

Diyabetik Nöropatik Ağrı Yönetiminde Tamamlayıcı Sağlık Uygulamaları

Öğ. Gör. Nesibe ŞİMŞEKOĞLU¹, Prof. Dr. Merdiye ŞENDİR²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, İSTANBUL

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Hemşirelik Fakültesi, İSTANBUL

Derleme

Özet

Bakım ve yönetimdeki son gelişmelere rağmen, modern toplumların beslenme alışkanlıklarındaki değişim ve sedanter yaşam tarzı gibi nedenlerle diyabet, önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Diyabet ve komplikasyonlarının yönetiminde farmakolojik uygulamaların yanı sıra farmakolojik olmayan tamamlayıcı sağlık uygulamaları da yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu uygulamaların etkinliğinin literatüre kazandırılması, belirtilerin kontrolüne ve toplumun sağlık gönencinin artırılmasına katkı sağlayacaktır. Bu derleme makalesinde diyabetin yaygın komplikasyonu olan nöropatik ağrı yönetiminde kullanılan tamamlayıcı uygulamalar literatür eşliğinde sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Diyabet; Nöropati; Ağrı; Tamamlayıcı terapiler

Summary

Complementary Health Practices in Diabetic Neuropathic Pain Management

Despite recent advances in care and management, diabetes remains an important public health problem due to changes in modern society's dietary habits and sedentary lifestyle. In addition to pharmacological practices in the management of diabetes and its complications, non-pharmacological complementary health practices are also widely used. Bringing the effectiveness of these practices to the literature will contribute to the control of symptoms and to increase health welfare of the society. In this review article, complementary practices used in neuropathic pain management, a common complication of diabetes, are presented in the literature.

Keywords: Diabetes mellitus; Neuropathic pain; Complementary therapies

Giriş

Hastalığın doğası, şiddeti, komplikasyonları ve tedavi maliyeti açısından diyabet, dünyadaki en yaygın, ciddi ve küresel ölçekte bir sorun olarak kabul edilmektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu verilerine göre (IDF) göre; dünyadaki diyabetli hasta sayısı 2019 yılı itibarı ile 463 milyon iken, bu sayının 2030 yılında 578 milyona, 2045 yılında ise 700 milyona ulaşacağı öngörülmektedir. Bu hızlı artış ve mevcut tedavilerin yan etkileri, diyabetin tedavisinde ve nöropatik ağrı gibi yaygın komplikasyonlarının yönetilmesinde, tamamlayıcı ve alternatif tedavi (TAT) yöntemleri gibi yeni yaklaşımların kullanılmasına neden olmaktadır. Bu derlemeye de konu olan, diyabetli bireyler arasında tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemlerini kullanım alışkanlıklarının anlaşılması, sağlık profesyonellerinin daha bilinçli klinik bakım sağlamasına yardımcı olmakla kalmayacak, aynı zamanda tamamlayıcı ve alternatif tedavi araştırmalarının geliştirilmesi konusunda araştırmacılara ve politika yapıcılara rehber olacaktır (1,2,3,4,5).

Bu derlemenin amacı, diyabetik nöropatik ağrıya yönelik kullanılan TAT yöntemlerini kanıta dayalı tıp verileri ışığında incelemektir.

Diyabetik Nöropatik Ağrı

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP) nöropatik ağrıyı "Periferik veya merkezi sinir sistemindeki geçici bir bozukluğun neden olduğu ağrı" olarak tanımlamaktadır. Bu tanım da belirttiği gibi nöropatik ağrı, periferik nosioseptörlerin uyarımı olmaksızın santral veya çevresel sinir sisteminin yapısal lezyonları ve fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak gelişir. Akut ağrıdan en önemli farkı, patolojik bir süreç olması ve çok ağır fonksiyon, işgücü kaybına sebep olan kronik bir semptom olmasıdır (6,7,8,9).

Nöropatik ağrılı hastalar en sık; spontan yanma ve iğnelenme tarzındaki ağrıyı tarif ederler. Hastaların %69'unda ise hafif mekanik uyarılarla o bölgede hiperaljezi/allodini tespit edilebilmektedir. Vazomotor otonom bozukluğuna bağlı olarak, etkilenen ekstremitelerde renk ve ısı değişiklikleri saptanabilir. Hastaların birçoğu hastalığının belli bir döneminde, etkilenen ekstremitenin ödemlendiğini, hareket kısıtlılığı olduğunu belirtmektedir. Ekstremitelerde zayıflık ve kuvvet kaybı da görülebilmektedir (10).

Nöropatik ağrı genel olarak geceleri artış göstermekte, ayaklarda ellerden daha sık görülmektedir. İlerleyen nöropati vakalarında ağrı azalmakta, sonunda kaybolmakta ve duyu bozukluk görülmektedir. Fiziksel fonksiyonlardaki sınırlılıklara ek olarak ağrı nedeniyle hasta bireyler; uyku sorunları, günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirmede kısıtlılık, sosyal aktivitelere dahil olamama, iş yaşamında verimliliğin azalması, yaşam kalitesini olumsuz etkilenmesi, kişilerarası ilişkilerde sınırlılık gibi sorunlar deneyimlemektedirler. Ağrının kontrol altına alınması; bireyin rahatlaması, yaşam kalitesinin artırılması, komplikasyonların azaltılması ve hastanede yatış süresinin kısaltılması açısından önemlidir. Bu nedenle toplum sağlığı açısından nöropatik ağrı ve tedavisinin önemi giderek artmaktadır (11,12,13,14,15).

Tedavinin amacı; ağrı ve diğer semptomların azaltılması, yaşam kalitesinin iyileşmesi ve yaşam süresinin uzamasıdır. Bu amaçla; anti-konvülzanlar, antidepresanlar, lokal anestezipler, opioidler gibi çeşitli medikal tedavinin yanı sıra TENS ve spinal kord stimülasyonu gibi çeşitli girişimsel yöntemler de kullanılmaktadır. Bu tedavilerin kabızlık, duyu durum bozukluğu ve sedasyon gibi birçok olumsuz etkiye yol açması ve nöropatik ağrının şiddetinde sadece kısmi bir rahatlama sağlanması; mevcut tedavi yöntemlerini destekleyen ek yöntemlerin geliştirilmesinin önemini arttırmıştır (16,17,18). Bu amaçla kanıta dayalı tamamlayıcı uygulamalar diyabet ve komplikasyonlarının tedavisinde önem kazanmaktadır. Bu uygulamaların temel amacı; ağrıyı azaltmak, fiziksel aktiviteyi, yaşam kalitesini ve benlik saygısını arttırmaktır (19,20,21,22).

TAT yöntemleri, Ulusal Tamamlayıcı ve Bütünleştirici Sağlık Merkezi (NCCIH) tarafından dört ana başlıkta sınıflandırılmıştır;

Enerji Tıbbi: Biyoenerji, akupunktur, reiki, terapötik dokunma,

Zihin-Beden Tıbbi: Meditasyon, yoga, müzik terapi

Manipulatif ve Beden Temelli Uygulamalar: Kayropraktik, masaj, refleksoloji

Biyolojik Temelli Uygulamalar: Bitkisel tedaviler (23,24).

Diyabetik Nöropatik Ağrıya Yönelik

Kullanılan Tamamlayıcı Yaklaşımlar

Diyabetik nöropatik ağrıya yönelik, Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği'nde yer alan 15 TAT yöntemi, NCCIH merkezinin sınıflandırması ışığında incelenmiş ve kanıta dayalı veriler aşağıda özetlenmiştir (25).

ENERJİ TIBBİ

Akupunktur

Akupunkturun kaynağı 3000 yıl öncesine dayanır ve Çin, Japonya, Taiwan ve Kore'de genellikle ilk tedavi yöntemi olarak kullanılır. 1970'lerin sonuna doğru batı dünyasında ve ABD'de popülerlik kazanmaya başlamıştır. İğne, lazer ışınları, elektrik stimülasyonu, termik stimülasyon, ses, elektrik veya manyetik titreşimler gibi uyarı yöntemleri ile vücuttaki özel noktaların uyarılması suretiyle yapılan uygulamayı ifade eder. Elektroakupunktur ise, iğnelerin manuel olarak uyarılması yerine elektrostimülasyon ile uyarılması yöntemidir ve 1960'tan sonra uygulanmaya başlamıştır. Kas-iskelet sistemi ağrıları, migren ağrıları, diş ağrıları ve nöropatik ağrı durumlarında tıbbi tedaviyi destekleyici yöntem olarak kullanılır. Amerikan Medikal Akupunktur Akademisi ve Dünya Sağlık Örgütü, akupunkturu ağrıda primer tedavi yöntemlerinden biri olarak kabul etmişlerdir. Akupunktur, DSÖ üye ülkelerinde olduğu gibi ülkemizde de en yaygın kullanılan TAT uygulamasıdır (20,24,25,26,27).

Nöropatik ağrı tedavisinde akupunkturla ilgili olarak kanıt düzeyi yüksek hem deneysel hem de klinik çalışmalar mevcuttur. Abuaisa ve ark.'nın kronik ağrılı periferik nöropatisi olan diyabetik hastalara uygulanan akupunkturun etkinliğini değerlendirdiği çalışmada, hasta bireylerin %77'sinin semptomlarında belirgin düzelme kaydedildiği, %21'inin semptomlarının ise tamamen düzeldiği sonucuna ulaşılmıştır (28). Diyabetik periferik nöropatide akupunkturun etkinliğini araştıran randomize kontrollü çalışmaların kalitesini değerlendiren Bo ve ark.'nın (2012), inceledikleri çalışmaların genel kalitesinin orta ile düşük düzey arasında olduğunu saptanmış, daha güçlü randomize kontrollü çalışmaların yapılmasını önerilmiştir (29). Dimitrova'nın (2015) meta-analiz çalışmasına dahil edilen araştırma sonuçları, akupunkturun diyabetik nöropati kontrolünde olumlu bir etkisinin olduğunu göstermektedir (30). Jeon ve ark.'nın (2015), ve Garrow (2018) ve ark.'nın çalışmaları da bu veriyi desteklemektedir (31,32). Bu sonuçlar akupunkturun ağrılı diyabetik nöropatinin uzun süreli yönetimi için güvenli ve etkili bir destekleyici tedavi olduğunu göstermektedir.

Homeopati

'Kişiyi özgü seçilmiş homeopatik ilaçlar ile sağlık durumunu iyi-

leştirmeyi hedef alan bütüncül bir uygulama yöntemidir.' Baş ağrıları, başışıklığın güçlendirilmesi, uykusuzluk, kas iskelet sistemi ağrıları, sindirim sistemi hastalıkları belirtilerinde tıbbi tedaviyi destekleyici yöntem olarak kullanılır. Homeopati terimi; Yunanca "Homoios" (Benzer) ve "Pathos" (Hastalık) kelimelerinin birleşmesinden meydana gelir; "Benzeri benzer ile tedavi etmek" ilkesine dayanır. Yani, "bir madde sağlıklı insanlara verildiğinde o insanlarda hangi hastalığa benzer belirtilere yol açıyorsa, o hastalığa gerçekten yakalanmış hasta kişiler bu etken madde ile tedavi edilebilir". Homeopatide tek bir ilaç kullanılması ve ilacın düşük dozda olması, normalde hastalığa neden olan bir ilacın veya bitkinin seyreltilerek bir hastalığın tedavisinde kullanılması, doğadaki bütün maddelerin kullanılması da (bitki, hayvan, mineral gibi) homeopatinin ilkelerindedir (25,33,34).

Kishore'nin (2017) *Cephalendra indica*'nın farklı homeopatik güçlerinin sıçanlarda diyabetik nöropatik ağrı tedavisinde etkisini araştırdığı deneysel çalışmasında, *Cephalendra indica*'nın oksidatif stres ve nöropatik ağrıya yönelik koruyucu etkisi olduğu sonucuna ulaşılmıştır (35). McLellan (2018), nöropatik ağrının tedavisi için *hypericum perforatum* özütü ve uçucu yağlar içeren homeopatik bileşim ile tedavide yeni bir yöntem geliştirmiştir (36). Nayak ve ark.'nın (2013) diyabetik distal simetrik polinöropatide homeopatinin etkinliğini değerlendirdiği araştırmasında; homeopatik ilaçların diyabetik polinöropati hastalarının semptomlarının tedavisinde etkili olabileceğini, ancak daha kapsamlı, güçlü kanıt içeren ve yaşam kalitesi değerlendiren çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu belirtmiştir (37). Pomposelli ve ark.'nın (2009) diyabetik polinöropatili hastalarda homeopatik ve konvansiyonel tedavileri gözlemsel olarak incelediği çalışmasında, homeopatik uygulamalar sonrasında belirtilerin anlamlı düzeyde azaldığı saptanmıştır (38). Gok Metin ve ark.'nın (2017) çalışmasında ise aromaterapi masajının, nöropatik ağrıyı yönetmek ve ağrılı nöropatili hastalarda yaşam kalitesini iyileştirmek için kullanılabilecek basit ve etkili bir farmakolojik olmayan yöntem olduğu belirtilmiştir (14).

ZİHİN-BEDEN TIBBI

Hipnoz

'Telkin yoluyla diğer bir kişinin; bilinç ve farkındalık, vücut, hisler, duygular, düşünceler, hafıza veya davranışlarında değişiklik elde etmek üzere tasarlanmış işlemdir.' Postoperatif ağrı, bulantı, kusma, anksiyetenin azaltılmasında tıbbi tedaviyi destekleyici yöntem olarak kullanılır. Bir terapi şekli olarak hipnoz uzun bir geçmişe sahiptir ve sağlık hizmetinin çeşitli disiplinlerinde özellikle akut ve kronik ağrının yönetilmesinde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir (25, 39, 40).

Literatürde, hipnozun diyabet ilişkili nöropatik ağrıdaki etkinliğini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır, ancak Dorfman ve ark.'nın (2013) çalışmasında, hipnozun HIV ilişkili nöropatik ağrıda sadece ağrı yönetiminde değil, aynı zamanda yaşam kalitesinin artmasında ve depresyon belirtilerinin azalmasında etkili olduğu ve bu faydalarının en az 7 hafta sürdüğü sonucuna ulaşılmıştır (41). Adachi ve

ark.'nın (2013) ve Montgomery ve ark.'nın (2013) meta analiz çalışmalarında; hipnozun kronik ağrının tedavisinde etkili bir yöntem olduğunu belirtilmiştir (42,43). Brown ve ark.'nın (2017), çalışmasında da hipnoz gibi zihin beden terapilerinin pediatrik ağrı yönetiminde etkili olduğu, ayrıca opioid ilaçlarının kullanımını azalttığı sonucuna ulaşılmıştır (39).

Müzik Terapi

'Konusunda ehliyetli bir profesyonel tarafından, müzik uygulamalarının, bireylerin fiziksel, psikolojik, sosyal ve zihinsel ihtiyaçlarını karşılamada klinik ve kanıt dayalı kullanıldığı uygulamadır.' Anksiyete bozukluğu sosyal fobiler, kişilik bozuklukları, akut ve kronik ağrıda tıbbi tedaviyi destekleyici yöntem olarak kullanılır. Müzik, beyindeki işitme merkezi olan temporal lob tarafından algılanır. Limbik sistem yoluyla fizyolojik tepkilere neden olur, endorfin salınımını arttırarak ağrının şiddetinde azalmaya neden olur (9,25).

Selçuklu ve Osmanlı dönemlerinde müzik, hastanelerde akıl hastalıklarının tedavisi için kullanılmıştır. Nureddin Hastanesi, Fatih Darüşşifası, Edirne Darüşşifası ve Gevher Nesibe Şifahanesi müziğin tedavi amaçlı kullanıldığı hastanelerdedir (44).

Korhan ve ark.'nın (2014), müzik terapinin diyabet ilişkili nöropatik ağrı üzerine etkisini incelediği çalışmada; 60 dakika boyunca hasta bireylere müzik terapi uygulanmış ve hasta bireylerin ortalama ağrı şiddetinde azalma olduğu sonucuna ulaşılmıştır (9). Ok. ve ark.'nın (2011) randomize kontrollü çalışmasına göre; müzik terapisinin jinekolojik kanser hastalarında periferik nöropatik ağrı ve anksiyeteyi azaltan faydalı bir girişim olduğu savunulmuştur (45). Li ve ark. (2011) randomize kontrollü çalışmasında, müzik terapisinin, radikal mastektomi sonrası meme kanseri hastalarında ağrıyı hafifletmek için olumlu etkisi olduğuna dair kanıtlar sunmaktadır (46). Gao ve ark.'nın (2016) çalışmasında, müzik terapinin sıçanlarda kanser ilişkili kemik ağrısını azalttığı sonucuna ulaşılmıştır (47). Keenan ve ark.'nın (2015) müziğin yetişkinlerde kanser ağrısına etkilerini incelediği derlemede ise, ağrı yönetiminde müzik terapisine ilişkin kanıtların sınırlı olduğu, daha güçlü kanıtlara ihtiyaç duyulduğu savunulmuştur (48).

MANİPULATİF VE BEDEN TEMELLİ UYGULAMALAR

Kayropraktik

'Kas iskelet sisteminin biyomekanik bozuklukları ve bunun sinir sistemi üzerinde oluşturduğu sorunların önlenmesi amacıyla, mekanik hareketliliğini yitirmiş eklemleri elle uygulanan tekniklerle düzeltme üzerine yoğunlaşır.' Akut ve kronik boyun ve bel ağrısı, kronik servikal bölge kaynaklı baş ağrısı, mesleki ve spor ile ilişkili kas-iskelet sistemi yaralanmalarında destekleyici yöntem olarak kullanılır. Kayropraktörler, diyabetin kas-iskelet sistemi üzerindeki etkileri ve komplikasyonlarını tanıyarak, mevcut belirtilerin yönetilmesinde yardımcı olabilirler (25,49).

Brunelli ve ark.'nın (2018) periferik nöropatili hasta bireylerin tamamlayıcı yöntemleri kullanım durumlarını incelediği çalışmasına

göre; katılımcıların %21'inin kayropraktik yöntemi kullandığı sonucuna ulaşılmıştır (50). Kumar ve ark.'nın (2007) ve Kumar ve ark.'nın (2008) çalışmasında kayropraktik uygulamanın nöropatik ağrı şiddetini, ağrı kesici ilaç kullanımını azalttığı; yaşam kalitesini, fonksiyonel kapasiteyi ve hasta memnuniyetini arttırdığı sonucuna ulaşılmıştır (51).

Kupa Uygulaması

'Kan dolaşımını arttırmak için bölgesel vakum oluşturmaya dayanan kuru kupa uygulaması ve belli vücut noktalarında bölgesel vakumla beraber yüzeysel cilt kesikleri oluşturarak kanın alındığı yaş kupa uygulamasıdır (Hacamat). Kas-iskelet sistemi mekanik ağrıları, migren, uyku bozuklukları, sindirim sistemi hastalıklarına ait belirtilerde destekleyici yöntem olarak kullanılır Kupa uygulamasının yaklaşık 5000 yıllık bir geçmişe sahiptir. Hz. Muhammed'in bizzat kendisine hacamat yaptırmış olması ve tavsiye etmesiyle birlikte söz konusu uygulamaya rağbet artmıştır. İbn-i Sina'nın eserlerinde ve Amasya Şifahanesi Baştabibi Şerafettin Sabuncuoğlu'nun tedavi yöntemlerinde kupa uygulamaları yer almaktadır. 18. ve 19. yüzyıllarda İngiliz halkı özellikle mevsim geçişlerinde kupa uygulaması yaptırmışlardır (25,52,53).

Shin ve ark.'nın (2015) diyabetik nöropatik ağrısı olan hastalara 8 hafta boyunca haftada iki kez seans kupa terapisi uyguladığı çalışmasında, kupa terapisinin ağrıyı gidermede etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (54). Wei ve ark.'nın (2004) çalışmasında kupa uygulamasının alt ekstremitelerin diyabetik nöropati semptomlarını ve bulgularını hafiflettiği ve kan viskozitesini azalttığı sonucuna ulaşılmıştır (55). Zi Zhang ve ark.'nın (2017) çalışmasında da kupa uygulamasının diyabetik nöropati tedavisinde etkili olduğu ve bozulmuş periferik sinirlerin motor ve duyu fonksiyonunun iyileşmesine katkı sağladığı belirtilmiştir (56).

Larva (Maggot) Uygulaması

'Lucilia sericata steril larvalarının kronik yaralarda biyodebridman amaçlı kullanılması suretiyle yapılan uygulamadır'. Diyabetik ayak ülseri, venöz staz ülserleri, postoperatif veya travma yaralarında destekleyici yöntem olarak kullanılır. İlk olarak 1931 yılında Baer tarafından kullanılan lavra uygulaması 1940'lı yıllara kadar özellikle Amerika'da yaygın olarak kullanılmıştır. Cerrahi debridmanın ve antibiyotiklerin yara tedavisinde kullanılmaya başlanmasıyla bu yöntem önemini kaybetmiştir. Ancak günümüzde mevcut yöntemlerin etkisiz kaldığı durumlarda özellikle diyabetik ayak ve basınç yaralanması durumlarında larva uygulaması, destek tedavi olarak tekrar kullanılmaya başlanmıştır (25,57).

Larva uygulamasının diyabet ilişkili nöropatik ağrıda etkinliğini araştıran herhangi bir araştırma sonucuna ulaşamamıştır ancak, Steenvorde ve ark.'nın (2005) çalışmasında, ayak ülserine larva uygulaması sonunda diyabetli olmayan bireylere göre diyabetli bireylerin ağrı düzeyinde belirgin bir azalma olduğu belirtilmiştir (58).

Proloterapi

'Proliferatif ve iritan solüsyonların eklem bağ dokusu içine enjekte edilmesidir'. Eklem bağ gevşekliklerine bağlı ağrı, şişlik, boyun, sırt ve bel ağrıları gibi durumlarda destekleyici yöntem olarak kullanılır. ABD'de Dr. George Stuart Hackett 1950'li yıllarda ilk kez proloterapinin tanımından bahsetmiştir. Proloterapinin ana mekanizması; uygulanan dokuda yara iyileşme mekanizmasını uyarmak suretiyle kişinin kendi inflamatuvar yanıtını harekete geçirerek yeni sağlıklı doku oluşumunu sağlamaktır (25,59)

Kuffler ve ark.'nın (2013) çalışmasında; trombosit açısından zengin plazma içerikli proloterapinin, nöropatik ağrı bölgelerine uygulanmasının bu ağrının azaltılmasında ve/veya ortadan kaldırılmasında etkili olduğu belirtilmiştir. Ancak, literatürde proloterapinin nöropatik ağrı üzerindeki etkinliğini araştıran yeterli düzeyde yayına rastlanmamıştır (60).

Refleksoloji

'El, ayak tabanı ve kulaklarda vücudun tüm bölümleriyle ilgili yönlendirici refleks alanlarının mevcudiyeti prensibine dayanır. Bu refleks alanlarına sadece basınç uygulanarak verilen uyarılar organlarda yanıtı neden olur'. Stres, irritabl barsak sendromu, sindirim sistemi hastalıklarına ait belirtilerin yönetiminde, kas-iskelet sistemi ağrıları gibi durumlarda destekleyici yöntem olarak kullanılır. Refleksoloji uygulamasının meydana getirdiği uyarılarla, vücut organ fonksiyonlarının homeostazisini geri kazanacak ve dolayısıyla diyabetik nöropati üzerinde terapötik bir etki oluşturacaktır (25,13).

Farklı alanlarda gerçekleştirilen çeşitli klinik ve deneysel araştırma sonuçları refleksolojinin nöropatik ağrı kontrolünde destekleyici bir yöntem olduğunu göstermektedir. Dalal ve ark.'nın (2013) çalışmasında, farmakolojik tedaviye ek olarak refleksoloji masajının, diyabetik nöropatik ağrının azaltılmasında ve yaşam kalitesinin yükseltilmesinde etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (13). Hamidi ve ark.'nın (2016) ve Ibrahim ve Rizk'ın (2018) çalışmasında refleksolojinin diyabetik nöropatik ağrı üzerinde olumlu yönde etkisinin olduğu sonucuna ulaşılmıştır (61,62). Silva ve ark.'nın (2018) araştırmasına göre ise refleksoloji masajı uygulanan tip 2 diyabetli bireylerin ayaklarında elastikyet/hassasiyet, nemlilik, terleme, cilt dokusu ve bütünlük açısından olumlu değişimler gözlemlendiği sonucuna ulaşılmıştır (15).

Sülük Uygulaması (Hirudoterapi)

'Steril sülük kullanılarak yapılan uygulamadır'. Dejeneratif eklem hastalıkları, alt ekstremitte variköz ven, lateral epikondilit gibi hastalıklarda ağrıyı azaltma amaçlı destekleyici yöntem olarak kullanılır. Bu uygulamada sülük ısırığı sırasında salınan aktif maddelerin anti-inflamatuvar ve analjezik etkilerinden faydalanılmaktadır. Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği'nde sülük uygulaması ile ilgili diyabet ve komplikasyonlarına yönelik bir endikasyon belirtilmemiştir. Literatürde de sülük uygulamasının diyabet hastalarında kullanımıyla ilgili bir araştırmaya ulaşılamamıştır (25,63).

Osteopati

'Kas-iskelet sisteminin güçlendirilmesine yardımcı olan, total vücut sağlığına odaklanan invaziv olmayan bir tamamlayıcı tıp uygulamasıdır.' Akut ve kronik ağrı, hareket ve fonksiyon bozukluklarında destekleyici olarak kullanılır. Osteopatinin, diyabet ilişkili noropatik ağrı üzerine etkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak, Johnson ve ark.'nın (2013) ve Galluzzi'nin (2005) çalışmalarında, osteopati uygulamasının, diyabetin kas-iskelet sistemi komplikasyonlarını yönetmede olumlu etkiye sahip olduğunu belirtilmiştir (25,64,65). Probs ve ark.'nın (2016) randomize kontrollü çalışmasında, osteopatinin gastrointestinal sistem cerrahilerinden sonra, özellikle ağrı kesici etkisinden dolayı, faydalı olabileceği belirtilmiştir (66).

Ozon

'Lokal veya sistemik olarak ozon-oksijen karışımının kullanıldığı uygulama yöntemidir.' Eklem ve tendon yaralanmaları, fibromyalji, diyabetik yaralar, nöropatik ağrı gibi durumlarda tıbbi tedaviyi destekleyici olarak kullanılır. Bakterilerin hücre duvarı ve membranlarını parçalamak suretiyle bakterileri elimine etmekte ve bakteriyel proliferasyonunu engellemektedir. Bu etkilerinden dolayı sıvı veya gaz formları; bakteri, virüs, protozoa ve mantarlara karşı güvenilir mikrobiyolojik ajanlar olarak kullanılmaktadır (25,56,18).

Luo ve ark.'nın (2017) deneysel çalışmasında ozon uygulamasının sıçanlarda; allodiniyi ve nöropatik ağrıyı hafiflettiği, ancak enflamatuvar ağrıyı azaltmadığı, ayrıca gabapentinin analjezik etkisini arttırdığı sonucuna ulaşılmıştır (67). Cai ve ark.'nın (2012) deneysel çalışmasında ozonun ratlarda; diyabetik nöropatik ağrı üzerine analjezik etkisi olduğu, Erken ve ark.'nın (2015)'in çalışmasında ise ozonun; sıçanlarda diyabetik nöropatiyi kısmen önlediği ifade edilmiştir (68, 69). Braidi ve ark.'nın (2017) çalışmasında, diyabetik komplikasyonların ve omurga ağrısının yönetimi için, ozon uygulamasının tıbbi tedaviye entegre edilmesi önerilmiştir (70).

BİYOLOJİK TEMELLİ UYGULAMALAR

Apiterapi

'Arı ve arı ürünlerinin bazı hastalıkların tedavisinde tamamlayıcı ve destekleyici olarak kullanılmasıdır.' Bal, polen, propolis ve arı sütü immün sistemi destekleyici olarak kullanılabilir. Arı zehiri; kas-iskelet sistemi ağrılarında ve kas kuvvet artışına yardımcı amaçlı, bal; kronik deri yaralarında iyileşmeyi desteklemek amaçlı topikal olarak uygulanabilir. En yaygın kullanılan formu seyreltilmiş arı zehirinin enjeksiyonu iken; merhem, canlı enjeksiyon, akupunktur veya doğrudan bölgesel arı sokması olarakta kullanılmaktadır. Arı zehiri; analjezik, anti-artrit ve anti-enflamatuvar gibi farmakolojik etkiler sergiler (25,63,71).

Literatürde özellikle arı zehirinin kullanımı üzerine yaygın çalışmalar mevcuttur. Baher ve ark.'nın (2017) randomize kontrollü deneysel çalışmasında, arı zehiri tedavisinin siyatik sinirin neden olduğu periferik nöropatinin tedavisinde olumlu etkisinin olduğu ifade edilmiştir

(72). Gendy ve ark.'nın (2017) çalışmasında, arı zehiri tedavisinin kronik bel ağrısını azaltmada ve yaşam kalitesini arttırmada etkili olduğu belirtilmiştir (73). Behrooz ve ark.'nın (2014) çalışmasında ise arı zehiri tedavisinin diyabetin komplikasyonlarını önlediği sonucuna ulaşılmıştır (71).

Fitoterapi

'Fitoterapi, geleneksel bitkisel tıbbi ürünler ve bitkisel ilaçlarla yapılan bir yöntemdir. Özellikle Çin'de bitkisel tedaviler çok yaygın kullanılmaktadır. Çin bitkisel ilaçları diyabetik nöropatik ağrı yönetimi için destekleyici bir yöntem olarak kullanılmaktadır (3,25,74,75).

Xu ve ark.'nın (2012) diyabetik periferik nöropati tedavisinde Çin bitkisel ilaçlarını incelediği meta-analiz çalışmasında; nöropati belirtilerini gidermek için en sık kullanılan bitkilerin sırasıyla; geven otu (*Astragalus Radix- huangqi*), melek otu (*Angelica Sinensis Radix - danggui*), kurutulmuş solucan (*Pheretima- dilong*), meyan kökü (*Chuanxiong Rhizoma*), pilosula kökü (*Codonopsis Radix*) ve karanfil otu (*Carthami Flos*) olduğu belirtilmiştir (75). Shu ve ark. (2010)'nın deneysel çalışmasında, on yedi farklı bitki özütünden oluşturulan *Shu-jing-huo-xue-tang* karışımının, kronik ağrı sendromlarının tedavisi için yüz yıllardır kullanıldığı, nöropatik sıçanlarda da ağrı ve allodini üzerinde olumlu etkiye sahip olduğu sonucuna ulaşılmıştır (76). Sharma ve ark.'nın (2007) çalışmasında, zerdeçalın (*curcumin*) diyabetik nöropatik ağrı şiddetini azalttığı belirtilmiştir (77). Raafat ve ark.'nın (2014) deneysel çalışmasında, ışgın otunun (*Rheum ribes L*) ratlarda diyabetik nöropati gelişmesini önlediği, hiperaljezi bulgularını azalttığı belirtilmiş ve profilaktik olarak kullanılması önerilmiştir (3). Ranjithkumar ve ark.'nın (2012) deneysel çalışmasında demir dikeninin (*tribulus terrestris*) diyabetik nöropatik ağrı modelinde nöropatik ağrıyı azalttığı belirtilmiştir. Taliyan ve ark.'nın (2012), mabet ağacından elde edilen *ginkgo biloba* bitki özütüyle yaptığı deneysel çalışma da Ranjithkumar ve ark.'nın (2012) elde ettiği sonucu desteklemektedir (78). Kaeidi ve ark.'nın (2011) deneysel çalışmasında zeytin yaprağı (*Olea europaea L.*) ekstraktının, Raafat ve ark.'nın (2017) deneysel çalışmasında halk arasında davul ağacı olarak bilinen *moringa* bitkisinin (*Moringa oleifera*), Gunasekaran ve ark.'nın (2017) deneysel çalışmasında ise Ejder kanı/Kino bitkisinin (*Pterocarpus arsupium*) diyabetik nöropatik ağrı şiddetinin azaltılmasında etkili olduğu belirtilmiştir (79, 80,81).

Mezoterapi

'Mesoderim kaynaklı organ patolojilerinin iyileşmesini amaçlayan bitkisel veya farmakolojik ilaçların bölgesel, küçük dozlarda, özel tekniklerle cilt içi enjeksiyon uygulamasıdır.' Eklem ağrıları, sertlik, hareket kısıtlılığı, migren gibi durumlarda destekleyici amaçlı kullanılır. İlk kez 1952 yılında Fransa'da Dr. Pistor tarafından uygulanmıştır. Mezoterapi günümüzde kozmetik dermatolojide yaygın olarak kullanılmaktadır (25,59).

Casasola ve ark.'nın (2016) çalışmasında, lokalize nöropatik ağrıda

topikal %5 lidokain'in etkili ve güvenli olduğu, düşük yan etkisi nedeniyle yaşlı bireylerde ve kronik hastalığı olan bireylerde kullanılabilirliği ifade edilmiştir (82). Mattozi ve ark.'nın (2015) çalışmasında da %5 lidokain'in servikal radikülopati tedavisinde etkili bulunmuştur (83). Moisset ve ark.'nın (2020) çalışmasında ise periferik nöropatik ağrı tedavisinde ilk sırada topikal lidokain ve TENS önerilmiştir (84).

Sonuç

Araştırma sonuçları, toplumun özellikle kronik hastalıklar ve bunların komplikasyonlarının yönetiminde farmakolojik tedaviyi destekleyen TAT yöntemlerini tercih ettiklerini göstermektedir. Özellikle ağrıya yönelik kullanılan destekleyici uygulamalar; ağrıyı gidermede ya da şiddetinin azaltılmasında, analjeziklerin kullanım oranının azaltılmasında, iyilik hali ve yaşam kalitesinin yükseltilmesinde etkili olmuştur. TAT yöntemleri nöropatik ağrı tedavisinde ümit vericidir ancak daha güçlü kanıt oluşturmak için iyi düzenlenmiş kaliteli ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Toplumun TAT uygulamalarına yönelik artan talebi doğrultusunda sağlık profesyonellerinin de tamamlayıcı tedavilerin kullanımına ilişkin bilgi ve becerilerini geliştirmeleri ve bireylere tamamlayıcı tedavileri etkin ve doğru şekilde kullanımı konusunda danışmanlık yapmaları beklenmektedir. İlgili Yükseköğretim programlarının müfredatları da bu doğrultuda güncellenmelidir.

Kaynaklar

- Galuppo M, Giacoppo S, Bramanti P, ve Mazzon E. Use of natural compounds in the management of diabetic peripheral neuropathy, *Molecules*, 2014;19(3):2877–2895.
- Lindsay J, Rodgers C, Savath V, Hettinger K. Treating diabetic peripheral neuropathic pain. *American Family Physician*, 2010;82(2):151–158.
- Raafat K, El-Lakany A. Acute and subchronic in-vivo effects of *Ferula hermonis* L. and *Sambucus nigra* L. and their potential active isolates in a diabetic mouse model of neuropathic pain, *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2015;15(1):1–14.
- IDF Diabetes Atlas Ninth Edition 2019 https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_IDFAtlas9e-final-web.pdf#page=38&zoom=auto (Erişim Tarihi: 04 Şubat 2020)
- Yeh G, Eisenberg D, Davis R, ve Phillips S. Yeh et al prevalence, Use of Complementary and Alternative Medicine Among Persons With Diabetes Mellitus: Results of a National Survey, 2002;92(10):1648–1652.
- <https://www.iasp-pain.org/Advocacy/GYAP2016Detail.aspx?ItemNumber=10059> (Erişim Tarihi: 06 Şubat 2020)
- Davies M, Brophy S, Williams R, ve Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes, *Diabetes Care*, 2006;29(7):1518–1522.
- Gedik T, Demir O. Periferik diyabetik noropati, *Türkiye Klinikleri Endokrinoloji* 2008;1(1):101–106.
- Korhan A, Uyar M, Eyiğör C, Hakverdioğlu G, Çelik S, Khorshid L. The Effects of Music Therapy on Pain in Patients with Neuropathic Pain. *Pain Management Nursing*, 2014;15(1):306–314.
- Bebek N, Ertuş M. Nöropatik ağrı, *Ağrı*, 2007;19(3):5–10.
- Galer B, Gianas A, Jensen M. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life, *Diabetes Research and Clinical Practice* 2000;47(1): 123–128, doi: 10.1016/s0168-8227(99)00112-6
- Motilal S, Maharaj R. Nutmeg extracts for painful diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, controlled study, *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 2013;19(4) doi: 10.1089/acm.2012.0016.
- Dalal K, Maran B, Pandey M, ve Tripathi M. Determination of efficacy of reflexology in managing patients with diabetic neuropathy: A randomized controlled clinical trial, *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2014;1–11.
- Gok Metin Z, Donmez Arıkan A., Izgu N., et al. Aromatherapy massage for neuropathic pain and quality of life in diabetic patients. *Journal of Nursing Scholarship*, 2017;49(4): 379–388. doi:10.1111/jnu.12300
- Silva C, Chaves C, Carvalho C, et al. Foot reflexology in feet impairment of people with type 2 diabetes mellitus: randomized trial, *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 2015;23(4):603–610. doi:10.1590/0104-1169.0036.2594
- Akyuz G, ve Kenis O. Physical therapy modalities and rehabilitation techniques in the management of neuropathic pain, *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2014;93(3):253–259.
- Tesfaye S, Kempler P. Painful diabetic neuropathy. *Diabetologia*, 2005;48(5):805–807.
- Yücel A, Çimen A. Nöropatik ağrı: Mekanizmalar, tanı ve tedavi, *Agri*, 2005;17(1):5–13.
- Birdee G, Yeh G. Complementary and Alternative Medicine, *Clinical Diabetes*, 2008;28(4):547–553.
- Ceyhan D, Yiğit T. Güncel Tamamlayıcı ve Alternatif Tıbbi Tedavilerin Sağlık Uygulamalarındaki Yeri, *Düzce Ünversite Sağlık Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 2016;6(3):178–189.
- İlgaz A, Gözüm S. Tamamlayıcı Sağlık Yaklaşımlarının Güvenilir Kullanımı için Sağlık Okuryazarlığının Önemi, *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*, 2016;9(2):67–77.
- Mendilik T, Uritsky J. Treatment of Neuropathic Pain, *Current Treatment Options in Neurology*, 2015;17(12).
- <https://www.who.int/traditional-complementary-integrative-medicine/en/> (Erişim Tarihi 09.03.2020)
- Borman P. Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Yaklaşımlarına Genel Bakış, *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bilimleri Dergisi*, 2009;12(6):151–156.
- T.C. Resmi Gazete. Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği. 27.10.2014. Sayı:29158, <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2014/10/20141027.pdf> (Erişim Tarihi: 03 Şubat 2020).
- Tekeoğlu İ, Tekeoğlu N. Akupunktur ; Rehabilitasyon Kliniğinde Uygulamaları, *Journal of Biotechnol and Strategic Health Research*, 2019;3:131–137.
- Yıldız S. Uluslararası Kuruluşlara Göre Akupunktur. *İntegratif Tıp Dergisi*, 2013;1(1):11–17.
- Abuhasha B, Costanzi B, Boulton M. Acupuncture for the treatment of chronic painful peripheral diabetic neuropathy: a long-term study, *Diabetes research and clinical practice*, 1998;39(2):115–121.
- Bo C, Xue Z, Yi G, Zelin C, Yang B, Zixu W, Yajun W. Assessing the quality of reports about randomized controlled trials of acupuncture treatment on diabetic peripheral neuropathy, *PLoS One*, 2012;7(7).
- Dimitrova A, Murchison C, Oken B. Effects of acupuncture on neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis, *Neurology*, 2015;84(3):306–313.
- Jeon E, Kwon H, Shin I, Kang S, Shon H. Effect of acupuncture on diabetic peripheral neuropathy: an uncontrolled preliminary study from Korea, *Acupuncture in Medicine*, 2014;32(4):350–352.
- Garrow P, Xing M, Vere J, Verrall B, Wang L, Jude E. B. Role of acupuncture in the management of diabetic painful neuropathy (DPN): a pilot RCT, *Acupuncture in Medicine*, 2014;32(3), 242–249. doi:10.1136/acupmed-2013-010495
- Jonas W, Kaptchuk T, Linde K. A critical overview of homeopathy. *Annals of internal medicine*, 2003;139(8):393–400.
- Özçakır A, Doğan F. O. Homeopatiye Genel Bakış ve Akıldaki Sorular Overview of Homeopathy and Questions in the Mind, *Turkish Family Physician* 2013;4(1):1–5.
- Kishore L, Singh R. Effects of different homeopathic potencies of *Cephalandra indica* in treatment of neuropathic pain in streptozotocin induced diabetes. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*, 2017;55(2):273–280.
- McLellan A. U.S. Patent Application No. 2018;15/480,995.
- Nayak C, Oberai P, Varanasi R, Baig H, Ch R, Reddy G. R. C. ... & Singh H. A prospective mul-

- ti-centric open clinical trial of homeopathy in diabetic distal symmetric polyneuropathy, *Homeopathy*, 2013;102(02):130-138.
38. Pomposelli R, Piasere V, Andreoni C, Costini G, Tonini E, Spalluzzi A, ... & Bellavite P. Observational study of homeopathic and conventional therapies in patients with diabetic polyneuropathy, *Homeopathy*, 2009;98(01):17-25.
 39. Brown M, Rojas E, Gouda S. A. Mind-Body Approach to Pediatric Pain Management, *Children*, 2017;4(6):50.
 40. Kaur J, Ghosh S, Sahani A. K, Sinha J. K. Mental imagery training for treatment of central neuropathic pain: a narrative review, *Acta Neurologica Belgica*, 2019;119(2):175-186. doi:10.1007/s13760-019-01139-x
 41. Dorfman D, George M. C, Schnur J, Simpson D. M, Davidson G, & Montgomery G. Hypnosis for treatment of HIV neuropathic pain: a preliminary report, *Pain Medicine*, 2013;14(7):1048-1056.
 42. Adachi T, Fujino H, Nakae A, Mashimo T, & Sasaki J. A meta-analysis of hypnosis for chronic pain problems: a comparison between hypnosis, standard care, and other psychological interventions. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*, 2014;62(1):1-28.
 43. Montgomery G. H, DuHamel K. N, & Redd W. H. A, meta-analysis of hypnotically induced analgesia: How effective is hypnosis?, *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*, 2000;48(2):138-153.
 44. Sezer F, Öfke ve Psikolojik Belirtiler Üzerine Müziğin Etkisi. *Uluslararası İnsan Bilimleri Dergisi*, 2011;8(1):1472-1493.
 45. Ok N. G, Sook H. M, Sook C. K, Ah L. J, Kyung K. M, Jin K. H, & Youn K. J. Effect of Music Therapy as Intervention on Peripheral Neuropathic Pain and Anxiety of Gynecologic Cancer Patients Undergoing Paclitaxel Chemotherapy, *Korean Journal of Women Health Nursing*, 2011;17(3).
 46. Li X. M, Yan H, Zhou K. N, Dang S. N, Wang D. L, ve Zhang Y. P. Effects of music therapy on pain among female breast cancer patients after radical mastectomy: Results from a randomized controlled trial, *Breast Cancer Research and Treatment*, 2011;128(2):411-419.
 47. Gao J, Chen S, Lin S, & Han H. Effect of music therapy on pain behaviors in rats with bone cancer pain. *J BUON*, 2016;21(2):466-472.
 48. Keenan A, Keithley J. K. Integrative Review: Effects of Music on Cancer Pain in Adults, *In Oncology nursing forum* 2015;42.
 49. Wyatt L, Ferrance R. Musculoskeletal effects of diabetes mellitus, *Can Chiropr Assoc*, 2006;50(1): 43-50.
 50. Brunelli B, Gorson K. C. The use of complementary and alternative medicines by patients with peripheral neuropathy. *Journal of the Neurological Sciences*, 2004;218(1-2):59-66.
 51. Kumar K, Taylor R. S, Jacques L, Eldabe S, Meglio M, Molet J, & Buchser E. The effects of spinal cord stimulation in neuropathic pain are sustained: a 24-month follow-up of the prospective randomized controlled multicenter trial of the effectiveness of spinal cord stimulation, *Neurosurgery*, 2008;63(4):762-770.
 52. Sert E, Arar Sakarya A, Yüksel Ş. B, Sert A, Kalaycı M. Z. Kupa Terapisi Klinik Araştırmaları, *Turkish Journal of Integrative Medicine Derleme*, 2015;3(2),19-25.
 53. Yıldız S, Eriş S, Polat Yücel N, Yıldız Ü. G, Kurt B. B, Kurt Y, Ürper S. Geleneksel Çin tıbbında bir şifa yöntemi - 2 Kupa terapisi için etki mekanizmaları : Derleme, 2013;1(1):18-21.
 54. Shin K, Kim J. E, Kim S. P, Kim A. R, Jung S. Y, Park H. J, Choi S. M. Cupping for Treating Painful Diabetic Neuropathy: A single group before-and-after, preliminary study, *Assessment*, 2015;2(52).
 55. Wei X. I. A. O.Treatment of Diabetic Neuropathy of Lower Limbs with Acupuncture, Cupping and Hypoglycemic Agents: A Report of 38 Cases, *Journal of Anhui Traditional Chinese Medical College*, 2004;4.
 56. Zhang Z. Z, Chu J. J, Wang M. Clinical Observation of Wrist-ankle Acupuncture plus Bloodletting Cupping for Diabetic Peripheral Neuropathies, *Shanghai Journal of Acupuncture and Moxibustion*, 2017;36(12):1443-1446.
 57. Özkan A. T, Mumcuoğlu K. Y. Maggot Debridement Therapy for the Treatment of a Venous Stasis Ulcer, *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 2007;64(1):31-34.
 58. Steenvoorde P, Budding T, Oskam J. Determining pain levels in patients treated with maggot debridement therapy, *Journal of Wound Care*, 2005;14(10):485-488. doi:10.12968/jowc.2005.14.10.26846
 59. Ay S, Tur B. S, Deniz E. Kas iskelet sistemi hastalıklarında sık uygulanan geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları, *Kocatepe Tıp Dergisi*, 2019;20(3):147-156.
 60. Kuffler D. P. Platelet-rich plasma and the elimination of neuropathic pain, *Molecular neurobiology*, 2013;48(2):315-332.
 61. Hamidi H, Letafatkar A, Shojaedin S. The effect of a six week reflexology massage on pain, balance and proprioception in women with diabetic neuropathy in lower limb. *Journal of Gorgan University of Medical Sciences*, 2016;18(2):61-68.
 62. Ibrahim M. M, Rizk S. M. A. The efficacy of foot reflexology on the reduction of peripheral diabetic neuropathic pain, *Journal of Nursing and Health Science*, 2018;7(5):44-55. doi: 10.9790/1959-0705094455
 63. Çağlayan H. Z. B, Ataoğlu E. E, Kibaroğlu S. Nörolojide Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamalarının Etkinliğinin Değerlendirilmesi, *Türk Nöroloji Dergisi*, 2018;24(2):111-116.
 64. Johnson A. W, Shubrook J. H. Role of osteopathic structural diagnosis and osteopathic manipulative treatment for diabetes mellitus and its complications, *The journal of the American osteopathic association*, 2013;113(11):829-836.
 65. Galluzzi K. E. Management of neuropathic pain, *The Journal of the American Osteopathic Association*, 2005;105(4):512-519.
 66. Probst P, Büchler E, Doerr-Harim C, Knebel P, Thiel B, Ulrich A, Diener M. K. Randomised controlled pilot trial on feasibility, safety and effectiveness of osteopathic MANipulative treatment following major abdominal surgery (OMANT pilot trial). *International Journal of Osteopathic Medicine*, 2016;20:31-40.
 67. Luo W, Yang F, Yang F, Sun W, Zheng W, Wang X, Wu F., Wang, J, Wang J.S, Guan S.M, Chen J. Intervertebral foramen injection of ozone relieves mechanical allodynia and enhances analgesic effect of gabapentin in animal model of neuropathic pain. *Pain physician*, 2017;20:673-685.
 68. Cai Z. H, Chen D. D, Zhou H. C, Wang Y, Liu J. F. The analgesic effect of ozone on diabetic neuropathic pain in rats, *Chinese Journal of Pain Medicine*, 2012; (4):6.
 69. Erken H. A, Genc O, Erken G, Ayada C, Gündoğdu G, Doğan H. Ozone partially prevents diabetic neuropathy in rats, *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 2015;123(02):101-105.
 70. Braidy N, Izadi M, Sureda A, Jonaidi-Jafari N, Banki A, Nabavi S. F, Nabavi S. M. Therapeutic relevance of ozone therapy in degenerative diseases: Focus on diabetes and spinal pain, *Journal of cellular physiology*, 2018;233(4):2705-2714
 71. Behroozi J, Divsalar A, Saboury A. A. Honey bee venom decreases the complications of diabetes by preventing hemoglobin glycation. *Journal of Molecular Liquids*, 2014;199:371-375 doi:10.1016/j.molliq.2014.09.034
 72. Baher W, Abo Zeid A. A. The neuroprotective effect of bee venom against diabetic neuropathy in a rat model: ultrastructure and morphometric study, *Eur J Pharm Med Res*, 2017;4(8):50-9.
 73. El Gendy A, Saber M. M, Daoud E. M, Abdel-Wahhab K. G, el-Rahman E. A, Hegazi A. G. Role of bee Venom Acupuncture in improving pain and life quality in Egyptian Chronic Low Back Pain patients. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2017;7(08):168-174.
 74. Taliyan R, Sharma P. L. Protective effect and potential mechanism of Ginkgo biloba extract Egb 761 on STZ-induced neuropathic pain in rats, *Phytotherapy Research*, 2012;26(12):1823-1829.
 75. Xu H. Bin, Jiang R. H, Chen X. Z, Li L. Chinese herbal medicine in treatment of diabetic peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis, *Journal of Ethnopharmacology*, 2012;143(2):701-708. doi:10.1016/j.jep.2012.07.034.
 76. Shu H, Arita H, Hayashida M, Zhang L, An K, Huang W, Hanaoka K. Anti-hypersensitivity effects of Shu-jing-huo-xue-tang, a Chinese herbal medicine, in CCI-neuropathic rats, *Journal of ethnopharmacology*, 2010;131(2):464-470.
 77. Sharma S, Chopra K, Kulkarni S. K. Effect of insulin and its combination with resveratrol or curcumin in attenuation of diabetic neuropathic pain: participation of nitric oxide and TNF-alpha, *Phytotherapy Research*, 2007;21(3):278-283.
 78. Ranjithkumar R, Prathab Balaji S, Balaji B, Ramesh R V, Ramanathan M. Standardized

- aqueous Tribulus terrestris (Nerunjil) extract attenuates hyperalgesia in experimentally induced diabetic neuropathic pain model: role of oxidative stress and inflammatory mediators. *Phytotherapy Research*, 2013;27(11):1646-1657.
79. Kaeidi A, Esmaeili-Mahani S, Sheibani V, Abbasnejad M, Rasoulian B, Hajjalizadeh, Z, Afrazi S. Olive (*Olea europaea* L.) leaf extract attenuates early diabetic neuropathic pain through prevention of high glucose-induced apoptosis: in vitro and in vivo studies, *Journal of ethnopharmacology*, 2011;136(1):188-196.
80. Raafat K, Hdaib F. Neuroprotective effects of *Moringa oleifera*: Bio-guided GC-MS identification of active compounds in diabetic neuropathic pain model. *Chinese journal of integrative medicine*, 2017:1-10.
81. Gunasekaran V, Mathew M. M, Gautam M, Ramanathan M. Neuroprotective role of *Pterocarpus marsupium* Roxb in streptozotocin-induced diabetic neuropathic pain in Type 2 diabetic rats. *Journal of Pharmacy Research*, 2017;11(9):11-12.
82. Casasola L, Mayoral Rojas V. The topical 5% lidocaine medicated plaster in localized neuropathic pain: a reappraisal of the clinical evidence *Journal of Pain Research*, 2016, 2016;9:67-79.
83. Mattozzi I. Conservative treatment of cervical radiculopathy with 5% lidocaine medicated plaster, *Minerva medica*, 2015;106(1):1-7.
84. Moisset X, Bouhassira D, Couturier J. A, Alchaar H, Conradi S, Delmotte M. H, Pickering G. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations, *Revue Neurologique*. 2020;176(5):325-352.