T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

KEMOTERAPİ İLİŞKİLİ PERİFERAL NÖROPATİNİN YÖNETİMİNDE EGZERSİZİN ETKİSİ

Necmiye ÇÖMLEKÇİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Gülbeyaz CAN

İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı

İç Hastalıkları Hemşireliği, Doktora Programı

Temmuz, 2023

TEZ KABUL VE ONAYI

Necmiye ÇÖMLEKÇİ tarafından, **Prof. Dr. Gülbeyaz CAN** danışmanlığında hazırlanan **"Kemoterapi İlişkili Periferal Nöropatinin Yönetiminde Egzersizin Etkisi"** başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından **23/06/2023** tarihinde yapılan sınav sonucunda **oy birliği** ile başarılı bulunarak **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

		İmza	Sonuç
DANIŞMAN	Prof. Dr. Gülbeyaz CAN İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı		☒ Kabul ☐ Ret
ÜYE	Doç. Dr. Zeliha TÜLEK İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı		☒ Kabul ☐ Ret
ÜYE	Prof. Dr. Faruk TAŞ İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı		☒ Kabul ☐ Ret
ÜYE	Prof. Dr. Vesile ÜNVER Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Hemşirelik Bölümü		☒ Kabul ☐ Ret
ÜYE	Prof. Dr. Neriman ZENGİN Haliç Üniversitesi Hemşirelik Bölümü		☒ Kabul ☐ Ret

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve bilimsel etik kuralları içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve her türlü hukuki sorumluluğu aldığımı kabul ederim.

Necmiye ÇÖMLEKÇİ

(İmza)

Sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim annem ve kardeşime ithaf ediyorum.

BÜTÇE DESTEKLERİ

KEMOTERAPİ İLİŞKİLİ PERİFERAL NÖROPATİNİN YÖNETİMİNDE EGZERSİZİN ETKİSİ

Bu tez çalışması için herhangi bir kurumdan bütçe desteği alınmamıştır.

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans ve Doktora eğitimim süresince ve tez çalışmamın her aşamasında, engin tecrübesi ve bilgi birikimiyle her zaman destek olan, her zaman yapıcı ve güveni, olumlu tutumuyla cesaret veren, akademik ve mesleki gelişimim için yolumu aydınlatan, hep bir adım ileriye taşıyan ve değer katan, idealistliği ile her zaman örnek aldığım, naif ve güzel kalbi, güler yüzü ile her zaman yanımda olan ve her zaman yanımda olacağını bildiğim çok değerli hocam ***Sayın Prof. Dr. Gülbeyaz CAN'a***,

Lisansüstü eğitimim süresince çalışma disipliniyle bana örnek olan ve güzel düşünceleriyle her zaman değerli hissetmemi sağlayan değerli hocam ***Sayın Doç. Dr. Zeliha TÜLEK'e,***

Yüksek Lisans ve Doktora eğitimim boyunca değerli bilgileri ve tecrübelerini benimle paylaşan, öğrencileri olmaktan gurur duyduğum Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı ***öğretim üyelerine***,

Doktora tez çalışması sürecinde desteğini sürekli hissettiğim, pozitif tutumuyla her zaman beni motive eden İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Öğretim Üyesi ***Sayın Prof. Dr. Faruk TAŞ'a***,

Doktora tez aşaması sürecinde bana her daim destek olan, Bartın Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dekanı ***Sayın Prof. Dr. Sevim ÇELİK'e,*** Dekan Yardımcısı ***Doç. Dr. Elif KARAHAN'a***

Doktora tez aşamasında değerli destekleri için Bartın Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı Başkanı **Sayın *Doç. Dr. Ayfer BAYINDIR ÇEVİK'e*** ve hemşirelik bölümündeki tüm ***hocalarıma ve arkadaşlarıma,***

Tez çalışmasının yürütülmesinde her zaman yardım ve destek olan Zonguldak Atatürk Devlet Hastanesi Kemoterapi Ünitesi Sorumlu Hemşiresi ***Sayın Fatma Erdem'e*** ve birimdeki tüm ***meslektaşlarıma***,

Tez çalışmasına katılmakta gönüllü olup destek sunan tüm katılımcılara teşekkür ederim.

Temmuz 2023 Necmiye ÇÖMLEKÇİ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEZ KABUL VE ONAYI ..... **ii**
BEYAN ..... **iii**
BÜTÇE DESTEKLERİ ..... **v**
TEŞEKKÜR ..... **vi**
İÇİNDEKİLER ..... **vii**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **x**
TABLO LİSTESİ ..... **xi**
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ ..... **xii**
ÖZET ..... **xiii**
ABSTRACT ..... **xv**
1. GİRİŞ **1**
2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE **4**
2.1. KEMOTERAPİ İLİŞKİLİ PERİFERAL NÖROPATİ 4
2.2. KEMOTERAPİ İLİŞKİLİ PERİFERAL NÖROPATİ İNSİDANSI 4
2.3. KEMOTERAPİ İLİŞKİLİ PERİFERAL NÖROPATİ FİZYOPATOLOJİSİ 5
2.3.1. Aksonal Dejenerasyon ve Nöronal Apoptoz 6
2.3.2. Duyarlılık 6
2.4. KEMOTERAPİ İLİŞKİLİ PERİFERAL NÖROPATİ ETİYOLOJİSİ 7
2.4.1. Platin Bileşikleri 7
2.4.2. Taksanlar 8
2.4.3. Vinca Alkoloidleri 8
2.4.4. Proteazom İnhibitörleri 8
2.4.5. Talidomid 8
2.5. KEMOTERAPİ İLİŞKİLİ PERİFERAL NÖROPATİ BELİRTİLERİ 9
2.6. KEMOTERAPİ İLİŞKİLİ PERİFERAL NÖROPATİ RİSK FAKTÖRLERİ 11
2.7. KEMOTERAPİ İLİŞKİLİ PERİFERAL NÖROPATİNİN TANILANMASI 12
2.7.1. Fiziksel Değerlendirme ve Öykü 12
2.7.2. Tanı Testleri 12

2.7.3. Psikometrik Ölçüm Araçları 13
2.8. SINIFLANDIRMA 13
2.9. KEMOTERAPİ İLİŞKİLİ PERİFERAL NÖROPATİNİN ÖNLENMESİ 14
2.10. KEMOTERAPİ İLİŞKİLİ PERİFERAL NÖROPATİNİN YÖNETİMİ 14
2.10.1. Farmakolojik Yaklaşımlar 14
2.10.2. Non-Farmakolojik Yaklaşımlar 15
2.11. KEMOTERAPİ İLİŞKİLİ PERİFERAL NÖROPATİ YÖNETİMİNDE EGZERSİZ 17
2.12. HEMŞİRELİK VE EGZERSİZ 20
3. YÖNTEM 22
3.1. ARAŞTIRMANIN AMACI VE TASARIMI 22
3.2. ARAŞTIRMANIN HİPOTEZLERİ 22
3.3. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI 22
3.4. ARAŞTIRMANIN EVREN /ÖRNEKLEMİ 22
3.5. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME VE DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ 25
3.6. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI 26
3.6.1. Hasta Bilgi Formu 26
3.6.2. Toksisite Kriterleri CTCAE 5.0-NCI 26
3.6.3. Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu Yaşam Kalitesi Ölçeği (EORTC QLQ-C30) 26
3.6.4. Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu Kemoterapi İlişkili Periferal Nöropati Yaşam Kalitesi Ölçeği (EORTC QLQ-CIPN20) 27
3.7. ARAŞTIRMA TASARIMI 27
3.8. ARAŞTIRMANIN DEĞİŞKENLERİ 32
3.9. ÇALIŞMA VERİLERİNİN ANALİZİNDE KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER 32
3.10. ARAŞTIRMANIN ETİK YÖNÜ 32
3.11. ARAŞTIRMANIN SINIRLILIKLARI VE GÜÇLÜ YÖNLERİ 32
4. BULGULAR 34
4.1. Sosyo-demografik Özelliklerin Dağılımı 34
4.2. Hastalık ve Sağlık Alışkanlıkları ile İlişkili Özelliklerin Dağılımı 35
4.3. Periferal Nöropati ile İlgili Özelliklerin Karşılaştırılması 36
4.4. Hastalık ve Tedavi ile İlgili Özelliklerin Karşılaştırılması 37
4.5. Periferal Nöropati Şiddetinin İzlemi (8 Haftalık İzlem) 39
4.6. EORTC QLQ-C30 Genel Sağlık Durumunun 1.Ölçüm, 2.Ölçüm ve 3.Ölçümlerinin Karşılaştırılması 43

4.7. EORTC QLQ-C30 Semptomlarının 1.Ölçüm, 2.Ölçüm ve 3.Ölçümlerinin Karşılaştırılması 47
4.8. Gruplara Göre EORTC QLQ-CIPN20 Ölçeği "Duyusal Fonksiyon" Karşılaştırılması 51
4.9. Gruplara Göre EORTC QLQ-CIPN20 Ölçeği "Motor Fonksiyon" Karşılaştırılması ... 53
4.10. Gruplara Göre EORTC QLQ-CIPN20 Ölçeği "Otonomik Fonksiyon" Karşılaştırılması 55
5. TARTIŞMA 57
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 63
KAYNAKLAR 65
EKLER 78
EK 1. 78
EK 2 79
EK 3 81
EK 4 82
EK 5 83
EK 6 84
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI 88
ETİK KURUL İZİN YAZISI 89
KURUM İZNİ YAZILARI 92
PATENT HAKKI İZNİ 94
ÖZGEÇMİŞ 95

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 3-1. Araştırma akış şeması 24
Şekil 3-2. Egzersiz uygulamasına..... 30
Şekil 4-1. 5. Hafta periferal motor nöropatinin dağılımı..... 41
Şekil 4-2. 6. Hafta periferal duyusal nöropati 41
Şekil 4-3. 7. Hafta periferal motor nöropatinin dağılımı..... 42
Şekil 4-4. Gruplara Göre Genel Sağlık Durumu puanlarının dağılımı..... 46
Şekil 4-5.Gruplara Göre Fiziksel Fonksiyon puanlarının dağılımı 46
Şekil 4-6. Gruplara Göre Duygusal Fonksiyon puanlarının dağılımı..... 47
Şekil 4-7. Gruplara Göre Yorgunluk puanlarının dağılımı..... 49
Şekil 4-8. Gruplara Göre Bulantı-Kusma puanlarının dağılımı 49
Şekil 4-9. Gruplara Göre İştah Kaybı puanlarının dağılımı 50
Şekil 4-10. Gruplara Göre Duyusal Fonksiyon puanlarının dağılımı..... 52
Şekil 4-11. Gruplara Göre Motor Fonksiyon puanlarının dağılımı..... 54
Şekil 4-12. Gruplara Göre Otonom Fonksiyon puanlarının dağılımı..... 56

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 2-1. Nörotoksik Kemoterapi İlaçlarına Göre Periferal Nöropati Belirtileri [27] 10

Tablo 2-2. NCI-CTCAE v5.0 Toksisite Kriterlerine Göre Duyusal ve Motor Nöropati Sınıflandırması [64] 14

Tablo 3-1. Araştırma akış şeması 31

Tablo 4-1. Gruplara göre sosyo-demografik özelliklerin karşılaştırılması 34

Tablo 4-2. Gruplara göre hastalık ve sağlık alışkanlıklarına ilişkin bilgilerin karşılaştırılması 35

Tablo 4-3. Gruplara göre periferal nöropatiye ilişkin bilgilerin karşılaştırılması 37

Tablo 4-4. Gruplara göre hastalık sürecine ilişkin özelliklerin karşılaştırılması 38

Tablo 4-5. Periferal nöropati şiddetinin gruplara göre karşılaştırılması 40

Tablo 4-6. Gruplara Göre EORTC QLQ-C30 Genel Sağlık Durumunun 1.Ölçüm, 2.Ölçüm ve 3.Ölçümlerinin Karşılaştırılması 44

Tablo 4-7. Gruplara Göre EORTC QLQ-C30 Fonksiyonel Durumun 1.Ölçüm, 2.Ölçüm ve 3.Ölçümlerinin Karşılaştırılması 45

Tablo 4-8. Gruplara Göre EORTC QLQ-C30 Semptomlarının 1.Ölçüm, 2.Ölçüm ve 3.Ölçümlerinin Karşılaştırılması 48

Tablo 4-9. Gruplara Göre EORTC QLQ-CIPN20 Ölçeği “Duyusal Fonksiyon” Karşılaştırılması 51

Tablo 4-10. Gruplara Göre EORTC QLQ-CIPN20 Ölçeği “Motor Fonksiyon” Karşılaştırılması 53

Tablo 4-11. Gruplara Göre EORTC QLQ-CIPN20 Ölçeği “Otonomik Fonksiyon” Karşılaştırılması 55

SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Simgeler **Açıklama**

Na : Sodyum

% : Yüzde

Kısaltmalar **Açıklama**

ASCO : American Society of Clinical Oncology

CIPNAT : Induced Peripheral Neuropathy Assesment Tool

DNA **:** Deoksiribo nükleik asit

EEG : Elektroensefalogram

EMG : Elektromiyografi

EORTC QLQ-CIPN20: European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy

EORTC QLQ-C30: European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire

FACT-GOG/Ntx: Functional Assessment of Cancer Treatment (FACT) Gynecologic Oncology Group– Neurotoxicity

FACT-Taxane: Functional Assessment of Cancer Treatment (FACT)- Taxane

HIV : Human Immunodeficiency Virus

NCI-CTCAE v5.0: National Cancer Institute- Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0

NMDA : N-metil-D-aspartat

TENS : Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu

TÜİK : Türkiye İstatistik Kurumu

TRPV : Geçici reseptör potansiyel vanilloid

TRPAI : Geçici reseptör potansiyel ankirin I

ÖZET

DOKTORA TEZİ

KEMOTERAPİ İLİŞKİLİ PERİFERAL NÖROPATİNİN YÖNETİMİNDE EGZERSİZİN ETKİSİ

Necmiye ÇÖMLEKÇİ

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı

İç Hastalıkları Hemşireliği, Doktora Programı

Danışman : Prof. Dr. Gülbeyaz CAN

Bu araştırma kemoterapi ilişkili periferal nöropatinin yönetiminde egzersizin etkisini belirlemek amacıyla randomize kontrollü deneysel çalışma olarak yapıldı. Araştırma Eylül 2020-Ağustos 2022 tarihleri arasında Zonguldak Atatürk Devlet Hastanesi Kemoterapi Ünitesinde gerçekleştirildi. Araştırma örneklemini en az üç kür taksan ve platin bazlı kemoterapi almış ve grad 2 periferal nöropati gelişmiş 72 hasta oluşturdu. Hastalar oluşturulan randomizasyon listesine göre deney grubu (n=37) ve kontrol grubu (n=35) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Deney grubuna duyu, kuvvetlendirme ve denge egzersizlerinden oluşan egzersiz programı ilk görüşmede araştırmacı tarafından uygulamalı olarak gösterildi ve sekiz hafta günde iki defa 20-30 dakika bu programı uygulaması istendi. Telefon görüşmesi ve klinikte haftalık takipleri gerçekleştirildi. Kontrol grubuna ise kliniğin standart bakım protokolü uygulandı. Araştırma verileri Hasta Tanılama Formu (ilk görüşme), Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI)-CTCAE v5.0 toksisite kriterleri (her hafta), EORTC QLQ-C30 (ilk görüşme, 4. hafta ve 8. hafta ve EORTC QLQ-CIPN20 (ilk görüşme, 2. hafta, 4. hafta, 6. hafta ve 8. Hafta) yaşam kalitesi ölçekleri kullanılarak toplandı. Verilerin analizinde nicel değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, min ve maks değerleriyle, nitel değişkenlerde frekans ve yüzde gibi tanımlayıcı

istatistiksel yöntemler, normal dağılım gösteren değişkenlerde Student t test, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Mann Whitney U test, Bonferroni ve Bonferoni Dunn test kullanıldı. Örneklemin yaş ortalamasının 60,16±11,46 olduğu, çoğunluğu kadın, ilkokul mezunu ve emeklilerin oluşturduğu bulundu. Grupların sosyo-demografik özelliklerinin, hastalık, periferal nöropati ve tedavi sürecine ait özelliklerin benzer olduğu bulundu ($p>0,05$). İlk görüşmede periferal nöropati şiddeti, yaşam kalitesi ve periferal nöropati ölçek puanlarının her iki grupta benzer olduğu görüldü. Tekrarlayan ölçümlerde ise deney grubunda periferal nöropati şiddetinin, periferal nöropati semptomlarının ve yaşam kalitesinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde iyileştiği bulundu ($p<0,001$). Sonuç olarak egzersizin kemoterapi ilişkili periferal nöropatinin yönetiminde etkili bir yaklaşım olduğu görüldü.

Temmuz 2023 ,112 sayfa.

Anahtar kelimeler: Kemoterapi, Periferal Nöropati, Yaşam Kalitesi, Egzersiz, Hemşirelik

ABSTRACT

Ph.D. THESIS

THE EFFECT OF EXERCISE IN MANAGEMENT OF CHEMOTHERAPY-INDUCED PERIPHERAL NEUROPATHY

Necmiye ÇÖMLEKÇİ

İstanbul University-Cerrahpaşa

Institute of Graduate Studies

Department of Internal Medicine Nursing

Internal Medicine Nursing, Ph.D. Programme

Supervisor : Prof. Dr. Gülbeyaz CAN

This research was carried out as a randomized, controlled experimental study to determine the effect of exercise in the management of chemotherapy-associated peripheral neuropathy. The study was conducted in the Zonguldak Atatürk State Hospital Chemotherapy Unit between September 2020 and August 2022. The study sample consisted of 72 patients who received at least three cycles of taxane and platinum-based chemotherapy and developed grade 2 peripheral neuropathy. The patients were divided into an experimental group (n=37) and a control group (n=35) according to the randomization list created. The exercise program, consisting of sensory, strength, and balance exercises, was shown to the experimental group in practice by the researcher in the first interview, and they were asked to apply this program for 20-30 minutes twice a day for eight weeks. Telephone interviews and weekly follow-ups were conducted at the clinic. A standard clinical care protocol was applied in the control group. The Patient Identification Form (initial interview), National Cancer Institute (NCI)-CTCAE v5.0 toxicity criteria (every week), EORTC QLQ-C30 (first interview, weeks 4 and 8, and EORTC QLQ-CIPN20 (first interview, 2nd week, 4th week, 6th week and 8th week) were collected using

quality of life scales. Student's t test was used for normally distributed variables, Mann Whitney U test, Bonferroni and Bonferoni Dunn test was used for non-normally distributed variables.The mean age of the sample was 60.16±11.46, the majority of which were female, primary school graduates and retired. The characteristics of the disease, peripheral neuropathy, and the treatment process were similar ($p>0.05$). At the first interview, peripheral neuropathy severity, quality of life, and peripheral neuropathy scale scores were similar in both the groups. Repeated measurements showed that the severity of peripheral neuropathy, peripheral neuropathy symptoms, and quality of life in the experimental group improved significantly compared to those in the control group ($p<0,001$). It was observed that exercise is an effective approach in the management of chemotherapy-associated peripheral neuropathy.

July 2023, 112 pages.

Keywords: Chemotherapy, Peripheral Neuropathy, Quality of Life, Exercise

1. GİRİŞ

Kanser, dünyada ve ülkemizde önemli sağlık sorunlarından biridir [1]. Kanser tedavisindeki önemli gelişmelere rağmen tedaviye bağlı gelişen yan etkiler, hastaların yaşam kalitesinin olumsuz etkilenmesine, aktivitelerinin kısıtlanmasına ve hatta hastanın tedaviye cevabını olumsuz etkileyebilen tedavi dozunun kısıtlanmasına ve tedavinin kesilmesine neden olabilmektedir [2, 3].

Kanser tedavisinde kullanılan antineoplastik ajanlar, kanser hücresinin bölünmesini ve çoğalmasını engelleyerek kanserin tedavisini sağlamakta ya da ilerlemesini engellemektedir. Ancak, bu ilaçlar sadece kanser hücresini değil aynı zamanda normal hücreleri ve vücut yapılarını da etkileyerek hastada anemi, ishal, bulantı, kusma, enfeksiyonlar, yorgunluk, allopesi, infertilite, ağrı ve periferal nöropati gibi pek çok önemli yan etkiye neden olmaktadırlar [2, 4].

Bu yan etkilerden biri olan periferal nöropati, özellikle taksan ya da platin bazlı kemoterapi alan hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyen önemli bir yan etkidir [2, 5]. Kemoterapi ilişkili periferal nöropatinin insidansı, uygulanan kemoterapi protokollünün türüne, tedavide kullanılan ilaç dozuna ve uygulama süresine bağlı olarak %19-85 arasında farklılık göstermektedir [6, 7]. Periferal nöropatinin uygulanan antineoplastik ajan türüne göre insidansı, platin uygulanan hastalarda %70-100, taksan uygulanan hastalarda %11-87, talidomid uygulanan hastalarda %20-60 ve iksabepilon uygulanan hastalarda %60-65 arasındadır [7]. Periferik nöropatiye en sık neden olan antineoplastik ajanlar platinler (oksaliplatin ve sisplatin), vinka alkaloidleri (vinkristin ve vinblastin), taksanlar (paklitaksel, doksetaksel), proteazom inhibitörleri (bortezomib) ve immünomodülatör ilaçlar (talidomid)'dir [6, 8]. Kan beyin bariyerini geçen bu kemoterapötik ajanlar omurilikte yer alan arka kök ganglionları (dorsal root ganglia) ve periferal aksonları etkileyerek motor, duyusal ve otonomik nöronlarda değişim yaratarak periferal nöropatinin gelişmesine neden olur [9].

Periferal nöropatinin gelişiminde yaş, eş zamanlı diabetes mellitus hikayesinin olması, mikrotübüller ya da mitokondriyal hasar, oksidatif stres, iyon kanalı aktivitesinde değişim, miyelin kılıfında hasar gibi birçok faktör rol oynamaktadır [8, 10]. Kemoterapi ilişkili

periferal nöropatiye bağlı hastalarda duyusal, motor ve otonomik semptomlar gelişebilir. İlk önce hastalarda el ve ayaklarda uyuşukluk, karıncalanma, dokunma hissinde değişme, parestezi ve disestezi gibi duyusal semptomlar gelişir ve hastalar oluşan bu duyusal değişiklikleri genellikle eldiven ve çorap giymiş hissi olarak tanımlar. Tablonun ilerlemesi ile hastalarda spontan yanma, ateşlenme, elektrik çarpması, mekanik veya termal allodini ve hiperaljezi de gelişebilir. Ağır vakalarda, bu semptomlar duyusal algı kaybına kadar gidebilir. Düşme riskini arttıran kas güçsüzlüğü, yürüyüş ve denge bozukluklar hastalar tarafından sık bildirilen motor semptomlardır. Ortostatik hipotansiyon, kabızlık, idrar fonksiyonu bozukluğu ve cinsel fonksiyonlarda bozulma ise hastalarda sık görülen otonomik semptomlardır [11, 12]. Bu semptomlar, bazı hastalarda kemoterapinin kesilmesi ile zamanla iyileşirken, çoğu hastada nöron hasarı meydana geldiğinden kalıcı olabilmektedir [3]. Bu nedenle, literatürde periferal nöropatinin yönetiminde sunulan yaklaşımlar oldukça sınırlıdır.

Kemoterapi ilişkili periferal nöropatinin yönetiminde farmakolojik yaklaşımların etkinliği bir sistematik derlemede, bu sorunun yönetiminde duloksetin, gabapentin, asetil-L-karnitin (ALC), amitriptilin, kannabinoid, lamotrigin ve topikal baklofen gibi farmakolojik ajanların kullanımının önerilmektedir. Ancak, bu farmakolojik ajanların etkinliğini değerlendiren çalışmalar kanıt açısından yetersiz bulunmuştur [6].

Kemoterapi ilişkili periferal nöropatinin yönetiminde etkinliği değerlendirilmiş non-farmakolojik yaklaşımlar akupunktur, akupressur, nörofeedback, scrambler terapi, soğuk uygulama, refleksoloji, masaj, egzersiz, gevşeme teknikleri, fizik tedavi ve magnetik terapidir [13–18].

Bu yaklaşımlardan biri olan egzersizin farklı hasta gruplarında periferal nöropatiye bağlı ağrıyı, uyuşukluğu, karıncalanmayı, his kaybını azaltmada ve kas gücünü ve dengeyi arttırmada etkili yaklaşım olduğu belirtilmiştir [19–22]. Modifiye nöropati skoru (aralık 0-20) 5 ve üzeri olan hastalarda yapılan yarı deneysel çalışmada, kapalı kinetik egzersizlerin nöropati skorunu azalttığı, dengeyi ise arttırdığı görülmüştür [19]. Meme kanserli hastalar ile yapılan, 10 haftalık ev tabanlı egzersiz programının periferal nöropati semptomlarını iyileştirdiği görülmüştür [21]. Metastazlı kolorektal kanserli hastalarla yapılan randomize kontrollü çalışmada, deney grubuna 8 hafta direnç ve denge egzersizleri uygulanmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre deney grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, periferal nöropati semptomları aynı kalırken, denge fonksiyonlarında önemli derecede iyileşme

saptanmıştır [20]. Bland ve arkadaşlarının çalışmasında, Taksan tedavisi alan meme kanserli hastalarda egzersizin, CIPN20 skorunu anlamlı olarak iyileştirdiği ve periferal nöropatiyi azalttığı belirtmiştir [22]. Ancak kemoterapi ilişkili periferal nöropatinin yönetiminde egzersizin etkinliğini gösteren çalışmaların sayısı oldukça sınırlı olmakla birlikte küçük örneklemler ile çalışılmış, kanıt gücü düşük çalışmalardır [23].

Bu araştırma, onkoloji hastalarında kemoterapi ilişkili periferal nöropatinin yönetiminde egzersizin etkili bir yaklaşım olup olmadığını belirlemek amacıyla planlandı.

2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE

2.1. KEMOTERAPİ İLİŞKİLİ PERİFERAL NÖROPATİ

Kemoterapi ilişkili periferal nöropati yaygın görülen, doz kısıtlanmasına neden olan ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen yan etkilerden biridir [24]. Periferal nöropati gelişimine sıklıkla neden olan ilaçlar arasında platin, taksan, vinka alkaloidleri, proteazom inhibitörleri, immünmodülatörler ve epotilon yer almaktadır [25–27]. Nörotoksik kemoterapi ilacına bağlı duyusal ve motor sinirlerde akson dejenerasyonu periferik nöropatiye neden olmaktadır [10, 28]. Sıklıkla duyusal sinir hasarının daha çok ortaya çıktığı ve buna bağlı olarak parestezi, uyuşma, karıncalanma, periferik sinirlerde donukluk hissi, yanma, zonklama tarzında ağrı ve elektrik çarpması gibi belirtiler gelişmektedir [28]. Motor sinirlerde gelişen hasar sonucu ise zayıflık, yürüme, denge bozukluğu ve ince motor becerilerde zorlanma belirtileriyle ortaya çıkmaktadır [28].

Kemoterapi ilişkili periferal nöropati belirtileri birinci ve üçüncü kür arasında ağırlıklı olarak duysal sinir tutulumu ilişkili belirtilerle ortaya çıkmaktadır. Fakat ilerleyen dönemde motor ve otonom belirtilerde gelişmektedir. Duyusal ve motor belirtiler hem üst hem de alt ekstremitelerde ortaya çıkabilmektedir, ancak duyusal disfonksiyon belirtileri motor disfonksiyon belirtilerine göre daha belirgindir. Belirtiler, simetrik bir eldiven ve çorap giymiş hissiyle gelişmektedir [29]. Gelişen bu semptomlar ile birlikte hastalarda yürüme bozukluğu, duyusal sorunlar ve düşme gibi fonksiyonel problemlere ve sakatlığa yol açabilmektedir [27].

2.2. KEMOTERAPİ İLİŞKİLİ PERİFERAL NÖROPATİ İNSİDANSI

Periferal nöropati kemoterapi tedavisi alan hastalarda görülme oranı % 19 ile % 85 aralığında değişen sık görülen bir semptomdur [2]. Periferal nöropati insidansı bireyin yaşı, diyabet gibi hazırlayıcı hastalıklar, kemoterapi ilacı, kemoterapi dozu ve sıklığı ve kümülatif doz gibi faktörlere bağlı değişmektedir [28]. Taksan bazlı kemoterapilerde görülme oranı % 11-87, platin bazlı kemoterapi alanlarda %70-100, talidomide bağlı görülme oranı %20-60, ixabepilone bazlı kemoterapide görülme sıklığı %60-65 olarak bildirilmektedir [7]. Taksan bazlı kemoterapi alanlarda grad 2-4 periferal nöropati görülme oranının % 15 ile % 23 olduğu bildirilmiştir [30].

Kemoterapi ilişkili periferal nöropati tedavi başlangıcı ve süresine bağlı olarak, tedaviden saatler ile günler sonra hızla başlamakla birlikte tedavi döngüleri arasında gerileyebilen, ancak genellikle kümülatif doz ile birlikte ilerleyici olmaktadır [31]. Nöropati şiddetini en çok etkileyen faktörlerden biri kümülatif dozdur [25]. Bir meta-analiz çalışmasında (n: 4179) periferal ilişkili nöropati prevalansı kemoterapiye başladıktan sonraki ilk bir ay içinde % 68 olduğu, ilk üç ay içinde ise % 60 ve 6 ay içinde % 30 olduğu bildirilmiştir [32]. Kemoterapi ilişkili nöropati erken dönemde ortaya çıkabildiği gibi tedavi bittikten sonra uzun yıllar kalıcı olabilmektedir [28, 33]. Taksan alan hastalarla yapılan bir araştırmada, hastaların % 30'unda uzun yıllar periferal nöropati şikayetlerinin sürdüğü saptanmıştır [34]. Meme kanserli kadınlarla yapılan bir araştırmada (n:512), tedaviden altı yıl sonra bile örneklemin % 47'sinde kadınlarda nöropati şikayetlerinin sürdüğü saptanmıştır [12].

Over kanserli hastalarla yapılan bir çalışmada kemoterapi ilişkili periferal nöropatinin hastaların % 69,3' ünde geliştiği ve bu hastaların, % 55,7'si karıncalanma veya uyuşma, % 47,7'si zayıflık, güçsüzlük belirtileri bildirilmiştir. Aynı çalışmada 12 ay sonra yapılan değerlendirmede hastaların % 19,3' ü hala nöropati semptomları olduğu saptanmıştır [31].

2.3. KEMOTERAPİ İLİŞKİLİ PERİFERAL NÖROPATİ FİZYOPATOLOJİSİ

Periferal nöropatinin patofizyolojisinin açıklanması için birçok teori sunulmakla birlikte çok sayıda mekanizma olduğu ve bunun kemoterapi ilacının türüne göre değişebileceği bildirilmektedir [27]. En temel mekanizmalardan biri ise sinir sisteminde ilaç geçişine karşı nörovasküler bariyerin olmaması sonucu nörotoksik kemoterapi ilaçlarının kan beyin bariyerini geçerek dorsal kök gangliyonunda periferik duyu nöronlarına ve aksonlarına zarar vermesidir [9].

Kemoterapi ilaç sınıflarının spesifik antikanser etkisi iyi tanımlanmıştır. Fakat periferik sinir sistemi üzerindeki moleküler ve hücresel etkileri tam olarak açıklanamamıştır. Bazı antineoplastik ilaç sınıfları potansiyel olarak nörotoksisite etkilerine (yani anti-tubulin bileşiklere) bağlı antiproliferatif mekanizmaya sahipken, diğerleri (platin bazlı ilaçlar) antineoplastik aktivitelerinden bağımsız olarak farklı nörotoksik etkiler göstermektedir [35]. Platin bazlı kemoterapilerde özellikle nöro-inflamasyon, periferik nöronların uyarılabilirliği, dorsal kök ganglionunda ve trigeminal ganglion nöronunda nörotoksik ilacın birikmesi nedeniyle geliştiği düşünülmektedir. Vinca alkaloidlerinde ise immün hücre aktivasyonu

yoluyla proinflamatuar sitokinlerin salınması ile tubulin polimerizasyonunu inhibe edilmesi sonucu distal aksonopati gelişmesine neden olmaktadır [36].

Kemoterapi ilişkili periferal nöropatinin patofizyolojisi, oksidatif stres ve değişmiş kalsiyum homeostazı dahil olmak üzere aksonal taşıma, mitokondriyal fonksiyon kaybı ve diğer patolojiler üzerindeki etkileri de içeren çok karmaşık bir mekanizmadan oluşmaktadır [8, 10]. Nöropatinin kemoterapi tedavisi sonucu periferik ve merkezi sinirlerin dejenerasyonu, apoptoz (nöron hücre ölümü) ve sensitizasyonu (nöronal değişiklikler/hiperaktiviteye neden olan tahriş) nedeniyle geliştiği bildirilmektedir. Bu mekanizmada periferik sinirlerde sırasıyla duyusal, motor ve otonom sinir hasarları gelişmektedir [37].

Kemoterapi ilişkili periferal nöropatinin, kemoterapi ilaçlarının sistemik dolaşımda kan beyin bariyerini aşarak nöronal hücrelere taşınması ve yoğun maruziyet sonucu geliştiği varsayılmaktadır. Özellikle yüksek dozlarda paklitaksel ve oksaliplatin alanlarda periferal nöropati riski artmaktadır [33]. Son yapılan çalışmalarda, organik anyon taşıyan polipeptitlerin ve organik katyon taşıyıcılarının, bu ajanların dorsal kök gangliyonlarında birikmesinden sorumlu olduğunu ve duyusal nöronlarda aşağı akış patofizyolojik hasarından önce geliştiğini belirtilmiştir [38, 39].

2.3.1. Aksonal Dejenerasyon ve Nöronal Apoptoz

Nöronal metabolizma ve homeostaz bozukluklar, oksidatif stres nedeniyle gelişebilir. Uzun ve büyük aksonlar yüksek enerji ihtiyaçlarını karşılayamaz ve bu nedenle savunmasız kalabilirler. Bu nedenle ilk dejenere olan sinirler ayak ve el parmaklarına uzanan sinirler ve vagus siniridir. Ayrıca anti-anjiyogenez ve iskemi de sinir dejenerasyonu oluşumuna neden olabilmektedir. Sinir sistemini oluşturan duyusal nöron hücre gövdeleri, dorsal kök gangliyonlarında demetler halinde kaplıdır ve bu hücreler omuriliğin ve kan-sinir bariyerinin dışında bulunmaları nedeniyle kemoterapinin nörotoksik etkisi ve nöronal apoptoz için hassas konumdadırlar [37].

2.3.2. Duyarlılık

Kemoterapi ilişkili nöropati nedeniyle ağrı, hiperaljezi, allodini ve soğuğa karşı duyarlılık gibi sorunlar gelişebilir. Bu aşırı duyarlılık nöronal reseptör regülasyonu, iyon kanalı disfonksiyonu, oksidadif stres, nörotransmitter dengesizlikler ve inflamasyon nedeniyle gelişebilmektedir [37].

Geçici reseptör potansiyel vanilloid (TRPV), geçici reseptör potansiyel ankirin I (TRPAI), N-metil-D-aspartat (NMDA), ağrıyı kolaylaştıran kimyasallar, nitrojen ajanlar ve seratonin reseptörleri duyarlılık ile ilişkilidir. Ayrıca sodyum, potasyum ve kalsiyum iyon kanallarındaki

değişimler nöronların yapısı ve homeostazında dengesizliğe yol açarak nöronal hipereksitabiliteye neden olmaktadır. Enflamasyon gelişimi sitokin salınımı ve nöronlara makrofaj infiltrasyonuna neden olur bu da duyarlılık gelişimine yol açmaktadır [37].

2.4. KEMOTERAPİ İLİŞKİLİ PERİFERAL NÖROPATİ ETİYOLOJİSİ

Periferal nöropati etiyolojisinde farklı faktörler rol alabilmektedir. Periferal nöropati diyabet, HIV gibi hastalıklar, genetik mutasyonlar, kimyasal ve çevresel faktörler sonucu ortaya çıkabilmektedir. Kanser hastaların ise sıklıkla kemoterapi tedavisine bağlı periferal nöropati gelişmektedir. Kemoterapi ilişkili periferal nöropati gelişiminde ayrıca metabolik hastalıklar, yaşlılık, beslenme yetersizliği, vitamin (B1, B6, B12 ve E vitamini) eksikliği ve paraneoplastik sendrom gibi faktörler rol alabilir [40, 41]. Kemoterapi ilişkili periferal nöropatinin etiyolojisinde dorsal kök gangliyonlarındaki nöronal hücre gövdelerinin hasar görmesi, aksonal toksisite, aksonal membran iyon (Na+) kanal disfonksiyonu, mitokondriyal hasar ve merkezi sensitizasyon rol almaktadır[5, 42].

Periferal nöropati gelişimi ve şiddeti, kemoterapi türü, dozu, kümülatif doza ve çoklu kemoterapi türünün kombine verilmesine değişebilmektedir [25]. Periferik nöropatinin nedenleri genel olarak nöronopati ve aksonopati olmak üzere iki ana kategoriye ayrılabilir [29]. Semptomlar genellikle simetriktir ve vücuda doğru ilerlemeden önce el ve ayak parmaklarında başlar [43]. Şiddetli nöropatilerde kemoterapiye ara verilmesi, doz kısıtlanması gerekebilir. Bu da hastanın prognozunu kötü etkilemektedir[40].

2.4.1. Platin Bileşikleri

Farklı solid tümörlerin tedavisinde kullanılan oksaliplatin, sisplatin ve karboplatin birleşiklerine bağlı periferal nöropati gelişme oranı % 50 ile % 85 arasındadır [44]. Platin bazlı periferal nöropati duyusal akson ve arka kök ganglionunda ilacın birikmesi nedeniyle sinir hücresinde DNA hasarı, mitokondri ve iyon kanalı bozulması, oksidatif stres ve nöronal apoptozis nedeniyle periferal nöropati gelişmektedir [37]. Platin bazlı kemoterapiler ağrılı ve motor nöropati semptomlarına neden olmaktadır. Oksaliplatin alan hastalarda boğaz, yüz, el ve ayakları etkileyen soğuğa hassasiyet belirtileri ortaya çıkmaktadır. Genellikle dozun azaltılması veya durdurulması periferal nöropati semptomlarının iyileşmesini sağlamaktadır. Fakat bazen kalıcı olabilmektedir[37].

2.4.2. Taksanlar

Başlıca meme kanseri, akciğer kanseri olmak üzere mesane, jinekolojik kanserler, mide, özofagus, pankreas, cilt, baş ve boyun kanserleri olmak üzere çok geniş kullanım alanına sahip paklitaksel ve dosataksel içeren taksan grubu kemoterapilere bağlı % 45-70 arasında periferal nöropati gelişmektedir. Taksan bazlı kemoterapi ilişkili periferal nöropatinin sinir hücresi döngüsü ve metabolizmasının bozulmasına yol açtığı ve bu nedenle periferal nöropati geliştiği bildirilmektedir [37]. Taksan alan hastalarda kemoterapi protokolüne (tekli tedavi, çoklu tedavi vb.), tedavi süresi, dozuna ve kümülatif doza bağlı değişmektedir. En belirgin özelliği hastalarda eldiven-çorap giymiş hissi yaratan uyuşma, karıncalanma gibi duyusal nöropati semptomlarıdır [40].

2.4.3. Vinca Alkoloidleri

Vinkristin, vinblastin, vinorelbin ve vindesin gibi vinka alkoloidleri hematoloji kanserleri, Wilms tümörü, sarkomlar, melanom, direnç gösteren meme ve akciğer kanserlerinin tedavisinde kullanılmaktadır. Vinka alkoloidleri alan hastaların üçte birinde motor ve otonomik semptomlarla birlikte nöropati gelişmektedir [37]. Bu ilaçlar sinir liflerinde akson iletimini bozarak, mikrotübüller hasara neden olarak periferal nöropati gelişmesine neden olmaktadır [40].

2.4.4. Proteazom İnhibitörleri

Proteazom inhibitörü olan bortezomib, lenfoma, multipl miyelom gibi hematolojik kanserlerin tedavisinde kullanılmaktadır. Bortezomib kaynaklı periferal nöropati insidansı % 25-33 arasındadır ve genellikle ilk çift kürden sonra ortaya çıkmaktadır. En çok nöropatik ağrı, yanma belirtisi ile ortaya çıkmaktadır. Tedavi doz ve sayısı arttıkça periferal nöropati gelişme riski artmaktadır. Bu ilaca bağlı olarak sinir sistemi hücre siklusunun durması, sinirlerin apoptozu, sinir hücresininin metabolizma ve homeostazında bozulma, oksidatif stres, inflamasyon gelişmesi nedeniyle periferal nöropati gelişmektedir [37].

2.4.5. Talidomid

Talidomid alan hastalarda sinir hücrelerinde oluşan hasar sonucu hipotansiyon, ortostatik hipotansiyon, kabızlık, erektil disfonksiyon ve idrar retansiyonu gibi otonom semptomlarla gelişmektedir. Hastaların yaklaşık % 20-85'inde talidomid ilişkili periferal nöropati geliştiği bildirilmektedir. Semptomlar genellikle tedavi bittikten sonra iyileşmektedir [40].

2.5. KEMOTERAPİ İLİŞKİLİ PERİFERAL NÖROPATİ BELİRTİLERİ

Kemoterapi ilişkili periferal nöropati duyusal aksonal nöropati sıklıkla görülmekle birlikte, motor ve otonom tutulumla ortaya çıkabilir. Periferal nöropati semptomları genellikle tedavinin ilk 2 ayı içinde ortaya çıkar. Genellikle tedavi bittikten sonra şiddetlenen nöropati semptomları geriler. Fakat az da olsa bazen nöropati semptomları şiddetlenebilmekte veya kalıcı olabilmektedir [45].

Genel olarak sıklıkla üst ve alt ekstremitelerde karıncalanma, uyuşma, soğuğa hassasiyet, yanma, ateş, elektrik çarpası, kramp, ekstermitelerde zayıflık, güçsüzlük, ince motor becerilerde azalma sık görülen belirtilerdir [37]. Bu belirtilerin çıkmasında kemoterapi nedeniyle hasar alan sinir önemli rol alır. Periferik sinir sistemi duyusal, motor ve otonom sinirlerden oluşur. Kemoterapinin başlandıktan sonra ilk etki alfa beta ve alfa delta duyusal sinirlerinde gelişebilir. Bu sinirlerin hasar görmesi sonucu uyuşma, karıncalanma, refleks ve propriyosepsiyon kaybı belirtileri ortaya çıkmaktadır. C duyu sinir liflerinin etkilenmesi sonucu nöropatik ağrı, iğne batması, uyuşma, karıncalanma, ağrılı uyanlara karşı duyu kaybı ve sıcak/soğuk ayrımının yapılamaması gibi belirtiler görülebilmektedir [8, 10]. Motor ve otonom sinirler ise daha az etkilenmektedir. Motor sinir liflerinin hasar görmesi sonucu ekstremitelerde zayıflık, hiporefleksi, güçsüzlük ve kas krampları gibi belirtiler gelişebilmektedir. Otonom sinirlerin etkilenmesi sonucu ise hipotansiyon, erektil disfonksiyon, kabızlık, diyare, üriner retansiyon, disfaji, görme ve işitme kaybı gibi sorunlar ortaya çıkmaktadır [8, 10, 37].

Periferal nöropati belirtileri uygulanan kemoterapi türüne göre farklılık göstermektedir. Örneğin oksaliplatin ve paklitaksel periferal nöropatiye neden olan iki kemoterapi ilacıdır. Oksaliplatin alan hastalarda nöropati soğuğa duyarlılık, boğazda özellikle soğuk sıvıları yutarken rahatsızlık ve kas krampları belirtileri ile ortaya çıkmaktadır. Bu belirtiler ilacın infüzyonu sırasında görülebilmekle birlikte kemoterapi dozunu aldıktan 2-3 gün sonra pik yapmakta ve her dozda daha da şiddetlenmektedir. Paklitaksel alan hastalarda ise nöropati, dozdan 2-3 gün sonra ortaya çıksa da zamanla şiddeti artmamaktadır. Her iki ilaçta da ağrı, uyuşma ve karıncalanma gibi duysal nöropati belirtileri sıklıkla görülmektedir. Paklitaksel alan hastalarda alt ekstremitelerde nöropati semptomları daha belirginken oksaplatin alan hastalarda üst ekstremitelerde nöropati semptomları daha belirgindir. [6]. Yapılan çalışmalarda genellikle ellerdeki nöropatinin ayaklara göre daha hızlı iyileştiği belirtilmektedir [46, 47]. Kemoterapi ilacına göre periferal nöropati belirtileri Tablo 2-1'de gösterilmektedir.

Duysal belirtiler: Duyusal semptomlar ilk ortaya çıkan semptomlardır. Genellikle el ve ayaklarda eldiven ve çorap giyme hissi, uyuşma, karıncalanma, parestezi, disestezi, sıcak veya soğuk ayrımı yapamama, elektrik çarpması, ağrı, termal allodini veya hiperaljezi gibi belirtilerle kendini göstermektedir [2].

Motor belirtiler: Periferal nöropatide motor belirtiler kemoterapi ilacının türüne göre değişiklik gösterebilmektedir[10]. Örneğin, oksaplatin kramplara, vinkristin düşük ayak, yürüme bozukluklarına, taksan ise kas zayıflığına neden olduğu belirtilmektedir [48–50]. Duyusal semptomlardan daha az görülmekle birlikte distal zayıflık, yürüme ve denge bozuklukları, küçük neyneleri kavramada bozulma ve güçsüzlük en sık görülen belirtilerdir [2].

Otonom belirtiler: Nadiren de olsa kemoterapi ilişkili nöropati nedeniyle otonom sinir sistemi olumsuz etkilenmekte ve ortostatik hipotansiyon, erektil disfonksiyon, kabızlık, idrar retansiyonu, disfaji ve işitme kaybı gibi sorunlar gelişebilir [37].

Tablo 2-1. Nörotoksik Kemoterapi İlaçlarına Göre Periferal Nöropati Belirtileri [27]

Kemoterapi Sınıf	**İlaç İsimleri**	**Periferal Nöropati Belirtileri**
Taksan	Paklitaksel, Dosetaksel, Nab-paklitaksel	Ekstremitelerde karıncalanma ve uyuşma, ince motor becerilerde ve yürüme yeteneğinde bozulma
Platin	Oksaplatin, Cisplatin	Karıncalanma ve uyuşma, fonksiyonel yetersizlik
Vinka alkoloidi	Vinkristin, Vinblastin, Vinorelbin, Vindesin	Distal sensorimotor nöropati, uyuşma, karıncalanma, yanma hissi, keskin ağrı, kas krampları, distal kas zayıflığı, ince motor görevlerde ve yürümede bozulma
Proteazom inhibitörleri	Bortezomib, İxazomib, Carflzomib	Alt ekstremitelerde karıncalanma, uyuşma, keskin/yanıcı ağrı, ortostatik hipotansiyon ve bağırsak düzensizlikleri
İmmünmodülatör	Thalidomide, Lenalidomid, Pomalidomid	Ellerde ve ayaklarda ağrılı parestezi ve uyuşma, kas krampları ve zayıflığı, hipotansiyon ve bradikardi
Antikor ilaç konjugatlar (Hedefe yönelik tedaviler)	Brentuksimab vedotin, Trastuzumab emtansin	Duyusal belirtiler ve nöropatik ağrı
Epotilon	Ixabepilone	Duyusal ve motor nöropati

2.6. KEMOTERAPİ İLİŞKİLİ PERİFERAL NÖROPATİ RİSK FAKTÖRLERİ

Kemoterapi ilişkili periferal nöropati gelişiminde kemoterapinin dozu, tedavi süresi, yaş, yaşam tarzı alışkanlıkları, genetik, var olan kronik hastalıklar önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır [48].

Kemoterapi dozu, sıklığı, çoklu kemoterapi kullanımı ve kümülatif doz periferal nöropati gelişme oranını ve şiddetini etkileyen önemli faktörlerin başında gelmektedir. Farklı çalışmalarda kemoterapi ilişkili periferal nöropati riskini ve tedavinin erken kesilmesini önlenmek için düşük dozlarda uzun süre kemoterapi alan hastalarda da periferal nöropati riskinin arttığı görülmüştür [30, 51].

Periferal nöropati riskini inceleyen farklı çalışmalarda yaşın artmasıyla riskin arttırdığı saptanmıştır [52, 53]. Hershman ve diğerlerinin (2016) çalışmasında yaş ile birlikte periferal nöropati riskinin yaklaşık %4 arttığı bildirilmiştir [30].

Literatürde çeşitli çalışmalarda egzersiz, fiziksel aktivite, beslenme, sigara ve alkol gibi yaşam tarzı faktörlerinin kemoterapi ilişkili periferal nöropati ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Fiziksel aktivitenin azalmasıyla periferal nöropati riskinin arttığı [52] bildirilmektedir. Yine yapılan çalışmalarda alkol tüketimi ile periferal nöropati gelişme riskinin arttığı saptanmıştır [51].

Diyabet, HIV, kronik böbrek yetersizliği, vitamin eksikliği, beslenme yetersizliği eşlik eden hastalıklar periferal nöropati gelişimini hızlandırabileceği belirtilmektedir [48, 54]. Bir meta analiz çalışmasında, diyabetli hastalarda kemoterapi ilişkili periferal nöropati gelişimi yönünden büyük bir risk bulunmuştur [55]. İncelenen bazı çalışmalarda düşük hemoglobin ve albümin seviyeleri de periferal nöropati için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır [53, 56–58]. Çeşitli ilaçlarında periferal nöropati riskini arttırdığı açıklanmıştır. Örneğin kardiyovasküler ilaçlar, azol antifungal ilaçlara bağlı olarak periferal nöropati gelişme riski artmaktadır [59, 60]. Multivitamin kullanımının ise periferal nöropati riskini azalttığı bildirilmiştir [61].

Literatürde kemoterapi ilişkili periferal nöropati gelişiminde bir dizi tek nükleotid polimorfizmi gibi genetik faktörlerin risk faktörü olduğu bildirilmekle birlikte bir meta-analiz çalışmasında kanıtların yetersiz olduğu bildirilmektedir [62].

2.7. KEMOTERAPİ İLİŞKİLİ PERİFERAL NÖROPATİNİN TANILANMASI

Kemoterapi ilişkili periferal nöropatinin yönetiminde doğru tanılama önemli adımlardan biridir [28]. Periferal nöropatinin tanılanmasında objektif ve subjektif yöntemler kullanılmaktadır. Fiziksel değerlendirme, nörolojik tanı çalışmaları, EMG ve laboratuvar testleri objektif tanılama yöntemleridir [6, 26]. Periferal nöropati ilişkili motor belirtilerin taramasında ise manuel kas testi yöntemleri kullanılarak el kavrama, bilek ekstansiyonu veya ayak bileği dorsifleksiyon kuvveti değerlendirilebilir [10]. Özellikle alt ekstremite kuvvet ve dengesini değerlendirmek için beş kez oturup ayağa kalkma gibi objektif motor fonksiyon testi kullanılabilir. Bu testte, hastadan kollar göğüste kavuşturulmuş şekilde bir sandalyeden beş kez art arda mümkün olan en hızlı şekilde oturup kalkması istenir. Görevi tamamlama süresi saniye olarak kaydedilir ve sonuç 12 saniyenin üzerinde ise düşme riskinin arttığını gösterir [10]. Ellerdeki motor gücü, kavrama kuvvetini değerlendirmede ise el dinamometresi kullanılabilir [63].

2.7.1. Fiziksel Değerlendirme ve Öykü

Kemoterapi ilişkili periferal nöropatinin tanılanmasında hastalarda daha önceden var olan nöropatiler, komorbiditeler (diyabet, böbrek yetersizliği, karaciğer hastalıkları vb.) ve geçmiş kemoterapi tedavileri değerlendirilmelidir. Kapsamlı bir nörolojik fizik muayene yapılarak, kemoterapiye başlamadan önce duyusal, motor veya otonomik fonksiyonlarla ilgili herhangi bir anormal bulgu gelişimi hakkında eğitim verilmelidir [29, 37]. Periferal nöropati nedeniyle gelişebilecek karıncalanma, uyuşma, iğne batması, ağrı, kramp, sıcak-soğuk ayrımı yapmada azalma, küçük motor becerileri yerine getirememe, kavonoz ve şişe kapaklarını açmada zorlanma, güçsüzlük, baş dönmesi, kabızlık, idrar retansiyonu, erektil disfonksiyon gibi belirtilerin varlığı sorgulanmalıdır [37].

2.7.2. Tanı Testleri

Elektromiyografi (EMG): Periferal nöropatinin tanılanması ve değerlendirilmesinde kullanılan nörofizyolojik yöntemlerden biridir. Aksonal dejenerasyon, duyusal sinir aksiyon potansiyel amplitüdde ilerleyici bir azalma ve ardından sinir iletim hızında bozulma olarak tanımlanır. Fakat, geleneksel sinir iletim parametreleri genellikle hastanın semptomlarını yansıtmaz ve tedavi sırasında periferal nöropati şiddetini tanılamak için yeterli değildir. Ayrıca, hastaların klinik ve fonksiyonel semptomlarında iyileşmeye rağmen, nörofizyolojik değerlendirmenin yalnızca orta düzeyde bir iyileşme gösterdiği bildirilmektedir. Dolayısıyla

EMG ile motor aksonopati nedeniyle akut aşırı uyarılabilirlik ve kronik nörolojik değişiklikler tanımlanabilir [6, 45].

2.7.3. Psikometrik Ölçüm Araçları

Periferal nöropatinin subjektif tanılanması için çeşitli ölçekler geliştirilmiştir. CIPN-20 (Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü Kemoterapi İlişkili Periferal Nöropati Ölçeği, Ulusal Kanser Enstitüsü Ortak Toksisite Kriterleri (CTCAE 5.0) [64], Kanser Tedavisinin Fonksiyonel Değerlendirmesi-Jinekolojik Onkoloji Grubu Nörotoksisite Ölçeği (FACT-GOG/Ntx) (Functional Assessment of Cancer Treatment (FACT) Gynecologic Oncology Group– Neurotoxicity) [65], Oxaliplatin İlişkili Nörotoksisite Ölçeği [66], FACT-Taxane[67] sıklıkla kullanılan tanılama araçlarıdır. Bu ölçekler periferal nöropati ilişkili fonksiyonel belirtileri değerlendirmektedir. Kemoterapiye Bağlı Periferik Nöropati Değerlendirme Aracı (CIPNAT), giyinme, yürüme, nesneleri kaldırma/tutma ve egzersiz yapma sorunları gibi fiziksel işlev eksikliklerini tanımlayan 14 maddeden oluşmaktadır [68]. Jinekolojik Onkoloji Grubu Nörotoksisite Değerlendirme Ölçeği (FACT-GOG-Ntx) kemoterapi ilişkili periferal nöropatiyi değerlendiren bir diğer ölçektir. Ölçek "Yürümekte güçlük çekiyorum" ve "elimdeyken küçük nesnelerin şeklini hissetmekte zorlanıyorum" gibi fonksiyonel bozuklukları değerlendirmek üzere 11 maddeden oluşmaktadır. Yapılan bir çalışmada oturup kalkma testi, yürüme hızı, adım uzunluğu gibi objektif ölçümler ile anlamlı sonuçlar vermiştir [12]. Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Kurumu-Yaşam Kalitesi Anketi-CIPN20 (EORTC QLQ-CIPN20) periferal nöropati ilişkili hem duysal hem de motor belirtileri değerlendiren 20 sorudan oluşan bir ölçeme aracıdır. EORTC QLQ-CIPN20' nin psikometrik özellikleri kapsamlı bir şekilde test edilmiştir; deneysel kanıtlar iç tutarlılık, yanıt verebilirlik ve yapısal geçerliliği gibi psikometrik özelliklerinin güçlü olduğunu ortaya koymaktadır [69]. Yapılan çalışmalarda EORTC QLQ-CIPN20’ nin 6 dakikalık yürüme testi, Grooved Pegboard testi gibi objektif ölçüm yöntemleri ile ölçümleri tutarlılık gösterdiği saptanmıştır [70, 71].

2.8. SINIFLANDIRMA

Kemoterapi ilişkili periferal nöropatinin sınıflandırmasında Amerika Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından geliştirilen advers olaylar ortak terminoloji kriterleri (Common Terminology Criteria for Adverse Events-NCI-CTCAE v. 5.0) kullanılmaktadır (Tablo 2-2). [64].

Tablo 2-2. NCI-CTCAE v5.0 Toksisite Kriterlerine Göre Duyusal ve Motor Nöropati Sınıflandırması [64]

	Grad 1	**Grad 2**	**Grad 3**	**Grad 4**	**Grad 5**
Periferal duyusal nöropati	Asempto-matik	Orta semptomlar; sınırlayıcı araçsal GYA (yemek pişirme, temizlik yapma, alışveriş vb.)	Şiddetli semptomlar; öz bakım ve GYA'ni kısıtlaması	Hayatı tehdit edici sonuçlar; acil müdahale gerektiren	-
Periferal motor nöropati	Asempto-matik; sadece klinik veya tanısal gözlemler	Orta semptomlar; sınırlayıcı araçsal GYA (yemek pişirme, temizlik yapma, alışveriş vb.)	Şiddetli semptomlar; öz bakım ve GYA'ni kısıtlaması	Hayatı tehdit edici sonuçlar; acil müdahale gerektiren	Ölüm

2.9. KEMOTERAPİ İLİŞKİLİ PERİFERAL NÖROPATİNİN ÖNLENMESİ

Kemoterapi ilişkili periferal nöropatinin önlenmesine yönelik kesin bir yaklaşım henüz bulunamamakla birlikte nöropati gelişmesinin önlenmesi için tedavi süresi ve dozunun ayarlanması, nöropati risk faktörü olan hastaların belirlenmesi önemlidir [27]. Ayrıca periferal nöropatinin önlenmesi amacıyla farmakolojik, vitamin, bitkisel takviyeleri, akupunktur, egzersiz, kriyoterapi, kriyo-kompresyon gibi yöntemlerin düşük kanıt düzeyinde etkili olduğu bildirilmiştir [6].

2.10. KEMOTERAPİ İLİŞKİLİ PERİFERAL NÖROPATİNİN YÖNETİMİ

Kemoterapi ilişkili periferal nöropatinin yönetiminde farmakolojik ve non-farmakolojik yöntemler kullanılmaktadır.

2.10.1. Farmakolojik Yaklaşımlar

Farmakolojik yaklaşımlarda özellikle periferal nöropati patofizyolojisini oluşturan hücre içi mekanizmayı hedefleyen profilaktik yaklaşımlardır. Bu konuda birçok klinik araştırma yapılsa

da henüz yararlı bir ajan bulunamamıştır [33]. Bunun muhtemel nedeninin ise kemoterapi ilişkili periferal nöropatiye neden olan birçok pleiotropik sinyal yolunun olması ve bunlardan birinin hedeflenmesinin yetersiz olması sadece kısmi koruma sağladığı düşülmektedir [33].

Günümüzde kemoterapi ilişkili periferal nöropatinin önlenmesine ve iyileştirilmesine yönelik farmakolojik tedaviler sınırlıdır [10]. Fakat bununla ilgili yapılan çalışmalarda Duloxetine, Gabapentin, Pregabalin, Nortriptyline, Amitriptyline ve Lamotrigine ilaçlarının periferal nöropati şiddetini azalttığı saptanmıştır [37]. Amerika Klinik Onkoloji Birliği (ASCO) rehberlerinde Duloksetinin periferal nöropatinin yönetiminde etkili olduğu belirtilmektedir [6]. Literatürde Duloksetinin etkinliğini inceleyen çalışmalarda periferal nöropatinin şiddetini azalttığı bildirilmektedir. Randomize kontrollü bir araştırmada 5 hafta boyunca günlük 60 mg Duloksetin verilen grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak nöropatik ağrı şiddetinin azaldığı bildirilmiştir [72]. Farklı protokollerde kemoterapi alan hastalarda B12 ile Duloksetinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, duloksetin alan grupta periferal nöropati şiddetini azaltmada daha etkili olduğu bildirilmiştir [73]. Duloksetinin olumlu etkilerine rağmen ağız kuruluğu, kabızlık, ishal ve baş dönmesine neden olduğu bildirilmektedir [74].

Gabapentin ve pregabalin, nöropatik ağrı tedavisinde tercih edilen ilaçlardır. Fakat periferal nöropati yönetiminde yan etkileri nedeniyle kullanılmasında dikkatli olunmalıdır. Vinka alkaloidleri, platin veya taksan bazlı kemoterapi alan hastalarda nöropati semptomlarını tedavi etmek için gabapentinin etkili olmadığı görülmüştür [75]. Periferal nöropatinin önlenmesine yönelik yapılan bir plasebo kontrollü bir çalışmada anlamlı bir fark görülmemiştir [76]. Taksan ilişkili periferal nöropatinin yönetiminde duloksetin ve pregabalinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise pregabalin alan grupta duyusal nöropati ve ağrı skorları duloksetin alan gruba göre daha fazla iyileşme olduğu saptanmıştır [77].

Ayrıca Alfa-lipoik asit, antioksidanlar ve E vitamini gibi sinir onarımına yardımcı olan nötrasötiklerin de nöropatiyi azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir [78]. Alfa-lipoik asit etkisini inceleyen farklı bir çalışmada ise platin alan hastalarda nöropati şiddetini azaltmada etkisiz olduğu saptanmıştır [79]. Oksaplatin alan hasta grubunda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada L-karnosinin nöropati şiddetini azalttığı bildirilmiştir [80].

2.10.2. Non-Farmakolojik Yaklaşımlar

Periferal nöropatinin yönetiminde farmakolojik olmayan yöntemler de kullanılmaktadır [37]. Literatürde egzersiz, akupunktur, transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu, refleksoloji,

kriyoterapi ve masajın özellikle kan akışını düzenleyerek periferal nöropati şiddetini azalttığı bildirilmektedir [6, 14, 81–85]. Bu yöntemlere ek olarak bilişsel davranışçı terapiler ve neurofeedback gibi yöntemlerinde nöropatik ağrı semptomlarının yönetiminde etkili olduğu bildirilmiştir [18, 86].

Akupunktur, ince metal iğnelerin vücutta belli noktalara yerleştirilerek periferik ve merkezi sinir siteminin uyarılması ve enerjinin dengelenmesi amacıyla yapılan geleneksel bir müdahaledir. Lu ve arkadaşlarının (2020) çalışmasında, meme kanserli taksan bazlı kemoterapi alan ve grad 1 ve üzeri periferal nöropati gelişmiş hastalarda 8 hafta akupunktur uygulanmıştır. Girişim ve kontrol grubu karşılaştırıldığında akupunktur uygulananlarda nöropati semptomlarında anlamlı iyileşme saptanmıştır [81].

Calmare terapisi, özellikle nöropati nedeniyle gelişen ağrının yönetiminde etkili olduğu bildirilmiştir. Calmare terapisinin etki mekanizması, afferent sinirlerden gelen ağrı sinyallerinin, yapay sinyallerle değiştirerek ağrı duyusunun kaldırılması yoluyla çalışmaktadır. Bir pilot çalışmada toplam 3 seans calmare terapi uygulanan hastalarda periferal nöropati ağrı skorunda anlamlı iyileşme olduğu görülmüştür [17]. Smith ve arkadaşlarının çalışmasında ise gün bir saat olmak üzere toplam 10 gün calmare terapi uygulanmıştır. 10 günün sonunda periferal nöropati ağrı şiddetinde anlamlı azalma olmuştur [87].

Elektroensefalogram (EEG) neurofeedback, periferal nöropati yönetiminde önerilen bir diğer yaklaşımdır. Elektroensefalogram (EEG) neurofeedback girişiminde bir beyin/bilgisayar arayüzünü ile katılımcıların ağrı algılarının kaynağını eş zamanlı olarak değiştirmelerine yardımcı olmak için işitsel ve görsel geri bildirim sağlanmaktadır [88]. Randomize kontrollü bir çalışmada neurofeedback uygulanan grupta nöropati şiddetinin azalmasını gösteren EEG değişiklikleri ile ağrı skorlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu saptanmıştır [18].

Scrambler terapi son yıllarda periferal nöropati yönetiminde etkisi incelenen yöntemlerden biridir. Scrambler terapi, kutanöz bir nöro-uyarıcı tedavidir. Bu uygulamada beyine giden ağrı yollarındaki C liflerinin yüzey reseptörleri aracılığıyla endojen ağrı uyarısının sentetik "ağrısız" elektriksel sinyalleriyle değiştirmek için tasarlanmış 5 çift elektrik stimülasyon kanalına sahip bir cihaz kullanılmaktadır [16]. Loprinzi ve arkadaşlarının çalışmasında en az üç aydır periferal nöropatisi olan hastalara iki hafta boyunca deney grubuna scrambler terapi, kontrol grubuna ise transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) uygulanmıştır. Çalışma sonuçları deney grubunun karıncalanma, ağrı ve uyuşma şiddetinin %50 oranında azaldığını göstermiştir [85].

Periferal nöropatinin yönetiminde kullanılan bir diğer non-farmakolojik yöntem ise kriyoterapidir. Kriyoterapi, kemoterapinin yerel etkilerini sınırlamak amacıyla cilt yüzeyinin soğutulmasıdır. Bunun için soğutma eldivenleri veya çorapları kullanılır ve genellikle cilt yüzeyine yaygın basınç uygulamak için elastik çoraplar veya cerrahi eldivenler ile kompresyon uygulanır [88]. Paklitaksel tedavisi alan meme kanserli hastalarda 90 dakika süresince donmuş eldiven ve çoraplar tek ekstremiteye giyilmiştir. Eldiven ve çorap giyilen tarafta periferal nöropati semptomlarının gelişimi diğer tarafa göre anlamlı olarak gecikme ve 960 mg/m^2'lik bir kümülatif dozda subjektif kemoterapi ilişkili periferal nöropati oluşumunun neredeyse tamamen önlendiği bildirilmiştir [84]. Daha büyük örnekleme sahip bir oksaliplatin, docetaxel veya paclitaxel alan hastalarda ellere donmuş eldiven giydirilmiş ayaklara bir müdahale uygulanmamıştır. Girişim ve kontrol grubu arasında nöropati ve yaşam kalitesi skorları arasında bir fark bulunamamıştır [89]. Literatürde farklı çalışmalarda da soğuk kompresyon veya kriyoterapinin periferal nöropatinin önlenmesinde etkili bir yaklaşım olduğu bildirilmektedir [90–92]. Haftada bir paklitaksel tedavisi alan meme kanserli 36 hastada, donmuş eldiven ve çorapları 90 dakika boyunca bir tarafa giydirilmiş diğer tarafa giydirilmemiştir. Çalışma sonuçlarına göre girişim uygulanan ekstremitede periferal nöropati gelişimi ve insidansı diğer tarafa göre istatistiksel olarak anlamlı azalmıştır[90].

Bazı yöntemler kemoterapi ilacına göre etkinlik göstermektedir. Örneğin kriyoterapi, sadece Paklitaksel alan hastalarda periferik nöropatiyi azaltmada etkililik göstermiştir [84]. Fakat, Oksaliplatin alan bireylerde soğuğa duyarlılık geliştiği için uygulanmamalıdır [37].

2.11. KEMOTERAPİ İLİŞKİLİ PERİFERAL NÖROPATİ YÖNETİMİNDE EGZERSİZ

Egzersizin kanser hastalarında yorgunluk, uykusuzluk, ağrı, anksiyete ve depresyon gibi birçok semptom yönetiminde olumlu sonuçlar sunmuş bir girişimdir [93, 94]. Egzersiz, sensorimotor egzersiz, yoga, aerobik, kuvvet, denge eğitimi ve fiziksel aktivitenin çeşitli kombinasyonları ile kemoterapi ilişkili periferal nöropati yönetiminde etkili yaklaşımlardan biridir [88, 94, 95]. Literatürde egzersiz, fiziksel aktivite veya uğraşı terapilerinin kemoterapi ilişkili periferal nöropati gelişen hastalarda motor defisitleri azalttığı, güç ve dengeyi iyileştirmede etkili olduğu bildirilmektedir [96]. Fakat ASCO rehberlerinde egzersiz ile ilgili kanıt gücü yüksek daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu bildirilmektedir[6].

Egzersizin periferal nöropatinin yönetiminde etkili olması çeşitli mekanizmalar ile açıklanmaktadır. Egzersizin kan dolaşımını iyileştirerek (nörotoksik kemoterapiyi dorsal kök ganglionlarından ve sinirlerden uzaklaştırarak) periferal nöropatiyi iyileştirdiği bildirilmektedir[10]. Ayrıca oksidatif stresi azalttığı ve mitokondriyal adaptasyonu desteklemesi, nörojenez, onarım ve nöroplastisite, inflamasyonun azaltılması, nörotransmitterleri ve endojen opioidleri artırarak sinir rejenerasyonunu, onarımı ve ağrının azaltılması gibi olumlu etkileri bulunmaktadır [10, 37, 88]. Egzersizin bu etki mekanizmalarından özellikle nöropati etiyolojisinde rol oynayan inflamasyonun azaltılmasının nöropati yönetiminde önemli etkisi vardır. Bir diğer etki mekanizmasına göre egzersiz sırasında ekstremitelerde yapılan komutlarla vücudun diğer bölgelerinden gelen komutların beyin tarafından işlenmesini değiştirebilir. Daha açık bir anlatımla egzersiz komutlarının beyinde işlenmesiyle birlikte nöropatik ağrı duyularına karşı konulması ve nöropati semptomlarının hafifletilmesidir [97]. Egzersizin periferal nöropati gelişen hastalarda kas gücünü arttırma, dengeyi geliştirme ve semptomları azaltmada önemli etkisi vardır [88]. Ayrıca sağlıklı ve güçlü kaslar için sağlıklı sinirlere ihtiyacı vardır. Nöropati gelişen hastalarda kas kütlesinde azalma görülebilir. Bu nedenle kas kütlesinin korunmasında fiziksel aktivitenin önemli rolü vardır[41].

Taksan, platin veya vinka alkaloid bazlı kemoterapi alan kanser hastalarda (n:355) orta yoğunlukta, ev tabanlı 6 haftalık progresif yürüyüş ve direnç egzersiz programı uygulanmış ve girişim grubunda kontrol grubuna göre el ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma semptomlarının önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir [97]. Bir diğer çalışmada da periferal nöropatisi olan hastalara 10 hafta süreyle yapacakları ev tabanlı güçlendirme ve denge egzersiz programı verilmiştir. Çalışma sonuçları egzersiz yapan hastalarda nöropati skorlarında anlamlı bir azalma olduğunu göstermiştir [42]. Zimmer ve arkadaşlarının kolerektal kanserli hastalarla yaptığı çalışmada da egzersiz grubunun nöropati şiddeti stabil dururken kontrol grubunun nöropati şiddeti artmıştır[20].

Egzersizin periferal nöropati üzerine etkisini inceleyen bir meta-analizde egzersiz uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında kemoterapi ilişkili periferal nöropati semptomlarında önemli farklılıklar olduğunu ortaya koymaktadır. Egzersizin, kas gücünü, dengesini ve postüral stabilitesini arttırdığı ve nöropati semptomlarını önemli ölçüde iyileştirildiği saptanmıştır. Bu sonuca göre kas güçlendirme ve denge egzersizlerinin bir kombinasyonundan oluşan sürekli ev tabanlı uygulamaların periferal nöropati yönetiminde etkili olduğu bildirilmiştir [98].

Kemoterapi ilişkili periferal nöropatinin önlenmesi için sinir sıkışması egzersizlerinin etkinliğini inceleyen araştırmada, egzersiz grubuna haftada 3 defa 5-10 dakikalık egzersiz uygulanmış ve 6 hafta sonunda değerlendirme yapılmıştır. Girişim grubu ve kontrol grubu kıyaslandığında nöropati ağrı skoru, duyusal semptomları üzerine olumlu etkisi olduğu görülmüştür [99].

Periferal nöropati yönetiminde egzersizin etkisinin incelendiği bir meta-analizde, kemoterapi ilişkili periferal nöropatinin yönetiminde duyusal motor egzersizlerin diğer egzersiz tiplerine göre faydalı olduğu ve kanıt gücü yüksek çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır [82].

Direnç Egzersizleri: Direnç egzersizleri nöromüsküler aktivasyonu, iskelet kası kütlesini, gücünü ve kuvvetini arttıran non-farmakolojik bir uygulamadır [100, 101]. Bu egzersiz tipinde kasları güçlendirmek için ağırlıklar ve elastik direnç bantları kullanılmaktadır (Segal et al., 2017). Direnç egzersizleri, kaslarda hem konsantrik (kaldırma ve itme/çekme fazı) hem de eksantrik (kontrollü indirme/dönüş fazı) kasılmalarla birlikte uygulanmalıdır [102]. Yürüyüş, koşu, bisiklet ve yüzme gibi egzersizlere oranla direnç egzersizleri iskelet kası kütle ve kuvvetini arttırmada daha faydalıdır [103]. Amerikan Tıp Sporları Koleji tarafından 18-64 yaş arasın herkesin haftada iki kez direnç egzersizi yapması önerilmiştir[104]. Ayrıca kişiye özel egzersiz programlarıyla birlikte şiddet ve yoğunluğu belirlenebilir[101].

Aerobik Egzersizler: Aerobik egzersizler vücut sıcaklığında artış ile birlikte kan basıncı, kalp debisi, kalp atım hacmi ve kalp atım hızında artışa neden olarak oksijen taşınmasını arttırır [105]. Büyük kas gruplarını çalıştıran bisiklet sürme, koşma, yürüme ve yüzme gibi egzersizleri içerir [102]. Haftada üç kez uygulanması önerilmekle birlikte bireyselleştirilmiş egzersiz programına göre sayı, yoğunluğu ve şiddeti değişebilir[101]. Amerikan Tıp Sporları Koleji tarafından haftada 3-5 güne yayılan 150 dakikalık orta yoğunlukta aerobik egzersizi ile haftada 2 gün direnç egzersizi kanser hastaları için önerilmektedir. Kanser hastalarının egzersize başlamadan önce fonksiyonel kapasite, uygulanan tedavi ve kronik hastalıklar yönünden değerlendirilmelidir. Eğer bir kontrendikasyon yok ise kanser hastalarının düzenli orta yoğunlukta egzersiz yapmaları önerilmektedir [104].

Denge Egzersizleri: Denge egzersizleri, vücudun ağırlık merkezinin ayaklar ile ilişkisini güçlendirerek postüral kontrolü iyileştirmeyi amaçlamaktadır[106]. Periferal nöropatiye bağlı gelişen denge sorunlarının yönetiminde etkili olduğu bildirilmektedir[107–109].

Sinir Sıkışması Egzersizleri: Sinir sıkışması egzersizlerinde, siniri esneterek, hareketliliği geri kazandırmak, aksoplazmik akışın devamlılığını sağlayarak nöral ödemi azaltmak amaçlanmaktadır [99]. Hommond ve arkadaşlarının çalışmasında ev tabanlı sinir germe egzersizi uygulanan grupta nöropati ağrı skorunun ve kavrama gücünün kontol grubuna göre anlamlı azaldığı saptanmıştır[99].

Duyu Egzersizleri: Duyu egzersizleri sinir hasarı gelişen bir hastanın duyusal uyarıları anlamlı olarak yorumlamasını sağlayan bir tekniktir. Duyusal egzersizlerde tekrarlayan sinirsel uyarılarla somatosensör kortekste değişikliklere ve semptomların iyileşmesine yardımcı olmaktadır[110]. Ikio ve arkadaşlarının çalışmasında farklı objelere dokunma, origami gibi duyusal egzersinlerin periferal nöropati semptomlarının iyileştirilmesinde etkili olduğu bildirilmiştir[111].

2.12. HEMŞİRELİK VE EGZERSİZ

Hemşireler, kanser hastalarının hastalık ve tedavi süreci boyunca en sık iletişim halinde olduğu sağlık profesyonelleri arasındadır. Hemşireler, zorlu kanser sürecinde hastaların semptom yönetimi, psikolojik ve manevi bakımında önemli roller almaktadırlar [112]. Kemoterapi tedavisi alan kanser hastalarında bulantı-kusma, uykusuzluk, anoreksi, yorgunluk, alopesi gibi pek çok yan etki gelişmektedir. Kemoterapi ilişkili periferal nöropati de bu yan etkilerden biridir. Onkoloji hemşireleri kemoterapi ilişkili periferal nöropatinin yönetiminde de rol almaktadır [37, 113]. Kemoterapi ilişkili periferal nöropatinin yönetiminde hemşireler, hastaları sağlıklı yaşam tarzı alışkanlıklarını (alkol ve sigaranın bırakılması) benimsemesi, vitaminden zengin bir diyetle beslenmesi ve fiziksel aktiviteyi sürdürmesi konusunda destekleyebilir [37].

Hasta bakımda birçok rollü olan hemşirelerin fiziksel aktivite ve egzersiz konusunda hastaları yönlendirmede önemli bir rol üstlendikleri belirtilmektedir [112, 114, 115]. Ülkemizde 2016 yılında güncellenen Sağlık Bakanlığı Hemşirelik Yönetmeliğinde hemşirelerin hasta bakımında egzersiz yaptırmaya ilişkin rol ve sorumlulukları olduğu bildirilmiş ve bunlara yönelik tanımlanmalar yapılmıştır [116]. Hasta bakımında farklı sorunların yönetiminde ROM egzersizleri, derin solunum egzersizleri, büzük dudak solunum egzersizleri ve Kegel egzersizleri gibi egzersiz türleri hemşireler tarafından sıklıkla kullanılmaktadır[115, 117–119]. İleri düzey fiziksel terapi ve egzersizlerde ise fizyoterapist uzmanlar ile multidisipliner bakım verilmesi önemlidir[112].

Literatürde kemoterapi ilişkili periferal nöropatinin yönetiminde hemşireler tarafından uygulanan kanıt temelli çalışmalar bulunmaktadır [14, 37, 120]. Egzersiz periferal nöropatinin yönetiminde kullanılan non-farmakolojik yaklaşımlardan biridir. Egzersizin kemoterapi ilişkili periferal nöropatinin yönetiminde etkisini inceleyen çalışmalar bulunmakla birlikte çalışmaların farklı kanser türü hastalarda, farklı egzersiz protokolleri kullanılarak gerçekleştirildiği ve hemşirelik çalışmalarının sınırlı olduğu görülmektedir[42, 109, 121].

3. YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN AMACI VE TASARIMI

Araştırma, kemoterapi alan hastalarda gelişen periferal nöropatinin yönetiminde egzersizin etkisini incelemek amacıyla prospektif randomize kontrollü deneysel çalışma olarak yapıldı.

3.2. ARAŞTIRMANIN HİPOTEZLERİ

Hipotez 1 (H_1): Kemoterapi ilişkili periferal nöropati gelişen hastalarda egzersiz uygulaması periferal nöropati şiddetini ve belirtilerini azaltmada etkilidir.

Hipotez 2 (H_2): Kemoterapi ilişkili periferal nöropati gelişen hastalarda egzersiz uygulaması yaşam kalitesini iyileştirmede etkilidir.

3.3. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI

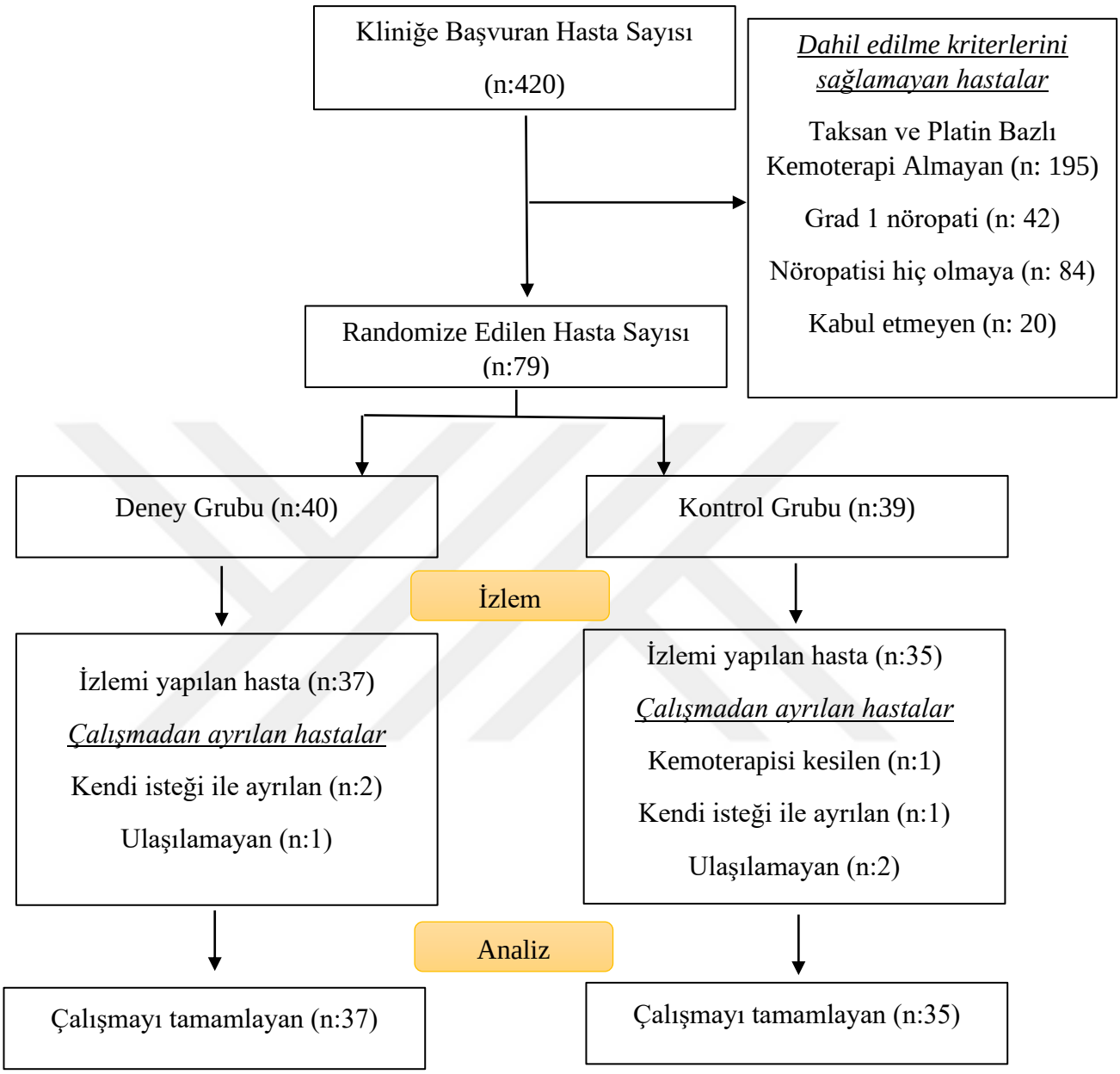
Araştırma verileri Eylül 2020- Ağustos 2022 tarihleri arasında Zonguldak Atatürk Devlet Hastanesi Kemoterapi Ünitesinde toplandı. COVID-19 pandemisiyle birlikte ana binada olan onkoloji polikliniği ve kemoterapi ünitesi kanser hastalarının riskli grup olması nedeniyle koronavirüs vakalarının tedavi edildiği ana hastane binasından ek hastane binasına taşınmıştır. Onkoloji polikliniğinde bir uzman doktor, kemoterapi ünitesinde bir sorumlu olmak üzere toplam dört hemşire görev yapmaktadır ve toplam 17 hasta koltuğu vardır. Veriler ek hastane binasında toplanmaya başlandı ve koronavirüsün kontrol altına alınması sonrası ana hastane binasına tekrar taşınılmasıyla birlikte son iki ay ana hastane binasında veriler tamamlandı. Veriler araştırmacı tarafından her hafta düzenli kemoterapi kliniğine gidilerek toplandı.

3.4. ARAŞTIRMANIN EVREN /ÖRNEKLEMİ

Araştırma evrenini, Eylül 2020- Ağustos 2022 tarihleri arasında kanser tanısı almış, en az 3 kür taksan ve platin bazlı tedavi (monoterapi veya kombine) alan, motor ve duyusal nöropati değerlendirme sonucu grad 2 ve üzeri periferal nöropati gelişen (akciğer kanseri, meme kanseri, jinekolojik kanserler, kolorektal kanserler) hastalar oluşturdu.

Araştırmaya dahil edilecek hasta sayısını belirlemek amacıyla güç analizi (power analizi) yapıldı. Deneysel olarak tasarlanan çalışma için daha önce kemoterapi ilişkili periferal nöropatinin yönetiminde egzersizin etkisini incelemek amacıyla yapılan benzer bir çalışmaya göre [22] yapılan güç analizi (G*Power 3.1.9.2) sonucunda; nöropati skoruna göre yapılan değerlendirmede öngörülen etki büyüklüğü d:1,00, standart sapma SS:2 olarak alındığında Güç:0,80, β:0,20 ve α:0,05 için tespit edilen örneklem sayısı her bir grup için minimum 27 hasta olmak üzere toplam 54 hasta olarak saptandı (d: Etki büyüklüğü, SS: Standart Sapma). Katılımcı sayısının herhangi bir nedenle azalacağı göz önünde bulundurularak her bir grup için 50 hasta olmak üzere örneklem sayısı toplam 100 hasta olarak belirlendi.

Araştırma örneklemini araştırmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan ve araştırmaya katılmayı kabul eden 79 hasta oluşturdu. Araştırmaya alınan hastalar MS Excel programında oluşturulan randomizasyon listesi doğrultusunda egzersiz grubu (n:40), kontrol grubu (n:39) olarak belirlendi. Bu hastalardan 1 hasta ameliyat olduğu, 3 hasta kendi isteği ile ayrıldığı, 3 hastaya takip sürecinde ulaşılamadığı için deney grubu (n: 37), kontrol grubu (n:35) olmak üzere toplam 72 hasta ile araştırma tamamlandı (Şekil 3-1).



Şekil 3-1. Araştırma akış şeması

3.5. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME VE DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ

Hasta ve/veya gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri:

Prospektif nitelikte olan bu çalışmaya;

- Zonguldak Atatürk Devlet Hastanesi Onkoloji Polikliniğine başvuran,
- En az 3 kür taksan ve platin bazlı tedavi (monoterapi veya kombine) alan
- Motor ve duyusal nöropati değerlendirme sonucu grad 2 ve üzeri periferal nöropati gelişen (akciğer kanseri, meme kanseri, jinekolojik kanserler, kolorektal kanserler),
- Egzersizi tolere edebilecek vital bulguları stabil olan,
- Kemik metastazı olmayan,
- 18 yaş ve üstü olan,
- Araştırmaya katılmayı kabul eden hastalar alındı.

Hasta ve/veya gönüllülerin araştırmaya <u>dahil edilmeme</u> kriterleri:

- Çalışmaya kemoterapiye yeni başlayan,
- Kemoterapi dışındaki problemler (tümör kompresyonu, beslenme bozuklukları, alkol bağımlılığı, enfeksiyonlar ve diyabetes mellitus gibi sistemik hastalıklar) nedeniyle periferal nöropati gelişen,
- Egzersizi tolere edemeyen,
- Vital bulguları stabil olmayan,
- Kemik metastazı olan,
- El ve ayaklarında deri bütünlüğü bozulmuş olan ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Araştırma sırasında gönüllü ve/veya hastanın çalışmadan çıkarılma kriterleri:

- Çalışma egzersiz protokolünü düzenli uygulamayan,
- Kendi isteği ile çalışmadan ayrılmak isteyen hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Araştırmaya son verme kriterleri:

- Tedavi protokolünün değişmesi,
- Egzersizin tolere edilememesi araştırma sonlanım kriterleri olarak belirlendi.

3.6. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

3.6.1. Hasta Bilgi Formu

Tanımlayıcı özelliklerin değerlendirilmesinde araştırmacı tarafından literatür doğrultusunda oluşturulan Hasta Bilgi Formu kullanıldı[120, 122]. Hasta bilgi formu katılımcıya ait sosyo-demografik bilgiler, sağlık öyküsüne ilişkin bilgiler, periferal nöropati ilişkili tanımlayıcı bilgiler, hastalık ve tedavi ilişkili tanımlayıcı özellikler olmak üzere 5 bölümden oluşmaktadır (EK 2).

3.6.2. Toksisite Kriterleri CTCAE 5.0-NCI

CTCAE 5.0 sınıflandırması, kanser tedavisi veya farklı faktörlerden dolayı ortaya çıkabilecek istenmeyen yan etkileri tanımlamak ve derecelemek için Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsünün (NCI) tarafından tasarlanmıştır. Kanser tedavisi ilişkili istenmeyen yan etkiler için bir derecelendirme sistemi olarak oluşturulmuştur. Bu sınıflamada grad ortaya çıkan yan etkinin şiddetini göstermektedir. Güncellenen son versiyonunda yan etkilerin şiddeti, grad 1 (hafif), grad 2 (orta), grad 3 (şiddetli), grad 4 (hayatı tehtid edici) ve grad 5 (yan etki ilişkili ölüm) olarak tanımlanmıştır (EK 3) [64].

3.6.3. Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu Yaşam Kalitesi Ölçeği (EORTC QLQ-C30)

Genel yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu Yaşam Kalitesi Ölçeği kullanıldı (EK 4). EORTC tarafından geliştirilen ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması Cankurtaran ve arkadaşları tarafından yapılmış ve Cronbach alfa güvenirlilik katsayısı 0,810 olarak bildirilmiştir. EORTC-QLQ-C30 ölçeği kanser tanısı almış hastaların yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan, genel iyilik hali, fonksiyonel güçlükler (fiziksel, rol, bilişsel, duygusal ve sosyal fonksiyonlar) ve semptom kontrolü (yorgunluk, ağrı, dispne, bulantı/kusma, uykusuzluk) olmak üzere üç alt başlıktan ve 30 sorudan oluşmaktadır. İlk 28 soru dörtlü likert tiptedir (1=hiç, 4=çok fazla). Son iki madde ise 1'den 7'ye kadar puanlanmaktadır. Puan arttıkça iyilik hali artmaktadır [123, 124].

3.6.4. Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu Kemoterapi İlişkili Periferal Nöropati Yaşam Kalitesi Ölçeği (EORTC QLQ-CIPN20)

Araştırma örneklemini oluşturan hastalarda, periferal nöropatinin değerlendirilmesinde Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu tarafından geliştirilen "Kemoterapi İlişkili Periferal Nöropati Yaşam Kalitesi Ölçeği- EORTC QLQ-CIPN20" kullanıldı (EK 5) [69]. Ölçek kemoterapi ile ilişkili periferal nöropati semptomları ve nöropati nedeniyle gelişen fonksiyonel kısıtlamaların etkisini belirlemek için kullanılan 20 maddeden oluşmaktadır. Kemoterapi ilişki periferal nöropatiye nedeniyle ortaya çıkan duyusal (karıncalanma, uyuşma, ağrı, yürürken veya ayakta dururken dengesizlik, sıcaklığı ayırt etmek ve işitme), motor (kramplar, yazı yazma, küçük nesneleri kavrama, güçsüzlük) ve otonomik (pozisyon değiştirdikten sonra baş dönmesi, görme, ereksiyon bozukluğu) semptomları değerlendirmek üzere 3 alt boyutu bulunmaktadır. Ölçek, hiç "1", biraz "2", oldukça "3", çok "4" puan verilerek 20 maddelik likert tiptedir. Ölçek toplam puanının artması periferal nöropati ilişkili semptomların şiddetinin arttığını göstermektedir. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenirliği Ünal ve Can tarafından gerçekleştirilmiş ve Cronbach alfa güvenirlik kat sayısı 0,87 olarak hesaplanmıştır[69, 122].

3.7. ARAŞTIRMA TASARIMI

Araştırma verileri Zonguldak Atatürk Devlet Hastanesi Onkoloji Polikliniğine başvuran, en az 3 kür taksan ve platin bazlı tedavi (monoterapi veya kombine) alan, grad 2 ve üzeri periferal nöropati gelişen hastalardan toplandı. Randomize kontrollü deneysel çalışma olarak planlanan bu araştırmada randomizasyon, excel çalışma sayfasında randomizasyon formülü kullanılarak yapıldı (1: Kontrol Grubu, 2: Deney Grubu).

Hastalara araştırmanın amacı anlatıldıktan sonra yazılı onamları için Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu (BGOF) ile yazılı ve sözlü onamları alındı. Her iki grupta yer alan hastaların tanılanmasında Hasta Bilgi Formu, Toksisite Kriterleri (CTCAE 5.0), Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu Yaşam Kalitesi Ölçeği (EORTC QLQ-C30) (EK 4) ve Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu Kemoterapi İlişkili Periferal Nöropati Yaşam Kalitesi (EORTC QLQ-CIPN20) kullanıldı. Motor ve duyusal nöropati değerlendirmesine göre grad 2 periferal nöropati gelişmiş hastalar ile kemoterapi seansı sırasında ilk görüşmede hastalar tüm formlar araştırmacı tarafından doldurulduu.

Deney grubuna, düzenli olarak günde iki kez uygulaması için literatürde kemoterapi ilişkili periferal nöropati için önerilen egzersizler doğrultusunda egzersiz programı oluşturuldu (EK 6) [22, 95, 125–127]. Oluşturulan bu egzersiz programı için ayrıca uzman fizyoterapist görüşü alındı. Egzersiz programı duyu egzersizleri, kuvvetlendirme egzersizleri ve ayaklar için kuvvetlendirme egzersizleri ile denge egzersizlerinden oluşmaktadır. El ve ayaklar için duyu egzersizlerinde yumuşak plastikten üretilen duyu topları kullanıldı. El duyu egzersizleri için hastalara duyu topunu sert bir zemin ile eli arasına duyu topunu yerleştirerek el ayası ve parmaklarında hafif basınç oluşturarak ve duyu topunu hissederek yuvarlaması ve iki eli arasına duyu topunu yerleştirerek elleri arasında hafif basınç oluşturacak şekilde yuvarlaması istendi. Ayaklar için olan duyu egzersizinde ayak duyu topunu zemin ile ayağının arasına yerleştirerek ayak tabanında hafif basınç oluşturacak şekilde yuvarlaması istendi. Duyu egzersizlerini her ekstremite için sabah ve akşam 5-10 dakika uygulaması istendi. Eller için kuvvetlendirme egzersizinde top sıkma, mandal açma, lastik bant egzersizi ve el germe egzersizi kullanıldı. Top sıkma egzersizi için hastaya verilen duyu topunu avuç içine alınarak 10 saniye sıkıp gevşetmesi istendi. Bu egzersiz her iki el için günde iki kez on tekrarlı uygulanması istendi. Mandal açma egzersizinde el gücünün arttırılması için baş parmak ve diğer parmaklar arasına yerleştirilen mandalı açılıp 10 saniye sayılıp tekrar kapatılmasıyla gerçekleştirildi. Bu egzersizde her iki el için günde iki defa 10 tekrarlı yapılası istendi. Eller için lastik bant egzersizinde ise lastik bant parmaklar etrafına geçirilerek parmakların açılması 10 saniye tutulup gevşetilmesi istendi. Bu egzersizde günde iki defa 10 tekrarlı uygulanması istendi. El germe egzersizi için el avuçları göğüs hizasında birleştirilir ve birleştirilen eller 180º açı oluşturacak şekilde aşağı indirilir ve 10 saniye tutularak gevşetilir. Bu egzersiz de günde iki defa uygulanır 10 tekrarla uygulanması istendi. Alt ekstremite kuvvetlendirme ve denge egzersizleri için hemstring germe egzersizi, ayak bileği hareket egzersizi, ayak parmakları kavrama egzersizi, ve tek ayak üzerinde dengede durma egzersizi uygulatıldı. Hemştring germe egzersizi için bir sandalyeye oturulur ve sol ayak dizden bükülmüş dik pozisyonda iken sağ ayak dizden düz olacak şekilde uzatılması ve sağ ayak parmakları vücuda doğru çekilmesi, 10 saniye beklenip sonrasında gevşetilmesi istedi. Sol ayak içinde aynı şekilde tekrar edilmesi, her iki ayak için günde iki kez 10 kez tekrarlı uygulanması belirtildi. Ayak bileği egzersizi için hastanın dik pozisyonda bir sandalyede oturarak sol ayak serbest iken sağ ayak düz uzatılarak sadece ayak bileği eklemi hareket ettirilerek alfabedeki harfleri çizmesi istendi. Bu egzersizde sağ ve sol ayak için günde iki defa 10 tekrarlı uygulaması istendi. Ayak parmakları kavrama egzersizi için hastanın dik pozisyonda sandalyede oturması ve yere konulan bir el havlusunu ayak parmakları ile kavraması, 10 saniye

tutup bırakması belirtildi. Denge egzersizi için ise hastanın destek alabileceği bir tezgah veya duvar yanında durarak sırayla tek ayak üzerinde durarak 10 saniye bekleyip durması ve diğer ayağa geçmesi açıklandı. Bu egzersizi de her ayak için günde iki defa 5 kez tekrarlaması istendi. Egzersizde kullanılan el ve ayaklar için duyu topu, mandal ve lastik bant araştırmacı tarafından hepsi aynı standartta olacak şekilde temin edilerek verildi. Egzersizler ilk görüşmede uygulamalı olarak gösterilip hastalara öğretildi. Ayrıca hasta eğitiminin kalıcılığını sağlamak hastanın istediği zaman tekrar edebilmesi için egzersiz programı için görsel eğitim materyal verildi (EK 6). Hastalar düzenli olarak her hafta telefon ile aranarak egzersizin düzenli uygulanması için teşvik edildi. Toksisite Kriterleri (CTCAE 5.0) her hafta telefon görüşmesi ile tekrar değerlendirildi. Ayrıca bir sonraki kemoterapi tedavisi için kliniğe gelen hastalar yüz yüze de değerlendirildi. İkinci, dördüncü, altıncı ve son hafta Kemoterapi İlişkili Periferal Nöropati Yaşam Kalitesi Ölçeği (EORTC QLQ-CIPN20) tekrar dolduruldu. Dördüncü ve son hafta Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu Yaşam Kalitesi Ölçeği (EORTC QLQ-C30) tekrar değerlendirildi.

Kontrol grubuna ise kemoterapi ilişkili periferal nöropati risk faktörleri, neden geliştiği ve yönetimi hakkında eğitim verildi. Araştırma süreci boyunca eğer hekiminin önerisi doğrultusunda tıbbi bir ilaca başlanırsa mutlaka araştırmacıya bilgi vermesi istendi. Her hafta hastalar telefon ile aranarak CTCAE 5.0 nöropati toksisite kriterleri her hafta telefon görüşmesi ile takip edildi. Ayrıca kemoterapi tedavisi için kliniğe gelen hastalar yüz yüze değerlendirildi. Yaşam kalitesi EORTC QLQ-C30 ölçeği ilk görüşme sonrasında dört hafta ara (4. Hafta ve 8. Hafta) ile değerlendirildi. Periferal nöropati semptomlarının izleminde EORTC QLQ-CIPN20 ölçeği ile iki haftada bir takip yapıldı. Araştırma süresince her iki grup 8 hafta izlendi. Araştırma protokolü (çalışma akış şeması) tablo 3.1'de gösterilmiştir.



Şekil 3-2. Egzersiz uygulamasına

Tablo 3-1. Araştırma akış şeması

DEĞERLENDİRME	DENEY GRUBU	KONTROL GRUBU
0. İlk görüşme Klinikte ilk görüşme	Hasta Bilgi Formu CTCAE 5.0 EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ-CIPN20 Egzersiz Programı	Hasta Bilgi Formu CTCAE 5.0 EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ-CIPN20
1. Hafta Telefon ile görüşme	CTCAE 5.0 Egzersiz Programı	CTCAE 5.0
2. Hafta Telefon ile görüşme	CTCAE 5.0 EORTC QLQ-CIPN20 Egzersiz Programı	CTCAE 5.0 EORTC QLQ-CIPN20
3. Hafta Telefon ile görüşme	CTCAE 5.0 Egzersiz Programı	CTCAE 5.0
4. Hafta Telefon ile görüşme	CTCAE 5.0 EORTC QLQ-CIPN20 EORTC QLQ-C30 Egzersiz Programı	CTCAE 5.0 EORTC QLQ-CIPN20 EORTC QLQ-C30
5. Hafta Telefon ile görüşme	CTCAE 5.0 Egzersiz Programı	CTCAE 5.0
6. Hafta Telefon ile görüşme	CTCAE 5.0 EORTC QLQ-CIPN20 Egzersiz Programı	CTCAE 5.0 EORTC QLQ-CIPN20
7. Hafta Telefon ile görüşme	CTCAE 5.0 Egzersiz Programı	CTCAE 5.0
8. Hafta Telefon ile görüşme	CTCAE 5.0 EORTC QLQ-CIPN20 EORTC QLQ-C30 Egzersiz Programı	CTCAE 5.0 EORTC QLQ-CIPN20 EORTC QLQ-C30

3.8. ARAŞTIRMANIN DEĞİŞKENLERİ

Bağımlı değişkenler: Nöropati şiddeti, nöropatiye bağlı yaşam kalitesi, yaşam kalitesi

Bağımsız değişkenler: Nöropati şiddetinin azaltılmasına yönelik egzersiz uygulaması

3.9. ÇALIŞMA VERİLERİNİN ANALİZİNDE KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Araştırma verilerinin değerlendirilmesinde, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 23 paket programı ile istatistiksel analiz yapıldı. Araştırma verilerinin analizinde, nicel değişkenler için ortalama, standart sapma, medyan, min ve max değerleri hesaplandı, nitel değişkenlerin hesaplanmasında ise frekans ve yüzde gibi tanımlayıcı istatistiksel analizler kullanıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermedikleri Shapiro Wilks testi ve Box Plot grafikleri ile değerlendirildi. Bu değerlendirme sonucunda normal dağılıma sahip değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Student t test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki gruba göre karşılaştırılmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Örneklem gruplarının kendi içinde karşılaştırmalarında ise, normal dağılım gösteren değişkenlerde Repeated Measures test, post hoc karşılaştırmalarında Bonferroni test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin hesaplanmasında Friedman test, post hoc karşılaştırmalarında Bonferoni Dunn testi yapıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılması için Ki-Kare testi, Fisher Exact test ve Fisher's Freeman Halton testleri kullanıldı. Araştırma sonuçlarında anlamlılık %95'lik güven aralığında, $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi [128].

3.10. ARAŞTIRMANIN ETİK YÖNÜ

Araştırmanın Zonguldak Atatürk Devlet Hastanesi Onkoloji Kliniğinde gerçekleştirilmesi için İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan ve Zonguldak İl Sağlık Müdürlüğü'nden kurum izni alındı. Ayrıca hastalara araştırmanın amacı ve uygulanışı açıklanarak sözlü ve yazılı bilgilendirilmiş gönüllü onamları alındı (EK 1).

3.11. ARAŞTIRMANIN SINIRLILIKLARI VE GÜÇLÜ YÖNLERİ

Araştırmada Türkçe geçerlik-güvenirliği yapılmış ölçekler kullanıldı. Araştırmanın randomize kontrollü deneysel tasarıma sahip olması güçlü yönlerini oluşturdu. Araştırma verileri COVID-19 pandemisi döneminde toplandı. Pandemi döneminde iller arası geçişin yasak olması

nedeniyle veri toplanmasına iki kez ara verilmek durumunda kalındı. Bu nedenle veri toplama süreci beklenenden uzun sürdü. Ayrıca pandemi nedeniyle ikinci merkez olarak eklenmesi planlanan Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Kliniği'nden kurum izni alınamadı. EMG testi ile objektif veri alınması planlanan hastalar, EMG testinin koronavirüs vakalarının ağırlıklı olduğu ana hastane binasında olması ve onkoloji hastaları için risk oluşturması nedeniyle gerçekleştirilemedi. Bu nedenle araştırma verileri subjektif ölçüm araçlarıyla elde edildi. Araştırma örneklemini platin ve taksan grubu kemoterapi alan ve grad 2 periferal nöropati alan farklı tümör tipinde hastalar oluşturdu. Araştırmanın tek bir tedavi protokolü veya tek tip tümör tanılı hastalarda gerçekleştirilmemesi araştırma sonuçlarının bütün evrene genellenmesini engellemektedir.

4. BULGULAR

4.1. Sosyo-demografik Özelliklerin Dağılımı

Araştırma 2020 Eylül ve 2022 Ağustos tarihleri arasında Atatürk Devlet Hastanesinde %62'si (n=49) kadın ve %38'i (n=30) erkek katılımcı, toplamda 79 katılımcıyla gerçekleştirildi. Çalışmaya katılan hastaların yaşlarının 31 ile 81 arasında değiştiği görüldü, ortalama yaş ise 60,16±11,46 olarak hesaplandı.

Gruplara göre sosyo-demografik özelliklerin dağılımına bakıldığında deney grubunun %65'i kadın, %35'i erkek katılımcılardan oluştu. Kontrol grubunun ise %59'u kadın, % 41'i erkek katılımcılardan oluştu. Gruplara göre hastaların cinsiyet, yaş, çalışmayı tamamlama, medeni durum, eğitim durumu, gelir durumu, iş ve sağlık güvencesi özellikleri anlamlı farklılık göstermedi (p>0,05).

Tablo 4-1. Gruplara göre sosyo-demografik özelliklerin karşılaştırılması

		Grup		*p*
		Kontrol (n=39)	**Deney (n=40)**	
Cinsiyet	**Kadın**	23 (59,0)	26 (65,0)	[a]*0,581*
	Erkek	16 (41,0)	14 (35,0)	
Yaş	*Ort±Ss*	62,38±11,55	58,00±11,09	[b]*0,089*
	Medyan (Min-Maks)	64 (36-81)	61,5 (31-77)	
Çalışmayı tamamlama	Tamamladı	35 (89,7)	37 (92,5)	[c]*0,780*
	Ameliyat oldu	1 (2,6)	0 (0,0)	
	Kendisi ayrıldı	1 (2,6)	2 (5,0)	
	Hastaya ulaşılamadı	2 (5,1)	1 (2,5)	
Medeni durum	Evli	31 (79,5)	31 (77,5)	[c]*1,000*
	Bekar	3 (7,7)	4 (10,0)	
	Dul	5 (12,9)	5 (12,5)	
Eğitim durumu	Okur yazar değil	1 (2,6)	3 (7,5)	[c]*0,500*
	İlkokul	32 (82,1)	28 (70,0)	
	Lise	4 (10,3)	4 (10,0)	
	Lisans	2 (5,1)	5 (12,5)	
Gelir durumu	Ancak geçinebiliyorum	0 (0,0)	3 (7,5)	[c]*0,322*
	Orta derecede iyi	34 (87,2)	31 (77,5)	
	İyi	5 (12,8)	6 (15,0)	

[a]Pearson Chi-Square, [b]Student-t Test, [c]Fisher Freeman Halton Test, [d]Fisher Exact Test.

Tablo 4-1. Gruplara göre sosyo-demografik özelliklerin karşılaştırılması (devam)

		Grup		*p*
		Kontrol (n=39)	**Deney (n=40)**	
Çalışma durumu	Çalışıyorum	0 (0,0)	2 (5,0)	*[c]0,458*
	Hastalık nedeni ile çalışmıyorum	6 (15,4)	4 (10,0)	
	Başka nedenlerle çalışmıyorum	0 (0,0)	2 (5,0)	
	Ev hanımı	11 (28,2)	12 (30,0)	
	Emekli	22 (56,4)	20 (50,0)	
Sağlık güvencesi	Yok	1 (2,6)	0 (0,0)	*[d]0,494*
	SGK	38 (97,4)	40 (100,0)	

[a]Pearson Chi-Square, [b]Student-t Test, [c]Fisher Freeman Halton Test, [d]Fisher Exact Test.

4.2. Hastalık ve Sağlık Alışkanlıkları ile İlişkili Özelliklerin Dağılımı

Gruplara göre hastalık ve sağlık alışkanlıkları karşılaştırıldığında hem deney (%38,5) hem kontrol (%50) grubunda büyük çoğunluğunun kronik hastalığa sahip olmadığı görüldü. Kronik hastalıklardan hem deney (%38,5) hem kontrol (%32,5) grubunda hipertansiyon en fazla görülme oranına sahipti(p>0,05).

Gruplara göre hastaların kronik hastalık öyküsü, sürekli kullandığı ilaçlar, alerji öyküsü, alerji, sigara kullanımı, alkol kullanımı ve egzersiz yapma gibi tanımlayıcı özelliklerinin benzer olduğu belirlendi (p>0,05).

Tablo 4-2. Gruplara göre hastalık ve sağlık alışkanlıklarına ilişkin bilgilerin karşılaştırılması

		Grup		*p*
		Kontrol (n=39)	**Deney (n=40)**	
Kronik hastalık öyküsü	Yok	15 (38,5)	20 (50,0)	*[c]0,712*
	Kalp yetersizliği	1 (2,6)	1 (2,5)	
	Hipertansiyon	15 (38,5)	13 (32,5)	
	Hipotiroidi	2 (5,1)	2 (5,0)	
	HT ve KY	3 (7,7)	0 (0,0)	
	KOAH	1 (2,6)	1 (2,5)	
	HT ve Astım	1 (2,6)	1 (2,5)	
	KAH	1 (2,6)	0 (0,0)	
	Astım	0 (0,0)	1 (2,5)	
	Aritmi	0 (0,0)	1 (2,5)	

[a]Pearson Chi-Square, [c]Fisher Freeman Halton Test

Tablo 4-2. Gruplara göre hastalık ve sağlık alışkanlıklarına ilişkin bilgilerin karşılaştırılması (devam)

		Grup		*p*
		Kontrol (n=39)	**Deney (n=40)**	
Sürekli kullandığı ilaçlar	Yok	14 (35,9)	19 (47,5)	*[c]0,840*
	Antihipertansif	17 (43,6)	12 (30,0)	
	Beloc, delix, ecopirin	2 (5,1)	2 (5,0)	
	Antidepresan	0 (0,0)	1 (2,5)	
	Tiroid ilacı	2 (5,1)	3 (7,5)	
	Bronkodilatör	1 (2,6)	2 (5)	
	Antihipertansif ve bronkodilatör	1 (2,6)	1 (2,5)	
	Panto	1 (2,6)	0 (0,0)	
	Antihipertansif ve antikoagülan	1 (2,6)	0 (0,0)	
Alerji öyküsü	Yok	33 (84,6)	33 (82,5)	*[a]0,800*
	Var	6 (15,4)	7 (17,5)	
Alerji (n=13)	Deterjan	0 (0,0)	1 (14,3)	*[c]0,577*
	Penisilin	1 (16,7)	3 (42,9)	
	Demir preperatları	1 (16,7)	0 (0,0)	
	Polen-toz	3 (50,0)	3 (42,9)	
	Soğuk alerjisi	1 (16,7)	0 (0,0)	
Sigara kullanımı	Hiç kullanmamış	23 (59,0)	16 (40,0)	*[c]0,136*
	Bırakmış	13 (33,3)	22 (55,0)	
	Kullanıyor	3 (7,7)	2 (5,0)	
Alkol kullanımı	Hiç kullanmamış	27 (69,2)	35 (87,5)	*[c]0,071*
	Bırakmış	11 (28,2)	5 (12,5)	
	Sosyal içici	1 (2,6)	0 (0,0)	
Egzersiz yapma	Hiç yapmamış	23 (59,0)	24 (60,0)	*[c]1,000*
	Tanı öncesi düzenli yapıyormuş	10 (25,6)	9 (22,5)	
	Düzenli yapıyor	6 (15,4)	7 (17,5)	

[a]Pearson Chi-Square, [c]Fisher Freeman Halton Test

4.3. Periferal Nöropati ile İlgili Özelliklerin Karşılaştırılması

Gruplara göre hastaların periferal nöropatiye ilişkin bilgileri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık göstermedi (p>0,05). İki grupta da hem ellerde hem ayaklarda periferal nöropati görülme oranı yüksek ve anlamlı farklılık olmadığı görüldü (p>0,05). Nöropati semptomlarını arttıran faktörler incelendiğinde hem deney hem kontrol grubunda yüksek oranda soğukla temasın periferal nöropati semptomlarını arttırdığı görüldü (p>0,05). Nöropati semptomlarının şiddetlenme zamanına ait özellikler incelendiğinde her iki grupta da belli bir zaman yok seçeneğini cevaplayanların oranının yüksek olduğu bulundu (p>0,05). Ellerde ayaklarda uyuşmayı engelleyen bir uygulama oranlarına bakıldığında her iki grupta da yüksek oranda bir

uygulama yapılmadığı bulundu (p>0,05). Nöropati semptomlarını azaltmak için uygulanan yöntemler karşılaştırıldığında deney grubunda %71,4 oranında masaj uygulaması, kontrol grubunda ise %33,3 oranında egzersiz yapıldığı belirlendi. Fakat her iki grup karşılaştırıldığında nöropati semptomları için uygulanan yöntemler arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

Tablo 4-3. Gruplara göre periferal nöropatiye ilişkin bilgilerin karşılaştırılması

		Grup		*p*
		Kontrol (n=39)	**Deney (n=40)**	
Nöropati yeri	Ellerde	4 (10,3)	1 (2,5)	*[c]0,386*
	Ayaklarda	3 (7,7)	4 (10,0)	
	Ellerde ve ayaklarda	32 (82,1)	35 (87,5)	
Nöropati semptomlarını arttıran faktörler	Sıcakla temas	0 (0,0)	3 (7,5)	*[c]0,507*
	Soğukla temas	17 (43,6)	13 (32,5)	
	Dokunma	2 (5,1)	2 (5,0)	
	Yok	19 (48,7)	20 (50,0)	
	Soğuk ve dokunma	0 (0,0)	1 (2,5)	
	Hareketsizlik	1 (2,6)	1 (2,5)	
Nöropati semptomları ne zaman şiddetleniyor?	Sabah	0 (0,0)	2 (5,0)	*[c]0,469*
	Öğlen	0 (0,0)	1 (2,5)	
	Akşam	2 (5,1)	4 (10,0)	
	Gece	2 (5,1)	1 (2,5)	
	Kemoterapi sonrası	14 (35,9)	11 (27,5)	
	Belli bir zaman yok	21 (53,8)	19 (47,5)	
	Sabah ve kemoterapi aldıktan sonra	0 (0,0)	2 (5,0)	
El ve ayaklarda uyuşmayı engelleyen bir uygulama	Hayır	32 (82,1)	31 (77,5)	*[a]0,615*
	Evet	7 (17,9)	9 (22,5)	
Nöropati için uygulanan yöntem (n=16)	Masaj	5 (71,4)	2 (22,2)	*[c]0,488*
	Egzersiz	1 (14,3)	3 (33,3)	
	Yürüyüş	0 (0,0)	1 (11,1)	
	Buz	1 (14,3)	1 (11,1)	
	Sıcak su	0 (0,0)	1 (11,1)	
	Sirkeli su	0 (0,0)	1 (11,1)	

[a]Pearson Chi-Square, [c]Fisher Freeman Halton Test.

4.4. Hastalık ve Tedavi ile İlgili Özelliklerin Karşılaştırılması

Gruplara göre hastaların tanısı, evre, tanı konulma zamanı, cerrahi tedavi uygulanması, radyoterapi, hedef tedavi ve daha önce kemoterapi uygulanması özellikleri benzerdi (p>0,05).

Deney ve kontrol grubundaki hastaların kemoterapi ilaç türü ve dozu karşılaştırıldığında arada anlamlı farklılık olduğu görüldü. Deney grubundaki hastaların Sisplatin 120+ Vinorelbin50 kullanması, kontrol grubundan daha azdı. Deney grubundaki olguların

Taksen290+Karboplatin370 kullanması, kontrol grubundan daha azdı. Deney grubundaki olguların Sisplatin50+Vinorelbin35 kullanması, kontrol grubundan daha fazla bulundu. Deney grubundaki olguların Doksurubusin 100 kullanması, kontrol grubundan daha fazlaydı. Deney grubundaki olguların Doxataksel 100+ Sisplatin 100 kullanması, kontrol grubundan daha fazla bulundu. Deney grubundaki olguların Paklitaksel 250+Sisplatin 126 kullanması, kontrol grubundan daha azdı (p=0,026; p<0,05).

Tablo 4-4. Gruplara göre hastalık sürecine ilişkin özelliklerin karşılaştırılması

		Grup		*p*
		Kontrol (n=39)	**Deney (n=40)**	
Tanı	Meme Ca	8 (21,1)	13 (32,5)	*[c]0,382*
	Kolon Ca	12 (31,6)	13 (32,5)	
	Mide Ca	4 (10,5)	3 (7,5)	
	Akciğer Ca	7 (18,4)	3 (7,5)	
	Over Ca	4 (10,5)	3 (7,5)	
	Uterus Ca	2 (5,3)	0 (0,0)	
	Baş-boyun Ca	0 (0,0)	2 (5,0)	
	Mesane Ca	0 (0,0)	2 (5,0)	
	Testis Ca	1 (2,6)	1 (2,5)	
Evre	Evre I	0 (0,0)	0 (0,0)	*[a]0,370*
	Evre II	1 (2,6)	3 (7,5)	
	Evre III	1 (2,6)	0 (0,0)	
	Evre IV	37 (94,9)	37 (92,5)	
Tanı konulma zamanı	Son 6 ay	8 (20,5)	2 (5,0)	*[c]0,202*
	Son 1 yıl	11 (28,2)	18 (45,0)	
	Son 2 yıl	12 (30,8)	8 (20,0)	
	Son 3 yıl	1 (2,6)	1 (2,5)	
	Son 5 yıl	3 (7,7)	5 (12,5)	
	5 yıldan fazla	4 (10,3)	6 (15,0)	
Cerrahi tedavi uygulandı mı?	Hayır	15 (38,5)	15 (37,5)	*[a]0,930*
	Evet	24 (61,5)	25 (62,5)	
Radyoterapi	Hayır	23 (59,0)	27 (67,5)	*[a]0,432*
	Evet	16 (41,0)	13 (32,5)	
Hedef tedavi	Hayır	30 (76,9)	23 (57,5)	*[a]0,066*
	Evet	9 (23,1)	17 (42,5)	
Daha önce kemoterapi uygulaması	Hayır	1 (2,6)	5 (12,5)	*[d]0,201*
	Evet	37 (97,4)	35 (87,5)	

*[a]Pearson Chi-Square, [c]Fisher Freeman Halton Test, [d]Fisher Exact Test, [e]Mann-Whitney-U Test *p<0,05*

Tablo 4-4. Gruplara göre hastalık sürecine ilişkin özelliklerin karşılaştırılması (devam)

		Grup		*p*
		Kontrol (n=39)	**Deney (n=40)**	
Kemoterapi protokolü	Sisplatin 120+ Vinorelbin50	1 (2,6)	0 (0,0)	***[c]0,026****
	Paklitaksel140+Karboplatin260	2 (5,1)	4 (10,0)	
	Oksaplatin260	12 (30,8)	7 (17,5)	
	Paklitaksel290+Karboplatin400	5 (12,8)	1 (2,5)	
	Taksen290+Karboplatin370	6 (15,4)	0 (0,0)	
	Dosetaksel	4 (10,3)	6 (15,0)	
	Sisplatin50+Vinorelbin35	0 (0,0)	1 (2,5)	
	Folfox	2 (5,1)	4 (10,0)	
	Sisplatin	1 (2,6)	5 (12,5)	
	Doksurubusin 100	0 (0,0)	1 (2,5)	
	Paklitaksel 140	1 (2,6)	5 (12,5)	
	Taksen 200	4 (10,3)	5 (12,5)	
	Doxataksel 100+ Sisplatin 100	0 (0,0)	1 (2,5)	
	Paklitaksel 250+Sisplatin 126	1 (2,6)	0 (0,0)	

*[a]Pearson Chi-Square, [c]Fisher Freeman Halton Test, [d]Fisher Exact Test, [e]Mann-Whitney-U Test *p<0,05*

4.5. Periferal Nöropati Şiddetinin İzlemi (8 Haftalık İzlem)

Deney ve kontrol grubundaki hastaların ilk hafta periferal nöropati şiddeti arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p>0,05). Sekiz haftalık izlem boyunca deney ve kontrol gruplarının periferal nöropati şiddeti arasında anlamlı farklılık olduğu saptandı (p<0,01).

Her iki grupta hastaların 1. hafta ile 4. hafta arasındaki ölçümlerde periferal motor nöropati ve periferal duyusal nöropati grad dereceleri arasında anlamlı farklılık bulundu (p>0,05). Deney grubundaki hastaların 5. hafta periferal motor nöropatisinin grad 2 olma oranı, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük saptandı (p=0,002; p<0,01).

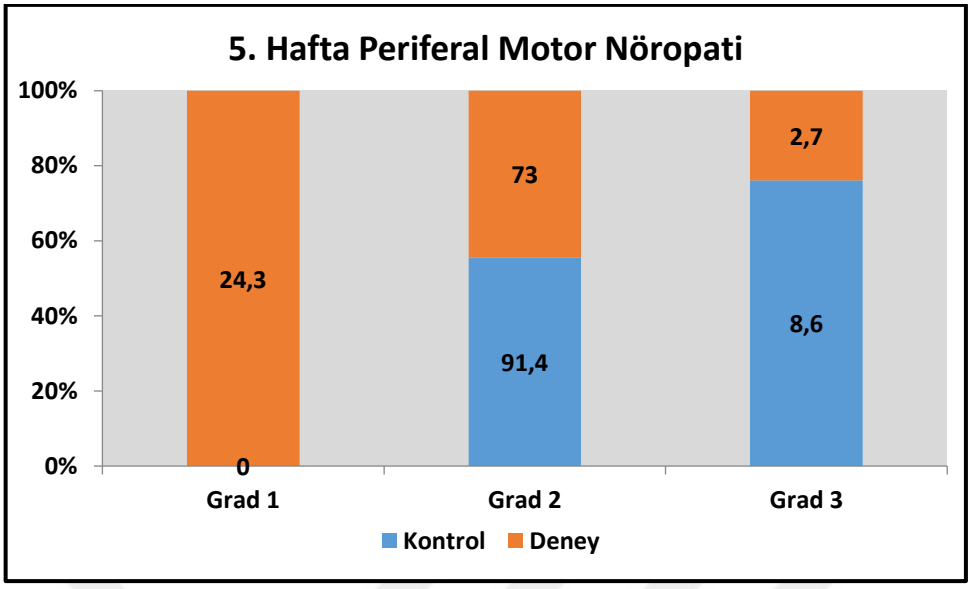
Tablo 4-5. Periferal nöropati şiddetinin gruplara göre karşılaştırılması

		Toplam	Grup		*p*
			Kontrol (n=39)	Deney (n=40)	
H0 periferal motor nöropati	**Grad 2**	79 (100,0)	39 (100,0)	40 (100,0)	-
H0 periferal duyusal nöropati	**Grad 2**	79 (100,0)	39 (100,0)	40 (100,0)	-
H1 periferal motor nöropati	**Grad 2**	75 (98,7)	37 (100,0)	38 (97,4)	[d]*1,000*
(n=76)	**Grad 3**	1 (1,3)	0 (0,0)	1 (2,6)	
H1 periferal duyusal nöropati	**Grad 2**	75 (98,7)	37 (100,0)	38 (97,4)	[d]*1,000*
(n=76)	**Grad 3**	1 (1,3)	0 (0,0)	1 (2,6)	
H2 periferal motor nöropati	**Grad 2**	75 (98,7)	37 (100,0)	38 (97,4)	[d]*1,000*
(n=76)	**Grad 3**	1 (1,3)	0 (0,0)	1 (2,6)	
H2 periferal duyusal nöropati	**Grad 2**	75 (98,7)	37 (100,0)	38 (97,4)	[d]*1,000*
(n=76)	**Grad 3**	1 (1,3)	0 (0,0)	1 (2,6)	
H3 periferal motor nöropati	**Grad 2**	73 (98,6)	36 (100,0)	37 (97,4)	[d]*1,000*
(n=74)	**Grad 3**	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (2,6)	
H3 periferal duyusal nöropati	**Grad 2**	73 (98,6)	36 (100,0)	37 (97,4)	[d]*1,000*
(n=74)	**Grad 3**	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (2,6)	
H4 periferal motor nöropati	**Grad 2**	72 (98,6)	35 (100,0)	37 (97,4)	[d]*1,000*
(n=73)	**Grad 3**	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (2,6)	
H4 periferal duyusal nöropati	**Grad 2**	72 (98,6)	35 (100,0)	37 (97,4)	[d]*1,000*
(n=73)	**Grad 3**	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (2,6)	
H5 periferal motor nöropati	**Grad 1**	9 (12,5)	0 (0,0)	9 (24,3)	[c]***0,002***
(n=72)	**Grad 2**	59 (81,9)	32 (91,4)	27 (73,0)	
	Grad 3	4 (5,6)	3 (8,6)	1 (2,7)	
H5 periferal duyusal nöropati	**Grad 1**	9 (12,5)	0 (0,0)	9 (24,3)	[c]***0,002***
(n=72)	**Grad 2**	59 (81,9)	32 (91,4)	27 (73,0)	
	Grad 3	4 (5,6)	3 (8,6)	1 (2,7)	
H6 periferal motor nöropati	**Grad 1**	18 (25,0)	0 (0,0)	18 (48,6)	[c]***0,001***
(n=72)	**Grad 2**	48 (66,7)	29 (82,9)	19 (51,4)	
	Grad 3	6 (8,3)	6 (17,1)	0 (0,0)	
H6 periferal duyusal nöropati	**Grad 1**	18 (25,0)	0 (0,0)	18 (48,6)	[c]***0,001***
(n=72)	**Grad 2**	48 (66,7)	29 (82,9)	19 (51,4)	
	Grad 3	6 (8,3)	6 (17,1)	0 (0,0)	
H7 periferal motor nöropati	**Grad 1**	29 (40,3)	1 (2,9)	28 (75,7)	[c]***0,001***
(n=72)	**Grad 2**	33 (45,8)	24 (68,6)	9 (24,3)	
	Grad 3	10 (13,9)	10 (28,6)	0 (0,0)	
H7 periferal duyusal nöropati	**Grad 1**	29 (40,3)	1 (2,9)	28 (75,7)	[c]***0,001***
(n=72)	**Grad 2**	33 (45,8)	24 (68,6)	9 (24,3)	
	Grad 3	10 (13,9)	10 (28,6)	0 (0,0)	
H8 periferal motor nöropati	**Grad 1**	31 (43,1)	1 (2,9)	30 (81,1)	[c]***0,001***
(n=72)	**Grad 2**	30 (41,7)	23 (65,7)	7 (18,9)	
	Grad 3	11 (15,3)	11 (31,4)	0 (0,0)	
H8 periferal duyusal nöropati	**Grad 1**	31 (43,1)	1 (2,9)	30 (81,1)	[c]***0,001***
(n=72)	**Grad 2**	29 (40,3)	22 (62,9)	7 (18,9)	
	Grad 3	12 (16,7)	12 (34,3)	0 (0,0)	

[c]*Fisher Freeman Halton Test*

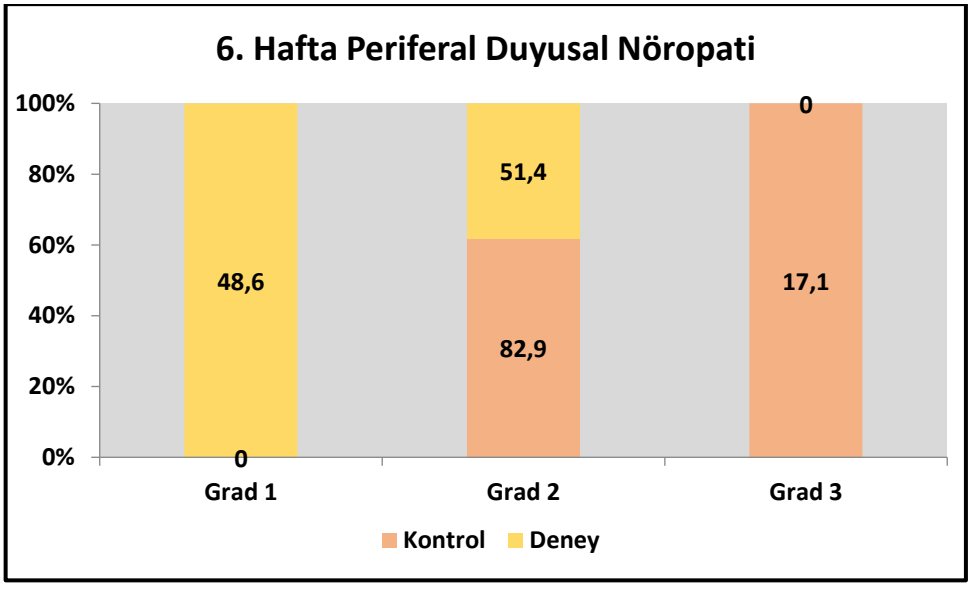
[d]*Fisher Exact Test*

***p<0,01*



Şekil 4-1. 5. Hafta periferal motor nöropatinin dağılımı

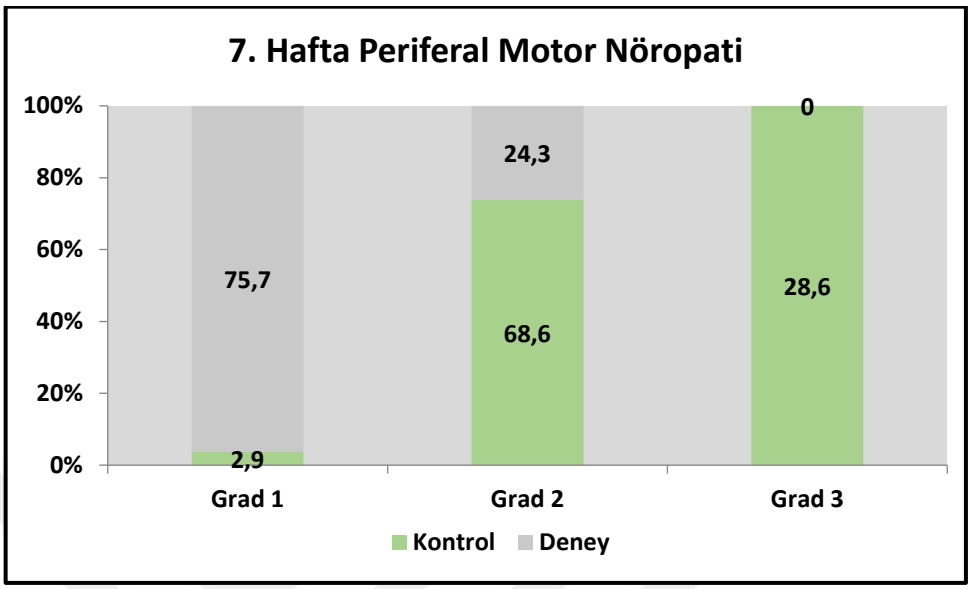
Deney grubundaki olguların 5. hafta periferal duyusal nöropatisi grad 2 olanların oranı, kontrol grubundan anlamlı düzeyde düşük hesaplandı (p=0,002; p<0,01) (Şekil 4-1). Deney grubundaki olguların 6. hafta periferal motor nöropatisi grad 2 olanların oranı, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük saptandı (p=0,001; p<0,01). Deney grubundaki olguların 6. hafta periferal duyusal nöropatisinin grad 2 olanların oranı, kontrol grubundan anlamlı düzeyde düşük bulundu (p=0,001; p<0,01) (Şekil 4-2).



Şekil 4-2. 6. Hafta periferal duyusal nöropati

Deney grubundaki olguların 7.hafta periferal motor nöropatisi grad 1 olanların oranı, kontrol grubundan istatistiksel yönden anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulundu. Deney grubundaki

olguların 7. hafta periferal motor nöropatisi grad 2 olanların oranı, kontrol grubundan anlamlı düzeyde düşük saptandı (p=0,001; p<0,01) (Şekil 4-3).



Şekil 4-3. 7. Hafta periferal motor nöropatinin dağılımı

Deney grubundaki olguların 7. hafta periferal duyusal nöropatisi grad 1 olanların oranı, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Deney grubundaki olguların 7. hafta periferal duyusal nöropatisi grad 2 olanların oranı, kontrol grubundan anlamlı şekilde düşük olduğu belirlendi (p=0,001; p<0,01).

Deney grubundaki olguların 8. hafta periferal motor nöropatisi grad 1 olanların oranı, kontrol grubundan anlamlı oranda yüksek bulundu. Deney grubundaki olguların 8. hafta periferal motor nöropatisi grad 2 olanların oranı, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu görüldü (p=0,001; p<0,01).

Deney grubundaki olguların 8. hafta periferal duyusal nöropatisi grad 1 olanların oranı, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Deney grubundaki hastaların 8. hafta periferal duyusal nöropatisinin grad 2 olanların oranı, kontrol grubundan anlamlı düzeyde düşüktü (p=0,001; p<0,01).

4.6. EORTC QLQ-C30 Genel Sağlık Durumunun 1.Ölçüm, 2.Ölçüm ve 3.Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Gruplara göre hastaların ilk görüşme Genel Sağlık Durumu puanları, anlamlı farklılık göstermedi (p>0,05). Deney grubundaki olguların ikinci ölçüm ve son ölçümünde Genel Sağlık Durumu puanları, kontrol grubundaki hastalarınkinden anlamlı seviyede yüksekti (p=0,048; p=0,001; p<0,05).

Kontrol grubundaki hastaların ilk görüşme, ikinci ölçüm ve son ölçümünde Genel Sağlık Durumu puanları arasında istatistiksel anlamlı farklılık olduğu belirlendi (p=0,001; p<0,01). İlk görüşmeye göre 8. Hafta Genel Sağlık Durumu puanlarındaki 6,67±16,40 birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,001; p<0,01).

Genel Sağlık Durumu puanlarının 4. haftaya göre 8. hafta takiplerindeki 10,71±13,94 birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlılık olduğu görüldü (p=0,001; p<0,01).

Girişim grubundaki olguların ilk görüşme, 4.hafta ve 8.hafta takiplerindeki Genel Sağlık Durumu puanları arasında anlamlı oranda farklılık saptandı (p=0,001; p<0,01). İlk görüşmeye göre son ölçüm Genel Sağlık Durumu puanlarındaki 16,22±14,43 puan artış olduğu ve istatistiksel anlamlılık bulundu (p=0,001; p<0,01). Genel Sağlık Durumu puanlarının 4. Haftaya göre 8. Hafta takiplerindeki 12,84±10,50 puanlık artış ile anlamlı farklılık saptandı (p=0,001; p<0,01).

Gruplara Göre Genel Sağlık Durumu Puan Farklarının Değerlendirmeleri;

İlk görüşmeye göre 4. hafta Genel Sağlık Durumu puanlarındaki değişim, deney grubundaki olguların farkı kontrol grubuna göre anlamlı seviyede yüksek olduğu izlendi (p=0,006; p<0,01).

İlk görüşmeye göre 8. hafta Genel Sağlık Durumu puanlarındaki değişim, deney grubundaki olguların farkı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek bulundu (p=0,001; p<0,01).

Deney grubunun 4. haftaya göre 8.hafta takiplerindeki Genel Sağlık Durumu puanlarındaki değişim, kontrol grubuna göre anlamlı seviyede yüksekti (p=0,001; p<0,01) (Şekil 4-4).

Tablo 4-6. Gruplara Göre EORTC QLQ-C30 Genel Sağlık Durumunun 1.Ölçüm, 2.Ölçüm ve 3.Ölçümlerinin Karşılaştırılması

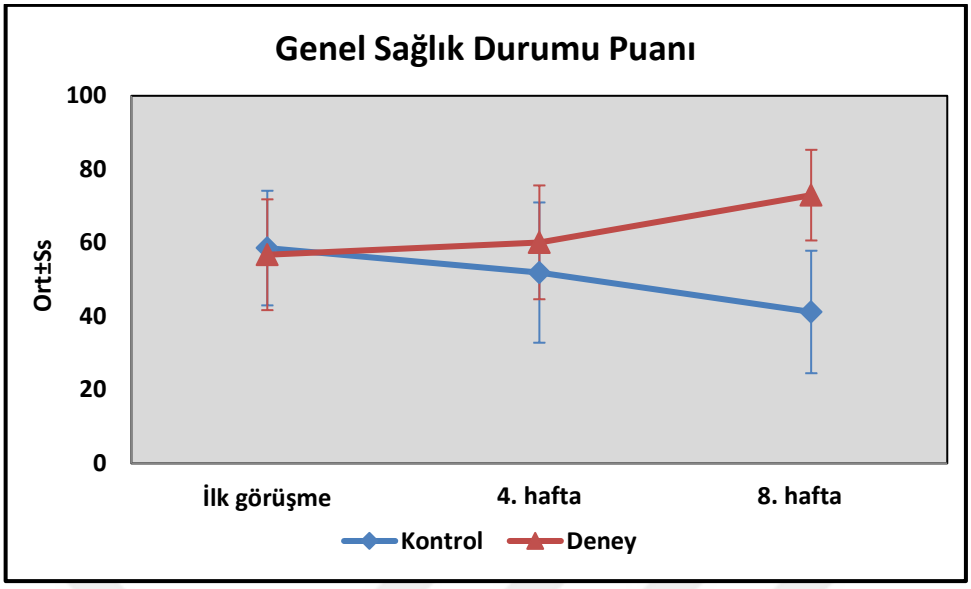
Genel Sağlık Durumu	Kontrol			Deney			Test Değeri	[b]p
	Ortalama	SD	Medyan	Ortalama	SD	Medyan		
İlk görüşme	58,57	15,59	66,67	56,76	15,07	58,33	t:0,051	*0,617*
4.hafta	51,90	19,08	50,00	60,13	15,48	58,33	t:0,468	***0,048****
8.hafta	41,19	16,66	41,67	72,97	12,33	75,00	t:1,349	***0,001****
p		[f]***0,001****			[f]***0,001****			
Değişim Δ								
İlk görüşme-4.hafta	-6,67	16,40	-8,34	3,38	13,39	0,00	t:0,112	***0,006****
p		[ff]***0,065***			[ff]***0,401***			
İlk görüşme-8.hafta	-17,38	12,52	-16,67	16,22	14,43	16,66	t:1,956	***0,001****
p		[ff]***0,001****			[ff]***0,001****			
4.hafta-8.hafta	-10,71	13,94	-8,33	12,84	10,50	8,34	t:0,458	***0,001****
p		[ff]***0,001****			[ff]***0,001****			

*[b]Student-t Test, [f]Repeated Measures Test & [ff]Bonferroni Test, **p<0,01.*

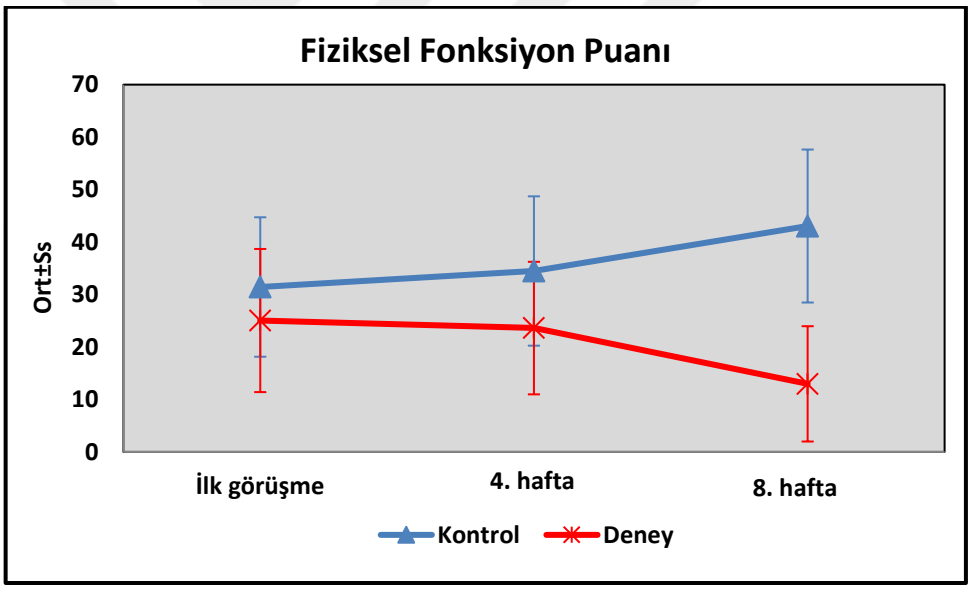
Tablo 4-7. Gruplara Göre EORTC QLQ-C30 Fonksiyonel Durumun 1.Ölçüm, 2.Ölçüm ve 3.Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Fonksiyonel Durum		Kontrol			Deney			Test Değeri	*p*
		Ortalama	SD	Medyan	Ortalama	SD	Medyan		
Fiziksel	**İlk görüşme**	31,43	13,29	33,33	25,04	13,64	20,00	t:0,044	[b]***0,048****
Fonksiyon	**4.hafta**	34,48	14,23	33,33	23,60	12,63	20,00	t:0,471	[b]***0,001****
	8.hafta	43,05	14,58	40,00	12,97	10,99	6,67	t:0,155	[b]***0,001****
Rol	**İlk görüşme**	32,38	12,75	33,33	29,28	19,00	33,33	Z:--0,938	[e]*0,348*
Fonksiyon	**4.hafta**	39,52	17,66	33,33	25,68	20,64	16,67	Z:--3,113	[e]***0,002****
	8.hafta	48,09	16,06	50,00	10,81	14,28	0,00	Z:--6,667	[e]***0,001****
Duygusal	**İlk görüşme**	36,90	16,95	33,33	29,28	17,85	33,33	t:0,518	[b]*0,068*
Fonksiyon	**4.hafta**	35,00	20,09	33,33	21,62	18,37	16,67	t:0,909	[b]***0,004****
	8.hafta	38,57	16,43	33,33	13,29	13,10	16,67	t:0,256	[b]***0,001****
Bilişsel	**İlk görüşme**	18,57	13,87	16,67	18,02	15,90	16,67	Z:--0,303	[e]*0,762*
Fonksiyon	**4.hafta**	18,10	13,02	16,67	13,96	12,74	16,67	Z:--1,304	[e]*0,192*
	8.hafta	20,48	15,70	16,67	8,11	11,53	0,00	Z:--3,561	[e]***0,001****
Sosyal	**İlk görüşme**	27,14	19,00	33,33	22,07	20,81	16,67	Z:--1,402	[e]*0,161*
Fonksiyon	**4.hafta**	27,14	16,71	33,33	18,92	20,09	16,67	Z:--2,066	[e]***0,039****
	8.hafta	31,90	18,24	33,33	13,06	14,24	16,67	Z:--4,305	[e]***0,001****

[b]*Student-t Test,* [e]*Mann-Whitney-U Test, *p<0,05, **p<0,01.*



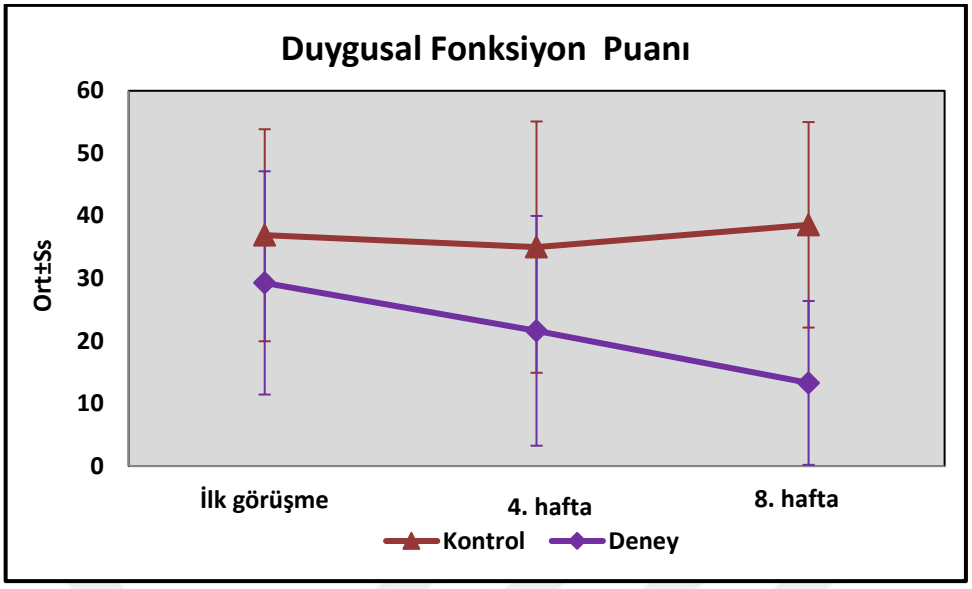
Şekil 4-4. Gruplara Göre Genel Sağlık Durumu puanlarının dağılımı



Şekil 4-5.Gruplara Göre Fiziksel Fonksiyon puanlarının dağılımı

Gruplara göre hastaların ilk görüşme fiziksel fonksiyon puanları arasında anlamlı farklılık olduğu bulundu (p>0,05). Deney grubunun 4.hafta ve 8.hafta takiplerindeki rol fonksiyon puanı, kontrol grubundan anlamlı düzeyde düşüktü (p=0,002; p=0,001; p<0,01). Her iki grubunda ilk görüşme duygusal fonksiyon puanı anlamlı farklılık gösterdi (p>0,05) (Şekil 4-5).

Deney grubundaki olguların ilk ölçüm ve son ölçüm takiplerindeki duygusal fonksiyon puanı, kontrol grubundan anlamlı olarak düşük saptandı (p=0,004; p=0,001; p<0,01) (Şekil 4-6).



Şekil 4-6. Gruplara Göre Duygusal Fonksiyon puanlarının dağılımı

Deney ve kontrol grubundaki hastaların ilk görüşme ve 4. hafta bilişsel fonksiyon puanı arasında anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$). Deney grubundaki hastaların 8.hafta takiplerindeki bilişsel fonksiyon puanı, kontrol grubundan anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$). Gruplara göre olguların ilk görüşme sosyal fonksiyon puanı anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$). Deney grubunun dördüncü ve son hafta takiplerindeki sosyal fonksiyon puanı, kontrol grubundan anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p=0,039$; $p=0,001$; $p<0,05$).

4.7. EORTC QLQ-C30 Semptomlarının 1.Ölçüm, 2.Ölçüm ve 3.Ölçümlerinin Karşılaştırılması

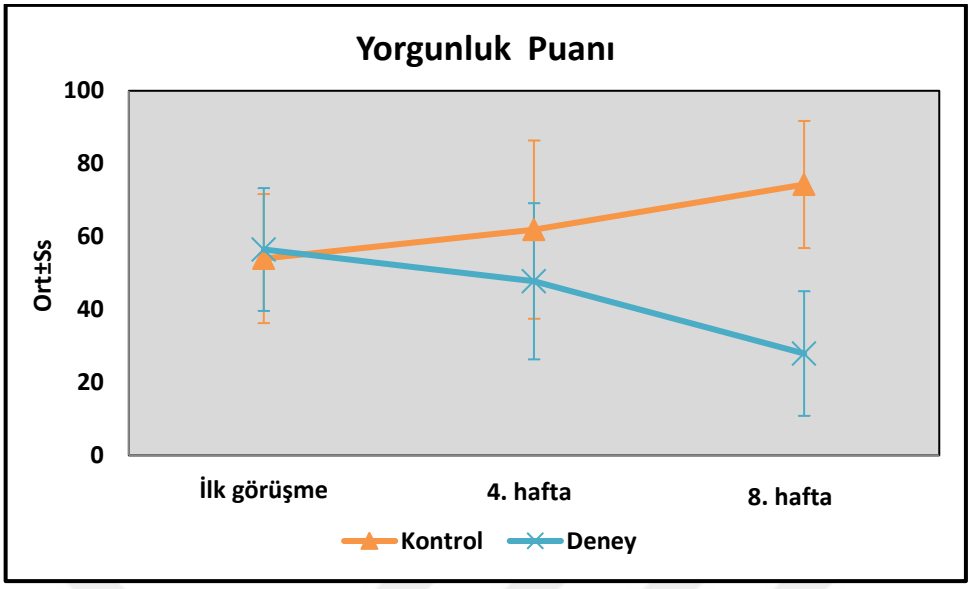
Deney ve kontrol grubundaki hastaların yaşam kalitesi ölçeği semptomları karşılaştırıldığında her iki grup için ilk ölçüm ile son ölçüm arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü.

Gruplara göre olguların ilk görüşme yorgunluk puanı arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$). Deney grubundaki olguların dördüncü ve son hafta takiplerindeki yorgunluk puanı, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu belirlendi ($p=0,011$; $p=0,001$; $p<0,05$) (Şekil 4-7).

Tablo 4-8. Gruplara Göre EORTC QLQ-C30 Semptomlarının 1.Ölçüm, 2.Ölçüm ve 3.Ölçümlerinin Karşılaştırılması

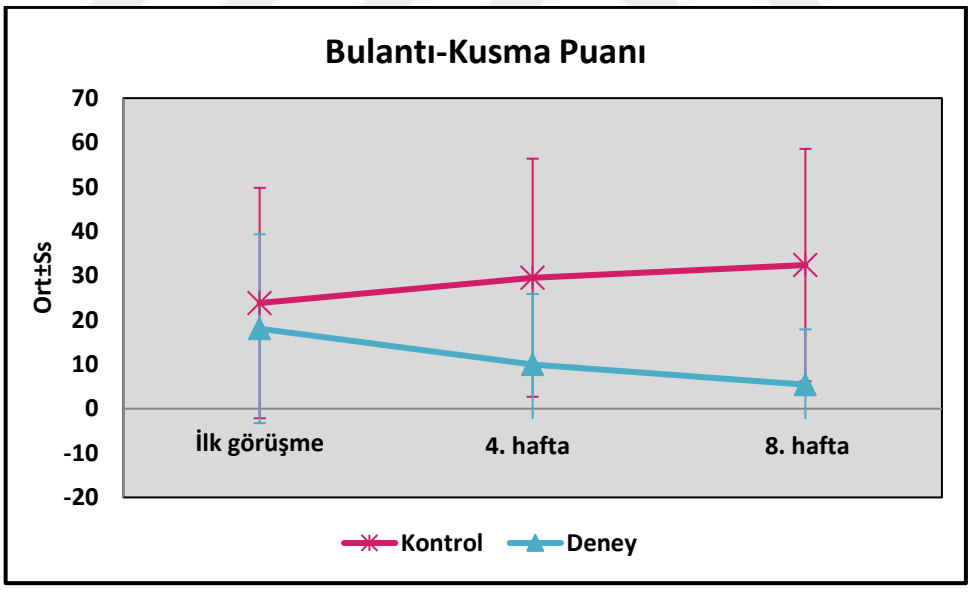
Semptomlar		Kontrol			Deney			Test Değeri	*p*
		Ortalama	SD	Medyan	Ortalama	SD	Medyan		
Yorgunluk	**İlk görüşme**	53,97	17,70	55,56	56,46	16,85	55,56	t:0,613	[b]*0,543*
	4.hafta	61,91	24,45	66,67	47,75	21,42	44,44	t:0,462	***[b]0,011****
	8.hafta	74,29	17,42	66,67	27,93	17,10	22,22	t:0,245	***[b]0,001***
Bulantı-	**İlk görüşme**	23,81	25,97	16,67	18,02	21,29	16,67	Z:--0,891	[e]*0,373*
Kusma	**4.hafta**	29,52	26,84	16,67	9,91	15,94	0,00	Z:--3,722	***[e]0,001****
	8.hafta	32,38	26,18	33,33	5,41	12,46	0,00	Z:--5,579	***[e]0,001****
Ağrı	**İlk görüşme**	24,29	24,70	16,67	27,03	23,02	33,33	Z:--0,654	[e]*0,513*
	4.hafta	37,62	31,66	33,33	26,13	25,01	16,67	Z:--1,504	[e]*0,133*
	8.hafta	44,76	28,80	33,33	13,06	18,48	0,00	Z:--4,787	***[e]0,001****
Solunum	**İlk görüşme**	17,14	27,26	0,00	20,72	28,71	0,00	Z:--0,575	[e]*0,566*
Güçlüğü	**4.hafta**	18,09	24,71	0,00	13,51	22,85	0,00	Z:--0,883	[e]*0,377*
	8.hafta	20,00	29,37	0,00	9,01	18,67	0,00	Z:--1,767	[e]*0,077*
Uykusuzluk	**İlk görüşme**	31,43	30,19	33,33	43,24	29,26	33,33	Z:--1,537	[e]*0,124*
	4.hafta	34,29	34,76	33,33	40,54	22,41	33,33	Z:--1,277	[e]*0,202*
	8.hafta	48,57	31,67	33,33	20,72	19,80	33,33	Z:--3,876	***[e]0,001****
İştah Kaybı	**İlk görüşme**	30,48	26,04	33,33	22,52	23,64	33,33	Z:--1,301	[e]*0,193*
	4.hafta	36,19	30,65	33,33	19,82	24,16	0,00	Z:--2,423	***[e]0,015****
	8.hafta	52,38	30,56	66,67	13,51	18,36	0,00	Z:--5,157	***[e]0,001****
Konstipasyon	**İlk görüşme**	14,29	21,82	0,00	24,32	23,11	33,33	Z:--2,010	***[e]0,044****
	4.hafta	18,09	26,00	0,00	15,31	23,03	0,00	Z:--0,353	[e]*0,724*
	8.hafta	17,14	28,44	0,00	5,40	12,45	0,00	Z:--1,769	[e]*0,077*
Diyare	**İlk görüşme**	12,38	22,99	0,00	12,61	19,80	0,00	Z:--0,308	[e]*0,758*
	4.hafta	4,76	11,83	0,00	6,31	15,39	0,00	Z:--0,271	[e]*0,786*
	8.hafta	6,67	17,71	0,00	2,70	9,22	0,00	Z:--0,889	[e]*0,374*
Ekonomik	**İlk görüşme**	24,76	16,85	33,33	18,92	21,57	0,00	Z:--1,522	[e]*0,128*
Güçlükler	**4.hafta**	25,71	19,94	33,33	17,12	20,22	0,00	Z:--1,870	[e]*0,061*
	8.hafta	29,52	22,54	33,33	16,21	16,89	0,00	Z:--2,594	***[e]0,009****

*[b]Student-t Test, [e]Mann-Whitney-U Test, *p<0,05, **p<0,01*



Şekil 4-7. Gruplara Göre Yorgunluk puanlarının dağılımı

Gruplara göre olguların ilk görüşme bulantı-kusma puanı anlamlı farklılık göstermedi(p>0,05). Deney grubundaki olguların dördüncü ve son hafta takiplerindeki bulantı-kusma puanı, kontrol grubundan anlamlı düzeyde düşük olduğu bulundu (p=0,001; p=0,001; p<0,01) (Şekil 4-8).



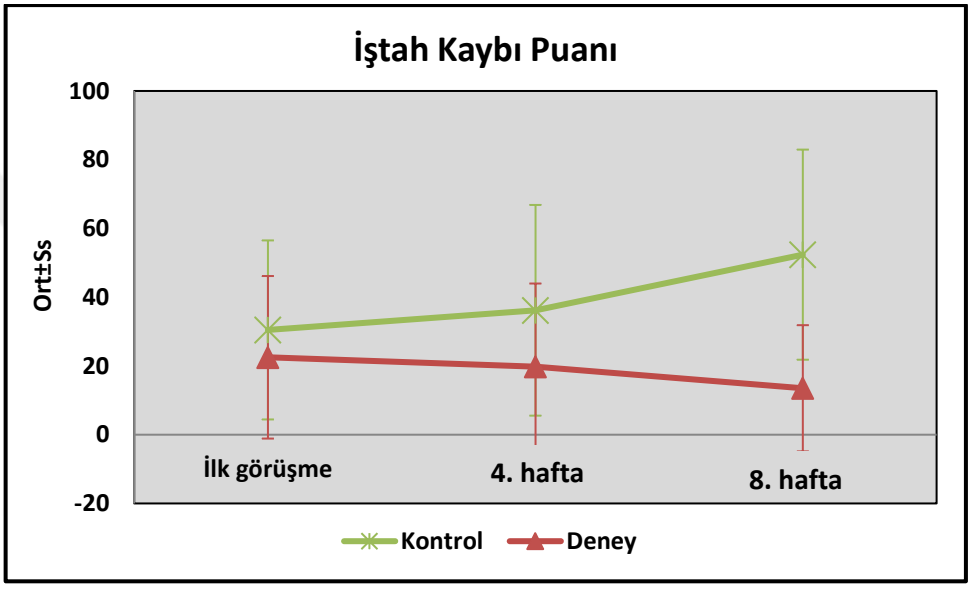
Şekil 4-8. Gruplara Göre Bulantı-Kusma puanlarının dağılımı

Gruplara göre olguların ilk görüşme ve dördüncü hafta takiplerindeki ağrı puanları arasında benzerlik bulundu (p>0,05). Deney grubunun son ölçüm ağrı puanı, kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde düşük bulundu (p=0,001; p<0,01).

Her iki grupta ilk görüşme, dördüncü hafta ve son hafta takiplerindeki solunum güçlüğü puanı arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p>0,05). İki grubunda ilk görüşme ve dördüncü hafta

takiplerindeki uykusuzluk puanı arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). Deney grubunun son haftadaki uykusuzluk puanı, kontrol grubundan anlamlı olarak düşüktü (p=0,001; p<0,01).

Deney ve kontrol grubu ilk görüşme iştah kaybı puanları arasında anlamlı farklılık görülmedi (p>0,05). Deney grubundaki olguların dördüncü ve son hafta takiplerindeki iştah kaybı puanı, kontrol grubundan anlamlı olarak düşük olduğu belirlendi (p=0,015; p=0,001; p<0,05) (Şekil 4-9).



Şekil 4-9. Gruplara Göre İştah Kaybı puanlarının dağılımı

Deney grubundaki hastaların ilk görüşmedeki konstipasyon puanı, kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,044; p<0,05). Her iki grubunda ikinci ve son ölümlerinde konstipasyon puanı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (p>0,05). Gruplara göre olguların ilk görüşme, 4.hafta ve 8.hafta takiplerindeki diyare puanı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (p>0,05). Benzer olarak gruplar arasında ilk görüşme ve dördüncü hafta takiplerindeki ekonomik güçlükler puanı istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p>0,05). Deney grubundaki olguların son ölçümdeki ekonomik güçlükler puanı, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük saptandı (p=0,009; p<0,01).

4.8. Gruplara Göre EORTC QLQ-CIPN20 Ölçeği "Duyusal Fonksiyon" Karşılaştırılması

Her iki grupta da ilk görüşme ve 2.haftada EORTC QLQ-CIPN20 Ölçeği "Duyusal Fonksiyon" alt boyutu puanları istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p>0,05). Kontrol grubundaki hastaların dördüncü haftada EORTC QLQ-CIPN20 Ölçeği "Duyusal Fonksiyon" alt boyutundan aldıkları puanlar, deney grubundaki hastalardan anlamlı seviyede yüksek bulundu (p=0,006; p<0,01). Kontrol grubundakilerin altıncı haftada EORTC QLQ-CIPN20 Ölçeği "Duyusal Fonksiyon" alt boyutu puanlarının, deney grubundakilerden anlamlı olarak yüksek saptanmadı (p=0,001; p<0,01). Kontrol grubundakilerin 8.haftada EORTC QLQ-CIPN20 Ölçeği "Duyusal Fonksiyon" alt boyutundan aldıkları puanlar, deney grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptandı (p=0,001; p<0,01).

Kontrol grubundaki katılımcıların ilk görüşme, ikinci hafta, dördüncü hafta, altıncı hafta, sekizinci haftadaki EORTC QLQ-CIPN20 Ölçeği "Duyusal Fonksiyon" boyutundan aldıkları puanlar arasında anlamlı değişim olduğu bulundu (p=0,001; p<0,01).

Tablo 4-9. Gruplara Göre EORTC QLQ-CIPN20 Ölçeği "Duyusal Fonksiyon" Karşılaştırılması

	Kontrol		Deney			
Duyusal Fonksiyon	**Ort±Ss**	**Medyan (Min-Maks)**	**Ort±Ss**	**Medyan (Min-Maks)**	***Test değeri***	***p***
İlk görüşme	29,95±15,18	25,9 (7,4-70,4)	36,04±13,51	37 (14,8-66,7)	t:-1,800	[b]*0,076*
2.hafta	30,58±14,47	29,6 (7,4-70,4)	34,84±13,28	33,3 (11,1-59,3)	t:-1,301	[b]*0,198*
4.hafta	38,31±16,59	40,7 (7,4-77,8)	28,63±12,24	29,6 (7,4-59,3)	t:2,827	***[b]0,006*****
6.hafta	44,76±16,25	44,4 (14,8-77,8)	18,42±10,35	18,5 (0-37)	t:8,250	***[b]0,001*****
8.hafta	49,31±17,23	48,2 (14,8-81,5)	13,51±10,00	11,1 (0-33,3)	t:10,856	***[b]0,001*****
[f]p	***0,001*****		***0,001*****			
Test değeri	F:47,025		F:71,490			
Değişim Δ	**Ort±Ss**	***[ff]p***	**Ort±Ss**	***[ff]p***		
İ.G – 2.hafta	0,63±4,07	***1,000***	-1,20±9,16	***1,000***	Z:-1,230	[e]*0,219*
İ.G – 4.hafta	8,36±11,09	***0,001****	-7,41±13,07	***0,015****	t:5,506	***[b]0,001****
İ.G – 6.hafta	14,82±12,99	***0,001****	-17,62±8,62	***0,001****	t:12,551	***[b]0,001****
İ.G – 8.hafta	19,37±12,67	***0,001****	-22,52±11,33	***0,001****	t:14,803	***[b]0,001****

[b]*Student-t Test*
[e]*Mann Whitney-U Test*
[f]*Repeated Measures Test* & [ff]*Bonferroni Test*
***p<0,01 *p<0,05*

Kontrol grubunda ilk görüşmeye göre dördüncü haftadaki Duyusal Fonksiyon puanlarındaki ortalama 8,36±11,09 puan artış ile anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,001; p<0,01). İlk görüşmeye oranla 6.haftadaki Duyusal Fonksiyon puanlarında ortalama 14,82±12,99 artış ile

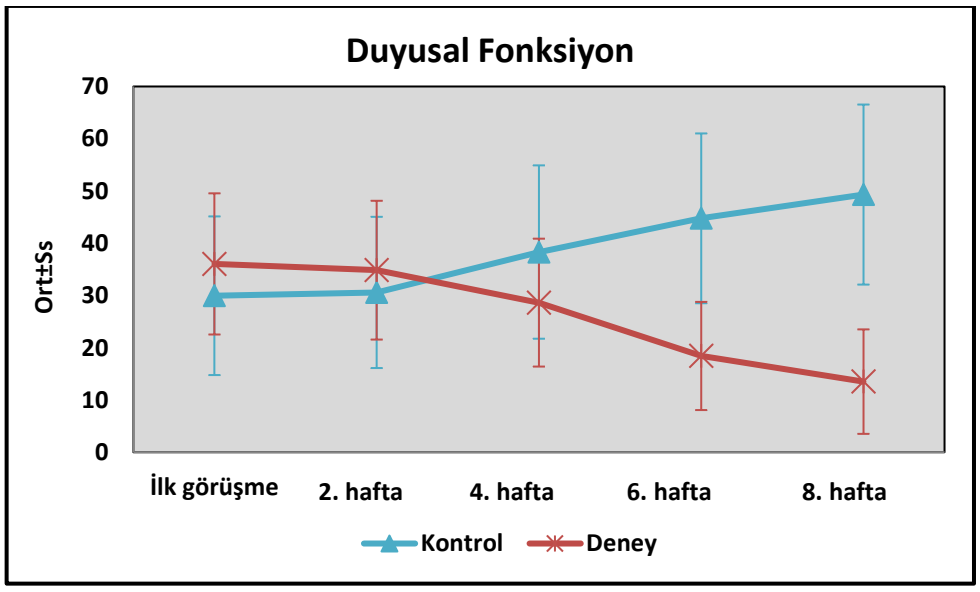
anlamlı farklılık saptandı (p=0,001; p<0,01). İlk görüşmeye göre son haftadaki Duyusal Fonksiyon puanlarındaki ortalama 19,37±12,67 birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001; p<0,01).

Deney grubundaki katılımcıların ilk görüşme, 2.hafta, 4.hafta, 6.hafta, 8.haftadaki EORTC QLQ-CIPN20 Ölçeği "Duyusal Fonksiyon" alt boyutu puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim bulundu (p=0,001; p<0,01). İlk görüşmeye göre 4.haftadaki Duyusal Fonksiyon puanlarındaki ortalama 7,41±13,07 birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,015; p<0,05). İlk görüşmeye göre 6.haftadaki Duyusal Fonksiyon puanlarındaki ortalama 17,62±8,62 birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,001; p<0,01). İlk görüşmeye göre 8.haftadaki Duyusal Fonksiyon puanlarındaki ortalama 22,52±11,33 birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,001; p<0,01).

Kontrol grubundaki katılımcıların ilk görüşmeye göre 4.haftadaki Duyusal Fonksiyon puanlarındaki ortalama değişim, deney grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksekti (p=0,001; p<0,01).

Deney grubundaki katılımcıların ilk görüşmeye göre 6.haftadaki Duyusal Fonksiyon puanlarındaki ortalama değişim, kontrol grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek bulundu (p=0,001; p<0,01).

Deney grubundaki katılımcıların ilk görüşmeye göre 8.haftadaki Duyusal Fonksiyon puanlarındaki ortalama değişim, kontrol grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptandı (p=0,001; p<0,01) (Şekil 4-10).



Şekil 4-10. Gruplara Göre Duyusal Fonksiyon puanlarının dağılımı

4.9. Gruplara Göre EORTC QLQ-CIPN20 Ölçeği "Motor Fonksiyon" Karşılaştırılması

Gruplara göre katılımcıların ilk görüşmede ve 2.haftada EORTC QLQ-CIPN20 Ölçeği "Motor Fonksiyon" alt boyutu puanları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). Kontrol grubundakilerin 4.haftada EORTC QLQ-CIPN20 Ölçeği "Motor Fonksiyon" alt boyutu puanlarının, deney grubuna kıyasla anlamlı seviyede yüksek bulundu (p=0,001; p<0,01). Kontrol grubunun dördüncü haftada EORTC QLQ-CIPN20 Ölçeği "Motor Fonksiyon" alt boyutundan aldıkları puanlar, deney grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptandı (p=0,001; p<0,01). Kontrol grubundakilerin 8.haftada EORTC QLQ-CIPN20 Ölçeği "Motor Fonksiyon" alt boyutu puanları, deney grubundan anlamlı oranda yüksek saptandı (p=0,001; p<0,01).

Kontrol grubundaki katılımcıların ilk görüşme, 2.hafta, 4.hafta, 6.hafta, 8.haftadaki EORTC QLQ-CIPN20 Ölçeği "Motor Fonksiyon" alt boyutu puanları arasında anlamlı değişim bulunmadı (p=0,001; p<0,01). İlk görüşmeye göre 4.haftadaki Motor Fonksiyon puanlarındaki ortalama 4,29±6,43 puan artışı ile anlamlı değişim görüldü (p=0,004; p<0,01). İlk görüşmeye göre 6.haftadaki Motor Fonksiyon puanlarındaki ortalama 11,07±11,61 birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,001; p<0,01).

İlk görüşmeye göre 8.haftadaki Motor Fonksiyon puanlarındaki ortalama 16,90±13,48 puanlık artış ile anlamlı farklılık bulundu (p=0,001; p<0,01).

Tablo 4-10. Gruplara Göre EORTC QLQ-CIPN20 Ölçeği "Motor Fonksiyon" Karşılaştırılması

	Kontrol		Deney			
Motor Fonksiyon	**Ort±Ss**	**Medyan (Min-Maks)**	**Ort±Ss**	**Medyan (Min-Maks)**	***Test değeri***	***p***
İlk görüşme	27,38±12,75	29,2 (8,3-62,5)	26,58±11,04	25 (4,2-54,2)	t:0,286	[b]*0,775*
2.hafta	27,74±12,58	29,2 (8,3-62,5)	24,77±11,74	29,2 (0-41,7)	t:1,034	[b]*0,305*
4.hafta	31,67±13,64	33,3 (8,3-70,8)	20,16±13,45	20,8 (0-50)	t:3,604	[b]***0,001*****
6.hafta	38,45±16,91	37,5 (8,3-79,2)	11,60±9,63	12,5 (0-50)	t:8,337	[b]***0,001*****
8.hafta	44,28±18,39	45,8 (8,3-83,3)	9,35±10,18	8,3 (0-45,8)	t:10,047	[b]***0,001*****
[f]p	***0,001*****		***0,001*****			
Test değeri	33,366		34,333			
Değişim Δ	**Ort±Ss**	***p***	**Ort±Ss**	***p***		
İG. – 2.hafta	0,36±3,96	***1,000***	-1,80±8,87	***1,000***	Z:-0,510	[e]*0,610*
İG. – 4.hafta	4,29±6,43	***0,004*****	-6,42±13,12	***0,052***	t:4,355	[b]***0,001*****
İG. – 6.hafta	11,07±11,61	***0,001*****	-14,98±9,99	***0,001*****	t:10,224	[b]***0,001*****
İG. – 8.hafta	16,90±13,48	***0,001*****	-17,23±11,07	***0,001*****	t:11,768	[b]***0,001*****

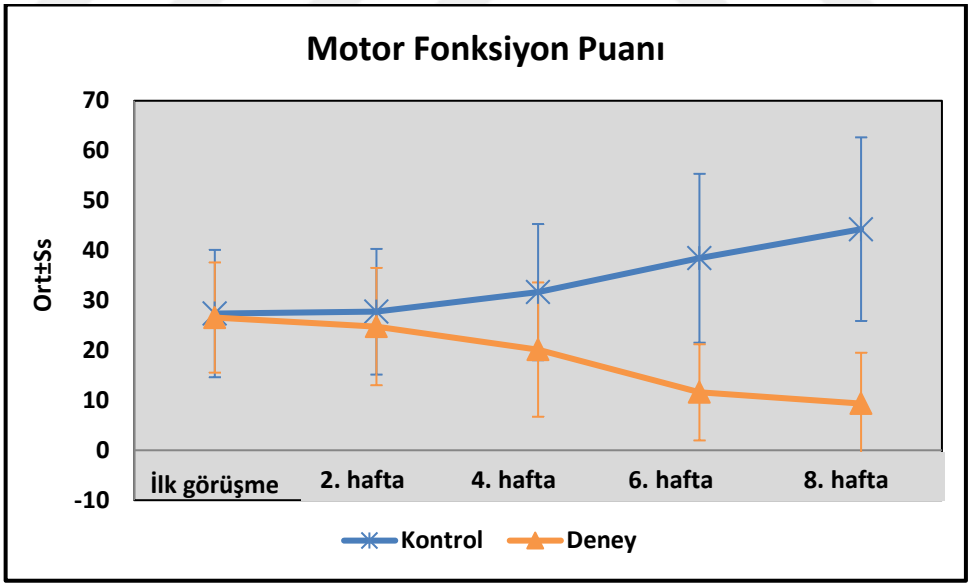
*[b]Student-t Test, [e]Mann Whitney-U Test, [f]Repeated Measures Test & [ff]Bonferroni Test, **p<0,01 *p<0,05.*

Deney grubundaki katılımcıların ilk görüşme, 2.hafta, 4.hafta, 6.hafta, 8.haftadaki EORTC QLQ-CIPN20 Ölçeği "Motor Fonksiyon" alt boyutu puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim olduğu bulundu (p=0,001; p<0,01). İlk görüşmeye göre 6.haftadaki Motor Fonksiyon puanlarındaki ortalama 14,98±9,99 puanlık düşüş ile anlamlı seviyede farklılık saptandı (p=0,001; p<0,01). İlk görüşmeye göre son hafta Motor Fonksiyon puanlarındaki ortalama 17,23±11,07 puanlık düşüş olduğu ve anlamlı farklılık hesaplandı (p=0,001; p<0,01).

Gruplara göre farklılıkların karşılaştırılması;

Deney grubundaki katılımcıların ilk görüşmeye göre 4.haftadaki Motor Fonksiyon puanlarındaki ortalama değişim, kontrol grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptandı (p=0,001; p<0,01). Deney grubundaki katılımcıların ilk görüşmeye göre 6.haftadaki Motor Fonksiyon puanlarındaki ortalama değişim, kontrol grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptandı (p=0,001; p<0,01).

Deney grubundaki katılımcıların ilk görüşmeye göre 8.haftadaki Motor Fonksiyon puanlarındaki ortalama değişim, kontrol grubundan anlamlı seviyede yüksek bulundu (p=0,001; p<0,01) (Şekil 4-11).



Şekil 4-11. Gruplara Göre Motor Fonksiyon puanlarının dağılımı

4.10. Gruplara Göre EORTC QLQ-CIPN20 Ölçeği "Otonomik Fonksiyon" Karşılaştırılması

Gruplara göre katılımcıların ilk görüşmede ve ikinci haftadaki EORTC QLQ-CIPN20 Ölçeği "Otonomik Fonksiyon" alt boyutu puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p>0,05). Kontrol grubundaki hastaların altıncı haftada EORTC QLQ-CIPN20 Ölçeği "Otonomik Fonksiyon" alt boyutundan aldıkları puanlar, deney grubundakilerden anlamlı seviyede yüksek bulundu (p=0,008; p<0,01). Kontrol grubundakilerin 8.haftada EORTC QLQ-CIPN20 Ölçeği "Otonomik Fonksiyon" alt boyutundan aldıkları puanlar, deney grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptandı (p=0,001; p<0,01). Kontrol grubundaki katılımcıların ilk görüşme, 2.hafta, 4.hafta, 6.hafta, 8.haftadaki EORTC QLQ-CIPN20 Ölçeği "Otonomik Fonksiyon" alt boyutu puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim yoktu (p>0,05).

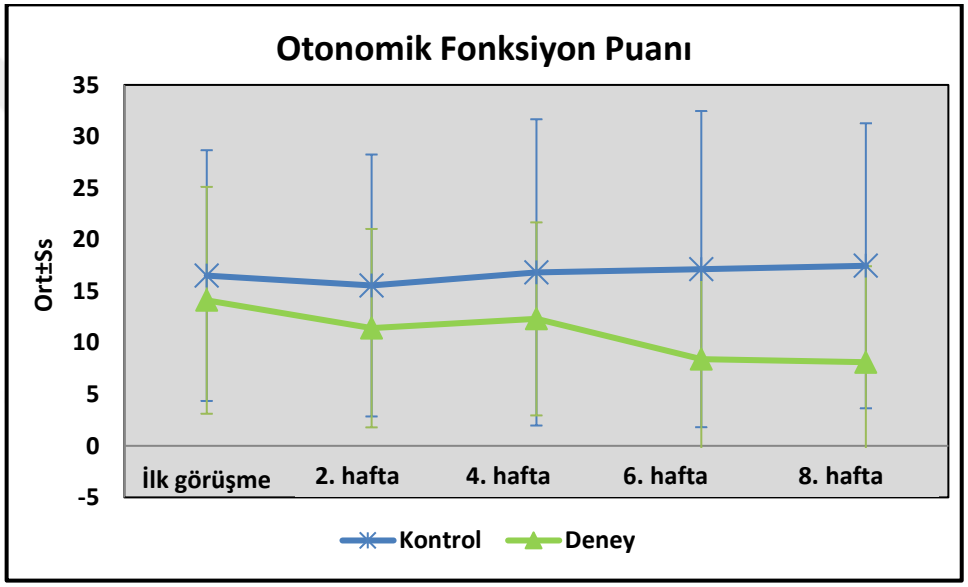
Deney grubundaki hastaların ilk görüşme, 2.hafta, 4.hafta, 6.hafta, 8.haftadaki EORTC QLQ-CIPN20 Ölçeği "Otonomik Fonksiyon" alt boyutu puanları arasında anlamlı oranda değişim vardı (p=0,003; p<0,01). İlk görüşmeye göre 6.haftadaki Otonomik Fonksiyon puanlarındaki ortalama 5,71±8,12 birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,001; p<0,01). İlk görüşmeye göre 8.haftadaki Otonomik Fonksiyon puanlarındaki ortalama 6,01±9,29 birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,004; p<0,01).

Tablo 4-11. Gruplara Göre EORTC QLQ-CIPN20 Ölçeği "Otonomik Fonksiyon" Karşılaştırılması

Otonomik Fonksiyon	Kontrol		Deney		*Test değeri*	*p*
	Ort±Ss	Medyan (Min-Maks)	Ort±Ss	Medyan (Min-Maks)		
İlk görüşme	16,51±12,16	22,2 (0-55,6)	14,11±11,00	11,1 (0-44,4)	Z:-0,944	[e]*0,345*
1.hafta	15,55±12,70	11,1 (0-55,6)	11,41±9,62	11,1 (0-33,3)	Z:-1,428	[e]*0,153*
2.hafta	16,82±14,85	11,1 (0-66,7)	12,31±9,36	11,1 (0-33,3)	Z:-1,225	[e]*0,221*
3.hafta	17,14±15,33	22,2 (0-66,7)	8,41±8,84	11,1 (0-33,3)	Z:-2,639	***[e]0,008****
4.hafta	17,46±13,82	22,2 (0-66,7)	8,11±9,31	11,1 (0-33,3)	Z:-3,318	***[e]0,001****
[g]p	***0,416***		***0,003****			
Test değeri	Z:0,945		Z:8,954			
Değişim Δ	**Ort±Ss**	***[gg]p***	**Ort±Ss**	***[gg]p***		
İG. – 1.hafta	-0,95±3,16	***0,831***	-2,70±6,63	***0,179***	Z:-1,287	[e]*0,198*
İG. – 2.hafta	0,32±6,86	***1,000***	-1,80±8,08	***1,000***	Z:-1,108	[e]*0,268*
İG. – 3.hafta	0,63±6,57	***1,000***	-5,71±8,12	***0,001****	Z:-3,444	***[e]0,001****
İG. – 4.hafta	0,95±6,80	***1,000***	-6,01±9,29	***0,004****	Z:-3,676	***[e]0,001****

[b]*Student-t Test*
[e]*Mann Whitney-U Test*
[g]*Friedman Test &* [gg]*Wilcoxon Düzeltmeli İkili Karşılaştırmalar*
***p<0,01* **p<0,05*

Deney grubunun ilk görüşmeye göre son haftadaki Otonomik Fonksiyon puanlarındaki ortalama değişim, kontrol grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek bulundu (p=0,001; p<0,01). Deney grubundaki katılımcıların ilk görüşmeye göre 6.haftadaki Otonomik Fonksiyon puanlarındaki ortalama değişim, kontrol grubundakilerden anlamlı seviyede yüksek bulundu (p=0,001; p<0,01). Deney grubundaki katılımcıların ilk görüşmeye göre 8.haftadaki Otonomik Fonksiyon puanlarındaki ortalama değişim, kontrol grubundakilerden anlamlı seviyede yüksek olduğu görüldü (p=0,001; p<0,01) (Şekil 4-12).



Şekil 4-12. Gruplara Göre Otonom Fonksiyon puanlarının dağılımı

5. TARTIŞMA

Araştırma Eylül 2020- Ağustos 2022 tarihleri arasında Zonguldak Atatürk Devlet Hastanesi Kemoterapi Ünitesinde, en az 3 kür taksan ve platin bazlı kemoterapi alan, grad ≥ 2 periferal nöropatisi olan ve araştırmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan deney grubu (n:37), kontrol grubu (n:35) hasta olmak üzere toplam 72 hasta ile gerçekleştirildi.

Araştırmaya katılan hastaların büyük oranda kadınların oluşturduğu belirlendi. Hastaların yaş ortalamasının 60,16 olduğu görüldü. Örneklem grubunun büyük kısmının ilkokul mezunu ve emekli olduğu bulundu. Deney ve kontrol grubunun sosyo-demografik özellikleri karşılaştırıldığında cinsiyet, eğitim, çalışma durumu ve meslek özelliklerinin benzer olduğu görüldü (Tablo 4-1). Araştırmamızda yaş ortalamasının 60 üzeri olduğu ve emekli oranının yüksek olduğu görülmektedir. Ülkemizde Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2021 yılı verilerine göre yaşlılarda görülen ölüm nedenleri arasında iyi ve kötü huylu tümörlerin 3. sırada olduğu görülmektedir. Bu verilerle karşılaştırıldığında araştırmamızda yaş ortalamasının yüksek ve emekli oranının yüksek olmasının benzerlik göstermektedir[129].

Araştırma örnekleminin tanıya göre dağılımına bakıldığında deney ve kontrol grubunda sırasıyla kolon (%64,1), meme (%53,6) ve akciğer (%25,9) kanserlerinin çoğunluğu oluşturduğu belirlendi. Dünya genelinde de GLOBOCAN 2020 verilerine göre yeni kanser vakalarının en sık meme, akciğer ve kolon kanseri olduğu bildirilmiştir[1].

Araştırmaya katılan hastaların her iki grupta da büyük çoğunluğunun evre IV ve tanı süresinin 5 yıl ve üzerinde olan hastaların (%45,5) çoğunlukta olduğu saptandı. Literatürde de periferal nöropati insidansının kümülatif kemoterapi dozuyla birlikte arttığı bildirilmektedir [11, 60]. Örnekleme dahil edilen hastaların ileri evre ve 2 şiddetinde kemoterapi ilişkili periferal nöropati gelişmesi hastalık süresiyle birlikte uzun süre kemoterapi tedavisi ile ilişkilendirilebilir.

Araştırma grubunun yaş ortalamasının (60,16) yüksek olduğu saptandı. Literatürde kemoterapi ilişkili periferal nöropatinin yaşlı hastalarda daha fazla olduğu bildirilmektedir [52, 53]. Yapılan bir araştırmada yaş ile birlikte periferal nöropati riskinin yaklaşık %4 arttığı bildirilmiştir[30]. Bizim çalışmamızda da örneklem yaş ortalamasının yüksek olması ile kemoterapi ilişkili

periferal nöropatinin görülme oranının ilişkili olduğu ve yaşlı hastalarda riskin arttığı belirtilebilir.

Çalışmaya katılan hastaların kemoterapi protokolü dağılımında platin, taksan (%31,7) ve kombine kemoterapi protokolü uygulandığı belirlendi. Kemoterapi ilişkili periferal nöropati insidansı ve şiddeti kemoterapi türü, dozu, yaş, komorbid hastalıklar gibi birçok faktöre bağlı değişmekle birlikte, literatürde taksan bazlı kemoterapi alanlarda grad 2-4 periferal nöropati görülme oranının %15 ile %23 olduğu bildirilmiştir[30].

Ayrıca çalışmamızda her iki örneklem grubunun kemoterapi ilaç türü ve dozları arasında anlamlı farklılık saptandı. Kemoterapi tedavisi süresince hastaların aldığı kemoterapi dozu veya protokolü değişiklik göstermektedir. Bu nedenle periferal nöropatinin yönetimini inceleyen araştırmalarda kemoterapi dozu yönünden sınırlılıklara neden olmaktadır[25]. Kemoterapi ilişkili periferal nöropati yönetiminde egzersizin etkisini inceleyen farklı çalışmalarda da kemoterapi türü ve dozunun farklı olduğu bildirilmektedir[20, 22, 97].

Çalışma gruplarının periferal nöropati ilişkili özellikleri incelendiğinde hem deney hem kontrol grubunda el ve ayaklarda periferal nöropati gelişme oranın yüksek olduğu saptandı. Periferal nöropati ile ilgili araştırmalarda bir diğer sınırlılığı ise semptomların birçok farklı şekilde (ağrı, uyuşukluk, karıncalanma, denge sorunları vb.) ortaya çıkmasıdır [25]. Araştırmamızda da hastalarda duyusal ve motor semptomların birlikte eşlik ettiği literatür ile benzer olduğu görüldü.

Literatürde periferal nöropatinin tedavisinde ve yönetiminde farmakolojik ve non-farmakolojik yöntemlerin etkisini inceleyen çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalarda duloksetin, nikotinamid ribosid, kannabidiol, memantin xr, pregabalin,gibi farmakolojik yöntemlerin kullanıldığı görülmektedir[27]. Non-farmakolojik yöntemlerde ise akupunktur, kriyoterapi, masaj, fiziksel aktivite, scrambler terapi, akupunktur, refleksoloji, tuzlu su banyosu gibi yöntemlerin kullanıldığı görülmektedir [20, 83, 85, 111, 120, 130, 131]. Bu yaklaşımlardan akupunktur, masaj, refleksoloji, scrambler terapinin etkili olduğu görülmektedir[6, 81–84]. Egzersiz ise son yıllarda kemoterapi ilişkili periferal nöropati yönetiminde etkisi incelenen non-farmakolojik bir yaklaşımdır [95, 132]. Egzersizin periferal nöropati şiddetinin azaltılmasında anti-inflamasyon etkisinin önemli rolü olduğu bildirilmektedir [133]. Egzersizin etkinliğini inceleyen çalışmaların bazılarında etkili bazılarında ise tartışmalı ve kanıt düzeyinin düşük

olduğu bildirilmektedir[6]. Bu kapsamda periferal nöropatinin yönetiminde egzersizin etkisini ortaya koyan kanıt temelli araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Araştırmamızda farklı tümör tiplerinde taksan ve platin bazlı kemoterapi alan en az üç kürünü tamamlamış grad 2 periferal nöropati gelişen hastalar egzersiz ve rutin bakım grubu olarak randomize edildi. Egzersiz grubuna 8 hafta günde iki defa 20-30 dakikalık el ve ayaklar için duyu, kuvvetlendirme ve denge egzersizlerini içeren kombine egzersiz uygulatıldı. Araştırma sonucuna göre egzersiz grubunda periferal nöropati semptomları, şiddeti ve yaşam kalitesinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşme olduğu bulundu.

Periferal nöropatinin önlenmesinde egzersizin etkisini inceleyen bir çalışmada, hastalar duyusal motor egzersizleri, direnç egzersizleri (haftada 3 kez 105 dk) ve rutin bakım olarak üç gruba randomize edilmiştir. Bu araştırmada kemoterapi öncesi, kemoterapiden 3 ay ve 6 ay sonra ölçümler yapılmıştır. Araştırma sonuçlarına göre üç grupta da periferal nöropati belirtileri arasında farklılık olmamakla birlikte egzersiz gruplarında ayaklarda duyusal nöropati semptomu kontrol grubuna göre daha az olduğu bildirilmiştir. Ayrıca egzersiz grubunda kas gücü ve yaşam kalitesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha iyi olduğu bulunmuştur[131]. Nöropatisi olan diyabetli hastalarda 10 hafta boyunca günde 3 defa 10 dk. uygulanan el ve ayak egzersizlerinin kontrol grubuyla kıyaslandığında motor semptom puanlarında anlamlı iyileşme olduğu fakat duyusal semptom puanlarında anlamlı iyileşme olmadığı saptanmıştır[134]. Literatürde farklı çalışmalar incelendiğinde egzersiz süresinin sekiz hafta ile 12 hafta arasında değiştiği görülmektedir. Schwenk ve ark. (2016), denge eğitimi programı alan (360 dakikalık toplam 8 seans) 22 yaşlı hastada, denge sorunlarının iyileştiğini ancak ayaklarda ağrı veya uyuşma, yaşam kalitesi veya titreşim algısı açısından kemoterapi ilişkili periferal nöropati semptomlarında iyileşme olmadığını bildirmiştir[107]. Fakat en az altı ile sekiz hafta süren egzersiz uygulamaların periferal nöropati semptomlarını azaltmada etkili olduğu görülmüştür [20, 22, 97, 111]. Bizim çalışmamızda da sekiz haftalık ev tabanlı egzersiz uygulamasının nöropati semptomlarını azaltmada etkili olduğu bulundu.

Araştırmada girişim grubuna uygulanan 8 haftalık ev tabanlı kuvvetlendirme ve denge egzersiz uygulaması yaptırıldı. Bulgular incelendiğinde her iki grubun birinci, ikinci, dördüncü, altıncı ve sekizinci ölçüm duyusal nöropati puanları karşılaştırıldığında deney grubunda anlamlı iyileşme olurken, kontrol grubu duyusal nöropati puanlarının arttığı görüldü. Dhawan ve

arkadaşlarının kas güçlendirme denge egzersizlerinin etkisinin incelendiği çalışmada, 10 hafta günlük 30 dk. ev tabanlı güçlendirme ve denge egzersizi uygulanan girişim grubunda kontrol grubuna kıyasla nöropati ağrı puanlarında anlamlı düşme olduğu bulunmuştur[42]. Zimmer ve arkadaşlarının kolorektal tanılı hastalarda yaptığı çalışmada, deney grubuna denge, koordinasyon, direnç ve güç egzersizi 8 hafta boyunca haftada iki defa 50 dk. uygulanmıştır. Bu çalışmada girişim grubunda kontrol grubuna göre periferal nöropati şiddetinde azalma, güç ve dengeyi iyileştirdiği saptanmıştır [20]. Kleckner ve arkadaşlarının çalışmasında platin, taksan ve vinca alkoloidleri alan hastalarda iki aşamalı egzersiz programı uygulanmıştır. İlk program 6 hafta süreyle tempolu yürüyüşü kapsayan aerobik egzersiz uygulanmış, ikinci programda düşük ve orta yoğunlukta direnç egzersizi uygulanmıştır. Araştırma sonuçlarına göre egzersiz grubunda kontrol grubuna kıyasla ellerde/ayaklarda uyuşma, karıncalanma ve sıcak/soğukluk gibi semptomları daha az görüldüğü bildirilmiştir. Örneklem büyüklüğü diğer çalışmalara göre büyük olan bu çalışmada örneklemin %93'ü kadın ve %79'u meme kanseri tanılı hastalardan oluşmuştur. [97]. Meme kanserli hastalarda yapılan yarı deneysel bir çalışmada, 10 hafta boyunca uygulanan ev tabanlı egzersiz sonrası nöropati semptomlarının önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir[21]. Sadece el egzersizi uygulanan bir araştırmada, eller için kas kuvveti, el becerisi ve duyusal fonksiyon eğitimi haftada 3 gün 30 dakika kemoterapinin ilk dozuyla birlikte iki kemoterapi siklusu (6-8 hafta) boyunca uygulatılmıştır. Kas kuvveti için el egzersiz cihazı ile kavrama ve tutma hareketleri, duyusal fonksiyon hareketleri için farklı yüzeyleri kullanarak malzeme tanıma ve Braille uygulama sayfalarıyla nokta sayılarda dokunma pratiği yaptırılmıştır. El becerisi eğitimi için ise origami ve kağıt yırtma çalışmaları yaptırılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre girişim ve kontrol grubu karşılaştırıldığında Michigan Hand Outcomes Questionnaire (MHQ) nöropati skorları ve nöropati ağrısı skorlarının girişim grubunda anlamlı iyileşme olduğu gösterilmiştir[111]. Fernandes ve Kumarın çalışmasında da 3 hafta toplam 15 kez uygulanan alt ekstremite kinematik egzersiz programı sonrasında modifiye total nöropati skorunda 7 birimlik (pre-test: 13 ± 1, post-test: 6 ± 0.9), berg denge skorunda 16 birim (pre-test: 26 ± 2, post-test: 42 ± 2) iyileşme olduğu bildirilmiştir[19]. Literatürdeki bu çalışmalarda interaktif denge, direnç egzersizi, aerobik, duyusal-motor, kapalı kinematik, duyu, denge ve güçlendirme gibi farklı egzersiz protokolleri uygulandığı görülmektedir[19–22, 97, 111, 131]. Bir sistematik derlemede aerobik egzersiz, kas gücü egzersizi ve denge eğitimini içeren kombine bir egzersizlerin periferal nöropati yönetiminde etkili olduğu bildirilmiştir[23]. Ayrıca periferal nöropati yönetiminde duyu ve duyusal motor egzersizlerin faydalı olduğu gösterilmektedir[22, 82, 111].

Araştırmamızda literatürde uygulanan egzersizlerden duyu, kuvvetlendirme ve denge egzersizi içeren egzersiz uygulamasının sekiz haftalık takip sonunda CIPN-20 ve EORTC QLQ-C30 puanlarında girişim grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptandı.

Çalışmamızda örneklemi oluşturan hastaların yaş ortalamasının iki grupta da benzer ve yaş ortalamasının yüksek saptandı. Ikio ve arkadaşlarının çalışmasında da iki grubun yaş ortlamasının çalışmamıza çok yakın olduğu görülmektedir [111]. Zimmer ve arkadaşlarının çalışmasında (2022), deney ve kontrol grubunda yaş ortalaması sırasıyla 68 ile 70 olan kolorektal kanserli hastalarda 8 haftalık ev tabanlı düşük ila orta dirençli egzersiz ve aerobik egzersiz uygulamasının kemoterapi ilişkili periferal nöropati semptomlarını azaltmıştır [20]. Sonuç olarak periferal nöropati yönetiminde egzersizin, yaşlı hastalarda da etkili bir yaklaşım olduğu görülmektedir.

Kemoterapi ilişkili periferal nöropati gelişmesine neden olan mekanizmalardan biri nöro-inflamasyondur[9]. Egzersizin kanser ilişkili semptomların yönetiminde etkili bir yaklaşım olduğu bildirilmektedir. Egzersizin etki mekanizmalarından en önemlisi ise anti-inflamatuar etkiye sahip olmasıdır[135]. Bu nedenle periferal nöropatinin yönetiminde de egzersizin inflamasyonu azaltarak etkili olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda da kombine egzersiz protokolünün inflamasyonu azaltarak periferal nöropati semptomlarını iyileştirdiği düşünülebilir.

Kemoterapi ilişkili periferal nöropati sıklıkla taksan ve platin grubu kemoterapi alan hastalarda gelişmektedir. Hastalarda uyuşma, karıncalanma, ağrı, güçsüzlük, kramp ve otonom sorunlara neden olarak yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir[27, 37]. Çalışmamızda her iki grupta da kemoterapi ilişkili grad 2 periferal nöropati gelişen hastaların yaşam kalitesi puanları arasında anlamlı fark bulunmadı ve yaşam kalitesinin olumsuz etkilendiği saptandı. Araştırma gruplarının ilk ölçüm, ikinci ölçüm ve son ölçüm puanları karşılaştırıldığında deney grubunda periferal nöropati şiddeti azalırken yaşam kalitesinin iyileştiği, kontrol grubunun ise periferal nöropati şiddeti artarken yaşam kalitesinin olumsuz etkilendiği saptandı.

Çalışmada sekiz haftalık takip sonrasında her iki grup arasında yaşam kalitesi puanları karşılaştırıldığında deney grubunun puanlarının kontrol grubunun puanlarına göre daha yüksek olduğu saptandı. Literatürde incelendiğinde de Dhawan ve arkadaşlarının kas güçlendirme ve duyusal motor egzersizin etkinliğini inceledikleri çalışmada girişim grubunun kontrol grubuna

kıyasla yaşam kalitesinin iyileşme gösterdiği bildirilmiştir [42]. Bir diğer çalışmada meme kanserli hastalarda aerobik, denge ve direnç egzersizlerinin etkisini inceleyen araştırmada, deney grubunun kontrol grubuna kıyasla yaşam kalitesinin anlamlı olarak iyileştiği bildirilmiştir [22]. Chen ve arkadaşlarının yarı deneysel çalışmasında ise 3. kemoterapi kürünü alan hastalara elastik direnç bantları kullanılarak haftada iki kez 30 dk. uygulanmıştır. 6. kür, 9, kür ve 12. kürde son testler uygulanmıştır. Sonuç olarak egzersiz sonrası 6 dakika yürüme testi ve maksimum ağırlık kaldırma testi sonuçlarına göre kas kuvvetinde anlamlı artış olduğu fakat nöropati puanları ile yaşam kalitesi puanlarında anlamlı bir değişiklik olmadığı saptanmıştır [121]. Sonuç olarak yapılan araştırmalara benzer şekilde egzersiz uygulanan grupta yaşam kalitesi olumlu yönde iyileştiği görülmekle birlikte yaşam kalitesinin egzersiz süresi, çeşidi ve yoğunluğu gibi faktörlerle ilişkili olabileceği söylenebilir.

Çalışmada, periferal nöropati ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde literatürdeki çalışmalara benzer olarak geçerlik ve güvenirliği yapılmış ölçüm araçları kullanılmıştır [20, 42, 111, 121]. Fakat diğer çalışmalardan farklı olarak objektif ölçüm yöntemi kullanılamadı. Bu da araştırmamızın önemli bir sınırlılığını oluşturmaktadır. Çalışmamızda deney ve kontrol grubundaki hastalara araştırmanın başında ve sonunda EMG testi uygulanması planlandı. Fakat COVID-19 pandemisi nedeniyle onkoloji polikliniği ve kemoterapi ünitesi ek hastane binasına taşınmıştır. Koronavirüs vakaları ana hastane binasında tedavi edilmiştir. EMG testi de ana hastane binasında olması nedeniyle riskli grupta bulunan onkoloji hastalarına EMG testi uygulaması gerçekleştirilemedi.

Literatürde farklı kemoterapi protokolleri ve farklı tümör tiplerinde egzersizin etkisi inceleyen araştırmalar bulunmakla [42, 97] birlikte tek tip ilaç türü ve tek tip kanserde egzersizin etkisini inceleyen araştırmalar da vardır[20, 121]. Çalışmamızın bir diğer sınırlılığını ise farklı tümör tipleri ve farklı kemoterapi protokolü alan hastalar araştırmaya dahil edilmiştir. Bu da sonuçların tek bir tümör tipi ve ilaç grubunu temsilini ve çalışma sonuçlarının genellenebilirliğini sınırlandırmaktadır.

Sonuç olarak egzersizin kronik inflamasyonu azalttığı ve periferal nöropatinin yönetiminde etkili bir yaklaşım olduğu bildirilmektedir [97, 133]. Çalışmamızda da duyu, kuvvetlendirme ve denge egzersiz türünden oluşan egzersiz uygulamasının girişim grubunda kontrol grubuna kıyasla periferal nöropati semptomları, şiddeti ve yaşam kalitesini iyileştirmede etkili bir yaklaşım olduğu bulundu.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuçlar

Kemoterapi ilişkili periferal nöropatinin yönetiminde egzersizin etkisini incelemek amacıyla yürütülen bu çalışmada;

- Kemoterapi ilişkili periferal nöropati şiddetinin ve belirtilerinin azaltılmasında egzersizin etkili bir yaklaşım olduğu hipotezi kabul edilmiştir.
- Kemoterapi ilişkili periferal nöropati şiddetinin azaltılarak yaşam kalitesinin olumlu yönde iyileştirmede egzersizin etkili bir yaklaşım olduğu hipotezi kabul edilmiştir.
- Egzersiz uygulamasının duyusal nöropati semptomlarını iyileştirmede etkili olduğu görüldü.
- Egzersiz uygulamasının motor nöropati semptomlarını iyileştirmede etkili olduğu görüldü.
- Egzersiz uygulamasının otonom nöropati semptomlarını iyileştirmede etkili olduğu görüldü.
- Egzersiz uygulamasının yaşam kalitesi ölçeği yorgunluk, fiziksel fonksiyon, duyusal fonksiyon ve sosyal fonksiyon alt boyutları puanını olumlu yönde iyileştirdiği bulundu.

Öneriler

Kemoterapi ilişkili periferal nöropatinin non-farmakolojik yönetiminde egzersizin etkili bir yaklaşım olduğu belirlendi.

- Kemoterapi tedavisi alan grad 2 şiddetinde periferal nöropati gelişen hastalara egzersiz programının kliniklerde uygulanması,
- Kemoterapi tedavisi alan grad 2 şiddetinde periferal nöropati gelişen hastalara evde egzersiz programı uygulamalarının sağlanması,
- Egzersizin kemoterapi ilişkili periferal nöropati yönetiminde etkisini inceleyen örneklemi büyük, çok merkezli kanıt gücü yüksek araştırmalar yapılaması,
- Egzersizin kemoterapi ilişkili periferal nöropati yönetiminde etkisinin (EMG, kas gücü ölçümü vb.) objektif yöntemlerle ölçüldüğü araştırmaların yapılması önerilir.

KAYNAKLAR

1. 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. https://doi.org/10.3322/caac.21660

2. Zajaczkowską, R., Kocot-Kępska, M., Leppert, W., Wrzosek, A., Mika, J., & Wordliczek, J. (2019, March 2). Mechanisms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG. https://doi.org/10.3390/ijms20061451

3. Derksen, T. M. E., Bours, M. J. L., Mols, F., & Weijenberg, M. P. (2017). Lifestyle-Related Factors in the Self-Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Colorectal Cancer: A Systematic Review. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. Hindawi Limited. https://doi.org/10.1155/2017/7916031

4. Pearce, A., Haas, M., Viney, R., Pearson, S. A., Haywood, P., Brown, C., & Ward, R. (2017). Incidence and severity of self-reported chemotherapy side effects in routine care: A prospective cohort study. *PLoS ONE*, *12*(10). https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0184360

5. Staff, N. P., Grisold, A., Grisold, W., & Windebank, A. J. (2017, June 1). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A current review. *Annals of Neurology*. John Wiley and Sons Inc. https://doi.org/10.1002/ana.24951

6. 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. *J Clin Oncol* (Vol. 38). Retrieved from www.cancer.net

7. Banach, M., Juranek, J. K., & Zygulska, A. L. (2017). Chemotherapy-induced neuropathies—a growing problem for patients and health care providers. *Brain and Behavior*, *7*(1). https://doi.org/10.1002/brb3.558

8. Starobova, H., & Vetter, I. (2017, May 31). Pathophysiology of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. Frontiers Media S.A. https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00174

9. Lees, J. G., Makker, P. G. S., Tonkin, R. S., Abdulla, M., Park, S. B., Goldstein, D., & Moalem-Taylor, G. (2017, March 1). Immune-mediated processes implicated in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *European Journal of Cancer*. Elsevier Ltd. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.12.006

10. Knoerl, R., Gilchrist, L., Kanzawa-Lee, G. A., Donohoe, C., Bridges, C., & Lavoie Smith, E. M. (2020, February 1). Proactive Rehabilitation for Chemotherapy-Induced Peripheral

Neuropathy. *Seminars in Oncology Nursing*. Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.150983

11. Kanzawa-Lee, G. A., Knoerl, R., Donohoe, C., Bridges, C. M., & Smith, E. M. L. (2019, June 1). Mechanisms, Predictors, and Challenges in Assessing and Managing Painful Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Seminars in Oncology Nursing*. W.B. Saunders. https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.04.006

12. Winters-Stone, K. M., Horak, F., Jacobs, P. G., Trubowitz, P., Dieckmann, N. F., Stoyles, S., & Faithfull, S. (2017). Falls, Functioning, and Disability Among Women With Persistent Symptoms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *J Clin Oncol*, *35*, 2604–2612. https://doi.org/10.1200/JCO

13. Griffiths, C., Kwon, N., Beaumont, J. L., & Paice, J. A. (2018). Cold therapy to prevent paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Supportive Care in Cancer*, *26*(10), 3461–3469. https://doi.org/10.1007/s00520-018-4199-9

14. Kurt, S., & Can, G. (2018). Reflexology in the management of chemotherapy induced peripheral neuropathy: A pilot randomized controlled trial. *European Journal of Oncology Nursing*, *32*, 12–19. https://doi.org/10.1016/j.ejon.2017.11.001

15. Kako, J., Kajiwara, K., & Kobayashi, M. (2020). Regarding Acupuncture for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *The Oncologist*, *25*(6), e999–e999. https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0819

16. Majithia, N., Smith, T. J., Coyne, P. J., Abdi, S., Pachman, D. R., Lachance, D., … Loprinzi, C. L. (2016, June 1). Scrambler Therapy for the management of chronic pain. *Supportive Care in Cancer*. Springer Verlag. https://doi.org/10.1007/s00520-016-3177-3

17. Lee, S. C., Park, K. S., Moon, J. Y., Kim, E. J., Kim, Y. C., Seo, H., … Lee, D. J. (2016). An exploratory study on the effectiveness of 'Calmare therapy' in patients with cancer-related neuropathic pain: A pilot study. *European Journal of Oncology Nursing*, *21*, 1–7. https://doi.org/10.1016/j.ejon.2015.12.001

18. Prinsloo, S., Novy, D., Driver, L., Lyle, R., Ramondetta, L., Eng, C., … Cohen, L. (2017). Randomized controlled trial of neurofeedback on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A pilot study. *Cancer*, *123*(11), 1989–1997. https://doi.org/10.1002/CNCR.30649

19. Fernandes, J., & Kumar, S. (2016). Effect of lower limb closed kinematic chain exercises on balance in patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A pilot study. *International Journal of Rehabilitation Research*, *39*(4), 368–371. https://doi.org/10.1097/MRR.0000000000000196

20. Zimmer, P., Trebing, S., Timmers-Trebing, U., Schenk, A., Paust, R., Bloch, W., … Baumann, F. T. (2018). 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. *Supportive Care in Cancer*, *26*(2), 615–624. https://doi.org/10.1007/s00520-017-3875-5

21. Wonders, K. Y., Whisler, G., Loy, H., Holt, B., Bohachek, K., & Wise, R. (2013). Ten weeks of home-based exercise attenuates symptoms of chemotherapy-induced peripheral

neuropathy in breast cancer patients. *Health Psychology Research*. https://doi.org/10.4082/hpr.2013.e28

22. Bland, K. A., Kirkham, A. A., Bovard, J., Shenkier, T., Zucker, D., McKenzie, D. C., … Campbell, K. L. (2019). Effect of Exercise on Taxane Chemotherapy–Induced Peripheral Neuropathy in Women With Breast Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Clinical Breast Cancer*, *19*(6), 411–422. https://doi.org/10.1016/j.clbc.2019.05.013

23. Duregon, F., Vendramin, B., Bullo, V., Gobbo, S., Cugusi, L., Di Blasio, A., … Ermolao, A. (2018, January 1). Effects of exercise on cancer patients suffering chemotherapy-induced peripheral neuropathy undergoing treatment: A systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. Elsevier Ireland Ltd. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.11.002

24. Kim, P. Y., & Johnson, C. E. (2017, October 1). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A review of recent findings. *Current Opinion in Anaesthesiology*. Lippincott Williams and Wilkins. https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000500

25. Gewandter, J. S., Freeman, R., Kitt, R. A., Cavaletti, G., Gauthier, L. R., McDermott, M. P., … Dworkin, R. H. (2017, August 22). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy clinical trials. *Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004272

26. Huang, H. W., Wu, P. Y., Su, P. F., Li, C. I., Yeh, Y. M., Lin, P. C., … Lin, C. C. K. (2020). A Simplified Diagnostic Classification Scheme of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Disease Markers*, *2020*. https://doi.org/10.1155/2020/3402108

27. Li, T., Mizrahi, D., Goldstein, D., Kiernan, M. C., & Park, S. B. (2021, October 1). Chemotherapy and peripheral neuropathy. *Neurological Sciences*. Springer-Verlag Italia s.r.l. https://doi.org/10.1007/s10072-021-05576-6

28. Haryani, H., Fetzer, S. J., Wu, C. L., & Hsu, Y. Y. (2017, May 1). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy assessment tools: A systematic review. *Oncology Nursing Forum*. Oncology Nursing Society. https://doi.org/10.1188/17.ONF.E111-E123

29. Izycki, D., Niezgoda, A. A., Kaźmierczak, M., Piorunek, T., Izycka, N., Karaszewska, B., & Nowak-Markwitz, E. (2016). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy - diagnosis, evolution and treatment. *Ginekologia Polska*. Studio K Krzysztof Molenda. https://doi.org/10.5603/GP.2016.0036

30. Hershman, D. L., Till, C., Wright, J. D., Awad, D., Ramsey, S. D., Barlow, W. E., … Unger, J. (2016). Comorbidities and risk of chemotherapy-induced peripheral neuropathy among participants 65 years or older in southwest oncology group clinical trials. *Journal of Clinical Oncology*, *34*(25), 3014–3022. https://doi.org/10.1200/JCO.2015.66.2346

31. Jin, L., Zhang, Y., & Yang, W. (2020). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy among patients with ovarian cancer. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, *149*(3), 303–308. https://doi.org/10.1002/ijgo.13137

32. 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*. Elsevier B.V. https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.09.020

33. Huang, K. M., & Hu, S. (2021). Targeting drug transporters to prevent chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Molecular and Cellular Oncology*, *8*(1). https://doi.org/10.1080/23723556.2020.1838863

34. Ewertz, M., Qvortrup, C., & Eckhoff, L. (2015, May 1). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients treated with taxanes and platinum derivatives. *Acta Oncologica*. Informa Healthcare. https://doi.org/10.3109/0284186X.2014.995775

35. Malacrida, A., Meregalli, C., Rodriguez-Menendez, V., & Nicolini, G. (2019, May 1). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and changes in cytoskeleton. *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG. https://doi.org/10.3390/ijms20092287

36. Tofthagen, C. S., Cheville, A. L., & Loprinzi, C. L. (2020, May 1). The Physical Consequences of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Current Oncology Reports*. Springer. https://doi.org/10.1007/s11912-020-00903-0

37. Kanzawa-Lee, G. A. (2020, May 1). Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Nursing Implications. *Journal of Infusion Nursing*. Lippincott Williams and Wilkins. https://doi.org/10.1097/NAN.0000000000000368

38. Huang, K. M., Leblanc, A. F., Uddin, M. E., Kim, J. Y., Chen, M., Eisenmann, E. D., … Sparreboom, A. (2020). Neuronal uptake transporters contribute to oxaliplatin neurotoxicity in mice. *Journal of Clinical Investigation*, *130*(9), 4601–4606. https://doi.org/10.1172/JCI136796

39. Leblanc, A. F., Sprowl, J. A., Alberti, P., Chiorazzi, A., David Arnold, W., Gibson, A. A., … Hu, S. (2018). OATP1B2 deficiency protects against paclitaxel-induced neurotoxicity. *Journal of Clinical Investigation*, *128*(2), 816–825. https://doi.org/10.1172/JCI96160

40. Arıkan, F., & Kurt, S. (2020). Periferal Nöropati. In G. Can (Ed.), *Onkoloji Hemşireliği Genişletilmiş ve Güncellenmiş* (2. Baskı., pp. 591–600). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.

41. Wiesman, J. F. (2016). *Peripheral Neuropathy, What It Is and What You Can Do to Feel Better*. Baltimor: The Johns Hopkins University Pre.

42. Dhawan, S., Andrews, R., Kumar, L., Wadhwa, S., & Shukla, G. (2020). A Randomized Controlled Trial to Assess the Effectiveness of Muscle Strengthening and Balancing Exercises on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathic Pain and Quality of Life among Cancer Patients. *Cancer Nursing*, *43*(4), 269–280. https://doi.org/10.1097/NCC.0000000000000693

43. Brown, T. J., Sedhom, R., & Gupta, A. (2019, May 1). Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *JAMA Oncology*. American Medical Association. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.6771

44. Soveri, L. M., Lamminmäki, A., Hänninen, U. A., Karhunen, M., Bono, P., & Osterlund, P. (2019). Long-term neuropathy and quality of life in colorectal cancer patients treated with oxaliplatin containing adjuvant chemotherapy. *Acta Oncologica*, *58*(4), 398–406. https://doi.org/10.1080/0284186X.2018.1556804

45. Jordan, B., Margulies, A., Cardoso, F., Cavaletti, G., Haugnes, H. S., Jahn, P., & Le Rhun, E. (2020). Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMOeEONSeEANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up 5 behalf of the ESMO Guidelines Committee * , the EONS Education Working Group * and the EANO Guideline Committee, *10*(9). https://doi.org/10.1016/j

46. Hershman, D. L., Unger, J. M., Crew, K. D., Till, C., Greenlee, H., Minasian, L. M., … Albain, K. S. (2018). Two-year trends of taxane-induced neuropathy in women enrolled in a randomized trial of acetyl-L-carnitine (SWOG S0715). *Journal of the National Cancer Institute*, *110*(6), 669–676. https://doi.org/10.1093/jnci/djx259

47. Bandos, H., Melnikow, J., Rivera, D. R., Swain, S. M., Sturtz, K., Fehrenbacher, L., … Ganz, P. A. (2018). Long-term Peripheral Neuropathy in Breast Cancer Patients Treated with Adjuvant Chemotherapy: NRG Oncology/NSABP B-30. *Journal of the National Cancer Institute*, *110*(2). https://doi.org/10.1093/jnci/djx162

48. Kerckhove, N., Collin, A., Condé, S., Chaleteix, C., Pezet, D., & Balayssac, D. (2017). Long-Term Effects, Pathophysiological Mechanisms, and Risk Factors of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathies: A Comprehensive Literature Review. *Frontiers in pharmacology*, *8*(FEB). https://doi.org/10.3389/FPHAR.2017.00086

49. Kandula, T., Park, S. B., Cohn, R. J., Krishnan, A. V., & Farrar, M. A. (2016, November 1). Pediatric chemotherapy induced peripheral neuropathy: A systematic review of current knowledge. *Cancer Treatment Reviews*. W.B. Saunders Ltd. https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.09.005

50. Pachman, D. R., Qin, R., Seisler, D. K., Smith, E. M. L., Beutler, A. S., Ta, L. E., … Loprinzi, C. L. (2015). Clinical course of oxaliplatin-induced neuropathy: Results from the randomized phase III trial N08CB (Alliance). *Journal of Clinical Oncology*, *33*(30), 3416–3422. https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.8533

51. Molassiotis, A., Cheng, H. L., Lopez, V., Au, J. S. K., Chan, A., Bandla, A., … Sundar, R. (2019). Are we mis-estimating chemotherapy-induced peripheral neuropathy? Analysis of assessment methodologies from a prospective, multinational, longitudinal cohort study of patients receiving neurotoxic chemotherapy. *BMC Cancer*, *19*(1). https://doi.org/10.1186/s12885-019-5302-4

52. Timmins, H. C., Mizrahi, D., Li, T., Kiernan, M. C., Goldstein, D., & Park, S. B. (2021). Metabolic and lifestyle risk factors for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in taxane and platinum-treated patients: a systematic review. *Journal of Cancer Survivorship*, *17*, 222–236. https://doi.org/10.1007/s11764-021-00988-x/Published

53. Mizrahi, D., Park, S. B., Li, T., Timmins, H. C., Trinh, T., Au, K., … Goldstein, D. (2021). Hemoglobin, Body Mass Index, and Age as Risk Factors for Paclitaxel- and Oxaliplatin-Induced Peripheral Neuropathy. *JAMA network open*, *4*(2), e2036695. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.36695

54. Battaglini, E., Goldstein, D., Grimison, P., McCullough, S., Mendoza-Jones, P., & Park, S. B. (2021, July 1). Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity in cancer survivors: Predictors of long-term patient outcomes. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. Harborside Press. https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.7026

55. Gu, J., Lu, H., Chen, C., Gu, Z., Hu, M., Liu, L., … Huo, J. (2021). Diabetes mellitus as a risk factor for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a meta-analysis. *Supportive Care in Cancer*, *29*(12), 7461–7469. https://doi.org/10.1007/s00520-021-06321-7

56. Robertson, J., Raizer, J., Hodges, J. S., Gradishar, W., & Allen, J. A. (2018). Risk factors for the development of paclitaxel-induced neuropathy in breast cancer patients. *Journal of the Peripheral Nervous System*, *23*(2), 129–133. https://doi.org/10.1111/jns.12271

57. Yildirim, N., & Cengiz, M. (2020). Predictive clinical factors of chronic peripheral neuropathy induced by oxaliplatin. *Supportive Care in Cancer*, *28*, 4781–4788. https://doi.org/10.1007/s00520-020-05319-x/Published

58. Saito, T., Okamura, A., Inoue, J., Makiura, D., Doi, H., Yakushijin, K., … Ono, R. (2019). Anemia is a novel predictive factor for the onset of severe chemotherapy-induced peripheral neuropathy in lymphoma patients receiving rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone therapy. *Oncology Research*, *27*(4), 469–474. https://doi.org/10.3727/096504018X15267574931782

59. Nikanjam, M., Sun, A., Albers, M., Mangalindin, K., Song, E., Vempaty, H., … Capparelli, E. V. (2018). Vincristine-associated neuropathy with antifungal usage: A kaiser northern California experience. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, *40*(5), e273–e277. https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000001220

60. Sánchez-Barroso, L., Apellaniz-Ruiz, M., Gutiérrez-Gutiérrez, G., Santos, M., Roldán-Romero, J. M., Curras, M., … Rodríguez-Antona, C. (2019). Concomitant Medications and Risk of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *The Oncologist*, *24*(8), e784–e792. https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0418

61. Zirpoli, G. R., McCann, S. E., Sucheston-Campbell, L. E., Hershman, D. L., Ciupak, G., Davis, W., … Ambrosone, C. B. (2017). Supplement Use and Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in a Cooperative Group Trial (S0221): The DELCaP Study. *Journal of the National Cancer Institute*, *109*(12). https://doi.org/10.1093/jnci/djx098

62. Cliff, J., Jorgensen, A. L., Lord, R., Azam, F., Cossar, L., Carr, D. F., & Pirmohamed, M. (2017, December 1). The molecular genetics of chemotherapy–induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. Elsevier Ireland Ltd. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.09.009

63. Miaskowski, C., Mastick, J., Paul, S. M., Topp, K., Smoot, B., Abrams, G., … Levine, J. D. (2017). Chemotherapy-Induced Neuropathy in Cancer Survivors. *Journal of Pain and Symptom Management*, *54*(2), 204-218.e2. https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2016.12.342

64. National Cancer Institute. (2017). *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0*. Retrieved from https://www.meddra.org/

65. Calhoun, E. A., Welshman, E. E., Chang, C.-H., Lurain, J. R., Fishman, D. A., Hunt, T. L., & Cella, D. (2003). Psychometric evaluation of the Functional Assessment of Cancer

Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity (Fact/GOG-Ntx) questionnaire for patients receiving systemic chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer*, *13*, 741–748.

66. Leonard, G. D., Wright, M. A., Quinn, M. G., Fioravanti, S., Harold, N., Schuler, B., … Grem, J. L. (2005). Survey of oxaliplatin-associated neurotoxicity using an interview-based questionnaire in patients with metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer*, *5*. https://doi.org/10.1186/1471-2407-5-116

67. Cella, D., Peterman, A., Hudgens, S., Webster, K., & Socinski, M. A. (2003). Measuring the side effects of taxane therapy in oncology: The Functional Assessment of Cancer Therapy-Taxane (FACT-Taxane). *Cancer*, *98*(4), 822–831. https://doi.org/10.1002/cncr.11578

68. Tofthagen, C., Visovsky, C. M., & Hopgood, R. (2013). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: An algorithm to guide nursing management. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, *17*(2), 138–144. https://doi.org/10.1188/13.CJON.138-144

69. Postma, T. J., Aaronson, N. K., Heimans, J. J., Muller, M. J., Hildebrand, J. G., Delattre, J. Y., … Lucey, R. (2005). The development of an EORTC quality of life questionnaire to assess chemotherapy-induced peripheral neuropathy: The QLQ-CIPN20. *European Journal of Cancer*, *41*(8), 1135–1139. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.02.012

70. McCrary, J. M., Goldstein, D., Wyld, D., Henderson, R., Lewis, C. R., & Park, S. B. (2019). Mobility in survivors with chemotherapy-induced peripheral neuropathy and utility of the 6-min walk test. *Journal of Cancer Survivorship*, *13*(4), 495–502. https://doi.org/10.1007/s11764-019-00769-7

71. Ramnarine, S., Dougherty, P. M., Williams, L. J., Gourley, C., & Fallon, M. T. (2017). A longitudinal, multimodal approach to characterizing chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Journal of Clinical Oncology*, *35*(15_suppl), e21595–e21595. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_SUPPL.E21595

72. Lavoie Smith, E. M., Pang, H., Cirrincione, C., Fleishman, S., Paskett, E. D., Ahles, T., … Shapiro, C. L. (2013). Effect of Duloxetine on Pain, Function, and Quality of Life Among Patients With Chemotherapy-Induced Painful Peripheral Neuropathy A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, *309*(13), 1359–1367. Retrieved from www.jama.com.

73. Hirayama, Y., Ishitani, K., Sato, Y., Iyama, S., Takada, K., Murase, K., … Kato, J. (2015). Effect of duloxetine in Japanese patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a pilot randomized trial. *International Journal of Clinical Oncology*, *20*(5), 866–871. https://doi.org/10.1007/s10147-015-0810-y

74. Tham, A., Jonsson, U., Andersson, G., Söderlund, A., Allard, P., & Bertilsson, G. (2016, November 15). Efficacy and tolerability of antidepressants in people aged 65 years or older with major depressive disorder – A systematic review and a meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. Elsevier B.V. https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.06.013

75. Rao, R. D., Michalak, J. C., Sloan, J. A., Loprinzi, C. L., Soori, G. S., Nikcevich, D. A., … Wong, G. Y. (2007). Efficacy of gabapentin in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial (N00C3). *Cancer*, *110*(9), 2110–2118. https://doi.org/10.1002/cncr.23008

76. Shinde, S. S., Seisler, D., Soori, G., Atherton, P. J., Pachman, D. R., Lafky, J., … Loprinzi, C. L. (2016). Can pregabalin prevent paclitaxel-associated neuropathy?—An ACCRU pilot trial. *Supportive Care in Cancer, 24*(2), 547–553. https://doi.org/10.1007/s00520-015-2807-5

77. Salehifar, E., Janbabaei, G., Hendouei, N., Alipour, A., Tabrizi, N., & Avan, R. (2020). Comparison of the Efficacy and Safety of Pregabalin and Duloxetine in Taxane-Induced Sensory Neuropathy: A Randomized Controlled Trial. *Clinical Drug Investigation, 40*(3), 249–257. https://doi.org/10.1007/s40261-019-00882-6

78. Desideri, I., Francolini, G., Becherini, C., Terziani, F., Delli Paoli, C., Olmetto, E., … Livi, L. (2017). Use of an alpha lipoic, methylsulfonylmethane and bromelain dietary supplement (Opera®) for chemotherapy-induced peripheral neuropathy management, a prospective study. *Medical Oncology, 34*(3). https://doi.org/10.1007/S12032-017-0907-4

79. Guo, Y., Jones, D., Palmer, J. L., Forman, A., Dakhil, S. R., Velasco, M. R., … Fisch, M. J. (2014). Oral alpha-lipoic acid to prevent chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Supportive Care in Cancer, 22*(5), 1223–1231. https://doi.org/10.1007/s00520-013-2075-1

80. Yehia, R., Saleh, S., El Abhar, H., Saad, A. S., & Schaalan, M. (2019). L-Carnosine protects against Oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in colorectal cancer patients: A perspective on targeting Nrf-2 and NF-κB pathways. *Toxicology and Applied Pharmacology, 365*, 41–50. https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.12.015

81. Lu, W., Giobbie-Hurder, A., Freedman, R. A., Shin, I. H., Lin, N. U., Partridge, A. H., … Ligibel, J. A. (2020). Acupuncture for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Breast Cancer Survivors: A Randomized Controlled Pilot Trial. *The Oncologist, 25*(4), 310–318. https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0489

82. Streckmann, F., Lehmann, H. C., Balke, M., Schenk, A., Oberste, M., Heller, A., … Baumann, F. T. (2019). Sensorimotor training and whole-body vibration training have the potential to reduce motor and sensory symptoms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy—a randomized controlled pilot trial. *Supportive Care in Cancer, 27*(7), 2471–2478. https://doi.org/10.1007/s00520-018-4531-4

83. Park, R., & Park, C. (2015). Comparison of foot bathing and foot massage in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Cancer Nursing, 38*(3), 239–247. https://doi.org/10.1097/NCC.0000000000000181

84. Hanai, A., Ishiguro, H., Sozu, T., Tsuda, M., Yano, I., Nakagawa, T., … Tsuboyama, T. (2018). Effects of cryotherapy on objective and subjective symptoms of paclitaxel-induced neuropathy: Prospective self-controlled trial. *Journal of the National Cancer Institute, 110*(2), 141–148. https://doi.org/10.1093/JNCI/DJX178

85. Loprinzi, C., Le-Rademacher, J. G., Majithia, N., McMurray, R. P., O'Neill, C. R., Bendel, M. A., … Smith, T. J. (2020). Scrambler therapy for chemotherapy neuropathy: a randomized phase II pilot trial. *Supportive Care in Cancer, 28*(3), 1183–1197. https://doi.org/10.1007/s00520-019-04881-3

86. Bonhof, C. S., van de Poll-Franse, L. V., de Hingh, I. H., Vreugdenhil, G., & Mols, F. (2022). Mindfulness is associated with severity of peripheral neuropathy and related patient-reported outcomes among colorectal cancer patients. *Supportive Care in Cancer*, *30*(11), 9517–9526. https://doi.org/10.1007/s00520-022-07340-8

87. Smith, T. J., Coyne, P. J., Parker, G. L., Dodson, P., & Ramakrishnan, V. (2010). Pilot trial of a patient-specific cutaneous electrostimulation device (MC5-A Calmare®) for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Journal of Pain and Symptom Management*, *40*(6), 883–891. https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2010.03.022

88. Mezzanotte, J. N., Grimm, M., Shinde, N. V., Nolan, T., Worthen-Chaudhari, L., Williams, N. O., & Lustberg, M. B. (2022, January 1). Updates in the Treatment of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Current Treatment Options in Oncology*. Springer. https://doi.org/10.1007/s11864-021-00926-0

89. Beijers, A. J. M., Bonhof, C. S., Mols, F., Ophorst, J., de Vos-Geelen, J., Jacobs, E. M. G., … Vreugdenhil, G. (2020). Multicenter randomized controlled trial to evaluate the efficacy and tolerability of frozen gloves for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Annals of Oncology*, *31*(1), 131–136. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.09.006

90. Sundar, R., Bandla, A., Tan, S., Kumarakulasinghe, N. B., Huang, Y., Ang, S., … Wilder-Smith, E. (2018). Cryocompression for enhanced limb hypothermia in preventing paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.10095*, *36*(15_suppl), 10095–10095. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_SUPPL.10095

91. Kanbayashi, Y., Sakaguchi, K., Ishikawa, T., Ouchi, Y., Nakatsukasa, K., Tabuchi, Y., … Taguchi, T. (2020). Comparison of the efficacy of cryotherapy and compression therapy for preventing nanoparticle albumin-bound paclitaxel-induced peripheral neuropathy: A prospective self-controlled trial. *Breast*, *49*, 219–224. https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.12.011

92. Bandla, A., Tan, S., Kumarakulasinghe, N. B., Huang, Y., Ang, S., Magarajah, G., … Sundar, R. (2020). Safety and tolerability of cryocompression as a method of enhanced limb hypothermia to reduce taxane-induced peripheral neuropathy. *Supportive Care in Cancer*, *28*(8), 3691–3699. https://doi.org/10.1007/s00520-019-05177-2

93. Campbell, K. L., Winters-Stone, K. M., Wiskemann, J., May, A. M., Schwartz, A. L., Courneya, K. S., … Schmitz, K. H. (2019). Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Medicine and science in sports and exercise*, *51*(11), 2375–2390. https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002116

94. Morishita, S., Suzuki, K., Okayama, T., Inoue, J., Tanaka, T., Nakano, J., & Fukushima, T. (2023). Recent Findings in Physical Exercise for Cancer Survivors. *Physical Therapy Research*, *26*(1), R0023. https://doi.org/10.1298/ptr.R0023

95. Brayall, P., Donlon, E., Doyle, L., Leiby, R., & Violette, K. (2018, July 1). Physical Therapy-Based Interventions Improve Balance, Function, Symptoms, and Quality of Life in Patients with Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Systematic Review.

Rehabilitation Oncology. Lippincott Williams and Wilkins. https://doi.org/10.1097/01.REO.0000000000000111

96. Knoerl, R., Chornoby, Z., & Smith, E. M. L. (2018). Estimating the Frequency, Severity, and Clustering of SPADE Symptoms in Chronic Painful Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Pain Management Nursing*, *19*(4), 354–365. https://doi.org/10.1016/j.pmn.2018.01.001

97. Kleckner, I. R., Kamen, C., Gewandter, J. S., Mohile, N. A., Heckler, C. E., Culakova, E., … Mustian, K. M. (2018). Effects of exercise during chemotherapy on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a multicenter, randomized controlled trial. *Supportive Care in Cancer*, *26*(4), 1019–1028. https://doi.org/10.1007/s00520-017-4013-0

98. Lin, W.-L., Wang, R.-H., Chou, F.-H., Feng, & I.-J., Fang, C.-J., & Wang, H.-H. (2021). The effects of exercise on chemotherapy-induced peripheral neuropathy symptoms in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Supportive Care in Cancer*, *29*(9), 5303–5311. https://doi.org/10.1007/s00520-021-06082-3/Published

99. Andersen Hammond, E., Pitz, M., Steinfeld, K., Lambert, P., & Shay, B. (2020). An Exploratory Randomized Trial of Physical Therapy for the Treatment of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *34*(3), 235–246. https://doi.org/10.1177/1545968319899918

100. Stuebinger, G. (2015). *Sports and exercise training as therapy in cancer: The impact on the 24 most common and deadliest cancer diseases worldwide*. *Sports and Exercise Training as Therapy in Cancer: The Impact on the 24 Most Common and Deadliest Cancer Diseases Worldwide*. Springer Science+Business Media. https://doi.org/10.1007/978-3-658-09505-5

101. Segal, R., Zwaal, C., Green, E., Tomasone, J. R., Loblaw, A., & Petrella, T. (2017). Exercise for people with cancer: A clinical practice guideline. *Current Oncology*, *24*(1), 40–46. https://doi.org/10.3747/co.24.3376

102. Hayes, S. C., Spence, R. R., Galvão, D. A., & Newton, R. U. (2009). Australian Association for Exercise and Sport Science Position Stand: Optimising cancer outcomes through exercise. *Journal of Science and Medicine in Sport*, *12*(4), 428–434.

103. Fyfe, J. J., Hamilton, D. L., & Daly, R. M. (2022, March 1). Minimal-Dose Resistance Training for Improving Muscle Mass, Strength, and Function: A Narrative Review of Current Evidence and Practical Considerations. *Sports Medicine*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. https://doi.org/10.1007/s40279-021-01605-8

104. Schmitz, K. H., Courneya, K. S., Matthews, C., Demark-Wahnefried, W., Galvão, D. A., Pinto, B. M., … Schwartz, A. L. (2010). American college of sports medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *42*(7), 1409–1426. https://doi.org/10.1249/MSS.0B013E3181E0C112

105. Jia, N., Zhou, Y., Dong, X., & Ding, M. (2021, September 1). The antitumor mechanisms of aerobic exercise: A review of recent preclinical studies. *Cancer Medicine*. John Wiley and Sons Inc. https://doi.org/10.1002/cam4.4169

106. Lesinski, M., Hortobágyi, T., Muehlbauer, T., Gollhofer, A., & Granacher, U. (2015, December 1). Effects of Balance Training on Balance Performance in Healthy Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sports Medicine*. Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/s40279-015-0375-y

107. Schwenk, M., Grewal, G. S., Holloway, D., Muchna, A., Garland, L., & Najafi, B. (2016). Interactive sensor-based balance training in older cancer patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A randomized controlled trial. *Gerontology*, *62*(5), 553–563. https://doi.org/10.1159/000442253

108. Kneis, S., Wehrle, A., Dalin, D., Wiesmeier, I. K., Lambeck, J., Gollhofer, A., … Maurer, C. (2020). A new approach to characterize postural deficits in chemotherapy-induced peripheral neuropathy and to analyze postural adaptions after an exercise intervention. *BMC Neurology*, *20*(1). https://doi.org/10.1186/s12883-019-1589-7

109. Kanzawa-Lee, G. A., Larson, J. L., Resnicow, K., & Smith, E. M. L. (2020, May 1). Exercise Effects on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Comprehensive Integrative Review. *Cancer Nursing*. Lippincott Williams and Wilkins. https://doi.org/10.1097/NCC.0000000000000801

110. Phillips, C., Blakey, G., Essick, G. K., & Essick, G. (2011). Sensory Retraining: A Cognitive Behavioral Therapy for AlteredSensation. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am.*, *19*(1), 109–118. https://doi.org/10.1016/j.cxom

111. Ikio, Y., Sagari, A., Nakashima, A., Matsuda, D., Sawai, T., & Higashi, T. (2022). Efficacy of combined hand exercise intervention in patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a pilot randomized controlled trial. *Supportive Care in Cancer*, *30*(6), 4981–4992. https://doi.org/10.1007/s00520-022-06846-5

112. Joseph, R., Hart, N. H., Bradford, N., Agbejule, O. A., Koczwara, B., Chan, A., … Chan, R. J. (2022, October 1). Diet and exercise advice and referrals for cancer survivors: an integrative review of medical and nursing perspectives. *Supportive Care in Cancer*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. https://doi.org/10.1007/s00520-022-07152-w

113. Al-Atiyyat, N., & Obaid, A. (2017, March 19). Management of peripheral neuropathy induced by chemotherapy in adults with cancer: a review. *International Journal of Palliative Nursing*. https://doi.org/10.2147/CMAR.S44261

114. Scheerman, K., Mesters, J. W., Borger, J. N., Meskers, C. G. M., & Maier, A. B. (2020). Tasks and responsibilities in physical activity promotion of older patients during hospitalization: A nurse perspective. *Nursing Open*, *7*(6), 1966–1977. https://doi.org/10.1002/nop2.588

115. McGowan, K. (2016). Physical exercise and cancer-related fatigue in hospitalized patients: Role of the clinical nurse leader in implementation of interventions. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, *20*(1), E20–E27. https://doi.org/10.1188/16.CJON.E20-E27

116. Sağlık Bakanlığı. (2016). *Hemşirelik Yönetmeliği*. Retrieved from https://www.saglik.gov.tr/TR,10533/hemsirelik-yonetmeligi.html

117. Wilson, D. J. (2017, February 1). Exercise for the Patient after Breast Cancer Surgery. *Seminars in Oncology Nursing*. W.B. Saunders. https://doi.org/10.1016/j.soncn.2016.11.010

118. Ceyhan, Y., & Tekinsoy Kartin, P. (2022). The effects of breathing exercises and inhaler training in patients with COPD on the severity of dyspnea and life quality: a randomized controlled trial. *Trials*, *23*(1). https://doi.org/10.1186/s13063-022-06603-3

119. Yekefallah, L., Zohal, M. A., Keshavarzsarkar, O., Barikani, A., & Gheraati, M. (2019). Comparing the effects of upper limb and breathing exercises on six-minute walking distance among patients with chronic obstructive pulmonary disease: A three-group randomized controlled clinical trial. *Advances in Respiratory Medicine*, *87*(2), 77–82. https://doi.org/10.5603/ARM.2019.0013

120. Kayikci, E. E., & Can, G. (2022). The effect of salt-water bath in the management of treatment-related peripheral neuropathy in cancer patients receiving taxane and platinum-based treatment. *Explore*, *18*(3), 347–356. https://doi.org/10.1016/j.explore.2021.07.002

121. Chen, S. C., Huang, H. P., Huang, W. S., Lin, Y. C., Chu, T. P., Beaton, R. D., & Jane, S. W. (2020). Non-randomized preliminary study of an education and elastic-band resistance exercise program on severity of neuropathy, physical function, muscle strength and endurance & quality of life in colorectal cancer patients experiencing oxaliplatin-induced peripheral neuropathy. *European Journal of Oncology Nursing*, *49*. https://doi.org/10.1016/j.ejon.2020.101834

122. Önsüz, Ü., & Can, G. (2020). The Quality of Life of Cancer Patients Who Have and Not Apply Intervention in the Management of Taxane Induced Peripheral Neuropathy. *IDUHeS*, *3*(2), 114–134. Retrieved from https://orcid.org/0000-0002-5368-0893

123. Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., … Takeda, F. (1993). The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *Journal of the National Cancer Institute*, *85*(5), 365–376. Retrieved from https://academic.oup.com/jnci/article-abstract/85/5/365/972260

124. Cankurtaran, E. S., Ozalp, E., Soygur, H., Ozer, S., Akbiyik, D. I., & Bottomley, A. (2008). Understanding the reliability and validity of the EORTC QLQ-C30 in Turkish cancer patients. *European Journal of Cancer Care*, *17*(1), 98–104. https://doi.org/10.1111/j.1365-2354.2007.00827.x

125. The Ohio State University. (n.d.). *Exercises for Peripheral Neuropathy*.

126. McCrary, J. M., Goldstein, D., Sandler, C. X., Barry, B. K., Marthick, M., Timmins, H. C., … Park, S. B. (2019). Exercise-based rehabilitation for cancer survivors with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Supportive Care in Cancer*, *27*(10), 3849–3857. https://doi.org/10.1007/s00520-019-04680-w

127. Exercise Therapy. (2016). *Exercises for Peripheral Neuropathy of the hands and feet*. Retrieved from www.exercisetherapyonline.com

128. Tsushima, E. (2022). Interpreting Results from Statistical Hypothesis Testing: Understanding the Appropriate P-value. *Physical Therapy Research*, *25*(2), 49–55. https://doi.org/10.1298/ptr.r0019

129. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). (2023). *İstatistiklerle Yaşlılar, 2022*.

130. Li, K., Giustini, D., & Seely, D. (2019). A systematic review of acupuncture for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Current Oncology*, *26*(2), e147–e154. https://doi.org/10.3747/co.26.4261

131. Müller, J., Weiler, M., Schneeweiss, A., Haag, G. M., Steindorf, K., Wick, W., & Wiskemann, J. (2021). Preventive effect of sensorimotor exercise and resistance training on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a randomised-controlled trial. *British Journal of Cancer*, *125*(7), 955–965. https://doi.org/10.1038/s41416-021-01471-1

132. Tanay, M. A. L., Armes, J., Moss-Morris, R., Rafferty, A. M., & Robert, G. (2023, February 1). A systematic review of behavioural and exercise interventions for the prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy symptoms. *Journal of Cancer Survivorship*. Springer. https://doi.org/10.1007/s11764-021-00997-w

133. Chung, K. H., Park, S. B., Streckmann, F., Wiskemann, J., Mohile, N., Kleckner, A. S., … Kleckner, I. R. (2022, March 1). Mechanisms, Mediators, and Moderators of the Effects of Exercise on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Cancers*. MDPI. https://doi.org/10.3390/cancers14051224

134. Win, M. M. T. M., Fukai, K., Nyunt, H. H., & Linn, K. Z. (2020). Hand and foot exercises for diabetic peripheral neuropathy: A randomized controlled trial. *Nursing and Health Sciences*, *22*(2), 416–426. https://doi.org/10.1111/nhs.12676

135. Khosravi, N., Stoner, L., Farajivafa, V., & Hanson, E. D., (2019). Exercise training, circulating cytokine levels and immune function in cancer survivors: A meta-analysis. *Brain, Behavior, and Immunity*. Academic Press Inc. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.08.187

EKLER

EK 1. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Sayın katılımcı,

Katılacağınız bu araştırma klinik araştırma olup, araştırmanın adı **"Kemoterapi İlişkili Periferal Nöropatinin Yönetiminde Egzersizin Etkisi"** dir. Bu araştırma, kemoterapi nedeniyle el ve ayaklarda oluşan uyuşma, karıncalanma, iğne batması gibi hislerin yönetiminde egzersizin etkisini belirlemek amacıyla yapılacaktır. Kemoterapi alan hastalarda oluşan sinir hasarı nedeniyle el ve ayaklarda uyuşma, karıncalanma, iğne batma hissi ve dokunma hissinde değişme gibi belirtiler ortaya çıkabilir. Bu belirtiler, hastanın günlük yaşam aktivitelerinin engellenmesine, yaşam kalitesinin bozulmasına, tedavi dozunun azaltılmasına, hatta tedavinin kesilmesine neden olabilmektedir.

El ve ayaklarda uyuşukluk, karıncalanma, dokunma hissinde değişiklik gibi belirtilerin tedavisi için ilaçlar veya ilaç dışı bu belirtileri önleyecek uygulamalar da kullanılmaktadır. Bu araştırmada katılımcılara düzenli olarak uygulayacakları egzersiz programı verilecektir. Egzersiz programı iki bölümden oluşmaktadır. İlk bölüm el ve ayaklar için duyu egzersizlerden oluşmaktadır. İkinci bölüm ise el ve ayaklar için kas kuvvetini arttıracak kuvvetlendirme egzersizlerinden oluşmaktadır. Araştırmacı tarafından size egzersiz programının nasıl uygulanacağı öğretilecektir. Egzersizleri 8 hafta boyunca düzenli olarak günde iki defa yapmanız istenecektir. Bu araştırmada size verilen egzersiz programını düzenli olarak size belirtilen şekilde uygulamak sizin sorumluluğunuzdadır. Egzersizin etkinliği düzenli aralıklarla formlar kullanılarak araştırmacı tarafından değerlendirilecektir.

Bu çalışmaya katılmaya karar verirseniz araştırma protokolünde belirlenmiş 2 gruptan birisine rastgele atanarak dahil olacaksınız. Çalışmaya tahminen 100 katılımcının dâhil olması beklenmektedir. Bu araştırmada sizin için hiçbir risk ya da rahatsızlık söz konusu değildir. Sizin için beklenen yararlar kemoterapi nedeniyle el ve ayaklarda oluşan uyuşukluk, karıncalanma ve dokunma hissinde değişiklik gibi belirtilerin önlenmesi veya şiddetinin azaltılmasıdır.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı olduğunuz sağlık güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret talep edilmeyecektir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavi etkinliğini arttırmanız vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi verilerde gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilecektir. Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir. Araştırmacılar, izleyiciler, etik kurul, ve diğer ilgili sağlık otoriteleri tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişimleri bulunabilmektedir, ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır. Yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalayarak bu erişime izin vermiş olacaksınız.

Tarih: / /

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama yukarıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcının Adı Soyadı:_____

İmza _____

Araştırmacının Adı Soyadı:

İmza _____

Tel: e-mail:

Çalıştığı Kurum: Bartın Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü

EK 2

HASTA BİLGİ FORMU

A. KİŞİSEL ÖZELLİKLER

Protokol No :..... İlk Görüşme tarihi: ……..... Deney☐ Kontrol☐

Adı Soyadı : .....

Adresi : .....

.....

Telefon No: Ev: ……. Cep: .....

Cinsiyet: Kadın ☐ Erkek ☐

Yaş:

18-24 ☐ 25-30 ☐ 31-35 ☐ 36-65 ☐ 65> ☐

Medeni durum: Evli ☐ Bekâr ☐ Dul ☐ Boşanmış ☐

Eğitim durumu:

Okur yazar değil ☐ İlkokul ☐ Lise ☐ Lisans ☐ Lisansüstü ☐

B. EKONOMİK DURUM

Gelir durumu: Muhtaç durumda ☐ Ancak geçinebiliyorum ☐ Orta derecede iyi ☐

İyi ☐ Çok iyi ☐

Çalışma durumu: Çalışıyorum ☐ Şimdiki hastalık nedeni ile çalışamıyorum ☐

Başka nedenlerle çalışmıyorum ☐

Sağlık güvencesi: Yok ☐ SGK ☐ Diğer ☐

C. SAĞLIK SÜRECİNE İLİŞKİN BİLGİLER

Kronik hastalık öyküsü: Yok ☐ Evet ☐ ise ……

Sürekli kullandığı ilaçlar: Yok ☐ Evet ☐ ise ……

Alerji öyküsü: Yok ☐ Evet ☐ ise ……

Sigara öyküsü: Hiç kullanmamış ☐ Bırakmış ☐ Kullanıyor ☐

Alkol öyküsü: Hiç kullanmamış ☐ Bırakmış ☐ Kullanıyor ☐

Egzersiz yapma durumu:

Hiç yapmamış ☐ Tanı öncesi düzenli yapıyormuş ☐ Düzenli yapıyor ☐

D. PERİFERAL NÖROPATİYE İLİŞKİN BİLGİLER

Nöropati semptomlarını nerede hissediyor?

Ellerde ☐ Ayaklarda ☐ Ellerde ve ayaklarda ☐

Nöropati semptomlarını arttıran nedenler:

Sıcakla temas ☐ Soğukla temas ☐

Dokunma ☐ Diğer ☐

Nöropati semptomları ne zaman şiddetleniyor?

Sabah ☐ Öğlen ☐ Akşam ☐ Gece ☐

Kemoterapi aldıktan sonra ☐ Belli bir zaman yok ☐

El ve ayaklarda uyuşmayı engellemek için herhangi bir şey uyguluyor mu?

Hayır ☐ Evet☐ ise……

E. HASTALIK SÜRECİNE İLİŞKİN ÖZELLİKLER

Tanı ..... T…….. N…. M……. Evre .....

Tanı ilk ne zaman konuldu:……

Cerrahi tedavi uygulandı mı? Hayır ☐ Evet☐ Tarih:_____
Tür.....

Radyoterapi aldınız mı? Hayır ☐ Evet☐
Tarih:_____Tür.....

Hedefe yönelik tedavi aldınız mı? Hayır ☐ Evet☐
Tarih:_____Tür.....

Daha önce kemoterapötik ajan aldınız mı? Hayır ☐ Evet☐ Tarih:_____
Tür.....

Aldığı kemoterapi protokolü……..

Tarih						
İlaç adı:	1.kür	2.kür	3.kür	4.kür	5.kür	6.kür

EK 3

Periferal Nöropati Toksisite Kriterleri - CTCAE 5.0 Sınıflandırması

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Periferal motor nöropati	Asemptomatik; sadece klinik veya tanısal gözlemler	Orta semptomlar; sınırlayıcı araçsal GYA (yemek pişirme, temizlik yapma, alışveriş vb.)	Şiddetli semptomlar; öz bakım ve GYA'ni kısıtlaması	Hayatı tehdit edici sonuçlar; acil müdahale gerektiren	Ölüm
Periferal duyusal nöropati	Asemptomatik	Orta semptomlar; sınırlayıcı araçsal GYA (yemek pişirme, temizlik yapma, alışveriş vb.)	Şiddetli semptomlar; öz bakım ve GYA'ni kısıtlaması	Hayatı tehdit edici sonuçlar; acil müdahale gerektiren	-

EK 4

EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

Siz ve sağlığınız hakkında bazı şeylerle ilgileniyoruz. Lütfen soruların tamamını size en uygun gelen rakamı daire içine alarak yanıtlayınız. Soruların "doğru" veya "yanlış" yanıtları yoktur. Verdiğiniz yanıtlar kesinlikle gizli kalacaktır.

	Hiç	**Biraz**	**Oldukça**	**Çok**
1. Ağır bir alışveriş torbası veya valiz taşımak gibi zorlu hareketler yaparken güçlük çeker misiniz?	**1**	**2**	**3**	**4**
2. Uzun bir yürüyüş yaparken herhangi bir zorluk çeker misiniz?	**1**	**2**	**3**	**4**
3. Evin dışında kısa bir yürüyüş yaparken zorlanır mısınız?	**1**	**2**	**3**	**4**
4. Günün büyük bir kısmını oturarak veya yatarak geçirmeye ihtiyacınız oluyor mu?	**1**	**2**	**3**	**4**
5. Yemek yerken, giyinirken, yıkanırken ve tuvaleti kullanırken yardıma ihtiyacınız oluyor mu?	**1**	**2**	**3**	**4**
Geçtiğimiz hafta zarfında				
6. İşinizi veya günlük aktivitelerinizi yapmaktan sizi alıkoyan herhangi bir engel var mıydı?				
7. Boş zaman aktivitelerinizi sürdürmekten veya hobilerinizle uğraşmaktan sizi alıkoyan bir engel var mıydı?				
8. Nefes darlığı çektiniz mi?				
9. Ağrınız oldu mu?				
10. Dinlenme ihtiyacınız oldu mu?				
11. Uyumakta zorluk çektiniz mi?				
12. Kendinizi güçsüz hissettiniz mi?				
13. İştahınız azaldı mı?				
14. Bulantınız oldu mu?				
15. Kustunuz mu?				
16. Kabız oldunuz mu?				
17. İshal oldunuz mu?				
18. Yoruldunuz mu?				
19. Ağrılarınız günlük aktivitelerinizi etkiledi mi?				
20. Televizyon seyretmek veya gazete okumak gibi aktiviteleri yaparken dikkatinizi toplamakta zorluk çektiniz mi?				
21. Gerginlik hissettiniz mi?				
22. Endişelendiniz mi?				
23. Kendinizi kızgın hissettiniz mi?				
24. Bunalıma girdiniz mi?				
25. Bazı şeyleri hatırlamakta zorluk çektiniz mi?				
26. Fiziksel durumunuz veya tıbbi tedaviniz aile yaşantınıza engel oluşturdu mu?				
27. Fiziksel durumunuz veya tıbbi tedaviniz sosyal aktivitelerinize engel oluşturdu mu?				
28. Fiziksel durumunuz veya tedaviniz maddi zorluğa düşmenize yol açtı mı?				

Aşağıdaki sorular için 1 ila 7 arasındaki size en uygun rakamı daire içine alınız (1=çok kötü-7=mükemmel)	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
29. Geçen haftaki sağlığımızı genel olarak nasıl değerlendirirsiniz?							
30. Geçen haftaki hayat kalitenizi genel olarak nasıl							

EK 5

EORTC QLQ-CIPN20

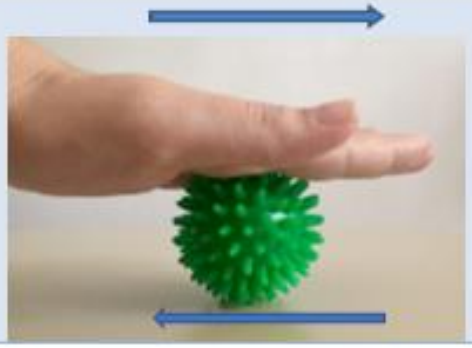
Bazen Hastalar aşağıdaki belirtileri ya da sorunları yaşadıklarını bildirirler. Lütfen geçtiğimiz hafta zarfında bu belirtileri ya da sorunları hangi şiddette yaşadığınızı belirtiniz. Lütfen size en çok uyan cevabın numarasını daire içine alarak yanıtlayınız.

Geçtiğimiz hafta zarfında:	**Hiç**	**Biraz**	**Oldukça**	**Çok**
1. El parmakları ya da ellerde karıncalanmanız oldu mu?				
2. Ayaklarda karıncalanmanız oldu mu?				
3. Ellerinizde ya da el parmaklarınızda uyuşmanız oldu mu?				
4. Ayaklarınızda ya da ayak parmaklarınızda uyuşmanız oldu mu?				
5. Ellerinizde ya da el parmaklarınızda batıcı ya da yanıcı ağrınız oldu mu?				
6. Ayaklarınızda ya da ayak parmaklarınızda batıcı ya da yanıcı ağrınız oldu mu?				
7. Ellerinizde kramp tarzında kasılmalarınız oldu mu?				
8. Ayaklarınızda kramp tarzında kasılmalarınız oldu mu?				
9. Ayaklarınızın altındaki zemini hissetme zorluğundan dolayı ayağa kalkma ya da yürüme sorununuz oldu mu?				
10. Sıcak ya da soğuk su arasında ayrım yapma güçlüğünüz oldu mu?				
11. Yazı yazmayı zorlaştıran kalem tutma sorununuz oldu mu?				
12. El parmaklarınızla küçük cisimleri kavrama güçlüğünüz oldu mu (örneğin, küçük düğme ilikleme)?				
13. Ellerinizdeki güçsüzlük nedeniyle şişe ya da kavanoz açma güçlüğünüz oldu mu?				
14. Ayak parmaklarınız yere sürttüğü için yürüme güçlüğünüz oldu mu?				
15. Bacaklarınızdaki güçsüzlük nedeniyle sandalyeden kalma ya da merdiven çıkma güçlüğünüz oldu mu?				
16. Oturur ya da yatar pozisyondan ayağa kalktığınızda baş dönmeniz oldu mu?				
17. Bulanık görmeniz oldu mu?				
18. İşitme zorluğunuz oldu mu?				
Lütfen aşağıdaki soruyu yalnızca araba kullanıyorsanız cevaplayınız.				
19. Pedallara basma zorluğunuz oldu mu?				
Lütfen aşağıdaki soruyu yalnızca cinsiyetiniz erkek ise cevaplayınız.				
20. Cinsel uyarılma veya birleşme sırasında sertleşme sorunu yaşadınız mı?				

EK 6. EGZERSİZ PROGRAMI

FAZ 1

Eller İçin Duyu Egzersiz: Dikenli egzersiz topu ile düz bir zeminde elde basınç oluşturacak şekilde top yuvarlanır. El ayasının tüm yüzeyi, ayrıca iç ve dış yan yüzeyleri için egzersiz tekrarlanır. Her iki el için günde iki defa 5-10 dk süreyle uygulanır.



Ayaklar İçin Duyu Egzersiz: Dikenli Egzersiz Rulosu ile düz bir zeminde ayak tabanında basınç oluşturacak şekilde rulo yuvarlanır. Ayağın tüm alt yüzeyi, iç ve dış yan yüzeyleri için egzersiz tekrarlanır. Her iki ayak için günde iki defa 5-10dk. süreyle uygulanır.

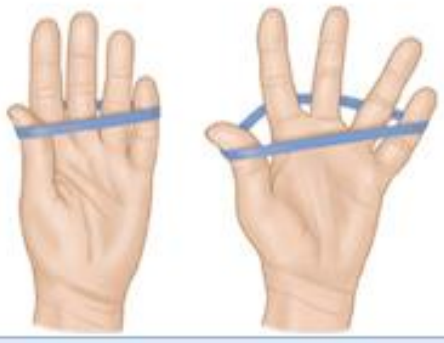


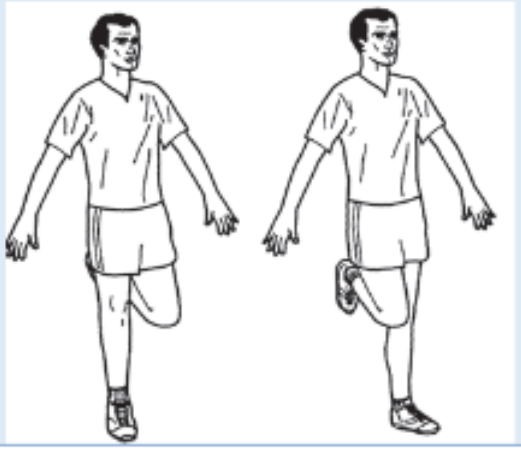
FAZ 2

Eller için Kuvvetlendirme Egzersizleri

Top sıkma egzersizi: Avuç içine alınan top sıkılır 10 sn. tutulur ve el gevşetilir. Her iki el için günde iki defa uygulanır. Her uygulamada 10 kez tekrarlanır.



Lastik bant ile parmak egzersizi: Lastik tüm parmaklara geçirilerek tüm parmaklar açık pozisyona getirilir, 10 sn. tutulur ve gevşetilir. Her iki el için günde iki defa uygulanır. Her uygulamada 10 kez tekrarlanır.	
Mandal sıkıştırma egzersizi: Bir mandal baş parmak ve sırayla diğer parmaklar arasında tutularak 10 sn. bastırılır ve gevşetilir. Her iki el için günde iki uygulanır. Her uygulamada 5 kez tekrarlanır.	
El germe egzersizi: El avuçları göğüs hizasında birleştirilir ve birleştirilen eller 180° açı oluşturacak şekilde aşağı kaydırılır ve 10 sn. tutularak gevşetilir. Günde iki defa uygulanır. Her uygulamada toplam 10 kez tekrarlanır.	
Ayaklar İçin Kuvvetlendirme-Denge Egzersizleri	
Hamstring germe egzersizi: Bir sandalyeye oturulur. Sol ayak dizden bükülmüş dik pozisyonda iken sağ ayak dizden düz olacak şekilde uzatılır ve sağ ayak parmaklarına uzanılır ve vücuda doğru çekilir ve 10 sn. beklenir. Sol ayak içinde aynı şekilde tekrar edilir. Her iki ayak 10 kez olana kadar devam edilir. Günde iki defa uygulanır.	

Ayak bileği hareket egzersizi: Dik pozisyonda bir sandalyeye oturulur. Sol ayak serbest tutulur ve sağ ayak dümdüz uzatılır. Sadece ayak bileği eklemi oynatılarak alfabedeki harfler çizilir. Sol ayak için tekrar edilir. Günde iki defa uygulanır.	
Ayak parmakları kavrama egzersizi: Dik pozisyonda bir sandalyeye oturulur. Yere bir havlu serilir ve topuk sabit olacak şekilde sağ ayak parmakları ile havlu 10 sn. tutulur ve gevşetilir. Aynı şekilde sol ayak içinde toplam 10 kez yapılır. Günde iki defa uygulanır.	
Tek ayak üzerinde dengede durma egzersizi: Bel hizasında destek alınabilecek bir tezgah veya duvardan destek alınarak, önünde durulur ve sırayla tek ayak üzerinde 10 sn. durulur. Her bacak için günde iki defa 5 kez tekrarlanır.	

Egzersiz programı hazırlanmasında kullanılan kaynaklar:

Bland, K. A., Kirkham, A. A., Bovard, J., Shenkier, T., Zucker, D., McKenzie, D. C., Davis, M. K., Gelmon, K. A., & Campbell, K. L. (2019). Effect of Exercise on Taxane Chemotherapy–Induced Peripheral Neuropathy in Women With Breast Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Clinical Breast Cancer*, *19*(6), 411–422. https://doi.org/10.1016/j.clbc.2019.05.013

Brayall, P., Donlon, E., Doyle, L., Leiby, R., & Violette, K. (2018). Physical Therapy-Based Interventions Improve Balance, Function, Symptoms, and Quality of Life in Patients with Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Systematic Review. In *Rehabilitation Oncology* (Vol. 36, Issue 3, pp. 161–166). Lippincott Williams and Wilkins. https://doi.org/10.1097/01.REO.0000000000000111

Dhawan, S., Andrews, R., Kumar, L., Wadhwa, S., & Shukla, G. (2020). A Randomized Controlled Trial to Assess the Effectiveness of Muscle Strengthening and Balancing Exercises on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathic Pain and Quality of Life among Cancer Patients. *Cancer Nursing*, *43*(4), 269–280. https://doi.org/10.1097/NCC.0000000000000693

Fernandes, J., & Kumar, S. (2016). Effect of lower limb closed kinematic chain exercises on balance in patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A pilot study. *International Journal of Rehabilitation Research*, *39*(4), 368–371. https://doi.org/10.1097/MRR.0000000000000196

McCrary, J. M., Goldstein, D., Sandler, C. X., Barry, B. K., Marthick, M., Timmins, H. C., Li, T., Horvath, L., Grimison, P., & Park, S. B. (2019). Exercise-based rehabilitation for cancer survivors with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Supportive Care in Cancer*, *27*(10), 3849–3857. https://doi.org/10.1007/s00520-019-04680-w

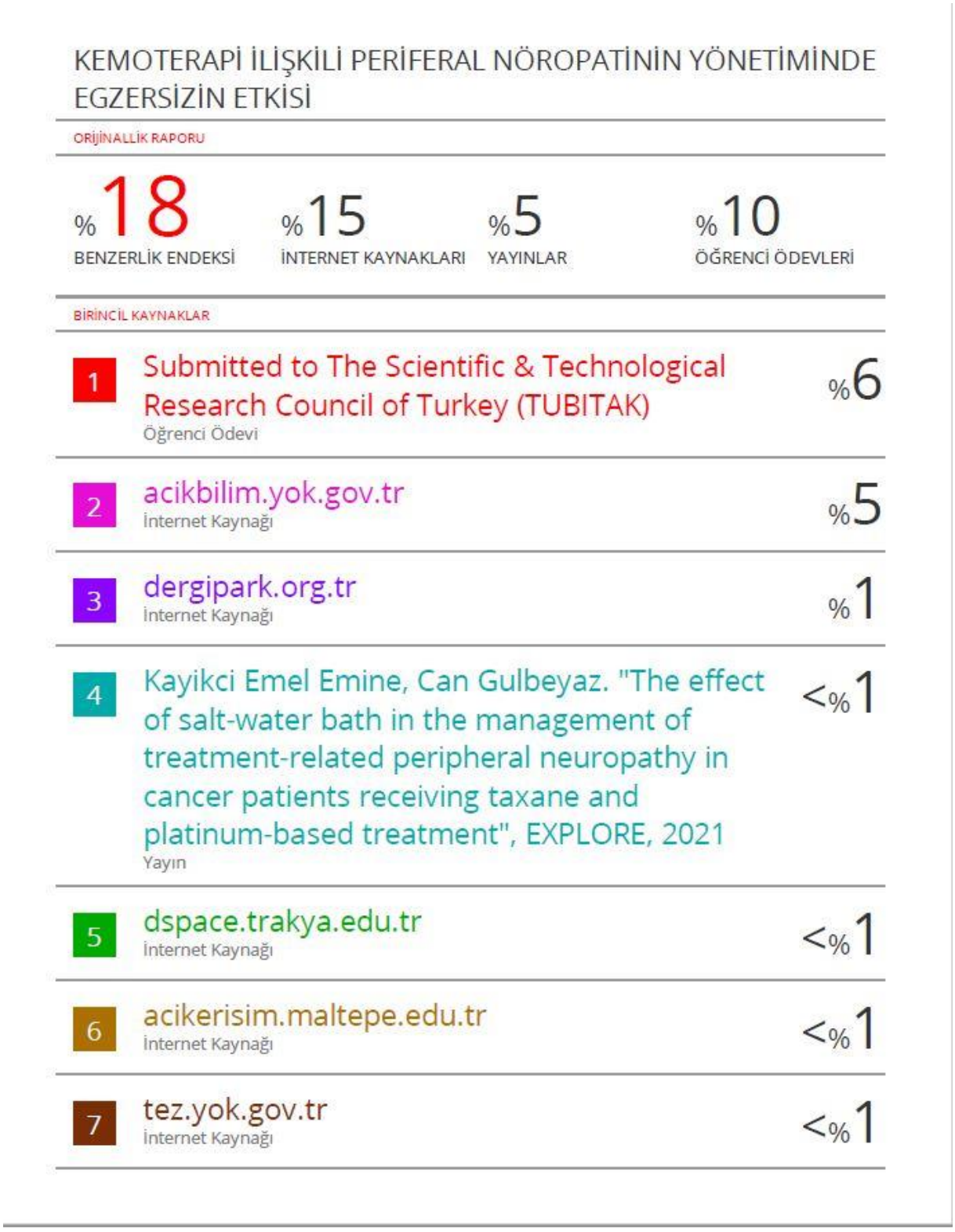
The Ohio State University. (n.d.). *Exercises for Peripheral Neuropathy*. Erişim tarihi: 10.09.2019.Available from: https://healthsystem.osumc.edu/ pteduc/docs/ ExercisesPeripheralNeuropathy.pdf.

Zimmer, P., Trebing, S., Timmers-Trebing, U., Schenk, A., Paust, R., Bloch, W., Rudolph, R., Streckmann, F., & Baumann, F. T. (2018). 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. *Supportive Care in Cancer*, *26*(2), 615–624. https://doi.org/10.1007/s00520-017-3875-5

Resimlerin alındığı kaynaklar:

- https://education.steady.health/hc/en-us/articles/360051041074-Chair-Activities
- chromeextension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.igliving.com/magazine/articles/IGL_2015-08_AR_Exercising-While-Living-with-Neuropathy.pdf
- https://education.steady.health/hc/en-us/articles/360051041074-Chair-Activities
- https://samarpanphysioclinic.com/fingers-exercise/
- https://nefrologia.humv.es/Archivos/Protocolos/328/Recomendaciones%20para%20pacientes%20con%20Acceso%20Vascular.pdf.pdf

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI



KEMOTERAPİ İLİŞKİLİ PERİFERAL NÖROPATİNİN YÖNETİMİNDE EGZERSİZİN ETKİSİ

ORİJİNALLİK RAPORU

%18	%15	%5	%10
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	%6
2	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%5
3	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	%1
4	Kayikci Emel Emine, Can Gulbeyaz. "The effect of salt-water bath in the management of treatment-related peripheral neuropathy in cancer patients receiving taxane and platinum-based treatment", EXPLORE, 2021 Yayın	<%1
5	dspace.trakya.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
6	acikerisim.maltepe.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
7	tez.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1

ETİK KURUL İZİN YAZISI

Uyarı: Canlı denekler üzerinde yapılan tüm araştırmalar için Etik Kurul Belgesi alınması zorunludur.

☒ **Etik Kurul izni gerekmektedir.**

☐ **Etik Kurul izni gerekmemektedir.**

Necmiye ÇÖMLEKÇİ
(İmza)

KURUM İZNİ YAZILARI

Uyarı: Canlı ve cansız deneklerle yapılan tüm çalışmalar için kurum izin belgelerinin eklenmesi zorunludur. Gizlilik ve mahremiyet içeren durumlarda kurum adı kapatılmalıdır.

☒ **Kurum izni gerekmektedir.**

☐ **Kurum izni gerekmemektedir.**

Necmiye ÇÖMLEKÇİ
(İmza)

(İmza

PATENT HAKKI İZNİ

Uyarı: Patent hakkı izni gerektirmeyen tez çalışmaları için bu bölüm ve başlık silinebilir!

ÖZGEÇMİŞ