

**GAMBARAN PERUBAHAN EKO KARDIOGRAFI
PADA PASIEN KANKER YANG MENDAPAT
TERAPI DOXORUBICIN**

**ECHOCARDIOGRAPHIC CHANGES IN CANCER PATIENTS
WHO RECEIVED DOXORUBICIN THERAPY**



Disusun dan diajukan oleh:

**MUH WAHDIYAT
C015172006**

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

**GAMBARAN PERUBAHAN EKO KARDIOGRAFI
PADA PASIEN KANKER YANG MENDAPAT
TERAPI DOXORUBICIN**

**ECHOCARDIOGRAPHIC CHANGES IN CANCER PATIENTS
WHO RECEIVED DOXORUBICIN THERAPY**

TESIS

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1
(Sp-1)

Program Studi

Ilmu Penyakit Dalam

Disusun dan diajukan oleh:

MUH WAHDIYAT

C015172006

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

GAMBARAN PERUBAHAN EKO KARDIOGRAFI PADA PASIEN KANKER YANG MENDAPAT TERAPI DOXORUBICIN

ECHOCARDIOGRAPHIC CHANGES IN CANCER PATIENTS WHO RECEIVED
DOXORUBICIN THERAPY

Disusun dan diajukan oleh :

MUH.WAHDİYAT

Nomor Pokok : C015172006

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 17 Oktober 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

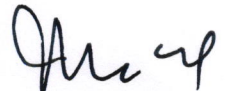
Menyetujui



Dr. dr. Tutik Harjianti, Sp.PD, K-HOM
NIP. 196609161996032001


Dr. dr. Pendik Tandean, Sp.PD, KKV
NIP. 196003251986101001

Ketua Program Studi Spesialis 1

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana


Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD, KP
NIP. 197506132008121001


Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK
NIP. 196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertandatangan di bawah ini :

Nama : Muh Wahdiyati

No. Stambuk : C015172006

Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam

Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul GAMBARAN PERUBAHAN EKOKARDIOGRAFI PADA PASIEN KANKER YANG MENDAPAT TERAPI DOXORUBICIN adalah hasil karya sendiri dan tidak melanggar hak cipta lain. Apabila dikemudian hari Tesis saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 18 Oktober 2022

Yang menyatakan,



Muh Wahdiyati

KATA PENGANTAR

Puji syukur Saya panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya, sehingga Saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan tesis ini, yang merupakan karya akhir untuk melengkapi persyaratan penyelesaian pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar. Pada kesempatan ini saya ingin menghaturkan penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. **Prof.Dr.Ir.Jamaluddin Jompa,M.Sc.** Rektor Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin Makassar.

2. **Prof.Dr.dr.Haerani Rasyid, M. Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK, FINASIM**

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis dibidang Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih juga saya ucapkan kepada Beliau yang senantiasa memberikan bimbingan, ilmu, motivasi, nasehat berharga, kasih sayang dan bantuannya selama saya menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS.

3. **Dr. dr. A. Muh. Takdir Musba, Sp.An-KMN.** Koordinator PPDS-I Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf, yang senantiasa memantau kelancaran program pendidikan Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Dalam.

4. **Prof.Dr.dr. Syakib Bakri, SpPD-KGH** Penasehat dan mantan Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasehat yang sangat berharga kepada saya dalam mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih juga saya ucapkan kepada Beliau karena selama ini Telah menjadi Orang Tua kami yang sangat kami Hormati dan Banggakan, yang banyak membantu selama saya dalam proses Pendidikan ini terutama dalam penyelesaian tugas akhir ini.

5. **Prof.Dr.dr. Andi Makbul Aman, SpPD,K-EMD, FINASIM** Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasehat yang sangat berharga. Terima Kasih juga saya Ucapkan kepada Beliau karena ilmu yang sangat banyak, petuah, dan petunjuk bagaimana menjadi dokter spesialis penyakit dalam yang mempunyai empati, pikiran cerdas, dan berkompeten.

6. **Dr.dr.Harun Iskandar, Sp.P(K),Sp.PD, K-P** Ketua Program Studi bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan. Terima kasih juga saya Ucapkan kepada Beliau karena banyak memberikan saran dan kemudahan selama pendidikan.

7. **Dr.dr. Hasyim Kasim, SpPD-KGH, FINASIM** Mantan Ketua Program Studi bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan juga selaku penasehat akademik yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing

dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti program pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.

8. **Dr. dr.Tutik Harjianti, Sp.PD, K-HOM** selaku pembimbing karya akhir, atas kesediaannya membimbing sejak perencanaan hingga selesainya karya akhir ini, senantiasa memberikan perhatian dalam membaca, mengoreksi, berdiskusi, dan memberikan saran dalam perbaikan dan penyempurnaan karya akhir ini. Terima kasih pula saya Ucapkan kepada Beliau karena selama ini selain sebagai pembimbing juga sebagai salah satu guru terbaik di bidang Hematology dan Onkology Medik.

9. **Dr. dr. Pendrik Tandean, Sp.PD, K-KV** selaku pembimbing karya akhir, atas kesediaannya membimbing sejak perencanaan hingga selesainya karya akhir ini, senantiasa memberikan perhatian dalam membaca, mengoreksi, berdiskusi, dan memberikan saran dalam perbaikan dan penyempurnaan karya akhir ini. Terima kasih pula saya Ucapkan kepada Beliau karena selama ini selain sebagai pembimbing dan guru terbaik di bidang kardiovaskuler.

10. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sebagai pengajar yang sangat berjasa dan bagaikan orang Tua yang sangat saya hormati dan banggakan. Tanpa bimbingan mereka, mustahil bagi saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.

11. **Dr.dr.Arifin Seweng, MPH** selaku konsultan statistik atas kesediannya membimbing dan mengoreksi sejak awal hingga hasil penelitian ini.

12. Para penguji: **Prof.Dr.dr.Syakib Bakri, SpPD-KGH, Dr.dr.Hasyim Kasim, SpPD, K-GH, dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD,K-HOM, Dr.dr. Idar Mappangara, SpPD, SpJP, dan Dr.dr. Arifin Seweng, MPH.**

13. Para Direktur dan Staf Rumah Sakit dimana saya telah bekerja dan RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis Jauri, RS Islam Faisal., RS Stella Maris, RS Ibnu Sina, dan RS. Kota Bangun atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.

14. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS : **Pak Udin, Mbak Vira, Tri, Maya, Ayu, dan Pak Aca**, paramedis, dan pekerja pada masing-masing rumah sakit, atas segala bantuan dan kerjasamanya selama ini

15. Kepada teman-teman angkatan yang selalu setia menghibur yang sudah seperti saudara kandung **dr. Febriyani, dr. Jori, dr.Sudarman, dr.Sheila, dr.Ronald, dr.Arni, dr. Nadya, dr.Akbar, dr.Dudi, dr.Rizky, dr.Fikry, dr.Rhesa, dr.Fahrul, dr.Sanrio, dan dr.Gledis** atas jalinan persaudaraan, bantuan dan dukungan kalian memberikan semangat dalam menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK- UNHAS

16. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS-1 Ilmu penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bantuan, Jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini. Pada saat yang berbahagia ini,saya tidak lupa menyampaikan rasa hormat dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada, **Orang tua saya Sabri P dan Nurma A serta mertua saya Abdul Rajab dan Hasma. Istri saya Rahmayanti Rajab dan anak-anak kami Muhammad Aqsha al Fatih, Gina Shafwatul Inaya, dan Aulia Syifa Az-Zahra, Saudara Saya Diah**

Yuliani, Dian Fitriani, Muh Hidayat, Muh Ikram, Muh Takwim, dan Ahnaf

terima kasih atas dukungan, dan Doa agar saya dapat menjadi manusia yang bermanfaat, serta seluruh keluarga besar atas segala dukungan, bantuan dan doanya selama saya mengikuti pendidikan ini.

Akhir kata semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Tuhan Yang Maha Esa selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua.
Amin.

Makassar, Oktober 2022

Muh Wahdiyati

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	2
DAFTAR SINGKATAN	10
DAFTAR GAMBAR.....	11
DAFTAR TABEL.....	12
ABSTRAK.....	13
BAB I.....	15
PENDAHULUAN	15
1.1. Latar Belakang Masalah.....	15
1.2. Rumusan Masalah.....	16
1.3. Tujuan Penelitian	16
1.3.1. Tujuan Umum :.....	16
1.3.2. Tujuan Khusus	17
1.4. Manfaat Penelitian	17
BAB II.....	18
TINJAUAN PUSTAKA	18
2.1. Kemoterapi pada pasien Kanker	18
2.2. Antrasiklin.....	19
2.3. Kardi toksisitas Antrasiklin.....	20
2.4. Kardiomiopati	28
2.5. Pencegahan dan Tatalaksana.....	29
BAB III.....	31
KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, VARIABEL PENELITIAN, DAN HIPOTESIS	31
3.1. Kerangka Teori.....	31
3.2. Kerangka Konsep	32
3.3. Variabel Penelitian	33
3.4. Hipotesis Penelitian	33
BAB IV	34
METODE PENELITIAN.....	34
4.1. Rancangan Penelitian.....	34
4.2. Waktu dan Tempat Penelitian.....	34

4.3. Populasi dan Subyek Penelitian	34
4.3.1. Populasi	34
4.3.2. Subyek Penelitian	34
4.4. Kriteria Inklusi dan Ekslusi	34
4.4.1. Kriteria Inklusi	34
4.4.2. Kriteria Ekslusi	35
4.5. Perkiraan Besaran Sampel	35
4.6. Metode Pengambilan Sampel	35
4.7. Prosedur Kerja	36
4.8. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	36
4.9. Analisis Data	38
4.10. Izin dan Etik Penelitian.....	39
4.11. Alur Penelitian	40
BAB V.....	41
HASIL PENELITIAN	41
5.1. Gambaran Umum Sampel Penelitian	41
5.2. Statistik deskriptif jenis keganasan, komorbiditas dan motion post kemoterapi dengan dosis kumulatif rata-rata doxorubicin.....	43
5.3. Hubungan antara variabel perancu dengan perubahan LVEF yang bermakna.....	44
5.4. Penurunan LVEF yang bermakna	45
5.5. Hubungan antara dosis kumulatif dan penurunan LVEF $\geq 10\%$	45
5.6. Perbandingan LVMI dan EF pada semua pasien	46
5.7. Perbandingan LVMI dan LVEF menurut jenis keganasan	47
5.8. Perbandingan LVMI dan EF menurut jenis komorbid	47
5.9. Perbandingan LVMI dan LVEF menurut motion post kemoterapi	48
5.10. Perbandingan LVMI dan LVEF pada berbagai rentang dosis kumulatif doxorubicin	49
5.11. Kurva <i>Receiver Operator Characteristic</i> (ROC) dosis kumulatif doxorubicin dengan penurunan LVEF yang bermakna $\geq 10\%$ dari baseline ..	50
BAB VI.....	51
PEMBAHASAN	51
6.1. Analisis data hubungan antara variabel perancu dan penurunan LVEF yang bermakna	51

6.2. Analisis data hubungan antara dosis kumulatif dan penurunan LVEF yang bermakna.....	52
6.3. Analisis data perbandingan LVMI dan EF pre dan post kemoterapi	53
BAB VII.....	60
PENUTUP.....	60
7.1. Ringkasan.....	60
7.2. Simpulan	60
7.3. Saran	61
DAFTAR PUSTAKA.....	62

DAFTAR SINGKATAN

DNA	: Deoxiribonucleic Acid
CHF	: Congestif Heart Failure
CICM	: Chemotherapy Induced Cardiomyopathy
DOX	: Doxorubicin
LVEF	: Left Ventricular Ejection Fraction
HF	: Heart Failure
CTRCD	: Chemotherapy Related Cardiac Dysfunction
EKG	: Elektrokardiografi
DIC	: Disseminated Intravascular Coagulation
ROS	: Reaktif Oksigen Spesies
RNS	: Reaktif Nitrogen Spesies
O ₂ -	: Superoksida
OH	: Hidroksi Radikal
H ₂ O ₂	: Hidrogen Peroxida
O ₂	: Oksigen
NOS	: Nitric Oxide Synthase
AMPK	: Adenosine Monofosfat Activated Protein Kinase
ATP	: Adenosine Trifosfat
NT-Pro BNP	: N Terminal Brain Natriuretic Peptide
LPO	: Lipid Peroxidation
LVH	: Left Ventricular Hypertrophy
BSA	: Body Surface Area
LVFS	: Left Ventricular Fractional Shortening
LVMI	: Left Ventricular Mass Index

DAFTAR GAMBAR

1. Gambar 1. Struktur doxorubicin dan metabolitnya.....6
2. Gambar 2. Mekanisme molekuler kardiotoxicitas yang diinduksi
Doxorubicin.....11
3. Gambar 3. Kurva Receiver Operator Characteristic (ROC).....36

DAFTAR TABEL

1. Tabel 1. Onset Kardi toksisitas.....	23
2. Tabel 2. Karakteristik sampel penelitian.....	28
3. Tabel 3. Gambaran LVMI dan LVEF pre dan post kemoterapi.....	29
4. Tabel 4. Dosis kumulatif rata-rata doxorubicin terhadap berbagai variabel.....	30
5. Tabel 5. Hubungan antara variabel perancu dengan penurunan LVEF.....	31
6. Tabel 6. Hubungan antara dosis kumulatif dan penurunan LVEF.....	32
7. Tabel 7. Perbandingan LVMI dan LVEF.....	32
8. Tabel 8. Perbandingan LVMI dan LVEF menurut jenis keganasan.....	33
9. Tabel 9. Perbandingan LVMI dan LVEF menurut jenis komorbid.....	33
10. Tabel 10. Perbandingan LVMI dan LVEF menurut motion post kemoterapi.....	34
11. Tabel 11. Perbandingan LVMI dan LVEF pada berbagai rentang dosis.....	35

ABSTRAK

Muh Wahdiyat : Gambaran Perubahan Ekokardiografi pada Pasien Kanker yang Mendapat Terapi Doxorubicin dibimbing oleh Tutik Harjianti dan Pendrik Tandean

Pendahuluan : Doxorubicin merupakan bagian dari golongan antrasiklin yang digunakan secara luas pada beragam kanker baik pada anak maupun dewasa. Penggunaannya secara umum dibatasi oleh efek sampingnya terutama resiko kardiotosisitas. Penelitian ini menilai gambaran perubahan ekokardiografi pada pasien kanker sebelum dan setelah terapi doxorubicin.

Metode : Penelitian kohort retrospektif dilakukan pada 62 pasien yang terdaftar di rekam medik rumah sakit Wahidin Sudirohusodo yang mendapat terapi doxorubicin dan telah menjalani ekokardiografi sebelum dan setelah kemoterapi minimal 3 siklus. Data yang diambil meliputi data usia, jenis kelamin, antropometri, ekokardiografi, riwayat penyakit, jumlah siklus, jenis kanker, dan riwayat radiasi dada. Penelitian ini menilai fungsi LVEF ventrikel kiri dan indeks massa ventrikel kiri sebelum dan setelah kemoterapi serta dosis kumulatif doxorubicin yang dapat mempengaruhi penurunan LVEF $\geq 10\%$ dari nilai baseline.

Hasil : Pada dosis kumulatif doxorubicin di atas 200 mg/m^2 terdapat penurunan yang signifikan *left ventricular ejection fraction* (LVEF) setelah kemoterapi dibandingkan sebelum kemoterapi namun tidak ada perubahan yang signifikan *left ventricular mass index* (LVMI). Nilai *cut of* dosis kumulatif doxorubicin yang dapat memberikan penurunan LVEF $\geq 10\%$ dari baseline yakni 243 mg/m^2 dengan sensitivitas 78.6% dan spesifitas 77.1% serta *area under curve* (AUC) 77.5% . Terdapat 14 pasien yang mengalami penurunan LVEF $\geq 10\%$ dari baseline dan yang mengalami kardiotosisitas sebanyak 4 pasien.

Kesimpulan : Penurunan LVEF yang signifikan dapat terjadi pada pemberian dosis kumulatif doxorubicin di atas 200 mg/m^2

Kata kunci : Doxorubicin, Dosis kumulatif, Ejeksi Fraksi Ventrikel Kiri, Indeks Massa Ventrikel Kiri

ABSTRACT

Muh Wahdiyati : Echocardiographic changes in cancer patients who received doxorubicin therapy Supervised by Tutik Harjianti and Pendrik Tandean

Background: Doxorubicin is part of the anthracycline group which is widely used for various cancers in both children and adults. Its use is limited by its side effects, especially the risk of cardiotoxicity. This study assessed the echocardiographic changes in cancer patients before and after doxorubicin therapy.

Methods: A retrospective cohort study was conducted on 62 patients registered in the medical records of Wahidin Sudirohusodo Hospital who received doxorubicin therapy and had undergone echocardiography before and after chemotherapy for at least 3 cycles. Age, gender, anthropometry, echocardiography, disease history, number of cycles, type of cancer, and history of chest radiation are among the data collected. This study assessed the left ventricular ejection fraction (LVEF) function and left ventricular mass index (LVMI) before and after chemotherapy as well as the dose of doxorubicin that could affect the decrease in LVEF greater or equal to (\geq) 10% from the baseline value.

Results: At a cumulative dose of doxorubicin above 200 mg/m², there was a significant decrease in LVEF after chemotherapy compared to before chemotherapy, but there was no significant change in LVMI. The cut-off of the cumulative dose of doxorubicin, which can reduce LVEF \geq 10% from baseline, is 243 mg/m² with a sensitivity of 78.6%, specificity of 77.1%, and an area under the curve (AUC) of 77.5%. There were 14 patients who experienced a decrease in LVEF \geq 10% from baseline and 4 patients who experienced cardiotoxicity.

Conclusion: A significant decrease in LVEF can occur when the cumulative dose of doxorubicin is above 200 mg/m².

Key words : Doxorubicin, cumulative dose, left ventricular ejection fraction, left ventricular mass index

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Kemoterapi merupakan penggunaan zat kimia untuk menghambat sel maligna atau agen infeksius suatu penyakit misalnya mikroorganisme tanpa banyak mempengaruhi sel inang. Semua obat-obat anti kanker pada dasarnya sitotoksik baik pada sel kanker maupun pada sel normal yang berarti kemoterapi juga merusak sel yang melakukan mitosis secara cepat pada kondisi normal. Pada saat ini banyak regimen kemoterapi yang telah ditemukan. Diantara regimen yang banyak digunakan yakni golongan antrasiklin. Golongan antrasiklin merupakan salah satu regimen kemoterapi sejak diperkenalkan pada akhir 1960 dan hingga saat ini masih menjadi terapi utama banyak keganasan termasuk kanker payudara, sarkoma, limfoma dan kanker ginekologi.^{1,2}

Sejak tahun 1970 diketahui bahwa pemberian antrasiklin dihubungkan peningkatan resiko gagal jantung ataupun kardiomiopati, hal ini bergantung dosis kumulatif serta frekuensi pemberian.³ Antrasiklin misalnya doxorubicin secara langsung merusak miokardium melalui produksi radikal bebas sehingga menyebabkan disfungsi sistolik ventrikel kiri dan beberapa kasus menyebabkan kardiomiopati irreversibel⁴. Insidens CHF dan Kardiomiopati rata-rata di bawah 5 % jika dosis kumulatif berada di rentang 400-450 mg/m².⁵ Kardiomiopati yang disebabkan oleh doxorubicin merupakan efek serius dalam penatalaksanaan onkologi, hal ini secara signifikan

mempengaruhi kualitas hidup survival kanker.^{6,7}

Ekokardiografi merupakan salah satu pemeriksaan yang digunakan untuk skreening awal pasien kanker bila mau memberikan kemoterapi yang bersifat kardiotoxik (salah satunya doxorubicin) dan ekokardiografi juga digunakan untuk mengevaluasi efek samping kemoterapi yang bersifat kardiotoxik.⁸ Oleh karena itu, peneliti melakukan penelitian ini untuk menilai gambaran ekokardiografi pada pasien kanker yang mendapat terapi doxorubicin, untuk mengetahui pada pemberian dosis kumulatif berapa saja doxorubicin dapat memberikan efek kardiotoxik pada jantung dan penelitian sampai sekarang masih jarang dilakukan di Indonesia.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian diatas, maka dikemukakan rumusan masalah pada penelitian ini yaitu :

1. Bagaimana gambaran perubahan ekokardiografi sebelum dan sesudah kemoterapi pada pasien kanker yang mendapat regimen doxorubicin
2. Pada dosis kumulatif berapakah doxorubicin dapat mempengaruhi perubahan ekokardiografi yang signifikan

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum :

1. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran perubahan ekokardiografi sebelum dan setelah kemoterapi pada pasien kanker yang mendapat regimen doxorubicin.

2. Mengetahui dosis kumulatif pemberian doxorubicin yang dapat mempengaruhi perubahan ekokardiografi yang signifikan pada pasien kanker

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui gambaran perubahan ejeksi fraksi ventrikel kiri (LVEF) sebelum dan sesudah kemoterapi pada pasien yang mendapat regimen doxorubicin
2. Mengetahui gambaran perubahan *left ventrikel mass index* (LVMI) sebelum dan setelah kemoterapi
3. Mengetahui dosis kumulatif pemberian doxorubicin yang dapat memberikan perubahan ekokardiografi yang signifikan pada pasien kanker
4. Menentukan *cut of* dosis kumulatif doxorubicin yang dapat memberikan penurunan LVEF di $\geq 10\%$ dari *baseline*

1.4. Manfaat Penelitian

1. Aspek pengembangan teori dan ilmu

Penelitian ini bermanfaat untuk memberikan informasi terkait kardi toksisitas pemberian doxorubicin pada pasien kanker yang dapat dinilai dari gambaran perubahan ekokardiografi sehingga dapat menjadi referensi bagi penelitian selanjutnya

2. Aspek Klinis

Dengan diketahuinya kardi toksisitas pemberian doxorubicin pada pasien kanker sehingga kita dapat menentukan batas keamanan doxorubicin terkait dosis kumulatif yang diberikan pasien kanker

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Kemoterapi pada pasien Kanker

Kemoterapi secara signifikan meningkatkan angka harapan hidup pasien kanker dalam 20 tahun terakhir. Walaupun demikian terdapat berbagai efek samping sehingga penggunaannya dibatasi pada penanganan kemoterapi pasien kanker diantaranya kardiotoxicitas yang mempengaruhi survival rate dan kualitas hidup pasien. Gangguan fungsi sistolik progresif yang menyebabkan gagal jantung merupakan manifestasi paling banyak yang menyebabkan kardiomiopati (CICM). Walaupun demikian komplikasi lain misalnya hipertensi, aritmia dan trombosis juga dilaporkan. Beberapa agen kemoterapi dihubungkan dengan kardiomiopati yang diinduksi kemoterapi dan menyebabkan gagal jantung, diantara agen ini yang terbanyak yakni a. Agen sitotoksik (antrasiklin misalnya doxorubicin (DOX) dan epirubicin, b. Antibodi monoklonal misalnya trastuzumab, dan c. Agen alkilating misalnya siklofosfamid dan ifosfamid.^{9, 10}

Berdasarkan tipe kardiotoxicitas, terdapat 2 tipe kardiotoxicitas yakni tipe 1 yang memiliki efek samping lebih serius dan menghasilkan kerusakan permanen miokardium, yang dicirikan oleh apoptosis miosit, dan bergantung dosis kumulatif. Salah satu regimen kemoterapi yang menyebabkan kardiotoxicitas tipe 1 yakni golongan antrasiklin misalnya doxorubicin yang bersifat irreversibel dan bergantung dosis kumulatif. Kardiotoxicitas tipe 2 yang diinduksi kemoterapi yang biasanya reversibel salah satu contohnya trastuzumab, ini tidak bergantung dosis

kumulatif dan tidak ada perubahan pada biopsi, walaupun demikian kardiotoxicitas tipe 2 dapat irreversibel jika terdapat penyakit jantung sebelumnya atau dikombinasikan dengan antrasiklin.^{9, 10}

2.2. Antrasiklin

Penemuan agen pertama antrasiklin, daunorubicin, dari bakteri *streptomyces peucetius* pada tahun 1950 merupakan temuan besar dalam bidang onkologi. Pada tahun 1960 berbagai trial klinik daunorubicin dilakukan kemudian menunjukkan kesuksesannya dalam menangani akut leukemia. Pada tahun 1969, pencarian agen antrasiklin lainnya menyebabkan ditemukannya doxorubicin, merupakan prekursor daunorubicin yang memiliki aktivitas tidak hanya pada leukemia tetapi juga pada kanker solid. Ribuan analog daunorubicin dan doxorubicin kemudian di produksi. Saat ini agen antrasiklin yang paling banyak dipakai di klinik yakni doxorubicin, daunorubicin, idarubicin dan epirubicin. Terapi antrasiklin merupakan dasar bagi tatalaksana beragam kanker mulai dari limfoma, sarkoma, kanker payudara leukemia pada anak dll.¹¹ Penggunaan antrasiklin yang luas pada beragam kanker dibatasi oleh resiko efek sampingnya terutama yang paling umum yakni resiko kardiotoxicitas.¹²

Hingga saat ini doxorubicin (DOX) merupakan salah satu antineoplasma yang secara luas digunakan sebagai obat antineoplasma baik anak-anak maupun orang dewasa. Doxorubicin digunakan pada kanker payudara, sarkoma jaringan lunak, wilms tumor, leukemia, hodgkin dan non hodgkin limfoma, serta banyak kanker lainnya, sementara daunorubicin menunjukkan aktivitas pada akut limfoblastik leukemia dan mieloblastik leukemia. Walaupun demikian, baik

doxorubicin maupun daunorubicin memiliki efek samping misalnya resistensi terhadap keganasan, toksisitas jaringan sehat, hingga kardiomiopati kronik dan CHF.^{2,7,13, 14}

Efek antikanker doxorubicin melalui penghambatan enzim topoisomerase (terutama isoform α) kemudian memblok DNA selama replikasi, sehingga menyebabkan kerusakan DNA kemudian terhentinya pertumbuhan dan mengalami apoptosis^{5,15,16}. Topoisomerasi 2α tidak terdapat pada kardiomyosit, walaupun demikian topoisomerasi 2β pada kardiomyosit doxorubicin diduga menyebabkan kerusakan DNA dan mitokondria.^{15,16}

M.A. Mitry, J.G. Edwards / *IJC Heart & Vasculature* 10 (2016) 17–24

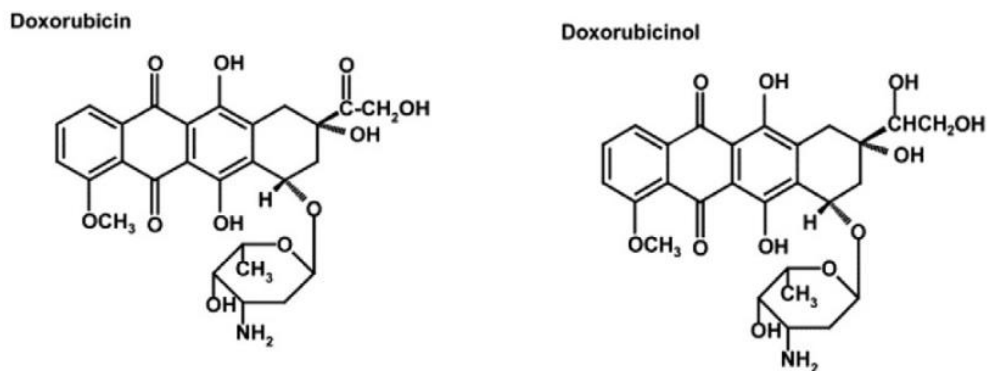


Fig. 1. Chemical structure of doxorubicin and its metabolite doxorubicinol. From Wang et.al. [103].

Gambar 1. Struktur doxorubicin dan metabolitnya¹⁷

2.3. Kardiotoxikitas Antrasiklin

Kardiotoxikitas antrasiklin dapat dibagi menjadi 3 kategori berdasarkan onsetnya. Pertama, kardiotoxikitas akut, yang terjadi segera setelah kemoterapi, dan manifestasi klinik muncul 2 minggu sebelum terapi berakhir. Kedua onset awal kardiotoxikitas kronik, yang berkembang dalam beberapa bulan setelah terapi

antrasiklin dan biasanya bermanifestasi sebagai dilatasi dan hipokinetik kardiomiopati yang menyebabkan gagal jantung. Ketiga, onset lambat kardiotoxikitas kronik, yang berkembang lebih satu tahun setelah kemoterapi selesai. Gejala gagal jantung beberapa tahun setelah terapi antrasiklin dapat didefinisikan sebagai onset lambat. Penurunan *ventricular ejection fraction* (LVEF) yang terjadi dalam beberapa bulan setelah terapi antrasiklin dapat didefinisikan sebagai onset awal; sementara kerusakan miokardial yang dinilai dari biomarker seperti troponin dapat diidentifikasi selama atau segera setelah terapi dapat didefinisikan sebagai akut onset.^{18, 19}

Definisi kardiotoxikitas memiliki implikasi klinis penting dalam tatalaksana pasien, namun belum ada definisi umum yang diterima hingga saat ini. Definisi kardiotoxikitas berbeda berdasarkan ambang batas nilai *Left Ventrikel Ejection Fraction* (LVEF). *Cardiac Evaluation and Review Committee* mendefinisikan kardiotoxikitas yang diinduksi kemoterapi yakni salah satu atau lebih dari : 1. Penurunan LVEF, baik global maupun spesifik pada septum interventrikuler. 2. Gejala dan tanda berhubungan dengan gagal jantung (HF), 3. Penurunan LVEF dari baseline sekurang-kurangnya 5 % hingga < 55 % dengan tanda dan gejala gagal jantung atau penurunan LVEF sama dengan atau lebih besar dari 10 % hingga kurang 55 % tanpa keberadaan tanda dan gejala gagal jantung. *American Society of Echocardiography* mendefinisikan *Chemotherapy Related Cardiac Dysfunction* (CTRCD) berupa penurunan LVEF lebih dari 10 persen hingga kurang dari 53%.^{20, 21}

Terdapat beberapa faktor predisposisi peningkatan resiko kardiomiopati karena antrasiklin yakni dosis kumulatif, dosis per siklus, kecepatan pemberian, penyakit jantung yang sedang diderita, hipertensi, diabetes mellitus (DM) dan komorbid kardiovaskuler lainnya, radiasi mediastinum, usia, jenis kelamin perempuan dan obat kombinasi²¹. Dosis kumulatif, penyakit jantung sebelumnya dan usia adalah faktor terpenting. Kardiotosisitas dapat berupa miokarditis, pericarditis, infark miokard, henti jantung tiba-tiba hingga perubahan EKG non spesifik, misalnya pemanjangan interval QT, gelombang T datar, dan kehilangan voltage gelombang R. Efek samping serius kardiomiopati onset lambat yakni CHF yang memiliki outcome klinik yang kurang baik.^{21,22, 23}

Ewer dan Lippman mengklasifikasikan kardiotosisitas ke dalam 2 tipe. Tipe 1 yang irreversibel dan menyebabkan kerusakan miosit, dan tipe 2 yang reversibel dengan penghentian obat dan tidak berhubungan dengan kelainan struktural. Antrasiklin dianggap menyebabkan kardiotosisitas tipe 1, sementara trastuzumab dihubungkan dengan kardiotosisitas tipe 2. kardiotosisitas tipe 1 dimediasi oleh topoisomerase 2B, doxorubicin diketahui memiliki efek terhadap topoisomerase 2B yang mencegah sintesis DNA melalui interkalasi rantai DNA. Topoisomerase 2B merubah topologi DNA yang menyebabkan kerusakan DNA sehingga kematian kardiomiosit.^{7,20,21,22}

2.3.1. Stress Oksida

Doxorubicin dan antrasiklin lainnya telah banyak diketahui toksisitasnya, namun mekanisme pasti masih belum jelas, data terbaru menunjukkan bahwa doxorubicin meningkatkan stress oksida melalui penurunan antioksidan endogen, sebaliknya terjadi peningkatan radikal bebas berupa reaktif oksigen spesies dan reaktif nitrogen spesies sebagai mekanisme utama^{22,24}. Stress Oksida merupakan hipotesa yang paling banyak digunakan dalam patofisiologi *doxorubicin induced chemotherapy* (DIC). Kerusakan miokardium dapat disebabkan karena peroksidasi lipid yang menyebabkan peningkatan ROS (Reaktif Oksigen Spesies), termasuk superoksida (O₂⁻), hidroksi radikal (OH) dan juga non radikal seperti H₂O₂ (Hidrogen Peroksida) dan singlet oksigen O₂. Tidak seperti jaringan lainnya, jantung cenderung mengalami kerusakan oksida karena kadar antioksidan yang rendah seperti katalase, peroxidase, dan superoksida dismutase⁴. ROS dan RNS mengaktifkan sinyal sitotoksik yang menyebabkan kerusakan DNA, disfungsi mitokondria, penurunan sintesis protein dan deregulasi hemostasis kalsium intraseluler.^{16,25}

Secara umum mitokondria merupakan tempat yang paling banyak memproduksi ROS. Mitokondria merupakan organel intraseluler yang paling banyak mengalami kerusakan oleh doxorubicin, salah satu faktor terakumulasinya DOX pada membran dalam mitokondria yakni tingginya afinitas terhadap kardioliipin, toksisitas mitokondria berasal dari kardioliipin yang terikat doxorubicin memediasi stress oksida sehingga mengganggu fungsi protein serta produksi energi, walaupun demikian mekanisme spesifik masih belum jelas, namun doxorubicin

menginduksi kerusakan DNA dipicu oleh defek pada rantai respirasi yang menyebabkan produksi radikal bebas dan kerusakan mitokondria kemudian melepaskan sitokrom C yang memicu apoptosis^{16,20}. Bentuk lain doxorubicin yang menginduksi ROS pada miokardium yakni jalur *Nitric Oksida Synthase* (NOS) dan *Nicotinamide Adenin Dinukleida Phosfat* (NADPH) oksidase. Enzim tersebut berinteraksi dengan doxorubicin dan menginduksi stres oksida⁵. Doxorubicin memicu berbagai mekanisme sinyal molekuler selular oleh *Adenosine Monofosfat Activated Protein Kinase* (AMPK) yang menginduksi apoptosis.^{7,15,25}

2.3.2. Metabolisme besi

Doxorubicin dianggap menginduksi besi sehingga terjadi peningkatan ROS, menurut hipotesis ini terjadi kegagalan perombakan doxorubicin sehingga memicu ROS dan kerusakan seluler. Oksidasi bagian Aglycon Doxorubicin menghasilkan pembentukan semiquinone radikal. Siklus redox menyebabkan pembentukan superoksida yang dikonversi ke H₂O₂ secara spontan oleh superoksida dismutase, kemudian H₂O₂ dikonversi ke reaktif hidroksi radikal dengan bantuan besi melalui reaksi fenton. Hidroksi radikal ini sangat toksik dan bereaksi dengan lemak, protein dan asam nukleat menyebabkan peroksidasi lemak, deplesi sulfidril, dan kerusakan DNA. Doxorubicin juga berinteraksi dengan besi secara langsung membentuk kompleks DOX-Fe menghasilkan siklus besi diantara Fe (II) dan Fe (III) yang menghasilkan ROS.^{7,25,26}

2.3.3. Disregulasi Homeostasis Kalsium

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa disregulasi homeostasis kalsium berperan besar dalam pathogenesis DIC. Salah satu mekanismenya yakni

berhubungan dengan metabolisme doxorubicin yang menghasilkan metabolisme toksik yakni DOXol, melalui pengurangan grup karboksil yang dapat menghambat pertukaran saluran kalsium sodium. Pompa sodium/potassium sarkolemma juga dipengaruhi oleh DOXol yang mengganggu gradien sodium sehingga membutuhkan kalsium untuk masuk ke dalam sarkolemma melalui kardiomiosit, oleh karena itu terjadi ketidakseimbangan energi miokardium dengan mengurangi fungsi sitolik. Oleh karena itu akumulasi DOXol berkontribusi secara signifikan terhadap disregulasi homeostasis kalsium sehingga menyebabkan kerusakan miokard.^{6,25}

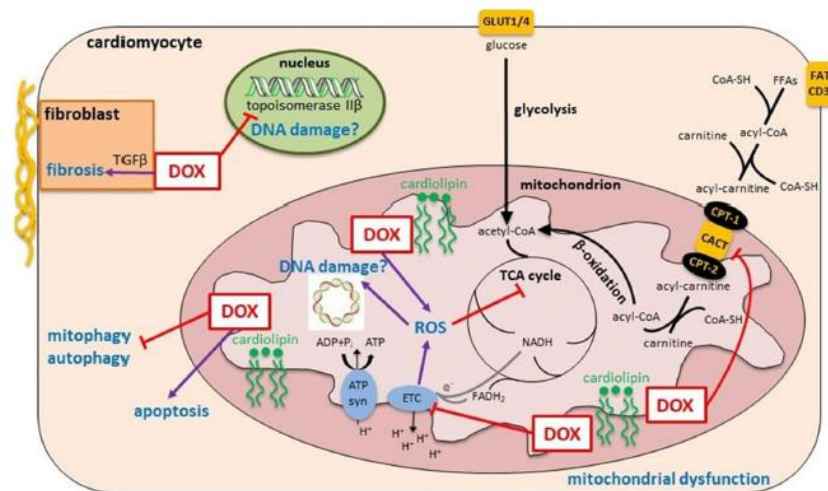


Fig. 1 Molecular mechanisms of doxorubicin-induced cardiotoxicity. Doxorubicin (DOX) preferentially binds to cardiolipin in the inner mitochondrial membrane. Through its proximity to mitochondrial membrane proteins, DOX interferes with the electron transport chain (ETC), which is thought to contribute to reactive oxygen species (ROS) generation and mitochondrial dysfunction. DOX also inhibits uptake of free fatty acids (FFAs) into mitochondria by inhibiting the carnitine acyl-carnitine translocase. ROS can furthermore be directly produced by DOX through redox cycling on the quinone moiety and by Fenton reaction with

molecular iron. ROS inhibits several enzymes in the tricarboxylic acid (TCA) cycle and may damage mitochondrial DNA. DOX furthermore inhibits mitophagy and autophagy and induces apoptosis. In the nucleus, DOX inhibits topoisomerase II β , which may lead to DNA damage. In fibroblasts (inset), DOX triggers TGF β signalling, which induces fibrosis. ATP syn, ATP synthase; CoA-SH, coenzyme A; CPT-1/2, carnitine palmitoyltransferase; FAT, fatty acid transporter; GLUT, glucose transporter

Gambar 2. Mekanisme molekuler Kardiotoksitas yang diinduksi Doxorubicin¹⁵

Beberapa metode untuk mengetahui efek DOX terhadap jantung diantaranya menggunakan EKG dan Ekokardiografi. Ekokardiografi merupakan modalitas paling banyak digunakan untuk skrening penyakit jantung selama dan setelah kemoterapi, dapat menilai kardi toksisitas subklinis, yang didefinisikan keabnormalan fungsi sistolik ventrikel kiri, walaupun memiliki sensitivitas yang rendah terhadap onset akut namun masih digunakan dalam monitoring fungsi ventrikel kiri dalam praktek klinik dan penelitian.^{22,27,28}

Biomarker jantung terutama troponin jantung dan *natriuretic peptide* telah diteliti untuk menilai kardi toksisitas terhadap anti kanker terapi. Troponin jantung termasuk troponin T dan I serta isoenzim otot jantung *Creatin Kinase* merupakan marker spesifik kerusakan structural kardiomyosit oleh berbagai sebab termasuk efek kardi toksik oleh terapi anti kanker²⁷. Beberapa penelitian melaporkan bahwa bagian peningkatan *N Terminal Brain Natriuretic Peptide* (NT-Pro BNP) dihubungkan dengan derajat disfungsi ventrikel dan gagal jantung, sehingga dapat dipertimbangkan sebagai marker untuk mendeteksi disfungsi ventrikel awal karena kardi toksisitas oleh terapi antikanker.^{21,25,27}

Selain kardi toksik doxorubicin juga bersifat nefrotoksik yang dapat menyebabkan kerusakan tubular dan glomerular ginjal, mekanismenya dihubungkan dengan ketidakseimbangan antara radikal bebas dan antioksidan. Gangguan sistem oksida dan antioksidan menyebabkan peroksidasi lemak (LPO) serta oksidasi protein yang menyebabkan kerusakan jaringan²⁹

Disfungsi ventrikel kiri dalam 10 tahun ditemukan 18 % yang menerima dosis kumulatif kurang dari 500 mg/m² dan 63 % pada pasien yang menerima dosis

kumulatif diatas 500 mg/m². Usia lanjut dan morbiditas kardiovaskuler sebelumnya meningkatkan kejadian ini. Sepertiga pasien tidak terdapat perbaikan pada penurunan LVEF setelah pemberian doxorubicin. Irreversibilitas ini terjadi karena disfungsi miokard dalam jangka lama karena kematian sel yang disebabkan baik apoptosis maupun nekrosis. Peningkatan kejadian kardiovaskuler seiring peningkatan dosis kumulatif, mulai dari perubahan histopatologi pada dosis kumulatif 240-250 mg/m² dan peningkatan signifikan CHF pada dosis kumulatif di atas 550 mg/m². Dengan peningkatan 3 kali lipat mortalitas kardiovaskuler setelah 20-30 tahun. Untuk meminimalisir resiko ini maka rekomendasi dosis kumulatif maksimum berkisar 550 mg/m².¹³

Solomon K *et al* (2013-2014) dengan jumlah sampel 160 orang kemudian di follow up selama 146 hari. Data yang dikumpulkan berupa data klinis, EKG dan ekokardiografi sebelum dan setelah kemoterapi menunjukkan hanya 64 sampel yang dapat di followup hingga selesai kemoterapi. 14 pasien menunjukkan kardi toksisitas dengan laju insiden kumulatif 21.9 % dengan 95 % CI 13.5 %-33.43 %. Prediktor *Antracyclin Induced Chemotherapy* (AIC) berjenis kelamin perempuan (P = 0.025), LVEF (P= 0.014) dan LVFS (0.019). Terapi antrasiklin dihubungkan dengan pemendekan durasi QRS (84.3±7.9 Vs 82.1±11.8 ms, p=0.005), pemanjangan interval QTc (411.9±30.7 Vs 447.2±39.4 ms, p=<0.001) dan penurunan LVEF (66.4±7.7 Vs 63.9±8.4%, p=0.026) dan LVFS (36.9±6.2 Vs 35.1±6.6%, p=0.03). Kesimpulan pada penelitian ini menunjukkan insidens kumulatif AIC pada penelitian kohor ini tinggi.²⁰

2.4. Kardiomiopati

Kardiomiopati adalah sekumpulan kelainan pada jantung dengan kelainan utama terbatas pada miokardium. Kondisi ini seringkali berakhir menjadi gagal jantung. Penyebabnya terkadang dapat diketahui tetapi tidak jarang pula tidak jelas. Yang tidak termasuk dalam klasifikasi penyakit ini tetapi sama-sama mengganggu miokardium dan dapat menimbulkan gagal jantung adalah kondisi seperti hipertensi, penyakit katup atau penyakit arteri koroner. Kardiomiopati dapat dibagi menjadi tiga berdasarkan perubahan anatomi yang terjadi, yaitu kardiomiopati dilatasi, kardiomiopati hipertrofi dan kardiomiopati restriksi. Selain karena faktor penggunaan agen doxorubicin yang dapat menyebabkan kardiomiopati, juga terdapat beberapa faktor yang dapat menyebabkan kardiomiopati yakni faktor genetik, faktor lingkungan, faktor metabolik.³⁰

a. Faktor Genetik

Biasanya terjadi pada kardiomiopati hipertrofi, sekitar 50 % kasus yang diturunkan diwariskan secara autosomal dominan dan disebabkan oleh karena terjadinya mutasi pada salah satu dari 10 gen yang mengkode protein komponen sarkomer jantung (seperti B-Miosin rantai besar, myosin pengikat protein-C, dan troponin-T jantung). Selain kardiomiopati hipertrofi, kardiomiopati dilatasi juga dapat diturunkan secara autosomal dominan, resesif dan terkait kromosom X serta melibatkan penurunan oleh mitokondria yang akan menyebabkan defek pada kekuatan kontraksi miokardium, pembentukan energi dan masa hidup dari kardiomyosit. Telah diketahui bahwa mutasi pada kardiomiopati dilatasi adalah

mutasi yang terjadi pada gen-gen yang mengkode sitoskeleton, myofibril dan protein membran nukleus dari kardiomyosit.^{30,31}

b. Faktor Lingkungan dan Metabolik

Faktor lingkungan yang dapat menjadi penyebab kardiomiopati dilatasi yakni beberapa jenis infeksi (virus, bakteri, jamur, dan rickettsia), gangguan asupan gizi, alkohol, dan beberapa agen kardi toksik serta terapi radiasi (juga dapat menyebabkan kardiomiopati restriktif). Sementara faktor metabolik yang berperan menyebabkan kardiomiopati dilatasi yakni diantaranya hipertiroid dan hipotiroid, peningkatan katekolamin, diabetes melitus, hipokalsemia, hipofosfatemia, gangguan penyimpanan glikogen, mukopolisakarida, dll. Namun Sebagian besar kardiomiopati tidak diketahui penyebabnya (idiopatik).³¹

2.5. Pencegahan dan Tatalaksana

Tindakan yang dapat dilakukan untuk menurunkan resiko kardi toksisitas yang diinduksi doxorubicin yakni^{22,32} :

1. Membatasi dosis kumulatif pada tiap pasien < 550 mg/m²
2. Menggunakan analog Doxorubicin (Epirubicin, Idarubicin) pada pasien yang mengalami gangguan fungsi jantung
3. Infus dalam beberapa jam (infus continyu)
4. Pemberian dalam kombinasi dengan agen kardioprotektif (Dexrazoxane)
5. Penggunaan liposomal encapsulated doxorubicin pada pasien dengan gangguan jantung

Pada pasien resiko tinggi kardiovaskuler seperti pada penderita penyakit jantung dan usia di atas 65 tahun atau pada mereka yang mendapat terapi

doxorubicin di atas 300 mg/m^2 dapat ditambah dexrazoxane untuk mencegah kardi toksisitas. Rasio dosis yang direkomendasikan yakni dexrazoxane: doxorubicin : 10:1. Dexrazoxane sebaiknya diberikan dalam 30 menit pemberian doxorubicin^{22,25}. Dexrazoxane mengikat besi intraseluler dan melepaskan besi dari kompleks besi-doxorubicin dan bertujuan untuk mencegah pembentukan radikal bebas²⁵

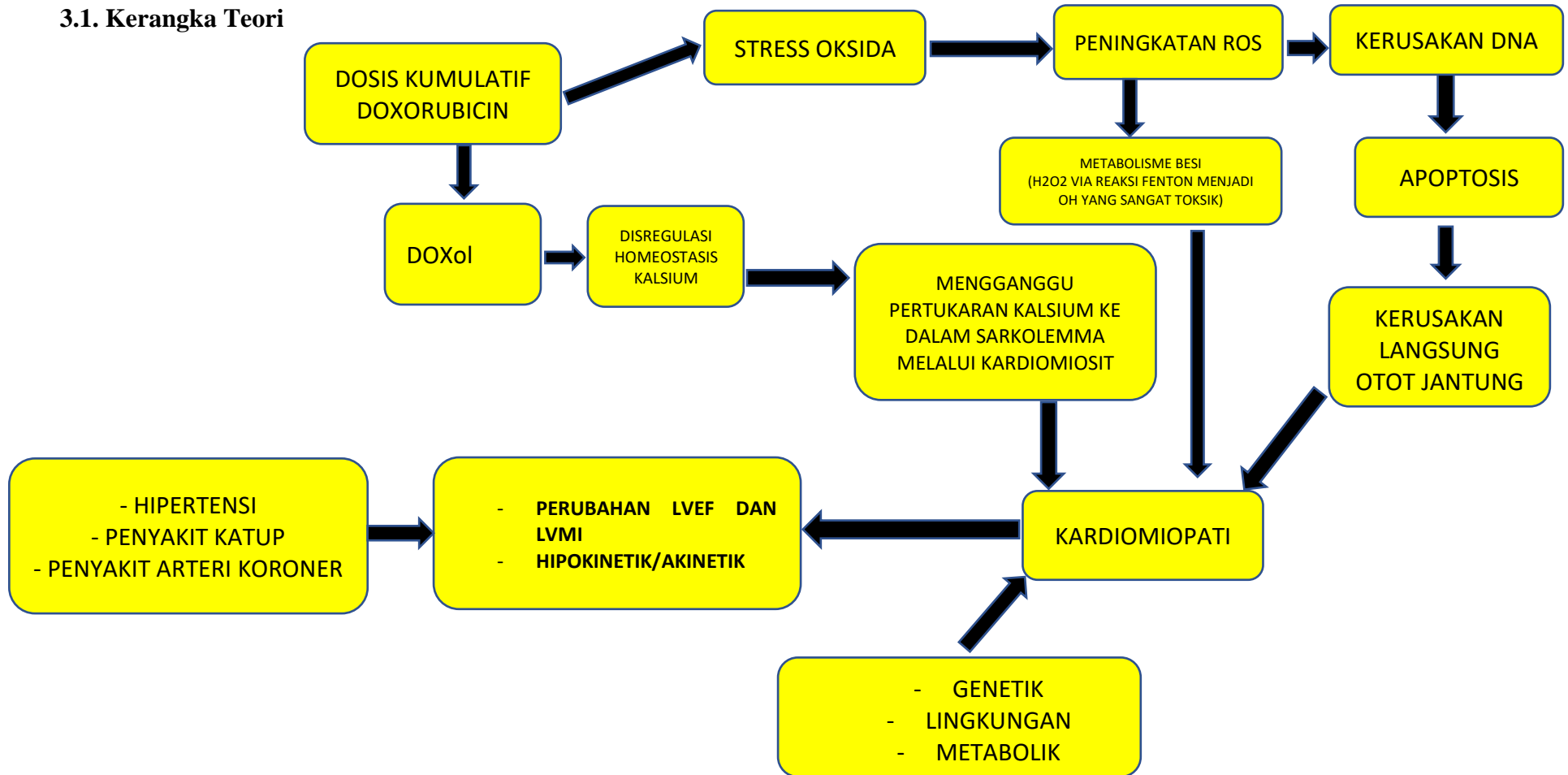
Dalam penilaian kardi toksisitas yang diinduksi antrasiklin belum ada monitoring yang ideal. Standar terkini menilai baseline LVEF dan kemudian memantau pasien yang memiliki tanda dan gejala disfungsi ventrikel kiri. Terapi antrasiklin tidak diberikan pada pasien dengan baseline LVEF $\leq 30\%$. Pada mereka dengan LVEF berkisar 30% – 50% dapat diterapi dengan antrasiklin selama monitor ketat LVEF. Pasien yang memiliki baseline LVEF $\geq 50\%$ sebaiknya mengevaluasi ulang LVEF pada dosis kumulatif 250 – 300 mg/m^2 dan pada dosis kumulatif 450 mg/m^2 . Penurunan LVEF $> 10\%$ atau turun dari $\geq 50\%$ hingga $\leq 50\%$ atau dari 30% – 50% hingga $\leq 30\%$ sebaiknya menghentikan terapi doxorubicin²²

Penurunan resiko kardiovaskuler termasuk tatalaksana yang dapat dimodifikasi misalnya DM dan hipertensi. Pasien dengan faktor resiko yang tidak dapat dimodifikasi misalnya usia lanjut kadang ditambah dengan beta blocker dan atau ACE-Inhibitor/ARB Profilaksis.³²

BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, VARIABEL PENELITIAN, DAN HIPOTESIS

3.1. Kerangka Teori



3.2. Kerangka Konsep

Variabel bebas

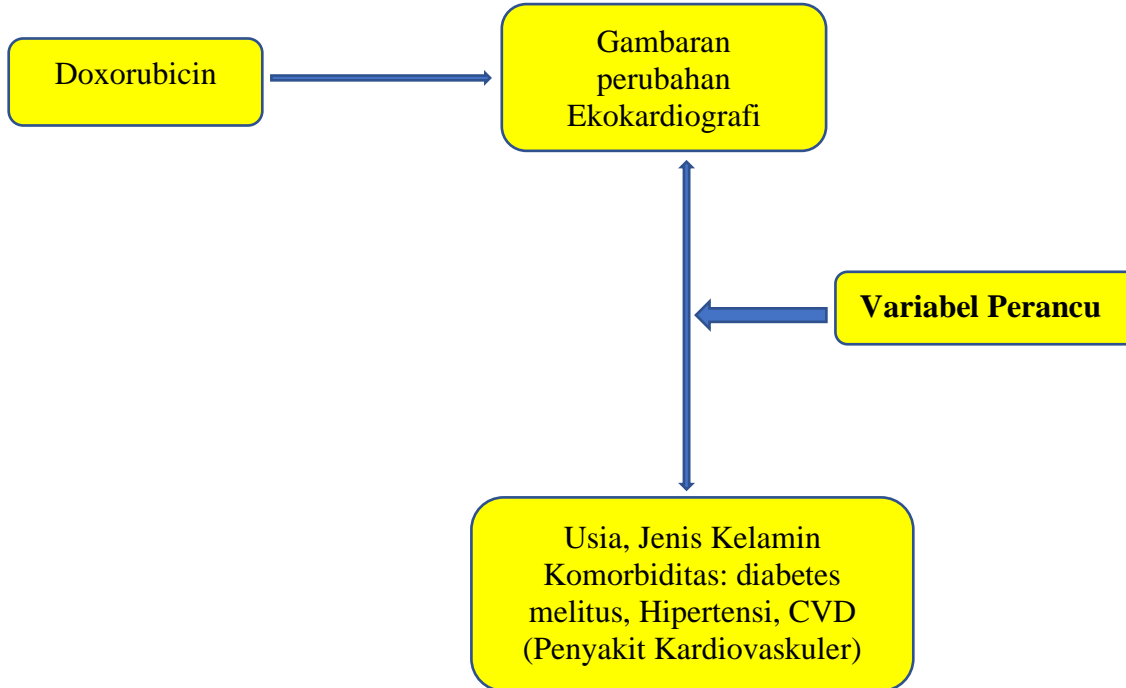
Doxorubicin

Variabel terikat

Gambaran perubahan Ekokardiografi

Variabel Perancu

Usia, Jenis Kelamin
Komorbiditas: diabetes melitus, Hipertensi, CVD (Penyakit Kardiovaskuler)



3.3. Variabel Penelitian

1. Variabel bebas : Doxorubicin
2. Variabel terikat : Gambaran perubahan ekokardiografi
3. Variabel perancu : Usia, jenis kelamin, komorbiditas: diabetes melitus, hipertensi, dan penyakit kardiovaskular lainnya

3.4. Hipotesis Penelitian

Hipotesis pada penelitian ini bahwa penurunan LVEF yang bermakna bergantung pada dosis kumulatif pemberian doxorubicin