

Pengaruh kadar albumin terhadap tingkat keparahan *taxanes induced peripheral neuropathy* pada kanker payudara

Albumin levels effect on severity of taxanes induced peripheral neuropathy in breast cancer

Nur Cahyani Setiawati*, Yudiyanta**, Samekto Wibowo**

* KSM Saraf RSUD dr. Soehadi Prijonegoro, Sragen

**Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRACT

Keywords:
albumin,
CIPN,
breast cancer,
taxanes

One of long-term toxicity cancer treatment is chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN), 40% causing permanent symptoms and disability. Cancer patients with chemotherapy taxanes 80% experienced taxanes induced peripheral neuropathy (TIPN). Low albumin levels, shown to be associated with development toxicity of chemotherapy. Levels of serum albumin is a routine examination prior to chemotherapy, expected to be predictor of CIPN.

This study aims to determine the effect of albumin levels to severity of CIPN in breast cancer receiving chemotherapy taxanes Dr. Sardjito Hospital. Retrospective observational cohort study design, with subject of breast cancer who had completed six cycles of chemotherapy taxanes at Tulip Integrated Cancer Care. The severity of CIPN assessed using neuropathy scores NCI-CTC version 3.0. Albumin levels checked in the Clinical Pathology Departement before undergoing chemotherapy. All data is then processed to a computerized statistical analysis.

Total 50 subjects entering the study with a mean age of 51.52±10.05 years and albumin levels of 4.07±0.47 g/dL. Bivariate analysis results were statistically significant two factors affect the severity of both sensory and motor CIPN are albumin levels (sensory neuropathy p =0.002, motoric p =0.002) and age (sensory neuropathy p =0.039 and motoric p =0.001). After multivariate analysis showed that only albumin levels (sensory neuropathy p =0.009 and motoric p =0.010) is an independent factor affecting the severity of CIPN.

Based on this study, the effect of albumin levels to severity of CIPN, wherein the lower albumin level has more severe levels of CIPN.

ABSTRAK

Toksitas jangka panjang pengobatan kanker yang terpenting adalah chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN), 40% menyebabkan gejala dan kecacatan permanen. Pasien kanker dengan kemoterapi taxanes 80% mengalami taxanes induced peripheral neuropathy (TIPN). Kadar albumin rendah, terbukti berhubungan dengan pengembangan toksitas kemoterapi. Kadar serum albumin merupakan pemeriksaan rutin sebelum kemoterapi, diharapkan dapat sebagai prediktor CIPN.

Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh kadar albumin terhadap tingkat keparahan CIPN pada kanker payudara yang mendapat kemoterapi taxanes RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Rancangan penelitian observasional kohort retrospektif, dengan subjek kanker payudara yang telah selesai 6 siklus kemoterapi taxanes di Poli Kanker Terpadu Tulip. Tingkat keparahan CIPN dinilai menggunakan skor neuropati NCI-CTC versi 3.0. Kadar albumin diperiksa di Instalasi Patologi Klinik sebelum menjalani kemoterapi. Seluruh data kemudian diolah untuk analisis statistik secara komputerisasi.

Sebanyak 50 subjek mengikuti penelitian dengan rerata usia 51,52±10,05 tahun dan kadar albumin 4,07±0,47 g/dL. Hasil analisis bivariat didapatkan 2 faktor bermakna secara signifikan mempengaruhi tingkat keparahan CIPN baik sensorik maupun motorik yaitu kadar albumin (neuropati sensorik p =0,002, motorik p =0,002) dan usia (neuropati sensorik p =0,039 dan motorik p =0,001). Setelah dilakukan analisis multivariat menunjukkan bahwa hanya kadar albumin (neuropati sensorik p =0,009 dan motorik p =0,010) yang merupakan faktor independen yang mempengaruhi tingkat keparahan CIPN

Berdasarkan penelitian ini, terdapat pengaruh kadar albumin terhadap tingkat keparahan CIPN, yaitu kadar albumin yang lebih rendah memiliki tingkat CIPN yang lebih parah.

Kata kunci:
albumin,
CIPN,
kanker payudara,
taxanes

Correspondence:

Nur CS, email: nurcahyanisetiawati@gmail.com

PENDAHULUAN

Toksistas jangka panjang dari pengobatan kanker merupakan masalah penting karena memiliki dampak potensial terhadap ketahanan hidup penderita kanker. Salah satu yang terpenting adalah neuropati perifer diinduksi kemoterapi (*chemotherapy induced peripheral neuropathy/CIPN*), yang dapat menyebabkan gejala dan kecacatan permanen sampai dengan 40% dari penderita kanker. CIPN menyebabkan kecacatan yang signifikan setelah pengobatan pada berbagai jenis kanker, termasuk payudara, kolorektal, testis, dan keganasan hematologi, serta berdampak pada kualitas hidup penderita.¹ CIPN tidak hanya isu tentang kualitas hidup, tetapi juga mempengaruhi hasil keluaran dari terapi dikarenakan penundaan pengobatan, pengurangan dosis, dan penghentian kemoterapi yang dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas terkait kanker.²

CIPN adalah efek samping dari banyak agen kemoterapi, khususnya agen yang bertarget pada mikrotubulus, terutama pada pasien yang mendapat kemoterapi berbasis platinum, vinca alkaloids (vinorelbine dan vincristine), serta taxanes (paclitaxel dan docetaxel).³ Tingkat insiden CIPN berkisar antara 19% sampai lebih dari 85%.⁴ Insiden dan keparahan CIPN tergantung pada regimen, terutama kombinasi regimen, dosis, dan jadwal pemberian kemoterapi. Taxanes merupakan obat kemoterapi yang paling penting pada pengobatan kanker payudara, baik dalam kelangsungan hidup bebas penyakit maupun kelangsungan hidup secara keseluruhan pada terapi adjuvan. Oleh karena itu, wanita yang mendapat kemoterapi dengan taxanes sering terjadi neuropati perifer diinduksi taxanes (*taxanes induced peripheral neuropathy/TIPN*). TIPN sangat sering terjadi: lebih dari 80% pasien kanker payudara yang mendapat kemoterapi taxanes terjadi neuropati perifer.³

Sekitar 20,5% pasien dengan kanker payudara yang baru didiagnosis dan 54,5% dari pasien dengan metastasis mengalami hipoalbuminemia.⁵ Kadar albumin rendah, terbukti berhubungan dengan pengembangan toksistas kemoterapi antara lain alopesia (84%), mual (49%), neuropati (46%), anemia (33%), limfopenia (31%), dan leukopenia (30%).⁶

Serum albumin merupakan metode sederhana untuk memperkirakan fungsi protein visceral, tidak hanya menggambarkan status gizi pasien tetapi juga faktor yang berguna untuk memprediksi prognosis pasien. Serum albumin yang rendah adalah indikator respons inflamasi sistemik (*systemic inflammatory response/SIR*) yang sedang berlangsung. Malnutrisi dan peradangan yang sering terjadi pada pasien kanker melibatkan tumor, respons *host* terhadap tumor, dan terapi antikanker dapat menekan sintesis albumin.⁷ Adanya SIR terbukti

berhubungan dengan respons yang lebih buruk terhadap agen kemoterapi dan peningkatan risiko toksistas.⁸ Penelitian Arrieta *et al.* juga menyebutkan bahwa malnutrisi memiliki risiko lebih tinggi terjadi komplikasi kemoterapi dan juga kematian, memperpanjang lama perawatan di rumah sakit hingga 90%, sehingga meningkatkan biaya rawat inap hingga 35-75%.⁶

Berdasarkan hal tersebut, maka penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah terdapat pengaruh kadar albumin terhadap tingkat keparahan CIPN pada kanker payudara yang mendapat kemoterapi taxanes.

METODE

Penelitian ini merupakan studi *cohort-retrospective* untuk melihat pengaruh kadar albumin terhadap tingkat keparahan CIPN pada penderita kanker payudara yang mendapat kemoterapi taxanes. Pada penelitian ini, peneliti menentukan tingkat keparahan CIPN sebagai variabel tergantung, kemudian melihat kadar albumin sebelum kemoterapi dari rekam medis sebagai variabel bebas.

Kriteria inklusi adalah penderita kanker payudara yang selesai menjalani kemoterapi menggunakan taxanes (minimal 6 siklus), usia ≥ 18 tahun, bersedia ikut dalam penelitian ini dengan menandatangani surat persetujuan untuk ikut dalam penelitian, memiliki catatan medis yang lengkap, memuat semua data dari variabel yang diteliti pada penelitian ini. Sedangkan sebagai kriteria eksklusi adalah pasien yang sudah terdiagnosis neuropati perifer karena sebab lain sebelumnya, pasien dengan tanda infeksi, gangguan hati dan ginjal berat, serta mengalami penyakit neurologis spesifik seperti stroke dan Guillain Barre Syndrome, diabetes melitus, alkoholisme, merokok, mengalami penyakit arteri perifer (sesuai hasil pemeriksaan fisik dan riwayat dalam rekam medis).

Variabel tergantung pada penelitian ini adalah CIPN. Penilaian menggunakan skor neuropati NCI-CTC versi 3.0, berdasarkan pemeriksaan sensorik dan motorik masuk kriteria CIPN tingkat 1 sampai 4, skor ini telah dilakukan uji reliabilitas sebelumnya dengan hasil kappa 0,796 untuk motorik dan 0,753 untuk sensorik.⁹

Variabel bebas utama dalam penelitian ini adalah kadar albumin serum. Variabel bebas lain yang juga diteliti antara lain kadar hemoglobin, kreatinin, bersih kreatinin, rasio netrofil-limfosit, rasio trombosit-limfosit, usia, indeks massa tubuh, jenis kemoterapi taxanes, dan agen kemoterapi lain.

Analisis data pada penelitian ini dilakukan dalam dua tahap yaitu secara deskriptif, bivariat dan multivariat. Deskriptif sebagai tahapan pertama digunakan untuk mengetahui karakteristik subjek seperti tingkat keparahan CIPN, kadar albumin, kadar hemoglobin,

kreatinin, bersihan kreatinin, rasio netrofil-limfosit, rasio trombosit-limfosit, usia, indeks massa tubuh, jenis kemoterapi taxanes, dan agen kemoterapi lain. Data disajikan dengan menghitung rata-rata dan proporsi antara kedua kelompok. Analisis statistik bivariat komparatif kategorikal tidak berpasangan dengan menggunakan uji *one way* Anova dan nilai *p*. Pada analisis multivariat menggunakan regresi logistik ordinal untuk mendapatkan hubungan dari variabel-variabel yang berpengaruh terhadap variabel terikat, di mana hubungan akan dilihat dari nilai *p*.

Penelitian ini telah mendapat rekomendasi dari Komite Etik Penelitian Biomedik pada manusia, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada. Setiap pasien dan keluarga yang terlibat sebagai subjek penelitian diberikan penjelasan dan dimintakan persetujuannya dengan menandatangani *informed consent*.

HASIL

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Juli sampai bulan Oktober 2016 di poli rawat jalan Pelayanan Kanker Terpadu Tulip RSUP Dr. Sardjito. Teknik pengambilan sampel dengan menggunakan cara berurutan (*consecutive sampling*) sampai tercapai jumlah sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yaitu 50 orang.

Karakteristik dasar subjek penelitian diperoleh melalui analisis deskriptif. Pada penelitian ini didapatkan 50 penderita kanker payudara memenuhi kriteria

eligibilitas yang mendapat kemoterapi taxanes di poli rawat jalan di Pelayanan Kanker Terpadu Tulip RSUP Dr. Sardjito.

Hasil analisis deskriptif dari karakteristik dasar subjek penelitian ini, rata-rata usianya adalah 51,52±10,05 tahun dan dengan kadar albumin rata-rata pada subjek penelitian ini adalah 4,07±0,47 g/dL (Tabel 1), 6 (12%) subjek yang mengalami hipoalbuminemia. Jenis kemoterapi taxanes yang digunakan pada penderita kanker payudara terdiri dari paclitaxel 18 (36%) subjek dan docetaxel 32 (64%) subjek, di mana 33 (66%) subjek kombinasi dengan platinum dan 17 (34%) subjek tidak menggunakan agen lain.

Data tingkat keparahan CIPN yang terbagi menjadi neuropati sensorik dan motorik. Neuropati sensorik didapatkan 27 (14%) subjek neuropati tingkat 1 dan 16 (32%) subjek neuropati tingkat 2, sedangkan neuropati motorik didapatkan 19 (38%) subjek neuropati tingkat 1 dan 10 (20%) subjek neuropati tingkat 2. Tidak

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian

	Rerata ± SD
Usia (tahun)	51,52±10,05
Indeks Massa Tubuh (kg/m ²)	22,78±3,54
Kadar Albumin (g/dL)	4,07±0,47
Kadar Hemoglobin (g/dL)	11,78±1,13
Kadar Kreatinin (mg/dL)	0,70±0,19
Bersihan Kreatinin	85,70±2,76
Rasio Netrofil Limfosit	3,12±3,15
Rasio Trombosit Limfosit	177,66±107,75

Tabel 2. Analisis bivariat terhadap tingkat keparahan neuropati sensorik

Variabel	Tingkat keparahan neuropati sensorik						<i>p</i>
	0 (normal)		1		2		
	n	%	n	%	n	%	
Indeks massa tubuh §							0,620
< 20	2	18,2	6	54,5	3	27,3	
≥ 20	5	12,8	21	53,8	13	33,3	
Jenis kemoterapi taxanes §							0,096
Paclitaxel	1	5,5	9	50	8	44,44	
Docetaxel	6	18,75	18	56,25	8	25	
Agen kemoterapi lain §							0,362
Platinum	5	15,2	19	57,6	9	27,3	
Tanpa agen lain	2	11,8	8	47,1	7	41,2	
Rasio Netrofil Limfosit §							0,900
<5	6	13,33	25	55,56	14	31,11	
≥5	1	20	2	40	2	40	
Rasio Trombosit Limfosit §							0,931
<150	4	16,67	12	50	8	33,33	
≥150	3	11,54	15	60	8	30,77	
Usia ¶	43,00±8,40		53,70±10,11		51,56±9,05		0,039*
Kadar albumin¶	4,59±0,31		4,08±0,41		3,85±0,49		0,002*
Kadar hemoglobin¶	11,97±0,89		12,02±1,21		11,30±0,98		0,123
Kadar kreatinin¶	0,62±0,18		0,7±0,18		0,74±0,19		0,379
Bersihan kreatinin¶	98,69±32,3		84,22±27,9		82,51±25,3		0,408

Keterangan: ¶uji *one way* Anova, §uji *Chi-Square*, §uji Mann-Whitney, *bermakna pada *p* <0,05

Tabel 3. Analisis bivariat terhadap tingkat keparahan neuropati motorik

Variabel	Tingkat keparahan neuropati motorik						p
	0 (normal)		1		2		
	n	%	n	%	n	%	
Indeks massa tubuh §							0,545
< 20	4	36,4	4	36,4	3	27,3	
≥ 20	17	43,6	15	38,5	13	33,3	
Jenis kemoterapi taxanes ¥							0,507
Paclitaxel	6	33,33	7	38,89	5	27,78	
Docetaxel	15	46,87	12	37,5	5	16,62	
Agen kemoterapi lain ¥							0,665
Platinum	13	39,4	14	42,4	6	18,2	
Tanpa agen lain	8	47,1	5	29,4	4	23,5	
Rasio Netrofil Limfosit §							0,945
<5	19	42,22	17	37,78	9	20	
≥5	2	40	2	40	1	20	
Rasio Trombosit Limfosit ¥							0,802
<150	11	45,83	8	33,33	5	20,83	
≥150	10	38,46	11	42,3	5	19,23	
Usia ¶	46,29±7,55		57,63±8,79		50,90±11,2		0,001*
Kadar albumin ¶	4,34±0,35		3,93±0,46		3,79±0,49		0,002*
Kadar hemoglobin ¶	12,21±1,08		11,43±1,12		11,57±1,07		0,072
Kadar kreatinin ¶	0,7±0,18		0,68±0,22		0,74±0,16		0,771
Bersihan kreatinin ¶	92,37±27,8		83,31±28,1		76,23±25,4		0,243

Keterangan: ¶ uji *one way Anova*, ¥ uji *Chi-Square*, § uji *Mann-Whitney*, *bermakna pada $p < 0,05$

didapatkan pasien dengan neuropati tingkat 3 dan 4 baik untuk neuropati sensorik maupun motorik.

Gejala neuropati yang didapatkan pada subjek paling banyak adalah kesemutan 22 (44%) subjek, sedangkan keluhan lain seperti rasa baal, kelemahan ringan, dan nyeri pada ujung-ujung ekstremitas masing-masing didapatkan pada 21 (42%), 8 (16%), dan 3 (6%) subjek.

Pada analisis bivariat variabel utama kadar albumin terhadap tingkat keparahan CIPN didapatkan perbedaan bermakna antar kelompok normal, tingkat 1 dan 2 baik pada neuropati sensorik ($p = 0,002$) maupun motorik ($p = 0,002$). Kemudian dilakukan analisis *post hoc* Bonferroni, didapatkan hasil untuk neuropati sensorik terdapat perbedaan bermakna kadar albumin antara kelompok normal dengan neuropati sensorik tingkat 1 dengan $p = 0,021$ dengan perbedaan rerata 0,5g/dL dan terdapat perbedaan bermakna kadar albumin antara kelompok normal dengan neuropati sensorik tingkat 2 dengan $p = 0,001$ dengan perbedaan rerata 0,73 g/dL. Sedangkan untuk neuropati sensorik tingkat 1 dan 2 tidak didapatkan perbedaan bermakna dengan $p = 0,313$ dengan perbedaan rerata 0,22 g/dL. Untuk neuropati motorik terdapat perbedaan bermakna kadar albumin antara kelompok normal dengan neuropati motorik tingkat 1 dengan $p = 0,012$ dengan perbedaan rerata dari 0,4 g/dL dan terdapat perbedaan bermakna kadar albumin antara kelompok normal dengan neuropati motorik tingkat 2 dengan $p = 0,005$ dengan perbedaan rerata 0,54 g/dL. Sedangkan untuk neuropati sensorik tingkat 1 dan 2 tidak

didapatkan perbedaan bermakna dengan $p = 1,000$ dengan perbedaan rerata 0,13 g/dL.

Hasil analisis bivariat variabel demografis yaitu usia dan IMT terhadap tingkat keparahan CIPN, didapatkan hasil adanya perbedaan bermakna rerata usia antar kelompok normal, tingkat 1 dan 2 baik pada neuropati sensorik ($p = 0,039$) maupun motorik ($p = 0,001$), sedangkan pada IMT tidak didapatkan perbedaan bermakna antarkelompok IMT <20 dengan IMT ≥20 baik pada neuropati sensorik ($p = 0,620$) maupun motorik ($p = 0,545$).

Hasil analisis bivariat untuk parameter laboratorium lainnya seperti kadar hemoglobin, kadar kreatinin, bersihan kreatinin, RNL, dan RTL terhadap tingkat keparahan CIPN tidak didapatkan hasil yang bermakna. Di mana tidak didapatkan perbedaan rerata kadar hemoglobin yang bermakna antar kelompok normal, tingkat 1 dan 2 baik pada neuropati sensorik ($p = 0,123$) maupun motorik ($p = 0,072$).

Kadar kreatinin tidak didapatkan perbedaan rerata yang bermakna antar kelompok normal, tingkat 1 dan 2 baik pada neuropati sensorik ($p = 0,379$) maupun motorik ($p = 0,771$). Bersihan kreatinin tidak didapatkan perbedaan rerata yang bermakna antar kelompok normal, neuropati tingkat 1 dan 2 baik pada neuropati sensorik ($p = 0,408$) maupun motorik ($p = 0,243$). Pada analisis RNL tidak didapatkan perbedaan keparahan CIPN bermakna antar kelompok RNL <5 dengan RNL ≥5 baik pada neuropati sensorik ($p = 0,900$) maupun motorik ($p = 0,945$). Begitu juga pada RTL tidak didapatkan

Tabel 4. Analisis regresi logistik variabel-variabel terhadap neuropati sensorik

Variabel	Tingkat keparahan neuropati sensorik				
	Estimate	p	RR	95%CI untuk RR	
				Minimum	Minimum
Kadar albumin	-1,895	0,009*	0,150	0,036	0,617
Usia	0,019	0,538	1,019	0,958	1,084
Kadar hemoglobin	-0,325	0,239	0,722	0,420	1,241
Jenis kemoterapi taxanes	-0,379	0,552	0,684	0,196	2,389

*Keterangan: Bermakna secara statistik bila nilai $p < 0,05$

Tabel 5. Analisis regresi logistik variabel-variabel terhadap neuropati motorik

Variabel	Tingkat keparahan neuropati sensorik				
	Estimate	p	RR	95%CI untuk RR	
				Minimum	Minimum
Kadar albumin	-1,766	0,010*	0,170	0,044	0,660
Usia	0,051	0,089	1,052	0,992	1,117
Kadar hemoglobin	-0,345	0,203	0,700	0,416	1,204
Bersihan kreatinin	-0,578	0,333	0,561	0,173	1,809

*Keterangan: Bermakna secara statistik bila nilai $p < 0,05$

perbedaan bermakna keparahan CIPN antar kelompok RTL < 150 dengan RTL ≥ 150 baik pada neuropati sensorik ($p = 0,931$) maupun motorik ($p = 0,802$).

Analisis bivariat penggunaan agen kemoterapi pada penelitian ini yaitu jenis kemoterapi taxanes dan penggunaan kombinasi agen kemoterapi lain, tidak didapatkan perbedaan keparahan CIPN bermakna antar kelompok paclitaxel dan docetaxel baik pada neuropati sensorik ($p = 0,096$) maupun motorik ($p = 0,507$), juga tidak didapatkan perbedaan keparahan CIPN antar kelompok kombinasi platinum dan tidak menggunakan kombinasi agen lain baik pada neuropati sensorik ($p = 0,362$) maupun motorik ($p = 0,665$).

Analisis multivariat regresi logistik ordinal digunakan pada variabel terikat yang berupa variabel ordinal, yaitu tingkat keparahan CIPN dalam skor NCI-CTC versi 3. Analisis multivariat berdasarkan hasil analisis bivariat pada variabel-variabel yang memiliki nilai $p < 0,25$. Analisis bivariat terhadap neuropati sensorik didapatkan variabel bebas yang memiliki nilai $p < 0,25$ adalah usia, kadar albumin, kadar hemoglobin dan jenis kemoterapi taxanes. Sedangkan analisis bivariat terhadap neuropati motorik didapatkan variabel bebas yang memiliki nilai $p < 0,25$ adalah usia, kadar albumin, kadar hemoglobin dan bersihan kreatinin.

Dari hasil analisis multivariat menggunakan regresi logistik ordinal untuk neuropati sensorik dan motorik tampak seperti pada tabel 4 dan 5. Pada neuropati sensorik didapatkan hasil hanya variabel kadar albumin berpengaruh secara independen terhadap tingkat keparahan neuropati sensorik pada populasi penelitian ini dengan $p = 0,009$, dengan RR 0,150 (95%CI 0,036-

0,617), di mana peningkatan satu unit kadar albumin, akan menurunkan risiko terjadi neuropati tingkat 1 dan 2 sebesar 0,15 kali dibandingkan normal, begitu juga neuropati tingkat 2 dibandingkan normal dan neuropati tingkat 1. Pada neuropati motorik juga hanya mendapatkan variabel kadar albumin yang berpengaruh secara independen terhadap tingkat keparahan neuropati motorik pada populasi penelitian ini dengan $p = 0,010$, dengan RR 0,170 (95%CI 0,044-0,660), di mana peningkatan satu unit kadar albumin, akan menurunkan risiko terjadi neuropati tingkat 1 dan 2 sebesar 0,17 kali dibandingkan normal, begitu juga neuropati tingkat 2 dibandingkan normal dan neuropati tingkat 1.

DISKUSI

Sebanyak 50 subjek didapatkan kadar albumin rata-rata adalah $4,07 \pm 0,47$ g/dL, dan hanya 6 (12%) subjek yang mengalami hipoalbuminemia. Analisis bivariat didapatkan perbedaan bermakna antar kelompok normal, tingkat 1 dan 2 baik pada neuropati sensorik ($p = 0,002$) maupun motorik ($p = 0,002$), demikian juga analisis multivariat didapatkan hasil bermakna baik pada neuropati sensorik ($p = 0,009$) maupun motorik ($p = 0,010$), yang menunjukkan bahwa kadar albumin memiliki hubungan secara independen terhadap tingkat keparahan CIPN. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya oleh Arrieta *et al.* bahwa hipoalbuminemia yang terjadi sebelum kemoterapi paclitaxel-cisplatin pada pasien kanker paru berhubungan kuat dengan terjadinya toksisitas dari kemoterapi. Kadar albumin yang rendah (≤ 3 g/dL) terbukti secara bermakna meningkatkan toksisitas kemoterapi taxanes

pada kanker paru secara keseluruhan dibandingkan dengan kadar albumin normal ($>3\text{g/dL}$) dengan $p = 0,002$. Sedangkan untuk CIPN didapatkan perbedaan tetapi tidak bermakna secara statistik dengan $p = 0,06$ (peringkat rerata 36vs64).⁶ Penelitian lain, CIPN pada pasien kanker kolorektal dengan kemoterapi oxaliplatin juga menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan terhadap tingkat keparahan CIPN (tingkat 0-1 dan 2-3) antara pasien dengan albumin normal dan rendah dengan nilai $p = 0,01$, dalam penelitian yang sama juga menunjukkan terdapat hubungan signifikan antara kadar albumin dengan durasi CIPN dengan $p = 0,04$.¹⁰

Albumin terlibat pada berbagai proses fungsi fisiologis dan farmakologis, antara lain anti-oksidatif dan anti-inflamasi. Stress oksidatif dan inflamasi memiliki kontribusi penting pada perkembangan neuropati.¹¹ Albumin berikatan dengan taxanes (95-98%) dan berperan dalam transportasi dalam aliran darah serta proses degradasi sehingga menurunkan efek toksisitas.⁶ Pada kondisi kadar albumin rendah akan beredar bebas di plasma sehingga meningkatkan level obat di dalam darah sehingga akan meningkatkan risiko toksisitas yang lebih parah.¹² Sintesis albumin juga dipengaruhi oleh adanya respons inflamasi sistemik yang ditemukan pada pasien terutama dengan stadium lanjut, di mana respons inflamasi dapat mempengaruhi metabolisme dan pembersihan agen kemoterapi, sehingga meningkatkan risiko toksisitas kemoterapi.¹² Albumin juga bersifat anti-oksidatif dan anti-inflamasi di mana stress oksidatif dan inflamasi memiliki kontribusi penting pada perkembangan neuropati.¹¹ Pada CIPN akibat taxanes terdapat pelepasan oksida nitrat (NO), sitokin proinflamasi dan faktor neurotropik, yang pada gilirannya menyebabkan debit spontan neuronal, sensitisasi nosiseptor, dan hipersensitivitas mekanik. Penelitian sebelumnya juga telah menunjukkan bahwa nyeri neuropatik pada neuropati diinduksi paclitaxel berkaitan dengan TNF- α dan induksi IL-1 β di DRG lumbal.¹³ Albumin memiliki efek protektif terhadap kematian neuronal akibat apoptosis sehingga dapat mempromosikan kelangsungan hidup neuron, melalui sintesis dan pelepasan glutamat.¹⁴

Adanya respons inflamasi sistemik yang diduga dapat mempengaruhi sintesis albumin dan toksisitas kemoterapi tidak terbukti pada penelitian ini. Pada RNL maupun RTL tidak didapatkan perbedaan yang bermakna, antar kelompok RNL <5 dengan RNL ≥ 5 (neuropati sensorik $p = 0,900$; motorik $p = 0,945$), dan antar kelompok RTL <150 dengan RTL ≥ 150 (neuropati sensorik $p = 0,931$; motorik $p = 0,802$). RNL dan RTL merupakan parameter adanya respons inflamasi sistemik yang berhubungan dengan perkembangan penyakit, namun tidak terbukti dapat digunakan sebagai penanda

toksisitas kemoterapi.⁶ Inflamasi dapat mempengaruhi metabolisme dan pembersihan agen kemoterapi,¹⁵ pasien kanker dengan peningkatan respons inflamasi sistemik umumnya mengalami penurunan respons terhadap kemoterapi. Respons inflamasi sistemik pada kanker sering dihubungkan dengan progresivitas penyakit dan *cachexia* yang sering terjadi pada pasien kanker stadium lanjut,¹² sedangkan subjek penelitian ini adalah pasien kanker payudara semua stadium, sehingga tidak didapatkan pengaruh RNL dan RTL terhadap tingkat keparahan CIPN.

Hasil analisis bivariat usia terhadap tingkat keparahan CIPN didapatkan perbedaan bermakna antar kelompok normal, tingkat 1 dan 2 baik pada neuropati sensorik ($p = 0,039$) maupun motorik ($p = 0,001$). Namun dalam analisis multivariat tidak didapatkan hasil bermakna. Penelitian sebelumnya menunjukkan hasil serupa dimana usia berhubungan dengan kejadian CIPN pada kemoterapi taxanes, pada analisis bivariat didapatkan nilai $p = 0,043$, namun tidak signifikan pada multivariat.¹⁶ Sedangkan penelitian lain bahwa tidak didapatkan perbedaan signifikan CIPN pada usia <60 dan ≥ 60 tahun dengan $p = 0,96$, namun secara signifikan menunjukkan perbedaan durasi neuropati dengan $p = 0,027$.¹⁷ Pengaruh faktor usia diduga akibat penurunan fungsi sumbu tulang dan ginjal sehingga meningkatkan kemungkinan mielosupresi dan risiko toksisitas pada agen kemoterapi yang diekskresi di ginjal.¹⁸ Penurunan fungsi ginjal berkontribusi terhadap perubahan proses farmakodinamik dan farmakokinetik yang akan mempengaruhi efek toksisitas dari kemoterapi.¹⁹ Kemungkinan mekanisme yang lain adalah peningkatan penyakit dan pengobatan penyerta yang lain atau perubahan massa dan komposisi tubuh yang mungkin mempengaruhi metabolisme obat.²⁰ Pada penelitian tidak terbukti dikarenakan tidak didapatkan perbedaan bermakna antarkelompok neuropati pada faktor-faktor yang diduga berpengaruh seperti kemungkinan mielosupresi, perubahan massa dan komposisi tubuh serta gangguan ginjal. Terlihat dari hasil analisis bivariat IMT, kadar hemoglobin, kadar kreatinin, dan bersihan kreatinin dengan hasil $p > 0,05$ baik pada neuropati sensorik maupun motorik.

Kadar hemoglobin dapat menjadi faktor risiko peningkatan toksisitas kemoterapi, anemia meningkatkan kerentanan mielosupresi di mana terdapat beberapa agen kemoterapi berikatan kuat dengan sel darah merah sehingga adanya anemia akan meningkatkan level obat dalam darah dan berhubungan dengan peningkatan toksisitas kemoterapi.²¹ Defisiensi zat besi juga dapat menyebabkan gangguan proses metabolik termasuk transport, sintesis dan degradasi dari neurotransmitter, dan sintesis protein yang mempengaruhi fungsional neuron.²¹

Selain itu defisiensi besi juga dapat menyebabkan disfungsi sistem saraf perifer, seperti keluhan parestesi karena proses neuropati secara umum, yang diakibatkan efek dari zat besi pada pembentukan mielin, pada penurunan level hemoglobin juga melibatkan transportasi oksigen ke jaringan, sehingga manifestasi klinisnya dapat menyebabkan hipoksia jaringan kronis.²² Defisiensi zat besi dapat menurunkan aktivitas MAO, yang menginduksi terjadinya neuropati pada hewan coba, proses iskemia kronis akibat anemia defisiensi besi diduga dapat terlibat pada kerusakan saraf yang terjadi.²³ Pada penelitian pengaruh kadar hemoglobin tidak signifikan kemungkinan dikarenakan tidak didapatkan agen kemoterapi yang berikatan kuat dengan sel darah merah, rerata kadar hemoglobin keseluruhan subjek hanya mengalami sedikit penurunan, serta adanya pemberian transfusi untuk perbaikan kondisi anemia.

Penggunaan kemoterapi baik jenis kemoterapi taxanes maupun penggunaan kombinasi agen kemoterapi lain tidak didapatkan pengaruh yang bermakna terhadap tingkat keparahan CIPN. Pada jenis kemoterapi taxanes tidak didapatkan perbedaan keparahan CIPN antar kelompok paclitaxel dan docetaxel baik pada neuropati sensorik ($p = 0,096$) maupun motorik ($p = 0,507$). Berbeda dengan penelitian sebelumnya oleh Guastalla *et al.* yang menyebutkan terdapat perbedaan yang signifikan antara CIPN tingkat 2 dan 3 akibat paclitaxel dan docetaxel ($p < 0,001$), di mana masing-masing 28% dan 10% dengan dosis bervariasi 135-200mg/m² dan 40-85mg/m².²⁴ Sumber lain menyebutkan bahwa paclitaxel lebih neurotoksik dibandingkan docetaxel dengan insiden keseluruhan sekitar 60% dibanding 15%.²⁵ Pada penggunaan kombinasi agen kemoterapi lain, tidak didapatkan perbedaan keparahan CIPN antar kelompok kombinasi dengan platinum dan tidak menggunakan agen lain baik pada neuropati sensorik ($p = 0,362$) maupun motorik ($p = 0,665$). Faktor risiko peningkatan toksisitas kemoterapi taxanes salah satunya adalah penggunaan bersama agen platinum.²⁵ Penggunaan kombinasi paclitaxel dengan carboplatin disebutkan meningkatkan risiko neurotoksisitas dibandingkan kombinasi docetaxel dengan carboplatin.²⁴ Pada penelitian ini tidak didapatkan hasil sama dengan penelitian sebelumnya kemungkinan dikarenakan jumlah subjek yang dibandingkan tidak sama besar, adanya perbedaan dosis taxanes yang digunakan, serta tingkat keparahan neuropati yang diamati.

Beberapa kelemahan penelitian ini antara lain hanya mengukur tingkat neuropati hanya satu kali sehingga tidak diketahui data dasar tingkat neuropati, penelitian ini tidak menggunakan pemeriksaan elektrodagnostik untuk menentukan tingkat keparahan CIPN, dan penelitian hanya dilakukan pada satu senter pelayanan

sehingga kurang dapat menggambarkan keadaan populasi umum.

SIMPULAN

Berdasarkan penelitian ini, terdapat pengaruh kadar albumin terhadap tingkat keparahan CIPN pada penderita kanker payudara yang mendapat kemoterapi taxanes, yaitu penderita dengan kadar albumin yang lebih rendah memiliki tingkat CIPN yang lebih parah. Pada penderita kanker payudara yang akan menjalani kemoterapi perlu dilakukan pengecekan kadar albumin secara berkala, di mana pasien dengan kadar albumin serum yang rendah perlu diberikan penatalaksanaan sedini mungkin guna mengurangi risiko terjadinya efek samping kemoterapi, khususnya kejadian CIPN.

DAFTAR PUSTAKA

1. Park SB, Goldstein D, Krishnan A V, Lin CS, Friedlander L, Cassidy J, *et al.* Chemotherapy-Induced Peripheral Neurotoxicity : A Critical Analysis. 2013;63(6):419–437.
2. Mark J. Lema, Kathleen M. Foley Fr, Hausheer H. Assessment of Cancer-Related Neuropathy and Neuropathic Pain. *The Oncologist*. 2010;15(suppl 2):3–8.
3. Iuliis F De, Taglieri L, Salerno G, Lanza R, Scarpa S. Taxane Induced Neuropathy in Patients Affected by Breast Cancer : Literature Review. *Crit Rev Oncol/Hematol* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2015;1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.04.011>
4. Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, Macleod MR, *et al.* Incidence, Prevalence, and Predictors of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain* [Internet]. International Association for The Study of Pain; 2014;155(12):2461–2470. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2014.09.020>
5. Buyukcelik A. Albumin Infusion is Not Beneficial in Hypoalbuminemic End-Stage Cancer Patients: A Matched-Pair Analysis. *Int J Hematol Oncol* [Internet]. 2012;22(4):213–219. Available from: http://www.uhod.org/pdf/PDF_533.pdf
6. Arrieta O, Ortega RMM, Villanueva-rodríguez G, Serna-thomé MG, Flores-estrada D, Diaz-romero C, *et al.* Association of Nutritional Status and Serum Albumin Levels with Development of Toxicity in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Paclitaxel-Cisplatin Chemotherapy : A Prospective Study. *BMC Cancer*. 2010;(22):1–7.
7. Gupta D, Lis CG. Pretreatment Serum Albumin as A Predictor of Cancer Survival: A Systematic Review of The Epidemiological Literature. *Nutr J* [Internet]. BioMed Central Ltd; 2010;9(1):69. Available from: <http://www.nutritionj.com/content/9/1/69>
8. Park JH, Mcmillan DC, Horgan PG, Roxburgh CS. The Impact of Anti-Inflammatory Agents on The Outcome of Patients with Colorectal Cancer. *Cancer Treat Rev* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;40(1):68–77. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2013.05.006>
9. Cavaletti G, Cornblath DR, Merkies ISJ, Postma TJ, Rossi E, Frigeni B, *et al.* The Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Outcome Measures Standardization Study: from Consensus to The First Validity and Reliability Findings. *Ann Oncol* [Internet]. 2013;24(2):454–462. Available from: <http://>

- www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3551481&tool=pmcentrez&rendertype=abstract
10. Vincenzi B, Frezza AM, Schiavon G, Spoto C, Silvestris N, Addeo R, *et al.* Identification of Clinical Predictive Factors of Oxaliplatin-Induced Chronic Peripheral Neuropathy in Colorectal Cancer Patients Treated with Adjuvant Folfox IV. Support Care Cancer [Internet]. 2013;21(5):1313–1319. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23196819>
 11. Li L, Liu B, Lu J, Jiang L, Zhang Y, Shen Y. Serum Albumin is Associated With Peripheral Nerve Function in Patients With Type 2 Diabetes. 2015;397–404.
 12. Bussink M. The Role of Nutrition on Effectiveness of Chemotherapy (Thesis). 2012;1–30. Available from: <http://dspace.library.uu.nl/handle/1874/236433>
 13. Nassini R, Benemei S, Fusi C, Trevisan G, Materazzi S. Transient Receptor Neuropathy Potential Channels in Chemotherapy-Induced Neuropathy. The Open Pain Journal. 2013;127–136.
 14. Tabertero A, Granda B, Medina A, Sánchez-Abarca LI, Lavado E, Medina JM. Albumin Promotes Neuronal Survival by Increasing The Synthesis and Release Of Glutamate. J Neurochem. 2002;81(4):881–891.
 15. Laird BJ, C.Mcmillan D, Fayer P, Fearon K, Kaasa S, Fallon MT, *et al.* The Systemic Inflammatory Response and Its Relationship to Pain and Other Symptoms in Advanced Cancer. The Oncologist. 2013;1050–1055.
 16. Reyes-gibby CC, Morrow PK, Buzdar A, Shete S. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy as a Predictor of Neuropathic Pain in Breast Cancer Patients Previously Treated With Paclitaxel. J Pain [Internet]. Elsevier Ltd; 2009;10(11):1146–1150. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2009.04.006>
 17. Tanabe Y, Hashimoto K, Shimizu C, Hirakawa A, Harano K, Yunokawa M. Paclitaxel-Induced Peripheral Neuropathy in Patients Receiving Adjuvant Chemotherapy For Breast Cancer. Int J Clin Oncol. 2013;132–138.
 18. Muss HB, Berry DA, Cirrincione C, Budman DR, Henderson IC, Citron ML, *et al.* Toxicity of Older and Younger Patients Treated With Adjuvant Chemotherapy for Node-Positive Breast Cancer : The Cancer and Leukemia Group B Experience. Journal Of Clinical Oncology. 2016;25(24):3699–3704.
 19. Montoya JE, Luna HG, Morelos AB, Catedral MM, Lava AL, Amparo JR. Association of Creatinine Clearance with Neutropenia in Breast Cancer Patients Undergoing Chemotherapy with Fluorouracil, Doxorubicin, and Cyclophosphamide (FAC). Med J Malaysia. 2013;68(2):153–156.
 20. Chua W, Kho PS, Moore MM, Charles KA, Clarke SJ. Clinical , laboratory and molecular factors predicting chemotherapy efficacy and toxicity in colorectal cancer. Crit Rev Oncol/Hematol [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2011;79(3):224–250. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2010.07.012>
 21. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, Owusu C, Klepin HD, Gross CP, *et al.* Predicting Chemotherapy Toxicity in Older Adults With Cancer : A Prospective Multicenter Study. Journal Of Clinical Oncology. 2011;29(25):3457–3465.
 22. Degirmency, Kececi. Electrophysiological Changes in Iron Deficiency Anemia. Neurol Croas. 2011;60(1):5
 23. Kabakus N, Ayar A, Yoldas K, Ulvi H, Dogan Y, Yilmaz B, *et al.* Reversal of Iron Deficiency Anemia-induced Peripheral Neuropathy by Iron Treatment in Children with Iron Deficiency Anemia. Journal of Tropical Pediatric. 2002;48(8):204-209
 24. Guastalla J, Dieras V. The Taxanes: Toxicity and Quality of Life Considerations in Advanced Ovarian Cancer. British Journal of Cancer. 2003;89:16–22.
 25. Argyriou AA, Kyritsis AP, Makatsoris T, Kalofonos HP. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Adults: A Comprehensive Update of The Literature. Cancer Management and Research. 2014;135–47.