

## PROFIL PENDERITA KEMOTERAPI YANG MENDERITA POLINEUROPATI DI RSUP MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

H.M. Hasnawi Haddani<sup>1</sup>, Norman Djamaluddin<sup>2</sup>, Erial Bahar<sup>3</sup>, Nursaenah<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang

<sup>3</sup>Departemen Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang

Email: hasnawihaddani@yahoo.com

---

### ABSTRAK

Polineuropati adalah suatu keadaan yang ditandai dengan gangguan fungsi dan atau struktur yang mengenai banyak saraf tepi, bersifat simetris dan bilateral ditandai dengan gejala seperti rasa kesemutan, mati rasa dan nyeri terbakar. Salah satu faktor yang diduga berhubungan dengan timbulnya polineuropati antara lain penggunaan obat tertentu. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil penderita kemoterapi yang menderita polineuropati di RSUP Mohammad Hoesin Palembang periode 01 Januari 2017 sampai dengan 31 Maret 2017. Penelitian *cross sectional* dengan menggunakan data primer berbasis rumah sakit dari penderita yang diperiksa dipoli ENMG RSUP Dr.Mohammad Hoesin Palembang dalam rentang waktu 1 Januari 2017 hingga 31 Maret 2017. Dari 52 subyek yang mendapatkan kemoterapi didapatkan 32 subyek yang menderita polineuropati akibat kemoterapi, Proporsi angka kejadian polineuropati sebesar 60,1%. Prevalensi penderita polineuropati pada pasien kemoterapi paling besar pada penggunaan obat kemoterapi kombinasi (84.5%). Penilitin ini didapatkan gambaran 12 subyek dengan TCSS ringan yang menggunakan obat kombinasi, 2 subyek dengan TCSS ringan yang menggunakan obat anti metabolit, 1 subyek dengan TCSS ringan yang menggunakan obat Targeting terapi. 13 subyek dengan TCSS sedang yang menggunakan obat kombinasi, 2 subyek dengan TCSS sedang yang menggunakan obat platinum, dan 2 subyek dengan TCSS berat yang menggunakan obat kombinasi. Dua belas subyek dengan TCSS ringan yang menderita polineuropati axonal demielinating dan 3 subyek normal. Empat belas subyek dengan TCSS sedang yang menderita polineuropati axonal demielinating dan 1 subyek normal. Dua subyek dengan TCSS berat semua menderita polineuropati axonal demielinating.

**Kata Kunci:** CIPN, *Toronto Clinical Scoring System* (TCSS)

### ABSTRACT

Polyneuropathy is a symmetrical and bilateral condition that is shown by a structural and functional dysfunction of some peripheral nervous systems. Some medications such as (isoniazid, statins, anticonvulsant and chemotherapy drugs) can induce the risk of polyneuropathy. The clinical manifestation that usually occur are glove and socks hypoesthesia, allodia, hyperalgesia, hypoalgesia and burnt sensation. The aim of this study was to investigated the profile of chemotherapy induced polyneuropathy patients in RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang from 1<sup>st</sup> January 2017 to 31<sup>st</sup> March 2017. This research was a cross sectional study that using a primary data from patients who perform the ENMG in RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang from 1<sup>st</sup> January to 31<sup>st</sup> March 2017. From 52 research subjects who perform the chemotherapy, there are 32 patients who is diagnosed CIPN (60,1%). The using of combination drugs is known as the most frequent cause of the CIPN (84,5%). Twelve patients with mild TCSS used a chemotherapy drugs combination, 2 patients with mild TCSS used antimetabolite drugs, 1 patients with mild TCSS used targeting therapy. Thirteen subjects with moderate TCSS used combination drugs, while 2 patients with moderate TCSS used platinum drugs and two subjects with severe TCSS used combination drugs. Twelve patients with mild TCSS suffer from axonal demyelinating axonal polyneuropathy and 3 subjects are normal. Fourteen subjects with moderate TCSS who suffers axonal demyelinating polyneuropathy and 1 subject is normal and two subjects with severe TCSS suffer from axonal demyelinating polyneuropathy. The prevalence of CIPN in RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang is 60,1%. The limitation of this study is the size of the sample.

**Keyword:** CIPN, *Toronto Clinical Scoring System* (TCSS)

---

## 1. Pendahuluan

Polineuropati adalah suatu keadaan yang ditandai dengan gangguan fungsi dan atau struktur yang mengenai banyak saraf tepi, bersifat simetris dan bilateral. Yang ditandai dengan gejala seperti rasa kesemutan, mati rasa dan nyeri terbakar. Pada polineuropati kronik terdapat gejala berupa ketidakmampuan merasakan getaran atau posisi lengan, tungkai dan sendi, nyeri seringkali bertambah buruk pada malam hari. Kadang penderita tidak dapat merasakan suhu dan nyeri sehingga tanpa disadari penderita sering melukai diri sendiri. Faktor-faktor yang diduga berhubungan dengan timbulnya polineuropati antara lain gangguan metabolik sistemik atau penyakit imunologi lain, malignansi, penggunaan obat tertentu (antikonvulsi, isoniazid, golongan statin, obat kemoterapi), serta toksin dan malnutrisi.<sup>1,2</sup> Patofisiologi polineuropati akibat kemoterapi (CIPN) adalah adanya kerusakan pada axon, sel schwan, atau adanya stres oksidatif pada dorsal ganglion root (DRG). Setiap agent kemoterapi mempunyai target yang berbeda, Pada agent golongan platinum biasanya terjadi apoptosis atau kematian neuron pada DRG, dan pada golongan taxane biasanya terjadi gangguan pada mikrotubulinnya. Diagnosa polineuropati ditegakkan berdasarkan gejala-gejala dan hasil pemeriksaan fisik. Elektromiografi dan uji penghantaran saraf dilakukan untuk memperkuat diagnosis. Pemeriksaan darah dilakukan jika diduga penyebabnya adalah kelainan metabolik (anemia, diabet, gagal ginjal). Pemeriksaan neurologis sangat penting untuk dilakukan, memeriksa saraf kranialis, kemampuan motorik dan sensorik, tonus otot apakah normal atau menurun. Pola dari kelemahan membantu dalam mengkerucutkan diagnosis: apakah simetris atau asimetris, distal atau proksimal.<sup>3,4</sup> EMG dan NCS seringkali digunakan untuk mengevaluasi pasien dengan neuropati. Tes tersebut dapat mengetahui apabila terdapat neuropati dan memberikan informasi juga tipe saraf apa yang terkena (motorik,

sensorik, atau kedua-duanya), perjalanan patologi yang seperti apa (axonal atau demyelinisasi). *Toronto Clinical Scoring System*(TCSS) adalah salah satu metode yang digunakan untuk mendiagnosis polineuropati perifer melalui anamnesis dan pemeriksaan klinis neurologis. TCSS telah menjadi konsensus dari ahli neurologi sebagai suatu metode pemeriksaan untuk mendiagnosa neuropati yang praktis dan sederhana.<sup>6,10,11</sup> Prevalensi polineuropati akibat kemoterapi (CIPN) mencapai 10-100% bervariasi tergantung dari jenis obat dan kombinasi obat. Gejala klinis biasanya berupa pola kaos kaki sarung tangan, keluhan berupa hipestesi, allodinia, hiperalgesia, hipoalgesia, dapat disertai dengan rasa seperti terbakar dan seperti tersengat listrik. Telah dilaporkan sebuah penelitian meta-analisis di Amerika, sebanyak 4000 pasien yang diterapi kemoterapi ditemukan prevalensi polineuropati yang disebabkan karena kemoterapi sebanyak 68,1% biasanya muncul pada bulan pertama, 60% pada tiga bulan pertama, 30% pada bulan keenam.<sup>26</sup>

Sayangnya, data mengenai insidensi polineuropati akibat kemoterapi di Indonesia khususnya di RSUP Dr. Moh. Hoesin masih sangat kurang. Sehingga dilakukan penelitian ini dengan tujuan untuk mengetahui Profil Penderita kemoterapi yang menderita polineuropatidi RSUP Mohammad Hoesin Palembang periode 01 januari 2017 sampai dengan 31 maret 2017.

## 2. Metode

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain *cross sectional* yang menggunakan data primer berbasis rumah sakit. Penelitian dilakukan menggunakan data dari penderita yang diperiksa dipoli ENMG RSUP Dr.Mohammad Hoesin Palembang dalam rentang waktu 01 januari 2017 hingga 31 maret 2017. Sampel adalah semua pasien kemoterapi yang menderita polineuropati yang melakukan pemeriksaan elektromyografidi poli ENMG RSUP

Dr.Mohammad Hoesin Palembang dalam rentang waktu dari 01 November 2016 hingga 30 Januari 2017. Data yang diperoleh dari penelitian akan dimasukkan ke dalam *master table* dan diolah menggunakan *software IBM Statistics Desktop V.22.0*.

### 3. Hasil

Pemeriksaan fisik dilakukan berdasarkan TCSS dengan interpretasi bila hasil <5 dianggap normal dan >5 dianggap sebagai polineuropati. Komponen EMG yang diperiksa meliputi latensi, amplitude terendah dan kecepatan hantaran saraf (KHS) masing-masing untuk komponen sensorik dan motorik dari n.ulnaris, n.medianus, n.suralis, n.tibialis dan peronealis. Dari 52 subyek yang mendapatkan kemoterapi didapatkan 32 subyek yang menderita polineuropati akibat kemoterapi, Proporsi angka kejadian polineuropati sebesar 60,1%.

**Tabel 1. Karakteristik Sampel Penelitian**

Variabel	n (%)
<b>Jenis Kelamin</b>	
- Laki-laki	11 (34,4)
- Perempuan	21 (65,6)
<b>Kategori Usia</b>	
- < 30 tahun	2 (6.2)
- 30-60 tahun	22 (68.8)
- >60 tahun	8 (25)
<b>Status Gizi</b>	
- Kurus	6 (18.8)
- Normal	12 (37.5)
- Gemuk	14 (43.8)
<b>Jenis Tumor</b>	
- Ca mammae	7 (21.9)
- Ca rectum	6 (18.8)
- LNH	5 (15.6)
- Ca cervix	4 (12.5)
- Ca colon	3 (9.4)
- Ca paru	4 (12.5)
- ALL	2 (6.3)
- Ca esofagus	1 (3.1)

<b>Kategori TCSS</b>	
- Ringan	15 (46.9)
- Sedang	15 (46.9)
- Berat	2 (6.2)
<b>Polineuropati elektrofisiologis</b>	
- Axonal demyelinating	28 (87.5)
- Normal	4 (12.5)
<b>Siklus kemoterapi</b>	
- 1	26 (81.3)
- 2	6 (18.7)
<b>Obat kemoterapi</b>	
- Kombinasi	27 (84.5)
- Platinum	2 (6.2)
- Antimetabolit	2 (6.2)
- Targetting therapy (HER2+)	1 (3.1)

Tiga belas subyek dengan TCSS ringan dengan gejala polineuropati yang muncul pada siklus I dan 2 subyek dengan TCSS ringan dengan gejala polineuropati yang muncul pada siklus II. Tiga belas subyek dengan TCSS sedang dengan gejala polineuropati yang muncul pada siklus I dan 2 subyek dengan TCSS sedang dengan gejala polineuropati yang muncul pada siklus II. 1 subyek dengan TCSS berat dengan gejala polineuropati yang muncul pada siklus I dan 1 subyek dengan TCSS berat dengan gejala polineuropati yang muncul pada siklus II.

**Tabel 2. Frekuensi pasien berdasarkan TCSS dan obat kemoterapi**

Obat kemoterapi	TCSS ringan	TCSS Sedang	TCSS berat
Kombinasi	12 (80%)	13 (86,7%)	2
Platinum	0 (0%)	2 (13,3%)	0
Antimetabolit	2 (13,3%)	0 (0%)	0
Targeting terapi (HER2+)	1 (6,7%)	0 (0%)	0
<b>Total</b>	<b>15 (100%)</b>	<b>15 (100%)</b>	<b>2 (100%)</b>

Pada tabel 2 didapatkan gambaran 12 subyek dengan TCSS ringan yang menggunakan obat kombinasi, 2 subyek dengan TCSS ringan yang menggunakan obat anti metabolit, 1 subyek dengan TCSS ringan yang menggunakan obat Targeting terapi. 13 subyek dengan TCSS sedang yang menggunakan obat kombinasi, 2 subyek dengan TCSS sedang yang menggunakan obat platinum. Dan 2 subyek dengan TCSS berat yang menggunakan obat kombinasi.

**Tabel 3 Frekuensi pasien berdasarkan TCSS dan Jenis polineuropati**

Jenis	TCSS ringan	TCSS Sedang	TCSS berat
Axonal Demielinating	12 (80%)	14 (9,3%)	2 (100%)
Normal	3 (20%)	1 (6,7%)	0
Total	15 (100%)	15 (100%)	2 (100%)

Pada tabel 3 didapatkan gambaran 12 subyek dengan TCSS ringan yang menderita polineuropati axonal demielinating dan 3 subyek normal. 14 subyek dengan TCSS sedang yang menderita polineuropati axonal demielinating dan 1 subyek normal. 2 subyek dengan TCSS berat semua menderita polineuropati axonal demielinating.

#### 4. Pembahasan

Polineuropati perifer yang diinduksi oleh kemoterapi atau *chemotherapy induce peripheral neuropathy* (CIPN) merupakan efek samping yang umum pada pengobatan kemoterapi. Dengan kemajuan terapi kanker dan kemoterapi yang lebih baik, maka harapan kelangsungan hidup penderita lebih lama meskipun mempunyai efek samping yang serius terkait dengan pengobatan jangka panjang. Polineuropati perifer yang diinduksi kemoterapi (CIPN) merupakan salah satu efek samping yang sering dikaitkan dengan beberapa jenis obat kemoterapi, dosis obat, lama paparan, dan cara pemberian obat sangat berpengaruh untuk terjadinya CIPN.<sup>27</sup>

Analisis bivariat dalam penelitian ini menggunakan diskriptif crosstab, hanya ditampilkan gambaran diskriptif saja tidak dianalisa apakah ada perbedaan yang signifikan atau bermakna antara variabel-variabel.

Pada penelitian ini didapatkan gambaran 13 subyek dengan TCSS ringan dengan gejala polineuropati yang muncul pada siklus I dan 2 subyek dengan TCSS ringan dengan gejala polineuropati yang muncul pada siklus II. 13 subyek dengan TCSS sedang dengan gejala polineuropati yang muncul pada siklus I dan 2 subyek dengan TCSS sedang dengan gejala polineuropati yang muncul pada siklus II. 1 subyek dengan TCSS berat dengan gejala polineuropati yang muncul pada siklus I dan 1 subyek dengan TCSS berat dengan gejala polineuropati yang muncul pada siklus II. Penelitian sebelumnya sebuah studi meta-analisis lebih dari 4000 pasien yang diobati dengan kemoterapi ditemukan prevalensi CIPN menjadi 68,1% dalam bulan pertama pengobatan kemoterapi, 60% pada 3 bulan berikutnya, dan 30% pada 6 bulan.<sup>31</sup> Belum ditemukan penelitian yang menjelaskan korelasi antara TCSS dengan munculnya siklus kemoterapi.

Pada penelitian ini didapatkan gambaran 12 subyek dengan TCSS ringan yang menggunakan obat kombinasi, 2 subyek dengan TCSS ringan yang menggunakan obat anti metabolit, 1 subyek dengan TCSS ringan yang menggunakan obat Targeting terapi. 13 subyek dengan TCSS sedang yang menggunakan obat kombinasi, 2 subyek dengan TCSS sedang yang menggunakan obat platinum. Dan 2 subyek dengan TCSS berat yang menggunakan obat kombinasi. Pada penelitian sebelumnya kejadian CIPN berat pada pasien kanker dewasa diperkirakan antara 3% sampai 7% pada individu yang diobati dengan agen tunggal, dan di atas 38% pada mereka yang diobati dengan kombinasi beberapa agen kemoterapi.<sup>31</sup> Sebuah studi prospektif

observasional yang dilakukan oleh Noah A. Kolb dkk tahun 2015. Berdasarkan jenis agen kemoterapi 75 pasien (64,7%) menerima Taxane saja, 9 pasien (7,8%) menerima platinum, dan 32 pasien (27,6%) menerima kombinasi taxane dan platinum.<sup>27</sup>

Beberapa jenis obat kemoterapi sangat berpengaruh pada munculnya kejadian CIPN hal ini sudah dibuktikan oleh beberapa penelitian sebelumnya, sedangkan untuk berat ringannya polineuropati lebih banyak dihubungkan dengan dosis obat.

Pada penelitian ini didapatkan gambaran 12 subyek dengan TCSS ringan yang menderita polineuropati axonal demielinating dan 3 subyek normal. 14 subyek dengan TCSS sedang yang menderita polineuropati axonal demielinating dan 1 subyek normal. 2 subyek dengan TCSS berat semua menderita polineuropati axonal demielinating. Sebuah studi yang dilakukan Ayumu Matsuoka yang dilakukan mei sampai juni tahun 2015 dengan total sample 52 orang didapatkan hasil Nilai SNAP adalah  $8.45 \pm 3.67 \mu\text{V}$  (rerata  $\pm$  SD) pada pasien dengan grade 1 CIPN,  $5.42 \pm 2.68 \mu\text{V}$  pada grade 2, and  $2.45 \pm 1.52 \mu\text{V}$  pada grade 3. Nilai SNCV yang tidak disesuaikan adalah  $49.71 \pm 4.77 \text{ m/s}$  pada pasien dengan grade 1 CIPN,  $48.78 \pm 6.33 \text{ m/s}$  pada grade 2, dan  $44.14 \pm 7.31 \text{ m/s}$  pada grade 3. Nilai SNAP tersesuaikan setelah faktor usia diperhitungkan secara signifikan berbeda dari setiap nilai CTCAE ( $P < 0.001$ , ancova). Nilai SNCV yang telah disesuaikan setelah mengontrol usia dan berat juga berbeda secara signifikan ( $P = 0.027$ ).<sup>34</sup>

## 5. Kesimpulan

Proporsi kejadian polineuropati akibat kemoterapi di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang sebesar 60,1%. Keterbatasan pada penelitian ini karena sedikitnya jumlah sampel sehingga diharapkan adanya penelitian lanjutan mengenai polineuropati akibat kemoterapi. Diharapkan hasil

penelitian ini menjadi data dasar angka kejadian CIPN di RSUP Moh.Hoesin Palembang, dimana sebelumnya belum ada data angka kejadian CIPN. Adapun kelemahan pada penelitian ini adalah hanya terbatas pada data dasar, dosis obat yang tidak dicantumkan, sehingga dibutuhkan penelitian lebih lanjut dengan sample yang lebih besar untuk mencari gambaran faktor apa saja yang berpengaruh pada terjadinya CIPN. Hal ini diharapkan agar implikasi terapi lebih efektif dan terarah pada CIPN yang bersifat kompleks dan multifaktorial.

## Daftar Pustaka

1. Thompson PD, Thomas PK. Differential Diagnosis and Epidemiology in Peripheral Neuropathy. Volume 1.4<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005.
2. Ropper AH, Brown RH. *Disease of the peripheral nerves*. In: Adam's and Victor's Principles of Neurology. 10<sup>th</sup> edition. New York: McGraw-Hill, 2014. p1311-36.
3. Mendell JR. Diagnosis and Management of Peripheral Nerve Disorder. New York: Oxford University Press, 2001.
4. Lor TL, Boon KY, et al. The Frequency of Symptomatic Sensory Polyneuropathy in the Elderly in an Urban Malaysian Community. *Neurology Asia*. 2009; 14(2): 109-13.
5. Burns JM, Mauermann ML. An Easy Approach to Evaluating Peripheral Neuropathy. 55: 853-61.
6. Cho DY, Mold JW, et al. Further Investigation of the Negative Association Between Hypertension and Peripheral Neuropathy in the Elderly: An Oklahoma Physicians Resource/Research Network (OKPRN) Study. *J Am Board Fam Med*. 2006; 19: 240-50.
7. Paice, J.A. Chronic Treatment-Related Pain Cancer Survivors. *Pain*. 2011. 152:S84-S89.

8. Han, Y., Maree, T.S. Pathobiology of Cancer Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (CIPN): Review Article. *Frontiers in Pharmacology*. 2013(4):p1-16
9. Hershman, D.L., *et al.*. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2014(32):18. p1941-64.
10. Mendell JR. *Diabetic neuropathies*. In: *Diagnosis and Management of Peripheral Nerve Disorder*. New York: Oxford University Press, 2001. p373-99.
11. Gominac S, Parry GJ. *Neuropathies and diabetes*. In: *Peripheral Neuropathy*. Philadelphia: Lippincott, 2001. p141-56.
12. Stedman. *Stedman's Medical Dictionary*. Lippincott Williams and Wilkins, 2000.
13. Mumenthaler M, Mattle H, Thaub E. *Fundamentals of Neurology: An Illustrated Guide*. Stuttgart: Thieme, 1996. p176.
14. Report of a WHO/IDF consultation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Switzerland: World Health Organization, 2006.
15. Bril V, Perkins BA. Validation of the Toronto Clinical Scoring System for Diabetic Polyneuropathy. *Diabetes Care*. 2002; Volume 25: 2048-52.
16. Lumbantobing SM. *Neurologi Klinik Pemeriksaan Fisik dan Mental*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, 2008. p125-33.
17. England JD, *et al.* A Definition For Clinical Research: Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*. 2005; 64: 199-207.
18. Preston D, Shapiro B. *Electromyography and Neuromuscular Disorder: Clinical Electrophysiologic Correlation*, 3rd edition. Elsevier, 2012. p626-28.
19. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, 2004
20. American Association of Endocrinologist Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerotic, 2012
21. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification, 2002
22. Murali AR, Carey WD. *Liver Test Interpretation - Approach to the Patient with Liver Disease: A Guide to Commonly Used Liver Tests*. Available at: <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/>
23. Mellion M, Gilchrist JM, *et al.* Alcohol-Related Peripheral Neuropathy: Nutritional, Toxic, Or Both?. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>.
24. Grisold, W., *et al.* Peripheral Neuropathies from Chemotherapeutics and Targeted Agents: Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Neuro-Oncology Journal*. 2012. 14:45-54.
25. Park, S.B., *et al.* Chemotherapy-Induced Peripheral Neurotoxicity: A Critical Analysis. *A cancer journal for Clinician*. 2013;63(6):419-37.
26. James addington, Mirriam framer, *Chemotherapy-Induced Peripheral Neurotoxicity: an update on the current understanding ( version I : referees :2 Aproved) Review resarch :22 juni 2016*
27. Kolb A Noah *et al.* The Association of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Symptoms and the Risk of Falling. 2016;73(7):860-866
28. T.Bao *et al.* Long-term chemotherapy-induced peripheral neuropathy among breast cancer survivors: prevalence, risk factors, and fall risk. 26 July 2016
29. Moore J Rhonda, Hunter groninger. *Chemotherapy-Induced Peripheral*

- Neuropathy in Pediatric Cancer Patients. Jun 2014
30. Heather Greenlee et al, BMI, Lifestyle Factors and Taxane-Induced Neuropathy in Breast Cancer Patients: The Pathways Study. 28 October 2016
  31. Addington James, Freimer Miriam. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an update on the current understanding (version 1; referees: 2 approved). 22 Jun 2016.
  32. Susanna B. Park, PhD<sup>1,2</sup>; David Goldstein, FRACP<sup>3</sup>; Arun V. Krishnan, FRACP, PhD<sup>4</sup>; Cindy S-Y Lin, PhD<sup>5</sup>; Michael L. Friedlander, FRACP, PhD<sup>6</sup>; James Cassidy, et al. Chemotherapy-Induced Peripheral Neurotoxicity: A Critical Analysis. *CA CANCER J CLIN* 2013;63:419–437
  33. Cidon U Esther. Neuropathy Secondary to Chemotherapy: A Real Issue for Cancer Survivors. *Basic Principles of Peripheral Nerve Disorders*. 2012 diunduh dari <https://www.researchgate.net/publication/224829000>
  34. Matsuoka Ayumu, Ayako Mitsuma, Osamu Maeda, Hiroaki Kajiyama, Hitoshi Kiyoi, Yasuhiro Kodera et al. Quantitative assessment of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity using a point-of-care nerve conduction device. *Cancer Sci*. 2016 Oct; 107(10): 1453–1457
  35. T Krogard, Schroder HD, Q vortrup C, Eckhoff L, Pfeiffer P, Gaist D, et al. Characterization and diagnostic evaluation of chronic polyneuropathies induced by oxaliplatin and docetaxel comparing skin biopsy to quantitative sensory testing and nerve conduction studies. *Eur J Neurol*. 2014 Apr; 21(4):623-9