

Kanser Hastalarında Kemoterapi Tedavisine Bağlı Gelişen Periferel Nöropatinin Yönetiminde Kanıta Dayalı Tamamlayıcı Yaklaşımlar

Evidence Based Complementary Approaches in the Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Cancer Patients

 EMEL EMİNE KAYIKÇI*

 GÜLBAYAZ CAN**

ÖZ

Kanser hastalarında kemoterapi ile ilişkili periferel nöropati hastanın günlük yaşam aktivitelerini ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen ve yaygın görülen semptomlardan biridir. Yapılan çalışmalarda periferel nöropatinin tedavi kesildikten sonraki ilk 1 yılda %67-80 oranında devam ettiği, bazı hastalarda ise %43 oranında kalıcı nöropati görüldüğü tespit edilmiştir. Kemoterapiye bağlı gelişen periferel nöropatinin yönetiminde sıklıkla ilaç dozunu azaltma, ilaca ara verme veya ilacı sonlandırma yapılmakta olup bu da hastaya uygulanan tedavinin etkinliğinin azalmasına neden olmaktadır. Periferel nöropatinin yönetimine farmakolojik ve akupunktur, refleksoloji, masaj, ayak banyosu, kriyoterapi, scrambler terapi, fiziksel aktivite gibi pek çok non-farmakolojik yaklaşım bulunmasına rağmen bu sorun güncelliğini korumakta ve yeni yöntemlerin etkinliği araştırılmaktadır. Bu derleme kemoterapiye bağlı periferel nöropatinin yönetiminde kullanılan, tamamlayıcı yaklaşımlara ilişkin çalışmaların gözden geçirilmesi amacıyla yazılmıştır.

Anahtar kelimeler: Kanser; kemoterapi; periferel nöropati; tamamlayıcı yaklaşımlar.

ABSTRACT

Peripheral neuropathy associated with chemotherapy in cancer patients is one of the common symptoms that adversely affects the patients' daily life activities and life quality. In studies conducted, peripheral neuropathy was observed in 67–80% of patients in the first year after discontinuation of treatment, and 43% of patients had persistent neuropathy. Administration of chemotherapy-induced peripheral neuropathy often leads to a reduction in the dose of medication, intermittent discontinuation or drug termination, which reduces the efficacy of treatment administered to the patient. Although there are many pharmacological and non-pharmacologic approaches to manage peripheral neuropathy, such as acupuncture, reflexology, massage, foot bathing, cryotherapy, scrambler therapy, and other physical activities, this problem remains, and the effectiveness of new methods is being investigated.

This review is written for the purpose of investigating the research on complementary approaches used in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy.

Keywords: Cancer; chemotherapy; peripheral neuropathy; complementary approaches.

* E E Kayıkçı, Arş. Gör.
İstanbul Medeniyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, İstanbul
Yazışma Adresi / Address for Correspondence:
Emel Emine Kayıkçı, Arş. Gör.
İstanbul Medeniyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü
Cevizli, Gürbüz Sk. No:6, 34685 Kartal / İstanbul
Tel: 0 216 280 33 33 – 4080
e-posta: emel.ozdemir@medeniyet.edu.tr

** G Can, Prof. Dr.
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, İstanbul
e-posta: gulbeyaz@istanbul.edu.tr

Kanser hastalarında kemoterapi ile ilişkili periferel nöropati hastanın günlük yaşam aktivitelerini ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen ve yaygın görülen semptomlardan biridir.⁽¹⁾ Uzun süreli nörotoksisite kanser insidansındaki artışa paralel olarak en fazla meme ve/veya kolon kanseri tanımlı hastalarda tedaviye bağlı görülen önemli bir sorundur. Kemoterapiye bağlı nöropati insidansı, kemoterapötik ajan, tedavi dozu, tedavi süresi, kombine tedavi, genetik polimorfosis, yaş, diyabet öyküsü, obezite, düşük fiziksel aktivite ve değerlendirme metoduna göre değişmektedir.⁽²⁻⁷⁾ Nöropati görülme insidansı %12.9-85 olup, en sık neden olan ajanlar platin ilaçları, özellikle de sisplatin ve oksaliplatin, taksanlar, vinka alkaloidleri ve bortezomibdir.⁽⁸⁾ Yapılan çalışmalarda nöropatinin tedavi kesildikten sonraki ilk 1 yılda %67-80 oranında devam ettiği, bazı hastalarda ise %43 oranında kalıcı nöropati görüldüğü tespit edilmiştir.⁽⁹⁾ Periferel nöropati, kemoterapötik ajanların kan sinir bariyerini geçip arka kök ganglionları (dorsal root ganglia) ve periferel aksonları etkilemesiyle gelişmekte ve kendini motor, duyu ve otonomik bulgularla göstermektedir. Hastalarda el ve ayaklarda duyu kaybı, ağırlı parastezi, dizestezi, el ve ayak kaslarında güçsüzlük, miyalji, miyopati, ve reflekslerde azalma gibi belirtiler ilk ortaya çıkanlar arasındadır. Reaksiyonun şiddeti ilerledikçe hastalarda paralizi ve kalıcı duyu kaybı da görülmektedir. Bu durum bireyin günlük aktiviteleri ve yaşam kalitesini olumsuz etkilemekte ve hatta bazen tedavinin sonlandırılmasına neden olmaktadır.^(10,11)

Geçmişten günümüze kemoterapi ile ilişkili nöropatinin yönetiminde farmakolojik ve non-farmakolojik birçok yaklaşım uygulanmıştır. Non-farmakolojik yaklaşımlar arasında akupunktur, refleksoloji, masaj, ayak banyosu, kriyoterapi, scrambler terapi, fiziksel aktivite gibi pek çok tamamlayıcı yaklaşımın etkinliği değerlendirilmiştir.⁽¹²⁻¹⁶⁾

Hemşireler periferel nöropati gelişiminin önlenmesinde ve tedavisinde önemli role sahiptir. Hemşirelerin etkin girişimlerde bulunabilmesi için bu konudaki güncel gelişmeleri takip ederek, kanıt temelli yaklaşımları ve sonuçlarını bilmesi gerekmektedir. Bu derleme kemoterapiye bağlı periferel nöropatinin yönetiminde kullanılan, kanıtı dayalı tamamlayıcı yaklaşımlara ilişkin araştırmaların gözden geçirilmesi amacıyla yazılmıştır.

Alternatif Tıp Sistemleri

Akupunktur

Akupunkturun kemoterapiye bağlı gelişen periferel nöropatinin yönetimindeki etkinliği tam olarak açıklanamamıştır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda akupunkturun beta-endorfin, gamma-aminobütirik, glutamat, adenosin ve sinir büyüme faktörü gibi sinir sistemi aktivitesiyle ilişkili maddelerle bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca akupunkturun miyelini ve miyelinsiz sinir liflerini aktive ettiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.^(17,18)

Franconi ve arkadaşlarının akupunkturun kemoterapiye bağlı periferel nöropatide etkisini değerlendirmek amacıyla yaptığı randomize (n=3), retrospektif non-randomize (n=1) kontrollü ve olgu çalışmalarından (n=3) oluşan sistematik derlemede toplam 7 çalışma (n=265) incelenmiştir. Bu çalışmalarda yer alan bilgilere göre hastaların farklı akupunktur noktalarına ve farklı sıklıkta uygulama yapılarak, hastalarda ağrı skoru, nöropati şiddeti, sinir iletimi ve yaşam kalitesi değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucuna göre sadece 1 randomize kontrollü çalışmada akupunkturun periferel nöropatinin yönetiminde etkili olduğu bildirilmiştir. Diğer çalışmalarında etkili olduğu ancak metodolojik sınırlılıklarının olduğu da rapor edilen sonuçlar arasındadır.⁽¹⁹⁾

Yapılan diğer çalışmalarda ise akupunktur (LR3, ST25, ST36, ST40, ST43, GB41, SP3, SP6, SP10, GV9, GV11, GV12, GV14, GV20, BL13, BL17, LU9, KID3, TE4, TE5, CV4, CV6, CV12, KI2, LI4, LI11, EX-HN3 ve Ba Feng ve auricular) noktaları gibi pek çok noktaya genellikle haftada 1-2 kez, 20-30 dk olacak şekilde uygulanmıştır. Hastalarda periferel nöropati şiddeti ve ağrı azalma görüldükçe, nöropatik fonksiyonlarda ve yaşam kalitesinde iyileşme olduğu bildirilmiştir.⁽²⁰⁻²⁴⁾

Elektroakupunktur

Literatür incelendiğinde elektroakupunkturun semptomları iyileştirdiği, sinir iletimini sağladığı belirtilmiştir. Erken evre meme kanseri tanımlı kadınlarda taksan tedavisine bağlı gelişen periferel nöropatiyi önlemede elektroakupunkturun etkinliğinin incelendiği randomize kontrollü bir çalışmada, bir gruba elektroakupunktur, diğer gruba ise plasebo elektroakupunktur uygulanmıştır. Elektroakupunktur uygulaması haftalık 20 dk olacak şekilde 16 hafta boyunca uygulanmıştır. Çalışmada ağrı ve nörotoksisite değerlendirilmiş olup, çalışmanın sonucuna göre her iki grupta da anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir.⁽²⁵⁾

Farklı bir çalışmada ise hastaların 4 gruba ayrılarak sırasıyla elektroakupunktur, hidroelektrik bantlar, vitamin B1/B6, plasebo kapsülün etkinliği değerlendirildiğinde hiçbir yöntemin bir diğerine göre üstünlüğü kanıtlanamamıştır.⁽²⁶⁾

Multiple miyelom hastalarında thalidomide/bortezomib tedavisine bağlı gelişen nöropatinin yönetiminde elektroakupunkturun etkisinin değerlendirildiği non-randomize çalışmada ise 19 hasta değerlendirilmiştir. Elektroakupunktur 9 hafta boyunca 20 kez yapılmıştır ve nöropatik ağrının şiddetinde azalma ve nörotoksisite skorlarında iyileşme görüldüğü saptanmıştır.⁽²⁷⁾

Laser akupunktur

Laser akupunktur (LA), somatosensoryel stimülasyon sağlayan non-invaziv bir uygulamadır. Bu konuda Hsieh ve arkadaşları gastrointestinal kanser tanımlı oksaliplatin tedavisine bağlı gelişen periferel nöropatide LA uygulamasında 17 hastaya ulaşmıştır. Hastalara LA uygulaması (PC6, PC7, PC8, PC9, LV11, SP6, KI1, KI2, KI3, BL60 noktalarına) 4 hafta boyunca haftada 3 kez, her seans 20 dk olacak şekilde uygulanmıştır. Her bir seansta

laser enerji yoğunluğu 48J/cm² olarak belirlenmiştir. Sonuçta laser akupunkturun, oksaliplatinin neden olduğu soğuk ve mekanik alodiniyi önemli ölçüde azalttığı, hastanın nörotoksosite semptomları görülme sıklığı ve şiddetini azalttığı ve günlük aktivitelerini olumlu etkilediği bildirilmiştir.⁽²⁸⁾

Manipulatif Yaklaşımlar

Refleksoloji

Nöropatide refleksoloji etkisini, doğru sinir sinyalleri göndermek ve almak için hasarlı sinir liflerini yavaşça hareket ettirerek göstermektedir. Basınç teknikleri ile merkezi sinir sistemine istikrarlı bir ritmik bilgi uyarısı gönderilir ve alınır.⁽²⁹⁾ Literatür incelendiğinde kemoterapiye bağlı gelişen periferik nöropatinin yönetiminde refleksolojinin etkisi ile ilgili sadece 3 çalışmaya rastlanmıştır. Çalışmaların birincisinde, meme kanserli hastalarda akupunktur ve refleksoloji protokolü uygulanan 28 hasta, tıbbi kayıtlardan retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastalara akupunktur 20 dk boyunca, refleksoloji ise 30-40 dakika uygulanırken, her 2 uygulamada haftada 1-2 kez yapılmıştır. Akupunktur ve refleksoloji protokolünün hastalarda nöropati semptomlarını iyileştirmede etkili olduğu ve bu konuda profilaktik etkisine bakılması gerektiği belirlenmiştir.⁽²⁰⁾

İkinci çalışmada ise periferik nöropati gelişen hastaların deney grubuna (n=30) 6 hafta boyunca refleksoloji uygularken kontrol grubuna (n=30) kliniğin standart protokolü uygulanmıştır. Çalışma sonucunda refleksolojinin periferik nöropati semptomları üzerindeki anlamlı bir fark yaratmadığı, ancak hastaların yaşam kalitesini arttırdığı bildirilmiştir.⁽¹⁴⁾

Son çalışmada ise oksaliplatin tedavisi alan hastalarda yapılan ayak refleksolojisinin periferik nöropati, semptom distresi, depresyon ve anksiyete üzerine etkisi incelenmiştir. Çalışmada refleksoloji yapılan grupta periferik nöropati ve semptom distresi görülme sıklığı daha az iken, depresyon ve anksiyete arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir.⁽³⁰⁾

Masaj

Literatürde kemoterapiye bağlı gelişen periferik nöropatinin yönetiminde masajın etkinliği konusunda net bilgiler bulunmamaktadır. Masajın sağladığı kan akışı ve periferik nöropati semptomları arasında bilinen bir nedensel ilişki olmasa da, artan dolaşım, besinlerin ve oksijenin hasarlı periferik sinirlere daha etkili bir şekilde verilmesi ve / veya kemoterapidan kaynaklanan nörotoksik bileşiklerin kalıntılarının uzaklaştırılması yoluyla iyileşmeyi kolaylaştırdığı düşünülmektedir.⁽³¹⁾ Bu konuda literatür incelemesinde biri olgu sunumu olmak üzere küçük çaplı yapılan 3 çalışmaya rastlanmıştır. Olgu sunumunda kemoterapiye bağlı grade 2 nöropati gelişen hastaya 6 hafta boyunca günde 3 kez alanında uzman kişiler tarafından masaj yapılmıştır. Çalışmanın sonucuna göre hastanın ağrısında, karıncalanma ve uyuşma semptomlarında azalma gözlenmekle

birlikte hastanın yaşam kalitesinde artma sağlamıştır.⁽³²⁾

Park ve arkadaşı ayak banyosu ile ayak masajının periferik nöropatiye olan etkisini karşılaştırmıştır. Ayak banyosu 40°C su da 30 dk boyunca gün aşırı 2 hafta boyunca olacak şekilde uygulanırken, ayak masajı ise 30 dk boyunca gün aşırı 2 hafta boyunca uygulanmıştır. Ayak banyosu yapılan grupta uygulama sonrasında nörotoksosite derecesinde hastaların %25'inde iyileşme olduğunu bildirirken, ayak masajı grubunda semptomlarda % 8.3'ünde düzelme olduğu ancak, %8.3'ünde de kötüleşme olduğu bildirilmiştir.⁽¹⁵⁾

Schönsteiner ve ark.'ları tarafından yapılan faz 2 çalışmasında tüm vücut vibrasyon antremanı ile entegre programın (masaj, pasif mobilizasyon ve fiziksel aktivite) etkinliği değerlendirilmiştir. Deney grubuna tüm vücut vibrasyon antremanı ve entegre program birlikte yapılırken, kontrol grubuna ise sadece entegre program uygulanmıştır. 15 seans olacak şekilde toplamda 15 hafta sürdürülmüştür. Çalışma sonucunda, her iki grupta da nöropati semptomlarında azalma ve duyuşal fonksiyonlarda iyileşme olduğu saptanmıştır.⁽³³⁾

Ayak Banyosu

Literatürde ayak banyosunun periferik kan damarlarını genişlettiği ve kan dolaşımını artırdığı ifade edilmektedir.^(34,35) Kemoterapi ile ilişkili periferik nöropatinin yönetiminde ayak banyosunun etkisinin incelendiği yalnızca bir çalışma mevcuttur. Park ve arkadaşı tarafından yapılan bu çalışmada ayak banyosu ile ayak masajı karşılaştırılmıştır. Ayak banyosu yapılan grupta uygulama 40°C ile 30 dk boyunca gün aşırı iki hafta boyunca, ayak masajı ise 30 dk boyunca gün aşırı 2 hafta boyunca uygulanmıştır.⁽¹⁵⁾ Sonuç olarak, ayak banyosunun yaşam kalitesini artırdığı, periferik nöropatinin yönetiminde etkili bir yaklaşım olduğu ancak bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu ifade edilmiştir.

Kriyoterapi

Soğuk uygulama antikanser ilaçların periferik maruziyeti azaltmada kullanılan yöntemlerden biridir. Bu konuda yapılan bir çalışmada deney grubuna (n=40) izolatörler aracılığıyla bölgesel soğuk uygulama (el-ayak) uygulanırken, kontrol grubuna (n=142) ise kliniğin standart protokolü uygulanmıştır. El için eldiven, ayak için ise terlik şeklinde olan izolatörler soğuk uygulama öncesinde -30°C de tutulmuş, tedavi sırasında 3 saat boyunca uygulanmış ve saatlik olarak değiştirilmiştir. Hastalarda periferik nöropati şiddeti insidansı, paklitaksel doz azalması, periferik nöropati terapotik doz kullanımı sıklığı açısından değerlendirilmiştir ve ayrıca hastalar soğuk uygulamanın yan etkisi yönünden izlenmiştir. Yapılan değerlendirmeler neticesinde soğuk uygulama yapılan grupta kontrol grubuna göre periferik nöropati şiddetinin daha az görüldüğü, terapotik doz kullanımı ve ilaç dozunda azalma gözlenmediği ve uygulamaya bağlı ciddi bir yan etki gelişmediği bildirilmiştir. Sonuç olarak paklitaksel tedavisine bağlı gelişebilecek nöropatiyi önlemede ele ve ayağa soğuk uygulama yapılabilir ancak bu konuda daha

geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç olduğu bildirilmiştir.⁽¹⁶⁾

Yapılan diğer bir çalışmada ise taksan bazlı tedavi alan meme kanserli hastalarda periferel nöropatinin önlenmesinde soğuk uygulamanın etkinliği incelenmiştir. Hastalara gliserin içeren Elasto jeller -30 derecede 3 saat bekletilerek tedavi öncesi 15 dk, tedavi sırasında (180 dk) ve tedavi sonrası 15 dk olmak eldiven ve çorap şeklinde hastalara giydirilerek uygulanmıştır. Çalışmaya katılan 29 hastanın sadece 7'si çalışmanın sonuna kadar uygulamaya devam ettiği bu nedenle kriyoterapinin periferel nöropatinin önlenmesinde etkinliğinin tam olarak saptanamadığı bildirilmiştir. Bu açıdan bakıldığında bu yöntem etkili dahi olsa hastaların bu uygulamadan rahatsızlık duydukları ve uygulamanın pratikte kullanımı ile ilgili olarak sorun teşkil edebileceği rapor edilmiştir.⁽³⁶⁾

Zihin-Beden Uygulamaları

Scrambler Terapi

Scrambler terapi, cilt üzerinden elektrikle uyarı tedavisidir. Bu yöntem ağrı sinyallerinin iletilmesini bloke etmek için bir makine yardımıyla kutanöz sinirler yoluyla "ağrı yok" mesajını ileterek ağrıyı hafifletmeye çalışan non-invaziv yeni bir yaklaşımdır.⁽³⁷⁾ Literatürde kemoterapiye bağlı gelişen periferel nöropatinin yönetiminde scrambler terapinin etkinliğinin incelendiği 4 çalışmaya rastlanmıştır. Bu konuda yapılan tüm çalışmalar değerlendirildiğinde hastalara scrambler terapi pazartesi-cuma günleri arasında, (30-60 dk) olacak şekilde, 2 hafta boyunca toplam 10 seans uygulanmıştır. Sonuçta Scrambler terapi ile hastaların yaşam kalitelerinde artma ve periferel nöropatiye bağlı gelişen semptomlarda (ağrı, karıncalanma ve uyuşma hissinde) iyileşme olduğu bildirilmiştir.⁽³⁸⁻⁴¹⁾

Nörofeedback Transkutan Sinir Uyarısı (TENS)

Transkütanoz elektriksel sinir stimülasyonu non invaziv olarak uygulanan elektriksel uyarıdır.

Bu konuda yapılan bir faz II çalışmasında kemoterapiye bağlı periferel nöropati gelişen hastaların bir grubuna akupunktur uygulanırken, bir gruba ise akupunktur benzeri transkütanoz elektriksel sinir stimülasyonu (ALTENS) uygulanmıştır. ALTENS uygulamasına her bir uygulama noktasına 20 dk olacak şekilde toplam 6-8 hafta devam edilmiştir. Tedavi sonrası, 3. ve 6. aylarda yapılan değerlendirmelerde ALTENS'in nöropati ile ilişkili semptomların yönetiminde etkili bir yaklaşım olduğu tespit edilmiştir.⁽¹¹⁾

Farklı bir çift-kör randomize kontrollü çalışmada kemoterapiye bağlı nöropati gelişen hastalarda bir gruba TENS uygulaması yaparken diğer gruba ise plasebo olarak farklı bir yere uygulanmıştır. TENS uygulaması 15 günlük periyodlar şeklinde her gün, günde 60 dk olacak şekilde 3 siklus yapılmış ve nöropati semptomlarında herhangi bir iyileşme sağlamadığı görülmüştür.⁽⁴²⁾

EEG nörofeedback in değerlendirildiği bir çalışmada ise uygulama haftada 2 kez olacak şekilde toplam 20 seans uygulanmış ve nöropati semptomlarını azaltmada etkili olduğu EEG sonuçlarıyla tespit edilmiştir.⁽⁴³⁾

Fiziksel Aktivite

Egzersiz periferel nöropatide motor defisitleri azalttığı, koordinasyonu iyileştirdiği, yeterli bir kuvvet antrenmanı ile kas kaybının önlenildiği ve ayrıca ilgili nöromusküler parametreleri geliştirdiği bildirilmektedir.⁽⁴⁴⁾

Duregon ve arkadaşları tarafından kemoterapiye bağlı gelişen periferel nöropatinin tedavisinde egzersizin etkisinin incelendiği sistematik incelemeye 5 çalışma dahil edilerek incelenmiştir. Bu çalışmalarda egzersiz programı, aerobik egzersiz, kuvvet antrenmanı ve jimlastikten oluşmaktadır. Egzersizler haftada 2-5 kez olacak şekilde 30-60 dk ve 3 hafta uygulanmıştır. İki tanesi randomize kontrollü çalışma (1 tanesi kör) iken üç tanesi prospektif araştırmalardır. Hastaların periferel nöropati semptomları, statik-dinamik denge kontrolü, yaşam kalitesi ve fiziksel fonksiyonları değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucuna göre egzersizin nöropati semptomlarını iyileştirdiği, postural dengeyi sağladığı ve bireyin yaşam kalitesini arttırdığı belirlenmiştir. Ayrıca aerobic egzersiz, total vücut kuvvet antrenmanı ve proprioseptif antrenmanın birlikte ve en az 36 hafta boyunca, hafta da 2-5 kez olacak şekilde, en az 60 dk yapılması gerektiği belirlenmiştir. Fakat daha net önerilerde bulunabilmek adına çalışmanın daha büyük hasta gruplarında çalışılması gerekmektedir.⁽⁴⁵⁾

Mols ve arkadaşları kolorektal kanser tanılı hastalarda kemoterapiye bağlı gelişen periferel nöropatide yaşam kalitesi ve fiziksel aktivite değerlendirilmiştir. Bir gruba fiziksel aktivite haftalık olarak 150 dk şeklinde yaptırılırken bir gruba fiziksel aktivite yaptırılmamıştır. Fiziksel aktivite yapan grupta periferel nöropati semptomlarının aktivite yapmayan gruba göre daha az görüldüğü belirlenmiştir.⁽⁴⁶⁾

Schönsteiner ve arkadaşları kemoterapiye bağlı periferel nöropatide yaptıkları faz 2 çalışmasında tüm vücut vibrasyon antrenmanı ve entegre program (masaj, pasif mobilizasyon ve fiziksel aktivite) uygulamışlardır. Bir gruba tüm vücut vibrasyon antrenmanı ile entegre program birlikte yapılırken, kontrol grubuna ise sadece entegre program uygulanmıştır. 15 seans olacak şekilde toplamda 15 hafta uygulanmıştır. Değerlendirme neticesinde her iki grupta da nöropati semptomlarında ve duyuşal fonksiyonlarda iyileşme belirlenmiştir.⁽³³⁾

Zimmer ve arkadaşları yaptıkları randomize kontrollü çalışmada metastatik kolorektal kanser tanılı hastalarda gelişen periferel nöropatide multimodal egzersiz, denge ve kuvvet geliştirmenin etkisini değerlendirmiştir. Deney grubuna 8 hafta boyunca egzersiz programı (dayanıklılık, denge direnç antrenmanı) haftada 2 kez 60 dk olacak şekilde uygulanırken, kontrol grubuna da kliniğin standart protokolü uygulanmıştır. Hastaların dayanıklılık kapasitesi, denge ve kuvveti uygulama

öncesi, sonrası ve 4 hafta sonra değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucuna göre nöropatik semptomlar deney grubunda zamanla aynı kalırken, kontrol grubunda ise giderek kötüleşmiştir. Deney grubunda kontrol grubuna kıyasla denge ve kuvvet daha iyileşmiştir.⁽⁴⁷⁾

Kleckner ve arkadaşları yaptıkları çok merkezli randomize kontrollü çalışmada periferik nöropatide egzersizin etkisini değerlendirmiştir. Deney grubuna kanser hastalarına özgü egzersiz standartlaştırılmış, bireyselleştirilmiş, orta yoğunluklu, evde, altı haftalık yürüyüş ve direnç egzersiz programı uygulanırken, kontrol grubuna kliniğin standart protokolü uygulanmıştır. Egzersiz öncesi ve sonrası değerlendirildiğinde egzersiz uygulanan hastalarda kontrol grubuna kıyasla nöropati semptomlarında (karıncalanma, uyuşma ve soğuk/sıcağa hassasiyet) azalma görülmüştür.⁽⁴⁸⁾

Biyoloji Temelli Yaklaşımlar

Arı Zehiri-Bee Venom

Arı zehirinin antiinflamatuar ve analjezik etkileri çalışmalarda gösterilmiştir.^(49,50) Farmakopunktur yöntemi, spesifik noktalara ve akupunktur noktalarına kimyasal madde ve bitki ekstraktlarının enjeksiyonu şeklinde uygulanmaktadır. Arı zehiri akupunkturda ise arı zehirinin, hem akupunktur iğneleri ile birlikte kullanılması, hem de gereğinde o noktalara arı zehiri enjekte edilmesi söz konusudur.⁽⁵¹⁾ Farmakopunktur ve arı zehiri tedavisi ile nöropati ve buna bağlı semptomların yönetimiyle ilgili 2 küçük çaplı çalışmaya rastlanmıştır. Çalışmaların ilki 2012 yılında kemoterapiye bağlı periferik nöropati gelişen 5 hastada tatlı arı zehiri farmakopunktur yapılmıştır. Hastaların el ve ayaklarındaki Ba Feng ve Ba-Xie akupunktur noktalarına bir gün arayla haftalık olarak uygulanmıştır. Hastalarda ağrı skorunun azaldığı, analjezik kullanımına son verildiği ve hastanın fonksiyonlarında iyileşme görüldüğü belirlenmiştir.⁽⁵²⁾

Başka bir çalışmada ise kemoterapiye bağlı nöropati gelişen 11 hastaya 3 haftalık periyod içerisinde 6 kez tatlı arı zehiri farmakopunktur yapılmıştır. Hastaların 4 akupunktur noktasına 0.1 mg/ml arı zehiri uygulanmıştır. Sonuç olarak hastaların nöropati şiddetinde, ağrı skorlarında azalma gözlenirken, yaşam kalitelerinde artış gözlenmiştir.⁽⁵³⁾

Capsaicin-Kırmızı Biber

Kapsaisin, geçici reseptör potansiyel vanilloid reseptörünün

(TRPV1) bir agonistidir. Duyarlı aksonlarda sinir iletimini engeller. Nöropatik ağrının tedavisinde topikal yüksek doz kapsaisin flasterlerine olan ilginin artmasına rağmen, CIPN'de kapsaisin etkinliğini açıklayan sadece bir çalışma mevcuttur. Filipczak-Bryniarska ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada kapsaisin %8 yüksek dozda termal flaster olarak hastalara uygulanmıştır. Uygulamadan 1 saat öncesinde hastalara anestezi kremi uygulama bölgesine uygulanmış olup, hastaların tolere edebildiği ölçüde flasterin durması için teşvik edilmiştir. Oksaliplatin tedavisine bağlı görülen periferik nöropatik ağrının yönetiminde kapsaisin flasterinin etkili olduğu ancak bu konuda daha büyük çalışmalara ihtiyaç olduğu belirlenmiştir.⁽⁵⁴⁾

Yeşil Çay

Literatüre bakıldığında yeşil çayın dört polifenol kateşini içerdiği (galloocatechin, epigallocatechin, epicatechin ve epigallocatechin-3-gallate) ve bu polifenol kateşinlerin güçlü antioksidanlar oldukları bilinmektedir. Bu nedenle kateşinler kanser gelişimini ve kemoterapinin neden olduğu toksisiteyi önleme yetenekleri açısından araştırılmıştır.⁽⁵⁵⁾ Bu konuda ise ratlarda yapılan tek çalışmaya rastlanmıştır. 14 ratla yapılan bu çalışmada bir gruba oksaliplatin verilirken diğer gruba oksaliplatin tedavisi yanında 60 mg/kg yeşil çay günde 1 kez oral olarak 6 hafta boyunca verilmiştir. Yapılan değerlendirme sonucunda yeşil çayın duyu semptomları hafiflettiği, ancak oksaliplatin tarafından indüklenen morfolojik veya elektrofizyolojik değişimleri engellemediği belirlenmiştir.⁽⁵⁶⁾

Sonuç

Kanser hastalarında kemoterapi tedavisine bağlı gelişen periferik nöropatinin yönetiminde etkinliği araştırılmış non-farmakolojik pek çok çalışma mevcuttur. Ancak bu konuda herkes tarafından kabul edilen kanıt dayalı tek bir yaklaşım bulunmamaktadır. Periferik nöropatinin önlenmesinde ve tedavisinde kanıt dayalı uygulamaların kullanılması ile hastaların semptomların iyileştirileceği ve yaşam kalitesinin artacağı öngörülmektedir. Hemşirelerin periferik nöropatinin yönetiminde kanıt dayalı klinik uygulama rehberlerini uygulaması ve değerlendirmesi ile periferik nöropati önemli ölçüde azaltılabilir.

Bu konuda örneklem sayısı büyük daha fazla randomize kontrollü klinik araştırmaların yürütülmesi kanıt temelli yöntemleri oluşturmada katkı sağlayacaktır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.	Peer-review: Externally peer-reviewed.
Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.	Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.
Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadığını açıklamıştır.	Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.
© Telif Hakkı 2020 Koç Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Semahat Arsel Hemşirelik Eğitim ve Araştırma Merkezi (SANERC). Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır.	
© Copyright 2020 by Koç University School of Nursing Semahat Arsel Nursing Education and Research Center (SANERC). This Journal published by Logos Medical Publishing.	

KAYNAKLAR

- Mols F, Beijers T, Vreugdenhil G, van de Poll-Franse L. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its association with quality of life: A systematic review. *Support Care Cancer*. 2014;22(8):2261-9. doi: 10.1007/s00520-014-2255-7.
- Kerckhove N, Collin A, Conde S, Chaleteix C, Pezet D, Balayssac D. Long-term effects, pathophysiological mechanisms, and risk factors of chemotherapy-induced peripheral neuropathies: A comprehensive literature review. *Front Pharmacol*. 2017;24(8):86. doi: 10.3389/fphar.2017.00086.
- Hershman DL, Till C, Wright JD, Awad D, Ramsey SD, Barlow WE, et al. Comorbidities and risk of chemotherapy-induced peripheral neuropathy among participants 65 years or older in Southwest Oncology Group clinical trials. *J Clin Oncol*. 2016;34(25):3014-22. doi: 10.1200/JCO.2015.66.2346.
- Cox-Martin E, Trahan LH, Cox MG, Dougherty PM, Lai EA, Novy DM. Disease burden and pain in obese cancer patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Support Care Cancer*. 2017;25(6):1873-9. doi: 10.1007/s00520-017-3571-5.
- Bao T, Basal C, Seluzicki C, Li SQ, Seidman AD, Mao JJ. Long-term chemotherapy-induced peripheral neuropathy among breast cancer survivors: Prevalence, risk factors, and fall risk. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;159(2):327-33. doi: 10.1007/s10549-016-3939-0.
- Greenlee H, Hershman DL, Shi Z, Kwan ML, Ergas IJ, Roh JM, et al. BMI, lifestyle factors and taxane-induced neuropathy in breast cancer patients: The Pathways Study. *J Natl Cancer Inst*. 2016;109(2):1-8. doi: 10.1093/jnci/djw206.
- Wang XS, Shi Q, Dougherty PM, Eng C, Mendoza TR, Williams LA, et al. Prechemotherapy touch sensation deficits predict oxaliplatin-induced neuropathy in patients with colorectal cancer. *Oncology*. 2016;90(3):127-35. doi: 10.1159/000443377.
- Miaskowski C, Mastick J, Paul SM, Topp K, Smoot B, Abrams G, et al. Chemotherapy-Induced Neuropathy in Cancer Survivors. *J Pain Symptom Manage*. 2017;54(2):204-18.e2. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2016.12.342.
- Boyette-Davis JA, Walters ET, Dougherty PM. Mechanisms involved in the development of chemotherapy-induced neuropathy. *Pain Manag*. 2015;5(4):285-96. doi: 10.2217/pmt.15.19.
- Perry MC, Hausheer FH. Chemotherapy induced peripheral neuropathy. In: *The Chemotherapy Source Book*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 234-44.
- Wong R, Major P, Sagar S. Phase 2 study of acupuncture-like transcutaneous nerve stimulation for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Integr Cancer Ther*. 2016;15(2):153-64. doi: 10.1177/1534735415627926.
- Majithia N, Smith TJ, Coyne PJ, Abdi S, Pachman DR, Lachance D, et al. Scrambler therapy for the management of chronic pain. *Support Care Cancer*. 2016;24(6):2807-14. doi: 10.1007/s00520-016-3177-3.
- Fernandes J, Kumar S. Effect of lower limb closed kinematic chain exercises on balance in patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A pilot study. *Int J Rehabil Res*. 2016;39(4):368-71. doi: 10.1097/MRR.000000000000196.
- Kurt S, Can G. Reflexology in the management of chemotherapy induced peripheral neuropathy: A pilot randomized controlled trial. *Eur J Oncol Nurs*. 2018;32:12-9. doi: 10.1016/j.ejon.2017.11.001.
- Park R, Park C. Comparison of foot bathing and foot massage in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Cancer Nurs*. 2015;38(3):239-47. doi: 10.1097/NCC.000000000000181.
- Griffiths C, Kwon N, Beaumont JL, Paice JA. Cold therapy to prevent paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Support Care Cancer*. 2018;26(10):3461-9. doi: 10.1007/s00520-018-4199-9.
- Goldman N, Chen M, Fujita T, Xu Q, Peng W, Liu W, et al. Adenosine A1 receptors mediate local anti-nociceptive effects of acupuncture. *Nat Neurosci*. 2010;13(7):883-8. doi: 10.1038/nn.2562.
- Zhao ZQ. Neural mechanism underlying acupuncture analgesia. *Prog Neurobiol*. 2008;85(4):355-75. doi: 10.1016/j.pneurobio.2008.05.004.
- Franconi G, Manni L, Schröder S, Marchetti P, Robinson N. A systematic review of experimental and clinical acupuncture in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:516916. doi: 10.1155/2013/516916.
- Ben-Horin I, Kahan P, Ryvo L, Inbar M, Lev-Ari S, Geva R. Acupuncture and reflexology for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in breast cancer. *Integr Cancer Ther*. 2017;16(3):258-62. doi: 10.1177/1534735417690254.
- Han X, Wang L, Shi H, Zheng G, He J, Wu W, et al. Acupuncture combined with methylcobalamin for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma. *BMC Cancer*. 2017;17(1):40. doi: 10.1186/s12885-016-3037-z.
- Barden SK. Managing chronic kidney disease and chemotherapy-induced peripheral neuropathy with acupuncture and herbal medicine: A case study. *J Acupunct Meridian Stud*. 2017;10(2):139-42. doi: 10.1016/j.jams.2017.01.001.
- Bao T, Golubeva O, Pelsler C, Porter N, Primrose J, Hester L, et al. A pilot study of acupuncture in treating bortezomib-induced peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma. *Integr Cancer Ther*. 2014;13(5):396-404. doi: 10.1177/1534735414534729.
- Ogawa K, Ogawa M, Nishijima K, Tsuda M, Nishimura G. Efficacy of contact needle therapy for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:928129. doi: 10.1155/2013/928129.
- Greenlee H, Crew KD, Capodice J, Awad D, Buono D, Shi Z, et al. Randomized sham-controlled pilot trial of weekly electro-acupuncture for the prevention of taxane-induced peripheral neuropathy in women with early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;156(3):453-64. doi: 10.1007/s10549-016-3759-2.
- Rostock M, Jaroslowski K, Guethlin C, Ludtke R, Schröder S, Bartsch HH. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in cancer patients: A four-arm randomized trial on the effectiveness of electroacupuncture. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:349653. doi: 10.1155/2013/349653.

27. Garcia MK, Cohen L, Guo Y, Zhou Y, You B, Chiang J, et al. Electroacupuncture for thalidomide/bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: A feasibility study. *J Hematol Oncol*. 2014;7:41. doi: 10.1186/1756-8722-7-41.
28. Hsieh YL, Chou LW, Hong SF, Chang FC, Tseng SW, Huang CC, et al. Laser acupuncture attenuates oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in patients with gastrointestinal cancer: A pilot prospective cohort study. *Acupunct Med*. 2016;34(5):398-405. doi: 10.1136/acupmed-2016-011112.
29. Domenico GD. Beard's massage principle and practice of soft tissue manipulation. In: *Soft Tissue Manipulation in Complementary/alternative Medicine in Texas*. Saunders Elsevier; 2007. p. 294-309.
30. Young LS, Yun Hee H, Oh Nam O, Eun Ji K, In Gak K, Moon Sook HC. The effects of foot reflexology on peripheral neuropathy, symptom distress, anxiety and depression in cancer patients treated with oxaliplatin. *Asian Oncol Nurs*. 2012;12(4):305-13. doi: 10.5388/aon.2012.12.4.305.
31. Sefton JM, Yarar C, Berry JW, Pascoe DD. Therapeutic massage of the neck and shoulders produces changes in peripheral blood flow when assessed with dynamic infrared thermography. *J Altern Complement Med*. 2010;16(7):723-77. doi: 10.1089/acm.2009.0441.
32. Cunningham JE, Kelechi T, Sterba K, Barthelemy N, Falkowski P, Chin S. Case report of a patient with chemotherapy-induced peripheral neuropathy treated with manual therapy (massage). *Support Care Cancer*. 2011;19(9):1473-6. doi: 10.1007/s00520-011-1231-8.
33. Schönsteiner SS, Bauder Mißbach H, Benner A, Mack S, Hamel T, Orth M, et al. A randomized exploratory phase 2 study in patients with chemotherapy-related peripheral neuropathy evaluating whole-body vibration training as adjunct to an integrated program including massage, passive mobilization and physical exercises. *Exp Hematol Oncol*. 2017;6:5. doi: 10.1186/s40164-017-0065-6.
34. Seo HS. The effects of footbathing on sleep and fatigue in the elderly [dissertation]. Seoul, Korea: The Catholic University; 2007.
35. Song JC. Footbathing 10 minutes. Seoul, Korea: Nexus Books; 2007.
36. Sato J, Mori M, Nihei S, Kumagai M, Takeuchi S, Kashiwaba M, et al. The effectiveness of regional cooling for paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *J Pharm Health Care Sci*. 2016;15(2):33. doi: 10.1186/s40780-016-0067-2.
37. Marineo G, Iorno V, Gandini C, Moschini V, Smith TJ. Scrambler therapy may relieve chronic neuropathic pain more effectively than guideline-based drug management: Results of a pilot, randomized. *Controll Trial J Pain Symptom Manag*. 2011;43(1):87-95. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2011.03.015.
38. Coyne PJ, Wan W, Dodson PA, Swainey C, Smith TJ. An expanded trial of scrambler therapy in the treatment of cancer pain syndromes and chronic chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2013;27(4):359-64. doi: 10.3109/15360288.2013.847519.
39. Pachman DR, Weisbrod BL, Seisler DK, Barton DL, Fee-Schroeder KC, Smith TJ, et al. Pilot evaluation of Scrambler therapy for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Support Care Cancer*. 2015;23(4):943-51. doi: 10.1007/s00520-014-2424-8.
40. Tomasello C, Pinto RM, Mennini C, Conicella E, Stoppa F, Raucci U. Scrambler therapy efficacy and safety for neuropathic pain correlated with chemotherapy-induced peripheral neuropathy in adolescents: A preliminary study. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;6:e27064. doi: 10.1002/pbc.27064.
41. Smith TJ, Coyne PJ, Parker GL, Dodson P, Ramakrishnan V. Pilot trial of a patient-specific cutaneous electrostimulation device (MC5-A Calmare®) for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Pain Symptom Manage*. 2010;40(6):883-91. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2010.03.022.
42. Toneyzer T, Caffaro LAM, Menon KRS, Brandini da Silva FC, Moran de Brito CM, Sarri AJ, et al. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on chemotherapy-induced peripheral neuropathy symptoms (CIPN): A preliminary case-control study. *J Phys Ther Sci*. 2017;29(4):685-92. doi: 10.1589/jpts.29.685.
43. Prinsloo S, Novy D, Driver L, Lyle R, Ramondetta L, Eng C, et al. Randomized controlled trial of neurofeedback on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A pilot study. *Cancer*. 2017;123(11):1989-97. doi: 10.1002/ncr.30649.
44. Streckmann F, Zopf EM, Lehmann HC, May K, Rizza J, Zimmer P, et al. Exercise intervention studies in patients with peripheral neuropathy: a systematic review. *Sports Med*. 2014;44(9):1289-304. doi: 10.1007/s40279-014-0207-5.
45. Duregon F, Vendramin B, Bullo V, Gobbo S, Cugusi L, Di Blasio A, et al. Effects of exercise on cancer patients suffering chemotherapy-induced peripheral neuropathy undergoing treatment: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;121:90-100. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.11.002.
46. Mols F, Beijers AJ, Vreugdenhil G, Verhulst A, Schep G, Husson O. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy, physical activity and health-related quality of life among colorectal cancer survivors from the PROFILES registry. *J Cancer Surviv*. 2015;9(3):512-22. doi: 10.1007/s11764-015-0427-1.
47. Zimmer P, Trebing S, Timmers-Trebing U, Schenk A, Paust R, Bloch W, et al. Eight-week, multimodal exercise counteracts a progress of chemotherapy-induced peripheral neuropathy and improves balance and strength in metastasized colorectal cancer patients: A randomized controlled trial. *Support Care Cancer*. 2018;26(2):615-24. doi: 10.1007/s00520-017-3875-5.
48. Kleckner IR, Kamen C, Gewandter JS, Mohile NA, Heckler CE, Culakova E, et al. Effects of exercise during chemotherapy on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A multicenter, randomized controlled trial. *Support Care Cancer*. 2018;26(4):1019-28. doi: 10.1007/s00520-017-4013-0.
49. Yoon SY, Kwon YB, Kim HW, Roh DH, Seo HS, Han HJ, et al. Peripheral bee venom's anti-inflammatory effect involves activation of the coeruleospinal pathway and sympathetic preganglionic neurons. *Neurosci Res*. 2007;59(1):51-9. doi: 10.1016/j.neures.2007.05.008.
50. Kwon YB, Kim JH, Yoon JH, Lee JD, Han HJ, Mar WC, et al. The analgesic efficacy of bee venom acupuncture for knee osteoarthritis: A comparative study with needle acupuncture. *Am J Chin Med*. 2011;29(2):187-99. doi: 10.1142/S0192415X01000228.
51. Tekeoğlu İ, Kaleli S, Akdoğan M. Apiterapi ve arı zehiri akupunktur. *Ankara Akupunktur ve Tamamlayıcı Tıp Dergisi*. 2016;4(2):30-6.
52. Park JW, Jeon JH, Yoon J, Jung TY, Kwon KR, Cho CK, et al. Effects of sweet bee venom pharmacopuncture treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A case series. *Integr Cancer Ther*. 2012;11(2):166-71. doi: 10.1177/1534735411413265.
53. Yoon J, Jeon JH, Lee YW, Cho CK, Kwon KR, Shin JE, et al. Sweet bee venom pharmacopuncture for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Acupunct Meridian Stud*. 2012;5(4):156-65. doi: 10.1016/j.jams.2012.05.003.
54. Filipczak-Bryniarska I, Krzyzewski RM, Kucharz J, Michalowska-Kaczmarczyk A, Kleja J, Woron J, et al. High-dose 8% capsaicin patch in treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Single-center experience. *Med Oncol*. 2017;34(9):162. doi: 10.1007/s12032-017-1015-1.
55. Zaveri NT. Green tea and its polyphenolic catechins: medicinal uses in cancer and noncancer applications. *Life Sci*. 2006;78(18):2073-80. doi: 10.1016/j.lfs.2005.12.006.
56. Lee JS, Kim YT, Jeon EK, Won HS, Cho YS, Ko YH. Effect of green tea extracts on oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in rats. *BMC Complement Altern Med*. 2012;12:124. doi: 10.1186/1472-6882-12-124.