

## Evaluasi Nilai *Blood Urea Nitrogen* dan Serum Kreatinin pada Pemberian Kemoterapi Paklitaksel-Karboplatin pada Pasien Kanker Serviks Sel Skuamosa Stadium IIB-IIIb

Rini Noviyani<sup>1</sup>, Ketut Suwiyoga<sup>2</sup>, Anak A. A. W. P. Dewi<sup>1</sup>, Rasmaya Niruri<sup>1</sup>, I K. Tunas<sup>3</sup>,  
I N. G. Budiana<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan, Universitas Udayana, Bali, Indonesia, <sup>2</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Bali, Indonesia, <sup>3</sup>Prodi Kesehatan Masyarakat, Fakultas Ilmu Kesehatan, Sains, dan Teknologi, Universitas Dhyana Pura, Bali, Indonesia

### Abstrak

Kemoterapi paklitaksel-karboplatin merupakan salah satu terapi untuk kanker serviks. Toksisitas kemoterapi pada ginjal dapat dinilai menggunakan nilai *Blood Urea Nitrogen* (BUN) dan serum kreatinin. Pada penelitian potong lintang prospektif ini diperoleh 6 pasien kanker serviks yang memenuhi kriteria penelitian. Pemeriksaan kadar BUN dan serum kreatinin dilakukan sebelum kemoterapi pertama dan sesudah kemoterapi seri ketiga. Rentang waktu kemoterapi pertama ke kemoterapi ketiga adalah tiga minggu. Pengambilan sampel penelitian menggunakan *consecutive sampling*. Data penelitian dianalisis menggunakan *paired test* dengan interval kepercayaan 95% dengan SPSS 17.0. Hasil evaluasi nilai BUN dan serum kreatinin sebelum dan sesudah kemoterapi menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara sebelum kemoterapi pertama dengan sesudah kemoterapi ketiga ( $p>0,05$ ). Hasil penelitian ini dapat digunakan dokter sebagai pertimbangan untuk memberikan kemoterapi dengan regimen paklitaksel-karboplatin sesuai prosedur yang berlaku karena terbukti tidak menimbulkan penurunan fungsi ginjal pada pasien kanker serviks skuamosa.

**Kata kunci:** BUN, kanker serviks, kemoterapi, paklitaksel-karboplatin, serum kreatinin

## Evaluation of Blood Urea Nitrogen and Serum Creatinine in Squamous Cell Cervical Cancer Patients Stadium IIB-IIIb Who Receiving Paclitaxel-Carboplatin Chemotherapy

### Abstract

Paclitaxel-carboplatin chemotherapy is one of cervical cancer therapy. Renal toxicity from chemotherapy can be assessed using the value of Blood Urea Nitrogen (BUN) and serum creatinine. In a prospective cross sectional study was obtained 6 cervical cancer patients who met the research criterias. Examination of BUN and serum creatinine performed before first and after third chemotherapy with the interval time of 3 weeks. Sampling method using consecutive sampling. Data were analyzed using paired test with 95% confidence intervals using the SPSS 17.0. BUN and serum creatinine before and after chemotherapy values obtained  $p>0.05$ . BUN and serum creatinine values showed no significant difference between before the first chemotherapy to after third chemotherapy. The doctor may consider using this combination chemotherapy in accordance with the procedures in force due to chemotherapy using paclitaxel-carboplatin shown to be effective and not cause renal toxicity in squamous cervical cancer patients.

**Key words:** BUN, cervical cancer, chemotherapy, paclitaxel-carboplatin, serum creatinine

**Korespondensi:** Rini Noviyani, S.Si., M.Si, Apt, Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana, Bali, Indonesia, *email:* rini.noviyani@yahoo.co.id

## Pendahuluan

Kanker serviks ditemukan lebih tinggi di negara berkembang dengan insidensi sebesar 83% dari kasus yang dilaporkan setiap tahunnya.<sup>1</sup> Pengobatan kanker serviks dapat dilakukan dengan radioterapi dan kemoterapi.<sup>2</sup> Beberapa agen kemoterapi yang sering digunakan untuk terapi kanker serviks antara lain cisplatin, paklitaksel, dan karboplatin.<sup>3</sup> Karboplatin merupakan analog cisplatin yang bekerja pada siklus sel fase non spesifik.<sup>4</sup> Paklitaksel menghasilkan aktivitas terapi melalui stabilisasi *bundle* polimer turbulin sehingga mengganggu perakitan mikrotubular dan replikasi sel<sup>5</sup> memiliki efek samping seperti myalgia, flebitis, depresi sumsum tulang, reaksi hipersensitivitas, dan hipotensi.<sup>6</sup> Keduanya dapat dikombinasikan sebagai agen sitotoksik.

Keberhasilan kombinasi paklitaksel dan karboplatin pada terapi kanker serviks tipe SCC disebabkan baik paklitaksel maupun karboplatin memiliki aktivitas yang cukup tinggi serta toksisitas yang lebih rendah.<sup>7</sup> Oleh karena itu, paklitaksel dan karboplatin merupakan dua obat yang dikombinasikan sebagai protap regimen kemoterapi kanker serviks di RSUP Sanglah Kota Denpasar.<sup>8</sup> Penggunaan kombinasi paklitaksel dan karboplatin didukung oleh hasil penelitian yang memberikan respon pengobatan sebesar 20% pada penggunaan agen kemoterapi karboplatin, sedangkan aktivitas moderat sebesar 17% ditunjukkan oleh paklitaksel.<sup>7</sup>

Selain memberikan efektivitas, kemoterapi juga dapat menimbulkan efek samping dan komplikasi.<sup>9</sup> Baik paklitaksel maupun karboplatin memiliki efek samping<sup>6</sup> dan karena karboplatin diekskresikan 60–90% melalui urin serta menyebabkan peningkatan nilai serum kreatinin dan BUN<sup>10</sup>, maka penting dilakukan pemantauan nilai serum kreatinin dan BUN sebelum dan setelah dilakukan kemoterapi.

Pada penelitian yang membandingkan

pengobatan regimen kombinasi paklitaksel karboplatin versus regimen kombinasi paklitaksel cisplatin pada pasien-pasien kanker paru dapat menyebabkan terjadinya toksisitas pada kondisi hematologi dan non hematologi. Gambaran toksisitas hematologi dapat berupa leukopenia, neutropenia, dan *thrombocytopenia*, sedangkan gambaran toksisitas nonhematologi, yaitu ototoksitas, toksisitas ginjal, diare, hipersensitivitas, mual dan muntah. Penelitian tersebut menjelaskan bahwa kemoterapi yang diberikan selama 10 kali dengan rentang waktu pemberian 2 minggu telah menimbulkan penurunan fungsi ginjal pada 15% dari 306 pasien.<sup>11</sup>

Penggunaan karboplatin pada konsentrasi lebih besar dari 10% dapat meningkatkan secara lemah nilai serum kreatinin dan BUN yang biasanya bersifat *reversible* dan lebih sedikit nefrotoksitasnya daripada penggunaan cisplatin.<sup>12</sup> Penelitian Mulder *et al.*,<sup>13</sup> menunjukkan terjadi penurunan nilai *glomerulus filtrate rate* (GFR) setelah penggunaan kemoterapi dengan karboplatin selama tiga hari dengan dosis total 750 mg/m<sup>2</sup>.

Nilai BUN dan serum kreatinin dapat digunakan sebagai indikator fungsi ginjal pada pasien.<sup>8</sup> Apabila efek toksik pada ginjal tidak tertangani akibat pemberian kombinasi paklitaksel dan karboplatin, maka dapat menimbulkan kerusakan ginjal yang permanen. Meskipun dikatakan memiliki efek samping yang lebih ringan pada ginjal, karboplatin masih termasuk analog cisplatin (*platinum base*) sehingga tetap perlu dilakukan evaluasi terhadap efek samping tersebut. Selain itu, dikarenakan belum tersedianya data penelitian tentang evaluasi nilai BUN dan serum kreatinin pada pasien kanker serviks yang mendapatkan kemoterapi paklitaksel karboplatin, maka penelitian ini penting untuk dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan nilai BUN dan serum kreatinin sebelum kemoterapi pertama dan setelah kemoterapi

ketiga dengan regimen kemoterapi paklitaksel karboplatin. Efek toksik yang dihasilkan setiap agen sitotoksik yang digunakan untuk kemoterapi pada pasien kanker serviks ini penting diketahui oleh praktisi kesehatan terutama dalam hal mempertimbangkan risiko terapi sehingga efek samping yang ditimbulkan dapat diminimalisasi.

### Metode

Penelitian ini menggunakan desain penelitian potong lintang dengan pengambilan data secara prospektif. Penelitian ini dilakukan pada bulan Januari–November 2013. Pasien yang menjadi subjek dalam penelitian ini adalah pasien dengan kanker serviks yang baru pertama kali mendapatkan kemoterapi paklitaksel karboplatin pada saat penelitian ini dilakukan. Kemoterapi ini dilakukan tiga kali, yaitu seri 1, 2 dan 3 dimana jarak antar kemoterapi adalah 21 hari.

Pemeriksaan BUN dan serum kreatinin untuk mengevaluasi fungsi ginjal pasien yang dilakukan dua kali, yaitu sebelum kemoterapi seri pertama dan setelah kemoterapi seri ketiga. Jarak antara kemoterapi pertama dan kemoterapi ketiga dilakukan kurang lebih 63 hari. Pemeriksaan BUN dilakukan di laboratorium klinik RSUP Sanglah, Denpasar menggunakan alat COBASINTEGRA metode Urease-GLDH. Pemeriksaan serum kreatinin menggunakan alat yang sama dengan metode *Creatinine Jaffe* di laboratorium klinik RSUP Sanglah Denpasar.

Besaran dosis paklitaksel yang diberikan adalah  $175 \text{ mg/m}^2$  dan dosis karboplatin yang diberikan adalah  $600 \text{ mg/50 kgBB}$ . Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu data laboratorium dan rekam medis pasien kanker serviks yang menjalani rawat inap di RSUP Sanglah Denpasar. Bahan yang digunakan untuk memeriksa BUN adalah buffer TRIS, 2-oksoglutarat, NADH, ADP, urease, GLDH (*bovine*), dan sodium azide.

Bahan-bahan potassium hidroksida, fosfat, asam pikrat digunakan untuk memeriksa serum kreatinin dari semua pasien dalam penelitian ini. Sampel penelitian adalah pasien kanker serviks yang mendapatkan kombinasi regimen kemoterapi paklitaksel dan karboplatin yang menjalani rawat inap di RSUP Sanglah Denpasar pada periode Februari–November tahun 2013 yang dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria inklusi pada penelitian ini meliputi pasien yang bersedia ikut serta dalam penelitian (telah menyetujui *informed consent*), pasien kanker serviks stadium IIB–IIIB, pasien yang baru pertama kali menjalani kemoterapi, dan memenuhi persyaratan untuk menjalani kemoterapi (kondisi umum dan pemeriksaan laboratorium). Kriteria eksklusi yaitu pasien yang tidak melanjutkan kemoterapi hingga seri ketiga (meninggal dunia, terkendala biaya, atau tanggungan).

### Hasil

Pada penelitian ini diperoleh 6 pasien kanker serviks di RSUP Sanglah yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi yang telah ditetapkan. Analisis *paired test* bertujuan untuk menganalisis perbedaan fungsi ginjal (BUN dan serum kreatinin) sebelum dengan sesudah kemoterapi dalam penelitian ini menggunakan software SPSS versi 16.0.

Analisis statistik *paired test* digunakan untuk menentukan perbedaan nilai BUN sebelum kemoterapi pertama dengan sesudah kemoterapi ketiga. Setelah dilakukan analisis menggunakan uji *paired test*, terlihat bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara besaran nilai BUN sebelum kemoterapi pertama dan sesudah kemoterapi ketiga ( $p > 0,05$ ) (Tabel 1).

Analisis statistik *paired test* digunakan untuk melihat perbedaan nilai serum kreatinin sebelum kemoterapi pertama dengan sesudah

**Tabel 1** Tabel Hasil *Paired Test* Data BUN Sebelum Kemoterapi 1 dengan Sesudah Kemoterapi 3

|                    | N | BUN (mg/dL) |       | P     |
|--------------------|---|-------------|-------|-------|
|                    |   | Rerata      | SB    |       |
| Sebelum Kemoterapi | 6 | 11,135      | 4,203 | 0,138 |
| Sesudah Kemoterapi | 6 | 7,375       | 3,097 |       |

Keterangan:

Rerata : nilai rata - rata

P&lt;0,05 : terdapat perbedaan bermakna

BUN : *Blood Urea Nitrogen*

P : nilai signifikansi

SB : simpangan baku

N : jumlah sampel

kemoterapi ketiga. Berdasarkan analisis data diperoleh nilai  $p > 0,05$  artinya nilai serum kreatinin sebelum kemoterapi pertama dengan sesudah kemoterapi ketiga tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna (Tabel 2). Peningkatan dan penurunan nilai serum kreatinin pasien sering terjadi namun masih berkisar pada batas normal (0,6–1,3 mg/dL).

### Pembahasan

Efek samping dari obat kemoterapi terhadap ginjal secara seluler tidak dapat dinilai, akan tetapi data BUN dan serum kreatinin yang diperoleh dari penelitian ini menunjukkan bahwa ginjal dari keenam pasien pada sampel penelitian ini secara fungsional masih bekerja dengan baik.

Penggunaan paklitaksel lebih cenderung menyebabkan myelosupresi dibandingkan dengan penurunan fungsi ginjal, sedangkan agen platinum seperti karboplatin dapat menimbulkan toksisitas pada ginjal namun

lebih tidak nefrotoksik jika dibandingkan cisplatin.<sup>14–16</sup> Karboplatin tidak menimbulkan terjadinya nefrotoksisitas karena adanya pengurangan ikatan protein dan tingginya stabilitas karboplatin dalam cairan tubuh dimana menimbulkan peningkatan ekskresi dari ginjal dibandingkan dengan cisplatin. Selain itu, karboplatin juga diketahui lebih selektif pada sel tumor sehingga menurunkan sifat nefrotoksisitasnya.<sup>17–18</sup>

Hasil penelitian ini dapat digunakan oleh dokter sebagai bahan pertimbangan dalam memberikan kemoterapi paklitaksel karboplatin sesuai dengan prosedur yang berlaku dalam evaluasi terapi. Peranan seorang farmasis diperlukan dalam upaya meminimalisasi efek yang tidak diinginkan dengan melakukan monitoring efek samping kemoterapi, memilih obat dan menetapkan dosis selektif bersama dokter, mengendalikan polifarmasi, serta mencegah dehidrasi yang merupakan salah satu faktor penyebab penurunan fungsi ginjal pasien yang menerima obat sitostatika.

**Tabel 2** Tabel Hasil *Paired Test* Data Serum Kreatinin Sebelum Kemoterapi 1 dengan Sesudah Kemoterapi 3

|                    | N | BUN (mg/dL) |       | P     |
|--------------------|---|-------------|-------|-------|
|                    |   | Rerata      | SB    |       |
| Sebelum Kemoterapi | 6 | 0,813       | 0,099 | 0,112 |
| Sesudah Kemoterapi | 6 | 0,655       | 0,120 |       |

Keterangan:

N : jumlah sampel

P : nilai signifikansi

SB : simpangan baku

SC : serum kreatin

P&lt;0,05 : terdapat perbedaan bermakna

## Simpulan

Tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara nilai BUN dan serum kreatinin sebelum kemoterapi pertama dengan sesudah kemoterapi paklitaksel karboplatin seri ketiga pada penderita kanker serviks tipe sel skuamosa.

## Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada segenap keluarga besar poli kebidanan RSUP Sanglah Denpasar dan Laboratorium Klinik Prodia Denpasar atas bantuan dan kerjasamanya.

## Daftar Pustaka

- Schorge J, Schaffer J, Halvorson L, Hoffman B, Bradshaw K, Cunningham F. Williams gynecology. McGraw-Hill Companies Incorporated: USA; 2008.
- Saonere JA. Awareness screening programme reduces the risk of cervical cancer in women. *Afr J Pharm Pharmacol*. 2010;4(6):314–23.
- Saito I, Kitagawa R, Fukuda H, Shibata T, Katsumata N, Konishi I, et al. A phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in stage IVB, persistent or recurrent cervical cancer: gynecologic cancer study group/japan clinical oncology group study (JCOG0505). *Japanese J Clin Oncol*. 2010;40(1):90–3. doi:10.1093/jjco/hyp117
- Stewart DJ. Mechanisms of resistance to cisplatin and carboplatin. *Crit Rev Oncol/Hematol*. 2007;63(1):12–31. doi:10.1016/j.critrevonc.2007.02.001
- Moore DH, Blessing AJ, McQuellon PR, Thaler TH, Cella D, Benda J, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage ivb, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*. 2004;22:3113–9. doi: 10.1200/JCO.2004.04.170
- Williamson SK, Crowley JJ, Lara PN, McCoy J, Lau DH, Tucker RW, et al. Phase III trial of paclitaxel plus carboplatin with or without tirapazamine in advanced non-small-cell lung cancer: Southwest Oncology Group Trial S0003. *J Clin Oncol*. 2005;23(36):9097–104. doi: 10.1200/JCO.2005.01.3771
- Duenas GA, Graniel CL, Enciso AG, Cetina L, Rivera L, Mariscal I, et al. A phase ii study of multimodality treatment for locally advanced cervical cancer: neoadjuvant carboplatin and paclitaxel followed by radical hysterectomy and adjuvant cisplatin chemoradiation. *Annals Oncology*. 2003;14:1278–84. doi: 10.1093/annonc/mdg333
- Komite Medik. Protap kemoterapi kanker serviks. Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah, Denpasar; 2004.
- King M, McConkey C, Latief TN, Hartley A, Fernando I. Improved survival after concurrent weekly cisplatin and radiotherapy for cervical carcinoma with assessment of acute and late side-effects. *Clin Oncol*. 2006;18(1):38–45. doi: 10.1016/j.clon.2005.09.001
- Nakashima-Kamimura N, Mori T, Ohsawa I, Asoh S, Ohta S. Molecular hydrogen alleviates nephrotoxicity induced by an anti-cancer drug cisplatin without compromising anti-tumor activity in mice. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009;64(4):753–61. doi: 10.1007/s00280-008-0924-2
- Rosell R, Gatzemeier U, Betticher DC, Keppler U, Macha HN, Pirker R, et al. Phase III randomized trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative

- multinational trial. *Annals Oncol.* 2002;13:1539–49. doi:10.1093/annonc/mdf332
12. Solimando DA. Drug information handbook for oncology 3rd Edition. United States: Lexi-Comp Incorporated; 2003.
13. Mulder POM, Dirk TS, Elisabeth GE, Donald RA, Mulder NH. Renal dysfunction following high dose carboplatin treatment. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1988;114(2):212–14. doi: 10.1007/BF00417840
14. Ciarimboli G, Ludwig T, Lang D, Pavenstädt H, Koepsell H, Piechota HJ, et al. Cisplatin nephrotoxicity is critically mediated via the human organic cation transporter 2. *Am J Pathol.* 2005;167(6):1477–84. doi:10.1016/S0002-9440(10)61234-5
15. Stöhr W, Paulides M, Bielack S, Jürgens H, Koscielniak E, Rossi R, et al. Nephrotoxicity of cisplatin and carboplatin in sarcoma patients: a report from the late effects surveillance system. *Pediatric Blood Cancer.* 2007;48(2):140–7. doi: 10.1002/pbc.20812
16. Yao X, Panichpisal K, Kurtzman N, Nugent K. Cisplatin nephrotoxicity: a review. *Am J Med Sci.* 2007;334(2):115–24. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31812dfe1e
17. Skinner R, Parry A, Price L, Cole M, Craft AW, Pearson AD. Persistent nephrotoxicity during 10-year follow-up after cisplatin or carboplatin treatment in childhood: relevance of age and dose as risk factors. *Eur J Cancer.* 2009;45(18): 3213–9. doi: 10.1016/j.ejca.2009.06.032
18. Yonezawa A, Masuda S, Yokoo S, Katsura T, Inui KI. Cisplatin and oxaliplatin, but not carboplatin and nedaplatin, are substrates for human organic cation transporters (SLC22A1–3 and multidrug and toxin extrusion family). *J Pharmacol Exp Ther.* 2006;319(2):879–86. doi:10.1124/jpet.106.110346