs improved quality of life in chronic hemodialysis patients. Clinical Nephrology 2006; 65: 113-118
184. Ulusoy M, Şahin N, Erkmén H. Turkish version of The Beck Anxiety Inventory : Psychometric properties. Journal of Cognitive Psychotherapy:An International quarterly. 1998;12:163-72

185. Buysse D, Reynolds CF 3rd, Monk T, Berman S, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *28*, 193– 213, 1989
186. Ağargün MY, Kara H, Anlar O. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksinin geçerliği ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1996; 7: 107-15
187. Efficacy of gabapentin in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial (N00C3). Rao RD, Michalak JC, Sloan JA, Loprinzi CL, Soori GS, Nikcevich DA, Warner DO, Novotny P, Kutteh LA, Wong GY, North Central Cancer Treatment Group. *Cancer*. 2007 Nov 1; 110(9):2110-8
188. Saif M.W., Syrigos K., Kaley K., Isufi I. Role of pregabalin in treatment of oxaliplatin-induced sensory neuropathy. *Anticancer Res*. 2010;**30**(7):2927–2933. [PMID: 20683034]
189. de Andrade DC, Jacobsen Teixeira M, Galhardoni R, et al. Pregabalin for the Prevention of Oxaliplatin-Induced Painful Neuropathy: A Randomized, Double-Blind Trial. *Oncologist*. 2017;**22**(10):1154-e105. doi:10.1634/theoncologist.2017-0235
190. Ross JR, Goller K, Hardy J, Riley J, Broadley K, A'hern R, Williams J. Gabapentin is effective in the treatment of cancer-related neuropathic pain: a prospective, open-label study. *J Palliat Med*. 2005 Dec;**8**(6):1118-26. doi: 10.1089/jpm.2005.8.1118. PMID: 16351524.
191. Bulls HW, Hoogland AI, Kennedy B, et al. A longitudinal examination of associations between age and chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients with gynecologic cancer. *Gynecol Oncol*. 2019;**152**(2):310-315. doi:10.1016/j.ygyno.2018.12.002
192. Argyriou, A.A., Polychronopoulos, P., Koutras, A. et al. Is advanced age associated with increased incidence and severity of chemotherapy-induced peripheral neuropathy?. *Support Care Cancer* 14, 223–229 (2006).
193. Yildirim N, Cengiz M. Predictive clinical factors of chronic peripheral neuropathy induced by oxaliplatin. *Support Care Cancer*. 2020 Oct;**28**(10):4781-4788. doi: 10.1007/s00520-020-05319-x. Epub 2020 Jan 23. PMID: 31974772.
194. Vincenzi B, Frezza AM, Schiavon G, Spoto C, Silvestris N, Addeo R, Catalano V, Graziano F, Santini D, Tonini G. Identification of clinical predictive factors of oxaliplatin-induced chronic peripheral neuropathy in colorectal cancer patients treated with adjuvant Folfox IV. *Support Care Cancer*. 2013 May;**21**(5):1313-9. doi: 10.1007/s00520-012-1667-5. Epub 2012 Nov 30. Erratum in: *Support Care Cancer*. 2013 Apr;**21**(4):1209. Silvestris, Nicola [added]. PMID: 23196819.
195. Molassiotis, A., Cheng, H.L., Lopez, V. et al. Are we mis-estimating chemotherapy-induced peripheral neuropathy? Analysis of assessment methodologies from a prospective, multinational, longitudinal cohort study of patients receiving neurotoxic chemotherapy. *BMC Cancer* 19, 132 (2019).
196. Eckhoff L, Knoop AS, Jensen MB, Ejlersen B, Ewertz M. Risk of docetaxel-induced peripheral neuropathy among 1,725 Danish patients with early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Nov;**142**(1):109-18.
197. Sleep and pain sensitivity in adults. Sivertsen B, Lallukka T, Petrie KJ, Steingrímssdóttir ÓA, Stubhaug A, Nielsen CS *Pain*. 2015 Aug; 156(8):1433-1439.
198. Huang, Chun-Ta et al. "Sleep deprivation aggravates median nerve injury-induced neuropathic pain and enhances microglial activation by suppressing melatonin secretion." *Sleep* vol. 37,9 1513-23. 1 Sep. 2014, doi:10.5665/sleep.4002

199. Chiu YH, Silman AJ, Macfarlane GJ, Ray D, Gupta A, Dickens C, Morriss R, McBeth J. Poor sleep and depression are independently associated with a reduced pain threshold. Results of a population based study. *PAIN* 2005;115:316–21
200. Akman T, Yavuzsen T, Sevgen Z, Ellidokuz H, Yilmaz AU. Evaluation of sleep disorders in cancer patients based on Pittsburgh Sleep Quality Index. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2015 Jul;24(4):553-9. doi: 10.1111/ecc.12296. Epub 2015 Mar 1. PMID: 25727241
201. Melikoglu MA, Celik A. Does Neuropathic Pain Affect the Quality of Sleep?. *Eurasian J Med*. 2017;49(1):40-43
202. Chan YN, Jheng YW, Wang YJ. Chemotherapy-Induced Peripheral Neurotoxicity as A Risk Factor for Poor Sleep Quality in Breast Cancer Survivors Treated with Docetaxel. *Asia Pac J Oncol Nurs*. 2020;8(1):68-73. Published 2020 Nov 21
203. Guntel M, Huzmeli ED, Melek I. Patients With Neuropathic Pain Have Poor Sleep Quality. *J Nerv Ment Dis*. 2021 Jul 1;209(7):505-509.
204. Bonhof CS, van de Poll-Franse LV, Vissers PAJ, et al. Anxiety and depression mediate the association between chemotherapy-induced peripheral neuropathy and fatigue: Results from the population-based PROFILES registry. *Psycho-Oncology*. 2019;28:1926–1933
205. Rokyta, R., Haklova, O., and Yamamotova, A. (2009). Assessment of chronic benign and cancer pain using blood plasma biomarkers. *Neuroendocrinol. Lett.* 30, 637–642
206. Radat, F., Margot-Duclot, A. and Attal, N. (2013), Psychiatric co-morbidities and neuropathic pain. *EJP*, 17: 1547-1557
207. Bao, Ting et al. “Long-term chemotherapy-induced peripheral neuropathy among breast cancer survivors: prevalence, risk factors, and fall risk.” *Breast cancer*
208. Hong JS, Tian J, Wu LH. The influence of chemotherapy-induced neurotoxicity on psychological distress and sleep disturbance in cancer patients. *Curr Oncol*. 2014;21(4):174-180

8. EKLER

Ek-1: LANSS Ağrı Skalası

LANSS Ağrı Skalası

The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms & Signs Pain Scal

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 bölgemde anormal bir duyarlılık yok. <input type="checkbox"/> ₃ EVET, - İlgili cilt bölgemde 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) oluşuyor ise 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) nazikçe, 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, küt bir his (yüksek PPT) veya çok ağrılı bir his (düşük PPT), PPT değişmiştir. Eğer iki alanda da iğnenin batışı hissedilmezse, iğne enjektörün ucuna takılarak ağrılık etkisi artırılır ve inceleme tekrarlanır.
	<input type="checkbox"/> ₀ HAYIR, - İki bölgede de eşit his. <input type="checkbox"/> ₃ EVET, -Ağrılı bölgede PPT değişmiş.

Ek-2: Beck Depresyon Ölçeği

Beck Depresyon Ölçeği

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Aşağıda 21 maddeden oluşan formda yazılı seçenekleri dikkatlice okuyunuz. Geçtiğimiz bir (1) hafta içindeki kendi ruh durumunuzu göz önünde bulundurarak size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatan 'bir' ifadeyi işaretleyiniz.

- 1** ₀ Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.
₁ Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
₂ Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım.
₃ O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum
- 2** ₀ Gelecekte umutsuz ve karamsar değilim.
₁ Gelecek için karamsarıyım.
₂ Gelecekte hiçbir şey beklemiyorum.
₃ Geleceğimden umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyeceğim gibi geliyor.
- 3** ₀ Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.
₁ Kendimi çevremdeki birçok kişiden daha başarısız hissediyorum.
₂ Geçmişime baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
₃ Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.
- 4** ₀ Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
₁ Her şeyden eskisi gibi hoşlanmıyorum.
₂ Artık hiçbir şey tam anlamıyla zevk vermiyor.
₃ Her şeyden sıkılıyorum.
- 5** ₀ Sağlığım beni fazla endişelendiriyor.
₁ Ağrı, sancı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendiriyor.
₂ Sağlık endişem nedeniyle başka şeyleri düşünmem zorlaşıyor.
₃ Sağlığımdan o kadar endişeliyim ki başka hiçbir şey düşünemiyorum.
- 6** ₀ Bana cezalandırılmışım gibi geliyor.
₁ Cezalandırılabilirim gibi seziyorum.
₂ Cezalandırılmayı bekliyorum.
₃ Cezalandırıldığımı hissediyorum.
- 7** ₀ Kendimden hoşnutum
₁ Kendimden pek hoşnut değilim.
₂ Kendime kızıyorum.
₃ Kendimden nefret ediyorum.
- 8** ₀ Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
₁ Zayıf yanlarım ve hatalarımdan dolayı kendi kendimi eleştiririm.
₂ Hatalarımdan dolayı her zaman kendimi kabahatli bulurum.
₃ Her aksilik karşısında kendimi kabahatli bulurum.
- 9** ₀ Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.
₁ Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor.
₂ Kendimi öldürmek isterdim
₃ Fırsatını bulsam kendimi öldürürdüm.
- 10** ₀ İçimden her zamankinden fazla ağlamak geliyor.
₁ Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
₂ Çoğu zaman ağlıyorum.
₃ Eskiden ağlayabilirdim şimdi istesem de ağlayamıyorum.
- 11** ₀ Diğer insanlara karşı ilgimi kaybetmedim.
₁ Eskisine göre insanlarla daha az ilgiliyim.
₂ Diğer insanlara karşı ilgimin çoğunu kaybettim.
₃ Diğer insanlara karşı hiç ilgim kalmadı.
- 12** ₀ Şimdi her zaman olduğumdan daha sinirli değilim.
₁ Eskisine göre daha kolay kızıyor veya sinirleniyorum.
₂ Şimdi hep sinirliyim.
₃ Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor.
- 13** ₀ Eskiden olduğu kadar kolay karar verebiliyorum.
₁ Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum
₂ Karar verirken eskisine göre çok güçlük çekiyorum.
₃ Artık hiç karar veremiyorum.
- 14** ₀ Aynaya baktığımda kendimde bir değişiklik görmüyorum.
₁ Daha yaşlanmışım ve çirkinleşmiş gibime geliyor.
₂ Görünüşümün çok değiştiğini ve daha çirkinleştiğimi hissediyorum.
₃ Kendimi çok çirkin buluyorum.
- 15** ₀ Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.
₁ Bir şeyler yapabilmek için gayret göstermem gerekiyor.
₂ Bir şeyler yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor.
₃ Hiçbir şey yapamıyorum.
- 16** ₀ Her zamanki gibi uyuyabiliyorum.
₁ Eskiden olduğu gibi uyuyamıyorum.
₂ Her zamankinden bir iki saat daha erken uyanıyorum ve yeniden uyuyamıyorum.
₃ Her zamankinden çok daha erken uyanıyorum ve yeniden uyuyamıyorum.
- 17** ₀ Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum.
₁ Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum.
₂ Yaptığım her şey beni yoruyor.
₃ Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.
- 18** ₀ İştahım her zamanki gibi.
₁ İştahım eskisi kadar iyi değil.
₂ İştahım çok azaldı.
₃ Artık hiç iştahım yok.
- 19** ₀ Son zamanlarda kilo vermedim.
₁ İki kilodan fazla kilo verdim.
₂ Dört kilodan fazla kilo verdim.
₃ Altı kilodan daha fazla kilo verdim
- 20** ₀ Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.
₁ Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
₂ Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
₃ Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
- 21** ₀ Cinsel konulara olan ilgimde bir değişme fark etmedim
₁ Cinsel konulara eskisinden daha az ilgiliyim.
₂ Cinsel konulara şimdi çok daha az ilgiliyim.
₃ Cinsel konulara olan ilgimi tamamen kaybettim.

Aaron T Beck (1988) Clinical Psychology Review, Vol. 8, pp. 77-100, 1988

Transaksi Psikologi, 2010, 3(1), 1-10



Toplam Puan (0-63): _____

Ek-3: Beck Anksiyete Ölçeği

Beck Anksiyete Ölçeği

Beck Anxiety Inventory (BAI)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Aşağıda insanların kaygılı ya da endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtiler verilmiştir. Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra, bugün dâhil son **bir (1) hafta** içinde, aşağıda maddeler halinde sıralanmış belirtilerin sizi ne kadar rahatsız ettiğini uygun yeri işaretleyerek belirleyiniz.

Son bir hafta içinde;	Hiç	Hafif Beni pek etkilemedi	Orta Hoş değildi ama katlanabildim	Ciddi Dayanmakta çok zorlandım
1. Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karıncalanma	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
2. Sıcak/ ateş basmaları	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
3. Bacaklarda halsizlik, titreme	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
4. Gevşeyememe	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
5. Çok kötü şeyler olacak korkusu	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
6. Baş dönmesi veya sersemlik	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
7. Kalp çarpıntısı	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
8. Dengeyi kaybetme duygusu	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
9. Dehşete kapılma	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
10. Sinirlilik	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
11. Boğuluyormuş gibi olma duygusu	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
12. Ellerde titreme	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
13. Titreklik	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
14. Kontrolü kaybetme korkusu	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
15. Nefes almada güçlük	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
16. Ölüm korkusu	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
17. Korkuya kapılma	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
18. Midede hazımsızlık ya da rahatsızlık hissi	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
19. Baygınlık, sersemlik	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
20. Yüzün kızarması	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
21. Terleme (sıcaklığa bağlı olmayan)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

Beck, A. T., Epstein, N., Brown (1988) Journal of Consulting and Clinical Psychology, 56, 893-897.

<21: hafif | 22-35: orta | >36 şiddetli



Toplam Puan (0-63): _____

Tasarım ve düzenleme: Dr. Ender Salbaş 2016

Ek-4: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi

Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKi)

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Aşağıdaki sorulara vereceğiniz cevaplar için son bir ayı göz önünde bulundurun.
Lütfen tüm soruları cevaplandırın.

- 1 Geçen ay geceleri genellikle ne zaman yattınız? _____
- 2 Geçen ay geceleri uykuya dalmanız genellikle ne kadar zaman (dakika) aldı? _____ dakika
- 3 Geçen ay sabahları genellikle ne zaman kalktınız? _____
- 4 Geçen ay geceleri kaç saat uyudunuz (bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir) _____ saat
- 5 Geçen ay aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne sıklıkla yaşadınız?

	Haftada	Hiç	1'den az	1 - 2 kez	3'ten Çok
a	30 dakika içinde uykuya dalamadınız	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b	Gece yarısı veya sabah erkenden uyandınız	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c	Tuvalete gittiniz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d	Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e	Aşırı derecede üşüdünüz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f	Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g	Kötü rüyalar gördünüz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h	Ağrı duydunuz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i	Diğer nedenler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j	Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- 6 Geçen ay uyku kalitenizi bütünü ile nasıl değerlendirirsiniz.
 Çok iyi Oldukça iyi Oldukça kötü Çok kötü
- 7 Geçen ay uyumanıza yardımcı olması için ne sıklıkta (reçeteli veya reçetesiz) uyku ilacı aldınız?
 Hiç Haftada 1'den az Haftada 1 - 2 kez Haftada 3'ten çok
- 8 Geçen ay araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?
 Hiç Haftada 1'den az Haftada 1 - 2 kez Haftada 3'ten çok
- 9 Geçen ay bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?
 Hiç problem oluşturmadı Bir dereceye kadar problem oluşturdu
 Yalnızca çok az bir problem oluşturdu Çok büyük bir problem oluşturdu
- 10 Bir yatak partneriniz veya oda arkadaşınız var mı?
 Bir yatak partneri veya oda arkadaşı yok Partneri aynı odada fakat aynı yatakta değil
 Diğer odada bir partneri veya oda arkadaşı var Partner aynı yatakta
- 11 Eğer bir oda arkadaşı veya yatak partneriniz varsa son bir ayda ona aşağıdaki durumları ne sıklıkta yaşadığınızı sorun.

	Haftada →	Hiç	1'den az	1 - 2 kez	3'ten çok
a	Gürültülü horlama	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b	Uykuda nefes alıp verme arasında uzun aralıklar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c	Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d	Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e	Diğer huzursuzluklarınız:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>