

**PENILAIAN KAPASITAS FUNGSIONAL MELALUI UJI JALAN 6 MENIT  
DAN KUALITAS HIDUP PADA PASIEN KANKER PAYUDARA YANG  
MENJALANI KEMOTERAPI**

**ASSESSMENT OF FUNCTIONAL CAPACITY BY 6 MINUTE  
WALK TEST AND QUALITY OF LIFE IN BREAST CANCER  
PATIENT UNDERGOING CHEMOTHERAPY**

**DIZA KHAIRINA MUKHLISAH**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)  
PROGRAM STUDI KARDIOLOGI DAN KEDOKTERAN VASKULAR  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

**PENILAIAN KAPASITAS FUNGSIONAL MELALUI UJI JALAN 6 MENIT  
DAN KUALITAS HIDUP PADA PASIEN KANKER PAYUDARA YANG  
MENJALANI KEMOTERAPI**

Tesis

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar spesialis

Program Studi PPDS-1 Kardiologi dan Kedokteran Vaskular

Disusun dan diajukan oleh

DIZA KHAIRINA MUKHLISAH

C165172005

kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)  
PROGRAM STUDI KARDIOLOGI DAN KEDOKTERAN VASKULAR  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

**TESIS**  
**PENILAIAN KAPASITAS FUNGSIONAL MELALUI UJI JALAN 6 MENIT**  
**DAN KUALITAS HIDUP PADA PASIEN KANKER PAYUDARA YANG**  
**MENJALANI KEMOTERAPI**

**DIZA KHAIRINA MUKHLISAH**

**NIM: C165172005**

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 13 April 2023 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,



**Prof. dr. Peter Kabo, PhD, SpFK, SpJP(K)**

NIP. 19500329 197612 1 001



**dr. Pendrik Tandean, SpPD, KKV**

NIP. 19600325 198610 1 001

Ketua Program Studi,

Dekan Fakultas Kedokteran,



**Dr. dr. Muzakkir Amir, SpJP (K)**

NIP. 19710810 200012 1 003



**Prof. Dr. dr. Haerani Rasvid, MKes, SpPD-KGH, SpGK**

NIP. 19680530 199603 2 001

**TESIS**  
**PENILAIAN KAPASITAS FUNGSIONAL MELALUI UJI JALAN 6 MENIT**  
**DAN KUALITAS HIDUP PADA PASIEN KANKER PAYUDARA YANG**  
**MENJALANI KEMOTERAPI**

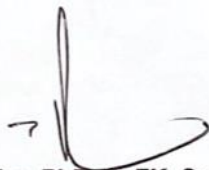
**DIZA KHAIRINA MUKHLISAH**

NIM: C165172005

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 13 April 2023  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama,



**Prof. dr. Peter Kabo, PhD, SpFK, SpJP(K)**

NIP. 19500329 197612 1 001

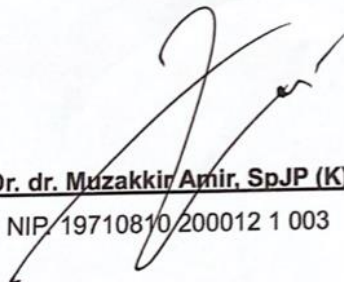
Pembimbing Pendamping,



**dr. Pendrik Tandean, SpPD, KKV**

NIP. 19600325 198610 1 001

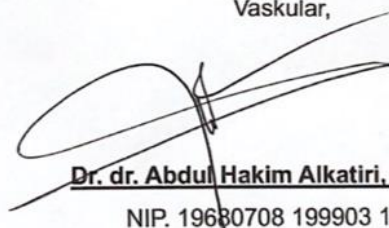
Ketua Program Studi,



**Dr. dr. Muzakkir Amir, SpJP (K)**

NIP. 19710810 200012 1 003

Ketua Departemen Kardiologi dan Kedokteran  
Vaskular,



**Dr. dr. Abdul Hakim Alkatiri, SpJP (K)**

NIP. 19680708 199903 1 002

## **PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA**

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul “Penilaian Kapasitas Fungsional Melalui Uji Jalan 6 Menit Dan Kualitas Hidup Pada Pasien Kanker Payudara Yang Menjalani Kemoterapi” adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing (Prof. dr. Peter Kabo, PhD, SpFK, SpJP (K) sebagai Pembimbing Utama dan dr. Pendrik Tandean, SpPD, K-KV 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, 13 April 2023

Yang menyatakan



Diza Khairina Mukhlisah

C165172005

## PENETAPAN PANITIA PENGUJI

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada  
Tanggal 13 April 2023

Panitia penguji Tesis berdasarkan SK Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

**No. 9306/UN4.6.8/PK.03.05/2023, Tanggal 13 April 2023**

Ketua : Prof. dr. Peter Kabo, PhD, SpFK, SpJP(K)  
Anggota : dr. Pendrik Tandean, SpPD-KKV  
dr. Akhtar Fajar Muzakkir, SpJP (K)  
dr. Zaenab Djafar, SpPD, SpJP(K)  
dr. Melda Warliani, SpKFR  
Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM  
Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K)Onk, M.Kes

## Ucapan Terima Kasih

Dengan memanjatkan puji syukur kehadirat Allah SWT, atas segala berkat, karunia, dan lindungan-Nya, sehingga penulis 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. Penulis menyadari bahwa penulisan tesis ini masih jauh dari kesempurnaan baik isi maupun bahasanya, sehingga kritik dan saran yang membangun sangat penulis harapkan demi perbaikan selanjutnya.

Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin menghaturkan penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Prof. dr. Peter Kabo, PhD, SpFK, SpJP(K) sebagai Pembimbing I dan dr. Pendrik Tandean, SpPD-KKV sebagai pembimbing II atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penulisan tesis ini
2. dr. Akhtar Fajar Muzakkir, SpJP (K) dan dr. Zaenab Djafar, SpPD, SpJP(K), serta dr. Melda Warliani, SpKFR, yang banyak memberikan masukan terhadap penulis untuk menyelesaikan tesis ini.
3. Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM. sebagai pembimbing statistik yang telah memberikan arahan dan bimbingan dalam bidang statistik dan pengolahan data dalam penelitian ini.
4. Dr. dr. Prihantono, SpB(K)Onk sebagai pembimbing di bidang Onkologi yang memberikan waktu dan saran dalam menyempurnakan penelitian ini.
5. 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.
6. Terima kasih yang tak terhingga penulis sampaikan kepada kedua orang tua, ayahanda dr. Almudai Murad, SpPD, SpJP(K), dan ibunda dr. Rizalinda Sjahril, MSc, PhD, SpMK(K), yang telah memberikan restu untuk

melanjutkan pendidikan, disertai dengan doa, kasih sayang, dan dukungan yang luar biasa selama penulis menjalani pendidikan

7. Suami tercinta dr. Akbar Gazali, beserta ananda tersayang Daneena Almahyra, yang telah memberikan dukungan, pengorbanan, doa dan pengertiannya selama penulis mengikuti proses pendidikan.
8. Teman sejawat peserta PPDS-1 Kardiologi dan Kedokteran Vaskular atas bantuan dan kerja samanya selama proses pendidikan.
9. Paramedis dan staf Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular di seluruh rumah sakit jejaring atas kerja samanya selama penulis mengikuti pendidikan.
10. Pasien yang telah bersedia mengikuti penelitian ini sehingga penelitian ini dapat berjalan sebagaimana mestinya.
11. 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

Diza Khairina Mukhlisah



## ABSTRAK

Diza Khairina Mukhlisah. **Penilaian Kapasitas Fungsional Melalui Uji Jalan 6 Menit Dan Kualitas Hidup Pada Pasien Kanker Payudara Yang Menjalani Kemoterapi** (dibimbing oleh Peter Kabo, Pendrik Tandean, Akhtar Fajar Muzakkir, Zaenab Djafar, Melda Warliani, Andi Alfian Zainuddin, Prihantono)

Tingkat kelangsungan hidup pasien kanker semakin tinggi karena kemoterapi, namun kemoterapi dapat menyebabkan kardi toksisitas dan meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Hingga kini belum terdapat banyak penelitian mengenai kapasitas fungsional pada pasien yang menjalani kemoterapi. Penelitian ini menilai efek kemoterapi terhadap perubahan kapasitas fungsional yang dinilai menggunakan uji jalan 6 menit (6MWT). Penelitian ini merupakan penelitian kohort prospektif yang dilakukan pada bulan Maret 2022 hingga Desember 2022 pada pasien kanker yang menjalani kemoterapi di RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo Makassar. Empat puluh sembilan pasien memenuhi kriteria inklusi. Kapasitas fungsional dinilai menggunakan parameter jarak 6MWT, pre-kemoterapi adalah 345 meter (range 285-446 meter) dan post-kemoterapi adalah 295 meter (range 285-446 meter) ( $p=0,001$ ). Nilai  $VO_2$  Max pre-kemoterapi adalah  $18,8 \pm 2,82$  dan post-kemoterapi  $16,47 \pm 3,19$  ( $p=0,001$ ). Nilai METs pre-kemoterapi  $5,37 \pm 0,80$  dan post-kemoterapi  $4,7 \pm 0,91$  ( $p=0,001$ ). Efek dari kemoterapi terdapat penurunan kapasitas fungsional setelah 3 siklus kemoterapi. Hal ini harus dipertimbangkan untuk evaluasi kapasitas fungsional sebelum pemberian regimen kemoterapi untuk evaluasi perubahan dan pencegahan perubahan kapasitas fungsional selama kemoterapi.

Kata Kunci : Kapsitas Fungsional, Uji Jalan 6 Menit, Kemoterapi

## ABSTRACT

Diza Khairina Mukhlisah. **Assessment Of Functional Capacity By 6 Minute Walk Test And Quality Of Life In Breast Cancer Patient Undergoing Chemotherapy** (supervised by Peter Kabo, Pendrik Tandean, Akhtar Fajar Muzakkir, Zaenab Djafar, Melda Warliani, Andi Alfian Zainuddin, Prihantono)

The survival rate of cancer patients is improving due to chemotherapy, but chemotherapy can cause cardiotoxicity and increase morbidity and mortality. Until now, there has been limited research on functional capacity in patients undergoing chemotherapy. This study evaluated the effect of chemotherapy on changes in functional capacity assessed using the 6-minute walk test (6MWT). This study is a prospective cohort study conducted from March 2022 to December 2022 in cancer patients undergoing chemotherapy at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar. Forty-nine patients fulfilled the inclusion criteria. Functional capacity was assessed using 6MWT distance parameters, pre-chemotherapy was 345 meters (range 285-446 meters) and post-chemotherapy was 295 meters (range 285-446 meters) ( $p=0.001$ ).  $VO_2$  Max value pre-chemotherapy was  $18.8\pm 2.82$  and post-chemotherapy was  $16.47\pm 3.19$  ( $p=0.001$ ). The METs value pre-chemotherapy was  $5.37\pm 0.80$  and post-chemotherapy was  $4.7\pm 0.91$  ( $p=0.001$ ). The effect of chemotherapy was a decline in functional capacity after 3 cycles of chemotherapy. This should be a consideration for the evaluation of functional capacity prior to the administration of chemotherapy regimens for the evaluation of changes and prevention of functional capacity during chemotherapy.

Keywords: Functional Capacity, 6 Minute Walk Test, Chemotherapy

## DAFTAR ISI

HALAMAN SAMBUNG.....	i
PERNYATAAN PENGANTAR.....	ii
HALAMAN PENGANTAR.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	v
PENETAPAN PANITIA PENGUJI.....	vi
UCAPAN TERIMA KASIH.....	vii
ABSTRAK.....	ix
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR SINGKATAN.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR TABEL.....	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang Masalah.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Utama.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus.....	3
1.4 Hipotesis Penelitian.....	3
1.4.1 H <sub>0</sub> .....	3
1.4.2 H <sub>a</sub> .....	4
1.5 Manfaat Penelitian.....	4
1.5.1 Manfaat Teoritis.....	4
1.5.2 Manfaat Aplikatif.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Disfungsi Jantung Akibat Terapi Kanker.....	5
2.1.1 Definisi.....	5
2.1.2 Klasifikasi.....	6
2.1.3 Epidemiologi.....	7
2.2 Patofisiologi Disfungsi Jantung Akibat Terapi Kanker.....	9
2.2.1 Anthracycline.....	9
2.2.2 Antimetabolit.....	11
2.2.3 Agen Kemoterapi Berbasis Platinum.....	12
2.2.4 Microtubule Inhibitor.....	12
2.2.5 Alkylating Agent.....	12
2.3 Diagnostik.....	13
2.3.1 Elektrokardiografi.....	13
2.3.2 Ekokardiografi.....	13
2.4 Kapasitas Fungsional dan Uji Latih Jantung Paru.....	14
2.5 Penilaian Kualitas Hidup.....	15
2.6 Pemeriksaan Kapasitas Fungsional dengan 6MWT.....	18
2.6.1 Pengertian Kapasitas Fungsional.....	18
2.6.2 Pengukuran kapasitas fungsional dengan Uji jalan 6 Menit (6MWT).....	18
2.6.3 Indikasi dan Kontraindikasi.....	19
2.6.4 Peralatan dan Persiapan.....	21
2.6.5 Prosedur.....	22
2.6.6 Interpretasi.....	23

a) Jarak tempuh .....	23
b) VO <sub>2</sub> Max.....	23
c) METs .....	23
<b>BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP .....</b>	<b>25</b>
3.1 Kerangka Teori.....	25
3.2 Kerangka Konsep .....	25
<b>BAB IV METODE PENELITIAN .....</b>	<b>26</b>
4.1 Rancangan Penelitian.....	26
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian .....	26
4.3 Populasi Penelitian .....	26
4.4 Sampel dan Cara Pengambilan Sampel .....	26
4.5 Perkiraan Jumlah Sampel.....	26
4.6 Kriteria Inklusi.....	27
4.7 Kriteria Eksklusi.....	27
4.8 Izin Penelitian dan Ethical Clearance .....	28
4.9 Alur Penelitian .....	28
4.10 Cara Kerja .....	28
4.10.1 Subyek Penelitian .....	28
4.11 Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif.....	29
4.11.1 Definisi Operasional.....	29
4.11.2 Kriteria Obyektif .....	30
4.12 Pengolahan Data dan Analisis Data.....	30
<b>BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>31</b>
5.1 Hasil .....	31
5.1.1 Karakteristik dasar sampel .....	31
5.2 Pembahasan Perubahan Pre dan Post Kemoterapi .....	37
5.3 Limitasi .....	40
<b>BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>42</b>
6.1 Kesimpulan .....	42
6.2 Saran.....	42
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>43</b>

## DAFTAR SINGKATAN

AED	: Automated External Defibrillator
ASE	: American Society of Echocardiography
CRF	: Cardiorespiratory Fitness
CPET	: Cardiopulmonary Exercise Testing
DNA	: Deoxyribonucleic Acid
EACVI	: European Association of Cardiovascular Imaging
EF	: Ejeksi Fraksi
EKG	: Elektrokardiografi
EORTC Cancer	: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
GLS	: Global Longitudinal Strain
METs	: Metabolic Equivalent of Task
QLQ	: Quality of Life Questionnaire
QOL	: Quality of Life
RISKESDAS	: Riset Kesehatan Dasar
RNA	: Ribonucleic Acid
RPE	: Rating of Perceived Exertion
WHO	: World Health Organization
6MWT	: Six Minute Walking Test

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 1</b> : Mekanisme kardiotoxicitas yang diinduksi oleh <i>doxorubicin</i>	11
<b>Gambar 2</b> : Kuesioner EORCT QLQBR23.....	17
<b>Gambar 3</b> : Proporsi jenis regimen yang diberikan .....	33
<b>Gambar 4</b> : Jarak tempuh <i>baseline</i> dan post kemoterapi siklus 3.....	35

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 1</b> : Klasifikasi disfungsi jantung akibat terapi kanker.....	6
<b>Tabel 2</b> : Insidensi disfungsi ventrikel kiri akibat kemoterapi.....	8
<b>Tabel 3</b> : Indikasi 6MWT .....	19
<b>Tabel 4</b> : Contoh aktivitas ringan, sedang, dan berat untuk orang dewasa sehat	24
<b>Tabel 5</b> : Karakteristik dasar sampel penelitian .....	32
<b>Tabel 6</b> : Nilai parameter kapasitas fungsional pre dan post kemoterapi.....	34
<b>Tabel 7</b> : Nilai parameter kualitas hidup pre dan post kemoterapi.....	36

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar Belakang Masalah**

Kanker menjadi 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 penderitakanker 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).

Salah satu ciri khas gagal jantung adalah terdapatnya intoleransi saat beraktivitas yang disertai dengan gejala mudah lelah dan sesak napas. Seiring perkembangan penyakit, pasien akan mengalami perburukan keadaan umum karena akan mengakibatkan berkurangnya aktivitas fisik yang menyebabkan semakin menurunnya intoleransi aktivitas. Umumnya pasien dengan gagal jantung akan mengalami penurunan kapasitas fungsional. Penurunan



kapasitas fungsional ini akan menyebabkan keterbatasan dalam melakukan aktivitas sehari-hari, yang menyebabkan pasien kemudian mengalami gangguan kualitas hidup. Kemoterapi menggunakan antrasiklin menjadi pilihan yang sering digunakan untuk pasien berisiko tinggi dengan kanker payudara stadium awal, namun agen ini menunjukkan adanya dosis dependen yang menyebabkan disfungsi ventrikel kiri dependen, sehingga terjadi kardiotoxikitas. Meskipun hanya sebagian kecil pasien yang mengalami komplikasi jantung akut selama pengobatan, sebagian besar mengalami gagal jantung dalam jangka panjang dan secara keseluruhan kondisi kardiovaskular merupakan penyebab dominan kematian pada wanita dengan kanker payudara stadium awal (Howden et al., 2019) Sehingga identifikasi awal dan akurat dari kardiotoxikitas sangat penting untuk memungkinkan intervensi kardioprotektif dan mencegah morbiditas dari gagal jantung yang disebabkan kardiotoxikitas kemoterapi.

Selama pengobatan kanker, terjadi perubahan kondisi pada sistem kardiovaskular dan paru-paru. Hal ini berhubungan dengan berkurangnya tingkat aktivitas fisik. Tingkat aktivitas fisik telah menurun rata-rata 2 jam per minggu dari sebelum diagnosis ditegakkan hingga pasca pengobatan pada wanita dengan kanker payudara (Brown dkk., 2012). Penelitian menunjukkan, frekuensi aktivitas fisik pasien yang menjalani kemoterapi hanya sekitar 50% yang lakukan aktivitas fisik (Manneville dkk., 2017). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa aktivitas fisik ringan dapat menurunkan gejala kanker salah satunya *fatigue* dalam kehidupan sehari-hari. Temuan dari penelitian ini menunjukkan bahwa aktivitas fisik dapat digunakan sebagai intervensi perawatan kanker dalam mengurangi *fatigue* (Lin dkk., 2015).

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

## **1.2. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang tersebut diatas, maka rumusan masalah yang dikemukakan adalah, “Apakah terdapat perubahan kapasitas fungsional dan kualitas hidup pada penderita kanker payudara yang menjalani kemoterapi?”

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum:**

Studi ini dirancang untuk mengetahui kapasitas fungsional melalui uji latih 6 menit dan kualitas hidup pada pasien kanker payudara sebelum dan sesudah menjalani kemoterapi

### **1.3.2 Tujuan Khusus:**

- Untuk mengetahui gambaran kapasitas fungsional penderita kanker payudara *sebelum menjalani kemoterapi*
- Untuk mengetahui gambaran kapasitas fungsional penderita kanker payudara *setelah menjalani kemoterapi*
- Untuk membandingkan kapasitas fungsional penderita kanker payudara *sebelum dan setelah menjalani kemoterapi*
- Untuk mengetahui gambaran kualitas hidup penderita kanker payudara *sebelum menjalani kemoterapi*
- Untuk mengetahui gambaran kualitas hidup penderita kanker payudara *setelah menjalani kemoterapi*

## **1.4 Hipotesis Penelitian**

### **1.4.1 Ho**

Ho diterima apabila tidak terdapat perbedaan kapasitas fungsional dan kualitas hidup pada pasien kanker payudara sebelum dan setelah kemoterapi

#### **1.4.2 Ha**

Ha diterima apabila terdapat perbedaan kapasitas fungsional dan kualitas hidup pada pasien kanker payudara sebelum dan setelah kemoterapi

#### **1.5 Manfaat Penelitian**

##### **1.5.1 Manfaat teoritis**

Memberikan informasi secara teoritis mengenai perubahan kapasitas fungsional dan kualitas hidup pada pasien kanker payudara 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 (Ewer & Lippman, 2005)

	<b>Tipe I</b>	<b>Tipe II</b>
<b>Agan penyebab</b>	<i>Doxorubicin</i>	<i>Trastuzumab</i>
<b>Perjalanan klinis, respons terhadap pengobatan</b>	Ada kemungkinan stabil namun merusak 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)
<b>Efek dosis</b>	Kumulatif, tergantung dosis	Tidak tergantung dosis
<b>Mekanisme</b>	Pembentukan radikal bebas, stress oksidatif	Penghambatan sinyal ErB2
<b>Ultrastruktur</b>	Vakuola, myofibrilar disarray dandropout, nekrosis	Tidak tampak abnormalitas ultrastruktur
<b>Pemeriksaan non invasif</b>	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
<b>Efek pemberian ulang</b>	Probabilitas tinggi disfungsi berulang yang progresif, dapat menyebabkan gagal jantung dan	Cukup aman untuk pemberian terapi ulang, dibutuhkan data tambahan

kematian		
<b>Efek dari stres sekuensial lambat</b>	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 5% (Laufer-Perl, 2020). Penelitian di Portugal menunjukkan angka kejadian CTRCD 4.8% diantara 83 pasien yang menjalani kemoterapi kanker payudara (Torres, 2020). Sedangkan penelitian lain menunjukkan angka kejadian CTRCD dengan pemberian trastuzumab sebesar 2.8 % (Shinano et al., 2020). Insidensi kejadian kardi toksisitas 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 kardi toksisitas menengah dan berat, kardi toksisitas 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 asimtomatik 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 kardi toksisitas akibat *trastuzumab* yang terlihat dari studi HERA (de Azambuja et al., 2014).

**Tabel 2:** Insidensi Disfungsi Ventrikel Kiri Akibat Kemoterapi (Zamorano et al., 2016)

<b>Regimen Kemoterapi</b>	<b>Insidensi (%)</b>
<b><i>Anthracycline (dose dependent)</i></b>	
Doxorubicin (Adriamycin) 400 mg/m <sup>2</sup>	3 - 5
550 mg/m <sup>2</sup>	7 - 26
700 mg/m <sup>2</sup>	18 - 48
Idarubicin (>90 mg/m <sup>2</sup> )	5 - 18
Epirubicin (> 900 mg/m <sup>2</sup> )	0.9 - 11.4
Mitoxanthon (> 120mg/m <sup>2</sup> )	2.6
Liposomal Anthracycline (> 900 mg/m <sup>2</sup> )	2
<b><i>Alkylating agents</i></b>	
Cyclophosphamide	7 - 28
Ifosfamide	
< 10 g/m <sup>2</sup>	0.5
12.5-16 g/m <sup>2</sup>	17
<b><i>Antimetabolites</i></b>	
Clofarabine	27
<b><i>Antimicrotubule agents</i></b>	
Docetaxel	2.3 - 13
Paclitaxel	< 1
<b><i>Monoclonal Antibodies</i></b>	
Trastuzumab	1.7 - 20 <sup>a</sup>
Bevacizumab	1.6 - 4 <sup>p</sup>
Pertuzumab	0.7 - 1.2
<b><i>Small Molecule Tyrosine Kinase Inhibitors</i></b>	
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
<b><i>Proteasome Inhibitors</i></b>	
Carfilzomib	11 - 25
Bortezomib	2 - 5
Lain-lain	
Everolimus	< 1
Temisirolimus	< 1

---

<sup>a</sup>Ketika dikombinasikan dengan Antrasiklin dan Siklofosamid  
<sup>b</sup>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/m<sup>2</sup> kejadian disfungsi ventrikel kiri berkisar antar 3-5% dan meningkat menjadi 18-48% pada dosis kumulatif 700 mg/m<sup>2</sup>. 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 *deoxyribonucleic 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 kardiotoxicitas 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

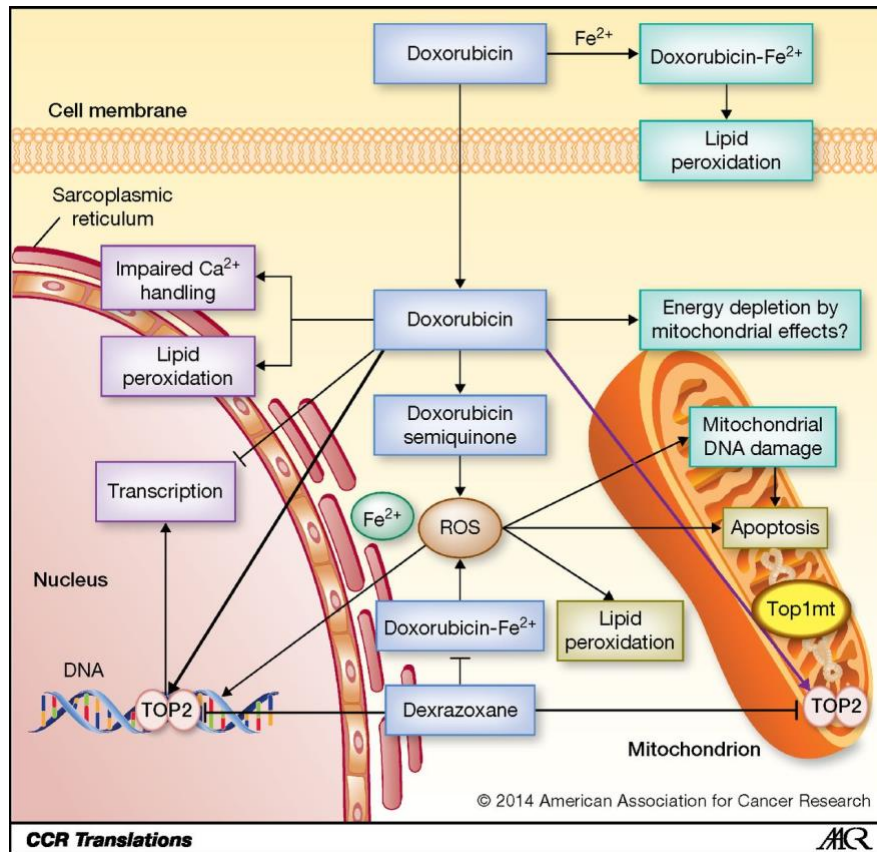


paparan pertama terhadap obat ini (Corremans et al., 2019). Kardiomiopati kronik akibat *anthracycline* biasanya muncul dalam 1 tahun kemoterapi, dan dapat bertahan atau menjadi progresif meskipun kemoterapi *anthracycline* dihentikan. Kondisi ini dapat berubah menjadi kardiomiopati dilatasi kronik pada pasien dewasa dan kardiomiopati restriktif pada pasien anak. Kardiotoksisitas 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).

*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).



**Gambar 1** : Mekanisme kardi toksisitas yang diinduksi oleh *doxorubicin* (Nitiss & Nitiss 2014)

### 2.2.2 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 kardi toksisitas berkisar antara 1% hingga 7,6%. Kardi toksitas yang sering dijumpai adalah iskemia miokard, angina, nyeri dada serta perubahan EKG (perubahan ST segmen dan abnormalitas gelombang T) (Lenneman & Sawyer, 2016)

### 2.2.3 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).

### 2.2.4 Microtubule Inhibitor/ Taxane

*Taxane* bekerja sebagai agen neoplastik melalui proses disrupti 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).

### 2.2.5 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 Diagnostik**

### **2.3.1 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).

### **2.3.2 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 ejeksi 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 reprodktivitas 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).

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).

#### **2.4 Kapasitas Fungsional dan Uji Latih Jantung Paru**

Evaluasi fungsi kardiopulmoner memiliki hubungan prognostik pada pasien kanker. Pengukuran  $VO_2$  peak dalam kelompok yang terdiri dari sekitar 250 wanita dengan keganasan baik selama terapi adjuvan atau metastasis, menunjukkan nilai rata-rata  $VO_2$  peak sebesar 27% lebih rendah dibandingkan wanita dengan usia yang sama dan sebanding dengan wanita sehat yang berusia lebih tua 20-30 tahun, dengan nilai yang lebih rendah pada wanita dengan metastasis.  $VO_2$  peak menjadi prediktor kelangsungan hidup pada pasien dengan metastasis (Morales et al., 2018)

Pada pasien kanker yang dilakukan tindakan operasi dengan stadium IIb–IIIC, mendapatkan neoadjuvan berupa doxorubicin dan cyclophosphamide, keterlibatan olahraga aerobik berupa olahraga *resistance* 3 kali/minggu selama 12 minggu menunjukkan peningkatan kapasitas fungsional (rata-rata 2.6 mL/kg/min, +13.3%), sedangkan penurunan kapasitas fungsional pada pasien yang hanya diberikan kemoterapi tanpa latihan (van Waart et al., 2015)

Meskipun intervensi aktivitas fisik pada kanker payudara diketahui memiliki efek positif pada kebugaran fisik, kualitas hidup, kelelahan, depresi, kecemasan, dan komposisi tubuh, namun pada penderita kanker tidak melakukan aktivitas fisik sesuai derajat kebugarannya. Kelangsungan hidup dalam 5 tahun untuk semua stadium kanker payudara mengalami peningkatan

menjadi 90% karena diagnosis dini dan perbaikan dalam pengobatan berbagai modalitas selama dua dekade terakhir. Dengan demikian, kanker payudara tetap menjadi kasus kronik dimana semakin banyak orang yang mengalami efek samping akibat pengobatan kanker payudara seperti kehilangan kekuatan dan massa otot, kehilangan mobilitas dan kecacatan ekstremitas atas, lymphedema, kelelahan, dan toksisitas jantung. (Anthis & Kavanaugh-Lynch, 2020)

Meskipun data menunjukkan tingkat kelangsungan hidup penderita kanker cukup tinggi, namun banyak efek samping yang merugikan terkait dengan kanker payudara dan pengobatannya, termasuk nyeri kanker, perubahan psikologis, perubahan fungsi seksual, persepsi fisik menjadi negatif, penurunan fungsi dan kekuatan pada ekstremitas atas, dan gangguan fungsi kardiopulmoner.

Penilaian kapasitas fungsional untuk mengevaluasi kemampuan fisik penderita kanker payudara dapat memfasilitasi perencanaan program latihan fisik kedepannya. Tes latihan kardiopulmoner (CPET), biasanya dilakukan pada *cycle ergometer* merupakan standar baku untuk memperkirakan derajat kebugaran pasien kanker payudara. Metode ini menghasilkan *peak uptake* (VO<sub>2</sub>peak) sebagai kinerja maksimal untuk menentukan fungsi kardiovaskular dan pernapasan secara keseluruhan selama latihan. Namun banyak penderita kanker payudara tidak memiliki akses untuk melakukan pemeriksaan ini. Sehingga diperlukan tes sederhana yang telah digunakan secara luas untuk menguji fungsi kardiopulmoner pada penderita kanker (Galiano-Castillo et al., 2016)

## **2.5 Penilaian Kualitas Hidup**

Kasus kanker pada wanita menjadi salah satu pengaruh pada psikologis pasien terutama oleh karena stigma negatif yang dibawa oleh diagnosis nya dan karena efek psikologisnya, yang dapat mempengaruhi persepsi seksualitas dan citra pribadi mereka sendiri. Dengan peningkatan angka keselamatan bebas dari penyakit dengan berkembangnya modalitas pengobatan lanjutan, muncul pertanyaan mengenai kualitas hidup (QoL) pasien. Sebagian besar penanganan harus dievaluasi dalam hal dampak terapi terhadap QOL. WHO sendiri mendefinisikan kualitas hidup sebagai suatu kondisi kehidupan yang dihasilkan dari kombinasi efek dari berbagai faktor yang lengkap seperti yang menentukan kesehatan, kebahagiaan termasuk kenyamanan dalam lingkungan fisik dan

pekerjaan yang memuaskan, pendidikan, pencapaian sosial dan intelektual, kebebasan bertindak, keadilan, dan berekspresi (Kenemans, 2007)

Salah satu instrument yang dapat digunakan untuk menilai kualitas hidup pada pasien dengan kanker payudara adalah menggunakan European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) yang terdiri dari parameter multidimensional dari kualitas hidup pada semua pasien tumor dengan menggunakan 30 pertanyaan (*Quality of Life Questionnaire/QLQ-C30*) yang telah divalidasi ke dalam Bahasa Indonesia. Namun terdapat kuesioner yang lebih baru yaitu 23 item dari QLQBR23. Item baru berisi dua skala multi-item: skala gejala (20 item) dan skala kepuasan (2 item). Skala gejala target dapat dibagi menjadi 3 subskala: terapi endokrin, seksual endokrin dan skala kulit/mukosa (Bjelic-Radisic et al., 2020)

## Gambar 2. Kuesioner EORCT QLQBR23

### EORTC QLQ - BR23

Pasien kadang-kadang melaporkan bahwa mereka memiliki gejala atau masalah berikut. Mohon nyatakan tingkat gejala atau masalah yang telah Anda alami selama seminggu terakhir.

<b>Selama seminggu terakhir:</b>	<b>Tidak sama sekali</b>	<b>Sedikit</b>	<b>Cukup</b>	<b>Sangat</b>
31. Apakah mulut Anda terasa kering?	1	2	3	4
32. Apakah rasa makanan dan minuman berbeda daripada biasanya?	1	2	3	4
33. Apakah mata Anda terasa sakit, iritasi, atau berair?	1	2	3	4
34. Apakah rambut Anda rontok?	1	2	3	4
35. Jawab pertanyaan ini hanya jika rambut Anda rontok: Apakah Anda merasa kesal karena kerontokan rambut Anda?	1	2	3	4
36. Apakah Anda merasa sakit atau tidak sehat?	1	2	3	4
37. Apakah Anda mengalami sensasi panas?	1	2	3	4
38. Apakah Anda mengalami sakit kepala?	1	2	3	4
39. Apakah Anda merasa secara fisik kurang menarik akibat penyakit atau pengobatan Anda?	1	2	3	4
40. Apakah Anda merasa kurang feminin akibat penyakit atau pengobatan Anda?	1	2	3	4
41. Apakah tidak menyenangkan bagi Anda untuk memandangi tubuh Anda saat telanjang?	1	2	3	4
42. Apakah Anda merasa tidak puas dengan tubuh Anda?	1	2	3	4
43. Apakah Anda mencemaskan kesehatan Anda di masa mendatang?	1	2	3	4

<b>Selama empat minggu terakhir:</b>	<b>Tidak sama sekali</b>	<b>Sedikit</b>	<b>Cukup</b>	<b>Sangat</b>
44. Sejauh mana Anda tertarik terhadap seks?	1	2	3	4
45. Sejauh mana Anda aktif secara seksual (dengan atau tanpa hubungan badan)?	1	2	3	4
46. Jawab pertanyaan ini hanya jika Anda pernah aktif secara seksual: Sejauh mana seks terasa menyenangkan bagi Anda?	1	2	3	4

INDONESIAN

<b>Selama seminggu terakhir:</b>	<b>Tidak sama sekali</b>	<b>Sedikit</b>	<b>Cukup</b>	<b>Sangat</b>
47. Apakah Anda mengalami nyeri pada lengan atau bahu?	1	2	3	4
48. Apakah Anda mengalami bengkak pada lengan atau tangan?	1	2	3	4
49. Apakah Anda kesulitan mengangkat lengan atau menggerakannya ke samping?	1	2	3	4
50. Apakah Anda mengalami rasa sakit di sekitar payudara Anda yang terkena penyakit?	1	2	3	4
51. Apakah daerah payudara Anda yang terkena penyakit mengalami bengkak?	1	2	3	4
52. Apakah daerah payudara Anda yang terkena penyakit menjadi lebih sensitif?	1	2	3	4
53. Apakah Anda mengalami masalah kulit pada daerah payudara Anda yang terkena penyakit (misalnya: gatal, kering, atau bersisik)?	1	2	3	4



## **2.6 Pemeriksaan Kapasitas Fungsional dengan 6MWT**

### **2.6.1 Pengertian Kapasitas Fungsional**

Kapasitas fungsional merupakan kemampuan individu untuk melakukan kegiatan sehari-hari yang meliputi kegiatan fisik, psikologis, sosial, dan spiritual. Penampilan fungsional merupakan setiap kegiatan pada kejadian sehari – hari yang dialami oleh individu. Kapasitas fungsional pasien gagal jantung dipengaruhi oleh jumlah kebutuhan oksigen maksimal. Pasien gagal jantung mengalami penurunan curah jantung yang mengakibatkan suplai oksigen dalam tubuh berkurang. Semakin menurun kapasitas fungsional seseorang maka semakin meningkat jumlah kebutuhan oksigen maksimal seseorang yang digunakan untuk melakukan aktivitas, sehingga aktivitas yang dilakukan semakin ringan terutama dalam melakukan *activity daily living*. Kemandirian dalam melakukan *activity daily living* memungkinkan seseorang untuk memenuhi kebutuhan dasar sehari-hari. Kapasitas fungsional dan *activity daily living* merupakan komponen penting dalam menentukan kualitas hidup penderita gagal jantung (Pollentier *et al*, 2010).

### **2.6.2 Pengukuran kapasitas fungsional dengan Uji Jalan 6 Menit (6MWT)**

Terdapat beberapa modalitas yang tersedia untuk evaluasi kapasitas latihan fungsional. Beberapa modalitas memberikan penilaian yang sangat lengkap dari semua sistem yang terlibat dalam kinerja latihan, sedangkan yang lain memberikan informasi dasar tetapi berteknologi rendah dan lebih sederhana untuk dilakukan. Modalitas yang digunakan harus dipilih berdasarkan pertanyaan klinis yang akan ditangani dan sumber daya yang tersedia. Di antara pemeriksaan untuk menguji kemampuan latihan yaitu berupa memanjat tangga, 6MWT, tes *shuttle-walk*, tes stres jantung (dengan protokol Bruce), dan tes latihan kardiopulmoner. Penilaian kapasitas fungsional secara tradisional telah dilakukan dengan hanya menanyakan pasien hal berikut: "Berapa banyak" anak tangga yang dapat Anda naiki atau berapa banyak blok Anda dapat tempuh dengan berjalan?" Namun adanya perbedaan ingatan dan laporan pasien berbeda menghasilkan laporan yang overestimasi atau sebaliknya terhadap kapasitas fungsional mereka yang sebenarnya. Pada awal 1960-an, Balke mengembangkan tes sederhana untuk mengevaluasi kapasitas fungsional dengan mengukur jarak berjalan selama periode waktu tertentu. 12 menit tes ini kemudian dikembangkan untuk

mengevaluasi tingkat kebugaran individu sehat. Dalam upaya untuk mengakomodasi pasien dengan penyakit pernapasan yang kelelahan berjalan 12 menit, durasi 6 menit ternyata juga menunjukkan hasil. Dengan ini menyimpulkan bahwa 6MWT mudah dilakukan, lebih ditoleransi oleh subyek, dan lebih mencerminkan aktivitas kehidupan sehari-hari daripada tes jalan lainnya (American Thoracic Society, 2002)

6MWT merupakan uji jalan yang praktis dan sederhana yang membutuhkan jarak 100 kaki tetapi tanpa ada peralatan olahraga. Berjalan merupakan aktivitas yang dilakukan setiap hari oleh semua orang kecuali pasien dengan disabilitas yang berat. Tes ini mengukur jarak yang dapat ditempuh pasien dengan cepat pada permukaan yang datar dan keras dalam waktu 6 menit. Tes ini mengevaluasi secara keseluruhan dan terintegrasi dari semua sistem yang terlibat selama latihan, termasuk sistem paru dan kardiovaskular, sistemik, sirkulasi, sirkulasi perifer, darah, neuromuskular, dan metabolisme otot. Namun tidak memberikan informasi spesifik mengenai fungsi masing-masing organ dan sistem yang berbeda yang terlibat dalam latihan atau mekanisme pembatasan latihan, seperti pada pengujian latihan kardiopulmoner maksimal. Kebanyakan pasien tidak mencapai kapasitas latihan maksimal selama 6MWT; sebagai gantinya, mereka dapat memilih intensitas jalan mereka sendiri dan diperbolehkan untuk berhenti dan istirahat selama uji jalan. Namun karena sebagian besar aktivitas kehidupan sehari-hari dilakukan pada tingkat tenaga submaksimal, 6MWT mungkin lebih mencerminkan tingkat latihan fungsional untuk aktivitas fisik sehari-hari (American Thoracic Society, 2002)

### 2.6.3 Indikasi dan Kontraindikasi Uji Jalan 6 Menit (6MWT)

Indikasi utama 6 MWT adalah untuk mengukur respons terhadap intervensi medis pada pasien dengan penyakit jantung atau paru. 6MWT juga telah digunakan sebagai pengukuran status fungsional pasien, serta prediktor morbiditas dan mortalitas. Berikut adalah indikasi dilakukan 6MWT: (Paul, 2003)

**Tabel 3.** Indikasi 6MWT (Paul 2003)

<b>Perbandingan pra terapi dan pasca terapi</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transplantasi paru</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reseksi paru</li> </ul>

• Operasi pengurangan volume paru
• Rehabilitasi paru
• PPOK (Penyakit paru obstruktif kronis)
• Hipertensi pulmonal
• Gagal jantung
<b>Status fungsional</b>
• PPOK
• Fibrosis kistik
• Gagal jantung
• Penyakit pembuluh darah perifer
• Fibromyalgia
• Pasien yang lebih tua
<b>Prediktor morbiditas dan mortalitas</b>
• Gagal jantung
• PPOK
• Hipertensi pulmonal primer

Kontraindikasi absolut untuk 6MWT meliputi riwayat angina tidak stabil dan infark miokard. Kontraindikasi relatif meliputi denyut jantung istirahat lebih dari 120, tekanan darah sistolik lebih dari 180 mmHg dan tekanan darah diastolik lebih dari 100 mmHg, pasien dengan risiko tinggi aritmia, atau semua kondisi klinis yang signifikan yang dapat membatasi aktivitas fisik, seperti gangguan muskuloskeletal yang menyebabkan gangguan berjalan seperti nyeri otot dan sendi, artritis, paralisis dan paresis. Pasien dengan temuan ini harus dirujuk ke dokter ahli untuk menjalani tes lanjutan untuk penilaian klinis individu dan penentuan tentang apakah tes tersebut dapat dilakukan. Hasil pemeriksaan elektrokardiogram yang dilakukan 6 bulan sebelumnya juga harus tersedia sebelum pelaksanaan tes. Angina pektoris stabil bukan kontraindikasi mutlak untuk 6MWT, namun pasien harus menggunakan obat antiangina, dan obat nitrat harus tersedia sebelum pelaksanaan tes

#### 2.6.4 Peralatan dan persiapan Uji jalan 6 Menit (6-MWT)

Peralatan dan persiapan yang diperlukan agar pelaksanaan tes dapat berlangsung secara maksimal, yaitu: (Crapo RO, Casaburi R, Coates AL et al. 2002)

- 1) Kursi yang diposisikan di salah satu ujung jalan dan mudah dipindahkan
- 2) Kerucut kecil sebanyak dua buah untuk menandai titik putar
- 3) *Pulse oximeter* dengan sensor (jari atau dahi)
- 4) *Stopwatch* atau *timer*
- 5) Penilaian kondisi awal pasien yang telah tervalidasi (misalnya modifikasi BORG atau RPE)
- 6) Lembar rekaman 6 MWT dan papan klip
- 7) Akses ke sumber oksigen portabel dan kondisi penghantaran oksigen yang telah diperiksa sebelumnya, misalnya nasal kanul
- 8) *Automated electronic defibrillator* (AED)
- 9) *Sphygmomanometer* dan stetoskop atau metode akurat yang serupa untuk menilai tekanan darah
- 10) Akses ke telepon atau ke tombol panggilan darurat

- **Persiapan Pasien**

- 1) Menggunakan pakaian yang nyaman
- 2) Menggunakan sepatu yang nyaman untuk berjalan
- 3) Pasien yang memerlukan alat bantu berjalan dapat digunakan selama tes (*cane, walker, dll*).
- 4) Regimen terapi medis pasien yang biasa dikonsumsi harus dilanjutkan.
- 5) Makan makanan ringan dapat ditolerir sebelum tes, pagi atau sore hari.
- 6) Pasien tidak melakukan aktivitas berat dalam 2 jam sebelum memulai tes.

### **2.6.5 Prosedur Uji jalan 6 Menit (6-MWT)**

Setelah menilai indikasi dan kontraindikasi serta persiapan alat yang akan digunakan, prosedur 6MWT sebagai berikut (Agarwala & Salzman, 2020):

1. Letakkan tanda garis start dengan selotip berwarna cerah
2. Letakkan tanda penanda pada jalur setiap 3 m
3. Letakkan titik balik dengan kerucut
4. Pasien harus mengenakan pakaian yang nyaman dan menggunakan alat bantu jalan seperti biasa
5. Bila pasien harus menggunakan terapi oksigen, pasien harus mampu berjalan dengan keadaan tersebut. Bila tidak memungkinkan, penilai harus berjalan sedikit di belakang untuk mengawasi kecepatan berjalan pasien
6. Catatan harus dibuat mengenai bagaimana pasien dibantu dengan oksigen karena tes selanjutnya harus dilakukan dengan cara yang sama
7. Oksigen tidak boleh dititrasi selama penelitian karena oksigen tambahan dan portabilitasnya mempengaruhi kinerja jalan dan jarak tempuh
8. Pasien harus beristirahat setidaknya 10 menit sebelum dimulainya tes
9. Selama 6MWT, tekanan darah, denyut jantung, SpO<sub>2</sub>, keluhan dan kelelahan harus dicatat
10. Jika pasien berhenti selama pengujian, timer tidak boleh dihentikan. Waktu saat pasien berhenti dan mulai berjalan kembali harus dicatat
11. Alasan penghentian oleh pasien termasuk gejala nyeri dada, dispnea yang tidak dapat ditoleransi, atau nyeri kaki
12. Penilai dapat menghentikan tes berdasarkan klinis pasien atau jika saturasi oksigen turun <80%
13. Jarak berjalan diukur dengan menghitung jumlah putaran penuh dan pembulatan ke meter terdekat

14. Saat tes selesai, parameter yang diukur selama sebelum tes dilakukan diulang

### 2.6.6 Interpretasi Uji jalan 6 Menit (6-MWT)

#### a) Jarak Tempuh

Dalam pengalaman klinis sehari-hari, kebanyakan tes ini dilakukan sebelum dan setelah pasien mendapat pengobatan, untuk menilai apakah pasien mengalami perbaikan yang signifikan setelah pengobatan. Pada pemeriksaan 6MWT selain menentukan kemampuan jarak tempuh pasien, juga menilai VO<sub>2</sub> max dan METs. Miyamoto et al menunjukkan median 6MWT adalah berkisar 580 meter pada 117 pria sehat dan 500 meter pada 173 wanita sehat. Studi lain menyatakan rata-rata jarak tempuh adalah 630 meter pada 51 dewasa sehat.

#### b) VO<sub>2</sub> max

VO<sub>2</sub> max adalah volume maksimal O<sub>2</sub> yang diproses oleh tubuh manusia pada saat melakukan kegiatan yang intensif. VO<sub>2</sub>max ini adalah suatu tingkatan kemampuan tubuh yang dinyatakan dalam liter per menit atau milliliter/menit/kg berat badan (Ross, RM 2010) Adapun rumus yang digunakan untuk mengkonversi nilai jarak tempuh selama 6 MWT ke VO<sub>2</sub> max yaitu

- Pada Penyakit Jantung:  $VO_2 \text{ max} = 0,03 \times \text{jarak (meter)} + 3,98$
- Penyakit Paru:  $VO_2 \text{ max} = 0,006 \times \text{jarak (meter)} + 7,38$
- Cara lain:  $VO_2 \text{ max} = (0,06 \times 6MWT) - (0,104 \times U) + (0,052 \times BB) + 2,9$

#### c) METs

METs mencerminkan total energi yang digunakan untuk melakukan aktivitas fisik. METs mengacu pada ekuivalensi metabolik, dan mencerminkan total energi yang digunakan untuk melakukan aktivitas fisik. Rumus yang digunakan untuk konversi hasil 6 MWT ke METs adalah sebagai berikut:

$$VO_2 \text{ (Estimated O}_2 \text{ consumption)}/3.5$$

$$VO_2: 3.5 \text{ ml/kg/min} + \text{walking speed in m/min} \times 0.1$$

Interpretasi METs

- Aktivitas intensitas ringan didefinisikan sebagai 1,1 MET sampai 2,9 METs.
- Aktivitas intensitas sedang didefinisikan sebagai 3,0 sampai 5,9 METs.

- Aktivitas intensitas tinggi dihitung sebagai 6.0 METs atau lebih.

< 3.0 METs	3.0 – 6.0 METs	>6.0 METs
a. Berjalan pelan b. Duduk bermain komputer, melakukan pekerjaan ringan (memasak, mencuci piring) c. Memancing sambil duduk d. Bermain instrument	a. Berjalan sangat cepat (4 mil/jam) b. Membersihkan jendela, vakum, dan mengepel c. Memotong rumput d. Bersepeda dengan ringan (10-12 mil/jam)	a. Berjalan/mendaki b. Jogging dengan kecepatan 6 mil/jam c. Menyekop d. Mengangkat beban berat e. Bersepeda cepat (14-16 mil/jam) f. Bermain basket g. Bermain bola h. Bermain tenis – tunggal

**Tabel 4** Contoh aktivitas ringan, sedang, dan berat untuk orang dewasa sehat berdasarkan METs. (Venkatesh N, et al 2011)