

**EFEK NEFROTOKSISITAS PASCA
KEMOTERAPI *CISPLATIN-PACLITAXEL* PADA
PENDERITA TUMOR GANAS KEPALA DAN LEHER
(Penelitian)**

Des Dwiputra Effendy, Bakti Surarso, Soeprijadi

Dep/SMF Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok
Bedah Kepala dan Leher
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo Surabaya

ABSTRAK

Latar belakang: *Cisplatin-paclitaxel* adalah salah satu kombinasi obat kemoterapi yang digunakan dalam terapi keganasan kepala dan leher. Efek samping yang utama dari *cisplatin* adalah nefrotoksisitas. Nefrotoksisitas bermanifestasi pada penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG), peningkatan *blood urea nitrogen* (BUN) dan serum kreatinin, serta penurunan serum magnesium dan potassium. **Tujuan :** penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek nefrotoksisitas pasca kemoterapi *cisplatin-paclitaxel* pada penderita tumor ganas kepala dan leher yang dirawat di IRNA Bedah Teratai RSUD Dr. Soetomo. **Metode:** penelitian merupakan observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*, menggunakan uji t-2 sampel berpasangan dan Wilcoxon. Sebanyak 35 penderita tumor ganas kepala dan leher yang akan mendapatkan kemoterapi *cisplatin-paclitaxel* diambil secara *consecutive* sampling dan dilakukan pemeriksaan laju filtrasi glomerulus, BUN, kreatinin, magnesium dan kalium pra dan pasca kemoterapi. Informasi dalam database dianalisis secara statistik apakah terjadi nefrotoksisitas pasca kemoterapi *cisplatin-paclitaxel*. **Hasil:** 35 sampel penelitian didapatkan 24 laki-laki dan 11 perempuan. Penurunan signifikan LFG 27,80%, peningkatan signifikan BUN 63,94% dan kreatinin 41,80%, penurunan signifikan magnesium 12,30% dan kalium 13%. **Kesimpulan:** Ada efek nefrotoksisitas berupa penurunan nilai LFG 27,80%, peningkatan kadar BUN 63,94%, peningkatan kadar serum kreatinin (SK) 41,80%, penurunan kadar magnesium (Mg^{++}) 12,30%, penurunan kadar kalium (K^{+}) 13% setelah pemberian kemoterapi *cisplatin-paclitaxel* pada penderita tumor ganas kepala dan leher yang dirawat di IRNA Bedah Teratai RSUD Dr. Soetomo.

ABSTRACT

Background : *Cisplatin-paclitaxel* is one of chemotherapy regimen that has been used in head and neck malignancies. The main side effect of *cisplatin* is nephrotoxicity. This condition would manifest as decrease of glomerulus filtration rate (GFR), increase of blood urea nitrogen (BUN) serum creatinin, and decrease of serum magnesium danpotasium. **Purpose:** this study is to identify the nephrotoxicity effect after *cisplatin-paclitaxel* administration in head a nd neck malignant tumor patients at Teratai surgery ward of Dr. Soetomo hospital. **Methods :** this was a analytic observational cross sectional study, using paired

two samples *t* test and Wilcoxon test. 35 head and neck malignant tumor patients who will receive cisplatin-paclitaxel chemotherapy were selected by consecutive sampling and examined for glomerulus filtration rate, blood urea nitrogen, blood creatinin, magnesium and potassium before and after chemotherapy. All data base informations were analyzed statistically for nephrotoxicity after cisplatin-paclitaxel chemotherapy occurrence. **Result** :35 patients are surveyed, 24 male and 11 female. There were significant decreases of GFR 27,80%, significant increases of BUN 63,94% and creatinin 41,80%, significant decrease of magnesium 12,30% and potassium 13%. **Conclusion** :there was nephrotoxicity effect include decrease of GFR 27,80%, increase of BUN 63,94%, increase of creatinin 41,80%, decrease of Mg^{++} 12,30%, decrease of K^{+} 13% after cisplatin-paclitaxel chemotherapy in head and neck malignant tumor patients at Teratai surgery ward of Dr. Soetomo Hospital.

Keywords: Nephrotoxicity, cisplatin-paclitaxel chemotherapy, head and neck malignant tumor.

Alamatkorespondensi: dr_desdwiputra@yahoo.co.id

PENDAHULUAN

Tumor ganas kepala dan leher merupakan masalah di bidang kepala dan leher. Penelitian di RSUD Dr. Soetomo tahun 1996 – 2000 oleh Reksoprawiro (2001) mendapatkan 2119 penderita tumor ganas kepala dan leher. Penderita baru tahun 2009 – 2012 yang berobat di URJ Onkologi THT-KL RSUD Dr. Soetomo sebesar 1479 penderita dari 15867 total kunjungan.¹ Kejadian di Amerika serikat sebesar 5% dari seluruh keganasan dan pada tahun 2006 didapatkan sekitar 500.000 kasus baru.² Keganasan di daerah kepala dan leher mayoritas (> 75 %) berjenis karsinoma sel skuamus, yang tergolong relatif radiosensitif. Kurang lebih sepertiganya masih memiliki stadium dini dan dua-pertiganya sudah berada dalam stadium lanjut lokal (*locally advanced disease*) saat pertama kali berobat.^{3,4}

Kemoterapi merupakan salah satu alternatif pilihan dalam terapi tumor ganas kepala dan leher stadium lanjut.^{3,4} Regimenkemoterapi yang paling sering digunakan saat ini di ruang rawat inap (IRNA) Teratai RSUD Dr. Soetomo Surabaya adalah kombinasi *cisplatin –paclitaxel (cisplatin based)* sebesar 31% dari 2013 penderita yang mendapatkan kemoterapi tahun 2009 – 2012. Penggunaan *cisplatin* sendiri mencapai 55% sebagai kombinasi dengan regimen lain pada kemoterapi keganasan kepala dan leher.¹

Nefrotoksisitas dari *cisplatin* telah dikenali sejak 25 tahun yang lalu, akan tetapi karena belum ditemukan obat lain yang sama efektifnya dan lebih tidak toksik maka *cisplatin* terus digunakan.⁵ Nefrotoksisitas *cisplatin* pada hewan coba pertama kali ditemukan pada tahun 1971 menunjukkan perubahan histopatologis berupa nekrosis tubulus akut disertai dengan azotemia. Gagal ginjal akut karena *cisplatin* terjadi 14–100% penderita, dengan insiden yang bervariasi menurut dosisnya. Insiden insufisiensi ginjal ditemukan pada 20-30% pasien. Onset insufisiensi ginjal biasanya terjadi pada hari ke-3 hingga ke-5 setelah konsumsi *cisplatin*, yang ditunjukkan dengan adanya peningkatan serum kreatinin (SK) dan kadar *blood urea nitrogen* (BUN). Hipomagnesemia, hipokalsemia,

hipofosfatemia dan hipokalemia juga umum terjadi terutama setelah pengulangan dosis *cisplatin* yang ditandai dengan penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG).⁵

Pemberian kemoterapi *cisplatin* menyebabkan peningkatan yang signifikan SK lebih dari 44,87%, dan peningkatan tidak signifikan pada BUN (8,71%) dibandingkan dengan sebelum perawatan. Pada pemeriksaan serum elektrolit terjadi penurunan signifikan dari magnesium (7,18%), kalium (6,44%), fosfat (16,44%) dan kalsium (5,94%), peningkatan signifikan dari sodium (1,35%) dan klorida (3,85%) dibandingkan dengan sebelum perawatan.⁶ Penelitian lain di India melaporkan 15 penderita (20,5%) yang mengalami cedera ginjal akut ditandai dengan kenaikan signifikan kadar SK dalam 48 jam pertama setelah pemberian kemoterapi *cisplatin*.⁷

Penelitian di Amerika yang membandingkan peningkatan nefrotoksisitas pada 11 penderita yang mendapatkan kemoterapi kombinasi *cisplatin-paclitaxel* dengan 14 penderita yang diterapi *cisplatin* saja didapatkan penurunan kliren kreatinin pada 9 penderita (81%) yang mendapat kombinasi *cisplatin-paclitaxel* dan hanya 4 (29%) dari 14 penderita yang diterapi dengan *cisplatin* saja.⁸

Tujuan penelitian adalah mengetahui efek nefrotoksisitas berupa penurunan nilai laju filtrasi glomerulus (LFG), peningkatan kadar *blood urea nitrogen* (BUN) dan serum kreatinin (SK), penurunan kadar magnesium (Mg^{++}) dan kalium (K^+) setelah pemberian kemoterapi *cisplatin – paclitaxel* pada penderita tumor ganas kepala dan leher yang dirawat di IRNA Bedah Teratai RSUD Dr. Soetomo.

METODE

Rancangan penelitian adalah observasional analitik *cross sectional* untuk mengetahui efek nefrotoksisitas berupa penurunan nilai LFG, peningkatan kadar BUN dan SK, penurunan kadar Mg^{++} dan K^+ setelah pemberian kemoterapi *cisplatin – paclitaxel* pada penderita tumor ganas kepala dan leher. Penelitian dilakukan di Poliklinik Onkologi Satu Atap (POSA) THT-KL RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan IRNA Bedah Teratai RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada bulan November sampai Desember 2013. Pemeriksaan darah dilaksanakan di Instalasi Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan Laboratorium Kesehatan Daerah Surabaya.

Populasi penelitian adalah penderita tumor ganas kepala dan leher yang mendapat kemoterapi *cisplatin-paclitaxel* di IRNA Bedah Teratai RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Berdasarkan perhitungan diperoleh besar sampel sebesar 35. Sampel penelitian diambil secara *consecutive sampling*. Variabel bebas pada penelitian ini adalah pemberian *cisplatin-paclitaxel* dan variabel tergantung adalah efek nefrotoksisitas yang dinilai berdasarkan LFG, kadar BUN, kadar SK, kadar Mg^{++} , kadar K^+ plasma darah.

Pemberian *cisplatin-paclitaxel* adalah proses memasukkan obat kemoterapi yang terdiri *cisplatin* dan *paclitaxel* ke dalam tubuh. Dosis *cisplatin* pada penelitian ini adalah 100 mg/m² luas permukaan tubuh dan dosis *paclitaxel* pada penelitian ini adalah 200 mg/m² luas permukaan tubuh.

Efek nefrotoksisitas adalah suatu kondisi yang menunjukkan gangguan ginjal akibat bahan kimia yang ditandai dengan penurunan LFG, peningkatan

kadar BUN dan SK, serta penurunan kadar Mg^{++} dan K^{+} pada 10 hari pasca kemoterapi *cisplatin-paclitaxel*.

Semua data yang terkumpul dalam lembar pengumpul data disusun bentuk tabel kemudian dianalisis secara deskriptif dan analitik. Uji distribusi normal pada data menggunakan *Shapiro-Wilk*, sedangkan ujian analitik menggunakan t-2 sampel berpasangan apabila datanya berskala rasio dan berdistribusi normal, bila syarat tersebut tidak terpenuhi akan digunakan uji Wilcoxon.

HASIL

Selama periode waktu penelitian didapatkan 35 sampel dengan distribusi berdasarkan umur [17-25 tahun (8,57%), 26-35 tahun (17,14%), 36-45 tahun (25,71%), 46-55 tahun (42,86%), 56-65 tahun (5,72%)]. Distribusi berdasarkan jenis kelamin laki-laki 24 (68,57%) dan 11 (31,43%) perempuan. Distribusi berdasarkan suku bangsa Jawa 28 (80%), Madura 5 (14,28%), Batak dan Dayak masing-masing 1 (2,86%). Distribusi berdasarkan diagnosis karsinoma nasofaring 25 (71,42%), karsinoma sinonasal dan karsinoma laring masing-masing 3 (8,57%), karsinoma lidah, karsinoma parotis, karsinoma tonsil, dan karsinoma MAE masing-masing 1 (2,86%).

a. Hasil pemeriksaan LFG pra dan pasca kemoterapi *cisplatin-paclitaxel*

Pemeriksaan LFG dilakukan pra kemoterapi dan pasca kemoterapi *cisplatin-paclitaxel*.

Tabel 1. Hasil pemeriksaan LFG pra dan pasca kemoterapi *cisplatin-paclitaxel*.

Parameter	Pra kemoterapi		Pasca kemoterapi		p
	Mean	SD	Mean	SD	
LFG	94,43	17,44	68,17	17,96	0,000

Mean nilai LFG pra kemoterapi didapatkan sebesar 94,43+17,44 ml/menit, sedangkan *mean* nilai LFG pasca kemoterapi didapatkan sebesar 68,17+17,96 ml/menit.

Data frekuensi kejadian penurunan fungsi ginjal pasca kemoterapi *cisplatin-paclitaxel* dapat dilihat pada tabel 2 berikut.

Tabel 2. Frekuensi kejadian penurunan fungsi ginjal pasca kemoterapi *cisplatin-paclitaxel*

Penurunan fungsi ginjal	Jumlah	%
Ringan	24	68,57
Sedang	6	17,14
Berat	2	5,72
Total	32	91,43

Penurunan fungsi ginjal ringan dengan nilai LFG pada rentang 56-90 ml/menit sebanyak 24 (68,57%) penderita. Penurunan fungsi ginjal sedang dengan nilai LFG pada rentang 35-55 ml/menit dialami 6 (17,14%) penderita. Penderita dengan penurunan fungsi ginjal berat dengan nilai LFG < 35 ml/menit sebanyak 2 (5,72%) penderita.

- b. Hasil pemeriksaan BUN pra dan pasca kemoterapi *cisplatin-paclitaxel*
Pemeriksaan BUN dilakukan pra kemoterapi dan pasca kemoterapi *cisplatin-paclitaxel*.

Tabel 3. Hasil pemeriksaan BUN pra dan pasca kemoterapi *cisplatin-paclitaxel*

Parameter	Pra kemoterapi		Pasca kemoterapi		p
	Mean	SD	Mean	SD	
BUN	9,11	3,27	14,94	13,88	0,000

Mean kadar BUN pra kemoterapi didapatkan sebesar 9,11+3,27 mg/dl, sedangkan *mean* kadar BUN pasca kemoterapi didapatkan sebesar 14,94+13,88 mg/dl.

- c. Hasil pemeriksaan SK pra dan pasca kemoterapi *cisplatin-paclitaxel*
Hasil Pemeriksaan SK dilakukan pra kemoterapi dan pasca kemoterapi *cisplatin-paclitaxel*.

Tabel 4. Hasil pemeriksaan SK pra dan pasca kemoterapi *cisplatin-paclitaxel*

Parameter	Pra kemoterapi		Pasca kemoterapi		p
	Mean	SD	Mean	SD	
SK	0,84	0,15	1,20	0,54	0,000

Mean kadar SK pra kemoterapi didapatkan sebesar 0,84+0,15 mg/dl, sedangkan *mean* kadar SK pasca kemoterapi didapatkan sebesar 1,20+0,54 mg/dl.

- d. Hasil pemeriksaan Mg^{++} pra dan pasca kemoterapi *cisplatin-paclitaxel*
Hasil Pemeriksaan Mg^{++} dilakukan pra kemoterapi dan pasca kemoterapi *cisplatin-paclitaxel*.

Tabel 5. Hasil pemeriksaan Mg^{++} pra dan pasca kemoterapi *cisplatin-paclitaxel*

Parameter	Pra kemoterapi		Pasca kemoterapi		p
	Mean	SD	Mean	SD	
Mg^{++}	2,20	0,31	1,93	0,35	0,001

Mean kadar Mg^{++} pra kemoterapi didapatkan sebesar 2,20+0,31 mg/dl, sedangkan *mean* kadar Mg^{++} pasca kemoterapi didapatkan sebesar 1,93+0,35 mg/dl.

Data frekuensi kejadian hipomagnesium pasca kemoterapi *cisplatin-paclitaxel* dapat dilihat pada tabel 6 di bawah ini.

Tabel 6. Data frekuensi kejadian hipomagnesium pasca kemoterapi *cisplatin-paclitaxel*

Mg^{++}	Jumlah	%
Hipomagnesium	8	22,86
Normal	26	74,28
Hipermagnesium	1	2,86
Total	35	100,00

Penderita yang mengalami hipomagnesium pasca kemoterapi *cisplatin-paclitaxel* sebanyak 8 (22,86%) penderita, 26 (74,28%) penderita memiliki kadar Mg^{++} normal, dan hanya 1 (2,86%) penderita yang mengalami hipermagnesium.

- e. Hasil pemeriksaan K^+ pra dan pasca kemoterapi *cisplatin-paclitaxel*
 Hasil Pemeriksaan K^+ dilakukan pra kemoterapi dan pasca kemoterapi *cisplatin-paclitaxel*.

Tabel 7. Hasil pemeriksaan K^+ pra dan pasca kemoterapi *cisplatin-paclitaxel*

Para-meter	Pra kemoterapi		Pasca kemoterapi		Perubahan		t	p
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD		
K^+	4,08	0,42	3,55	0,52	0,53	0,53	5,906	0,000

Mean kadar K^+ pra kemoterapi adalah 4,08+0,42 mmol/l, sementara pasca kemoterapi 3,55+0,52 mmol/l.

DISKUSI

a. Hasil pemeriksaan LFG pra dan pasca kemoterapi *cisplatin-paclitaxel*

Pada tabel 1 menunjukkan *mean* nilai LFG pra kemoterapi didapatkan sebesar 94,43+17,44 ml/menit, sedangkan *mean* nilai LFG pasca kemoterapi didapatkan sebesar 68,17+17,96 ml/menit, terjadi penurunan signifikan sebesar 27,80%. Hasil tersebut tidak berbeda jauh dengan beberapa peneliti lain. Tezcan⁹ melaporkan *mean* nilai LFG pra kemoterapi sebesar 111,58+9,28 ml/menit, sedangkan *mean* nilai LFG pasca kemoterapi sebesar 86,59+8,20 ml/menit, terjadi penurunan signifikan sebesar 22,4%. Hartmann¹⁰ melaporkan *mean* nilai LFG pra kemoterapi sebesar 105 ml/menit, sedangkan *mean* nilai LFG pasca kemoterapi sebesar 80 ml/menit, terjadi penurunan signifikan sebesar 23,8%. Sementara Skinner¹¹ melaporkan *mean* nilai LFG pra kemoterapi sebesar 87,2 ml/menit, sedangkan *mean* nilai LFG pasca kemoterapi didapatkan sebesar 63,7 ml/menit, terjadi penurunan signifikan sebesar 26,95%. Nilai-nilai tersebut di atas menunjukkan ada penurunan signifikan nilai LFG pasca kemoterapi *cisplatin-paclitaxel*.

Cisplatin merupakan racun selular yang cukup kuat terutama pada keadaan rendah klorida. Saat berada di dalam sel, atom klorida di dalam *cisplatin* akan digantikan oleh molekul air. Produk hidrolisis ini diyakini sebagai spesies aktif yang bereaksi dengan glutathione di dalam sitoplasma dan DNA nukleus sel tubulus ginjal. Lebih dari 50% obat ini diekskresikan dalam urin dalam 24 jam pertama setelah pemberian, konsentrasi platinum mencapai korteks renalis beberapa kali lebih cepat dari plasma atau organ lain. *Cisplatin* terutama merusak segmen S3 dari tubulus proksimal yang menyebabkan penurunan LFG.¹²

Tabel 2 menunjukkan dari keseluruhan penderita yang mendapatkan kemoterapi *cisplatin-paclitaxel*, terdapat 24 (68,57%) penderita mengalami penurunan fungsi ginjal ringan, sebanyak 6 (17,14%) penderita mengalami penurunan fungsi ginjal sedang, dan 2 (5,72%) penderita mengalami penurunan fungsi ginjal berat. Hasil penelitian di atas menunjukkan bahwa 32 (91,43%) penderita mengalami penurunan fungsi ginjal, terbanyak mengalami penurunan

fungsi ginjal ringan. Hasil tersebut tidak jauh berbeda dengan peneliti lain. Prasetyanigrum¹³ melaporkan sebanyak 86,79% penderita mengalami penurunan fungsi ginjal, sebanyak 23 (43,4%) penderita mengalami penurunan fungsi ginjal ringan, sebanyak 18 (34,0%) penderita mengalami penurunan fungsi ginjal sedang, dan hanya 1 (1,9%) penderita mengalami penurunan fungsi ginjal berat.

Faktor-faktor yang meningkatkan resiko nefrotoksisitas adalah jenis kelamin wanita, usia tua, merokok, hipoalbuminemia, dan insufisiensi ginjal yang telah ada sebelumnya.⁵

Usia mempengaruhi fungsi ginjal karena seiring dengan bertambahnya usia maka juga akan diikuti oleh penurunan fungsi ginjal. Penderita dengan usia diatas 40 tahun memiliki resiko lebih besar mengalami penurunan fungsi ginjal. Hal ini dikarenakan pada usia tersebut terjadi proses hilangnya beberapa nefron. Perkiraan penurunan fungsi ginjal berdasarkan pertambahan tiap dekade adalah sekitar 10 ml/menit/1,73 m². Pada usia dekade keempat atau 40 tahun telah terjadi penurunan fungsi ginjal sekitar 10% dari kemampuan ginjal. Penderita dengan usia lanjut lebih rentan terkena efek samping obat dikarenakan kondisi fisiologis mereka yang telah menurun akibat usia.^{14,15}

Pada penelitian ini penderita yang mengalami penurunan fungsi ginjal ringan memiliki *mean* umur 38,23 tahun, penderita yang mengalami penurunan fungsi ginjal sedang memiliki *mean* umur 47,50 tahun, *mean* umur penderita yang mengalami penurunan fungsi ginjal berat sebesar 48,50 tahun. Pada penelitian ini usia menjadi salah satu faktor yang memperberat tingkat penurunan fungsi ginjal.

b. Hasil pemeriksaan BUN pra dan pasca kemoterapi *cisplatin-paclitaxel*

Hasil penilaian kadar BUN (tabel 3) menampilkan *mean* kadar BUN pra kemoterapi didapatkan sebesar 9,11+3,27 mg/dl, sedangkan *mean* kadar BUN pasca kemoterapi didapatkan sebesar 14,94+13,88 mg/dl, terjadi peningkatan signifikan sebesar 63,94%. Penelitian lain juga menunjukkan hasil peningkatan signifikan kadar BUN pasca kemoterapi, diantaranya Tezcan⁹ melaporkan *mean* kadar BUN pra kemoterapi sebesar 15,16+4,30 mg/dl, sedangkan *mean* kadar BUN pasca kemoterapi didapatkan sebesar 21,30+6,21 mg/dl, terjadi peningkatan signifikan sebesar 40,5%. Penelitian Arunkumar⁶ melaporkan *mean* kadar BUN pra kemoterapi sebesar 12,28+3,85 mg/dl, sedangkan *mean* kadar BUN pasca kemoterapi sebesar 13,35+3,15 mg/dl, terjadi peningkatan tidak signifikan sebesar 8,71%. Sementara Mashhadi¹⁶ melaporkan *mean* kadar BUN pra kemoterapi sebesar 14+4,5 mg/dl, sedangkan *mean* kadar BUN pasca kemoterapi didapatkan sebesar 15+3,8 mg/dl, terjadi peningkatan sebesar 7,14%.

Nefrotoksisitas *cisplatin* dapat terjadi dalam berbagai tanda dan gejala, salah satu yang paling sering ditemukan adalah cedera ginjal akut dengan insiden yang tersering adalah insufisiensi ginjal. Onset insufisiensi ginjal terjadi beberapa hari setelah konsumsi *cisplatin*, yang ditunjukkan dengan peningkatan kadar kadar serum kreatinin dan BUN.⁵

c. Hasil pemeriksaan SK pra dan pasca kemoterapi *cisplatin-paclitaxel*

Pada pemeriksaan kadar SK (tabel 4) menampilkan *mean* kadar SK pra kemoterapi didapatkan sebesar 0,84+0,15 mg/dl, sedangkan *mean* kadar SK pasca

kemoterapi didapatkan sebesar 1,20+0,54 mg/dl, terjadi peningkatan signifikan sebesar 41,8%. Hasil tersebut tidak berbeda jauh dengan peneliti lain. Arunkumar⁶ melaporkan *mean* kadar SK pra kemoterapi sebesar 0,78+0,15 mg/dl, sedangkan *mean* kadar SK pasca kemoterapi didapatkan sebesar 1,13+0,17 mg/dl, terjadi peningkatan signifikan sebesar 44,87%. Beyer¹⁷ melaporkan *mean* kadar SK pra kemoterapi sebesar 0,9 mg/dl, sedangkan *mean* kadar SK pasca kemoterapi didapatkan sebesar 1,3 mg/dl, terjadi peningkatan kadar SK sebesar 44,44%.

Cisplatin dapat menyebabkan kerusakan pembuluh darah ginjal yang mengakibatkan iskemia sehingga dapat mengganggu perfusi darah ginjal dan akibatnya dapat terjadi peningkatan serum kreatinin. Serum kreatinin akan meningkat secara signifikan setelah 5 hari pemberian *cisplatin*. Akan terlihat perubahan atrofi parsial glomerulus pada sebagian sel tubulus. Tubulus distal dan proksimal menunjukkan degenerasi parsial dan rusaknya sel epitel. Peningkatan serum kreatinin dapat menjadi indikator akhir dari cedera ginjal akibat kemoterapi *cisplatin* karena gagal ginjal dapat terwujud tanpa bersamaan dengan peningkatan serum kreatinin.⁵

d. Hasil pemeriksaan Mg^{++} pra dan pasca kemoterapi *cisplatin-paclitaxel*

Tabel 5 menampilkan *mean* kadar Mg^{++} pra kemoterapi didapatkan sebesar 2,20+0,31 mg/dl, sedangkan *mean* kadar Mg^{++} pasca kemoterapi didapatkan sebesar 1,93+0,35 mg/dl, terjadi penurunan signifikan sebesar 12,3%. Hasil tersebut tidak jauh berbeda dengan penelitian lain. Arunkumar⁶ melaporkan *mean* kadar Mg^{++} pra kemoterapi sebesar 2,09+0,40 mg/dl, sedangkan *mean* kadar Mg^{++} pasca kemoterapi didapatkan sebesar 1,94+0,45 mg/dl, terjadi penurunan signifikan sebesar 7,2%. Beberapa penelitian lain juga menunjukkan penurunan kadar Mg^{++} pasca kemoterapi, diantaranya Mashhadi¹⁶ melaporkan *mean* kadar Mg^{++} pra kemoterapi sebesar 2,2+0,6 mg/dl, sedangkan *mean* kadar Mg^{++} pasca kemoterapi sebesar 1,4+0,4 mg/dl, terjadi penurunan signifikan sebesar 36,36%. Tezcan⁹ melaporkan *mean* kadar Mg^{++} pra kemoterapi sebesar 2,11+0,25 mg/dl, sedangkan *mean* kadar Mg^{++} pasca kemoterapi didapatkan sebesar 1,93+0,27 mg/dl, didapatkan penurunan sebesar 8,53%.

Tabel 6 menunjukkan dari keseluruhan penderita yang mendapatkan kemoterapi *cisplatin-paclitaxel*, terdapat 8 (22,86%) penderita mengalami hipomagnesium. Hasil ini tidak jauh berbeda dengan hasil yang dilaporkan oleh Skinner¹¹ yang melaporkan 10 (29%) dari 34 penderita mengalami hipomagnesium pasca kemoterapi. Arunkumar⁶ melaporkan 60% dari 18 penderita mengalami hipomagnesium pasca kemoterapi siklus ke-5.

Hipomagnesemia merupakan salah satu manifestasi klinis yang terjadi pada penderita yang mendapat kemoterapi *cisplatin*. Eksresi persisten dari magnesium sebagai akibat dari kadar magnesium yang menurun menunjukkan bahwa hipomagnesemia terjadi karena gangguan ginjal dalam mereabsorpsi magnesium.¹⁸ *Cisplatin* menyebabkan kerusakan reseptor magnesium pada cabang *ascending* lengkung Henle dan tubulus distal, menyebabkan nekrosis sel tubulus yang mengakibatkan terganggunya mekanisme reabsorpsi magnesium.¹⁹

Pada penelitian ini didapatkan 1 (2,86%) penderita mengalami hipermagnesemia pasca kemoterapi. Hipermagnesemia merupakan keadaan yang jarang terjadi kecuali pada gagal ginjal atau sesudah pemberian Mg^{++} parenteral. Keadaan ini dapat menyebabkan depresi sistem saraf pusat serta fungsi jantung dan terkadang hipermagnesemia sendiri dapat menjadi indikasi untuk dilakukannya dialisis.¹⁹

e. Hasil pemeriksaan K^+ pra dan pasca kemoterapi cisplatin-paclitaxel

Tabel 7 menampilkan *mean* kadar K^+ pra kemoterapi didapatkan sebesar 4,08±0,42 mmol/l, sedangkan *mean* kadar K^+ pasca kemoterapi didapatkan sebesar 3,55±0,52 mmol/l, terjadi penurunan signifikan sebesar 13%. Penelitian lain yang menunjukkan penurunan kadar K^+ pasca kemoterapi, antara lain Tezcan⁹ melaporkan *mean* kadar K^+ pra kemoterapi sebesar 4,53±0,55 mmol/l, sedangkan *mean* kadar K^+ pasca kemoterapi didapatkan sebesar 4,29±0,61 mmol/l, terjadi penurunan sebesar 23,3%. Mashhadi¹⁶ melaporkan *mean* kadar K^+ pra kemoterapi sebesar 4,1±0,4 mmol/l, sedangkan *mean* kadar K^+ pasca kemoterapi didapatkan sebesar 3,9±0,4 mmol/l, terjadi penurunan sebesar 4,87%. Arunkumar⁶ melaporkan *mean* kadar K^+ pra kemoterapi sebesar 4,35±0,48 mmol/l, sedangkan *mean* kadar K^+ pasca kemoterapi sebesar 4,07±0,52 mmol/l, terjadi penurunan signifikan sebesar 6,4%.

Hipokalemia merupakan kelainan elektrolit yang umum terjadi selama pengobatan *cisplatin*, terjadi karena meningkatnya kemampuan reabsorpsi renal sebagai respon terhadap absorpsi kalium yang berkurang. Hipomagnesium juga dapat menyebabkan kerusakan Mg^{++} -dependent Na, K-ATPase akibat tingginya kehilangan natrium dalam sel, yang apabila dikombinasikan dengan penurunan cadangan kalium ginjal akan menyebabkan hipokalemia.¹⁹

Dari penelitian ini didapatkan hasil penurunan signifikan laju filtrasi glomerulus (LFG), peningkatan signifikan kadar BUN, peningkatan signifikan kadar SK, penurunan signifikan kadar Magnesium (Mg^{++}), dan penurunan signifikan kadar kalium (K^+). Dengan demikian hipotesis penelitian ini terbukti.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kentjono WA, 2012. Regimen kemoterapi penderita keganasan kepala dan leher di bangsal rawat inap THT-KL RSUD Dr. Soetomo. Surabaya: Laboratorium/SMF Ilmu Kesehatan THT-KL FK Unair/RSUD Dr. Soetomo
2. Ridge JA, Glisson BS, Lango MN, 2008. Head and neck tumors. In (Pazdur R, Wagman LD, Camphausen KA, Hoskins WJ, eds). Cancer management: a multidisciplinary approach
3. Agarwala SS, 1999. Adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. Hematology / Oncology Clinics of North America 3 (4): 743-52
4. Brockstein BE, Vokes EE, 2006. Principles of chemotherapy in the management of head and neck cancer. In (Bailey JB, Johnson JT, Newlands SD, eds). Head and neck surgery otolaryngology, 4th edition, pp. 1427-40
5. Ronald PM, Raghu KT, Ganesan R, William BR, 2010. Review: Mechanisms of cisplatin nephrotoxicity. Toxins 2: 2490-518

6. Arunkumar PA, Mukund H, Radheshyam N, Belliyappa MS, 2011. Clinical evaluation of cisplatin induced nephrotoxicity characterized by electrolyte disturbances. *Asian J. Res. Pharm. Sci* 1 (4): 100-4
7. Saleena UV, MS Athiyaman, Donald F, BM Vadhiraja, R Prabhu, Nalini K, 2010. Evaluation of urinary tubular enzymes for the detection of early kidney injury due to cisplatin chemotherapy. *Int J Biol Med Res* 3(3): 2241-6
8. Merouani A, Davidson SA, Schrier RW, 1997. Increased nephrotoxicity of combination taxol and cisplatin chemotherapy in gynecologic cancers as compared to cisplatin alone. *Am J Nephrol* 17(1): 53-8
9. Tezcan S, Izzettin FV, Sancar M, Yumuk PF, Turhal S, 2013. Nephrotoxicity evaluation in outpatients treated with cisplatin-based chemotherapy using a short hydration method. *Pharmacology & Pharmacy* 4: 296-302
10. Hartmann JT, Kollmannsberger C, Kanz L, Bokemeyer C, 1999. Platinum organ toxicity and possible prevention in patients with testicular cancer. *Int J Cancer* 83: 866-9
11. Skinner R, Pearson ADJ, English MW, Price L, Wyllie RA, Coulthard MG, Craft AW, 1998. Cisplatin dose rate as risk factor for nephrotoxicity in children. *British Journal of Cancer* 77(10): 1677-82
12. Arany I, Safirstein RL, 2003. Cisplatin nephrotoxicity. *Semin Nephrol* 23: 460-4
13. Prasetyaningrum M, 2013. Evaluasi penurunan fungsi ginjal pasien yang mendapat kemoterapi cisplatin di rumah sakit kanker Dharmas Jakarta periode Juli-Desember 2012. Dalam: Laporan Penelitian, Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Indonesia Jakarta
14. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome Quality Initiative (NKF KDOQI) Guidelines, 2002. Estimation of GFR. Available from: <http://www.kdoqi.org>. Accessed February 09, 2013
15. Aziz FM, Witjaksono J, Rasjidi I, 2008. Panduan pelayananan medik: model interdisiplin penatalaksanaan kanker serviks dengan gangguan ginjal. Jakarta: EGC
16. Mashhadi MA, Heidari Z, Zakeri Z, 2013. Mild hypomagnesemia as the most common cisplatin nephropathy in Iran. *Iranian Journal of Kidney Diseases* 7(1): 23-7
17. Beyer J, Rick O, Weinknecht S, Kingreen D, Lenz K, Siegert W, 1997. Nephrotoxicity after high-dose carboplatin, etoposide and ifosfamide in germ-cell tumors: incidence and implications for hematologic recovery and clinical outcome. *Bone Marrow Transplantation* 20: 813-9
18. Barabas KA, 2007. Effects of hyperbilirubinemia on cisplatin nephrotoxicity in the. Dissertation, University of Florida
19. Lajer H, Daugaard G, 1999. Cisplatin and hypomagnesemia. *Cancer Treatment Reviews* 25: 47-58