

SIDE EFFECT OF CHEMOTHERAPY

Rahmawati Minhajat

Division of Hematology and Medical Oncology, Internal Medicine Department
Medical Faculty, Hasanuddin University

Abstract

Chemotherapy treats many type of cancers effectively. Chemotherapy drugs can be divided into several groups based on factors such as how they work, their chemical structure, and their relationship to another drug. Different drugs have different side effects, some drugs act in more than one way, and may belong to more than one group. The side effects of chemotherapy are different for each person, they depend on the type of cancer, location, drugs and dose, and the health condition of patient. Knowing how the drug works is important in predicting side effects. Now, many more medication available for side effect than in the past. Preventing and treating side effects are important part of cancer treatment. This review focus on the side effect of chemotherapy and management.

I. Pendahuluan

Kanker adalah kelompok penyakit yang ditandai oleh adanya proliferasi sel yang tidak terkontrol. Dalam kondisi normal pengaturan siklus sel melibatkan proses yang penting untuk kelangsungan hidup sel, termasuk deteksi dan perbaikan kerusakan genetik serta mencegah pembelahan sel yang tidak terkontrol. Pada siklus sel terdapat 2 fase utama yaitu interfase dan mitosis, dimana fase interfase terdiri dari fase G1 (fase pertumbuhan primer), S (sintesis; replikasi DNA), G2 (fase pertumbuhan sekunder). Setiap fase dari siklus sel berjalan secara berurutan dan terarah. Pertumbuhan kanker adalah proses yang rumit yang diawali oleh adanya kerusakan pada gen-gen yang mengatur pertumbuhan sel dan sejumlah besar faktor berinteraksi sehingga terjadi proliferasi sel yang tidak terkontrol.

Kemoterapi konvensional adalah obat-obat yang bekerja dengan cara membunuh sel yang membelah dengan cepat, dengan cara merusak satu atau keseluruhan fase dari siklus sel,

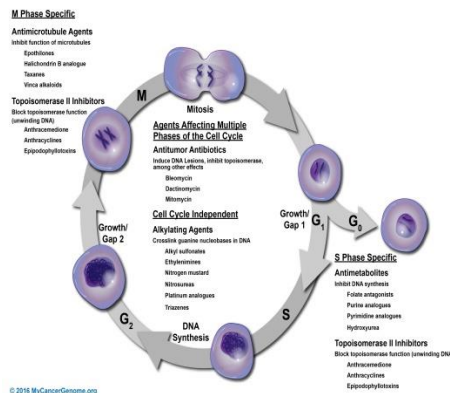
sehingga obat-obat tersebut juga dapat menyerang sel normal yang aktif membelah. Efek samping kemoterapi terjadi bila obat tersebut toksik terhadap sel normal.

Pada makalah ini akan dibahas secara ringkas mengenai efek samping kemoterapi.

II. Kemoterapi

Kemoterapi (kemo) adalah salah satu metode pengobatan yang diberikan pada pasien kanker yang bersifat sistemik dengan menggunakan satu macam obat atau kombinasi beberapa obat sitostatika. Ada beberapa tujuan pemberian kemoterapi adalah; kuratif, *adjuvant* dan paliatif. Meskipun peran obat sitostatika dalam terapi kanker mulai sedikit menurun sesuai perkembangan terapi kanker, namun sampai saat ini masih digunakan secara luas.

Obat kemoterapi dikelompokkan berdasarkan beberapa berdasarkan mekanisme kerjanya, struktur kimia, dan interaksinya dengan obat lain. Saat ini, ada lebih dari 30 jenis obat sitostatik yang berbeda dari berbagai kelas digunakan untuk pengobatan kanker. Berdasarkan mekanisme kerjanya, obat-obat sitostatika terdiri dari; *Alkylating agents*, *Antimetabolites*, *Antimicrotubule agents*, *Antitumor antibiotics*, *Topoisomerase II inhibitors* yang masing-masing mempunyai target kerja yang berbeda sebagaimana tampak pada gambar 1.



Gambar 1. Umumnya mekanisme kerja kemoterapi sitotoksik tergantung pada siklus sel yang menyerang sel kanker pada fase tertentu dalam siklus sel. Namun, kemoterapi seperti agen alkilase bekerja secara independen dari fase siklus sel.²

Kemo sering diberikan beberapa kali selama beberapa minggu atau bulan. Satu rangkaian pengobatan terdiri dari serangkaian periode perawatan, yang disebut siklus. Selama satu siklus, pasien mendapatkan kemo bisa setiap hari selama satu hari atau lebih. Karena kemo juga

membunuh sel normal, hari-hari kemo ini diikuti oleh periode istirahat sehingga memungkinkan tubuh pulih dan menghasilkan sel-sel sehat baru.

III. Efek Samping Kemoterapi

Semua obat kemoterapi dikaitkan dengan berbagai efek samping. Akan tetapi ada efek samping yang lebih sering ditemukan dibanding efek samping lainnya. Dikaitkan dengan waktu terjadinya, ada efek samping yang muncul sesaat setelah kemoterapi dan ada yang butuh waktu lebih lama. Efek samping apa yang muncul begitupun dengan beratnya tergantung pada banyak faktor termasuk jenis dan lokasi kanker, obat/regimen kemoterapi, besarnya dosis, kondisi fisik dan usia. Adapun efek samping yang paling sering terkait kemoterapi adalah; mual, muntah, kelelahan, supresi sumsum tulang yang dapat mengakibatkan anemia, trombositopeni dan leukopeni serta infeksi. Efek samping lainnya adalah nyeri, rambut gugur, mukositis, diare, depresi dan beberapa obat kemoterapi mempunyai efek samping kardiotoxik, nefrotoksik dan hepatotoksik.

IV. Penatalaksanaannya Efek Samping Kemoterapi

Berikut secara ringkas penatalaksanaan beberapa efek samping kemoterapi yang sering ditemukan yang dikutip dari *Europe Society Medical Oncology (ESMO) 2016*.

1. Gangguan Gastrointestinal

Mual dan muntah merupakan dua efek samping kemoterapi yang sering dan sangat berperan pada penurunan kualitas hidup pasien. Mual dan muntah terjadi karena aktivasi kemoreseptor pada pusat muntah di medulla oblongata sehingga terjadi aktivasi dan stimulasi reseptor Dopamin D2, reseptor Serotonin 5-HT, reseptor opioid dan reseptor asetilcholin, juga terjadi aktivasi sistem vestibular, nervus vagus serta aktivasi reseptor Serotonin 5-HT di mukosa gastrointestinal. Mual muntah yang timbul yang terkait kemoterapi ini diklasifikasikan dalam 4 kategori; *acute*, *delayed*, *anticipatory* dan *breakthrough*. Obat yang direkomendasikan untuk pasien dengan muntah sedang tanpa komplikasi, pasien boleh rawat jalan dan diberikan serotonin antagonis oral dan/atau metoclopramide dan/atau kortikosteroid. Hindari obat-obat yang menurunkan motilitas usus. Pada kasus muntah berat atau dengan komplikasi, pasien dirawat inap dengan terapi obat serotonin antagonis (granisetron/ondansentron/palonosentron) secara

intra vena (i.v), metoclopramide (i.v), kortikosteroid secara oral atau i.v. Pada kasus emetogenik berat akibat kemoterapi pertimbangkan pemberian Neurokinin-1 reseptor antagonis. Pada kasus yang resisten dipertimbangkan pemberian chlorpromazine atau olanzapine (Jordan K et al.2015).

Diare merupakan efek samping kemoterapi yang juga sering ditemukan. Penyebab diare adalah akibat efek toksik langsung obat pada traktus gastrointestinal. Kriteria yang digunakan untuk menentukan beratnya diare adalah berdasarkan *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE v4.03). Penatalaksanaan pasien dengan diare ringan-sedang adalah modifikasi diet dan loperamid. Bila diare berlanjut lebih dari 24 jam dosis loperamid dinaikkan (maksimal 16 mg/hari) dan antibiotik oral dapat diberikan sebagai profilaksis infeksi. Bila diare tetap berlanjut setelah peningkatan dosis, loperamid harus dihentikan dan dilanjutkan dengan pemberian lini kedua antidiare yaitu octreotide atau budesonide.

IV.2. Gangguan Hematologi

Anemia sering ditemukan pada pasien menjalani kemoterapi. Obat kemoterapi secara langsung mengganggu sistem eritropoiesis di sumsum tulang, termasuk sintesa prekursor sel darah merah sehingga menyebabkan terjadinya anemia, selain itu efek nefrotoksik obat juga menyebabkan penurunan produksi eritropoetin. Untuk penatalaksanaannya tentu saja diperlukan penilaian yang tepat dengan pemeriksaan anamnesis termasuk riwayat perdarahan, penyakit dan obat-obatan yang digunakan, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan darah lengkap maupun morfologi darah serta pemeriksaan penunjang lainnya. Transfusi PRC direkomendasikan bila kadar Hb ≤ 8 g/dl, akan tetapi keputusan untuk melakukan transfusi tidak secara kaku hanya berdasarkan kadar Hb tetapi perlu mempertimbangkan faktor simptomatik dan ada tidaknya komorbiditas. Hanya transfusi PRC yang dapat menghilangkan simptom anemia dengan cepat. Setelah simptom menghilang dapat dipertimbangkan pemberian eritropoetin, akan tetapi eritropoetin tidak efektif pada sekitar 30-40% pasien kanker sehingga pada kondisi demikian transfusi PRC harus dilanjutkan untuk koreksi anemia. Apabila disertai defisiensi besi dengan kadar feritin <30 ng/ml dan saturasi transferin $<20\%$ harus diberikan suplemen besi.

Neutropenia dan febril neutropenia (FN) masih menjadi salah satu komplikasi kemoterapi yang sering terjadi. Kriteria FN apabila suhu tubuh $>38,3^{\circ}\text{C}$ atau $>38,0^{\circ}\text{C}$ pada dua kali pembacaan berturut-turut dalam 2 jam dan jumlah neutrofil absolut (ANC) $<0,5 \times 10^9/\text{l}$. Indeks resiko yang digunakan pada pasien dengan FN adalah berdasarkan *Multinational*

Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) prognostic index. Pemberian *granulocyte colony stimulating factor* (G-CSF) direkomendasikan sebagai profilaksis pada pasien yang mempunyai resiko berat terjadinya FN, profilaksis G-CSF diberikan pada setiap siklus kemoterapi. Dosis G-CSF 5 µg/kg/hari (s.c.) diberikan 24–72 jam setelah hari terakhir kemoterapi sampai ANC membaik (target ANC >10x10⁹/l). Pada pasien dengan resiko ringan pemberian antibiotik dapat diberikan secara oral, sedangkan yang beresiko berat berdasarkan index MASCC maka antibiotik spektrum luas (i.v) diberikan karena resiko sepsis bakteri sangat tinggi. Jenis antibiotik yang diberikan disesuaikan dengan data epidemiologi lokal bakteri.

V. Ringkasan

Kanker adalah kelompok penyakit yang ditandai oleh adanya proliferasi sel yang tidak terkontrol. Dalam kondisi normal pengaturan siklus sel melibatkan proses yang penting untuk kelangsungan hidup sel, termasuk deteksi dan perbaikan kerusakan genetik serta mencegah pembelahan sel yang tidak terkontrol. Kemoterapi (kemo) adalah salah satu metode pengobatan yang diberikan pada pasien kanker yang bersifat sistemik dengan menggunakan satu macam obat atau kombinasi beberapa obat sitostatika. Semua obat kemoterapi dikaitkan dengan berbagai efek samping. Efek samping apa yang muncul begitupun dengan beratnya tergantung pada banyak faktor termasuk jenis dan lokasi kanker, obat/regimen kemoterapi, besarnya dosis, kondisi fisik dan usia.

VI. Referensi

1. Understanding and Managing Chemotherapy Side Effect. In Book; ChemoCare Connect® Booklet Series. Ed; Stewart B. Fleishman. Publisher; Cancer New York. 2018.
2. Cytotoxic Chemotherapy Mechanisms of Action. Cancer Genome. 2016. Available on <https://www.mycancergenome.org/content/molecular-medicine/pathways/cytotoxic-chemotherapy-mechanisms-of-action> accessed; April 2018
3. Oncology Emergency. European Society for Medical Oncology. In Book; ESMO Hand Book Oncological Emergency. 2nd Edition. Ed; Pulla MP.Esmo Press. Switzerland. 2016
4. J. Klastersky, J. J. Herrstedt. Management of Febril Neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2016;27(5):111-8.
5. K. Jordan, F. Jahn. Recent developments in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a comprehensive review. Ann Oncol.2015; 26:1081–90.