

Kemobeyin Tanı ve Tedavi Yaklaşımları

Diagnostic and Treatment Approaches to Chemo Brain

✉ Fatma Gül Helvacı Çelik¹, ✉ Meltem Puşuroğlu², ✉ Sefanur Köse³,
✉ Çiçek Hocaoğlu²

¹Giresun Üniversitesi, Giresun

²Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Rize

³Bayburt Devlet Hastanesi, Bayburt

ÖZ

Gelişen kanser tedavileri ve artan tedavi sonrası yaşam süreleriyle birlikte, kanser tedavisinin yol açtığı sorunlar daha belirgin hale gelmiştir. Kemoterapi gibi birçok tedavi, sistemik olarak uygulanmakta olup bu da ciddi sistemik yan etkilere neden olmaktadır. Kanser tedavisi sürecinde ve sonrasında, bilişsel kayıplar ortaya çıkabilir. Bu kayıplar, yürütücü işlevlerde bozulma, dikkat ve hafıza sorunları, kelime bulma güçlüğü ve yeni beceriler edinememe gibi belirtilerle kendini gösterebilir. Bu durum, "kemobeyin" olarak adlandırılmaktadır. Kemoterapi sonrası bilişsel bozulma yüksek oranlarda gözlemlenebilir ve bazı durumlarda uzun süreli olabilir. Bu da yaşam kalitesinde düşüşe ve işlevsellik kaybına neden olabilir. Kemobeyin patofizyolojisi üzerine öne sürülen mekanizmalar arasında, kan-beyin bariyeri bütünlüğünün bozulmasıyla geçirgenliğin ve beyin hassasiyetinin artması, deoksiriboz nükleik asit (DNA) hasarı ve buna bağlı DNA onarımı eksiklikleri, telomer kısalması, oksidatif stres, proinflatuar sitokinler ve nöroinflamasyon-nörotoksisite, nöronal genetik yatkınlık ve epigenetik değişiklikler, kemoterapi sonrası hormonal değişiklikler, reaktif oksijen radikalleri ve etkileri, spinal ve dentritik arborizasyon kaybı, mikrotübül disintegrasyonu, azalmış nörogenesis, nörotransmitter değişiklikleri, mitokondrial disfonksiyon ve spinal dansite kaybı yer almaktadır. Bu derleme, güncel literatür bilgileri eşliğinde kemobeyin özellikleri, klinik belirtileri, patofizyolojisi ve kemobeyini önlemeye ya da tedavisine yönelik seçeneklerin değerlendirilmesini amaçlamaktadır.

Anahtar sözcükler: Kanser, kemoterapi, kemobeyin, kan-beyin bariyeri, bilişsel kayıp

ABSTRACT

Advancements in cancer treatment and the consequent increase in post-treatment survival have brought the challenges associated with cancer therapy into sharper focus. Many treatment modalities, such as chemotherapy, are administered systemically, leading to significant systemic side effects. Cognitive impairments, including deficits in executive functions, attention, memory, word finding difficulties, and the inability to acquire new skills, can arise during and after cancer treatment, a phenomenon known as "chemo brain." Post-chemotherapy cognitive impairment can be observed at high rates and may persist long-term in nearly one-third of cases, resulting in a decline in quality of life and functional impairment. Proposed mechanisms underlying the pathophysiology of chemo brain include disruption of blood-brain barrier integrity leading to increased permeability and brain susceptibility, DNA damage and associated deficiencies in DNA repair, telomere shortening, oxidative stress, pro-inflammatory cytokines and neuroinflammation-neurotoxicity, neuronal genetic susceptibility and epigenetic changes, post-chemotherapy hormonal alterations, reactive oxygen radicals and effects, loss of spinal and dendritic arborization, microtubule disintegration, reduced neurogenesis, neurotransmitter alterations, mitochondrial dysfunction, and loss of spinal density. This review aims to evaluate the characteristics, clinical manifestations, pathophysiology, and options for prevention or treatment of chemo brain, accompanied by current literature findings, thereby contributing to the existing body of knowledge.

Keywords: Cancer, chemotherapy, chemobrain, blood-brain barrier, cognitive loss

Giriş

Kanser tüm dünyada giderek artış gösteren, hemen her yaşta görülebilen, belirgin morbidite ve mortaliteye neden olan ve tedavi sürecindeki gelişmelere rağmen halen bazı türlerinde kür imkanının düşük olduğu, tekrarlayabilen bir hastalıktır (Piña-Sánchez ve ark. 2021). Deoksiriboz nükleik asit (DNA) hasarı düzeltilmesindeki hatalar, normal şartlarda ölmesi gereken anormal hücrelerin yaşamaya devam etmesi ve kontrolsüz çoğalması yoluyla kanser ortaya çıkar. Vücudun hemen her yerinden köken alabilir ve köken aldığı doku ile yanındaki doku ve organlara yayılabilir. Aynı zamanda çeşitli vücut yolları yoluyla (kan damarları, lenf ağları, beyin-omirilik sıvısı vb.) başka yerlere göç ederek yayılım gösterebilir. Bu yayılıma "metastaz" adı verilir

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Çiçek Hocaoğlu, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Rize, Türkiye **E-mail:** cicekh@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 23.06.2024 | **Kabul tarihi/Accepted:** 08.09.2024

(Piña-Sánchez ve ark. 2021). Kanser dünya çapında önde gelen ölüm nedenidir ve 2020'de yaklaşık 10 milyon ölüme, yani neredeyse altı ölümden birine neden olmuştur. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2024 yılında 2 milyon yeni kanser vakasının ve 611.720 kanser ölümünün meydana geleceği öngörülmektedir (Dizon ve Kamal 2024). Çok fazla sayıda kanser türü bulunmaktadır. Tüm dünyada en sık görülen kanser türleri kadınlarda meme ve erkeklerde akciğer kanseri olup, 2020 yılında kanserden ölüm nedenlerinde birinci sırada akciğer kanseri almıştır (Piña-Sánchez ve ark. 2021).

Sigara kullanımı, ultraviyole ışınlar, iyonize radyasyon, arsenik, asbest, aflatoksin, çeşitli virüsler ve daha birçok neden, kanser gelişimine neden olabilmektedir. Yaşla birlikte, vücudun hasarlı hücreleri elimine etme kapasitesi geriler ve kanser gelişme ihtimali de artar. Tüm dünyada yaşam süresinin giderek uzadığı ve yaşlı nüfusun arttığı göz önünde bulundurulursa, kanser vakalarının da dramatik olarak artacağı bir gerçektir. Kanser köken aldığı dokuya göre adlandırılır ve bu doku ve organ fonksiyonlarındaki anormallikler ve genel fiziksel belirtilerle kendini gösterir. Büyümeye devam ettikçe sorunları artar. Metastazla birlikte yeni kayıplar ve sorunlar eklenir. Bu nedenle kanserin önlenmesi ve erken teşhisi büyük öneme sahiptir (Piña-Sánchez ve ark. 2021).

Kanser tedavisine yönelik çalışmalar devam etmekte ve çok çeşitli tedavi seçenekleri yer almaktadır. Ameliyat, kemoterapi, radyoterapi, kemik iliği transplantasyonu, kök hücre tedavisi, immünoterapi, hormonal terapi ve hedefe yönelik tedavi gibi seçenekler mevcut olup, kanser türüne ve kanserin büyüme aşamasına göre hangi yöntemin uygun olduğuna karar verilir. Bazı kanser türlerinde, birkaç tedavi seçeneği birlikte ya da art arda uygulanabilir. Geleneksel kemoterapötik ajanlar ve immünoterapi ya da hedefe yönelik tedavi gibi daha yeni tedaviler de dahil olmak üzere çoğu tedavi, ciddi, bazen uzun süreli veya geri dönüşü olmayan yan etkilerle ilişkilidir. Saç-kirpik vb. dökülmesi, iştah ve kilo kaybı, bulantı-kusma, üreme fonksiyonu bozulmaları, immün baskılanma ile enfeksiyonlara yatkınlık ve basit patojenlerle bile ciddi enfeksiyon tabloları geliştirme en iyi bilinen kanser tedavisi yan etkileridir. Bu tedavi seçenekleri beyin üzerinde de olumsuz etkilere yol açabilmektedir (Piña-Sánchez ve ark.2021, Rao ve ark. 2022, Dizon ve Kamal 2024).

Artan tedavi seçenekleri, beklenen yaşam sürelerinde uzama kanser tedavisinin uzun dönemli yan etkilerini daha önemli hale getirmektedir. Bu nedenle kanser tedavisinin bilinen yan etkilerinin yanı sıra özellikle uzun dönemli nörobilişsel yan etkileri de araştırma konusu olmaktadır. Kemobeyin yeni tanımlanmış bir kavram olmakla birlikte literatürde giderek daha fazla araştırma konusu olmaktadır. Bu derleme çalışmasında kemobeyin kavramı genel olarak ele alınmış, tanı ve tedavi konusunda yaklaşımlara bir bakış açısının sunulması hedeflenmiştir.

Kemobeyin Tanımı

Kanser tedavisi sırasında ve sonrasında ortaya çıkabilecek düşünme ve hafıza sorunlarını tanımlamak için kullanılan terimdir. Kemo sislenmesi (chemofog), kansere-kemoterapiye bağlı bilişsel bozukluk (Chemotherapy Induced Cognitive Impairment-CICI) gibi isimlerle de anılmaktadır. Özellikle kemoterapi birçok vücut hücresini hasarlayabilir. Hastalanan hücreler beyin hücreleri olduğunda ya da indirmek nedenlerle kemoterapiye bağlı beyin hücresi hasarı ve bilişsel kayıp oluştuğunda, kemobeyinden bahsedilir. Aslında kemoterapiye bağlı beyin hasarı ilk olarak 1980' de fark edilmiş, günümüze kadar artan çalışma sonuçlarıyla desteklenmiştir (Piña-Sánchez ve ark. 2021). Kemobeyin ya da kemoterapiye bağlı beyin hasarı tanımlaması ise ilk olarak 2002 de gerçekleşmiştir (Ahles ve Saykin 2002).

Kemobeyin; öğrenme, bellek, dikkat ve yürütücü fonksiyon bozuklukları ile gider. Yaygınlığı %17-76 arasında değişmekte olup, bunların %17-35' i ise uzun vadeli etkiler olup, 10 yıldan uzun süre devam edebilmektedir (Ahles ve Saykin 2002, Wefel ve Schagen 2012, Nguyen ve Ehrlich 2020). Süreğen olan bu bilişsel kayıp, işlevsellikte gerileme ve yaşam kalitesinde düşmeye yol açarak tolere edilemeyebilir. Çalışmalar arası bu denli farklı sonuçların olması, yöntem farklılıkları, kemobeyini değerlendirebilecek uygun bir ölçeğin bulunmaması, kemobeyinin klinik görünümü ve yeti yitimi sonuçları ile ölçek değerlendirmelerinin korele olmaması olarak değerlendirilebilir.

Kanser tanısı ciddi bir ruhsal yük oluşturmaktadır. Ayrıca kanserin kendisi deyeti yitimi ve işlevsellik kayıplarıyla bilişsel süreci etkileyebilmekte, özellikle beyin tümörü ya da beyne metastaz varlığında, bu kayıplar daha da belirgin hale gelebilmektedir. Bununla birlikte tüm bu faktörlerin etkisi dışlansa bile, kemoterapinin kognitif kayba yol açtığı yönünde kanıtlar mevcuttur (Nguyen ve Ehrlich 2020, Rao ve ark. 2022).

Kemobeyin tanısı konuşabilmesi için olmazsa olmaz gerekçe herhangi bir kanser tanısı, kanser tedavi süreci öyküsü ve bu süreçte gelişen kognitif kayıp varlığıdır. Kanser tanısının oluşturduğu kaygı ve depresyon yanı sıra, kanserin veya tedavi sürecinin oluşturduğu, kaşeksi, anemi, ağrı, uyku sorunları gibi sonuçlar da bilişsel kaybı

etkileyebilmekte veya derinleştirebilmekte, ancak kemobeyin için olmazsa olmaz koşullar arasında yer almamaktadırlar. Kanserin tipi ve yeri, kullanılan tedavi yöntemleri ve kemoterapotikler ile yaş, diğer bedensel hastalıklar ve kullanılan tedavi ilaçları da kemobeyini etkileyebilen faktörlerdendir. Kemobeyin risk faktörleri arasında beyin tümörü ve beyne yayılan kanser varlığı, daha yüksek dozda kemoterapi veya radyoterapi, direk beyne radyoterapi uygulaması, küçük yaşta olma ve artan yaş risk faktörleri arasında sayılmaktadır.

Kemobeyinin nasıl ortaya çıktığına dair henüz kesin sonuçlar bulunmamakla birlikte, birden çok mekanizmanın yol açtığı öne sürülmektedir. Kemoterapinin neden olduğu kan beyin bariyeri (KBB) bütünlüğü bozulması ile geçirgenliğinin ve beyin hassasiyetinin artması, DNA hasarı ve buna bağlı DNA onarımı eksiklikleri, Telomer kısalması, Oksidatif stres ve proinflamatuvar sitokinler ve nöroinflamasyon-nörotoksisite, Nöronal genetik yatkınlık ve epigenetik değişiklikler, kemoterapi sonrası hormonal değişiklikler, reaktif oksijen radikalleri ve etkileri, spinal ve dentritik arborizasyon kaybı, mikrotübül disintegrasyonu, azalmış nörogenesis, nörotransmitter değişiklikleri, mitokondrial disfonksiyon ve spinal dansite kaybı olarak değerlendirilmektedir (Nguyen ve Ehrlich 2020, Rao ve ark. 2022).

Kemobeyin Patofizyolojisi

Kan-Beyin Bariyeri (KBB) Hasarı

KBB beyin dokusunu patojenlerden ve toksik maddelerden koruyan, iyonik homeostazı ve besin tedarikini sürdüren, beyindeki mikrodamarlar seviyesinde yer alan ve tahmini toplam alanı 12 ile 18 m² arasında olan, beyin ile kan arasındaki en büyük arayüzü temsil eden yapıdır. Başka bir deyişle merkezi sinir sistemi düşük hücre proliferasyonuna sahip ve kan beyin bariyeri tarafından korunmaktadır. KBB beyin dokusu için kemoterapötik ajanlara karşı da önemli koruyucu bir bariyer olarak görev yapmaktadır. KBB ait vasküler endotel doku diğer dokulardan farklı şekilde hücrenel bir organizasyon göstermektedir. Bu da beyin dokusu açısından koruyucu bir faktör olarak tedavi sürecinde nörolojik komplikasyonlara karşı önleyici bir rol oynamaktadır. Ancak yine de konfüzyon, ensefalopati, epileptik nöbetler, baş ağrısı, miyelopati, görme sorunları gibi nörolojik komplikasyonlar kemoterapi tedavisi esnasında gözlenebilmektedir. KBB serebral kılcal damarları kaplayan endotelial hücrelerden oluşur, çevredeki astrositler, perisitler ve mikroglialar ise endotelial hücrelerle etkileşime girerek KBB'nin fonksiyonunu destekler. KBB nörovasküler bir bekçi gibidir. KBB bazı molekülleri geçirirken, bazılarının girişini engeller. Endotel hücreleri arasında, geçirgenliğin sıkı bir şekilde kontrol edildiği sıkı bağlantılar (tight junction-TJ) bulunmaktadır. Astrositler, perisitler ve nöronları endotellere bağlayan temel sinyal yolları mevcuttur. Yani bu hücreler de dolaylı yollardan KBB geçirgenliğini düzenler. Bu mesaj sistemleri TJ'larla da bağlantı kurarak onları sıkılaştırır ya da gevşetebilir. Bu da endotelial geçirgenliği değiştirir (Arvanitis ve ark. 2020).

KBB ilaçların ve dolayısıyla kemoterapotik ajanların da beyne geçişini düzenler. Küçük moleküllerin %98'den fazlası MSS içine giremez. Yalnızca Lipinski'nin beş kuralına uyan ilaçlar (moleküler ağırlığı 500 Da'dan az, lipofilisite, en fazla beş hidrojen bağ donörü, en fazla 10 hidrojen bağ alıcısı, oktanol-su bölünme katsayısı log P değeri 5'ten büyük olmayan) KBB geçirgenliği için gerekli özelliklere sahiptir (Lipinski ve ark. 2001). Paklitaksel ve 5-florourasil gibi bazı kemoterapotik ajanların az da olsa beyne geçebildiği gösterilmiştir (Wardill ve ark. 2016). Bununla birlikte ilaçların beyne ulaşması için intratümöral, intratekal ya da intranasal uygulamalar yapılabilmektedir. Koroid pleksus ve sirkumventriküler organlar gibi bazı beyin bölgelerinde KBB fizyolojik olarak yoktur. Bu bölgelerden beyne geçiş daha kolay olacaktır (Arvanitis ve ark. 2020).

Primer beyin tümörleri varlığında ya da beyne metastazlarda da, KBB yapısı değişebilir ve geçirgenliği artabilir. Bu da hassas beyin dokusunun etkilenmesine yol açabilir. Bununla birlikte kanser dokusu büyümek için daha fazla beslenme ihtiyacı duyar ve yeni damarsal yolların oluşmasına yol açabilir. Oluşan bu damarsal yapıların da geçirgenliği farklı olabilir (Arvanitis ve ark. 2020). Birçok kemoterapi ajanı reaktif oksijen radikalleri (ROR) üretebilmektedir. Bunlar oksidatif stres ve başka yollarla KBB yapısını bozabilir, beyin dokusuna geçerek burada da aynı yollarla hasara yol açabilir. Çeşitli kemoterapi rejimleri alan kanser hastalarında yüksek periferik sitokinler de gözlemlenmiştir. Yine bazı kanser türlerinde doğrudan periferik sitokin artışı olabilir. Periferik sitokinlerin artışı doğrudan KBB ni geçebilir ve mikroglia ve astrositleri daha fazla sitokin salgılamak için aktive edebilir. Bu sitokinler aynı zamanda glial hücreleri aktive ederek ve yerel inflamatuvar yanıtı tetikleyerek, beyin dokusunda oluşan hasara katkı sunar (Ren ve ark. 2019, Nguyen ve Ehrlich 2020). Toll-like receptor 4 (TLR4) transmembran proteini, kemoterapi sonrasında KBB bütünlüğünü etkileyen bir olası faktördür. TLR4'ün aktivasyonu, pro-enflamatuar sitokinler ve kemokinlerin üretilmesine ve intraselüler NF- κ B'nin aktivasyonuna yol açar (Vaure ve Liu 2014). Kanıtlar TLR4 sinyalinin kemoterapiye bağlı nöro-enflamasyon ve nörotoksisitede rol oynadığını gösterir (Wardill ve ark. 2016b).

Birçok kemoterapötik ajan ROS üretilir hem periferde hem de beyinde DNA ve protein hasarı ile ilişkilidir (Butterfield 2014). Kanserle ilgili ve kemoterapi sürecindeki immün yanıtlar oksidatif mekanizmaları tetikleyerek ROR artışına neden olur. ROR aynı zamanda KBB oksidatif hasarını, sıkı bağlantı modifikasyonunu ve matriks metaloproteinaz aktivasyonunu tetikler (Pun ve ark. 2009). Ayrıca ROR glial hücreleri de aktive ederek sitokin artışı ve bunlara bağlı hasar artışına yol açabilir. ROR yüksekliği ve kararsız ortam, mitokondri fonksiyonlarında bozulma ve buna bağlı hasara da yol açabilir (Tangpong ve ark.2006, Tangpong ve ark. 2007, Moruno-Manchon ve ark. 2016).

DNA Hasarı ve İlişkili DNA Onarım Hataları

Kemoterapötik ilaçlar, özellikle DNA'yı hedef alan ajanlar, post-mitotik nöronlarda DNA hasarına neden olabilir, bu da yaşlanmayı hızlandırarak hücre ölümüne yol açar (Hoeijmakers 2009, Maynard ve ark. 2015). Post-mitotik beyin ayrıca azalmış DNA onarım kapasitesi sergiler. Mismatch onarımı, homolog rekombinasyon ve non-homolog uç birleştirme gibi bazı DNA onarım yolları replikasyonla ilişkilidir ve bu nedenle bölünmeyen nöronlarda daha az aktiftir (Maynard ve ark. 2015). Bu nedenle, kemoterapi nedeniyle biriken DNA hasarı, nöronal işlev bozukluğunu ve ölümü hızlandırabilir.

Düzenli hücre bölünmesi geçirmeyen nöronlarda, DNA hasarını onarma yeteneği sınırlıdır. Hücreleri çoğaltmada daha etkili olan DNA onarım süreçleri, bu bölünmeyen hücrelerde o kadar verimli çalışmaz. Bu, kemoterapi kaynaklı DNA hasarına maruz kalan nöronların iyileşme olasılığının daha düşük olduğu anlamına gelir; bu da uzun vadeli bilişsel bozukluklara yol açabilir ve nörodejenerasyonu hızlandırabilir. Nöronlarda DNA hasarının birikmesi sinaptik işlevi bozabilir, öğrenmeyi ve hafızayı bozabilir ve nörobilişsel bozuklukların patogeneze katkısında bulunabilir. Bu nedenle, kemoterapi kaynaklı DNA hasarı, kemoterapi beyinin gelişiminde önemli bir faktör olabilir, bilişsel gerilemeyi şiddetlendirebilir ve kanser tedavisi sırasında ve sonrasında beyin işlevini bozabilir (Maynard ve ark. 2015).

Oksidatif Stres ve Etkisi

Kemobeyin etyolojisine yönelik önerilen en önemli mekanizmalardan biri de oksidatif strestir. Aşırı aktive olmuş reaktif oksijen radikalleri (ROS), protein ve DNA hasarı, toksisite ve nöronal ölüm ve mitokondri ile bağlantılı mutasyona uğramış proteinlerle yakından ilişkilidir (Chaturvedi ve Flint 2013, Valko ve ark. 2015). ROS'lar aşırı konsantrasyonlara ulaştıkça veya antioksidan mekanizmaların zarar verici reaksiyonları dengeleme yeteneği azalınca bu etkiler daha belirgin hale gelir (Popa-Wagner ve ark. 2013). Beyin, büyük bir oksijen tüketicisi olması nedeniyle, ROS saldırılarına özellikle duyarlıdır. Beyindeki lipid peroksidasyonu, ve DNA seviyesinde oksidatif modifikasyonlar, aşırı ROS üretimi ile beyin dokusu ve DNA hasarı ile sonuçlanır (Gaman ve ark. 2016). Birçok kemoterapötik ajan ROS üretir ve hem periferde hem de beyinde DNA ve protein hasarı ile ilişkilidir (Butterfield 2014). Kanserle ilgili ve kemoterapi sürecindeki immün yanıtlar oksidatif mekanizmaları tetikleyerek ROS artışına neden olur. Kemoterapi sırasında plazmada salınan en önemli sitokin TNF alfa olduğu ve bunun MSS'ye doğrudan oksidatif etki yaparak nöronal hasara yol açabileceği belirtilmektedir (Keeney ve ark. 2013).

ROS aynı zamanda KBB oksidatif hasarını, TJ modifikasyonunu ve matriks metaloproteinaz aktivasyonunu tetikler (Pun ve ark. 2009). Ayrıca ROS glial hücreleri de aktive ederek sitokin artışı ve bunlara bağlı hasar artışına yol açabilir. ROS yüksekliği ve kararsız ortam, mitokondri fonksiyonlarında bozulma ve buna bağlı hasara da yol açabilir (Tangpong ve ark. 2006 Tangpong ve ark. 2007, Moruno-Manchon ve ark. 2016). Sonuç olarak, oksidatif stres, beyin hücrelerine kapsamlı hasar vererek, BBB'yi bozarak ve inflamatuvar ve dejeneratif süreçleri tetikleyerek kemobeyin gelişiminde önemli bir rol oynar. Terapötik müdahaleler yoluyla oksidatif strese değinmek, kanser tedavisinde bilişsel yan etkileri azaltmada önemli olabilir.

İnflamatuvar süreçler ve Sitokin artışı

Kronik inflamasyon bilişsel kayıp açısından önerilen mekanizmalardan biridir. MSS deki astrositler ve mikroglialar aktive olduktan sonra lokal inflamatuvar sitokinler üretebilirler. Yine periferik dokularda üretilen sitokinler de beyin dokusuna geçerek, lokal inflamasyonu tetikleyebilir (Gutmann 2019). Bazı kanser türlerinde doğrudan periferik sitokin artışı olabilir. Kemoterapi tümör hücreleri ölümü ve çevre doku hasarı ile ya da direkt etki ile de sitokin artışına yol açabilir (Rao ve ark. 2022) Artmış periferik inflamatuvar sitozin düzeyi, ağır kemoterapi rejimleri verilen kanser sonrası hayatta kalan hastalarda saptanmıştır (El-Agamy ve ark. 2018). Bazı hayvan çalışmalarında kemoterapötiklerin beyin dokusunda mikrogliaları aktive ederek sitokin salınımını tetiklediği de gösterilmiştir (Seigers ve ark. 2010, Edwardson ve ark. 2017). Birçok inflamatuvar sitozin KBB ni

geçebilir ve mikrogilia ve astrositleri aktive ederek sitozin salınımını artırabilir (Ren ve ark. 2019). Ancak nöroinflamasyon ve periferel sitozin ilişkisi net olarak anlaşılabilmiş değildir (Nguyen ve Erlich 2020).

KBB yapısında bulunan Toll-like receptor 4 (TLR4) transmembran proteini aktivasyonu, pro-enflamatuar sitokinler ve kemokinlerin üretilmesine ve intraselüler NF- κ B'nin aktivasyonuna yol açar (Vaure ve Liu 2014). Kanıtlar TLR4 sinyalinin kemoterapiye bağlı nöro-enflamasyon ve nörotoksitede rol oynadığını göstermektedir (Wardill ve ark. 2016b). Yine bir çalışmada inflamatuvar sitokinlerden interlökin (IL) 1 b ve IL-6'nın kemoterapiyle ilişkili bilişsel kayıpta rolü olabileceği gösterilmiştir (Cheung ve ark. 2015).

KBB'ni geçemeyen inflamatuvar sitokinler beyin vasküler yapısındaki enfotelyal hücrelere yapışarak; adezyon molekülleri, kemokinler nitrik oksit (NOS) ve prostoglandinler gibi diğer inflamatuvar süreçleri oluşturabilirler. Bu süreçler beyin dokusunda oksidatif stresi tetikleyerek, yeni inflamatuvar sitokin üretimleri ve nöroinflamasyon artışına yol açabilir (Rao ve ark. 2022). Preklinik çalışmalarda, Doksurobusinin KBB ni kolaylıkla geçebilen TNF alfa sitokinini artırdığı, bunun da NOS ve ROS artışı ile beyin dokusu mitokondrisinde oksidatif stresi artırdığı saptanmıştır (El-Agamy ve ark. 2019).

Nörotransmitterler

Kemobeyin oluşumuyla ilgili değerlendirilen alanlardan biri de nörotransmitter (NT) seviyelerinin değişimi ve etkileridir. NT rolünü destekleyen kanıtlar, kanserden kurutularda yapılan katekol-O-metiltransferaz (COMT) polimorfizm çalışmalarından gelir. COMT, dopamin, epinefrin ve norepinefrin metabolizmasını düzenler (Sheldrick ve ark. 2008). Özellikle COMT Val158Met polimorfizmi (rs4680) için, Val alleli daha yüksek COMT enzimatik aktivitesi ile ilişkilidir ve dolayısıyla daha düşük kortikal dopamin varlığına yol açar (Small ve ark. 2011). Sonuç olarak, en az bir Val alleli taşıyan kanserden kurtulanlar, daha düşük dopamin rezervleri nedeniyle daha yüksek kemobrain gelişme riski taşırlar (Small ve ark. 2011). Bir başka COMT varyantı olan rs165599 G/G de meme kanseri hastalarında kemobrain riskini artırmaktadır (Cheng ve ark. 2016).

Doksorubisin enjeksiyonu sonrası farelerde hem korteks hem de dentat girusta glutamat alımının yavaşladığı gözlemlenmiştir (Thomas ve ark. 2017). Karboplatin ve 5-fluorourasil enjeksiyonlarından sonra striatumda dopamin salınımında azalma da bildirilmiştir (Kaplan ve ark., 2016; Jarmolowicz ve ark. 2019). Karboplatin enjeksiyonundan sonra raphe çekirdeğinde serotonin salınımının da azaldığı rapor edilmiştir (Kaplan ve ark. 2016). Doksorubisin ile tedavi edilen sıçanların hipokampusunda artmış asetilkolinesteraz aktivitesi ve asetil kolin öncüsü olan kolinde azalma da gözlemlenmiştir (El-Agamy ve ark. 2018, Keeney ve ark. 2018). Yine doksorubisin enjeksiyonu sonrası azalmış dopamin ve serotonin seviyeleri gözlenmiştir (Du ve ark. 2021). Bu sonuçlar azalmış NT aktivitelerinin kemobeyinde bir faktör olabileceğini düşündürmektedir (Rao ve ark. 2022). Bu verilere rağmen ilişkinin mekanizması henüz belirlenmiş değildir. Farklı kanser türleri ve farklı tedavi süreçlerinde, nörotransmitterlere odaklanan daha ileri çalışmalara ihtiyaç mevcuttur.

Spinal ve Dendritik Arborizasyon Kaybı

Dendritler ve dikenler, öğrenme, hafıza ve yürütücü işlevler için gerekli olan sinaptik plastisiteyi düzenler (Forrest ve ark. 2018). Her iki yapı, özellikle dikenler, olgun nöronlarda dinamik kalır ve bu sayede öğrenme ve yeni deneyimlere uyum sağlama için gereken plastisiteyi kolaylaştırır. Dendritler ve dikenler, glutamat toksisitesi gibi çeşitli faktörler nedeniyle azalır (Forrest ve ark. 2018). Bu kayıplar, korteksin incelmeye yol açar ve kemoterapi tedavisinden sonra kanserden kurtulanların beyinlerinde gri madde azalmasını açıklayabilir. Kemoterapi takiben rodent modellerinde dendritik ve diken karmaşıklığının azaldığı gözlemlenmiştir (Andres ve ark. 2014, Acharya ve ark. 2015, Groves ve ark. 2017, Kang ve ark. 2018). Ek olarak, singulat kortekste de diken sayısı ve dendritik dallanma azalmıştır (Zhou ve ark. 2016). Kemobeyin, kemoterapi ve arborizasyon kaybına ilişkin çalışmalar sınırlı olup, ilişkisini daha geniş kapsamlı ve daha geniş beyin bölgelerinde araştırarak çalışmalara ihtiyaç mevcuttur.

Genetik Faktörler ve Epigenetik Modülasyon

Kemobeyin patofizyolojisine dönük önerilen mekanizmalardan biri de genetik yatkınlıktır. Meme kanserinden hayatta kalanlar ile yapılan çalışmalarda, bilişsel fonksiyonlardaki kayıpla ilişkili ya da nedeni olabilecek üç gen tek (single) nükleotit poliformizmi (SNP) saptanmıştır: Apolipoprotein E (APOE), Beyinden Üretilen Nörotrofik Faktör (BDNF) ve katekol-O-metil transferaz (COMT) (Cheng ve ark. 2016). APOE e4 varyantını taşıyan kanserden hayatta kalanlarda bilişsel eksilimler ve hipokampal volümde azalma gibi sonuçlar bulunmuştur (Koffie ve ark. 2012). BDNF met alleli bilişsel gerilemeden koruyucu gibi görünmektedir. BDNF val66 mutasyonuna sahip kanserden hayatta kalanlarda daha düşük BDNF seviyeleri ve dolayısıyla bilişsel kayba

yatkınlık bulunurken, BDNF met laleline sahip hayatta kalanlarda BDNF plazma seviyeleri değişmemiş olarak bulunmuştur (Savitz ve ark. 2006, Tan ve ark. 2019). Kemoterapi alan kanserden kurtulanların yer aldığı kesitsel bir çalışma, COMT-Val genetik değişikliğini taşıyanların farklı bilişsel alanlarda kötü performans sergilediğini bildirmiştir. Ayrıca, COMT-Val değişikliğini taşıyan kanserden kurtulanlar, aynı genetik değişikliği taşıyan sağlıklı bireylere göre dikkat testlerinde daha kötü performans göstermiştir (Erickson ve ark. 2010, Dooley ve ark. 2016).

Kemobeyin için değerlendirilen olası mekanizmalardan biri de kemoterapinin epigenetik yeniden programlamaya neden olması ve kalıcı bozukluğa yol açmasıdır (Wang ve ark. 2015). Bir çalışmada kanserden hayatta kalanların, kemoterapi sonrası birçok biyolojik sorunla karşılaştığı bulunmuştur (Heim ve Binder 2012). Kemoterapiye maruz kalan tümörlü fareler, gen ifadesinin transkripsiyon sonrası regülasyonunda daha belirgin bir bozulma, özellikle prefrontal kortekste miRNA değişiklikleri göstermiştir. miRNA düzensizliği, BDNF seviyelerinin değişmesiyle ilişkilendirilmiştir (Kovalchuk ve ark. 2017). Epigenetik değişikliklerin kemobeyinle ilişkisine dair henüz kanıtlar sınırlıdır. Kemoterapiye sekonder epigenetik değişikliklerin etkisini değerlendirebilecek dahi ileri çalışmalara ihtiyaç mevcuttur

Kemoterapinin Bilişsel İşlevler Üzerine Etkisi

Kanser hastalarında yeni tedavi seçenekleri, daha iyi sağlık hizmetleri, erken tanı ve tedavi yöntemleri ile giderek artan sağ kalım oranları ile kemoterapiye bağlı uzun dönemli yan etkiler çok daha fazla ilgi çekmeye başlamıştır. Tarihsel olarak bakıldığında önceleri kemoterapinin daha çok kemik iliği baskılama, periferik nörotoksosite gibi yan etkilerine odaklanılmaktaydı. Ancak son zamanlarda kemoterapi tedavisine bağlı hastalarda hafıza, dikkat sorunları gibi nörobilişsel alanda kayıplar dikkati çekmiştir. Bu durumda klinisyenlerin kemoterapinin nörobilişsel yan etkilerine odaklanmasını sağlamıştır. Hastaların kemoterapi tedavisinden sonra özellikle yürütücü işlevlere ait kısa ve uzun dönemli yakınmaları mevcuttur. Bu durum kemoterapinin bilişsel işlevleri olumsuz etkileyen yan etkilerine dikkati çekmiştir ve kemobeyin kavramı ortaya atılmıştır. Henüz yeni bir kavram olarak ele alınan kemobeyin kavramı kemoterapinin kısa ve uzun vadede bilişsel işlevlere olan etkisini tanımlamak için kullanılmıştır. Kemobeyine ait giderek artan sayıda araştırma literatüre kazandırılmaktadır. Kemoterapi ajanlarının bilişsel yan etkileri ve bu yan etkileri azaltmaya ve önlemeye yönelik stratejiler giderek önem kazanmaktadır (Silberfarb 1983).

Kemobeyin ile ilgili Klinik Özellikler

Kemoterapi tedavisi alan hastalar sıklıkla nörobilişsel bir yakınma dile getirmektedir ve bu durum geçmişte daha çok hastalığın yarattığı strese atfedilmiştir. Ancak son zamanlarda kemoterapinin nörobilişsel işlevlere direk etkisi olduğu düşünülmektedir. Hastalarda akut tedavi döneminde unutkanlık, konsantrasyon güçlüğü yakınmalar olmakla birlikte bu yakınmalar tedaviden yıllar sonra da görülebilmektedir. Kemoterapi tedavisine bağlı bilişsel işlevlere ait araştırma yapmanın zorluğu nedeniyle bilişsel işlevlerde bozulmaya ait net bir oran henüz yoktur. Çalışmalar geniş bir yelpazede oranlar bildirmektedir. bu oranlar çalışmanın dizaynı, takip süresi, verilen ilaç grupları gibi faktörlerden etkilense de birçok araştırma kemoterapi tedavisi sonrası bilişsel kayıp olduğunu göstermiştir (Hurria ve ark. 2007, Whittaker ve ark. 2022). Janelins ve arkadaşlarının (2017) yaptığı bir çalışmada meme kanseri tanılı ve kemoterapi almış hastaların %36,5 inde 1 yıllık takip sonrası nörobilişsel kayıp saptanmıştır. Yine aynı şekilde Wefel ve arkadaşlarının (2010) yaptığı bir çalışmada da hastaların %29'unda uzun vadede nörobilişsel kayıp gözlenmiştir. Bu alanda özellikle çocukluk çağı kanserlerinin uzun vadedeki akademik başarıya etkisine dair çalışmalar fikir vermektedir. Özellikle erken yaşta kemoterapi alan çocukların öncesi ve sonrasında okul başarısında düşüş yaşaması, kardeşleri ile yapılan nörobilişsel incelemelerde hastalarda bilişsel kayıp gösterilmesi bu alanda önemli verileri oluşturmaktadır. Araştırmalarda hastaların özellikle hafıza yakınmaları olması nedeniyle hipokampüse odaklanılmıştır. Yine en belirgin yakınmalar ise dikkat ve konsantrasyonda bozulma, kısa süreli hafızanın geri getirilmesinde sorun yaşama şeklindedir (Ahles ve Saykin 2007, Dikerman 2007, Yang ve Moon 2013). Bilişsel kayıplar hastalarda hayati tehlike yaratan bir durum olmamakla birlikte uzun vadede yaşam kalitesinde azalma ile ilişkilidir. Sıklıkla gözlenen yakınmalar hafıza kaybı, dikkat ve konsantrasyonda azalma, günlük işlerin yapılmasında zorlanma, kafa karışıklığı, zihinsel bulanıklıktır. Hafıza ve dikkate ait yakınmalar daha belirgin olsa da hastalarda sözel öğrenme, bilişsel işlem hızında azalma, ince motor becerilerde azalma gibi yakınmalarda görülebilmektedir. Klinikte gözlenen bu yakınmalar öznel yakınmalar olup, depresyon anksiyete bozuklukları gibi ruhsal bozukluklara da ikincil geliştiği düşünülebilmektedir. Bu aslında çok yanlış bir bakış açısı olmamakla birlikte çalışmalarda da bu soruya yanıt aranmıştır. Bazı çalışmalar bu konuda hastaların bilişsel yakınmalarının depresyondan bağımsız olduğunu ve nörobilişsel testlerde bozulma olduğunu göstermişlerdir (Hutchinson ve

ark. 2012). Ancak bu ayrımı yapmak mevcut çalışmalarla birlikte her ne kadar kolay olmasa da çalışmalar bize kemoterapinin ruhsal bozukluklardan bağımsız nörobilişsel kayba yol açtığını düşündürmektedir.

Kemoterapiye bağlı bilişsel azalma genellikle öznel yakınmalardan oluşmaktadır. Unutkanlık, dikkatsizlik, yorgunluk gibi bazı silik bulgular kimi zaman hastanın kendisi tarafından bile fark edilememektedir. Hasta aslında kemoterapiye bağlı bilişsel kayıp yaşamaktayken kendisi bunun farkında olmayabilir. Bu noktada hekimlerin farkındalığı çok önemlidir. Kanser hastalarında ruhsal hastalıkların sorgulanması yanı sıra bilişsel işlevler de sorgulanmalıdır. Bu durum sadece yakın zamanda tanı almış hastalar değil uzun zaman önce tedavi almış hastalar içinde geçerlidir. Hekimin hastanın semptomlarını sorgulaması kemobeyin farkındalığı için önemli bir basamaktır.

Risk Faktörleri

Nöronal hasarlanma kemoterapi ajanlarının bilinen en önemli etkisidir ve doz bağımlıdır. Kullanılan ajanın dozu ne kadar yüksek ve maruziyet süresi ne kadar uzarsa nöronal hasarlanma da o oranda artış gösterir. Doz ve kullanım süresi aslında bilişsel kayıplar içinde en önemli risk faktörü olarak değerlendirilebilir. Vinka alkaloidleri, sispilin ve taksan grubu kemoterapi ajanları en fazla nörotoksositeye neden olan ajanlar arasındadır. Sispilin grubu ilaçlar DNA sentezini bozarak, vinka alkaloidleri hücre bölünme sürecini engelleyerek ve taksan grubu ilaçlarda mikrotübül polimerizasyonu üzerinden hücre hasarını gerçekleştirirler. Özellikle akut dönemde periferik nöropati, ensefalopati, MSS hasarı gibi nörotoksik etkileri gözlenmekte olup bazen tedavi sonlandırma gereksesi bile olabilmektedirler. Ayrıca metotreksat, sitarabin, florourasil gibi antimetabolit ajanların da belirgin nörotoksosite etkileri olmaktadır (Verstappen ve ark. 2003, Sioka ve Kyritsis 2009). Nörotoksitenin patofizyolojisi tam olarak net olmasa bile tedavinin sonlandırılması nöronal hasarlanmanın ilerlemesini azaltabilir. Tedavinin kesilemediği olgularda doz azaltılması da komplikasyon gelişimini azaltacaktır (Taillibert ve ark. 2016). Hastalarda nöropati gelişimi bilişsel işlev kaybı için bir gösterge midir tam olarak bilinmezken yine de bu hasta grubunda nöron iletimine ait tetkikler ve nöropsikiyatrik testlerle hastaların takibi önemlidir. Kullanılan ajanın dozu ve kullanım süresi en önemli risk faktörü olarak değerlendirilse de bilişsel kayıplara ait bulgular kişisel farklılıklarda göstermektedir. Risk faktörlerinin değerlendirilmesi için uzunlamasına hasta takiplerinin yapıldığı geniş örneklemlilerde çalışmalar önemlidir. Bu hem risk faktörlerinin değerlendirilmesi hem de bilişsel kayıplara ait bilgilerin edinilmesi için önemlidir Ancak hasta grubunun homojen olmaması, yine bu hasta grubunda geniş örneklemlilerde çalışmaların yapılmasının zorluğu kısıtlayıcı bir faktör olmaktadır. Tedavi öncesindeki bilişsel kapasite, düşük sosyoekonomik düzey, yeterli sağlık hizmetlerine ulaşımın olmaması risk faktörleri arasında sayılabilir. Ancak bu konuda yapılan boylamsal araştırmaların kısıtlılığı risk faktörleri açısından bize kesin bir bilgi sunmamaktadır. Sosyodemografik özelliklere ek olarak ilacın uygulama yolu, eş zamanlı radyoterapi alımı, bilişsel işlevleri etkileyebilecek kronik hastalıkların varlığı, alkol madde kullanımı, organik sendromlar gibi birçok faktör bilişsel kayıpları etkileyebilir. Bu durumda aslında risk faktörlerinden de bağımsız olarak kemobeyin gelişimi sürecinin öngörülemez olduğunu ve kişiden kişiye farklılık gösterebileceğini düşündürmektedir (Zhou ve ark. 2024).

Nörogörüntüleme Yöntemleri

Kemoterapinin nörobilişsel işlevlere olan etkisini anlamada en önemli araçlardan biri de görüntüleme yöntemleridir. Bugüne kadar yapılan araştırmalar daha çok radyasyon nekrozuna ait bulgulardan oluşmaktadır. Ancak birçok araştırmacı hem radyasyon nekrozunu hem de kemoterapinin beyin üzerine etkisini araştıran çalışmalar yapmıştır. Araştırmalarda özellikle hipokampüste gri madde hacminde bir azalma olduğu bildirilmiştir. Ayrıca frontalde gri ve beyaz madde hacminde azalma, frontal hipoaktivasyon araştırmalarda kemoterapi kullanımına bağlı bulunan görüntüleme bulguları olarak belirtilmiştir (Yağmurlu ve ark. 2008, Simó ve ark. 2013). Bir araştırmada prefrontal korteks, parahipokampal girus ve precuneus gri madde hacminde azalma olduğunu göstermişlerdir (Inagaki ve ark. 2007). Ancak bazı araştırmalarda hipokampal hacimde azalma ve diğer görüntüleme bulguları doğrulanamamıştır (Yoshikawa ve ark. 2005). Araştırmalardaki bu tutarsızlıklar araştırmaların yöntemlerine, örneklem farklılıkları gibi faktörlere bağlı olabilir. Ancak yine de her ne kadar araştırmalarda tutarlı olmayan sonuçlar olsa da nörogörüntüleme yöntemleri kemobeyin kavramına ait bilgilerimizin artmasında en önemli yöntemlerden biridir (Isaac ve ark. 2024).

Nöropsikolojik Testler

Kemoterapiye bağlı bilişsel işlevlerde bozulma bazen nöropsikiyatrik testlerin belirlemeyeceği kadar ince bir düzeyde olabilir. Bu durum da bilişsel kaybın objektif olarak değerlendirilmesinde güçlük yaratabilir. Yine de görüntüleme yöntemlerine ek olarak nöropsikiyatrik testler kemoterapiye bağlı bilişsel kayıpların ölçülmesinde

önemli bir yere sahiptir. Ancak bu testlerin uygulanabilirliğinin zorluğu, uzun saatler sürmesi, hastanın mevcut durumundan etkilenmesi ve uygulayıcıya bağlı faktörler testlerin klinikte kullanımını sınırlandırmaktadır. Yine de Wechsler Yetişkinler için Zekâ Ölçeği'nin sözel bölüm alt ölçekleri (örn; sayı dizisi, aritmetik), Wechsler Bellek Ölçeği, Stroop Testi gibi nöropsikiyatrik test bataryaları klinikte bilişsel kaybı değerlendirmek için kullanılabilir. Wechsler Bellek Ölçeği, Stroop Testi gibi nöropsikiyatrik test bataryaları klinikte bilişsel kaybı değerlendirmek için kullanılabilir. Hastaların değerlendirilmelerinde tek bir bilişsel alanın değerlendirilmesinden ziyade birden fazla alanın değerlendirilmesi önemlidir. Bu nedenle birçok bilişsel alanı değerlendiren duyarlı testlerin kullanılması gereklidir. Ayrıca hastaların kemoterapi öncesi sonrası ve uzun dönemli bilişsel kayıplar açısından değerlendirilmesi kemoterapiye bağlı gelişen bilişsel kaybı göstermek için gereklidir (Marin ve ark. 2009).

Kemobeyin Tedavi Yaklaşımları

Kemoterapi ve kanserle ilişkili bilişsel bozukluklar için henüz herhangi bir tanı kriteri geliştirilmemiş olup onaylı bir tedavisi bulunmamaktadır. Kemobeyin genetik değişkenlik, tedavi rejimi ve diğer nöropsikiyatrik bozukluklarla komorbidite gibi birçok kafa karıştırıcı faktöre sahip olup klinik sunumu oldukça heterojendir. Net bir hastalık mekanizması da olmadığından farklı ajanların tedaviye etkisi araştırılmaya devam etmektedir. Bu başlık altında tedavi yaklaşımları ile ilgili yapılan çalışmalar güncel literatür ışığında özetlenecektir. Kemobeyin farmakolojik tedavileri ile ilgili çalışmalar Tablo 1'de, farmakolojik olmayan yöntemler ise Tablo 2'de yer almaktadır.

Kemobeyinin tedavisinde öne çıkan patolojik mekanizmalara yönelik tedavi seçenekleri geliştirilmeye devam edilmektedir. Günümüzde nörogenez ve gliogenezi düzenlemeyi hedefleyen tedavi seçenekleri egzersiz, lityum, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), kök hücre nakli iken, dentritik dikenlerin kaybını hedefleyen ajanlar metformin ve fosfodiesteraz inhibitörleridir (PDEI). Asetilkolin ve glutamat gibi bilişsel fonksiyonlar için önemli olan nörotransmitterler üzerinden etki eden ajanlar asetilkolin esteraz inhibitörleri (AChEI) ve N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistleridir. Glial hücrelerdeki fonksiyon bozukluğunu tedavi etmek için PLX5622 ve LM22A-4, enflamasyonu azaltmak için ise anti-inflamatuar ve anti-oksidan ajanlar ön plana çıkmaktadır (Nguyen ve Ehrlich 2020). Fakat hiçbir çalışmada tamamen etkili ve güvenli bir tedavi ajanı öne çıkmamıştır.

Güncel literatürde daha etkin sonuçlara ulaşabilmek amacıyla kemobeyine yol açan mekanizmaları ayrıntılı olarak incelemek için bilişsel işlev bozukluğuna yönelik tanımlanmış hayvan modellerine ve ayrıca ilaç hedeflerini ve bunların terapötik önemini belirlemek için iyi tanımlanmış klinik araştırmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmaktadır. Ayrıca bu alanda yapılacak çalışmalarda standart terminoloji ve ölçüm araçlarının kullanılması verilerin güvenilirliğini arttıracaktır. Geliştirilen ve geliştirilmeye devam edilen farmakolojik ajanlara ek olarak değiştirilebilir faktörlerin optimize edilmesi (uyku, diyet, stres, egzersiz) için uygulanacak davranışsal yaklaşımların öznel iyileşmelere yol açabileceği bildirilmiştir.

Tablo 1. Kemobeyin tedavisinde farmakolojik yaklaşımlara ait çalışmalar			
İlaç Grubu	Etki Mekanizması	İlaç	Çalışma Sonuçları
Anti-demans Tedavi	AChEI	DPZ GAL	Yapılan hayvan çalışmalarında DPZ'nin tedaviye dahil edilmesi ile, DOX'un (Ongnok ve ark.2021) MTX +5-FU'in (Winocur ve ark.2011), TRZ'nin (Khuanjing ve ark. 2023) neden olduğu bilişsel disfonksiyonların azaldığı/düzeldiği gösterilmiştir. DOX ve CP'nin neden olduğu bilişsel bozukluğun tedavisinde DPZ tedavisinin faydalı olacağını öne süren bir çalışma olduğu gibi (Lim ve ark. 2016) etkili olmadığını gösteren daha güncel bir çalışma da (Philpot ve ark. 2019) bulunmaktadır. DPZ tedavisinin kemobeyinin tedavisinde koruyucu faktörlere eklenmesinin olumlu etkilerine dair bulgular sunulmakla birlikte (Winocur 2017) antitümoral ilaçların etkinliğini azaltmadığı da vurgulanmıştır. Hayvan çalışmalarının yanında meme kanseri nedeniyle 1-5 yıl önce kemoterapi alan ve bilişsel bozukluk semptomları olan 62 kadının dahil edildiği plasebo kontrollü 36 haftalık takip çalışmasında DPZ grubu Hopkins Sözel Öğrenme Testinin Gözden Geçirilmiş formunun (HVLTR) Toplam Hatırlama (p = 0,033) ve Ayırt Etme (p = 0,036) alt ölçekleri açısından kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha iyi performans göstermiştir (Lawrence ve ark. 2016). Çoğu çalışmada DPZ kullanılmış olmasına rağmen GAL'in de beyindeki

			inflatuar belirteçleri azaltarak DOX'un neden olduğu nöroinflamasyona karşı nöroprotektif bir ajan olduğu gösterilmiştir (Al-sikhan ve ark. 2023).
	NMDAR Antagonizması	Memantin	Sekiz haftalık erkek B6 farelerine PTX uygulanarak elde edilen kemobeyin modelinde farklı memantin rejimlerinin nörojenez ve inflamasyon üzerindeki etkisini değerlendirildiğinde hem ön tedavi hem de birlikte tedavi rejimlerinin, davranış testlerinde bozulmuş nörojenez ve uzaysal hafıza bozulmasını başarılı bir şekilde tersine çevirdiği gösterilmiştir (Sung ve ark. 2021).
	AMPAR PAM	Pirasetam (PIRA)	PIRA'nın DOX'un neden olduğu bilişsel eksikliklere karşı nöroprotektif aktivitesinin olduğu gösterilmiş olup bunun AChE düzeylerinin, nöro-inflatuar araçların, pro-apoptotik proteinlerin ve oksidatif stresin azalmasıyla bağlantılı olabileceğini vurgulanmıştır (Mani ve ark. 2022a).
Psikotropolar	Antidepresanlar	Fluoksetin Fluvoksamin Sertralin	Erkek lister sıçanlarında yapılan bir çalışmada MTX'in uzaysal çalışma belleğinde bir bozulmaya neden olduğunu ve hipokampal nörojenez üzerinde uzun vadeli olumsuz bir etkiye sahip olduğunu gösterilmiş ve bu durum, fluoksetinin birlikte uygulanmasıyla dengelenmiş olarak saptanırken (Lyons ve ark.2011), farklı bir çalışmada fluoksetinin 5-FU'nun bilişsel ve hücresel etkilerini önleyebildiği ancak tersine çeviremediği göstermiştir (Lyons ve ark. 2012) Radyasyon ve TMZ ile tedavi edilen farelerde kaygı benzeri davranışlarda artış ve bilişsel bozukluk görüldü. Kronik fluoksetin uygulaması davranışsal işlev bozukluğunu tersine çevirebilir. Fluoksetinin etkisi radyasyon ve temozolomid tedavisinin neden olduğu nörojenez açığının kurtarılması yoluyla olabilir (Gan ve ark.2019). Fluoksetine ek olarak fluvoksaminin de PTX kaynaklı nörotoksiteyi kısmen Sig-1R'nin indüksiyonu yoluyla hafiflettiğini gösterilmiştir (Tanimukai ve Kudo 2015). Sertralinin 122 ileri evre kanser hastasında yürütücü işlevler ve yaşam kalitesi üzerine etkilerini araştırılan kontrollü bir çalışmada yürütücü işlevi ve yaşam kalitesini iyileştirebileceği sonucuna ulaşılmıştır (Li X ve ark. 2014).
	Antipsikotik	Amisülprid	Wistar sıçanlarında 5-FU kaynaklı bilişsel bozuklukların tedavisinde amisülprid (5 mg/kg/gün) ile kronik tedavinin etkilerini araştırdığı çalışmada Amisülprid, Wnt/GSK-3β/β-katenin sinyalini güçlendirdi, BDNF düzeylerini artırdı ve 5-FU kaynaklı nöroinflamasyonu, apoptozu, β-amiloid birikimini ve nörodejeneratif değişiklikleri ortadan kaldırarak bilişsel performansı artırdı. Bu çalışma, amisülprid'in 5-FU'ya maruz kalan sıçanlarda hipokampal Wnt/GSK-3β/β-katenin sinyal yolunun arttırılmasına atfedilebilecek pro-bilişsel etkilerine dikkat çekmektedir ve bu, CICI'lı denekler için umut verici bir terapötik seçenek sunabilir (Raafat ve ark.2023).
	DDD	Lityum	Lityum, yıllardır psikiyatrik bozukluklarda kullanılan bir ajandır ancak son zamanlarda nöroprotektif etkisine dair kanıtlar ortaya çıkmaktadır. Farelerin lityum ile önleyici tedavisi, PTX'in neden olduğu bellek eksikliklerini ve anormal yetişkin hipokampal nörojenezini önlemiştir (Huehnchen ve ark.2022) Lityum klinik önvesi çalışmalarda umut verici görünmekle birlikte kanser tedavisi gören hastalarda nöroprotektan olarak faydası halen doğrulanmamıştır.
		D-Metilfenidat (D-MPH)	Meme kanseri için adjuvan kemoterapi alan kadınların d-MPH veya plasebo ile tedavi edildiği randomize kontrollü çalışmada hastalar yaklaşık 6 aylık takipte Yüksek Hassasiyetli Bilişsel Tarama (HSCS) ve Revize Edilmiş Hopkins Sözel Öğrenme Testi (HVLT-R) ile değerlendirildi. Ayrıca yaşam kalitesini ve yorgunluğu değerlendiren, Kanser Tedavisinin Genel İşlevsel Değerlendirmesi anketlerini de tamamladılar. Herhangi bir değerlendirilmede gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Fakat bu çalışmanın gücü yetersiz bulunmuştur (Mar Fan ve ark. 2008)

		Modafinil	Modafinil'in meme kanserinden kurtulan kadınlarda bazı bellek ve dikkat becerilerini geliştirerek bilişsel performansı iyileştirdiği bulunmuştur (Kohli ve ark.2009)
Antiepileptik İlaçlar		Levetirasetam (LEVE)	LEVE uygulamasının hayvanlarda DOX'a bağlı gelişen bellekle ilgili parametreleri iyileştirdiği gösterilmiş olup bu 'Nootropik benzeri' aktivitenin azalmış AChE ve azalmış nöroinflamatuvar marker seviyeleri ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Mani ve ark.2022b).
Antidiyabetik Tedavi	AMP-aktif protein kinaz aktivasyonu	Metformin	Biguanid antihiperglisemik olan metformin yaygın olarak kullanılan güvenli bir ajandır. Yapılan hayvan çalışmalarında sisplatin ve paklitaksel kaynaklı bilişsel bozuklukta etkili bulunurken (Zhou ve ark. 2016; Khodabakhsh ve ark. 2024) DOX'un neden olduğu bilişsel bozukluğu iyileştiremediği gösterilmiştir (Alharbi ve ark. 2020).
	PPAR-g aktivasyonu	Piaglitazon (PIO)	İnsülin duyarlaştırıcı bir diyabet ilacı olan PIO, DOX'un neden olduğu bilişsel bozuklukta inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu modüle ederek nöronal inflamasyonu hafifleterek iyileşme sağlamış ve umut verici bir tedavi olarak sunulmuştur (Alhowail 2024; Alsaud ve ark.2023).
	DPP-4 inhibitörü	Vildagliptin (Vilda)	Çeşitli nörolojik hastalıklara karşı ümit verici nöroprotektif özellikler göstermiş olan Vilda'nın CP kaynaklı nörotoksisteye karşı potansiyel nöroprotektif özelliklerini araştıran bir hayvan çalışmasında asetilkolinesteraz enziminin down regülasyonu yoluyla kolinerjik nörotransmisyonu artırdığı, nöroinflamasyonu inhibe ettiği, hipokampal nörojenez artırdığı gösterilmiştir. Bu etkilere esas olarak AMPK/Akt/CREB sinyalleşme basamaklarının aktive edilmesinin aracılık ettiği ifade edilmiştir (Mahmoud ve 2023)
Antiinflamatuvar / Antioksidan Ajanlar		Cox İnhibisyonu	Enflamasyon kemobeyini açıklamak için önerilen çeşitli nöral mekanizmalardan biri olduğundan anti-inflamatuvar ajanların etkinliği sıklıkla test edilmiştir. 64 çalışmanın dahil edildiği sistematik bir incelemede 50 anti-inflamatuvar ajandan 41'inin (%82) kemobeyini azalttığı bildirilmiştir aynı zamanda kullanılan yöntemler açısından heterojenlik gözlemlendiği vurgulanmıştır (Haller ve ark.2023) Seçici siklooksijenaz-2(COX-2) inhibitörü anti-inflamatuvar ajanlardan olan NS398'in sisplatinin anti-tümör etkinliğini olumsuz etkilemeden veya tümör büyümesini ağırlaştırmadan kemobeyini in vivo olarak önlediği bildirilmiştir (Rashid ve ark.2023). İrreversible COX1/2 inhibitörü olan aspirin meme kanserine yönelik ototopik bir fare modeli kullanarak yapılan çalışmada meme tümürlü farelerin, tümörsüz farelere göre önemli ölçüde daha zayıf belleğe sahip olduğu, bu bellek bozukluğunun kanserin neden olduğu hastalık davranışından bağımsız ve yüksek metastatik yüke sahip farelerde kanser ilerlemesinin sonraki aşamalarında gözlemlenmiştir. Tümör tarafından salgılanan proinflamatuvar sitokinlere atfedilen bu durum düşük dozda aspirinle yapılan oral tedavi bellek bozukluğunu tamamen durdurmuştur (Walker ve ark.2018). Fakat farklı bir hayvan çalışmasında paklitakselin neden olduğu bellek bozukluğu aspirin tedavisi ile iyileşmemiştir. Bu bulgu, paklitakselin neden olduğu hafıza bozukluğundan inflamasyonun sorumlu olmayabileceğini veya birden fazla yakınsak mekanizmadan kaynaklanabileceği ile açıklanmıştır (Chang ve ark. 2020).
		Serebrolizin (CBN)	Antiinflamatuvar, antioksidan ve nöroprotektif etkilere sahip çeşitli nörotrofik faktörlerin ve aktif peptidlerin bir karışımı olan CBN, farelerde BCNU kaynaklı bilişsel bozukluk modelinde önemli ölçüde ve doza bağlı olarak bilişsel işlevleri iyileştirmiş, oksidatif stres belirteçlerini, inflamatuvar sitokinleri azaltmış ve nörotransmitter konsantrasyonunu geri kazandırmıştır (Sharma ve ark. 2022).

	Krisin	Chrysin -5,7 dihidroksiflavon umut verici antioksidan, antiinflamatuvar ve antikanser özelliklere sahip olmasına rağmen zayıf çözünürlüğü ve yoğun metabolizması nedeniyle düşük biyoyararlanıma sahiptir. Optimize edilmiş krisin formülasyonlarının 0,5 mg/kg'lık azaltılmış bir dozda intranasal uygulanması, davranış testleri, AChEI ve oksidatif stres belirteçleri ile kanıtlanan, sıçanlarda DOX kaynaklı hafıza bozukluğunu iyileştirmiştir (İbrahim ve ark.2021).
	FA-Leu SD	Doğal bir polifenol olan ferulik asidin (FA) nootropik, nöroprotektif ve antioksidan etkilere sahip olduğu doğrulanmıştır. 150 mg/kg serbest FA'ya eşdeğer FA-Leu SD oksidatif stresi azaltmada ve DOX'un neden olduğu bilişsel bozukluğu iyileştirmede tek başına FA'ya göre daha iyi sonuçlar sunmuştur (Shukla ve ark.2024).
	MCC950	Meme kanserinde yaygın olarak kullanılan kemoterapötik ajanların neden olduğu bilişsel bozukluklarda nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı benzeri reseptör protein 3 (NLRP3) inflamatuvarının rolü vurgulanmıştır. DOX ve CP ile kemobeyin modeli oluşturulan sıçanlar NLRP3 inhibitörü MCC950 ile tedavi edildiğinde bilişsel bozukluk önemli ölçüde azalmıştır (Jia ve ark.2023).
	Alfa Lipolik Asit (ALA)	Bir besin takviyesi olan alfa-lipoik asit (ALA), antioksidan, antiinflamatuvar ve anti-apoptotik aktiviteleriyle tanınmaktadır. Yapılan hayvan çalışmasında ALA tedavisi DOX'un neden olduğu hafıza bozukluğuna karşı önemli ölçüde koruma sağlamıştır. Bu sonuç ALA'nın, NRF-2/HO-1 sinyal yolu yoluyla antioksidan potansiyeline atfedilmiştir (Lal ve ark. 2023)
	N-Asetilsistein (NAS)	Farelerde 2 hafta boyunca haftada bir kez DOX ve CP kombine tedavisi sonucu oluşan bilişsel bozulma ve hipokampal GSH/GSSG oranındaki azalma NAS ile tersine çevrildi (Kitamura ve ark. 2021)
	C-Fikosiyanin (CF)	CF güçlü antiinflamatuvar, antioksidan ve mitokondriyal koruyucu özelliklere sahip olduğu gösterilmiş bir ajandır. CF, hayvan deneyinde DOX'un neden olduğu nöroinflamasyonu ve oksidatif stresi bastırarak, mitokondriyal anormallikleri hafifletmiş, ve farelerin hipokampüsünde sinaptik yoğunluğu artırarak DOX kaynaklı bilişsel eksiklikleri iyileştirmiştir (Wang ve ark. 2021)
	Mesna	Mesna, antiinflamatuvar ve antioksidan etkileri olan kemoprotektif bir ajandır. Erkek Wistar sıçanlarında art arda dört hafta boyunca haftada iki kez 2.5 mg/kg sisplatin uygulanması sonrasında Mesna (150 mg/kg/gün) tedavisi ile sisplatin kaynaklı merkezi ve periferik sinir sistemi toksisitesini hafifletebileceğini ortaya koymuştur (Saadati ve ark.2021)
	Kafeik Asit Fenil Ester (CAPE)	Kafeik asit fenil ester (CAPE), kanser hücrelerinde pro-oksidan etki gösterirken, normal hücrelerde güçlü bir antioksidan ve sitoprotektif bir ajandır. CAPE'nin DOX'un neden olduğu bilişsel bozulmaya karşı potansiyel nöroprotektif etkileri Sprague Dawley sıçanlarında araştırılmıştır. CAPE ile birlikte tedavinin DOX'un sıçan beyininde neden olduğu davranışsal ve moleküler anormallikleri önemli ölçüde önlediği, nörodejenerasyon ve hafıza eksikliklerine karşı CAPE'nin umut verici nöroprotektif aktivitesi olduğuna dair kanıtlar sunulmuştur (Ali MA ve ark.2020)
	IFN-β-1a Veya Infliximab	IFN-β-1a veya Infliximab, hayvan deneyinde DOX'un neden olduğu hipokampal histopatolojik nörodejeneratif değişiklikleri iyileştirmiş, bilişsel bozukluğu durdurmuş, mitokondriyal oksidatif, inflamatuvar ve apoptotik stresi ortadan kaldırmış, otofajik fonksiyon bozukluğunu hafifletmiştir. Bu bulgular, IFN-β-1a veya Infliximab'ın, antioksidan, anti-inflamatuvar, pro-otofajik, pro-mitofajik ve antiapoptotik etkileriyle açıklanabilecek DOX kaynaklı kemobeynine karşı nöroproteksiyon sunduğunu göstermiştir (Wahdan ve ark. 2020)
	Siklosporin A (CsA)	CsA'nın MTX kaynaklı kognitif bozukluk sırasında nöroprotektif bir role sahip olduğu doğrulanmış olup bunun altında yatan olası

			mekanizmaların HuR'nin translokasyona aracılık etmek, NCOA4 aracılı ferritinofaji yoluyla sinir iltihabını ve nöronal apoptozu hafifletmek olabileceği öne sürülmüştür (Ding ve ark. 2023)
		L Carnitin	Antioksidan ve antiinflamatuvar aktiviteleri olduğu bilinen L carnitinin sıçanlarda DOX ve CP tarafından indüklenen kemobeyine karşı asetilkolinesteraz aktivitesini azaltarak nöroprotektif etkiler gösterdiği bildirilmiştir (Morid ve ark. 2023).
Antilipit İlaçlar		Atorvastatin (ATV)	ATV, TZB (Lee ve ark.2021) ve DOX'un (Mounier ve ark.2021) neden olduğu bilişsel bozulmaya karşı muhtemelen beyindeki anti-inflamatuvar, antioksidan ve anti-apoptotik etkileri ile nöroprotektif özellikler sergilemiştir.
Diüretikler		Amilorid (AML)	Farklı deneysel modellerde nöroprotektif olduğu kanıtlanmış bir antihipertansif, potasyum tutucu diüretik olan AML, farelerde 4 haftalık tedaviden sonra, DOX'un neden olduğu nörodejenerasyonu ve bellek bozukluğunu belirgin şekilde zayıflatmıştır (Ali ve ark. 2022)
	Adenozin 2a Rsp (A _{2A} R) Blokajı	KW-6002	Yetişkin fare hipokampusunda öğrenme için önemli olan A2AR ve bunun aşağı akış efektörleri cAMP ve CREB'de sisplatin kullanıldığında güçlü yükselmeler olduğu, FDA onaylı KW-6002 tarafından yapılan A 2A R inhibisyonu, nöronların proliferasyonunda ve dendrit morfogenezinde sisplatin kaynaklı bozulmaları önlerken bellek bozukluğunu azaltmıştır(Oliveros ve ark.2022)
	Adenozin 3 Rsp (A ₃ R) Agonisti	MRS5980	Oldukça seçici bir A3R agonisti MRS5980'in sisplatin kaynaklı nörotoksiteleri önleme ve tersine çevirme kapasitesi araştırıldığında MRS5980'nin, her iki cinsiyette de yürütme işlevinde azalma, uzaysal ve çalışma belleğinde bozulma gibi sisplatin kaynaklı bilişsel bozukluğu, duyuşsal motor bozuklukları ve nöropatik ağrıyı önlediği gösterilmiştir(Singh ve ark. 2022).
	Histaminerjik 1 reseptör (H1R) antagonisti	Klemastin	Klemastin, kemoterapiyle tedavi edilen farelerde bilişsel işlevleri ve beyaz madde hasarını iyileştirmiş, miyelinasyonu güçlendirmiş, oligodendrosit öncü hücre farklılaşmasını teşvik etmiş, korpus kallosum ve hipokampustaki nörofilament 200 protein seviyelerini arttırmıştır. Klemastinin bu etkileri ile bilişsel işlev hasarını iyileştirdiği öne sürülmüştür (Chen ve ark.2022).
	a2 - adrenerjik reseptör agonisti	Deksmetomidin (Dex)	DEX nükleer reseptör koaktivatörü 4 (NCOA4) aracılı ferritinofajideki değişiklikler sayesinde HT22 hücrelerini MTX kaynaklı nörotoksitete karşı korumuştur (Chen ve ark.2021). Aynı zamanda DEX'in sıçanlarda miR-429-3p ekspresyonunu modüle ederek sisplatin kaynaklı bilişsel bozuklukları hafiflettiği ileri sürülmüştür (Li ve ark.2020).
PDEI'leri	Fosfodiesteraz İnhibitörü (PDEI)	Rolipram İbudilast	DOX ile tedavi edilen sıçanlar uzamsal hafızada değişiklikler ve depresif benzeri davranışlar sergilerken kronik rolipram uygulamasının ardından bu belirtiler tersine dönmüştür (Callaghan ve ark.2015) Farklı bir çalışmada sıçanlarda oksaliplatin öncesi ibudilast tedavisi, taktil allodini ve bellek bozukluklarının gelişmesini önlemiştir (Johnston ve ark.2017).
Nikotinik ve muskarinik asetilkolin reseptör agonistleri			Erkek Wistar sıçanlarına intraperitoneal enjeksiyon yoluyla altı doz doksorubisin (DOX: 3 mg/kg) verilecek şekilde kemobeyin modeli oluşturularak a7nAChR agonisti (PNU-282987: 3 mg/kg/gün), mAChR agonistleri (bethanechol: 12 mg/kg/gün) ya da ikisi ile kombine tedavi edilmiştir. DOX uygulaması, nöroinflamasyon, glial aktivasyon, sinaptik/kan-beyin bariyeri bütünlüğünün azalması, mitokondriyal ROS detoksifikasyon kapasitesinin kusurlu olması yollarıyla bilişsel işlevin bozulmasına yol açmıştır. PNU-282987, bethanechol veya kombine tedavi aşırı apoptoz, nekrotoz ve piroptozun baskılanması ile bilişsel işlevi iyileştirmiştir. Bulgular AChR agonistlerinin DOX'un neden olduğu nöron ölümü ve kemobeyine karşı etkili bir şekilde koruyucu olduğunu göstermiştir (Ongnok ve ark. 2024) Bir pilot çalışmada ise kansere bağlı bilişsel bozukluğu olan kadınlarda transdermal nikotin plasebo ile karşılaştırıldığında her iki grup arasında bilişsel bozukluğun remisyonu açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (Vega ve ark.2019)

	NAD ⁺ öncüsü	Nikotinamid Mono Nükleotid (Nmn)	Sisplatin kaynaklı nörotoksistide artan mitokondriyal oksidatif stres ve fonksiyonel bozuklukların anahtar rol oynayabileceği gösterilmiştir. NMN'nin, sisplatinin mitokondri üzerindeki zararlı etkileri önlemek için etkili bir terapötik strateji olabileceği, sisplatin kaynaklı bilişsel bozuklukların iyileştirilmesinde anahtar bir faktör haline getirebileceği ve kanserden kurtulanlarda yaşam kalitesinin iyileştirilmesi için umut sağlayabileceği sunulmuştur (Rashid ve ark.2022; Yoo ve ark. 2021).
	BDNF arttırıcı	Riluzol (Rz)	Klinik çalışmalarda DOX ile tedavi edilen meme kanseri hastalarında BDNF'nin kan seviyelerinde azalması kemobeyin riski ile ilişkili bulunmuştur. Oral olarak aktif bir BDNF arttırıcı ilaç olan RZ'nin DOX ile tedavi edilen fareler üzerine etkisi araştırıldığında kemoterapinin neden olduğu olgunlaşmamış nöron kaybını ve nöroinflamasyonu hafiflettiği bildirilmiştir. Kemobeyini önlemek için RZ tedavisinin nöroprotektif etkilerini arttırmaya yönelik translayon açısından uygulanabilir bir yaklaşım için klinik öncesi kanıt sağlandığı ifade edilmiştir (Usmani ve ark.2023)
Vitaminler		E Vitamini (Vit E)	DOX ve PTX kemoterapisine maruz kalan sıçanlarda kısa süreli hafıza bozukluğunun hafifletilmesinde, Vit E'nin muhtemelen hipokampal oksidatif stresi ve nörodejenerasyonu azaltarak potansiyel bir rolü olduğu gösterilmiştir (Altarifi ve ark.2024) .
		Kalsitriol	Kalsitriolün birlikte uygulanmasının sıçanlarda sisplatin kaynaklı davranışsal ve bilişsel bozuklukları önlediği, sisplatine bağlı azalmış hipokampal BDNF düzeylerinin azalmasını hafiflettiği ve hipokampusta BDNF mRNA'yı yukarı doğru düzenlediği gösterilmiştir. Artan hipokampal BDNF'nin, sisplatine maruz kalan sıçanlarda kalsitriolün nörotoksisteye karşı yararlı etkilerine aracılık ettiği düşünülmüştür (Abdollahzadeh ve ark. 2022).
		Beksaroten	Beksarotenin miyelin oluşumu/sürdürülmesi, sinaptik fonksiyon ve aksonal rehberlikte rol oynayan nöregulin ve netrin yollarını da aktive ettiği gösterilmiştir. Beksaroten ile kısa süreli tedavi, sisplatinin beyaz madde yapısı, bilişsel işlev ve duyu-motor performansı üzerindeki olumsuz etkilerini tersine çevirmek için yeterli bulunmuştur (Chiang ve ark.2020).
		Probiyotik Takviyesi	Meme kanserli 159 hasta üzerinde randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışmada probiyotik takviyesi p-Mentha-1,8-dien-7-ol dahil olmak üzere plazma metabolitlerini modüle ederek kemobeyin insidansını önemli ölçüde azaltmış, genel bilişsel işlevleri iyileştirmiştir (Juan ve ark.2022)
		7-kloro-4-(fenilselanil) kinolinin (4-PSQ)	4-PSQ, farelerde Na ⁺ , K ⁺ -ATPaz'ın modülasyonuna ve kortikosteron seviyelerinin azalmasına bağlı olarak OXA'nın neden olduğu bilişsel bozukluğu azaltmıştır (Reis ve ark. 2020)
	Histon deasetilaz 6'nın (HDAC6) inhibitörü	ACY-1215 (Ricolinos-tat)	Histon deasetilaz 6'nın (HDAC6) inhibitörü ACY-1215'in farelerde sisplatin kaynaklı beyin hasarı ve bilişsel bozukluklar üzerindeki etkisi incelendiğinde davranış bozukluklarını, dendritik kayıpları iyileştirdiği ve sinaptik yoğunluğu arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca farelerin hipokampusunda a-tubulin asetilasyonunu arttırdığı, hipokampusta sisplatin kaynaklı bozulmuş mitokondriyal taşınmayı ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğunu düzelttiği gösterilmiştir (Wang ve ark.2019) Benzer bir çalışmada da HDAC6 inhibitörlerinin tümör kontrolünü artırırken kemoterapinin neden olduğu nörotoksisteyi tersine çevirmek için umut verici bir terapötik yaklaşım gibi görüldüğü sonucuna varılmıştır(Ma ve ark.2016)
		Ginseng	Ginseng'in nörolojik hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde potansiyel etkisi yıllar boyunca pek çok çalışmada gösterilmiştir. erkek sıçanlarla yapılan çalışmada sisplatin tarafından indüklenen bellek bozukluğunu ortadan kaldıran ginseng, oksidatif stresi ve nöroinflamasyonu azaltarak nörolojik verimliliği geri kazandırabildiği gösterilmiştir (Hussien ve ark. 2022). Ginseng türevi bir bileşik olan ginsenosid rg1'in, dosetaksel, adriamisin ve siklofosfamid (dac) enjeksiyonu ile oluşturulan kemobeyin fare modelinde su labirenti testinde kemobeyin benzeri davranışı

			önemli ölçüde iyileştirmiştir. in vivo nörogörüntüleme, rg1 tedavisinin, prefrontal ve hipokampal nöronal aktivitedeki dca kaynaklı azalmaları tersine çevirdiği ve kortikal nöronal dendritik omurga eliminasyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir. aynı zamanda rg1, proinflatuar sitokinlerin yükselişini baskılamış, anti-inflatuar sitokinlerin seviyelerini arttırmıştır. bu sonuçlar, rg1'in anti-kemobeyin etkisinin özellikle biliş işlemeye ilişkili beyin bölgelerinde nöroplastisiteyi teşvik ederek nöroinflamasyonun inhibisyonu ile bağlantılı olarak gösterdiğini göstermiştir (Shi ve ark.2019)
	Ribonükleotid redüktaz inhibitörü	PAN-811	Bir ribonükleotid redüktaz inhibitörü olan PAN-811'in birlikte uygulanması, MTX/5-FU'nun neden olduğu tüm bilişsel bozuklukları önemli ölçüde azaltmıştır (Jiang ve ark.2018) .
		KU-32	Mitokondriyal fonksiyon bozukluğunu hedefleyebilecek farmakolojik tedavilere ilişkin çok az kanıt bulunmaktadır. KU32'nin 5-FU ile tedavi edilen sıçanların davranışları üzerindeki önleyici etkilerini değerlendiren çalışmada zamansal ayrımcılıkta kemoterapinin neden olduğu bozuklukların önlenmesinde umut vaat ettiğini göstermektedir (Sofis ve ark.2017)
<p>Kemobeyin tedavisine etkileri açısından çalışılan ve çoğu flavonoid olan bileşikler bu bölümde yer almaktadır.</p> <p>Polidatin (PLD), Nrf2'yi arttırarak DOX'un neden olduğu oksidatif stresi bastırılmış, NF-κB yolunu aktive ederek inflamatuvar yanıtı inhibe etmiş, hipokampal apoptozu azaltmıştır, DOX'un neden olduğu kemobeyine karşı nörokoruma sağladığı gösterilmiştir (Tong ve ark.2020)</p> <p><i>Hypericum perforatum</i> L. (HP L.) ve nanoemülsiyonunun (NE) tedavisinin sisplatin kaynaklı nörotoksositeye karşı antioksidan savunma sistemlerinde bir artış ve pro-inflatuar sitokin seviyelerinde bir azalma göstererek sıçanlarda gelişmiş motor aktivite ve uzamsal çalışma belleği sergilenmesine neden olduğu gösterilmiştir(Khalil ve ark.2023)</p> <p>Farelerde DOX, adriamisin ve CF (DAC) enjeksiyonu uygulanarak oluşturulan kemobeyin modelinde resveratrolün sitokin modülasyonu ve nöroprotektif etkileri ile kemobeyini azaltmıştır (Shi ve ark. 2018) Çay polifenolleri bilinen kateşin kemopreventif ajanlardır.</p> <p>Kateşinin anti-oksidan, anti-inflatuar ve AchE inhibisyonu etkileri ile DOX kaynaklı bellek bozukluğunu önlediği gösterilmiştir (Cheruku ve ark.2018).</p> <p>Çeşitli nörolojik bozukluklarda belirgin koruyucu etkileri olan flavonoid bazlı bir fitokimyasal olan Galangin'in (GAL), DOX kaynaklı nörodejenerasyon ve bilişsel/davranışsal eksikliklerin yönetilmesi için eş zamanlı kullanımını savunulmuştur (Abd El-Aal ve ark. 2022)</p> <p>Juglanin (JUG) antioksidan, antiinflatuar, nöroprotektif ve antikanser özelliklere sahip bir flavonoiddir. JUG'in sıçanlarda oksidatif stres ve inflamasyonu iyileştirerek DOX'un neden olduğu kemobeyine karşı nörolojik koruma sunduğu ileri sürülmüştür (Wei ve ark. 2022)</p> <p>Berberinin (BBR), beyin büyüme faktörlerini modüle ederek ve anti-inflatuar, anti-apoptotik ve anti-oksidatif etkiler uygulayarak DOX'un neden olduğu bilişsel düşüşe karşı nöroproteksiyona neden olduğu vurgulanmıştır (Shaker ve ark. 2021).</p> <p>Kurkuminin, sisplatin ile tedavi edilen C57BL/6 farelerde bozulmuş bilişsel davranışları iyileştirdiği gösterilmiş olup bilişsel iyileşmeye hipokampal otofajinin arttırılmasının aracılık ettiği gösterilmiştir (Yi ve ark.2024).</p> <p>Naringin tedavisinin, sisplatin ile tedavi edilen yaşlı sıçanlarda tüm davranışsal, biyokimyasal ve moleküler değişiklikleri önemli ölçüde ve doza bağlı olarak önlediği ortaya koyulmuştur (Chtourou ve ark.2016).</p> <p>Anti-oksido-inflatuar ve anti-apoptotik özelliklere sahip flavonoidler açısından zengin bir nöro-aktif ekstrakt olan kolaviron'un (KV), beyinde busulfanın neden olduğu oksidatif hasar, inflamatuvar proteinler ve apoptoz üzerindeki potansiyel ters etkileri araştırıldığında, busulfana bağlı bilişsel ve testis bozukluklarını önlediği ortaya koyulmuştur (Tesi ve ark.2022)</p> <p>Rutin (RUT) ile eş zamanlı uygulama, DOX'un neden olduğu miyelosüpresyona, kardiyotoksositeye ve nefrotoksositeye karşı koruma sağlamış, DOX kemoterapisiyle ilişkili bilişsel ve diğer komplikasyonları hafifletmek için olası bir adjuvan terapötik müdahale olabileceği öne sürülmüştür (Ramalingayya ve ark. 2017)</p> <p>Nöroprotektif etkileri olduğu gözlenen <i>Ganoderma lucidum</i>'dan izole edilen ganoderik asitin (GA) 5-FU'nun neden olduğu bilişsel işlev bozukluğuna karşı etkileri incelendiğinde farelerde uzaysal ve uzaysal olmayan hafızanın azalmasını önemli ölçüde önlediği gösterilmiştir. GA'nın, mitokondriyal bozulmayı önleyerek ve nöronal hayatta kalma ve büyümeyi artırarak 5-FU ile tedavi edilen farelerde bilişsel işlev bozukluğunu önleyebileceğini göstermiştir (Abulizi ve ark. 2021)</p> <p>Resveratrol (RSV) veya kurkumin (CUR), farelerde DOX monoterapisinin neden olduğu hafıza kaybını, astrogliosis ve mikrogliosisi önlemiştir (Moretti ve ark. 2021). Kai-Xin-San (KXS), inflamatuvar yanıtları düzenleyerek ve oksidatif stresi ve nöral dejenerasyonu azaltarak DOX'un neden olduğu bilişsel bozukluğu azaltmıştır (Lyu ve ark.2021)</p> <p>DOX ve CP kemoterapisine bağlı bilişsel bozukluklarda Oroxyllum indicum ekstraktının (OIE) oksidatif stresi ortadan kaldırarak ve belki de mitokondriyal fonksiyonu iyileştirerek kemobeyini önlediği sonucuna ulaşılmıştır (Pondugula ve ark.2021)</p>			

CP: siklofosfamid , DOX: doksorubisin, CsA: siklosporin A, MTX: Metotreksat, 5-FU: 5-flourourasil, TRZ: transtuzumab, PTX: paklitaksel, TMZ: temozolamid, BCNU: Karmustin, OXA: oksaliptin, FA-Leu SD: Amorf ferulik asit yüklü bir lösin katı dispersiyonu , DPZ: donepezil, GAL: galantamin, AchE: asetilkolin esteraaz inhibitörü, PIO: pioglitazon

Tablo 2. Kemobeyin tedavisinde farmakolojik olmayan yaklaşımlara ait çalışmalar	
Yöntem	Çalışma sonuçları
Psikoeğitim	Bilişsel zorlanmaların anormal algılanması sıkıntı verici sonuçlar doğurmaktadır. Bilişsel kaygıların doğrulanması, kemobeyinin normalleştirilmesine ve bireylerin başa çıkmasını kolaylaştırmaya yardımcı olabilir. Hastaya organizasyonel yardımların kullanılması (örneğin, listeler, not alma), zihinsel olarak uyarılmayı sağlayacak aktiviteler bulma, beklentileri ayarlama ve ihtiyaç duyulduğunda yardım arama gibi yararlı uyarlanabilir stratejiler önermek önerilmektedir. Psikoeğitimin uygulamasının kolaylığı ve maliyetinin olmaması büyük avantaj sağlamaktadır.
Fiziksel Egzersiz	Egzersiz özellikle kemoterapi gören kanser hastalarında bilişsel işlev bozukluklarının iyileştirilmesinde önemli bir role sahip olabileceği düşünülmektedir. 5-FU/OXA ile tedavi edilen ve egzersiz yapan sıçanların, egzersiz yapmayan sıçanlara göre bilişsel yeteneklerinde iyileşme olduğu görülmüştür (Fardell ve ark. 2012) DOX tedavisi altındaki sıçanlarda da egzersiz nöroplastisite ve mitokondriyal işlevdeki bozulmaları hafifletirken (Park ve ark.2018) sisplatin uygulanan sekiz haftalık C57BL6 farelerinde proinflamatuar sitokinleri azaltmıştır (Park.ve ark. 2024). ve güncel bir çalışmada bilişsel gerilemeyi iyileştirmede potansiyel bir rol oynadığı ortaya koyulmuştur (Elbeltagy ve ark.2024) Fakat hala kemobeyin tedavisinde destekleyen kanıtlar sınırlıdır. Egzersizin olası rolünü doğrulamak için, kişisel bildirimli ve objektif ölçümler de dahil olmak üzere kemoterapi ve kansere bağlı bilişsel bozuklukları birincil sonuç olarak değerlendiren gelecekteki araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Campbell ve ark.2020).
Bilişsel Rehabilitasyon	Bilişsel eğitim ve telafi edici bilişsel eğitimin meme kanseri hastalarında bilişsel eksiklikleri iyileştirdiği gösterilmiştir(Park ve ark. 2017).. Mevcut kanıtlar kemobeyini iyileştirmek için bilişsel rehabilitasyonun klinikte uygulanmasını desteklemektedir fakat program geliştirme, yaygınlaştırma ve fizibilite konularında daha fazla çalışma yapılması tavsiye edilmektedir (Fernandes ve ark. 2019).
Web Tabanlı Bilişsel Rehabilitasyon Programı	6 ila 60 ay içinde üç veya daha fazla adjuvan kemoterapi kürünü tamamlamış ve kalıcı bilişsel semptomlar bildiren kanserden sağ kurtulan yetişkinlerin dahil edildiği çalışmada standart bakımla karşılaştırıldığında Web Tabanlı Bilişsel Rehabilitasyon Programı bilişsel semptomlarda iyileşmelere yol açmıştır (Bray ve ark. 2017).
GENUS	Duyusal uyarımları kullanarak gama sürüklenmesi (GENUS) olarak adlandırılan invaziv olmayan bir duyuşsal uyarı tedavisinin, sisplatin uygulanan farelerde oligodendrositlerin hayatta kalmasını desteklediği ve bilişsel işlevi iyileştirdiği gösterilmiş olup bu olumlu etkiler GENUS tedavisinden sonra 105 güne kadar devam etmiştir (Kim ve ark. 2024).
TMS	Kemobeyin tedavisi için TMS'nin faz 1 klinik deneme testindeki bu ilk hasta sunumunda TMS'nin kemobeyni olan bireylere hiçbir önemli yan etki gözlemlenmeden güvenli bir şekilde uygulanabileceğini gösterdi. Tedavi öncesi hafif bilişsel bozukluğu olan birey TMS'den sonra nesnel olarak normale dönmüştür (Kuo ve ark. 2023).
Kök Hücre Transplantasyonu	Burun yoluyla uygulanan dekstran-trifenilfosfonyum polimeri ile kaplanmış mitokondri, beyin meninkslerindeki makrofajlarda hızla tespit edilebilir ancak beyin parankimine ulaşmaz. Kaplanmış mitokondri, sisplatin ile tedavi edilen farelerin meninkslerinde immün, nöronal, endokrin ve vasküler yolları düzenleyen 2400'den fazla genin ekspresyonunu değiştirmektedir. Kaplanmış mitokondrinin burun yoluyla uygulanması, sisplatin kaynaklı bilişsel eksiklikleri tersine çevirmiş ve nöropatik ağrıyı gidirmiştir (Alexander ve ark. 2021). Benzer bir çalışmada insan mezenkimal kök hücrelerinden izole edilen mitokondrinin farelere iki kez nazal uygulanması, sisplatinin neden olduğu yürütme işlevini, çalışma ve uzaysal bellek bozukluklarını onarmıştır (Alexander ve ark 2022). Mezenkimal kök hücrelerin nazal uygulamasının sisplatinin indüklediği kemobeynin çözülmesi için güçlü, invaziv olmayan ve güvenli bir rejeneratif tedaviyi temsil edebileceği vurgulanmıştır (Chiu ve ark.2018)
EEG biyogeribildirim	Kemoterapiden 6 ila 60 ay sonra, kendilerinin bildirdiği bilişsel bozuklukla meme kanserinden sağ kurtulan 23 kadının dahil olduğu çalışmada EEG biyogeribildiriminin, kanser tedavisinin olumsuz bilişsel ve duyuşsal sonuçlarını azaltmanın yanı sıra yorgunluk ve uyku düzenini iyileştirme potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir (Alvarez ve ark. 2013)..
CALM müdahalesi	Kanseri Yönetmek ve Anlamli Yaşamak (CALM) müdahalesi, meme kanserinden kurtulanlarda kemobeyni hafifletmiştir (Yao ve ark.2023)

Sonuç

Kanser hastalarında yeni tedavi seçenekleri, daha iyi sağlık hizmetleri, erken tanı ve tedavi yöntemleri ile giderek artan sağ kalım oranları ile kemoterapiye bağlı uzun dönemli yan etkiler çok daha fazla ilgi çekmeye başlamıştır. Tarihsel olarak bakıldığında önceleri kemoterapinin daha çok kemik iliği baskılama, periferik nörotoksisite gibi yan etkilerine odaklanılmaktaydı. Ancak son zamanlarda kemoterapi tedavisine bağlı hastalarda hafıza, dikkat sorunları gibi nörobilişsel alanda kayıplar dikkati çekmiştir. Bu durum klinisyenlerin kemoterapinin nörobilişsel yan etkilerine odaklanmasını sağlamıştır. Hastaların kemoterapi tedavisinden sonra özellikle yürütücü işlevlere ait kısa ve uzun dönemli yakınmaları mevcuttur. Bu durum kemoterapinin bilişsel işlevleri olumsuz etkileyen

yan etkilerine dikkati çekmiştir. Henüz yeni bir kavram olarak ele alınan kemobeyin kavramı kemoterapinin kısa ve uzun vadede bilişsel işlevlere olan etkisini tanımlamak için kullanılmıştır. Kemobeyine ait giderek artan sayıda araştırma literatüre kazandırılmaktadır. Kemoterapi ajanlarının bilişsel yan etkileri ve bu yan etkileri azaltmaya ve önlemeye yönelik stratejiler giderek önem kazanmaktadır. Klinisyenlerin konu ile ilgili farkındalığı kemoterapi alan hastaların bilişsel işlevlerinin korunmasına yardımcı olacaktır

Kaynaklar

- Abd El-Aal SA, AbdElrahman M, Reda AM, Afify H, Ragab GM, El-Gazar AA et al. (2022) Galangin mitigates DOX-induced cognitive impairment in rats: Implication of NOX-1/Nrf-2/HMGB1/TLR4 and TNF- α /MAPKs/RIPK/MLKL/BDNF. *Neurotoxicology*, 92:77-90.
- Abdollahzadeh M, Panahpour H, Ghaehri S, Saadati H (2022) Calcitriol supplementation attenuates cisplatin-induced behavioral and cognitive impairments through up-regulation of BDNF in male rats. *Brain Res Bull*, 181:21-29.
- Abulizi A, Ran J, Ye Y, An Y, Zhang Y, Huang Z et al. (2021) Ganoderic acid improves 5-fluorouracil-induced cognitive dysfunction in mice. *Food Funct*, 12:12325-12337.
- Acharya MM, Martirosian V, Chmielewski NN, Hanna N, Tran KK, Liao AC et al. (2015) Stem cell transplantation reverses chemotherapy-induced cognitive dysfunction. *Cancer Res*, 75: 676 – 686.
- Ahles TA, Saykin AJ (2002) Breast cancer chemotherapy-related cognitive dysfunction. *Clin Breast Cancer*, 3:84-90.
- Ahles TA, Saykin AJ (2007) Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. *Nat Rev Cancer*, 7:192-201.
- Alexander JF, Mahalingam R, Seua AV, Wu S, Arroyo LD, Hörbelt T et al.(2022) Targeting the meningeal compartment to resolve chemobrain and neuropathy via nasal delivery of functionalized mitochondria. *Adv Healthc Mater*, 11:e2102153.
- Alexander JF, Seua AV, Arroyo LD, Ray PR, Wangzhou A, Heiß-Lückemann L et al. (2021) Nasal administration of mitochondria reverses chemotherapy-induced cognitive deficits. *Theranostics*, 11:3109-3130.
- Alharbi I, Alharbi H, Almogbel Y, Alalwan A, Alhowail A (2020) Effect of metformin on doxorubicin-induced memory dysfunction. *Brain Sci*, 10:152.
- Alhowail AH (2024) Pioglitazone ameliorates DOX-induced cognitive impairment by mitigating inflammation, oxidative stress, and apoptosis of hippocampal neurons in rats. *Behav Brain Res*, 457:114714.
- Ali MA, Menze ET, Tadros MG, Tolba MF (2020) Caffeic acid phenethyl ester counteracts doxorubicin-induced chemobrain in Sprague-Dawley rats: Emphasis on the modulation of oxidative stress and neuroinflammation. *Neuropharmacology*, 181:108334.
- Ali AE, Elsherbiny DM, Azab SS, El-Demerdash E (2022) The diuretic amiloride attenuates doxorubicin-induced chemobrain in rats: Behavioral and mechanistic study. *Neurotoxicology*, 88:1-13.
- Altarifi AA, Sawali K, Alzoubi KH, Saleh T, Abu Al-Rub M, Khabour O (2024) Effect of vitamin E on doxorubicin and paclitaxel-induced memory impairments in male rats. *Cancer Chemother Pharmacol*, 93:215-224.
- Alsaud MM, Alhowail AH, Aldubayan MA, Almami IS (2023) The ameliorative effect of pioglitazone against neuroinflammation caused by doxorubicin in rats. *Molecules*, 28:4775.
- Alsikhan RS, Aldubayan MA, Almami IS, Alhowail AH (2023) Protective effect of galantamine against doxorubicin-induced neurotoxicity. *Brain Sci*, 13:971.
- Alvarez J, Meyer FL, Granoff DL, Lundy A (2013) The effect of EEG biofeedback on reducing postcancer cognitive impairment. *Integr Cancer Ther*, 12:475-487.
- Andres AL, Gong X, Di K, Bota DA (2014) Low-doses of cisplatin injure hippocampal synapses: a mechanism for 'chemo' brain?. *Exp Neurol*, 255:137-144.
- Arvanitis CD, Ferraro GB, Jain RK (2020) The blood-brain barrier and blood-tumour barrier in brain tumours and metastases. *Nat Rev Cancer*, 20:26-41.
- Butterfield DA (2014) The 2013 SFRBM discovery award: selected discoveries from the butterfield laboratory of oxidative stress and its sequela in brain in cognitive disorders exemplified by Alzheimer disease and chemotherapy induced cognitive impairment. *Free Radic Biol Med*, 74:157-174.
- Bray VJ, Dhillion HM, Bell ML, Kabourakis M, Fiero MH, Yip D et al. (2017) Evaluation of a web-based cognitive rehabilitation program in cancer survivors reporting cognitive symptoms after chemotherapy. *J Clin Oncol*, 35:217-225.
- Callaghan CK, O'Mara SM (2015) Long-term cognitive dysfunction in the rat following docetaxel treatment is ameliorated by the phosphodiesterase-4 inhibitor, rolipram. *Behav Brain Res*, 290:84-89.
- Campbell KL, Zdravec K, Bland KA, Chesley E, Wolf F, Janelins MC (2020) The effect of exercise on cancer-related cognitive impairment and applications for physical therapy: Systematic review of randomized controlled trials. *Phys Ther*, 100:523-542.
- Chang A, Chung NC, Lawther AJ, Ziegler AI, Shackelford DM, Sloan EK et al. (2020) The anti-inflammatory drug aspirin does not protect against chemotherapy-induced memory impairment by paclitaxel in mice. *Front Oncol*, 10:564965.
- Chaturvedi RK, Flint Beal M (2013) Mitochondrial diseases of the brain. *Free Radic Biol Med*, 63:1-29.

- Cheng H, Li W, Gan C, Zhang B, Jia Q, Wang K (2016) The COMT (rs165599) gene polymorphism contributes to chemotherapy-induced cognitive impairment in breast cancer patients. *Am J Transl Res*, 8: 5087 – 5097.
- Cheung YT, Ng T, Shwe M, Ho HK, Foo KM, Cham MT et al. (2015) Association of proinflammatory cytokines and chemotherapy-associated cognitive impairment in breast cancer patients: a multi-centered, prospective, cohort study. *Ann Oncol*, 26: 1446-1451.
- Chiang ACA, Seua AV, Singhmar P, Arroyo LD, Mahalingam R, Hu J et al. (2020) Bexarotene normalizes chemotherapy-induced myelin decompaction and reverses cognitive and sensorimotor deficits in mice. *Acta Neuropathol Commun*, 8:193.
- Cheruku SP, Ramalingayya GV, Chamallamudi MR, Biswas S, Nandakumar K, Nampoothiri M et al. (2018) Catechin ameliorates doxorubicin-induced neuronal cytotoxicity in vitro and episodic memory deficit in vivo in Wistar rats. *Cytotechnology*, 70:245-259.
- Chen J, Wang J, Li C, Ding H, Ye J, Xia Z (2021) Dexmedetomidine reverses MTX-induced neurotoxicity and inflammation in hippocampal HT22 cell lines via NCOA4-mediated ferritinophagy. *Aging*, 13:6182-6193.
- Chen Y, Sheng J, Tang X, Zhao Y, Zhu S, Liu Q (2022) Clemastine rescues chemotherapy-induced cognitive impairment by improving white matter integrity. *Neuroscience*, 484:66-79.
- Chaturvedi RK, Flint Beal M (2013) Mitochondrial diseases of the brain. *Free Radic Biol Med*, 63:1-29.
- Chiu GS, Boukelmoune N, Chiang ACA, Peng B, Rao V, Kingsley C et al. (2018) Nasal administration of mesenchymal stem cells restores cisplatin-induced cognitive impairment and brain damage in mice. *Oncotarget*, 9:35581-35597.
- Chtourou Y, Gargouri B, Kebieche M, Fetoui H (2015) Naringin abrogates cisplatin-induced cognitive deficits and cholinergic dysfunction through the down-regulation of AChE expression and iNOS signaling pathways in hippocampus of aged rats. *Mol Neurosci*, 56:349- 362.
- Dickerman JD (2007) The late effects of childhood cancer therapy. *Pediatrics*, 119:554-568.
- Ding H, Xiang R, Jia Y, Ye J, Xia Z (2023) Cyclosporin A-mediated translocation of HuR improves MTX-induced cognitive impairment in a mouse model via NCOA4-mediated ferritinophagy. *Aging*, 15:12537-12550.
- Dizon DS, Kamal AH (2024) Cancer statistics 2024: All hands on deck. *CA Cancer J Clin*, 74: 8-9.
- Dooley LN, Ganz PA, Cole SW, Crespi CM, Bower JE (2016) Val66Met BDNF polymorphism as a vulnerability factor for inflammation-associated depressive symptoms in women with breast cancer. *J Affect Disord*, 197: 43-50.
- Du J, Zhang A, Li J, Liu X, Wu S, Wang B et al. (2021) Doxorubicin-induced cognitive impairment: the mechanistic insights. *Front Oncol*, 11: 673340.
- Edwardson DW, Boudreau J, Mapletoft J, Lanner C, Kovala AT, Parissenti AM (2017) Inflammatory cytokine production in tumor cells upon chemotherapy drug exposure or upon selection for drug resistance. *PloS one*, 12: e0183662.
- El-Agamy SE, Abdel-Aziz AK, Wahdan S, Esmat A, Azab SS (2018) Astaxanthin ameliorates doxorubicin-induced cognitive impairment (Chemobrain) in experimental rat model: impact on oxidative, inflammatory, and apoptotic machineries. *Mol Neurobiol*, 55: 5727 – 5740.
- El-Agamy SE, Abdel-Aziz AK, Esmat A, Azab SS (2019) Chemotherapy and cognition: comprehensive review on doxorubicin-induced chemobrain. *Cancer Chemother Pharmacol*, 84:1-14.
- Elbeltagy M, Al-Horani RA, Alsharaeh TS, Alkhatib AH, Alawaisheh I, Abuhani AA et al. (2024) The counter effect of exercise on cisplatin-induced cognitive and proliferation impairments. *Cureus*, 16:e52526.
- Erickson KI, Prakash RS, Voss MW, Chaddock L, Heo S, McLaren M et al. (2010) Brain-derived neurotrophic factor is associated with age-related decline in hippocampal volume. *J Neurosci*, 30: 5368-5375.
- Fardell JE, Vardy J, Shah JD, Johnston IN (2012) Cognitive impairments caused by oxaliplatin and 5-fluorouracil chemotherapy are ameliorated by physical activity. *Psychopharmacology*, 220:183-193.
- Fernandes HA, Richard NM, Edelstein K (2019) Cognitive rehabilitation for cancer-related cognitive dysfunction: a systematic review. *Support Care Cancer*, 27:3253-3279.
- Forrest MP, Parnell E, Penzes P (2018) Dendritic structural plasticity and neuropsychiatric disease. *Nat Rev Neurosci*, 19: 215 – 234
- Gan H, Zhang Q, Zhu B, Wu S, Chai D (2019) Fluoxetine reverses brain radiation and temozolomide-induced anxiety and spatial learning and memory defect in mice. *J Neurophysiol*, 121:298-305.
- Gaman AM, Uzoni A, Popa-Wagner A, Andrei A, Petcu EB (2016) The role of oxidative stress in etiopathogenesis of chemotherapy induced cognitive impairment (CICI)-“Chemobrain”. *Aging Dis*, 7:307.
- Groves TR, Farris R, Anderson JE, Alexander TC, Kiffer F, Carter G et al. (2017) 5-Fluorouracil chemotherapy upregulates cytokines and alters hippocampal dendritic complexity in aged mice. *Behav Brain Res*, 316: 215 –224.
- Gutmann DH (2019) Clearing the fog surrounding chemobrain. *Cell*, 176:2-4.
- Haller OJ, Semendric I, George RP, Collins-Praino LE, Whittaker AL (2023) The effectiveness of anti-inflammatory agents in reducing chemotherapy-induced cognitive impairment in preclinical models - A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*, 148:105120.
- Heim C, Binder EB (2012) Current research trends in early life stress and depression: Review of human studies on sensitive periods, gene–environment interactions, and epigenetics. *Exp Neurol*, 233: 102-111.
- Hoeijmakers JH (2009) DNA damage, aging, and cancer. *N Engl J Med*, 361:1475 – 1485
- Ho KH (2015) Insights into the mechanism of 'chemobrain': deriving a multi-factorial model of pathogenesis. *Australian Medical Student Journal*, 6(1).

- Huehnchen P, Bangemann N, Lischewski S, Märschenz S, Paul F, Schmitz-Hübsch T et al. (2022) Rationale and design of the prevention of paclitaxel-related neurological side effects with lithium trial - Protocol of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled proof-of-concept phase-2 clinical trial. *Front Med*, 9:967964.
- Hutchinson AD, Hosking JR, Kichenadasse G, Mattiske JK, Wilson C (2012) Objective and subjective cognitive impairment following chemotherapy for cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev*, 38: 926-934.
- Hurria A, Somlo G, Ahles T (2007) Renaming "chemobrain". *Cancer Invest*, 25:373-377.
- Hussien M, Yousef MI (2022) Impact of ginseng on neurotoxicity induced by cisplatin in rats. *Environmental science and pollution research international*. *Environ Sci Pollut Res Int*, 29:62042-62054.
- Ibrahim SS, Abo Elseoud OG, Mohamedy MH, Amer MM, Mohamed YY, Elmansy SA et al. (2021) Nose-to-brain delivery of chrysin transfersomal and composite vesicles in doxorubicin-induced cognitive impairment in rats: Insights on formulation, oxidative stress and TLR4/NF-kB/NLRP3 pathways. *Neuropharmacology*, 197:108738.
- Inagaki M, Yoshikawa E, Matsuoka Y, Sugawara Y, Nakano T, Akechi T et al. (2007) Smaller regional volumes of brain gray and white matter demonstrated in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy. *Cancer*, 109:146-156.
- Isaac MFG, Alkhatib R, Ho CL (2024) MRI characteristics of chemotherapy-related central neurotoxicity: a pictorial review. *Insights Imaging*, 15:12.
- Jia L, Zhou Y, Ma L, Li W, Chan C, Zhang S et al. (2023) Inhibition of NLRP3 alleviated chemotherapy-induced cognitive impairment in rats. *Neurosci Lett*, 793:136975.
- Jiang ZG, Winocur G, Wojtowicz JM, Shevtsova O, Fuller S, Ghanbari HA (2018) PAN-811 prevents chemotherapy-induced cognitive impairment and preserves neurogenesis in the hippocampus of adult rats. *PLoS one*, 13:e0191866.
- Janelins MC, Heckler CE, Peppone LJ, Kamen C, Mustian KM, Mohile SG et al. (2017) Cognitive complaints in survivors of breast cancer after chemotherapy compared with age-matched controls: An analysis from a nationwide, multicenter, prospective longitudinal study. *J Clin Oncol*, 35:506-514.
- Jarmolowicz DP, Gehringer R, Lemley SM, Sofis MJ, Kaplan S, Johnson MA (2019) 5-Fluorouracil impairs attention and dopamine release in rats. *Behav Brain Res*, 362: 319 – 322.
- Johnston IN, Tan M, Cao J, Matsos A, Forrest DRL, Si E et al. (2017) Ibudilast reduces oxaliplatin-induced tactile allodynia and cognitive impairments in rats. *Behav Brain Res*, 334:109-118.
- Juan Z, Chen J, Ding B, Yongping L, Liu K, Wang L et al. (2022) Probiotic supplement attenuates chemotherapy-related cognitive impairment in patients with breast cancer: a randomised, double-blind, and placebo-controlled trial. *Eur J Cancer*, 161:10-22.
- Kang S, Lee S, Kim J, Kim JC, Kim SH, Son Y et al. (2018) Chronic treatment with combined chemotherapeutic agents affects hippocampal micromorphometry and function in mice, independently of neuroinflammation. *Exp Neurobiol*, 27: 419 – 436.
- Kaplan SV, Limbocker RA, Gehringer RC, Divis JL, Osterhaus GL, Newby MD et al. (2016) Impaired brain dopamine and serotonin release and uptake in Wistar rats following treatment with carboplatin. *ACS Chem Neurosci*, 7: 689 – 699.
- Keeney JTR, Ren X, Warriar G, Noel T, Powell DK, Brelsfoard JM et al. (2018) Doxorubicin-induced elevated oxidative stress and neurochemical alterations in brain and cognitive decline: protection by MESNA and insights into mechanisms of chemotherapy-induced cognitive impairment ("chemobrain"). *Oncotarget*, 9: 30324 – 30339.
- Keeney JT, Swomley AM, Förster S, Harris JL, Sultana R, Butterfield DA (2013) Apolipoprotein A-I: insights from redox proteomics for its role in neurodegeneration. *Proteomics Clin Appl*, 7:109-122.
- Khalil HMA, El Henafy HMA, Khalil IA, Bakr AF, Fahmy MI, Younis NS et al. (2023) Hypericum perforatum L. nanoemulsion mitigates cisplatin-induced chemobrain via reducing neurobehavioral alterations, oxidative stress, neuroinflammation, and apoptosis in adult rats. *Toxics*, 11:159.
- Khodabakhsh P, Asgari Taei A, Shafaroodi H, Pournajaf S, Dargahi L (2024) Effect of metformin on epidermal neural crest stem cells and their potential application in ameliorating paclitaxel-induced neurotoxicity phenotype. *Stem Cell Rev Rep*, 20:394-412.
- Khuanjing T, Maneechote C, Ongnok B, Prathumsap N, Arinno A, Chunchai T et al. (2023) Acetylcholinesterase inhibition protects against trastuzumab-induced cardiotoxicity through reducing multiple programmed cell death pathways. *Mol Med*, 129:123.
- Kim T, James BT, Kahn MC, Blanco-Duque C, Abdurrob F, Islam MR et al. (2024) Gamma entrainment using audiovisual stimuli alleviates chemobrain pathology and cognitive impairment induced by chemotherapy in mice. *Sci Transl Med*, 16:eadf4601.
- Kitamura Y, Ushio S, Sumiyoshi Y, Wada Y, Miyazaki I, Asanuma M et al. (2021) N-acetylcysteine attenuates the anxiety-like behavior and spatial cognition impairment induced by doxorubicin and cyclophosphamide combination treatment in rats. *Pharmacology*, 106:286-293.
- Koffie RM, Hashimoto T, Tai HC, Kay KR, Serrano-Pozo A, Joyner D et al. (2012) Apolipoprotein E4 effects in Alzheimer's disease are mediated by synaptotoxic oligomeric amyloid- β . *Brain*, 135: 2155-2168.
- Kohli S, Fisher SG, Tra Y, Adams MJ, Mapstone ME, Wesnes KA et al. (2009) The effect of modafinil on cognitive function in breast cancer survivors. *Cancer*, 115:2605-2616.
- Kovalchuk A, Ilnytskyy Y, Rodriguez-Juarez R, Katz A, Sidransky D, Kolb B et al. (2017) Growth of malignant extracranial tumors alters microRNAome in the prefrontal cortex of Tumor Graft mice. *Oncotarget*, 8:88276–88293.

- Kuo PH, Chen AY, Rodriguez RJ, Stuehm C, Chalasani P, Chen NK et al. (2023) Transcranial magnetic stimulation for the treatment of chemo brain. *Sensors*, 23:8017.
- Lal R, Dharavath RN, Chopra K (2023) Alpha-lipoic acid ameliorates doxorubicin-induced cognitive impairments by modulating neuroinflammation and oxidative stress via NRF-2/HO-1 signaling pathway in the rat hippocampus. *Neurochem Res*, 48:2476-2489.
- Lawrence JA, Griffin L, Balcueva EP, Groteluschen DL, Samuel TA, Lesser GJ et al. (2016) A study of donepezil in female breast cancer survivors with self-reported cognitive dysfunction 1 to 5 years following adjuvant chemotherapy. *J Cancer Surviv*, 10:176-184.
- Lee J, Kim JS, Kim Y (2021) Atorvastatin-mediated rescue of cancer-related cognitive changes in combined anticancer therapies. *PLoS Comput Biol*, 17:e1009457.
- Li X-J, Dai ZY, Zhu BY, Zhen JP, Yang WF, Li DQ et al. (2014) Effects of sertraline on executive function and quality of life in patients with advanced cancer. *Med Sci Monit*, 20:1267.
- Li C, Niu J, Zhou B, Deng W, Deng F, Zhou Z et al. (2020) Dexmedetomidine attenuates cisplatin-induced cognitive impairment by modulating miR-429-3p expression in rats. *3 Biotech*, 10:244.
- Lim I, Joung HY, Yu AR, Shim I, Kim JS (2016) PET evidence of the effect of donepezil on cognitive performance in an animal model of chemobrain. *Biomed Res Int*, 2016: 6945415.
- Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ (2001) Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev*, 46:3-26.
- Lu JIA, Moomhala S (2009) Involvement of ROS in BBB dysfunction. *Free Radic Res*, 43:348-364.
- Lyons L, ElBeltagy M, Umka J, Markwick R, Startin C, Bennett G et al. (2011) Fluoxetine reverses the memory impairment and reduction in proliferation and survival of hippocampal cells caused by methotrexate chemotherapy. *Psychopharmacology*, 215:105-115.
- Lyons L, ElBeltagy M, Bennett G, Wigmore P (2012) Fluoxetine counteracts the cognitive and cellular effects of 5-fluorouracil in the rat hippocampus by a mechanism of prevention rather than recovery. *PloS one*, 7:e30010.
- Lyu W, Ouyang M, Ma X, Han T, Pi D, Qiu S (2021) Kai-Xin-San attenuates doxorubicin-induced cognitive impairment by reducing inflammation, oxidative stress, and neural degeneration in 4T1 breast cancer mice. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021: 5521739.
- Ma J, Huo X, Jarpe MB, Kavelaars A, Heijnen CJ (2018) Pharmacological inhibition of HDAC6 reverses cognitive impairment and tau pathology as a result of cisplatin treatment. *Acta Neuropathol Commun*, 6:103.
- Manchon JFM, Uzor NE, Kesler SR, Wefel JS, Townley DM, Nagaraja AS et al. (2016) TFEB ameliorates the impairment of the autophagy-lysosome pathway in neurons induced by doxorubicin. *Aging (Albany NY)*, 8:3507.
- Mahmoud AMA, Mantawy EM, Wahdan SA, Ammar RM, El-Demerdash E (2023) Vildagliptin restores cognitive function and mitigates hippocampal neuronal apoptosis in cisplatin-induced chemo-brain: Imperative roles of AMPK/Akt/CREB/BDNF signaling cascades. *Biomed Pharmacother*, 159:114238
- Mani V, Rabbani SI, Shariq A, Amirthalingam P, Arfeen M (2022) Piracetam as a therapeutic agent for doxorubicin-induced cognitive deficits by enhancing cholinergic functions and reducing neuronal inflammation, apoptosis, and oxidative stress in rats. *Pharmaceuticals*, 15:1563.
- Mani V, Arfeen M, Rabbani SI, Shariq A, Amirthalingam P (2022) Levetiracetam ameliorates doxorubicin-induced chemobrain by enhancing cholinergic transmission and reducing neuroinflammation using an experimental rat model and molecular docking study. *Molecules*, 27:7364.
- Mar Fan HG, Clemons M, Xu W, Chemerynsky I, Breunis H, Braganza S et al. (2008) A randomised, placebo-controlled, double-blind trial of the effects of d-methylphenidate on fatigue and cognitive dysfunction in women undergoing adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Support Care Cancer*, 16:577-583.
- Marín AP, Sánchez AR, Arranz EE, Auñón PZ, Barón MG (2009) Adjuvant chemotherapy for breast cancer and cognitive impairment. *South Med J*, 102: 929-934
- Maynard S, Fang EF, Scheibye-Knudsen M, Croteau DL, Bohr VA (2015) DNA damage, DNA repair, aging, and neurodegeneration. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 5: a025130.
- Moretti RL, Dias EN, Kiel SG, Augusto MCM, Rodrigues PS, Sampaio ACS et al. (2021) Behavioral and morphological effects of resveratrol and curcumin in rats submitted to doxorubicin-induced cognitive impairment. *Res Vet Sci*, 140:242-245.
- Morid OF, Menze ET, Tadros MG, George MY (2023) L-carnitine modulates cognitive impairment induced by doxorubicin and cyclophosphamide in rats; insights to oxidative stress, inflammation, synaptic plasticity, liver/brain, and kidney/brain Axes. *J Neuroimmune Pharmacol*, 18:310-326.
- Moruno-Manchon JF, Uzor NE, Kesler SR, Wefel S, Townley DM, Nagaraja AS et al. (2016) TFEB ameliorates the impairment of the autophagy-lysosome pathway in neurons induced by doxorubicin. *Aging*, 8:3507-3519.
- Mounier NM, Wahdan SA, Gad AM, Azab SS (2021) Role of inflammatory, oxidative, and ER stress signaling in the neuroprotective effect of atorvastatin against doxorubicin-induced cognitive impairment in rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 394:1537-1551.
- Nguyen LD, Ehrlich BE (2020) Cellular mechanisms and treatments for chemobrain: insight from aging and neurodegenerative diseases. *EMBO Mol Med*, 12:e12075.

- Ongnok B, Khuanjing T, Chunchai T, Pantiya P, Kerdphoo S, Arunsak B et al. (2021) Donepezil protects against doxorubicin-induced chemobrain in rats via attenuation of inflammation and oxidative stress without interfering with doxorubicin efficacy. *Neurotherapeutics*, 18:2107-2125.
- Ongnok B, Prathumsap N, Chunchai T, Pantiya P, Arunsak B, Chattipakorn N et al. (2024) Nicotinic and muscarinic acetylcholine receptor agonists counteract cognitive impairment in a rat model of doxorubicin-induced chemobrain via attenuation of multiple programmed cell death pathways. *Mol Neurobiol*, Published online April 3.
- Oliveros A, Yoo KH, Rashid MA, Corujo-Ramirez A, Hur B, Sung J et al. (2022) Adenosine A(2A) receptor blockade prevents cisplatin-induced impairments in neurogenesis and cognitive function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 119:e2206415119.
- Park JH, Jung YS, Kim KS, Bae SH (2017) Effects of compensatory cognitive training intervention for breast cancer patients undergoing chemotherapy: a pilot study. *Support Care Cancer*, 25:1887-1896
- Park HS, Kim CJ, Kwak HB, No MH, Heo JW, Kim TW (2018) Physical exercise prevents cognitive impairment by enhancing hippocampal neuroplasticity and mitochondrial function in doxorubicin-induced chemobrain. *Neuropharmacology*, 133:451-461.
- Park SH, Ko JR, Han J (2024) Exercise alleviates cisplatin-induced toxicity in the hippocampus of mice by inhibiting neuroinflammation and improving synaptic plasticity. *Korean J Physiol Pharmacol*, 28:145-152.
- Philpot RM, Ficken M, Johns BE, Engberg ME, Wecker L (2019) Spatial memory deficits in mice induced by chemotherapeutic agents are prevented by acetylcholinesterase inhibitors. *Cancer Chemother Pharmacol*, 84: 579-589.
- Piña-Sánchez P, Chávez-González A, Ruiz-Tachiquín M, Vadillo E, Monroy-García A, Montesinos JJ et al. (2021) Cancer biology, epidemiology, and treatment in the 21st Century: current status and future challenges from a biomedical perspective. *Cancer Control*, 28:10732748211038735.
- Pondugula SR, Majrashi M, Almaghrabi M, Ramesh S, Abbott KL, Govindarajulu M et al. (2021) *Oroxylum Indicum* ameliorates chemotherapy induced cognitive impairment. *PloS one*, 16:e0252522.
- Popa-Wagner A, Mitran S, Sivanesan S, Chang E, Buga AM (2013). ROS and brain diseases: the good, the bad, and the ugly. *Oxid Med Cell Longev*, 2013:963520.
- Pun PB, Lu J, Moochhala S (2009) Involvement of ROS in BBB dysfunction. *Free Radic Res*, 43:348-364.
- Raafat RS, Habib MZ, Abdelfattah AA, Olama NK, Abdelraouf SM, Hendawy N et al. (2023) Amisulpride attenuates 5-fluorouracil-induced cognitive deficits via modulating hippocampal Wnt/GSK-3 β / β -catenin signaling in Wistar rats. *Immunopharmacol*, 124:110945.
- Rao V, Bhushan R, Kumari P, Cheruku SP, Ravichandiran V, Kumar N (2022) Chemobrain: A review on mechanistic insight, targets and treatments. *Adv Cancer Res*, 155:29-76.
- Ramalingayya GV, Cheruku SP, Nayak PG, Kishore A, Shenoy R, Rao CM et al. (2017) Rutin protects against neuronal damage in vitro and ameliorates doxorubicin-induced memory deficits in vivo in Wistar rats. *Drug Des Devel Ther*, 11:1011-1026.
- Rashid MA, Oliveros A, Kim YS, Jang MH (2022) Nicotinamide mononucleotide prevents cisplatin-induced mitochondrial defects in cortical neurons derived from human induced pluripotent stem cells. *Brain Plast*, 8:143-152.
- Rashid MA, Tang JJ, Yoo KH, Corujo-Ramirez A, Oliveros A, Kim SH et al. (2023) The selective cyclooxygenase-2 inhibitor NS398 ameliorates cisplatin-induced impairments in mitochondrial and cognitive function. *Front Mol Neurosci*, 16:1295991.
- Reis AS, Paltian JJ, Domingues WB, Costa GP, Alves D, Giongo JL et al. (2020) Pharmacological modulation of Na(+), K(+)-ATPase as a potential target for OXA-induced neurotoxicity: Correlation between anxiety and cognitive decline and beneficial effects of 7-chloro-4-(phenylselanyl) quinoline. *Brain Res Bull*, 162: 282-290.
- Ren X, Boriero D, Chaiswing L, Bondada S, St Clair DK, Butterfield DA (2019) Plausible biochemical mechanisms of chemotherapy-induced cognitive impairment ("chemobrain"), a condition that significantly impairs the quality of life of many cancer survivors. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 1865:1088-1097.
- Saadati H, Noroozadeh S, Esmaeili H, Amirshahrokhi K, Shadman J, Niapour A (2021) The neuroprotective effect of mesna on cisplatin-induced neurotoxicity: behavioral, electrophysiological, and molecular studies. *Neurotox Res*, 39:826-840.
- Savitz J, Solms M, Ramesar R (2006) The molecular genetics of cognition: dopamine, COMT and BDNF. *Genes Brain Behav*, 5: 311-328.
- Seigers R, Timmermans J, van der Horn HJ, de Vries EF, Dierckx RA, Visser L et al. (2010) Methotrexate reduces hippocampal blood vessel density and activates microglia in rats but does not elevate central cytokine release. *Behav Brain Res*, 207: 265 - 272.
- Shaker FH, El-Derany MO, Wahdan SA, El-Demerdash E, El-Mesallamy HO (2021) Berberine ameliorates doxorubicin-induced cognitive impairment (chemobrain) in rats. *Life Sci*, 269:119078.
- Sharma S, Raj K, Singh S (2022) Protective effects of cerebrolysin against chemotherapy (carmustine) induced cognitive impairment in Albino mice. *Drug Chem Toxicol*, 45:2769-2779.
- Sheldrick AJ, Krug A, Markov V, Leube D, Michel TM, Zerres K et al. (2008) Effect of COMT val158met genotype on cognition and personality. *Eur Psychiatry*, 23: 385 - 389.
- Shi DD, Dong CM, Ho LC, Lam CTW, Zhou XD, Wu EX et al. (2018) Resveratrol, a natural polyphenol, prevents chemotherapy-induced cognitive impairment: Involvement of cytokine modulation and neuroprotection. *Neurobiol Dis*, 114:164-173.

- Shi DD, Huang YH, Lai CSW, Dong CM, Ho LC, Li XY et al. (2019) Ginsenoside Rg1 prevents chemotherapy-induced cognitive impairment: Associations with microglia-mediated cytokines, neuroinflammation, and neuroplasticity. *Mol Neurobiol*, 56:5626-5642.
- Shukla D, Kaur S, Singh A, Narang RK, Singh C (2024) Enhanced antichemobrain activity of amino acid assisted ferulic acid solid dispersion in adult zebrafish (*Danio rerio*). *Drug Deliv Transl Res*, Published online April 4.
- Silberfarb PM (1983) Chemotherapy and cognitive defects in cancer patients. *Annu Rev Med*, 34:35-46.
- Singh AK, Mahalingam R, Squillace S, Jacobson KA, Tosh DK, Dharmaraj S et al. (2022) Targeting the A(3) adenosine receptor to prevent and reverse chemotherapy-induced neurotoxicities in mice. *Acta Neuropathol Commun*, 10:11.
- Simó M, Rifa-Ros X, Rodriguez-Fornells A, Bruna J (2013) Chemobrain: a systematic review of structural and functional neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev*, 37:1311-1321.
- Sioka C, Kyritsis AP (2009) Central and peripheral nervous system toxicity of common chemotherapeutic agents. *Cancer Chemother Pharmacol*, 63:761-767.
- Small BJ, Rawson KS, Walsh E, Jim HS, Hughes TF, Iser L et al. (2011) Catechol-O-methyltransferase genotype modulates cancer treatment-related cognitive deficits in breast cancer survivors. *Cancer*, 117: 1369 – 1376.
- Sofis MJ, Jarmolowicz DP, Kaplan SV, Gehringer RC, Lemley SM, Garg G et al. (2017) KU32 prevents 5-fluorouracil induced cognitive impairment. *Behav Brain Res*, 329:186-190.
- Sung PS, Chen PW, Yen CJ, Shen MR, Chen CH, Tsai KJ et al. (2021) Memantine protects against paclitaxel-induced cognitive impairment through modulation of neurogenesis and inflammation in mice. *Cancers*, 13:4177.
- Taillibert S, Le Rhun E, Chamberlain MC (2016) Chemotherapy-related neurotoxicity. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 16:81.
- Tan CJ, Lim SWT, Toh YL, Ng T, Yeo A, Shwe M et al. (2019). Replication and meta-analysis of the association between BDNF Val66Met polymorphism and cognitive impairment in patients receiving chemotherapy. *Mol Neurobiol*, 56:4741-4750.
- Tangpong J, Cole MP, Sultana R, Joshi G, Estus S, Vore M et al. (2006) Adriamycin-induced, TNF-alpha-mediated central nervous system toxicity. *Neurobiol Dis*, 23:127-139.
- Tangpong J, Cole MP, Sultana R, Joshi G, Estus S, Vore M et al. (2007) Adriamycin-mediated nitration of manganese superoxide dismutase in the central nervous system: insight into the mechanism of chemobrain. *J Neurochem*, 100:191-201.
- Tanimukai H, Kudo T (2015) Fluvoxamine alleviates paclitaxel-induced neurotoxicity. *Biochem Biophys Rep*, 4: 202-206.
- Tesi EP, Ben-Azu B, Mega OO, Mordi J, Knowledge OO, Awele ED et al. (2022) Kolaviron, a flavonoid-rich extract ameliorates busulfan-induced chemo-brain and testicular damage in male rats through inhibition of oxidative stress, inflammatory, and apoptotic pathways. *J Food Biochem*, 46:e14071.
- Thomas TC, Beitchman JA, Pomerleau F, Noel T, Jungsuwadee P, Butterfield DA et al. (2017) Acute treatment with doxorubicin affects glutamate neurotransmission in the mouse frontal cortex and hippocampus. *Brain Res*, 1672: 10–17.
- Tong Y, Wang K, Sheng S, Cui J. (2020) Polydatin ameliorates chemotherapy-induced cognitive impairment (chemobrain) by inhibiting oxidative stress, inflammatory response, and apoptosis in rats. *Biosci Biotechnol Biochem*, 84:1201-1210.
- Usmani MT, Krattli RP Jr, El-Khatib SM, Le ACD, Smith SM, Baulch JE et al. (2023) BDNF augmentation using riluzole reverses doxorubicin-induced decline in cognitive function and neurogenesis. *Neurotherapeutics*, 20: 909.
- Valko M, Jomova K, Rhodes CJ, Kuča K, Musilek K (2015) Redox- and non-redox-metal-induced formation of free radicals and their role in human disease. *Arch Toxicol*, 90:1-37.
- Vaure C, Liu Y (2014) A comparative review of toll-like receptor 4 expression and functionality in different animal species. *Front Immunol*, 5:316.
- Vega JN, Albert KM, Mayer IA, Taylor WD, Newhouse PA (2019) Nicotinic treatment of post-chemotherapy subjective cognitive impairment: a pilot study. *J Cancer Surviv*, 13:673-686.
- Verstappen CC, Heimans JJ, Hoekman K, Postma TJ (2003) Neurotoxic complications of chemotherapy in patients with cancer: clinical signs and optimal management. *Drugs*, 63:1549-1563.
- Wahdan SA, El-Derany MO, Abdel-Maged AE, Azab SS (2020) Abrogating doxorubicin-induced chemobrain by immunomodulators IFN-beta 1a or infliximab: Insights to neuroimmune mechanistic hallmarks. *Neurochem Int*, 138:104777.
- Wang XM, Walitt B, Saligan L, Tiwari AF, Cheung CW, Zhang ZJ (2015) Chemobrain: a critical review and causal hypothesis of link between cytokines and epigenetic reprogramming associated with chemotherapy. *Cytokine*, 72: 86 – 96.
- Wang D, Wang B, Liu Y, Dong X, Su Y, Li S (2019) Protective effects of ACY-1215 against chemotherapy-related cognitive impairment and brain damage in mice. *Neurochem Res*, 44:2460-2469
- Wang C, Zhao Y, Wang L, Pan S, Liu Y, Li S et al. (2021) C-phycocyanin mitigates cognitive impairment in doxorubicin-induced chemobrain: Impact on neuroinflammation, oxidative stress, and brain mitochondrial and synaptic alterations. *Neurochem Res*, 46:149-158.
- Walker AK, Chang A, Ziegler AI, Dhillon HM, Vardy JL, Sloan EK (2018) Low dose aspirin blocks breast cancer-induced cognitive impairment in mice. *PloS one*, 13:e0208593.
- Wardill HR, Mander KA, Van Sebille YZ, Gibson RJ, Logan JM, Bowen MJ et al. (2016a) Cytokine-mediated blood brain barrier disruption as a conduit for cancer/chemotherapy-associated neurotoxicity and cognitive dysfunction. *Int J Cancer*, 139:2635-2645.

- Wardill HR, Gibson RJ, Van Seville YZ, Secombe KR, Coller JK, White IA et al. (2016b) Irinotecan-induced gastrointestinal dysfunction and pain are mediated by common TLR4-dependent mechanisms. *Mol Cancer Ther*, 15:1376-1386.
- Wefel JS, Lenzi R, Theriault RL, Davis RN, Meyers CA (2004) The cognitive sequelae of standard-dose adjuvant chemotherapy in women with breast carcinoma: results of a prospective, randomized, longitudinal trial. *Cancer*, 100:2292-2299.
- Wefel JS, Saleeba AK, Buzdar AU, Meyers CA (2010) Acute and late onset cognitive dysfunction associated with chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer*, 116:3348-3356.
- Wefel JS, Schagen SB (2012) Chemotherapy-related cognitive dysfunction. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 12:267-275.
- Wei T, Wang L, Tang J, Ashaolu TJ, Olatunji OJ (2022) Protective effect of Juglanin against doxorubicin-induced cognitive impairment in rats: Effect on oxidative, inflammatory and apoptotic machineries. *Metab Brain Dis*, 37:1185-1195.
- Whittaker AL, George RP, O'Malley L (2022) Prevalence of cognitive impairment following chemotherapy treatment for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*, 12:2135.
- Winocur G, Binns MA, Tannock I (2011) Donepezil reduces cognitive impairment associated with anti-cancer drugs in a mouse model. *Neuropharmacology*, 61:1222-1228.
- Winocur G (2017) Chemotherapy and cognitive impairment: An animal model approach. *Can J Exp Psychol*, 71:265-273.
- Yağmurlu B, Akyürek S, Fitöz S, Demirkazık A (2008) Malign bozuklukların neoplastik olmayan kranial komplikasyonlarının manyetik rezonans görüntülemesi. *Diagn Interv Radiol*, 14:61-68.
- Yang M, Moon C (2013) Neurotoxicity of cancer chemotherapy. *Neural Regen Res*, 8:1606-1614.
- Yao S, Zhu Q, Zhang Q, Cai Y, Liu S, Pang L et al. (2023) Managing Cancer and Living Meaningfully (CALM) alleviates chemotherapy related cognitive impairment (CRCI) in breast cancer survivors: A pilot study based on resting-state fMRI. *Cancer Med*, 12:16231-16242.
- Yi LT, Dong SQ, Wang SS, Chen M, Li CF, Geng D et al. (2024) Curcumin attenuates cognitive impairment by enhancing autophagy in chemotherapy. *Neurobiol Dis*, 194:106480.
- Yoshikawa E, Matsuoka Y, Inagaki M, Nakano T, Akechi T, Kobayakawa M et al. (2005) No adverse effects of adjuvant chemotherapy on hippocampal volume in Japanese breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat*, 92:81-84.
- Yoo KH, Tang JJ, Rashid MA, Cho CH, Corujo-Ramirez A, Choi J et al. (2021) Nicotinamide mononucleotide prevents cisplatin-induced cognitive impairments. *Cancer Res*, 81:3727-3737.
- Zhou W, Kavelaars A, Heijnen CJ (2016) Metformin prevents cisplatin-induced cognitive impairment and brain damage in mice. *PloS One*, 11:e0151890.
- Zhou X, Zhang X, Zhong T, Zhou M, Gao L, Chen L (2024) Prevalence and associated factors of chemotherapy-related cognitive impairment in older breast cancer survivors. *J Adv Nurs*, 80:484-499.

Yazarların Katkıları: Çalışmaya önemli bir bilimsel katkı sağlandığı ve makalenin hazırlanmasında veya gözden geçirilmesinde yardımcı olunduğu tüm yazar(lar) tarafından beyan edilmiştir.

Danışman Değerlendirmesi: Dış bağımsız

Çıkar Çatışması: Çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Bu çalışma için finansal destek alındığı beyan edilmemiştir.

Authors Contributions: The author(s) have declared that they have made a significant scientific contribution to the study and have assisted in the preparation or revision of the manuscript

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared.

Financial Disclosure: No financial support was declared for this study.