



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KEMOTERAPİYE BAĞLI PERİFERİK NÖROPATİ (CIPN)'DE
SİNİR BÜYÜME FAKTÖRÜ (NGF) DÜZEYLERİ**

İREM TÜRKOĞLU KUZU

UZMANLIK TEZİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DOÇ. DR. MEHMET FATİH ORHAN

2025 SAKARYA

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KEMOTERAPİYE BAĞLI PERİFERİK NÖROPATİ (CIPN)'DE
SİNİR BÜYÜME FAKTÖRÜ (NGF) DÜZEYLERİ**

İREM TÜRKOĞLU KUZU

UZMANLIK TEZİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DOÇ. DR. MEHMET FATİH ORHAN

2025 SAKARYA

ONAY

Kurum : Sakarya Üniversitesi/Tıp Fakültesi
Program türü : Uzmanlık Tezi
Anabilim Dalı : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Tez Sahibi : İrem TÜRKOĞLU KUZU
Sınav Tarihi : **Saat:**
Tez Başlığı : Kemoterapiye Bağlı Periferik Nöropati
(CIPN)'de Sinir Büyüme Faktörü (NGF) Düzeyleri

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

	Unvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Ret*
Danışman (Üye)			
Üye			
Üye			

* Ret kararının gerekçesi onay sayfasının arkasında belirtilmelidir.

ONAY

“Bu tez .././202.. tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

.././202..
Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 14.01.2021 tarihinde onay alarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 14.10.2021 tarihinde 70464-174 sayılı onayı alınarak hazırlanmıştır.

Tarih

.../.../.....

İrem TÜRKOĞLU KUZU

İmza

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları'nda uzmanlık eğitimim süresince bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım kliniğimizin saygıdeğer öğretim üyeleri sayın Prof. Dr. İbrahim Caner'e, Prof. Dr. Bahri Elmas'a, Doç. Dr. Meltem Karabay'a, Doç. Dr. Pınar Dervişoğlu Çavdaroglu'na, Doç. Dr. Mehtap Çelakıl'a, Dr. Öğr. Üyesi Emre Kaplan' a, Dr. Öğr. Üyesi Efnan Melek Arsoy'a, Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Tekin Yılmaz'a, şu an aramızda olmasa da desteğini her zaman hissettiğim sayın Prof. Dr. Mustafa Büyükavcı'ya,

Tez konumun belirlenmesinden son haline gelene kadar yoğun iş temposu arasında kıymetli vaktini ayırıp desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen, tez danışmanım saygıdeğer hocam Doç. Dr. Mehmet Fatih Orhan' a,

Her zaman tecrübelerinden faydalandığım benden bilgilerini esirgemeyerek üzerimde emeği olan Prof. Dr. Öner Özdemir'e, Doç. Dr. Recep Polat'a, Uzm. Dr. Mehmet Özgür Arslanoğlu'na, Uzm. Dr. Muhammed Güneş'e, Uzm. Dr. Tuba Çöğürlü'ye, uzman ve yan dal uzmanı ağabeylerim ve ablalarım, birlikte çalışma fırsatı yakaladığım, pek çok güzel anıyı paylaştığım başta Didem Altunsoy'a, Ozan Şahin'e, Esra Yücel'e ve çok değerli asistan arkadaşlarıma, tüm yenidoğan ve çocuk yoğun bakım hemşirelerine ve kliniğimizin hemşire, sekreter ve personeline,

Hayatımın her aşamasında sevgilerini hissettiğim, emek, sabır ve fedakarlıkla beni büyüten canım babama, ablama ve şu an yanımda olamasa da her an yanımda hissettiğim, bugünümü dört gözle beklediğini bildiğim hayatımın rengi ve hayat enerjimin kaynağı canım anneme, hayatımın her alanında bana destek olan, varlığıyla yaşantımı kolaylaştıran ve tamamlayan eşim Okan' a, bana anneliği tattıran ve çocuk hekimliğine bakışımı değiştiren canım kızım Renk'e sonsuz teşekkürlerimle.

Saygılarımla.

Dr. İrem Türkoğlu Kuzu

İÇİNDEKİLER

ONAY.....	i
BEYAN	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMA VE SİMGELER	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
TABLO LİSTESİ	viii
RESİM LİSTESİ	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Kanser.....	2
2.2.Kanserde Tedavi Yaklaşımları	3
2.3.Kemoterapinin Yan Etkileri	7
2.4.Kemoterapiye Bağlı Periferal Nöropati (CIPN)	7
2.4.1.Kemoterapiye Bağlı Periferal Nöropati Patofizyoloji	8
2.4.2.Vinka Alkaloidler Grubu İlaçlara Bağlı Periferal Nöropati ve Patofizyolojisi	9
2.4.3.Platin Grubu İlaçlara Bağlı Periferal Nöropati ve Patofizyolojisi	9
2.4.4.Kemoterapiye Bağlı Periferal Nöropati Semptomlar.....	10
2.5. Sinir Büyüme Faktörü (NGF).....	12
3.GEREÇ VE YÖNTEM	16

3.1. İstatistiksel değerlendirme.....	18
4.BULGULAR.....	19
5.TARTIŞMA VE SONUÇ	28
6. KAYNAKLAR.....	35
7.EKLER.....	43
ÖZGEÇMİŞ	44



KISALTMA VE SİMGELER

CIPN: Kemoterapiye Bağlı Periferik Nöropati

DNA: Deoksiribonükleik Asit

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

İV: İntravenöz

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

NGF: Sinir Büyüme Faktörü

Pro-NGF: Prekürsör NGF

TrkA: Tirozin kinaz A

TRP: Transient Reseptör Potansiyel

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Kemoterapi ajanları ve hücre siklusuna etkileri

Şekil 2. Motor nöropati olan ve olmayan hastaların NGF düzeyi dağılımı

Şekil 3. Vinkristin tedavisi alan motor nöropati olan ve olmayan hastaların NGF düzeyi dağılımı

Şekil 4. Motor nöropati olan ve olmayan hastaların NGF düzeyi değişim dağılımı

Şekil 5. ROC Analizi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

Tablo 2. Hastaların tanı dağılımı

Tablo 3. Hastaların muayene özellikleri

Tablo 4. Tüm hastaların sayısal veri dağılımı

Tablo 5. Tüm hastaların tedavi dağılımı

Tablo 6. Nöropati olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

Tablo 7. Vinkristin tedavisi alan nöropati olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

Tablo 8. Nöropati olan ve olmayan hastaların NGF değişimi karşılaştırılması

Tablo 9. Vinkristin tedavisi alan nöropati olan ve olmayan hastaların NGF değişimi karşılaştırılması

Tablo 10. Motor nöropati ROC analizi

Tablo 11. Motor nöropati regresyon analizi

RESİM LİSTESİ

Resim 3.1. Kan numuneleri saklanması ve numaralandırması



ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Kemoterapinin verdiği hasara bağlı olarak Kemoterapiye Bağlı Periferik Nöropati (CIPN) gelişebilmektedir. Bu çalışmada kanser tedavisi gören çocuklarda gelişen CIPN durumunda Sinir Büyüme Faktörü (NGF) düzeylerini incelenmiş olup nörotoksik ilaç tedavisi alan çocuklarda klinik bulgular ortaya çıkmadan NGF'nin bir öngörücü olup olamayacağının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı Servisi'nde nörotoksik bir kemoterapi alan 28 hasta dahil edildi. Bu hastalarda kemoterapiden 1 gün önce, 1 hafta sonra, 1 ay sonra NGF düzeyleri incelenerek nöropati ile aralarındaki ilişki araştırıldı.

BULGULAR: Hastaların %28,57'sinde motor nöropati saptanmış olup bu hastaların vinkristin tedavisi aldığı ve tedavi sonrasında nöropati bulgularının düzeldiği saptandı. Tüm hastaların NGF 0. gün değeri $312,25 \pm 195,59$, NGF 7. gün değeri $393,84 \pm 165,38$ ve NGF 30. gün değeri $408,84 \pm 203,8$ olarak bulundu. Hastalarda motor nöropati varlığı ile NGF arasında anlamlı farklılık bulunamadı. Motor nöropati görülen grupta vinkristin tedavi dozu anlamlı olarak daha düşük bulundu. Vinkristin tedavisi alan hastalarda motor nöropati varlığı ile NGF arasında da anlamlı farklılık yoktu. Vinkristine bağlı nörotoksisitenin kümülatif dozla ilişkili olmadığı, tedavinin başlarında daha olası olduğu ve NGF düzeyi yükselmeye devam etmez ise nöropati gelişme ihtimali arttığı saptandı. Yaptığımız lojistik regresyon analizinde ve ROC analizinde motor nöropatiyi açıklayıcı herhangi bir yordayıcı saptanamadı.

SONUÇ: Çalışmamızda vinkristin tedavisi alan çocukların 1/3'ünde dikkatli bir nörolojik muayene ile nöropatinin saptanması önemli bir sonuç olup kemoterapötik olarak vinkristin ve türevlerini alan her çocuğun geniş bir nörolojik muayene ile izlenmesinin yerinde olacağını düşünmekte ve önermekteyiz. Bu çalışmada NGF'nin nöroprotektif özelliği vurgulanmış olup ileride yapılacak çalışmalara yol gösterici olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, Kemoterapi, Nöropati, Sinir Büyüme Faktörü, Vinkristin

ABSTRACT

Nerve Growth Factor (NGF) levels in chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN)

AIM: Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) is a common complication caused by neurotoxic drugs. This study investigated whether nerve growth factor (NGF) could be a predictive biomarker for CIPN in children undergoing cancer treatment.

MATERIALS AND METHODS: The study involved 28 pediatric cancer patients treated with neurotoxic chemotherapy at Sakarya University. NGF levels were measured one day before, one week after, and one month after chemotherapy. The relationship between NGF levels and neuropathy development was analyzed.

RESULTS: Motor neuropathy was observed in 28.57% of the patients, all treated with vincristine, and their symptoms improved post-treatment. NGF levels increased from 312.25 ± 195.59 on day zero to 393.84 ± 165.38 on day seven and 408.84 ± 203.8 on day thirty. However, there was no significant correlation between NGF levels and motor neuropathy. Patients with motor neuropathy received lower vincristine doses, though cumulative dosage was not linked to neurotoxicity, which tended to develop early in treatment. The lack of a sustained NGF level increase was associated with higher neuropathy risk. Logistic regression and ROC analyses did not identify predictive markers for motor neuropathy.

CONCLUSION: Neuropathy occurred in one-third of children treated with vincristine, highlighting the importance of detailed neurological assessments during chemotherapy. However, there was no direct link between NGF levels and neuropathy; NGF's potential neuroprotective role warrants further research. Comprehensive monitoring is recommended for all children receiving vincristine or similar drugs.

Keywords: Child, Chemotherapy, Neuropathy, Nerve Growth Factor, Vincristine

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, vücudun herhangi bir yerinde anormal hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalması olarak tanımlanmaktadır (Yin ve ark., 2021). Dünyada kanser insidansı gittikçe artmakta olup Global Cancer Observatory (GLOBOCAN), küresel olarak kanser yükünün 2040 yılında 28,4 milyon vakaya ulaşmasını öngördüğünü bildirmiştir. Bu vaka sayısı 2020'ye göre kanser oranında %47'lik bir artış olması demektir (Sung ve ark., 2021). Çocukluk çağındaki kanserlerin bütün kanserler içerisinde oranı %5 olup çocuklarda önemli ölüm sebepleridir (<https://www.acco.org>, Erişim tarihi: Şubat 2024).

Kanser tedavisinde kemoterapi, cerrahi, radyasyon tedavisi, hedefe yönelik tedavi, adjuvan tedavi ve immünoterapi kullanılmaktadır (Baskar ve ark., 2012). Kemoterapi aksonlarda, miyelin kılıflarda, periferik sinir liflerinde ya da hücre gövdelerinde hasarlar oluşturduğunda sinir sistemi fonksiyonlarını yerine getiremez ve bunun sonucunda Kemoterapiye Bağlı Periferik Nöropati (CIPN) gelişir (Zajaczkowska ve ark., 2019).

Çocuklarda tedavi başarı oranlarının artmasına bağlı olarak 5 yıldan uzun süreli sağ kalımlar %84 oranlarına ulaşabilmektedir. Bu nedenle yapılacak tedavilerin ve tedavilere bağlı gelişebilecek yan etkilerin önlenmesi kişilerin hayat kalitesi açısından ayrı bir önem taşımaktadır (Tosun Yıldırım ve ark., 2019). CIPN gibi durumlar kanserden kurtulanda giderek daha önemli bir hale gelmiştir. Bu nedenle çeşitli parametrelerin CIPN'yi öngörmeye etkili olup olmadığını inceleyen çalışmalar yapılmaya başlanmış olup bunlardan biri de sinir büyüme faktörü (NGF) düzeyleridir. NGF gibi nörotrofinler, merkezi sinir sisteminde (MSS) varsayılan nöroprotektif bileşikler olarak kabul edilmektedir (Tabakman ve ark., 2004). Yapılan çalışmalarda CIPN gelişmesi esnasında NGF düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (Cavaletti ve ark., 2004; Youk ve ark., 2017). Bu çalışmada bizim amacımız; kanser tedavisi gören çocuklarda gelişen CIPN durumunda NGF düzeylerini incelemek olup nörotoksik ilaç tedavisi alan çocuklarda klinik bulgular ortaya çıkmadan NGF'nin bir öngörücü olup olamayacağını ve gelişmiş nöropatilerde NFG düzeylerinin nöropati evresiyle orantılı olup olmadığını araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Kanser

Kanser, vücudun çeşitli bölgelerine yayılma potansiyeli olan kontrolsüz hücre çoğalmasıyla karakterize bir hastalıktır (Barhoi ve ark., 2021). Başka bir deyişle, normal bir hücreyi kötü huylu bir hücreye dönüştüren hücreler ve dokular içerisinde biriken genetik dengesizlikler ya da değişiklikler üreten normal bir hücrenin kontrolsüz bir şekilde çoğalması olarak tanımlanabilir (Ashraf, 2020). Kanser tanımlamaları incelendiğinde Ulusal Kanser Enstitüsü'nün tanımına genel olarak uygun olduğu görülmektedir. Bu tanım "Kanser, vücut hücrelerinin bazılarının kontrolsüz biçimde büyüyerek vücudun diğer bölgelerine yayıldığı bir hastalıktır" şeklindedir (Brown ve ark., 2023).

Çocuklarda görülen kanserler çoğunlukla yetişkinlerdeki kanser türlerinden farklılık göstermektedir. Yetişkinlerde görülen kanserlerin tersine çocukluk çağındaki kanserler, kişilerin yaşam tarzları ya da çevresel faktörler ile daha az ilişkili görülmektedir. Bazı çocukluk çağındaki görülen kanser türleri ebeveynlerden çocuğuna geçen deoksiribonükleik asit (DNA) değişikliklerinden kaynaklanabilmektedir. Radyasyona maruziyet gibi bazı çevre faktörleri de çocukluk çağı kanserlerinin bazılarıyla ilişkili bulunmuştur. Çocukluk çağındaki en sık görülen kanser türü lösemi olarak görülmektedir. MSS tümörleri, lenfoma ve nöroblastom ise lösemiden sonraki en sık görülen kanser türleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2020 yılındaki verileri incelendiğinde 0-14 yaş arasında kız ve erkek çocuk fark etmeksizin kanserlerin %32,5'inin lösemi, %11,8'inin MSS tümörleri, %9,2'sinin Non-Hodgkin lenfoma, %6,7'sinin Wilms tümörü, %3,7'sinin Hodgkin lenfoma ve %2,2'sinin de karaciğer kanseri olduğu görülmektedir. 15-19 yaş arasında görülen kanserler incelendiğinde ise kız ve erkek çocuk fark etmeksizin kanserlerin %18,5'inin lösemi, %10,7'sinin tiroid karsinomu, %8,7'sinin MSS tümörleri, %8,4'ünün Non-Hodgkin lenfoma, %6,7'sinin Wilms tümörü ve %3,7'sinin de Hodgkin lenfoma olduğu bildirilmiştir (<https://www.who.int>, Erişim tarihi: Şubat 2024). Ülkemizde ise Türkiye Kanser İstatistiği verileri baz alındığında 0-14 yaş arasında olan kız çocuklarında görülen kanserlerin %35,2'sinin lösemi,

%19,6'sının MSS tümörü, %7,8'inin yumuşak doku sarkomu, %7,8'inin lenfoma, %6,6'sının nöroblastom olduğu görülürken erkek çocuklardaki kanserlerin %32,4'ünde lösemi, %20'sinde MSS tümörü, %15,9'unda lenfoma, %5,6'sında nöroblastom, %3,8'sinde germ hücreli tümörler olarak bildirilmiştir. Yine Türkiye Kanser İstatistiği verilerine bakıldığında 15- 19 yaş arasında olan kız çocuklarındaki tümörlerin %28,4'ünün tiroid kanseri, %15,3'ünün Hodgkin lenfoma, %7,6'sının lenfoid lösemi, %7,6'sının MSS tümörleri ve %4,7'sinin germ hücreli over tümörleri olduğu görülmüştür. 15- 19 yaş arasında olan erkek çocuklarındaki kanserlerin ise %19,6'sının germ hücreli testis tümörleri, %12,7'sinin Hodgkin lenfoma, %10,8'inin kemik tümörü, %7,9'unun lenfoid lösemi, %7,9'unun Non-Hodgkin lenfoma ve %7,3'ünün de tiroid kanseri olduğu bildirilmiştir (Keskinlik ve Şencan, 2017).

2.2.Kanserde Tedavi Yaklaşımları

Kanserin oluşmasında hücre apoptozuna yönelik olan mekanizmaların bozulması, onkogenlerin aktive olması, tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu, anjiyogenez oluşması vb. çok sayıda mekanizma etki etmektedir. Bu yüzden izole bir hastalık gibi değerlendirilemeyen kanser tedavilerinde kanserin türüne, tümörün olduğu konuma, gelişim durumuna ve tedavi seyrine bakılarak uygun yöntemlerin uygulanması gerekmektedir. Kanserin oluşum yeri ve metastaz durumu da dikkate alınarak bir bütün olarak değerlendirilmeli ve en uygun olan tedavi yöntemi seçilmelidir. Kanser tedavisinde amaç, hastalığın erken evresinde saptanması hem hastalığın hem de hastalıkla ilişkili olan semptomların tedavi edilip iyileşmenin sağlanmasıdır. İleri evre olup metastazı bulunanlardaki amaç ise hastalığın gerilemesi, ortaya çıkabilecek semptomların azaltılması ve yaşam kalitesinin de artırılmasıdır (Çevik ve ark., 2012).

Kanser tedavisinde en sık kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi tedavi uygulanmaktadır. Hormon terapisi, kök hücre tedavisi, biyolojik yöntemler, kanser aşılı, gen terapileri de kullanılan tedavi yöntemleri arasında sayılmaktadır (Çevik ve ark., 2012).

-Radyoterapi: Kanserli ya da seçilen diğer doku hücrelerini öldürmek için iyonlaştırıcı ışınların kullanıldığı bir tedavi yöntemi olarak tanımlanmaktadır. Bu tedavide yapılan hücrelerin bölünmelerini ve çoğalmalarını durdurmak ya da

tamamıyla yok etmektir. Ayrıca tedavinin mümkün olamadığı durumlarda kemik metastazları nedeniyle oluşan ağrıların azaltılması sağlanarak sağ kalımı artırmak ve yaşam kalitesini artırmak için de başvurulmuş bir tedavi yöntemidir (Akdemir ve Can, 2020).

-Cerrahi tedavi: Kanserli dokuların ya da organın tanı koymak, evrelendirmek ya da kanseri kontrol altına almak vb. amaçla cerrahi olarak çıkarıldığı tedavi yöntemi olarak tanımlanmaktadır. Kanser tanısı olan hastaların %75-80 oranında primer tedavi için tercih edilmekteyken profilaktik veya palyatif açıdan da kullanılabilir (Schirrmacher, 2018). Cerrahi yöntemler genellikle tümörü köklü bir şekilde yok etmeyi amaçlamaktadır. Özellikle erken evre iyi huylu tümörlerin tedavisi için ilk seçenek olarak tercih edilmektedir. Bazı hastalarda yalnızca tek bir tedavi yöntemi olarak uygulanmaktayken genel olarak kemoterapi ve/veya radyoterapiyle beraber uygulanmaktadır (Abudayyak ve Korkut, 2018).

-Kemoterapi: Kanser hücrelerine selektif öldürücü etkileri bulunan doğal, kimyasal, biyolojik ajan ve hormonlar ile yapılmakta olan uygulamalar olarak tanımlanmaktadır. Kemoterapi; intra-venöz (IV), intra-tekal, intra-arteriyel, intra-peritoneal, intra-plevral ve oral yollar ile uygulanabilir. Burada amaç küratif tedavinin sağlanması ve hastanın yaşam kalitesinin artırılmasıdır. Kemoterapinin dört ilkesi bulunmakta olup bunlar; tedavi etme, kontrolü sağlama (tedavinin sağlanamadığı durumlarda yaşam sürelerini uzatabilmek), semptomların hafifletilmesini ve profilaksiyi sağlamak olarak sayılmaktadır. Kemoterapi genellikle klinik olarak üç biçimde uygulanmakta olup bunlar primer indüksiyon, neoadjuvan ve adjuvan tedavisidir (Kurt, 2020).

Primer indüksiyon tedavisi; kanserin ileri evresinde, daha etkin tedavisi bulunmayan kanserlerin tedavisinde kullanılır. Buradaki esas amaç; tümörle ilişkili olan semptomları hafifleterek hastaların yaşam kalitelerini yükseltmektir (Kurt, 2020). Cerrahi veya radyoterapinin faydalı olamadığı durumlardaysa neoadjuvan kemoterapi uygulanır. Neoadjuvan kemoterapi; tümörün küçültülerek cerrahinin yapılabilmesine imkân sağlayabilmek amacıyla yapılan kemoterapidir. Organ koruyucu cerrahi için de kullanılabilir. Adjuvan tedaviyse asıl amaç tümörün nüks

insidansını azaltıp hastaların genel durumlarının iyileştirilmesini sağlamak ve sağ kalımlarını arttırmaktır (<https://www.nccn.org>, Erişim tarihi: Şubat 2024).

Kemoterapötikler hücre siklusunun farklı aşamalarında olan hücreleri hedeflemektedir. Kemoterapi, hücre siklusu ile çalışmakta olup hücre siklusunun beş önemli evresi bulunmaktadır. Bunlar (Cabadak, 2008):

G-0 dinlenme fazı (Gap-0): Hücrelerin istirahat halinde olduğu, kemoterapilerin etkileyemediği faz olarak tanımlanabilir. Hücrelerin bölünmelerine aktif bir şekilde katılan ve mitoz sonrasında dinlenmenin olduğu bölüm olarak ifade edilir (Phillips, 2023).

G-1 fazı (Gap-1): Hücre bölünmelerinin görüldüğü faz olarak tanımlanır.

S (sentez fazı): DNA sentezinin ve replikasyonunun görüldüğü faz olarak ifade edilir.

G-2 fazı (Gap-2): Kemoterapilere hassasiyetin görüldüğü evre olup hücreler için gereken proteinlerin ve RNA sentezinin gerçekleştiği bölüm olarak tanımlanır.

M (mitoz fazı): Hücrelerin bölünerek çoğaldığı ve kemoterapilere duyarlı olunan evredir.

Kemoterapötikler etki mekanizması, kimyasal yapısı veya biyolojik kaynağına bakılarak gruplandırılır (Şekil 1). Hücre sikluslarının belli bölümlerini etkileyebilen ilaçlar hücre siklusuna spesifik ilaç olarak adlandırılırken toksisiteri hücre döngüsündeki belli bölümlere spesifik olmayanlara hücre siklusuna spesifik olmayan ilaç denmektedir (Kurt, 2020).

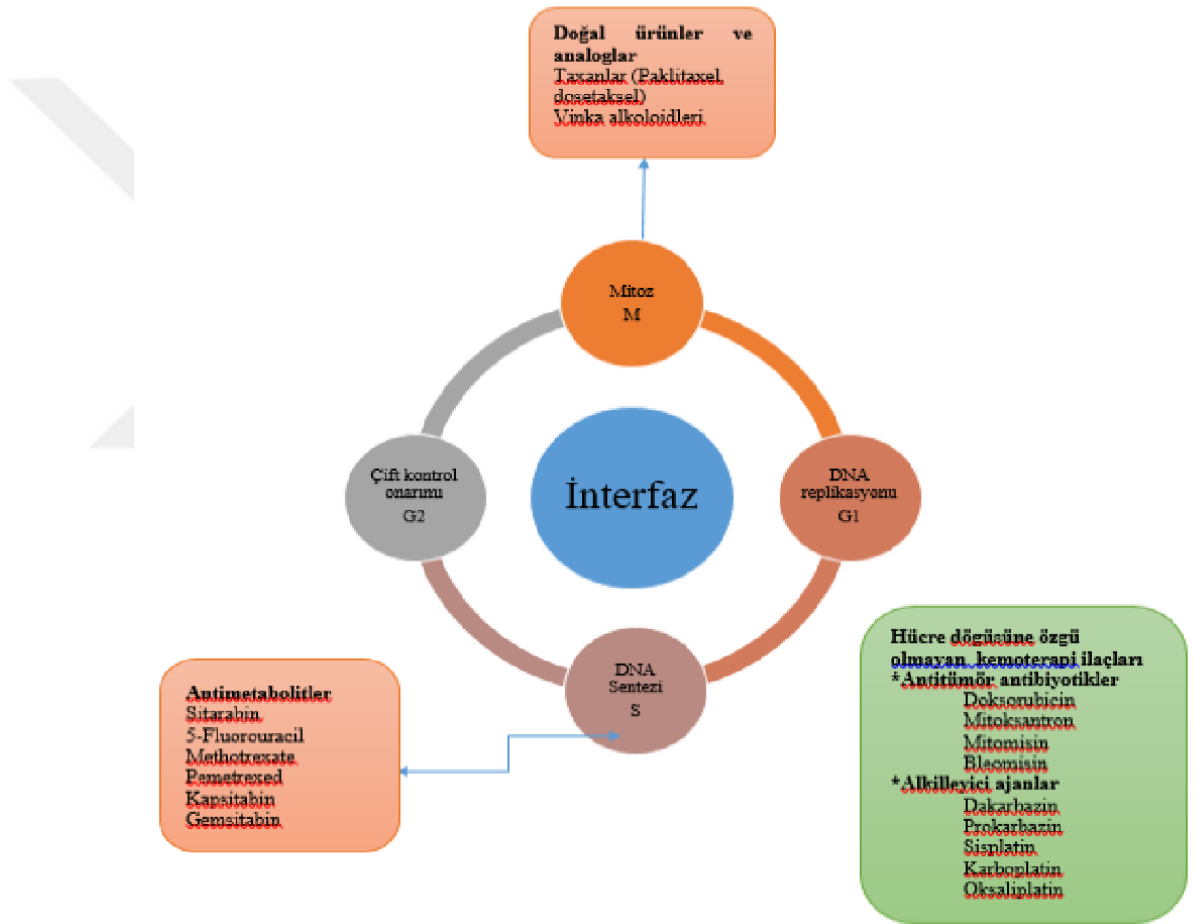
Kemoterapi uygulamalarında verilen ilaçlar Şekil 1’de gösterilmiş olup bunlar (<https://www.lecturio.com>, Erişim tarihi: Şubat 2024)

-Alkilleyici ajanlar; içerisinde bulunan alkil grubu ile DNA’da kovalent bağ oluşturup transkripsiyonu engelleyerek hücrelerin ölmesini indüklemektedir. Bunu protein üretilmesini baskılayıp hücresel işlevleri bloke ederek yapmaktadır.

-Antimetabolitler; vücuttaki sinyallerin iletiminde, enzimlerin fonksiyonlarında, uyarılmasında ve baskılanmasında görevli olan kimyasal maddelerdir. Hücrelerin normal fonksiyonlarını bozarak hücre siklusunun S fazındaki apoptozu başlatırlar.

-Antitümör antibiyotikler; bu grupta yer alan ilaçlar enfeksiyonların tedavisinde kullanılmakta olan antibiyotikler gibi değildir. Büyümeyi ve çoğalmayı engelleyebilmek amacıyla kanser hücrelerindeki DNA'yı değiştirirler.

-Doğal ürünler ve analoglar; bitki alkaloidleri de denmekte olan bu ilaçlar bitki vb. doğal ürünlerden elde edilmiş bileşikler olup hücrenin yeni bir hücre oluşturabilmek amacıyla bölünmelerini engelleme mekanizmasıyla çalışmaktadırlar. Fakat bu süreçte enzimlerin hücre çoğalması için gerekli proteinlerin de yapılmasını engellediği için bütün aşamalarda bulunan hücrelere zarar verebilme ihtimali vardır.



Şekil 1. Kemoterapi ajanları ve hücre siklusuna etkileri (<https://www.lecturio.com>, Erişim tarihi: Şubat 2024).

2.3.Kemoterapinin Yan Etkileri

Çocukluk çağı kanserlerinde küratif sonuçlara ulaşan hastalarda tedavinin uzun süreçte sosyal, psikolojik ve fizyolojik açıdan olumsuz etkilerinin olduğu, hareketsizlik, kardiyopulmoner ve kas-iskelet fonksiyonlarında bozulmaya yol açabildiği ve bununla birlikte hastaların motor performans düzeylerinde ve bilişsel yeteneklerinde azalma olabileceği bilinmektedir (Baumann ve ark., 2013). Kemoterapötik ilaçların yan etkilerinin türü ve şiddeti kişisel faktörler haricinde ilaçlara, dozlara ve uygulanma yollarına bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Ancak kemoterapötiklerin nerdeyse hepsi kemik iliğinde baskılanmaya ve anemiye yol açabilir. Ayrıca kemoterapötikler teratojen ve karsinojen yapıda olup alopesiye, hiperürisemiye, bulantı ve kusmaya, gastrointestinal epitelde hasara, alerjik reaksiyonlara, spesifik organ reaksiyonlarına, oral mukozite, periferik nöropatiye, yorgunluk ve halsizliğe, bilişsel bozukluklar gibi yaşam kalitesini bozan ortak yan etkilere neden olmaktadır. Ortak yan etkilerin nedeni kemoterapötiklerin tümör hücrelerine özgü bulunmayıp proliferen olan bütün hücrelere etki etmesi olarak açıklanmaktadır (Di Nardo ve ark., 2022; Pekmezci Purut ve ark., 2022).

2.4.Kemoterapiye Bağlı Periferik Nöropati (CIPN)

Kemoterapinin neden olduğu komplikasyonlardan biri de sıklıkla karşılaşılan periferik nöropati olup periferik sinirlerin enflamasyonu ya da dejenerasyonudur. CIPN ise kemoterapi ilaçlarının yol açtığı sıklıkla karşılaşılan doz sınırlandıran bir toksisite olarak görülmekte ve kemoterapi kürlerinin tekrarlanmasıyla ilerleme gösterebilmektedir. Tekrarlayan kemoterapi kürleri ile gittikçe kötüleşme eğiliminde olan, alt ekstremitelerden başlayıp üst ekstremitelere distaline doğru yayılan bilateral olarak görülen periferik nörotoksisite, kemoterapi tedavisinin tamamlanmasından sonra da devam ederek şiddetinde artış görülebilmektedir. Kemoterapi ilaçları kan beyin bariyerini çok az aşarken kan sinir bariyerini çok hızlı geçebilmektedir. CIPN kemoterapi ajanlarının kan sinir bariyerini geçerek arka kök ganglionlarını ve periferik aksonları etki etmesiyle görülür (Starobova ve Vetter, 2017). Bu etki duyu liflerinde dejenerasyonlara ve epidermal tabakada bulunan küçük sinir liflerinin kaybına yol açar. Bu kayıp hücresel düzeydeki mikrotübüllerin zarara uğraması nedeni ile mikrotübüle dayalı aksonal iletimlerin engellenmesi yolu ile olabilirken

mitokondrilerin işlevlerini durdurarak veya direkt DNA'yı etkileyerek de olabilir (Perry MC ve Hausheer FH, 2008).

2.4.1.Kemoterapiye Bağlı Periferik Nöropati Patofizyoloji

Kemoterapiye bağlı periferik nöropati (CIPN) gelişimi net bir şekilde açıklanamamıştır. Kemoterapilerin, sinir sistemine zarar vererek CIPN'e yol açan oksidatif stres ve mitokondriyal hasar, değişen iyon kanalı aktiviteleri, miyelin kılıf hasarları, DNA hasarları, immünolojik süreç ve nöroinflamasyona neden olan faktörlerden oluştuğu düşünülmektedir. Periferik sinir sisteminde vasküler bariyer ve lenf drenajı olmadığı için nörotoksinlerin birikmesine duyarlıdır. Kemoterapi ilaçlarının kullanılmasıyla en uzun aksonda ve miyelinli fiberlerde, duyu sinir iletim hızında azalma ve intraepidermal sinir lifleri kaybı görülür. Periferik sinir dejenerasyonları ya da ilerleyen intraepidermal sinir lifi kayıpları, CIPN'deki temel nöropatolojiler olarak kabul edilmektedir. Periferik sinirlerde meydana gelen değişiklik "çorap-eldiven" dağılımı şeklinde tanımlanmakta olan ayaklarda ve ellerde klinik olarak belirtilerin görülmesine yol açabilir. İntraepidermal sinir lifleri kayıpları ağırlı olan nöropatinin şiddetinin artmasına ve aşırı uyarılmaya neden olmaktadır. Yapılmış olan çalışmalarda mitokondrinin CIPN'nin ana hedefi olduğu gösterilmiştir. Dorsal kök ganglionları, toksik konsantrasyonlarda kemoterapötiklere maruziyetinden sonra duyu nöronlarındaki mitokondri fonksiyonlarında azalma ve mitokondriyal zar potansiyellerinde kayıplar ve yapısal değişiklikler görülmüştür. Kemoterapi ilaçları, ATPaz bağımlı Na⁺/K⁺ pompalarına ve Ca⁺² homeostaz dengesinin bozulmasına yol açarak mitokondrilerde hasarlar oluşturmaktadır. Mitokondriyel bozulma azaltılırsa veya mitokondriyel elektron taşıma zincirinde ve ATP sentezinde baskılama olursa nörotoksisite semptomlarının hafifletildiği ve CIPN gelişmesinde de mitokondrinin önemli rolünün olduğu gösterilmiştir. Voltaj kapılı Na ve Transient Reseptör Potential (TRP) kanalları bulunan iyon kanallarının da CIPN gelişmesinde önemli rol oynadığı bildirilmiştir. Na kanalında görülen değişikliklerin sonucunda primer getirici nöronlardaki ektopik aktivite indüklenerek parestezi ve kas seğirmeleri oluşur. CIPN'nin gelişmesinde nöroinflamatuvar yanıtın da eşlik ettiği görülmüştür. Kemoterapiyle indüklenen hasar oluştuğu zaman inflamatuvar hücrelerin sayıları, hasar görmüş sinirlerin etrafındaki schwann hücrelerinde ve makrofajlarda yanıt olarak birikmekte olup TNF- α , IL-1 β , IL-6 vb. pek çok sitokinler ve

kemokinler üretilmektedir. Salgılanan bu inflamatuvar mediyatörlerde Na^+ ve Ca^{+2} iyon kanallarının ekspresyon seviyelerini upregüle edebilir veya mekanik, termal hiperaljezideki rol oynayan nosiseptörleri direkt bir şekilde aktive ederek periferel duyarlılığa yol açabilir (Zajaczkowska ve ark., 2019).

Kemoterapiye bağı periferel nöropati (CIPN) olan kanser hastalarında hayat kaliteleri kısa ve uzun dönem olumsuz olarak etkilenmektedir (Toftthagen ve ark., 2020). Periferel nöropati, taksan ve platin bazlı tedavileri alanlarda özellikle sık bildirilmektedir (Zajaczkowska ve ark., 2019). Bunun dışında vinka alkaloidler ile de tedavi edilen hastalarda CIPN'nin daha sık olduğu belirtilmektedir. CIPN genellikle hastaların %30-40'ında görülmekte olup derecesi hastadan hastaya değişmektedir (Abudayyak ve Korkut, 2018).

2.4.2.Vinka Alkaloidler Grubu İlaçlara Bağı Periferel Nöropati ve Patofizyolojisi

Vinka alkaloidlerin kullanımına bağı olarak gelişmiş olan nörotoksisite, hücrenin döngüsündeki tübülünlere spesifik etkilerle açıklanır. Nörotoksik etkilerin vinka alkaloid bileşiklerinin (vinkristin, vinblastin, vinorelbin gibi) arasında da farklılıklar gösterdiği bilinmektedir. Vinkristinin nörotoksisitesi en yüksekken vinblastinin ve vinorelbinin daha az nörotoksisitesi vardır. Vinkristin, hematolojik tümörlerde ve çocukluk çağı sarkomlarında kullanılmaktadır. Vinblastin, Hodgkin lenfomalarda ve testis kanserlerinde tercih edilirken vinblastinin yarı sentetik analogu olarak bilinen vinorelbin meme kanserlerinde ve küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde kullanılmaktadır. Vinka alkaloidleri, tübülünlerin dimerlerini etkileyerek aksonal mikrotübüllerin kaybına neden olur ve uzunluklarında, düzenlerinde ve yönelimlerinde değişimlere yol açar. Duyusal lifler motorlardan daha önce ve daha şiddetli olarak etkilenmektedir. Vinkristinin neden olduğu nöropati, genellikle doz sınırlayıcı olup bazen ilacın kesilmesinden birkaç ay sonra da kötüleşebilir. Ayrıca vinkristin nedeniyle görülen nöropatiler sıklıkla geri dönüşümlü olmasına rağmen bu süreç uzun sürebilmektedir. Vinorelbine bağı nöropati de ise sıklıkla ilacın kesilmesinin ardından düzelme görülür (Abudayyak ve Korkut, 2018).

2.4.3.Platin Grubu İlaçlara Bağı Periferel Nöropati ve Patofizyolojisi

Sisplatin, karboplatin ve oksaliplatin bu grupta yer almakta olup bunlar DNA'ya çarpaz bağlanarak DNA sentezlenmesini inhibe eden platin komplekslerini içermektedir. Sisplatin; akciğer, over, mesane, baş-boyun, servikal ve testis kanserlerinde kullanılmakta olup esas toksisite nefrotoksisite olarak kabul edilmektedir. Diğer yan etkileriye şiddetli mide bulantısı, kusma, ototoksisite ve nöropati şeklinde bildirilmektedir. Periferik nörotoksisite, en sık doz sınırlayıcı faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Karboplatin ise akciğer ve over kanseri tedavisinde kullanılmakta olup hematolojik toksisite bu ilaç için doz sınırlayıcı olarak kabul edilmektedir. Karboplatin, sisplatinden daha nörotoksik olmasına rağmen sisplatine oranla periferik nörotoksisiteye daha az yol açmaktadır. Yapılmış olan araştırmalarda sisplatin tedavisinin uzun süreli kullanılması sonucunda omurilikteki dorsal kök gangliyonlarında ciddi hasarların olduğu gösterilmiştir. Platin grubu ilaçların TRP kanallarının işleyişini de etkiledikleri düşünülmektedir. Ayrıca bakır ve organik katyon taşıyıcılarında duysal sinirlerdeki dorsal kök gangliyonlarına karboplatinin taşınmasını kolaylaştırdıkları bildirilmiştir. CTR-1 genini fazla eksprese eden hücrelerde karboplatinin alımı daha fazla tespit edilmiştir. Bununla birlikte organik katyon taşıyıcısı (OCT) sınıfının dorsal kök gangliyonlarıyla ilgili olduğu ve mRNA seviyelerinin de karboplatinlerin uygulanmasından etkilenmekte olduğu gösterilmiştir (Abudayyak ve Korkut, 2018).

2.4.4.Kemoterapiye Bağlı Periferik Nöropati Semptomlar

Kemoterapiye bağlı periferik nöropatiye (CIPN) bağlı semptomlar uygulanmakta olan kemoterapilere, etkilenmiş olan sinir liflerine göre değişiklikler göstermekte olup semptomlar çoğunlukla duysal aksonlardaki değişiklikler sonucunda gelişir (Gordon-Williams ve Farquhar-Smith, 2020). CIPN semptomları genellikle tedavilerin başlangıcındaki ilk iki ayda başlar, tedavi alırken ilerler ve çoğunlukla da tedavilerin tamamlanmasının ardından geriler (Jordan ve ark., 2019). Duysal nöropatide sıklıkla uyuşma ve karıncalanmalar, ağrı görülür. Uyuşmalar ve karıncalanmalar daha önce ortaya çıkarken ağrıya göre daha rahatsız edici sorunlar olarak ifade edilir. Semptomlar çorap ve eldiven dağılımı şeklinde tipik olarak ellerin ve ayak parmaklarının distalinden başlarlar, kötüleşme oldukça da proksimale doğru ilerler (Loprinzi ve ark., 2020). Hastalar semptomları yanma, uyuşma ve karıncalanma, iğnelenme ve kesi hissi gibi tarif ederken kas çekiliyor ya da elektrik

çarpmıyor gibi ifade ederler. Nöropatide belirtiler ve bulgular sıklıkla ayak başparmağından başlayarak ayak, bilek ve en son da bacaklara ulaşmaktadır. Alt ekstremiteden sonra el parmaklarında belirtiler başlar ve bileklere, ellere, daha sonra da kollara ulaşır (Song ve ark., 2019). Bunların dışında etkilenmiş olan motor life bağlı olarak el ve ayak kaslarında güçsüzlükler görülebilir (Hu ve ark., 2015). Otonom sinir sistemi daha az etkilense de etkilendiği durumlarda ortostatik hipotansiyon, konstipasyon ve miksiyonda zorlanma görülebilir (Smith ve ark., 2008). Bazen hastalarda soğuk hassasiyeti görülür ve aniden başlayan yanmalar olur. Bunun dışında hastalarda parestezi, hiperaljezi ve elektrik şoku benzeri ağrı verici durumlar görülebilir (Zajaczkowska ve ark., 2019). Hastalar yaşadıklarını tanımlamak için genellikle “ağrı” kelimesini sıklıkla kullanır. Ayrıca hastalar ayaklarının buz gibi tarif edebilir ya da hissettiklerini sıcak kömür üstünde yürüme, kaya üzerinde gezme, ayak altına zımpara kâğıdı sürtünüyormuş gibi de belirtebilir. Duyusal nöropatiler genellikle soğuğa duyarlı olup el ve ayaklarda, ağız etrafında ve boğazda parestezi veya hiperestezi olarak karakterizedir. Bununla ilgili olarak yapılmış olan bir araştırmada, üst ekstremitelerinde nöropati bulunan hastaların, alt ekstremitelerinde nöropati olanlara göre farklı sorunlar yaşamış olduklarını belirtmiştir. Üst ekstremitede nöropati varsa tuşa basmada, fermuar çekmede, yazı yazmada, yemek yapmada sorun görülürken alt ekstremitelerde nöropati olanların araba sürerken, yürürken, egzersiz yaparken zorlandığı gösterilmiştir. Bahsedilen bu eylemlerin yapılmasında sorun yaşayan hastalarda depresyon, anksiyete ve öfke krizlerinin daha çok olduğu belirtilmiştir (Griffith ve ark., 2017). CIPN ye bağlı gelişen semptomlar hastaların psikolojik durumlarını, uyku ve yaşam kalitelerini olumsuz etkilediği için nöropati varlığında bu durumun erken saptanmasının ve tedavi edilmesinin kanser hastalarının yaşam kalitelerini arttırmak için çok önemli olduğu görülmektedir (Ceyhan ve Akın, 2017). Çocukluk çağındaki kanserlere sekonder gelişen nöropatik ağrının genel olarak prevalansı hakkında net bir bilgi bulunmamaktadır (Walker, 2020).

DSÖ, Uluslararası Hastalıklar ve İlgili Sağlık Sorunları Sınıflandırmasında (ICD-11) CIPN’yi kronik nöropatik ağrı kategorisindeki ağrılı polinöropatiler grubuna dahil etmektedir (Scholz ve ark., 2019). CIPN’de motor nöronlar etkilendiğinde motor nöropati oluşabilir. Motor nöropatiler simetrik ya da asimetrik olabildiği gibi sıklıkla

vinka alkaloidlerine bağılı görülmektedir. Motor nöropatide kas zayıflıkları ve atrofi görölürken hastalar kramplardan ve kontrolsüz kas seğırmelerinden yakınmaktadırlar. Bununla birlikte ayak bileğinde dorsifleksiyon kayıpları, alt ekstremitelere zayıflık, periferik derin tendon reflekslerinde kayıp ve ayak düşmeleri görülebilir. Kemoterapötik ajanların kullanılmasından sonra çocukların motor güçlerinin ve esnekliklerinin azalmasına bağılı olarak denge kayıpları görülebilir (Bjornard ve ark., 2018). Kemoterapik ajan kullanımından önce motor bozukluğu bulunan çocuklarda ataksi, yürüyüş anormallikleri ve asimetrik kas güçsüzlükleri daha belirgindir. Saptanmış olan bu nöropatik bulgular tekrarlanabilir. Çocukluk çağı kanseri görülenlerin motor el becerileri, güç ve denge skorları, fiziksel aktivite düzeyleri sağlıklı olanlara oranla daha düşüktür (Kandula ve ark., 2016). İlaçların dozlarının azaltılmasıyla veya mevcut tedavilere ara verilmesiyle çoğunlukla bu bulgularda gerilemeler olur ancak bazen bu semptomlar kalıcı da olabilmektedir (Toftthagen ve ark., 2020).

2.5. Sinir Büyüme Faktörü (NGF)

Nöronların büyümesi ve yaşamını devam ettirmesi, morfolojik plastisite ve fonksiyonel açıdan protein sentezini düzenlemekte olan endojen çözünebilir proteinlere nörotrofik faktörler denilmektedir. Nörotrofik faktörler; nöronların yaşamlarını devam ettirebilmesi amacıyla gerek duydukları bir polipeptit ailesi olup embriyonik yaşamdaki nöronların gelişimi ve olgunlaşmasına katkı sağlamaktadırlar (Thorne ve Frey, 2001). Nörotrofinler, hücre dışı büyüme faktörü şeklinde tanımlanmakta olup NGF, BDNF, NT3, NT4/5, NT6 ve NT7'den oluşmaktadır (Kazak ve Yarım, 2014).

Sinir büyüme faktörü (NGF), MSS ve diğere dokularda büyüme ve yetişkinlik çağında kuvvetli biyolojik etkileri bulunan biyoaktif molekül sınıfında olan nörotrofin ailesinin bir üyesi olarak kabul edilmektedir (Alastra ve ark., 2021). Günümüzde NGF bütün nörotrofinler arasındaki en ayrıntılı olarak bilinen bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. NGF ilk kez 1950'lerde Rita Levi-Montalcini ve Hamburger tarafından tavuk ganglionlarında nöron büyümelerini uyarıcı bir madde şeklinde tanımlanmıştır (Levi-Montalcini ve Hamburger, 1951). İlk zamanlarda NGF erkek bir farenin tükürük bezlerinden elde edilerek sempatik nöron ve primer duyu nöronu

için spesifik olarak bildirilmiştir. Daha sonra yapılan araştırmalarda MSS'de, endokrin sistemde ve bağışıklık sisteminde de görülmüştür (Fahnestock ve ark., 2004).

Olgun aktif formu prekürsör NGF (Pro-NGF) formunun ayrışması ile türemiş olan 26 kDa ağırlığında, homodimerik bir polipeptit olarak tanımlanmaktadır (Fahnestock ve ark., 2004). NGF'nin aktif formu β -NGF'dir. β -NGF ile iki α -NGF alt ünitesi ve iki γ -NGF alt ünitesiyle bileşimiyle de yüksek moleküler ağırlıklı 7S-NGF oluşmaktadır. Bu iki alt üniteye γ -NGF'nin alt ünitesi aktif bölgeyken α -NGF alt ünitesi pasif olarak kabul edilir (Minnone ve ark., 2017).

Sinir büyüme faktörü (NGF) kromozom 1'de olan tek bir genin ürünü olup ilk önce prekürsör NGF (Pro-NGF) şeklinde sentezlenmektedir. Pro-NGF daha sonra proteazlarca işlenerek olgun NGF haline dönüşmektedir. Olgun NGF ve pro-NGF arasında belirli bir yapısal farklılık yoktur. Olgun NGF; üçüncü disülfid köprüsünün olduğu iki disülfür köprüsünden oluşan bir halka şeklindedir ve bu yapısal farklılık görev farklılıklarına neden olmaktadır. Pro-NGF ise pasif bir öncü olmayıp çoğunlukla olgun NGF'ye tam ters etkiler üretmekte olan bir faktör şeklindedir. NGF etkilerini hücre yüzeyindeki tirozin kinaz A (TrkA) ve p75NTR reseptörleri aracılığı ile göstermektedir. Her iki reseptörde aynı fonksiyonları yapmasına karşın NGF'nin afinitesi TrkA'ya göre daha çok olduğundan TrkA reseptörü NGF'nin ana reseptörüymüş gibidir (Trabjerg ve ark., 2017).

İnsanlarda ve hayvanlardaki NGF'nin hedef hücrelerinin yelpazesi geniştir. NGF'nin primer etkisi çoğunlukla nöronlar üzerindedir ancak organizmadaki pek çok hücre NGF sentezler ve sahip oldukları NGF'de yüksek ve düşük afinitesi olan reseptörler aracılığıyla bu moleküle cevap oluşturur (Alastra ve ark., 2021). NGF, sinir sistemindeki nöronlar dışında astrositlerde ve mikrogliyalarda da yangılara, doku hasarına ve sitokinlere bir cevap şeklinde sentezlenmektedir (Pöyhönen ve ark., 2019). Makrofajlarda, lenfositlerde ve mast hücrelerinde de NGF reseptörleri bulunmaktadır. Bu hücrelerde NGF'yi sentezleyerek depolar ve salgırlar. Bu nedenle NGF'nin immün cevapların düzenlenmesinde de rol aldığı düşünülmektedir (Aarão ve ark., 2018). Hipofizde, tiroide, testiste ve overde de NGF sentezlenmektedir. Bunun dışında tüm epitel hücrelerinden de NGF sentezlenir.

Günümüzde NGF'nin sinir dokuları haricinde de klinikte kullanımının gittikçe arttığı görülmektedir. Derinin, gözün ve ağsın mukoza hasarında NGF'nin lokal bir şekilde kullanılmasının iyileşme sürecini hızlandırdığı gösterilmiştir (Liu ve ark., 2021). Bazı tedavilerse NGF'nin bloke edilmesi esas alınarak yapılmaya çalışılmaktadır. Buna örnek olarak sırt ve diz ağrısı olanlarda NGF'nin direkt olarak kendisinin veya sentezinin bloke edilmesiyle ağrının azaltıldığı bildirilmiştir (Aloe ve ark., 2012). Kanseri hücreleri tarafından salgılanan NGF'nin tümör anjiyogenezini uyardığı gösterilmiş olup endotel hücrelerinin proliferasyonunu, göçünü, invazyonunu ve tübül oluşumunu uyardığı ve bununla birlikte de endotel hücre tabakasının geçirgenliğini de arttırdığı bildirilmiştir (Romon ve ark., 2010). Ayrıca yapılan çalışmalarda NGF'nin medüller tiroid karsinomu, akciğer, pankreas, prostat, meme, over karsinomu gibi nöronal olmayan kanserlerin ilerlemesinde de rol oynadığı gösterilmiştir (Dolle ve ark., 2004; McGregor ve ark., 1999; Ricci ve ark., 2001; Weeraratna ve ark., 2000).

Eksojen NGF uygulanmasının sinir sisteminin uyarılara yanıt olarak yapısını ve işlevlerini değiştirmesine izin veren nöronal plastisiteyi etkilediği düşünülmektedir. NGF yalnızca dejenere olan periferik sinir hücrelerinin hayatta kalmasında rol oynamamakta, bununla birlikte sempatik ve duysal sinir hücrelerinin de nörotransmitterlerinin ve nöropeptit sentezinin düzenlenmesinde önemli bir rolü bulunmaktadır. Hayvan modellerinde ve insan patolojilerinde yapılmış olan çalışmaların sonuçları incelendiğinde hastalık ile ilişkili periferik nöropatilerin NGF'nin sentezi, taşınması ve periferik sinir sistemi nöronları tarafından kullanılmasıyla ilgili olabileceği düşünülmektedir (Riaz ve Tomlinson, 1996). Yapılmış olan bazı deneysel çalışmalarda diyabetik nöropatide NGF'nin taşınmasında bozukluk olduğu ve serum seviyesinde de azalma olduğu gösterilmiştir (Faradji ve Sotelo, 2009; Fernyhough ve ark., 1995). Eksojen NGF, etkilenmiş olan nöronları koruyarak bozulmuş olan aktiviteleri düzeltir ve nöropatik belirtileri tersine çevirerek tedaviye katkıda bulunur. Diyabetik polinöropatiden etkilenmiş olan hastalar ile yapılan araştırmalarda NGF ile tedavi edilenlerde nöropatik semptomlarda önemli bir iyileşme olduğu bildirilmiştir. Fakat bu tedavinin enjeksiyon bölgesinde hiperaljeziye, miyaljiye ve artraljiye yol açtığı da vurgulanmıştır (Apfel, 2002). HIV enfeksiyonuna sekonder duysal nöropati gelişen

hastalarda da uygulanmış olan rekombinant NGF tedavisinin nöropatik ağrıda önemli derecede iyileştirme olduğu saptanmıştır (McArthur ve ark., 2000). Kemoterapi tedavisinde kullanılmakta olan sisplatin, vinkristin ya da taksolun yol açtığı periferik nöropatide verilmiş olan eksojen NGF'nin nörit büyümesini engellediği deneysel araştırmalarda gösterilmiştir (Cavaletti ve ark., 2004; Konings ve ark., 1994). NGF ya da reseptörü TrkA 'da görülen genetik mutasyonların olması doğuştan bir duyarsızlığa ya da insanlarda ağrıyı algılama becerisinde azalmaya neden olur. Bu yüzden NGF, leprada olduğu gibi nosisepsiyon kaybından kaynaklanan ülserasyonların önlenmesinde de önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir (Aarão ve ark., 2018; Cohen ve ark., 2016).



3.GEREÇ VE YÖNTEM

CIPN, kanserden kurtulanlarda giderek daha önemli hale gelmektedir. NGF, CIPN seyrinde rol oynamaktadır. Bu çalışmada amacımız; kanser tedavisi gören çocuklarda kemoterapi ilişkili nöropatide, sinir büyüme faktörü düzeylerini incelemektir. Özellikle Vinka alkaloidleri ve sisplatin gibi nörotoksik ilaç kullanan çocuklarda klinik bulgular ortaya çıkmadan NGF'nin bir öngörücü olup olamayacağını ve gelişmiş nöropatilerde NGF düzeylerinin nöropati evresi ile orantılı olup olmadığını görmektir.

HASTALAR VE YÖNTEM

Hastaların seçimi

Çalışma; Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı Servisi'nde Ekim 2021-Ekim 2022 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışmaya nörotoksik bir kemoterapi almak için yatmış, 0-23 yaş arası olan 28 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalarda, kemoterapiden 1 gün önce, 1 hafta sonra, 1 ay sonra NGF düzeyi alınmıştır. Kan alındığında kümülatif kemoterapi dozu hesaplanmıştır. Tüm hastalardan ve yaş gruplarına göre 18 yaş altındaki çocukların ebeveynlerinden İKU kapsamında aydınlatılmış onam alınmıştır.

Katılımcıların çalışmaya dâhil edilme kriterleri:

1. Tedavi protokolünde nörotoksik kemoterapötik ajan bulunması
2. Tedavi öncesi B12 düzeyinin normal olması

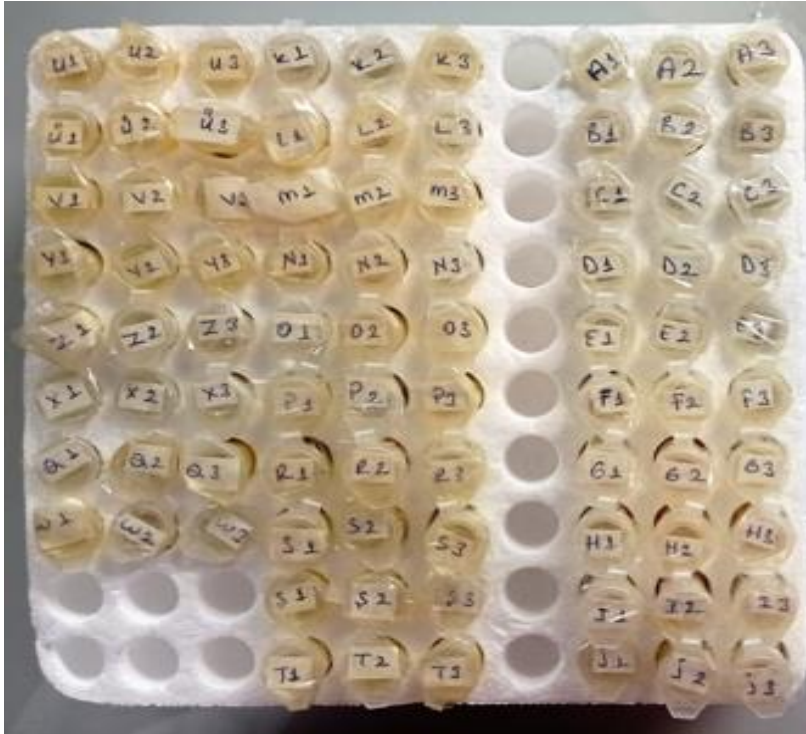
3. Çalışmaya katılmayı kabul edenler

Katılımcılar için çalışmadan dışlanma kriterleri:

1. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler
2. Tedavi protokolünde nörotoksik kemoterapötik ajan bulunmaması
3. Kanser tanısından önce nörolojik hastalığı olanlar

Numunelerin toplanması ve laboratuvar çalışması: Nörotoksik kemoterapi alan hastalardan NGF ölçümü için sarı kapaklı düz tüpe venöz kan örneği alınmıştır. Kan örnekleri en geç 15 dk içinde santrifüj edildikten sonra ayrılan serum -80°C’de çalışma gününe kadar saklanmıştır.

Numunelerin imhası: Kan numuneleri 9 Ekim 2013 tarihli Resmî Gazete Sayı: 28790 MADDE 29 – (1) Tıbbi laboratuvara ait tıbbi atıkların yönetimi, 25 Ağustos 2011 tarihli Resmî Gazete Sayı: 28036 MADDE 33 – (1) Laboratuvara ait tıbbi atıklar ile ilgili işlemler, 22/7/2005 tarihli ve 25883 sayılı Resmî Gazete ’de yayımlanan Tıbbî Atıkların Kontrolü Yönetmeliğine uygun olarak, tıbbi atık şeklinde bertaraf edilmiştir.



Resim 3.1. Kan numuneleri saklanması ve numaralandırması

Kit adı: Nerve Growth Factor (NGF), Tür: İnsan, Numune Türü: Serum, Marka: Elabscience, CAT. No: E-EL-H1205, Yöntem: Elisa, Kullanılan Cihaz: Microplate reader: BIO-TEK EL X 800-Aotu strip washer: BIO TEK EL X 50.

3.1. İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel analizde IBM SPSS 25.0 paket programı kullanılmıştır. Nümerik değişkenler Ortalama $\pm$ standart sapma ve medyan (25. - 75. persentil) ve frekans (yüzdelikler) olarak verilmiştir. Normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için Mann Whitney U Testi ve regresyon testi ile değerlendirildi. $p < 0.05$ iki yönlü testlerde istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmamıza 11'i (%39,29) kız, 17'si (%60,71) erkek olmak üzere toplam 28 hasta dahil edilmiştir (Tablo 1). Hastaların yaş ortalaması $6,6\pm4,6$ (medyan 4,6) yıl olarak hesaplandı (Tablo 4).

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

		Toplam n (%)	Muayene	
			Normal n (%)	Motor nöropati n (%)
Cinsiyet	Kız	11 (39,3)	7 (35)	4 (50)
	Erkek	17 (60,7)	13 (65)	4 (50)

Çalışmaya alınan hastalar içinde lösemiler en büyük grubu oluşturmakta iken diğer hastaların tanı dağılımı Tablo 2'de verilmiştir. Lenfoma, osteosarkomlar ve germ hücreli tümörler en sık görülen tanılar arasında idi.

Tablo 2. Hastaların tanı dağılımı

		Toplam n (%)	Normal n (%)	Motor nöropati n (%)
	Germ Hücreli Tümör	2 (7,14)	2 (10)	0
	Lenfoma	4 (14,28)	3 (15)	1 (12,5)
	Lösemi	17 (62,96)	10 (50)	7 (87,5)
Tanı	Malign Kemik Tümörü	2 (7,14)	2 (10)	0
	Nazofarenks Kanseri	1 (3,57)	1 (5)	0
	Santral sinir sistemi Tümörü	1 (3,57)	1 (5)	0
	Wilms Tümörü	1 (3,57)	1 (5)	0

Hastaların 20'sinin (%71,43) muayenesi normal, 8'inin (%28,57) motor nöropatisi saptandı. Nöropati saptanan hastaların tamamı vinkristin alıyordu. Karboplatin ve sisplatin alan hastalarda motor nöropati gelişmedi. Motor nöropati saptanan hastaların tamamında derin tendon refleksleri hipoaktif ve yürüme güçlüğü vardı. Motor nöropatisi olan hastaların 3'ünde (%37,5) 2/5, 4'ünde (%50) 3/5, 1'inde (%12,5) 4/5 kas gücü ölçüldü. Tedavi sonrasında nöropati bulgularının hastalarda düzeldiği ancak bir hastanın sepsis nedeni ile ex olduğu saptanmıştır (Tablo 3.)

Tablo 3. Hastaların muayene özellikleri

		Toplam n (%)	Muayene	
			Normal n (%)	Motor nöropati n (%)
Derin tendon refleksi	Normal	20 (71,43)	20 (100)	0 (0)
	Hipoaktif	8 (28,57)	0 (0)	8 (100)
Kas gücü muayenesi	2/5	3 (37,5)	0 (0)	3 (37,5)
	3/5	4 (50)	0 (0)	4 (50)
	4/5	1 (12,5)	0 (0)	1 (12,5)
Bulgu	Normal	20 (71,43)	20 (100)	0 (0)

	Yürüme güçlüğü	8 (28,57)	0 (0)	8 (100)
Tedavi	Vinkristin	24 (85,71)	16 (80)	8 (100)
	Karboplatin	2 (7,14)	2 (10)	0 (0)
	Sisplatin	3 (10,71)	3 (15)	0 (0)
Tedavi sonrası muayene	Normal	7 (87,5)	0 (0)	7 (87,5)
	Yürüme güçlüğü	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Ex	1 (12,5)	0 (0)	1 (12,5)

Hastaların tedavi öncesi, 7.gün ve 30.gün NGF ölçüm dağılımları ve tedavi dozları Tablo 4'te verilmiştir. Tedavi sonrası her iki ölçümde NGF düzeyleri hem ortalama hem de medyan olarak daha yüksekti.

Tablo 4. Tüm hastaların sayısal veri dağılımı

	Ortalama	Medyan	Persentil (25-75)	Min-Max
Yaş (yıl)	6,6±4,6	4,62	(3,3-9,0)	(2-16,91)
NGF Gün 0	312,2±195,59	319.15	(102,7-434,6)	(16,7-727,72)
NGF Gün 7	393,8±165,4	413.19	(304,5-538,6)	(58,1-627,6)
NGF Gün 30	408,8±203,8	442.31	(230,4-578,3)	(18,6-702,93)

Hastalardan tedavi dağılımı vinkristin alan hastaların kümülatif ilaç dozları 1,5 mg/m² ile 48mg/m² arasında değişiyordu. Karboplatin alan hastalar 1200 mg/m² ilaç almışlardır. Sisplatin alan hastalar ise 120 mg/m² ile 200 mg/m² dozunda ilaç kullanmışlardır (Tablo 5).

Tablo 5. Tüm hastaların tedavi dağılımı

	Ortalama	Medyan	Persentil (25-75)	Min-Max
Vinkristin	7,4±8,9	6.00	(6-6)	(1,5-48)
Karboplatin	1,200.00±0,0	1,200.00	(1200-1200)	(1200-1200)
Sisplatin	160±40,0	160.00	(120-200)	(120-200)

Hastalarda motor nöropati varlığı ile NGF arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hastalarda motor nöropati varlığı ile Vinkristin kümülatif dozu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p=0,036). Motor nöropati görülen grupta total tedavi dozu daha düşük saptandı (Tablo 6).

Tablo 6. Nöropati olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

	Normal				Motor nöropati				p
	Ortalama	Medyan	Persentil (25-75)	Min-Max	Ortalama	Medyan	Persentil (25-75)	Min-Max	
Yaş (yıl)	7,5±5,1	6	(3,25-12,25)	(2-6)	4,2±1,4	4,1	(3,25-5,5)	(2-6)	0,309
NGF 0. Gün	280,9±187,4	307.50	(88,7-420,9)	(16,7-635,9)	390,6±205,8	351.4	(268,2-542,0)	(74,0-727,7)	0,297
NGF 7. Gün	373,8±157,2	354.3	(263,0-512,1)	(91,28-608,94)	443,8±185,5	500.2	(361,5-570,6)	(58,1-627,6)	0,204
NGF 30. Gün	417,1±226,2	470.1	(198,7-589,2)	(18,5-702,9)	388,3±143,3	354.1	(267,4-526,0)	(228-582,9)	0,593
Vinkristin	8,6±10,5	6.0	(6-6)	(4,5-48)	4,7±1,8	6.0	(3,2-6)	(1,5-6)	0,036
Karboplatin	1,200.00±	1,200.0	(1200-1200)	(1200-1200)	.	.	.	.	
Sisplatin	160±40,0	160.0	(120-200)	(120-200)	.	.	.	.	

Mann Whitney-U

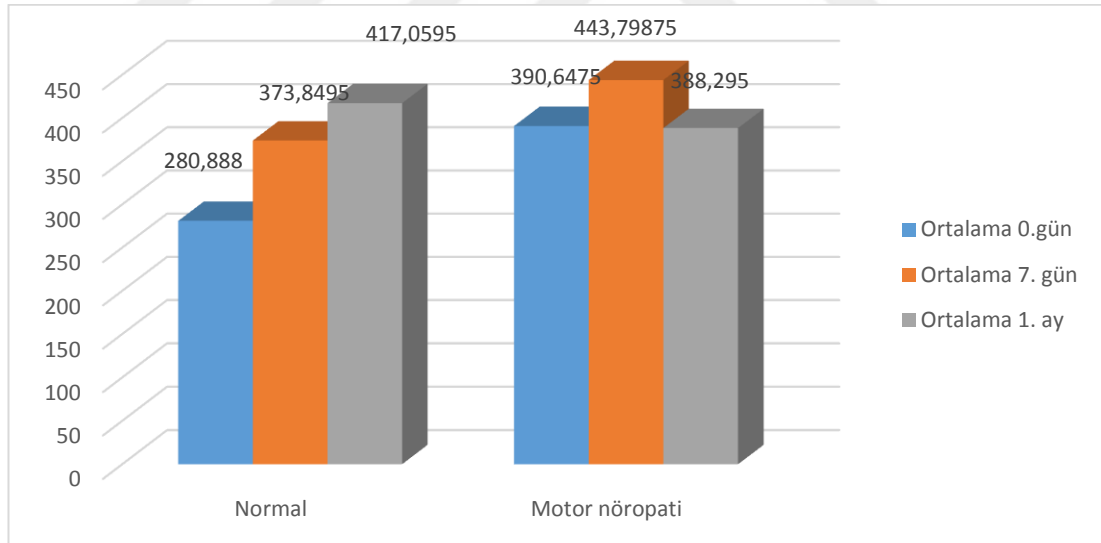
Vinkristin tedavisi alan hastaların motor nöropati geliştiren ve geliştirmeyenleri arasında yaş ve NGF düzeyleri açısından farklılık istatistiksel olarak yoktu (Tablo 7). Nöropati gelişen hastaların ortalama ve medyan yaşı daha küçüktü. Vinkristin kemoterapisi almadan önceki NGF düzeyleri motor nöropati geliştiren hastalarda ortalama ve medyan olarak yüksekti ve bu yükseklik 1. haftada devam ediyordu. NGF düzeyi motor nöropatik hastalarda 1. ayda bazal değere göre düşerken, normal hastalarda daha yüksekti. Fakat tüm bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,743).

Tablo 7. Vinkristin tedavisi alan nöropati olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

	Normal				Motor nöropati				p
	Ortalama	Medyan	Persentil (25-75)	Min-Max	Ortalama	Medyan	Persentil (25-75)	Min-Max	
Yaş (yıl)	7,5±5,1	6	(3,25-12,25)	(2-6)	4,2±1,4	4,1	(3,25-5,5)	(2-6)	0,500
NGF 0. Gün	280,9±187,4	307,5	(88,7-420,9)	(16,7-635,9)	390,7±205,8	351,4	(268,2-542,0)	(74,0-727,7)	0,481
NGF 7. Gün	373,9±157,2	354,3	(263,0-512,1)	(91,2-608,9)	443,8±185,5	500,2	(361,5-570,6)	(58,0-627,6)	0,198
NGF 30. Gün	417,1±226,3	470,1	(198,7-589,2)	(18,5-702,9)	388,3±143,3	354,1	(267,4-526,0)	(228,-582,9)	0,743

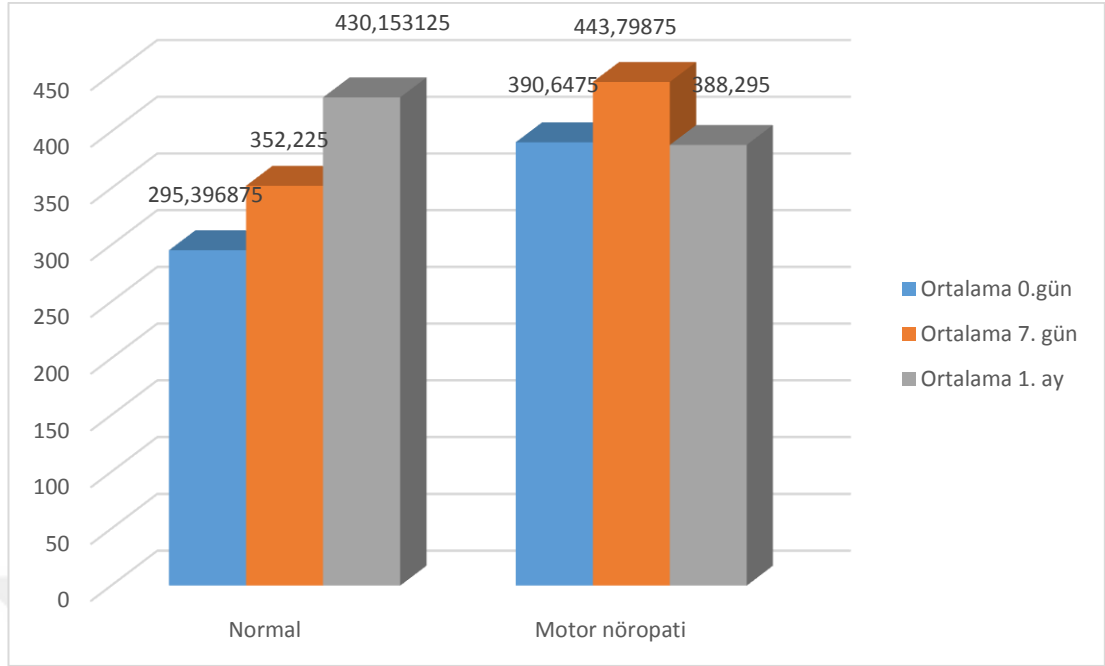
Mann Whitney-U

Hangi kemoterapi ilacını aldığına bakılmaksızın motor nöropati geliştiren tüm hastaların ortalama NGF düzeyleri 0 ve 7. günlerde daha yüksek iken 30. günde daha düşüktü (Şekil 2).



Şekil 2. Motor nöropati olan ve olmayan hastaların NGF düzeyi dağılımı

Vinkristin alan hastalar özel olarak analiz edildiğinde benzer durumun burada da devam ettiği görüldü (Şekil 3). Vinkristin alan ve NGF düzeyi yükseldikten sonra düşen hastalarda motor nöropati gelişirken, yükselmeye devam eden hastaların normal olduğu tespit edildi.



Şekil 3. Vinkristin tedavisi alan motor nöropati olan ve olmayan hastaların NGF düzeyi dağılımı

Tüm ilaçlar için tedavi alan hastalarda motor nöropati varlığı ile NGF değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 8).

Tablo 8. Nöropati olan ve olmayan hastaların NGF değişimi karşılaştırılması

	Normal				Motor nöropati				p
	Ortalama	Medyan	Persentil (25-75)	Min-Max	Ortalama	Medyan	Persentil (25-75)	Min-Max	
7.gün ve 0. gün farkı	92,96±161,3	119,03	(16,9-164,9)	(-281,2-510,7)	53,15±134,4	9,08	(-7,6-85,0)	(-100,1-352,2)	0,170
30.gün ve 0. gün farkı	136,17±188,8	86,99	(-13,1-316,7)	(-231,6-472,6)	-2,35±230,8	11,28	(-197,4-165,9)	(-329,4-351,2)	0,186
30.gün ve 7. gün farkı	43,21±179,8	59,94	(-114,7-189,9)	(-253,3-393,4)	-55,5±161,9	-11,17	(-228,2-57,6)	(-254,9-174,3)	0,186

Mann Whitney-U

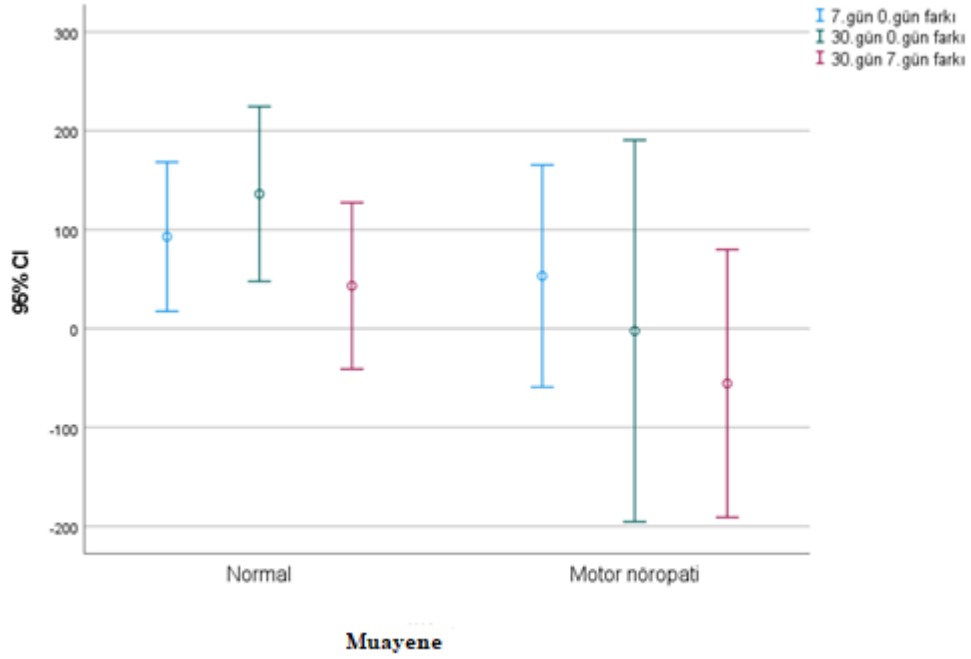
Vinkristin tedavisi alan hastalarda motor nöropati varlığı ile NGF değişimi arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 9).

Tablo 9. Vinkristin tedavisi alan nöropati olan ve olmayan hastaların NGF değişimi karşılaştırılması

	Normal				Motor nöropati				p
	Ortalama	Medyan	Persentil (25-75)	Min-Max	Ortalama	Medyan	Persentil (25-75)	Min-Max	
7.gün ve 0. gün farkı	83,95±179,5	107,57	(-20,6-167,3)	(-281,2-510,7)	53,15±134,3	9,08	(-7,5-85,0)	(-100,1-352,2)	0,298
30.gün ve 0. gün farkı	153,51±195,9	104,73	(-13,1-342,9)	(-231,62-472,6)	-2,35±230,8	11,28	(-197,4-165,9)	(-329,4-351,2)	0,159
30.gün ve 7. gün farkı	69,56±178,2	106,25	(-99,8-209,9)	(-220,7-393,4)	-55,5±161,9	-11,17	(-228,2-57,6)	(-254,9-174,3)	0,086

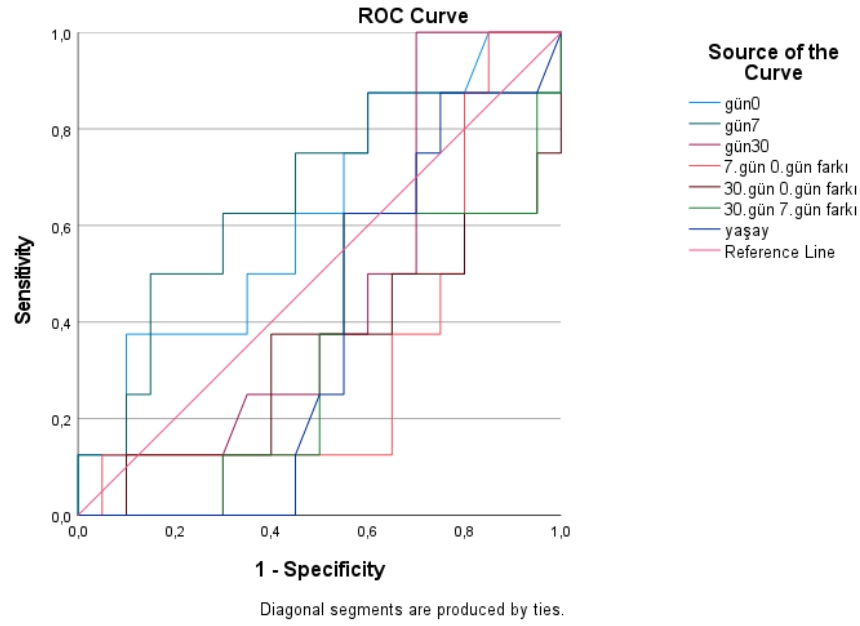
Mann Whitney-U

Motor nöropati gelişen hastalarda günler arası fark normal olanlara oranla daha yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil 4).



Şekil 4. Motor nöropati olan ve olmayan hastaların NGF düzeyi değişim dağılımı

Yapılan lojistik regresyon analizinde ve ROC analizinde motor nöropatiyi açıklayıcı yordayıcı saptanmamıştır (Şekil 5).



Şekil 5. ROC Analizi

Motor nöropati açısından ROC analizine NGF'nin 0, 7 ve 30. gün düzeyleri ile günler arası farklarla birlikte yaş dahil edilmiştir. Herhangi bir istatistiksel anlamlı sonuç bulunamamıştır (Tablo 10).

Tablo 10. Motor nöropati ROC analizi

	AUC	Std. hata	p	95% güven aralığı	
				Alt sınır	Üst sınır
NGF Gün 0	0,628	0,117	0,297	0,399	0,857
NGF Gün 7	0,656	0,124	0,204	0,413	0,899
NGF Gün 30	0,434	0,108	0,593	0,223	0,646
Yaş	0,375	0,105	0,309	0,168	0,582
7. gün 0. gün farkı	0,331	0,116	0,170	0,104	0,558
30. gün 0. Gün farkı	0,337	0,123	0,186	0,096	0,579
30. gün 7. gün farkı	0,337	0,112	0,186	0,117	0,558

Motor nöropatinin regresyon analizinde de riski artıran istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 10).

Tablo 11. Motor nöropati regresyon analizi

	Skor	df	p
NGF Gün 0	1,866	1	0,172
NGF Gün 7	1,060	1	0,303
NGF Gün 30	0,118	1	0,731
Yaş	2,904	1	0,088
7. gün 0. gün farkı	0,402	1	0,526
30. gün 0. gün farkı	2,647	1	0,104
30. gün 7. gün farkı	1,825	1	0,177

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Çocukluk çağı kanserleri özellikle gelişmiş ülkelerde görülen ölüm nedenlerinin başında gelmektedir (Siegel ve ark., 2022). 1990-2019 yılları arasındaki vakaları kapsayan 204 ülkenin katıldığı bir çalışmada (GBD-Global Burden of Disease) 2019 yılında dünya çapında 291.300 yeni vaka ve 98.800 çocukluk çağı kanseri nedeniyle ölüm olduğu bildirilmiştir. Kanser prevalansı 1,8 milyon, DALY ise 8,3 milyon olarak belirlenmiştir (Wu ve ark., 2022). Lancet Onkoloji Komisyonu'nun tahminine göre ise önümüzdeki 30 yıl içerisinde 13,7 milyon yeni vaka teşhis edileceği ve 11,1 milyon çocuğun çocukluk çağı kanserleri nedeniyle öleceği öngörülmektedir (Atun ve ark., 2020).

Tanı ve tedavilerdeki gelişmeler nedeniyle günümüzde gelişmiş ülkelerde 5 yıllık hayatta kalma oranı %80'lere ulaşmıştır. Buna rağmen daha iyi tıbbi bakım alsalar da çocukluk çağı kanserlerinden sağ kurtulanlarda nüks ve bunu takip eden primer kanserler, bazı kronik bozukluklar ve işlevsel bozukluklar riski bulunmaktadır. Kanserlerin tedavisinde sıklıkla kullanılmakta olan yöntemlerden biri kemoterapi olup çoğalmakta olan hücrelere spesifik öldürücü etki gösteren doğal, sentetik kimyasal, biyolojik ajan ve hormonlar ile yapılmaktadır (Baykara, 2016). Çoğalan kanser hücrelerine etkili olan kemoterapötikler hafiften başlayarak şiddetli derecede hayatı tehdit edebilecek kadar hastada pek çok semptomu yol açabilir. Kemoterapötik ajanlar tedavide etkili olmasının dışında kemik iliğinde depresyona, bulantı-kusmaya, mukozite, diyareye, konstipasyona, nefes darlığına, alopesiye, uykusuzluğa, ağrıya, halsizliğe, anemiye, nörolojik yönden istenmeyen pek çok semptomlara neden olabilirler (Seven ve ark., 2013). Hastalarda görülen bu semptomlar, kemoterapötiklerin genellikle hızlı bölünmekte olan hücrelere olan toksisitelerden kaynaklanmakta olup şiddetleri hafiften yaşamı tehdit edecek düzeye dek değişiklik gösterebilmektedir. Sitotoksik etkisi bulunan kemoterapötik ajanların periferik sinir hücrelerinde yapmış olduğu patolojik değişiklikler, hasarlar ya da fonksiyonel bozukluklar sonucunda CIPN gelişebilmektedir (Cheng ve ark., 2015). Periferik sinir sisteminin çevresel ve kimyasal eksojen etkenlere karşı MSS kadar etkili biçimde korunamıyor olması kemoterapötik ajanların toksisitesine karşı

periferik sinir sistemi savunmasız kalmakta ve kemoterapi görenlerde periferik nöropatiye yatkınlık artmaktadır (Shahriari-Ahmadi ve ark., 2015).

Kemoterapiye bağlı periferik nöropati (CIPN) geliştiğinde kanser hastalarında hayat kalitesi olumsuz olarak etkilenebilmektedir (Toftagen ve ark., 2020). Duyusal, motor ve otonom periferik sinirlerin zarar görmesiyle oluşan periferik nöropati genellikle taksan ve platin bazlı tedavi alanlarda sıklıkla bildirilen bir sorundur (Zajaczkowska ve ark., 2019). CIPN gibi durumlar kanserden kurtulanlarda giderek daha önemli bir hale geldiği için önlenabilir ya da müdahale edilebilir düzeylerde tanısının konulması gerekmektedir. Bu nedenle çeşitli parametrelerin CIPN'yi öngörmede etkili olup olmadığını inceleyen çalışmalar yapılmaya başlanmış olup bunlardan biri de sinir büyüme faktörü (NGF) düzeyleridir. NGF gibi nörotrofinler, merkezi sinir sisteminde (MSS) varsayılan nöroprotektif bileşikler olarak kabul edilmektedir (Tabakman ve ark., 2004). Yapılan çalışmalarda CIPN gelişmesi esnasında NGF düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (Cavaletti ve ark., 2004; Youk ve ark., 2017). Literatür incelendiğinde CIPN ile NGF düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların yetersiz olduğu görülmüştür. Bu çalışmada bizim amacımız; kanser tedavisi gören çocuklarda gelişen CIPN durumunda NGF düzeylerini incelemek olup nörotoksik ilaç tedavisi alan çocuklarda klinik bulgular ortaya çıkmadan NGF'nin bir öngörücü olarak kullanılıp kullanılamayacağı ve gelişmiş nöropatilerde NGF düzeylerinin nöropati evresiyle orantılı olup olmadığını araştırmaktır.

Nörotoksik etkili kemoterapi alanlarda sıklıkla görülmekte olan nörolojik komplikasyonlardan biri de nöropati olup görülme oranı %19 ile %85 arasında değişmektedir (Fallon, 2013; Seretny ve ark., 2014). Miaskowski ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada CIPN sıklığının %68,4 olduğu bildirilmiştir (Miaskowski ve ark., 2018). Çocuklarda CIPN araştıran çalışmaların incelendiği bir derlemede duyuşsal CIPN %12-28, motor CIPN %50-72, otonomik CIPN %0,8-83 olarak değişiklik gösterirken ve ağrı insidansı oranları %5,7-44 arasında değiştiği gösterilmiştir (Smith ve ark., 2021). Sinir sisteminde tümör olan pleksiform nörofibromu bulunan çocuklardaki CIPN oranı %46 iken solid tümörü bulunan çocuklarda daha az görülmüştür (Howard ve ark., 2014). CIPN'de gelişen motor nöropatiler simetrik ya da asimetrik olabildiği gibi vinka alkaloid tedavisinin

alınması ile genellikle görülmektedir. Motor nöropatide kas zayıflıkları ve atrofi görülürken, kramplar, kontrolsüz kas seğirmeleri, ayak bileğinde dorsifleksiyon kayıpları, alt ekstremitelerde zayıflık, periferik derin tendon reflekslerinde kayıp ve ayak düşmesi görülebilmektedir. Kemoterapötiklerin alınmasından sonra çocuklarda motor güçlerin ve esnekliklerin azalmasına bağlı olarak denge kayıpları görülebilmektedir (Bjornard ve ark., 2018). Kemoterapötik ajanlarla tedavi almadan önce motor bozukluğu bulunan çocuklarda ataksiler, yürüyüş anormallikleri ve asimetrik kas güçsüzlükleri daha da belirginleşmektedir (Kandula ve ark., 2016). Bizim çalışmamızda hastaların %28,57'inde motor nöropati geliştiği tespit edilmiş olup motor nöropati saptanan hastaların tamamında derin tendon refleksleri hipoaktif ve yürüme güçlüğü olduğu görüldü. Hastaların kas gücü incelendiğinde ise %37,5'inde 2/5, %50'sinde 3/5, %12,5'inde 4/5 kas gücü saptandı (Tablo 3).

Kemoterapi ajanların hepsinin CIPN'ye yol açtığı bilinmektedir. Vinka alkaloidleri ve platin bileşikleri pediatrik popülasyonda daha sık kullanılmakta olup pediatrik CIPN ile yüksek oranlarda ilişkisinin bulunduğu gösterilmiştir (Kandula ve ark., 2016). Periferik nöropatiler platin bileşikleri ile tedavi edilmekte olan çocuklarda %50 ile %90 arasında değişen oranlarda görülmekteyken vinka alkaloidlerinin kullanıldığı lösemi tanılı çocuklarda yaklaşık %50 oranında görülür (Smith ve ark., 2021). Vinkristin kaynaklı nörotoksisite tedavinin erken aşamalarında, genellikle ilk ay içinde meydana gelir (Kandula ve ark., 2016). Vinkristin kaynaklı motor nöropati çocuklarda yetişkinlere göre daha belirgindir ve ataksi, düşük ayak, kas zayıflığı ve simetrik veya asimetrik olabilen yürüyüş anormallikleri ile kendini gösterir (Courtemanche ve ark., 2015). Bizim çalışmamızda motor nöropati gelişen tüm hastaların Vinkristin tedavisi aldığı belirlenmiş olup tedavi sonrasında nöropati bulgularının hastalarda düzeldiği ancak bir hastanın sepsis nedeni ile exitus olduğu saptandı (Tablo 6).

Nöronal hasarın boyutu ve semptomların ciddiyeti, kullanılan kemoterapötik ajanlara, kemoterapinin kümülatif dozuna, kemoterapi rejimine, kemoterapinin süresine, nöronal hasarın bölgesine ve eşlik eden nöropatiler ve hastalıklara bağlı olarak değişmektedir (Kandula ve ark., 2016). Çocuklarda vinkristinin neden olduğu periferik nöropatinin görülmesi büyük ölçüde vinkristinin kümülatif dozuna bağlı olup çocukların %90'ında görüldüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur. Örneğin, 5-10

mg/m²'lik kümülatif dozlarda vinkristin alan hastaların yalnızca %10'u ciddi periferik nörotoksisite yaşarken, 30 mg/m²'lik kümülatif dozlar alan hastalarda bu oran %20-52'dir (Langholz ve ark., 2011). Ancak pediatrik hastalarda doz ile vinkristine bağlı CIPN arasındaki ilişkiye ilişkin çalışmalar kesin sonuçlar vermemekte olup yüksek vinkristin dozlarının pediatrik hastalarda periferik nöropati ile tam olarak ilişkili olduğu kanıtlanamamıştır. Buna karşılık önerilen doz bebeklerde 0,05-0,065 mg/kg ve çocuklarda 1,5 mg/m² olup, maksimum 2 mg/doz ve her doz arasında minimum bir haftalık aralıklardır (Stadelmann ve ark., 2019). Bizim hastaların kümülatif vinkristin dozu en düşük 1,5 mg/m² en yüksek 48 mg/m² olup, CIPN gelişen hastalarda total tedavi dozu anlamlı olarak daha düşüktür. Vinkristine bağlı nörotoksisite 8/28 hastada gözlenmiştir. Bu hastaların da kümülatif vinkristin dozunun düşük olması, tedavinin ilk zamanlarında bu komplikasyonla baş etme yollarının daha az olduğunu göstermektedir. Literatürde bulunan erişkin hasta grubu ile yapılmış iki çalışma ile benzer şekilde çalışmamızda da pediatrik hasta grubunda NGF düzeyi düşük olanlarda nörotoksisitenin görüldüğü yorumlanmıştır (Tablo 6 ve 7). Vinkristin kullanan 3 hastadan 1'inde nörotoksisiteye ait muayene bulguları görülmesi bu ilacı kullanan hastaları her gün daha dikkatli bir nörolojik muayene ile izlemememiz gerektiğini ortaya koymuş olup elde ettiğimiz bu sonuç çalışmamızın önemini gözler önüne sermektedir.

Oksaliplatin, platin bazlı gruptaki en nörotoksik bileşiktir ve CIPN görülme sıklığının %50'ye kadar yüksek olduğu rapor edilmiştir (Macy ve ark., 2013). Sisplatin ve karboplatin, oksaliplatin ile karşılaştırıldığında daha az nörotoksiktir, ancak pediatrik popülasyonda sisplatinden ya da karboplatinden kaynaklanan nöropatinin insidansı, klinikteki araştırmaların yetersiz olması ve her ikisinin genellikle kombine uygulanması nedeniyle oldukça belirsizdir (Kandula ve ark., 2016). Bizim çalışmamıza katılan hastalarda platin bazlı bileşiklerle nöropati hiç gelişmedi. Ayrıca çalışmamızda nöropati olan ve olmayan hastalarda vinkristin, karboplatin ve sisplatin kümülatif değerleri incelendiğinde ise motor nöropati görülen grupta vinkristin tedavi dozu anlamlı olarak daha düşük bulunurken karboplatin ve sisplatin değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 6).

Nörotrofinler bir sinir sistemindeki sinaptik fonksiyonların kontrolünün, plastisitenin, nöronal yaşam morfolojisinin ve farklılaşmasının sürdürülebilmesi için gerekli olarak kabul edilmektedir. NGF, nörotrofin ailesinden olup hedef nöronun büyümesi, korunması, proliferasyonu ve hayatta kalmasını sağlayan düzenlenmelerde aktif rol alan bir nöropeptit olarak bilinmektedir. NGF'nin yetersiz olduğu durumlarda nöronda apoptoz görülür (Freeman ve ark., 2004). Yapılan bir çalışmada NGF seviyesinin azalması ile diyabetik nöropatinin ortaya çıkışı arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (Anand ve ark., 1996). NGF'nin CIPN'li hastalarda rolü araştırıldığında CIPN'li hastalarda, nöropatik kanser hastalarında serum NGF düzeylerinde azalma olduğunu gösteren sonuçlara ulaşılmıştır (Cavaletti ve ark., 2004; De Santis ve ark., 2000). Hayvan modellerinde ise eksojen NGF uygulandığında sisplatin ve paklitakselin neden olduğu periferik nöropatiyi önlediğini gösteren çalışmalar olmuştur (Aloe ve ark., 2000; Tredici ve ark., 1999). Yapılan bir çalışmada ise ağrısı olan CIPN hastalarında serumda yüksek NGF seviyeleri olduğu görülmüş olup NGF'nin CIPN'deki nöropatik ağrı için geçerli bir terapötik hedef olabileceği savunulmuştur (Velasco ve ark., 2017). Yapılan bir hayvan deneyinde paklitaksel, sisplatin ve vinkristin kaynaklı periferik nöropati olan sıçanlarda ilk kez bir NGF inhibitörünün ağrıyı etkili bir şekilde hafiflettiği gösterilmiştir (Liang ve ark., 2022). Erişkinlerle yapılan bir çalışmada da CIPN gelişimi esnasında NGF düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (Youk ve ark., 2017). Bütün bunlar gösteriyor ki her ne kadar nörotoksisite ile NGF düzeyinde herhangi bir ilişki bulunmadı ise de düzeyi düşük hastaların ileride tedavinin hedefi olacağı beklenmektedir. Ayrıca hastaların motor nöropati gelişme sürecinde NGF'nin arttığı, 30. günde ise azaldığı görülmüştür. Normal hastalarda ise bu artış sürecinin 30. günde de devam ettiği bu çalışma ile ortaya konmuştur. Bu da NGF'nin nöroprotektif etkisine işaret edebilir (Şekil 3).

Literatür incelendiğinde NGF ve CIPN ile ilgili çalışmaların sonuçlarında farklılıklar olduğu, kesin bir sonuca varılamadığı görülmüştür. Ayrıca çalışmaların hayvan modelleri ve erişkinlerle yapıldığı da dikkat çekmektedir. İncelememiz sonucunda pediatrik kanser hastalarında CIPN ve NGF düzeylerini araştıran bir çalışma olduğu bildiğimiz kadarıyla görülmemiştir. Bu nedenle çalışmamızın bundan sonra yapılacak olan çalışmalara öncü çalışma olacağını düşünmekteyiz. Çalışmamızda hastalardan

kemoterapiden 1 gün önce, 1 hafta sonra, 1 ay sonra NGF düzeyi alınarak kümülatif kemoterapi dozu da hesaplandı. Tüm hastaların NGF 0. Gün değeri $312,25 \pm 195,59$, NGF 7. Gün değeri $393,84 \pm 165,38$ ve NGF 30. Gün değeri $408,84 \pm 203,8$ olarak bulundu. Nöropati olan ve olmayan hastalar arasında NGF 0, 7, 30. Gün değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Vinkristin tedavisi alan hastalarda motor nöropati varlığı ile NGF arasında ve NGF değişimleri arasında da anlamlı farklılık bulunamadı. Yaptığımız lojistik regresyon analizinde ve ROC analizinde motor nöropatiyi açıklayıcı herhangi bir yordayıcı da saptanamadı. Fakat vinkristin kullanılan çocukların 1/3'ünde dikkatli bir nörolojik muayene ile nöropatinin saptanması dikkate değer bir sonuçtur. Bu nedenle kemoterapötik olarak vinkristin ve türevlerini alan her çocuğun her sabah geniş bir nörolojik muayene ile izlenmesi yerinde olacaktır.

Sonuç olarak, çalışmamıza 11'i (%39,29) kız, 17'si (%60,71) erkek olmak üzere toplam 28 hasta dahil edilmiş olup hastaların yaş ortalaması $6,6 \pm 4,6$ (medyan 4,6) yıl olarak bulundu. Kanser türleri incelendiğinde en sık %42,86 oranıyla Pre B ALL olduğu ve bunu %10,71 oranıyla T hücreli ALL'nin takip ettiği görüldü. Hodgkin lenfoma ve osteosarkom da %7,14 oranıyla 3. en sık karşılaşılan kanserler olarak saptandı. Hastaların 20'sinin (%71,43) muayenesinin normal, 8'inin (%28,57) motor nöropatisi olduğu saptanmış olup motor nöropati saptananların tamamında derin tendon refleksleri hipoaktif ve yürüme güçlüğü olduğu görüldü. Motor nöropati olan hastaların 3'ünde (%37,5) 2/5, 4'ünde (%50) 3/5, 1'inde (%12,5) 4/5 kas gücü saptandı. Motor nöropati gelişen tüm hastaların vinkristin tedavisi aldığı ve tedavi sonrasında nöropati bulgularının hastalarda düzeldiği ancak bir hastanın exitus olduğu saptandı. Hastalarda motor nöropati varlığı ile NGF arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı. Fakat normal hastalara oranla 30. günde motor nöropati gelişen hastaların NGF düzeyinin daha düşük olması dikkat çekti. Tüm hastaların ortalama kümülatif vinkristin değeri $7,44 \pm 8,92$ mg, karboplatin $1,200 \pm$ mg, sisplatin $395 \pm 471,13$ mg bulundu. Nöropati olan ve olmayan hastaların kullandığı kemoterapi ilaçları incelendiğinde vinkristinin kümülatif tedavi dozu anlamlı olarak daha düşük bulunurken karboplatin ve sisplatin değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görülmedi. Bu da vinkristin kullanımının kümülatif dozdan ziyade tedavinin başlangıcında CIPN geliştirme olasılığının daha yüksek

olduğunu göstermiştir. Tüm hastaların NGF 0. gün değeri $312,25 \pm 195,59$, NGF 7. gün değeri $393,84 \pm 165,38$ ve NGF 30. gün değeri $408,84 \pm 203,8$ olarak bulundu. Nöropati olan ve olmayan hastalar arasında NGF 0, 7, 30. gün değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Zaman geçtikçe NGF düzeyinin artıyor olması dikkat çekici olarak bulundu. Vinkristin tedavisi alan hastalarda motor nöropati varlığı ile NGF arasında ve NGF değişimleri arasında da anlamlı farklılık bulunamadı. Fakat nöropati gelişen hastaların normale oranla daha düşük NGF düzeyinde olduğu görüldü. Yaptığımız lojistik regresyon analizinde ve ROC analizinde motor nöropatiyi açıklayıcı herhangi bir yordayıcı saptanmadı. Vinkristin kullanılan çocukların 1/3'ünde dikkatli bir nörolojik muayene ile nöropatinin saptanması dikkate değer bir sonuçtur. Bu nedenle kemoterapötik olarak vinkristin ve türevlerini alan her çocuğun her sabah geniş bir nörolojik muayene ile izlenmesi yerinde olacaktır. Bu toksisitenin kümülatif doz ile ilişkili olmadığını, tedavinin başlarında daha mümkün olduğunu göstermiş olduk. Çalışmamızın ileriki yapılacak çalışmalar için öncü bir çalışma olduğunu ve çok merkezli, daha çok vaka sayılarıyla yapılacak çalışmalarda değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

6. KAYNAKLAR

- Aarão, T. L. D. S., de Sousa, J. R., Falcão, A. S. C., Falcão, L. F. M., & Quaresma, J. A. S. (2018). Nerve growth factor and pathogenesis of leprosy: review and update. *Frontiers in immunology*, 9, 939.
- Abudayyak, M., Yalçın, C. Ö., & Korkut, E. (2018). Kemoterapi ile indüklenmiş periferik nöropatinin tedavisi ve önlenmesine yönelik farmakolojik yaklaşımlar. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, 43(2), 113-127.
- Akdemir, N. (Ed.). (2021). *İç hastalıkları ve hemşirelik bakımı*. Akademisyen Kitabevi.
- Alastra, G., Aloe, L., Baldassarro, V. A., Calzà, L., Cescatti, M., Duskey, J. T., ... & Tosi, G. (2021). Nerve growth factor biodelivery: a limiting step in moving toward extensive clinical application?. *Frontiers in neuroscience*, 15, 695592.
- Aloe, L., Manni, L., Properzi, F., De Santis, S., & Fiore, M. (2000). Evidence that nerve growth factor promotes the recovery of peripheral neuropathy induced in mice by cisplatin: behavioral, structural and biochemical analysis. *Autonomic Neuroscience*, 86(1-2), 84-93.
- Aloe, L., Rocco, M. L., Bianchi, P., & Manni, L. (2012). Nerve growth factor: from the early discoveries to the potential clinical use. *Journal of translational medicine*, 10, 1-15.
- Anand, P., Terenghi, G., Warner, G., Kopelman, P., Williams-Chestnut, R. E., & Sinicropi, D. V. (1996). The role of endogenous nerve growth factor in human diabetic neuropathy. *Nature medicine*, 2(6), 703-707.
- Apfel, S. C. (2002). Nerve growth factor for the treatment of diabetic neuropathy: what went wrong, what went right, and what does the future hold?. *International review of neurobiology*, 50, 393-413.
- Ashraf, M. A. (2020). Phytochemicals as potential anticancer drugs: time to ponder nature's bounty. *BioMed research international*, 2020(1), 8602879.

Atun, R., Bhakta, N., Denburg, A., Frazier, A. L., Friedrich, P., Gupta, S., ... & Rodriguez-Galindo, C. (2020). Sustainable care for children with cancer: a Lancet Oncology Commission. *The Lancet Oncology*, 21(4), e185-e224.

Barhoi, D., Upadhaya, P., Barbhuiya, S. N., Giri, A., & Giri, S. (2021). Aqueous extract of *Moringa oleifera* exhibit potential anticancer activity and can be used as a possible cancer therapeutic agent: a study involving in vitro and in vivo approach. *Journal of the American College of Nutrition*, 40(1), 70-85.

Baskar, R., Lee, K. A., Yeo, R., & Yeoh, K. W. (2012). Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. *International journal of medical sciences*, 9(3), 193.

Baumann, F. T., Bloch, W., & Beulertz, J. (2013). Clinical exercise interventions in pediatric oncology: a systematic review. *Pediatric research*, 74(4), 366-374.

Baykara, O. (2016). Kanser Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(3), 154-165.

Bjornard, K. L., Gilchrist, L. S., Inaba, H., Diouf, B., Hockenberry, M. J., Kadan-Lottick, N. S., ... & Ness, K. K. (2018). Peripheral neuropathy in children and adolescents treated for cancer. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 2(10), 744-754.

Brown, J. S., Amend, S. R., Austin, R. H., Gatenby, R. A., Hammarlund, E. U., & Pienta, K. J. (2023). Updating the definition of cancer. *Molecular Cancer Research*, 21(11), 1142-1147.

Cabadak, H. (2008). Hücre siklusu ve kanser.

Cavaletti, G., Bogliun, G., Marzorati, L., Zincone, A., Piatti, M., Colombo, N., ... & Zanna, C. (2004). Early predictors of peripheral neurotoxicity in cisplatin and paclitaxel combination chemotherapy. *Annals of Oncology*, 15(9), 1439-1442.

Ceyhan, D. (2017). *Kanser hastalarında kemoterapi ile ilişkili periferik nörotoksisite ve eğitim gereksinimlerinin incelenmesi* (Master's thesis, Sağlık Bilimleri Enstitüsü).

Chang, D. S., Hsu, E., Hottinger, D. G., & Cohen, S. P. (2016). Anti-nerve growth factor in pain management: current evidence. *Journal of pain research*, 373-383.

Cheng, X. L., Liu, H. Q., Wang, Q., Huo, J. G., Wang, X. N., & Cao, P. (2015). Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity and complementary and alternative medicines: progress and perspective. *Frontiers in pharmacology*, 6, 234.

Courtemanche, H., Magot, A., Ollivier, Y., Rialland, F., Leclair-Visonneau, L., Fayet, G., ... & Péréon, Y. (2015). Vincristine-induced neuropathy: Atypical electrophysiological patterns in children. *Muscle & Nerve*, 52(6), 981-985.

Çevik, Ö., Aydın, U., & Gürsoy, R. N. (2012). Kanser tedavisinde lenfatik hedeflendirme. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, (1), 67-90.

De Santis, S., Pace, A., Bove, L., Cognetti, F., Properzi, F., Fiore, M., ... & Aloe, L. (2000). Patients treated with antitumor drugs displaying neurological deficits are characterized by a low circulating level of nerve growth factor. *Clinical Cancer Research*, 6(1), 90-95.

Di Nardo, P., Lisanti, C., Garutti, M., Buriolla, S., Alberti, M., Mazzeo, R., & Puglisi, F. (2022). Chemotherapy in patients with early breast cancer: clinical overview and management of long-term side effects. *Expert opinion on drug safety*, 21(11), 1341-1355.

Dollé, L., Adriaenssens, E., Yazidi-Belkoura, I. E., Bourhis, X. L., Nurcombe, V., & Hondermarck, H. (2004). Nerve growth factor receptors and signaling in breast cancer. *Current cancer drug targets*, 4(6), 463-470.

Fahnestock, M., Yu, G., Michalski, B., Mathew, S., Colquhoun, A., Ross, G. M., & Coughlin, M. D. (2004). The nerve growth factor precursor proNGF exhibits neurotrophic activity but is less active than mature nerve growth factor. *Journal of neurochemistry*, 89(3), 581-592.

Fallon, M. T. (2013). Neuropathic pain in cancer. *British journal of anaesthesia*, 111(1), 105-111.

Faradji, V., & Sotelo, J. (1990). Low serum levels of nerve growth factor in diabetic neuropathy. *Acta neurologica scandinavica*, 81(5), 402-406.

Fernyhough, P., Diemel, L. T., Brewster, W. J., & Tomlinson, D. R. (1995). Altered neurotrophin mRNA levels in peripheral nerve and skeletal muscle of experimentally diabetic rats. *Journal of neurochemistry*, 64(3), 1231-1237.

Freeman, R. S., Burch, R. L., Crowder, R. J., Lomb, D. J., Schoell, M. C., Straub, J. A., & Xie, L. (2004). NGF deprivation-induced gene expression: after ten years, where do we stand?. *Progress in brain research*, 146, 111-126.

Gordon-Williams, R., & Farquhar-Smith, P. (2020). Recent advances in understanding chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *F1000Research*, 9.

Griffith, K. A., Zhu, S., Johantgen, M., Kessler, M. D., Renn, C., Beutler, A. S., ... & Dorsey, S. G. (2017). Oxaliplatin-induced peripheral neuropathy and identification of unique severity groups in colorectal cancer. *Journal of pain and symptom management*, 54(5), 701-706.

Howard, R. F., Wiener, S., & Walker, S. M. (2014). Neuropathic pain in children. *Archives of disease in childhood*, 99(1), 84-89.

Hu, J., Prabhakaran, M. P., Tian, L., Ding, X., & Ramakrishna, S. (2015). Drug-loaded emulsion electrospun nanofibers: characterization, drug release and in vitro biocompatibility. *RSC advances*, 5(121), 100256-100267.

Jordan, B., Jahn, F., Sauer, S., & Jordan, K. (2019). Prevention and management of chemotherapy-induced polyneuropathy. *Breast Care*, 14(2), 79-84.

Kandula, T., Park, S. B., Cohn, R. J., Krishnan, A. V., & Farrar, M. A. (2016). Pediatric chemotherapy induced peripheral neuropathy: a systematic review of current knowledge. *Cancer treatment reviews*, 50, 118-128.

Kazak, F., & Yarım, G. F. (2014). Nörotrofinler. *Kocatepe Veterinary Journal*, 7(1), 47-57.

Konings, P. N., Makkink, W. K., & van Delft, A. M. (1994). Reversal by NGF of cytostatic drug-induced reduction of neurite outgrowth in rat dorsal root ganglia in vitro. *Brain research*, 640(1-2), 195-204.

Kurt, B., Özdemir Köken, Z., & Uysal, N. Ş. (2020). In S. Kapucu & S. Kutlutürkan. *Hemşirelik Öğrencilerine Yönelik Onkoloji Hemşireliği*, 44-48.

Langholz, B., Skolnik, J. M., Barrett, J. S., Renbarger, J., Seibel, N. L., Zajicek, A., & Arndt, C. A. (2011). Dactinomycin and vincristine toxicity in the treatment of childhood cancer: a retrospective study from the Children's Oncology Group. *Pediatric blood & cancer*, 57(2), 252-257.

Levi-Montalcini, R., & Hamburger, V. (1951). Selective growth stimulating effects of mouse sarcoma on the sensory and sympathetic nervous system of the chick embryo.

Liang, Z. J., Tan, J., Tang, L., Xie, Z. B., Chen, G. J., Liu, G. J., ... & Wang, C. H. (2022). NGF monoclonal antibody DS002 alleviates chemotherapy-induced peripheral neuropathy in rats. *Acta Pharmacologica Sinica*, 43(11), 2841-2847.

Liu, Z., Wu, H., & Huang, S. (2021). Role of NGF and its receptors in wound healing. *Experimental and therapeutic medicine*, 21(6), 1-9.

Loprinzi, C. L., Lacchetti, C., Bleeker, J., Cavaletti, G., Chauhan, C., Hertz, D. L., ... & Hershman, D. L. (2020). Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO guideline update. *Journal of Clinical Oncology*, 38(28), 3325-3348.

Macy, M. E., Duncan, T., Whitlock, J., Hunger, S. P., Boklan, J., Narendran, A., ... & Pediatric Oncology Experimental Therapeutics Investigators' Consortium (POETIC). (2013). A multi-center phase Ib study of oxaliplatin (NSC# 266046) in combination with fluorouracil and leucovorin in pediatric patients with advanced solid tumors. *Pediatric blood & cancer*, 60(2), 230-236.

McArthur, J. C., Yiannoutsos, C., Simpson, D. M., Adornato, B. T., Singer, E. J., Hollander, H., ... & AIDS Clinical Trials Group Team. (2000). A phase II trial of nerve growth factor for sensory neuropathy associated with HIV infection. *Neurology*, 54(5), 1080-1088.

McGregor, L. M., McCune, B. K., Graff, J. R., McDowell, P. R., Romans, K. E., Yancopoulos, G. D., ... & Nelkin, B. D. (1999). Roles of trk family neurotrophin receptors in medullary thyroid carcinoma development and progression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(8), 4540-4545.

Miaskowski, C., Paul, S. M., Mastick, J., Abrams, G., Topp, K., Smoot, B., ... & Levine, J. D. (2018). Associations between perceived stress and chemotherapy-induced peripheral neuropathy and ototoxicity in adult cancer survivors. *Journal of pain and symptom management*, 56(1), 88-97.

Minnone, G., De Benedetti, F., & Bracci-Laudiero, L. (2017). NGF and its receptors in the regulation of inflammatory response. *International journal of molecular sciences*, 18(5), 1028.

Perry, M. C. (Ed.). (2008). *The chemotherapy source book*. Lippincott Williams & Wilkins.

Phillips, K. (2023). It's Not Just for Medical Professionals: Patient Resources of the National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *Journal of Consumer Health on the Internet*, 27(1), 67-72.

Pöyhönen, S., Er, S., Domanskyi, A., & Airavaara, M. (2019). Effects of neurotrophic factors in glial cells in the central nervous system: expression and properties in neurodegeneration and injury. *Frontiers in physiology*, 10, 486.

Purut, H. P., Köse, B. G., Akbal, Y., Özdemir, V. A., & Çol, B. K. (2022). Kemoterapi Alan Kanser Hastalarında Görülen Semptomlar Ve Tamamlayıcı Terapi Uygulamaları Kullanımları. *Sağlık Akademisyenleri Dergisi*, 9(3), 211-219.

Riaz, S. S., & Tomlinson, D. R. (1996). Neurotrophic factors in peripheral neuropathies: pharmacological strategies. *Progress in neurobiology*, 49(2), 125-143.

Ricci, A., Greco, S., Mariotta, S., Felici, L., Bronzetti, E., Cavazzana, A., ... & Barbolini, G. (2001). Neurotrophins and neurotrophin receptors in human lung cancer. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 25(4), 439-446.

Romon, R., Adriaenssens, E., Lagadec, C., Germain, E., Hondermarck, H., & Le Bourhis, X. (2010). Nerve growth factor promotes breast cancer angiogenesis by activating multiple pathways. *Molecular cancer*, 9, 1-13.

Seretny, M., Currie, G. L., Sena, E. S., Ramnarine, S., Grant, R., MacLeod, M. R., ... & Fallon, M. (2014). Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Pain®*, 155(12), 2461-2470.

Seven, M., Akyüz, A., Sever, N., & Dinçer, Ş. (2013). Kanser Tanısı Alan Hastaların Yaşadığı Fiziksel ve Psikolojik Semptomların Belirlenmesi. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 12(3).

Schirmacher, V. (2019). From chemotherapy to biological therapy: A review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment. *International journal of oncology*, 54(2), 407-419.

Scholz, J., Finnerup, N. B., Attal, N., Aziz, Q., Baron, R., Bennett, M. I., ... & Treede, R. D. (2019). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain*, 160(1), 53-59.

Shahriari-Ahmadi, A., Fahimi, A., Payandeh, M., & Sadeghi, M. (2015). Prevalence of oxaliplatin-induced chronic neuropathy and influencing factors in patients with colorectal cancer in Iran. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 16(17), 7603-7606.

Smith, E. M. L., Beck, S. L., & Cohen, J. (2008, January). The total neuropathy score: a tool for measuring chemotherapy-induced peripheral neuropathy. In *Oncology nursing forum* (Vol. 35, No. 1).

Smith, E. M. L., Kuisell, C., Cho, Y., Kanzawa-Lee, G. A., Gilchrist, L. S., Park, S. B., ... & Society, N. (2021). Characteristics and patterns of pediatric chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review. *Cancer Treatment and Research Communications*, 28, 100420.

Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2018). Cancer statistics, 2018. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(1), 7-30.

Song, Q., Zheng, C., Jia, J., Zhao, H., Feng, Q., Zhang, H., ... & Zhang, Y. (2019). A probiotic spore-based oral autonomous nanoparticles generator for cancer therapy. *Advanced Materials*, 31(43), 1903793.

Stadelmann, C., Timmler, S., Barrantes-Freer, A., & Simons, M. (2019). Myelin in the central nervous system: structure, function, and pathology. *Physiological reviews*.

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209-249.

Şencan, İ., & Keskinçilic, B. (2017). Türkiye kanser istatistikleri. *TC Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu*, 19-44.

Tabakman, R., Jiang, H., Schaefer, E., Levine, R. A., & Lazarovici, P. (2004). Nerve growth factor pretreatment attenuates oxygen and glucose deprivation-induced c-Jun amino-terminal kinase 1 and stress-activated kinases p38 α and p38 β activation and

confers neuroprotection in the pheochromocytoma PC12 model. *Journal of Molecular Neuroscience*, 22, 237-249.

Thorne, R. G., & Frey, W. H. (2001). Delivery of neurotrophic factors to the central nervous system: pharmacokinetic considerations. *Clinical pharmacokinetics*, 40, 907-946.

Toftthagen, C. S., Cheville, A. L., & Loprinzi, C. L. (2020). The physical consequences of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Current oncology reports*, 22, 1-6.

Trabjerg, E., Kartberg, F., Christensen, S., & Rand, K. D. (2017). Conformational characterization of nerve growth factor- β reveals that its regulatory pro-part domain stabilizes three loop regions in its mature part. *Journal of Biological Chemistry*, 292(40), 16665-16676.

Tredici, G., Braga, M., Nicolini, G., Miloso, M., Marmioli, P., Schenone, A., ... & Cavaletti, G. (1999). Effect of recombinant human nerve growth factor on cisplatin neurotoxicity in rats. *Experimental Neurology*, 159(2), 551-558.

Velasco, R., Navarro, X., Gil-Gil, M., Herrando-Grabulosa, M., Calls, A., & Bruna, J. (2017). Neuropathic pain and nerve growth factor in chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prospective clinical-pathological study. *Journal of Pain and Symptom Management*, 54(6), 815-825.

Walker, S. M. (2020). Neuropathic pain in children: steps towards improved recognition and management. *EBioMedicine*, 62.

Weeraratna, A. T., Arnold, J. T., George, D. J., DeMarzo, A., & Isaacs, J. T. (2000). Rational basis for Trk inhibition therapy for prostate cancer. *The Prostate*, 45(2), 140-148.

Wu, Y., Deng, Y., Wei, B., Xiang, D., Hu, J., Zhao, P., ... & Dai, Z. (2022). Global, regional, and national childhood cancer burden, 1990–2019: An analysis based on the Global Burden of Disease Study 2019. *Journal of Advanced Research*, 40, 233-247.

Yıldırım, H. T., Yıldırım, A., Diniz, G. G., Aktaş, S., & Vergin, C. (2019). Çocukluk Çağı Malign Solid Yumuşak Doku ID Tümörleri; Tanısal, Histopatolojik ve Moleküler Yaklaşım. *Journal of Dr. Behcet Uz Children's Hospital*, 9(1).

Yin, W., Wang, J., Jiang, L., & James Kang, Y. (2021). Cancer and stem cells. *Experimental Biology and Medicine*, 246(16), 1791-1801.

Youk, J., Kim, Y. S., Lim, J. A., Shin, D. Y., Koh, Y., Lee, S. T., & Kim, I. (2017). Depletion of nerve growth factor in chemotherapy-induced peripheral neuropathy associated with hematologic malignancies. *PLoS One*, 12(8), e0183491.

Zajączkowska, R., Kocot-Kępska, M., Leppert, W., Wrzosek, A., Mika, J., & Wordliczek, J. (2019). Mechanisms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *International journal of molecular sciences*, 20(6), 1451.



7.EKLER

EK 7.1. Etik kurul kararı



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Fakülte Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : E-16214662-050.01.04-70464-174
Konu : Etik Kurul Başvuru Dosyası Hk.

14.10.2021

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Fatih ORHAN

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı

İlgi : 15.09.2021 tarihli ve 174 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "**Kemoterapiye Bağlı Periferik Nöropati (CIPN)' de Sinir Büyüme Faktörü (NGF) Düzeyleri**" isimli klinik araştırma başvuru dosyanız ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; etik ve bilimsel açıdan bir sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir ve uygun bulunmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Pelin TANYERİ
Etik Kurulu Başkanı

Ek: 29.09.2021 tarih ve 07 sayılı Etik Kurul Kararı (3 sayfa)

Güvenli Elektronik
İmzalı Aslı ile Aynıdır
14.10.2021

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Doküman Kodu :BSRSNUAEYS Fm Kodu :36603

Belge Takip Adresi : <https://turkiye.gov.tr/etd7eK=5781&elD=BSRSNUAEYS&cS=70464>

Adres: Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Kocucuk Kampüsü, Kocucuk,

Adapazarı/Sakarya

Telefon No:264 295 6630 Faks No:264 295 6629

e-Posta: tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ: www.tip.sakarya.edu.tr

Bilgi için: Yücel Demir
Unvanı: Birim Evrak Sorumlusu

Telefon No: 2953129



ÖZGEÇMİŞ

Adı	İrem	Soyadı	Türkoğlu Kuzu
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
Uyruğu	T.C./TUR	Tel	
E-mail			
Eğitim Düzeyi	Mezun Olduğu Kurumun Adı		Mezuniyet Yılı
Lisans	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi		2013
İş Deneyimi			
Görevi	Kurum		Süre (Yıl - Yıl)
1 Pratisyen hekim	Kilis İl Ambulans Servisi		2013-2014
2 Pratisyen hekim	Ağrı Patnos Devlet Hastanesi		2015-2016
3 Pratisyen hekim	İstanbul Pendik Devlet Hastanesi		2016-2018
4 Araştırma görevlisi	Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi		2018-Halen
Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama	Konuşma	Yazma
İngilizce	Orta	Orta	Zayıf