

**PENILAIAN PARAMETER FUNGSI DIASTOLIK VENTRIKEL KIRI  
PADA PASIEN KANKER YANG MENJALANI KEMOTERAPI**

*ASSESSMENT OF LEFT VENTRICLE DIASTOLIC FUNCTION  
PARAMETER IN CANCER PATIENTS UNDERGOING  
CHEMOTHERAPY*

**GODEBERTA ASTRIA PAKAN**



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

**PENILAIAN PARAMETER FUNGSI DIASTOLIK VENTRIKEL KIRI PADA  
PASIE 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

**GODEBERTA ASTRIA PAKAN**  
C165182005

kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)  
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT JANTUNG DAN PEMBULUH DARAH  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

**TESIS**  
**PENILAIAN PARAMETER FUNGSI DIASTOLIK VENTRIKEL KIRI PADA**  
**PASIE KANKER YANG MENJALANI KEMOTERAPI**

**GODEBERTA ASTRIA PAKAN**

NIM: C165182005

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 5 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

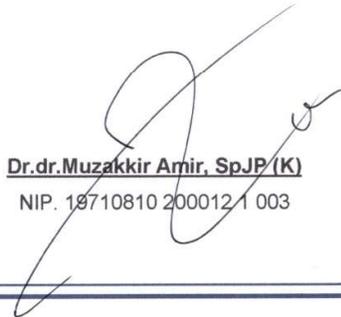
Ketua Program Studi,



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

NIP. 19660721 199603 1 004

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

**PERNYATAAN KEASLIAN TESIS  
DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA**

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul "Penilaian Parameter Fungsi Diastolik Ventrikel Kiri pada Pasien Kanker 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. dr. Idar Mappangara, SpPD, 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, 5 April 2023

Yang menyatakan



GODEBERTA ASTRIA PAKAN

C165182005

## PENETAPAN PANITIA PENGUJI

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada  
Tanggal 5 April 2023

Panitia penguji Tesis berdasarkan SK Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

No. 8607/UN4.6.8/PK.03.05/2023, Tanggal 5 April 2023

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

Anggota : Dr. dr. Idar Mappangara, SpPD, SpJP (K)  
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 Prof. dr. Peter Kabo, PhD, SpFK, SpJP (K) sebagai Pembimbing I dan Dr. dr. Idar Mappangara, SpPD, 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. Aussie Fitriani Ghaznawie, SpJP (K) dan 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. Orangtua dan saudara saya yang selalu mendukung saya selama mengikuti pendidikan.
3. Teman sejawat peserta PPDS-1 Kardiologi dan Kedokteran Vaskular khususnya *Critical Eleven* atas bantuan dan kerja samanya selama proses pendidikan.
4. Anggota COTO Makassar dan tim stase ekokardiografi untuk kesediaannya meluangkan waktu berbagi data penelitian.
5. Paramedis dan staf Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular di seluruh rumah sakit jejaring atas kerja samanya selama penulis mengikuti pendidikan.

6. Pasien yang telah bersedia mengikuti penelitian ini sehingga penelitian ini dapat berjalan sebagaimana mestinya.
7. 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

GODEBERTA ASTRIA PAKAN

## ABSTRAK

Godeberta Astria Pakan. **Penilaian Parameter Fungsi Diastolik Ventrikel Kiri pada Pasien Kanker yang Menjalani Kemoterapi** (dibimbing oleh Peter Kabo, Idar Mappangara, Aussie Fitriani Ghaznawie, Akhtar Fajar Muzakkir, Andi Alfian Zainuddin, Prihantono)

Terapi kanker telah berkembang dalam beberapa tahun terakhir dan mengalami kemajuan yang luar biasa. Namun, terapi kanker ini memiliki efek samping yang tak terduga. Penyakit kardiovaskular adalah salah satu efek samping yang paling umum dari terapi kanker. Disfungsi diastolik biasanya mendahului disfungsi sistolik pada pasien yang menjalani kemoterapi. Pada populasi umum, disfungsi diastolik dikaitkan dengan peningkatan risiko kejadian gagal jantung dan kematian. Penelitian ini bertujuan untuk melihat parameter diastolik ventrikel kiri sebelum dan sesudah kemoterapi di Makassar. Desain penelitian ini adalah kohort prospektif yang dilakukan selama periode Juli 2022 sampai dengan Desember 2022 di Pusat Jantung Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi berjumlah 46 orang. Pada penelitian ini ditemukan adanya perbedaan yang signifikan untuk parameter  $e'$  lateral,  $e'$  septal, *Deceleration Time* (DT), dan  $E/e'$  sebelum dan sesudah kemoterapi ( $p$  value <0,05).

Kata Kunci : Fungsi diastolik ventrikel kiri, Ekokardiografi, Kemoterapi

## ABSTRACT

Godeberta Astria Pakan. **Assessment of Left Ventricle Diastolic Function Parameter in Cancer Patients Undergoing Chemotherapy.** (supervised by Peter Kabo, Idar Mappangara, Aussie Fitriani Ghaznawie, Akhtar Fajar Muzakkir, Andi Alfian Zainuddin, Prihantono)

Cancer therapy has developed in recent years and experienced tremendous progress. However, this cancer therapy has unexpected side effects. Cardiovascular disease is one of the most common side effects of cancer therapy. Left ventricular (LV) diastolic dysfunction usually precedes systolic dysfunction in patients receiving chemotherapy. In the general population, diastolic dysfunction are associated with an increased risk of HF incidence and mortality. This study aims to see LV diastolic parameter before and after chemotherapy in Makassar. This study's design is a prospective cohort that conducted during the period July 2022 to December 2022 at Heart Center of Wahidin Sudirohusodo Hospital. There were a total of 46 patients who met the inclusion and exclusion criteria. In this study, it was found that there were significant differences for the parameters of e' lateral, e' septal, Deceleration Time (DT), and E/e' pre and post chemotherapy (p value <0.05).

Keywords: Left Ventricle Diastolic Function, Echocardiography, Chemotherapy

## DAFTAR ISI

HALAMAN Sampul .....	i
PERNYATAAN PENGAJUAN .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN .....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN .....	v
PENETAPAN PANITIA PENGUJI .....	vi
UCAPAN TERIMA KASIH .....	vii
ABSTRAK .....	ix
ABSTRACT .....	x
DAFTAR ISI .....	xi
DAFTAR SINGKATAN .....	xiii
DAFTAR GAMBAR .....	xiv
DAFTAR TABEL .....	xv
<b>BAB I : PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang Masalah .....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	3
1.3. Tujuan Penelitian .....	3
1.3.1. Tujuan Umum .....	3
1.3.2. Tujuan Khusus .....	3
1.4. Hipotesis Penelitian .....	3
1.5. Manfaat Penelitian .....	3
1.5.1. Manfaat Teoritis .....	3
1.5.2. Manfaat Aplikatif .....	4
<b>BAB II : TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>5</b>
2.1. <i>Twist Mechanics</i> pada Ventrikel Kiri .....	5
2.1.1. Fase Diastolik Ventrikel Kiri .....	6
2.2. Disfungsi Jantung Akibat Terapi Kanker .....	6
2.2.1. Definisi .....	6
2.2.2. Klasifikasi .....	7
2.2.3. Epidemiologi .....	7
2.3. Patofisiologi Disfungsi Jantung Akibat Terapi Kanker .....	9
2.3.1. <i>Anthracycline</i> .....	9
2.3.2. <i>Trastuzumab</i> .....	10
2.3.3. Antimetabolit .....	10
2.3.4. Agen Kemoterapi Berbasis Platinum .....	12
2.3.5. <i>Alkylating Agent</i> .....	13
2.4. Stratifikasi Risiko dan Strategi Deteksi Dini .....	14
2.5. Diagnostik untuk Mendeteksi Kardiotoksisitas .....	18
2.5.1. Elektrokardiografi .....	18
2.5.2. Pencitraan .....	18
2.5.2.1. Ekokardiografi .....	18
2.5.2.1.1. Parameter Fungsi Diastolik Ventrikel Kiri .....	21
2.5.2.2. Pencitraan Nuklir Jantung .....	22
2.5.2.3. Cardiac Magnetic Resonance (CMR) .....	22
2.5.3. Biomarker Jantung .....	23
2.6. Kerangka Teori .....	24
2.7. Kerangka Konsep .....	25
<b>BAB III : METODE PENELITIAN</b> .....	<b>26</b>
3.1. Rancangan Penelitian .....	26
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian .....	26
3.3. Populasi Penelitian .....	26
3.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel .....	26
3.5. Perkiraan Jumlah Sampel .....	26

3.6. Kriteria Inklusi .....	27
3.7. Kriteria Eksklusi .....	27
3.8. Izin Penelitian dan Ethical Clearance .....	28
3.9. Alur Penelitian .....	28
3.10. Cara Kerja .....	28
3.10.1. Subyek Penelitian .....	28
3.10.2. Cara Penelitian .....	28
3.10.3. Protokol Pengambilan Gambar Ekokardiografi .....	29
3.11. Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif .....	28
3.11.1. Definisi Operasional .....	29
3.11.2. Kriteria Obyektif .....	32
3.12. Pengolahan Data dan Analisis Data .....	33
BAB IV HASIL PENELITIAN .....	34
BAB V PEMBAHASAN .....	37
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN .....	42
DAFTAR PUSTAKA .....	43

## 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
DT	: Deceleration Time
DTI	: Doppler Tissue Imaging
EAE	: European Association of Echocardiography
EACVI	: European Association of Cardiovascular Imaging
EF	: Ejection Fraction
EKG	: Elektrokardiografi
FAKs	: Focal Adhesion Kinases
GCS	: Global Circumferential Strain
GLS	: Global Longitudinal Strain
LAVI	: Left Atrium Volume Index
LV	: Left Ventricle
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
STE	: Speckle Tracking Echocardiography
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	: World Health Organization

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 1</b> : Serat Miokardium.....	5
<b>Gambar 2</b> : <i>Twisting</i> dan <i>Untwisting</i> dari Ventrikel Kiri.....	5
<b>Gambar 3</b> . Mekanisme Kardi toksisitas yang diinduksi oleh doxorubicin.....	10
<b>Gambar 4</b> . Mekanisme Kardi toksisitas Akibat Terapi <i>Targeted</i> HER2.....	11
<b>Gambar 5</b> . Mekanisme Kardi toksisitas Akibat Antimetabolit.....	12

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 1.</b> Klasifikasi Disfungsi Jantung Akibat Terapi kanker.....	7
<b>Tabel 2.</b> Insidensi Disfungsi Ventrikel Kiri Akibat Kemoterapi.....	8
<b>Tabel 3.</b> Faktor Risiko Dasar untuk Kardi toksisitas.....	15
<b>Tabel 4.</b> Penilaian Data Dasar Risiko Kardiovaskular.....	15
<b>Tabel 5.</b> Rekomendasi Protokol Ekokardiogram Kardio-Onkologi.....	17
<b>Tabel 6.</b> Pemeriksaan Penunjang untuk Deteksi Kardi toksisitas.....	20
<b>Tabel 7.</b> Karakteristik Dasar Sampel Penelitian.....	35
<b>Tabel 8.</b> Nilai Parameter Fungsi Diastolik Ventrikel Kiri Pre dan Post Kemoterapi.....	36

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **I.1 Latar Belakang Masalah**

Kanker merupakan penyebab kematian pertama maupun kedua dari kematian prematur pada 134 dari 183 negara di dunia. Kanker memegang peranan untuk 1 dari 6 kematian secara global.(Organization 2020) Berdasarkan data GLOBOCAN pada tahun 2020, total kasus baru penderita kanker secara global adalah sebesar 19.292.789 (Sung et al. 2021). Menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, angka kejadian penyakit kanker di Indonesia yaitu 136.2 per 100.000 penduduk dan berada pada urutan 8 di Asia Tenggara. Berdasarkan data Riskesdas, prevalensi kanker di Indonesia menunjukkan adanya peningkatan dari 1.4 per 1000 penduduk di tahun 2013 menjadi 1,79 per 1000 penduduk pada tahun 2018 (KEMENKES 2019a). Prevalensi penderita kanker di Sulawesi Selatan pada tahun 2018 yaitu sejumlah 33693 penderita (Riskesdas 2018). Jenis pengobatan kanker yang dijalani oleh pasien kanker tergantung dengan jenis dan stadium pada saat diagnosis. Berdasarkan Riskesdas 2018, pasien kanker yang menjalani kemoterapi yaitu sebesar 24,9% (Kemenkes 2019b).

Terapi untuk kanker telah berkembang dalam beberapa tahun terakhir dan mengalami kemajuan yang luar biasa, sehingga mempengaruhi morbiditas dan mortalitas pada berbagai bentuk kanker (Yeh et al. 2004). Namun terapi dari penyakit kanker ini memiliki efek samping yang tidak diharapkan (Bloom et al. 2016). Efek samping yang muncul merupakan akibat dari kerusakan dari jaringan yang sehat. Efek samping yang muncul berbeda-beda untuk setiap orang, jenis terapi, dan jenis obat-obatan (Control and Prevention 2011). Obat kemoterapi dapat menyebabkan toksisitas pada berbagai organ seperti ototoksitas, kardiotoxikitas, hepatotoksitas, neurotoksitas, toksisitas hematologic, nephrotoksitas, dan gastrotoksitas (Redondo-Blanco et al. 2017). Penyakit kardiovaskular adalah salah satu dari efek samping yang paling sering timbul akibat terapi kanker, dan hal ini menimbulkan perhatian khusus pada terapi kanker karena dapat menyebabkan kematian prematur pada pasien kanker (Zamorano et al. 2016).

Efek kardi toksik dapat terjadi segera setelah administrasi dari obat ataupun tidak bermanifestasi dalam hitungan bulan hingga tahun dari awal pasien diterapi (Yeh et al. 2004).

Definisi disfungsi jantung akibat dari terapi kanker berdasarkan *European Association of Cardiovascular Imaging* (EACVI) adalah adanya penurunan nilai ejeksi fraksi ventrikel kiri lebih dari 10% hingga mencapai dibawah 53% (nilai referensi normal untuk ekokardiografi 2 dimensi (2D), dimana penurunan ini harus dikonfirmasi dengan melakukan pencitraan jantung berulang (Plana et al. 2014). Ekokardiografi memegang peranan penting tidak hanya selama kemoterapi untuk mendeteksi tanda-tanda awal kardi toksisitas, tetapi juga sebelum pengobatan antineoplastik yang direncanakan untuk menilai risiko kardiovaskular dasar dari setiap pasien (Frey and Bergler-Klein 2021).

Berdasarkan *American Society of Echocardiography* (ASE) dan EACVI, ekokardiografi merupakan modalitas pencitraan jantung utama yang digunakan dalam mengevaluasi pasien kanker saat persiapan, selama penggunaan, dan setelah penggunaan terapi kanker. Hal ini dikarenakan ekokardiografi memiliki ketersediannya yang luas, mudah dilakukan pemeriksaan ulang, serbaguna, memiliki paparan radiasi yang rendah, dan aman digunakan pada pasien dengan gangguan ginjal (Plana et al. 2014). Disfungsi diastolik biasanya mendahului disfungsi sistolik pada pasien yang mendapatkan kemoterapi (Bloom et al. 2016). Berdasarkan rekomendasi ASE dan *European Association of Echocardiography* (EAE) dalam protokol ekokardiogram kardio-onkologi, penilaian komprehensif dari fungsi diastolik ventrikel kiri juga harus dilakukan, termasuk klasifikasi fungsi diastolik dan menilai tekanan estimasi pengisian ventrikel kiri (Plana et al. 2014). Pada populasi umum, pengukuran dari disfungsi diastolik berkaitan dengan peningkatan risiko terjadinya insidensi gagal jantung dan mortalitas. Oleh karena itu pemeriksaan fungsi diastolik berperan penting dalam klasifikasi dan prognosis penyakit kardiovaskular (Upshaw et al. 2020). Pada sebuah penelitian multicenter oleh Calabrese et al. tahun 2018 didapatkan bahwa kemoterapi dosis standar menyebabkan disfungsi diastolik pada pasien dengan ejeksi fraksi yang masih baik dan tidak memiliki komorbid, di mana hasil ini mendukung hipotesis bahwa disfungsi diastolik merupakan manifestasi awal dari kardi toksisitas akibat kemoterapi (Calabrese et al. 2018).

Pada saat ini belum tersedia data yang menggambarkan nilai parameter fungsi diastolik ventrikel kiri pasien kanker yang menjalani kemoterapi di wilayah Makassar, khususnya di RSUP Dr. Wahidin Sudiro Husodo. Oleh karena itu, maka dipandang perlu untuk melakukan sebuah studi dalam rangka mengetahui nilai parameter fungsi diastolik pada penderita kanker yang menjalani kemoterapi di RSUP Dr. Wahidin Sudiro Husodo Makassar.

## **I.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang tersebut diatas, maka rumusan masalah yang dikemukakan adalah, “Bagaimana nilai parameter fungsi diastolik ventrikel kiri pada penderita kanker paska kemoterapi 1 siklus?”

## **I.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum:**

Studi ini dirancang untuk mengetahui nilai parameter fungsi diastolik ventrikel kiri pada penderita kanker yang menjalani kemoterapi.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

- Untuk mengetahui gambaran nilai fungsi diastolik ventrikel kiri penderita kanker sebelum menjalani kemoterapi.
- Untuk mengetahui gambaran nilai fungsi diastolik ventrikel kiri penderita kanker setelah menjalani kemoterapi.

## **I.4 Hipotesis Penelitian**

Terdapat perbedaan nilai fungsi diastolik ventrikel kiri sebelum dan setelah menjalani kemoterapi

## **I.5 Manfaat Penelitian**

### **I.5.1. Manfaat teoritis**

Memberikan informasi secara teoritis mengenai nilai parameter fungsi diastolik ventrikel kiri pada penderita kanker yang menjalani kemoterapi

### **I.5.2. Manfaat aplikatif**

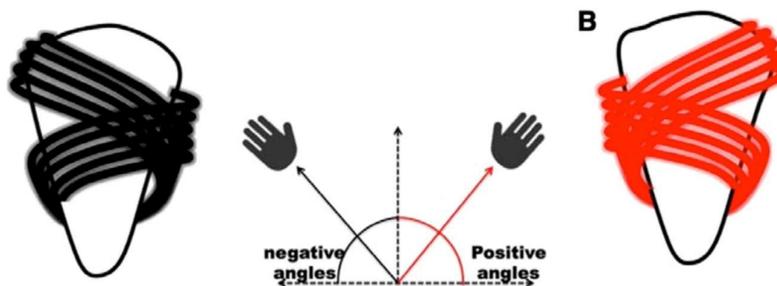
- Sebagai bahan masukan untuk pengambilan keputusan di bidang kardiovaskular untuk tatalaksana pasien kanker yang menjalani kemoterapi.
- Sebagai sumber data untuk penelitian yang berhubungan dengan kanker dan efek kemoterapi terhadap jantung dan pembuluh darah di masa mendatang.

## BAB II

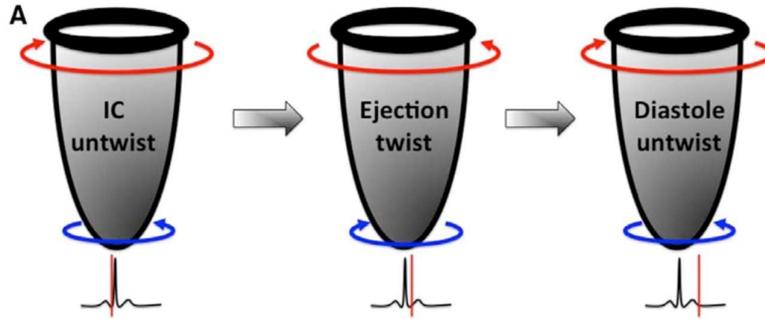
### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. *Twist Mechanics* dari Ventrikel Kiri

Serat miokardial merupakan suatu kesatuan tiga dimensi yang orientasinya berubah secara bertahap dari subendocardial yang *right-handed helix* menjadi subepicardial yang *left-handed helix* (Gambar 1). Pengaturan helical *counter-directional* dari serat miokardium ini juga menyebabkan *sliding* dan *shear deformation*. *Shear deformation* terjadi pada bidang sirkumferensial-radial, longitudinal-radial, dan sirkumferensial-longitudinal, dimana *shear deformation* terbesar terjadi pada bidang sirkumferensial-longitudinal. Selama kontraksi isovolumik, pada ventrikel kiri terjadi *untwisting* sesaat (rotasi *clockwise* pada apex dan rotasi *counterclockwise* pada daerah basal), yang kemudian diikuti dengan *twisting* (rotasi *counterclockwise* pada apex dan rotasi *clockwise* pada daerah basal) selama fase ejeksi. Kemudian dilanjutkan dengan *recoil* dimana terjadi *untwisting* yang dimulai pada relaksasi isovolumik dan dilanjutkan hingga fase diastolik awal (Gambar 2) (Omar, Vallabhajosyula, and Sengupta 2015).



**Gambar 1.** Serat Miokardium (Omar, Vallabhajosyula, and Sengupta 2015)



**Gambar 2.** *Twisting dan Untwisting* dari Ventrikel Kiri (Omar, Vallabhajosyula, and Sengupta 2015)

### 2.1.1. Fase Diastolik Ventrikel Kiri

Fase diastolik ventrikel kiri terdiri dari 4 periode, yaitu periode relaksasi isovolumic, periode pengisian cepat, diastasis, dan sistolik atrium (Silbiger 2019). Penilaian dari fungsi diastolik ventrikel kiri perlu dilakukan untuk memahami fungsi jantung dan perubahannya dengan adanya penyakit kardiovaskular. Secara garis besar, fungsi diastolik ventrikel kiri dapat fokus terhadap 2 aspek yaitu : relaksasi miokardium dan kekakuan dari ruang jantung. Pada level selular, lepasnya *cross-bridge* dari aktin myosin terjadi pada fase diastolik dan menyebabkan turunnya tekanan seluler. Pengambilan kalsium oleh sarkoplasmik reticulum terjadi sebelum terjadinya pelepasan. Pengambilan kalsium diregulasi oleh sarcoplasmic reticulum ATPase (SERCA2a) dan phospholamban. Energi dibutuhkan selama proses relaksasi dan kondisi iskemia akan mengganggu proses ini. Protein titin berperan sebagai pegas elastik yang terkompresi selama sistolik dan recoilnya selama diastolic memegang peranan penting dalam ekspansi ventrikel kiri. Kekakuan miosit dan fibrosis menyebabkan kekakuan dari ruang jantung. Protein titin juga memegang peranan penting untuk memodulasi kekakuan miosit. Peningkatan ekspresi kolagen I, pembentukan *crosslink* kolagen, dan adanya *advanced glycation end product* menyebabkan bertambahnya kekakuan (Nagueh 2020).

## 2.2. Disfungsi Jantung Akibat Terapi Kanker

### 2.2.1. Definisi

Beberapa definisi yang berbeda digunakan untuk mendefinisikan disfungsi jantung akibat terapi kanker. Berdasarkan dari EACVI dan ASE, disfungsi jantung akibat terapi kanker didefinisikan sebagai penurunan ejeksi

fraksi ventrikel kiri > 10 persen, hingga menjadi nilai < 53% (nilai referensi normal untuk ekokardiografi 2 dimensi (2D)). Penurunan ini harus dikonfirmasi dengan melakukan pengulangan pencitraan jantung. Pengulangan ini diulang 2-3 minggu setelah diagnostik awal (*baseline*) yang menunjukkan penurunan awal pada ejeksi fraksi ventrikel kiri. Penurunan ejeksi ventrikel kiri kemudian dapat lebih lanjut diklasifikasikan sebagai simptomatik atau asimtomatik, atau berdasarkan reversibilitasnya, yaitu : (1) *reversible*, (2) *reversible* parsial, (3) *irreversible*, (4) *indeterminate* (Frey and Bergler-Klein 2021).

### 2.2.2. Klasifikasi

Klasifikasi disfungsi jantung akibat terapi kanker terbagi menjadi 2 tipe : tipe I dan tipe II. Tipe I adalah disfungsi jantung yang diduga terjadi akibat penggunaan agen anthrasiklin. Kerusakan yang terjadi bergantung pada dosis yang digunakan. Kerusakan jaringan yang terjadi menyebabkan apoptosis sel sehingga menyebabkan kerusakan sel yang irreversible. Kerusakan jantung yang terjadi berkaitan dengan penyakit dasar, kondisi *cardiac reserve* dari waktu administrasi, kerusakan yang menyertai, dan variabilitas individu (termasuk variabilitas genetik). Deteksi awal dan tatalaksana yang tepat dapat mencegah terjadinya *remodelling* ventrikel kiri dan progresi terjadinya gagal jantung. Tipe II dikarakteristikan dengan penggunaan agen trastuzumab. Pada tipe ini kerusakan yang terjadi tidak bergantung pada dosis, dan tidak menyebabkan apoptosis sel, dan biasanya bersifat reversible (Plana et al. 2014).

**Tabel 1:** Karakteristik dari tipe I dan tipe II disfungsi jantung berkaitan dengan terapi kanker (Plana et al. 2014)

	Tipe I	Tipe II
Karakteristik Agen	Doxorubicin	Trastuzumab
Perjalanan Klinis dan Respon tipikal terhadap terapi <i>antiremodeling</i> ( $\beta$ -blocker, ACE inhibitor)	Terdapat kemungkinan terstabilisasi, tetapi kerusakan yang terjadi bersifat permanen dan <i>irreversible</i> ; rekurensi terjadi dalam hitungan bulan atau tahunan yang dapat berkaitan dengan stress jantung sekuensial	Terdapat kemungkinan besar untuk pulih (hingga atau mendekati status jantung <i>baseline</i> ) dalam 2-4 bulan setelah interupsi ( <i>reversible</i> )
Efek dosis	Kumulatif, bergantung pada dosis	Tidak bergantung pada dosis

Efek dari <i>rechallenge</i>	Memiliki probabilitas yang tinggi untuk terjadi disfungsi yang berulang karena bersifat progresif; dapat menyebabkan gagal jantung atau kematian	Terdapat peningkatan data terhadap keamanan relative pada kondisi <i>rechallenge</i> (data tambahan dibutuhkan)
Ultrastruktur	Vakuola, <i>myofibrillar disarray</i> dan <i>dropout</i> , nekrosis	Tidak tampak abnormalitas ultrastructural

### 2.2.3. Epidemiologi

Terapi anti kanker berkaitan dengan gangguan kardiovaskular dengan keunikan masing-masing dan derajat yang bervariasi. Insidensi dari disfungsi jantung akibat terapi kanker sangat bervariasi, berkaitan dengan agen terapi yang digunakan, durasi terapi, dan penyakit komorbid pasien yang mendasari (tabel 2) (Curigliano et al. 2016).

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

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

<sup>a</sup> Ketika dikombinasikan dengan Antrasiklin dan Siklofosfamid  
<sup>b</sup> Pada pasien yang mendapatkan bersamaan dengan Antrasiklin

### 2.3. Patofisiologi Disfungsi Jantung Akibat Terapi Kanker

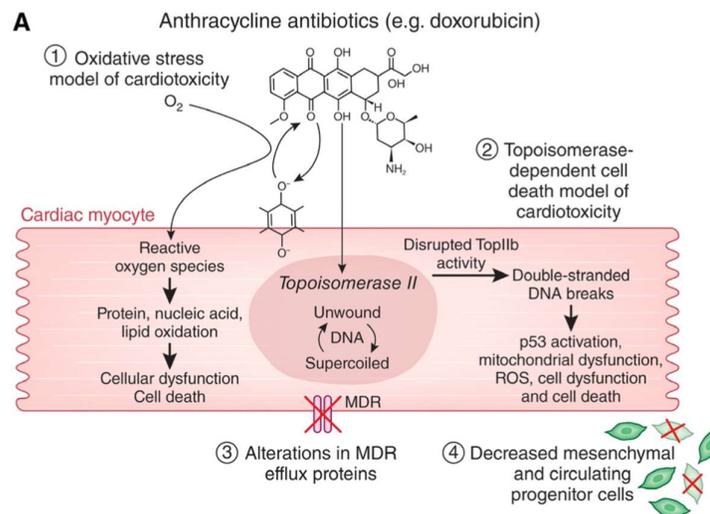
Manifestasi klinis dari kardi toksisitas bergantung pada jenis agen yang digunakan. Beberapa terapi kanker memiliki efek samping segera setelah paparan agen terapi, sedangkan agen jenis lain menyebabkan kerusakan jaringan jantung beberapa tahun setelahnya (Frey and Bergler-Klein 2021).

#### 2.3.1 Anthracycline

Antrasiklin merupakan agen anti kanker yang paling banyak diteliti mengenai efek kardi toksisitasnya. *Antrasiklin* ini digunakan untuk terapi malignansi hematologik dan malignansi tumor padat (Yeh et al. 2004). Antrasiklin merupakan kelas antibiotik yang ditemukan sekitar lebih dari 50 tahun yang lalu yang digunakan untuk terapi berbagai macam kanker. Antrasiklin didapatkan dari *Streptomyces bacterium* dan merupakan obat antikanker yang paling efektif saat ini. Antrasiklin yang biasa digunakan adalah doxorubicin, epirubicin, mitoxantrone, idarubicin, dan daunorubicin. Antrasiklin memiliki properti anti neoplastic melalui 4 mekanisme utama, yaitu : (1) Menghentikan sintesis DNA dan RNA dengan melakukan interkalasi antara pasangan basa, (2) Menghambat topoisomerase II (menyebabkan pemutusan DNA dan mencegah perbaikan ligase), (3) Menyebabkan pengeluaran histon sehingga menghambat *repair* DNA, (4) Membentuk radikal bebas yang dimediasi besi yang merusak DNA (Lenneman and Sawyer 2016).

Prevalensi terjadinya kardiomiopati meningkat secara signifikan ketika pasien diberikan dosis > 550mg/m<sup>2</sup> (Yeh et al. 2004). Karena antrasiklin menyebabkan kerusakan jantung yang irreversibel sehingga mempengaruhi prognosis pada pasien. Patofisiologi yang paling umum mengenai mekanisme antrasiklin

menyebabkan kardi toksisitas adalah hipotesis stress oksidatif dimana pembentukan *reactive oxygen species* dan *lipid peroxidation* dari membrane sel merusak kardiomyosit (Zamorano et al. 2016). Kardi toksisitas akibat antrasiklin terjadi melalui banyak mekanisme, tetapi ada 4 jalur utama yang terjadi, yaitu (1) Stress oksidatif menginduksi berbagai bentuk cedera sel terhadap miosit jantung akibat produksi radikal bebas yang berlebihan yang dipicu oleh grup quinone, (2) Modulasi dari aktivitas topoisomerasi 2 $\beta$ , (3) Perubahan protein effluks *multidrug resistant (MDR)* sehingga menyebabkan kadar intrakardiak antrasiklin yang lebih tinggi, (4) Penurunan sel progenitor mesenkimal dan sel progenitor yang bersirkulasi (Gambar 3) (Lenneman and Sawyer 2016). Efek kardi toksisitas dari antrasiklin dapat bersifat akut, awal, dan lanjutan. Efek kardi toksisitas akut biasa berupa aritmia supraventricular, disfungsi ventrikel kiri transien, dan perubahan elektrokardiografi (EKG), dimana terjadi pada 1% dari pasien segera setelah diberikan obat ini dan biasanya masih bersifat reversible. Disfungsi akut juga menunjukkan cedera miosit yang dapat berkembang menjadi kardi toksisitas awal maupun lanjutan (Zamorano et al. 2016).



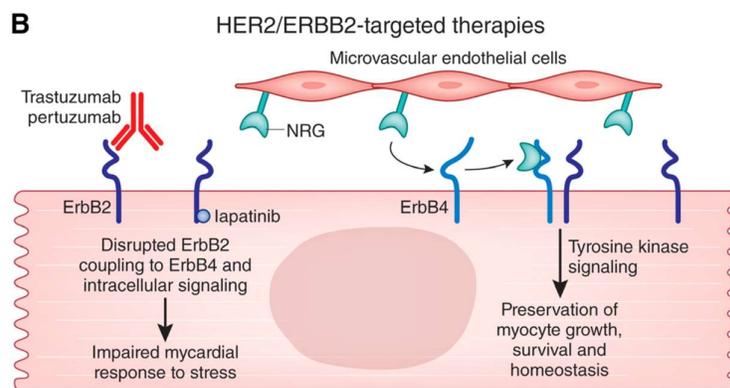
**Gambar 3.** Mekanisme Kardi toksisitas Akibat Antrasiklin (Lenneman and Sawyer 2016)

Efek awal terjadi pada tahun pertama terapi, sedangkan efek lanjutan bermanifestasi setelah beberapa tahun (rata-rata 7 tahun terapi). Kardi toksisitas yang disebabkan antrasiklin dikarakteristikkan dengan penurunan progresif yang berkelanjutan dari ejeksi fraksi ventrikel kiri. Beberapa faktor yang meningkatkan

risiko terjadinya kardi toksisitas pada pasien yang mendapatkan terapi antrasiklin, yaitu dosis kumulatif, wanita, usia > 65 tahun, populasi pediatrik (<18 tahun), gagal ginjal, terapi radiasi sebelumnya atau bersamaan, terapi agen kemoterapi lainnya yang diberikan bersamaan (alkylating atau antimicrotubule, terapi imun dan terapi target), kondisi yang menyertai (penyakit jantung yang berkaitan dengan peningkatan dinding stress, hipertensi arterial, faktor genetik) (Zamorano et al. 2016).

### 2.3.2 Trastuzumab dan Agen HER2-targeted

Agen HER2-targeted merupakan kelas obat yang secara khusus memiliki target dan mengambat reseptor HER2/neu (ERBB2). Trastuzumab merupakan agen HER2 targeted yang pertama yang diterima oleh FDA pada 1998 untuk kanker metastatik lanjutan, yang kemudian digunakan untuk terapi kanker payudara HER2+ pada stadium awal. Trastuzumab merupakan antibody monoclonal yang terhumanisasi yang memblok aktivasi dari faktor pertumbuhan epidermal spesifik dengan reseptor HER2/neu. Penghambatan aktivitas faktor pertumbuhan epidermal/reseptor ligand HER2 menghambat fosforilasi tyrosin kinase intraseluler yang merupakan regulator penting dari pertumbuhan dan survival sel. Disfungsi jantung pada penggunaan agen target HER2 adalah karena disrupsi sinyal antara reseptor HER2 (ERBB2) dan ligand faktor pertumbuhan bernama neuregulin (Gambar 4) (Lenneman and Sawyer 2016).



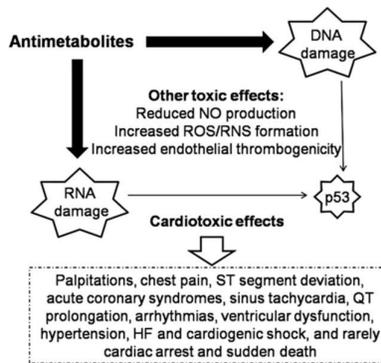
**Gambar 4.** Mekanisme Kardi toksisitas Akibat Terapi Targeted HER2 (Lenneman and Sawyer 2016)

Jalur sinyal ligand-reseptor neuregulin-ERBB2 pada kardiomyosit memegang peranan penting pada pertumbuhan, survival, dan homeostasis pada miosit normal. Agen target HER2 dapat memicu penurunan ejeksi fraksi karena efek pada signal

neuregulin-ERBB2 yang dibutuhkan untuk hemostasis miosit dan perbaikan jantung. Sinyal neuregulin/ ERBB meregulasi fungsi lain pada sistem kardiovaskular termasuk tonus vasomotor dan simpatetik. Mekanisme tambahan terapi *targeted* HER2 mempengaruhi fungsi jantung adalah karena peningkatan kronik dari tonus simpatetik (Lenneman and Sawyer 2016).

### **2.3.3 Antimetabolit**

Antimetabolit merupakan kelompok obat yang mengganggu pertumbuhan DNA dan RNA dengan melakukan substitusi dari rantai normal DNA/RNA sehingga merusak proliferasi sel selama fase S dari mitosis. Antimetabolit yang umum digunakan adalah 5- fluorouracil (5-FU), capecitabine, cytarabine, gemcitabine, methotrexate, dan hidroklorid, yang umumnya digunakan untuk terapi leukemia, tumor ovarium, payudara, gastrointestinal dan tumor padat lainnya. Fluorouracil adalah antimetabolit yang luas digunakan, dengan insidensi kejadian kardi toksisitas berkisar dari 1% hingga 7.6%. Efek kardiak yang sering timbul adalah iskemia miokardium, nyeri dada, perubahan EKG (perubahan segmen ST dan abnormalitas gelombang T). Kardi toksisitas biasanya muncul pada awal (pada dosis pertama hingga ketiga) dan lebih sering timbul setelah pemberian dosis lebih tinggi dan intravena berkelanjutan. Patofisiologi kardi toksisitas akibat agen ini bersifat multifactorial (Lenneman and Sawyer 2016). Beberapa mekanisme yang diduga menyebabkan kardi toksisitas pada penggunaan agen ini adalah : (1) penurunan sintesis dari nitric oxide sehingga terjadi spasme koroner dan vasokonstriksi independent endothelium melalui jalur protein kinase, (2) peningkatan ROS intraseluler sehingga terbentuk stress oksidatif dan apoptosis kardiomyosit, (3) peningkatan trombogenesis endothelial dengan konsekuensi terjadi sindroma koroner akut dan (4) gangguan pertumbuhan DNA dan RNA dengan melakukan substitusi rantai normal RNA dan DNA (Gambar 5) (Tocchetti et al. 2019). Secara umum, 5-FU dan capecitabine aman digunakan pada pasien dengan penyakit jantung, tetapi harus lebih waspada terhadap gejala dan efek samping kardiovaskular yang mungkin muncul (Lenneman and Sawyer 2016).



**Gambar 5.** Mekanisme Kardiotoksisitas Akibat Antimetabolit (Tocchetti et al. 2019)

### 2.3.4 Agen Kemoterapi Berbasis Platinum

Cisplatin merupakan kemoterapi yang umum digunakan untuk terapi tumor yang solid (genitourinaria, gastrointestinal, paru-paru, leher dan kepala). Angka kesembuhan hampir 90% pada pasien kanker testicular yang diterapi dengan agen kemoterapi berbasis platinum, namun efek samping kardiovaskuler signifikan sering ditemukan pada pasien ini (Lenneman and Sawyer 2016). Agen kemoterapi berbasis platinum menginduksi terjadinya *crosslinking* DNA sehingga mengganggu proses seluler yang penting seperti replikasi dan transkripsi. Efek *crosslink* ini menghambat perbaikan dan sintesis DNA dalam sel kanker sehingga menyebabkan apoptosis seluler (Chaulin, Abashina, and Duplyakov 2020). Toksisitas vaskular merupakan salah satu efek samping lambat paling sering didapatkan pada pasien kanker testicular yang mendapatkan agen ini. Efek samping kardiovaskular mayor adalah hipertensi, dislipidemia, atherosclerosis awal, penyakit jantung koroner, fenomena Raynaud, dan kejadian thromboembolic (Lenneman and Sawyer 2016).

Cisplatin tidak secara penuh dieliminasi setelah terapi, dan platinum dapat diukur dalam serum setelah beberapa tahun terapi. Oleh karena platinum yang bersirkulasi, maka kemungkinan jumlah kecil dari cisplatin secara berkelanjutan berdampak pada endothelium yang menyebabkan terjadinya disfungsi endotel, dan efek samping lanjutan pada sistem pembuluh darah. Cisplatin menginduksi *upregulation* dari molekul adhesi intraseluler *molecule-1*, *tissue type plasminogen activator*, dan *plasminogen activator inhibitor type 1* pada sel endothelial secara in vitro. Penebalan dinding intima-media carotid, peningkatan level faktor von Willebrand dalam plasma juga didapatkan setelah penggunaan cisplatin. Pada penelitian pada tikus yang diberikan cisplatin, didapatkan kardiotoksisitas dengan

disfungsi ventrikel kiri dan penurunan kontraksi kardiomyosit karena adanya abnormalitas mitokondria, peningkatan respon stress dari reticulum endoplasmic dan apoptosis (Lenneman and Sawyer 2016).

### **2.3.5 Alkylating Agent**

Agen kemoterapi lainnya yang sering digunakan adalah golongan alkylator. Agen ini pertama kali digunakan untuk terapi leukemia. Cyclophosphamide telah digunakan sebagai kemoterapi kombinasi untuk beberapa tumor solid dan limfoma. Meskipun siklofosfamid dapat ditoleransi baik secara relatif pada dosis rendah, regimen dosis tinggi seperti yang diberikan pada pasien yang menjalani transplantasi sumsum tulang mengalami berbagai macam efek samping. Dosis total pada masing-masing individu dibanding dengan dosis kumulatif merupakan prediktor terbaik terjadinya kardiotoxicitas akut. Perubahan yang ditemukan saat autopsi termasuk peningkatan ketebalan dinding ventrikel kiri dengan nekrosis miokardium hemoragik. Mekanisme cedera yang terjadi berkaitan dengan cedera endothelium dan miosit yang dimediasi melalui metabolit toksik. Efek toksik akut dapat bertahan hingga 6 hari, tetapi efek jangka panjang biasanya tidak tampak pada pasien yang bertahan (Yeh et al. 2004).

Quezado et al. melaporkan insidensi signifikan gagal jantung dan aritmia yang berkaitan dengan dosis pada pasien yang mendapatkan ifosfamide. Semua pasien yang meninggal ditemukan memiliki peningkatan berat jantung dan efusi pericardium kecil saat autopsy; dan temuan jarang lainnya adalah perdarahan subendocardial dan lesi peteki di epicardium. Pada sekelompok pasien yang mendapatkan kombinasi antara cisplatin dan siklofosfamid mengalami gagal jantung, terutama pada pasien dengan usia tua atau dengan riwayat mendapatkan terapi radiasi mediastinal. Mitomisin digunakan untuk terapi banyak tumor solid. Penggunaan obat ini berkaitan dengan terjadinya kardiomiopati, terutama jika digunakan bersamaan atau setelah antrasiklin. Efek dosis kumulatif tampak sebagai komplikasi lanjutan dari pemberian terapi. Radikal *superoxide* terbentuk ketika mitomisin berubah menjadi radikal semiquinone dalam kondisi aerobik dan proses ini mungkin memegang peranan dalam terjadinya efek kardiotoxicitas (Yeh et al. 2004).

## **2.4.Stratifikasi Risiko Dan Strategi Deteksi Dini**

Langkah pertama untuk identifikasi pasien yang berisiko lebih tinggi untuk terjadi kardiotoxikitas ada dengan penilaian dasar dari faktor risiko kardiovaskular (Tabel 3). Tergantung pada risiko pasien secara individual, risiko kardiotoxikitas terbagi atas rendah, sedang, dan tinggi (Tabel 4). Beberapa studi menghasilkan skor risiko pada pasien onkologi jenis yang berbeda. Meskipun demikian skor risiko ini belum tervalidasi secara prospektif dan penilaian klinis dibutuhkan ketika evaluasi risiko pada level individu (Zamorano et al. 2016).

Penilaian risiko dinilai berdasarkan riwayat dan pemeriksaan klinis dan pengukuran dasar dari fungsi jantung. Penting untuk mendeteksi abnormalitas jantung subklinis karena mempengaruhi keputusan klinis dalam menentukan kemoterapi, indikasi untuk pemberian kemoterapi atau peningkatan frekuensi pencegahan (seperti disfungsi ventrikel kiri asimtomatik). Penilaian dasar dari faktor risiko membantu interpretasi untuk perubahan selanjutnya selama pemantauan regular. Penilaian risiko dasar sering dilakukan oleh tim onkologi, tetapi rujukan untuk evaluasi kardiologi sangat direkomendasikan pada pasien dengan risiko tinggi. Risiko tinggi dapat ditentukan oleh jumlah faktor risiko yang dimiliki dan severitasnya. Pasien yang memiliki risiko tinggi terjadi kardiotoxikitas harus diperiksa oleh kardiologis dan jika perlu oleh tim kardio-onkologi (Zamorano et al. 2016).

**Tabel 3. Faktor Risiko Dasar untuk Kardiotoxikitas (Zamorano et al. 2016)**

Penyakit Miokardial Saat Ini	Demografik dan Faktor Risiko Kardiovaskular lainnya
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gagal jantung (baik dengan ejeksi fraksi normal maupun menurun)</li> <li>• Disfungsi ventrikel kiri asimtomatik (ejeksi fraksi ventrikel kiri &lt; 50% atau nilai natriuretic peptide yang tinggi)</li> <li>• Bukti Penyakit Jantung Koroner (riwayat infark miokard sebelumnya, angina, PCI atau CABG, iskemia miokardium)</li> <li>• Penyakit Katup Jantung sedang dan berat dengan hipertrofi ventrikel kiri atau gangguan ventrikel kiri</li> <li>• Penyakit jantung hipertensif dengan hipertrofi ventrikel kiri</li> <li>• Kardiomiopati hipertrofik</li> <li>• Kardiomiopati Dilatasi</li> <li>• Kardiomiopati Restriktif</li> <li>• Sarkoidosis Jantung dengan keterlibatan miokardium</li> <li>• Aritmia jantung signifikan (contoh atrial fibrilasi, takiaritmia ventricular)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usia (populasi pediatrik &lt; 18 than; &gt; 50 tahun untuk trastuzumab; &gt; 65 tahun untuk anthrasiklin)</li> <li>• Riwayat keluarga penyakit kardiovaskular premature (&lt;50 tahun)</li> <li>• Hipertensi arterial</li> <li>• Diabetes Mellitus</li> <li>• Hiperkolesterolemia</li> </ul>
Terapi Kanker Kardiotoxik Sebelumnya	Faktor Risiko Gaya Hidup

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riwayat penggunaan anthrasiklin sebelumnya</li> <li>• Riwayat radioterapi pada dada atau mediastinum sebelumnya</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Merokok</li> <li>• Konsumsi Alkohol berlebihan</li> <li>• Obesitas</li> <li>• Kebiasaan Hidup <i>Sedentary</i></li> </ul>
---	--

**Tabel 4: Penilaian risiko kardiovaskular (Zamorano et al. 2016)**

Faktor Terkait Terapi	Faktor Terkait Pasien
<b>Risiko Rendah</b> Anthracycline dosis rendah Hanya Trastuzumab	Usia antara 18-50 tahun
<b>Risiko Menengah</b> 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%)
<b>Risiko Tinggi</b> 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

Strategi untuk skrining dan deteksi untuk kardiotoxicitas termasuk pencitraan jantung (ekokardiografi, pencitraan nuklir, *cardiac magnetic resonance (CMR)*), dan biomarker (troponin, *natriuretic peptides*) (Tabel 5). Pilihan modalitas bergantung pada ekspertise lokal dan ketersediaannya dan beberapa prinsip dasar yang harus diingat, yaitu : (1) penggunaan modalitas pencitraan dan/ atau pemeriksaan biomarker yang sama untuk skrining berkelanjutan selama mendapatkan terapi. Penggantian modalitas atau pemeriksaan sangat tidak disarankan, (2) Modalitas dan tes dengan reproduksibilitas yang paling baik yang harus dipilih, (3) Modalitas pencitraan yang memberikan informasi klinis yang relevan juga harus dipilih (seperti fungsi ventrikel kanan, tekanan pulmonal, fungsi katup, dan evaluasi pericardium), (4) pencitraan bebas radiasi dengan kualitas tinggi lebih dipilih, jika tersedia (Zamorano et al. 2016).

Waktu yang tepat dan frekuensi pencitraan dan/atau pemeriksaan biomarker bergantung dari terapi kanker yang spesifik, jumlah dosis kumulatif dari kemoterapi yang kardiotoxik, protokol dan durasi yang digunakan dan risiko kardiovaskular dasar pasien (Zamorano et al. 2016).

**Tabel 5: Pemeriksaan Penunjang untuk Deteksi Kardi toksisitas (Zamorano et al. 2016)**

Teknik	Kriteria Diagnosis	Keuntungan	Keterbatasan
Echocardiografi: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3D-based LVEF</li> <li>• 2D-based LVEF</li> <li>• GLS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LVEF: berkurang &gt; 10% di bawah batas bawah nilai normal menunjukkan kardi toksisitas</li> <li>• GLS: berkurang &gt; 15% dari ambang batas menunjukkan kardi toksisitas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ketersediaan luas</li> <li>• Radiasi kurang</li> <li>• Dapat menilai hemodinamik dan struktur jantung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Variabilitas antar-observer</li> <li>• Kualitas gambar</li> <li>• GLS: variabilitas antar-vendor, syarat teknis.</li> </ul>
Nuclear Cardiac Imaging (MUGA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Penurunan &gt; 10% LVEF dengan nilai &lt; 50% mengidentifikasi pasien dengan kardi toksisitas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reprodusibilitas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paparan radiasi kumulatif</li> <li>• Informasi struktur dan fungsi bagian jantung yang lain terbatas.</li> </ul>

Cardiac Magnetic Resonance	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biasanya digunakan bila teknik lain tidak diagnostik atau untuk mengkonfirmasi adanya disfungsi ventrikel kiri pada LVEF ambang batas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Akurasi, Reproduksiabilitas</li> <li>Dapat mendeteksi fibrosis miokard difuse menggunakan <i>T1/T2 mapping</i> dan evaluasi ECVF</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ketersediaan terbatas</li> <li>Butuh adaptasi pasien (klaustrofobia, menahan nafas, waktu akuisisi panjang)</li> </ul>
Biomarker jantung <ul style="list-style-type: none"> <li>Troponin I</li> <li>hs Troponin I</li> <li>BNP</li> <li>NT- proBNP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Peningkatan pengidentifikasian pasien yang menerima anthracycline yang mungkin mendapat manfaat dari ACE-I</li> <li>Peran rutin BNP dan NT-proBNP dalam surveilans pasien berisiko tinggi yang perlu diselidiki lanjut</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Akurasi, reproduksiabilitas</li> <li>Ketersediaan luas</li> <li>Sensitivitas tinggi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bukti yang tidak memadai untuk menentukan signifikansi kenaikan halus</li> <li>Variasi dengan tes yang berbeda</li> <li>Peran surveilans rutin tidak tegak</li> </ul>

## 2.5 Diagnostik untuk Mendeteksi Kardiotoxikitas

Pengukuran akurat dari frekuensi dan luasnya kardiotoxikitas merupakan suatu tantangan. Ekokardiografi dan *multi-gated acquisition* (MUGA) digunakan paling sering untuk penilaian jantung pada uji dan praktik klinis, meskipun pengukuran eaksi fraksi ventrikel kiri oleh kedua modalitas ini tidak bisa dipertukarkan (Khouri et al. 2015).

### 2.5.1 Elektrokardiografi

Pengukuran elektrokardiografi (EKG) 12 *lead* merupakan pemeriksaan simple yang dapat dilakukan secara cepat sekitar 3 menit dan dapat menyediakan informasi mengenai kardiotoxikitas, yang umumnya bermanifestasi dengan perubahan iskemik atau dengan aritmia. Secara umum, pasien harus dilakukan pemeriksaan EKG sebelum memulai kemoterapi, sehingga nanti dapat dibandingkan EKG sebelum dan setelah mendapatkan kemoterapi (Spînu et al. 2021). EKG berperan dalam mendeteksi tanda-tanda kardiotoxikitas, seperti takikardi pada saat istirahat, perubahan gelombang ST-T, gangguan konduksi, pemanjangan interval QT, dan

aritmia. Tetapi perubahan EKG dapat bersifat sementara dan tidak berkaitan dengan terjadinya kardiomiopati kronik (Zamorano et al. 2016).

## **2.5.2 Pencitraan**

### **2.5.2.1. Ekokardiografi**

Ekokardiografi adalah metode pilihan untuk mendeteksi disfungsi miokardium sebelum, selama, dan setelah dilakukannya kemoterapi (Zamorano et al. 2016). Hal ini dikarenakan ketersediaannya yang luas, reproduktifitas, keserbagunaan, kurangnya paparan radiasi, dan keamanan pada pasien yang disertai penyakit ginjal. Dengan ekokardiografi dapat dilakukan evaluasi dimensi, volume, dan fungsi ventrikel kiri dan kanan serta patologi katup, perikardium, pembuluh darah besar, dan komponen lainnya (Awadalla et al. 2018).

Berdasarkan Pedoman *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* merekomendasikan pengukuran ejeksi fraksi ventrikel kiri dengan menggunakan ekokardiografi untuk skrining pasien sebelum dan setelah mendapatkan agen kemoterapi kardi toksik (Awadalla et al. 2018). Rekomendasi dari EACVI dan ASE juga menyatakan bahwa ekokardiografi merupakan metode pilihan untuk evaluasi pasien kanker sebelum, selama, dan setelah terapi kanker (Plana et al. 2014). Rekomendasi pemeriksaan ekokardiografi dapat dilihat pada tabel 6.

Ekokardiografi 2D dengan menggunakan metode Simpson Biplane direkomendasikan untuk memperkirakan volume ventrikel kiri dan ejeksi fraksi pada pasien kanker. Jika tersedia ekokardiografi 3D, pilihan ini dapat digunakan, karena merupakan metode ekokardiografi terbaik untuk mengukur ejeksi fraksi ventrikel kiri ketika endocardial tervisualisasi dengan jelas. Disfungsi jantung akibat terapi kanker didefinisikan sebagai penurunan ejeksi fraksi ventrikel kiri > 10% hingga mencapai nilai dibawah batas bawah nilai normal. Penurunan ini harus dikonfirmasi dengan melakukan pemeriksaan ulang dalam 2-3 minggu setelah pemeriksaan dasar yang menunjukkan penurunan ejeksi fraksi ventrikel kiri. Penurunan ejeksi fraksi ventrikel kiri selanjutnya dikategorikan menjadi simptomatik atau asimtomatik, atau dapat juga diklasifikasikan berdasarkan kemampuan reversibilitasnya (Zamorano et al. 2016).

Keterbatasan utama ekokardiografi 2D adalah reproduktivitas yang relatif sedang, tetapi dapat ditingkatkan dengan menggunakan ekokardiografi 3D. Ekokardiografi 3D memiliki reproduktivitas yang paling baik, namun tetap bergantung

pada kualitas gambar, ketersediaannya, dan pengalaman operator. Penilaian LVEF yang berkala pada pasien kanker secara ideal dilakukan oleh operator dan alat yang sama untuk mengurangi variabilitas (Zamorano et al. 2016). Pengukuran ejeksi fraksi ventrikel kiri harus dikombinasikan dengan pengukuran indeks skor *wall motion* (Plana et al. 2014).

Ekokardiografi menggunakan kontras diindikasikan pada pasien dengan hasil ekokardiografi suboptimal untuk meningkatkan gambaran batas endocardial ventrikel kiri. *Stress echocardiography* dapat berguna pada pasien dengan *pretest probability* penyakit jantung koroner sedang atau tinggi (Zamorano et al. 2016). Pemeriksaan ini juga dapat digunakan untuk memperlihatkan abnormalitas subklinis dari fungsi ventrikel kiri akibat agen kemoterapi (Awadalla et al. 2018). Namun pemeriksaan ini belum memiliki data mengenai nilai prognostik pada pasien kanker untuk memprediksi gagal jantung. *Doppler Myocardial Imaging* dan *Deformity Imaging* merupakan alat diagnostik yang menjanjikan dan dapat dipertimbangkan penggunaannya jika memungkinkan. *Global Systolic Longitudinal Myocardial Strain* (GLS) telah dilaporkan dapat memprediksi penurunan ejeksi fraksi ventrikel kiri secara akurat. Penurunan relatif persentase GLS > 15% *baseline* dianggap abnormal dan merupakan penanda awal disfungsi ventrikel kiri subklinis (Zamorano et al. 2016). Pada kondisi tidak adanya *global longitudinal strain (GLS)* dengan *Speckle Tracking Echocardiograph*, maka direkomendasikan kuantifikasi dari fungsi longitudinal ventrikel kiri menggunakan *mitral annular displacement* dengan menggunakan ekokardiografi M-mode dan/atau pengukuran *peak systolic velocity (s')* dari annulus mitral dengan menggunakan *pulsed-wave DTI* (Plana et al. 2014).

Disfungsi diastolik biasanya mendahului disfungsi sistolik pada pasien yang mendapatkan kemoterapi (Bloom et al. 2016). Pada populasi umum, pengukuran dari disfungsi diastolik berkaitan dengan peningkatan risiko terjadinya insidensi gagal jantung dan mortalitas. Oleh karena itu pemeriksaan fungsi diastolik berperan penting dalam klasifikasi dan prognosis penyakit kardiovaskular (Upshaw et al. 2020). Pada sebuah penelitian multicenter oleh Calabrese et al. tahun 2018 didapatkan bahwa kemoterapi dosis standar menyebabkan disfungsi diastolik pada pasien dengan ejeksi fraksi yang masih baik dan tidak memiliki komorbid, di mana hasil ini mendukung hipotesis bahwa disfungsi diastolik merupakan manifestasi awal dari kardiotosisitas akibat kemoterapi (Calabrese et al. 2018).

**Tabel 6:** Rekomendasi Protokol Ekokardiogram Kardio-onkologi (Plana et al. 2014)

Ekokardiografi Transtorakal Standar	<p>Sesuai dengan panduan ASE/EAE dan IAC-Echo</p> <p>Pengambilan gambar untuk strain 2D</p> <p>Tampilan <i>3 chamber</i>, <i>4 chamber</i> dan <i>2 chamber</i>. (<i>acquire</i> 3 siklus jantung)</p> <p>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 <math>\geq 40\%</math> denyut jantung)</p> <p>Aortic VTI (aortic ejection time)</p> <p>Analisis strain 2D</p> <p>Kuantifikasi strain longitudinal segmental dan global (GLS)</p> <p>Tampilan kurva strain segmental dari apical view dan format quad</p> <p>Tampilan strain global dalam plot bull's eye</p> <p>Kesulitan pengambilan 2D</p> <p>Ektopi</p> <p>Pengaruh pernafasan</p> <p>Pengambilan gambar secara 3D</p> <p>Volume penuh apical 4 chamber untuk penilaian volume ventrikel kiri dan kalkulasi ejeksi fraksi ventrikel kiri</p> <p>Single beat dan multiple beat dapat mengoptimalkan resolusi spasial dan temporal</p>
Pelaporan	<p>Waktu tindakan ekokardiografi dihitung dari infus obat kemoterapi (jumlah hari sebelum atau setelah)</p> <p>Tanda-tanda vital (tekanan darah, denyut nadi)</p> <p>Ejeksi fraksi secara 3D atau 2D metode Simpson's biplane</p> <p>GLS (mesin ekokardiografi, software dan versi yang digunakan)</p> <p>Bila tidak ada GLS, dilakukan pengukuran <math>s'</math> medial dan lateral serta MAPSE</p> <p>Ventrikel kanan : TAPSE, <math>s'</math>, FAC</p>

### 2.5.2.1.1 Parameter Fungsi Diastolik Ventrikel Kiri

Fungsi diastolik ventrikel kiri dikarakteristikan dengan relaksasi ventrikel kiri, kekakuan ruang jantung, dan *recoil* diastolik awal, yang di mana ketiga hal ini menentukan dari tekanan pengisian ventrikel kiri. Beberapa parameter dapat digunakan untuk mewakili penilaian relaksasi dari ventrikel kiri, seperti *mitral annulus early diastolic velocity* ( $e'$ ), *Diastolic  $SR_{IVR}$*  ( $s^{-1}$ ), dan *Diastolic  $SR_E$*  ( $s^{-1}$ ). Dari ketiga parameter tersebut, *mitral annulus early diastolic velocity* ( $e'$ ) adalah parameter yang paling mungkin digunakan, dan reproduksibilitas yang paling tinggi dan paling konsisten berkaitan dengan luaran kardiovaskular. *Recoil* elastik ventrikel kiri selama fase relaksasi isovolumik berkontribusi terhadap penurunan dari tekanan ventrikel kiri (Nagueh 2020).

*Recoil* elastik ventrikel kiri menyebabkan terjadinya *untwisting* ventrikel kiri yang dapat diukur dengan menggunakan ekokardiografi. Parameter *untwisting rate* bergantung pada *loading conditions* dan kontraktilitas miokardium. Nilai *untwisting rate* normal pada disfungsi diastolik ventrikel kiri dan EF yang normal dan abnormal pada pasien yang mengalami penurunan EF. Oleh karena itu parameter ini harus digunakan secara hati-hati untuk menyimpulkan mengenai relaksasi dari ventrikel kiri. Terdapat 2 pendekatan ekokardiografi untuk menilai kekakuan ventrikel kiri. Yang pertama dengan menggunakan *E deceleration time* (DT) yang akan memendek jika terdapat peningkatan kekakuan ruang jantung. Yang kedua adalah *A-wave transit time*, yang merupakan interval waktu antara gelombang A pada ujung katup mitral dan pada *LV outflow tract*. Parameter ini dapat diukur sebagai interval waktu antara puncak *A wave* / atau onset *A wave* pada kedua lokasi. Pada kondisi peningkatan kekakuan ventrikel kiri pada fase diastolic akhir dan peningkatan tekanan diastolik akhir ventrikel kiri, *A wave transit time* memendek (Nagueh 2020). Tetapi limitasi pada pemeriksaan *A transit time* bergantung pada doppler sampling site, kekakuan dan geometri ventrikel kiri. Pengukuran DT harus diperiksa untuk menyimpulkan dari kekakuan ventrikel kiri terutama pada pasien yang tidak memiliki gangguan relaksasi yang bermakna (Nagueh et al. 2009). Parameter ekokardiografi yang digunakan untuk menentukan estimasi tekanan pengisian ventrikel kiri adalah *peak tricuspid regurgitation velocity*, *mitral inflow velocity* / *mitral annular velocity* ( $E/e'$ ), dan *left atrial volume index* (LAVI) (Nagueh 2020).

### **2.5.2.2 Pencitraan Nuklir Jantung**

Radiofarmasi baru dan kemajuan teknis dalam skintigrafi telah berkontribusi pada evolusi pencitraan nuklir jantung untuk pasien kanker (Khouri et al. 2015). Pedoman ASCO 2016 merekomendasikan penggunaan *Multigated Radionuclide Angiography* (MUGA) untuk menilai ejeksi fraksi ventrikel kiri jika pengukuran tidak dapat dilakukan dengan ekokardiografi dan CMR. MUGA sebelumnya telah menjadi modalitas pencitraan yang paling banyak digunakan untuk evaluasi ejeksi fraksi ventrikel kiri, karena ketersediaan, akurasi, dan reproduktifitasnya. MUGA menggunakan sel darah merah berlabel technetium-99 m ( $^{99m}\text{Tc}$ ) untuk menilai fungsi jantung. Modalitas ini lebih akurat, dapat direproduksi dan dikaitkan dengan variabilitas antar dan intraobserver yang lebih rendah daripada ekokardiografi 2D (Awadalla et al. 2018).

Evaluasi fungsi ventrikel kiri menggunakan MUGA telah digunakan selama beberapa tahun untuk mendiagnosis kardi toksisitas yang diakibatkan kemoterapi dengan akurasi dan reproduksibilitas yang baik, dan beberapa keterbatasan dari segi teknik. Modalitas ini terbatas karena memiliki paparan radiasi dan hanya menyediakan informasi tambahan yang terbatas pada struktur dan hemodinamik jantung. Karena ekokardiografi dan *Multigated Radionuclide Angiography* memiliki nilai referensi yang berbeda, maka harus digunakan teknik yang sama dalam mengevaluasi pada pemeriksaan awal dan pemeriksaan lanjut (Zamorano et al. 2016).

### **2.5.2.3 Cardiac Magnetic Resonance (CMR)**

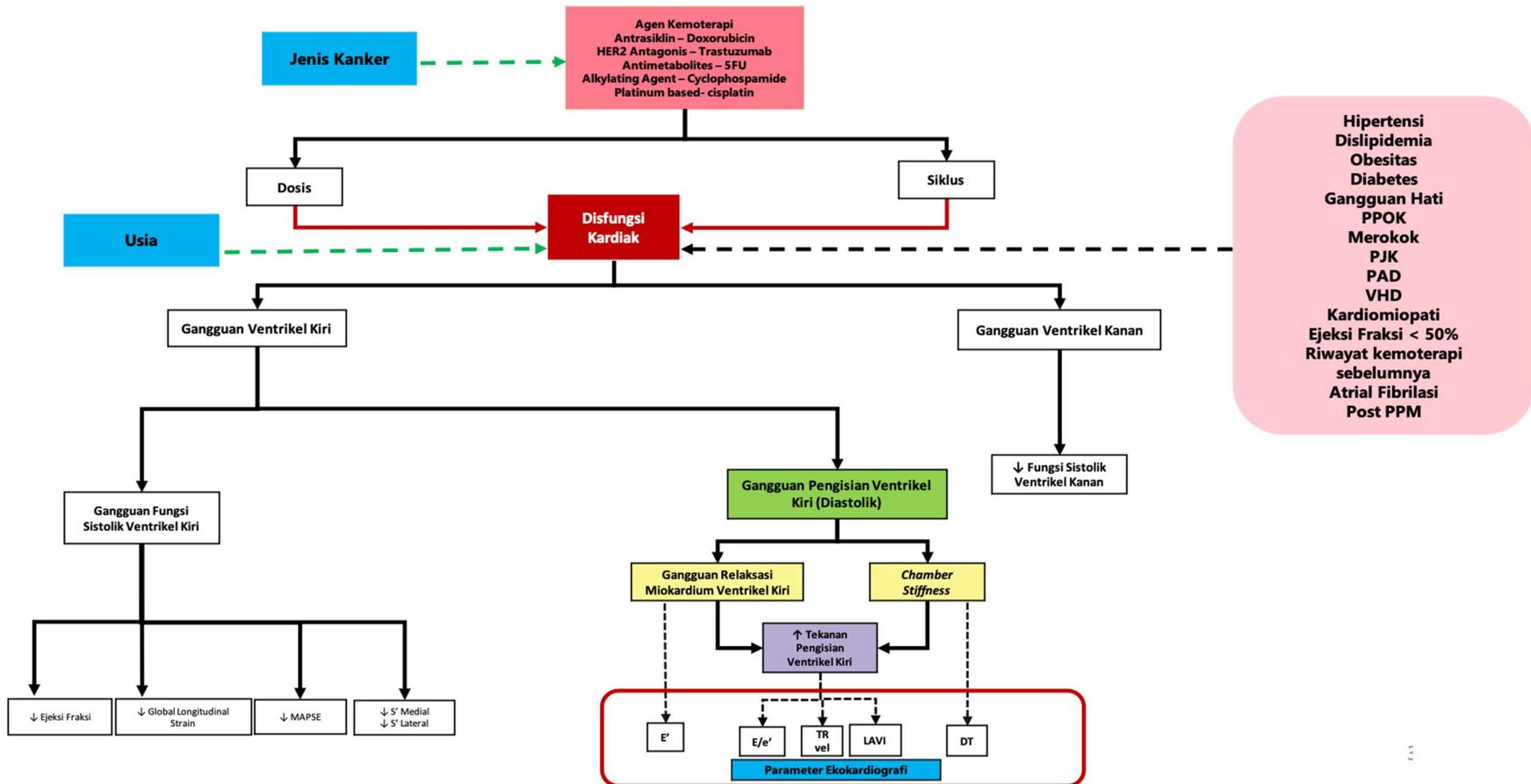
*Cardiac Magnetic Resonance* (CMR) adalah standar baku emas untuk mendeteksi kardi toksisitas karena akurasi, reproduktifitas, dan kemampuannya untuk mendeteksi perubahan halus pada fungsi jantung yang dapat memprediksi kardi toksisitas. CMR merupakan modalitas alternatif ketika tidak dapat dilakukan ekokardiografi atau secara teknik CMR lebih dapat dilakukan. CMR menggunakan medan magnet dan radiofrekuensi untuk menghasilkan gambar jantung yang diam maupun bergerak. Modalitas pencitraan ini bebas dari radiasi dan sangat berguna dalam pencitraan pasien obesitas di mana ekokardiografi menghasilkan gambar suboptimal. CMR juga berguna untuk mengevaluasi perikardium, dan beberapa teknik dapat digunakan pada CMR untuk membantu mengidentifikasi berbagai indikator kardi toksisitas. Pencitraan *cine* digunakan untuk mengevaluasi struktur dan morfologi jantung, pencitraan fase-kontras digunakan untuk menilai fungsi katup dan karakterisasi jaringan sehingga memungkinkan evaluasi edema dan fibrosis (Awadalla et al. 2018).

CMR berguna untuk menentukan penyebab disfungsi LV dan memperjelas fungsi ventrikel kiri dan ventrikel kanan pada kasus tertentu (misalnya kondisi ambang batas atau pada kondisi di mana terdapat hasil berbeda dari pemeriksaan yang lain). Kemampuan CMR dalam karakterisasi jaringan (seperti inflamasi dan edema) bergantung pada *mapping T2* dan *T1* dan kuantifikasi fraksi volume ekstraseluler. Fibrosis difus akibat antrasiklin tidak dapat dievaluasi dengan teknik konvensional dari *late gadolinium enhancement* (Zamorano et al. 2016).

### **2.5.3 Biomarker Jantung**

Pendekatan biomarker untuk identifikasi awal, stratifikasi risiko dan pemantauan kardi toksisitas akibat kemoterapi merupakan hal yang menjanjikan, meskipun masih terdapat tantangan pada waktu pengukuran yang tepat, assay yang optimal, dan apakah strategi ini dapat digunakan sendiri atau dikombinasikan dengan pencitraan (Bloom et al. 2016). Biomarker jantung yang abnormal merupakan indikasi adanya peningkatan risiko kardi toksisitas. Peningkatan troponin I serum yang dideteksi menggunakan *high sensitivity troponin I assays* pada pasien yang mendapatkan antrasiklin dan/atau trastuzumab memprediksi disfungsi ventrikel kiri lanjutan (Zamorano et al. 2016). Level troponin dapat dimonitor sebelum dan setelah setiap siklus terapi dan berperans sebagai prediktor terjadinya disfungsi jantung ke depannya (Bloom et al. 2016). Peran biomarker jantung untuk mendeteksi kardi toksisitas akibat terapi molekuler yang ditargetkan termasuk trastuzumab masih belum jelas. Bukti yang mendukung penggunaan troponin untuk memprediksi disfungsi ventrikel kiri di masa depan dengan penggunaan terapi kanker imun dan target lainnya masih terbatas. Penggunaan peptida natriuretik untuk mendeteksi gagal jantung sudah banyak digunakan, dan bahkan dengan kadar yang sangat rendah dapat mengidentifikasi pasien dengan risiko tinggi dan memandu terapi. Dalam konteks kemoterapi, peranan *B-type natriuretic peptide* (BNP) dan NT-proBNP dalam surveilans rutin untuk menentukan pasien berisiko tinggi masih belum jelas, namun mungkin dapat digunakan (Zamorano et al. 2016).

## 2.6. Kerangka Teori



## 2.7. Kerangka Konsep

