

KOMPLIKASI, PENCEGAHAN DAN PENANGANAN EKSTRAVASASI AGEN KEMOTERAPI

I G A Mirah K*, Putu Anda Tusta Adiputra**

*Mahasiswa Kedokteran Umum Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/
Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar

**Lab/SMF Bedah, Divisi Onkologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/
Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar

ABSTRAK

Ekstravasasi agen kemoterapi ke jaringan sekitarnya merupakan kecelakaan yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan progresif ireversibel dalam hitungan jam sampai hari. Manifestasi klinis ekstravasasi berupa nyeri, edema, eritema, dan indurasi yang kemudian berkembang menjadi ulkus dan *eschar* hitam dan kerusakan jaringan yang mendasarinya. Pencegahan terjadinya ekstravasasi dapat dilakukan dengan menggunakan pembuluh darah yang paten dan dengan aliran yang cepat dan tetap memperhatikan keluhan yang disampaikan pasien. Setiap tenaga kesehatan yang akan menangani pasien kanker dengan kemoterapi, dituntut memiliki pengetahuan mengenai ekstravasasi agen kemoterapi yang berguna dalam meningkatkan pelayanan pada pasien dan mengurangi morbiditas.

Kata kunci: extravasasi kemoterapi

COMPLICATIONS, PREVENTION AND TREATMENT OF CHEMOTHERAPY AGENT EXTRAVASATION

IGA Mirah K*, Putu AndaTusta Adiputra**

*Medical Student of Faculty of Medicine Udayana University/ Sanglah General Hospital

**Surgery Departement, Oncologic Division, Faculty of Medicine Udayana University/ Sanglah General Hospital

ABSTRACT

Extravasation of chemotherapeutic agents to the surrounding tissue is an accident that can lead to progressive irreversible tissue damage in a matter of hours to days. Clinical manifestations of extravasations are of pain, edema, erythema, and induration which later developed into ulcers and black eschar and underlying tissue damage. Prevention of extravasation can be performed using blood vessels patent and the rapid flow and taking into account the complaints of patients. Every health worker who will handle cancer patients with chemotherapy, are required to have knowledge of the chemotherapeutic agent extravasation useful in improving patient care and reduce morbidity.

Key words: *chemotherapy extravasation*

PENDAHULUAN

Kemoterapi adalah penatalaksanaan secara sistemik dalam pengobatan kanker selain terapi hormonal dan terapi target.¹ Umumnya agen kemoterapi diberikan secara intravena untuk mengatasi masalah kepatuhan dan absorpsi. Saat diberikan secara intravena, agen kemoterapi dapat menimbulkan efek samping pada lokasi injeksi. Saat obat tersebut disuntikkan dan bocor ke jaringan sekitarnya, dapat menimbulkan reaksi jaringan yang bervariasi dari iritasi hingga nekrosis². Ekstravasasi agen kemoterapi ke jaringan sekitarnya merupakan kecelakaan yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan progresif ireversibel dalam hitungan jam sampai hari^{3,4}. Meskipun kejadiannya jarang (0,1-6,5%), namun dapat menyebabkan kerusakan jaringan yang serius⁵. Kerusakan jaringan dapat

menyebabkan nyeri, meningkatkan risiko infeksi, kehancuran sendi, lesi pada saraf, dan disfungsi serta gangguan kosmetik permanen pada daerah yang terkena³.

Setiap tenaga kesehatan yang akan menangani pasien kanker dengan kemoterapi, dituntut memiliki pengetahuan mengenai ekstrasvasi agen kemoterapi yang berguna dalam meningkatkan pelayanan pada pasien dan mengurangi morbiditas. Tulisan ini disusun secara ringkas untuk memahami proses terjadinya efek ekstrasvasi serta efek samping yang ditimbulkannya.

JENIS OBAT KEMOTERAPI

Berdasarkan potensi untuk menimbulkan kerusakan jaringan, obat kemoterapi dibagi atas jenis *vesicant* , iritan, dan *nonvesicant*^{4,5} (**Tabel 1**).

a. Obat *vesicant*

Mempunyai kemampuan untuk menyebabkan pembentukan lepuh atau lecet dan/atau menyebabkan kerusakan jaringan.

b. Obat iritan

Dapat menimbulkan rasa sakit pada tempat injeksi atau sepanjang vena, dengan atau tanpa menimbulkan reaksi inflamasi. Beberapa obat mempunyai potensi dapat menyebabkan ulkus pada jaringan, karena tingginya konsentrasi obat yang terpapar. Bila kurang hati-hati, dapat menyebabkan esktravasasi.

c. Obat *nonvesicant*

Bila terjadi ekstrasvasi, biasanya jarang menimbulkan reaksi akut atau nekrosis jaringan.

ETIOPATOLOGI EKSTRAVASASI

Kerusakan jaringan terkait dengan ekstrasvasasi terjadi oleh berbagai mekanisme^{4,6,7,8}:

- a. Beberapa kemoterapi yang mengikat asam nukleat dalam DNA, seperti *anthracycline*, pada awalnya diserap secara lokal dan menyebabkan kematian sel secara langsung. Setelah endositolisis, kematian tambahan sel sekelilingnya dapat terjadi oleh pelepasan obat dari sel mati yang berdekatan. Sifat berulang dari proses ini mengganggu penyembuhan dan dapat menyebabkan cedera jaringan yang progresif dan kronis.
- b. Obat-obatan yang tidak mengikat DNA, seperti *vinca alcaloid* atau *epipodophylotoxin*, dapat mengalami metabolisme dan pembersihan sehingga mengurangi derajat cedera jaringan, sehingga lebih mudah dinetralkan.

MANIFESTASI KLINIS EKSTRAVASASI

Pada saat terpasang infus yang mengarah pada nekrosis, pasien mengeluh nyeri terbakar dan bengkak, yang dalam 7 hari kemudian pasien mengeluh nyeri, edema, eritema, dan indurasi. Bila tidak diobati, dapat berkembang vesikel dan bula, yang diikuti ulkus atau plakat besar dengan bagian tengah yang nekrosis yang terjadi dalam 1-3 minggu. Luka ekstrasvasasi menimbulkan komplikasi berupa jaringan yang iskemik oleh karena kerusakan endotel dan trombotosis pembuluh darah. Dibawah plakat atau ulkus, terdapat area yang besar dengan nekrosis. *Eschar* yang keras dan hitam terbentuk, dimana pinggirannya terdapat eritema dan pembengkakan yang menetap beberapa minggu. Dapat diikuti

nekrosis fascia, tendon, dan periosteum yang mendasari (**Gambar 1**).⁶ Beberapa agen kemoterapi memiliki gambaran klinis yang khas (**Tabel 2**).⁶

PENCEGAHAN EKSTRAVASASI

Semua kemoterapi yang menyebabkan bengkak, terutama jika membutuhkan infus yang kontinyu, harus diberikan melalui akses vena sentral untuk meningkatkan keselamatan pasien. Pada sebuah penelitian, perangkat akses vena sentral, baik port yang ditanamkan secara subkutan atau kateter sentral yang dimasukkan secara perifer, dapat mengurangi tetapi tidak menghilangkan ekstrasvasasi obat secara sengaja.⁴

Pedoman yang telah dikembangkan untuk pemberian obat *vesicant* adalah sebagai berikut^{2,4}:

- a. Cara terbaik untuk mengelola obat *vesicant* adalah melalui jalur yang baru untuk menjamin kepatenan pembuluh darah. Hindari di dorsum tangan, atau dekat sendi, yang dapat menyebabkan kerusakan fungsional.
- b. Administrasi agen *vesicant* harus dilakukan melalui jalur vena sentral bila memungkinkan, terutama jika memerlukan infus terus menerus.
- c. Harus menghindari anggota badan dengan gangguan sirkulasi atau sisi diseksi kelenjar getah bening.
- d. Tempatkan jalur i.v. melalui jarum kupu-kupu atau kanula plastik, ditempel secara aman di tempat tanpa menutupi lokasi injeksi untuk memungkinkan visualisasi. Lakukan akses vena tersebut dengan sekali percobaan untuk menjamin kepatenan pembuluh darah.

- e. *Side arm infusion technique* dapat digunakan jika pasien menggunakan akses perifer.
- f. Jalur ini tidak boleh diuji dengan menggunakan obat sitotoksik. Harus diamati apakah terdapat pembengkakan, kemerahan dan nyeri. Patensinya dapat diperiksa dengan menarik darah dengan lembut sebelum memulai kemoterapi sitotoksik.
- g. Pasien harus diminta untuk segera melaporkan setiap sensasi rasa sakit atau terbakar. Jika ada keraguan, infus harus dihentikan dan pertimbangkan mengubah lokasi injeksi.
- h. Kembalinya darah vena dan/atau tanda-tanda kemerahan dan bengkak selama pemberian obat harus sering diperiksa. Pembilasan vena dengan cairan intravena setiap 2-3 menit antara injeksi bolus obat sitotoksik dan pada akhir administrasi juga direkomendasikan.

PENATALAKSANAAN EKSTRAVASASI

Bila terjadi ekstrasvasasi, data mengenai waktu, jalur infus, lokasi dan jumlah percobaan penusukan vena, obat yang diberikan, jumlah obat yang masuk, teknik, gambaran lokasi injeksi, dan tindakan yang dilakukan harus dicatat. Bila memungkinkan, foto dari lesi juga didata.⁴

Pengobatan ditentukan dari ekstrasvasasi, banyaknya cairan yang terpapar, dan ketersediaan antidot yang spesifik. Pada semua kasus yang terpapar, tahap pertama harus segera dihentikan pemberian cairan intravena dan memakai pengikat/tourniquet untuk konstriksi.⁵

Mekanisme antidot dalam mengatasi ekstrasvasi adalah sebagai berikut^{4,9}

(Tabel 3):

- a. *Hyaluronidase* merupakan enzim yang mengubah permeabilitas jaringan ikat melalui hidrolisis asam hyaluronik, merusak ikatan jaringan dan membantu difusi obat menuju ruang interstisial dan meningkatkan penyerapan substansi yang disuntikkan. Ini tampaknya efektif dan ditoleransi dengan baik pada ekstrasvasi *vinca alkaloid*, *epipodophylotoxin* dan *paclitaxel*. Tidak digunakan dalam ekstrasvasi *anthracycline*, dan juga kontraindikasi pada daerah yang terinfeksi dan kanker.
- b. *Sodium thiosulfate* menetralkan efek edema dari *mechlorethamine* dengan memberikan target alternatif untuk alkilasi (inaktivasi oleh alkalinisasi) untuk membentuk tioester yang tidak beracun, yang dapat diekskresikan ke dalam urin. *Sodium thiosulfate* juga dapat digunakan dalam ekstrasvasi cisplatin. *Sodium thiosulfate* mencegah nekrosis dari *mechlorethamine* saat disuntikkan intramuskular.
- c. *Dimethyl sulfoxide* (DMSO) adalah pelarut umum, yang berpenetrasi ke dalam jaringan dan meningkatkan permeabilitas kulit yang dapat memfasilitasi penyerapan obat yang terekstrasvasi (terutama pada konsentrasi yang lebih tinggi). Ketika dioleskan, DMSO juga memiliki sifat antioksidan yang dapat mempercepat eliminasi obat terekstrasvasi. Studi eksperimental menunjukkan bahwa DMSO topikal memiliki aktivitas pencegahan terhadap ulkus yang disebabkan *anthracycline*.

Toksisitas DMSO yang mungkin terjadi adalah sensasi terbakar, urtikaria, dan eritema selama pengaplikasian

- d. Sebuah penelitian multisenter di Jerman, Belanda, Italia, Polandia, dan Denmark menyatakan bahwa topoisomerase II inhibitor dan *iron chelating agent* yaitu *dexrazoxane* dapat melindungi jaringan normal dari sitotoksisitas toksin topoisomerase II seperti *doxorubicin*, *epirubicin*, dan *daunorubicin* dan dapat digunakan sebagai antidot ekstrasvasi *anthracycline*. Sebagai *iron chelating agent*, *dexrazoxane* dapat melawan toksisitas radikal bebas yang dipicu oleh *anthracycline*. Efek sampingnya adalah nyeri dan gangguan sensoris, toksisitas hematologis, mual, dan nyeri lokal pada tempat injeksi. *Dexrazoxane* diinjeksikan selama 3 hari secara i.v. (1000, 1000, dan 500mg/m²) yang dimulai kurang dari 6 jam setelah terjadinya ekstrasvasi.³

PENATALAKSANAAN EKSTRAVASASI SECARA BEDAH

Penatalaksanaan bedah secara rutin tidak diindikasikan. Nyeri, eritema, dan bengkak yang persisten harus dilakukan pembedahan meskipun tanpa *eschar* atau ulkus. Penundaan pembedahan sebaiknya dihindari karena dapat menyebabkan infiltrasi obat ke daerah yang bahkan jauh dari lokasi awal ekstrasvasi.^{6,10}

Debridement merupakan metode yang paling efektif untuk menurunkan ukuran ulkus dan membantu mempercepat penyembuhan dan lebih baik dibandingkan menggunakan antidot seperti hidrokortison atau DMSO. *Debridement* dilakukan segera dalam 24 jam – 1 minggu yang dilanjutkan dengan penutupan luka dengan *flap*.¹¹ Pada ekstrasvasi *anthracycline*, diperlukan eksisi

bedah dengan tepi luas yang mencakup seluruh jaringan yang mengandung *anthracycline*. Tidak ada panduan yang jelas mengenai kapan harus dilakukan tindakan bedah. Namun secara umum disepakati bahwa nyeri yang berat pada lokasi ekstrasvasi merupakan indikasi mutlak dilakukan operasi¹⁰ (**Gambar 2 dan 3**).

RINGKASAN

Ekstrasvasi agen kemoterapi ke jaringan sekitarnya merupakan kecelakaan yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan progresif ireversibel dalam hitungan jam sampai hari. Berdasarkan jenis potensial untuk kerusakan jaringan, obat/agent dibagi atas jenis *vesicant*, iritan, dan *nonvesicant*. Kerusakan jaringan terkait dengan ekstrasvasi terjadi oleh berbagai mekanisme, terbagi atas obat yang terikat pada DNA dan yang tidak terikat. Manifestasi klinis ekstrasvasi berupa nyeri, edema, eritema, dan indurasi yang kemudian berkembang menjadi ulkus dan *eschar* hitam dan kerusakan jaringan yang mendasarinya. Pencegahan terjadinya ekstrasvasi dapat dilakukan dengan menggunakan pembuluh darah yang paten dan dengan aliran yang cepat dan tetap memperhatikan keluhan yang disampaikan pasien. Penatalaksanaan ekstrasvasi dapat dilakukan dengan memberikan antidote serta pemberian kompres dingin atau hangat (tergantung jenis *vesicant*). Pembedahan diperlukan bila keluhan menetap dan dilakukan dengan eksisi tepi luas meliputi seluruh jaringan yang terlibat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Robinson L. Alopecia and Cutaneous Complications. Dalam: Abeloff: Abeloff's Clinical Oncology, 4th ed. Penyunting: Abeloff MD. 2008. Chapter 41.
2. Schrijvers DL. Extravasation: A Dreaded Complication of Chemotherapy. *Annals of Oncology*. 2003; 14: iii26-iii30.
3. Mouridsen HT. Treatment of Anthracycline Extravasation with Savene (Dexrazoxane): Results from Two Prospective Clinical Multicentre Studies. 2007 *Annals of Oncology* 18: 546–550,
4. Ener RA, Meglathery SB, Styler M. Extravasation of Systemic Hemato-oncological Therapies. *Annals of Oncology* 2004; 15: 858–862.
5. Una Cidon E, Contaldo A, Cocozza G. A Silent Chemotherapy Extravasation as the Unexpected Enemy: A Case Report. *Webmed Central Oncology* 2011;2(9).
6. Freter CE, Perry MC. Systemic Therapy. Dalam: Abeloff: Abeloff's Clinical Oncology, 4th ed. Penyunting: Abeloff MD et al. 2008. Chapter 30.
7. Rasheed ZA, Rubin EH. Topoisomerase-Interacting Agents. Dalam: Devita, Hellman & Rosenberg's *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 8th Edition. Penyunting: DeVita VT, Lawrence T S, Rosenberg SA. 2008. Chapter 25 section 7.
8. Edward AS, Dan LL. Principles of Cancer Treatment. Dalam: *Harrison's Hematology and Oncology*. Editor: Dan LL. 2010. p.360

9. Schulmeister L. Vesicant Chemotherapy Extravasation. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 2008; 13: 395-398.
10. Langer SW, Sehested M, Jensen PB. Anthracycline Extravasation: A Comprehensive Review of Experimental and Clinical Treatment. *Tumori*. 2009;95: 273-282.
11. Thakur JS, Chauhan CGS, Diwana VK. Extravasational Side Effects of Cytotoxic drugs: A Preventable Catastrophe. *Indian Journal Plastic Surgery*. 2008; 41: 145-150.

Tabel 1. Daftar Obat *Vesicant* dan Iritan^{4,5}

<i>Vesicant</i> Kuat	<i>Vesicant</i> Lemah	Iritan
Actinomycin D	Aclacinomycin	Bleomycin
Amsacrine	Cisplatin	Carboplatine
Bisantrene	Dacarbazine	Cyclophosphamide
Daunorubicine	Docetaxel	Carmustine
Doxorubicin	Etoposide	Gemcitabine
Epirubicin	Esorubicin	Ifosfamide
Idarubicin	Fluorouracil	Irinotecan
Mechlorethamine	Liposomal doxorubicin	Melphalan
Mitomycin C	Menogaril	Pentostatine
Vinblastine	Mitoxantron	Plicamycin
Vincristine	Oxaliplatin	Streptozocin
Vindesine	Paclitaxel	Topotecan
Vinorelbine		

Tabel 2. Gambaran Klinis Spesifik Agen Kemoterapi⁴

Agen Penyebab	Gambaran Klinis Spesifik
Mechlorethamine	Phlebitis yang terjadi segera ketika terjadi ekstrasvasasi. Lesi sembuh dengan buruk
Mitomycin C	Gejala terkadang tertunda hingga beberapa bulan. Meskipun lesi kulit jarang berkembang ke arah distal dari tempat suntikan, lesi dapat meluas selama beberapa minggu

Anthracyclines	Biasanya menyebabkan sakit segera. Lesi terbentuk perlahan-lahan selama beberapa minggu dan meluas secara lokal selama beberapa bulan mengingat fakta bahwa ada retensi jaringan yang panjang dari obat yang tidak berubah
Vinca alkaloid	Kebanyakan berupa ulserasi menyakitkan dengan penyembuhan lambat dan paresthesia lokal
Oxaliplatin	Pembengkakan teraba diawal dengan ketidaknyamanan pada palpasi, kemudian muncul lesi eritematosa yang sakit yang dapat nekrotik

Tabel 3. Penggunaan Antidot untuk Ekstravasasi^{2,4,5}:

Agen penyebab	Kompres	Penawar
Anthracyclin	Kompres dingin	DMSO secara topikal 1,5 ml pada kulit 2 x luas infiltrasi dengan kapas, ulangi tiap 6-8 jam untuk 7-14 hari. <i>Dexrazoxane</i> 1000mg/m ² i.v. dalam 5 jam setelah extravasasi, kemudian 1000mg/m ² pada hari ke 2 dan 500mg/m ² pada hari ke 3
Mitomycin C	Kompres dingin	DMSO secara topikal 1,5 ml pada kulit 2 x luas infiltrasi dengan kapas, ulangi tiap 6-8 jam untuk 7-14 hari
Mechlorethamine	Kompres dingin	<i>Sodium thiosulfate</i> , 2 ml larutan 4ml

		<i>sodium thiosulfate</i> +6ml air injeksi steril, s.c.
Vinca alkaloids	Kompres hangat	<i>Hyaluronidase</i> : 150 unit dalam 1 ml NaCl 0.9%. Berikan 0,2 ml subkutan di sekitar lokasi ekstrasvasasi, searah jarum jam. I ml untuk tiap 1 ml obat yang masuk. Diulangi tiap 3-4 jam
Paclitaxel	Kompres dingin	<i>Hyaluronidase</i> : 150 unit dalam 1 ml NaCl 0.9%. Berikan 0,2 ml subkutan di sekitar lokasi ekstrasvasasi, searah jarum jam. I ml untuk tiap 1 ml obat yang masuk. Diulangi tiap 3-4 jam



Gambar 1. Pasien dengan ekstrasvasasi *doxorubicin* (Dokumentasi pribadi penulis)



Gambar 2a. Pasien perempuan 44 tahun dengan Ca Mamae dengan extravasasi *doxorubicin*. (Dokumentasi pribadi penulis)



Gambar 3. Pasien dengan extravasasi *doxorubicin* yang telah menjalani *debridement*. (Dokumentasi pribadi penulis)