DERLEME / *Review*

Kemoterapi İlişkili Periferal Nörotoksisite ve Periferal Nörotoksisitenin Yönetiminde Hemşirelik Girişimleri

Chemotherapy-Induced Peripheral Neurotoxicity and Nursing Interventions for Management of Peripheral Neurotoxicity

Duygu KÖSEMEN[1], Semiha AKIN[2]

ÖZET

Kemoterapi ilişkili periferal nöropati (KİPN) kanser tanısı ve tedavisine bağlı gelişebilen önemli toksisitelerden birisidir. Tedavide nörotoksik ajanın kullanılması, kümülatif ilaç dozu, kombine kemoterapi, kemoterapötik ajanların hızlı uygulanması, eş zamanlı kemoterapi ve kraniyal radyoterapi, intrakarotid ve intratekal kemoterapi uygulamaları KİPN gelişme riskini önemli düzeyde artırmaktadır. Kemoterapi ilişkili periferal nöropati gelişimi kemoterapi protokolünün değişmesine, tedavi dozunun sınırlanmasına ya da tedavinin erken dönemde sonlandırılmasına neden olmaktadır. Nörotoksik olmayan ajanların seçilmesi, ilaç dozunun azaltılması ya da nörotoksik tedavinin kesilmesiyle KİPN önlenebilmektedir. KİPN şikayetlerinin yönetiminde farmakolojik ve farmakolojik olmayan yaklaşımların etkinliğine ilişkin çalışmalar oldukça sınırlı sayıdadır. Akut veya kümülatif nörotoksisite riski söz konusu olan hastalarda nörotoksisitenin erken dönemde saptanması, geri dönüşümsüz hasar ve travmaların önlenmesi, günlük yaşam aktivitelerinin sürdürülmesi ve öz bakım aktivitelerinin güvenli şekilde gerçekleştirilmesi için hasta-aile eğitimine önem verilmelidir. Bu derlemede, periferal nöropatinin önlenmesi, nöropatiyle ilişkili olumsuz etkilenmenin azaltılması ve yaşam kalitesinin geliştirilmesi sürecinde hemşirelerin rollerine ve hasta eğitimine dikkat çekilmesi amaçlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: *: Kemoterapi, periferal nörotoksisite, hemşirelik, hasta eğitimi.*

ABSTRACT

Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) is one of the major toxicities that might develop due to cancer diagnosis and its treatment. The use of neurotoxic agents in the treatment, cumulative dose of the drug, combined chemotherapy, rapid implementation of chemotherapeutic agents, simultaneous chemotherapy-cranial radiotherapy, intracarotid and intrathecal chemotherapy significantly increase the risk of developing CIPN. Development of chemotherapy-induced peripheral neuropathy leads to a change in chemotherapy protocol, limiting of the therapeutic dose, or early termination of the therapy. CİPN can be prevented by uUsing non-neurotoxic agents, reducing the drug dose or discontinuation of neurotoxic therapy is effective for the prevention of CIPN. The number of studies on the effectiveness of pharmacological and non-pharmacological approaches to the management of neuropathy complaints is relatively limited. Patient-family education should be emphasized in patients carrying a risk of acute or cumulative neurotoxicity in order to detect neurotoxicity at the relatively early stages, to prevent irreversible damage and trauma, and to maintain activities of daily living, and to help patients safely execute the self-care activities. This paper aims to address the interventions for controlling peripheral neuropathy, reducing the negative effects associated with neuropathy, and improving the quality of life, as well as to emphasize the patient education.

Keywords: *Chemotherapy, periferal chemotherapy, nursing, patient education.*

GİRİŞ

Kanser hücrelerin kontrol dışı ve hızlı çoğalmasıyla başlayan ve çoğalan anormal hücrelerin diğer dokulara yayılabildiği tüm dünya ve ülkemizde sıklığı hızla artan kronik bir sağlık sorunudur. Kanser görülme sıklığının 2030 yılına kadar tüm dünyada iki misli artacağı öngörülmektedir. Kanserde kemoterapi normal hücrelerine zarar vermeden tümör hücresinin büyümesini ve çoğalmasını durdurmak ya da kanser hücrelerini yok etmek amacıyla uygulanmaktadır (1,2). Kemoterapötik ilaçlar bazı hastalarda beklenen tedavi edici etkiler oluştururken, bazı hastalarda kemoterapötik (antineoplastik) ilacın özelliğine bağlı olarak kısa ya da uzun süreli toksisiteler ortaya çıkabilmektedir (3).

Kemoterapi ilişkili periferal nöropati (KİPN-chemotherapy-induced peripheral neuropathy) kanser tanısı ve tedavisine bağlı gelişebilen önemli toksisitelerden birisi olarak dikkat çekmektemektedir. Kanser hastalarında gelişen nöropati türleri içerisinde KİPN sık bildirilen nöropati türüdür. Kanserli hastalarda nöropati ameliyat, radyoterapi ve kemoterapi gibi kanser tedavileri, primer veya metastatik tümörlerin

1.Uzm. Hem.
E-posta Adresi: dygu.cyhn@gmail.com
2.Doç. Dr. İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Hastanesi Hemşirelik Yüksekokulu
E-posta Adresi:semihaakin@yahoo.com

Gönderim Tarihi:27.12.2016 - Kabul Tarihi: 03.03.2017

infiltrasyonu veya sinirler üzerinde oluşturduğu doğrudan kompresyonu, beslenme yetersizlikleri, metabolik rahatsızlıklar, fırsatçı enfeksiyonlar ve paraneoplastik nörolojik sorunlara bağlı gelişen sinir disfonksiyonu gibi çeşitli nedenlerle gelişebilir (4).

KİPN ile ilişkili beyin ve spinal kord dışındaki sinir (periferal sinirler) liflerinin enflamasyonu veya dejenerasyonu sonucu duyusal, motor ve otonom sinirlerde kısa süreli veya geri dönüşümsüz hasarlar ortaya çıkabilmektedir. KİPN'e bağlı sinirlerde ortaya çıkan hasar ve kayıplar sonucu hastalar günlük yaşam aktivitelerinin yerine getirilmesi ve öz bakımın karşılanması konusunda güçlükler, uyku kalitesinde bozulma, yorgunluk ve travma riskiyle karşı karşıya kalmaktadır (3,4). KİPN ile ilişkili gelişen nöropatik ağrı, hissizlik, karıncalanma ve fonksiyon kayıpları nedeniyle hastaların psikolojik durumu da etkilenmektedir. Hong ve ark.'ı (2014) tarafından yapılan bir çalışmada tedavi ile ilişkili ortaya çıkan nörotoksisite semptomları ile depresyon ve anksiyete arasında ilişki olduğu, nörotoksisite semptomları ile ilişkili olarak uyku kalitesinin olumsuz yönde etkilendiği belirlenmiştir (6). KİPN gelişimi kemoterapi protokolünün değişmesine, uygulanan tedavi dozunun sınırlanmasına ya da tedavinin erken dönemde sonlandırılmasına yol açmaktadır (1,3,5). Bunların sonucu, tedavi başarısı ve sağ kalım oranları, yaşam kalitesi olumsuz yönde etkilenmekte ve tedavi harcamaları artmaktadır (5,6).

KİPN platin bileşikleri, taksanlar, vinka alkaloidleri, proteozom inhibitörleri ve bazı biyoterapi ajanlarının tek başına veya bir arada kullanımınan hastalarda kümülatif doza bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (Tablo 1). Büyük ölçüde duyusal sinirlerin tutulduğu KİPN tablosu akut veya kronik, kalıcı veya geçici, hafif şiddette veya yoğun şiddette nörolojik bozukluklar şeklinde belirti vermektedir (5).

KİPN prevalansı

KİPN ile ilişkili semptomlar tedavinin başında, tedavi süresince veya sonrası ortaya çıkabilmektedir. Şiddetli KİPN olgularında semptomların uzun süre devam edebildiği, hatta kalıcı olabildiği bildirilmektedir (7,8). Bu sistematik incelemede KİPN prevalansı kemoterapiden sonraki ilk ayda %68,1, üçüncü ayda %60 ve altıncı veya daha sonraki aylarda %30 olarak belirlenmiştir (9). KİPN prevalansının yüksek olduğu, özellikle tedaviden sonraki ilk ayda en yüksek düzeyine ulaştığı ve zamanla azaldığı bildirilmektedir (9). Platin grubu ilaç kullanan hastaların %30'u tedavinin tamamlanmasını takip eden birkaç ayda nöropati semptomlarının şiddetlendiğini ve çoğu semptomun yıllarca devam ettiğini rapor etmektedir.

Kemoterapi ile İlişkili Periferal Nörotoksisite Risk Faktörleri

KİPN'nin ortaya çıkmasında sitotoksik ilacın türü, infüzyon süresi, kemoterapi süresi, kümülatif doz ve birden fazla nörotoksik ajanın bir arada verilmesi (kombine kemoterapi), kemoterapötik ajanların hızlı uygulanması, eş zamanlı kraniyal radyoterapi ve intrakarotid veya intratekal kemoterapi önemli rol oynamaktadır (1,8,10). Tedavi protokolü kemoterapi ile ilişkili periferal nöropati açısından çok önemli bir risk faktörüdür. Platin analogları, vinka alkoloidleri, taksanlar, proteazom inhibitörleri, antianjiyojenik/immünomodülatör, ifosfamid ve metotreksat içeren kemoterapi protokollerinde nörotoksisite daha sık gelişmektedir (7).

Nöropati öyküsü, alkolizm, beslenme problemleri, diyabet, HIV enfeksiyonu, B12 vitamini eksikliği ve immünosüpresif hastalıklar, ileri yaş, konjenital nöropati, nörotoksik ajanlar ve bazı toksinlere maruziyet periferal nöropati riskini arttırdığı bilinmektedir (11,12). Yaş artışıyla birlikte birçok sitotoksik ilaç klirensinin düşmesi yaşlı hastaların daha yakından izlemini gerektirmektedir (1,4,13). Kliniklerde nörotoksisite tanılama araçlarının yaygın şekilde kullanılması, nörotoksik ajanların daha sık kullanılması ve uzun süreli kemoterapi nörotoksisite riskini belirgin düzeyde arttırmaktadır.

Kemoterapi ile İlişkili Periferal Nörotoksisite Belirti ve Bulguları

Kemoterapi ilaçları ekstremitelerin proksimal ve distal alanlarındaki periferal sinirleri etkilemektedir (4). KİPN semptomları ilk olarak en uzun aksonların (her iki ayağın parmakları) distal ucunda başlar, bileklere ve yukarı doğru ilerler, daha sonra üst ekstremitelerde belirginleşir (4,8,14). KİPN semptomları

simetrik ve "çorap-eldiven" tarzı distal yayılım gösterir (4,5).

Periferal nöropati semptomları duyusal, motor ve otonomik tipte ortaya çıkmaktadır. Kemoterapinin ilk hasarı duyusal aksonlarda ortaya çıkar. Duyusal aksonlarda hasara bağlı parestezi, hiperestezi, hipoestezi, dizestezi, yüzeyleri ayırt etmede güçlük, yanma, karıncalanma, uyuşukluk, soğuk ile temasta elektrik çarpması hissi, periferde donma, batma, şok veya elektrik çarpması hissi, ağrı ve ısı duyularında kayıplar (küçük fiber tutulumu) ortaya çıkar. Ayrıca tat almada bozulma, reflekslerde azalma ya da yokluk, vibrasyon ile denge kaybı/denge sorunları (büyük fiber tutulumu) gelişir (3,4,5,10). Normal dokunma bile dayanılmaz derecede ağrı, acı hissine neden olabilir (4).

Kas kuvvetsizliği, atrofi, el ve ayak kaslarında güçsüzlük, yürüme zorlanma, denge bozukluğu ve ince motor hareketlerde (düğme düğmeleme, buton basma, cisimleri kavrama, yazı yazma ve kalem tutma gibi) zorlanma sık rastlanan motor semptomlardır. Otonomik semptomlar olarak konstipasyon, üriner retansiyon, cinsel disfonksiyon ve kan basıncı değişiklikleri gelişebilir (3,4,15).

KİPN şikayetleri kullanılan ilaca göre değişebilmektedir. Platin grubu ilaçlar büyük miyelinli lifleri etkileyerek duyusal nöropatiye (ağrısız) neden olmaktadır, taksan grubu ilaçlar ise küçük sinir lifleri etkileyerek ağrılı nöropatiye neden olmaktadır. Soğuğa maruziyet sonrası periferal nörotoksisite semptomlarının şiddetlenmesi oksaliplatin kullanımına bağlı gelişen tipik bir bulgudur. Bazı hastalarda derin tendon reflekslerinde kayıp gelişebilir (3,10,14).

Paklitaksele bağlı periferal nöropati şikayetleri genellikle tedavi sonrası aylarda gelişmektedir (5). Sisplatine bağlı periferal nöropati sıklıkla geri dönüşlüdür (reversibl), tipik olarak tedavi başladıktan üç ile altı ay sonra ortaya çıkmaktadır ve tedavi sonrası devam etmektedir. Vinka alkaloidleri içerisinde en nörotoksik etkili ajan vinkristindir ve ilacın kesilmesiyle ajana bağlı oluşan nörotoksisite semptomları genellikle geriler (reversibl) (4,10).

Kemoterapi İle İlişkili Periferal Nörotoksisite Tanısı

KİPN gelişiminin önlenmesi ve tanısında primer olarak öykü alma ve klinik muayene oldukça önemli yer tutur. Diyabet, alkol kullanımı, vitamin B12 eksikliği, HIV enfeksiyonu, paraneoplastik sendromlar, önceki kanser tedavisi, beslenme durumu, görme ve işitme problemleri, yürüme ve denge durumu, düşme riski, sendeleyerek yürüme ve elindeki eşyaları düşürme gibi sorunlar ile hastanın işi/mesleği sorgulanmalıdır (11,16).

Semptomların çeşitli ve karmaşık olması KİPN tanısını zorlaştırmaktadır. Günümüzde KİPN'yi değerlendirmeye yönelik bir altın standart tanımlanmamıştır Birçok KİPN semptomu doğası gereği özneldir ve büyük ölçüde kişiden kişiye değişkenlik gösterir. Bu özellik nöropati semptomlarının objektif olarak değerlendirilmesini ve erken dönemde tanılanmasını güçleştirmektedir (4). Hastaların özbildirimine dayalı ölçeklerin kullanılması KİPN tanısını kolaylaştıracaktır (5).

Literatür incelendiğinde, nöropati semptomlarının tanılanmasına yönelik geçerli-güvenilir tanılama araçlarının sınırlı sayıda olduğu dikkat çekmektedir. Nöropati semptomlarının tanılanmasına yönelik geçerli-güvenilir tanılama araçlarına "European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-CIPN20", "NCI-CTCAE v4" (National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0) (Tablo 2), "FACT/GOG-Ntx" (Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity), "PNQ" (Patient Neurotoxicity Questionnaire), "CINQ" (Chemotherapy Induced Neurotoxicity Questionnaire), "Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ölçeği" ve "Ajani ölçeği" örnek verilebilir (5,8,17).

KİPN'nin ayırt edici özellikleri kesin tanıyı kolaylaştırır. Semptomların simetrik ve distal ("eldiven ve çorap") dağılım göstermesi, duyusal semptomların motor semptomlara göre daha sık ve şiddetli olması KİPN'nin temel ayırt edici özellikleridir. Fiziksel muayene kapsamında yürüme-denge testi, kraniyal sinir, duyu ve refleks muayeneleri yapılır. Alt ve üst

Tablo 1. Nöropatiye Neden Olduğu Bilinen Antineoplastik Ajanlar

İlaç	*İnsidans*	*Başlangıç Dozu*	*Klinik Belirtiler*	*İyileşme*
Platin Bileşikleri				
Sisplatin	%28-100 (toplam) +paklitaksel: %7-8 (şiddetli)	300 mg/m^2	Simetrik ağrılı parestezi veya çorap-eldiven dağılımında uyuşukluk, yürüme bozukluğuyla duyusal ataksi	Kısmi; semptomlar tedavinin kesilmesinden sonra aylarca devam edebilir
Karboplatin	%6-42 (toplam) + paklitaksel: %4-9 (şiddetli)	800-1600 mg/m^2	Sisplatine benzer fakat daha hafif	Sisplatine benzer
Oksaliplatin (akut)	%85-95 (toplam)	Tümü	Soğuğa bağlı ağrılı disestezi	Rezolüsyon bir hafta içinde
Oksaliplatin (kalıcı/kronik)	FOLFOX: %10-18 (şiddetli)	750-850 mg/m^2	Sisplatine benzerlik gösterir	Rezolüsyon 3 ayda; uzun süre devam edebilir
Vinka alkaloidler				
Vinkristin, vinblastin, vinorelbin, vindesin	%30-47 (toplam)	4-10 mg	Simetrik karıncalanma parestezisi, ayak bileği esnetme reflekslerinin kaybı, kabızlık, ara sıra ortaya çıkan güçsüzlük ve yürüyüş bozukluğu	Genellikle 3 ay içinde semptomlarda iyileşme gözlenir; vinkristin kullanlarda semptomlar devam edebilir
Taksanlar				
Paklitaksel	%57-83 (toplam), %2-33 (şiddetli) +Sisplatin: %7-8 (şiddetli) +Karboplatin: %4-16 (şiddetli)	100-300 mg/m^2	Simetrik ağrılı parestezi veya çorap-eldiven dağılımında uyuşukluk, azalan vibrasyon veya propriyosepsiyon, ara sıra ortaya çıkan güçsüzlük, duyusal ataksi ve yürüyüş bozukluğu	Genellikle 3 ay içinde rezolüsyon; devam edebilir
Abraksan (albümüne bağlı paklitaksel)	%73 (toplam) %10-15 (şiddetli)	Belli değil	Paklitaksele benzerlik gösterir	Genellikle 3 ay içinde iyileşme gözlenir
Dosetaksel	%11-64 (toplam) %3-14 (şiddetli)	75-100 mg/m^2	Paklitaksele benzerlik gösterir	Genellikle 3 ay içinde iyileşme gözlenir; devam edebilir
Diğerleri				
Bortezomib	%31-55 (toplam) %9-22 (şiddetli)	1,3 mg/m ^{2}	Ağrılı parestezi, yanma hissi, ara sıra ortaya çıkan güçsüzlük, duyusal ataksi ve yürüyüş bozukluğu. Nadiren, ortostatik hipotansiyon içeren otonomik bozukluk	Genellikle 3 ay içinde iyileşme gözlenir; belli bir süre devam edebilir
İksabepilon	%63 (toplam), %14 (şiddetli) + kapesitabin: %67 (toplam), %21 (şiddetli)	40-120 mg/m^2	Ağrılı parestezi, yanma hissi	4-6 haftada iyileşme gözlenir
Talidomid	%25-83 (toplam), %15-28 (şiddetli)	20 g	Simetrik karıncalanma veya uyuşukluk, ağrı. Ara sıra ortaya çıkan güçsüzlük, duyusal ataksi ve yürüyüş bozukluğu	1 yıldan uzun sürebilir
Lenalidomid (talidomid analogu)	%10-23 (toplam), %1-3 (şiddetli)	belli değil	Talidomide benzerlik gösterir	Belli değil

Stubblefield MD et al.: NCCN Task Force Report: Management of neuropathy in cancer. Journal of the National Comprehensive Cancer Network 2009, 7(5):3.

ekstremitelerdeki distal ve proksimal kas gücü karşılaştırılır. Elektromiyografi ve sinir iletimi çalışmaları yapılabilir. Vinka alkaloid kullanan hastalarda barsak sesleri dinlenmeli ve ortostatik hipotansiyon gelişimi açısından gözlem yapılmalıdır. Belirli aralıklarla böbrek ve karaciğer fonksiyonları izlenmelidir (4,13).

Kemoterapi İle İlişkili Periferal Nörotoksisitenin Yönetimi

Kemoterapi ile ilişkili periferal nörotoksisitenin önlenmesi: KİPN, sitotoksik kemoterapiler nedeniyle kanser hastaları için yaygın önemli bir klinik sorun olmaya devam etmektedir. Kanser insidansının artışı ve kemoterapötik ajanların nörotoksik etkileri dikkate alındığında, KİPN'nin öncelikle önlenmesi ve tedavisine odaklanmak gerekmektedir KİPN kümülatif doza bağlı olarak ortaya çıktığı için kemoterapi sırasında yakın takip sürüdürülmelidir (4,5). KİPN gelişimini önlemek için tedavide nörotoksik olmayan ajanlar seçilmeli, semptom şiddetinin yüksek olduğu durumlarda kemoterapi dozu azaltılmalı, kemoterapötik ajan kesilmeli ya da ilaç değiştirilmelidir (4).

Nöropatinin önlenmesine yönelik birçok ajandan söz edilmektedir. Ancak bu ajanların sinirler üzerindeki koruyucu etkileri konusundaki klinik denemelerin yetersiz olduğu dikkat çekmektedir (4). Tedaviye ara verilmesi ya da ilacın değiştirilmesiyle birlikte periferal nöropatinin

Tablo 2. Amerika Ulusal Kanser Enstitüsü Tarafından Geliştirilen Ortak Toksisite Kriterleri Sınıflandırma Sistemi

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3
Nevralji [Bir hücre veya hücreler grubu boyunca hissedilen yoğun ağrı]	Normal	Hafif ağrı	Orta şiddette ağrı; enstrümental günlük yaşam aktivitelerinin kısıtlanması	Şiddetli ağrı; kişisel bakıma yönelik günlük yaşam aktivitelerinin kısıtlanması
Parestezi [karıncalanma, uyuşma, iğnelenme, yanma hissi]	Normal	Hafif semptomlar	Orta şiddette semptomlar; enstrümental günlük yaşam aktivitelerinin kısıtlanması	Şiddetli semptomlar; kişisel bakıma yönelik günlük yaşam aktivitelerinin kısıtlanması
Dizestezi [normalde ağrıya neden olmayan bir uyarının yarattığı hoş olmayan duyu]	Normal	Hafif duyusal değişimler	Orta düzeyde duyusal değişimler; enstrümental günlük yaşam aktivitelerinin kısıtlanması	Şiddetli duyusal değişimler; kişisel bakıma yönelik günlük yaşam aktivitelerinin kısıtlanması

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Periferal motor nöropati	Normal	Asemptomatik; sadece muayene ile güçsüzlük saptanır, herhangi bir girişime gerek yok.	Orta şiddette semptomlar; enstrümental günlük yaşam aktivitelerinin kısıtlanması	Şiddetli semptomlar; kişisel bakıma yönelik günlük yaşam aktivitelerinin kısıtlanması; destekleyici amaçla yardımcı aletlerin kullanımına gereksinim vardır	Hayati tehlike arz eden sonuçlar; acil müdahaleye gerek var.	Ölüm
Periferal duyusal nöropati	Normal	Asemptomatik; derin tendon reflekslerinin kaybı ya da parestezi var,	Orta şiddette semptomlar; enstrümental günlük yaşam aktivitelerinin kısıtlanması	Şiddetli semptomlar; kişisel bakıma yönelik günlük yaşam aktivitelerinin kısıtlanması	Hayati tehlike arz eden sonuçlar; acil müdahaleye gerek var.	Ölüm

National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03: (CTCAE), June 14, 2010

şiddeti azalsa da, tedavi sonrası bazı nörolojik fonksiyon bozuklukları kalıcı olabildiği için semptomların hafifletilmesi amacıyla nöroprotektif ajanların kullanımı önerilebilmektedir. Nöroprotektif ajanlarla kemoterapinin etkinliğini azaltmadan sitotoksik ajanlarla ilgili toksisitenin önlenmesi ve yaşam kalitesinin geliştirilmesi hedeflenmektedir. Nöroprotektif ajanlara E vitamini, kalsiyum/magnezyum infüzyonları, glutamin, glutatyon, Asetil-L-karnitin, amifostin ve karbamazepin/oksakarbazepin örnek verilebilir (1,4). Randomize kontrollü çalışmalarla KİPN semptomları (ağrı, parestezi, disestezi, allodini) üzerinde olumlu etkileri olduğu saptanan ve etkili olmadığı saptanan ilaçlar Tablo 3'te listelenmektedir (4). Amerikan Onkoloji Hemşireliği Derneği (Oncology Nursing Society [ONS]) tarafından KİPN gelişimini önlemeye yönelik öneriler kanıt düzeyine göre sınıflandırılmıştır. Nöropati gelişimini önlemeye yönelik bu öneriler Tablo 4'te gösterilmektedir (18).

Kemoterapi ile ilişkili periferal nörotoksisitenin yönetiminde farmakolojik yaklaşımlar: Ağrı kontrolünde ilişkin önerilen yararlı bazı ilaçlar olmakla birlikte, günümüzde KİPN tedavisine ilişkin onaylanmış etkili bir tedavi yoktur. Ağır vakalarda risk ve mevcut bulgular doğrultusunda tedavi dozu azaltılır veya tedavi kesilmektedir (4). Nöropatilerin çoğu kemoterapötiklerin kullanımının kesilmesini takiben düzelmektedir. KİPN yönetiminde kullanılan farmakolojik yaklaşımların çoğu semptom yönetimine yöneliktir (4).

Tablo 3. Kemoterapi İlişkili Periferal Nöropatinin Gelişimini Önlemeye Yönelik Önerilen Ajanlar

İlaç	***Etki mekanizması***
Olumlu Etkilere Yol Açtığı Saptanan Ajanlara ilişkin Randomize Kontrollü Çalışmalar	
E vitamini	Antioksidan etkilidir / sinir hasarını en aza indirir.
Ca^{++}/Mg^{++}	Sodyum kanallarının fonksiyonunu etkiler; oksaliplatin metaboliti olarak ortaya çıkan oksalatı bağlar.
Glutamin	Sinir büyüme faktörü salınımını arttırır.
Glutatyon	Dorsal kök gangliyonlarında platin ajanların birikimini engeller.
N-asetilsistein	Antioksidan etkilidir; kan glutatyon konsantrasyonlarını yükseltir.
Okskarbazepin	Sinir hücresinin yüksek frekanslı uyarılara yanıtını inhibe eder; iyon kanallarının fonksiyonlarını düzenler.
Ksaliproden	Peptid yapısından olmayan nörotrofik etkili bir ajandır.
Olumlu Etkilere Yol Aç madığı Saptanan Ajanlara ilişkin Randomize Kontrollü Çalışmalar	
Amifostin	Kemoterapötik ajanları zararsızlaştırır; DNA'nın tamirine yardımcı olur
Nimodipin	Kalsiyum kanalı antagonistidir.
Org 2766	Sinir hücresinin büyümesini uyaran ajanlardan birisi, adrenokortikotropik hormon analogudur.
rhuLIF	Nöroprotektif etkili bir sitokindir.
Faz III Randomize Kontrollü Araştırmalarla Test Edilen Bazı Ajanlar	
Vitamin B12/B6	Sinirlerin çalışması için vazgeçilmezdir.
Asetil-L-karnitin	Serbest yağ asitlerinin oksidasyonu/sinirlerin yenilenmesi sağlar.
Alfa lipoik asit	Antioksidan etkilidir.

Stubblefield MD et al.: NCCN Task Force Report: Management of neuropathy in cancer. Journal of the National Comprehensive Cancer Network 2009, 7(5):S12.

Periferal nörotoksisite semptomlarının bireyin günlük yaşamı üzerindeki etkilerine ilişkin yapılan çalışmaların sonuçları incelendiğinde, kemoterapiye bağlı olarak gelişen nörotoksisite semptomlarıyla baş etmek için çeşitli farmakolojik ajanların kullanılabildiği dikkat çekmektedir. Örneğin Tofthagen ve ark.'ı (2013) tarafından yapılan bitaraştırmada, kolorektal kanser tanısıyla oksaliplatin tedavisi alan hastalarda periferal nöropatiyle kendi kendine baş etme becerileri incelenmiştir. Bu çalışmada periferal nöropatili hastaların %29'unun gıda takviyesi (B vitaminleri, alfa lipoik asit, asetil-L-karnitin, L-glutamin, omega-3 yağ asitleri, oral kalsiyum ve magnezyum) şeklinde nöroprotektif etkili ajan kullandıkları, %10'unun narkotik analjezikler, %15'inin steroid yapısında olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar ve reçetesiz ilaçlar, %12'sinin antidepresan ilaç, %10'unun ise antikonvülsan ilaç (gabapentin) kullandıkları bildirilmiştir (19).

Periferal nöropati yönetiminde farmakolojik olmayan yaklaşımlar

Periferal nöropati ile ilişkili semptomların kontrolü amacıyla ilaç tedavisi ile nonfarmakolojik yöntemlerin birlikte kullanılması önerilmektedir (8). Farmakolojik olmayan yöntemlerin kullanılması bireysel baş etme becerilerini destekler, stres ve anksiyete düzeyini azaltır. Bu durumda analjezik ilaç kullanımık sıklığı, dozu ve ilaca bağlı gelişen yan etkiler azalmaktadır (12).

Akupunktur, fizik tedavi, egzersizler, masaj ve transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonu kullanılabilecek nonfarmakolojik yöntemlerdir. Ancak bu yöntemlerin etkinliğine ilişkin sınırlı sayıda araştırmaların olduğu ve bu yöntemlerin etkinliği konusunda daha fazla çalışmaya gereksinim olduğu dikkat çekmektedir. Akupunkturun periferal nöropatili hastalarda kullanımına ilişkin çok az veri bulunmakla birlikte, ağrı tedavisinde etkin bir yaklaşım olduğu bildirilmektedir (1,12,16,20). Masaj terapisi relaksasyonu ve kan dolaşımını artırarak, ağrı ve gerginliği azaltmaktadır. Dosetaksel ve sisplatin tedavisi alan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, masaj uygulamasının KİPN semptomlarının hafiflemesine katkıda bulunduğu, KİPN ile ilgili şikayetlerin grad 2'den grad 1'e gerilediği ve dolayısıyla masaj uygulamasının hastaların yaşam kalitesini olumlu yönde etkilediği belirlenmiştir (21). Egzersizin nöropatik ağrının hafifletilmesinde etkili olduğu bildirilmekle birlikte, periferal nöropatisi olan bireylerde egzersizin önemini gösteren az çalışma bulunduğu dikkat çekmektedir (11).

Kemoterapi İle İlişkili Periferal Nörotoksisiteye Yönelik Hemşirelik Girişimleri ve Hasta Eğitimi

Hasta-Aile Eğitimi, Tanılama ve İzlem

Akut veya kümülatif nörotoksisite riski söz konusu olan hastalarda günlük yaşam aktivitelerinin güvenli şekilde yerine

Tablo 4. Amerikan Onkoloji Hemşireliği Derneği'nin Periferal Nöropati Gelişimini Önlemeye Yönelik Farmakolojik Ajanların Etkinliğine İlişkin 2015 Önerileri

Etkili Olması Muhtemel Uygulamalar	**Etkinliği Gösterilmemiş Uygulamalar**	
• Duloksetin • Gabapentin ve Opioid Kombinasyonu	• Akupunktur/Elektroakupunktur • Alfa Lipoik Asit • Amifostin • Amitriptilin • Arı Zehiri • Kalsiyum ve Magnezyum İnfüzyonu • Kalsiyum Kanal Blokerleri • Esrar/Kannabinoidler • Karbamazepin • Kütanöz Stimülasyon • Yavaş ve Sürekli Salınımlı Opioidler • Gabapentin ile monoterapi	• Glutamin • Glutatyon • Goshajinkigan • KRN5500 • Nortriptilin • Omega 3 (Eicosapentaenoic Asit ve diğerleri) • Palmitoiletanolamid • Pregabalin • Güç, Denge ve Koordinasyon Eğitimi • Topikal Ketamin Formülasyonları • Venlafaksin • E vitamini
Etkin Olmayan Uygulamalar		
• Lamotrijin		
Kullanımı Önerilmeyen Uygulamalar		
• Karnitin/L-Karnitin • İnsan Lösemi İnhibitör Faktörü		

Oncology Nursing Society. Putting Evidence Into Practice (PEP) Topics: Peripheral Neuropathy, July 29, 2015: https://www.ons.org/practice-resources/pep/peripheral-neuropathy (30 June 2016)

Tablo 5. Fonksiyonel Yetersizliklerinin Yönetimi ve Güvenlik Önlemleri

Egzersizlerin Sonlandırılması Gereken Durumlar
• Dinlenme halinde diyastolik kan basıncı 115 mmHg'nın ya da sistolik kan basıncı 200 mmHg'nın üzerinde ise, • Efor yükünün artmasıyla birlikte kalp hızı artıyor ise, • Yetersiz doku perfüzyonu ile ilişkili belirtiler (sersem lik, konfüzyon, solukluk, siyanoz ya da soğuk ve nemli cilt) varsa, • Anjina veya anjina benzeri semptomlar varsa • Vücut sıcaklığı 38 ^{0}C'nin üzerinde ise, • Hemoglobin düzeyi 8.0 g/dL'nin altında ise, • Aktif kanama ya da peteşi ya da morluk varsa (örnek soru "Dişlerinizi fırçalarken sık sık kanama olur mu?")
Ayakkabı seçimi
• Topuklu ayakkabılar giyilmemeli, • Ayakkabıların iç tabanı çok yumuşak olmamalı, • Ayakkabıların tabanı zemin üzerinde kaymamalı, • Ayakkabıyı bağlama konusunda zorluk çekiliyor ise cırt-cırtlı yada makosen ayakkabılar tercih edilmeli, • Ayaklar sıyrık, kabarcık ve benzeri hasarlar açısından kontrol edilmelidir.
Ortez kullanımı
• Ayak cildinde abrazyon (sıyrık) oluşmaması için önlemler alınmalı, • Ortezlerin altına koruyucu kıyafetler giyilmeli, • Ayağı uygun şekilde destekleyen, ön ve arka kısmı kapalı, ayağın üstünü örten ve ortezi içine alabilecek uygun genişlikte ayakkabılar seçilmeli, • Ortez ağrıya yol açarsa ortez çıkarılmalı ve ortezi seçimi konusunda bireye danışmanlık verilmelidir.
Ev Ortamı
• Isı kaynaklarından uzak durulmalı (sıcak suyun ısısı düşürülmeli, eldiven takılmalı, sıcak şeyleri tutmak için fırın eldiveni kullanılmalı) • Odalar iyi aydınlanmış olmalı, gece lambası kullanılmalı, • Yerinden oynayan halı ve kilimler kaldırılmalı ya da sabitlenmeli, • Ayağın takılmaması için ev ortamında geçiş alanlarında bulunan kablolar düzenlenmeli, • Kaymaz banyo paspası kullanılmalı, • Aktivite planlaması yapılmalıdır.

Stubblefield MD et al.: NCCN Task Force Report: Management of neuropathy in cancer. Journal of the National Comprehensive Cancer Network 2009, 7(5):S19.

getirebilmesi, geri dönüşümsüz sinir hasarlarının ve travmaların önlenmesi amacıyla hasta-aile eğitimine önem verilmelidir. Hasta ve ailesine tedavinin başlangıcında kemoterapi ilişkili periferal nörotoksisite semptomları, şikayetlerin kronikleşebildiği ve semptomların erken dönemde bildirilmesinin önemi konusunda açıklama yapılır (7,10,13,22). Elbise düğmelerini ilikleme ya da yazı yazmada zorlanma ve kas ağrısı gibi şikayetler en kısa sürede bildirilmelidir. Bir çalışmada (Kösemen 2017) kanser hastalarının çoğunun (%88,7) nörotoksisite ile ilgili şikayetlerini sağlık ekibi üyelerine bildirdikleri, periferal nörotoksisite şikayetleri açısından izlem ve takibe devam edildiği (%47,3), ortaya çıkan rahatsız edici semptomlarla baş etme konusunda bilgilendirildikleri (%42) ve destekleyici ilaç tedavisine başlandığı (%8) bildirilmiştir (23). Periferal nöropati ile ilgili şikayetlerin kemoterapi tamamlandıktan sonraki aylarda ortaya çıkması tedavi sonrası dönemde kendi kendine izlem ve etkin hasta-hemşire iletişiminin önemini ortaya koymaktadır.

Nörotoksisite semptomlarının erken tanısı amacıyla toksisite değerlendirme formları kullanılabilir. Duyusal ve motor fonksiyonlar, yürüme, kraniyal sinirler ve refleksler değerlendirilmeli, alt ve üst ekstremitelerde distal ve proksimal kas gücü karşılaştırılmalıdır (13,16).

Günlük yaşam aktivitelerinin sürdürülmesi ve travmaların önlenmesi

Duyu kaybı, yüzeyleri ayırt etmede güçlük ve ince motor hareketlerde zorlanma nedeniyle hastalar özbakım gereksinimlerinin karşılanması konusunda güçlük yaşamaktadır. Motor fonksiyonlar, yürüme, denge kaybı ve kuvvet kaybı değerlendirilmelidir (24). Uyuşukluk, kas zayıflığı, denge kaybı gibi semptomlar ve fiziksel performans bozukluğu düşme ve yaralanma riskinin artmasına yol açar (25). Periferal nöropati riski yüksek olan hastalar için ev içerisinde bazı düzenlemeler yapılmalı ve ev güvenliğinin sağlanması konusunda aileyle işbirliği yapılmalıdır. Gece tuvalet ihtiyacını karşılamak için ayağa kalkan hastanın düşmemesi için sensörlü aydınlatma sistemleri ve gece lambası kullanılabilir. Banyo ve tuvalet gibi ortamlarda hastaların tutunabileceği tırabzanlar monte edilmeli, kaymayan paspas kullanılmalı, evde düşme riskini arttırabilecek gereksiz eşyalar ve halılar kaldırılmalıdır (Tablo 5) (13,22,25). Kolay kavranabilen kapı kolları tercih edilmelidir (13).

His kaybı ile ile ilişkili olası iskemik ve termal travmaları önlemeye yönelik girişimler hakkında açıklama yapılmalıdır (1,7,10,11,26). Banyo ve yemek yapma sırasında aşırı sıcak suyla temas ve olası yanıklar önlenmelidir. Emniyet ve alarm sistemleriyle güvenli ısıda sıcak su kullanılabilir (24). Banyo suyu ısısı termometreyle kontrol edilmeli ve sıcak suyun ısısı 41 ile 48^{o}C arasında olmalıdır (1).

Özellikle oksaliplatin alan hastalarda soğuğa maruziyet durumunda periferal nöropati ile ilgili şikayetler şiddetlenmektedir (1,26). Oksaliplatin kullanan hastalara soğuk havanın ve soğuk nesnelere temasın akut periferal nörotoksisite semptomlarını arttırdığı hatırlatılmalıdır. Tedaviden sonra akut periferal nörotoksisiteye neden olabilecek soğuk ve üşümeye sebebiyet verebilecek nesnelerle temastan (buzdolabı veya dondurucuyu açmak, yazın klimaya maruz kalmak, soğuk duş almak) ve soğuk içeceklerin tüketilmesinden (soğuk içecekler içmek, dondurma veya soğuk yiyecekler yemek,) kaçınılması, soğuk havalarda eldiven ve atkı takılması gerektiği açıklanmalıdır (11).

Ayakları olası travmalardan korumak için dışarıda ve ev içinde ayakkabı giyilmelidir. Düşme riskini arttırdığı için topuklu, bağcıklı, üstü açık, çok geniş ve çok sıkı ayakkabılar tercih edilmemelidir (4). Ayağı iyi kavrayan ve kaliteli malzeme kullanılarak yapılan üstü kapalı ayakkabılar tercih edilmelidir (1,24,27). Terlik ve ayakkabı seçilirken kaydırmaz tabanlı olmasına dikkat edilmelidir (13). Periferal nörotoksisite ile ilişkili ayak düşmesi ve kas güçsüzlüğü mevcut ise hastaların araba kullanmamaları gerektiği açıklanmalıdır (27).

Otonom fonksiyonların desteklenmesi: Periferal nöropatiye bağlı ortostatik hipotansiyon, konstipasyon veya diyare, cinsel işlev bozukluğu ve üriner retansiyon gelişebilir (4,13). Vinka alkaloidlerine bağlı konstipasyon gelişimi açısından laksatifler ve uygun diyet değişiklikleri (lif yününden zengin diyet, yeterli sıvı alımı, egzersizler) önerilebilir (7,10,11,28). Üriner retansiyona yol açabilen opioidler ve antikolinerjik ilaçlar açısından ilaç tedavisi gözden geçirilmelidir. Üriner retansiyonu var ise enfeksiyona ve üretral erozyona yol açabileceği için üriner kateterizasyondan kaçınılmalıdır (4).

Nöropatik ağrı kontrolü: Nöropatik ağrı şikayeti olan hastalara hekim tarafından önerilen analjezikleri ağrı hafif düzeydeyken almaya başlamaları gerektiği hatırlatılmalı, farmakolojik ve nonfarmakolojik yöntemler konusunda eğitim verilmelidir (1). Alt ve üst ekstremitelerde ortaya çıkan nöropati bulguları nedeniyle ev işi yapma, yazı yazma vb. aktiviteleri yapamayan ve nöropati nedeniyle ağrı yaşayan hastalar yoğun anksiyete yaşayabilir. Hastaların nöropatik ağrı semptomları ile baş etme becerileri desteklenmelidir.

Kemoterapi ile ilişkili periferal nörotoksisite semptomlarıyla baş etme davranışlarına ilişkin çalışmaların son yıllarda arttığı ancak yine de oldukça sınırlı sayıda olduğu dikkat çekmektedir. Hastaların nörotoksisite semptomlarıyla baş etmede kullandıkları farmakolojik olmayan yaklaşımları belirlemeye yönelik araştırmalar incelendiğinde, özellikle periferleri korumaya yönelik önlemler aldıkları ancak bunların sınırlı düzeyde olduğu görülmektedir. Örneğin bir araştırmada (Tofthagen ve ark. 2013) kolorektal kanser tanısıyla oksaliplatin tedavisi alan hastaların periferal nöropati semptomlarıyla baş etmek amacıyla soğuktan kaçındıkları, ekstremitelerini sıcak tutmaya çalıştıklarını,

hastalar etkilenen ekstremiteyi korumak için sıklıkla eldiven-çorap giydikleri, etkilenen bölgeyi rahatlatmak için sıcak uygulama yaptıkları, etkilenen bölgeyi ovdukları veya masaj yaptıklarını ve sıcak sıvı tüketerek sıcak kalmaya çalıştıkları belirlenmiştir (19). Bir başka çalışmada (Kösemen 2017) kemoterapiye bağlı gelişen periferal nöropati semptomlarıyla baş etmek amacıyla kanser hastalarının hekim tarafından kendilerine önerilen analjezikleri kullandıkları, ancak örneklemin el ve ayaklarındaki his kaybına bağlı fiziksel, iskemik veya termal yaralanma riski açısından sıcak ve soğuk nesnelerle temas ederken gerekli güvenlik önlemlerini alma oranının (%27,3-74) ise istenen düzeyde olmadığı görülmektedir (23). Araştırma sonuçları nörotoksisite semptomlarıyla baş etmede kullanılabilecek farmakolojik olmayan yaklaşımlar konusunda desteklenmesi gerektiğine işaret etmektedir.

SONUÇ

Periferal nörotoksisitenin önlenmesi, periferal nörotoksisite gelişen hastalarla yaşam kalitesinin geliştirilmesi ve semptomlarla etkin baş etme davranışlarının geliştirilmesine yönelik hasta eğitimi ve bakım girişimleri kanser tedavisinin başarısı adına çok önemlidir. Nörotoksisite ile ilişkili risk faktörleri ve hastaların nörotoksisite semptomlarıyla baş etme becerilerinin belirlenmesi daha etkili semptom kontrolüne ve yaşam kalitesinin geliştirilmesine katkıda bulunacaktır.

KAYNAKLAR

1. American Cancer Society Peripheral neuropathy caused by chemotherapy. (2015). http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002908-pdf.pdf . Erişim Tarihi: (25 June 2016).

2. Tuncer AM (ed.). (2009) T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye'de Sağlık Kontrolü, Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı. Ed: A.M. Tuncer. Ankara, Koza Matbaacılık.

3. Saklı K, Zencirci Demir K. (2013). Taksan ve platin alan hastalarda periferal nöropati ve nöropatik ağrıya yönelik hemşirelik girişimleri: sistematik derleme. HEMAR-G. 1:61-73.

4. Stubblefield MD et al. (2009). NCCN Task Force Report: Management of neuropathy in cancer. Journal of the National Comprehensive Cancer Network 7(5):1-26.

5. Majithia N, Temkin SM, Ruddy KJ, Beutler AS, Hershman DL, Loprinzi CL. (2016). National Cancer Institute-supported chemotherapy-induced peripheral neuropathy trials: outcomes and lessons. Support Care Cancer. 24(3):1439-47.

6. Hong JS, Tian J, Wu LH. (2014). The Influence of chemotherapy-induced neurotoxicity on psychological distress and sleep disturbance in cancer patients. Curr Oncol. 21(4):174-80.

7. Argyriou AA, Kyritsis AP, Makatsoris T, Kalofonos HP. (2014). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in adults: a comprehensive update of the literature. Cancer Manag Res. 6:135-47.

8. Brewer JR, Morrison G, Dolan ME, Fleming GF. (2016). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Current status and progress. Gynecol Oncol 140(1):176-83.

9. Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, MacLeod MR, Colvin LA, Fallon M. (2014). Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. Pain. 155(12):2461-70.

10. Beijers AJ, Jongen JL, Vreugdenhil G. (2012). Chemotherapy-induced neurotoxicity: the value of neuroprotective strategies. Neth J Med. 70(1):18-25.

11. Can G, Enç N, Akkaya S. (2008). Nörotoksisite. Onkoloji Hemşireliğinde Kanıta Dayalı Semptom Yönetimi Konsensus'07. İstanbul, Pharma Publication Planning, 157-169.

12. Karadeniz G, Dedeli Ö, Gökdere H, Aslan Gürol G, İstek E, Ayaz Toklu A, Tosun B. (2008). Onkoloji hemşireliği. İçinde: İç Hastalıkları Hemşireliğinde Teoriden Uygulamaya Temel Yaklaşımlar. Ed: Karadeniz G. Ankara, Göktuğ Yayıncılık, 139-171.

13. Armstrong TS, Grisdale KA. (2006). Periferal neuropathy. In: Camp-Sorrell D, Hawkins RA, (eds). Clinical Manual for the Oncology Advanced Practice Nurse. 2nd ed, Pittsburgh, PA, Oncology Nursing Society, p.909-918.

14. Yıldırım Kuzeyli Y. Nörotoksisite. İçinde: Onkoloji Hemşireliğinde Kanıta Dayalı Semptom Yönetimi. Ed: G. Can. İstanbul, Pharma Publication Planning, Mavi İletişim Danışmanlık, 2007.

15. Lu Lee E, Westcarth L. (2012). Neurotoxicity associated with cancer therapy. J Adv Pract Oncol. 3(1):11-21.

16. Arıkan F, Bayram Z, Fadıllıoğlu Ç, Kurt S, Talu Köknel G, Tülek Z. (2015). Periferal nöropati. İçinde: Onkoloji Hemşireliğinde Kanıttan Uygulamaya Konsensus 2014. Ed:Can G. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti.,69-74.

17. National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03: (CTCAE), June 14, 2010, http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf (Access date: 23/01/2015).

18. Oncology Nursing Society. Putting Evidence Into Practice (PEP) Topics: Peripheral Neuropathy, July 29, 2015: https://www.ons.org/practice-resources/pep/peripheral-neuropathy (30 June 2016)

19. Tofthagen C, Gonzalez L, Visovsky C, Akers A. (2013). Self-management of oxaliplatin-related peripheral neuropathy in colorectal cancer survivors. Chemother Res Pract. 2013:547932.

20. Duran Taşçı E. (2011). Kanser tedavisinin yan etkilerine yönelik alternatif uygulamalar. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 18(2):72-77.

21. Cunningham JE, Kelechi T, Sterba K, Barthelemy N, Falkowski P, Chin SH. (2011). Case report of a patient with chemotherapy-induced peripheral neuropathy treated with manual therapy (massage). Support Care Cancer. 19(9):1473-6.

22. Maloney KW. (2012). Nursing management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Overview of

Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (CIPN). The University of Pennsylvania, January 1: https://www.oncolink.org/resources/article.cfm?id=1010 (29 June 2016).

23. Kösemen D. (2017). Kanser Hastalarında Kemoterapi İle İlişkili Periferal Nörotoksisite ve Eğitim Gereksinimlerinin İncelenmesi. İstanbul Bilim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.

24. Euro PEPs: Peripheral Neuropathy. Improving symptom management in cancer care through evidence based practice. Adapted for European nurses by EONS. European Oncology Nursing Society, 2012: http://www.cancernurse.eu/documents/EONSPEPPeripheralNeuropathyEnglish.pdf (29 June 2016).

25. Tofthagen C. (2010). Patient perceptions associated with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Clin J Oncol Nurs. 14(3): E22-8.

26. Palo Alto Medical Foundation. Oxaliplatin Related Cold Sensitivity and Numbness. A Sutter Health Affiliate, 2007: http://www.pamf.org/cancercare/support/handouts/Handout-%20Neuropathy%20from%20Oxaliplatin.pdf (6 July 2016).

27. Smith EM. (2013). Current methods for the assessment and management of taxane-related neuropathy: Clin J Oncol Nurs 17 Suppl: 22-34.

28. Buduhan V, Cashman R, Cooper E, Levy K, Sherriff C, Syme A. (2013). Symptom Management Guidelines: Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. BC Cancer Agency: http://www.bccancer.bc.ca/nursingsite/Documents/14.%20Peripheral%20Neuropathy.pdf (15 July 2016).