

Kemoterapi İle İndüklenmiş Periferik Nöropatinin Tedavisi ve Önlenmesine Yönelik Farmakolojik Yaklaşımlar

Mahmoud ABUDAYYAK*, Can Özgür YALÇIN*, Esra KORKUT*

Pharmacological Approaches for Treatment and Prevention of Chemotherapy Induced Pheripheral Neuropathy

Kemoterapi İle İndüklenmiş Periferik Nöropatinin Tedavisi Ve Önlenmesine Yönelik Farmakolojik Yaklaşımlar

SUMMARY

Cancer, is a common disease that is increasing rapidly in prevalence worldwide, affecting the life quality negatively and threatening the peoples' lives. Besides the genetic factors, the environmental and chemical factors also play an important role in the cancer incidence and progressing. Among different protocols used in cancer management the uses of anti-cancer drugs (chemotherapy) assume the most basic approaches. Despite the high success of chemotherapy in stop or control the cancer progresses, the side effects of those medicines adversely affect the recovery process and could cause the treatment failure. Neuropathy is one of the side effects frequently associated with drugs used in cancer chemotherapy. In this review, we have compiled and discussed chemotherapy induced neuropathies, hypothesis explain the mechanisms of neuropathy, and the treatment methods used for prevention or treatment of neuropathy.

Key Words: Neuropaty, cancer, chemotherapy induced peripheral neuropathy

ÖZET

Kanser, insanların hayatını tehdit eden ve yaşam kalitesini düşüren görülme sıklığı günden güne artan bir durumdur. Kanser oluşumunda genetik faktörlerin yanı sıra çevresel ve kimyasal etmenlerin de rolü vardır. Kanser tedavisinde farklı yöntemler olmakla birlikte anti-kanser ilaçların kullanımı en temel yaklaşımlardan biridir. Bu ilaçlarla tedavide yüksek bir başarı elde edilmesine rağmen ilaçların yan etkileri, hastanın iyileşme sürecini ve tedaviyi olumsuz etkilemektedir. Kanser kemoterapisinde kullanılan ilaçlara bağlı olarak sıklıkla görülen yan etkilerden biri de nöropatidir. Bu derleme kapsamında anti-kanser ilaçların bazılarının indüklediği nöropati, bu konuyla ilgili öne sürülen hipotezler, nöropati tedavisinde kullanılan yöntem ve ilaçların araştırılması, daha önce konuyla ilgili yapılmış çalışmaların değerlendirilip sunulması hedeflenmiştir

Anahtar kelimeler: Nöropati, kanser, kemoterapi ile indüklenmiş periferik nöropati.

Received: 01.11.2017

Revised: 12.03.2018

Accepted: 14.03.2018

* Karadeniz Technical University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Toxicology,61080, Trabzon-Turkey

* Corresponding Author:
Mahmoud ABUDAYYAK
Phone: +90 462 3778827
e-mail: abudayyak@ktu.edu.tr

GİRİŞ

Kanser, insanların hayatını tehdit eden ve yaşam kalitesini düşüren görülme sıklığı günden güne artan bir durumdur (1). Kanser oluşumunda genetik faktörlerin yanı sıra çevresel ve kimyasal etkenlerin de rolü vardır (2). Kanser tedavisinde farklı yöntemler olmakla birlikte anti-kanser ilaçların kullanımı en temel yaklaşımlardan biridir. Bu ilaçlarla tedavide yüksek bir başarı elde edilmesine rağmen ilaçların yan etkileri, hastanın iyileşme sürecini ve tedaviyi olumsuz etkilemektedir. Kanser kemoterapisinde kullanılan ilaçlara bağlı olarak sıklıkla görülen yan etkilerden biri de nöropatidir. Bu derleme kapsamında anti-kanser ilaçların bazılarının indüklediği nöropati, bu konuyla ilgili öne sürülen hipotezler, nöropati tedavisinde kullanılan yöntem ve ilaçların araştırılması, daha önce konuyla ilgili yapılmış çalışmaların değerlendirilip sunulması hedeflenmiştir.

Genel Bilgiler

Kanser normal işlevlerini değişik düzeylerde de olsa kaybetmiş, çevre dokularla olan ilişkisini koparmış ve anormal biçimde büyüyen doku anlamına gelir. Kanser hücrelerinin normal hücrelerden farklı olarak kontrolsüz büyüme ve çoğalma, (3) temasla hücre bölünmesinin durmasından (kontakt inhibisyon) kaçabilme, bölünebilmek için sinyallere gereksinim göstermeme, çoğalmayı baskılayıcı sinyallere duyarsızlık, hücrenin işlevini kaybetmesi, yayılım göstermesi (invazivlik) ve metastaz yapması gibi özellikleri vardır (4-6). Kanser nedenleri arasında bakterilerden virüslere, radyasyondan kalıtıma, çevresel faktörlerden beslenme alışkanlıklarına ve çeşitli kimyasallara maruziyete kadar birçok etken vardır (2). Kanser oluşumunda apoptoza yönelik mekanizmaların bozulması, onkogenlerin aktivasyonu, tümör baskılayıcı gen inaktivasyonu, anjiyogenez oluşumu gibi çoklu mekanizmalar etkilidir (5,7). Bu nedenle tek bir hastalık olmayan kanserin tedavisinde, kanserin türüne, tümörün bulunduğu konuma, gelişim durumuna ve tedavinin seyrine göre birçok tedavi yöntemi uygulanmaktadır. Cerrahi yöntemler çoğunlukla tümörü köklü olarak yok etmeyi amaçlar. Özellikle erken evrede olan iyi huylu tümörlerde ilk seçenektir. Bazı hastalarda sadece tek bir tedavi yöntemi uygulanırken çoğunlukla kemoterapi ve/veya radyoterapi ile cerrahi tedavi birlikte uygulanır (3,8). Kemoterapi, kanser hücrelerini yok etmek veya bu hücrelerin büyümesini kontrol altına almak için anti-kanser ilaçlar kullanılarak yapılan tedavidir. Tek başına kullanımında hastaların %10-15'inde iyileşme görülür. Lösemi ve lenfoma gibi kanser türlerinde etkili bir tedavi yöntemi olduğu kanıtlanmıştır (9). Kanser kemoterapisi has-

talığın seyrine ve uygulanma zamanına göre değişir. Klinikte birincil (primer) kemoterapi, adjuvan tedavi ve neo-adjuvan tedavi olmak üzere üç farklı uygulama vardır. Birincil kemoterapi lösemiler gibi klasik anlamda metastaz olmayan hematolojik kanser türlerinin tedavisinde uygulanır. Adjuvan tedavi, destekleyici ve yardımcı tedavidir. Birincil kanser odağının cerrahi yöntemlerle çıkartılması ve/veya radyoterapi-den sonra gelişebilecek tekrarların önlenmesi amacıyla uygulanan kemoterapi şeklidir. Neo-adjuvan tedavi ise birincil tedavinin başarı oranını artırmak amacıyla birincil tedaviden önce uygulanan kemoterapidir. Özellikle kemik sarkomlarında sıklıkla uygulanır (10-11).

Kanser kemoterapisinde kullanılan bu ilaçlar temelde hücre bölünmesi üzerine etki gösterir ve bu etkileri çoğunlukla hücre türüne özgü değildir. Vücutta çok hızlı bölünen epitel hücreler, üreme hücreleri ve kemik iliği hücrelerini etkileyerek ciddi yan etkilere sebep olurlar. Kemoterapötik ilaçlarda yan etkilerin türü ve şiddeti; bireysel faktörlerin yanısıra ilaca, doza ve uygulama yoluna bağlıdır. Bununla beraber hemen hemen tümünde kemik iliği baskılanması, anemi, kısırlık teratojenite, karsinojenite, alopesi, hiperürisemi, bulantı ve kusma, gastrointestinal epitel hasarı, alerjik reaksiyonlar, spesifik organ reaksiyonları gibi ortak yan etkiler mevcuttur. Ortak yan etkilerin görülmesindeki en temel mekanizma bu ilaçların tümör hücrelerine özgü olmayıp proliferasyon yapan tüm hücrelere etki etmesidir (3, 12-14).

Kemoterapi ilaçlarının kullanımına bağlı olarak gelişen önemli yan etkilerden birisi de periferik nöropatidir. Kemoterapiyle indüklenen periferik nöropati (KİPN) nörotoksik kemoterapötik ajanların uygulanmasından kaynaklanan yaygın ve doz kısıtlayıcı bir yan etkidir (15-16). Platin analogları, vinka alkaloidleri, taksanlar, ifosfamid ve metotreksat ile tedavi edilen hastalarda KİPN'nin daha sık görüldüğü belirtilmektedir. KİPN, sıklıkla hastaların %30-40'ında görülür ve derecesi hastadan hastaya değişmekle birlikte yaşam kalitesinin düşmesine sebep olur (17). Nöropati terminolojik olarak sinir sistemindeki patolojik değişiklik veya fonksiyonel bozukluk anlamına gelir (18-19). Hasarın merkezi veya periferik sinirlerde olmasına göre periferik nöropati ve otonom nöropati olarak ayrılır. Periferik nöropatik ağrı, otonomik değişikliğe uğramadan periferik sinir hasarına bağlıdır. Periferik nöropati metabolik bozukluklardan ilaçlara kadar birçok faktöre bağlı olarak ortaya çıkabilir. Periferik nöropatiyle ilişkili olan durumlar ve nöropatiye neden olan kimyasal maddeler Tablo 1'de gösterilmektedir (20-22).

Tablo 1: Periferik nöropatiye ilişkili ve nöropatiye neden olan durumlar ve maddeler.

Periferik nöropatiye neden olan durumlar ve maddeler	Örnekler
Metabolik veya Beslenme	Diyabet, alkolizm, amiloidoz, hipotiroidizm, B1 vitamin eksikliği, pellegra, B12 vitamin eksikliği, Lyme hastalığı
İlaçlarla ilişkili	Antiretroviraller, anti- kanser ilaçlar, disülfiram, etambutol, izoniazid, nitrofurantoin, metiltiyourasil, kloramfenikol, metronidazol, taksoidler, altın, amiodaron, kolşisin, penisilamin, klorokin, siklosporin, fenitoin, lityum, simetidin
Kimyasal maddeler ile	Akrilamid, dinitrofenol, etilenoksit, arsenik, talyum, kurşun, civa, altın, platin zehirlenmeleri pentoklorofenol, organofosfatlar
Biyolojik toksin kaynaklı	Difteri
İmmun sistemle ilişkili	Guillain-Barre sendromu, HIV, borelyozis
Kalıtımsal	Charcot-Marie-Tooth hastalığı tip 1A ve 1B
Çevresel faktörler	Soğuk maruziyeti, hipoksi

Kemoterapi kaynaklı nöropatide hem motor hem de duyuşal lifler tutulmuş olabilir. Duyuşal nöropati genellikle hastanın ekstremitelerinde “çorap ve eldiven” tarzı his kusuru yakınmalarına neden olur (16). KİPN semptomları, periferik ekstremitelerde parestezi ve disestezi, uyuşma, ataksi, karıncalanma, yanma, dokunma hissinde azalma, derin tendon refleksinde azalma ve hareket ve bazen ağrı olabilir (15-16, 22-23). Kemoterapiye katılan tüm hastaların üçte birinin KİPN, üçte birinin ise kalıcı sinir hasarı yaşayabileceği tahmin edilmektedir (17). Orta ve ağır KİPN yaşayan hastaların yaşam kalitesinde azalma, kronik rahatsızlık ve genel yaşam aktiviteleri için fiziksel kabiliyetlerin bozulması bildirilmektedir. Bu nöropati geçici veya kalıcı olabilir. Ayrıca, KİPN, kemoterapi ilacının dozunun azaltılmasına veya kanser tedavisi ve hastalık sonuçlarına olumsuz etkisi olabilecek tedavinin durmasına yol açabilir (24).

Kemoterapiyle indüklenen periferik nöropati gelişiminde Rol Oynayan Mekanizmalar

Periferik Sinirlerde Yapısal Değişiklikler

Periferik sinir sistemi, vasküler bariyer ve lenf drenajının bulunmaması nedeniyle nörotoksinin birikimine duyarlıdır. Kemoterapötik maruziyeti ile en uzun aksonlar ve miyelinli fiberler, azalmış duyuşal sinir iletim hızı ve intraepidermal sinir lifi kaybı sonucu hasar görür. Periferik sinir dejenerasyonu veya ilerleyen intraepidermal sinir lifi kaybı, KİPN'nin temel nöropatolojileridir. Genellikle, periferik sinirlerdeki yapısal değişiklikler, “çorap ve eldiven” dağılımı olarak tanımlanan ayak ve ellerde klinik belirtilerin ortaya çıkmasına neden olabilir. İntraepidermal sinir lifi kaybındaki azalma, ağrılı nöropati şiddeti ve aşırı uyarılma ile korelasyon gösterir. KİPN'de, soğuk alodiniye neden olan, nosiseptörlerden A8 (özgül soğuma) ve C lifleri (sıcaklığa özgü) kayıpları da gözlenmektedir. Genel olarak, periferik sinirlerin yapısal hasar derecesi, anti- kanser ilaçların türüne ve dozaj rejimine bağlı olarak değişir (25).

Mitokondriyal Fonksiyon Bozukluğu ve Oksidatif Stres

Yapılan çalışmalar sonunda kanıtlar mitokondrinin KİPN'nin ana hedefi olduğunu göstermiştir. Toksik konsantrasyonlarda dorsal kök ganglionu anti- kanser ilaçlara maruz bırakıldıktan sonra duyu nöronlarında mitokondri fonksiyonunda azalma ve mitokondriyal zar potansiyelinde kayıp ve ultra- yapısal değişiklikler gözlenmiştir ve bu sonuçlar hücre içi vaküoler dejenerasyona işaret etmektedir. İn vivo çalışmalarda, KİPN olan hayvanlarda periferik sinir üzerinde histolojik gözlemlerde şişmiş ve vakuolizan mitokondri oluşumu gözlenmiştir (26). Paklitaksel veya oksaliplatin ile tedavi edilen sıçanların duyuşal sinir liflerinde vaküoler mitokondri insidansının çözücü kontrol grubundakinden yüksek olduğu görülmüştür. Vinkristin ve bortezomib tarafından indüklenen KİPN'li hastalarda mitokondriyal fonksiyonu kontrol eden genlerin ifadesi önemli ölçüde değişmiştir. Anti-kanser ilaçlar esas olarak ATPaz bağımlı Na⁺/K⁺ pompaları ve Ca⁺² homeostaz dengesinin bozulması ile mitokondride hasar oluşturur. Mitokondriyal bozulmanın azaltılması veya mitokondriyal elektron taşıma zinciri ve ATP sentezinin bastırılmasının nörotoksikite semptomlarını hafiflettiğini ve KİPN gelişiminde mitokondriyonun önemli rolü olduğunu göstermiştir (27). Disfonksiyonel mitokondrinin birikimi oksidatif stresin artmasına ve periferik sinir hasarına neden olmaktadır. KİPN gelişen hayvanlarda lipid, protein ve DNA üzerinde oksidatif hasarı belirteçleri siyatik sinir ve lomber spinal kordda dramatik olarak artmaktadır (26). Antioksidan özelliğe sahip bileşiklerin KİPN semptomlarını hafiflettiği gösterilmiştir.

İyon Kanalları

Voltaj kapılı Na⁺ ve Transient Reseptor Potential (TRP) kanallarını içeren iyon kanalları, KİPN gelişiminde önemli rol oynamaktadır (28). Na⁺ kanalındaki değişiklikler, primer getirici nöronlarda ektopik aktiviteyi indükler ve paresteziye ve kas seyirmelerine neden olur. Yapılan bir çalışmada, oksaliplatinin dor-

sal kök gangliyonlarında Na⁺ akımını arttırdığı bulunmuştur. Bununla birlikte, oksaliplatinin başka bir çalışmada, Na⁺ kanalının inaktivasyon kinetiğini yavaşlattığı ve genel Na⁺ akımını düşürdüğü görülmüştür. Paklitaksel ile indüklenen periferik nöropati, Na⁺ kanallarıyla da ilişkilidir. Na⁺ kanallarının yanı sıra, TRPV1, TRPA1 ve TRPM8 gibi geçici alıcı potansiyel kanalları, KİPN modellerinde soğuk, mekanik (TRPA1 kanalları) ve ısı (TRPV1 kanalları) uyarınları için sensörler önemli bir rol oynamaktadır. Sisplatin veya oksaliplatin, dorsal kök gangliyonlarında TRPA1, TRPM8 ve TRPV1 mRNA'sının ekspresyonunu artırabilir. TRPV1, sisplatinin neden olduğu termal hiperaljezi için önemlidir. Yabancıl tipli fareler ile karşılaştırıldığında, sisplatin ile tedavi edilen TRPV1 geni olmayan farelerde ısıyla uyarılan ağrı tepkileri olmayan sadece mekanik alodini görülür. Oksaliplatin, kısmen TRPA1 ve TRPM8'i düzenleyerek nöropatiyi indükler. TRPV1, TRPA1 ve TRPM8'in yanı sıra, TRPV4, kemoterapi ile uyarılmış periferik nöropatide rol oynayabilir. TRPV4'ten yoksun vinkristin veya paklitaksel ile tedavi edilen farelerde, mekanik hiperaljezi oluşumu önemli ölçüde azaldığı görülmüştür (25).

Nöroenflamasyon

KİPN gelişimine nöroenflamatuvar yanıtın eşlik ettiği görülmüştür. Kemoterapi ile indüklenen hasar oluştuğunda, enflamatuvar hücrelerin sayısı, hasar gören sinirlerin etrafında, schwann hücrelerinin ve makrofajların aktivasyonuna yanıt olarak birikir ve TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL gibi birçok sitokin ve kemokin üretilir. Bu salgılanmış enflamatuvar mediyatörler, Na⁺ ve Ca⁺² gibi iyon kanallarının ekspresyon seviyelerini upregüle edebilir veya mekanik ve termal hiperaljezide rol oynayan nosiseptörleri doğrudan aktive edebilir dolayısıyla periferik duyarlılaşmaya neden olabilir. Ledeboer ve ark. tarafından yapılan çalışmalar, paklitaksel ile tedavi edilen lumbal dorsal kök gangliyonunda pro-enflamatuvar sitokin gen ifadelerinde bir artış olduğunu göstermiştir. Enflamatuvar sitokinlerin inhibisyonunun KİPN önlenmesi için yararlı bir yöntem olarak düşünülmüştür (29).

İlaç Taşıyıcıları

Platin grubu ilaçların nörotoksitesinin çeşitli ilaç taşıyıcı sınıflarıyla ilişkili olduğu öne sürülmüştür (30). Bakır taşıyıcıları (CTR1) ve organik katyon taşıyıcıları (OCT2), dorsal kök gangliyonuna giren platin ilaçları için sorumlu geçit olarak kabul edilmektedir. DRT nöronları üzerinde yapılan çalışmalarda CTR1 ve OCT2 proteinlerinin eksprese olduğu bulunmuştur (31). Hücrelerde OCT2'nin overekspresyonunun oksaliplatin alımını 16 ila 35 kat arasında arttırabileceği rapor edilmiştir. OCT2 geni nakavt yapılmış farelerde oksaliplatin kaynaklı soğuk hipersensitivitesi ve mekanik alodini gözlenmemiştir. Bu sonuç neticesinde başta OCT2 olmak üzere ilaç taşıyıcı proteinlerin oksaliplatin kaynaklı periferik nöropati gelişiminde etkili rolü olabileceği vurgulanmıştır (25).

Kemoterapiyle indüklenen periferik nöropati'ne Neden Olan Anti- Kanser İlaçlar

Taksanlar

Bu grup içerisinde paklitaksel ve dosetaksel yer alır. Kanser hücrelerde mikrotübüllerin ayrılmasını önleyen taksanlar göğüs, yumurtalık, akciğer, mide ve kolon kanserlerinde çok sayıda katı (solid) tümörü engellemek amacıyla kullanılmaktadır. Mikrotübüllerin polimerizasyonunun önlenmesi hücre döngüsünü G2/M fazında durdurur (32). Hücre bölünmesi ve hayati fazlar arası süreçler için gereken tübül dinamiğinin bozulması hücrenin ölümüne neden olur. Bu mekanizma, muhtemelen, periferdeki nörotoksitesinin altında yattığı düşünülen nöronal metabolizma ve aksonal transportun bozulmasından sorumlu olan mekanizmadır (23). Aksonal mikrotübüller, nöronların gelişimi için önemlidir, mikrotübül uzaması, nöronların büyümesine ve yapısına katkıda bulunur. Aksonal anterograde ve retrograd taşımaya aracılık eden, nörofilamentler degradasyonel organelleri ve sinyal platformlarını içeren endozomları yönlendiren önemli katılımcı unsurları oluştururlar. *In vitro* çalışmalarda paklitaksel maruziyet ile omurilik duyu gangliyonunda büyük anormal mikrotübül dizilerinin varlığı tespit edilmiştir. Dorsal kök gangliyon hücre kültürlerinde paklitaksel maruziyeti sonucu anterograde aksonal transportun inhibe olduğu bulunmuştur. Taksanların primer afferent nöronlarda mitokondriler üzerine etki ederek aksonal enerjide eksikliğine neden olarak nöropati oluşturduğuna dair hipotezler vardır (33). Sıçanlarda, paklitaksel kaynaklı nöropati, aksonlarda şişmiş ve vakuole edilmiş mitokondriinin belirgin artışı ile ilişkili bulunmuştur. Paklitaksel, voltaj bağımlı anyon kanalını içeren çok moleküllü bir kompleks olan mitokondriyal permeabilite geçiş porunu (mPTP) açar. Bunun sonucu mitokondriden kalsiyum salınması olur. Bu kalsiyum aracılı nöronal uyarılmanın nörotoksitede rolü olduğu düşünülmektedir (34). Alessandri-Haber ve ark. (2008) dorsal kök gangliyonunda TRP upregülasyonunun nöropatik ağrıya yol açtığını göstermiştir. Paklitaksel ile tedavi edilenlerin dorsal kök gangliyonunda TRACV4'ün artmış ekspresyonu gösterilmiştir. TRPV4 nakavt farelerle yapılan çalışmalarda nöropatik ağrı düzeyinde iyileşme olduğu gösterilmiştir (35).

Epotilonlar

Epotilonlar, mikrotübüle etkiyen yeni bir grubu oluştururlar. İksabepilon, meme kanseri tedavisinde kullanılan bir epotilon türevi ve makrolid antibiyotiktir. Taksabenlere benzer şekilde, tübülüne bağlanır ve mikrotübül stabilitesini arttırarak, G2/M hücre döngüsünü durdurur ve apoptozu uyarır. Bununla birlikte, iksabepilonun ayrı bir tübülün bağlama yeri vardır ve bu nedenle taksonlara dirençli hastalarda aktivite gösterir. Epotilon nöropatisinin mekanizması açık değildir fakat takson nöropatisine benzer mekanizma ile meydana geldiği düşünülmektedir. İksabepilon nöropatisi öncelikle duyuusal olup, ellerde ve ayaklarda (ağ-

rılı) parestezi ve yanma hissi ile karakterizedir. Motor veya otonomik tutulum nadirdir. Nöropati tedavi sırasında erken dönemde ortaya çıkar (34).

Vinka Alkaloidleri

Bu ilaçların kullanımına bağlı gelişen belirgin nörotoksosite, hücre döngüsü sırasında tübülüne yönelik etkileri ile açıklanmaktadır (36). Nörotoksik etkiler vinka alkaloid bileşikleri arasında (vinkristin, vinblastin, vinorelbin gibi) farklılık gösterir. Vinkristin en yüksek, vinblastin ve vinorelbin ise görece olarak daha az nörotoksiktir. Vinkristin, hematolojik tümörlerin tedavisinde ve çocuk sarkomalarında kullanılır. Vinblastin Hodgkin lenfoma ve testis kanserinde kullanılırken vinblastinin yarı sentetik analogu olan vinorelbin meme ve küçük hücre dışı akciğer kanserinde kullanılır. Vinka alkaloidleri, tübülün dimerlerini etkiler ve aksonal mikrotübül kaybı ve uzunlukları, düzenleri ve yönelimlerinde değişiklikler meydana getirir. Duyusal lifler, motor liflerinden daha erken ve daha şiddetli şekilde etkilenir (34). Vinkristin kaynaklı nöropati sıklıkla doz sınırlayıcıdır ve bazen ilaç kesildikten birkaç ay sonra daha da kötüleşir. Bununla birlikte, vinkristine bağlı ortaya çıkan nöropati genellikle geri dönüşümlüdür. Tam anlamıyla düzelmesi uzun sürebilir. Vinorelbin kaynaklı nöropati genellikle ilaç kesildikten sonra düzelir (33).

Platin Bileşikleri

Sisplatin, karboplatin ve oksaliplatin bu grupta yer alır. Bu bileşikler DNA moleküllerinin çapraz bağlanarak DNA sentezini inhibe eden platin kompleksleri içerir. Sisplatin akciğer, yumurtalık, mesane, baş boyun, servikal ve testis kanseri tedavisinde kullanılır. Sisplatinin temel toksisitesi nefrotoksisitedir. Diğer yan etkileri şiddetli mide bulantısı, kusma, ototoksosite ve nöropatidir. Periferik nörotoksosite en yaygın doz sınırlayıcı faktördür (33-34). Karboplatin, akciğer ve yumurtalık kanseri tedavisinde kullanılır. Hematolojik toksisite, karboplatin için doz sınırlayıcıdır. Karboplatin açıkça sisplatinden daha nörotoksiktir ve sisplatinle kıyasla nispeten periferik nörotoksosite görülmez. Oksaliplatin, kolorektal kanser tedavisinde kullanılır ve sıklıkla nötropeni oluşumuna sebep olur. Ancak duyusal nöropati oksaliplatin için genellikle doz sınırlayıcıdır (33-34). Deneysel çalışmalarda, kronik sisplatin uygulamasının omurilik dorsal kök ganglionlarında ciddi hasara neden olduğu bulunmuştur. Aksonopati sonucu siyatik ve peroneal sinirlerde de değişiklikler meydana geldiği gözlenmiştir (34). Sisplatinin, sıçan embriyo kültüründe insanlarda kullanılan konsantrasyonlara benzer dozda verildiğinde dorsal kök ganglionlarında, doza bağlı aksonal hasarı arttırabileceği gösterilmiştir (37). Oksaliplatinin akut geri dönüşümlü nöropati ve kronik nöropati olmak üzere klinik olarak tanımlanmış iki tip nöropatiye neden olur. Oksaliplatin kaynaklı nöropati için hastaların yaklaşık % 90'ında görülen akut nöropatilerin semptomları bir hafta içinde tersine dönmektedir. Bununla birlikte, kronik nöropati, kemoterapi kesil-

dikten sonra bir yıl veya daha fazla süre boyunca hastaların önemli bir kısmında sürmektedir (15). Akut nöropati, oksaliplatin ile kalsiyumun şelasyonunun sonucu olarak periferik sinirlerin voltaj kapılı Na⁺ kanallarının geçici aktivasyonundan kaynaklanır. Bu durum periferik sinir membranında aşırı uyarılmaya neden olur (33). Ayrıca, tekrarlayan akut aşırı uyarım ataklarıyla nöronların yapısal hasarına ve DNA seviyesindeki değişikliklere ek olarak, platin ajanlarının uzun süre transmembran reseptörleri ve kanallarındaki değişiklikler yoluyla da nörotoksositeye sebep olduğu düşünülmektedir (33-34). Kanalopati, oksaliplatin nörotoksitenin altında yatan ikincil neden olarak düşünülmektedir. Oksaliplatin'in bir metaboliti olan oksalatın, voltaj kapılı Na⁺ kanallarının açık fazını uzattığı ve buna bağlı olarak uzun süreli depolarizasyon ve nöronda aşırı duyarlılığına neden olduğu bilinmektedir (38). Platin grubu kemoterapitiklerin transient reseptör potansiyeli (TRP) kanallarının işleyişini etkilediği de düşünülmektedir. TRP kanalları, ısı, asidik ortamlar ve kapsaisin gibi unsurlar tarafından aktive edilen seçici olmayan katyon kanallarıdır. Paklitaksel ile tedavi edilen hastalarda dorsal kök ganglionlarında TRRPV1 upregülasyonu tespit edilmiştir (39). Bazı KİPN'li sıçan modellerinde TRPV1 antagonistleri ile yapılan ağrı tedavilerin başarılı olduğu gösterilmiştir (40). Hem bakır hem de organik katyon taşıyıcılarının, duyusal sinirlerin dorsal kök ganglionuna karboplatin taşınmasını kolaylaştırdığı gösterilmiştir. CTR1 genini overeksprese eden hücre hatlarında karboplatin alımı daha yüksek bulunmuştur. Çalışmalar aynı zamanda organik katyon taşıyıcı (OCT) sınıfının, özellikle OCT1 ve OCT2 alt tiplerinin dorsal kök ganglionuyla ilişkili olduğunu ve mRNA düzeylerinin karboplatin uygulamasından etkilendiğini göstermiştir (41).

Bortezomib

Proteazomların, p53 proteini gibi proteinlerini parçalayan hücrel komplekslerin etkisini durduran bir proteazom inhibitörüdür (23,42). Bortezomib ile ilişkili periferik nöropati mekanizması bilinmemektedir. Hastalarda ve hayvan modellerindeki nörofizyolojik bulgularda nöropatinin aksonal veya nöronopatik olduğu; demiyelinizan değişikliklerin ise ikincil etkiler olarak ortaya çıktığı tespit edilmiştir. Bortezomib tedavisine uygulanan sıçanlarda mikroglia yerine astrosit tutulumu olduğu bildirilmiştir. Bortezomib, sıçan modellerinde dorsal kök ganglionunun uydu hücrelerini hasarlayarak ağırlı miyelinsiz aksonopatiye neden olmuştur. Nöropatinin şiddetinin, hücre döngüsü, steroid hormon biyosentezi, enflamasyon ve nörolojik işlevlerde önemli rol oynayan CDKN1B, CYP17A1, TNF- α ve sinir büyüme faktörü reseptörü ve bazı tek nükleotid polimorfizmlerinin varlığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Alzheimer ve parkinson hastalıklarında rolü olan TLR4'ün, ağrı sinyalleri oluşturma etkisi nedeniyle nöropatik ağrı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Sitoskeletal hasarın pe-

riferal nöropati mekanizmalarından birisi olabileceği düşünülmektedir. Sitoskeletal aktin mikrofilamentleri ve mikrotübüllerin, proteazom inhibitörü ile tedavi edilen GT-1 fare nöronal hücrelerinde perinükleer bölgeye yerleştiği; ayrıca bortezomib alan sıçanların dorsal kök ganglionunda reaktif oksijen türlerinin oluşumunun arttığı bulunmuştur (43).

Talidomid ve Lenalidomid

Talidomid, IFR- γ ve IL-2 üretimini indükleyen, TNF- α üretimini ve anjiyogeneziyi inhibe eden bir glutamik asit türevidir. Multipl myeloma tedavisinde kullanılır. Lenalidomid, multipl miyelom ve miyelodisplastik sendrom için kullanılan bir talidomid analogudur. Talidomide göre daha yüksek bir miyelosupresyon riski taşır, ancak periferik nöropati son derece hafiftir. Periferik nöropati, talidomidin başlıca nörotoksik etkisidir. Talidomidin kesin anti-kanser ve nörotoksikite mekanizmaları bilinmemektedir (44).

Kemoterapiyle indüklenen periferik nöropati Gelişiminin Önlenmesi (Proflaksi)

Kemoterapiyle indüklenen periferik nöropati semptomları son derece riskli olabileceği bilinmesine rağmen hastalarda klinik kullanım için mevcut nöroprotektif bir fayda sağlayan herhangi bir terapi henüz yoktur. Birçok nöroprotektif bileşik incelenmiş ve hala araştırılmaya devam etmektedir.

Kalsiyum ve Magnezyum İnfüzyonu

Oksaliplatin ile ilişkili KİPN'lerde intravenöz kalsiyum ve magnezyum (Ca/Mg) infüzyonlarının kullanılmaktadır. Gamelin ve ark. (2004) tarafından yapılan kohort çalışmasında oksaliplatin alımının öncesinde ve sonrasında Ca/Mg ile tedavi edilen hastalarda nöropatik semptomların sıklığı ve şiddeti azalmıştır (45). Bu hastalarda kemoterapi tedavisinin antitümör etkinliğinin olumsuz etkilenmediği görülmüştür. Hochster ve ark., (2007) tarafından yapılan randomize, plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada, 5-fluorourasil, lökovorin faktör ve folinik asit + 5-fluorourasil + oksaliplatin alan hastalarda kemoterapiden önce ve sonra Ca/Mg veya bir plasebo verilmiştir. Ca/Mg alan grupta kategori -2 veya daha yüksek kronik, kümülatif, duysal nörotoksikite görülme insidansı düşük bulunmuştur. Çalışma Ca/Mg alan grupta daha düşük tümör yanıt oranları saptanması nedeniyle durdurulmuştur (46). Gamelin ve ark., (2008) tarafından yapılan faz-III randomize, plasebo kontrollü bir başka araştırma oksaliplatin + 5-fluorourasil + folik asit kombinasyonu alan hastalarda öncesinde ve sonrasında Ca/Mg infüzyonlarının nörotoksikiteyi önleme veya azaltmada etkisi olmadığını gösterilmiştir (47).

Glutasyon Takviyesi

Glutamil-sisteinil-glisinden oluşan doğal bir tripeptid olan glutasyon ağır metaller için yüksek afiniteye sahiptir. Glutasyonun, platin grubu ilaçların dorsal kök ganglionunda platin birikimi azalttığı gösterilmiştir. Birkaç klinik çalışma, KİPN'yi önlemede glutasyonun etkinliğini değerlendirmiştir. Colombo

ve ark.(1995) tarafından yapılan iki çalışmada glutasyonun sisplatin kaynaklı nöropatinin önlenmesinde etkili olduğu ve kemoterapi rejimlerinin klinik etkinliğine müdahale etmediği bildirilmiştir (48). Bu bulgulara dayanarak, Smyth ve ark. (1997) tarafından sisplatin+glutasyon ile sisplatin+plasebo (normal salin infüzyonu) uygulamasının karşılaştırıldığı iki geniş, çift-kör, randomize kontrollü çalışma yapılmıştır (49). Her iki çalışmada glutasyonun nörotoksikiteyi düşürdüğünü ve onkolitik aktiviteye müdahale etmediğini göstermiştir (31). Milla ve ark. (2009) tarafından iki çalışmada, oksaliplatin kaynaklı nörotoksikitenin önlenmesi için glutasyon ile benzer pozitif sonuçlar bildirilmiştir (50).

N-Asetilsistein

N-asetilsistein glutasyon oluşumunun öncüsüdür. Lin ve ark. (2006) tarafından yapılan çalışmada kolon kanserinin III. evresindeki oksaliplatin ve düşük doz lökovorin alan hastalarda oral N-asetilsisteinin kullanımının oksaliplatinle bağlı nöropati gelişimini azaltabileceği bulunmuştur (51).

Glutamin

Glutaminin paklitaksele bağlı periferik nöropati önlemedeki etkinliğini değerlendirmek için Stubblefield ve ark. (2005) tarafından yapılan klinik çalışmada glutamin alan hastaların, kontrol grubuna göre daha az nörotoksik semptomu olduğu bildirilmiştir (52). Oksaliplatin ile tedavi edilen hastalarda KİPN'yi önlemede glutaminin etkinliğini değerlendirmek için yapılan bir diğer çalışmada glutamin alan hastalarda periferik nöropati gelişiminin daha az olduğu rapor edilmiştir. Buna ek olarak, glutamin kullanımının, kemoterapinin etkinliğini değiştirmediği bulunmuştur (53).

Karbamazepin/Okskarbazepin

Karbamazepin, voltaj kapılı sodyum kanallarını bloke eden antiepileptik bir ilaçtır. Okskarbazepin, karbamazepin'in yapısal bir türevidir ve karbamazepinin daha az yan etki ve daha az ilaç etkileşimine sebep olduğu düşünülmektedir. Wilson ve ark. (2002) tarafından yapılan bir klinik çalışmada karbamazepinin akut oksaliplatin nörotoksikitesinin önlenmesinde etkisiz olduğu bulunmuştur (54). Argyriou ve ark. (2006) tarafından yapılan klinik bir çalışmada, okskarbazepin ile günde iki kez 600 mg dozda tedavi edilen kolon kanseri hastalarında periferik nöropati semptomlarında azalma (%31'e karşı %75) görülmüştür (55).

E-Vitamini

Kemoterapiyle indüklenen periferik nöropati 'yi önlemek için E-vitamini kullanımı ile ilgili çelişkili veriler mevcuttur. Sisplatinle tedavi edilen ve ciddi nörotoksik yan etkiler görülen hastalarda E-vitamini düzeylerinin düşük olduğu bulunmuştur. Sisplatin ile tedavi edilen hastalarda KİPN'yi önlemede E-vitamini etkinliğini değerlendirmek için Pace ve ark. (2003) tarafından yapılan çalışmaya göre E

vitamini grubunda periferik nöropati insidansı %86 oranında azalmıştır (56). Pace ve ark., (2010) sisp-latin ile tedavi edilen hastalarda E-vitamininin nö-roprotektif etkisini araştırdıkları randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada toplam 108 hasta randomize olarak seçilmiştir. Hastalar plaseboya karşı sisp-latin tedavisinden önce günde 400 mg oral E-vitamini almıştır ve tedavinin tamamlanmasından sonraki 3 ay boyunca takip edilmiştir (57). E-vitamini ile tedavi edilen hastalarda plasebo alanlara kıyasla nöropati insidansının ve nörotoksisite şiddetinin düşük olduğu bildirilmiştir (57). Argyriou ve ark. (2005) tarafından yapılan çalışmada sisp-latin, paklitaksel ve bu ilaçların kombinasyonlarını altı kür alan kanser hastalarında E-vitamininin nörotoksisite insidansını E-vitamini almayan gruba göre azalttığı bulunmuştur (%73'e karşı %25) (58). Aynı araştırmacının bir diğer çalışmasında altı kür paklitaksel-bazlı kemoterapi alan kanser hastalarında, günde iki kez 300 mg E-vitamini alımının nörotoksisite insidansını kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde azalttığı bulunmuştur (%63'e karşı %19) (59). Kottschade ve ark. (2010) tarafından daha geniş randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir araştırma yapılmıştır. Sitotoksik etkili taksanlar, sisp-latin, karboplatin, oksaliplatin veya bunların kombinasyonları ile tedavi alan toplam 207 hasta plasebo veya günde iki defa 400 mg E-vitamini alacak şekilde randomize edilmiştir. Tedavi iyi tolere edilmiş olmasına rağmen, nöropati insidansında, nöropati başlangıcına kadar geçen sürede veya plasebo grupları kıyaslandığında nöropati nedeniyle kemoterapi dozunda azalmalar arasında anlamlı bir farklılık yoktur. Bu çalışmanın olumsuz sonuçlarına karşın, özellikle önceki pozitif veriler ışığında, KİPN için E-vitamininin nöroprotektif etkilerinin plasebo kontrolleri olmayan küçük çalışmalardan kaynaklandığı düşünülmüştür ve çalışmanın analiz için yetersiz ve uygun hasta sayısının az olduğu bu nedenle daha gelişmiş çalışmalarla desteklenmesi gerektiği vurgulanmıştır (60).

Eritropoetin

Eritropoetin, eritropoezis ile ilişkili bir sitokindir. Bazı anemi tiplerini tedavi etmek için kullanılmaktadır. Araştırmalar eritropoetininin nöroprotektif ve nörotropik etkilere sahip olduğunu göstermiştir (61). Eritropoetin, sıçanlarda normal sinir liflerini koruyarak, bileşik kas hareket potansiyelinin genliğini ve alanını koruduğu ve aktif miyelinizasyonda rol oynayarak sisp-latin kaynaklı nöropatiyi önlediği gösterilmiştir. Bir başka çalışmada, eritropoetininin karbamillenmiş türevinin hematokrit seviyelerini yükseltmediği fakat nöroprotektif etkilerini devam ettirdiğini göstermiştir. Kanserli hastalarda eritropoetininin güvenliği ile ilgili endişeler nedeniyle eritropoetininin insanlarda KİPN'yi önlemede kullanılmasından kaçınılmaktadır (17).

Nörosteroid

3 α , 5 α -tetrahidroprogesteron olarak da bilinen allopregnanolon, progesteronun bir metaboliti olan bir nörosteroiddir. Allopregnanolon, GABA_A reseptörle-

ri ve kalsiyum kanalları da dahil olmak üzere çeşitli reseptörler ve kanallarla etkileşir. Allopregnanolonun nöroprotektif, nörojenik ve analjezik etkileri olduğu gösterilmiştir. Vinkristin ile tedavi edilen sıçanlarda, allopregnanolon alan hayvanlarda periferik sinirlerde sinir iletim hızı gibi vinkristine bağlı değişikliklerin daha az olduğu gösterilmiştir ve nörosteroidlerin vinkristinin anti- kanser etkilerine müdahale etmediği bulunmuştur. Bununla birlikte, hormon bağımlı kanserli hastalarda nörosteroid kullanımının güvenliği ile ilgili endişeler sebebiyle bu madde insanlarda tam olarak değerlendirilmemiştir (17).

Rekombinant İnsan Lösemi İnhibitör Faktörü (rhuLIF) ve İnterlökin (IL-6)

Çeşitli sitokinlerin KİPN gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. İnterlökin-6, diyabetik nöropati ve KİPN'nin önlenmesi ve tedavisinde araştırılan bir sitokindir. Sıçanlar ve farelerde, IL-6'nın periferik sinirlerdeki patolojik değişiklikleri önlediği ve kemoterapinin anti- tümör etkinliğini değiştirmede göstermiştir (31). IL-6 ile aynı sitokin ailesinin bir üyesi olan rhuLIF, yaralanmaya karşı oluşan sinir tepkisinde bir role sahip olabileceği ileri sürülmüştür. Davis ve ark. (2005) karboplatin ve paklitaksel alan hastalarda KİPN'yi önlemek için rhuLIF'in kullanıldığı randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz-II çalışmasında, nörofizyolojik verilere dayanan birincil sonlanım noktasında veya semptom skoru ve titreşim algılama eşliğine sahip QST de dahil olmak üzere ikincil sonlanım noktalarında anlamlı farklılık bulunmamıştır (62).

Amifostin

Antioksidan etkiye sahiptir, Platin bileşiklerinin ve alkilleyici ajanların metabolitlerine bağlanarak sağlıklı dokuları kemoterapatiklerin sitotoksik etkilerine karşı korur. Radyoprotektif özelliğine ek olarak potansiyel nöroprotektif olarak önerilmiştir. Sisp-latin ve paklitaksele bağlı nörotoksistenin önlenmesinde amifostinin etkinliğinin incelendiği randomize kontrollü çalışmada hastalar, tedavi uygulanmadan önce amifostin almıştır. Sisp-latin alan hastalarda iki tedavi kolu arasındaki nörotoksisite farkı, altı döngüden sonra istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Paklitaksel alan ve 3 ve 4. kategori sınıfındaki nöropati gelişen hastalarda amifostin nöroprotektif etkinlik göstermiştir (24). Moore ve ark. (2003), sisp-latin ve paklitaksel kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda amifostinin nöroprotektan etkisini incelemiştir. Klinik testler, titreşim algılama eşik testi ve anket sonuçlarına göre amifostin alan veya amifostin almayan hastaların KİPN insidanslarında anlamlı fark bulunmamıştır (63-64).

Diğer Bileşikler

Ksaliproduen, nörotrofik ve nöroprotektif olduğu bildirilen bir 5-hidroksitriptamin 1A reseptör agonistidir. Oksalipatin + 5-florourasil + folik asit kombinasyonu ile tedavi edilen ileri kolorektal kanserli 649 hastada, xaliproduen'in KİPN'yi önlemeye yönelik bir

çalışması yapılmıştır. Sonuçlar, nörotoksisite insidansının belirgin bir şekilde azaldığını göstermiştir.

Org 2766, KİPN'yi önlemeye yönelik erken klinik araştırmalarda araştırılan bir adrenokortikotropik hormon analogudur ancak yeni bir Cochrane meta-analizi bu ürünün bu uygulama için önemli bir yararı olmadığını gösterdi (31). Nimodipin, nöroprotektifliğe sahip olduğu görülen bir kalsiyum kanalı antagonistidir. Sisplatin bazlı kemoterapi alan 50 over kanseri olan hastayla yapılan bir pilot çalışma, nöroprotektif bir etki olduğuna dair bir kanıt göstermemektedir. 40 hastada bulantı ve kusma artışına bağlı olarak erken dönemde bırakma görülmüştür (31).

Hayvan modellerinde KİPN'nin önlenmesi için başka ajanlar da araştırılmıştır. Valproat, diyabetik nöropatinin tedavisinde etkili olduğu öne sürülen bir antikonvülsandır. Sıçanlarda sisplatin kaynaklı bir nöropati modelinde valproat hakkında yapılan yeni bir çalışma, valproatin nöropatiye karşı koruyucu aktiviteye sahip olduğunu ve gelişmiş duyuşal nerve iletim hızı ve dorsal kök ganglion nöronal sağkalımı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (31).

Kemoterapiyle indüklenen periferel nöropati'nin Tedavisinde Kullanılan Farmakolojik Yöntemler

Kemoterapiyle indüklenen periferel nöropati tedavisi amacıyla birçok farmakolojik etkili bileşik araştırılmıştır. Değerlendirilen kimyasallardan birçoğunun diyabet gibi diğer nedenlere bağlı nöropatinin tedavisinde başarılı olduğu bilinmektedir. Bazı çalışmaların sonuçları ümit verici olsa da, şu anda kanıtlanmış farmakolojik tedavi bulunmamaktadır (31). Kemoterapi kaynaklı nöropatilerde, diyabet ve diğer nöropati türlerinde kullanılan ilaçlar kullanılmaktadır. Özellikle sinir hasarını tamamen yok etmeyen fakat semptomatik tedavi sağlayan ilaçlar üzerinde durulmaktadır.

Topikal Amitriptirilin, Ketamin, +/- Baklofen

Ketamin içeren topikal amitriptilinin, diyabetik nöropati, cerrahi sonrası ve travma sonrası ağrı, hiperaljezi ve postherpetik nevriljinin tedavisinde yararlı olabileceğini bulunmuştur. Ayrıca topikal uygulamada anlamlı bir sistemik absorpsiyon veya toksisite görülmemiştir. Bu durum potansiyel olarak, çoklu ilaç kullanan ve sistemik toksisiteye yatkın olan hastalarda oral preparatlara kıyasla bir avantaj sunmaktadır. Baklofen + amitriptilin + ketamine kombinasyonu ile yürütülen çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada tedavi grubunda plasebo grubuna göre daha büyük oranda düzelme bulunmuştur. Bu gelişmelerin en büyüğü, karıncalanma, kramp ve ellerde atış/yanma ağrısının azalması şeklinde gözlemlenmiştir. Bu ilaç kombinasyonu farklı ve tamamlayıcı etki mekanizmalarına sahip oldukları için oluşturulmuştur. Baklofen bir GABA reseptör agonisti olarak işlev görür, amitriptilin hem Na⁺ kanalı hem adenosin A reseptörlerini etkiler, ketamin ise N-metil-aspartat reseptörlerini inhibe eder (31).

Selektif Serotonin Norepinefrin Geri Alım İnhibitörleri

Venlafaksin, serotoninin nöropatik ağrı tedavisinde faydalı olduğu gösterilmiştir. Venlafaksinın sıçanlarda vinkristine bağlı nöropati durumunda hiperaljeziyi inhibe ettiği gösterilmiştir. Venlafaksinın, C-fiber refleksi etkilediği, supraspinal ve spinal mekanizmalar vasıtasıyla etki gösterdiği öne sürülmüştür. Venlafaksin, düşük dozlarda serotonin geri alımını norepinefrinden daha büyük ölçüde engeller. Daha yüksek dozlarda ise (150-225 mg/gün), norepinefrin'in geri alımını daha da büyük ölçüde bloke eder. Diğer nöropatik ağrı sendromları için, daha yüksek dozajlara (150-225 mg/gün) ihtiyaç duyulmuştur. Bununla birlikte, yüksek dozda venlafaksin kullanımında hipertansiyon oluşmasına neden olabilir. İnsanlardaki pilot veriler, KİPN tedavisinde venlafaksin kullanımını desteklemektedir. 25-37,5 mg günlük uzun salınımlı venlafaksini kullanarak çeşitli vaka incelemeleri bildirilmiştir. Bu olguların her biri, oksaliplatin, sisplatin, taksan ve/veya vinkristin içeren çeşitli kemoterapötiklerin neden olduğu nöropatik ağrı üzerinde iyileşme bildirmiştir. Oksaliplatin ile ilişkili KİPN tedavisinde venlafaksin uygulanan randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, venlafaksin alan hastalarda plasebo grubuna kıyasla daha az akut sinir sistemi semptomu görülmüştür. Ayrıca kronik oksaliplatin nörotoksisitesinde belirgin bir azalma bulunmuştur (65). Duloksetin, nöropatik ağrının tedavisinde etkinlik göstermiş olan başka bir serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörü antidepressandır. Altı çalışmayı gözden geçiren bir meta-analizde duloksetinin diyabetik nöropati ve fibromiyaljinin tedavisinde etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Duloxetine 60 mg/gün dozunda, ABD Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) tarafından diyabetik nöropati ve fibromiyaljinin yanı sıra depresyon ve anksiyete tedavisi için onay almıştır (17).

Gabapentin/Pregabalin

Gabapentin, diyabetik nöropati, postherpetik nevrilji ve nöropatik kanser ağrısı gibi birçok nöropati formunun tedavisinde etkili olan bir antiepileptiktir. Presinaptik nöron üzerindeki Ca⁺² kanalının $\alpha 2$ - δ ligandını bloke eder ve uyarıcı nörotransmitterlerin salgılanmasını önler ve böylece hassaslaştırılmış nosiseptif nöronların uyarılmasını azaltır. Birçok nöropatik ağrı tedavisinde yaygın olarak kullanılmasına rağmen, FDA onayı sadece postherpetik (suçiçeği virüsünden (herpes zoster) kaynaklanan) nevriljinin tedavisindedir. İlacın nöropatik ağrı için hedef dozajları 1,800-3,600 mg/gün aralığındadır. Gabapentinin klinik kullanımında ortaya çıkan olası yan etkiler, öfke, baş dönmesi, gastrointestinal sistem semptomları, hafif ödem, yaşlılarda bilişsel bozukluk yürüme sorunlarının alevlenmesi gibi etkilerdir (22). Gabapentin, oksaliplatinle bağlı gelişen KİPN tedavisinde nöropatinin semptomlarını azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (17). KİPN tedavisinde gabapentinin etkinliğini araştırmak için yapılan faz-III randomize, çift-kör, pla-

sebo kontrollü bir başka çalışmada ise gabapentinin KİPN tedavisinde kullanılmasının hiçbir yararı olmadığı görülmüştür. Günümüzde, gabapentinin KİPN tedavisinde klinik uygulamada yaygın olarak kullanılmasına rağmen, etkili olduğunu gösteren ikna edici klinik bir çalışma bulgusu yoktur (17). Pregabalin, gabapentininkine benzer bir mekanizmaya sahip anti-epileptik bir ilaçtır. Gabapentin ile karşılaştırıldığında pregabalin, presinaptik Ca^{+2} kanalına daha güçlü bir şekilde bağlanır. Pregabalinin nöropatik ağrının tedavisinde etkili olduğunu gösterilmiştir. Ayrıca bu ilaç ağırlı diyabetik periferik nöropati, postherpetik nevralji ve fibromiyaljinin tedavisinde FDA'nın onayına sahiptir. Diğer nöropatik ağrı sendromları için hedef dozu 300-600 mg/gün aralığındadır (22). Rao ve ark. (2007) platin bileşikler, taksanlar veya vinka alkaloidleri ile kemoterapi alan hastalarda gelişen periferik nöropatinin tedavisinde 6 hafta boyunca 2700 mg/gün gabapentin uygulanmasının etkisiz olduğu bulmuştur (66). Saif ve ark. (2010) Çalışmalarında oksaliplatin ile uyarılan duyu nöropatisi geçiren gastrointestinal sistem kanserli hastalara günde üç kez 150 mg/gün pregabalin tedavisi uygulanmıştır. Hastaların %48'inde tedavi başladıktan 2-6 hafta sonra nöropatide bir veya iki derece iyileşme olduğu bildirilmiştir. Pregabalinin, gabapentininden daha güçlü olduğu için, düşük dozlarda etkili olabileceği ve daha az yan etkisinin olduğu vurgulanmıştır (67). Shinde ve ark. (2016) paklitaksel alan hastalarda oluşan nöropatinin giderilmesinde pregabalinin tedavisi uygulanmıştır. Pregabalin tedavisi alan hastalarda uyuşma hissinde bir miktar azalma görülürken; sızı ve ağrı düzeyinde herhangi bir azalma bulunamamıştır. Sonuç olarak KİPN (paklitaksel) tedavisinde pregabalin etkisiz bulunmuştur (68).

α-Lipoik Asit

Diyabetik nöropatinin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiş güçlü bir lipofilik antioksidandır. Diyabetik periferik nöropati tedavisinde α-lipoik asidin nöropati semptomlarının şiddetini azalttığı görülmüştür Genel olarak, α-lipoik asitin yan etkileri olmakla birlikte güvenli olduğu bulunmuştur. KİPN'li hastalarda α-lipoik asidin terapötik etkisi araştırılmıştır. Araştırma, dosetaksel ile sisplatin birlikte kullanan ve en az bir parestezi semptomu, disestezi veya ağrı yaşayan 14 hastayı kapsamaktadır. Tedavi rejimi, 3-5 hafta boyunca haftada bir kez 600 mg intravenöz α-lipoik asit alınması ardından nörolojik semptomların iyileşmesine kadar geçen sürede veya en fazla 6 ay boyunca 1,800 mg oral yoldan günde bir kez uygulanması şeklindedir. α-Lipoik asit ile tedavi edilen sekiz hastanın nörolojik semptomlarında düzelmeye görülmüştür. Ortalama yanıt verme süresi 4 hafta ve α-lipoik asit ile medyan tedavi süresi 2 ay olmuştur. Hiçbir önemli advers reaksiyon bildirilmemiştir. Oksaliplatin kaynaklı nöropati tedavisinde α-lipoik asidi araştıran başka çalışmada bir önceki çalışmada olduğu gibi α-lipoik asit için aynı doz şemasını kullanılması sonucu hastalarda nöropati belirtilerinin azaldığı gözlenmiştir (17).

Karnitin Asetil Esteri

Mitokondride sentezlenir. Asetil grupların mitokondriyal zar boyunca harekete geçmesinde ve katabolik ve anabolik metabolizmada rol oynar. Karnitin asetil esterinin, sinir iletim hızını artırarak periferik sinirlerin işlevini iyileştirdiği ve sinir rejenerasyonunu teşvik ettiği gösterilmiştir. Çalışmalar karnitin asetil esterinin günde üç kez 500-1,000 mg dozlarında diyabetik nöropati tedavisinde etkili olduğunu bildirmiştir. HIV ile ilişkili duyu nöropatisinde karnitin asetil esterinin etkinliği hakkında çelişkili sonuçlar vardır. HIV ile ilişkili duyu nöropatisi tedavisinde karnitin asetil esterinin etkili olmadığı sonucuna varılmıştır. KİPN tedavisinde karnitin asetil esterinin etkinliğinin araştırıldığı az sayıda klinik çalışma vardır. Yapılan bir çalışmada paklitaksel veya sisplatin tedavisi gören nöropatili 25 hastada günde üç kez 8 hafta boyunca 1 gr oral karnitin asetil esterini ile tedavi sonucu duyu nöropati şiddeti, hastaların %60'ında azalmış, motor nöropati de hastaların %79'unda azalma göstermiştir (31). Bir başka çalışmada, paklitaksel ve/veya sisplatin kaynaklı nöropati gelişen hastalar 27 günde en az 10 gün boyunca intravenöz 1 gr karnitin asetil esterini ile tedavi edilmiştir. Hastaların çoğunluğunda (%73) periferik nöropatide şiddetinde en az bir derece düşüş görülmüştür. Ayrıca, deneysel modellerde karnitin asetil esterinin paklitaksel veya karboplatin sitotoksitesini etkilemediği gösterilmiştir. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda karnitin asetil esterinin KİPN'yi önlemede etkili olduğu gösterilmiştir. Taksan, epotilon ve sagopilon ile tedavi alan hastalarda uyarılan nöropatilerin önlenmesinde karnitin asetil esterinin etkinliği araştırılmaktadır (17).

Trisiklik Antidepresanlar

Çeşitli nöropatik ağrı sendromlarının yanısıra fibromiyalji ve baş ağrısı sendromları için birinci basamak ajanı olarak düşünülür. Nöropatik ağrı sendromlarını tedavi etmek için 75-100 mg/gün dozlar gerekmektedir. Trisiklik antidepresanların diyabetik nöropati dahil olmak üzere periferik nöropatilerin tedavisinde etkin olduğu gösterilmiş olsa da KİPN'de yararlı olduğu henüz kanıtlanmamıştır. 51 hastayı içeren sisplatinle indüklenen periferik nöropati tedavisinde nortriptilinle yapılan faz-III çalışmasında, tedavi grubunda kontrollerle karşılaştırıldığında semptomlarda istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme bulunmamıştır (69). Başka bir randomize, plasebo kontrollü çalışmada 8 hafta boyunca amitriptilin veya plasebo ile tedavi edilen nöropatik semptomları olan 44 hasta plaseboya kıyasla, tedavi gruplarındaki nöropatik semptomlarda anlamlı bir iyileşme göstermemiştir (70). Kemoterapi süresince 100 mg amitriptilin veya plasebo alan 114 hastayı kapsayan randomize, plasebo kontrollü çalışmada gruplar arasında KİPN semptomlarında herhangi bir fark bulunamamıştır (71).

Lamotrijin

Lamotrijin, merkezi ağrı sendromları gibi geleksel olarak tedavisinin son derece dirençli olduğu bilinen çeşitli nöropatik ağrı sendromlarında etkili olduğu bildirilen antiepileptik bir ajandır. Fakat Rao ve ark. (2008) yaptıkları randomize, iyi dozlanmış, çift-kör, plasebo kontrollü çapraz denemeli, 131 KİPN'li hastayı içeren faz-III çalışmasında, lamotrijin ile tedavi edilen grupta KİPN semptomlarında kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını bulmuştur (72).

Lidokain/Meksiletin

Lidokain, Na⁺ kanallarını bloke ederek çalışan lokal anestetik ve antiaritmik bir ilaçtır. Meksiletin yapısal olarak lidokaine benzer oral yoldan verilen aktif bir maddedir. Daha önce yapılan çalışmalara göre, sistemik lidokain ve meksiletinin diyabetik periferik nöropati tedavisinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, yeni yapılan çalışmalar, meksiletinin nöropatik ağrının tedavisinde etkili olmadığını göstermiştir (73). Ancak FDA tarafından postherpetik nevralji tedavisi için onaylanan topikal %5 lidokain bazı periferik nöropati formlarında etkili olduğu rapor edilmiştir (73). Son zamanlarda, KİPN tedavisinde sistemik lidokain ve meksiletinin etkinliğini araştırmak için hayvanlar üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Meksiletinin farelerde vinkristin kaynaklı termal hiperaljezi üzerindeki etkisini inceleyen bu tür bir çalışmada meksiletin ile ön işleme tabi tutulmuş hayvanlarda vinkristine bağlı termal hiperaljezinin daha az görüldüğü saptanmıştır (74). Bir başka çalışmada meksiletin ve lidokainin, sıçanlarda oksaliplatin ile indüklenen nöropatik ağrı üzerine etkisi incelenmiş ve her iki tedavinin de mekanik alodininin ve soğuktan kaynaklı hiperaljezinin hafifletilmesinde etkili olduğu bulunmuştur (75). Bu tedavi yöntemi KİPN'li bazı hastalarda klinik olarak kullanılmış olmasına rağmen, etkinliğini desteklemek için ikna edici klinik çalışma sonuçları bulunmamaktadır (17).

Valproik Asit

Valproik asit (VPA), diyabet ile ilgili nöropatilerde araştırılan ve bu hastalarda fayda sağlayabilen bir antikonvülzan maddedir. Valproik asit ayrıca histonlar ve DNA arasındaki etkileşimi modüle eden bir histon deasetilaz inhibitörüdür. Bu etkisi nedeniyle potansiyel bir anti- kanser role sahiptir ve ayrıca nöropatik semptomları iyileştirebilir (76). Periferik nöropati tedavisinde etkinliği sadece diyabetli hastalarda gösterilirken; KİPN hastalarında veri yoktur (64).

Periferik Nöropati Yönetiminde Yeni Farmakolojik Yaklaşımlar

Poli-ADP Riboz Polimeraz (PARP) İnhibitörleri

DNA hasarı üzerine aktive olan nükleer enzimlerdir. PARP inhibisyonu DNA hasarına karşı direnç sağlamaktadır. Brederson ve ark. (2012) tarafından yapılan çalışmada PARP inhibisyonunun, ağrılı nöropatiye karşı koruyuculuğu test edilmiştir. Çalışmanın

amacı yeni, seçici PARP inhibitörlerinin (ABT-888 ve ilgili analogların) vinkristin uygulanan sıçanlarda mekanik alodininin gelişimini azaltıp azaltmadığını araştırmaktır. Sıçanlara 2 gün süreyle PARP inhibitörleri uygulanmış ve daha sonra 12 gün boyunca vinkristin ile birlikte verilmiştir. PARP inhibisyonunun, sıçan vinkristin modelinde mekanik alodini gelişimini zayıflattığını ve deride PARP aktivasyonunu azalttığı bulunmuştur. PARP inhibisyonunun KİPN'de nöroprotektif etki oluşturabileceği, bu etkinin mekanizmasının DNA tamirinin engellenmesi ile bağlantılı olan ABT-888'in anti- kanser etkilerinden farklı olarak NAD kullanıcısı olarak bilinen PARP enzimlerinin pleiotropik etkinliğinden dolayı olabileceği vurgulanmıştır. Nöropatinin önlenmesine dair bir diğer hipotez, PARP inhibisyonunun nöronları oksidatif strese karşı koruması şeklindedir (77).

Tropisetron (5-HT3 Reseptör Antagonisti)

Tropisetron, kemoterapinin neden olduğu kusma için etkili ve iyi tolere edilen bir antiemetik olarak tedavide kullanılmaktadır. Barzegar-Fallah ve ark., (2014) tropisetronun vinkristin ile uyarılan nöropati üzerindeki baskılayıcı etkisini ve bu etkinin 5-HT3 reseptörü aracılığıyla uygulayıp uygulanmadığı araştırılmıştır. Yapılan çalışmada nöropati oluşturmak üzere sıçanlara vinkristin uygulanmıştır. Tedavi için tropisetron, granisetron ve mono-klorofenil biguanit farklı gruplara uygulanmış ve kontrol grubu olarak salsin verilmiştir. Duyusal ve motor nöropatiyi değerlendirmek için sıcak plaka testi, açık alan testleri (toplam mesafe, ortalama hız ve hareketin toplam süresinin yüzdesi) ve motor sinir iletim hızı testi uygulanmıştır (78). Ayrıca tümör TNF- α ve IL-2'nin plazma seviyeleri ve TNF- α siyatik sinir seviyesi histolojik muayenede değerlendirilmiştir. Vinkristin enjeksiyonundan 1 saat önce verilen tropisetron (3 mg/kg) hayvanların genel durumunu iyileştirmiş ve ölüm hızını tamamen düşürmüştür. Davranışsal, elektrofizyolojik skorları ve patolojik, morfometrik değişiklikleri önemli ölçüde azaltmıştır. Aynı doza sahip başka bir seçici 5-HT3 reseptör antagonisti olan granisetron, kontrol grubuna kıyasla değerlendirilen parametreler üzerinde herhangi bir etki yapmamıştır. Ayrıca mono-klorofenil biguanitin de belirtilen parametreler üzerinde anlamlı bir etkisi olmamıştır. Kemoterapide iyi tolere edilen bir antiemetik olan tropisetronun, vinkristin ile tedavi edilen hastalarda nöropati önlemede spesifik güvenli, nöroprotektif bir ajan olabileceği düşünülmektedir (78).

4,10-Dimetil-1,4,7,10 Tetraazasiklododekan-1,7-Diasetik Asit-Mn⁺² (MnL4):

MnL4, hücrelere kolayca girebilen küçük, lipofilik ve serinin sitoplazmik bölgelerinde süperoksit (O₂[•]) radikalinin parçalanmasını sağlayan bir moleküldür. Bir Mn⁺² iyonu içerir ve bu biyolojik ortamda reaktif oksijen türlerinin etkilerini azaltabilen güçlü bir süperoksit dismutaz (SOD)- mimetik aktivite gösterir. MnL4 yüksek termodinamik bir kararlılığa sahiptir,

böylece metali biyolojik sıvılar içerisinde serbest bırakma ihtimali azalmış olur. MnL4, duyarlılaştırılmış kobaylardaki hava yoluyla bulaşan alerjene maruz bırakılmanın yol açtığı akciğer iltihabı, oksidatif yaralanma ve nefes darlığını iyileştirmektedir. 15 mg/kg dozunda akut olarak uygulanan ya da ozmotik pompa ile uygulanan molekül, osteoartrit ve romatoid artrit farklı modellerinde nöropatik ve iltihap ağrısını büyük oranda azaltmıştır. Ayrıca, SOD- mimetik bileşiklerin etkinliği, iltihaplı ve nöropatik ağrının hayvan modellerinde de tanımlanmıştır. MnL4, 10 µM konsantrasyonda SH-SY5Y (insan nöroblastoma hücresi), HT-29 (insan kolon kanser hücresi) ve primer korteks sıçan astrositlerinde 100 µM oksaliplatin maruziyeti ile artmış O₂ ve kaspaz 3/7 aktivitesini önemli ölçüde azaltmıştır. MnL4, oksaliplatin tarafından indüklenen lipid peroksidasyonunu azaltmış ve oksaliplatin ile önceden kuluçkaya bırakılmış astrositlerdeki ATP ve asetilkolin uyarılmış hücre içi kalsiyum sinyalini normalize etmiştir. MnL4 oksaliplatin ile tedavi edilen hayvanlarda mekanik zehirli ve mekanik termal zararsız uyaranlara verilen cevabı azaltmıştır. MnL4 oksaliplatin'in anti- kanser aktivitesini etkilemeden fayda göstermesi nedeniyle oksaliplatin kaynaklı nöropatiyi önlemek ve azaltmak için adjuvan olarak önerilmiştir (26).

Propentofilin

Ağrılı periferik nöropatinin gelişimi sayısız kanser kemoterapötik ajanının doz sınırlayıcı bir yan etkisidir. Daha önce merkezi glial aktivasyonun hem akut periferik enflamatuvar hem de kronik periferik sinir hasarı modellerini takiben ağrı cevabı oluşumuyla yakından ilgili olduğunu gösterilmiştir. Aktive edilmiş glial hücreler, nörotransmitter geri alımının azaltılması yoluyla ağrı davranışlarının gelişmesine ve korunmasına potansiyel olarak katkıda bulunur. Bu merkezi değişiklikler nöronal atış eşliğini düşürebilir ve ektopik deşarjları arttırarak ağrı duyarlılığını arttırır. Sweitzer ve ark. (2006) yaptığı bir çalışmada, propentofilin vinkristine bağlı mekanik alodini azaltıp azaltamayacağını incelenmiştir. Erkek holtzman sıçanlarında damar içi vinristin ile mekanik alodini ürettirilmiş ve propentofilin, vinkristin uygulamasının başlatılmasından 1 gün önce günlük olarak intraperitoneal yolla enjekte edilmiştir. Sonuç olarak 10 mg/kg/gün i.p. propentofilin, vinkristin uygulaması ile indüklenen mekanik alodiniyi, spinal mikroglial ve astrositik aktivasyonu azalttığı bulunmuş; propentofilin nöropatide kullanılacak yeni bir tedavi yaklaşımı olabileceği vurgulanmıştır (79).

SONUÇ

Kemoterapiyle indüklenen periferik nöropati nörotoksik kemoterapötik ajanların uygulanmasından kaynaklanan, yaygın görülen, doz kısıtlayıcı bir yan etkidir. Derecesi hastadan hastaya değişmekle birlikte yaşam kalitesini düşürmektedir. KİPN sıklıkla hastaların %30-40'ında görülür. KİPN semptomları, periferik ekstremitelerde parestezi ve disestezi, uyuş-

ma, ataksi, karıncalanma, yanma, dokunma hissinde azalma, derin tendon refleksinde azalma ve bazen ağrı olabilir. İlaça bağlı görülen bu toksik etkinin mekanizması için birden fazla farklı hipotezler öne sürülmüştür. Bunların başlıcaları nöronda akson hasarı, oksidatif stres, mitokondriyal hasar ve nöroenflamasyondur. Bu etkinin kullanılan ilacın dozuna, infüzyon süresine ve türüne göre değiştiği anlaşılmıştır. Ayrıca hastanın genel klinik durumu ve yukarıda bahsi geçen risk faktörlerinin bulunması görülme sıklığını değiştirir. Nöropati önlenmesi ve tedavisi için bugüne kadar birçok bileşik denenmiş olmasına rağmen halen kesin bir çözüm bulunamamıştır. Nöropati önlenmesi için Ca²⁺/Mg²⁺ infüzyonu, glutamin, glutatyon, eritropoetin, E vitamini gibi vücutta doğal olarak bulunan bileşikler denenmiş fakat kesin bir düzelmeye görülememiştir. Nöropatinin tedavisinde çoğunlukla semptomatik tedavi yolu izlenmiş ve bu amaçla topikal bazı ilaçlar, gabapentin, pregabalin, venlafaksin, valproik asit gibi birçok farmakolojik etkili bileşik denenmiştir. Semptomatik tedavinin yanısıra hastaların yaşam kalitesini arttırmaya yönelik akupunktur, egzersizler ve elektrik ile uyarılma gibi bazı farmakolojik olmayan yöntemler önerilmektedir. Tüm bunlara rağmen günümüzde radikal bir tedavi halen sunulmamıştır. Sonuç olarak bu veriler ışığında daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğu ve henüz onaylanmamış birçok kimyasal maddenin ileride nöropati tedavisinde ve önlenmesinde kullanılabileceği düşünülmektedir. Anti- kanser ilaçlarla tedavide başarı oranının arttırılması ve hastaların yaşam kalitelerinde iyileşme sağlanması açısından bu konu üzerinde daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Addington, J., & Freimer, M. (2016). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an update on the current understanding. *F1000 Research*, 5, 1466.
- Alessandri-Haber, N., Dina, O. A., Joseph, E. K., Reichling, D. B., & Levine, J. D. (2008). Interaction of transient receptor potential vanilloid 4, integrin, and SRC tyrosine kinase in mechanical hyperalgesia. *Journal of Neuroscience*, 28(5), 1046-1057.
- Argyriou, A. A., Bruna, J., Marmiroli, P., & Cavaletti, G. (2012). Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): An update. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 82(1), 51-77.
- Argyriou, A. A., Chroni, E., Koutras, A., Iconomou, G., Papapetropoulos, S., Polychronopoulos, P., & Kalofonos, H. P. (2006). Preventing paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a phase II trial of vitamin E supplementation. *Journal of pain and symptom management*, 32(3), 237-244.
- Argyriou, A., Chroni, E., Koutras, A., Ellul, J., Papapetropoulos, S., Katsoulas, G., . . . Kalofonos, H. (2005). Vitamin E for prophylaxis against chemotherapy-induced neuropathy: A randomized controlled trial. *Neurology*, 64(1), 26-31.

- Argyriou, A., Chroni, E., Polychronopoulos, P., Iconomou, G., Koutras, A., Makatsoris, T., . . . Kalofonos, H. (2006). Efficacy of oxcarbazepine for prophylaxis against cumulative oxaliplatin-induced neuropathy. *Neurology*, 67(12), 2253-2255.
- Attal, N., Cruccu, G., Baron, R. a., Haanpää, M., Hansson, P., Jensen, T. S., & Nurmikko, T. (2010). EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *European journal of neurology*, 17(9), 1113.
- Baron, R. (2006). Mechanisms of Disease: neuropathic pain—a clinical perspective. *Nature Clinical Practice Neurology*, 2(2), 95-106.
- Barzegar-Fallah, A., Alimoradi, H., Mehrzadi, S., Barzegar-Fallah, N., Zendedel, A., Abbasi, A., & Dehpour, A. R. (2014). The neuroprotective effect of tropisetron on vincristine-induced neurotoxicity. *NeuroToxicology*, 41, 1-8.
- Baykara, O. (2016). Current Modalities in Treatment of Cancer. *Balıkesir Health Sciences Journal*, 5(3), 154-165.
- Beijers, A. J. M., Jongen, J. L. M., & Vreugdenhil, G. (2012). Chemotherapy-induced neurotoxicity: The value of neuroprotective strategies. *Netherlands Journal of Medicine*, 70(1), 18-25.
- Bhandari, B., Mehta, B., Mavai, M., & Raj Singh, Y. (2016). Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy; Mechanism and Treatment. *International Physiology*, 4(2), 73-76.
- Brami, C., Bao, T., & Deng, G. (2016). Natural products and complementary therapies for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 98, 325-334.
- Brederson, J. D., Joshi, S. K., Browman, K. E., Mikusa, J., Zhong, C., Gauvin, D., . . . Giranda, V. L. (2012). PARP inhibitors attenuate chemotherapy-induced painful neuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 17(3), 324-330.
- Carozzi, V. A., Canta, A., & Chiorazzi, A. (2015). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: What do we know about mechanisms? *Neuroscience Letters*, 596, 90-107.
- Carozzi, V. A., Canta, A., Oggioni, N., Sala, B., Chiorazzi, A., Merregalli, C., . . . Cavaletti, G. (2010). Neurophysiological and neuropathological characterization of new murine models of chemotherapy-induced chronic peripheral neuropathies. *Experimental Neurology*, 226(2), 301-309.
- Cavaletti, G., Alberti, P., & Marmiroli, P. (2011). Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity in the era of pharmacogenomics. *The Lancet Oncology*, 12(12), 1151-1161.
- Cheng, X. L., Liu, H. Q., Wang, Q., Huo, J. G., Wang, X. N., & Cao, P. (2015). *Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity and complementary and alternative medicines: Progress and perspective. Frontiers in Pharmacology*, 6(OCT), 1-9.
- Chorawala, M. R., Oza, P. M., & Shah, G. B. (2012). Review Article Mechanisms of Anticancer Drugs Resistance : An Overview. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, 4(1), 1-9.
- Colombo, N., Bini, S., Miceli, D., Bogliun, G., Marzorati, L., Cavaletti, G., . . . Frattola, L. (1995). Weekly cisplatin±glutathione in relapsed ovarian carcinoma. *International Journal of Gynecological Cancer*, 5(2), 81-86.
- Çetin, A. (2013). *Kanser Tedavisinde Yeni Yaklaşımlar, Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi-Eczacılık Fakültesi, Kayseri.*
- Çevik, Ö., Aydın, U., ve Gürsoy, R. N. (2012). *Kanser Tedavisinde Lenfatik Hedeflendirme. Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 32(1), 67-90.
- Davis, I. D., Kiers, L., MacGregor, L., Quinn, M., Arezzo, J., Green, M., . . . Bartley, P. (2005). A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase II trial of recombinant human leukemia inhibitory factor (rhuLIF, emflermin, AM424) to prevent chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Clinical Cancer Research*, 11(5), 1890-1898.
- Di Cesare Mannelli, L., Zanardelli, M., Landini, I., Pacini, A., Ghelardini, C., Mini, E., . . . Failli, P. (2016). Effect of the SOD mimetic MnL4 on in vitro and in vivo oxaliplatin toxicity: Possible aid in chemotherapy induced neuropathy. *Free Radical Biology and Medicine*, 93, 67-76.
- Dilek İ (2010). *Kemoterapide toksisite değerlendirilmesi, Türk Hematoloji Derneği.* 63-70.
- Durand, J., Deplanque, G., Montheil, V., Gornet, J., Scotte, F., Mir, O., . . . Mitry, E. (2011). Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: results of EFOX, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Annals of Oncology*, 23(1), 200-205.
- Egashira, N., Hirakawa, S., Kawashiri, T., Yano, T., Ikesue, H., & Oishi, R. (2010). Mexiletine reverses oxaliplatin-induced neuropathic pain in rats. *Journal of pharmacological sciences*, 112(4), 473-476.
- Engür, S. ve Dimen, M. (2015). *Kanser Tedavisinde Proteozom İnhibitörlerinin Önemi, Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 9. 31 (4), 182-187.
- Ewertz, M., Qvortrup, C., & Eckhoff, L. (2015). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients treated with taxanes and platinum derivatives. *Acta Oncologica*, 54(5), 587-591.
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., . . . Bray, F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, 136(5), E359-E386.

- Gamelin, L., Boisdron-Celle, M., Delva, R., Guérin-Meyer, V., Ifrah, N., Morel, A., & Gamelin, E. (2004). Prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity by calcium and magnesium infusions. *Clinical Cancer Research*, 10(12), 4055-4061.
- Gamelin, L., Boisdron-Celle, M., Morel, A., Poirier, A. L., Berger, V., Gamelin, E., . . . de Gramont, A. (2008). Oxaliplatin-related neurotoxicity: interest of calcium-magnesium infusion and no impact on its efficacy. *Journal of Clinical Oncology*, 26(7), 1188-1189.
- Gökçe T. (2015). Pankreas kanser tedavisinde kullanılan kemoterai ajanlarının hücre canlılığı ve cox aktivitesi üzerine in vitro etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Balıkesir.
- Grolleau, F., Gamelin, L., Boisdron-Celle, M., Lapied, B., Pelhate, M., & Gamelin, E. (2001). A possible explanation for a neurotoxic effect of the anticancer agent oxaliplatin on neuronal voltage-gated sodium channels. *Journal of Neurophysiology*, 85(5), 2293-2297.
- Hammack, J. E., Michalak, J. C., Loprinzi, C. L., Sloan, J. A., Novotny, P. J., Soori, G. S., . . . Johnson, J. A. (2002). Phase III evaluation of nortriptyline for alleviation of symptoms of cis-platinum-induced peripheral neuropathy. *Pain*, 98(1), 195-203.
- Hershman, D. L., Lacchetti, C., Dworkin, R. H., Lavoie Smith, E. M., Bleeker, J., Cavaletti, G., . . . Loprinzi, C. L. (2014). Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 32(18), 1941-1967.
- Hochster, H. S., Grothey, A., & Childs, B. H. (2007). Use of calcium and magnesium salts to reduce oxaliplatin-related neurotoxicity. *Journal of Clinical Oncology*, 25(25), 4028-4029.
- Jordan, M. A., & Wilson, L. (2004). Microtubules as a target for anticancer drugs. *Nature Reviews Cancer*, 4(4), 253-265.
- Kaley, T. J., & Deangelis, L. M. (2009). Therapy of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *British Journal of Haematology*, 145(1), 3-14.
- Kamei, J., Nozaki, C., & Saitoh, A. (2006). Effect of mexiletine on vincristine-induced painful neuropathy in mice. *European journal of pharmacology*, 536(1), 123-127.
- Kaplan, G. S., Torcun, C. C., Grune, T., Ozer, N. K., and Karademir, B. (2017). Proteasome Inhibitors in Cancer therapy: Treatment Regimen and Peripheral Neuropathy as a Side Effect. *Free Radical Biology and Medicine*. 103, 1-13.
- Kariyil, B. J. (2011). Antineoplastic drugs: Treatment principles and toxicity. *Veterinary World*, 4(8), 380-382.
- Kautio, A.-L., HAANPÄÄ, M., Leminen, A., Kalso, E., Kautiainen, H., & Saarto, T. (2009). Amitriptyline in the prevention of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. *Anticancer Research*, 29(7), 2601-2606.
- Kautio, A.-L., Haanpää, M., Saarto, T., & Kalso, E. (2008). Amitriptyline in the treatment of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. *Journal of pain and symptom management*, 35(1), 31-39.
- Kottschade, L. A., Sloan, J. A., Mazurczak, M. A., Johnson, D. B., Murphy, B. P., Rowland, K. M., . . . Loprinzi, C. L. (2011). The use of vitamin E for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: results of a randomized phase III clinical trial. *Supportive Care in Cancer*, 19(11), 1769-1777.
- Ledeboer, A., Jekich, B. M., Sloane, E. M., Mahoney, J. H., Langer, S. J., Milligan, E. D., . . . Leinwand, L. A. (2007). Intrathecal interleukin-10 gene therapy attenuates paclitaxel-induced mechanical allodynia and proinflammatory cytokine expression in dorsal root ganglia in rats. *Brain, behavior, and immunity*, 21(5), 686-698.
- Lin, P.-C., Lee, M.-Y., Wang, W.-S., Yen, C.-C., Chao, T.-C., Hsiao, L.-T., . . . Chiou, T.-J. (2006). N-acetylcysteine has neuroprotective effects against oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy in colon cancer patients: preliminary data. *Supportive Care in Cancer*, 14(5), 484-487.
- Lowitz, B., Casciato, D. A., Divgi, C. R., Larson, S. M., Parker, R. G., Rice, D. H., and Farias-Eisner, R. P. (2000). Principles of medical oncology and cancer biology. Casciato DA, Lowitz B. Manual of Clinical Oncology. Philadelphia; Lippincott, 3-28.
- Melli, G., Taiana, M., Camozzi, F., Triolo, D., Podini, P., Quattrini, A., . . . Lauria, G. (2008). Alpha-lipoic acid prevents mitochondrial damage and neurotoxicity in experimental chemotherapy neuropathy. *Experimental Neurology*, 214(2), 276-284.
- Milla, P., Airolidi, M., Weber, G., Drescher, A., Jaehde, U., & Cattel, L. (2009). Administration of reduced glutathione in FOLFOX4 adjuvant treatment for colorectal cancer: effect on oxaliplatin pharmacokinetics, Pt-DNA adduct formation, and neurotoxicity. *Anti-cancer drugs*, 20(5), 396-402.
- Miltenburg, N. C., & Boogerd, W. (2014). Chemotherapy-induced neuropathy: A comprehensive survey. *Cancer Treatment Reviews*, 40(7), 872-882.
- Moore, D. H., Donnelly, J., McGuire, W. P., Almadrones, L., Cella, D. F., Herzog, T. J., & Waggoner, S. E. (2003). Limited Access Trial Using Amifostine for Protection Against Cisplatin- and Three-Hour Paclitaxel-Induced Neurotoxicity: A Phase II Study of the Gynecologic Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*, 21(22), 4207-4213.

- Öge, E. (2010). Periferik Sinirlerin Yaygın ve Çok Odaklı Hastalıklarında Tanı. *Klinik Gelişim*, 23, 1, 91-98.
- Ölgen, S., Bıçak, I. ve Nebioğlu D. (2002). Angiogenesis ve kanser tedavisinde yeni yaklaşımlar angiogenesis and new aspects of cancer chemotherapy. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*. 31(3), 193-214.
- Pace, A., Giannarelli, D., Galiè, E., Savarese, A., Carpano, S., Della Giulia, M., . . . Scaiola, V. (2010). Vitamin E neuroprotection for cisplatin neuropathy A randomized, placebo-controlled trial. *Neurology*, 74(9), 762-766.
- Pace, A., Savarese, A., Picardo, M., Maresca, V., Pacetti, U., Del Monte, G., . . . Cognetti, F. (2003). Neuroprotective effect of vitamin E supplementation in patients treated with cisplatin chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 21(5), 927-931.
- Pachman, D. R., Barton, D. L., Watson, J. C., & Loprinzi, C. L. (2011). Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Prevention and Treatment. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 90(3), 377-387.
- Postma, T., Benard, B., Huijgens, P., Ossenkoppele, G., & Heimans, J. (1993). Long term effects of vincristine on the peripheral nervous system. *Journal of neuro-oncology*, 15(1), 23-27.
- Quartu, M., Carozzi, V. A., Dorsey, S., Serra, M. P., Poddighe, L., Picci, C., . . . Meregalli, C. (2014). Bortezomib treatment produces nocifensive behavior and changes in the expression of TRPV1, CGRP, and substance P in the rat DRG, spinal cord, and sciatic nerve. *BioMed research international*, 2014.
- Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G (2015). Rang and Dale's Pharmacology, Elsevier, 8th Edition, Chapter 56, London, 676-691.
- Rao RD, Flynn PJ, Sloan JA, Wong GY, Novotny P, Johnson DB, Gross HM, Renna SI, Nashawaty M ve Loprinzi CL (2008). Efficacy of Lamotrigine in the Management Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Cancer*, 112(12), 2802-2808.
- Rao, R. D., Michalak, J. C., Sloan, J. A., Loprinzi, C. L., Soori, G. S., Nikcevic, D. A., . . . Wong, G. Y. (2007). Efficacy of gabapentin in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Cancer*, 110(9), 2110-2118.
- Rodriguez-Menendez, V., Tremolizzo, L., & Cavaletti, G. (2008). Targeting cancer and neuropathy with histone deacetylase inhibitors: two birds with one stone? *Current cancer drug targets*, 8(4), 266-274.
- Saif, M. W., Syrigos, K., Kaley, K., & Isufi, I. (2010). Role of pregabalin in treatment of oxaliplatin-induced sensory neuropathy. *Anticancer research*, 30(7), 2927-2933.
- Shambaugh, E., M., CTR, M., A., 1993. Self-Instructional Manuel for Tumor Registrars, Book 8 - Antineoplastic Drugs, *National Institutes of Health, Third Edition U.S.*, 5-11
- Shambaugh, E., Nayfield, S., Swenson, T., & Kruse, M. (1993). SEER Self Instructional Manuals for Tumor Registrars Book 8 - Antineoplastic Drugs, 1-190.
- Sharma, R., Steward, W., Daines, C., Knight, R., O'Byrne, K. J., & Dalglish, A. (2006). Toxicity profile of the immunomodulatory thalidomide analogue, lenalidomide: phase I clinical trial of three dosing schedules in patients with solid malignancies. *European Journal of Cancer*, 42(14), 2318-2325.
- 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.
- Smyth, J., Bowman, A., Perren, T., Wilkinson, P., Prescott, R., Quinn, K., & Tedeschi, M. (1997). Glutathione reduces the toxicity and improves quality of life of women diagnosed with ovarian cancer treated with cisplatin: results of a double-blind, randomised trial. *Annals of oncology*, 8(6), 569-573.
- Stubblefield MD, Burstein HJ, Burton AW, Custodio CM, Deng GE, Ho M, Junck L, Morris G S, Paice JA, Tummala S, Von Roenn JH (2009). NCCN task force report: management of neuropathy in cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 7(5), 1-28.
- Stubblefield, M., Vahdat, L., Balmaceda, C., Troxel, A., Hesdorffer, C., & Gooch, C. (2005). Glutamine as a neuroprotective agent in high-dose paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a clinical and electrophysiologic study. *Clinical Oncology*, 17(4), 271-276.
- Sweitzer, S. M., Pahl, J. L., & DeLeo, J. A. (2006). Pro-pentofylline attenuates vincristine-induced peripheral neuropathy in the rat. *Neuroscience Letters*, 400(3), 258-261.
- Ta, L. E., Bieber, A. J., Carlton, S. M., Loprinzi, C. L., Low, P. A., & Windebank, A. J. (2010). Transient Receptor Potential Vanilloid 1 is essential for cisplatin-induced heat hyperalgesia in mice. *Molecular pain*, 6(1), 15.
- Uludağ B (2007). Nöropatik Ağrı Nedenleri. *Klinik Gelişim*, 68(1), 18-20.
- Wang, W.-S., Lin, J.-K., Lin, T.-C., Chen, W.-S., Jiang, J.-K., Wang, H.-S., . . . Chen, P.-M. (2007). Oral glutamine is effective for preventing oxaliplatin-induced neuropathy in colorectal cancer patients. *The Oncologist*, 12(3), 312-319.
- Wilkes, G. (2007). Peripheral Neuropathy Related to Chemotherapy. *Seminars in Oncology Nursing*, 23(3), 162-173.

- Wilson, R. H., Lehky, T., Thomas, R. R., Quinn, M. G., Floeter, M. K., & Grem, J. L. (2002). Acute oxaliplatin-induced peripheral nerve hyperexcitability. *Journal of Clinical Oncology*, 20(7), 1767-1774.
- Windebank, A. J., Smith, A. G., & Russell, J. W. (1994). The effect of nerve growth factor, ciliary neurotrophic factor, and ACTH analogs on cisplatin neurotoxicity in vitro. *Neurology*, 44(3 Part 1), 488-488.
- Yokuş, B., Ülker ÇAKIR, D., Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya ABD, D., Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ABD, O., & Özet, Ç. (2012). Kanser Biyokimyası. Kanser Biyokimyası. *Dicle Üniv Vet Fak Derg*, 1(2), 7-18.

