

TESIS

**EFEK SAMPING OKULER PADA PASIEN DENGAN KEMOTERAPI AWAL
DI MAKASSAR**

Ocular Side Effects in Patients With Initial Chemotherapy in Makassar

DISUSUN DAN DIAJUKAN OLEH:

NURUL REZQI AMALIAH

C025191001



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU
DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN MATA
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2024



Optimized using
trial version
www.balesio.com

EFEK SAMPING OKULER PADA PASIEN DENGAN KEMOTERAPI AWAL DI MAKASSAR

Ocular Side Effects in Patients With Initial Chemotherapy in Makassar

TESIS

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis-1 (Sp. 1)

Program Studi
Ilmu Kesehatan Mata

Disusun dan diajukan oleh:
NURUL REZQI AMALIAH
C025191001

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP-1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN MATA
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024



**PERNYATAAN KEASLIAN TESIS
DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA**

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis yang berjudul “EFEK SAMPING OKULER PADA PASIEN DENGAN KEMOTERAPI AWAL DI MAKASSAR”, adalah benar karya saya dengan arahan komisi pembimbing Dr. dr. Habibah S. Muhiddin, Sp.M(K) sebagai pembimbing utama dan Dr. dr. Sahyudin, Sp.PD, K-HOM, FINASIM, dr. Andriany Qanitha, M.Sc, Ph.D sebagai pembimbing pendamping. Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 23 April 2024



NURUL REZQI AMALIAH

C025191001



LEMBAR PENGESAHAN TESIS

EFEK SAMPING OKULER PADA PASIEN DENGAN
KEMOTERAPI AWAL DI MAKASSAR

Disusun dan diajukan oleh

Nurul Rezqi Amaliah

Nomor Pokok : C025 191 001

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian
Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Mata Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

pada tanggal 23 April 2024

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

Dr.dr. Habibah S. Muhiddin, Sp.M(K)
NIP. 19611215 198803 2 001

Dr.dr. Sahyuddin, Sp.PD,K-HOM
NIP. 19720117 200212 1 004

Ketua Program Studi,

Dr.dr. Habibah S. Muhiddin, Sp.M(K)
NIP. 19611215 198803 2 001



Prof. Dr. H. Merani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, KGH, FINASIM, Sp.GK
NIP. 19600301 199603 2 001



PRAKATA

Alhamdulillah, puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga karya ini dapat disesuaikan dengan baik. Karya tulis berjudul **“EFEK SAMPING OKULER PADA PASIEN DENGAN KEMOTERAPI AWAL DI MAKASSAR”**, diajukan dan disusun sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Melalui kesempatan ini pula penulis dengan tulus dan rasa hormat menyampaikan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada :

1. Kedua orang tua, Dr. dr. H. Noor Syamsu, Sp.M(K), MARS, M.Kes dan Dra. Hj. A. Artati Halim, M.Si atas setiap doa, kasih sayang, kesabaran, serta dukungan yang tidak pernah putus kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan pendidikan ini.
2. Suami saya, dr. Emil Kardani Murdiyanto, M.Biomed, Sp.T.H.T.B.K.L. , dan anakku tersayang Amanda Noor Quinsha Emil, serta calon buah hati di kandungan saat ini yang tidak pernah lelah mendoakan, bersabar, dan mendukung saya dalam menjalani proses pendidikan ini.
3. Adik- adik saya, dr. Nurul Muthia Alviani dan dr. Akhmad Fadhiel Noor yang senantiasa mendoakan dan membantu dalam penyelesaian pendidikan saya.
4. Mertua saya, Ir. Kaharuddin Usman dan Almh. Hj. Muliati Azis, serta seluruh ipar, Dewi Kardinah Murdiani, S.Si. dan Fajar Perdana Putra, S.Si. serta ponakan saya Raffasya Mannaf Fajar yang selalu mendoakan dan mendukung penyelesaian pendidikan saya.
5. Rektor Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta didik di Program Pendidikan Dokter Spesialis Universitas Hasanuddin.
6. Dr. dr. Habibah S. Muhiddin, Sp.M(K), selaku Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Mata dan Dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan guru panutan, orang tua, pembimbing baik dari saat mulai pendidikan hingga menjalani proses pendidikan dan menyelesaikan karya akhir ini.



7. Dr. dr. Sahyudin, Sp.PD K-HOM, FINASIM, Dosen Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sebagai guru, pembimbing karya akhir dengan banyak bimbingan dan masukan untuk penyelesaian karya ini.
8. Dr.dr. Halimah Pagarra, Sp.M(K), Dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sebagai guru, penguji karya akhir dengan banyak bimbingan dan masukan untuk penyelesaian karya ini.
9. dr. Junaedi Sirajuddin, Sp.M (K), Dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sebagai guru, penguji karya akhir dengan banyak bimbingan dan masukan untuk penyelesaian karya ini.
10. dr. Andriany Qanitha, M.Sc, Ph.D selaku konsultan statistik atas kesediannya membimbing sejak awal hingga hasil penelitian ini.
11. dr. Muh. Abrar Ismail, Sp.M(K), M.Kes selaku Ketua Departemen, dan Dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas segala bimbingan, nasehat dan dukungan yang besar kepada penulius dalam menjalani masa pendidikan spesialis.
12. Seluruh staf Departemen Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan juga kepada guru-guru kami, Prof. Dr. dr. Rukiah Syawal, Sp.M(K), dr. Rahasiah Taufik, Sp.M(K), dr. Hamzah, Sp.M(K), Dr. dr. Noro Waspodo, Sp.M, Prof. dr. Andi Muhammad Ichsan, Ph.D, Sp.M(K), Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), dr. Suliati P. Amir, Sp.M,Med.Ed., Dr. dr. Batari Todja Umar, Sp.M(K), Dr. dr. Purnamanita Syawal, Sp.M,M.Kes, dr. Andi Tenrisanna Devi, Sp.M(K), M.Si,M.Kes, dr. Hasnah, Sp.M(K), dr. Muliassnaeny, Sp.M, dr. Andi Senggeng Relle, Sp.M(K), MARS, Dr. dr. Yunita, Sp.M(K), Dr. dr. Marliyanti N. Akib, Sp.M(K),M.Kes, dr. Soraya Taufik, Sp.M, M.Kes, dr. Ruslinah HTM, Sp.M, dr. Azhar Farid, Sp.M, M.Kes, dr. Ahmad Ashraf, Sp.M(K), MPH, dr. Adelina T. Poli, Sp.M, dr. Ririn Nislawaty, Sp.M, M.Kes, dr. Ratih Natasya, Sp.M, M.Kes, dr. Nursyamsi, Sp.M, M.Kes, dr. Andi Dantiwi, Sp.M, MKes, dr. Andi Akhmad Faisal, Sp.M,M.Kes, dr. Rani Yunita Patong, dr. Andi Suryanita Tadjuddin, Sp.M, dr. Idayani Panggalo, Sp.M, dr. Muh. Irfan Idin, Sp.M,MARS, dr. Dyah Ayu Windy, Sp.M, dr. Syukriah Sofyan, Sp.M dan dr. Hasanuddin, Sp.M atas segala bentuk bimbingan, nasehat dan setiap kesempatan yang diberikan dalam proses pendidikan. Semoga ilmu yang diajarkan dapat menjadi ilmu bermanfaat bagi semua.



13. Rekan-rekan staff poliklinik dan staff kamar operasi RS. Pendidikan Universitas Hasanuddin, RSUP. Wahidin Sudirohusodo, JEC-ORBITA Makassar serta Rumah Sakit jejaring atas segala bantuan selama pendidikan saya.
14. Kepada saudara seangkatan **“Inspektur Vijay”**: dr. Desti Priani, Sp.M, dr. Rahmat Priyangga Rakatama, Sp.M, dr. Liem Meysie Kristi Harlimton, Sp.M, dr. Herin Arini Natalia, Sp.M dan dr. Nabita Aulia, Sp.M, terimakasih telah banyak membantu dan menyertai perjalanan ini, menjadi saudara dalam suka maupun duka sejak awal menjalani Pendidikan dokter spesialis hingga saat ini.
15. Seluruh senior dan junior teman sejawat peserta PPDS Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang telah selalu memberikan semangat, segala bentuk dukungan dan kerja samanya selama penulis menjalani pendidikan ini. Terima kasih yang tak terhingga pula penulis sampaikan kepada seluruh Staff Administrasi Departemen Ilmu Kesehatan Mata yang selama ini banyak membantu selama proses pendidikan berjalan serta dalam penyelesaian penelitian dan karya akhir ini, terkhusus kepada ibu Endang Sri Wahyuningsih, SE, Mutmainnah Burhanuddin, Nurul Puspita, Masita dan Sudirman.



EFEK SAMPING OKULER PADA PASIEN DENGAN KEMOTERAPI AWAL DI MAKASSAR

Nurul Rezqi Amaliah¹, Habibah S. Muhiddin¹, Sahyuddin¹, Andriany Qanitha¹

ABSTRAK

Latar belakang : Berbagai efek samping tersebut dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien secara bermakna. Namun di Indonesia, penelitian ataupun publikasi data yang menganalisis efek samping kemoterapi terhadap kelainan mata masih sangat terbatas. Tujuan dari penelitian untuk mengetahui efek samping pemberian obat kemoterapi awal terhadap kelainan mata.

Metode : Penelitian dengan studi observasional dengan desain cohort mengenai efek samping kemoterapi terhadap kelainan mata pada pasien di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Dilakukan penilaian ketajaman visual (VA), pemeriksaan slit-lamp, gerakan bola mata, *relative afferent pupillary defect (RAPD)*, TBUT, dan funduskopi indirek. Data yang diambil termasuk demografi, kanker primer, status metastasis, jenis terapi biologis, efek samping okular, riwayat pemeriksaan mata, riwayat pengobatan mata, efek samping nonokular, dan prognosis.

Hasil: Pada penelitian ini didapatkan sampel akhir yaitu 39 sampel. Didapatkan karakteristik usia rata-rata pasien 50.96 (11.52) tahun dengan jumlah laki-laki dan perempuan tidak jauh berbeda. Sebagian besar pasien menderita karsinoma nasofaring (30.76%) dengan regimen kemoterapi kombinasi yang terbanyak digunakan adalah paclitaxel sebanyak 16 sampel (41.0%). Terjadi perubahan visus dan penggunaan kacamata secara signifikan ($p < 0.0001$) sebelum dan sesudah kemoterapi. Terdapat perbedaan antara 1,5-2,5 mmHg pada tekanan bola mata tetapi tidak mengubah status menjadi glaukoma. TBUT turun 3 sampai 4 poin secara umum.

Kesimpulan: Kesimpulannya, pemberian regimen kemoterapi berhubungan secara statistik dengan perubahan visus dan tekanan intraokular namun tidak berhubungan secara klinis. Pemberian regimen kemoterapi berhubungan dengan *dry eye*. Pemberian regimen kemoterapi tidak berhubungan dengan *relative afferent pupillary defect*, gerakan bola mata dan segmen posterior. Pemberian regimen kemoterapi saat ini aman dalam bidang oftalmologi dan tidak menimbulkan efek samping signifikan yang buruk terhadap kelainan mata.

Kata kunci: efek samping okuler, kemoterapi, makassar



OCULAR SIDE EFFECTS IN PATIENTS WITH INITIAL CHEMOTHERAPY IN MAKASSAR

Nurul Rezqi Amaliah¹, Habibah S. Muhiddin¹, Sahyuddin¹, Andriany Qanitha¹

ABSTRACT

Background: These side effects can significantly affect the quality of life of patients. However, in Indonesia, research or publication of data analyzing the side effects of chemotherapy on eye disorders is still very limited. The aim of the study was to determine the side effects of early chemotherapy drug administration on eye disorders.

Methods: Research with an *observational study* with a cohort design regarding the side effects of chemotherapy on eye disorders in patients at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar. *Visual acuity (VA)* assessment, slit-lamp examination, eyeball movement, *relative afferent pupillary defect (RAPD)*, TBUT, and indirect funduscopy were performed. Data collected included demographics, primary cancer, metastasis status, type of biological therapy, ocular side effects, eye examination history, eye treatment history, nonocular side effects, and prognosis.

Results: In this study, the final sample was 39 samples. The average age characteristics of patients were 50.96 (11.52) years old with the number of men and women not much different. Most patients suffered from nasopharyngeal carcinoma (30.76%) with the most used combination chemotherapy regimen was paclitaxel as many as 16 samples (41.0%). There was a significant change in vision and use of glasses ($p < 0.0001$) before and after chemotherapy. There was a difference of 1.5-2.5 mmHg in eyeball pressure but no change in glaucoma status. TBUT decreased by 3 to 4 points in general.

Conclusion: In conclusion, administration of chemotherapy regimen was statistically associated with changes in vision and intraocular pressure but not clinically. Administration of chemotherapy regimens associated with *dry eye*. Administration of chemotherapy regimens was not associated with *relative afferent pupillary defect*, eyeball and posterior segment movements. Current chemotherapy regimens are safe in ophthalmology and do not cause significant adverse side effects on ocular abnormalities.

Keywords: ocular side effects, chemotherapy, makassar



DAFTAR ISI

DAFTAR ISI.....	i
BAB I	1
PENDAHULUAN	1
1.1. LATAR BELAKANG MASALAH	1
1.2. RUMUSAN MASALAH.....	2
1.3. TUJUAN PENELITIAN.....	2
1.4. HIPOTESIS PENELITIAN	3
1.5. MANFAAT PENELITIAN	3
1.5.1 Aspek Pengembangan Ilmu	3
1.5.2 Aspek Aplikasi Klinis.....	3
BAB II	4
TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 PRINSIP KEMOTERAPI SECARA UMUM.....	4
2.1.1 Kemoterapi Kombinasi.....	4
2.1.2 Penggunaan Klinis Kemoterapi.....	5
2.1.3 Penyakit Metastasis.....	6
2.1.4 Kemoterapi Ajuvan.....	9
2.1.5 Kemoterapi Neoajuvan.....	10
2.2 MEKANISME KEMOTERAPI INDUCED TOKSISITAS OKULER	10
2.2.1 Adnexa Mata.....	10
2.2.2 Segmen Anterior.....	13
2.2.3 Segmen Posterior.....	13
2.2.4 Neurooftalmik.....	14
2.2.5 Risiko Metastase Tumor ke Orbita.....	15
2.3 Efek Samping Kemoterapi pada Mata.....	15
2.3.1 Vinkristin.....	18
2.3.2 Siklofosfamid.....	20
2.3.3 Busulfan	21
2.3.4 Sitosin Arabinosida	22
2.3.5 Fludarabine.....	23
2.3.6 Doxorubicin (Daunorubicin, Daunomycin).....	24
2.3.7 Metotreksat	25
2.3.8 Deoxycoformycin (Pentostatin)	27
2.3.9 Rituximab	28
2.3.10 Alemtuzumab.....	28
2.3.11 Tyrosin Kinase Inhibitor (TKI).....	29
2.3.12 Klorambusil	30
2.3.13 Ibrunitib.....	30
Tabel 2.1. Kelainan pada segmen anterior dan posterior setelah pemberian obat kemoterapi.....	31
Metode pencarian pada setiap database.....	32
World Center of Evidence Based Medicine 2011 Level of Evidence	33
Diagram alur pencarian literatur menggunakan Prisma Flow Chart	34
Metode Pencarian Literatur Terkait Kelainan Mata akibat Obat Kemoterapi	39
2.4 TEORI.....	42
2.5 GAMBARAN KONSEP.....	42
2.6 KONSEP.....	43



BAB III	44
METODE PENELITIAN.....	44
3.1. DESAIN PENELITIAN.....	44
3.2. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN	44
3.3. POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN	44
3.4. PERKIRAAN BESAR SAMPEL	45
3.5. METODE PENGUMPULAN SAMPEL.....	46
3.6. SARANA PENELITIAN	46
3.7. DEFINISI OPERASIONAL DAN KRITERIA OBJEKTIF	46
3.8. ANALISA DATA	48
3.9. IZIN PENELITIAN DAN KELAYAKAN ETIK	49
3.10. PROSEDUR PENELITIAN	49
3.11. ALUR PENELITIAN.....	51
BAB IV	52
HASIL PENELITIAN	52
<i>Tabel 4.1. Karakteristik Pasien</i>	<i>52</i>
<i>Tabel 4.2. Distribusi Stadium Kanker pada Jenis Kelamin.....</i>	<i>53</i>
<i>Tabel 4.3. Distribusi Pengguna Obat.....</i>	<i>53</i>
<i>Tabel 4.4. Perbandingan Data Kategori antara Sebelum dan Setelah Kemoterapi.....</i>	<i>53</i>
<i>Tabel 4.5. Pengaruh jenis kelamin terhadap dry eye</i>	<i>54</i>
<i>Tabel 4.6. Pengaruh usia terhadap dry eye.....</i>	<i>55</i>
<i>Tabel 4.7. Pengaruh usia terhadap status katarak.....</i>	<i>55</i>
<i>Tabel 4.8. Uji Normalitas Data Numerik</i>	<i>56</i>
<i>Tabel 4.9. Perbandingan Data Numerik antara Sebelum dan Setelah Kemoterapi</i>	<i>56</i>
BAB V	57
PEMBAHASAN	57
5.1. KARAKTERISTIK PASIEN	57
5.2. EFEK OKULAR REGIMEN KEMOTERAPI	58
5.2.1. <i>Efek pada Visus dan Kelainan Refraksi.....</i>	<i>58</i>
5.2.2. <i>Pengaruh pada Tekanan Intraokular</i>	<i>59</i>
5.2.3. <i>Pengaruh pada Mata Kering</i>	<i>60</i>
5.2.4. <i>Pengaruh pada Segmen Anterior</i>	<i>61</i>
BAB VI	63
KESIMPULAN DAN SARAN	63
6.1. KESIMPULAN	63
6.2. SARAN.....	63
DAFTAR PUSTAKA	64



BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Kanker menjadi salah satu penyakit yang memiliki peningkatan insiden di Asia sebesar 48% dengan angka kematian mencapai 55%. (Stanslas, 2019) Di Indonesia, insiden pasien kanker meningkat dari tahun 2008-2012. (Gondhowiardjo et al, 2021) Penggunaan kemoterapi pun semakin meluas pada berbagai jenis kanker dan dapat meningkatkan ketahanan hidup pasien. Kemoterapi adalah metode terapi sistemik terhadap kanker (misal leukimia, mieloma, limfoma, tumor trofoblas getasional dan lain-lain) dan kanker dengan metastasis klinis ataupun subklinis. Pada kanker stadium lanjut lokal, kemoterapi sering menjadi satu-satunya pilihan metode terapi yang efektif. (Yudi MH, 2013)

Kemoterapi menghentikan perkembangan tumor dengan mematikan kemampuan tumor untuk membelah dan memaksakan mengalami apoptosis. Namun seringkali efek kemoterapi memiliki dampak langsung pada sel normal. (Zaigham A. and Sakina R., 2018) Kemoterapi tidak terlepas dari berbagai efek samping. Keluhan umum biasa didapatkan mual, muntah, efek gastrointestinal kolinergik akut dan rambut rontok atau *alopecia*. Keluhan pada mata merupakan salah satu efek samping yang sering ditemui pada pasien. Kemoterapi memiliki efek sitotoksik pada seluruh kompartemen mata termasuk adnexa, segmen anterior, segmen posterior dan neurooftalmik. Studi kohort menunjukkan pasien dengan pengobatan 5-fluorouracil mengalami blefaritis (3.8%), dermatitis pada kelopak mata (5.8%), ectropion (1.9%), epifora (26.9%) dan stenosis kanalikuli (5.8%). Efek samping lain pada segmen anterior seperti iritasi (5.8%), konjungtivitis (3.8%), keratitis (3.8%), dan gangguan penglihatan (11.5%). (Omoti dan Omoti, 2006)



Penelitian kohort terbaru dari India yang dilakukan oleh Vaishnavi dkk. melakukan evaluasi status okular pada pasien yang menjalani kemoterapi kombinasi dan didapatkan hasil efek samping pada mata selama 3 siklus kemoterapi yaitu hiperpigmentasi kelopak mata (63.5%), madarosis (63.5%), *dry eye* (50.8%), dan blefarokonjungtivitis (39.1%). (Vaishnavi et al., 2021) Penelitian mengenai efek samping okular di Indonesia sangat terbatas dan sepanjang penelusuran literatur belum didapatkan studi kohort seperti ini. Data di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar sendiri menunjukkan sebanyak 5.100 pasien rawat inap (rentang usia 0 hingga 80 tahun) dan 423 pasien (rentang usia 19 hingga 77 tahun) yang menjalani kemoterapi pada tahun 2022 namun belum ada pelaporan mengenai efek samping kemoterapi terhadap sistem okuler.

Berbagai efek samping tersebut dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien secara bermakna. Namun di Indonesia, penelitian ataupun publikasi data yang menganalisis efek samping kemoterapi terhadap kelainan mata masih sangat terbatas. Oleh karena itu, pemahaman tentang efek samping kemoterapi pada kelainan mata akan memberikan sudut pandang yang membantu penanganan pada pasien kanker lebih baik.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang penelitian yang telah diuraikan, rumusan masalah yang diangkat pada penelitian ini apakah terdapat efek samping obat kemoterapi awal terhadap kelainan mata.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui efek samping pemberian obat kemoterapi awal terhadap kelainan mata.



1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui perkiraan demografi dan profil klinis pasien yang menjalani kemoterapi.
2. Mengetahui efek samping kemoterapi terhadap *visual acuity*, kelainan refraksi, peningkatan tekanan intraokuler, kejadian *dry eye* dan keadaan segmen anterior bola mata.
3. Mengetahui efek samping kemoterapi terhadap saraf optalmik dan segmen posterior bola mata.

1.4. Hipotesis Penelitian

Adapun hipotesis dari penelitian ini bahwa terdapat efek samping kemoterapi terhadap kelainan mata.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1 Aspek Pengembangan Ilmu

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi ilmiah di bidang ilmu pengetahuan tentang efek samping obat kemoterapi terhadap kelainan mata.
2. Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai data dasar untuk penelitian selanjutnya yang berkaitan dengan penggunaan obat kemoterapi dengan kelainan mata.

1.5.2 Aspek Aplikasi Klinis

Penelitian ini dapat digunakan untuk mempermudah klinisi dalam mendeteksi dan mengantisipasi secara dini terjadinya kelainan mata pada pasien yang menjalani kemoterapi.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Prinsip Kemoterapi secara Umum

Tatalaksana kanker melibatkan satu atau lebih dari modalitas diantaranya operasi, radioterapi dan terapi sistemik. Pada penyakit tahap awal, pasien yang berisiko rendah sering kali dapat ditatalaksana dengan pembedahan saja, tetapi dalam banyak kasus lain, kombinasi tatalaksana diperlukan. Pada penyakit metastasis, terapi sistemik adalah modalitas terapi utama, karena distribusi obat melalui aliran darah memfasilitasi akses ke lokasi kanker yang menyebar. Terapi sistemik meliputi terapi hormonal, terapi target, terapi imun, dan kemoterapi (Caley dan Jones, 2012).

2.1.1 Kemoterapi Kombinasi

Kebanyakan rejimen kemoterapi dalam praktek klinis terdiri dari beberapa agen dari kelas yang berbeda dalam kombinasi. Ada sejumlah prinsip dalam menghasilkan rejimen kombinasi yang efektif (Mayer dan Janoff, 2007):

- Fase yang berbeda dari siklus sel ditargetkan untuk mencapai pembunuhan sel maksimal dan kemungkinan munculnya resistensi lebih kecil
- Obat-obatan yang digunakan dalam kombinasi harus memiliki aktivitas melawan tumor bila digunakan sendiri dan obat-obatan dengan efikasi maksimal lebih disukai.
- Mekanisme aksi mereka harus berbeda untuk memungkinkan efek aditif atau sinergis dan diberi dosis dan jadwal optimal.



- Toksisitas gabungan juga harus minimal, sehingga mengurangi risiko toksisitas yang mengancam jiwa pada sistem organ tunggal.

Obat-obatan kemoterapi diberikan secara berulang, dengan interval teratur yang dikenal sebagai siklus pengobatan. Penjadwalan siklus kemoterapi ditentukan oleh kemampuan jaringan normal untuk pulih dan harus dalam waktu sesingkat mungkin. Setiap siklus membunuh fraksi sel yang konstan, bukan jumlah yang konstan. Meskipun akan ada beberapa repopulasi di antara siklus, tumor memiliki kapasitas yang lebih kecil untuk diperbaiki daripada jaringan normal. Oleh karena itu, siklus kemoterapi yang berulang mengurangi populasi tumor seiring waktu, tetapi harus memungkinkan interval antara siklus memungkinkan sel-sel normal untuk terisi Kembali (Caley dan Jones, 2012).

Pada saat kanker terdeteksi, kanker mengandung sekitar 10^8 - 10^9 sel dan telah mengalami lebih dari 30 penggandaan untuk mencapai stadium tersebut. Jadi masih ada beban kanker yang signifikan setelah menjadi tidak terdeteksi dan inilah mengapa banyak pasien yang memiliki respons radiologis lengkap yang jelas dapat kambuh setelah interval pendek (Dickens dan Ahmed, 2018).

2.1.2 Penggunaan Klinis Kemoterapi



Optimized using
trial version
www.balesio.com

Sejak diperkenalkan pada tahun 1940-an, sekarang ada lebih dari 50 obat digunakan untuk pengelolaan penyakit ganas. Penggunaan klinis kemoterapi ditentukan oleh karakteristik pasien dan tumor. Secara umum, penyembuhan hanya mungkin bila kemoterapi digunakan dalam kombinasi dengan pembedahan, baik dalam pengaturan adjuvant atau neoadjuvant. Pengobatan penyakit

metastasis sebagian besar dengan tujuan paliatif, meskipun ada beberapa pengecualian seperti tumor sel germinal (Dickens dan Ahmed, 2018).

Terdapat spektrum sensitivitas yang luas terhadap kemoterapi di antara berbagai jenis tumor. Sebagai aturan umum, kanker yang membelah dengan cepat lebih kemosensitif. Meskipun lokasi tumor tertentu, seperti testis, umumnya dianggap sangat kemosensitif, menjadi semakin jelas bahwa tumor dengan tipe histologis yang sama juga dapat menampilkan pola kemosensitivitas dan perilaku yang berbeda. Jadi diagnosis kanker berkembang dari penekanan pada organ dan morfologi, untuk memasukkan fitur biologis berdasarkan ekspresi diferensial protein dalam atau pada sel kanker. Hal ini sangat relevan dengan terapi bertarget yang baru. Misalnya, pada kanker payudara, pasien sekarang secara rutin diuji keberadaan reseptor estrogen dan ekspresi HER2 (*human epidermal growth factor*), yang akan memprediksi respons mereka terhadap terapi hormonal dan antibodi monoklonal yang diarahkan oleh HER2, tetapi juga memberikan informasi prognostik. Pada kanker kolorektal, tidak adanya mutasi K-Ras dapat memprediksi respons terhadap cetuximab, antibodi yang menargetkan reseptor EGF (*Epidermal growth factor receptor*) (Goldstein dan Kastan, 2015).

2.1.3 Penyakit Metastasis



Optimized using
trial version
www.balesio.com

Selain tumor sel germinal dan limfoma, sebagian besar pasien dengan tumor padat yang didiagnosis dengan penyakit metastasis tidak lagi dapat disembuhkan dan pengobatannya bertujuan paliatif. Dalam kasus tumor sel germinal dan sejumlah keganasan hematologis, mempertahankan intensitas dosis selama pengobatan adalah yang terpenting, dan dalam kasus di mana

kemoterapi dosis konvensional gagal, kemoterapi dosis tinggi sering digunakan untuk mencoba dan meningkatkan kemungkinan penyembuhan (Rajpert-De Meyts et al., 2016) (Glimelius & Diepstra, 2017). Untuk semua jenis tumor lainnya, penyembuhan tidak mungkin dilakukan dengan kemoterapi saja. Namun, dalam keadaan tertentu, seperti pasien yang memiliki oligo-metastasis (yaitu jumlah metastasis yang terbatas), penanganan kanker kadang-kadang dapat dicapai jika terdapat respons yang baik terhadap kemoterapi dan reseksi bedah yang berhasil (Dorff dan Sweeney, 2017). Contoh yang baik dari hal ini adalah pengobatan metastasis hati yang berpotensi dapat direseksi pada kanker kolorektal. Untuk kasus penyakit metastasis lainnya, tujuan pengobatan adalah untuk memperpanjang kelangsungan hidup, menunda waktu untuk perkembangan penyakit dan untuk meningkatkan kualitas hidup. Contoh rejimen kemoterapi paliatif ditemukan pada payudara, kolorektal, paru-paru, ovarium, prostat, kandung kemih dan kanker kepala dan leher. Tingkat respons untuk terapi agen tunggal biasanya sekitar 15-20% dan meskipun terdapat beberapa pasien yang memiliki respons substansial dengan peningkatan yang signifikan dalam gejala dan kelangsungan hidup, terdapat juga yang tidak mendapatkan manfaat dari pengobatan dan menderita efek sampingnya. Pengobatan hanya dilanjutkan jika pasien benar-benar diuntungkan dan toksisitasnya dapat diterima (Dear et al., 2013). Kemoterapi kombinasi memang meningkatkan tingkat respons dengan peningkatan toksisitas dan harus diberikan secara individual. Jika pasien menjadi cepat bergejala karena penyakit, mencapai respon maksimal jelas diinginkan. Namun, dengan adanya gejala minimal dalam pengaturan paliatif, mungkin lebih baik menggunakan pengobatan agen tunggal secara berurutan (Mayer dan Janoff, 2007).



Dampak yang berkembang dari memasukkan obat baru ke dalam rejimen kemoterapi untuk meningkatkan kelangsungan hidup ditunjukkan dengan baik pada sebuah tinjauan tentang kanker kolorektal. Sebelum pengenalan kemoterapi apa pun, pasien yang didiagnosis dengan kanker kolorektal dapat berharap untuk bertahan hidup selama 6 bulan dengan perawatan suportif terbaik. Dengan diperkenalkannya 5-Fluorouracil (5-FU), kelangsungan hidup rata-rata adalah sekitar 1 tahun bila digunakan sendiri pada 1990-an, meningkat menjadi 18 bulan bila dikombinasikan dengan kemoterapi irinotecan atau oxaliplatin (McQuade et al., 2017). Pada tahun 2004, kelangsungan hidup rata-rata 20,3 bulan telah dilaporkan dengan oxaliplatin, 5-FU dan bevacizumab. Baru-baru ini pada tahun 2014, 25,6 bulan telah dilaporkan dengan irinotecan, 5-FU dan bevacizumab dan 33,1 bulan dengan irinotecan, 5-FU dan cetuximab (Heinemann et al., 2014). Jumlah rejimen kemoterapi yang efektif tergantung pada jenis tumor. Misalnya, seorang pasien dengan kanker payudara metastatik mungkin menerima enam atau tujuh rejimen yang berbeda selama penyakit mereka, tetapi pada kanker kolorektal hanya ada dua atau tiga. Durasi kemoterapi paliatif untuk pasien belum didefinisikan dengan jelas dan seringkali tergantung pada keadaan individu dan toksisitas kumulatif dari pengobatan. Khususnya untuk kanker kolorektal, beberapa penelitian acak telah membandingkan kemoterapi kontinu versus kemoterapi intermiten. Meskipun beberapa di antaranya menunjukkan mungkin terdapat manfaat untuk pengobatan berkelanjutan, meta-analisis menyimpulkan tidak ada manfaat kelangsungan hidup yang jelas untuk pendekatan itu (Berry et al., 2013). Keputusan harus bersifat individual untuk setiap pasien, dengan mempertimbangkan kualitas hidup baik dari gejala tumor atau toksisitas perlakuan. Bagian penting dari keberhasilan kemoterapi adalah usia biologis pasien dan penyakit penyerta.



2.1.4 Kemoterapi Ajuvan

Kemoterapi adjuvant digunakan setelah pasien menjalani pengobatan definitif untuk memberantas penyakit primer dan loco-regional. Alasan untuk pengobatan adjuvant didasarkan pada hipotesis bahwa kekambuhan terjadi karena penyakit mikro-metastatik yang tersembunyi. Terapi kombinasi memberikan peluang penyembuhan terbesar dan terdapat penekanan yang lebih besar pada pemeliharaan intensitas dosis. Uji klinis terapi ajuvan harus besar untuk menghasilkan kekuatan yang cukup untuk mendeteksi perbedaan kecil dalam kelangsungan hidup, yang biasanya sekitar 5%-10% (Morrow dan Khan, 2020).

Ketika mengevaluasi pasien yang cocok untuk terapi adjuvant, beberapa karakteristik pasien dan tumor dinilai. Histologi tumor, lokasi, ukuran, stadium dan fitur biologis penting, serta keinginan pasien, usia, komorbiditas, dan status kinerjanya. Pada kanker payudara, sebuah alat telah dikembangkan untuk membantu proses pengambilan keputusan. PREDICT adalah perangkat lunak online, yang memberikan perkiraan kelangsungan hidup untuk kemoterapi pada 5 tahun dan 10 tahun, menggunakan informasi yang dikumpulkan dari database populasi besar. Namun, karena keuntungan kelangsungan hidup 5% sama dengan satu pasien yang disembuhkan per 20 orang yang menerima kemoterapi, jelas terdapat kebutuhan untuk mendefinisikan pasien yang akan mendapat manfaat dari pengobatan dengan lebih baik (Candido dos Reis et al., 2017). Tes gen seperti Oncotype Dx juga telah dikembangkan untuk memberikan perkiraan risiko dengan menganalisis ekspresi urutan gen dalam tumor. Oncotype Dx adalah tes genomik yang menganalisis aktivitas 21 gen yang dapat memengaruhi seberapa besar kemungkinan kanker tumbuh dan merespons pengobatan. Tes ini adalah tes prediktif dan prognostik



yang digunakan pada pasien kanker payudara awal yang ER positif dan HER2 negatif. Contoh jenis kanker di mana kemoterapi adjuvan sudah banyak digunakan termasuk kanker payudara, kolorektal, ovarium, dan paru-paru (McVeigh dan Kerin, 2017).

2.1.5 Kemoterapi Neoajuvan

Terdapat keuntungan potensial untuk memberikan terapi adjuvant sedini mungkin. Ketika diberikan sebelum operasi, hal ini disebut 'neoadjuvant'. Tatalaksana dini membuat tumor dan potensi mikro-metastasis terpapar terapi lebih dini, sehingga menghindari penundaan yang disebabkan oleh pembedahan dan pemulihan. Sensitivitas tumor primer mudah dinilai, dan pengurangan massa tumor memungkinkan untuk operasi yang lebih konservatif. Misalnya, dalam pengobatan kanker rektum, kemoradioterapi praoperasi meningkatkan tingkat operasi hemat sphincter. Tumor stadium lanjut lokal yang awalnya tidak dapat direseksi dapat menjadi dapat direseksi, meningkatkan kemungkinan penyembuhan dan mengurangi risiko kekambuhan lokal (Papaccio et al., 2020). Contoh di mana kemoterapi neoadjuvant biasanya digunakan termasuk kanker payudara, kolon, kandung kemih, dan tulang yang berisiko tinggi.

2.2 Mekanisme Kemoterapi *Induced* Toksisitas Okuler



2.2.1 Adnexa Mata

Struktur kulit termasuk wajah, kelopak mata dan alis dapat dipengaruhi oleh efek samping kemoterapi antineoplastik. Di antara efek samping pada kulit antara lain hiperpigmentasi dan eritema. Studi in vitro menunjukkan bahwa obat seperti imatinib dapat

menurunkan pigmentasi kulit dengan menghambat aktivitas tirosinase, kemungkinan melalui blokade jalur c-KIT (*Receptor tyrosine kinase*) dan penghambatan PDGF (*platelet-derived growth factor*). Demikian pula, *dermatologic pigmentation adverse event* (dpAE) yang terkait dengan inhibitor multikinase (MKI) kemungkinan besar disebabkan oleh penghambatan c-KIT. c-KIT diekspresikan dalam melanosit dan memainkan peran penting dalam pengembangan, diferensiasi, dan pemeliharaan melanosit. (Dai et al, 2017).

Terapi biologis dan terapi endokrin dikaitkan dengan gangguan permukaan bola mata. Perubahan konjungtiva tarsal dengan adanya infiltrat limfositik subepitel di sekitar makrofag positif CD68 yang sarat lipid dan akumulasi lipid berlebihan mendasari disfungsi kelenjar meibom parah terkait terapi antikanker. (Barcsay-Veres et al, 2022) Selain kelenjar meibom, mukosa mata yang terkena paparan kemoterapi pun mengalami proses perubahan yang terbagi dalam beberapa fase: (Basile et al, 2019)

1. Inisiasi: Fase ini dipicu oleh paparan prosedur anti-kanker, yang menginduksi kerusakan langsung pada DNA, stres oksidatif dan, akibatnya, menghasilkan *Reactive oxygen species* (ROS). Cedera pada sel epitel, submukosa dan endotel memprovokasi pelepasan molekul pola terkait kerusakan endogen (CRAMPs).

2. Upregulasi/aktivasi: ROS, respon imun bawaan dan pengikatan CRAMPs ke reseptor menyebabkan lebih lanjut kerusakan membran sel dan mengaktifkan beberapa jalur transkripsi; di antaranya, salah satu yang paling dikenal adalah jalur faktor NF- κ B. Setelah diaktifkan, menginduksi peningkatan produksi sitokin proinflamasi, seperti *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), *interleukin* (IL) -6,



penanggap stres seperti *siklooksigenase-2* (COX-2), dan modulator sitokin oleh fibroblas dan sel endotel, yang pada gilirannya dapat menyebabkan apoptosis sel. Pada fase ini juga terjadi peningkatan ekspresi gen yang berhubungan dengan molekul adhesi dan angiogenesis.

3. Amplifikasi: Respon primer yang dimulai selama dua fase pertama memicu ekspresi beberapa molekul yang, pada gilirannya, memengaruhi respons lokal. NF- κ B dapat diatur ke atas oleh TNF α , yang dapat memulai pensinyalan protein kinase teraktivasi-mitogen/ *Mitogen-activated protein kinase* (MAPK), yang mengarah ke aktivasi pensinyalan kinase terminal-Jun N. Jalur apoptosis diaktifkan pada sel epitel submukosa dan basal yang menyebabkan ulserasi mukosa dan transformasi atrofi. *Metalloproteinases* (MMPs) juga dapat disregulasi yang menyebabkan efek patogen penting.

4. Ulserasi: Pada fase ini, ulserasi dalam yang bergejala secara klinis muncul. Pada OM, sekunder akibat CT yang diberikan dengan jadwal bolus, selang waktu antara cedera awal dan kerusakan klinis adalah sekitar 4 hari; tak lama kemudian, kolonisasi bakteri dari bakteri gram negatif dan gram positif terjadi; pada saat yang sama, leukopenia yang diinduksi CT mendukung perkembangan infeksi. Berbeda, GIM menjadi bukti klinis lebih cepat, dalam 1-2 hari setelah pemberian CT.

5. Penyembuhan: Pada tahap terakhir, ada penyembuhan spontan dari ulkus, tetapi peningkatan risiko kekambuhan karena proses angiogenesis dapat bertahan. Tahap akhir ini ditandai dengan proliferasi, migrasi, dan diferensiasi epitel yang dirangsang oleh matriks ekstraseluler, dan pemulihan flora mikroba lokal secara simultan.



2.2.2 Segmen Anterior

Selaput lendir dapat pada mata berubah akibat beberapa mekanisme termasuk sitotoksitas langsung, infeksi dan penurunan jumlah polimorfonuklear atau trombosit. Megadosis kemoterapi sistemik seperti pada golongan carmustine dan mitomycin dapat menyebabkan perubahan kualitatif dan kuantitatif pada film air mata yang menyebabkan kerusakan pada kornea dan konjungtiva. (Omoti dan Omoti, 2006) Perubahan subepitel kornea yang ditemukan pada pasien yang menggunakan penghambat reseptor faktor pertumbuhan Epidermal adalah keratopati vortex. Pasien dengan inhibitor reseptor faktor pertumbuhan Fibroblast menunjukkan lesi yang menyerupai gambaran klinis dismaturasi kornea. (Shin et al, 2018)

2.2.3 Segmen Posterior

Lesi segmen posterior penting karena hilangnya penglihatan yang dapat terjadi. Kehilangan penglihatan sekunder akibat retinopati terjadi dengan penggunaan cisplatin. Kehilangan penglihatan mungkin bilateral dan ireversibel dan lapang pandang menunjukkan skotoma sentral bilateral. (Omoti dan Omoti, 2006) Pada tingkat sel, sitotoksitas cisplatin dikonfirmasi dalam sel jaringan okular dari spesies yang berbeda. Pada retina tikus, pemberian cisplatin meningkatkan kadar malondialdehyde (MDA), serta menurunkan kadar glutathione tereduksi (GSH). Tes imunohistokimia mengungkapkan peningkatan pelabelan untuk 8-hidroksi-2p-deoksiganosin (penanda kerusakan DNA) dalam sel horizontal dan untuk sintase nitrat oksida endotel (eNO) dalam sel pembuluh darah retina. (de Araujo et al, 2022)



Optimized using
trial version
www.balesio.com

Penghambat reseptor faktor pertumbuhan fibroblast/
fibroblast growth factor receptors (FGFR) adalah agen kemoterapi

yang digunakan untuk mengobati kolangiokarsinoma dan karsinoma urothelial. Saat ini, obat yang disetujui FDA termasuk erdafitinib, pemigatinib, dan infigratinib. Inhibitor FGFR tampaknya menyebabkan ablasi retina serosa, serupa dengan retinopati MEK.

2.2.4 Neurooftalmik

Kemoterapi antineoplastik dapat menyebabkan kerusakan saraf optik dan saraf motorik okular terutama carmustine, vinblastine dan vincristine. (Omoti dan Omoti, 2006) Patomekanisme dimana kemoterapi merusak struktur sistem saraf dan menyebabkan CIPN adalah multifaktorial dan melibatkan gangguan mikrotubulus, stres oksidatif dan kerusakan mitokondria, perubahan aktivitas saluran ion, kerusakan selubung mielin, kerusakan DNA, proses imunologi dan peradangan saraf. (Zajęczkowska et al, 2019)

Mekanisme antineoplastik dari tindakan kemoterapi berbasis platinum (oxaliplatin, cisplatin and carboplatin) sebagai berikut : (Zajęczkowska et al, 2019)

- Pengikatan DNA inti (asam deoksiribonukleat) oleh sel kanker dan pembentukan adisi DNA-platinum, menghasilkan penghambatan replikasi DNA dan transkripsi RNA (asam ribonukleat), diikuti oleh penghentian pembelahan sel kanker, dengan adisi DNA aktif. jalur apoptosis yang menginduksi kematian sel dan degradasi tumor;
- Perubahan fungsi mitokondria yang diikuti dengan terganggunya fungsi rantai pernapasan dan peningkatan produksi spesies oksigen reaktif (ROS);



- Penghambatan replikasi dan transkripsi DNA mitokondria, yang menyebabkan perubahan fungsi mitokondria dan aktivasi apoptosis;
- Aktivasi sistem imun (makrofag, sel-T dan monosit) diikuti dengan pelepasan sitokin pro-inflamasi dan aktivasi apoptosis;
- Pengaruh pada jalur pensinyalan kalsium dan fungsi keluarga protein kinase (MAPK, protein kinase teraktivasi mitogen; JNK, c-Jun N-terminal kinase; PKC, protein kinase C; AKT, serine-threonine kinases), yang mengarah ke apoptosis sel tumor .

2.2.5. Risiko Metastase Tumor ke Orbita

Banyak agen yang digunakan dalam kemoterapi kanker dikenal sebagai karsinogen. Namun, beberapa keganasan sekunder pada mata akibat proses metastase teridentifikasi seperti pada agen alkilasi dan leukemia juga siklofosfamid dan kanker kandung kemih. (Omoti dan Omoti, 2006) Penyakit metastatik dapat muncul di bagian mana pun dari mata namun tractus uveal adalah struktur yang paling banyak terlibat. Penyakit metastatik pada mata bersifat hematogen, sehingga lokasi yang paling sering terkena adalah koroid perimakular karena peningkatan suplai vaskular di area ini. Metastasis iris dan corpus silier didapatkan pada 10% kasus. (Cohen, 2013)

2.3. Efek Samping Kemoterapi pada Mata



Optimized using
trial version
www.balesio.com

Efek samping kemoterapi bisa sangat besar, dan penting untuk mengedukasi dan memantau pasien dengan hati-hati selama pengobatan. Toksisitas bervariasi sesuai dengan agen spesifik, dosis, rute dan jadwal pemberian dan faktor predisposisi pasien, yang mungkin diketahui atau tidak diketahui. Selain mual dan muntah dan efek gastrointestinal kolinergik

akut, toksisitas yang paling umum terjadi karena efek sitotoksik pada sel yang membelah normal. Hal ini termasuk myelosupresi dengan leukopenia, trombositopenia, anemia, mucositis dan alopecia. Toksisitas lain kurang umum dan spesifik untuk masing-masing obat atau kelas obat, misalnya ifosfamid dapat menyebabkan sistitis hemoragik dan toksisitas SSP. Toksisitas yang dapat diprediksi dapat dicegah dengan profilaksis yang tepat, misalnya kombinasi antiemetik ditentukan sesuai dengan potensi emetogenik yang diharapkan dari suatu rejimen. GCSF primer (*granulocyte colony stimulating factor*) digunakan jika jadwal kemoterapi memiliki risiko >20% menyebabkan neutropenia demam (Laviano dan Rossi Fanelli, 2012). Namun, jika toksisitas tidak dapat dikendalikan dengan manajemen medis maka diperlukan pengurangan dosis kemoterapi. Hal ini sangat relevan dalam kemoterapi paliatif di mana kontrol gejala dan kualitas hidup sangat penting.

Efek samping kemoterapi yang terlambat dapat diminimalkan dengan membatasi dosis yang ambang batasnya diketahui. Namun, dalam banyak kasus, mereka tidak dapat dengan mudah diprediksi dan pengobatan terutama bersifat simptomatik. Contoh toksisitas akhir termasuk kardiomiopati terlihat dengan dosis kumulatif tinggi antrasiklin, fibrosis paru dengan bleomisin, neurotoksisitas dengan platinum, alkaloid vinca dan taxanes, dan sitopenia persisten dengan agen alkilasi. Terdapat sedikit tetapi peningkatan risiko keganasan kedua pada penderita jangka panjang. Limfoma non-Hodgkin dan leukemia myeloid akut misalnya telah dilaporkan sebagai komplikasi lanjut pada pasien yang dirawat karena penyakit Hodgkins dengan kemoterapi dan radioterapi. Gejala sisa toksik akhir lainnya termasuk risiko menopause dini pada wanita dan risiko kegagalan dan disfungsi gonad (Nurgali et al., 2018).



Beberapa jenis obat kemoterapi ditemukan memiliki efek samping terhadap mata, diantaranya adalah :

- Pemberian obat vinkristin yang dilakukan oleh Totadri dan Trehan mendapatkan kelainan lagophthalmos, kelumpuhan otot ekstraokular, oftalmoplegia internal dan hipoestesia kornea dengan waktu timbul efek samping okular antara 2-44 minggu (Totadri dan Trehan, 2016).
- Pemberian obat siklofosfamid didapatkan kelainan metastase koroid atau iris, keratokonjungtivitis sicca, blepharoconjunctivitis dan pupil *pinpoint*. (Kalra et al., 2018). Penelitian Karamitsos et al. melaporkan dengan pemberian kombinasi siklofosfamid selama 2,5 tahun didapatkan kasus stenosis ductus lakrimal dan epifora reversible (Karamitsos et al., 2013).
- Pemberian obat busulfan yang dilaporkan oleh Kunkler et al. didapatkan kelainan katarak dan keratokonjungtivitis sicca dengan durasi terapi rata-rata 113,5 bulan (Kunkler et al., 2019).
- Pemberian obat sitosin arabinosa dosis tinggi selama 5 hari dilaporkan oleh Krema et al. didapatkan kasus keratitis dan membaik setelah 4 minggu dengan penghentian obat (Krema et al., 2013). Kasus neuropati optik dilaporkan oleh Guthoff et al. akibat pemberian dosis tinggi sitosin arabinosa (Guthoff et al., 2010).
- Pemberian obat fludarabine menurut Lee et al. didapatkan kasus diplopia, fotofobia, neuritis optik dan kebutaan kortikal selama 21-60 hari setelah pengobatan terakhir (Lee et al., 2010).
- Pemberian doxorubicin telah dilaporkan kejadian hiperlakrimasi, konjungtivitis, katarak dan makulopati pada 25% pasien (Matthew et al., 2017).
- Pemberian metotreksat dilaporkan kejadian fotofobia, konjungtivitis, blefaritis dan edema macula (Sajith et al., Simonett et al., 2020).
- Pemberian deoxycoformycin menginduksi kejadian keratokonjungtivitis namun jarang terjadi (Dearden et al., 2011).



- Pemberian rituximab didapatkan kejadian konjungtivitis, gangguan visus dan edema macula (Parul dan Abishek, 2012).
- Pemberian alemtuzumab didapatkan neuropati optik dan endoftalmitis (Parul dan Abishek, 2012).
- Pemberian imatinib dilaporkan mata kering dan penurunan visus sekitar 1% sampai kurang dari 10% (Parul dan Abishek, 2012).
- Pemberian nilotinib dilaporkan adanya penurunan visus meskipun jarang terjadi (kurang dari 1%) (Parul dan Abishek, 2012).
- Pemberian klorambusil didapatkan kasus diplopia, keratitis dan edema papil (Omoti dan Omoti, 2006).
- Pemberian ibrunitib dilaporkan kejadian katarak dan perdarahan konjungtiva (Saenz de Viteri dan Cudrnak, 2018).

2.3.1 Vinkristin

Vincristine, vinblastine, vindesine, dan vinorelbine bergantung pada siklus sel, karena mereka mengacaukan mikrotubulus dengan menghambat polimerisasi tubulin. Antimetabolit ini dapat diberikan sebagai agen tunggal, atau dalam rejimen kombinasi. Mereka digunakan untuk leukemia limfositik akut, sarkoma Ewing, penyakit Hodgkin, limfoma non-Hodgkin, kanker paru-paru, kanker payudara, dan sarkoma jaringan lunak. Toksisitas sistemik yang dapat muncul diantaranya adalah alopecia, myelosupresi, dan neuropati perifer (Kunkler et al., 2019). Kelumpuhan saraf kranial, neuropati optik, dan atrofi, kebutaan kortikal, dan rabun senja adalah efek samping okular dari produk alkaloid tanaman ini. Kelumpuhan saraf kranial termasuk ptosis, yang paling umum, lagophthalmos kelumpuhan otot ekstraokular, oftalmoplegia internal, hipestesia kornea, dan (Kunkler et al., 2019).



Seorang peneliti menganalisis dengan cermat kasus pasien yang mengalami rabun senja setelah kemoterapi vincristine. Mereka

melakukan banyak prosedur tes non-invasif, dan menemukan beberapa kesamaan antara kasus yang dilaporkan dan kebutaan malam stasioner yang diturunkan secara resesif. Mereka menyimpulkan bahwa toksisitas yang disebabkan oleh vincristine mengganggu proses transmisi sinaptik antara fotoreseptor dan neuron orde kedua mereka (Adhikari et al., 2014).

Peneliti lainnya menyarankan efek samping terkait dosis, dengan dosis kumulatif rata-rata 17,7 mg vincristine. Pasien mereka diobati dengan vincristine dan vinblastine. Lima puluh persen dari mereka mengembangkan ptosis, dan 45% memiliki kelumpuhan saraf kranial lainnya seperti lagophthalmos (15%) yang terkait dengan kelumpuhan saraf kranial ketujuh, dan hipoestesia kornea (10%). Waktu timbulnya toksisitas okular ini setelah memulai terapi vincristine berkisar antara 2 hingga 44 minggu, dengan waktu rata-rata 10 minggu. Butuh 2 sampai 24 minggu untuk gejala ini untuk menyelesaikan pada 75% pasien mereka, setelah vincristine diturunkan atau dihentikan. Kelumpuhan saraf kranial bahkan sembuh pada sekitar 90%. Selanjutnya, mereka mengamati bahwa pasien dengan disfungsi hati memiliki insiden yang lebih tinggi dari kelumpuhan saraf kranial, karena gangguan inaktivasi vincristine (Totadri dan Trehan, 2016).

Esotropia dengan penurunan abduksi yang nyata dilaporkan pada pasien yang diobati dengan rejimen kombinasi dengan vincristine. Onset akut diplopia terjadi 3 minggu setelah akhir terapi. Pemindaian resonansi magnetik otak menunjukkan peningkatan dan penebalan saraf abducens. Diplopia bertahan hanya selama 1 minggu dan kemudian teratasi sepenuhnya (Esmer et al., 2013).

Sebuah kasus neuropati optik dengan ketajaman visual yang buruk, penurunan respon pupil terhadap cahaya, dan diskriminasi



warna yang buruk dengan *optic disc* yang pucat dilaporkan dari vincristine setelah dosis total kumulatif 48 mg selama 14 bulan. Hilangnya sel ganglion retina secara bilateral, hilangnya serat saraf dan demielinasi luas di posterior lamina cribrosa, dan penipisan lapisan serat saraf retina ditemukan dalam otopsi. Satu pasien bahkan mengalami atrofi optik bilateral yang mengakibatkan kebutaan, dan kebutaan kortikal sementara dilaporkan setelah pengobatan vincristine intravena pada 3 anak dengan leukemia. Satu anak, yang dicoba terapi ulang dengan vincristine, mengalami kebutaan berulang, meningkatkan neurotoksisitas, dan henti jantung. Komplikasi ini, meskipun lebih jarang daripada kelumpuhan saraf kranial, jauh lebih serius, dan harus diperhitungkan (Lee et al., 2021).

2.3.2 Siklofosfamid

Siklofosfamid adalah ester fosfamid siklik dari mechlorethamine. Zat ini diaktifkan di hati dan memiliki sifat immunosupresif yang kuat. Siklofosfamid dapat diberikan secara oral dan intravena sebagai agen tunggal pada pasien dengan kanker ovarium, limfoma Burkitt, dan mieloma multipel, tetapi paling sering digunakan dalam rejimen kombinasi untuk pengobatan kanker payudara dan keganasan limfoid dan myeloid. Toksisitas sistemik termasuk mual dan muntah akut, sistitis hemoragik, retensi cairan, alopecia, dan supresi sumsum tulang (Kunkler et al., 2019).

Penglihatan kabur, keratokonjungtivitis sicca, blepharoconjunctivitis, dan pupil *pinpoint* telah dilaporkan setelah pengobatan dengan siklofosfamid. Penglihatan kabur yang reversibel selama 60 menit hingga 2 minggu telah ditemukan pada 5 dari 29 pasien yang menerima dosis puncak. Keratoconjunctivitis



sicca terjadi pada 50% pasien, apakah siklofosfamid digunakan secara agen tunggal atau dalam rejimen kombinasi. Sindrom Stevens-Johnson dan pembentukan katarak telah dilaporkan ketika siklofosfamid digunakan bersama dengan steroid (Kalra et al., 2018).

Sebuah kasus stenosis duktus lakrimalis ireversibel pada seorang wanita yang menerima kemoterapi ajuvan untuk kanker payudara stadium awal juga dilaporkan. Wanita itu adalah satu dari 128 pasien, yang menerima terapi kombinasi siklofosfamid, metotreksat, dan 5-fluorourasil selama 2,5 tahun. Empat kasus lain berkembang menjadi epifora reversible (Karamitsos et al., 2013). Lee et al melaporkan tiga kasus bilateral, epifora berat setelah rejimen antineoplastik yang sama. Pemeriksaan histopatologi dari salah satu kasus ini menunjukkan fibrosis intraluminal dan perikanalicular dengan infiltrat inflamasi kronis dan beberapa infiltrat besi intra-epitel di kantung lakrimal (Lee et al., 1998).

2.3.3 Busulfan

Busulfan digunakan secara oral dan intravena dalam beberapa protokol kemoterapi dosis tinggi. Penggunaannya sebagai agen oral dalam dosis rendah hampir berkurang. Rejimen ini terutama digunakan dalam pengobatan leukemia myelogenous kronis. Efek samping sistemik adalah malaise, diare, penurunan berat badan, amenore, myelosupresi, atrofi testis, fibrosis paru, fibrosis endokardium, miastenia gravis, sindrom mirip Addison, dan akumulasi sel epitel atipikal (Kunkler et al., 2019).



Optimized using
trial version
www.balesio.com

Penglihatan kabur nonspesifik dan keratokonjungtivitis sicca dapat terjadi setelah infus busulfan. Dalam satu kasus, sindrom sicca menyebabkan kebutaan. Efek samping yang paling umum adalah

katarak subkapsular posterior. Insiden dan keparahan pembentukan katarak meningkat dengan durasi dan dosis total terapi. Pasien yang mengalami katarak subkapsular posterior memiliki durasi terapi busulfan rata-rata 113,5 bulan (Kunkler et al., 2019). Namun, Kaida et al melaporkan satu kasus seorang wanita berusia 42 tahun yang diobati dengan busulfan 212 mg/hari hanya selama 4 hari dan mengembangkan opasitas subkapsular polar posterior lensa di kedua mata (Kaida et al., 1999).

Telah dikemukakan bahwa mekanisme katarak yang diinduksi busulfan berhubungan dengan penurunan sintesis DNA pada epitel lensa. Katarak yang diinduksi busulfan mirip dengan katarak yang diinduksi steroid dan katarak terkait usia (Koç et al., 2022).

2.3.4 Sitosin Arabinosida

Sitosin arabinosida mengganggu sintesis DNA dengan menghambat DNA polimerase. Obat ini digunakan untuk pengobatan leukemia myeloid akut, dan selama krisis blastik leukemia myeloid kronis dan leukemia limfosit akut. Pada model hewan telah terbukti menyebabkan displasia retina.^{5,80} Efek samping sistemik adalah penekanan sumsum tulang, mual dan muntah akut, alopecia, neuropati, disfungsi serebral dan serebelum, anafilaksis, hepatotoksisitas, stomatitis, dan dermopati (Kunkler et al., 2019).

Dosis rendah sitosin arabinosida, pada manusia, tidak dilaporkan memiliki efek samping okular, sedangkan kejadian keratitis berkisar antara 40% hingga 100% dengan paparan dosis tinggi dan pengobatan jangka panjang. Beberapa efek samping okular, seperti nyeri okular, sensasi benda asing, fotofobia,



penglihatan kabur dengan bukti hiperemia konjungtiva bilateral, dan opasitas pungkata halus sentral kornea telah dilaporkan pada dosis 3 mg/m²/q selama 12 jam selama 5 hari. Gejala-gejala ini dapat berlangsung selama sehari-hari, sementara ketajaman visual membaik dalam 2 minggu dan opasitas kornea sembuh dalam 4 minggu setelah penghentian terapi. Kehilangan penglihatan yang parah setelah neuropati optik setelah pemberian intratekal selama terapi leukemia telah dilaporkan lebih jarang (Krema et al., 2013).

Guthoff et al melaporkan perubahan mikrovaskuler simptomatik (CWS, nonperfusi kapiler, edema makula dan neovaskularisasi) pada fundus 7 pasien, semuanya menerima sitosin arabinosida dosis tinggi dan sebagian besar menerima iradiasi seluruh otak profilaksis, serta metotreksat intratekal. Setelah injeksi intratekal sitosin arabinosida, kehilangan penglihatan yang parah karena neuropati optik telah dilaporkan (Guthoff et al., 2010).

Tetes mata glukokortikoid atau tetes mata 2-deoxycytidine, diaplikasikan sebelum memulai pengobatan dengan sitosin arabinosida, telah terbukti memperbaiki situasi atau bahkan mencegah perkembangan konjungtivitis dan fotofobia yang diinduksi obat. Juga, penggunaan kombinasi cuci mata oleh fisiologis saline dan pemberian tetes mata natrium bethamethazone fosfat 0,1% efektif untuk menurunkan risiko toksisitas okular, karena tidak ada toksisitas okular yang diamati pada terapi sitosin arabinosida dosis tinggi (Grewal et al., 2014).



2.3.5 Fludarabine

Fludarabine adalah analog adenosin yang digabungkan ke dalam RNA dan DNA tetapi tahan terhadap deaminasi oleh adenosin deaminase, sehingga menghambat sintesis DNA. Digunakan sebagai

pengobatan untuk leukemia limfatik kronis, dan efek samping sistemiknya termasuk supresi sumsum tulang, ensefalopati, gangguan gastrointestinal, toksisitas hati, dan demam (Kunkler et al., 2019).

Salah satu efek samping yang dilaporkan oleh Lee et al, dan termasuk diplopia, fotofobia, dan penurunan ketajaman visual, yang mungkin sekunder untuk neuritis optik dengan atau tanpa edema diskus, dan/atau kebutaan kortikal. Demielinasi progresif tampaknya menjadi penyebabnya. Secara keseluruhan, 31% pasien yang diobati dengan dosis harian $\geq 96\text{mg/m}^2$ selama 5-7 hari mengalami kehilangan penglihatan dalam 21-60 hari setelah menerima pengobatan terakhir (Lee et al., 2010).

Toksisitas pada mata yang disebabkan oleh fludarabine telah didokumentasikan meskipun jarang terjadi. Infeksi oportunistik pada mata telah dilaporkan. Reaktivasi virus varicella zoster pada mata di segmen anterior (kornea dan konjungtiva) dan segmen posterior (sindrom nekrosis retina akut/ *acute retinal necrosis syndrome*[ARNS]) juga telah dilaporkan. Toksisitas mata yang disebabkan termasuk diplopia, fotofobia, dan penurunan ketajaman penglihatan akibat neuritis optik dengan atau tanpa edema diskus atau kebutaan kortikal (Parul dan Abhishek, 2012).

2.3.6 Doxorubicin (Daunorubicin, Daunomycin)



Optimized using
trial version
www.balesio.com

Doksorubisin adalah antibiotik antrasiklin yang berasal dari *Streptomyces penceticis var caesius*. Doksorubisin berikatan dengan DNA, menghasilkan *uncoiling* heliks, interkalasi, dan gangguan sintesis *template*. Doksorubisin diberikan secara intravena dalam rejimen kombinasi dalam pengobatan kanker paru-paru, payudara, dan ovarium, penyakit Hodgkin, limfoma non-Hodgkin, sarkoma,

dan leukemia akut. Efek samping sistemiknya adalah supresi sumsum tulang, alopecia, kardiomiopati, mual dan muntah akut, dan mucositis (Kunkler et al., 2019).

Lakrimasi berlebihan dan konjungtivitis telah dilaporkan sebagai efek samping okular dan terjadi pada sekitar 25% pasien yang diobati dengan doksorubisin. Makulopati akut reversible yang parah dilaporkan dalam kasus setelah desferrioxamine dan besi sorbitol sitrat diberikan, untuk memodulasi status besi sel tumor, untuk mencapai peningkatan aktivitas doxorubicin. Desferrioxamine diketahui menginduksi rabun senja, pembentukan katarak, defek bidang visual, dan perubahan pigmen retina bila diberikan secara teratur sebagai agen pengkhelat. Tidak diketahui apakah doxorubicin meningkatkan induksi efek toksisitas okular dari desferrioxamine (Mathew et al., 2017).

2.3.7 Metotreksat

Metotreksat adalah antagonis asam folat dan menghambat reduktase dihydrofolate, yang mengubah asam folat menjadi koenzim penting untuk sintesis DNA. Metotreksat bertindak sebagai immunosupresif dan memiliki aktivitas terapeutik pada arthritis, kanker payudara, koriokarsinoma, sarkoma osteogenik, leukemia akut, dan limfoma non-Hodgkin. Obat ini juga digunakan dalam pengobatan uveitis noninfeksi yang resisten terhadap kortikosteroid, tetapi dalam dosis yang lebih rendah daripada terapi kanker sistemik. Toksisitas sistemik termasuk mual dan muntah, stomatitis, gangguan gastrointestinal, gagal ginjal, supresi sumsum tulang, arachnoiditis, dan disfungsi SSP. Dosis tinggi dapat menyebabkan aplasia sumsum tulang lengkap (Kunkler et al., 2019).



Hingga 25% pasien yang menjalani terapi intravena dosis tinggi (30-250 mg/kg), mengalami toksisitas okular dalam 2 hingga 7 hari setelah memulai terapi metotreksat intravena. Toksisitas okular ini terdiri dari edema periorbital, nyeri okular, penglihatan kabur, fotofobia, konjungtivitis, blepharitis, dan penurunan refleks sekresi air mata. Mereka biasanya sembuh dalam 10 hari setelah penghentian terapi dan diperbaiki dengan penggunaan terapi pengganti air mata (Sajith et al., 2020).

Kadar metotreksat pada air mata mencerminkan kadarnya pada serum. Namun, tidak ada korelasi gejala okular dengan konsentrasi air mata, dan gejala tersebut dirasakan lebih mungkin terkait dengan efek antimiotiknya pada sel-sel kornea dan epitel konjungtiva yang membelah dengan cepat. Karamitsos et al melaporkan lima kasus epifora, dengan satu kasus stenosis duktus lakrimalis ireversibel setelah siklofosamid ajuvan, metotreksat, dan kemoterapi kombinasi 5FU. Namun, stenosis duktus lakrimalis dapat disebabkan oleh 5-FU, karena tidak ada bukti bahwa metotreksat menyebabkan penyakit kanalikuli (Karamitsos et al., 2013).

Jika metotreksat disuntikkan melalui rute intratekal, neuropati optik dan oftalmoplegia internuklear dapat berkembang, dan dapat diperkuat dengan radiasi kranial bersamaan. Pemberian metotreksat intrakarotis, dalam kombinasi dengan siklofosamid intravena dan injeksi manitol intrakarotid, mengakibatkan edema makula pada 18 % dan perubahan epitel pigmen retina pada 100% (Simonett et al., 2020).

Huang et al juga melaporkan satu kasus, di mana seorang wanita berusia 35 tahun dirawat karena metastasis meningeal dari karsinoma payudara. Pasien menerima rejimen kombinasi



intraventrikular metotreksat dan sitosin arabinosida. Pasien mengalami kehilangan penglihatan progresif dan kehilangan kesadaran 3 minggu setelah awal pengobatan. Pasien meninggal tiga minggu kemudian. Beberapa fokus degenerasi aksonal dan demielinasi ditemukan di sumsum tulang belakang, lapisan superfisial batang otak, kiasma optik, saraf optik, serta di saraf kranial dan akar saraf tulang belakang lainnya (Huang et al., 2019).

Kasus lain dilaporkan oleh Ponjavic et al, di mana mereka menggambarkan penurunan ERG(*Electroretinography*) bidang penuh dalam amplitudo gelombang-b pada anak laki-laki berusia 13 tahun. Anak laki-laki itu dirawat selama 8,5 tahun setiap minggu karena psoriasis arthritis. Tiga tahun setelah penghentian terapi, mfERG menunjukkan respons normal di daerah makula. Mereka merekomendasikan evaluasi objektif fungsi retina dengan metode elektrofisiologis pada pasien dengan penurunan penglihatan dan pengobatan sistemik (Ponjavic et al., 2004).

2.3.8 Deoxycoformycin (Pentostatin)

Deoxycoformycin, juga dikenal sebagai pentostatin, adalah antimetabolit yang digunakan untuk pengobatan *hairy cell leukemia*, *cutaneous T-cell lymphoma*, dan leukemia limfositik kronis. Obat ini adalah penghambat adenosin deaminase. Akumulasi adenosin dan deoksiadenosin sangat beracun bagi sel-sel dalam sistem limfoid. Toksisitas sistemik yang bisa muncul diantaranya kelesuan, mual dan muntah, mielosupresi, dan peningkatan tes fungsi hati (Kunkler et al., 2019).

Toksisitas okular yang disebabkan oleh deoxycoformycin agak jarang dan terjadi pada dosis kumulatif 2 sampai 4 mg/m² diberikan secara intravena dua kali seminggu. Toksisitas ini adalah



konjungtivitis bilateral dan keratitis. Keratitis yang diamati secara morfologis mirip dengan ulserasi dendritik dari keratitis herpes. Gejalanya sembuh dalam satu minggu, dan penyembuhan kornea selesai setelah 3 minggu (Dearden et al., 2011).

2.3.9 Rituximab

Rituximab adalah antibodi monoklonal melawan antigen CD20, ditemukan pada sel B. Bekerja sebagian dengan memberi label pada sel sehingga sistem kekebalan dapat menyerangnya. Efek samping okuler akibat penggunaan rituximab adalah konjungtivitis, edema okular transien, sensasi terbakar, perubahan visual sementara atau kehilangan ketajaman visual yang permanen dan berat (Parul dan Abhishek, 2012).

Meskipun beberapa kasus efek samping dengan rituximab telah dilaporkan, belum ada laporan eksaserbasi okular dan orbital yang akhirnya menyebabkan kebutaan setelah penggunaan rituximab. Namun, dalam kasus yang dilaporkan menunjukkan bahwa rituximab dapat menyebabkan peradangan yang mengancam penglihatan sehingga kondisi ini harus mendapat perhatian lebih dan penyelidikan lebih lanjut.

2.3.10 Alemtuzumab

Alemtuzumab adalah antibodi terhadap antigen CD52, yang ditemukan pada sel B dan sel T. Obat ini disetujui FDA (*Food and Drug Administration*) pada tahun 2001 untuk menatalaksana beberapa pasien dengan leukemia limfositik kronis sel-B. Efek samping yang diidentifikasi selama penggunaan alemtuzumab



pasca-persetujuan adalah neuropati optik dan endophthalmitis (Parul dan Abhishek, 2012).

Alemtuzumab menargetkan CD52, yang merupakan penanda permukaan sel limfosit dengan fungsi yang tidak diketahui. Alemtuzumab bersifat sitotoksik dan secara signifikan menyerang limfosit yang bersirkulasi di sirkulasi perifer. Alemtuzumab telah digunakan untuk mengobati berbagai penyakit seperti leukemia, reaksi penolakan transplantasi organ, vaskulitis, dan penyakit inflamasi mata. Reaksi merugikan utama alemtuzumab termasuk *Graves Ophthalmopathy* (GO). Penyakit Graves akibat alemtuzumab pertama kali dilaporkan pada tahun 1910 dan dilaporkan terjadi pada 22% pasien yang menggunakan alemtuzumab, dengan 23% kembali secara spontan ke keadaan eutiroid. Mekanisme dibalik autoimunitas tiroid sekunder akibat alemtuzumab kemungkinan terjadi karena hilangnya toleransi diri selama proliferasi homeostatis sel-T setelah limfopenia yang signifikan.

2.3.11 *Tyrosin Kinase Inhibitor (TKI)*

Imatinib diindikasikan dalam pengobatan orang dewasa dengan CML (*Chronic Myeloid Leukimia*) dengan kromosom Philadelphia positif (Ph+) yang baru didiagnosis dalam fase kronis; pengobatan orang dewasa dengan Ph+ ALL dengan resistensi atau intoleransi terhadap terapi sebelumnya. Efek samping yang diidentifikasi selama penggunaan imatinib berupa edema peri-orbital karena retensi cairan dilaporkan pada 47,2% pasien. Mata kering, penglihatan kabur, ketajaman penglihatan berkurang, dan gangguan penglihatan (1% sampai kurang dari 10%) juga dilaporkan (Parul dan Abhishek, 2012).



Data uji klinis menunjukkan bahwa efek samping mata yang disebabkan oleh nilotinib jarang terjadi (kurang dari 1%). Gangguan mata yang dilaporkan adalah perdarahan, penurunan ketajaman penglihatan, edema peri-orbital, konjungtivitis, iritasi mata dan mata kering (Parul dan Abhishek, 2012).

2.3.12 Klorambusil

Klorambusil juga digunakan untuk penyakit Hodgkin, serta limfoma non-Hodgkin dan leukemia limfatik kronis. Efek samping sistemik adalah myelosupresi dan efek samping ringan pada gastrointestinal. Beberapa kasus yang dilaporkan pada toksisitas okular terjadi setelah beberapa tahun terapi oral jangka panjang. Keratitis adalah efek samping yang paling umum, dan satu kasus diplopia dengan papil edema bilateral dan perdarahan retina dilaporkan (Omoti dan Omoti, 2006).

2.3.13 Ibrunitib

Ibrutinib adalah inhibitor kinase oral yang memblokir *Bruton's tyrosine kinase* (BTK), elemen kunci dari pensinyalan reseptor sel B yang memainkan peran penting dalam regulasi kelangsungan hidup sel, aktivasi, proliferasi, dan diferensiasi. Ibrutinib disetujui untuk pasien dengan penyakit relaps dan sebagai terapi lini pertama untuk CLL (*Chronic lymphocytic leukemia*) dengan delesi 17p atau penyimpangan TP53. Efek samping okuler termasuk perdarahan konjungtiva, mata kering dan penglihatan kabur telah dilaporkan. Terdapat kekhawatiran tentang risiko katarak (reseptor tirosin kinase adalah pengatur kejernihan lensa), tetapi insidennya dalam uji klinis konsisten dengan tingkat latar



belakang dalam populasi yang sesuai dengan usia (Saenz de Viteri dan Cudrnak, 2018).

Tabel 2.1. Kelainan pada segmen anterior dan posterior setelah pemberian obat kemoterapi

Obat kemoterapi	Kelainan pada segmen anterior	Kelainan pada segmen posterior
Siklofosfamid	Metastase koroid atau iris, keratokonjungtivitis sicca, blepharoconjunctivitis, pupil <i>pinpoint</i> , stenosis ductus lakrimal	
Vinkristin	Lagophthalmos, kelumpuhan otot ekstraokular, oftalmoplegia internal, hipoestesia kornea	
Busulfan	Katarak dan keratokonjungtivitis sicca	
Sitosin	Keratitis	Neuropati optik
Fludarabine	Diplopia dan fotofobia	Neuritis optik dan kebutaan kortikal
Doxorubicin	Hiperlakrimasi, konjungtivitis, katarak	Makulopati
Metotreksat	Fotofobia, konjungtivitis, blefaritis	Edema macular
Deoxycoformycin	Keratokonjungtivitis	
Rituximab	Konjungtivitis	Gangguan visus, edema makular
Alentuzumab	-	Neuropati optik, endoftalmitis
Tyrosin Kinase Inhibitor (nib, Nilotinib)	Mata kering	Gangguan visus
Imatinib	Diplopi dan keratitis	Edema papil
Docetaxel	Katarak	Perdarahan konjungtiva



2.4. Metode pencarian

Pencarian literatur dilakukan menggunakan tiga database online (Pubmed, Research Gate, dan Google Scholar). Istilah pencarian termasuk kata kunci utama “*Kelainan Mata*” dan “*Obat Kemoterapi*” serta beberapa kata kunci pendukung seperti yang dijabarkan pada **Tabel 2.2**. Artikel yang dimasukkan adalah artikel yang tersedia dalam bentuk full-text dan berbahasa Inggris.

Tabel 2.2. Istilah pencarian pada setiap database

Database	Istilah Pencarian
Pubmed	((EYE DISORDER)) AND (chemotherapy drugs) AND (side effects)
Research Gate	((EYE DISORDER)) AND (chemotherapy drugs) AND (side effects)
Google Scholar	((EYE DISORDER)) AND (chemotherapy drugs) AND (side effects)

2.4.1 Pilihan Studi

Penelitian disaring untuk studi yang memperoleh biomarker oftalmik objektif dari pasien kanker dewasa yang menerima atau telah menerima kemoterapi anti-neoplastik. Penelitianl dikeluarkan dari tinjauan jika memenuhi salah satu kriteria berikut: (1) laporan kasus atau studi kecil ($n < 5$); (2) pasien berusia kurang dari 19 tahun; (3) studi yang terdiri dari pasien non-kanker; (4) studi yang terdiri dari pasien yang didiagnosis dengan kanker CNS atau retina; (5) studi yang terdiri dari pasien yang menerima terapi hormon; (6) studi hewan non-manusia; (7) penggunaan penilaian fungsi visual non-objektif atau kurangnya biomarker objektif; dan (8) tidak diterbitkan dalam bahasa Inggris. Sebanyak enam artikel yang diterbitkan memenuhi kriteria inklusi kami dan dimasukkan untuk peninjauan selanjutnya



Studi yang termasuk dalam ulasan ini dinilai berdasarkan *Oxford Center of Evidence Based Medicine 2011 Level of Evidence* kemudian dipilih sesuai kriteria inklusi yang ada.

Tabel 2.3. *Oxford Center of Evidence Based Medicine 2011 Level of Evidence*

Tingkat Evidence	Deskripsi
Level I	<i>Systematic Review of Randomized trial or n-of-1 trials</i>
Level II	<i>Randomized trial or observational study with dramatic effect</i>
Level III	<i>Non-randomized controlled cohort/follow up study</i>
Level IV	<i>Case series, case control, or historically controlled studies</i>
Level V	<i>Mechanism-based reasoning</i>

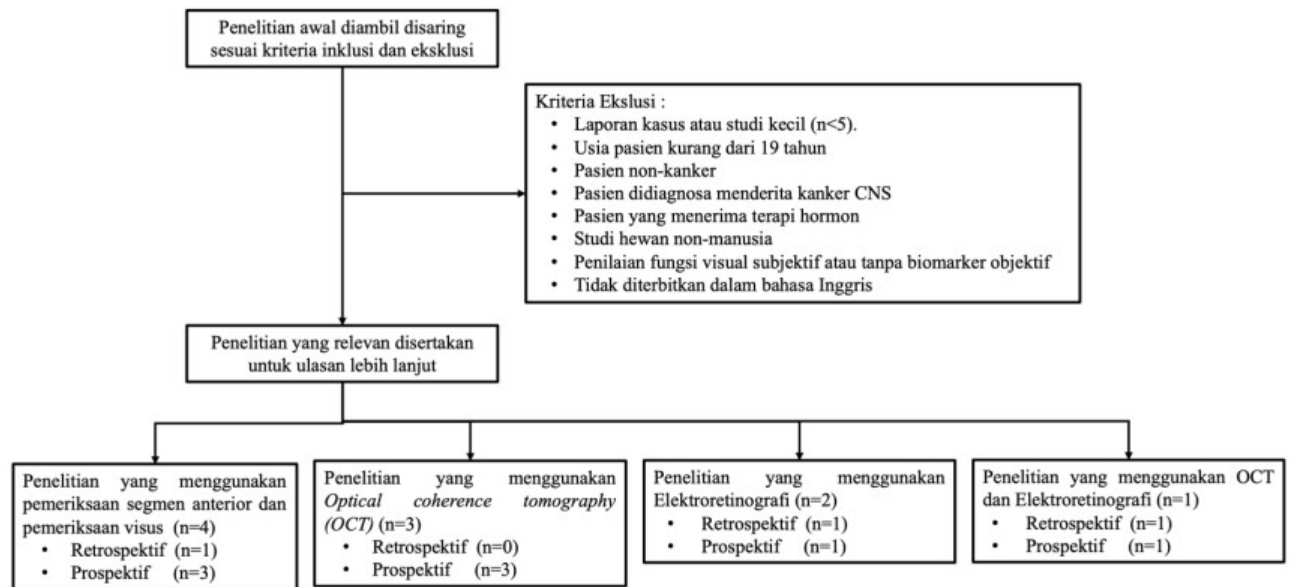
2.4.2 Proses Data

Data informasi yang dikumpulkan kemudian dipisahkan berdasarkan nama penulis, tahun publikasi artikel, *level of evidence* artikel, total jumlah sampel, metode penelitian yang digunakan, serta manifestasi pada kelaianan mata yang ditemukan dalam artikel.

2.5. Hasil pencarian

Dalam pencarian menggunakan kata kunci “Eye Disorder” dan “Chemotherapy drugs” serta beberapa kata kunci pendukung yang telah dijabarkan sebelumnya, Sebanyak 3.488 penelitian dihasilkan dari istilah pencarian kemudian diseleksi berdasarkan judul dan abstrak dan disaring kembali sesuai kriteria inklusi dan eksklusi, sehingga didapatkan total 11 penelitian yang dimasukkan dalam tinjauan pustaka.





Gambar 2.1. Diagram alur pencarian literatur menggunakan *Prisma Flow Chart*

Sebelas penelitian tersebut dirangkum dalam **Tabel 2.4**. Sebanyak 848 pasien dirawat dengan diagnosis kanker dan menjalani kemoterapi. Desain penelitian bersifat retrospektif ($n = 3$) dan prospektif ($n = 8$). Secara umum, penelitian menemukan bukti untuk perubahan terkait kemoterapi pada segmen mata anterior dan posterior.

Penelitian oleh Wilding dkk. mengevaluasi secara retrospektif pasien yang didiagnosis dengan kanker ovarium stadium III/IV ($n = 13$) yang sebelumnya menerima terapi cisplatin dosis tinggi. Hasil penelitian mendapatkan dari semua pasien yang menunjukkan bentuk gelombang mediasi kerucut yang abnormal, 67% menunjukkan penurunan ambang cahaya visual yang dimediasi kerucut, dan 60% dari semua pasien menunjukkan bentuk gelombang yang dimediasi kerucut dan ambang cahaya visual yang abnormal. Ada beberapa keterbatasan penelitian, termasuk desain retrospektif, sampel pasien yang heterogen yang semuanya menerima setidaknya satu agen kemoterapi non-cisplatin, dan kurangnya informasi mengenai waktu sejak pengobatan terakhir.



Penelitian oleh Dulz dkk. mengevaluasi secara retrospektif pasien yang didiagnosis dengan kanker sel germinal ($n = 14$) yang sebelumnya menerima pengobatan berbasis cisplatin. Hasil penelitian melaporkan bahwa 79% pasien dan 75% mata menunjukkan penurunan ketebalan *Retinal Nerve Fiber Layer* (RNFL) pada satu atau lebih segmen, yang terutama terlihat pada kuadran inferior dan temporal. Pengurangan signifikan dalam ketebalan makula juga dilaporkan di daerah makula superior, temporal, dan inferior luar. Dosis cisplatin kumulatif yang lebih tinggi dikaitkan dengan penurunan ketebalan RNFL. Ada beberapa keterbatasan penelitian ini, termasuk desain retrospektif dan kurangnya rincian mengenai perawatan sebelumnya.

Penelitian oleh Scaioli dkk. melihat secara prospektif pasien yang didiagnosis dengan kanker payudara metastatik ($n = 30$). Pasien dijadwalkan untuk menerima paclitaxel saja ($n = 14$; Grup A) atau paclitaxel dan doxorubicin ($n = 16$; Grup B). Pasien di Grup A adalah pasien yang sebelumnya menerima tidak lebih dari dua agen kemoterapi dan telah berkembang dalam 12 bulan setelah kemoterapi terakhir. Pasien di Grup B menerima paclitaxel dengan dosis dan jadwal yang sama dengan Grup A. Kelompok pasien dibandingkan dengan kontrol yang disesuaikan usia. Biomarker oftalmik termasuk pola *Visual Evoked Potential* (VEP), flash *Electroretinography* (ERG), flicker ERG, dan *Oscillatory Potential* (OP). Hasil penelitian melaporkan perbedaan yang signifikan antara pasien dan kelompok kontrol pada awal, meskipun temuan ini mungkin disebabkan oleh patofisiologi kanker atau penyakit penyerta lainnya dan karena itu berada di luar cakupan tinjauan ini. Selama perawatan, Grup A menunjukkan pengurangan terkait kemoterapi dalam amplitudo OP dan peningkatan gelombang-b dan latensi OP, sedangkan tidak ada perubahan yang dicatat dalam parameter gelombang-a, flicker ERG, atau VEP. Penelitian ini dibatasi oleh inklusi pasien metastatik dengan keterlibatan Sistem Saraf Pusat (SSP) yang tidak diketahui dan kelompok pasien (A) yang sebelumnya menerima pengobatan.



Penelitian oleh Bakbak dkk. secara prospektif mengevaluasi pasien yang didiagnosis dengan karsinoma paru non-sel kecil (NSCLC) pasien ($n = 15$) yang dijadwalkan menerima pengobatan kombinasi dengan cisplatin dan paclitaxel setiap tiga minggu untuk maksimal enam siklus. Hasil penelitian melaporkan pengurangan yang signifikan dalam ketebalan RNFL, serta penurunan yang signifikan dalam kinerja perimetri visual otomatis. Studi ini dibatasi oleh tindak lanjut jangka pendek, yang mungkin membatasi tingkat neurotoksisitas, dan kurangnya informasi tentang dosis kumulatif, yang mungkin memberikan wawasan tentang hubungan antara dosis kemoterapi dan penurunan ketebalan RNFL.

Penelitian oleh Chelala dkk. mengevaluasi secara prospektif setiap pasien yang dirujuk oleh ahli onkologi yang dijadwalkan untuk menerima kemoterapi berbasis taxane. Pasien yang terdaftar termasuk yang didiagnosis dengan payudara ($n=22$), esofagus ($n=2$), dan ovarium ($n=1$) kanker dan sebelumnya tidak menerima kemoterapi berbasis taxane. Pasien menerima pengobatan berbasis docetaxel ($n=23$) atau pengobatan berbasis paclitaxel ($n=2$). Hasil penelitian mengaitkan peningkatan ketebalan makula terkait kemoterapi dengan edema makula sistoid karena gangguan sawar retina darah. Studi ini dibatasi oleh populasi kanker yang heterogen, kurangnya informasi tentang perawatan tambahan dalam rejimen kemoterapi, dan kurangnya informasi tentang ketebalan RNFL dari pengukuran *Optical Coherence Tomography* (OCT).

Penelitian oleh Yildiz dkk. melihat secara prospektif pasien yang didiagnosis dengan kanker kolorektal ($n = 14$), paru-paru ($n = 1$), atau payudara ($n = 2$) yang dijadwalkan menerima bevacizumab dalam kombinasi dengan 5-fluorouracil, oxaliplatin, dan irinotecan. Hasil penelitian melaporkan tidak ada perubahan signifikan dalam ketebalan makula dan RNFL, dan tidak ada hubungan antara parameter ketebalan OCT dan dosis total bevacizumab. Penelitian ini dibatasi oleh populasi kanker yang heterogen dan kurangnya informasi tentang pengobatan tambahan yang diterima.



Penelitian oleh Vaishnavi Ravi dkk. melihat secara prospektif 62 pasien dengan berbagai jenis kanker yang menjalani kombinasi kemoterapi. Penilaian fungsi mata dilakukan sebelum dimulainya prosedur kemoterapi, siklus 3. Hasil penelitian menunjukkan hiperpigmentasi kelopak mata (63,5%), madarosis (63,5%), mata kering (50,8%) dan konjungtivitis blepharon (39,1%). Studi dibatasi ukuran sampel dalam penelitian kecil dan ada kebutuhan untuk ukuran sampel yang lebih besar untuk mengaitkan efek samping tertentu pada masing-masing obat.

Penelitian oleh Vicktoria Vishnevskia dkk. mengamati secara retrospektif 22 pasien dengan 10 pasien (45,5%) memiliki melanoma kulit, 4 pasien (18,2%) memiliki karsinoma paru, 2 pasien (2,8%) memiliki karsinoma sel transisional, dan satu pasien (1,2%) masing-masing memiliki karsinoma paru sel kecil, limfoma sel B besar difus, melanoma uveal, karsinoma adenosquamous serviks uteri, leukemia limfositik kronis, dan multiple myeloma. Sembilan belas pasien (86,36%) memiliki metastasis ke tulang (10 pasien, 45,5%), ke hati (7 pasien, 31,8%), ke otak (6 pasien, 27,3%), ke paru-paru (6 pasien, 27,3%), ke lemak mesenterika (2 pasien, 10,52%), ke pleura (2 pasien, 10,52%), dan satu pasien (4,5%). Pasien diberikan BRAF inhibitors (Vemurafenib) + MEK inhibitors (Trametinib, Pimasertib) dan dilakukan penilaian sebelum pengobatan, diskriminasi ulang setiap 4-6 bulan selama pengobatan, dan sekali lagi di akhir pengobatan. Hasil penelitian didapatkan 18 pasien (81,8%) memiliki efek samping okular bilateral, termasuk uveitis (40,9%), mata kering (22,7%), dan retinopati serosa sentral (22,7%). Satu pasien (4,5%) memiliki sentral oklusi arteri retina (CRAO), dan satu pasien (4,5%) memiliki cabang oklusi vena retina (BRVO). Keterbatasan penelitian ini adalah sifatnya yang retrospektif, jumlah pasien yang sedikit dan tidak ada diagnosis standar dan protokol tindak lanjut berkala. Hal ini dapat menjelaskan jumlah pasien yang sedikit dan dapat menyebabkan bias rujukan hanya pada kasus yang lebih parah ke layanan onkologi okular.



Penelitian oleh Richard D. Kim dkk. melihat secara prospektif 44 pasien dengan kanker empedu dengan pengobatan Trametinib. Penilaian dilakukan pada basis, 4 siklus didapatkan gangguan pada mata yaitu penglihatan kabur 1 pasien. Penelitian oleh B. Dre'no dkk. melihat secara prospektif 493 pasien dengan melanoma dengan mutase BRAF yang diberikan terapi cobimetinib dikombinasikan dengan vemurafenib. Penilaian dilakukan pada siklus pertama yang didapatkan efek samping ruam, diare, fotosensitivitas, peningkatan kreatin fosfokinase, retinopati serosa, pireksia, dan kelainan laboratorium hati.

Penelitian oleh Richard D. Carvajal dkk. melihat secara prospektif 120 pasien dengan melanoma uveal metastatik dengan pengobatan selumetinib. Penilaian dilakukan per 22 April 2013 yang didapatkan efek samping berupa 65 dari 67 (97%) pasien diobati dengan celumetinib, dengan ruam acneiform yang paling umum (75%), peningkatan Kreatin fosfokinase/CPK (60%), kelelahan (57%), peningkatan *Aspartate transaminase*/AST (48%), dan peningkatan *Alanine aminotransferase*/ALT (42%). Penglihatan kabur (6%) dan perubahan visual lainnya (7%) diamati. Dua puluh lima (37%) mengalami kelas 3–4 efek samping terkait pengobatan, termasuk peningkatan CPK (13%), peningkatan AST (7%), dan peningkatan ALT (6%). Keterbatasan penelitian ini meliputi desain uji coba yang tidak tertutup dan kurangnya tinjauan pusat studi pencitraan. Selain itu, uji coba ini dirancang sebelum mengaktifkan mutasi pada Ekson 4 dari GNAQ dan GNA11 dilaporkan, sehingga penilaian prospektif untuk perubahan tidak dilakukan.



Tabel 2.4. Hasil Pencarian Literatur Terkait Kelainan Mata akibat Obat Kemoterapi

Pengarang dan tahun terbit	Tipe kanker	Pengobatan	Desain	Jadwal Penilaian	Hasil akhir
Wilding, et al, 2018	Ovarian (n = 13)	Cisplatin	Retrospektif	Waktu tidak diketahui sejak pengobatan	↓ Gelombang yang dimediasi bentuk kerucut dan batang
Dulz, et al, 2017	Sel Germinal (n = 14)	Cisplatin	Retrospektif	20 bulan pasca perawatan	↓ Ketebalan RNFL ↓ Ketebalan Makula ↑ latensi gelombang kerucut ↓ amplitudo gelombang-b kerucut
Scaioli, et al, 2006	Payudara (n = 30)	Hanya Paclitaxel (n = 14) Paclitaxel + Doxorubicin (n = 16)	Prospektif	Basis, 3 siklus, 6 siklus, pasca perawatan	↑ Latensi gelombang b (Paclitaxel) ↑ Latensi OP (Paclitaxel) ↓ Amplitudo OP (Paclitaxel)
Bakbak, et al, 2014	NSCLC (n = 15)	Cisplatin + Paclitaxel	Prospektif	Basis, 3 bulan, 6 siklus	↓ Ketebalan RNFL
Chelala, et al, 2017	Payudara (n = 22) Esofagus (n = 2) Ovarium (n = 1)	Docetaxel (n = 23) Paclitaxel (n = 2)	Prospektif	Basis, 4 siklus	↑ Ketebalan Makula
Yildiz, et al, 2015	Kolon (n = 13) Payudara (n = 2) Paru-paru (n = 1) Rektum (n = 1)	Bevacizumab	Prospektif	Basis, 1 siklus, 11 siklus	Tidak ada perubahan ketebalan makula atau RNFL
Vaishnavi Ravi, et. Al, 2021	62 pasien dengan berbagai jenis kanker	Kombinasi kemoterapi	Prospektif	Penilaian sebelum dimulainya prosedur kemoterapi, siklus 3	Di antara 62 pasien yang terdaftar, spektrum efek yang diamati adalah hiperpigmentasi kelopak mata (63,5%), madarosis (63,5%), mata kering (50,8%) dan konjungtivitis blepharon (39,1%).
askia, 21	Sepuluh pasien (45,5%) memiliki melanoma kulit, 4 pasien	BRAF inhibitors (Vemurafenib)+ MEK inhibitors (Trametinib, Pimasertib)	Retrospektif	Penilaian sebelum pengobatan, diskriminasi ulang setiap 4-6 bulan	Delapan belas pasien (81,8%) memiliki efek samping okular bilateral,



	(18,2%) memiliki karsinoma paru, 2 pasien (2,8%) memiliki karsinoma sel transisional, dan satu pasien (1,2%) masing-masing memiliki karsinoma paru sel kecil, limfoma sel B besar difus, melanoma uveal, karsinoma adenosquamous serviks uteri, leukemia limfositik kronis, dan multiple myeloma.			selama pengobatan, dan sekali lagi di akhir pengobatan.	termasuk uveitis (40,9%), mata kering (22,7%), dan retinopati serosa sentral (22,7%). Satu pasien (4,5%) memiliki sentral oklusi arteri retina (CRAO), dan satu pasien (4,5%) memiliki cabang oklusi vena retina (BRVO). P
Richard D. Kim, et.al 2021	44 pasien dengan kanker empedu	Trametinib	Prospektif	Basis, 4 siklus	Penglihatan kabur 1 pasien
B. Dre'no, et.al 2017	493 pasien melanoma dengan mutase BRAF	493 pasien (cobimetinib dikombinasikan dengan vemurafenib, 247; vemurafenib, 246)	Prospektif	Siklus pertama	Ruam, diare, fotosensitivitas, peningkatan kreatin fosfokinase, retinopati serosa, pireksia, dan kelainan laboratorium hati
Richard D. Carvaja, Et al 2014	120 pasien dengan melanoma uveal metastatik.	selumetinib	Prospektif	Penilaian per 22 April 2013	65 dari 67 (97%) pasien diobati dengan celumetinib, dengan ruam acneiform yang paling umum (75%), peningkatan CPK (60%), kelelahan (57%), peningkatan AST (48%), dan peningkatan ALT (42%). Penglihatan kabur (6%) dan perubahan visual lainnya

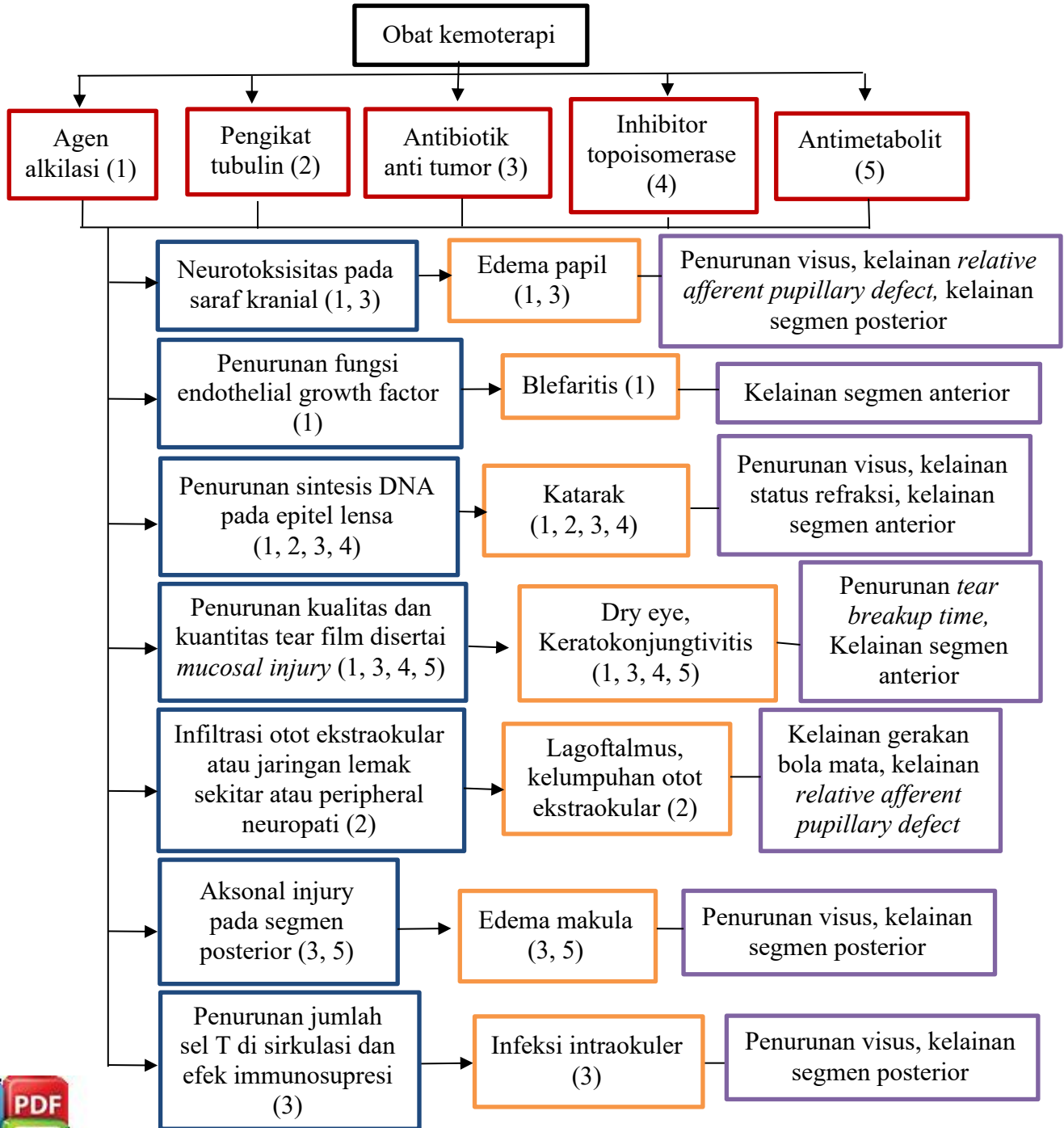


					(7%) diamati. Dua puluh lima (37%) mengalami kelas 3–4 efek samping terkait pengobatan, termasuk peningkatan CPK (13%), peningkatan AST (7%), dan Ketinggian ALT (6%).
--	--	--	--	--	--

RNFL: *retinal nerve fiber layer*, OP: *oscillary potential*, CPK: kreatin fosfokinase, AST: *aspartate transaminase*, ALT: *alanine aminotransferase*



2.6. KERANGKA TEORI



2.7. KERANGKA KONSEP

Untuk membuktikan hubungan antar variabel dalam penelitian ini dapat dilihat bagan konsep penelitian sebagai berikut:

