

**PENILAIAN FUNGSI SISTOLIK VENTRIKEL KANAN MELALUI
PARAMETER EKO KARDIOGRAFI PADA PASIEN KANKER YANG
MENJALANI KEMOTERAPI**

***ASSESSMENT OF RIGHT VENTRICULAR SYSTOLIC FUNCTION BY
ECHOCARDIOGRAPHIC PARAMETERS IN CANCER PATIENTS WHO
UNDERGOING CHEMOTHERAPY***

BAMBANG GUNAWAN



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

2023

**PENILAIAN FUNGSI SISTOLIK VENTRIKEL KANAN MELALUI
PARAMETER EKO KARDIOGRAFI PADA PASIEN KANKER YANG
MENJALANI KEMOTERAPI**

Tesis

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar spesialis

Program Studi PPDS-1 Kardiologi dan Kedokteran Vaskular

Disusun dan diajukan oleh

Bambang Gunawan

C165182002

kepada

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

TESIS
PENILAIAN FUNGSI SISTOLIK VENTRIKEL KANAN MELALUI
PARAMETER EKOKARDIOGRAFI PADA PASIEN KANKER YANG
MENJALANI KEMOTERAPI

BAMBANG GUNAWAN


NIM: C165182002

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 12 April 2023 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,


Prof. dr. Peter Kabo, Ph.D, Sp.FK, Sp.JP (K)

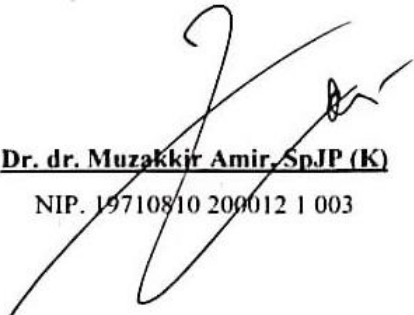
NIP. 19500329 197612 1 001

Ketua Program Studi,



Dr. dr. Abdul Hakim Alkatiri, Sp.JP (K)

NIP. 19680708 199903 1 002

Dekan Fakultas Kedokteran,


Dr. dr. Muzakkir Amir, Sp.JP (K)

NIP. 19710810 200012 1 003


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

NIP. 19680530 199603 2 001

TESIS
PENILAIAN FUNGSI SISTOLIK VENTRIKEL KANAN MELALUI
PARAMETER EKO KARDIOGRAFI PADA PASIEN KANKER YANG
MENJALANI KEMOTERAPI

BAMBANG GUNAWAN

NIM: C165182002

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 12 April 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama,



Prof. dr. Peter Kabo, Ph.D, Sp.FK, Sp.JP (K)

NIP. 19500329 197612 1 001

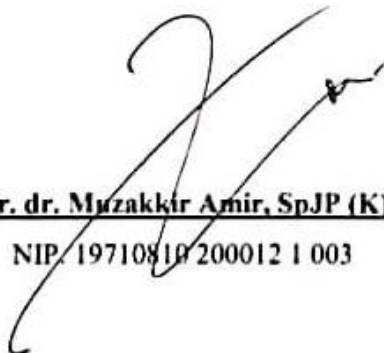
Pembimbing Pendamping,



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

NIP. 19680708 199903 1 002

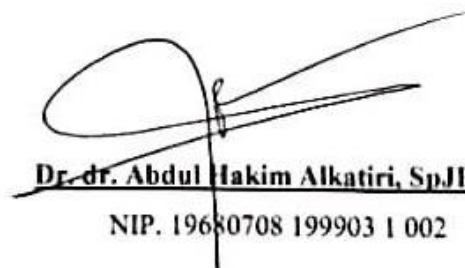
Ketua Program Studi,



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**

BAMBANG GUNAWAN

NIM: C165182002

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul “Penilaian Fungsi Sistolik Ventrikel Kanan melalui Parameter Ekokardiografi pada Pasien Kanker yang Menjalani Kemoterapi” adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing (Prof. dr. Peter Kabo, Ph.D, Sp.FK, Sp.JP (K) sebagai Pembimbing Utama dan Dr. dr. Abdul Hakim Alkatiri, 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, 12 April 2023

Yang menyatakan



BAMBANG GUNAWAN

C165082002

PENETAPAN PANITIA PENGUJI

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada
Tanggal 12 April 2023

Panitia penguji Tesis berdasarkan SK Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

No. 9160/ UN4.6.8/PK.03.05/2023, Tanggal 12 April 2023

Ketua : Prof. dr. Peter Kabo, Ph.D, Sp.FK, Sp.JP (K)

Anggota : Dr. dr. Abdul Hakim Alkatiri
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

Segala Puji Syukur kepada Allah SWT atas berkat, bimbingan dan kasih karunia-NYA yang dilimpahkan kepada saya, sehingga akhirnya saya dapat menyelesaikan penulisan tesis ini yang berjudul “Penilaian Fungsi Sistolik Ventrikel Kanan melalui Parameter Ekokardiografi pada Pasien Kanker yang Menjalani Kemoterapi” tepat pada waktunya.

Dalam menyusun tesis ini, saya tidak luput dari berbagai kesulitan dan hambatan, namun atas bantuan dan dorongan dari berbagai pihak akhirnya penulisan tesis ini dapat terselesaikan.

Untuk itu, pada kesempatan ini saya ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada semua pihak yang telah membantu serta mendukung saya dalam menyusun dan menyelesaikan tesis ini, yaitu kepada:

1. Prof. dr. Peter Kabo, Ph.D, Sp.FK, Sp.JP (K), Dr. dr. Abdul Hakim Alkatiri, SpJP (K), dr. Akhtar Fajar Muzakkir, SpJP (K), dr. Aussie Fitriani Ghaznawie, SpJP (K), Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM, dan Dr. dr. Prihantono, SpB(K)Onk), selaku dosen pembimbing yang telah banyak menyediakan waktu, tenaga, pemikiran dalam membimbing dan mengarahkan saya dalam menyelesaikan tesis ini.
2. Dr. dr. Muzakkir Amir, SpJP (K) dan dr. Az Hafiz Nashar, SpJP(K), selaku Ketua dan Sekretaris Program Studi seluruh staf pengajar beserta pegawai di Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang memberikan arahan, dukungan, dan motivasi kepada saya selama pendidikan.
3. dr. Akhtar Fajar Muzakkir, SpJP (K) selaku penasihat akademik saya yang telah mendidik dan memberikan arahan selama mengikuti proses pendidikan.
4. Istri tercinta Andi Athyra Ayu Merina, ST, beserta ketiga anak saya Kaysan, Kirana, dan Kanzaki yang telah menjadi penyemangat, selalu mendukung dan mendoakan saya dalam menjalani proses pendidikan,
5. Kedua orang tua dan mertua saya yang banyak memberikan dukungan baik secara moril, materiil, spiritual kepada saya selama pendidikan hingga menyelesaikan tesis ini.

6. Untuk teman-teman seperjuangan, rekan-rekan PPDS khususnya angkatan Critical Eleven, selama 4.5 tahun yang telah kita lewati bersama, merupakan kenangan yang tak terlupakan. Ini bukanlah akhir dari perpisahan kita.
7. Anggota tim *COTo* Makassar Registry dan tim stase ekokardiografi untuk kesediaannya meluangkan waktu berbagi data penelitian dan berdiskusi terkait tesis ini.
8. Paramedis dan staf Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular di seluruh rumah sakit jejaring atas kerja samanya selama penulis mengikuti pendidikan
9. Untuk semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu, yang secara langsung maupun tidak langsung telah membantu penulisan tesis ini. Saya telah berusaha dengan sebaik mungkin dengan kemampuan yang ada dalam menyelesaikan tesis ini untuk mendapatkan hasil yang sebaik-baiknya. Namun saya menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati saya sangat menghargai segala kritik dan saran yang membangun.

Akhir kata, saya berharap semoga tesis ini dapat memberikan manfaat bagi semua pihak yang memerlukannya.

Penulis



BAMBANG GUNAWAN

ABSTRAK

Bambang Gunawan. **Penilaian Parameter Right Ventricle Free Wall Longitudinal Strain pada Pasien Kanker yang Menjalani Kemoterapi** (dibimbing oleh Peter Kabo, Hakim Alkatiri, Akhtar Fajar Muzakkir, Aussie Fitriani Ghaznawie, Andi Alfian Zainuddin, Prihantono)

Pendahuluan : Mayoritas penelitian yang sudah ada terfokus pada pengaruh kemoterapi pada ventrikel kiri. Pengaruh kemoterapi terhadap fungsi dan mekanisme ventrikel kanan masih jarang dan menjadi perdebatan. Studi ini bertujuan untuk mengetahui perubahan fungsi ventrikel kanan pada penderita kanker yang menjalani kemoterapi melalui parameter ekokardiografi.

Metode : Penelitian ini merupakan studi prospektif kohort di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar, Indonesia mulai Oktober 2022 hingga Maret 2023. Parameter *Tricuspid Annular Plan Systolic Excursion* (TAPSE), *Pulsed Doppler S wave* ventrikel kanan (S' Lateral), dan *Fractional Area Change* ventrikel kanan (FAC) dinilai sebelum dan setelah menjalani satu siklus kemoterapi.

Hasil : Total sampel penelitian ini adalah 39 orang. Nilai TAPSE menurun signifikan ($p < 0.001$) dari 21 mm (17 – 25) menjadi 18 mm (17 – 22). Nilai S' Lateral menurun signifikan ($p < 0.001$) dari 13 cm/s (10 – 16) menjadi 11 cm/s (10 – 14), dan FAC menurun signifikan ($p = 0.002$) dari $46,12 \pm 2,9$ (%) menjadi $43,92 \pm 2,42$ (%).

Kesimpulan : Nilai TAPSE, S' Lateral, dan FAC mengalami penurunan signifikan pada pasien kanker yang menjalani kemoterapi pada periode waktu yang relatif singkat, meskipun nilai parameter ekokardiografi masih dalam rentang normal.

Kata kunci : Ekokardiografi, Fungsi ventrikel kanan, kanker, kemoterapi

ABSTRACT

Bambang Gunawan. **Assessment Of Right Ventricular Systolic Function By Echocardiography In Cancer Patients Following Chemotherapy.** (supervised by Peter Kabo, Hakim Alkatiri, Akhtar Fajar Muzakkir, Aussie Fitriani Ghaznawie, Andi Alfian Zainuddin, Prihantono)

Introduction: The majority of existing studies have focused on the effect of chemotherapy on the left ventricle. The effect of chemotherapy on right ventricular function and mechanism is still rare and debatable. This study aims to determine changes in right ventricular function in cancer patients undergoing chemotherapy through echocardiographic parameters.

Materials and Methods: This study was a prospective cohort study at Dr. Wahidin Sudirohusodo Central Hospital, Makassar, Indonesia starting from October 2022 to March 2023. Tricuspid Annular Plan Systolic Excursion (TAPSE), Pulsed Doppler right ventricular S wave (S' Lateral), and right ventricular Fractional Area Change (FAC) parameters were assessed before and after undergoing one cycle of chemotherapy.

Results: The total sample size of this study was 39 people. The TAPSE value decreased significantly ($p < 0.001$) from 21 mm (17 - 25) to 18 mm (17 - 22). Lateral S' value decreased significantly ($p < 0.001$) from 13 cm/s (10 - 16) to 11 cm/s (10 - 14), and FAC decreased significantly ($p = 0.002$) from 46.12 ± 2.9 (%) to 43.92 ± 2.42 (%).

Conclusion: The values of TAPSE, S' Lateral, and FAC decreased significantly in cancer patients undergoing chemotherapy in a relatively short period of time, although the values of echocardiographic parameters were still within the normal range.

Keywords: Echocardiography, Right Ventricular Function, Chemoteraphy, Cancer

DAFTAR ISI

PERNYATAAN PENGAJUAN	Error! Bookmark not defined.
HALAMAN PENGESAHAN 1	Error! Bookmark not defined.
HALAMAN PENGESAHAN 2	Error! Bookmark not defined.
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iv
PENETAPAN PANITIA PENGUJI	v
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACT.....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR SINGKATAN	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR TABEL.....	xv
BAB I.....	1
PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang Masalah	1
I.2 Rumusan Masalah.....	3
I.3 Tujuan Penelitian	3
I.3.1 Tujuan Umum.....	3
I.3.2 Tujuan Khusus	3
I.4 Hipotesis Penelitian.....	3
I.4.1 Ho	3
I.4.2 Ha	3
I.5 Manfaat Penelitian.....	4
I.5.1 Manfaat teoritis	4
I.5.2 Manfaat aplikatif.....	4
BAB II.....	5
TINJAUAN PUSTAKA	5
I.6 Disfungsi Jantung Akibat Terapi Kanker	5
II.1.1 Definisi.....	5
II.1.2 Klasifikasi.....	6
II.1.3 Epidemiologi.....	6

I.7	Patofisiologi Disfungsi Jantung Akibat Terapi Kanker	8
II.2.1	Anthracycline	8
II.2.2	Trastuzumab.....	10
II.2.3	Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitor (VEGF).....	12
II.2.4	Antimetabolit	12
II.2.5	Agen Kemoterapi Berbasis Platinum.....	13
II.2.6	Microtubule Inhibitor/ Taxane	13
II.2.7	Alkylating Agent	14
I.8	Stratifikasi Risiko Dan Deteksi Dini.....	14
I.9	Diagnostik.....	16
II.4.1	Elektrokardiografi.....	16
II.4.2	Ekokardiografi	16
II.4.3	Pencitraan Nuklir Jantung	17
II.4.4	Cardiac Magnetic Resonance (CMR)	18
II.4.5	Biomarker Jantung	19
I.10	Evaluasi Fungsi Ventrikel Kanan Akibat Kardiotoksisitas Kemoterapi	19
II.5.1	Fungsi Sistolik Ventrikel Kanan	19
II.5.2	Parameter Fungsi Sistolik Ventrikel Kanan	21
II.5.3	Fungsi Ventrikel Kanan pada Pasien Kemoterapi	22
BAB III	28
KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP	28
I.11	Kerangka Teori	28
I.12	Kerangka Konsep.....	29
BAB IV	30
METODE PENELITIAN	30
I.13	Rancangan Penelitian.....	30
I.14	Tempat dan Waktu Penelitian	30
I.15	Populasi Penelitian.....	30
I.16	Sampel dan Cara Pengambilan Sampel.....	30
I.17	Perkiraan Jumlah Sampel.....	31
I.18	Kriteria Inklusi	31
I.19	Kriteria Eksklusi	31
I.20	Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	32
I.21	Alur Penelitian.....	32

I.22	Cara Kerja	32
	Subyek Penelitian	32
	Cara Penelitian	32
	Protokol Pengambilan Gambar Ekokardiografi.....	33
I.23	Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif.....	34
	Definisi Operasional	34
	Kriteria Obyektif.....	35
I.24	Pengolahan Data dan Analisis Data.....	35
BAB V	37
HASIL DAN PEMBAHASAN	37
V.1	Hasil.....	37
	V.1.1 Karakteristik Dasar Sampel	37
	V.1.2 Perbandingan Nilai Parameter Fungsi Sistolk Ventrikel kanan Sebelum dan Setelah Kemoterapi.....	39
V. 2	Pembahasan.....	43
V. 3	Keterbatasan penelitian.....	49
BAB VI	50
KESIMPULAN DAN SARAN	50
	VI.1 Kesimpulan.....	50
	VI.2 Saran	50
DAFTAR PUSTAKA	51
Lampiran 1	51
Lampiran 2	51
Lampiran 3	519

DAFTAR SINGKATAN

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

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Mekanisme kardiotoxicitas yang diinduksi oleh doxorubicin.....	9
Gambar 2. Mekanisme doxorubicin dan trastuzumab menginduksi kardiotoxicitas ..	12
Gambar 3. Bentuk dari ventrikel kanan	20
Gambar 4. Pembagian dinding ventrikel kanan	20
Gambar 5. Mekanisme remodeling RV pada pasien yang menjalani kemoterapi.....	23
Gambar 6. Pengukuran ekokardiografi menilai fungsi ventrikel kanan	27
Gambar 7. Jenis regimen yang diberikan pada pasien yang menjalani kemoterapi.....	39
Gambar 8. Box plot parameter TAPSE sebelum dan setelah kemoterapi	41
Gambar 9. Box plot parameter S' Lateral sebelum dan setelah kemoterapi.....	41
Gambar 10. Box plot parameter FAC sebelum dan setelah kemoterapi.....	42

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Klasifikasi disfungsi jantung akibat terapi kanker	6
Tabel 2. Insidensi Disfungsi Ventrikel Kiri Akibat Kemoterapi	7
Tabel 3. Penilaian data dasar risiko kardiovaskular	15
Tabel 4. Rekomendasi Protokol Ekokardiogram Kardio-onkologi	18
Tabel 5. Hasil ekokardiografi transtorakal untuk menilai fungsi jantung kanan (n=49)	25
Tabel 6. Pengukuran ekokardiografi Doppler jaringan dari anulus trikuspid lateral.....	26
Tabel 7. Karakteristik dasar pasien.....	38
Tabel 8. Nilai TAPSE, S' Lateral, dan FAC pada sampel yang diberikan doxorubicin sebelum dan setelah kemoterapi beserta nilai p nya.	42
Tabel 9. Nilai TAPSE, S' Lateral, dan FAC pada sampel yang diberikan epirubicin sebelum dan setelah kemoterapi beserta nilai p nya.	43

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang Masalah

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

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

Perlangsungan efek kardiotoxik, meskipun tidak bergejala, tidak hanya berdampak negatif pada prognosis, namun juga membatasi kesempatan terapeutik. Manifestasi klinis dari kardiotoxikitas kemoterapi mencakup spektrum yang luas, mulai dari iskemia, aritmia, hipertensi, disfungsi ventrikel kiri dan gagal jantung. (Hamo & Bloom, 2017). Ekokardiografi sebagai modalitas pencitraan non invasif telah berkembang secara pesat dalam deteksi dini toksisitas kemoterapi terhadap sistem kardiovaskular. *European Association of Cardiovascular Imaging* (EACVI) menyebutkan bahwa ekokardiografi merupakan modalitas pencitraan utama dalam evaluasi pasien yang

menjalani terapi kanker baik untuk persiapan, selama terapi dan pasca terapi karena ketersediannya yang luas, mudah untuk dilakukan pengulangan, serbaguna, rendah paparan radiasi serta aman untuk digunakan pada pasien dengan gangguan ginjal (Plana et al., 2014).

Mayoritas penelitian yang sudah ada terfokus pada pengaruh kemoterapi pada ventrikel kiri. Kemajuan dalam teknik pencitraan khususnya ekokardiografi dan magnetik resonansi, memungkinkan penilaian struktur dan fungsi ventrikel kiri yang lebih komprehensif pada pasien kanker. Pedoman mengenai deteksi kardi toksisitas hanya mencakup parameter ventrikel kiri yaitu ejeksi fraksi (EF) sebagai parameter tradisional fungsi sistolik ventrikel kiri dan *global longitudinal strain* sebagai parameter baru fungsi sistolik dan mekanik global. Adapun data terkait pengaruh kemoterapi terhadap fungsi dan mekanisme ventrikel kanan masih jarang dan menjadi perdebatan. Namun, jumlah penelitian yang menggarisbawahi signifikansi prediktif terhadap deformasi, fungsi, dan struktur ventrikel pada pasien dengan kondisi kardiovaskular yang berbeda terus meningkat (Tadic et al., 2017).

Struktur ventrikel kanan yang lebih tipis dengan miofibril yang lebih sedikit menyebabkan ventrikel kanan akan lebih rentan mengalami kerusakan akibat terapi kardi toksik. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kelainan gerak dinding atau kelainan fungsional ventrikel kanan dapat terjadi selama terapi kanker tetapi temuan ini belum diamati secara universal. Terjadinya disfungsi ventrikel kanan pada saat kardi toksisitas ventrikel kiri dan apakah memiliki implikasi prognostik belum diteliti lebih lanjut. Namun, pada banyak penyakit kardiovaskular lainnya yang bersamaan dengan disfungsi ventrikel kanan berhubungan dengan hasil yang lebih buruk (Calleja et al., 2017).

Pada saat ini belum tersedia data yang menggambarkan fungsi ventrikel kanan pasien kanker yang menjalani kemoterapi di wilayah Makassar, khususnya di RSUP Dr. Wahidin Sudiro Husodo. Saat ini pula belum diketahui apakah ada perubahan fungsi ventrikel kanan melalui parameter ekokardiografi pada pasien kanker antara sebelum dan setelah kemoterapi. Berdasarkan uraian di atas maka dipandang perlu untuk melakukan sebuah studi dalam rangka mengetahui perubahan fungsi ventrikel kanan 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, **“Apakah terdapat perbedaan fungsi ventrikel kanan melalui parameter ekokardiografi TAPSE, FAC, dan S’ Lateral pada pasien kanker sebelum dan setelah menjalani satu siklus kemoterapi?”**

I.3 Tujuan Penelitian

I.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui perbedaan fungsi ventrikel kanan melalui parameter ekokardiografi TAPSE, FAC, dan S’ Lateral pada pasien kanker yang menjalani kemoterapi.

I.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui nilai fungsi ventrikel kanan melalui parameter ekokardiografi TAPSE, FAC, dan S’ Lateral pada pasien kanker sebelum menjalani kemoterapi.
1. Mengetahui nilai fungsi ventrikel kanan melalui parameter ekokardiografi TAPSE, FAC, dan S’ Lateral pada pasien kanker setelah menjalani satu siklus kemoterapi.
2. Mengetahui perbedaan nilai fungsi ventrikel kanan melalui parameter ekokardiografi TAPSE, FAC, dan S’ Lateral pada pasien kanker sebelum dan setelah menjalani satu siklus kemoterapi.

I.4 Hipotesis Penelitian

I.4.1 Ho

H_0 diterima apabila tidak terdapat perbedaan nilai fungsi ventrikel kanan yang diukur dengan parameter ekokardiografi TAPSE, FAC, dan S’ Lateral pada pasien kanker sebelum dan setelah menjalani satu siklus kemoterapi.

I.4.2 Ha

H_a diterima apabila terdapat perbedaan nilai fungsi ventrikel kanan yang diukur dengan parameter ekokardiografi TAPSE, FAC, dan S’ Lateral pada pasien kanker sebelum dan setelah menjalani satu siklus kemoterapi.

I.5 Manfaat Penelitian

I.5.1 Manfaat teoritis

Menambah khasanah ilmu pengetahuan dalam hubungannya dengan pelayanan kesehatan dan dalam kaitannya dengan penilaian parameter fungsi ventrikel kanan pada pasien kanker setelah menjalani kemoterapi.

I.5.2 Manfaat aplikatif

- Memberikan masukan bagi RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo khususnya di bidang pelayanan mengenai penggunaan ekokardiografi konvensional dalam menilai fungsi ventrikel kanan sehingga dapat membantu dalam menilai kardiotositas akibat kemoterapi.
- Bagi peneliti berikutnya, penilaian fungsi ventrikel kanan pada pasien kanker yang menjalani kemoterapi dengan prognosis jangka panjang dapat diteliti lebih lanjut.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

I.6 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).

II.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).

II.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)

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

II.1.3 Epidemiologi

Disfungsi jantung akibat terapi kanker merupakan salah satu penyulit yang paling ditakutkan dari kemoterapi dan terjadi pada sekitar 10% pasien (Perez et al., 2019). Insidensi kejadian kardiotoxicitas akibat *anthracycline* adalah sebesar 9-18%, dengan mortalitas dalam 2 tahun sebesar 60% untuk pasien gagal jantung simptomatis (Linschoten et al., 2018). Pada suatu studi yang melibatkan pasien dengan klasifikasi risiko kardiotoxicitas menengah dan berat, kardiotoxicitas terjadi pada 37.5% pasien (CARDIOTOX 2020). Suatu studi lainnya menunjukkan bahwa diantara 607 anak yang diobati dengan *doxorubicin*, 2.8% - 5% mengalami gagal jantung setelah 6 – 15 tahun,

dan 3% pasien dengan Limfoma Hodgkin berkembang menjadi gagal jantung dalam 11 tahun evaluasi (Andersson et al., 2009).

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

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

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

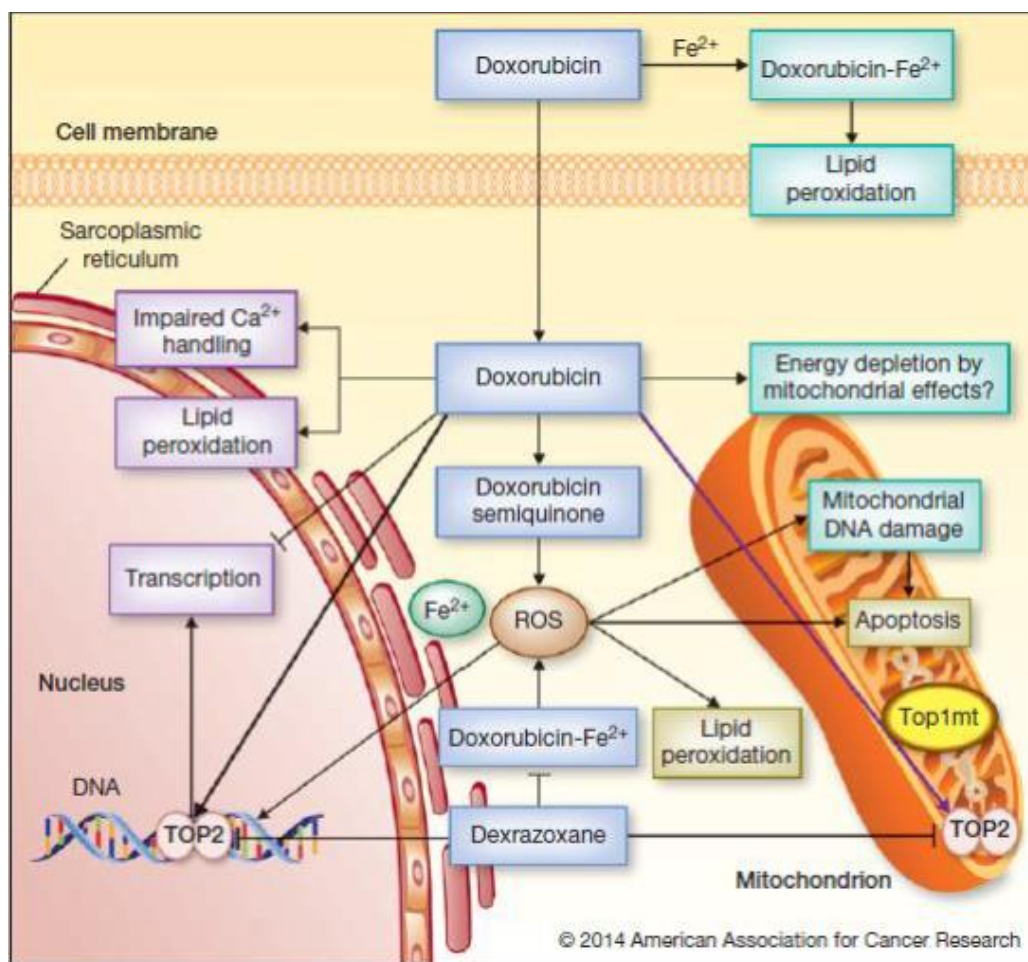
selama 7 hingga 9 tahun pada pasien yang memperoleh *trastuzumab* menunjukkan insidensi yang rendah untuk kejadian kardiovaskular lanjutan. Meskipun usia pasien masih mendukung untuk studi lanjutan hingga lebih dari 10 tahun untuk *trastuzumab*, tidak ditemukan adanya bukti yang mendukung kardiotoxicitas akibat *trastuzumab* yang terlihat dari studi HERA (de Azambuja et al., 2014).

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

I.7 Patofisiologi Disfungsi Jantung Akibat Terapi Kanker

II.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).



Gambar 1. Mekanisme kardi toksisitas yang diinduksi oleh doxorubicin

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

Patomekanisme *anthracycline* menyebabkan kardiomiopati terutama pada pembentukan *reactive oxygen species* (ROS). Proses metabolisme *doxorubicin* akan menghasilkan radikal bebas dan menyebabkan stres oksidatif pada sel sehingga

menimbulkan kerusakan pada DNA dan kematian sel. *Doxorubicin* masuk ke dalam sel otot jantung melalui mekanisme difusi pasif. *Doxorubicin* (Dox) selanjutnya akan berikatan dengan Fe yang kemudian menginduksi peroksidase lipid membran sel dan membran mikondria. 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).

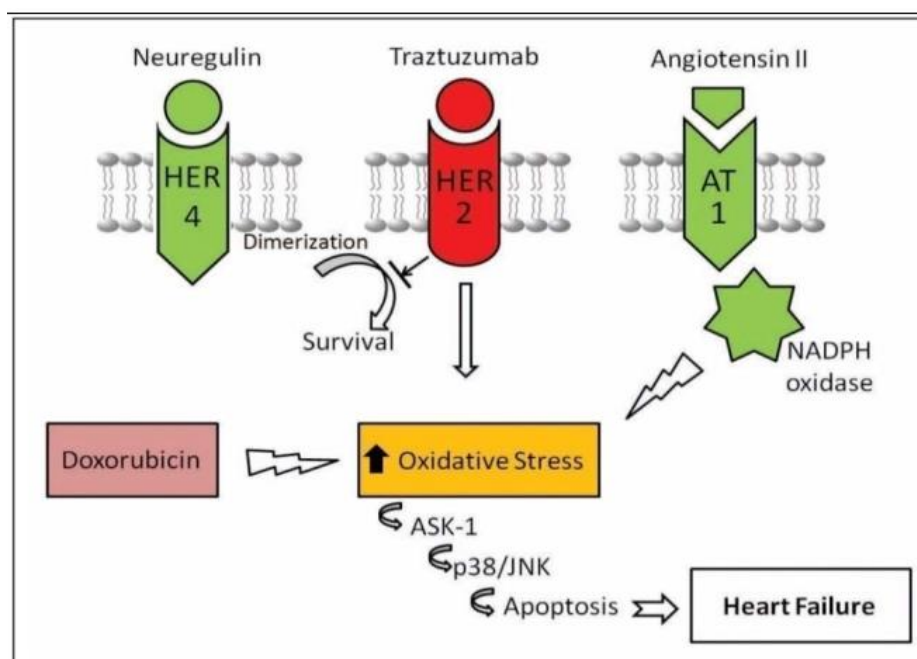
II.2.2 Trastuzumab

Trastuzumab (*Herceptin*, Genetech) merupakan rekombinan antibodi monoklonal yang digunakan untuk mengobati kanker payudara dengan target spesifik protein HER2. Sinyal HER2 sangat penting untuk kelangsungan hidup kardiomyosit karena mengikat neuregulin-1 (NRG-1) menginisiasi jalur kelangsungan hidup sel, yang dapat menghambat apoptosis dan mempertahankan fungsi jantung. NRG-1 mengikat dan mengaktifkan HER4, yang kemudian berikatan kembali dengan HER2. Hal ini menyebabkan aktivasi *tirosin kinase* dan menyebabkan pengaktifan jalur pensinyalan reseptor G-protein. G-protein alpha mampu mengaktifkan jalur pensinyalan MAPK yang menghasilkan upregulasi ERK 1/2, protein penting untuk sinyal kelangsungan hidup sel.

ERK 1/2 telah didokumentasikan sebagai mediator yang mengaktifkan faktor transkripsi akhir dan menstimulasi kelangsungan hidup sel dengan menstabilkan struktur miofibril dan menghambat apoptosis (Jiang & Zhou, 2010) (Negro et al., 2006).

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

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



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

II.2.3 Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitor (VEGF)

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

II.2.4 Antimetabolit

Antimetabolit merupakan agen kemoterapi yang mempengaruhi pertumbuhan DNA dan RNA dengan jalan mensubstitusi bangunan normal DNA/RNA yang kemudian akan menyebabkan kerusakan sel pada fase S dari mitosis. Antimetabolit yang umum adalah 5- fluorouracil (5-FU), capecitabine, cytarabine, gemcitabine, methotrexate, dan hydroxyurea. Antimetabolit ini umumnya digunakan untuk terapi leukemia, kanker

ovarium, payudara, gastrointestinal serta berbagai tumor padat lainnya. Fluorouracil adalah antimetabolit yang paling banyak digunakan, dengan insiden kardi toksisitas berkisar antara 1% hingga 7,6%. Kardi toksisitas yang sering dijumpai adalah iskemia miokard, angina, nyeri dada serta perubahan EKG (perubahan ST segmen dan abnormalitas gelombang T) (Lenneman & Sawyer 2016).

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

II.2.5 Agen Kemoterapi Berbasis Platinum

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

II.2.6 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 kardiotoxikitas 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).

II.2.7 Alkylating Agent

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

Spektrum klinis kardiotoxikitas 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 ekstrasvasi 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).

I.8 Stratifikasi Risiko Dan Deteksi Dini

Langkah pertama untuk mengidentifikasi pasien dengan peningkatan risiko kardiotoxikitas adalah dengan penilaian awal terhadap faktor risiko kardiovaskular. Beberapa penelitian telah menghasilkan nilai risiko kohort pasien onkologi. Namun, tidak satupun dari skor risiko ini telah divalidasi secara prospektif, dan penilaian klinis diperlukan saat mengevaluasi risiko pada pasien. Penilaian risiko harus mencakup riwayat klinis dan pengukuran awal fungsi jantung. Biomarker jantung (peptida natriuretik dan troponin) dapat dipertimbangkan sebagai tambahan, sebaiknya menggunakan biomarker yang sama selama pengukuran tindak lanjut, untuk

meningkatkan nilai banding (komparabilitas). Sangat penting untuk mendeteksi kelainan jantung subklinis, yang dapat mempengaruhi keputusan klinis mengenai pilihan kemoterapi, indikasi untuk kardioproteksi atau peningkatan frekuensi pengawasan (misalnya disfungsi ventrikel kiri asimtomatik) (Chow et al., 2015).

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

Tabel 3. Penilaian data dasar risiko kardiovaskular

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

Pendekatan terbaru berdasarkan penggunaan biomarker jantung, khususnya Troponin, telah terbukti menjadi alat yang lebih sensitif dan spesifik dalam tahap awal pendeteksian, penilaian, dan pemanataan cedera jantung yang disebabkan oleh kemoterapi. Data yang kuat menunjukkan bahwa Troponin mendeteksi pada fase awal kardiotositas yang diinduksi oleh kemoterapi, jauh sebelum terjadi penurunan LVEF. Evaluasi selama kemoterapi dosis tinggi memungkinkan untuk mengidentifikasi awal

pasien yang berisiko mengalami disfungsi jantung, stratifikasi risiko kejadian jantung setelah kemoterapi, dan kesempatan dalam terapi preventif pada pasien dengan risiko tinggi. Pada pasien yang mendapat terapi Trastuzumab, troponin dapat membantu dalam membedakan antara cedera jantung reversibel dan ireversibel dengan mengidentifikasi nekrosis sel miokard. Pengukuran troponin sebelum dan setelah setiap siklus terapi kanker tampak efektif untuk dilakukan sebagai penilaian rutin (Cardinale et al., 2010).

I.9 Diagnostik

II.4.1 Elektrokardiografi

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

II.4.2 Ekokardiografi

Ekokardiografi merupakan metode pilihan untuk mendeteksi disfungsi miokardium sebelum, selama, dan setelah kemoterapi. Meskipun ekokardiografi 3D sering digunakan, yang merupakan metode ekokardiografi terbaik untuk mengukur LVEF ketika endokardial terlihat jelas, metode Simpson Biplane 2D direkomendasikan untuk memperkirakan volume LV dan 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 reproduktivitas yang terbaik, namun masih tergantung dengan kualitas gambar, ketersediaan, dan pengalaman operator. Penilaian LVEF yang

berkala pada pasien kanker idealnya dilakukan oleh operator dan alat yang sama untuk mengurangi variabilitas (Suter & Ewer. 2013).

Teknik ekokardiografi lain yang berguna adalah ekokardiografi dengan kontras, diindikasikan pada pasien dengan hasil ekokardiografi suboptimal untuk meningkatkan gambaran batas endokardial LV. *Stress echocardiography* dapat berguna pada pasien dengan *pretest probability coronary artery disease (CAD)* sedang atau tinggi, namun belum terdapat data pasti nilai prognostik pasien kanker untuk memprediksi gagal jantung. Pencitraan Miokard Doppler dan Pencitraan Deformasi adalah alat diagnostik yang menjanjikan dan penggunaannya dapat dipertimbangkan. Beberapa penelitian terbaru menunjukkan nilai pencitraan deformasi untuk mendeteksi secara dini disfungsi LV sekunder karena terapi kanker. *Global Systolic Longitudinal Myocardial Strain (GLS)* telah dilaporkan secara akurat memprediksi penurunan LVEF. Penurunan persentase relatif GLS 15% *baseline* dianggap abnormal dan sebagai penanda awal subklinis disfungsi ventrikel kiri. Disfungsi diastolik umum terjadi pada pasien kanker, namun tidak terdapat bukti yang menunjukkan bahwa kemoterapi harus dihentikan pada kondisi ini (Suter & Ewer 2013).

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

II.4.3 Pencitraan Nuklir Jantung

Evaluasi fungsi ventrikel kiri menggunakan *Multigated Radionuclide Angiography (MUGA)* telah digunakan untuk mendiagnosis kardiotoxikitas yang diinduksi kemoterapi dengan akurasi dan reproduksibilitas yang baik, dan sedikit keterbatasan teknik. Namun demikian, terdapat paparan radiasi dan hanya menyediakan tambahan informasi yang terbatas pada struktur dan hemodinamik jantung. Karena ekokardiografi dan *Multigated*

Radionuclide Angiography memiliki perbedaan nilai referensi, maka teknik yang sama harus digunakan dalam evaluasi awal ataupun lanjut (Thavendiranathan et al., 2013).

Tabel 4. Rekomendasi Protokol Ekokardiogram Kardio-onkologi (Plana et al., 2014)

Ekokardiografi Standar	Transtorakal	<ul style="list-style-type: none"> • Sesuai dengan panduan ASE/EAE dan IAC-Echo • Pengambilan gambar untuk strain 2D <ul style="list-style-type: none"> ○ Tampilan 3 chamber, 4 chamber dan 2 chamber. (acquire 3 siklus jantung) ○ Gambar diambil secara simultan dipertahankan dalam <i>frame rate</i> serta kedalaman (<i>depth</i>) yang sama. (frame rate antara 40-90 frame/dtk atau $\geq 40\%$ denyut jantung) ○ Aortic VTI (aortic ejection time) • Analisis strain 2D <ul style="list-style-type: none"> ○ Kuantifikasi strain longitudinal segmental dan global (GLS) ○ Tampilan kurva strain segmental dari apical view dan format quad ○ Tampilan strain global dalam plot bull's eye • Kesulitan pengambilan 2D <ul style="list-style-type: none"> ○ Ektopi ○ Pengaruh pernafasan • Pengambilan gambar secara 3D <ul style="list-style-type: none"> ○ Volume penuh apical 4 chamber untuk penilaian volume ventrikel kiri dan kalkulasi ejeksi fraksi ventrikel kiri ○ Single beat dan multiple beat dapat mengoptimalkan resolusi spasial dan temporal
Pelaporan		<ul style="list-style-type: none"> • Waktu tindakan ekokardiografi dihitung dari infus obat kemoterapi (jumlah hari sebelum atau setelah) • Tanda-tanda vital (tekanan darah, denyut nadi) • Ejeksi fraksi secara 3D atau 2D metode Simpson's biplane • GLS (mesin ekokardiografi, software dan versi yang digunakan) • Bila tidak ada GLS, dilakukan pengukuran s' medial dan lateral serta MAPSE • Ventrikel kanan : TAPSE, s', FAC

II.4.4 Cardiac Magnetic Resonance (CMR)

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

II.4.5 Biomarker Jantung

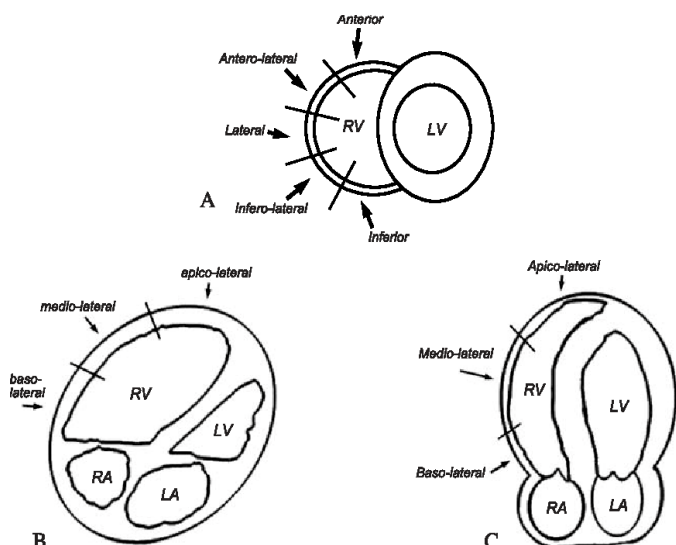
Pemeriksaan biomarker jantung selama kardiotoxsis kemoterapi bertujuan untuk mendeteksi cedera jantung fase awal. Tidak terdapat bukti yang jelas kapan sebaiknya harus menunda atau menghentikan kemoterapi berdasarkan hasil biomarker jantung yang abnormal. Namun, biomarker jantung yang abnormal merupakan indikasi adanya peningkatan risiko kardiotoxsisitas. Studi kecil pada pasien kanker payudara menunjukkan bahwa kombinasi *high sensitive troponin* dan GLS dapat meningkatkan sensitivitas (93%) dan nilai prediksi negative (91%) untuk memprediksi kardiotoxsisitas. Peningkatan *high sensitive troponin* pada pasien yang mendapatkan *anthracycline* dan atau trastuzumab diprediksi mempengaruhi disfungsi LV. Namun penggunaan biomarker jantung untuk mendeteksi kardiotoxsisitas karena Trastuzumab masih belum jelas terbukti. Penggunaan troponin dalam mendeteksi disfungsi LV karena terapi kanker yang lain (*immune and target therapy*) masih terbatas (Cardinale & Sandri.2010).

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

I.10 Evaluasi Fungsi Ventrikel Kanan Akibat Kardiotoxsisitas Kemoterapi

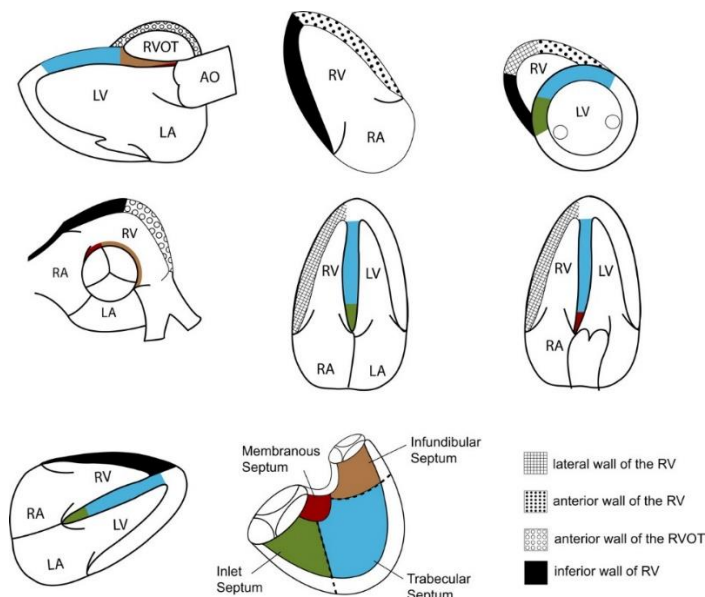
II.5.1 Fungsi Sistolik Ventrikel Kanan

Ventrikel kanan memiliki bentuk yang kompleks. Ventrikel kanan tampak berbentuk segitiga jika dilihat dari samping dan berbentuk bulan sabit jika dilihat dari potongan melintang, berbeda dengan ventrikel kiri yang berbentuk ellipsoidal. Bentuk RV juga dipengaruhi oleh posisi septum interventrikular. Pada kondisi elektrik dan beban yang di bawah normal. Septum konkaf ke arah ventrikel kiri baik saat sistol maupun diastol (Haddad et al., 2008).



Gambar 3. Bentuk dari ventrikel kanan (Haddad et al., 2008).

Ventrikel kanan berkontraksi dengan 3 mekanisme terpisah: (1) gerakan dinding bebas ke dalam, yang menghasilkan efek embusan; (2) kontraksi serat longitudinal, dimana terjadi pemendekan anulus trikuspid ke arah puncak; dan (3) traksi dinding bebas pada titik perlekatan sekunder akibat kontraksi ventrikel kiri. Pemendekan ventrikel kanan lebih besar secara longitudinal daripada radial. Berbeda dengan ventrikel kanan, gerakan memutar dan rotasi tidak berkontribusi secara signifikan terhadap kontraksi ventrikel kanan. Selain itu, karena rasio permukaan-ke-volume yang lebih tinggi dari ventrikel kanan, gerakan ke dalam yang lebih kecil diperlukan untuk mengeluarkan stroke volume yang sama (Haddad et al., 2008).



Gambar 4. Pembagian dinding ventrikel kanan (Haddad et al., 2008)

II.5.2 Parameter Fungsi Sistolik Ventrikel Kanan

Terdapat berbagai modalitas dalam menilai fungsi sistolik ventrikel kanan. Secara umum metode yang digunakan adalah dengan menggunakan echocardiography atau cardiac Magnetic Resonance Imaging (CMR). Parameter yang dapat dinilai dengan menggunakan echocardiography mencakup: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE), Right Ventricular Fractional Area Change (FAC), Right Ventricular Pulsed Doppler S wave (S' Lateral), dan Right Ventricular Free Wall Systolic Strain (RVFWSS). Sedangkan parameter yang dapat dinilai dengan menggunakan CMR adalah berupa Right Ventricular Ejection Fraction (RVEF) (Rudski et al.,2010)

a. Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE)

TAPSE merupakan parameter fungsi sistolik ventrikel kanan yang paling umum digunakan, selain mudah untuk dinilai, parameter ini juga dianggap cukup mewakili fungsi sistolik ventrikel kanan yang didominasi pergerakan longitudinal. Nilai TAPSE > 17 mm menunjukkan fungsi sistolik ventrikel kanan baik. Kekurangan dari penggunaan parameter TAPSE adalah bahwa TAPSE hanya dapat mengevaluasi kemampuan kontraksi longitudinal ventrikel kanan dan mengabaikan fungsi kontraksi radial ventrikel kanan. Selain itu, pada kondisi pasca pembedahan jantung, TAPSE akan menurun, sehingga tidak dapat mewakili fungsi sistolik ventrikel kanan. TAPSE juga mengabaikan peranan septum interventrikular dalam proses sistolik ventrikel kanan

b. Right Ventricular Fractional Area Change (FAC)

FAC merupakan parameter yang memperhitungkan perubahan area ventrikel kanan pada fase sistolik dan diastolik. Parameter FAC memperhitungkan septum interventrikular dalam mengevaluasi kemampuan sistolik ventrikel kanan, sehingga lebih baik dibandingkan TAPSE. Namun kekurangannya adalah pada keadaan di mana terjadi pergerakan septum ke ventrikel kanan akibat peningkatan tekanan ventrikel kiri / pada saat terjadi proses kompensasi septum, maka nilai FAC akan cenderung normal dan tidak dapat mewakili kemampuan sistolik ventrikel kanan secara sempurna. Selain itu, FAC juga mengabaikan kontribusi komponen RVOT terhadap fungsi sistolik ventrikel kanan. Nilai FAC >35% menandakan fungsi kontraktilitas ventrikel kanan yang masih baik.

c. Right Ventricular Pulsed Doppler S wave (S' Lateral)

Pergerakan longitudinal merupakan salah satu unsur paling utama dalam kinetik dan fungsi sistolik ventrikel kanan. Terutama pada keadaan hipertensi pulmonal,

pergerakan secara longitudinal bertanggung jawab secara langsung dalam melawan tekanan yang tinggi dari paru. Dengan menggunakan metode Tissue Doppler Imaging (TDI), pergerakan sistolik dari ventrikel kanan dapat direkam dan diwakili menjadi gelombang systolic myocardial velocity (S' velocity / wave). Nilai S' Lateral yang normal adalah di atas 10 cm /s.

d. Right Ventricular Free Wall Systolic Strain (RVFWSS)

Kelebihan utama dari metode RVFWSS dibandingkan dengan parameter fungsi sistolik ventrikel kanan berbasis echocardiography lainnya adalah kemampuannya dalam menilai fungsi pergerakan miokard ventrikel kanan secara global. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Sachdev et al., ditemukan bahwa pada pasien dengan hipertensi pulmonal, nilai RVFWSS secara signifikan ikut menurun. Secara umum, nilai RVFWSS yang lebih negatif dari -20% menandakan fungsi sistolik ventrikel kanan yang baik.

e. Right Ventricular Ejection Fraction (RVEF)

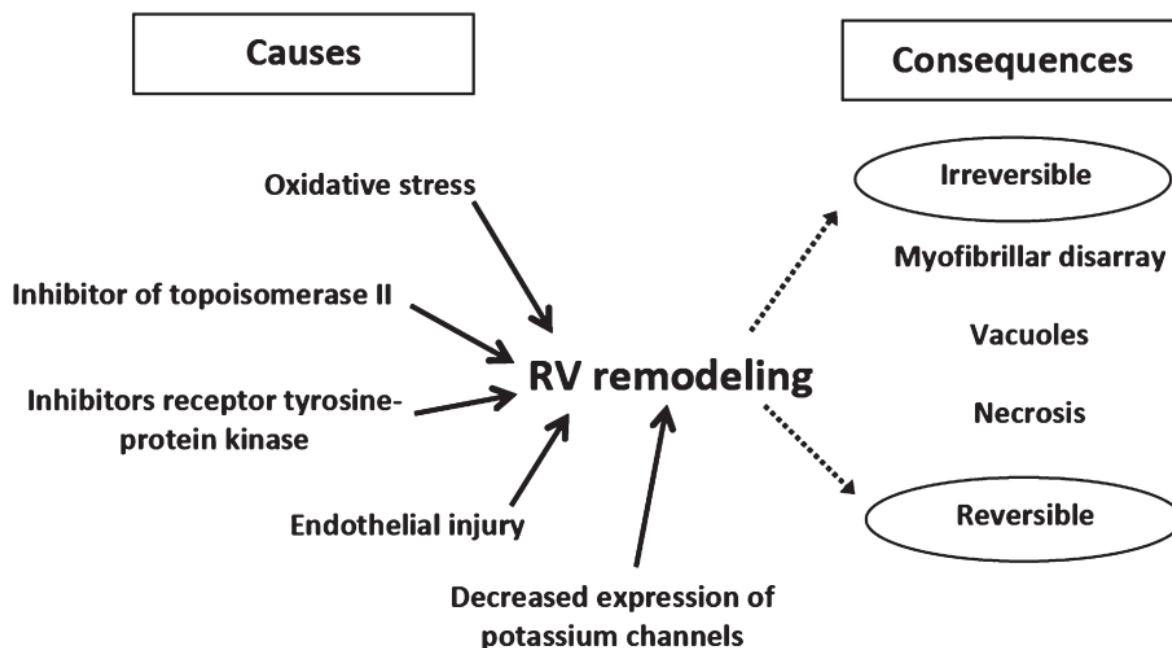
Hingga saat ini, RVEF masih dianggap sebagai gold standard dari pengukuran fungsi sistolik ventrikel kanan. Dengan menggunakan teknologi pencitraan CMR 3 dimensi, metode ini mengikutsertakan perhitungan komponen kontraksi longitudinal, kontraksi radial, serta komponen RVOT. Hal ini menjadikan parameter ini sebagai parameter yang paling komprehensif di antara parameter lainnya. Namun kekurangannya adalah metode ini tidak selalu mudah diakses dan kurang praktis jika dibandingkan dengan metode echocardiography. Pengukuran parameter ini umumnya disarankan pada keadaan pasca pembedahan jantung yang di mana TAPSE dan FAC umumnya tidak terlalu valid. Nilai RVEF di atas 45% di anggap mewakili fungsi sistolik ventrikel kanan yang baik

II.5.3 Fungsi Ventrikel Kanan pada Pasien Kemoterapi

Abnormalitas RV dapat terjadi pada pasien onkologi karena beberapa alasan: disfungsi RV yang sudah ada sebelumnya, keterlibatan neoplastik (primer ormetastatik), atau sebagai akibat dari efek kardiotoxik kemoterapi. Hal ini menyatakan secara tidak langsung bahwa ventrikel kanan dipengaruhi oleh kemoterapi, seperti studi awal CTRCD sering menyertakan biopsi RV (Plana et al., 2014). Namun, frekuensi keterlibatan RV atau nilai prognostiknya belum banyak diteliti. Hanya ada satu penelitian yang melaporkan penurunan subklinis dalam indeks ekokardiografi sistolik dan diastolik RV,

meskipun sebagian besar dalam kisaran normal pada 37 pasien dalam interval waktu yang relatif singkat setelah onset kemoterapi dengan *anthracycline*. (Tanindi et al., 2011)

Beberapa penelitian menyatakan bahwa agen kemoterapi dengan pengaruh negatif paling penting terhadap struktur, fungsi dan mekanik RV, serta sirkulasi paru adalah *anthracycline*, trastuzumab, siklofosamid, dan dasatinib. Berikut ini adalah ringkasan dari pengetahuan terkini mengenai mekanisme seluler yang dapat bertanggung jawab untuk remodeling RV (Gambar 3) (Tadic et al., 2017)



Gambar 5. Mekanisme remodeling RV pada pasien kanker yang menjalani kemoterapi (Tadic et al., 2017).

Kemoterapi yang berbeda dapat bertanggung jawab untuk pengembangan struktural, fungsional, dan remodeling mekanik RV pada pasien dengan kanker. Mempertimbangkan hasil penelitian sebelumnya yang menunjukkan peningkatan signifikan penanda kerusakan kardiovaskular, seperti troponin atau *pro-brain natriuretic peptide*, pada pasien yang diobati dengan kemoterapi, orang tidak boleh melupakan pengaruh negatif langsung dari agen-agen kemoterapi pada miokardium. Penelitian menunjukkan bahwa fungsi RV memburuk bahkan pada pasien kanker yang naif dan tidak diobati, yang merupakan temuan menarik yang sebagian dapat dijelaskan oleh penanda proinflamasi terkait kanker (interleukin), spesies oksidatif reaktif, dan perubahan neurohormonal yang sering meningkat pada pasien kanker (Tadic et al., 2017).

Meskipun fungsi sistolik dan diastolik ventrikel kiri setelah kemoterapi dipelajari dengan baik, ada penelitian yang langka tentang fungsi ventrikel kanan yang nilai prognostiknya meningkat dengan adanya disfungsi sistolik ventrikel kiri.. Ventrikel kanan secara fungsional dan anatomis dibagi menjadi saluran masuk dan keluar dan penilaian ekokardiografi termasuk sulit karena struktur anatomi dan morfologi RV yang menyerupai bulan sabit. Ekokardiografi mode-M, ekokardiografi dua dimensi, ekokardiografi Doppler konvensional, dan pencitraan jaringan Doppler miokard semuanya digunakan untuk mengevaluasi jantung kanan dan memberikan informasi prognostik yang akurat terutama bila digunakan dalam kombinasi (Tanindi et al., 2011).

Interpretasi perpindahan dan kecepatan miokard menggunakan TDI yang tidak memerlukan pemeriksaan atau aplikasi terpisah dapat dilakukan dan mudah untuk penggunaan rutin dalam praktik klinis institusi kami. TDI yang kurang terpengaruh oleh kondisi pembebanan cocok untuk pasien yang menerima kemoterapi karena pasien ini rentan terhadap perubahan status cairan dan berat badan selama terapi. Tanindi et al. lebih memilih untuk tidak menggunakan *strain rate imaging or speckle-tracking echocardiography* karena realistis dalam hal ketersediaan untuk aplikasi klinis rutin setiap pasien kanker (Tanindi et al., 2011).

Saat ini, disfungsi RV tidak dipertimbangkan untuk diagnosis kardi toksisitas dan insiden serta nilai prognostiknya pada pasien yang menerima *anthracycline* tidak diketahui. Namun, karena dinding RV yang lebih tipis dan lebih sedikit miofibril di RV daripada di LV, RV akan lebih rentan mengalami kerusakan (Esfahani et al., 2016).

Efek kemoterapi pada RV pertama kali dilaporkan dalam penelitian pada 41 pasien yang diobati dengan doksorubisin dengan berbagai kanker dimana kelainan gerakan dinding RV lebih umum terjadi daripada kelainan LV pada ventrikulografi radionuklida (Barendsward et al., 1991). Sebuah studi MRI jantung dari pasien yang menerima *anthracycline* dengan atau tanpa trastuzumab menggambarkan disfungsi RV pada 34% pasien pada 12 bulan, sedangkan disfungsi LV terlihat pada 26% (Grover et al., 2013). Menariknya, disfungsi RV terjadi 4 bulan setelah terapi dan mewakili awal tanda cedera miokard. Studi ekokardiografi lainnya mengidentifikasi sedikit penurunan FAC dan TAPSE bahkan pada siklus ke-3 terapi doksorubisin pada 37 pasien yang diobati dengan *anthracycline* dengan kanker payudara, Studi Esfahani et al. juga menunjukkan

penurunan yang signifikan pada FAC (49,83% menjadi 43,59%) dan TAPSE (18,8 hingga 17,7 mm) selama 6 bulan masa tindak lanjut (Esfahani et al., 2016).

Belham et al. melaporkan bahwa pemberian *anthracycline* dosis rendah pada 23 pasien berhubungan dengan peningkatan indeks Tei ventrikel kiri (indeks kinerja miokard), sedangkan dalam indeks Tei ventrikel kanan tidak didapatkan perubahan signifikan (Belham et al., 2006). Cottin et al. mengevaluasi fungsi jantung dengan angiografi radionuklida pada 33 wanita yang diobati dengan terapi *anthracycline*, didapatkan penurunan parameter radionuklida sistolik dan diastolik ventrikel kiri tanpa perubahan pada fungsi jantung kanan Hasil penelitian Tanindi et al. tidak sejalan dengan hasil penelitian Belham et al. dan Cottin dkk dimana FAC menurun selama kemoterapi yang sedang berlangsung, meskipun tetap dalam kisaran normal. TAPSE, yang terbukti berkorelasi kuat dengan perhitungan EF radionuklida, juga ditemukan memiliki tren penurunan selama proses kemoterapi. TDI mengungkapkan penurunan kecepatan annular trikuspid sistolik dan perubahan yang jelas dapat diamati terutama pada rasio E'/A' trikuspid (Tanindi et al., 2011).

Tabel 5. Hasil ekokardiografi transtorakal untuk menilai fungsi jantung kanan (n=49)

Variable	Before	After 6 months	T	p Value
RVEDD in base (cm)	2.35 (0.34)	2.44 (0.37)	-5.48	<0.001
RVEDD in mid (cm)	3.008 (0.21)	3.08 (0.28)	-4.34	<0.001
RVEDD in apex (cm)	7.35 (0.38)	7.46 (0.35)	-4.92	<0.001
RVFAC (%)	49.83 (6.02)	43.59 (6.78)	6.99	<0.001
RA length (cm)	4.41 (0.42)	4.43 (0.43)	-1.58	0.119
RA diameter (cm)	3.43 (0.43)	3.46 (0.4)	-1.62	0.111
Tei index	0.31 (0.05)	0.37 (0.05)	-8.98	<0.001
TAPSE (mm)	18.8 (0.16)	17.7 (0.18)	4.97	<0.001
sPAP (mm Hg)	20.63 (5.38)	22.24 (5.3)	-2.11	0.04
E (cm/s)	57.06 (14.16)	46.59 (11.85)	10.5	<0.001
A (cm/s)	42.1 (12.39)	41.61 (12.33)	0.932	0.356
E/A ratio	1.42 (0.45)	1.18 (0.39)	7.68	<0.001
E/E' ratio	3.68 (1.46)	4.01 (1.55)	-1.97	0.055
E' (cm/s)	16.73 (5.13)	12.4 (4.03)	11.23	<0.001
A' (cm/s)	14.18 (3.15)	14.34 (3.36)	-0.66	0.511
E'/A' ratio	1.21 (0.47)	0.9 (0.36)	7.57	<0.001
S' (cm/s)	12.59 (2.41)	10.57 (2.12)	8.08	<0.001

Results are mean (SD).
A, late diastolic velocity; E, peak early diastolic velocity; RA, right atrium; RVEDD, right ventricle end-diastolic diameter; RVFAC, right ventricular fractional area change; S', peak systolic velocity; sPAP, systolic pulmonary arterial pressure; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion.

Penurunan indeks ekokardiografi ventrikel kanan selama kemoterapi dapat terjadi dalam waktu yang relatif singkat, meskipun hal ini tidak menyebabkan perburukan klinis. Penelitian ini dapat memunculkan perhatian pada jantung kanan pada pasien kanker dan dapat mengarah pada percobaan yang lebih besar yang juga menguji kemungkinan hubungan perubahan jangka pendek dalam indeks ekokardiografi jantung kanan dengan prognosis jangka panjang. Setelah menganalisis kemungkinan hubungan antara penurunan dini pada masing-masing parameter yang disebutkan di atas dan prognosis jangka panjang, parameter yang sebaiknya dipilih untuk penilaian risiko akan diidentifikasi dengan lebih jelas. Namun, untuk saat ini dapat menggunakan gabungan ekokardiografi Doppler jaringan dan ekokardiografi konvensional untuk mengukur TDI E'/A' , TDI S' , TAPSE (Tanindi et al., 2011).

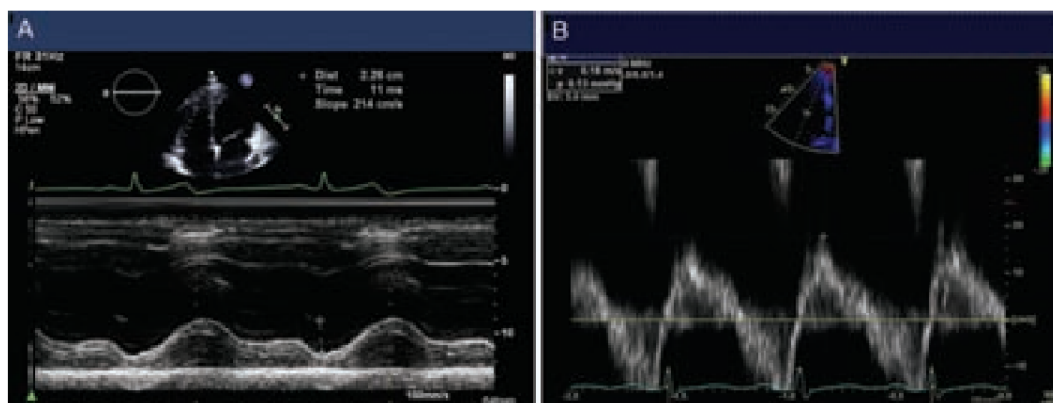
Tabel 6. Pengukuran ekokardiografi Doppler jaringan dari anulus trikuspid lateral

	T1	T2	T3	pT1-T2; pT1-T3; pT2-T3
TAE' (cm/s)	16.62 ± 1.72	16.18 ± 1.68	13.43 ± 2.63	0.013; <0.001; <0.001
TAA' (cm/s)	11.75 ± 1.73	11.90 ± 1.77	12.40 ± 1.87	0.115; 0.003; 0.026
TAS' (cm/s)	11.35 ± 1.85	11.00 ± 1.82	10.45 ± 1.75	0.005; <0.001; 0.001
T E'/A'	1.42 ± 0.16	1.36 ± 0.18	1.11 ± 0.32	0.013; <0.001; <0.001

TAE', tricuspid annular early diastolic velocity; TAA', tricuspid annular late diastolic velocity; TAS', tricuspid annular systolic velocity; T E'/A' , tricuspid annular E'/A' ratio; T1, before chemotherapy; T2, first day after the first cure of chemotherapy; T3, after the completion of two cures of chemotherapy. $P < 0.017$ is considered significant after Bonferroni's correction.

Evaluasi ventrikel kanan harus mencakup penilaian kualitatif dan kuantitatif dari ukuran ruang jantung (setidaknya diameter basal RV) dan ukuran atrium kanan (area), serta penilaian kuantitatif *tricuspid annular plane systolic excursion* dari RV longitudinal *M-mode* (Gambar 2A) dan *Pulse Doppler peak systolic velocity* anulus katup trikuspid menggunakan DTI (s') (Gambar 2B) dan *fractional area shortening* (Rudski et al., 2010)

Direkomendasikan bila secara teknis memungkinkan untuk menghitung perkiraan tekanan sistolik RV. Hal ini sangat penting pada pasien yang diobati dengan dasatinib, inhibitor tirosin kinase, karena hipertensi arteri pulmonal merupakan komplikasi spesifik yang dapat terjadi (Montani et al., 2012)



Gambar 6. Pengukuran ekokardiografi menilai fungsi ventrikel kanan. (A) Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) pada pasien yang menerima terapi berbasis anthracycline. TAPSE normal, berukuran 2,26 cm (abnormal <1,6 cm). (B) Pulse Doppler peak systolic velocity anulus katup trikuspid pada pasien 6 bulan setelah selesainya terapi trastuzumab. Pengukuran normal 18 cm/detik (abnormal <10 cm/detik).