

Kemoterapi İlişkili Periferal Nöropati Yönetiminde Kullanılan Tamamlayıcı Tedavi Yaklaşımları: Literatür Derlemesi

Complementary Therapies Used in Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy Management: A Literature Review

 Nur İZGÜ^a

^aHacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Ankara, TÜRKİYE

ÖZET Kemoterapi ilişkili periferal nöropati (KİPN) sık görülen, bireylerin fonksiyonel durumlarını ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen bir tedavi komplikasyonudur. Tamamlayıcı tedaviler, farmakolojik tedavi seçeneklerinin sınırlı olması nedeniyle nöropati semptomlarını hafifletmek için hastalar tarafından sıklıkla tercih edilmektedir. Onkoloji alanında çalışan hemşirelerin, KİPN'nin erken tanınması ve hastaların fonksiyonel durumlarındaki değişimlere adapte olmalarını kolaylaştırmada önemli rolleri bulunmaktadır. Bu nedenle bu derlemede, KİPN yönetiminde kullanılan meditasyon, reiki, yoga, akupunktur, aromaterapi, masaj, refleksoloji, kriyoterapi ve fiziksel aktivite gibi tamamlayıcı tedavi yaklaşımları, kanıta dayalı araştırma örnekleriyle birlikte ele alınmış ve alanda çalışan hemşirelerin hastalar tarafından kullanılan ve etkisi araştırılan tamamlayıcı tedavilere ilişkin farkındalıklarını artırmak hedeflenmiştir. Bu literatür derlemesi kapsamında incelenen deneysel, yarı deneysel araştırmalar, olgu sunumları ve sistematik derlemeler ele alındığında; KİPN'yi önlemek ya da semptomlarını hafifletmek amacıyla etkisi incelenen tamamlayıcı tedaviler içerisinde zihin beden temelli uygulamalar, akupunktur, aromaterapi, masaj, refleksoloji, kriyoterapi ve fiziksel aktivitenin nöropati semptomlarının önlenmesi veya hafifletilmesinde etkili olabileceği bildirilmiştir. Ancak bu yaklaşımlarla ilgili mevcut klinik araştırma sayısının ve örneklem büyüklüklerinin sınırlı olması, uygulama süresi ve sıklığı açısından farklılıklar içermesi, araştırmaların birbiri ile ilişkili sonuçlar içermesi, uzun süreli etkilerinin bilinmemesi ve kanıta dayalı klinik rehberlerde yer almaması nedeniyle kanıtların yetersiz olduğu düşünülmektedir. KİPN yönetiminde, tamamlayıcı tedavi yaklaşımlarının etkisini inceleyen ve geniş örneklem büyüklüğü ile yürütülen klinik araştırmaların tamamlayıcı tedavilerin klinik kullanımını destekleyecek güçlü kanıtların oluşturulmasına katkı sağlayacağı öngörülmektedir.

ABSTRACT Chemotherapy-induced peripheral neuropathy is a common complication of chemotherapy that limits functional status and negatively affects the quality of life. Due to limited pharmacological treatment options, complementary therapies have been commonly used by the patients to relieve symptoms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Oncology nurses take an important role in early detection of chemotherapy-induced peripheral neuropathy and facilitating patients to adapt to functional limitations due to chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Therefore, in this review complementary therapies, used in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy, including reiki, yoga, meditation, acupuncture, aromatherapy, massage, reflexology, cryotherapy, and physical activity has been handled with evidence-based research examples, and it has been aimed to heighten awareness of the oncology nurses on this issue. Considering experimental, quasi-experimental research, case reports and systematic reviews examining within the scope of this literature review, mind-body based interventions, acupuncture, aromatherapy, massage, reflexology, cryotherapy, and physical activity have been reported as probably useful in prevention or alleviation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy symptoms. On the other hand, clinical evidence is poor due to the limited number of existing studies, small sample size, differences between duration and frequency of applications, uncertainties in long-term effects of complementary therapies, contradictory results among available reports, and lack of recommendations in clinical guidelines on the use of these approaches. It is anticipated that clinical studies with a large sample size will contribute to the development of robust evidence that will support the clinical use of complementary therapies in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy.

Anahtar Kelimeler: Kanser; kemoterapi ilişkili periferal nöropati; tamamlayıcı tedavi

Keywords: Cancer; Chemotherapy-induced peripheral neuropathy; complementary therapy

Kemoterapi ilişkili periferal nöropati (KİPN), nörotoksik kemoterapi ilaçlarının periferik sinir sisteminde hasara yol açması sonucu ortaya çıkan ve

taksan bileşikler, vinka alkaloidleri, antianjiyogenez ajanları, proteozom inhibitörleri ve platin bileşikler ile tedavi edilen bireylerde sıklıkla görülen bir tedavi

Correspondence: Nur İZGÜ

Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: akgnur@gmail.com



Peer review under responsibility of Journal of Traditional Medical Complementary Therapies.

Received: 17 Aug 2020 **Received in revised form:** 23 Sep 2020 **Accepted:** 24 Sep 2020 **Available online:** 29 Jan 2021

2630-6425 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

komplikasyonudur.¹⁻³ Nörotoksik kemoterapi ajanının, kümülatif dozu ve infüzyon süresinin KİPN görülme sıklığını artırdığı bilinmektedir. Diyabet, hipotiroidi, alkolizm, B₁₂ vitamini eksikliği, bağ dokusu hastalıkları ve daha önce nöropati öyküsünün bulunması gibi komorbid durumlar da KİPN için diğer risk faktörleri arasında yer almaktadır.⁴⁻⁶ KİPN insidansı, risk faktörlerine ve değerlendirme metoduna göre farklılık gösterse de görülme sıklığının %40 olabileceği tahmin edilmektedir.⁷

KİPN'yi ortaya çıkaran patolojik değişiklikler oksidatif stres ile ilişkilendirilmekte, oksidatif stresin nöronlarda mitokondriyal disfonksiyona, mikrotübüller hasara, apoptoza ve demiyelinizasyona neden olduğu düşünülmektedir.^{8,9} KİPN'nin sinir sisteminde neden olduğu bu patolojik değişiklikler duysal ve motor lifleri etkilemekte ve bunun sonucu olarak hastalar ekstremitelerde karıncalanma hissi, eldiven ya da çorap giymiş gibi rahatsızlık hissi, parestezi, dizestezi, ağrı ve motor güçsüzlük gibi belirtiler yaşayabilmektedirler.¹⁰⁻¹³ Hastalarda görülen KİPN semptomlarının şiddetli olması, tedavi planını olumsuz etkileyerek tedavi dozunun azaltılmasına ya da tedavinin erken dönemde sonlandırılmasına yol açabilmektedir. KİPN, tedavi sürecini olumsuz etkilemesinin yanı sıra bireylerin fonksiyonel yeteneklerini, duysal durumlarını ve iş yaşamlarını da etkileyebilmekte, yazı yazma, giyinme, bir cismi kavrama, araba kullanma ve yürümede zorluklara ve uyku sorunlarına yol açarak yaşam kalitesinde bozulmaya neden olabilmektedir.^{12,14,15}

KİPN'nin bireylerin yaşamı üzerinde oluşturduğu olumsuz etkiler göz önünde bulundurulduğunda, bu yan etkinin önlenmesi ve tedavi edilmesi önem taşımaktadır. Ancak KİPN yönetiminde yaygın olarak kabul gören standart bir yaklaşım bulunmamaktadır. KİPN semptomlarını hafifletmek amacıyla kullanılan mevcut farmakolojik tedavilerin sedasyon, hiponatremi, ağız kuruluğu, ortostatik hipotansiyon gibi yan etkileri olabilmektedir.^{6,7,16} Bu nedenle KİPN'yi önleyebilecek, etkin tedavi edebilecek yeni yaklaşımların etkisi araştırılmaktadır. Tamamlayıcı tedavilerin, periferik nöropati semptomlarını hafifletmek amacıyla hastalar tarafından sıklıkla tercih edildiği bilinmektedir.¹⁷ Buna ek olarak güncel literatürde zihin beden temelli tedaviler, akupunktur, aromate-

rapi, masaj, refleksoloji, ayak banyosu, kriyoterapi ve fiziksel aktivite gibi tamamlayıcı uygulamaların KİPN üzerindeki etkileri araştırılmaktadır.¹⁸⁻²⁴

Onkoloji alanında çalışan hemşireler, KİPN riskinin belirlenmesinde, hasta eğitiminde, semptomların erken tanılanmasında ve KİPN gelişen bireylerin fonksiyonel durumlarının iyileştirilmesinde önemli roller üstlenmektedirler. Onkoloji hemşirelerinin, KİPN yönetiminde hastalar tarafından kullanılan ve etkisi araştırılan tamamlayıcı tedavi yaklaşımları hakkında bilgi sahibi olmaları, bu açıdan önem taşımaktadır. Bu nedenle bu derlemede, KİPN yönetiminde etkisi araştırılan tamamlayıcı tedavi yaklaşımları kanıtı dayalı araştırma örnekleri ile ele alınmış ve alanda çalışan hemşirelerin bu uygulamalara ilişkin farkındalıklarını artırmak hedeflenmiştir. Derleme kapsamında incelenen araştırmaların tasarımı, örneklem özellikleri, uygulanan tamamlayıcı tedavi yaklaşımlarının türü ve KİPN semptomları üzerindeki etkileri **Tablo 1**'de özetlenmiştir.

ZİHİN-BEDEN TEMELLİ TEDAVİLER

Zihin-beden temelli tedavilerin stres azaltıcı ve rahatlatıcı etkileri olduğu ve ağrı inançlarını etkileyerek ağrı kontrolüne katkı sağladıkları bilinmektedir. Farklı hasta gruplarıyla yürütülen klinik araştırmalarda zihin-beden temelli yaklaşımlar arasında yer alan yoga ve meditasyonun kronik ağrı şiddetini azaltmada yararlı etkileri olduğu bildirilmiştir.²⁵⁻²⁷ Meditasyon, yoga ve gevşeme teknikleri kanser hastalarının da KİPN semptomlarını hafifletmek için kullandıkları tamamlayıcı tedavi yaklaşımları arasında yer almaktadır.²⁸ Ancak yoga, meditasyon ve gevşeme teknikleri gibi zihin-beden temelli tedavilerin KİPN yönetiminde etkisini araştıran araştırmaların sayısı sınırlıdır.^{18,29} Yapılan literatür taramasında, KİPN semptomlarının yönetiminde zihin beden temelli tedavilerin etkisini araştıran yalnızca 2 araştırmaya rastlanmıştır.^{18,29} 26 hastayla yürütülen klinik bir araştırmada, reiki, yoga, meditasyon ve eğitimin etkisi karşılaştırılmış ve 6 hafta boyunca haftada 1 defa, 1 saat sürecek şekilde hastalara reiki, yoga, meditasyon ya da eğitim uygulaması yapılmıştır. Araştırma sonucunda kontrol grubunda müdahale gruplarına göre KİPN semptomlarının şiddetinde artış olduğu, reiki, yoga ve meditasyon uygulanan

TABLO 1: Kemoterapi ilişkili periferel nöropati yönetimi tedavilerin etkisini inceleyen randomize kontrollü araştırma sonuçları.

| Yazar (Yıl) | Örneklem büyüklüğü | Araştırma tasarımı | Müdahale | Kontrol | Müdahalenin araştırılan etkisi | Kemoterapi rejimi | Kanser türü | Sonuç |
|--------------------|--------------------|--|--|--|--------------------------------|--|-----------------------|--|
| Clark ve ark. | n=36 | Dört gruplu randomize kontrollü araştırma | Reiki, yoga veya meditasyon | Biyoetik sosyol holistik eğitim | Tedavi edici | Belirtmemiş | Farklı kanser türleri | KIPN semptomları açısından müdahale ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık yok. Kontrol grubunda KIPN semptomlarında zamanla kötüleşme, müdahale gruplarında ise KIPN Semptomlarında zamanla iyileşme istatistiksel olarak anlamlı değil |
| Rostock ve ark. | n=60 | Dört gruplu randomize kontrollü araştırma | Elektroakupunktur hidroelektrik banyo B1-B6 vitamin kapsülleri | Plasebo kapsülü | Tedavi edici | Taksan, platin bileşikleri, vinka alkaloidleri | Farklı kanser türleri | Elektroakupunktur, hidroelektrik banyo ve B1-B6 vitamin kapsüllerinin plaseboya üstünlüğü yok |
| Lu ve ark. | n=40 | Randomize kontrollü araştırma | Akupunktur | Rutin bakım | Tedavi edici | Taksan bileşikleri (Paklitaksel/Doksataksel) | Meme kanseri | Akupunktur, duyuşal nöropati semptomlarını ve ağrıyı hafifletiyor |
| Coşkun ve ark. | n= 52 | Randomize kontrollü araştırma | Klasik masaj | Rutin bakım | Önleyici | Folink asit, 5-Fluorouracil, Oksaliplatin (FOLFOX-6) | Kolorektal kanser | Klasik masaj, nöropatik ağrıyı önüyor ve yaşam kalitesini iyileştiriyor |
| İzgu ve ark. | n=40 | Değerlendirici kör randomize kontrollü araştırma | Klasik masaj | Rutin bakım | Önleyici | Ajivuan paklitaksel | Meme kanseri | Klasik masaj periferel nöropatik ağrıyı önüyor ve KIPN ilişkili yaşam kalitesi üzerinde olumlu etki sağlıyor |
| İzgu ve ark. | n=46 | Açık etiketli randomize kontrollü araştırma | Aromaterapi masajı | Rutin bakım | Önleyici | FOLFOX -6 | Kolorektal kanser | Aromaterapi masajı, KIPN ilişkili nöropatik ağrıyı önüyor ve ağrılı paratesinin şiddetini azaltıyor |
| Kurt ve Can | n=96 | Pilot randomize kontrollü klinik araştırma | Refleksoloji | Rutin bakım | Tedavi edici | Taksan ve platin bileşikleri Oksaliplatin | Farklı kanser türleri | Refleksoloji, KIPN'nin duyuşal semptomlarında hafifletici etki sağlıyor. Refleksolojinin KIPN şiddeti ve 5-fluoruracil insidansını azaltıcı etkisi yok |
| Hanai ve ark. | n=40 | Prospektif özkontrollü klinik araştırma | Kriyoterapi | Kriyoterapi uygulanmayan ekstremiteler | Önleyici | Paklitaksel | Meme kanseri | KIPN'nin objektif ve subjektif semptomları kriyoterapi uygulanan ekstremitelerde uygulanmayan ekstremitelere göre daha az görülüyor |
| Shigematsu ve ark. | n=44 | Randomize kontrollü faz II klinik araştırma | Kriyoterapi | Yapılan müdahale belirtilmemiş | Önleyici | Paklitaksel | Meme kanseri | Kriyoterapi, motor nöropati, s grade 2 duyuşal nöropati görüme sıklığını azaltıyor ve KIPN ilişkili yaşam kalitesini olumlu etkiliyor |
| Ruddy ve ark. | n=46 | Randomize kontrollü klinik araştırma | Kriyoterapi | Rutin bakım | Önleyici | Paklitaksel | Meme kanseri | Duyuşal KIPN skorları açısından kriyoterapinin kontrol grubuna üstünlüğü yok |
| Kanbayashi ve ark. | n=43 | Randomize kontrollü klinik araştırma | Kriyoterapi | Kompresyon tedavisi | Önleyici | Paklitaksel | Meme kanseri | Kriyoterapinin kompresyon tedavisine üstünlüğü yok |
| Sundar ve ark. | n=20 | Randomize kontrollü klinik araştırma | Kriyoterapi | Kriyoterapi uygulanmayan ekstremiteler | Önleyici | Paklitaksel | Meme kanseri | Kriyoterapi uygulanan ekstremitelerde motor sinir amplitudları diğer ekstremitelere göre anlamlı düzeyde daha iyi korunuyor. Kriyoterapi sinir ileti hızlarında anlamlı bir etki sağlamıyor |

TABLO 1: Kemoterapi ilişkili periferik nöropati yönetiminde tamamlayıcı tedavilerin etkisini inceleyen randomize kontrollü araştırma sonuçları (devamı).

| Örneklem büyüklüğü | Araştırma tasarımı | Müdahale | Kontrol | Müdahalenin araştırılan etkisi | Kemoterapi Y rejimi | Kanser türü | Sonuç |
|--------------------------|--------------------------------------|---|--|--------------------------------|---|------------------------------|---|
| Kleekner ve ark. n=355 | Randomize kontrollü klinik araştırma | Progresif yürüme ve direnç egzersizi programı | Rutin bakım | Önleyici | Taksan-platin bileşikleri Vinka alkaloidleri | Farklı kanser türleri | Fiziksel egzersiz, elyaylarda yarma, yürüme, uyuma ve karıncalanma hislerini azaltıyor |
| Kanzawa-Lee ve ark. n=29 | Randomize kontrollü klinik araştırma | Fiziksel aktivite (Tempolu yürüyüş) | Fiziksel aktiviteye yönelik eğitim | Tedavi edici | Oksaliplatin | Gastromesinal kanser | Fiziksel aktivite süresi arttıkça KİPN semptomları azalıyor |
| Zimmer ve ark. n=30 | Randomize kontrollü klinik araştırma | Dayanıklılık, direnç ve denge egzersizlerini içeren egzersiz programı | Fiziksel aktiviteye yönelik yazılı bilgilendirme | Tedavi edici | Oksaliplatin | Metastatik kolorektal kanser | KİPN semptomları egzersiz grubunda zaman içerisinde stabil kalırken, kontrol grubunda kötüleşiyor. Egzersiz grubunda denge ve güç parametreleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde iyileşiyor |

gruplar arasında ise semptom şiddeti açısından bir farklılık olmadığı bildirilmiştir.¹⁸ Yoganın ve meditasyonun kombine edildiği diğer bir güncel bir çalışmada, KİPN'si olan 10 hastaya 8 hafta boyunca haftada 2 defa 1,5 saat sürecek şekilde yoga ve meditasyon uygulaması yapılmış ve uygulama sonrasında hastaların yaşam kalitesinde iyileşme ve nöropatiye bağlı düşme riskinde azalma olduğu bildirilmiştir.²⁹ Yoga ve meditasyonun KİPN yönetiminde etkisini değerlendiren araştırmalarda örneklem sayısının düşük olması ve bu alanda randomize kontrollü klinik araştırmaların olmayışı yoga ve meditasyonun klinik yararı ile ilgili daha güçlü kanıtlara gereksinim olduğunu göstermektedir.

AKUPUNKTUR

Geleneksel Çin tıbbında yaygın olarak kullanılan akupunktur, akupunktur noktalarına yerleştirilen özel iğneler yardımıyla uygulanmakta ve yerleştirilen iğnelerin manipüle edilmesiyle ciltte farklı noktalar uyarılmaktadır.¹⁹ Akupunktur iğnesinin akupunktur noktalarına batırılmasıyla nosiseptörlerin uyarıldığı ve bu uyarının ağrı yolları aracılığı ile medulla spinalise ve oradan da kortekse taşındığı bildirilmekte, ağrı impulsunun medulla spinalisten kortekse geçmesi sırasında mezensefalonda bulunan nöronların uyarılmasıyla da analjezik sistemin harekete geçtiği öne sürülmektedir.³⁰ Literatürde, akupunkturun KİPN'nin önlenmesi ve tedavi edilmesinde yararlı etkileri olduğu bildirilmiştir.³¹⁻³³ Ancak akupunkturun KİPN'de etkisi olmadığını bildiren araştırma sonuçları da bulunmaktadır.³⁴

Akupunkturun borteomib ilişkili periferik nöropati üzerindeki etkisini değerlendiren bir olgu sunumunda; 6 akupunktur seansı sonrasında hastanın nöropatik ağrı skorunda azalma, kullandığı analjezik ilaçların dozunda azalma, yürüme ve ayakta durmayla ilgili güçlükte azalma olduğu rapor edilmiş, 14 akupunktur seansı sonrasında ise analjezik kullanma ihtiyacının tamamen ortadan kalktığı ve tekrar araba kullanmaya başlayabildiği bildirilmiştir. Akupunktur seansları tamamlandıktan sonra hasta 1 yıl boyunca izlenmiş ve semptomlarında tekrarlama olmamıştır.³¹ Retrospektif klinik bir araştırmada ise KİPN'si olan 18 hastaya 6 hafta boyunca haftada 1 defa akupunktur uygulanmış ve hastaların %82'si semptomlarında iyileşme tariflemiştir.³³ Borteomibe bağlı \geq evre 2 periferik nöropati gelişmiş bireylerde 10 hafta boyunca toplam 10 defa uygulanan akupunkturun etkisinin değerlendirdiği başka bir çalışmada ise uygulamanın ağrı şiddetini azalttığı ve fonksiyonel durumda iyileşme sağladığı bildirilmiş, ancak sinir ileti çalışmalarında anlamlı bir farklılık sağlanamadığı rapor edilmiştir.³² Faz II klinik bir araştırmada ise haftalık olarak uygulanan akupunkturun paklitaksel alan ve evre 2 nöropati gelişmiş hastalarda evre 3 nöropati görülme sıklığını azalttığı bulunmuştur.³⁵ Rostock ve ark.nın elektroakupunktur, hidroelektrik banyo, vitamin B₁/B₆ kapsülü ve plasebonun etkisini karşılaştırdıkları randomize kontrollü klinik bir araştırmada ise elektroakupunkturun diğer uygulamalara üstünlüğü

gösterilememiştir.³⁴ Adjuvan, kemoterapi sırasında evre I ve üzeri periferik nöropati gelişmiş erken evre meme kanserli hastalara, kemoterapi rejimi tamamlandıktan hemen sonra başlayacak şekilde 8 hafta boyunca toplam 18 seans akupunkturun etkisinin değerlendirildiği randomize kontrollü güncel bir klinik araştırmada, akupunktur seansları tamamlandıktan sonra hastaların duyuşal nöropati skorları, ağrı şiddeti ve yaşam kalitesinde anlamlı iyileşmeler olduğu bildirilmiştir.³⁶ Klinik araştırmalar, akupunkturun KİPN semptomlarını hafifletmede ve fonksiyonel durumu iyileştirmede etki sağladığını destekler nitelikte olsa da sistematik derleme ve metaanalizlerde mevcut klinik araştırmaların yöntemsel sınırlılıklarının olduğu ve bu nedenle kanıt düzeyi yüksek klinik araştırmalara gereksinim duyulduğu bildirilmiştir.^{19,37,38} Amerikan Klinik Onkoloji Birliği rehberinde de akupunktura yönelik kanıtların yetersiz olduğu rapor edilmiştir.⁷

AROMATERAPİ

Aromaterapi; bitkilerin yaprak, çiçek, kök, meyve, gövde ve reçinelerinden elde edilen esansiyel yağların tedavi edici amaçlarla kullanıldığı tamamlayıcı ve destekleyici bir uygulamadır.^{39,40} Literatürde, farklı nedenlerle gelişmiş nöropati semptomlarının kontrolünde aromaterapinin etkisi araştırılmış ve topikal yolla uygulanan aromaterapinin nöropati semptomlarının hafifletilmesinde katkı sağladığı bildirilmiştir.⁴¹⁻⁴³ Klinik araştırmalarda periferik nöropati semptomlarının hafifletilmesinde kullanılan esansiyel yağlar; nane, papatya, biberiye, ıtır çiçeği, karabiber, lavanta ve okaliptüs yağlarını içermektedir.⁴¹⁻⁴⁶ KİPN semptomlarının kontrolünde aromaterapinin kullanıldığı araştırmalar ise sınırlı sayıdadır.^{24,44-46} Ratlarda yapılan klinik öncesi araştırma sonuçları, papatya ekstraktının invaziv uygulamasının, sisplatin ve vinkristine bağlı gelişen nöropatik ağrıya analjezik etki sağladığı yönündedir.^{46,47} Bortezomibe bağlı evre 4 ağırlı periferik nöropatisi olan bir hastaya, 2 hafta boyunca günde 2 kez uygulanan ve %0,5 mentol içeren topikal kremin etkisinin rapor edildiği bir olgu sunumunda ise uygulama sonunda nöropatik ağrı şiddetinin ve uyku sorunlarının azaldığı bildirilmiştir.⁴⁴ Oksaliplatin tedavisi uygulanan kolorektal kanserli bireylerde nane, biberiye ve papatya esansiyel yağlarının 1:1:1 oranında karıştırılmasıyla elde

edilen %1,5'lik esansiyel yağ karışımı ile 6 hafta boyunca haftada 3 kez uygulanan aromaterapi masajının etkisinin araştırıldığı randomize kontrollü klinik bir araştırmada ise uygulamanın oksaliplatin'e bağlı gelişen periferik nöropatik ağrı sıklığını ve şiddetini azalttığı bildirilmiştir.²⁴ Aromaterapinin KİPN üzerindeki etkisini değerlendiren araştırmaların sınırlı olması, bu alanda kanıt düzeyi yüksek araştırmalara gereksinim olduğunu düşündürmektedir.

MASAJ

Masaj, kanser ilişkili ağrıya etkisi olduğu bilinen tamamlayıcı bir tedavi yaklaşımı olmasının yanı sıra rahatlatıcı ve stres azaltıcı etkileri nedeniyle de kanser tedavisine bağlı gelişen yan etkilerin hafifletilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır.⁴⁸ Literatürde klasik masaj tekniklerinin vazomotor sinirleri uyararak kan dolaşımı ve lenfatik dolaşımı uyardığı ve bölgesel kanlanmayı artırdığı bildirilmiştir. Masajın, kan dolaşımını uyarıcı etkisinin periferik sinirlerde besin ve oksijen desteğini artırdığı ve hasara uğramış sinirlerde biriken nörotoksik bileşiklerin bölgeden uzaklaştırılmasını sağladığı rapor edilmiştir.⁴⁹ Dosataksel ve sisplatin tedavisine bağlı evre 2 nöropati gelişen bir hastaya 6 hafta boyunca haftada 3 kez klasik masajın uygulandığı bir olgu sunumunda, tedavi sonunda hastanın nöropati şiddeti evre 1'e gerilemiş, uyuşma karıncalanma semptomlarında ve ağrı şiddetinde azalma sağlanmıştır.⁴⁹ Oksaliplatin tedavisi alan kolorektal kanser hastalarında, masajın periferik nöropati ve yaşam kalitesi üzerine etkisini belirlemek amacıyla yapılan bir diğer araştırmada ise müdahale grubunda nöropatik ağrı görülme sıklığı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur.⁵⁰ Adjuvan paklitaksel uygulanan meme kanserli hastalarda, klasik masajın periferik nöropatiyi önlemedeki etkisinin araştırıldığı güncel bir klinik araştırmada, hastalara ilk paklitaksel küründen itibaren 12 kür boyunca haftada 1 defa klasik masaj teknikleri ile el ve ayak masajı uygulanmıştır. Araştırmada, 12 hafta boyunca toplam 12 seans uygulanan el ve ayak masajının nöropatik ağrı gelişimini önlediği, KİPN ilişkili yaşam kalitesini iyileştirdiği ve sinir ileti çalışmalarında da yararlı etkiler sağladığı bildirilmiştir.⁵¹ Klasik masajın KİPN yönetiminde kullanıldığı klinik araştırmalar bütüncül olarak değerlendirildiğinde, masajın nöropati semptomlarının hafifletilme-

sinde kullanılabilmesi önerilse de araştırmaların sınırlı sayıda olması, yöntemsel farklılıklar içermesi ve mevcut rehber önerilerinde yer almıyor olması masajın klinik kullanımını destekleyecek ileri klinik araştırmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

REFLEKSOLOJİ

Refleksoloji; ayak ve elde bulunan belirli noktaların ovma, sıvazlama ve sıkma gibi özel tekniklerle uyarıldığı ve bu uyarılar sonucu ortaya çıkan elektrokimyasal mesajların sinir sistemi aracılığı ile ilgili organ/sistemi uyardığını savunan tamamlayıcı bir uygulamadır.⁵² Refleksolojinin, hasar görmüş sinir liflerini aktive ederek ve kan ve lenf dolaşımını uyararak KİPN semptomlarını hafifletmede etkili olabileceği önerilmiştir.²² Literatür taramasında, KİPN yönetiminde refleksolojinin etkisini araştıran 3 yaya rastlanmıştır.^{22,53,54}

Yarı deneysel tasarıma sahip klinik bir araştırmada ayaklara uygulanan refleksoloji masajının oksalipatine bağlı gelişen periferik nöropati semptomlarını hafiflettiği bildirilmiştir.⁵³ Refleksolojinin, akupunkturla birlikte kullanımını değerlendiren retrospektif klinik bir araştırmada ise akupunktur (20 dk) ve refleksolojinin (30-40 dk) haftada 1 ya da 2 defa kombine kullanımının meme kanseri hastalarında KİPN semptomlarında iyileşme sağladığı rapor edilmiştir.⁵⁴ Randomize kontrollü tasarıma sahip güncel bir klinik araştırmada ise evre 2 ya da evre 3 KİPN gelişmiş hastalara 6 hafta boyunca günde 2 defa refleksoloji masajı uygulamasının motor ve otonomik fonksiyonlar üzerinde anlamlı etki sağlamadığı, ancak duyuşal semptomları hafifletmede etkili olduğu bildirilmiştir.²² KİPN yönetiminde refleksolojinin kullanıldığı araştırma sayısının sınırlı olması ve klinik rehberlerde kullanımına ilişkin bir önerinin bulunmaması, uygulamanın pratikte kullanımını destekleyecek kanıtların yetersiz olduğunu düşündürmektedir.

AYAK BANYOSU

Ilık su banyosunun, lokal sıcaklık artışıyla damarlarda vazodilatasyona neden olduğu ve bölgesel kan akımını artırdığı bildirilmiştir.^{23,55} Deneysel klinik bir araştırmada her gün 20 dk sürecek şekilde 41°C'lik su ile yapılan ayak banyosunun kemoterapi alan has-

talarda yorgunluk ve uykusuzluk semptomlarını hafiflettiği bildirilmiştir.⁵⁵ Literatür incelendiğinde, ayak banyosunun KİPN üzerindeki etkisini değerlendiren yalnızca bir çalışmaya rastlanmıştır. Yarı deneysel tasarımla yürütölen klinik araştırmada, 40°C suda 30 dk sürecek şekilde gün aşırı 8 defa uygulanan ayak banyosunun uygulama bölgesinde sıcaklık artışına neden olduğu, yaşam kalitesini artırdığı ve nöropati semptomlarını hafiflettiği bildirilmiştir.²³ Ayak banyosunun klinik kullanımını destekleyecek kanıtların yetersiz olması ayak banyosunun etkisine ilişkin daha fazla araştırmaya gereksinim olduğunu göstermektedir.

KRİYOTERAPİ

Kriyoterapi, bölgesel hipotermi oluşturarak kan akımını yavaşlatmayı ve bu yolla kemoterapi ajanlarının toksik etki oluşturma potansiyelini azaltmayı hedefleyen tamamlayıcı ve destekleyici bir uygulamadır.⁵⁶ Kriyoterapide, soğutulan bölgelerde hücre metabolizmasının yavaşladığı bilinmekte ve bu durumun kemoterapi ajanının hücre içine alınmasını engelleyerek olası hücre hasarını önleyeceği düşünülmektedir.⁵⁷ Hastalarla yürütölen klinik araştırmalar, paklitaksel ve dosataksel infüzyonu sırasında soğutucu eldiven ve çorap kullanımının KİPN görölme sıklığını ve ağrıyı azalttığını, ancak sinir iletim hızlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim sağlamadığını göstermiştir.^{21,58-60} Kriyoterapinin periferik nöropatiyi önleme konusunda etkili olmadığını belirten araştırma sonuçları da bulunmaktadır. Randomize kontrollü klinik bir araştırmada, paklitaksel infüzyonundan 15 dk önce başlayacak ve infüzyondan sonra 15 dk devam edecek şekilde 12 hafta boyunca kriyoterapi uygulanmış ve bu uygulama standart bakımla karşılaştırılmıştır. Araştırma sonucunda, müdahale ve kontrol grupları arasında nöropati skorları açısından anlamlı bir farklılık bulunmadığı bildirilmiştir.⁶¹ Soğutucu eldivenle uygulanan kriyoterapi ve cerrahi eldivenle uygulanan kompresyon tedavisinin karşılaştırıldığı güncel bir klinik araştırmada, kriyoterapi grubundaki hastalara her infüzyon başlangıcından itibaren 60 dk boyunca kriyoterapi uygulanmış, kompresyon grubundaki hastalara da normal el boyutundan küçük 2 adet cerrahi eldiven üst üste giydirilmiş ve bu uygulama da 90 dk

sürmüştür. Araştırma sonucunda kriyoterapi grubu ile kompresyon uygulanan grup arasında nöropati gelişimi açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.⁶² Literatürde, soğutucu eldiven ve çorap kullanımı için tolere edilebilecek optimum sıcaklık 22°C olarak önerilmiş, uygulamaya bağlı olarak el ve ayakta geçici bir üşüme hissi, ağrı, uyuşma ve kızarıklık olabileceği bildirilmiştir.^{21,57} Klinik araştırmalar kriyoterapinin KİPN'yi önlemede etkili olabileceğini işaret etmektedir.^{21,58,59,63} Ancak uygulamanın tedavinin etkileri ve sağkalım süresi üzerindeki etkilerinin bilinmemesi, mevcut araştırmalardaki örneklem büyüklüklerinin sınırlı olması gibi nedenlerle kriyoterapinin klinik kullanımını destekleyecek daha fazla sayıda araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

FİZİKSEL AKTİVİTE

Nörotoksik kemoterapi ajanlarının neden olduğu mitokondriyal hasar ve vasküler disfonksiyon kas gücünde azalmaya neden olabilir. Fiziksel aktivite mitokondriye olan kan akımını, oksijen ve glikoz girişini hızlandırarak periferel sinirlere olan kan akımını artırabilir ve bu durum nöropati semptomlarını hafifletebilir.⁶⁴ Farklı nedenlerle nöropati gelişmiş hastalarla yürütülen klinik araştırmalar fiziksel egzersizin semptom yönetimine katkı sağlayan, yan etki potansiyeli düşük ve güvenli bir uygulama olduğunu göstermiştir.⁶⁵⁻⁶⁷ KİPN gelişen hastalarla yapılan araştırmalar da bu görüşü destekler niteliktedir.^{64,68} Kanserden sağ kalan bireylerle yürütülen tanımlayıcı bir çalışmada, KİPN semptomlarının fiziksel aktiviteden bağımsız olarak ortaya çıktığı, ancak fiziksel açıdan aktif bireylerin semptom yoğunluklarının daha az ve yaşam kalitelerinin daha iyi olduğu bildirilmiştir.⁶⁹ Oksaliplatine bağlı KİPN gelişmiş hastalara 2 haftada 1, 60 dk sürecek şekilde uygulanan güç, denge ve esneme egzersizlerini içeren egzersiz programının uygulanabilirliğinin araştırıldığı pilot bir çalışmada, hastalar egzersizin tolere edilebilir olduğunu bildirmişlerdir. Aynı araştırmada egzersiz uygulanan hastaların kas gücü, denge ve nöropati skorlarında iyileşme olduğu gözlenmiştir.⁶⁴ Yirmi beş hasta ile yürütülen yarı deneysel pilot bir çalışmada, 3 hafta boyunca alt ekstremitelere 15 seans uygulanan kapalı kinetik zincir egzersizlerinin KİPN semptomlarında ve denge kontrolünde iyileşme sağladığı bildirilmiştir.

⁶⁸ Düşük orta yoğunluklu aerobik egzersiz programının öğretildiği ve hastalardan bu egzersizi evlerinde yapmalarının istendiği diğer bir klinik araştırmada, egzersiz programını tamamlayan hastalar nöropati semptomlarının hafiflediğini rapor etmişlerdir.⁷⁰ Çok merkezli randomize kontrollü klinik bir araştırmada ise hastaların 6 hafta boyunca her gün evde uyguladıkları orta yoğunlukta yürüme ve direnç egzersizlerini içeren spesifik bir egzersiz programının etkinliği araştırılmıştır. Araştırma sonucunda uygulamanın nöropatiye bağlı üşüme, yanma, karıncalanma ve uyuşma hissini anlamlı düzeyde azalttığı bildirilmiştir.²⁰ Oksaliplatin tedavisi uygulanan hastalarda, 8 hafta boyunca tempolu yürüyüşü içeren egzersiz programının etkisinin değerlendirildiği randomize kontrollü bir araştırmada, haftada en az 225 dk fiziksel egzersiz yapmanın, KİPN'nin duyuşsal semptomlarını anlamlı düzeyde azalttığı bildirilmiştir.⁷¹ Metastatik kolorektal kanser hastalarında haftada 2 defa 60 dk sürecek şekilde 8 hafta boyunca eğitmen gözetiminde uygulanan dayanıklılık, denge ve direnç egzersizlerini içeren egzersiz programının etkisinin incelendiği bir diğer klinik araştırmada, egzersiz uygulanan grupta KİPN semptomlarının stabil kaldığı, ancak kontrol grubunda ise nöropati semptomlarının kötüleştiği bildirilmiştir.⁷² Sistematik bir derlemede de farklı egzersiz protokollerinin KİPN semptomlarında iyileşme sağladığı, denge kontrolünü ve yaşam kalitesini iyileştirdiği bildirilmiş ve egzersizin KİPN yönetiminde uygulanabilir nonfarmakolojik bir yaklaşım olduğu önerilmiştir.⁷³ Ancak klinik rehberlerde uygulanacak egzersizin türü, sıklığı ve süresi ile ilgili standart bir öneri bulunmamaktadır.^{7,74}

SONUÇ

KİPN yönetiminde etkisi araştırılan reiki, yoga, meditasyon akupunktur, aromaterapi, masaj, refleksoloji, ayak banyosu, kriyoterapi ve fiziksel aktivite gibi tamamlayıcı tedavilere yönelik yayınların ele alındığı bu literatür derlemesinde, zihin-beden temelli tedavilerin, refleksoloji, ayak banyosu, masaj ve aromaterapinin etkinliğini araştıran çalışmaların sınırlı sayıda olduğu; akupunktur, fiziksel aktivite ve masajın KİPN'nin önlenmesi ve semptomlarının hafifletilmesinde, kriyoterapi uygulamasının ise paklitaksel

ilişkili nöropati yönetiminde etkili olabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Ancak bu literatür derlemesi kapsamında incelenen deneysel ve yarı deneysel müdahale araştırmaları bütüncül olarak değerlendirildiğinde, tamamlayıcı tedavilerle ilgili klinik araştırma sayısının az olması, mevcut araştırmalarda örneklem sayısının azlığı uygulanan kemoterapi protokollerinin ve kanser türlerinin, tamamlayıcı tedavilerin uygulama süresi ve sıklıklarının farklılık göstermesi gibi kanıt gücünü azaltan metodolojik sınırlılıkların bulunması, araştırmaların birbiri ile ilişkili sonuçlar içermesi, tamamlayıcı tedavilerin uzun süreli etkilerinin bilinmemesi ve kanıta dayalı klinik rehberlerde bu tedavilerin kullanımına ilişkin önerilerin yer almaması nedeniyle kanıtların yetersiz olduğu düşünülmektedir. KİPN yönetiminde tamamlayıcı tedavi yaklaşımlarının etkisini inceleyen ve geniş örneklem büyüklüğü ile yürütülen randomize kontrollü klinik araştırmaların tamamlayıcı tedavilerin klinik kullanımını destekleyecek güçlü kanıtların oluşturulmasında katkı sağlayacağı öngörülmektedir. Bununla birlikte onkoloji alanında çalışan hemşirelerin, KİPN yönetiminde hastalar tarafından kullanılan ve etkisi araştırılan tamamlayıcı tedavi

yaklaşımları hakkında bilgi sahibi olması ve güncel literatürü takip etmesi, literatür boşluklarının belirlenmesi ve hastaların KİPN'nin öz yönetiminde kullanabilecekleri ya da profesyonel destek alarak uygulayabilecekleri kanıt temelli tamamlayıcı tedaviler konusunda bilgilendirilmesi açısından önem taşımaktadır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma tamamen yazarın kendi eseri olup başka hiçbir yazar katkısı alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Gutiérrez-Gutiérrez G, Sereno M, Miralles A, Casado-Sáenz E, Gutiérrez-Rivas E. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: clinical features, diagnosis, prevention and treatment strategies. *Clin Transl Oncol*. 2010;12(2):81-91. [PubMed]
- Kannarkat G, Lasher EE, Schiff D. Neurologic complications of chemotherapy agents. *Curr Opin Neurol*. 2007;20(6):719-25. [PubMed]
- Windebank AJ, Grisold W. Chemotherapy-induced neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2008;13(1):27-46. [PubMed]
- Argyriou AA, Polychronopoulos P, Iconomou G, Koutras A, Makatsoris T, Gerolymos MK, et al. Incidence and characteristics of peripheral neuropathy during oxaliplatin-based chemotherapy for metastatic colon cancer. *Acta Oncol*. 2007;46(8):1131-7. [PubMed]
- Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, MacLeod MR, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2014;155(12):2461-70. [PubMed]
- Pachman DR, Barton DL, Watson JC, Loprinzi CL. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90(3):377-87. [PubMed]
- Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, Lavoie Smith EM, Bleeker J, Cavaletti G, et al; American Society of Clinical Oncology. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2014;32(18):1941-67. [PubMed]
- Areti A, Yerra VG, Naidu V, Kumar A. Oxidative stress and nerve damage: role in chemotherapy induced peripheral neuropathy. *Redox Biol*. 2014;2:289-95. [PubMed] [PMC]
- Starobova H, Vetter I. Pathophysiology of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Front Mol Neurosci*. 2017;10:174. [PubMed] [PMC]
- Toftagen C, Visovsky CM, Hopgood R. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an algorithm to guide nursing management. *Clin J Oncol Nurs*. 2013;17(2):138-44. [PubMed] [PMC]
- Visovsky C. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: nursing perspectives. *Cancer Investigation*. 2003;21(3):439-51. [Link]
- Bakitas MA. Background noise: the experience of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Nurs Res*. 2007;56(5):323-31. [PubMed]
- Wickham R. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a review and implications for oncology nursing practice. *Clin J Oncol Nurs*. 2007;11(3):361-76. [PubMed]
- Toftagen C, Donovan KA, Morgan MA, Shibata D, Yeh Y. Oxaliplatin-induced peripheral neuropathy's effects on health-related quality of life of colorectal cancer survivors. *Support Care Cancer*. 2013;21(12):3307-13. [PubMed] [PMC]

15. 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. [[PubMed](#)]
16. Wolf S, Barton D, Kottschade L, Grothey A, Loprinzi C. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment strategies. *Eur J Cancer*. 2008;44(11):1507-15. [[PubMed](#)]
17. Brunelli B, Gorson KC. The use of complementary and alternative medicines by patients with peripheral neuropathy. *J Neurol Sci*. 2004;218(1-2):59-66. [[PubMed](#)]
18. Clark PG, Cortese-Jimenez G, Cohen E. Effects of Reiki, yoga, or meditation on the physical and psychological symptoms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a randomized pilot study. *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*. 2012;17(3):161-71. [[Link](#)]
19. 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. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
20. Kleckner IR, Kamen C, Gewandter JS, Mohile NA, Heckler CE, Culaikova 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. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
21. Hanai A, Ishiguro H, Sozu T, Tsuda M, Yano I, Nakagawa T, et al. Effects of Cryotherapy on Objective and Subjective Symptoms of Paclitaxel-Induced Neuropathy: Prospective Self-Controlled Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(2):141-8. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
22. Kurt S, Can G. Reflexology in the management of chemotherapy induced peripheral neuropathy: A pilot randomized controlled trial. *Eur J Oncol Nurs*. 2018;32:12-19. [[PubMed](#)]
23. Park R, Park C. Comparison of Foot Bathing and Foot Massage in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Cancer Nurs*. 2015;38(3):239-47. [[PubMed](#)]
24. Izgu N, Ozdemir L, Bugdayci Basal F. Effect of Aromatherapy Massage on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathic Pain and Fatigue in Patients Receiving Oxaliplatin: An Open Label Quasi-Randomized Controlled Pilot Study. *Cancer Nurs*. 2019;42(2):139-147. [[PubMed](#)]
25. Tavee J, Rensel M, Planchon SM, Butler RS, Stone L. Effects of meditation on pain and quality of life in multiple sclerosis and peripheral neuropathy: a pilot study. *Int J MS Care*. 2011;13(4):163-8. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
26. Ledesma D, Kumano H. Mindfulness-based stress reduction and cancer: a meta-analysis. *Psychooncology*. 2009;18(6):571-9. [[PubMed](#)]
27. Hussain N, Said ASA. Mindfulness-Based Meditation Versus Progressive Relaxation Meditation: Impact on Chronic Pain in Older Female Patients With Diabetic Neuropathy. *J Evid Based Integr Med*. 2019;24:2515690X19876599. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
28. Speck RM, DeMichele A, Farrar JT, Hennessy S, Mao JJ, Stineman MG, et al. Scope of symptoms and self-management strategies for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in breast cancer patients. *Support Care Cancer*. 2012;20(10):2433-9. [[PubMed](#)]
29. Galantino ML, Tiger R, Brooks J, Jang S, Wilson K. Impact of Somatic Yoga and Meditation on Fall Risk, Function, and Quality of Life for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Syndrome in Cancer Survivors. *Integr Cancer Ther*. 2019;18:1534735419850627. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
30. Kalyon TA. [Acupuncture and pain]. *Türkiye Klinikleri Dahiliye Tıp Bilimleri Dergisi*. 2005;1(10):60-4. [[Link](#)]
31. Bao T, Zhang R, Badros A, Lao L. Acupuncture treatment for bortezomib-induced peripheral neuropathy: a case report. *Pain Res Treat*. 2011;2011:920807. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
32. 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. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
33. Donald GK, Tobin I, Stringer J. Evaluation of acupuncture in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Acupunct Med*. 2011;29(3):230-3. [[PubMed](#)]
34. Rostock M, Jaroslowski K, Guethlin C, Ludtke R, Schröder S, Bartsch HH, et al. 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. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
35. Bao T, Seidman AD, Piulson L, Vertosick E, Chen X, Vickers AJ, et al. A phase IIA trial of acupuncture to reduce chemotherapy-induced peripheral neuropathy severity during neoadjuvant or adjuvant weekly paclitaxel chemotherapy in breast cancer patients. *Eur J Cancer*. 2018;101:12-19. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
36. Lu W, Giobbie-Hurder A, Freedman RA, Shin IH, Lin NU, Partridge AH, et al. Acupuncture for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Breast Cancer Survivors: A Randomized Controlled Pilot Trial. *Oncologist*. 2020;25(4):310-8. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
37. Li K, Giustini D, Seely D. A systematic review of acupuncture for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Curr Oncol*. 2019;26(2):e147-e154. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
38. Chien TJ, Liu CY, Fang CJ, Kuo CY. The Efficacy of Acupuncture in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Integr Cancer Ther*. 2019;18:1534735419886662. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
39. Chien TJ, Liu CY, Fang CJ, Kuo CY. The Efficacy of Acupuncture in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Integr Cancer Ther*. 2019;18:1534735419886662. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
40. Halcon LL, Levitan AA. Aromatherapy. Herring MA, Roberts MM, eds. *Complementary and Alternative Medicine Fast Facts for Medical Practice United States of America*: Blackwell Publishing; 2002.
41. Motilal S, Maharaj RG. Nutmeg extracts for painful diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, controlled study. *J Altern Complement Med*. 2013;19(4):347-52. [[PubMed](#)]
42. Davies SJ, Harding LM, Baranowski AP. A novel treatment of postherpetic neuralgia using peppermint oil. *Clin J Pain*. 2002;18(3):200-2. [[PubMed](#)]
43. Gok Metin Z, Arikan Donmez A, Izgu N, Ozdemir L, Arslan IE. Aromatherapy Massage for Neuropathic Pain and Quality of Life in Diabetic Patients. *J Nurs Scholarsh*. 2017;49(4):379-88. [[PubMed](#)]
44. Colvin LA, Johnson PR, Mitchell R, Fleetwood-Walker SM, Fallon M. From bench to bedside: a case of rapid reversal of bortezomib-induced neuropathic pain by the TRPM8 activator, menthol. *J Clin Oncol*. 2008;26(27):4519-20. [[PubMed](#)]
45. Ghasemzadeh MR, Amin B, Mehri S, Mirnajafi-Zadeh SJ, Hosseinzadeh H. Effect of alcoholic extract of aerial parts of *Rosmarinus officinalis* L. on pain, inflammation and apoptosis induced by chronic constriction injury (CCI) model of neuropathic pain in rats. *J Ethnopharmacol*. 2016;194:117-30. [[PubMed](#)]
46. Abad ANA, Nouri MK, Gharjanie A, Tavakoli F. Effect of *Matricaria chamomilla* hydroalcoholic extract on cisplatin-induced neuropathy in mice. *Chinese Journal of Natural Medicines*. 2011;9(2):126-31. [[Link](#)]
47. Nouri MHK, Abad ANA. Antinociceptive effect of *Matricaria chamomilla* on vincristine-induced peripheral neuropathy in mice. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2012;6(1):24-9. [[Link](#)]
48. Ernst E. Massage therapy for cancer palliation and supportive care: a systematic review of randomised clinical trials. *Support Care Cancer*. 2009;17(4):333-7. [[PubMed](#)]
49. Cunningham JE, Kelechi T, Sterba K, Barthelemy N, Falkowski P, Chin SH, et al. Case report of a patient with chemotherapy-induced peripheral neuropathy treated with manual therapy (massage). *Support Care Cancer*. 2011;19(9):1473-6. [[PubMed](#)]

50. Coşkun H, Arıkan F, Gökdoğan F. Effect of massage therapy on peripheral neuropathy and life quality of colorectal cancer with patient receiving chemotherapy. *Annals of Oncology*. 2014;25 (Supplement 4): iv517-iv541. [Link]
51. Izgu N, Metin ZG, Karadas C, Ozdemir L, Çetin N, Demirci U, et al. Prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy with classical massage in breast cancer patients receiving paclitaxel: An assessor-blinded randomized controlled trial. *Eur J Oncol Nurs*. 2019;40:36-43. [PubMed]
52. Doğan HD. [Healing art of hand: Reflexology]. *European Journal of Basic Medical Sciences*. 2014;4(4):89-94. [Link]
53. Lee SY, Ham YH, Ok ON, Kim EJ, Kwon IG, Hwang MS, et al. The effects of foot reflexology on peripheral neuropathy, symptom distress, anxiety and depression in cancer patients treated with oxaliplatin. *Asian Oncology Nursing*. 2012;12(4):305-13. [Link]
54. Ben-Horin I, Kahan P, Ryvo L, Inbar M, Lev-Ari S, Geva R, et al. Acupuncture and Reflexology for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Breast Cancer. *Integr Cancer Ther*. 2017;16(3):258-62. [PubMed] [PMC]
55. Yang HL, Chen XP, Lee KC, Fang FF, Chao YF. The effects of warm-water footbath on relieving fatigue and insomnia of the gynecologic cancer patients on chemotherapy. *Cancer Nurs*. 2010;33(6):454-60. [PubMed]
56. Kadakia KC, Rozell SA, Butala AA, Loprinzi CL. Supportive cryotherapy: a review from head to toe. *J Pain Symptom Manage*. 2014;47(6):1100-15. [PubMed] [PMC]
57. Bandla A, Sundar R, Liao LD, Sze Hui Tan S, Lee SC, Thakor NV, et al. Hypothermia for preventing chemotherapy-induced neuropathy - a pilot study on safety and tolerability in healthy controls. *Acta Oncol*. 2016;55(4):430-6. [PubMed]
58. Wilkinson M, Cocilovo C, Vargas HI, Cohen RA, Bruce S, Edmiston KH, et al. Reduction of paclitaxel neuropathy with cryotherapy. *American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(supplement 3). [Link]
59. 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;2:33. [PubMed] [PMC]
60. Shigematsu H, Hirata T, Nishina M, Yasui D, Ozaki S. Cryotherapy for the prevention of weekly paclitaxel-induced peripheral adverse events in breast cancer patients. *Support Care Cancer*. 2020;28(10):5005-11. [PubMed] [PMC]
61. Ruddy KJ, Le-Rademacher J, Lacouture ME, Wilkinson M, Onitilo AA, Vander Woude AC, et al. Randomized controlled trial of cryotherapy to prevent paclitaxel-induced peripheral neuropathy (RU221511); an ACCRU trial. *Breast*. 2019;48:89-97. [PubMed] [PMC]
62. Kanbayashi Y, Sakaguchi K, Ishikawa T, Ouchi Y, Nakatsukasa K, Tabuchi Y, et al. Comparison of the efficacy of cryotherapy and compression therapy for preventing nanoparticle albumin-bound paclitaxel-induced peripheral neuropathy: A prospective self-controlled trial. *Breast*. 2020;49:219-24. [PubMed] [PMC]
63. Sundar R, Bandla A, Tan SS, Liao LD, Kumarakulasinghe NB, Jeyasekharan AD, et al. Limb Hypothermia for Preventing Paclitaxel-Induced Peripheral Neuropathy in Breast Cancer Patients: A Pilot Study. *Front Oncol*. 2017;6:274. [PubMed] [PMC]
64. Sundar R, Bandla A, Tan SS, Liao LD, Kumarakulasinghe NB, Jeyasekharan AD, et al. Limb Hypothermia for Preventing Paclitaxel-Induced Peripheral Neuropathy in Breast Cancer Patients: A Pilot Study. *Front Oncol*. 2017;6:274. [PubMed] [PMC]
65. Asensio-Pinilla E, Udina E, Jaramillo J, Navarro X. Electrical stimulation combined with exercise increase axonal regeneration after peripheral nerve injury. *Exp Neurol*. 2009;219(1):258-65. [PubMed]
66. Balducci S, Iacobellis G, Parisi L, Di Biase N, Calandriello E, Leonetti F, et al. Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2006;20(4):216-23. [PubMed]
67. Allet L, Armand S, de Bie RA, Golay A, Monin D, Aminian K, et al. The gait and balance of patients with diabetes can be improved: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2010;53(3):458-66. [PubMed] [PMC]
68. 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. [PubMed]
69. Mols F, Beijers AJ, Vreugdenhil G, Verhulst A, Schep G, Husson O, et al. 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. [PubMed]
70. Wonders KY, Whisler G, Loy H, Holt B, Bohachek K, Wise R, et al. Ten Weeks of Home-Based Exercise Attenuates Symptoms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Breast Cancer Patients. *Health Psychol Res*. 2013;1(3):e28. [PubMed] [PMC]
71. Kanzawa-Lee G, Krauss JC, Ploutz-Snyder R, Larson J, Resnicow K, Lievense A, et al. Moderate to vigorous physical activity effect on chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(supplement 15). [Link]
72. 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. [PubMed]
73. 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. [PubMed]
74. Kanzawa-Lee GA, Larson JL, Resnicow K, Smith EML. Exercise Effects on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Comprehensive Integrative Review. *Cancer Nurs*. 2020;43(3):E172-E185. [PubMed]