

TESIS

**PERUBAHAN NILAI *GLOBAL LONGITUDINAL STRAIN* PADA PASIEN
KANKER YANG MENJALANI KEMOTERAPI**

*GLOBAL LONGITUDINAL STRAIN CHANGES IN CANCER PATIENTS WHO
ACQUIRED CHEMOTHERAPY*



ABDUL GOFUR

C116216202

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI KARDIOLOGI DAN KEDOKTERAN VASKULAR
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

**PERUBAHAN NILAI GLOBAL LONGITUDINAL STRAIN PADA PASIEN
KANKER YANG MENJALANI KEMOTERAPI**

Tesis

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar spesialis

Program Studi PPDS-1 Kardiologi dan Kedokteran Vaskular

Disusun dan diajukan oleh

ABDUL GOFUR

C116216202

kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT JANTUNG DAN PEMBULUH DARAH
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

TESIS
**PERUBAHAN NILAI *GLOBAL LONGITUDINAL STRAIN* PADA PASIEN
KANKER YANG MENJALANI KEMOTERAPI**

ABDUL GOFUR

NIM: C116216202

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka penyelesaian studi PPDS 1 Ilmu Penyakit Jantung Dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 19 Juli 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,



Dr. dr. Idar Mappangara, SpPD, SpJP (K)

NIP. 19660721 199603 1 004



dr. Aussie Fitriani Ghaznawie, SpJP (K)

NIP. 19870529 201012 2 005

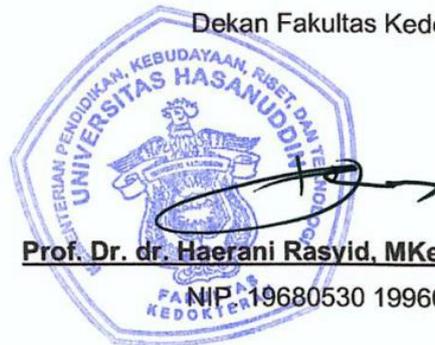
Ketua Program Studi,

Dekan Fakultas Kedokteran,



Dr. dr. Muzakkir Amir, SpJP (K)

NIP. 19710810 200012 1 003



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, MKes, SpPD-KGH, SpGK

NIP. 19680530 199603 2 001

TESIS
**PERUBAHAN NILAI GLOBAL LONGITUDINAL STRAIN PADA PASIEN
KANKER YANG MENJALANI KEMOTERAPI**

ABDUL GOFUR
NIM: C116216202

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka penyelesaian studi PPDS 1 Ilmu Penyakit Jantung Dan Pembuluh Darah
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 19 Juli 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama,



Dr. dr. Idar Mappangara, SpPD, SpJP (K)

NIP. 19660721 199603 1 004

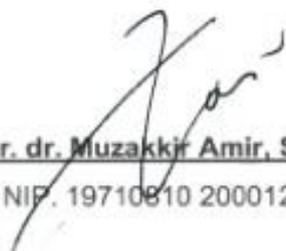
Pembimbing Pendamping,



dr. Aussie Fitriani Ghaznawie, SpJP (K)

NIP. 19870529 201012 2 005

Ketua Program Studi,



Dr. dr. Muzakkir Amir, SpJP (K)

NIP. 19710810 200012 1 003

Ketua Departemen Kardiologi Dan
Kedokteran Vaskular,



Dr. dr. Idar Mappangara, SpPD, SpJP (K)

NIP. 19660721 199603 1 004

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul “Perubahan Nilai *Global Longitudinal Strain* pada Pasien Kanker Yang Menjalani Kemoterapi” adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing (Dr. dr. Idar Mappangara, SpPD, SpJP (K) sebagai Pembimbing Utama dan dr. Aussie Fitriani Ghaznawie, SpJP (K) sebagai Pembimbing Pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin

Makassar, 19 Juli 2022

Yang menyatakan



ABDUL GOFUR

C116216202

PENETAPAN PANITIA PENGUJI

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada
Tanggal 19 Juli 2022

Panitia penguji Tesis berdasarkan SK Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin
No. 4954/UN4.6.1/KEP/2022, Tanggal 27 Juli 2022

Ketua : Dr. dr. Idar Mappangara, SpPD, SpJP (K)

Anggota : dr. Aussie Fitriani Ghaznawie, SpJP (K)
dr. Akhtar Fajar Muzakkir, SpJP (K)
Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.Kes
Dr. dr. Prihantono, SpB(K)Onk

Ucapan Terima Kasih

Dengan memanjatkan puji syukur kehadirat Allah Azza Wa Jalla, atas segala berkat, karunia, dan lindungan-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan tesis ini sebagaimana mestinya. Penulisan tesis ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan pendidikan Spesialis pada Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Saya menyadari bahwa penulisan tesis ini masih jauh dari kesempurnaan baik isi maupun bahasanya, sehingga kritik dan saran yang membangun sangat saya harapkan demi perbaikan selanjutnya.

Dalam kesempatan ini penulis dengan tulus menyampaikan terima kasih kepada Dr. dr. Idar Mappangara, SpPD, SpJP (K) sebagai Pembimbing I dan dr. Aussie Fitriani Ghaznawie, SpJP (K) sebagai pembimbing II atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penulisan tesis ini, serta kepada dr. Akhtar Fajar Muzakkir, SpJP (K) yang banyak memberikan masukan terhadap penulis untuk menyelesaikan tesis ini. Terima kasih juga penulis sampaikan kepada Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM. sebagai pembimbing statistik yang telah memberikan arahan dan bimbingan dalam bidang statistik dan pengolahan data dalam penelitian ini. Terima kasih juga penulis sampaikan kepada Dr. dr. Prihantono, SpB(K)Onk sebagai pembimbing di bidang onkologi yang memberikan saran dalam menyempurnakan penelitian ini.

Penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Ketua Program Studi Dr. dr. Muzakkir Amir, SpJP (K), Sekretaris Program Studi dr. Az Hafiz Nashar, SpJP(K), seluruh staf pengajar beserta pegawai di Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang memberikan arahan, dukungan, dan motivasi kepada penulis selama pendidikan.
2. Penasihat akademik penulis dr. Pendrik Tandean, SpPD-KKV yang telah mendidik dan memberikan arahan selama mengikuti proses pendidikan.
3. Istri tercinta Zulaehah, SKM, beserta buah hati terkasih Ananda Maryam, Ananda Hudzaifah dan Ananda Hamzah yang telah memberikan kasih sayang yang tulus, dukungan, pengorbanan, doa dan pengertiannya selama penulis mengikuti proses pendidikan.
4. Kedua orang tua penulis, mertua, Pakde dan Bude penulis yang telah memberikan restu untuk penulis melanjutkan pendidikan, disertai dengan doa, kasih sayang, dan dukungan yang luar biasa selama penulis menjalani pendidikan

5. Teman sejawat peserta PPDS-1 Kardiologi dan Kedokteran Vaskular khususnya angkatan LambTur dan Makan Lt5, atas bantuan dan kerja samanya selama proses pendidikan.
6. Anggota *COTo* Makassar dan tim stase ekokardiografi untuk kesediaannya meluangkan waktu berbagi data penelitian.
7. Paramedis dan staf Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular di seluruh rumah sakit jejaring atas kerja samanya selama penulis mengikuti pendidikan.
8. Saudara-saudara dan keluarga besar yang telah memberikan kasih sayang yang tulus, dukungan, doa dan pengertiannya selama penulis mengikuti proses pendidikan.
9. Pasien yang telah bersedia mengikuti penelitian ini sehingga penelitian ini dapat berjalan sebagaimana mestinya.
10. Semua pihak yang namanya tidak tercantum namun telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Semoga tesis ini memberikan manfaat dalam perkembangan ilmu pengetahuan pada umumnya serta Ilmu Kardiologi dan Kedokteran Vaskular pada khususnya di masa yang akan datang.

Penulis

ABDUL GOFUR

ABSTRAK

Abdul Gofur. **Perubahan Nilai Global Longitudinal Strain Pada Pasien Kanker yang Menjalani Kemoterapi** (dibimbing oleh Idar Mappangara, Aussie Fitriani Ghaznawie, Akhtar Fajar Muzakkir, Andi Alfian Zainuddin, Prihantono)

Kemajuan dalam pengobatan kanker dapat menyebabkan peningkatan kelangsungan hidup pasien, namun juga meningkatkan morbiditas dan mortalitas karena efek samping kardi toksisitas. Penilaian *Global longitudinal strain* (GLS) mampu memberikan informasi lebih awal tentang efek kardi toksisitas berupa penurunan fungsi sistolik ventrikel kiri. Penelitian ini bertujuan untuk melihat perubahan nilai GLS pasien yang menjalani kemoterapi di kota Makassar. Penelitian ini bersifat kohort prospektif yang dilakukan selama periode Januari 2022 hingga Juni 2022. Terdapat total 41 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Secara keseluruhan didapatkan adanya perbedaan bermakna berupa perburukan nilai GLS setelah kemoterapi bila dibandingkan sebelum kemoterapi ($-18,17 \pm 1,45$ vs $-17,36 \pm 1,96$; $p= 0,003$). Diantara semua regimen kemoterapi, hanya anthracyclin yang memberikan perbedaan bermakna nilai *global longitudinal strain* antara sebelum dan setelah kemoterapi ($18,09 \pm 1,51$ vs $-16,91 \pm 2,02$; $p= 0,001$).

Kata Kunci : Global Longitudinal Strain, Kemoterapi

ABSTRACT

Abdul Gofur. **Global Longitudinal Strain Changes Cancer Patient Who Undergo Chemotherapy.** (supervised by Idar Mappangara, Aussie Fitriani Ghaznawie, Akhtar Fajar Muzakkir, Andi Alfian Zainuddin, Prihantono)

Advances in cancer treatment increased patient survival, but also increased morbidity and mortality due to cardiotoxicity. Global longitudinal strain assessment (GLS) provide early information about the effects of cardiotoxicity in the form of decreased left ventricular systolic function. This study aims to see changes in the GLS value of patients undergoing chemotherapy in the city of Makassar. This study design is a prospective cohort that conducted during the period January 2022 to June 2022. There were a total of 41 patients who met the inclusion and exclusion criteria. Overall, there was a significant difference in GLS scores post-chemotherapy compared to pre-chemotherapy (-18.17 1.45 vs -17.36 1.96; $p= 0.003$). Among all chemotherapy regimens, only anthracyclines gave a significant difference in global longitudinal strain values between before and after chemotherapy (18.09 1.51 vs -16.91 2.02; $p= 0.001$).

Keywords: Global longitudinal strain, chemotherapy

DAFTAR ISI

Ucapan Terima Kasih.....	i
ABSTRAK.....	iii
ABSTRACT	iv
DAFTAR ISI.....	1
DAFTAR SINGKATAN	4
DAFTAR GAMBAR	5
DAFTAR TABEL.....	6
BAB I	7
PENDAHULUAN	7
1.1 Latar Belakang Masalah	7
1.2 Rumusan Masalah	9
1.3 Tujuan Penelitian.....	9
1.3.1 Tujuan Umum:.....	9
1.3.2 Tujuan Khusus:	9
1.4 Hipotesis Penelitian.....	9
1.4.1 Ho	9
1.4.2 Ha	9
1.5 Manfaat Penelitian	9
1.5.1 Manfaat teoritis.....	9
1.5.2 Manfaat aplikatif	10
BAB II	11
TINJAUAN PUSTAKA.....	11
2.1 Disfungsi Jantung Akibat Terapi Kanker	11
2.1.1 Definisi.....	11
2.1.2 Klasifikasi.....	11
2.1.3 Epidemiologi	12
2.2 Patofisiologi Disfungsi Jantung Akibat Terapi Kanker	14
2.2.1 Anthracycline	14
2.2.2 <i>Trastuzumab</i>	17
2.2.3 <i>Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitor (VEGF)</i>	18

2.2.4	Antimetabolit.....	19
2.2.5	Agen Kemoterapi Berbasis Platinum.....	20
2.2.6	<i>Microtubule Inhibitor/ Taxane</i>	20
2.2.7	<i>Alkylating Agent</i>	20
2.3	Stratifikasi Risiko Dan Deteksi Dini.....	21
2.4	Diagnostik.....	22
2.4.1	Elektrokardiografi.....	22
2.4.2	Ekokardiografi.....	23
2.4.3	Pencitraan Nuklir Jantung.....	25
2.4.4	Cardiac Magnetic Resonance (CMR).....	25
2.4.5	Biomarker Jantung.....	25
2.5	Penggunaan <i>Myocardial Strain</i> Untuk Evaluasi Kardiotoksisitas Kemoterapi.....	27
2.5.1	Strain Otot Jantung.....	28
2.5.2	<i>Speckle Tracking Echocardiography (STE)</i>	29
2.5.3	<i>Global Longitudinal Strain (GLS)</i>	31
2.6	Kerangka Teori.....	33
2.7	Kerangka Konsep.....	34
BAB III.....		35
METODE PENELITIAN.....		35
3.1	Rancangan Penelitian.....	35
3.2	Tempat dan Waktu Penelitian.....	35
3.3	Populasi Penelitian.....	35
3.4	Sampel dan Cara Pengambilan Sampel.....	35
3.5	Perkiraan Jumlah Sampel.....	35
3.6	Kriteria Inklusi.....	36
3.7	Kriteria Eksklusi.....	36
3.8	Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	37
3.9	Alur Penelitian.....	37
3.10	Cara Kerja.....	37
3.10.1	Subyek Penelitian.....	37
3.10.2	Cara Penelitian.....	37
3.10.3	Protokol Pengambilan Gambar Ekokardiografi.....	38
3.11	Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif.....	39
3.11.1	Definisi Operasional.....	39
3.11.2	Kriteria Obyektif.....	39

3.12	Pengolahan Data dan Analisis Data.....	40
BAB IV	41
HASIL DAN PEMBAHASAN	41
4.1.	Hasil.....	41
4.2.	Perbandingan nilai GLS pre dan post kemoterapi.....	44
4.3.	Pembahasan	45
4.4.	Limitasi	47
BAB V	48
KESIMPULAN DAN SARAN	48
5.1.	Kesimpulan.....	48
5.2.	Saran	48
DAFTAR PUSTAKA	49

DAFTAR SINGKATAN

ASE	:	American Society of Echocardiography
ATP	:	Adenosin Triphosphat
BNP	:	B-Type Natriuretic Peptide
CABG	:	Coronary Artery Bypass Graft
CAD	:	Coronary Artery Disease
CMR	:	Cardiac Magnetic Resonance
DNA	:	Deoxyribonucleic Acid
EACVI	:	European Association of Cardiovascular Imaging
EF	:	Ejection Fraction
EKG	:	Elektrokardiografi
FAKs	:	Focal Adhesion Kinases
GCS	:	Global Circumferential Strain
GLS	:	Global Longitudinal Strain
MRI	:	Magnetic Resonance Imaging
MUGA	:	Multigated Radionucleide Angiography
NRG-1	:	Neuregulin-1
PCI	:	Percutaneous Coronary Intervention
Riskesdas	:	Riset Kesehatan Dasar
RNA	:	Ribonucleic Acid
ROS	:	Reactive Oxygen Species
RSUP	:	Rumah Sakit Umum Pusat
Src	:	Sarcomer
STE	:	Speckle Tracking Echocardiography
VEGF	:	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	:	World Health Organization

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Mekanisme kardi toksisitas yang diinduksi oleh doxorubicin (Nitiss & Nitiss, 2014)	16
Gambar 2. Mekanisme doxorubicin dan trastuzumab menginduksi kardi toksisitas (Zeglinski et al., 2011).....	18
Gambar 3. Gambaran skematis arah serat otot jantung (Nakatani, 2011)	28
Gambar 4. Komponen deformasi miokard ventrikel kiri yang dapat diukur dengan STE (Bansal & Kasliwal, 2013).....	30

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Klasifikasi disfungsi jantung akibat terapi kanker (Eweer & Lippman, 2005)	12
Tabel 2. Insidensi disfungsi ventrikel kiri akibat kemoterapi (Zamorano et al., 2016)	13
Tabel 3. Penilaian data dasar risiko kardiovaskular	22
Tabel 4. Rekomendasi protokol ekokardiogram kardiopankologi (Plana et al., 2014)	24
Tabel 5. Pemeriksaan penunjang untuk deteksi kardiopankositas	26
Tabel 6. Karakteristik dasar sampel penelitian	42
Tabel 7. Karakteristik dasar sampel berdasarkan regimen	43
Tabel 8. Nilai GLS pre dan post kemoterapi	44
Tabel 9. Jumlah pasien yang mengalami perubahan nilai GLS berdasarkan regimen	45

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Kanker adalah penyebab kematian kedua terbesar di dunia dengan angka sekitar 10 juta kematian pertahunnya. Sekitar 70% kematian akibat kanker terdapat pada negara dengan pendapatan rendah dan menengah (WHO 2021). Pada tahun 2020 didapatkan data total kasus baru penderita kanker secara global adalah sebesar 19.292.789 (GLOBOCAN 2020). Di Indonesia angka kasus baru penderita kanker pada tahun 2020 adalah sebesar 396.914 jiwa (GLOBOCAN 2020). Berdasarkan data RISKESDAS tahun 2018, terdapat sekitar satu juta penduduk Indonesia yang menderita penyakit kanker dengan berbagai tipe. Sekitar 24% diantara penderita kanker di Indonesia memperoleh pengobatan kemoterapi sebagai tatalaksana untuk kanker yang dideritanya. Sementara itu, total penderita kanker di Provinsi Sulawesi Selatan sendiri menyentuh angka tiga puluh ribu jiwa atau sekitar 3,3% dari seluruh penderita kanker di Indonesia (RISKESDAS 2018).

Kemajuan dalam pengobatan kanker dapat menyebabkan peningkatan kelangsungan hidup pasien, namun juga meningkatkan morbiditas dan mortalitas karena efek samping pengobatannya. Gangguan pada sistem kardiovaskular adalah salah satu efek samping yang paling sering terjadi, dan menimbulkan suatu kekhawatiran bahwa hal ini dapat menyebabkan morbiditas dan kematian dini di antara penderita kanker yang bertahan hidup (Ferlay et al., 2013). Hal ini dapat disebabkan oleh efek kardiotoxik dari kemoterapi atau progresivitas gangguan pada sistem kardiovaskular yang cepat, terutama apabila terdapat faktor risiko kardiovaskular (Amstrong et al., 2013).

Perlangsungan efek kardiotoxik, meskipun tidak bergejala, tidak hanya berdampak negatif pada prognosis, namun juga membatasi kesempatan terapeutik. Manifestasi klinis dari kardiotoxikitas kemoterapi mencakup spektrum yang luas, mulai dari iskemia, aritmia, hipertensi, disfungsi ventrikel kiri dan gagal jantung. Gagal jantung yang disebabkan oleh efek kemoterapi memiliki kecenderungan prognosis yang lebih buruk bila dibandingkan dengan kardiomiopati iskemik maupun idiopatik, sehingga diperlukan adanya

pemahaman dan prosedur tatalaksana yang lebih baik berkenaan dengan hal ini (Hamo & Bloom, 2017).

Ekokardiografi sebagai modalitas pencitraan non invasif telah berkembang secara pesat dalam deteksi dini toksisitas kemoterapi terhadap sistem kardiovaskular. *European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI)* menyebutkan bahwa ekokardiografi merupakan modalitas pencitraan utama dalam evaluasi pasien yang menjalani terapi kanker baik untuk persiapan, selama terapi dan pasca terapi karena ketersediannya yang luas, mudah untuk dilakukan pengulangan, serbaguna, rendah paparan radiasi serta aman untuk digunakan pada pasien dengan gangguan ginjal (Plana et al., 2014). Terdapat berbagai definisi yang diajukan untuk diagnosis disfungsi jantung akibat terapi kanker, namun yang diterima secara luas adalah yang diajukan oleh *American Society of Echocardiography (ASE)* dan *European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI)* yang mendefinisikan disfungsi jantung akibat terapi kanker adalah adanya penurunan ejeksi fraksi ventrikel kiri lebih dari 10% dari nilai sebelumnya hingga mencapai dibawah nilai normal (53%), atau penurunan nilai *global longitudinal strain (GLS)* sebesar 15% dibandingkan nilai sebelumnya (Perez et al., 2019).

GLS memiliki kelebihan dalam mendeteksi disfungsi kardiak yang lebih dini bila dibandingkan dengan penurunan nilai EF. Parameter deformasi miokard oleh GLS ini berkorelasi dengan fibrosis baik menyeluruh maupun fokal. GLS memiliki nilai sensitivitas yang lebih baik serta lebih superior pada segi kehandalan dalam pengujian ulang (*test-retest reliability*) bila dibandingkan dengan parameter EF (Frey & Bergler-Klein, 2021).

Pada saat ini belum tersedia data yang menggambarkan perubahan nilai GLS pasien kanker yang menjalani kemoterapi di wilayah Makassar, khususnya di RSUP Dr. Wahidin Sudiro Husodo. Saat ini pula belum diketahui apakah ada perbedaan rata-rata nilai GLS pasien kanker antara sebelum dan setelah kemoterapi. Berdasarkan uraian di atas maka dipandang perlu untuk melakukan sebuah studi dalam rangka mengetahui perubahan nilai GLS pada penderita kanker yang menjalani kemoterapi di RSUP Dr. Wahidin Sudiro Husodo Makassar.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut diatas, maka rumusan masalah yang dikemukakan adalah, “Apakah terdapat perbedaan nilai *global longitudinal strain* sebelum dan setelah kemoterapi pada penderita kanker?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum:

Studi ini dirancang untuk mengetahui perubahan nilai *global longitudinal strain* pada penderita kanker yang menjalani kemoterapi.

1.3.2 Tujuan Khusus:

- Untuk mengetahui gambaran nilai *global longitudinal strain* penderita kanker sebelum menjalani kemoterapi.
- Untuk mengetahui gambaran nilai *global longitudinal strain* penderita kanker setelah menjalani kemoterapi.
- Untuk mengukur perbedaan rata-rata nilai *global longitudinal strain* penderita kanker sebelum dan setelah menjalani kemoterapi
- Untuk mengukur perbedaan rata-rata nilai *global longitudinal strain* penderita kanker sebelum dan setelah menjalani kemoterapi berdasarkan regimen kemoterapi

1.4 Hipotesis Penelitian

1.4.1 Ho

Ho diterima apabila tidak terdapat perbedaan nilai *global longitudinal strain* (GLS) sebelum dan setelah menjalani kemoterapi

1.4.2 Ha

Ha diterima apabila terdapat perbedaan nilai *global longitudinal strain* (GLS) sebelum dan setelah menjalani kemoterapi

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat teoritis

Memberikan informasi secara teoritis mengenai perubahan nilai *global longitudinal strain* pada penderita kanker yang menjalani kemoterapi

1.5.2 Manfaat aplikatif

- Sebagai bahan masukan untuk pengambilan keputusan di bidang kardiovaskular untuk tatalaksana pasien kanker yang menjalani kemoterapi.
- Sebagai sumber data untuk penelitian yang berhubungan dengan kanker dan efek kemoterapi terhadap jantung dan pembuluh darah di masa mendatang.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Disfungsi Jantung Akibat Terapi Kanker

Disfungsi miokard dan gagal jantung adalah penyulit terapi kanker yang paling mengkhawatirkan dan menyebabkan peningkatan dalam morbiditas dan mortalitas (Zamorano et al., 2016). Disfungsi jantung akibat terapi kanker pertama kali disadari sejak sekitar tahun 1960an dimana pada saat itu *anthracycline* mulai digunakan secara luas sebagai kemoterapi untuk melawan kanker (Plana et al., 2014). Penyintas dari kanker pada saat anak-anak yang memperoleh terapi *anthracycline* dan atau radioterapi mediastinal memiliki risiko 15 kali lebih besar untuk terjadinya gagal jantung dibandingkan dengan kontrol yang sesuai (Zamorano et al., 2016). Sebelum era 1970an, pemeriksaan biopsi endokardial merupakan parameter yang paling sensitif dan spesifik untuk identifikasi disfungsi jantung akibat kemoterapi. Namun pemeriksaan biopsi menjadi semakin berkurang dari waktu ke waktu karena adanya penurunan dosis yang digunakan untuk terapi, sifat prosedur pemeriksaan biopsi yang invasif, serta semakin meningkatnya kemajuan dalam pencitraan non invasif (Plana et al., 2014).

2.1.1 Definisi

Terdapat berbagai definisi disfungsi jantung akibat terapi kanker yang diajukan oleh berbagai organisasi. *American Society of Echocardiography* (ASE) dan *European Association of Cardiovascular Imaging* (EACVI) mendefinisikan disfungsi jantung akibat terapi kanker adalah adanya penurunan ejeksi fraksi (EF) ventrikel kiri lebih dari 10% dari nilai sebelumnya hingga mencapai dibawah nilai normal (53%), atau penurunan nilai *global longitudinal strain* (GLS) sebesar 15% dibandingkan nilai sebelumnya (Perez et al., 2019). Metode yang dipergunakan untuk pengukuran nilai ejeksi fraksi menggunakan metode pengukuran 3 dimensi atau minimal menggunakan metode *Simpson's biplane* (untuk ekokardiografi 2 dimensi) (Plana et al., 2014).

2.1.2 Klasifikasi

Ewer dan Lippman (2005) mengajukan klasifikasi disfungsi jantung akibat terapi kanker menjadi 2 kategori utama, yaitu tipe I dan tipe II. Tipe I

berhubungan dengan terapi menggunakan regimen *anthracycline*, bersifat *irreversible* dan bergantung dengan dosis terapi yang diberikan. Sementara tipe II berhubungan dengan terapi menggunakan *trastuzumab*, bersifat *reversible* dan tidak tergantung dengan dosis obat (Ewer & Lippman, 2005). Pembagian klasifikasi disfungsi jantung akibat terapi kanker dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Klasifikasi disfungsi jantung akibat terapi kanker (Eweer & Lippman, 2005)

	Tipe I	Tipe II
Agan penyebab	<i>Doxorubicin</i>	<i>Trastuzumab</i>
Perjalanan klinis, respons terhadap pengobatan	Ada kemungkinan stabil namun kerusakan otot jantung bersifat permanen dan irreversible. Kekambuhan dalam hitungan bulan atau tahun kemungkinan berhubungan dengan stress kardiak sekuensial	Kemungkinan besar dapat pulih (hingga mendekati atau kembali ke nilai dasar/baseline) dalam 2-4 bulan (reversibel)
Efek dosis	Kumulatif, tergantung dosis	Tidak tergantung dosis
Mekanisme	Pembentukan radikal bebas, stress oksidatif	Penghambatan sinyal ErB2
Ultrastruktur	Vakuola, myofibrilar disarray dan dropout, nekrosis	Tidak tampak abnormalitas ultrastruktur
Pemeriksaan non invasif	Penurunan ejeksi fraksi melalui pemeriksaan ultrasound atau nuklir, penurunan pergerakan dinding jantung global	Penurunan ejeksi fraksi melalui pemeriksaan ultrasound atau nuklir, penurunan pergerakan dinding jantung global
Efek pemberian ulang	Probabilitas tinggi disfungsi berulang yang progresif, dapat menyebabkan gagal jantung dan kematian	Cukup aman untuk pemberian terapi ulang, dibutuhkan data tambahan
Efek dari stres sekuensial lambat	Kecenderungan yang tinggi untuk terjadi disfungsi jantung terkait stres sekuensial	Kecenderungan yang rendah untuk terjadi disfungsi jantung terkait stres sekuensial

2.1.3 Epidemiologi

Disfungsi jantung akibat terapi kanker merupakan salah satu penyulit yang paling ditakutkan dari kemoterapi dan terjadi pada sekitar 10% pasien (Perez et al., 2019). Insidensi kejadian kardiotoxicitas akibat *anthracycline*

adalah sebesar 9-18%, dengan mortalitas dalam 2 tahun sebesar 60% untuk pasien gagal jantung simtomatis (Linschoten et al., 2018). Pada suatu studi yang melibatkan pasien dengan klasifikasi risiko kardiotoxicitas menengah dan berat, kardiotoxicitas terjadi pada 37.5% pasien (CARDIOTOX 2020). Suatu studi lainnya menunjukkan bahwa diantara 607 anak yang diobati dengan *doxorubicin*, 2.8% - 5% mengalami gagal jantung setelah 6 – 15 tahun, dan 3% pasien dengan Limfoma Hodgkin berkembang menjadi gagal jantung dalam 11 tahun evaluasi (Andersson et al., 2009).

Data dari studi-studi tentang *trastuzumab* menunjukkan proporsi pasien yang mengalami penurunan EF asimtomatis berkisar antara 4,1% hingga 30,1%, dengan kejadian gagal jantung kongestif simtomatis dengan jumlah yang lebih rendah yakni 0,6% hingga 3,8% (Nowsheen et al., 2017). Pada studi *Herceptin Adjuvant* (HERA) yang membagi kelompok pasien menjadi 3 (*trastuzumab* selama 2 tahun, selama 1 tahun, dan observasi) didapatkan bahwa kejadian gagal jantung kongestif berat adalah sebesar 0,8%, 0,8% dan 0,0% secara berurutan. Penurunan bermakna nilai EF (EF turun $\leq 10\%$ atau menjadi $< 50\%$) adalah sebesar 7,2% untuk kelompok *trastuzumab* 2 tahun, 4,1% untuk kelompok *trastuzumab* 1 tahun, dan 0,9% untuk kelompok observasi. *Follow up* selama 7 hingga 9 tahun pada pasien yang memperoleh *trastuzumab* menunjukkan insidensi yang rendah untuk kejadian kardiovaskular lanjutan. Meskipun usia pasien masih mendukung untuk studi lanjutan hingga lebih dari 10 tahun untuk *trastuzumab*, tidak ditemukan adanya bukti yang mendukung kardiotoxicitas akibat *trastuzumab* yang terlihat dari studi HERA (de Azambuja et al., 2014).

Tabel 2. Insidensi disfungsi ventrikel kiri akibat kemoterapi (Zamorano et al., 2016)

Regimen Kemoterapi	Insidensi (%)
<i>Anthracycline (dose dependent)</i>	
Doxorubicin (Adriamycin)	
400 mg/m ²	3 - 5
550 mg/m ²	7 - 26
700 mg/m ²	18 - 48
Idarubicin (>90 mg/m ²)	5 - 18
Epirubicin (> 900 mg/m ²)	0.9 - 11.4
Mitoxanthon (> 120mg/m ²)	2.6
Liposomal Anthracycline (> 900 mg/m ²)	2

<i>Alkylating agents</i>	
Cyclophosphamide	7 – 28
Ifosfamide	
< 10 g/m ²	0.5
12.5-16 g/m ²	17
<i>Antimetabolites</i>	
Clofarabine	27
<i>Antimicrotubule agents</i>	
Docetaxel	2.3 – 13
Paclitaxel	< 1
<i>Monoclonal Antibodies</i>	
Trastuzumab	1.7 – 20 ^a
Bevacizumab	1.6 – 4 ^b
Pertuzumab	0.7 – 1.2
<i>Small Molecule Tyrosine Kinase Inhibitors</i>	
Sunitinib	2.7 – 19
Pazopanib	7 – 11
Sorafenib	4 – 8
Dasatinib	2 – 4
Imatinib mesylate	0.2 – 2.7
Lapatinib	0.2 – 1.5
Nilotinib	1
<i>Proteasome Inhibitors</i>	
Carfilzomib	11 - 25
Bortezomib	2 – 5
Lain-lain	
Everolimus	< 1
Temisirolimus	< 1
^a Ketika dikombinasikan dengan Antrasiklin dan Siklofosfamid	
^b Pada pasien yang mendapatkan bersamaan dengan Antrasiklin	

Insidensi disfungsi ventrikel kiri berbeda-beda diantara masing-masing agen kemoterapi. Sebagai contoh, pada pemberian *anthracycline* dengan dosis kumulatif 400 mg/m² kejadian disfungsi ventrikel kiri berkisar antar 3-5% dan meningkat menjadi 18-48% pada dosis kumulatif 700 mg/m². Sementara pada agen kemoterapi *paclitaxel*, insidensi disfungsi ventrikel kiri kurang dari 1%. Tabel 2 memberikan gambaran antara berbagai jenis agen kemoterapi dengan insiden disfungsi ventrikel kiri yang ditimbulkan (Zamorano et al., 2016).

2.2 Patofisiologi Disfungsi Jantung Akibat Terapi Kanker

2.2.1 Anthracycline

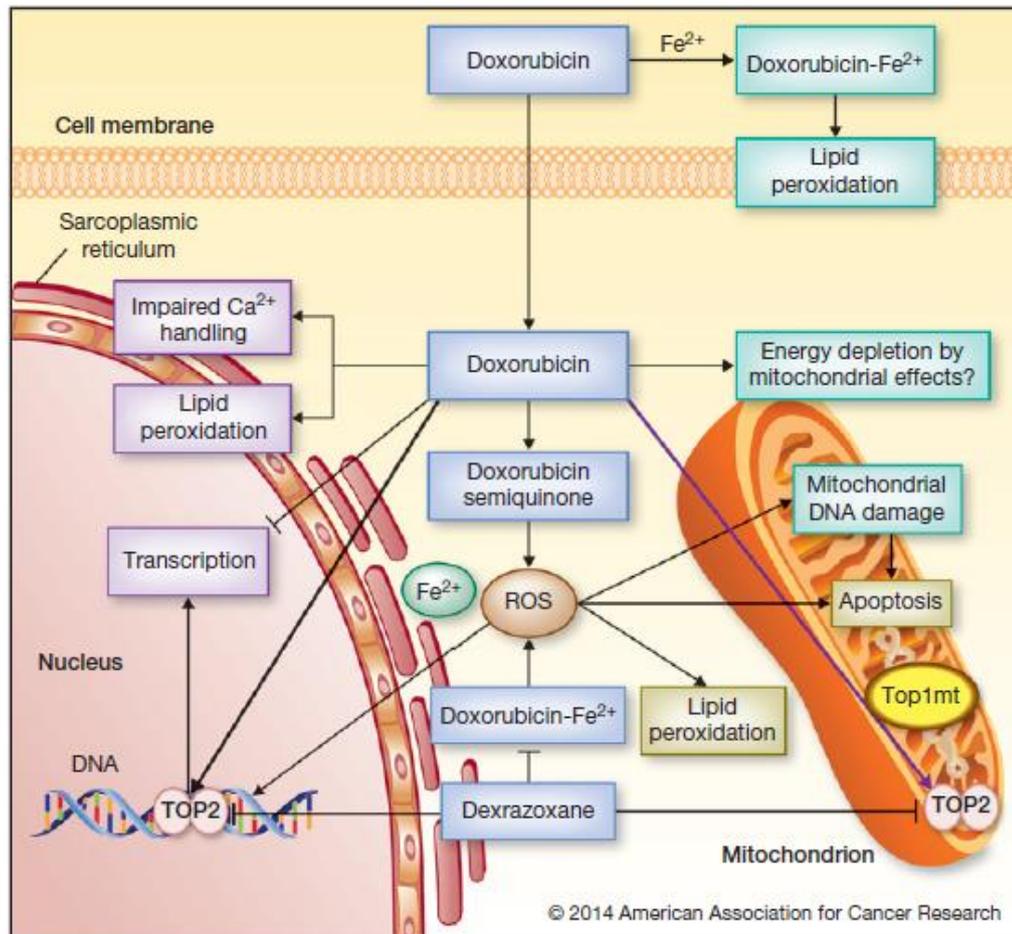
Secara umum disfungsi jantung akibat terapi kanker dibedakan menjadi dua jenis, tipe I yang terkait *anthracycline* dan tipe II yang terkait *trastuzumab*. *Anthracycline* adalah agen sitotoksik dari golongan antibiotik yang ditemukan

sejak lebih dari 50 tahun yang lalu dan dipergunakan untuk tatalaksana berbagai macam jenis kanker meliputi limfoma, leukemia, sarkoma dan kanker payudara. *Anthracycline* dibuat dari bakteri *streptomyces bacterium* dan termasuk jenis obat paling efektif sebagai antikanker. Jenis *anthracycline* yang paling sering digunakan adalah *doxorubicin*, *mitoxantrone*, *epirubicin*, *idarubicin* dan *daunorubicin*. Sifat *anthracycline* yang memiliki peran sebagai antineoplastik utamanya melalui 4 mekanisme yakni: (1) *Anthracycline* merusak sintesis *deoxyribonucleid acid* (DNA) dan *ribonucleic acid* (RNA) melalui penyisipan diantara pasangan basa, (2) menghambat topoisomerase II hingga menyebabkan pemecahan DNA dan mencegah *repair* oleh ligase, (3) menyebabkan pengusiran histone dan menahan *repair* DNA, serta (4) pembentukan radikal bebas yang dimediasi besi (*iron-mediated*) yang merusak DNA (Lennemann & Sawyer, 2016).

Anthracycline dapat menyebabkan kardi toksisitas dalam onset yang akut, awal maupun lambat. Onset akut biasanya terjadi tidak tergantung terhadap dosis obat, sementara onset lambat berkaitan dengan akumulasi dosis *anthracycline* yang telah diberikan. Onset lambat biasanya menyebabkan kardiomiopati dilatatif yang dapat terjadi bertahun-tahun dari paparan pertama terhadap obat ini (Corremans et al., 2019). Kardiomiopati kronik akibat *anthracycline* biasanya muncul dalam 1 tahun kemoterapi, dan dapat bertahan atau menjadi progresif meskipun kemoterapi *anthracycline* dihentikan. Kondisi ini dapat berubah menjadi kardiomiopati dilatasi kronik pada pasien dewasa dan kardiomiopati restriktif pada pasien anak. Kardi toksisitas kronik progresif onset lama menyebabkan disfungsi ventrikel, gagal jantung, dan aritmia (Shakir & Rasul, 2009).

Patomekanisme *anthracycline* menyebabkan kardiomiopati terutama pada pembentukan *reactive oxygen species* (ROS). Proses metabolisme *doxorubicin* akan menghasilkan radikal bebas dan menyebabkan stres oksidatif pada sel sehingga menimbulkan kerusakan pada DNA dan kematian sel. *Doxorubicin* masuk ke dalam sel otot jantung melalui mekanisme difusi pasif. *Doxorubicin* (Dox) selanjutnya akan berikatan dengan Fe yang kemudian menginduksi peroksidase lipid membran sel dan membran mitokondria. Dox terakumulasi di dalam mitokondria karena memiliki afinitas yang tinggi terhadap cardiolipin. Reduksi dari dox menghasilkan semiquinone yang selanjutnya akan menimbulkan stress oksidatif menyebabkan kerusakan DNA, deplesi energi dan

apoptosis. Semiquinone juga akan mengganggu proses metabolisme Ca^{2+} di retikulum sarkoplasma dan menghambat transkripsi elemen kontraktil penting. Lebih lanjut, metabolisme *doxorubicin* menghasilkan *doxorubicinol* yang bersifat sangat toksik. *Doxorubicinol* juga akan menghambat pompa kalsium pada retikulum sarkoplasma dan pompa ion lainnya (Corremans et al., 2019).



Gambar 1. Mekanisme kardi toksisitas yang diinduksi oleh doxorubicin (Nitiss & Nitiss, 2014)

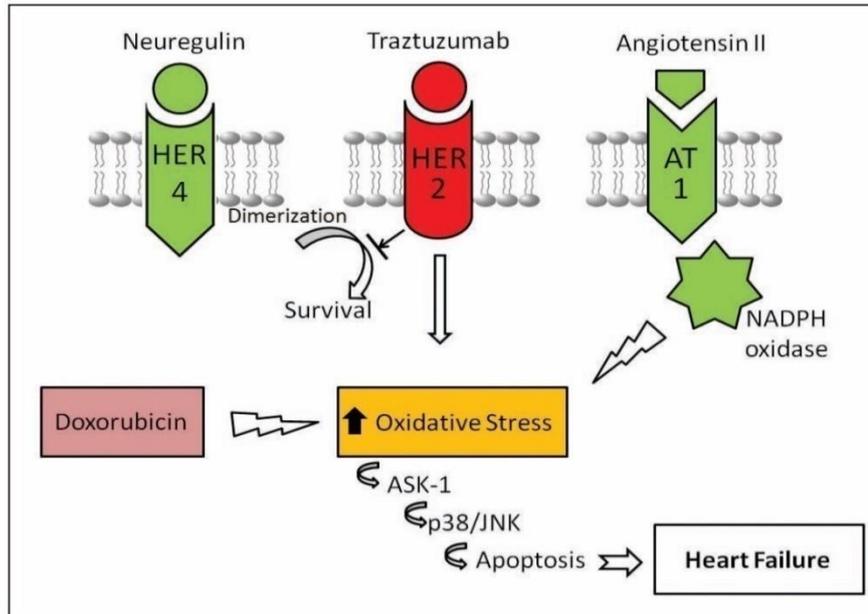
Anthracycline juga dapat menyebabkan kerusakan pembentukan membran sel dan aktivitas enzim *mitochondrial creatine kinase*. Pada jaringan sel otot jantung, sama seperti jaringan lainnya, *anthracycline* akan menyusup dalam susunan asam nukleat, menyebabkan supresi sintesis DNA, RNA, dan protein. Gangguan pada sintesis protein miofilamen dan percepatan penghancuran miofilamen akan menyebabkan keseimbangan negatif protein sarkomer, sebuah kondisi yang disebut "*cardiac sarcopenia*". Kejadian kematian sel miosit terjadi melalui proses apoptosis dan juga nekrosis. Bertambahnya jumlah sel yang mati akan berlanjut menjadi "*cardiac wasting*". Pada akhirnya, *anthracycline* akan

menginduksi perubahan fungsi adrenergik dan *adenylate cyclase* yang sama halnya dengan kelainan pada regulasi kalsium, memiliki peranan penting dalam regulasi dinamik fungsi jantung (Sawyer et al., 2010).

2.2.2 Trastuzumab

Trastuzumab (*Herceptin*, Genetech) merupakan rekombinan antibodi monoklonal yang digunakan untuk mengobati kanker payudara dengan target spesifik protein HER2. Sinyal HER2 sangat penting untuk kelangsungan hidup kardiomyosit karena mengikat neuregulin-1 (NRG-1) menginisiasi jalur kelangsungan hidup sel, yang dapat menghambat apoptosis dan mempertahankan fungsi jantung. NRG-1 mengikat dan mengaktifkan HER4, yang kemudian berikatan kembali dengan HER2. Hal ini menyebabkan aktivasi *tirosin kinase* dan menyebabkan pengaktifan jalur pensinyalan reseptor G-protein. G-protein alpha mampu mengaktifkan jalur pensinyalan MAPK yang menghasilkan upregulasi ERK 1/2, protein penting untuk sinyal kelangsungan hidup sel. ERK 1/2 telah didokumentasikan sebagai mediator yang mengaktifkan faktor transkripsi akhir dan menstimulasi kelangsungan hidup sel dengan menstabilkan struktur miofibril dan menghambat apoptosis (Jiang & Zhou, 2010) (Negro et al., 2006).

Sinyal NRG-1 selanjutnya mengaktifkan Phosphoinositide 3 Kinase / kaskade transduksi sinyal AKT. AKT mampu menginisiasi perubahan mitokondria respirasi, sehingga menurunkan produksi ROS dan meningkatkan kelangsungan hidup sel. AKT juga mampu mengubah ekspresi protein BCL-2, menginisiasi pengambilan glukosa dan memicu aktivasi Nitrit Oksida Sintase endotel. Perubahan ini juga dihubungkan dengan perubahan mitokondria respirasi dan kelangsungan hidup sel. Jalur ketiga dimana sinyal NRG-1 mampu menunjukkan kemampuan kardioprotektif adalah melalui pengaktifan *focal adhesion kinases* (FAKs). FAK merupakan protein adaptor yang telah diketahui untuk Sarkomer (Src) yang mampu merekrut protein adhesi lainnya. Pembentukan kompleks protein ini sangat penting karena sinyal FAK sangat penting dalam mempertahankan struktur dan fungsi sarkomer, juga sebagai kelangsungan hidup kardiomyosit (Zeglinski et al., 2011).



Gambar 2. Mekanisme doxorubicin dan trastuzumab menginduksi kardi toksisitas (Zeglinski et al., 2011)

Trastuzumab berikatan dengan afinitas yang tinggi pada HER2, sehingga menghilangkan kemampuannya untuk dimerisasi dengan reseptor HER lainnya. Dengan menghambat kemampuan HER2 dalam dimerisasi dan sinyal kelangsungan hidup sel melalui jalur MAPK/ERK 1/2, Phosphositide 3 Kinase/AKT dan FAK, kardiomyosit tidak mampu mengatasi stres (Jiang & Zhou, 2010). Karena kardiomyosit merupakan sel yang aktif secara konstitutif yang memiliki kebutuhan energi tinggi, ATP selalu dibutuhkan. Akibatnya, terdapat kebutuhan yang besar untuk produksi ATP dari mitokondria, sehingga cenderung menghasilkan ROS. Untungnya, antioksidan endogen mampu mengatasi kelebihan ROS. Namun cadangan antioksidan juga terbatas. Dengan menghambat sinyal HER2, kardiomyosit tidak mampu untuk mengaktifkan jalur kelangsungan hidup sel untuk mengatasi kelebihan ROS. Oleh karena itu, penghambatan HER2 memungkinkan akumulasi ROS di dalam kardiomyosit, yang menyebabkan perkembangan disfungsi jantung dengan merangsang apoptosis kardiomyosit (Gordon et al., 2009).

2.2.3 Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitor (VEGF)

Pensinyalan angiogenesis memiliki peranan utama untuk pertumbuhan tumor menyebabkan banyak perhatian studi pengobatan yang berfokus pada penghambatan pertumbuhan tumor dan angiogenesis. Obat yang pertama

dikembangkan untuk hal ini adalah penghambat *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan berikutnya adalah molekul kecil yang digunakan sebagai penghambat reseptor *tyrosine kinase* VEGF. VEGF memiliki peranan penting dalam angiogenesis, pertahanan sel endotel, vasodilatasi dan fungsi kontraktilitas. Efek kardiovaskular yang paling sering dijumpai pada terapi VEGF *inhibitor* adalah hipertensi. Hipertensi ini bersifat tergantung dosis, yang semakin sering terlihat pada pasien dengan dosis lebih tinggi. Toksisitas VEGF inhibitor lainnya adalah tromboembolisme dan disfungsi kontraktilitas jantung (Lenneman & Sawyer, 2016).

2.2.4 Antimetabolit

Antimetabolit merupakan agen kemoterapi yang mempengaruhi pertumbuhan DNA dan RNA dengan jalan mensubstitusi bangunan normal DNA/RNA yang kemudian akan menyebabkan kerusakan sel pada fase S dari mitosis. Antimetabolit yang umum adalah 5-fluorouracil (5-FU), capecitabine, cytarabine, gemcitabine, methotrexate, dan hydroxyurea. Antimetabolit ini umumnya digunakan untuk terapi leukemia, kanker ovarium, payudara, gastrointestinal serta berbagai tumor padat lainnya. Fluorouracil adalah antimetabolit yang paling banyak digunakan, dengan insiden kardiotoxicitas berkisar antara 1% hingga 7,6%. Kardiotoxicitas yang sering dijumpai adalah iskemia miokard, angina, nyeri dada serta perubahan EKG (perubahan ST segmen dan abnormalitas gelombang T) (Lenneman & Sawyer 2016).

Insidensi iskemia terkait fluorouracil angkanya lebih tinggi pada pasien dengan penyakit jantung koroner sebelumnya (4,5%) dibandingkan dengan pasien tanpa gangguan koroner (1,1%). Secara umum, paparan ulang terhadap fluorouracil biasanya dapat menimbulkan reproduksi gejala/ sindroma iskemia. Kardiotoxicitas secara khas timbul dini (selama dosis pertama hingga ketiga) dan lebih umum setelah pemberian dosis tinggi dan infus kontinyu. Patofisiologi kardiotoxicitas fluorouracil dan capecitabine nampaknya bersifat multifaktorial. Beberapa mekanisme yang kemungkinan berperan dalam kardiotoxicitas diantaranya adalah: (1) jejas endotel yang diikuti dengan trombosis, (2) peningkatan metabolisme yang menyebabkan kekurangan energi dan ikemia, (3) stres oksidatif yang menyebabkan kerusakan sel, (4) spasme arteri koroner yang menyebabkan iskemia, serta (5) pengurangan kemampuan penghantaran oksigen oleh sel darah merah yang juga akan menyebabkan iskemia (Lenneman & Sawyer, 2016).

2.2.5 Agen Kemoterapi Berbasis Platinum

Cisplatin adalah salah satu obat dari golongan ini. Agen ini menyebabkan *crosslink* pada DNA yang bekerja pada posisi N-7 dari guanine, menghasilkan *1,2 intrand crosslink* dan menyebabkan gangguan proses intraseluler seperti replikasi dan transkripsi. *Crosslink* ini akan menghambat perbaikan dan sintesis DNA pada sel kanker yang akhirnya akan menyebabkan apoptosis. Toksisitas vaskular adalah penyulit yang paling sering dijumpai pada pemberian *cisplatin*. Penyulit kardiovaskular mayor diantaranya adalah hipertensi, dislipidemia, aterosklerosis dini, penyakit jantung koroner, *raynaud's phenomenon* dan kejadian tromboembolisme (Lenneman & Sawyer, 2016).

2.2.6 Microtubule Inhibitor/ Taxane

Taxane bekerja sebagai agen neoplastik melalui proses disrupsi fungsi mikrotubulus. Mikrotubulus memiliki fungsi penting pada proses pembelahan sel. *Taxane* menyebabkan stabilisasi tubulin terikat difosfat di dalam mikrotubulus sehingga mengakibatkan penghambatan pada proses pembelahan sel dan menyebabkan mitosis berhenti. Aritmia adalah kardiotoxicitas umum yang dijumpai pada penggunaan *taxane*. Bradikardi dan AV block yang terjadi menunjukkan bahwa mikrotubulus memiliki peranan dalam penanganan kalsium intrasel. Paparan terhadap *paclitaxel* menyebabkan penurunan amplitudo kalsium dan kontraktilitas pada kardiomyosit yang diisolasi (Lenneman & Sawyer, 2016).

2.2.7 Alkylating Agent

Yang termasuk dalam golongan *alkylating agent* ini adalah *cyclophosphamide*. *Alkylating agent* memiliki kemampuan untuk membentuk ikatan kovalen dengan grup amino, carboxyl, sulfhydryl, dan fosfat dalam makromolekul penting tubuh semacam DNA, RNA dan protein. Perubahan pada struktur DNA yang diinduksi oleh golongan obat ini mengakibatkan penghentian siklus sel dan mencegah sintesis DNA yang berguna untuk perbaikan kerusakan sel sehingga menyebabkan apoptosis sel (Link, 2019).

Spektrum klinis kardiotoxicitas akibat *cyclophosphamide* meliputi takiaritmia, gagal jantung, miokarditis dan penyakit perikard. Metabolit *cyclophosphamide* diyakini dapat menyebabkan stres oksidatif dan kerusakan endotel kapiler secara langsung sehingga mengakibatkan ekstrasvasasi protein, eritrosit dan metabolit toksik. Kerusakan sel endotel bersamaan dengan metabolit

toksik dapat menimbulkan kerusakan langsung terhadap miokard dan pembuluh darah kapiler, menyebabkan edema, perdarahan interstisial dan pembentukan mikrotrombus. Kondisi demikian akan bermanifestasi secara klinis sebagai gagal jantung akut dan aritmia (Dhesi et al., 2013).

2.3 Stratifikasi Risiko Dan Deteksi Dini

Langkah pertama untuk mengidentifikasi pasien dengan peningkatan risiko kardi toksisitas adalah dengan penilaian awal terhadap faktor risiko kardiovaskular. Beberapa penelitian telah menghasilkan nilai risiko kohort pasien onkologi. Namun, tidak satupun dari skor risiko ini telah divalidasi secara prospektif, dan penilaian klinis diperlukan saat mengevaluasi risiko pada pasien. Penilaian risiko harus mencakup riwayat klinis dan pengukuran awal fungsi jantung. Biomarker jantung (peptida natriuretik dan troponin) dapat dipertimbangkan sebagai tambahan, sebaiknya menggunakan biomarker yang sama selama pengukuran tindak lanjut, untuk meningkatkan nilai banding (komparabilitas). Sangat penting untuk mendeteksi kelainan jantung subklinis, yang dapat mempengaruhi keputusan klinis mengenai pilihan kemoterapi, indikasi untuk kardioproteksi atau peningkatan frekuensi pengawasan (misalnya disfungsi ventrikel kiri asimtomatik) (Chow et al., 2015).

Modalitas yang paling sering digunakan untuk mendeteksi kardi toksisitas adalah pengukuran EF ventrikel kiri secara periodik dengan menggunakan ekokardiografi. Namun pengukuran EF relatif tidak sensitif untuk mendeteksi kardi toksisitas pada tahap awal. Hal ini terjadi terutama karena tidak ada perubahan EF yang berarti sampai jumlah kerusakan miokard yang kritis terjadi, dan hanya terjadi setelah mekanisme kompensasi telah selesai. Teknik pencitraan *ultrasound* terbaru, seperti ekokardiografi kontras dan *real-time three-dimension (3D) echocardiography* dapat meningkatkan akurasi menghitung EF. Namun, standar baku untuk mengevaluasi volume, massa, dan fungsi ventrikel kiri adalah dengan menggunakan *Magnetic Resonance Imaging (MRI)* (Geisberd & Sawyer, 2010).

Pendekatan terbaru berdasarkan penggunaan biomarker jantung, khususnya Troponin, telah terbukti menjadi alat yang lebih sensitif dan spesifik dalam tahap awal pendeteksian, penilaian, dan pemanataan cedera jantung yang disebabkan oleh kemoterapi. Data yang kuat menunjukkan bahwa Troponin

mendeteksi pada fase awal kardiotoxicitas yang diinduksi oleh kemoterapi, jauh sebelum terjadi penurunan LVEF. Evaluasi selama kemoterapi dosis tinggi memungkinkan untuk mengidentifikasi awal pasien yang berisiko mengalami disfungsi jantung, stratifikasi risiko kejadian jantung setelah kemoterapi, dan kesempatan dalam terapi preventif pada pasien dengan risiko tinggi. Pada pasien yang mendapat terapi Trastuzumab, troponin dapat membantu dalam membedakan antara cedera jantung reversibel dan ireversibel dengan mengidentifikasi nekrosis sel miokard. Pengukuran troponin sebelum dan setelah setiap siklus terapi kanker tampak efektif untuk dilakukan sebagai penilaian rutin (Cardinale et al., 2010).

Tabel 3. Penilaian data dasar risiko kardiovaskular

Faktor Terkait Terapi	Faktor Terkait Pasien
Risiko Rendah	
Anthracycline dosis rendah Hanya Trastuzumab	Usia antara 18 – 50 tahun
Risiko Menengah	
Anthracycline dosis menengah Anthracycline diikuti dengan trastuzumab VEGF TKIs Bcr-Abl TKIs (generasi kedua dan ketiga) Proteasome inhibitor ICis	Usia 50-64 tahun 1-2 risiko kardiovaskular (hipertensi, dislipidemia, obesitas, resistensi insulin, merokok) EF perbatasan (50%-54%)
Risiko Tinggi	
Anthracycline dan trastuzumab Anthracycline dosis tinggi Anthracycline dan radiasi dada Radiasi dada dosis tinggi VEGF TKIs pasca terapi Anthracycline	Usia >65 tahun Lebih dari 2 faktor risiko kardiovaskular Penyakit kardiovaskular yang mendasari: penyakit jantung koroner, penyakit arteri perifer, kardiomiopati, penyakit jantung katup Gagal jantung (EF dibawah 50%) Pernah memperoleh terapi kanker sebelumnya

2.4 Diagnostik

2.4.1 Elektrokardiografi

Elektrokardiografi (EKG) direkomendasikan pada semua pasien sebelum dan selama terapi kanker. EKG berguna dalam mendeteksi tanda-tanda

toksisitas jantung, termasuk takikardi pada fase istirahat, perubahan gelombang ST-T, kelainan konduksi, pemanjangan interval QT, dan aritmia. Perubahan EKG terjadi pada 20-30% pasien, dan sinus takikardi merupakan kelainan irama yang paling sering terjadi. Namun demikian, perubahan EKG ini tidak spesifik dan dapat berhubungan dengan faktor lain. Perubahan EKG ini dapat bersifat sementara dan tidak berhubungan dengan terjadinya kardiomiopati kronik (Suter & Ewer, 2013).

2.4.2 Ekokardiografi

Ekokardiografi merupakan metode pilihan untuk mendeteksi disfungsi miokardium sebelum, selama, dan setelah kemoterapi. Meskipun ekokardiografi 3D sering digunakan, yang merupakan metode ekokardiografi terbaik untuk mengukur LVEF ketika endokardial terlihat jelas, metode Simpson Biplane 2D direkomendasikan untuk memperkirakan volume LV dan ejsi fraksi pada pasien-pasien ini. Disfungsi jantung karena terapi kanker didefinisikan sebagai penurunan LVEF > 10% menjadi dibawah batas bawah nilai normal. Penurunan LVEF ini sebaiknya diulang dalam 2-3 minggu setelah pemeriksaan awal yang menunjukkan penurunan LVEF. Meskipun interval pasti untuk pengukuran ulang belum diketahui, pemeriksaan ekokardiografi sebaiknya diulang selama tindak lanjut untuk mengkonfirmasi kesembuhan, atau mendeteksi disfungsi LV yang ireversibel. Keterbatasan utama pada ekokardiografi 2D adalah reproduktivitas yang relatif sedang, namun dapat ditingkatkan dengan menggunakan ekokardiografi 3D. Ekokardiografi 3D memiliki reproduktivitas yang terbaik, namun masih tergantung dengan kualitas gambar, ketersediaan, dan pengalaman operator. Penilaian LVEF yang berkala pada pasien kanker idealnya dilakukan oleh operator dan alat yang sama untuk mengurangi variabilitas (Suter & Ewer. 2013).

Teknik ekokardiografi lain yang berguna adalah ekokardiografi dengan kontras, diindikasikan pada pasien dengan hasil ekokardiografi suboptimal untuk meningkatkan gambaran batas endokardial LV. *Stress echocardiography* dapat berguna pada pasien dengan *pretest probability coronary artery disease (CAD)* sedang atau tinggi, namun belum terdapat data pasti nilai prognostik pasien kanker untuk memprediksi gagal jantung. Pencitraan Miokard Doppler dan Pencitraan Deformasi adalah alat diagnostik yang menjanjikan dan penggunaannya dapat dipertimbangkan. Beberapa penelitian terbaru menunjukkan nilai pencitraan deformasi untuk mendeteksi secara dini disfungsi

LV sekunder karena terapi kanker. *Global Systolic Longitudinal Myocardial Strain* (GLS) telah dilaporkan secara akurat memprediksi penurunan LVEF. Penurunan persentase relatif GLS 15% *baseline* dianggap abnormal dan sebagai penanda awal subklinis disfungsi ventrikel kiri. Disfungsi diastolik umum terjadi pada pasien kanker, namun tidak terdapat bukti yang menunjukkan bahwa kemoterapi harus dihentikan pada kondisi ini (Suter & Ewer 2013).

Ekokardiografi sebagai modalitas pencitraan non invasif telah berkembang secara pesat dalam deteksi dini toksisitas kemoterapi terhadap sistem kardiovaskular. *European Association of Cardiovascular Imaging* (EACVI) menyebutkan bahwa ekokardiografi merupakan modalitas pencitraan utama dalam evaluasi pasien yang menjalani terapi kanker baik untuk persiapan, selama terapi dan pasca terapi karena ketersediannya yang luas, mudah untuk dilakukan pengulangan, serbaguna, rendah paparan radiasi serta aman untuk digunakan pada pasien dengan gangguan ginjal (Plana et al., 2014). Rekomendasi protokol pemeriksaan ekokardiografi dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Rekomendasi protokol ekokardiogram kardiokonkologi (Plana et al., 2014)

Ekokardiografi Transtorakal Standar	<ul style="list-style-type: none"> • Sesuai dengan panduan ASE/EAE dan IAC-Echo • Pengambilan gambar untuk strain 2D <ul style="list-style-type: none"> ○ Tampilan 3 <i>chamber</i>, 4 <i>chamber</i> dan 2 <i>chamber</i>. (<i>acquire</i> 3 siklus jantung) ○ Gambar diambil secara simultan dipertahankan dalam <i>frame rate</i> serta kedalaman (<i>depth</i>) yang sama. (<i>frame rate</i> antara 40-90 frame/dtk atau $\geq 40\%$ denyut jantung) ○ Aortic VTI (aortic ejection time) • Analisis strain 2D <ul style="list-style-type: none"> ○ Kuantifikasi strain longitudinal segmental dan global (GLS) ○ Tampilan kurva strain segmental dari apical view dan format quad ○ Tampilan strain global dalam plot bull's eye • Kesulitan pengambilan 2D <ul style="list-style-type: none"> ○ Ektopi ○ Pengaruh pernafasan • Pengambilan gambar secara 3D <ul style="list-style-type: none"> ○ Volume penuh apical 4 chamber untuk penilaian volume ventrikel kiri dan kalkulasi ejeksi fraksi ventrikel kiri ○ Single beat dan multiple beat dapat mengoptimalkan resolusi spasial dan temporal
Pelaporan	<ul style="list-style-type: none"> • Waktu tindakan ekokardiografi dihitung dari infus obat

-
- kemoterapi (jumlah hari sebelum atau setelah)
- Tanda-tanda vital (tekanan darah, denyut nadi)
 - Ejeksi fraksi secara 3D atau 2D metode Simpson's biplane
 - GLS (mesin ekokardiografi, software dan versi yang digunakan)
 - Bila tidak ada GLS, dilakukan pengukuran s' medial dan lateral serta MAPSE
 - Ventrikel kanan : TAPSE, s', FAC
-

2.4.3 Pencitraan Nuklir Jantung

Evaluasi fungsi ventrikel kiri menggunakan *Multigated Radionuclide Angiography* (MUGA) telah digunakan untuk mendiagnosis kardi toksisitas yang diinduksi kemoterapi dengan akurasi dan reproduksibilitas yang baik, dan sedikit keterbatasan teknik. Namun demikian, terdapat paparan radiasi dan hanya menyediakan tambahan informasi yang terbatas pada struktur dan hemodinamik jantung. Karena ekokardiografi dan *Multigated Radionuclide Angiography* memiliki perbedaan nilai referensi, maka teknik yang sama harus digunakan dalam evaluasi awal ataupun lanjut (Thavendiranathan et al., 2013).

2.4.4 Cardiac Magnetic Resonance (CMR)

Cardiac Magnetic Resonance (CMR) merupakan alat yang berguna untuk mengevaluasi struktur dan fungsi jantung. CMR berguna untuk membedakan penyebab disfungsi LV dan memperjelas fungsi LV dan RV pada kasus khusus (misalnya kondisi ambang batas atau kondisi dengan hasil yang berbeda dari pemeriksaan yang lain). CMR juga dapat mengevaluasi perikardium, terutama pada pasien yang mendapatkan radioterapi dada. CMR merupakan pemeriksaan yang sangat baik untuk evaluasi yang komprehensif terhadap massa jantung dan kondisi infiltratif. Fibrosis difus karena antrasiklin tidak dapat dievaluasi dengan teknik konvensional (Thavendiranathan et al., 2013).

2.4.5 Biomarker Jantung

Pemeriksaan biomarker jantung selama kardi toksis kemoterapi bertujuan untuk mendeteksi cedera jantung fase awal. Tidak terdapat bukti yang jelas kapan sebaiknya harus menunda atau menghentikan kemoterapi berdasarkan hasil biomarker jantung yang abnormal. Namun, biomarker jantung yang abnormal merupakan indikasi adanya peningkatan risiko kardi toksisitas. Studi kecil pada pasien kanker payudara menunjukkan bahwa kombinasi *high*

sensitive troponin dan GLS dapat meningkatkan sensitivitas (93%) dan nilai prediksi negative (91%) untuk memprediksi kardi toksisitas.²⁶ Peningkatan *high sensitive troponin* pada pasien yang mendapatkan antrasiklin dan atau trastuzumab diprediksi mempengaruhi disfungsi LV. Namun penggunaan biomarker jantung untuk mendeteksi kardi toksisitas karena Trastuzumab masih belum jelas terbukti. Penggunaan troponin dalam mendeteksi disfungsi LV karena terapi kanker yang lain (*immune and target therapy*) masih terbatas (Cardinale & Sandri.2010).

Penggunaan peptida natriuretik untuk mendeteksi gagal jantung telah terbukti dan bahkan dengan tingkat yang sangat rendah dapat mengidentifikasi pasien berisiko tinggi dan digunakan sebagai respon terapi. Dalam konteks kemoterapi, penggunaan *B-type natriuretic peptide* (BNP) dan NT pro-BNP secara rutin untuk mendeteksi pasien risiko tinggi masih belum jelas. Studi yang sedang berkembang saat ini bertujuan untuk menentukan waktu optimal pengukuran biomarker jantung pada jenis kemoterapi yang berbeda-beda dan mengkonfirmasi nilai batas atas untuk masing-masing pemeriksaan (Ky et al., 2014).

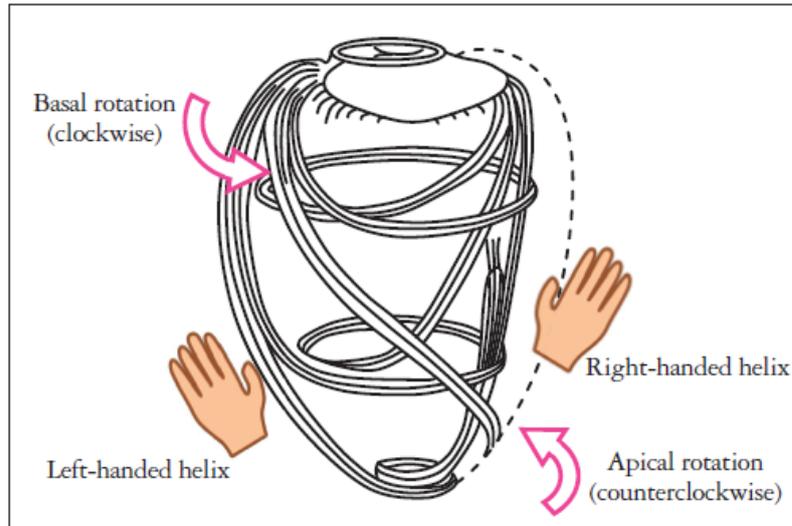
Tabel 5. Pemeriksaan penunjang untuk deteksi kardi toksisitas

Teknik	Kriteria Diagnosis	Keuntungan	Keterbatasan
Echocardiografi: - 3D-based LVEF - 2D-based LVEF - GLS	- LVEF: berkurang > 10% di bawah batas bawah nilai normal menunjukkan kardi toksisitas - GLS: berkurang > 15% dari ambang batas menunjukkan kardi toksisitas	- Ketersediaan luas - Radiasi kurang - Dapat menilai hemodinamik dan struktur jantung	- Variabilitas antar-observer - Kualitas gambar - GLS: variabilitas antar-vendor, syarat teknis.
<i>Nuclear Cardiac Imaging (MUGA)</i>	- Penurunan > 10% LVEF dengan nilai < 50% mengidentifikasi pasien dengan kardi toksisitas	- Reprodusibilitas	- Paparan radiasi kumulatif - Informasi struktur dan fungsi bagian jantung yang lain terbatas.
<i>Cardiac Magnetic</i>	- Biasanya	- Akurasi,	- Ketersediaan

<i>Resonance</i>	digunakan bila teknik lain tidak diagnostik atau untuk mengkonfirmasi adanya disfungsi ventrikel kiri pada LVEF ambang batas.	Reproduksibilitas - Dapat mendeteksi fibrosis miokard difuse menggunakan <i>T1/T2 mapping</i> dan evaluasi ECVF	terbatas - Butuh adaptasi pasien (klaustrofobia, menahan nafas, waktu akuisisi panjang)
Biomarker Jantung: - Troponin I - Hs Troponin I - BNP - NT-proBNP	- Peningkatan pengidentifikasi pasien yang menerima anthracycline yang mungkin mendapat manfaat dari ACE-I - Peran rutin BNP dan NT-proBNP dalam surveilans pasien berisiko tinggi yang perlu diselidiki lanjut	- Akurasi, reproduksibilitas - Ketersediaan luas - Sensitivitas tinggi	- Bukti yang tidak memadai untuk menentukan signifikansi kenaikan halus - Variasi dengan tes yang berbeda - Peran surveilans rutin tidak tegak

2.5 Penggunaan *Myocardial Strain* Untuk Evaluasi Kardi toksisitas Kemoterapi

Miokard ventrikel kiri tersusun atas tiga lapisan serat otot dengan dua lapis serat otot yang memilin dan saling berseberangan (yaitu lapisan endokardial dan lapisan epikardial) yang melingkupi lapisan sirkumferensial yang terletak ditengah antara keduanya. Arah serat endokardial sesuai dengan gambaran tangan kanan sementara serat epikardial sesuai gambaran tangan kiri. Saat ketiga lapisan ini berkontraksi, miokardium akan memendek dalam arah memanjang (longitudinal) dan lingkaran (sirkumferensial) dan menebal dalam arah radial (Abou et al., 2020). Gambar 3 menunjukkan arah putaran serat otot jantung secara skematis. Serat superfisial berasal dari basal dan menyapu secara longitudinal menuju ke apex yang kemudian secara tajam berbelok dan berputar berlanjut sebagai lapisan antara atau lapisan dalam membentuk *musculus papillaris* atau kembali ke basal.



Gambar 3. Gambaran skematis arah serat otot jantung (Nakatani, 2011)

2.5.1 Strain Otot Jantung

Strain otot jantung adalah suatu bentuk deformasi yang terjadi sebagai akibat adanya suatu gaya yang dicerminkan dalam perubahan presentase panjang otot jantung dari kondisi relaksasi ke keadaan kontraksi. Tidak seperti eaksi fraksi, pemeriksaan *strain* dapat menilai berbagai komponen spasial fungsi kontraktil baik itu *longitudinal strain*, *circumferential strain*, dan *radial strain* secara global maupun regional. Perubahan strain dapat ditemukan meskipun pada kondisi EF yang tetap. Strain memiliki nilai prognostik yang lebih baik dibandingkan dengan EF pada skenario klinis beragam, mulai dari orang dewasa asimtomatis tanpa adanya riwayat patologi kardiak hingga ke penyakit jantung katup (secara khusus stenosis katup aorta) dan pada gagal jantung dengan EF menurun atau juga EF normal (*preserved*) (Amzulescu et al., 2019).

Dari segi matematis beberapa parameter mekanika miokardium dapat dijelaskan seperti berikut (Blessberger & Binder, 2010):

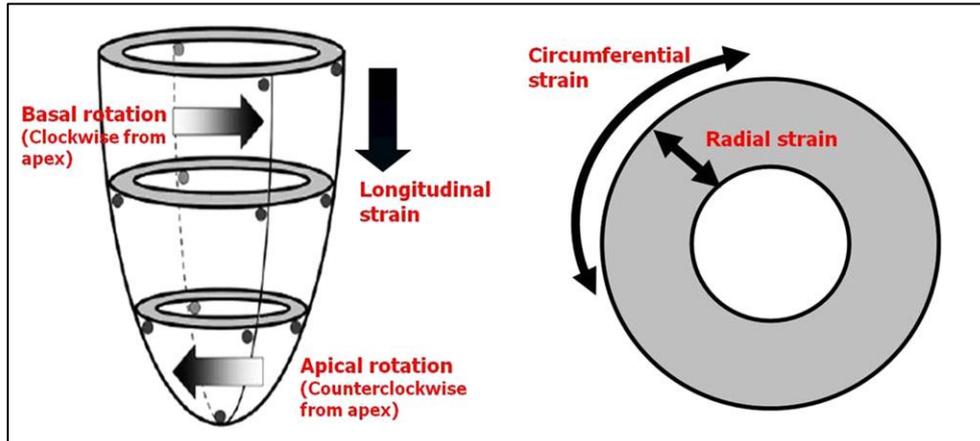
1. Rotasi (derajat) = perpindahan sudut segmen miokard dalam tampilan sumbu pendek di sekitar sumbu longitudinal ventrikel kiri yang diukur dalam bidang tunggal.
2. Putaran atau torsi (derajat) merupakan perbedaan antara rotasi apikal dan basal (dihitung dari dua bidang penampang view *short axis* dari ventrikel kiri).

3. Gradien torsi (derajat/cm) yang didefinisikan sebagai putaran yang dinormalisasi ke panjang ventrikel dari basis ke apex dan memperhitungkan fakta bahwa ventrikel yang lebih panjang memiliki sudut putar yang lebih besar.

2.5.2 Speckle Tracking Echocardiography (STE)

Penilaian parameter deformasi strain otot jantung menggunakan *speckle tracking echocardiography* (STE). STE dapat menggambarkan mekanika seluruh bagian jantung sehingga dapat ditentukan tiga komponen strain pada STE yaitu (Mondillo et al., 2011):

1. Strain longitudinal, menggambarkan deformasi miokardium dari arah basal ke apeks. Selama sistolik, serat miokardium ventrikel memendek dengan pergerakan translasional dari basis ke apeks; sehingga reduksi jarak antara satu kernel digambarkan dengan nilai negatif.
2. Strain radial, menggambarkan deformasi miokardium secara radial, seperti menuju ke pusat kavitas ventrikel kiri dan mengindikasikan pergerakan penebalan dan penipisan ventrikel kiri selama siklus kardiak.
3. Strain sirkumferensial, menggambarkan pemendekan serat miokardium ventrikel kiri sepanjang perimeter sirkuler yang diamati pada potongan sumbu pendek (*short-axis*).



Gambar 4. Komponen deformasi miokard ventrikel kiri yang dapat diukur dengan STE (Bansal & Kasliwal, 2013)

Sebagian besar laboratorium ekokardiografi menggunakan perekaman strain ventrikel kiri dalam sumbu panjang (long axis) dan perhitungan *global longitudinal strain* (GLS) sebagai rata-rata dari semua segmen untuk menunjukkan fungsi ventrikel kiri secara global. Nilai normal GLS pada orang sehat bervariasi dari 18% hingga 25%. Variasi ini disebabkan oleh adanya variabilitas diantara perangkat lunak dan vendor yang ada (Smiseth et al., 2016).

Pemeriksaan strain otot jantung dapat menggunakan modalitas pencitraan ekokardiografi (STE) maupun *cardiac magnetic resonance* (CMR). Pencitraan menggunakan STE 2D memiliki keterbatasan berupa kemampuan yang suboptimal dalam penentuan batas endokardial (*tracking*), sensitivitas terhadap *acoustic shadowing*, dan tidak mampu untuk mendeteksi pergerakan diluar dari bidang layar (*out of plane*). STE 3 dimensional (3D) memiliki potensi untuk mengatasi permasalahan yang disebabkan keterbatasan teknik STE 2D. STE 3D mampu mengikuti pergerakan speckle dalam keseluruhan volume. Dibandingkan dengan STE 2D, STE 3D memiliki akurasi yang jauh lebih baik untuk kuantifikasi strain dan volume ventrikel kiri. Sebagai tambahan, pengukuran STE 3D telah terbukti memiliki kemampuan reproduktibilitas yang lebih baik dibandingkan STE 2D. STE 3D juga memungkinkan pengukuran perubahan panjang miokard sepanjang aksis dari pemendekan maksimal dan *principal strain*, termasuk juga *twist* dan *torsion* yang mencerminkan perubahan rotasional sepanjang sumbu panjang ventrikel kiri (Zhang et al., 2018).

2.5.3 Global Longitudinal Strain (GLS)

Speckle tracking echocardiography (STE) memungkinkan klinisi untuk menilai strain miokard dari tiga arah spasial (longitudinal, radial, dan sirkumferensial) independen dari sudut insonasi pancaran ultrasound. Strain longitudinal mungkin saat ini menjadi jenis strain yang paling banyak digunakan untuk menilai karakteristik fungsi sistolik ventrikel kiri dalam praktik klinis. Global longitudinal strain (GLS) didapatkan dari sumbu panjang jantung dan mencakup keseluruhan panjang ventrikel kiri sehingga diperoleh gambaran jaringan miokard yang lebih banyak dibanding jenis strain yang lain. Selain itu, GLS terbukti memiliki nilai reproduktibilitas yang lebih baik bila dibandingkan dengan strain radial maupun sirkumferensial (Abou et al., 2020).

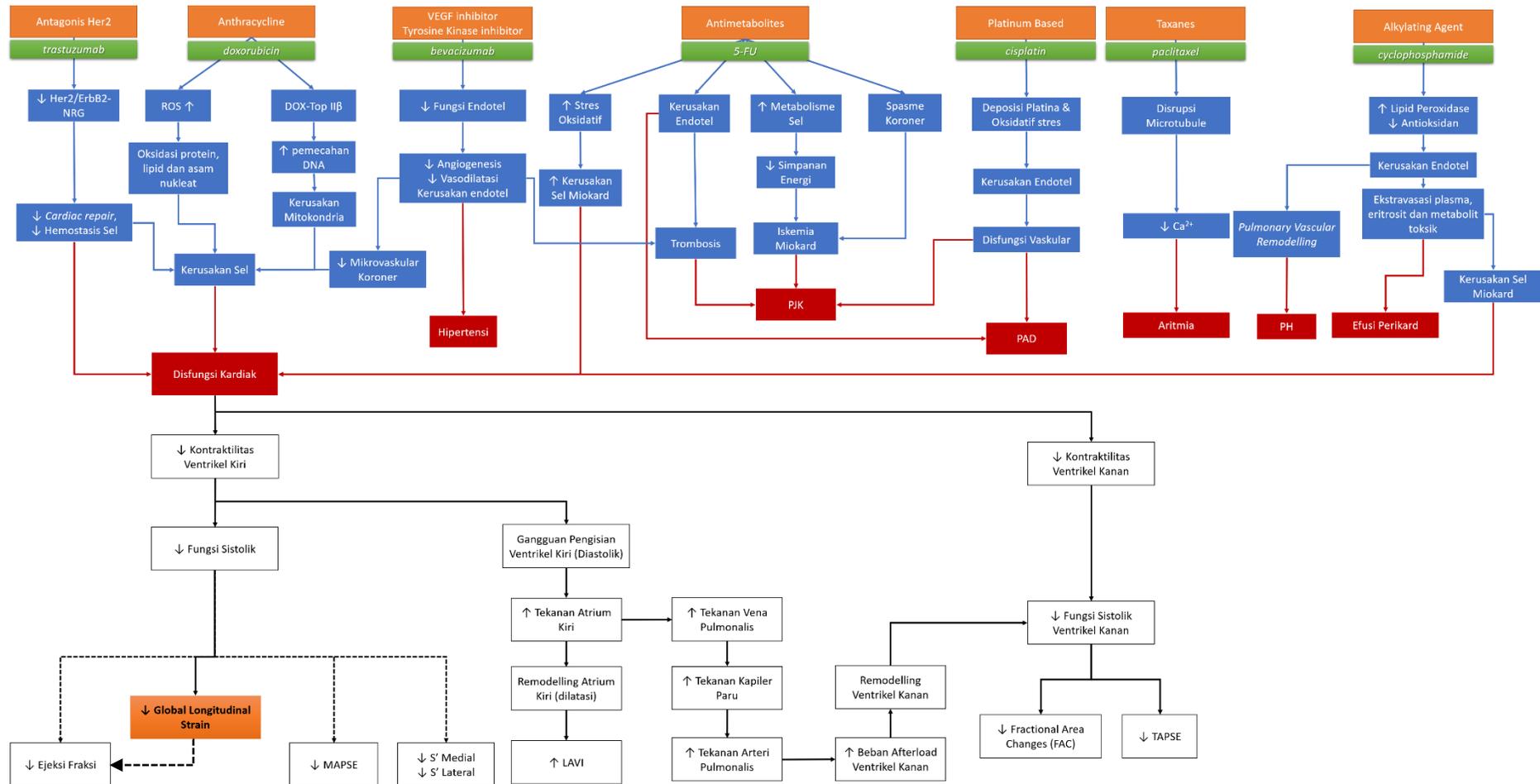
Global longitudinal strain (GLS) saat ini telah menjadi suatu penanda baru untuk menilai adanya disfungsi jantung secara subklinis. Parameter deformasi miokard ini dipertimbangkan sebagai suatu tanda dini adanya disfungsi jantung akibat terapi kanker dan berhubungan dengan fibrosis difus maupun fokal. GLS memiliki sensitivitas yang lebih tinggi dan juga memiliki nilai yang lebih baik pada uji kehandalan ulang dibandingkan parameter EF. Penurunan nilai GLS sebesar 10%-15% dari nilai sebelumnya nampaknya merupakan parameter strain yang paling bermanfaat untuk memprediksi terjadinya kardiotoxikitas akibat terapi kanker (Frey & Bergler-Klein, 2021).

Alasan GLS menjadi suatu penanda penting kardiotoxikitas dini akibat terapi kanker adalah karena perubahan nilai EF hanya akan terjadi pada tahap lanjut disfungsi miokard longitudinal. Sebagai tambahan, EF ventrikel kiri sangat terpengaruh oleh perubahan volume, sementara status volume pada pasien kanker dapat berubah secara bermakna dari waktu ke waktu (cairan berlebih pada saat kemoterapi intravena, efusi pleura atau cachexia dan exiccosis). Pada saat sekarang, perubahan relatif GLS lebih dari 15% dan dibawah nilai normal dipakai sebagai penanda kardiotoxikitas dan prediktor terbaik akan terjadinya penurunan EF di masa mendatang (Frey & Bergler-Klein, 2021).

Secara umum, patokan nilai normal untuk GLS adalah ≥ 18 , sementara nilai batas bawah (*borderline*) untuk GLS normal adalah 16-18. Dari studi yang dilakukan Negishi et al. 2014, menunjukkan bahwa prediktor kuat untuk perlanjutan ke arah disfungsi jantung akibat kemoterapi adalah penurunan relatif

nilai GLS ventrikel kiri $\geq 11\%$. Sementara penurunan relatif kurang dari 8% dinilai tidak bermakna, dan penurunan relatif lebih dari 15% adalah bermakna secara klinis. Nilai 15% menjadi patokan yang tertuang dalam kriteria disfungsi jantung akibat kemoterapi baik oleh EACVI maupun ACC (Lauferl-Perl et al., 2021). Pada studi SUCCOUR yang membandingkan pemberian terapi kardioprotektif (ACE inhibitor, ARB, dan beta blocker) pada pasien kemoterapi dengan petunjuk perubahan GLS atau ejeksi fraksi, didapatkan pada kelompok GLS kejadian disfungsi kardial lebih sedikit bila dibandingkan dengan kelompok EF (Thavendiranathan et al., 2021).

2.6 Kerangka Teori



2.7 Kerangka Konsep

