



Tinjauan Pustaka

FAKTOR RISIKO ACUTE KIDNEY INJURY (AKI) PADA PASIEN DENGAN KEGANASAN**RISK FACTORS FOR ACUTE KIDNEY INJURY (AKI) IN PATIENTS WITH MALIGNANCY**Agustiawan^a, Ekawaty Suryani Mastari^a, Tivalen Dwirara Anggraini^b, Ulfah Octavia Saragih^c^a Fakultas Kedokteran Institut Kesehatan Helvetia, Medan^b Rumah Sakit Umum Myria, Palembang^c Puskesmas Kec. Pinangsori, Kab. Tapanuli Tengah**Histori Artikel**Diterima:
29 Mei 2024Revisi:
1 Juli 2024Terbit:
1 Desember 2024**Kata Kunci**Acute Kidney
Injury, Kanker,
Kemoterapi**Korespondensi**Telp.
085769107854
Email:
agustiawan.dr
@gmail.com**A B S T R A K**

Acute kidney injury (AKI) merupakan kondisi dimana seseorang mengalami penurunan fungsi ginjal secara tiba-tiba (<48 jam). Mereka dengan AKI mengalami peningkatan kadar serum kreatinin >0.3 mg/dl, kenaikan presentasi kreatinin serum $\geq 50\%$ (1,5 kali dari nilai awal/normal), atau penurunan urine output. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa AKI merupakan komplikasi umum dari kanker, dimana hampir separuh pasien neoplastik mengalami AKI selama perjalanan penyakit mereka. Hal ini tentunya berdampak besar pada prognosis keseluruhan, lama rawat inap, dan biaya pengobatan. Kejadian AKI pada pasien kanker merupakan hal yang umum, dimana AKI seringkali ditemukan dalam perjalanan penyakit pasien dengan keganasan. AKI dapat disebabkan oleh karena faktor pasien, tumor, maupun pengobatan. Pencegahan dan antisipasi harus dilakukan untuk meningkatkan luaran pasien.

A B S T R A C T

Acute kidney injury (AKI) is a condition where a person experiences a sudden decrease in kidney function (<48 hours). Those with AKI experienced an increase in serum creatinine levels >0.3 mg/dl, a presentation increase in serum creatinine $\geq 50\%$ (1.5 times the baseline/normal value), or a decrease in urine output. Previous studies have shown that AKI is a common complication of cancer, with nearly half of neoplastic patients experiencing AKI during the course of their disease. This of course has a big impact on the overall prognosis, length of stay and treatment costs. The incidence of AKI in cancer patients is common, where AKI is often found in the course of the disease in patients with malignancy. AKI can be caused by patient factors, tumors, or treatment. Prevention and anticipation must be taken to improve patient outcomes

PENDAHULUAN

Acute kidney injury (AKI) merupakan kondisi dimana seseorang mengalami penurunan fungsi ginjal secara tiba-tiba (<48 jam). Mereka dengan AKI mengalami peningkatan kadar serum kreatinin >0.3 mg/dl, kenaikan presentasi kreatinin serum $\geq 50\%$ (1,5 kali dari nilai awal/normal), atau penurunan *urine output*. *Acute kidney injury* sebelumnya telah dikategorikan sebagai AKI anurik, oligurik, dan nonoligurik. Namun, sekarang didasarkan pada lokasi yang diduga menjadi penyebabnya, yaitu pra-renal, renal, dan post-renal.¹⁻³

Sebanyak 15% dari semua subjek yang dirawat di rumah sakit mengalami AKI. Kejadian AKI di ICU lebih tinggi daripada di ruang rawat biasa dengan prognosis yang buruk.⁴ Beberapa penelitian mencatat tingkat AKI yang jauh lebih tinggi (60%), namun bias karena banyaknya pasien sakit kritis dengan keganasan hematologi. Penelitian mendukung bahwa insiden AKI tertinggi terjadi pada kanker sel ginjal, kanker hati, multiple myeloma, leukemia, dan paska *hematopoietic stem cell transplantation* (HSCT).^{5,6}

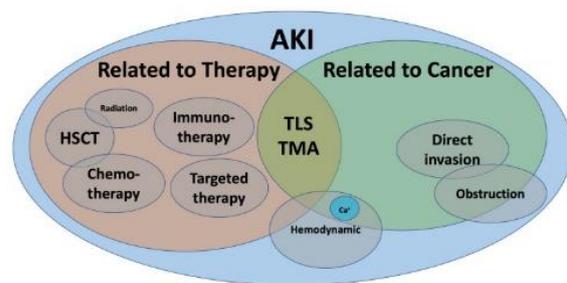
Penelitian menunjukkan bahwa 5% pasien AKI yang terkait keganasan memerlukan terapi penggantian ginjal dalam waktu satu tahun setelah timbulnya AKI. Namun, penelitian pada populasi berisiko tinggi dan sakit kritis telah melaporkan kebutuhan terapi penggantian ginjal pada 8% hingga 60% pasien tergantung pada tingkat keparahan AKI dan penyakit penyerta yang mendasarinya.^{5,6}

Acute kidney injury telah diidentifikasi sebagai faktor risiko independen untuk kematian pada pasien yang menjalani perawatan.

Tatalaksana AKI berfokus pada mencegah kerusakan organ, meskipun tindakan spesifik tidak ada dalam kebanyakan situasi.^{7,8} Artikel ini akan membahas mengenai faktor risiko AKI pada pasien dengan keganasan.

KEJADIAN AKI PADA PASIEN KANKER

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa AKI merupakan komplikasi umum dari kanker, dimana hampir separuh pasien neoplastik mengalami AKI selama perjalanan penyakit mereka. Hal ini tentunya berdampak besar pada prognosis keseluruhan, lama rawat inap, dan biaya pengobatan.⁹ *Acute kidney injury* pada pasien kanker memiliki penyebab yang berbeda-beda, baik yang berhubungan dengan pasien, tumor maupun pengobatan. Faktor risiko AKI terkait pasien sama seperti pada populasi umum, sedangkan faktor risiko terkait tumor diwakili oleh kompresi, obstruksi, infiltrasi ginjal langsung dari tumor serta presipitasi, agregasi, kristalisasi dan lain sebagainya.^{10,11}



Gambar 1. AKI pada kanker⁵

Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa faktor risiko AKI pada pasien keganasan yang berhubungan dengan pasien serupa dengan populasi pada umumnya. Adapun faktor risiko terkait pasien dalam studi sebelumnya yang melibatkan 10 rumah sakit di Negara Eropa

Utara, antara lain: usia pasien yang lebih tua, kejadian hipotensi yang berulang, riwayat atau kejadian sepsis saat ini, dehidrasi atau kejadian hipovolemia, penyakit ginjal yang sudah ada sebelumnya, penyakit vaskular serta penyakit jantung, terutama gagal jantung kongestif, diabetes mellitus (DM), penyakit hepatobilier, serta penggunaan obat nefrotoksik.¹²

Faktor risiko terkait pengobatan merupakan yang paling umum diamati dalam praktik klinis dan dapat muncul juga dengan gambaran sindrom lisis tumor atau mikroangiopati trombotik. Pendekatan klinis multidisiplin yang menggabungkan penilaian yang memadai sulit dilakukan karena tidak adanya biomarker yang divalidasi, sehingga penggunaan tindakan pencegahan yang tepat dan intervensi dini sangat penting untuk mengurangi kejadian kondisi yang mengancam jiwa ini pada pasien kanker.^{10,11}

FAKTOR PASIEN

Penelitian menunjukkan bahwa faktor risiko AKI pada keganasan yang dikaitkan dengan karakteristik pasien secara substansial sama dengan populasi umum yang tidak mengalami keganasan. Penelitian observasional prospektif multisenter yang dilakukan di unit medis akut 10 rumah sakit di Inggris dan Skotlandia pada tahun 2013 menunjukkan bahwa usia, hipotensi, sepsis, hipovolemia, CKD yang sudah ada sebelumnya, penyakit vaskular (termasuk aterosklerosis) dan gagal jantung kongestif, diabetes mellitus, jaundice, serta penggunaan obat nefrotoksik yang digunakan dalam seminggu sebelum masuk rumah sakit berpotensi menyebabkan AKI.¹²

Tabel 1. Faktor terkait pasien¹⁰

Kanker darah	Kanker padat
Multiple myeloma	Karsinoma saluran kemih (sel ginjal dan juga urothelial)
Leukemia dan limfoma	Karsinoma hepatoseluler dan kolangiokarsinoma
<ul style="list-style-type: none"> • Usia >65 tahun • Gagal jantung kongestif (sudah ada sebelumnya atau disebabkan oleh perawatan onkologis) • CKD (sudah ada sebelumnya atau disebabkan oleh perawatan onkologis) • Diabetes • Sirosis tidak terkompensasi/gagal hati • Sindrom nefrotik • Penurunan volume (hipovolemia, hipotensi, dehidrasi karena muntah, diare, stomatitis, dll.) • Sepsis (sering terkait perangkat vaskular sentral) 	

Hipovolemia [*odds ratio* (OR) = -6,21, IK 95% = 3,55-10,84; P < 0,0001], CKD yang sudah ada sebelumnya (OR = 3.92, IK 95% = 2.39–6.42; P < 0.0001), diabetes (OR = 2.75, IK 95% = 1.32–5.72; P = 0.007) dan sepsis (OR = 2.34, IK 95% = 1,05–5,23; P = 0,038) merupakan prediktor yang paling signifikan. Tindakan yang dapat dilakukan sebagai upaya pencegahan AKI terdiri dari tindakan umum seperti optimalisasi volume, stabilisasi hemodinamik dan peningkatan kinerja jantung, serta koreksi anemia.^{10,13}

FAKTOR TUMOR

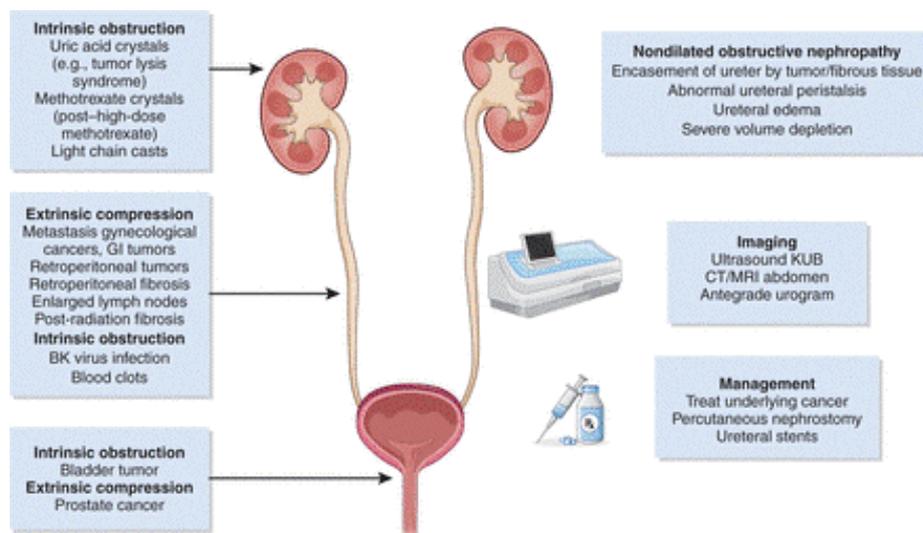
Kompresi dan Obstruksi

Kompresi dan obstruksi merupakan salah satu penyebab utama AKI terkait tumor, dimana mereka dapat disebabkan oleh massa tumor primer itu sendiri atau oleh metastasisnya (misalnya pembesaran kelenjar getah bening [KBG] abdomen atau retroperitoneal). Tidak ada tindakan pencegahan yang jelas yang tersedia, tetapi pemantauan aliran urin dan fungsi ginjal dengan ketat merupakan tindakan yang wajib dilakukan. Tindakan evakuasi segera obstruksi

aliran itu sendiri penting dilakukan untuk mencegah perkembangan kerusakan ginjal dari stadium awal hingga akhir.^{6,14}

Hal ini dapat dicapai melalui penempatan tabung nefrostomi perkutan, stent ureter atau, lebih jarang, prosedur bedah terbuka yang lebih kompleks. Tabung nefrostomi menawarkan drainase yang sangat baik dan dapat ditempatkan di bawah anestesi lokal, meskipun mereka

membutuhkan tas, yang dapat berdampak negatif pada kualitas hidup pasien. Stent JJ memiliki tingkat kegagalan yang lebih tinggi dan biasanya membutuhkan anestesi umum untuk penempatannya. Pemasangan stent ureter internal pada pasien kanker terbukti efektif dalam mempertahankan fungsi ginjal meskipun tidak memulihkannya.^{6,14}



Gambar 2. Penyebab AKI pada kanker⁵ Ilustrasi di atas menunjukkan bahwa AKI pada pasien dengan keganasan dapat disebabkan oleh obstruksi intrinsik yang disebabkan oleh karena akumulasi batu saluran kemih pada kaliks ginjal, kompresi ekstrinsik yang disebabkan oleh metastasis maupun ukuran tumor peritoneal dan sekitarnya yang lebih besar, dan obstruksi intrinsik pada tumor kandung kemih maupun prostat. Prosedur pemeriksaan yang melibatkan kontras dan tatalaksana yang dilakukan dengan obat-obatan nefrotoksik dapat juga menyebabkan AKI.⁵

AKI pada Leukemia dan Limfoma

Pasien leukemia dan limfoma berisiko mengalami AKI akibat keterlibatan langsung ginjal, misalnya: hipotensi, sepsis, pemberian radiokontras, agen antijamur dan antibakteri, kemoterapi sitotoksik, obat immunosupresif, transplantasi sel induk hematopoietik (HSCT) atau SLT. Infiltrasi leukemia secara langsung ke ginjal jarang ditemukan, tetapi apabila terjadi akan menyebabkan perburukan yang agresif.

Studi otopsi telah menyarankan bahwa keterlibatan ginjal terjadi pada 90% pasien dengan limfoma.^{6,14}

Pemeriksaan biopsi ginjal pasien dengan limfoma menunjukkan bahwa pasien yang datang dengan AKI mengalami infiltrasi interstisial bilateral yang dominan pada ginjal. Infiltrasi ini didominasi oleh sel limfoma dan sering menunjukkan peningkatan ukuran ginjal pada pencitraan radiografi. Temuan ini

menunjukkan peningkatan tekanan interstisial yang menyebabkan penurunan aliran darah intrarenal dengan kompresi dan diikuti oleh gangguan pada tubulus ginjal. Dengan adanya proteinuria, pelepasan faktor permeabilitas dan sitokin oleh sel limfomatous telah disarankan sebagai mekanisme patofisiologi utamanya.^{6,14}

AKI pada Pasien dengan Multipel Mieloma

Klon limfosit B abnormal mensekresi paraprotein pada keadaan disproteinemia. Bentuk disproteinemia yang paling berat adalah multipel mieloma (MM), di mana proliferasi sel B yang tidak terkendali berkembang dan sejumlah besar paraprotein diproduksi, sehingga mendorong peningkatan kadar serum dari rantai ringan abnormal. Paraprotein yang dihasilkan oleh klon limfosit B bersifat nefrotoksik dan merupakan penyebab utama AKI pada MM.¹⁵

Mekanisme yang bertanggung jawab untuk AKI pada disproteinemia, khususnya pada MM banyak dan beragam. Hal ini menunjukkan pola cedera jaringan yang berbeda di berbagai lokasi ginjal dengan presipitasi, agregasi, kristalisasi atau kesalahan lipatan paraprotein dapat ditemukan. Filtrasi glomerulus memberikan sejumlah besar rantai ringan bebas ke sel tubulus proksimal, sehingga sangat menentukan cedera langsung karena endositosis berlebihan melalui kompleks kubilin-megalin dan akibat apoptosis, peradangan dan fibrosis.¹⁵

Rantai ringan bebas akan berikatan dengan uromodulin (protein Tamm-Horsfall) di tubulus distal. Hal ini dapat menyebabkan nefropati cor myeloma sebagai penyebab paling umum AKI pada pasien MM. Kelainan hemodinamik, gangguan metabolisme dan

toksitas obat juga harus diingat sebagai kemungkinan penyebab atau kontributor gangguan akut fungsi ginjal. Nefropati cor myeloma adalah penyebab paling umum dari AKI pada pasien MM.¹⁵

AKI dengan penurunan laju filtrasi glomerulus terjadi pada sekitar 50% pasien sebelum atau dalam 30 hari setelah diagnosis MM. Sebuah penelitian terbaru menyelidiki kejadian AKI pada pasien kanker yang menjalani pengobatan. Pencegahan AKI dari nefropati cor telah dihipotesiskan melalui gangguan interaksi pengikatan antara rantai ringan bebas dan uromodulin. Pencegahan terbaik AKI adalah inisiasi pengobatan MM tepat waktu dengan pendekatan terapeutik terbaru, seperti yang ditinjau di tempat lain.¹⁵

Selain itu, pengobatan suportif adalah yang paling penting. Ini harus diarahkan untuk menghindari atau setidaknya mengandung paparan agen nefrotoksik, koreksi dehidrasi dan hiperkalsemia, yang merupakan faktor risiko terkenal untuk AKI. Dehidrasi juga memfasilitasi pengendapan rantai ringan bebas dengan uromodulin. Diuretik dan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) lebih sering dikaitkan dengan memburuknya fungsi ginjal.¹⁵

AKI pada Karsinoma Sel Ginjal

Kanker parenkim ginjal atau saluran kemih (dari pelvis ginjal ke kandung kemih) sering dikaitkan dengan AKI, karena penyebab intrinsik dan ekstrinsik. Kanker ginjal menjadi satu-satunya keganasan di mana operasi pengangkatan tumor primer, baik dengan nefrektomi total atau parsial diindikasikan tidak hanya ketika penyakit terlokalisir tetapi juga

dengan adanya metastasis jauh. Jumlah nefrektomi sitoreduktif pada pasien karsinoma sel ginjal metastatik telah menurun dalam beberapa tahun terakhir, terutama karena aktivitas superior pengobatan sistemik baru dibandingkan dengan yang digunakan di masa lalu.^{12,16}

Nefrektomi parsial biasanya dianggap hemat nefron, terlepas dari dimensi tumor. Kita harus mengakui bahwa hal itu juga dapat menyebabkan AKI, meskipun bergantung pada jumlah parenkim non-neoplastik yang diangkat, seperti pada kondisi yang mendasari parenkim ginjal. Nefrektomi parsial secara independen melindungi pasien dari CKD berat setelah memperhitungkan karakteristik individu pra-operasi, seperti usia, obesitas dan komorbiditas (misalnya hipertensi atau diabetes).^{12,16}

Chronic kidney injury yang diinduksi pembedahan dikaitkan dengan risiko penurunan fungsi ginjal tahunan dengan progresifitas yang lebih rendah. Skrining pasien yang berisiko lebih tinggi mengalami AKI pasca operasi adalah kunci dan harus dilakukan dengan memperkirakan fungsi ginjal dasar, mengukur albuminuria, dan mengoptimalkan kontrol glikemik dan tekanan darah; dengan cara ini, kita bisa meminimalkan penurunan fungsi ginjal setelah operasi. Selanjutnya, pencegahan AKI termasuk menghindari obat nefrotoksik dan hipoperfusi ginjal untuk mengurangi risiko penurunan fungsi ginjal pasca operasi.^{12,16}

FAKTOR PENGOBATAN

Kemoterapi sitotoksik, agen targeting, serta *immune checkpoint inhibitors* (ICI) sering kali bersifat nefrotoksik dan menyebabkan AKI.

Agen kemoterapi sitotoksik yang paling sering dikaitkan dengan perkembangan AKI adalah cisplatin (CDDP), mitomycin-C (MM-C), gemcitabine, methotrexate (MTX), ifosfamid dan pemetrexed. Cisplatin merupakan salah satu sitotoksik yang paling umum digunakan sebagai monoterapi atau kombinasi dengan agen lain untuk mengobati spektrum yang luas dari tumor seperti paru-paru, ovarium, kepala dan leher, kandung kemih, serviks, testis dan kanker lainnya.¹⁷

Nefrotoksisitas yang diinduksi CDDP bersifat multifaktorial. CDDP menginduksi produksi *reactive oxide species* (ROS) dan menghambat beberapa enzim antioksidan, sehingga menyebabkan cedera stres oksidatif dan apoptosis sel tubulus. Cedera ginjal akibat CDDP bergantung pada dosis dan ditandai dengan penurunan aliran darah ginjal yang menyebabkan penurunan eGFR dalam waktu 3 jam setelah pemberian CDDP. Perubahan ini mungkin disebabkan oleh peningkatan resistensi pembuluh darah sekunder untuk umpan balik tubulo-glomerulus dan peningkatan pengiriman natrium klorida ke makula densa.^{18,19}

Toksisitas tubular akut CDDP menyebabkan disfungsi mitokondria, penurunan aktivitas ATPase, gangguan transpor zat terlarut dan perubahan keseimbangan kation; akibatnya, reabsorpsi natrium dan air menurun, dan ekskresi garam dan air meningkat yang dapat menyebabkan poliuria. Kasus TMA yang jarang telah dilaporkan pada pasien yang diobati dengan CDDP, terutama ketika diberikan bersama dengan agen lain. Seperti banyak sitotoksik lainnya, cukup sering AKI pada pasien yang diobati dengan CDDP disebabkan oleh

toksisitas tidak langsung, seperti mual dan muntah yang menyebabkan penurunan volume.¹⁸

Fungsi ginjal membaik pada kebanyakan pasien, tetapi subkelompok pasien mengalami gangguan ginjal non-reversibel. Sejauh tindakan pencegahan, hiper-hidrasi dan diuresis paksa (akhirnya dengan penggunaan manitol) terbukti mengurangi kejadian AKI pada pasien yang menerima CDDP, sedangkan peran diuretik loop jauh lebih diperdebatkan. Sebuah tinjauan sistematis tentang strategi untuk mencegah nefrotoksisitas yang diinduksi CDDP menyimpulkan bahwa (i) hidrasi sangat penting untuk semua pasien, (ii) durasi pendek (>2-6 h), volume rendah (2-4 L normal saline) dan rejimen hidrasi rawat jalan tampaknya aman dan layak, bahkan pada pasien yang menerima CDDP dosis menengah hingga tinggi, (iii) suplemen magnesium intravena (iv) (8-20 mEq) dapat membatasi kerusakan ginjal, dan (iv) meskipun percobaan acak prospektif, yang dilakukan pada pasien kanker yang menerima 50-80 mg/m² CDDP, menunjukkan bahwa prehidrasi oral yang memadai dengan diuresis tidak kalah dengan i.v. hidrasi dalam mencegah nefrotoksisitas yang diinduksi CDDP, i.v. hidrasi biasanya lebih disukai. Adapun manitol, dapat dipertimbangkan hanya dalam kasus penggunaan CDDP dosis tinggi dan / atau pada pasien dengan hipertensi yang sudah ada sebelumnya, sementara diuresis paksa dapat disesuaikan pada beberapa pasien.²⁰

Metotreksat memiliki rentang terapeutik yang luas besar, tetapi hanya MTX dosis tinggi (HD-MTX), yaitu MTX yang diberikan pada dosis >500 mg/m² yang berpotensi menjadi

nefrotoksik karena pengendapan obat secara langsung memberikan efek toksik pada tubulus ginjal. Pasien yang terkena biasanya berkembang menjadi nonoliguric atau oliguria AKI segera setelah pemberian HD-MTX dengan urinalisis, yang umumnya hambar dan tidak menunjukkan proteinuria. MTX diekskresikan dalam urin, sehingga gangguan ginjal mempengaruhi pembersihan obat.²¹

Hal ini membuat paparan jangka panjang terhadap kadar toksik MTX dapat menyebabkan toksisitas non-ginjal yang mengancam jiwa, seperti sitopenia berkepanjangan, mukositis, neurotoksisitas, dan disfungsi hati. Kelarutan MTX 10 kali lipat lebih tinggi dalam urin dengan pH 7,5 daripada dalam urin asam, dan oleh karena itu alkalinisasi urin dan hidrasi agresif (2,5–3,5 L/m²/24 h, dimulai 12 h sebelum pemberian kemoterapi) merupakan langkah penting untuk menetapkan diuresis cepat dan mencegah presipitasi MTX di tubulus.²²

Pencegahan toksisitas ginjal dan ekstra-ginjal, bersama dengan pemantauan titer MTX, sangat penting. Pemberian leucovorin merupakan satu-satunya pengobatan yang terbukti berguna dalam kasus ini. Obat tersebut digunakan pada pasien yang mengalami nefrotoksisitas dan ditujukan untuk pencegahan komplikasi non-ginjal dan bertindak sebagai antidotum dengan melewati blokade jalur Dihydrofolate reductase (DHFR). Leucovorin harus dimulai 24 jam setelah selesai setiap infus HD-MTX (tetapi tidak boleh ditunda lebih dari 42-48 jam) dan konsentrasi serum MTX harus diukur setiap hari.²²

MTX bersifat asam, sehingga kristal obat tidak ada dalam urin dengan pH basa karena

alkalinisasi meningkatkan kelarutan dan ekskresi MTX. Alkalinisasi dengan demikian adalah kunci untuk mengurangi pembentukan kristal intratubular; dengan demikian, pemberian cairan dengan natrium bikarbonat 40 mEq/L dianjurkan selama dan setelah pemberian HD-MTX. Sekitar >90% MTX diekskresikan oleh ginjal, sehingga hidrasi perlu dilakukan untuk meningkatkan produksi urin.²²

Glucarpidase (carboxypeptidase-G2) merupakan enzim bakteri rekombinan yang dengan cepat memetabolisme MTX menjadi senyawa tidak aktif, sehingga mampu menurunkan kadar plasma MTX >98% dalam waktu 15 menit setelah pemberian dan efektif sebagai dosis tunggal. Rebound konsentrasi MTX terjadi pada 60% pasien, biasanya dengan peningkatan tidak lebih dari 10% pada konsentrasi MTX plasma. Glucarpidase hanya mempengaruhi tingkat ekstraseluler MTX, yang mungkin menjelaskan keterlambatan pemulihan ginjal setelah penghapusan MTX dari sirkulasi.¹⁷

Hemodialisis dan hemoperfusi telah digunakan untuk menghilangkan MTX dari sirkulasi; meskipun kedua modalitas menghasilkan kadar plasma MTX yang lebih rendah segera setelah pengobatan terdapat efek rebound yang signifikan (210%) dari konsentrasi MTX pra-tindakan. MTX sangat terikat dengan protein, sehingga dialisis reguler tidak akan membersihkan obat secara efisien, dan leucovorin dosis tinggi diperlukan untuk mencegah toksisitas sistemik. Keberhasilan penggunaan berbagai modalitas dialisis telah dilaporkan, tetapi bukti yang tersedia mendukung khususnya hemodialisis dengan membran fluks tinggi.¹⁷

MM-C sering dikaitkan dengan manifestasi klinis TMA yang ditandai dengan gagal ginjal progresif. Perubahan patofisiologi ginjal yang diamati pada pasien yang mengembangkan TMA yang diinduksi MM-C disebabkan oleh efek toksik langsung dari agen onkologis pada endotelium. Nefrotoksitas MM-C bergantung pada dosis, sehingga harus menghindari dosis >40 mg/m². Gemcitabine, ifosfamide dan pemetrexed berpotensi nefrotoksik, tetapi tidak ada tindakan untuk mencegah AKI dari agen ini, kecuali intervensi umum yang digunakan untuk mencegah AKI pada pasien non-onkologis.¹⁷

Agen target merupakan obat antikanker yang dirancang untuk menghambat protein permukaan atau produk dari perubahan gen spesifik yang ada pada kanker tertentu. Hal ini mengarah pada penghambatan kaskade pensinyalan yang dihasilkan yang menyebabkan pertumbuhan tumor, angiogenesis, dan resistensi terhadap apoptosis. Agen ini efektif, tetapi sering dikaitkan dengan banyak efek samping terhadap ginjal, misalnya AKI, proteinuria, hipertensi dan gangguan elektrolit. Dalam banyak kasus, ini disebabkan oleh fakta bahwa jalur onkogenik yang dihambat memiliki fungsi yang tumpang tindih di ginjal.¹⁷

Agen ICI menghilangkan sinyal penghambatan aktivasi sel T yang memungkinkan sel T yang reaktif terhadap tumor untuk mengatasi mekanisme pengaturan dan meningkatkan respons anti-tumor yang efektif. Agen-agen ini dapat menyebabkan efek samping yang dimediasi imun. Hal ini dapat berupa nefritis interstisial dan nekrosis tubular akut, yang sering muncul bersamaan dengan

AKI. Tidak ada tindakan pencegahan khusus untuk AKI, tetapi *American Society of Nephrology* menyarankan pengoptimalan status volume dan menghindari obat nefrotoksik.¹⁷

Bifosfonat (BPs) menghambat osteolisis ganas, serta resorpsi tulang, sehingga mencegah kerusakan tulang, menyebabkan keseimbangan kalsium positif dan meningkatkan kandungan mineral tulang. Bukti klinis praklinis dan tidak langsung menunjukkan bahwa BP yang mengandung nitrogen, seperti asam zoledronic (ZA), mungkin memiliki sifat antitumor dan anti-angiogenik.¹⁷

Penggunaan alkalinisasi urin yang sebelumnya tersebar luas sekarang menjadi praktik yang kontroversial. Alkalinisasi masuk akal secara fisiologis karena peningkatan pH urin dari 5 menjadi 7 dapat meningkatkan kelarutan asam urat >10 kali lipat, tetapi alkalinisasi urin menurunkan kelarutan kalsium-fosfat, sehingga memperburuk pengendapan dan pengendapannya. Selanjutnya, jika alkalinisasi urin menyebabkan peningkatan pH serum, kalsium bebas dapat mengikat albumin lebih kuat dan lebih lanjut memperburuk hipokalsemia. Dengan demikian, alkalinisasi urin tidak dianjurkan dalam pengelolaan SLT.^{6,23}

Allopurinol dan febuxostat adalah pilar pencegahan SLT. Sebagai analog xantin, allopurinol yang diubah in vivo menjadi oksipurinol bertindak sebagai penghambat kompetitif xantin oksidase dan menghambat konversi purin menjadi asam urat, sehingga mencegah hiperurisemia. Bagaimanapun, hal tersebut tidak mengobati hiperurisemia yang sudah ada sebelumnya. Pemberian allopurinol

direkomendasikan untuk profilaksis pada pasien dengan risiko rendah dan menengah.^{6,23}

Oxypurinol diekskresikan oleh ginjal, sehingga penyesuaian dosis diperlukan untuk pasien dengan CKD dan AKI. Febuxostat adalah inhibitor xanthine oksidase baru yang tidak memiliki profil hipersensitivitas allopurinol; baru-baru ini disetujui untuk pencegahan dan pengobatan hiperurisemia pada pasien dewasa yang menjalani kemoterapi untuk keganasan hematologis dengan risiko menengah hingga tinggi untuk mengalami SLT.^{6,23}

KESIMPULAN

Kejadian AKI pada pasien kanker merupakan hal yang umum, dimana AKI seringkali ditemukan dalam perjalanan penyakit pasien dengan keganasan. AKI dapat disebabkan oleh karena faktor pasien, tumor, maupun pengobatan. Pencegahan dan antisipasi harus dilakukan untuk meningkatkan luaran pasien.

DAFTAR REFERENSI

1. KDIGO CKD Work Group. *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.*; 2013.
2. Aru W, Alwi I, Marcelus S, et al. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam.* 5 ed. (Soeroso J, Isbagio H, Kalim H, Broto R, Pramudiyo R, ed.). Interna; 2013.
3. Jameson J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine 20th ed.* New York NY, McGraw Hill Educ. Published online 2018.
4. Rewa O, Bagshaw SM. Acute kidney injury—epidemiology, outcomes and economics. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10:193–207.
5. Meraz-Munoz A, Langote A, D Jhaveri K, Izzedine H, Gudsoorkar P. Acute Kidney Injury in the Patient with Cancer. *Diagnostics (Basel, Switzerland).* 2021;11(4).

- doi:10.3390/diagnostics11040611
6. Rosner MH, Perazella MA. Acute kidney injury in the patient with cancer. *Kidney Res Clin Pract.* 2019;38(3):295–308. doi:10.23876/j.krcp.19.042
 7. Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Sumadibrata M, Setiyohadi B, Syam AF. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam.* 6 ed. Interna Publishing; 2014.
 8. Bilgil B, Haliloglu M, Cinel I. Sepsis and Acute Kidney Injury. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2014;42(6):294–301.
 9. Christiansen CF, Johansen MB, Langeberg WJ, Fryzek JP, Sørensen HT. Incidence of acute kidney injury in cancer patients: a Danish population-based cohort study. *Eur J Intern Med.* 2011;22(4):399–406. doi:10.1016/j.ejim.2011.05.005
 10. Cosmai L, Porta C, Foramitti M, et al. Preventive strategies for acute kidney injury in cancer patients. *Clin Kidney J.* 2021;14(1):70–83. doi:10.1093/ckj/sfaa127
 11. Porta C, Cosmai L, Gallieni M, Pedrazzoli P, Malberti F. Renal effects of targeted anticancer therapies. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11(6):354–370. doi:10.1038/nrneph.2015.15
 12. Capasso A, Benigni A, Capitanio U, et al. Summary of the International Conference on Onco-Nephrology: an emerging field in medicine. *Kidney Int.* 2019;96(3):555–567.
 13. Finlay S, Bray B, Lewington AJ, et al. Identification of risk factors associated with acute kidney injury in patients admitted to acute medical units. *Clin Med (Northfield Il).* 2013;13(3):233.
 14. Canet E, Vincent F, Darmon M, Soares M. Acute kidney injury in hematological patients. *Curr Opin Crit Care.* 2015;21(6):549–558.
 15. Shah M, Perazella MA. AKI in multiple myeloma: paraproteins, metabolic disturbances, and drug toxicity. *J Onco-Nephrology.* 2017;1(3):188–197.
 16. McDougal W, Wein A, Kavoussi L. *Campbell-Walsh Urology.* 4 ed. Elsevier; 2016.
 17. Gupta S, Gudsoorkar P, Jhaveri KD. Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients with Cancer. *Clin J Am Soc Nephrol.* Published online Maret 2022:CJN.15681221.
 18. Yao X, Panichpisal K, Kurtzman N, Nugent K. Cisplatin nephrotoxicity: a review. *Am J Med Sci.* 2007;334(2):115–124.
 19. Shah R, Xia C, Krailo M, et al. Is carboplatin-based chemotherapy as effective as cisplatin-based chemotherapy in the treatment of advanced-stage dysgerminoma in children, adolescents and young adults? *Gynecol Oncol.* 2018;150(2):253–260. doi:10.1016/j.ygyno.2018.05.025
 20. Volarevic V, Djokovic B, Jankovic MG, et al. Molecular mechanisms of cisplatin-induced nephrotoxicity: a balance on the knife edge between renoprotection and tumor toxicity. *J Biomed Sci.* 2019;26(1):1–14.
 21. Howard SC, McCormick J, Pui C-H, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate. *Oncologist.* 2016;21(12):1471–1482.
 22. Kumar N, Shirali AC. What is the best therapy for toxicity in the setting of methotrexate-associated acute kidney injury: high-flux hemodialysis or carboxypeptidase G2? In: *Seminars in dialysis.* Vol 27. ; 2014:226–228.
 23. Howard SC, Jones DP, Pui CH. The Tumor Lysis Syndrome. *N Engl J Med.* 2011;364(19):1844–1854.