

## PERBEDAAN KADAR KREATININ SEBELUM DAN SESUDAH KEMOTERAPI BERBASIS PLATINUM

Rusyda Taqiya Rahmi<sup>1</sup>, Sasongko Hadi Priyono<sup>2</sup>, Azma Rosida<sup>3</sup>,  
M. Darwin Prenggono<sup>4</sup>, FX Hendriyono<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Bedah, Divisi Onkologi, RSUD Ulin. Banjarmasin, Indonesia

<sup>3</sup>Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

<sup>4</sup> Divisi Hemato Onkologi Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

Email korespondensi: [qyarafitri@gmail.com](mailto:qyarafitri@gmail.com)

**Abstract:** *Platinum analog has a potential cytostatic effect and causing nephrotoxicity or a decrease in kidney function. This study used creatinine level to assess kidney function that are carried out routinely before the patient starts the chemotherapy cycle. This study aimed to determine the differences in creatinine levels before and after platinum-based chemotherapy. This an analytical study used retrospective cohort design with a total sample of 70 people according to inclusion criteria. The result showed a median creatinine level of breast cancer patients before and after platinum-based chemotherapy is 0,63 mg/dL and 0,75 mg/dL. Wilcoxon test results obtained  $p=0,000$  ( $p < 0.05$ ), considered as a significant difference between creatinine level before and after platinum-based chemotherapy in breast cancer patients period January 2018-June 2019 in Ulin Hospital Banjarmasin, but the change of creatinine levels remain in the normal range.*

**Keywords:** *platinum, based chemotherapy, creatinine levels, breast cancer*

**Abstrak:** **Analog platinum memiliki efek sitostatika poten dan efek samping nefrotoksisitas atau penurunan fungsi ginjal.** Penilaian fungsi ginjal menggunakan parameter kadar kreatinin yang dilakukan secara rutin sebelum pasien memulai siklus kemoterapi. Penelitian bertujuan untuk mengetahui perbedaan kadar kreatinin sebelum dan sesudah kemoterapi berbasis platinum. Ini adalah penelitian observasional analitik dengan pendekatan Kohort Retrospektif dengan subjek penelitian 70 orang sesuai kriteria inklusi. Didapatkan median kadar kreatinin sebelum dan sesudah kemoterapi berbasis platinum sebesar 0,63 mg/dL dan 0,75 mg/dL. Uji Wilcoxon menunjukkan nilai  $p=0,000$  ( $p < 0,05$ ), disimpulkan terdapat perbedaan bermakna kadar kreatinin sebelum dan sesudah kemoterapi berbasis platinum pada pasien kanker payudara periode Januari 2018-Juni 2019 di RSUD Ulin Banjarmasin meskipun perubahan kadar kreatinin masih dalam rentang normal.

**Kata-kata kunci:** kemoterapi berbasis platinum, kadar kreatinin, kanker payudara

## PENDAHULUAN

Data statistik secara global dari *International Agency for Research on Cancer* (IARC) pada tahun 2018, mencatat ada 18.078.957 kasus kanker di seluruh dunia dan sekitar 11,6% adalah kanker payudara.<sup>1</sup> Di Indonesia, data yang dikemukakan RISKESDAS menunjukkan angka 0,5% dari total kasus kanker yang terdiagnosis di tahun 2013.<sup>2</sup>

Terapi kanker payudara dibagi menjadi terapi lokal atau terapi sistemik. Terapi sistemik berupa kemoterapi, terapi hormonal, dan terapi target.<sup>3</sup> Kemoterapi adalah pengobatan menggunakan obat bersifat sitostatika yang menargetkan struktur kimiawi dari asam nukleat, produksi DNA atau RNA, dan mekanisme pembelahan sel. Efek utama dari obat ini adalah kerusakan atau kematian sel kanker.<sup>4</sup> Penggunaan cisplatin dan carboplatin dinilai efektif untuk terapi sarkoma dan karsinoma. Efek samping utama dari golongan obat platinum adalah nefrotoksitas. Penilaian fungsi ginjal menggunakan parameter kadar kreatinin.<sup>5-7</sup>

Penelitian Asmuniati menunjukkan perbedaan bermakna kadar kreatinin sebelum dan sesudah kemoterapi cisplatin.<sup>8</sup> Namun, pada penelitian Noviani tidak ditemukan perbedaan bermakna kadar kreatinin sebelum dan sesudah kemoterapi carboplatin.<sup>9</sup>

Data di RSUD Ulin Banjarmasin sejak Januari 2018-Juni 2019 mencatat terdapat 371 pasien kanker payudara di Ruang Edelweis yang menjalani kemoterapi.<sup>10</sup> Obat kemoterapi berupa analog platinum, yaitu cisplatin dan

carboplatin tercatat diberikan kepada 122 pasien.<sup>11</sup>

Kanker payudara merupakan kasus yang sering ditemukan di Indonesia, tetapi belum banyak penelitian tentang efek samping obat-obatan kemoterapi di RSUD Ulin Banjarmasin. Oleh karena itu diperlukan data sebagai tambahan informasi mengenai efek samping kemoterapi terhadap fungsi ginjal serta referensi untuk penelitian selanjutnya.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini bersifat observasional analitik dengan pendekatan Kohort Retrospektif. Populasi yang diambil adalah seluruh pasien kanker payudara stadium lanjut yang menjalani kemoterapi berbasis platinum minimal sebanyak tiga siklus di Ruang Edelweis dari Januari 2018 hingga Juni 2019 di RSUD Ulin Banjarmasin yang tercatat di rekam medik. Pengambilan sampel dengan teknik *total sampling*. Analisis data dengan uji Wilcoxon.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Data dari Instalasi Rekam Medis yaitu sebanyak 122 pasien kanker payudara yang menerima kemoterapi berbasis platinum di RSUD Ulin Banjarmasin dari Januari 2018 hingga Juni 2019. Dari jumlah tersebut, sebanyak 52 pasien tidak memenuhi kriteria inklusi. Sebanyak 27 pasien berusia >60 tahun, 12 pasien tidak memiliki data rekam medik dan hasil laboratorium yang lengkap, serta 13 pasien memiliki kadar kreatinin di luar rentang normal. Total subjek penelitian yaitu sebanyak 70 subjek dengan karakteristik yang dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	Jumlah Subjek	Proporsi (%)
Umur		
30-39	17	24,3%
40-49	28	40%
50-59	25	35,7%
Stadium		
III B	15	21,4%
IV	55	78,6%
Regimen		
Cisplatin	4	5,7%
Carboplatin	66	94,3%

Berdasarkan tabel 1, umur terbanyak berada pada rentang 40-49 tahun, yaitu sebanyak 28 orang (40%). Sesuai dengan karakteristik pasien kanker payudara di Asia dimana 60% pasien terdiagnosis di umur 45-50 tahun.<sup>12</sup> Serupa dengan penelitian Lin et al yang menemukan 200 dari 1000 kanker payudara terdiagnosis di umur 45-49 tahun.<sup>13</sup> Menurut keparahan penyakitnya, 55 orang (78,6%) berada di stadium IV dan 15 orang (21,4%) berada di stadium III B. Ini karena pasien cenderung tidak peka dengan gejala yang

muncul serta ukuran benjolan di payudara agar dapat dipalpasi minimal berdiameter 1 cm dan sekitar 25% pasien yang memiliki gejala tersebut sudah berada di stadium IV.<sup>14</sup> Subjek penelitian yang menerima kemoterapi dengan cisplatin berjumlah 4 orang (5,7%) sedangkan carboplatin berjumlah 66 orang (94,3%). Carboplatin lebih disukai dibanding cisplatin karena efek nefrotoksik lebih ringan. Obat berbasis platinum dikombinasikan dengan golongan taxan.<sup>5,15</sup>

Tabel 2. Hasil Analisis Uji Wilcoxon

	Median (Minimum-Maksimum)	Nilai p
Kadar kreatinin sebelum kemoterapi (n=70)	0,63 (0,56-0,94)	0,000
Kadar kreatinin sesudah kemoterapi siklus ketiga (n=70)	0,75 (0,50-1,89)	

Berdasarkan tabel 2, median kadar kreatinin meningkat setelah menerima tiga siklus kemoterapi. Serupa dengan penelitian Shord *et al* yang menyatakan 37% pasien yang menerima kemoterapi berbasis platinum mengalami peningkatan kadar kreatinin serum 0,5 mg/dL dari nilai awal.<sup>16</sup> Sama dengan penelitian Asmuniati, yang menemukan peningkatan kadar kreatinin pada 18 pasien kanker setelah kemoterapi dengan cisplatin.<sup>8</sup>

Peningkatan kadar kreatinin pada penelitian ini bermakna secara statistik

( $p=0,000$ ), tetapi tidak ada perbedaan bermakna secara klinis. Penggunaan cisplatin dan carboplatin tidak memengaruhi fungsi ginjal subjek penelitian berdasarkan dosis yang digunakan di RSUD Ulin Banjarmasin.

Ada beberapa kemungkinan yang menyebabkan kadar kreatinin tidak meningkat secara signifikan. Kadar kreatinin di dalam tubuh dipengaruhi beberapa faktor, salah satunya adalah massa otot.<sup>17</sup> Sebanyak 40%-80% pasien kanker cenderung mengalami malnutrisi

dan kehilangan 6% berat badannya yang kemungkinan memengaruhi massa otot.<sup>18</sup> Selain itu, perbedaan nefrotoksisitas obat kemoterapi berbasis platinum yang digunakan pada penelitian ini, yaitu cisplatin dan carboplatin juga mungkin memengaruhi hasil yang didapatkan.

Cisplatin menyebabkan kerusakan beberapa kompartemen ginjal seperti pembuluh darah, glomerulus, dan tubulus. Mekanismenya melalui jalur intraseluler yaitu dengan aktivasi procaspase menjadi caspase, aktivasi *cyclin dependent kinase*, aktivasi *mitogen-activated protein kinase*, pensinyalan p53, proses inflamasi, dan stress oksidatif. Melalui jalur-jalur ini terjadi apoptosis sel yang menyebabkan cedera akut pada ginjal. Selain itu, sebagian dari metabolit cisplatin yang tertahan di tubulus proksimal menyebabkan gangguan aliran nefron.<sup>5,17</sup>

Carboplatin memiliki efek nefrotoksik lebih rendah dibanding cisplatin, tetapi masih menyebabkan jejas pada tubulus dan interstitial ginjal, terutama jika diberikan pada pasien yang sebelumnya mendapat terapi cisplatin.<sup>20</sup> Nefrotoksisitas carboplatin timbul akibat produk ikutan metabolik *platinum-ammine-DNA-adduct* yang dapat menumpuk di tubulus ginjal. Carboplatin juga menurunkan *glutathione* yang merupakan antioksidan alami tubuh yang berfungsi menjaga integritas membran sel. Penurunan *glutathione* memungkinkan terjadi stres oksidatif sehingga membran sel ginjal kehilangan integritasnya, kemudian menjadi jaringan ikat. Perubahan histologi ini menyebabkan gangguan pada fungsi ekskresi ginjal. Gangguan aliran nefron dan perubahan histologi yang terjadi pada ginjal menyebabkan penurunan fungsi ekskresi ginjal yang dapat dilihat sebagai peningkatan kadar kreatinin.<sup>21</sup>

## PENUTUP

Median kadar kreatinin sebelum dan sesudah kemoterapi berbasis platinum adalah 0,63 mg/dL dan 0,75 mg/dL. Terdapat perbedaan bermakna secara

statistik ( $p=0.000$ ) kadar kreatinin sebelum dan kemoterapi berbasis platinum pada 70 subjek penelitian. Meskipun demikian, ditemukan hal ini tidak memengaruhi klinis pasien secara signifikan. Disimpulkan penggunaan cisplatin dan carboplatin tidak memengaruhi fungsi ginjal subjek penelitian dengan dosis di RSUD Ulin Banjarmasin periode Januari 2018 hingga Juni 2019.

Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan waktu penelitian lebih panjang dengan lebih banyak subjek penelitian untuk mengetahui efek jangka panjang kemoterapi berbasis platinum. Diharapkan menggunakan *creatinine clearance* maupun Cystatin C sebagai parameter penilaian fungsi ginjal. Bagi tenaga medis diharapkan dapat melengkapi data pada status rekam medik pasien, terutama tinggi badan dan berat badan sebagai sumber informasi untuk penelitian selanjutnya.

## DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Global cancer observatory. International Agency for Research on Cancer.2018 [cited 2018 Sep 24]. Available from: <http://gco.iarc.fr/>.
2. Kementerian Kesehatan RI. Buletin Kanker. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI 2015 Jakarta: Kemenkes RI; 2015.
3. Komite Penanggulangan Kanker Nasional (KPKN). Panduan nasional penanganan kanker payudara. 2017.
4. Obe RA, Bissett D CJ. Oxford Handbook of Oncology. New York: Oxford University Press; 2002.
5. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Farmakologi dasar & klinik. Edisi 12. Jakarta: EGC; 2014.
6. Glezerman IG, Jaimes EA. Chemotherapy and kidney injury. Am Soc Nephrol 2016;1-10.
7. McPherson, Ronald AS. Tinjauan klinis hasil pemeriksaan laboratorium. 11th ed. Jakarta: EGC; 2012.

8. Asmuniati LS. Perbedaan kadar ureum dan kreatinin serum sebelum dan sesudah kemoterapi berbasis cisplatin pada pasien kanker di RSUDZA Banda Aceh. [skripsi]. Banda Aceh: Universitas Syiah Kuala, Fakultas Kedokteran, Program Studi Pendidikan Dokter; 2014.
9. Noviyani R, Budiana ING, Indrayathi PA, Niruri R, Tunas IK. Differences of kidney, heart and blood function on cervical cancer patients with chemotherapy bleomycin, oncovin®, mitomycin and carboplatin (case study in Sanglah General Hospital, Denpasar in 2015). *Indones J Clin Pharm.* 2016;5(4):269–77.
10. Bagian Rekam Medik RSUD Ulin Banjarmasin. Laporan jumlah kunjungan RSUD Ulin tahun 2018-2019. 2019.
11. Bagian Farmasi RSUD Ulin Banjarmasin. Detail kartu stok central sitostatika tahun 2018. 2018.
12. Chen D, Song C, Ouyang Q, Jiang Y. Differences in breast cancer characteristics and outcomes between Caucasian and Chinese women in the US. *Oncotarget.* 2015;6(14).
13. Hung Lin C, Yap YS, Lee KH. Contrasting epidemiology and clinicopathology of female breast cancer in Asians versus the US Population. *J Natl Cancer Inst.* 2019.
14. Price S, Wilson L. *Patofisiologi konsep klinis proses-proses penyakit.* 6th ed. Jakarta: EGC; 2015.
15. Perry M. *The chemotherapy source book.* 5th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
16. Shord S, Kremp IGA, Hanigan MH. Effect of concurrent medications on cisplatin-induced nephrotoxicity in patients with head and neck cancer. *Anticancer Drug.* 2006;17(2):207–15.
17. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology.* 13th ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2016.
18. Shike M. Nutrition therapy for the cancer patient. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1996;10:221–34.
19. Ozkok A. *Pathophysiology of Cisplatin-Induced Acute Kidney Injury.* 2014.
20. Ali I, Wani WA, Saleem K, Haque A. Platinum compounds: a hope for future cancer chemotherapy. *Anticancer Agents Med Chem.* 2013;13(2):296–306.
21. Khakhariya R. Carboplatin induced Fanconi-like syndrome in rats. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2014;37(1):185-94

