

Manajemen Ektravasasi Kemoterapi

Nur Nubli Julian Parade, Isnu Pradjoko

Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo

ABSTRACT

Extravasation is a problem for patient receiving chemotherapy. This will cause pain, ulcer, necrosis and might be a permanent disability. Extravasation is a leakage of a fluid or medicine to the surrounding subcutaneous tissue of the vein or vascular, that may cause skin or tissue necrotic. There was a wide span of incidence data of extravasation on the literature, between 0,01% and 11% reported from child to adult. Management of extravasation was based on proper maintenance of the intravenous (IV) line and application of cold or warm compresses, plus the use of antidotes when available. Antidotes for extravasation that have been shown to be useful are sodium thiosulfate for nitrogen mustard, dimethylsulfoxide for anthracyclines and mitomycin, and hyaluronidase for the vinca alkaloids. New treatments include dexrazoxane, sargramostim, and hyperbaric oxygen for doxorubicin extravasations. In order to improve patient service quality and reduce morbidity, every medical staff handle cancer patient receiving chemotherapy should have sufficient knowledge about how to manage extravasation event.

Keyword: Extravasation, Chemotherapy, Dimethylsulfoxide, Hyaluronidase

Correspondence: Nur Nubli Julian Parade. Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo. Jl. Mayjen. Prof. Dr. Moestopo 6-8 Surabaya 60286. E-mail: nurnublijulianparade@gmail.com

PENDAHULUAN

Ektravasasi merupakan problem yang dapat terjadi pada pasien kanker yang mendapat kemoterapi. Hal ini dapat menimbulkan rasa sakit, ulkus, nekrosis, dan kemungkinan besar bisa menimbulkan kecacatan permanen. Dengan teknik pemberian kemoterapi yang benar kejadiannya dapat dihindari sehingga menurunkan risiko ektravasasi.¹

Ektravasasi menggambarkan proses bocornya zat yang diinjeksikan ke dalam pembuluh darah ke jaringan sekitarnya. Hal ini umumnya disebabkan oleh injeksi agen sitotoksik ke jaringan sekitarnya atau secara sekunder akibat kebocoran pembuluh darah yang terlibat.²

Ektravasasi adalah kebocoran obat atau cairan ke jaringan subkutaneous dari vena atau jaringan vaskular, terutama menimbulkan kerusakan jaringan dan nekrosis kulit.^{1,3} Insiden ektravasasi berkisar antara 0,5%-6% pada pasien yang mendapat kemoterapi perifer. Insiden ini bukan nilai yang benar karena banyak data yang tidak dilaporkan.⁴

Pada tinjauan kepustakaan ini kami akan membahas tentang Manajemen Ektravasasi Kemoterapi.

Epidemiologi

Data insiden ektravasasi kemoterapi maupun infiltrasi sangat jarang dijumpai karena tidak adanya sistem pencatatan yang memadai. Insidensinya bervariasi sangat besar. Diestimasi antara 0,01% dan 7% yang tercatat di berbagai publikasi. Banyak data menunjukkan insidensinya menurun seiring dengan peningkatan mutu prosedur infus, pengenalan lebih dini adanya kebocoran obat dan *pelatihan* tatalaksananya. Sebuah penelitian retrospektif menunjukkan bahwa insidensi secara keseluruhan 10 x lipat lebih jarang pada tahun 2002 dibandingkan 15 tahun sebelumnya.⁵

Ektravasasi berhubungan dengan 0,01%-6,5% dari kejadian efek samping yang tidak diinginkan, mengikuti pengobatan neoplasma. Data insidensi dari ektravasasi bervariasi sangat lebar dalam literatur: antara 0,01% dan 11% yang dilaporkan untuk anak dan dewasa. Meskipun secara keseluruhan insidensinya cenderung mengalami penurunan, penelitian tentang kejadian ektravasasi masih sangat kurang dengan kecurigaan banyaknya kasus yang tidak dilaporkan.²

Faktor Risiko

Identifikasi dari faktor-faktor potensial yang dapat mengakibatkan kejadian ekstrasvasasi penting dilakukan untuk meminimalkan risiko pada beberapa orang pasien. Ekstrasvasasi bisa terjadi karena beberapa faktor, diantaranya adalah dari segi fisiologi vena, farmakologi obat, fisiologi tubuh, radiologis dan mekanis (Tabel 1).

Jenis Obat Kemoterapi

Kebanyakan obat kemoterapi tidak bersifat *vesicants* (ulserogenik), namun bila kurang hati-hati bisa saja terjadi ekstrasvasasi atau cairan ke jaringan subkutan. Berdasarkan potensi agen/obat yang dapat menimbulkan kerusakan jaringan dibagi atas jenis *vesicant*, iritan, dan non-*vesicant* (Tabel 2).⁷

1. Obat *vesicant*
Mempunyai kemampuan untuk menyebabkan pembentukan lepuh atau lecet dan atau menyebabkan kerusakan jaringan.
2. Obat iritan
Dapat menimbulkan rasa sakit pada posisi injeksi atau sepanjang vena, dengan atau tidak menimbulkan reaksi inflamasi. Beberapa obat mempunyai potensi dapat menyebabkan ulkus pada *tissue*/ jaringan karena banyaknya paparan konsentrasi obat yang terpajan. Bila kurang hati-hati, dapat menyebabkan ekstrasvasasi.

Tabel 1. Faktor Risiko Ekstrasvasasi⁶

1. Fisiologi vena	<input type="checkbox"/> Rapuh
	<input type="checkbox"/> Kecil
	<input type="checkbox"/> Sklerosis vena
	<input type="checkbox"/> Ukuran pembuluh darah
	<input type="checkbox"/> Aliran darah
2. Farmakologi	<input type="checkbox"/> Durasi dan jumlah paparan jaringan pada kemoterapi
	<input type="checkbox"/> Urutan masuknya obat
	<input type="checkbox"/> Penggunaan obat-obatan yang menyebabkan perubahan status mental
3. Fisiologi	<input type="checkbox"/> Sindrom vena kava superior
	<input type="checkbox"/> Limfedema
	<input type="checkbox"/> Neuropati perifer
	<input type="checkbox"/> Plebitis
4. Radiologis	<input type="checkbox"/> <i>Recall phenomenon</i>
	<input type="checkbox"/> Riwayat iradiasi lokal sebelumnya
5. Mekanis	<input type="checkbox"/> Teknik memasukkan jarum
	<input type="checkbox"/> Multiple pungsi vena yang dijalani
	<input type="checkbox"/> Teknik ahli
	<input type="checkbox"/> Lokasi injeksi

3. Obat non-*vesicant*

Bila terkena ekstrasvasasi, biasanya jarang menghasilkan reaksi akut atau nekrosis jaringan

Manifestasi Klinis

Kerusakan jaringan

Manifestasi gejala ekstrasvasasi kemoterapi sangat luas. Dapat sangat ringan dan dapat pula muncul sebagai nyeri terbakar akut dan pembengkakan di lokasi pemasangan infus sesuai jumlah dan konsentrasi obat yang mengalami ekstrasvasasi. Nyeri dan eritem, indurasi serta perubahan warna kulit secara progresif berkembang hari demi hari, hingga berminggu-minggu, dan mungkin meningkat hingga membentuk vesikel yang berujung pada nekrosis yang invasif dan destruktif pada struktur yang lebih dalam. Kerusakan dapat mencapai tendon, saraf dan persendian tergantung lokasi vena dimana terjadi ekstrasvasasi.⁸

Derajat keparahan ekstrasvasasi

Berdasarkan *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) yang terbaru diterbitkan oleh *The United Department of Health and Human Services, National Institute of Health, National Cancer Institute* dan secara luas digunakan dalam berbagai penelitian, ekstrasvasasi dibagi menjadi 5 derajat (Tabel 3), mulai dari derajat 2, yang dimanifestasikan eritema dengan edema, nyeri, indurasi, dan flebitis dan derajat 5 yang mengarah sampai kematian (derajat 1 tidak ada keluhan). Tabel 3 menunjukkan lima penderajatan ekstrasvasasi kemoterapi.⁸

Tabel 2. Agent kemoterapi Vesicant, Iritant, dan non Vesicant⁶

DNA – Binding vesicant drugs	
Alkylating agent	<i>Mechlorethamine</i>
Anthracyclines	<i>Doxorubicin, daunorubicin, epirubicin, idarubicin</i>
Anti tumor antibiotics	<i>Mytomyacin, dactinomycin, mitoxantrone</i>
Non – DNA binding Vesicant drugs	
Vinca alkaloids	<i>Vinblastine, vincristine, vinorelbine, Paclitaxel</i>
Taxane	<i>Vindesine</i>
Nonclassical alkylator	<i>Paclitaxel</i>
	<i>Amsacrine</i>
Irritant drugs	
Alkylating agents	<i>Carmustine, dacarbazine, ifosfamide</i>
Platinum analog	<i>Carboplatin, cisplatin, oxaliplatin</i>
Topoisomerase II inhibitor	<i>Teniposide, etoposide</i>
Anthracycline	<i>Liposomal doxorubicin</i>
Nonvesicant drugs	<i>Aldesleukin, L-asparaginase, cladribine, cytarabine, liposomal daunorubicin, floxuridin, 5-fluorouracil, gemcitabine, irinotecan, methotrexate</i>

Tabel 3. Derajat ekstravasasi infus berdasarkan CTCAE⁸

Derajat	Keterangan
I	-
II	Eritema dengan gejala yang berhubungan (edema, nyeri, indurasi, phlebitis)
III	Ulserasi / nekrosis : kerusakan jaringan berat: indikasi intervensi operatif
IV	Konsekuensi mengancam nyawa: indikasi intervensi segera
V	Kematian

Tabel 4. Manifestasi klinis spesifik agen kemoterapi⁷

Agen Penyebab	Manifestasi klinis spesifik
Mechlorethamine	Phlebitis terjadi segera ketika ekstravasasi. Penyembuhannya buruk.
Mitomycin C	Gejala terkadang baru muncul setelah beberapa bulan kemudian pemakaian. Meskipun lesi kulit jarang berkembang kearah distal dari tempat suntikan, lesi dapat meluas selama beberapa minggu
Anthracycline	Biasanya menyebabkan sakit segera, lesi terbentuk perlahan selama beberapa minggu dan meluas secara lokal selama beberapa bulan mengingat fakta bahwa ada retensi jaringan yang panjang.
Vinca alkaloid	Kebanyakan berupa ulserasi yang nyeri dengan penyembuhan lambat dan parasthesia lokal
Oxaliplatin	Pembengkakan teraba diawal dengan nyeri pada palpasi, kemudian muncul lesi eritematosa yang nyeri dan dapat nekrotik.

Manifestasi klinis

Ekstravasasi kemoterapi muncul dalam rentang gejala yang sangat luas dan dapat sangat ringan seperti rasa terbakar dan pembengkakan pada lokasi infus. Gejala bergantung pada jumlah dan konsentrasi obat serta jenis obat kemoterapi yang ekstravasasi (Tabel 4) . Eritema dan nyeri, indurasi dan perubahan warna kulit berkembang seiring waktu dan mungkin akan menjadi vesikel. Terbentuknya blister atau nekrosis dapat menyebabkan invasi dan kerusakan struktur yang lebih dalam (Gambar 1).⁸

Pencegahan

Menurut European Society for Medical Oncology (ESMO) dan European Oncology Nursing Society (EONS) guideline⁵

- Lokasi insersi : identifikasi dari lokasi insersi yang paling sesuai harus dilakukan. Jika akses vena berulang kali menunjukkan kesulitan penempatan alat, akses vena sentral harus dipertimbangkan. Berikut ini adalah beberapa lokasi insersi:
 - Vena besar di lengan bawah direkomendasikan untuk pemberian perifer.
 - Insersi di persendian harus dihindari.

**Gambar 1.** Luka Ekstravasasi⁹

- Pergelangan tangan dan ekstremitas bawah tidak seharusnya digunakan.
 - Vena di fosa antekubiti atau di *dorsum* tangan khususnya untuk obat-obatan *vesicant* tidak direkomendasikan.
 - Hindari insersi pada lokasi limfedema yaitu pembengkakan pada lengan atau kaki karena gangguan pada sistem limfa.
 - Insersi pada sisi yang dilakukan mastektomi masih dalam perdebatan/kontroversi.
- Kanula
 - Dilarang menggunakan *Winged steel infusion device (Butterfly needle)* untuk obat-obatan *vesicant* karena jarumnya dapat dengan mudah *displaced* atau menusuk dinding vena.
 - Seharusnya menggunakan kanul fleksibel.
 - Untuk obat-obatan *vesicant* dengan durasi yang lebih lama (misalnya 12-24 jam) akses vena sentral sangat direkomendasikan.
 - Prosedur
 - Setelah kanulasi, periksa aliran darah. Lalu bilas dengan 10 ml larutan garam fisiologi dan periksa tanda ekstravasasi.
 - Direkomendasikan *flushing* dengan 10-20 ml larutan garam fisiologi diantara masuknya obat-obatan berbeda.
 - Aliran darah pada vena harus diperiksa sebelum pemberian Obat dan dicek secara teratur selama pemberian bolus.

- d. Lanjutkan monitoring dari lokasi insersi dan periksa secara teratur untuk memeriksa adanya gejala seperti pembengkakan, nyeri atau kemerahan di lokasi infus. Hal ini sangat direkomendasikan untuk semua obat-obatan.
- e. Dosis penggunaan bolus obat-obatan *vesicant* dapat diberikan secara bersamaan dengan infus cepat cairan intravena yang sesuai.

Penatalaksanaan Ekstravasasi Kemoterapi

Selama beberapa dekade terakhir berbagai modalitas manajemen ekstravasasi dilaksanakan secara empiris. Penelitian terandomisasi pada manusia untuk mengevaluasi modalitas manajemen ekstravasasi tidak dapat dilakukan karena alasan etik. Meskipun lesi ekstravasasi kecil dapat sembuh secara spontan, lesi yang lebih besar khususnya obat – obatan *vesicant* dapat dramatis dan berujung pada nekrosis jaringan yang memerlukan tindakan *debridement* dan berpotensi terjadi deformitas pada tubuh yang terkena. Tatalaksana harus dimulai secara cepat. Strategi yang umum dilakukan adalah penghentian infus tanpa memindahkan jarum, dan aspirasi volume yang mengalami ekstravasasi tanpa tekanan. Kaki yang terkena harus diletakkan dalam posisi elevasi. Bergantung pada zatnya, kompres dingin atau hangat harus diaplikasikan dalam 48 jam pertama. Kompres kering hangat (44-50 °C) meningkatkan aliran darah dan diharapkan dapat membantu eliminasi obat tersebut. Kompres hangat dikombinasikan dengan *hyaluronidase* direkomendasikan untuk ekstravasasi *vinca alkaloid*.⁽²⁾ Sebaliknya kompres dingin (0°C) akan menyebabkan vasokonstriksi, dengan konsekuensi penurunan kecepatan difusi dari zat yang mengalami ekstravasasi jaringan, oleh karena itu meminimalkan area kerusakan jaringan. Kompres dingin dapat digunakan untuk *liposoma daunorubicin*, *liposoma doxorubicin*, *amsacrine*, *cisplatin*, *dactinomycin*, *daunorubicin*, *doxorubicin*, *epirubicin*, *idarubicin*, *mitomycin c* dan *mitoxantrone* (Gambar 2).²

Pemakaian kortikosteroid secara topikal maupun subkutan pada tatalaksana ekstravasasi belum dibuktikan dengan studi klinis yang memadai. Karena ekstravasasi dapat menyebabkan nyeri, pemberian terapi analgesik peroral seperti ibuprofen, Na diklofenak atau methamizol dapat membantu. Seperangkat alat manajemen ekstravasasi yang berisi instruksi treatment umum dan formulir dokumentasi serta peralatan (*dimethyl sulphoxide* [DMSO] 99% , *hyaluronidase*, kompres – hangat dingin) harus selalu tersedia untuk pemakaian segera saat agen neoplastik diberikan.²

Manajemen Awal non Farmakologi

Sesegera mungkin saat pasien mengeluh nyeri atau pembengkakan, langkah pertama adalah mengganti cairan infus dengan menjaga kanul atau *port needle* di tempatnya diikuti aspirasi agen kemoterapi dan melepas kanul atau *port needle*. Aspirasi obat seringkali dilakukan dengan spuit 10 ml, secara perkutan, *liposuction*, *simple squeeze maneuver*, atau venestriasi bedah dan irigasi¹⁰ Kateter kemudian dapat di singkirkan bila tidak ada *anti-*

dotum yang perlu dimasukkan pada lokasi ekstravasasi. Langkah berikutnya elevasi kaki yang terkena dan aplikasi pengaturan suhu baik kompres dingin maupun hangat. Elevasi kaki membantu penyerapan agen yang mengalami ekstravasasi dengan menurunkan tekanan hidrostatik kapiler, direkomendasikan dalam 24 – 48 jam pertama. Aplikasi thermal dilakukan sekitar 4 x sehari masing – masing 20 menit untuk 1-2 hari. Memberikan *normal saline* dengan kateter besar dapat melarutkan *vesicant*.⁹ Mengambil foto area ekstravasasi dapat membantu *follow-up* proses penyembuhan, kompres dingin dapat digunakan untuk mengurangi nyeri dan inflamasi lokal melalui mekanisme vasokonstriksi dan mencegah penyebaran obat yang lebih jauh. Kompres dingin tidak boleh digunakan pada kasus ekstravasasi alkaloid *vinca* karena dapat menyebabkan kerusakan jaringan lebih lanjut ; kompres hangat dapat diaplikasikan pada kasus ekstravasasi alkaloid *vinca* sehingga terjadi efek vasodilatasi dan penyerapan obat di jaringan.¹¹

Manajemen farmakologis

a. *Dextrazoxane Hydrochloride*

Dextrazoxane adalah anggota famili *bisdioksopiperazine* dan merupakan antidotum ekstravasasi *anthracycline* intravena. Mekanisme kerjanya secara pasti belum diketahui namun diduga melalui 2 mekanisme dasar; menjadi analog dari *iron chelatorethylenediaminetetraacetic acid* yang dapat mengikat *iron* dan memisahkannya dari *fromanthracycline* sehingga mengurangi stress oksidatif akibat kompleks ion besi dan *anthracycline*¹²; dan menginhibisi aktivitas katalitik *topoisomerase II*, target utama *anthracycline*. *Dextrazoxane* awalnya digunakan untuk menurunkan insidensi kardiomiopati akibat *anthracycline* pada pasien kanker payudara yang berespons pada *doxorubicin* dan membutuhkan terapi lanjutan setelah melebihi 300 mg/m². *Dextrazoxane* diberikan dalam infus selama 1 – 2 jam untuk 3 hari berturut – turut melalui vena kaliber besar di tungkai di sisi lain dari yang terkena. Dosis yang diberikan adalah 1000 mg/m² dalam 5 jam sejak ekstravasasi, 1000 mg/m² pada hari kedua dan 500 mg/m² pada hari ke 3 ekstravasasi.¹³ Efikasi *Dextrazoxane* secara keseluruhan adalah 98%. Pada kasus ekstravasasi berat di kateter dinding dada, El saghir *et al* melaporkan keberhasilan penggunaan *dextrazoxane* untuk pengurangan nyeri seketika dan memperlambat nekrosis, disertai dengan infiltrasi lokal oleh GMCSF pada tepi lokasi ulserasi untuk mempercepat penyembuhan luka dan mengurangi kebutuhan *skin grafting*.¹⁴ Dua penelitian *prospective* pada pasien dengan ekstravasasi *anthracycline* dipublikasikan pada 2007 oleh Mouridsen *et al*. *Dextrazoxane* diberikan dalam 6 jam dan diulangi pada jam 24 dan 48. Efikasinya tercatat pada 53 dari 54 pasien (98,2%) dan hanya 1 orang pasien yang memerlukan *debridement* . Toksisitasnya dapat diatasi termasuk peningkatan liver enzim dan neutropenia yang mungkin juga disebabkan kemoterapi itu sendiri. Penggunaan *dextrazoxane* sebagai *antidotum* ekstravasasi *anthracycline* saat ini direkomendasikan oleh NCCN, EONS, ONS, ASCO, direkomendasi dengan level III B .⁵

b. *Hyaluronidase*

Merupakan enzim yang mendegradasi asam hyal-

uronat di jaringan dan dapat meningkatkan difusi agen yang mengalami ekstravasasi. Dosis yang diberikan adalah 100-150 IU hyaluronidase secara subkutan diberikan sebanyak 0,25 ml di area ekstravasasi. Digunakan untuk ekstravasasi kemoterapi alkaloid vinca, *etoposide*, *taxanes* direkomendasi dengan level V-C⁵

c. Dimethylsulfoksida (DMSO)

Merupakan *organosulfat solvent* yang diaplikasikan secara topikal untuk meningkatkan absorpsi zat yang mengalami ekstravasasi. DMSO juga memiliki *free-radikal scavenging properties*.¹⁰ Pada sebuah studi prospektif pasien dengan ekstravasasi anthracycline DMSO 99% diberikan 2 x sehari selama 14 hari dan tidak ada *ulcer* yang ditemukan. Pada studi prospektif yang lain oleh Bertelli *et al*¹⁷ dari total 122 pasien yang mengalami ekstravasasi *doxorubicin*, *epirubicin*, *mytomicin*, *mitoxantrone*, *cisplatin*, *carboplatin*, *ifosfamide* atau *fluorourasil* hanya 1 pasien yang menderita ulserasi. DMSO tersedia dalam bentuk *solvent*, dan pipet tetes diaplikasikan di atas kulit yang terkena. Penggunaannya secara topikal dalam konsentrasi 99%, 4 tetes per 10 cm³ hingga 2 kali lipat ukuran area ekstravasasi. Pada kasus ekstravasasi anthracycline kombinasi DMSO dan kompres dingin sering kali digunakan sebagai terapi awal untuk ekstravasasi minor *anthracycline* khususnya jika *dexrazosane* tidak tersedia.^{10,16} Pengobatan dengan DMSO umumnya ditoleransi dengan baik. Salah satu efek sampingnya adalah rasa terbakar di regio lokal ringan dan bau nafas. Penggunaan topical DMSO (99%) sebagai *anti-dotum* ekstravasasi anthracycline dan mytomicin c direkomendasikan dengan level IV B

d. Sodium Thiosulfate

Merupakan antidotum yang direkomendasikan untuk ekstravasasi *mechlorethamine* (nitrogen mustard). Sebuah penelitian yang dilaksanakan oleh Doellman *et al* menunjukkan bahwa penggunaan *sodium thiosulfate* berhubungan dengan peningkatan waktu penyembuhan secara signifikan pada 63 pasien dengan cedera akibat ekstravasasi kemoterapi *doxorubicin*, *epirubicin*, *vinblastine* dan *mitomycin c*.⁹ Umumnya diberikan secara injeksi lokal subkutan dalam larutan 2 ml dengan konsentrasi 0.17 mol/L. Penggunaan sodium thiosulfate sebagai antidotum ekstravasasi *mechlorethamine* direkomendasi dengan level VC⁵

Percepatan Penyembuhan Luka

Injeksi lokal kortikosteroid diduga dapat mempercepat penyembuhan luka dan mencegah pembentukan ulkus. Penelitian pada binatang secara *invitro* menunjukkan tidak nampak adanya pencegahan pembentukan ulkus setelah injeksi kortikosteroid namun dilaporkan memiliki manfaat klinis untuk mencegah pembentukan ulkus jika digunakan pada manusia. Telah dilaporkan penyembuhan luka setelah penggunaan kortikosteroid lokal yang tergantung pada jumlah sel inflamasi pada lokasi ekstravasasi. Injeksi lokal GM-CSF, yang merupakan *growth factor glicoprotein* dilaporkan bermanfaat untuk penyembuhan luka pada kasus ekstravasasi *doxorubicin*. Mekanismenya diyakini melalui stimulasi komponen seluler seperti fibroblast dan

sel endotel. Injeksi lokal normal saline juga disebutkan bermanfaat untuk mencegah terjadinya pembentukan ulkus setelah ekstravasasi.¹⁷

Pembedahan dan Skin Grafting

Indikasi pembedahan pada ekstravasasi kemoterapi termasuk untuk *full-thickness skin necrosis*, ulkus kronis dan nyeri persisten. Penting untuk menyingkirkan semua jaringan nekrotik hingga terjadi perdarahan dan hanya jaringan yang sehat yang tertinggal sebelum penutupan luka. Untuk memastikan eksisi komplit, beberapa ahli bedah menggunakan injeksi *fluorescent* intra operatif untuk mendeteksi *doxorubicin HCl* di jaringan. Diikuti tindakan *immediate* atau *delayed surgical reconstruction* dan *skin grafting*⁸

Ekstravasasi pada kondisi terpasang Central Venous Access Device (CVAD)

Kasus ekstravasasi pada pasien dengan kateter vena sentral/ CVAD sangat jarang, dilaporkan di 0,24% kasus.⁵ Ekstravasasi dapat terjadi di jaringan subkutan di dinding dada atau leher atau di mediastinum. Dokter dan perawat harus memastikan bahwa jarum infus terpasang dengan benar di *port*-nya. Pada kasus ekstravasasi di jaringan subkutan, infus harus dihentikan segera seketika pasien mengeluh nyeri atau pembengkakan. Manajemen farmakologis, termasuk penggunaan *dexrazosane* untuk ekstravasasi *anthracycline* harus dipertimbangkan sebagaimana disebutkan sebelumnya. Terdapat laporan manfaat pelepasan CVAD bersamaan dengan *subcutaneous washout procedure* jika terdeteksi ekstravasasi, untuk membantu meminimalkan pajanan jaringan terhadap agen yang terekstravasasi dan risiko nekrosis jaringan. Pada kasus ekstravasasi di mediastinum, tindakan menurut *guideline* ESMO adalah penghentian infus, penggunaan *dexrazosane* untuk kasus *anthracyclines* dan mempertimbangkan prosedur drainase bedah untuk cairan yang tersisa, serta pemberian antibiotik, steroid dan analgesik untuk mengontrol gejala mediastinitis dan pleuritis.¹

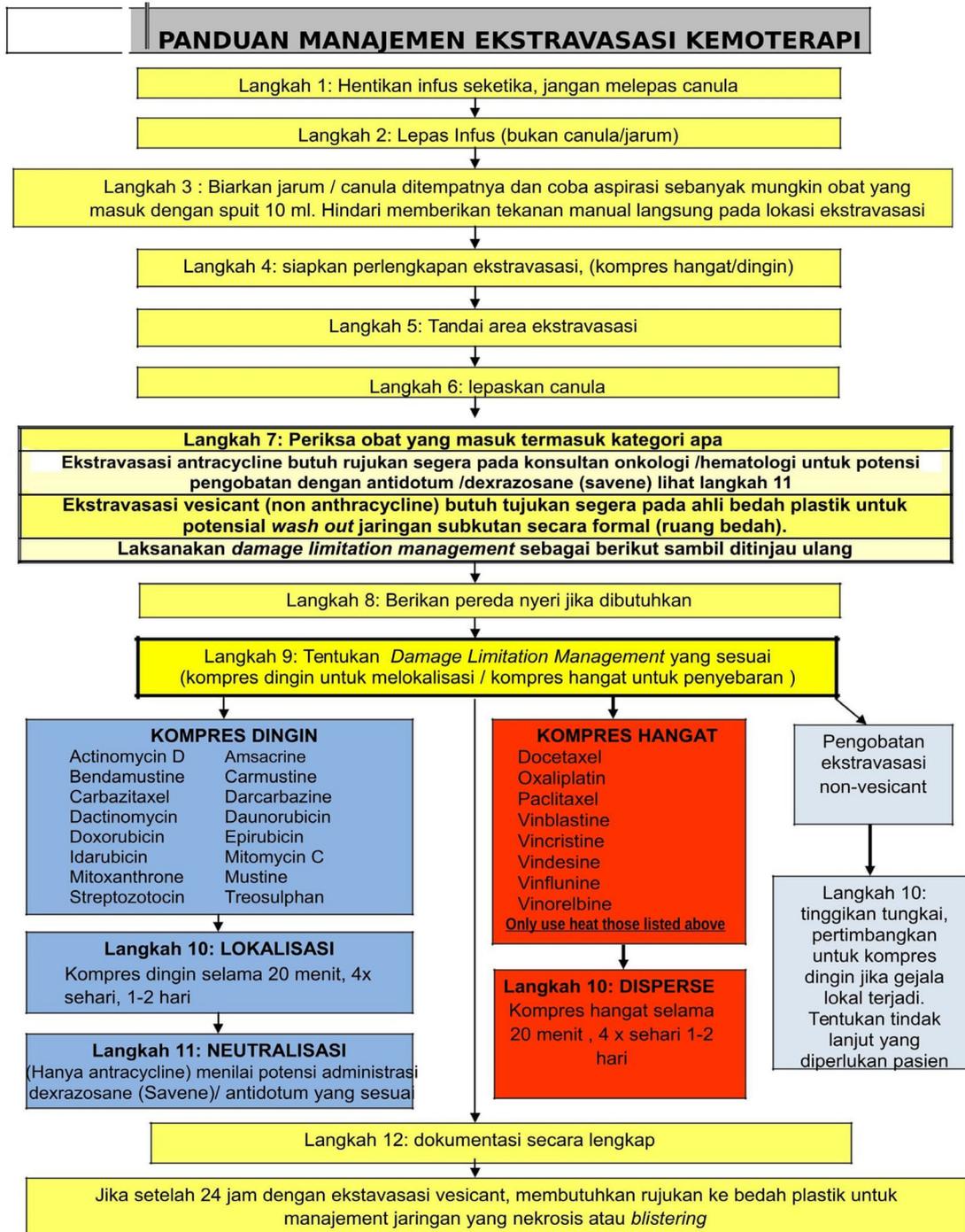
Metode Eksperimental Non-Farmakologis

a. Negative pressure wound healing

Juga disebut *Vacuum Assisted Closure* (VAC). Metode ini memberikan tekanan negatif pada luka, membantu aspirasi *vesicant* yang mengalami ekstravasasi, dan memperbaiki jaringan sekitarnya. Hanya sedikit laporan tentang penggunaan *negative pressure wound healing* (NPWH) untuk ekstravasasi vesican. Lucchina *et al*²⁰ melaporkan sebuah kasus penggunaan VAC *dressing* untuk ekstravasasi kemoterapi *vinorelbine* sebagai tambahan pada *hyaluronidase* dan DMSO memberikan hasil yang baik terhadap penyembuhan luka. Pada sebuah penelitian pada binatang yang dilakukan oleh Evren *et al*²¹ pada kelinci yang mengalami ekstravasasi *doxorubicin* ditemukan area ekstravasasi lebih kecil pada subyek yang menerima NPWH, namun tidak ada perbedaan secara histologis dibandingkan dengan kontrol.

b. Terapi Oksigen Hiperbarik

Definisi Terapi Oksigen Hiperbarik (HBO) menurut Undersea and Hyperbaric Medical Society adalah



Gambar. 2 Panduan manajemen extravasasi kemoterapi²⁴

pernapasan dengan oksigen 100% secara intermiten di ruangan yang t leekannya lebih besar daripada tekanan atmosfer. HBO dipercaya mampu meningkatkan produksi radikal bebas oksigen dan karena itu dapat membantu penyembuhan luka akibat extravasasi. Pada sebuah penelitian binatang dilakukan oleh Actas *et al* pada tikus Wistal albino untuk ekstrasvasi *adriamycin* didapatkan penyembuhan komplit pada 16 dari 36 binatang pada kelompok HBO dan tidak ada penyembuhan komplit pada kelompok kontrol.²

Penggunaan Nanopartikel Sintesis Biologis

Dewasa ini pengembangan agen kemoterapi terkorporasi dengan nano partikel sintesis biologis dianggap memiliki toksisitas yang lebih rendah untuk jaringan sekitarnya. *Nano drugs* adalah kombinasi dari molekul kemoterapi dengan *carrier* nanopartikel termasuk *liposome*, *polimer* dan *micele*. Molekul kemoterapi yang sejauh ini digunakan untuk sintesis nano partikel meliputi *cisplatin*, *carboplatin*, *doxorubicin*, *5-fluorouracil*, *paxlitacil*, *vinblastin* dan *etoposide*. Sebagai contoh

penggunaan bentuk liposomal agen kemoterapi seperti doxorubicin berhubungan dengan penurunan kapasitas difusi obat sehingga memiliki toksisitas yang lebih ringan pada jaringan sekitarnya.²³

RINGKASAN

Kejadian ekstravasasi kemoterapi merupakan salah satu risiko dari setiap tindakan kemoterapi yang wajib dipahami baik oleh tenaga kesehatan maupun pasien. Agar dapat ditatalaksana dengan baik, kejadian ekstravasasi kemoterapi harus diantisipasi dengan baik melalui edukasi pasien dan keluarga, program pelatihan untuk tenaga medis, penyediaan perlengkapan dan obat-obatan manajemen ekstravasasi yang lengkap, dan manajemen lanjutan yang memadai. Semua upaya ini hendaknya dilengkapi dengan pencatatan dan evaluasi yang teliti untuk perkembangan penelitian di masa depan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Markwick A. Extravasation Guidelines for Practice in Paediatric Wards. 2002. 1-7 p.
2. Unseld M, Thallinger C. ESMO HANDBOOK OF ONCOLOGICAL EMERGENCIES. 2nd ed. Pulla, Mariano Provencio Medical Oncology Department, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid S, editor. 2016. 58 p.
3. Hasting C. Treatment of chemotherapy extravasations. Hematology/Oncology Handbook, St. Louis: Mosby; 2002. 197-198 p.
4. Dougherty. Intravenous management. The Royal Marsden Hospital Handbook of Cancer Chemotherapy, editor. 2005. 93-107 p.
5. Fidalgo JAP, Fabregat LG, Cervantes A, Margulies A, Vidall C, Roila F, et al. clinical practice guidelines Management of chemotherapy extravasation : ESMO – EONS Clinical Practice Guidelines † clinical practice guidelines. 2012;23(Supplement 7).
6. Goolsby T V., Lombardo FA. Extravasation of chemotherapeutic agents: Prevention and treatment. Semin Oncol. 2006;33(1):139–43.
7. Ener RA, Meglathery SB, Styler M. Extravasation of systemic hemato-oncological therapies. Vol. 15, Annals of Oncology. 2004. p. 858–62.
8. Kreidieh FY, Moukadem HA, El Saghir NS. Overview, prevention and management of chemotherapy extravasation. World J Clin Oncol [Internet]. 2016;7(1):87–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26862492> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4734939>
9. Rosdiana N. Tata Laksana Ekstravasasi Karena Pemakaian Kemoterapi. Indonesian Journal of Cancer Vol. III, No. 2. 2009: 67-70.
10. Cassagnol m M bride a. Management of Chemotherapy Extravasation. Us pharm. 2009;3–11.
11. St Luke’s Cancer Alliance N. Guidelines for Prevention and Management of Chemotherapy Extravasation. 2014. 1-18 p.
12. Jordan K, Behlendorf T, Mueller F SH. Anthracycline extravasation injuries: management with dexrazoxane. Ther Clin Risk Manag. 2009;361–6.
13. Schrijvers DL. Extravasation: a dreaded complication of chemotherapy. Ann Onco. 2003;
14. El-Saghir N, Otroock Z, Mufarrij A, Abou-Mourad Y, Salem Z, Shamseddine A AJ. Dexrazoxane for anthracycline extravasation and GM-CSF for skin ulceration and wound healing. Lancet Oncol. 2004;5:320–1.
15. Bertelli G, Gozza A, Forno GB, Vidili MG, Silvestro S, Venturini M, Del Mastro L, Garrone O, Rosso R DD. Topical dimethylsulfoxide for the prevention of soft tissue injury after extravasation of *vesicant* cytotoxic drugs: a prospective clinical study. J Clin Oncol. 1995;
16. Conde-Estévez D MAJ. Treatment of anthracycline extravasations using dexrazoxane. Clin Transl Oncol. 2014;6:11–7.
17. Hong WK, Bast RC, Hait WN, Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Holland JF IE. Cancer Medicine. PMPH USA Ltd. 2010. p. vol 8.
18. Al-Benna S, O’Boyle C HJ. Extravasation injuries in adults. ISRN Dermatol. 2013;
19. Haslik W, Hacker S, Felberbauer FX, Thallinger C, Bartsch R, Kornauth C, et al. Port-a-Cath?? extravasation of *vesicant* cytotoxics: Surgical options for a rare complication of cancer chemotherapy. Eur J Surg Oncol. 2015;41(3):378–85.
20. Lucchina S FC. Surgical vacuum-assisted closure for treatment of vinorelbine extravasation. Chin J Traumatol. 2009;12: 247-249.
21. Isci E, Canter HI, Dadaci M, Atilla P, Cakar AN, Kecik A. The efficacy of negative pressure wound therapy on chemotherapeutic extravasation ulcers: An experimental study. Indian J Plast Surg. 2014;47(3):394–400.
22. Gill AL, Bell CNA. Hyperbaric oxygen: Its uses, mechanisms of action and outcomes. Vol. 97, QJM - Monthly Journal of the Association of Physicians. 2004. p. 385–95.
23. Ali I, Rahis-Uddin, Salim K, Rather M a, Wani W a, Haque A. Advances in nano drugs for cancer chemotherapy. Curr Cancer Drug Targets. 2011;11(2):135–46.
24. Control D. Guidelines for the Management of Extravasation. 2016;1–11.