

**PENILAIAN PARAMETER RIGHT VENTRICLE FREE WALL
LONGITUDINAL STRAIN (RVFWLS) PADA PASIEN KANKER YANG
MENJALANI KEMOTERAPI**

*ASSESSMENT RIGHT VENTRICLE FREE WALL LONGITUDINAL STRAIN
(RVFWLS) IN CANCER PATIENTS WHO UNDERGO CHEMOTHERAPY*

FATHLINA



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

**PENILAIAN PARAMETER RIGHT VENTRICLE FREE WALL
LONGITUDINAL STRAIN (RVFWLS) 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

FATHLINA
C165182010

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 *RIGHT VENTRICLE FREE WALL*
***LONGITUDINAL STRAIN (RVFWLS)* PADA PASIEN KANKER YANG**
MENJALANI KEMOTERAPI

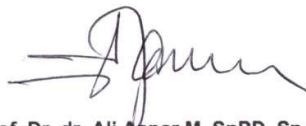
FATHLINA
NIM: C165182010

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. dr. Ali Aspar M. SpPD, SpJP (K)

NIP. 19450620 197602 1 001

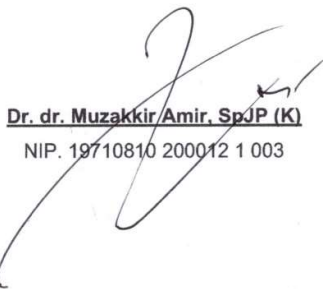


Dr. dr. Abdul Hakim Alkatiri, SpJP (K)

NIP. 19680708 199903 1 002

Ketua Program Studi,

Dekan Fakultas Kedokteran,



Dr. dr. Muzakkir Amir, SpJP (K)

NIP. 19710810 200012 1 003



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

NIP. 19680530 199603 2 001

**PERNYATAAN KEASLIAN TESIS
DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA**

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul "Penilaian Parameter Right Ventricle Free Wall Longitudinal Strain (RVFWLS) pada Pasien Kanker Yang Menjalani Kemoterapi" adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing (Prof Dr. dr. Ali Aspar Mappahya, SpPD, SpJP (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



FATHLINA
C165082010

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. 2301/ UN4.6.1/KEP/2023, Tanggal 12 April 2023

Ketua : Prof. Dr. dr. Ali Aspar Mappahya SpPD, SpJP (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

Dengan memanjatkan puji syukur kehadirat Allah SWT, 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. dr. Ali Aspar Mappahya, SpPD, SpJP (K) sebagai Pembimbing I dan Dr. dr. Abdul Hakim Alkatiri, SpJP (K) sebagai pembimbing II atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penulisan tesis ini, serta kepada dr. Akhtar Fajar Muzakkir, SpJP (K) dan dr. Aussie Fitriani Ghaznawie, SpJP (K), yang banyak memberikan masukan terhadap penulis untuk menyelesaikan tesis ini. Terima kasih juga penulis sampaikan kepada Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM. sebagai pembimbing statistik yang telah memberikan arahan dan bimbingan dalam bidang statistik dan pengolahan data dalam penelitian ini. Terima kasih juga penulis sampaikan kepada Dr. dr. Prihantono, SpB(K)Onk sebagai pembimbing di bidang onkologi yang memberikan saran dalam menyempurnakan penelitian ini.

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

1. Ketua Program Studi Dr. dr. Muzakkir Amir, SpJP (K), Sekretaris Program Studi dr. Az Hafiz Nashar, SpJP(K), seluruh staf pengajar beserta pegawai di Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang memberikan arahan, dukungan, dan motivasi kepada penulis selama pendidikan.
2. Penasihat akademik penulis dr. Muzakkir SpJP yang telah mendidik dan memberikan arahan selama mengikuti proses pendidikan.
3. Suami tercinta dr. Faisal Budisasmita PPA, SpN, yang telah mengajarkan bahwa perhatian itu tidak terbatas jarak beserta Ananda Fahrain tersayang yang telah memberikan kasih sayang yang tulus, dukungan, pengorbanan, doa dan pengertiannya selama penulis mengikuti proses pendidikan.

4. Kedua orang tua penulis, mertua, adik, ipar, om dan tante penulis yang telah memberikan restu untuk penulis melanjutkan pendidikan, disertai dengan doa, kasih sayang, dan dukungan yang luar biasa selama penulis menjalani pendidikan
5. Teman sejawat peserta PPDS-1 Kardiologi dan Kedokteran Vaskular khususnya angkatan Critical Eleven, atas bantuan dan kerja samanya selama proses pendidikan.
6. Anggota COTO Makassar dan tim stase ekokardiografi untuk kesediaannya meluangkan waktu berbagi data penelitian.
7. Paramedis dan staf Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular di seluruh rumah sakit jejaring atas kerja samanya selama penulis mengikuti pendidikan.
8. Saudara-saudara dan keluarga besar yang telah memberikan kasih sayang yang tulus, dukungan, doa dan pengertiannya selama penulis mengikuti proses pendidikan.
9. Pasien yang telah bersedia mengikuti penelitian ini sehingga penelitian ini dapat berjalan sebagaimana mestinya.
10. Semua pihak yang namanya tidak tercantum namun telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

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

Penulis

FATHLINA

ABSTRAK

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

Tingkat kelangsungan hidup pasien kanker tinggi karena kemoterapi, tetapi kemoterapi dapat menyebabkan kardi toksisitas dan meningkatkan morbiditas dan mortalitas karena. Sebagian besar penelitian tentang disfungsi jantung terkait terapi kanker (CTRCD) lebih berfokus pada ventrikel kiri. Penelitian ini menilai efek kemoterapi pada ventrikel kanan, yaitu regangan longitudinal dinding bebas ventrikel kanan (RVFWLS). Penelitian ini merupakan penelitian kohort prospektif yang dilakukan pada bulan Januari hingga Desember 2022 pada pasien kanker yang menjalani kemoterapi di RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo Makassar. Tiga puluh empat pasien memenuhi kriteria inklusi. Nilai rata-rata RVFWLS pre-kemoterapi adalah $-22,84 \pm 2,50$, dan nilai rata-rata RVFWLS post-kemoterapi adalah $-17,86 \pm 5,75$ ($p=0,001$) dengan nilai delta RVFWLS adalah $4,40 \pm 4,84$. Efek dari kemoterapi adalah penurunan nilai RVFWLS setelah siklus pertama kemoterapi. Hal ini harus dipertimbangkan untuk evaluasi ekokardiografi, terutama nilai RVFWLS setiap siklus kemoterapi.

Kata Kunci : Right Ventricle Free Wall Longitudinal Strain, Kemoterapi

ABSTRACT

Fathlina. **Assessment Right Ventricle Free Wall Longitudinal Strain in Cancer Patient Who Undergo Chemotherapy.** (supervised by Ali Aspar, Hakim Alkatiri, Akhtar Fajar Muzakkir, Aussie Fitriani Ghaznawie, Andi Alfian Zainuddin, Prihantono)

The survival rate of cancer patients was high due to chemotherapy, but it can cause cardiotoxicity and increase morbidity and mortality due to. Most studies on cancer therapy-related cardiac dysfunction (CTRCD) focus more on the left ventricle. This study assesses chemotherapy's effect on the right ventricle, namely the right ventricle free wall longitudinal strain (RVFWLS). This study is a prospective cohort conducted from January to December 2022 in cancer patients undergoing chemotherapy at Dr Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar. Thirty-four patients met the inclusion criteria. The average value of RVFWLS pre-chemotherapy was -22.84 ± 2.50 , and the average value of RVFWLS post-chemotherapy was -17.86 ± 5.75 ($p = 0.001$) with a delta RVFWLS value was 4.40 ± 4.84 . The effect of chemotherapy is a decrease the RVFWLS value after the first cycle of chemotherapy. It should be considered for echocardiographic evaluation, especially the RVFWLS value every cycle of chemotherapy.

Keywords: Right Ventricle Free Wall Longitudinal Strain, chemotherapy

Hasil Penelitian

**PENILAIAN PARAMETER RIGHT VENTRICLE FREE WALL
LONGITUDINAL STRAIN (RVFWLS) PADA PASIEN KANKER YANG
MENJALANI KEMOTERAPI**

***ASSESSMENT RIGHT VENTRICLE FREE WALL LONGITUDINAL STRAIN
(RVFWLS) IN CANCER PATIENTS WHO UNDERGO CHEMOTHERAPY***



Oleh:
Fathlina

Pembimbing:

Prof. Dr. dr. Ali Aspar Mappahya SpPD, SpJP (K)

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

**DEPARTEMEN KARDIOLOGI DAN KEDOKTERAN VASKULAR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

DAFTAR ISI

Ucapan Terima Kasih i	
ABSTRAK	iii
ABSTRACT	iv
DAFTAR ISI	1
DAFTAR SINGKATAN	4
DAFTAR GAMBAR	6
DAFTAR TABEL	7
BAB I	8
PENDAHULUAN	8
1.1 Latar Belakang Masalah	8
1.2 Rumusan Masalah.....	10
1.3 Tujuan Penelitian.....	10
1.3.1 Tujuan Umum:.....	10
1.3.2 Tujuan Khusus:	10
1.4 Hipotesis Penelitian	10
1.4.1 Ho	10
1.4.2 Ha	11
1.5 Manfaat Penelitian.....	11
1.5.1 Manfaat teoritis.....	11
1.5.2 Manfaat aplikatif	11
BAB II.....	12
TINJAUAN PUSTAKA	12
2.1 Disfungsi Jantung Akibat Terapi Kanker	12
2.1.1 Definisi	12
2.1.2 Klasifikasi.....	13
2.1.3 Epidemiologi	13
2.2 Patofisiologi Jantung Akibat Agen Kemoterapi.....	14
2.2.1 Antrasiklin	15

2.2.2	Penghambat HER- 2.....	17
2.2.3	Penghambat Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF).....	19
2.2.4	Agen Alkilating.....	20
2.2.5	Agen Kemoterapi Berbasis Platinum	21
2.2.6	Antimetabolit.....	22
2.2.7	Antimikrotubule.....	22
2.3	Stratifikasi dan Deteksi Dini	23
2.4	Diagnostik	24
2.4.1	Elektrokardiografi	24
2.4.2	Ekokardiografi	25
2.5	Penggunaan <i>Myocardial Strain</i> Untuk Evaluasi Kardiotoksisitas Kemoterapi	27
2.5.1	Strain Otot Jantung.....	27
2.5.2	Longitudinal Strain Ventrikel kanan dengan 2D STE	28
2.5.3	Right ventricle free wall longitudinal strain pada pasien dengan kardiotoksisitas.....	29
2.6	Teknik melakukan Strain Ventrikel Kanan.....	30
2.6.1	Pencitraan Fokus Ventrikel Kanan.....	30
2.6.2	Penentuan Region of Interest/ ROI Ventrikel Kanan.....	31
2.7	Kerangka Teori.....	33
2.8	Kerangka Konsep	34
BAB III		35
METODE PENELITIAN.....		35
3.1	Rancangan Penelitian.....	35
3.2	Tempat dan Waktu Penelitian	35
3.3	Populasi Penelitian	35
3.4	Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	35
3.5	Perkiraan Jumlah Sampel.....	35
3.6	Kriteria Inklusi	36
3.7	Kriteria Eksklusi.....	36
3.8	Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	37
3.9	Alur Penelitian.....	37
3.10	Cara Kerja	37

3.10.1	Subyek Penelitian.....	37
3.10.2	Cara Penelitian	38
3.10.3	Protokol Pengambilan Gambar Ekokardiografi	38
3.11	Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif	39
3.11.1	Definisi Operasional	39
3.11.2	Kriteria Obyektif	40
3.12	Pengolahan Data dan Analisis Data.....	40
BAB IV		41
HASIL DAN PEMBAHASAN		41
4.1.	Hasil.....	41
4.1.1.	Karakteristik Dasar Sampel.....	41
4.1.2.	Perbandingan Nilai Right Ventricular Free Wall Longitudinal Strain Pre dan Post Kemoterapi	44
4.2.	Pembahasan.....	45
4.3.	Keterbatasan Penelitian.....	47
BAB V.....		48
KESIMPULAN DAN SARAN		48
5.1.	Kesimpulan	48
5.2.	Saran	48
DAFTAR PUSTAKA		49

DAFTAR SINGKATAN

ASCO	:	American Society of Oncology
ASE	:	American Society of Echocardiography
2D	:	2 Dimensi
AMPK	:	Adenosine Monophosphate- Activated Protein Kinase
ATP AC	:	Adenosin Triphosphat Anthracycline
BNP	:	B-Type Natriuretic Peptide
CABG	:	Coronary Artery Bypass Graft
CAD	:	Coronary Artery Disease
CMR	:	Cardiac Magnetic Resonance
CPC	:	Circulating Progenitor Cell
c-TN	:	Cardiac Troponin
CTAC	:	Cancer treatment associated cardiotoxicity
CTRCD	:	Cancer Therapy- related Cardiac Dysfunction
DNA	:	Deoxyribonucleic Acid
EACVI	:	European Association of Cardiovascular Imaging
EF	:	Ejeksi Fraksi
EKG	:	Elektrokardiografi
ErbB	:	Epidermal Growth Factor
FAKs	:	Focal Adhesion Kinases
GCS	:	Global Circumferential Strain
GLS	:	Global Longitudinal Strain
HER	:	Human Epidermal Growth Factor
LVEF	:	Left Ventricle Ejection Fraction
MDR	:	Multi- Drug Resistant
MPC	:	Mesenchymal Progenitor Cell
MRI	:	Magnetic Resonance Imaging
MUGA	:	Multigated Radionucleide Angiography
NRG	:	Neuregulin
NT-proBNP	:	Natriuretic peptide- pro Brain Natriuretic Peptide
PCI	:	Percutaneous Coronary Intervention
PDGFR	:	Platelet- Derived Growth Factor
Riskesdas	:	Riset Kesehatan Dasar
RNA	:	Ribonucleic Acid

ROS : Reactive Oxygen Species
RVFWLS : Right Ventricle Free Wall Longitudinal Strain
RSUP : Rumah Sakit Umum Pusat
Src : Sarcomer
STE : Speckle Tracking Echocardiography
TIC : Traztuzumab induced cardiotoxicity
TKI : Thyroxine Kinase Inhibitor
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor
WHO : World Health Organization

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Efek samping agen kemoterapi terhadap jantung dan pembuluh darah (Lenneman and Sawyer, 2016).....	Error! Bookmark not defined.
Gambar 2. Jalur molekuler antrasiklin terkait kardiotoxicitas (Lenneman and Sawyer, 2016).....	Error! Bookmark not defined.
Gambar 3. Jalur molekuler agen- target HER2 terkait kardiotoxicitas (Lenneman and Sawyer, 2016).	18
Gambar 4. Jalur molekuler penghambat VEGF menyebabkan kardiotoxicitas (Lenneman and Sawyer, 2016).....	20
Gambar 5. (a) Intra- strand cross link, (b) Inter- strand cross link agen alkilating (Esquivias and Asteggiano, 2015)	21
Gambar 6. Gambar 6. Kemoterapeutik agen berbasis platinum (Hato et al., 2014)	22
Gambar 7. Mekanisme toksisitas kardiovaskuler pada antimetabolit (Shiga and Hiraide, 2020).....	23
Gambar 8. Segmen Pada Strain Ventrikel Kanan (Badano et al., 2020)	30
Gambar 9. Protokol pencitraan untuk mengukur strain RV menggunakan STE (Badano et al., 2020).	31
Gambar 10. Alur sampel penelitian	41
Gambar 11. Distribusi pasien berdasarkan jenis regimen kemoterapi.....	43

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Definisi CTRCD berdasarkan Pedoman ESC tahun 2022 (Lyon et al., 2022)	Error! Bookmark not defined.
Tabel 2. Klasifikasi disfungsi jantung akibat terapi kanker (Plana et al., 2014)	Error! Bookmark not defined.
Tabel 3. Insidensi disfungsi ventrikel kiri terkait dengan regimen kemoterapi. (Zamorano et al., 2016).....	14
Tabel 4. Faktor resiko kardiotoxicitas akibat antrasiklin(Zamorano et al., 2016)	16
Tabel 5. Penilaian dasar resiko kardiotoxicitas (Frey and Bergler-Klein, 2021).	Error! Bookmark not defined.
Tabel 6. Rekomendasi protokol kardio- onkologi ekokardiogram (Plana et al., 2014).....	26
Tabel 7. Definisi Operasional Penelitian	Error! Bookmark not defined.
Tabel 8. Kriteria Objektif Penelitian	Error! Bookmark not defined.
Tabel 9. Karakteristik Dasar Pasien	Error! Bookmark not defined.
Tabel 10. Nilai RVFWLS Pre dan Post Kemoterapi	Error! Bookmark not defined.
Tabel 11. Pengaruh Doxorubicin dan Epirubicin terhadap RVFWLS Pre dan Post Kemoterapi	Error! Bookmark not defined.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Kanker adalah penyebab kematian kedua terbesar di dunia dengan angka sekitar 10 juta kematian pertahunnya. Sekitar 70% kematian akibat kanker terjadi di negara dengan pendapatan rendah dan menengah. Pada tahun 2020 jumlah kasus baru penderita kanker secara global adalah sebesar 19.292.789 jiwa. Berdasarkan data World Heart Organization (WHO) pada tahun 2020, kanker payudara menduduki posisi pertama, diikuti kanker paru serta kanker prostat setelahnya. Di Indonesia sendiri, jumlah penderita kanker baru pada tahun 2020 adalah sebanyak 396.914 orang. 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. Di Sulawesi Selatan, sekitar 10,3% penderita kanker mendapatkan pengobatan kemoterapi. Sementara itu, total penderita kanker di Provinsi Sulawesi Selatan mencapai hingga tiga puluh tiga ribu jiwa atau sekitar 1,6 % dari seluruh penduduk Sulawesi Selatan (Tim Riskesdas, 2019; World Heart Organization, 2020).

Kemajuan dalam pengobatan kanker dapat meningkatkan kelangsungan hidup pasien, selain itu juga meningkatkan morbiditas dan mortalitas akibat efek samping pengobatan. Penyakit kardiovaskular adalah salah satu efek samping yang paling umum dan dikhawatirkan dapat menyebabkan morbiditas dan kematian dini pada penderita kanker. Hal ini dapat terjadi karena efek kardiotosik dari kemoterapi atau perkembangan penyakit kardiovaskular yang cepat, jika penderita sudah memiliki faktor risiko kardiovaskular sebelumnya (Armstrong et al., 2013; Ferlay et al., 2013; Al-Mahayri, Patrinos and Ali, 2020).

Perlindungan efek kardiotosik, bahkan tanpa adanya bergejala, tidak hanya berdampak negatif pada prognosis, tetapi juga membatasi kesempatan terapeutik. Manifestasi klinis kardiotoxikitas akibat kemoterapi terjadi secara luas, mulai dari iskemia, aritmia, hipertensi, disfungsi ventrikel kiri dan gagal jantung. Gagal jantung yang disebabkan oleh efek kemoterapi memiliki kecenderungan prognosis yang lebih buruk bila dibandingkan dengan kardiomiopati iskemik maupun idiopatik, sehingga

diperlukan adanya pemahaman dan prosedur tatalaksana yang lebih baik berkenaan dengan hal ini. Insidensi terjadinya kardiotoxikitas dari CARDIOTOX registry pada tahun 2020 adalah 37,5%. Registri ini melakukan pemantauan selama 24 bulan pasca kemoterapi. Deteksi dini pada studi tersebut adalah dengan melakukan pemeriksaan ekokardiografi pada fungsi ventrikel kiri dan biomarker sebagai deteksi terjadinya kardiotoxikitas. (Hamo and Bloom, 2017; López- Sendón et al., 2020).

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 ketersediaannya yang luas, mudah untuk dilakukan pengulangan, serbaguna, rendah paparan radiasi serta aman untuk digunakan pada pasien dengan gangguan ginjal. Terdapat berbagai definisi yang diajukan untuk diagnosis disfungsi jantung akibat terapi kanker, namun yang diterima secara luas adalah yang diajukan oleh American Society of Echocardiography (ASE) dan European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) yang mendefinisikan disfungsi jantung akibat terapi kanker adalah adanya penurunan ejeksi fraksi ventrikel kiri lebih dari 10% dari nilai sebelumnya hingga mencapai dibawah nilai normal (53%) dengan pemeriksaan ekokardiografi 2 dimensi (2D) (Plana et al., 2014; Perez et al., 2019).

Secara histologi, kardiotoxikitas lebih sering mengenai bagian sub- endokard dari dinding jantung. Ventrikel kanan lebih kecil dan mengandung lebih sedikit miosit dibandingkan ventrikel kiri, sehingga secara teoritis lebih sensitif terkena efek toksik dari kemoterapi tetapi data yang ada masih kurang (Mortensen, Olsen and Baandrup, 1986; Tanindi et al., 2011; Abdar Esfahani, Mokarian and Karimipannah, 2017). Bentuk anatomi dan pola kontraksi ventrikel kanan sulit untuk dilakukan pada ekokardiografi biasa. Teknik ekokardiografi yang baru, yaitu ekokardiografi speckle tracking atau speckle tracking echocardiography memberikan gambaran baru mengenai fungsi penilaian ventrikel kanan atau right ventricle (RV). Beberapa studi mendapatkan bahwa perubahan strain dapat memprediksi perubahan dari fungsi sistolik RV yang secara konsisten dapat memprediksi terjadinya gagal jantung. Pemeriksaan RV free wall longitudinal strain (FWLS) didapatkan lebih superior dibandingkan parameter lain dalam deteksi awal perkembangan Cancer Therapy-related Cardiac Dysfunction (CTRCD) pada pasien kanker (Chang et al., 2016; Xu et al., 2021).

Mayoritas penelitian mengenai akibat kemoterapi terhadap fungsi jantung lebih terfokus pada ventrikel kiri, sehingga kami mengangkat akibat kemoterapi terhadap ventrikel kanan, yaitu RVFWLS. Saat ini belum tersedia data yang menggambarkan nilai RVFWLS pasien kanker yang menjalani kemoterapi di wilayah Makassar, khususnya di RSUP Dr. Wahidin Sudiro Husodo. Saat ini pula belum diketahui apakah terdapat perbedaan nilai RVFWLS pasien kanker antara sebelum dan saat menjalani kemoterapi. Berdasarkan uraian di atas maka dipandang perlu untuk melakukan sebuah studi dalam rangka mengetahui perubahan nilai RV FWLS pada penderitanya kanker yang menjalani kemoterapi di RSUP Dr. Wahidin Sudiro Husodo Makassar.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut diatas, maka rumusan masalah yang dikemukakan adalah, “Bagaimana nilai parameter right ventricle free wall longitudinal strain pada penderitanya kanker yang menjalani satu siklus kemoterapi?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum:

Studi ini dirancang untuk mengetahui nilai fungsi ventrikel kanan melalui parameter right ventricle free wall longitudinal strain (RVFWLS) pada penderitanya kanker yang menjalani satu siklus kemoterapi.

1.3.2 Tujuan Khusus:

- Untuk mengetahui gambaran nilai parameter ekokardiografi advance (RVFWLS) pada penderitanya kanker sebelum menjalani kemoterapi.
- Untuk mengetahui gambaran nilai nilai parameter ekokardiografi advance (RVFWLS) pada penderitanya kanker setelah menjalani satu siklus kemoterapi.
- Untuk membandingkan nilai parameter ekokardiografi advance (RVFWLS) penderitanya kanker sebelum dan setelah menjalani satu siklus kemoterapi

1.4 Hipotesis Penelitian

1.4.1 Ho

Tidak terdapat perbedaan nilai right ventricle free wall longitudinal strain (RV FWLS) sebelum dan setelah satu siklus kemoterapi.

1.4.2 Ha

Terdapat perbedaan nilai right ventricle free wall longitudinal strain (RV FWLS) sebelum dan setelah satu siklus kemoterapi.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat teoritis

Menambah ilmu pengetahuan dalam hubungannya dengan pelayanan kesehatan dan dalam kaitannya dengan efek kemoterapi terhadap fungsi ventrikel kanan.

1.5.2 Manfaat aplikatif

- Sebagai bahan masukan bagi RS Dr. Wahidin Soedirohusodo khususnya dibidang pelayanan mengenai penggunaan parameter RVFWLS dalam menilai fungsi ventrikel kanan sehingga dapat membantu dalam menilai kardi toksisitas akibat kemoterapi.
- Sebagai sumber data untuk penelitian yang berhubungan dengan kanker dan efek kemoterapi terhadap jantung dan pembuluh darah di masa mendatang.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Disfungsi Jantung Akibat Terapi Kanker

Disfungsi miokard dan gagal jantung adalah komplikasi pengobatan kanker yang paling mengkhawatirkan dan menyebabkan peningkatan dalam morbiditas dan mortalitas. Disfungsi jantung akibat terapi kanker pertama kali diketahui sejak sekitar tahun 1960an dimana anthracycline mulai digunakan secara luas sebagai agen kemoterapi untuk melawan kanker. Penyintas dari kanker pada anak yang memperoleh terapi anthracycline dan atau radioterapi mediastinal memiliki risiko terjadinya gagal jantung sebesar 15 kali lebih besar dibandingkan dengan kontrol yang sesuai (Zamorano et al., 2016). Pada tahun 1970an, pemeriksaan biopsi endokardial merupakan parameter yang paling sensitif dan spesifik untuk identifikasi disfungsi jantung akibat kemoterapi. Namun pemeriksaan biopsi 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 dan biomarker (Plana et al., 2014).

2.1.1 Definisi

Terdapat berbagai definisi disfungsi jantung akibat terapi kanker yang diajukan oleh berbagai organisasi. American Society of Echocardiography (ASE) dan European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) mendefinisikan disfungsi jantung akibat terapi kanker adalah adanya penurunan ejeksi fraksi (EF) ventrikel kiri lebih dari 10% dari nilai sebelumnya hingga mencapai dibawah nilai normal (53%), atau penurunan nilai global longitudinal strain (GLS) sebesar 15% dibandingkan nilai sebelumnya (Perez et al., 2019). Pada pedoman European Society of Cardiology (ESC) yang terbaru, mereka membagi menjadi dua, yaitu simptomatik CTRCD dan asimtomatik CTRCD. Hal ini dapat dilihat pada tabel 1. (Lyon et al., 2022)

Tabel 1. Definisi CTRCD berdasarkan Pedoman ESC tahun 2022 (Lyon *et al.*, 2022)

CTRCD		
Symptomatic CTRCD (HF)^{a,b}	Very severe	HF requiring inotropic support, mechanical circulatory support, or consideration of transplantation
	Severe	HF hospitalization
	Moderate	Need for outpatient intensification of diuretic and HF therapy
	Mild	Mild HF symptoms, no intensification of therapy required
Asymptomatic CTRCD	Severe	New LVEF reduction to <40%
	Moderate	New LVEF reduction by ≥ 10 percentage points to an LVEF of 40–49% OR New LVEF reduction by <10 percentage points to an LVEF of 40–49% AND either new relative decline in GLS by >15% from baseline OR new rise in cardiac biomarkers ^c
	Mild	LVEF $\geq 50\%$ AND new relative decline in GLS by >15% from baseline AND/OR new rise in cardiac biomarkers ^c

2.1.2 Klasifikasi

Ewer dan Lippman 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 pada dosis terapi yang diberikan. Sementara tipe II berhubungan dengan terapi menggunakan trastuzumab, bersifat reversible dan tidak tergantung pada dosis obat (Ewer and Lippman, 2005; Plana et al., 2014). Pembagian klasifikasi disfungsi jantung akibat terapi kanker dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Klasifikasi disfungsi jantung akibat terapi kanker (Plana et al., 2014)

	Type I	Type II
Characteristic agent	Doxorubicin	Trastuzumab
Clinical course and typical response to antiremodeling therapy (β -blockers, ACE inhibitors)	May stabilize, but underlying damage appears to be permanent and irreversible; recurrence in months or years may be related to sequential cardiac stress	High likelihood of recovery (to or near baseline cardiac status) in 2–4 months after interruption (reversible)
Dose effects	Cumulative, dose-related	Not dose-related
Effect of rechallenge	High probability of recurrent dysfunction that is progressive; may result in intractable heart failure or death	Increasing evidence for the relative safety of rechallenge (additional data needed)
Ultrastructure	Vacuoles; myofibrillar disarray and dropout; necrosis (changes resolve over time)	No apparent ultra structural abnormalities (though not thoroughly studied)

ACE, Angiotensin-converting enzyme.

2.1.3 Epidemiologi

Disfungsi ventrikel kiri dan gagal jantung merupakan akibat kemoterapi yang paling sering terjadi. Pasien anak dengan kanker yang diberikan pengobatan antrasiklin dan/ atau radioterapi mediastinal memiliki resiko terjadi gagal jantung

sebesar 15 kali lipat dibandingkan dengan pasien kontrol. Tabel 3 menunjukkan insidensi disfungsi ventrikel kiri terkait dengan regimen kemoterapi. (Zamorano et al., 2016; Perez et al., 2019)

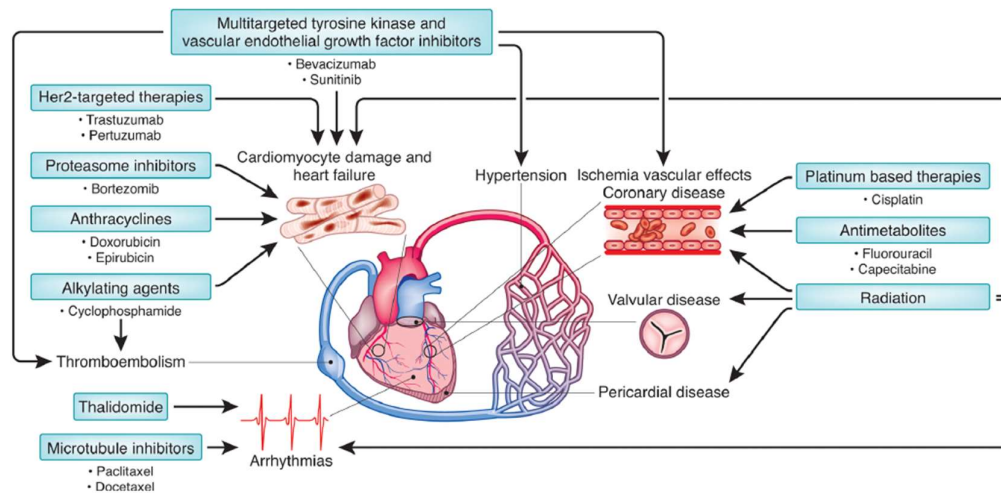
Tabel 3. Insidensi disfungsi ventrikel kiri terkait dengan regimen kemoterapi. (Zamorano et al., 2016)

Chemotherapy agents	Incidence (%)
Anthracyclines (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
Mitoxantrone >120 mg/m ²	2.6
Liposomal anthracyclines (>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	1.7-20.1 ^{2a}
Bevacizumab	1.6-4 ^{1b}
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
Miscellaneous	
Everolimus	<1
Temsirolimus	<1

^aWhen used in combination with anthracyclines and cyclophosphamide.
^bIn patients receiving concurrent anthracyclines.

2.2 Patofisiologi Jantung Akibat Agen Kemoterapi

Banyak efek samping yang dapat disebabkan oleh agen kemoterapi. Mekanisme yang mendasari terjadinya efek samping tersebut bersifat multifaktorial tergantung pada faktor resiko yang ada, agen kemoterapi, serta dosis agen kemoterapi. (Lenneman and Sawyer, 2016). Gambar 1 menunjukkan efek samping agen kemoterapi terhadap jantung.



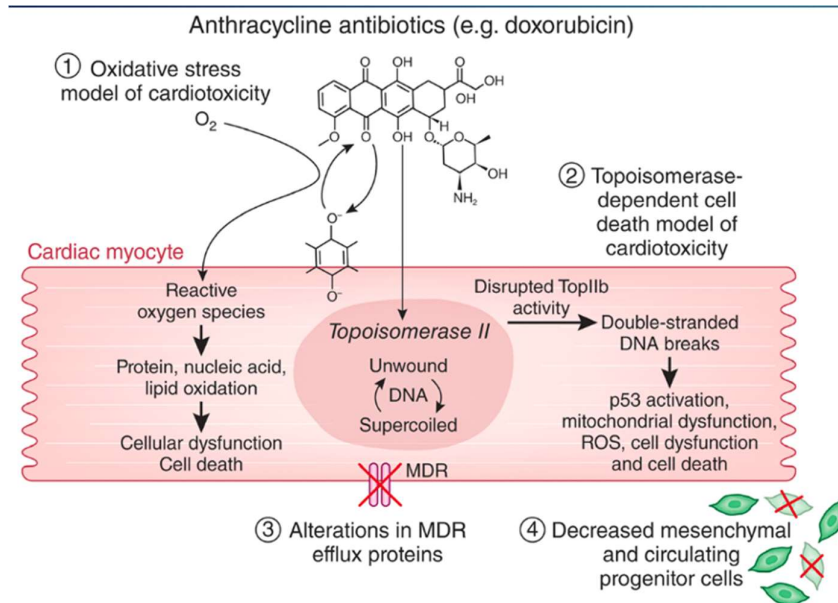
Gambar 1. Efek samping agen kemoterapi terhadap jantung dan pembuluh darah (Lenneman and Sawyer, 2016)

2.2.1 Antrasiklin

Antrasiklin merupakan agen sitotoksik dengan efek poten antitumor yang biasa digunakan untuk terapi keganasan seperti limfoma, leukemia, sarkoma, dan kanker payudara. Antrasiklin sendiri merupakan kelas antibiotik yang berasal dari *Streptomyces bacterium* yang telah ditemukan selama lebih 50 tahun yang lalu. Studi pertama pada antrasiklin dilakukan pada akhir tahun 1950. Obat-obatan antrasiklin yang sering digunakan adalah doxorubicin, mitoxantrone, epirubicin, idarubicin, dan daunorubicin. Antrasiklin berperan sebagai antineoplastik melalui 4 mekanisme. (1) Antrasiklin merusak sintesis deoxyribonucleic acid (DNA) dan ribonucleic acid (RNA) melalui penyisipan diantara pasangan basa. (2) Menghambat topoisomerase II hingga menyebabkan pemecahan DNA dan mencegah perbaikan oleh ligase. (3) Menyebabkan penghilangan histone dan menahan perbaikan DNA. (4) Pembentukan radikal bebas yang dimediasi besi (iron-mediated) yang merusak DNA (Sawyer et al., 2010; Lenneman and Sawyer, 2016)

Penggunaan klinis antrasiklin terbatas karena pengaruhnya terhadap kardi toksisitas. Berdasarkan klasifikasi, antrasiklin terkait dengan CTRCD tipe 1. Pada tahun 1967, pertama kalinya dilaporkan adanya toksisitas jantung akibat antrasiklin. Sehingga semenjak itu, dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai efeknya dan obat-obatan lain yang dapat digunakan. Antrasiklin menyebabkan kardi toksisitas melalui banyak mekanisme, tetapi digambarkan dalam 4 jalur. (1) Stres oksidatif memicu berbagai bentuk cedera seluler pada miosit kardiak karena

berlebihnya produksi radikal bebas yang dipicu oleh kelompok quinon. (2) Modulasi aktivitas Topoisomerase IIB. (3) Perubahan pada efluks protein multi- drug resistant (MDR) yang menyebabkan tingkat antrasiklin intrakardiak semakin tinggi. (4) Penurunan populasi mesenchymal progenitor cell (MPC) dan circulating progenitor cell (CPC)(Lenneman and Sawyer, 2016; Kadowaki et al., 2020). Gambar 2 menunjukkan jalur molekuler antrasiklin terkait dengan kardiotoksitas.



Gambar 2. Jalur molekuler antrasiklin terkait kardiotoksitas.

Toksitas dapat terjadi secara (1) akut (1 hari hingga 1 minggu) dan bersifat reversible jika terapi dihentikan, (2) kronik awal (1 minggu hingga 1 tahun), atau (3) kronik progresif akhir (1 tahun hingga > 20 tahun) dimana pada fase ini sudah bersifat irreversible. Toksitas terkait dengan berbagai macam faktor, seperti: total dosis kumulatif, usia (tua dan muda), predisposisi genetic, sensibilitas individual akibat penyakit kardiovaskular yang sudah ada sebelumnya (hipertensi, disfungsi ventrikel akibat kausa lain), dan penggunaan obat- obatan kemoterapi atau radioterapi sebelumnya (siklofosamid, trastuzumab, paclitaxel). (Suter and Ewer, 2013; Esquivias and Asteggiano, 2015) Tabel 4 merupakan faktor- faktor yang terkait dengan kardiotoksitas akibat antrasiklin.

Tabel 4. Faktor resiko kardiotoksitas akibat antrasiklin.(Zamorano et al., 2016)

Risk factors
<ul style="list-style-type: none"> • Cumulative dose • Female sex • Age <ul style="list-style-type: none"> - >65 years old - Paediatric population (<18 years) • Renal failure • Concomitant or previous radiation therapy involving the heart • Concomitant chemotherapy <ul style="list-style-type: none"> - alkylating or antimicrotubule agents - immuno- and targeted therapies • Pre-existing conditions <ul style="list-style-type: none"> - Cardiac diseases associating increased wall stress - Arterial hypertension - Genetic factors

^aAnthracyclines (daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, idarubicin) or anthracenedione (mitoxantrone).

Berdasarkan pedoman American Society of Clinical Oncology (ASCO) pasien yang diberikan: (1) antrasiklin dosis tinggi (doxorubicin ≥ 250 mg/ m², epirubicin ≥ 600 mg/ m²), (2) antrasiklin dosis rendah kombinasi dengan terapi radiasi dosis rendah (RT< 30 Gy) serta sedang mendapat terapi jantung, (3) antrasiklin dosis rendah atau trastuzumab dengan adanya faktor- faktor resiko kardiovaskuler (usia tua, gangguan struktur jantung), dan (4) antrasiklin dosis rendah diikuti pemberian trastuzumab memiliki resiko tinggi terjadinya CTRCD (Armenian, Lacchetti and Lenihan, 2017; Perez et al., 2019).

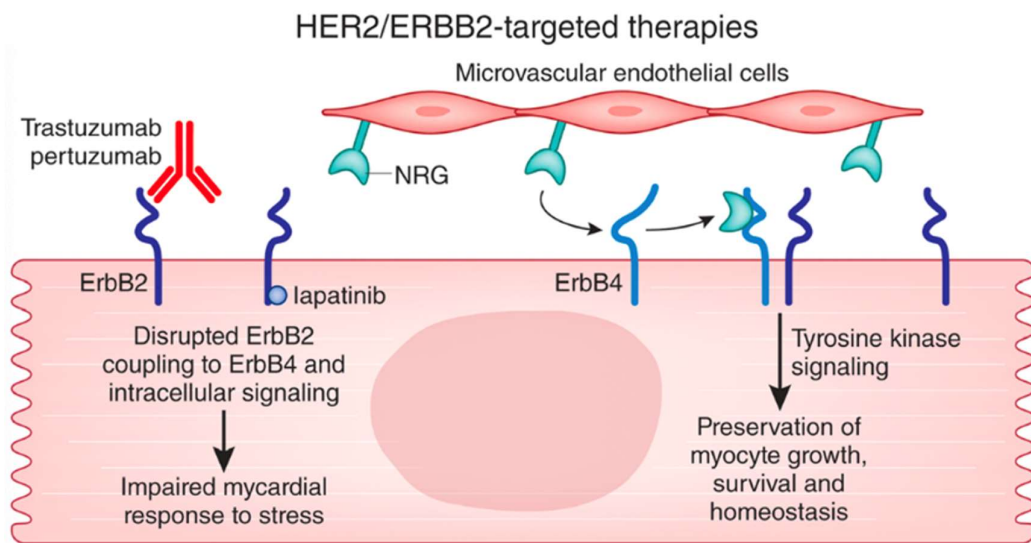
2.2.2 Penghambat HER- 2

Reseptor human epidermal growth factor (ErbB) memiliki empat isoform pada manusia, yaitu ErbB1 (HER1), ErbB2 (HER2), ErbB3 (HER 3), dan ErbB4 (HER4). Human epidermal growth factor (HER) 2 merupakan reseptor terpenting pada famili reseptor ErbB karena berperan penting dalam kelangsungan hidup sel dan merupakan reseptor pilihan untuk dimerisasi dengan isoform reseptor lain. Sehingga Wanita penderita kanker payudara dengan ekspresi berlebih dari HER2 memiliki tumor yang lebih agresif dan tingkat kelangsungan hidup yang lebih rendah. Oleh karena itu, penghambat HER2 merupakan standar pengobatan untuk kanker payudara positif HER-2 (Zeglinski et al., 2011; Perez et al., 2019).

Trastuzumab merupakan agen target- HER2 yang pertama kali diterima oleh Food and Drug Administration pada tahun 1998 untuk kanker metastatic dan berkembang menjadi pengobatan kanker payudara HER2 stadium awal pada tahun 2007. Trastuzumab adalah antibody monoklonal manusia yang memblok aktivasi epidermal growth factor yang spesifik dengan reseptor HER2/ neu. Penghambatan

aktivitas reseptor ligan epidermal growth factor/ HER2 mengganggu fosforilasi tirosin kinase intraseluler yang merupakan regulator kritis pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel (Esquivias and Asteggiano, 2015; Lenneman and Sawyer, 2016).

Kardiotoksitas pada transtuzumab tidak terkait dengan dosis dan dapat reversible, serta dapat terjadi selama atau segera setelah terapi. Disfungsi kardiak yang terjadi diakibatkan karena gangguan sinyal diantara reseptor HER2 dan ligand growth factor yang disebut neuregulin (NRG). Jalur sinyal ligand- receptor neuregulin-ErbB2 pada kardiomiosit berperan penting pada kardiomiosit yang merupakan hal kritis pada pertumbuhan , kelangsungan hidup, dan homeostatis miosit. Agen- target HER2 memicu penurunan ejeksi fraksi karena efek sinyal ErbB2- neuregulin miosit yang dibutuhkan untuk perbaikan kardiak dan homeostasis miosit. Sinyal neuregulin/ ErbB meregulasi fungsi- fungsi lain system kardiovaskuler yang mencakup tonus vasomotor dan output simpatis (Zeglinski et al., 2011; Lenneman and Sawyer, 2016). Gambar 3 merupakan jalur molekuler agen target- HER2 terkait kardiotoksitas.



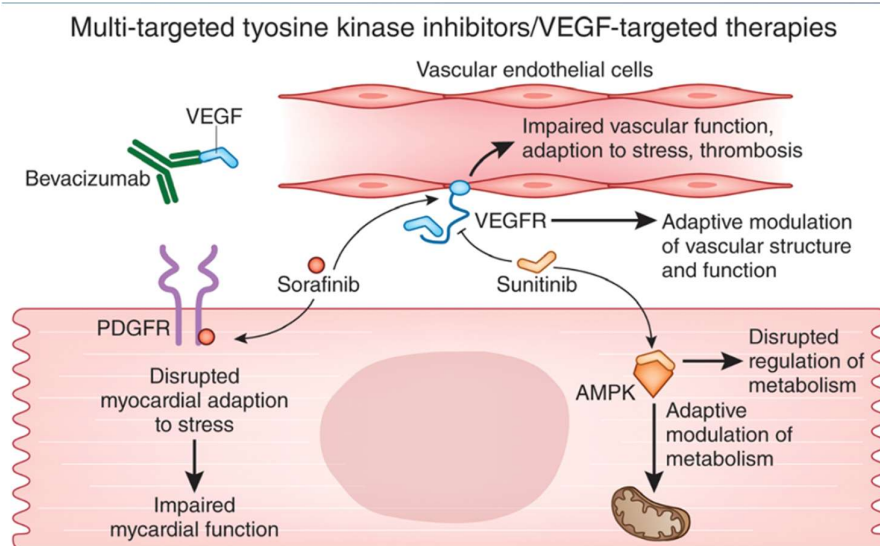
Gambar 3. Jalur molekuler agen- target HER2 terkait kardiotoksitas (Lenneman and Sawyer, 2016).

Faktor resiko terkait CTRCD pada trastuzumab antara lain adalah penggunaan antrasiklin sebelumnya, nilai left ventricle ejection fraction (LVEF) dibawah baseline, hipertensi arteri, dan usia tua (> 60 tahun). Agen penghambat HER2 antara lain trastuzumab, pertuzumab, dan lapatinib (Esquivias and Asteggiano, 2015; Kadowaki et al., 2020).

2.2.3 Penghambat Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

Peran VEGF antara lain berfungsi dalam angiogenesis, kelangsungan hidup sel endotel, vasodilatasi dan kontraktif jantung. Penghambat jalur sinyal VEGF mencakup sejumlah tyrosine kinase inhibitor (TKI) dan antibody monoclonal. Agen ini digunakan untuk terapi tumor solid (seperti kanker kolorektal, karsinoma sel renal, dan kanker ovarian) yang bekerja dengan menghambat angiogenesis yang dimediasi- VEGF. Dimana hal tersebut dapat menyebabkan hipertensi, iskemia, serta disfungsi ventrikel kiri. Beberapa mekanisme anti- VEGF- memicu hipertensi antara lain meningkatkan resistensi, kekakuan dan penipisan vaskuler. (Lenneman and Sawyer, 2016; Perez et al., 2019)

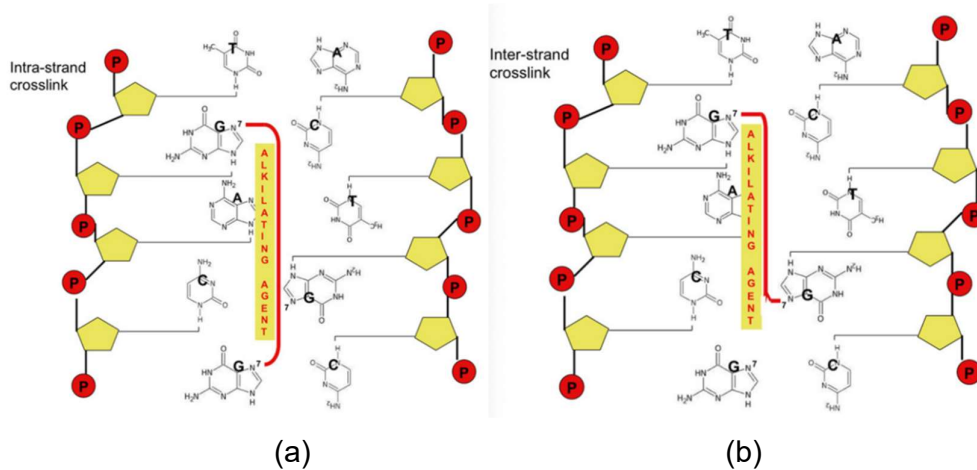
Terapi dengan target- VEGF terkait dengan peningkatan resiko tromboemboli arteri (seperti stroke, transient ischemic attack, infark miokard, angina, dan kejadian arterial lainnya) sebesar 3 kali lipat. Mekanisme yang menyebabkan kardiotoxikitas adalah multitarget TKI dan target terapi VEGF mengganggu sinyal reseptor sel endotel yang menyebabkan terganggunya fungsi vaskuler, meningkatkan hipertensi dan trombosis. TKI menghambat beberapa tiroksin kinase seperti adenosine monophosphate- activated protein kinase (AMPK) dan platelet- derived growth factor (PDGFR) yang menyebabkan perubahan metabolisme mitokondria dan kemampuan miosit untuk beradaptasi terhadap stres. Gambar 4 menunjukkan jalur molekuler penghambat VEGF menyebabkan kardiotoxikitas. Agen penghambat VEGF antara lain bevacizumab, aflibercept, ramucirumab, sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, vandetanib, regorafenib, dan levatinib (Esquivias and Asteggiano, 2015; Lenneman and Sawyer, 2016; Perez et al., 2019).



Gambar 4. Jalur molekuler penghambat VEGF menyebabkan kardiotoxikisitas (Lenneman and Sawyer, 2016).

2.2.4 Agen Alkilating

Agen alkilating merupakan komponen fundamental kombinasi kemoterapi untuk pengobatan tumor solid, leukemia dan limfoma. Agen alkylating dapat untuk mengalkilat molekul berbeda (protein, RNA, DNA) melalui reaksi alkylating dengan kelompok alkilnya. Beberapa agen secara langsung bereaksi terhadap targetnya dan yang lain bereaksi secara intermediate terhadap struktur biologisnya. Nitrogen mustard bereaksi dengan atom nitrogen (N) -7 dari asam guanilik dan dapat mengikat guanilat sebanyak dua kali pada rantai DNA yang sama (intra- strand cross link) atau mengikat guanilat pada rantai yang berbebdba (inter- strand cross- link). Cross- linkage rantai DNA ini mencegah terjadinya uncoiling dan menyebabkan terjadinya pecahnya DNA hingga apoptosis (Esquivias and Asteggiano, 2015; Perez et al., 2019). Gambar 5 menunjukkan intra strand dan inter strand cross link agen alkilating.



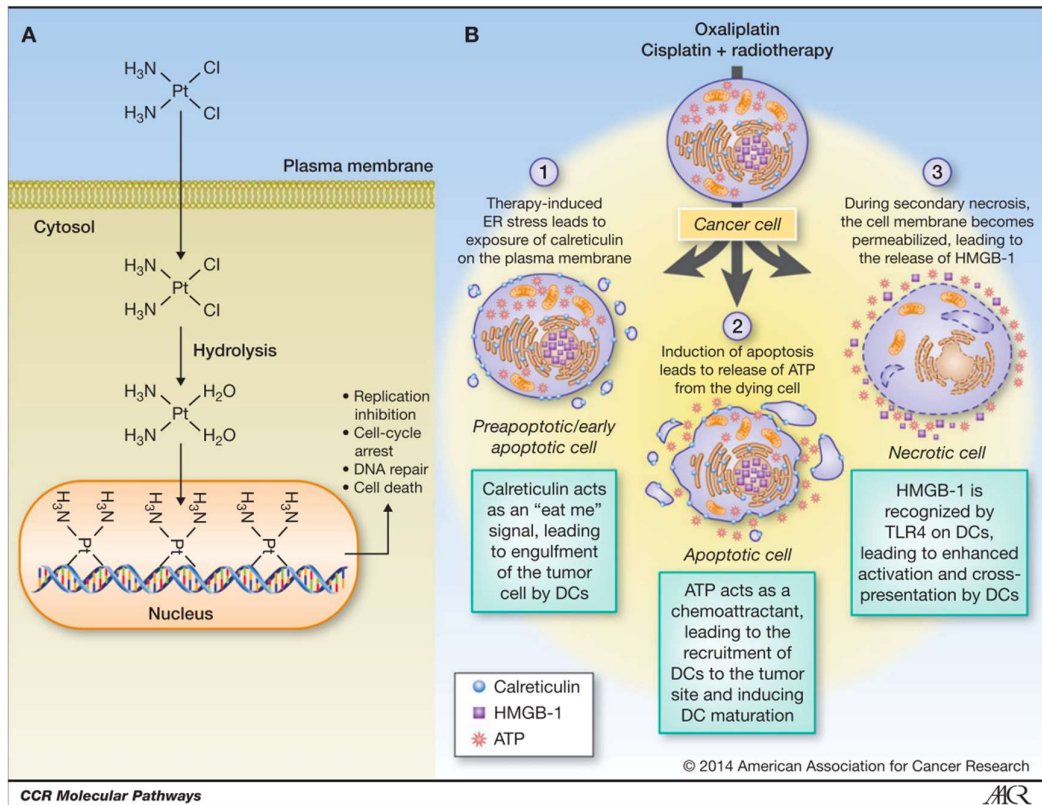
Gambar 5. (a) *Intra- strand cross link*, (b) *Inter- strand cross link* agen alkilating (Esquivias and Asteggiano, 2015).

Mekanisme kardiotoxikisitasnya belum diketahui, tetapi teori yang diterima adalah adanya cedera pada lapisan endotel yang menyebabkan kebocoran sehingga metabolit yang beracun masuk ke miokard dan menyebabkan cedera miosit dan mikrotrombus pada kapiler sehingga terjadi iskemia. Kardiotoxikisitasnya tergantung pada dosis, dimana dosis 180- 200 mg/kgBB dalam periode 2 hingga 4 hari terkait dengan resiko tinggi terjadinya CTRCD. Agen alkylating yang sering digunakan

adalah siklofosamid, ifofamid, busulfan, mitomisin, dan melphalan (Dhesi et al., 2013; Lenneman and Sawyer, 2016).

2.2.5 Agen Kemoterapi Berbasis Platinum

Cisplatin merupakan agen anti tumor berbasis platinum. Cisplatin digunakan untuk kemoterapi pada tumor solid (genitourinary, gastrointestinal, paru, dan kepala dan leher). Agen neoplastik berbasis platinum menyebabkan crosslinking DNA. Agen ini bekerja pada guanin N- 7 terdekat, membentuk crosslink intrastrand 1,2, menghambat proses seluler, seperti replikasi dan transkripsi DNA pada sel kanker yang menyebabkan apoptosis seluler (Hato et al., 2014; Lenneman and Sawyer, 2016). Gambar 6 menunjukkan kemoterapeutik agen berbasis platinum.



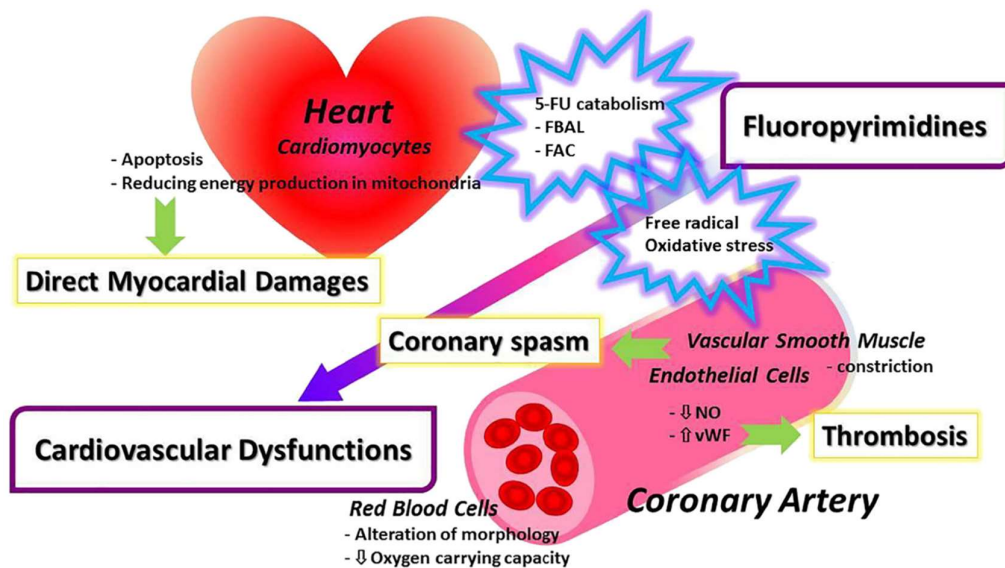
Gambar 6. Kemoterapeutik agen berbasis platinum (Hato et al., 2014).

Toksitas vaskular merupakan akibat kemoterapi berbasis cisplatin pada penderita kanker testis. Cisplatin tidak tereliminasi sempurna setelah pengobatan dan platinum masih dapat diukur beberapa tahun setelah terapi. Studi menunjukkan terjadinya disfungsi endotel pada pasien yang diberikan cisplatin. Cisplatin terkait kardi toksisitas dapat terkait dengan kelainan elektrolit akibat sekunder dari cisplatin memicu nefrotoksitas. Hal ini dapat bermanifestasi sebagai hipertensi, iskemik,

kardiomiopati, infark miokard, left bundle branch block, takikardia supraventrikel, dan bradikardia (Lenneman and Sawyer, 2016).

2.2.6 Antimetabolit

Antimetabolit merupakan kelompok obat yang mengganggu pertumbuhan DNA dan RNA dengan mensubstitusi kelompok pertumbuhan normal DNA/ RNA serta merusak sel- sel proliferasi selama fase mitosis S. Obat- obatan antimetabolit yang digunakan mencakup 5- fluorouracil (5-FU), capecitabine, cytarabine, gemcitabine, methotrexate, dan hidroksiurea yang umumnya digunakan untuk mengobati leukemia, tumor ovarium, payudara, gastrointestinal, dan tumor solid lain. Fluorouracil digunakan secara luas digunakan sebagai agen antimetabolit, dengan peningkatan insidens kardi toksisitas berkisar dari 1 hingga 7%. Insidensi iskemia terkait 5- FU lebih tinggi pada pasien dengan penyakit koroner yang mendasari dibandingkan yang tidak memiliki penyakit (Lenneman and Sawyer, 2016).



Gambar 7. Mekanisme toksisitas kardiovaskuler pada antimetabolit (Shiga and Hiraide, 2020).

2.2.7 Antimikrotubule

Agen antimikrotubul digunakan untuk pengobatan tumor solid (yaitu adenokarsinoma payudara, kanker ovarian, serta kanker leher dan kepala). Mekanisme kerjanya mencakup gangguan pembagian sel dengan mengikat dan menghambat microtubule. Insidensi disfungsi LV dengan taxane sekitar 0,7% yang paling rendah dibandingkan agen lain. Taxan meningkatkan resiko kardi toksisitas antrasiklin dengan mempengaruhi metabolisme dan ekskresinya. Paclitaxel sama

dengan kolkisin merupakan agen stabilisasi- microtubule dan kardiomyosit postmitotic, densitas mikrotubul rendah (Lenneman and Sawyer, 2016; Perez et al., 2019).

2.3 Stratifikasi dan Deteksi Dini

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

Modalitas yang paling sering digunakan untuk mendeteksi kardi toksisitas adalah pengukuran EF ventrikel kiri secara periodik dengan menggunakan ekokardiografi. Namun pengukuran EF relatif tidak sensitif untuk mendeteksi kardi toksisitas pada tahap awal. Hal ini terjadi terutama karena tidak ada perubahan EF yang berarti sampai jumlah kerusakan miokard yang kritis terjadi, dan hanya terjadi setelah mekanisme kompensasi telah selesai. Teknik pencitraan ultrasound terbaru, seperti ekokardiografi kontras dan real-time three-dimension (3D) echocardiography dapat meningkatkan akurasi menghitung EF. Namun, standar baku untuk mengevaluasi volume, massa, dan fungsi ventrikel kiri adalah dengan menggunakan Magnetic Resonance Imaging (MRI) (Geisberg and Sawyer, 2010). Tabel 5 menunjukkan penilaian dasar resiko kardi toksisitas.

Tabel 5. Penilaian dasar resiko kardi toksisitas (Frey and Bergler-Klein, 2021).

Therapy-related factors	Patient-related factors
Low risk	
Lower dose AC Trastuzumab alone	Age between 18 and 50 years
Medium risk	
Modest dose AC AC followed by trastuzumab VEGF TKIs Bcr-Abl TKIs (2nd and 3rd generation) Proteasome inhibitors ICIs	Age 50–64 years 1–2 CV risk factors (hypertension, dyslipidaemia, obesity, insulin resistance, and smoking) Borderline EF (50–54%)
High risk	
Simultaneous AC and trastuzumab High-dose AC AC and chest radiation High-dose chest radiation VEGF TKIs after AC therapy	Age >65 years More than 2 CV risk factors Underlying CV disease: CAD, PAD, CMP, and VHD Heart failure (EF under 50%) Prior cancer therapy

Adopted from Refs.^{1,4}
AC, anthracyclines; CAD, coronary artery disease; CMP, cardiomyopathy; CV, cardiovascular; ICIs, immune checkpoint inhibitors; PAD, peripheral artery disease; TKIs, tyrosine kinase inhibitors; VEGF, vascular endothelial growth factor; VHD, valvular heart disease.

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 kardi toksisitas 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 Daniela and Sandri, 2010).

2.4 Diagnostik

2.4.1 Elektrokardiografi

Elektrokardiografi (EKG) direkomendasikan pada semua pasien sebelum dan selama terapi kanker. EKG berguna dalam mendeteksi tanda-tanda toksisitas jantung, termasuk takikardi pada fase istirahat, perubahan gelombang ST-T, kelainan konduksi, pemanjangan interval QT, dan aritmia. Perubahan EKG terjadi pada 20-

30% pasien, dan sinus takikardi merupakan kelainan irama yang paling sering terjadi. Namun demikian, perubahan EKG ini tidak spesifik dan dapat berhubungan dengan faktor lain. Perubahan EKG ini dapat bersifat sementara dan tidak berhubungan dengan terjadinya kardiomiopati kronik (Suter and Ewer, 2013).

2.4.2 Ekokardiografi

Ekokardiografi merupakan metode pilihan untuk mendeteksi disfungsi miokardium sebelum, selama, dan setelah kemoterapi. Meskipun ekokardiografi 3D sering digunakan, yang merupakan metode ekokardiografi terbaik untuk mengukur LVEF ketika endokardial terlihat jelas, metode Simpson Biplane 2D direkomendasikan untuk memperkirakan volume LV dan 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 reprodutivitas yang relatif sedang, namun dapat ditingkatkan dengan menggunakan ekokardiografi 3D. Ekokardiografi 3D memiliki reprodutivitas 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 and Ewer, 2013). Tabel 6 merupakan rekomendasi protocol kardio- onkologi.

<p>Standard transthoracic echocardiography</p> <ul style="list-style-type: none"> • In accordance with ASE/EAE guidelines and IAC-Echo 2D strain imaging acquisition • Apical three-, four-, and two-chamber views <ul style="list-style-type: none"> □ Acquire ≥ 3 cardiac cycles • Images obtained simultaneously maintaining the same 2D frame rate and imaging depth <ul style="list-style-type: none"> □ Frame rate between 40 and 90 frames/sec or $\geq 40\%$ of HR • Aortic VTI (aortic ejection time) 2D strain imaging analysis • Quantify segmental and global strain (GLS) • Display the segmental strain curves from apical views in a quad format • Display the global strain in a bull's-eye plot • 2D strain imaging pitfalls • Ectopy • Breathing translation • 3D imaging acquisition • Apical four-chamber full volume to assess LV volumes and LVEF calculation • Single and multiple beats optimizing spatial and temporal resolution <p>Reporting</p> <ul style="list-style-type: none"> • Timing of echocardiography with respect to the i.v. infusion (number of days before or after) • Vital signs (BP, HR) • 3D LVEF/2D biplane Simpson's method • GLS (echocardiography machine, software, and version used) • In the absence of GLS, measurement of medial and lateral s' and MAPSE • RV: TAPSE, s', FAC <p>BP, Blood pressure; FAC, fractional area change; HR, heart rate; IAC-Echo, Intersocietal Accreditation Commission Echocardiography; MAPSE, mitral annular plane systolic excursion; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; RV, right ventricle; VTI, velocity-time integral.</p>

Tabel 6. Rekomendasi protokol kardio- onkologi ekokardiogram (Plana et al., 2014).

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 and Ewer, 2013).

2.5 Penggunaan *Myocardial Strain* Untuk Evaluasi Kardiotoksisitas Kemoterapi

Miokard ventrikel kanan atau right ventricle (RV) lebih tipis dibandingkan dari miokard ventrikel kiri serta tersusun atas dua lapisan serat otot yang terdiri dari lapisan otot superfisial dan profunda. Serat-serat otot lapisan superfisial tersusun lebih sirkumferensial yang sejajar dengan alur atrioventrikular (AV). Serat-serat otot profunda pada ventrikel kanan secara longitudinal sejajar dari basal hingga apeks (Haddad et al., 2008).

Kontraksi RV terjadi secara berurutan, dimulai dengan kontraksi inlet dan trabekula miokardium serta diakhiri dengan kontraksi infundibulum (terpisah sekitar 25 hingga 50 ms). Kontraksi infundibulum memiliki durasi yang lebih lama daripada kontraksi pada daerah aliran inflow. RV berkontraksi dengan 3 mekanisme terpisah, yaitu: (1) gerakan free wall ke dalam, yang menghasilkan efek embusan; (2) kontraksi serat-serat longitudinal, yang mempendek aksis panjang dan menarik anulus trikuspid ke arah apeks; dan (3) traksi free wall pada titik perlekatan sekunder akibat kontraksi ventrikel kiri atau left ventricle (LV). Pemendekan RV lebih besar secara longitudinal daripada radial. Berbeda dengan LV, gerakan memutar dan rotasi tidak berkontribusi secara signifikan terhadap kontraksi RV. Selain itu, karena rasio permukaan dan volume RV yang lebih tinggi, gerakan ke dalam yang lebih kecil diperlukan untuk mengeluarkan stroke volume yang sama (Haddad et al., 2008).

2.5.1 Strain Otot Jantung

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

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

1. Rotasi (derajat) = perpindahan sudut segmen miokard dalam tampilan sumbu pendek di sekitar sumbu longitudinal ventrikel kiri yang diukur dalam bidang tunggal.
2. Putaran atau torsi (derajat) merupakan perbedaan antara rotasi apikal dan basal (dihitung dari dua bidang penampang view *short axis* dari ventrikel kiri).
3. Gradien torsi (derajat/cm) yang didefinisikan sebagai putaran yang dinormalisasi ke panjang ventrikel dari basis ke apex dan memperhitungkan fakta bahwa ventrikel yang lebih panjang memiliki sudut putar yang lebih besar.

2.5.2 Longitudinal Strain Ventrikel kanan dengan 2D STE

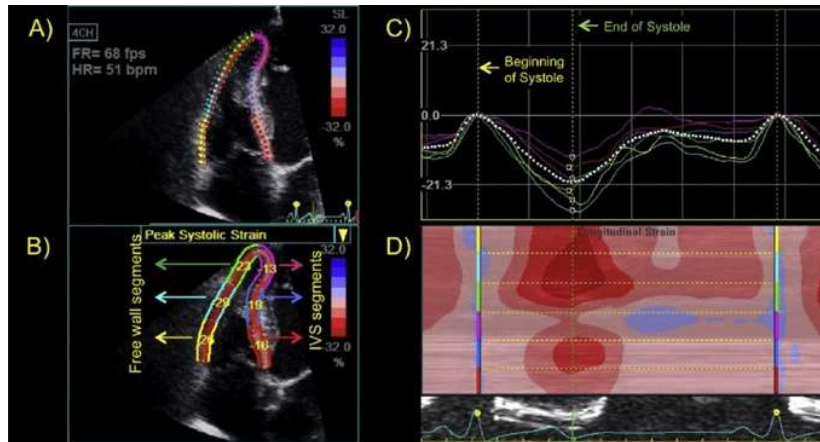
Ekokardiografi speckle tracking/ STE adalah teknik inovatif non-invasif yang akan menganalisis deformasi miokard segmental di sepanjang bidang yang berbeda melalui perpindahan bintik/ speckle. Awalnya metode ini dirancang untuk penilaian ventrikel kiri, namun sekarang juga diterapkan untuk analisis deformasi ventrikel kanan. Strain mewakili persentase perubahan panjang segmen miokard, sedangkan strain rate mewakili laju deformasi dalam satuan waktu. Baik strain dan strain rate adalah merupakan indeks kontraktilitas miokard. Strain longitudinal RV dan strain rate dapat diukur dalam tampilan apical 4 chamber terfokus pada RV, menggunakan perangkat lunak yang didedikasikan untuk penilaian ventrikel kiri. Free wall ventrikel kanan dan septum interventrikular masing- masing dibagi menjadi tiga segmen (basal, medial, dan apikal), memberikan model enam segmen. Strain longitudinal global RV dihitung sebagai rata-rata dari enam nilai segmental, sedangkan Free Wall Longitudinal Strain/ FWLS ventrikel kanan dihitung sebagai rata-rata dari tiga nilai segmental dinding bebas. Menurut Sciaccaluga dkk, FWLS ini dianggap yang lebih spesifik untuk ventrikel kanan, karena gerakan interventrikular septum berkontribusi pada fungsi baik ventrikel kanan maupun ventrikel (lebih dominan) (Badano et al., 2020).

Speckle Tracking Echocardiography/ STE merupakan suatu teknik dalam menilai deformasi melalui speckle/ bintik miokard dalam dua dimensi di sepanjang arah dinding miokard, sehingga tidak terlalu dikacaukan oleh gerakan jantung dan relatif tidak bergantung pada sudut jika dibandingkan dengan parameter lain yang

berbasis TDI. Keuntungan dari strain berbasis 2D-STE adalah independensi sudut, independensi beban relatif, dan terbukti memiliki korelasi kuat dengan RVEF yang diukur dengan Cardiac MR, serta kemampuan mendeteksi kelainan miokard yang samar, yang tidak dapat diidentifikasi menggunakan parameter konvensional. Satu studi menunjukkan bahwa strain FWLS memiliki korelasi yang baik dengan tingkat fibrosis miokard yang terdeteksi pada Cardiac MRI. Namun saat ini tidak terdapat keseragaman antar perangkat lunak dan tidak ada kesepakatan rentang referensi antar vendor. Kelemahan lainnya adalah bahwa penilaian strain ini bergantung pada kualitas gambar yang baik, dipengaruhi oleh artefak, dan mengabaikan kontribusi dari RVOT terhadap kinerja ventrikel kanan secara global. Nilai normal untuk right ventricle longitudinal strain (RVLS) masih diperdebatkan. Nilai RVLS berbeda pada laki-laki dan wanita, yang secara independent terkait model segmen-tiga atau segmen-enam. Batas referensi nilai normal pada RVFWLS adalah 20% (Badano et al., 2020). Gambar 8 menunjukkan model strain pada ventrikel kanan.

2.5.3 Right ventricle free wall longitudinal strain pada pasien dengan kardiotoxikitas

Pengukuran RVFWLS telah direkomendasikan sebagai indeks sensitif disfungsi dari sistolik RV. Hal ini dikarenakan RVFWLS hanya sedikit bergantung pada beban dan sedikit dipengaruhi oleh Gerakan jantung dibandingkan parameter konvensional lainnya. Pada studi yang dilakukan oleh Keramida dkk, ditemukan pada 6 bulan terdapat perbedaan RV GLS dan RV FWLS. Selain itu, didapatkan juga perubahan RVFWLS tidak mengikuti pola perubahan RV GLS dan LV GLS, tetapi terkait dengan perubahan dari TAPSE dan S', yang menunjukkan gambaran sifat dari free wall. Setelah pemberian terapi antrasiklin, RVFWLS menunjukkan prediktor independen terjadinya dispnea pada pasien onkologi yang diberikan kemoterapi yang secara independent terkait dengan fungsi sistolik dan diastolik dari LV dan RV (Keramida et al., 2019). Studi yang dilakukan oleh Xu dkk mendapatkan RVFWLS menurun secara signifikan selama dan setelah kemoterapi antrasiklin pada pasien dengan kanker payudara (Cherata et al., 2019; Keramida et al., 2019; Xu et al., 2021).

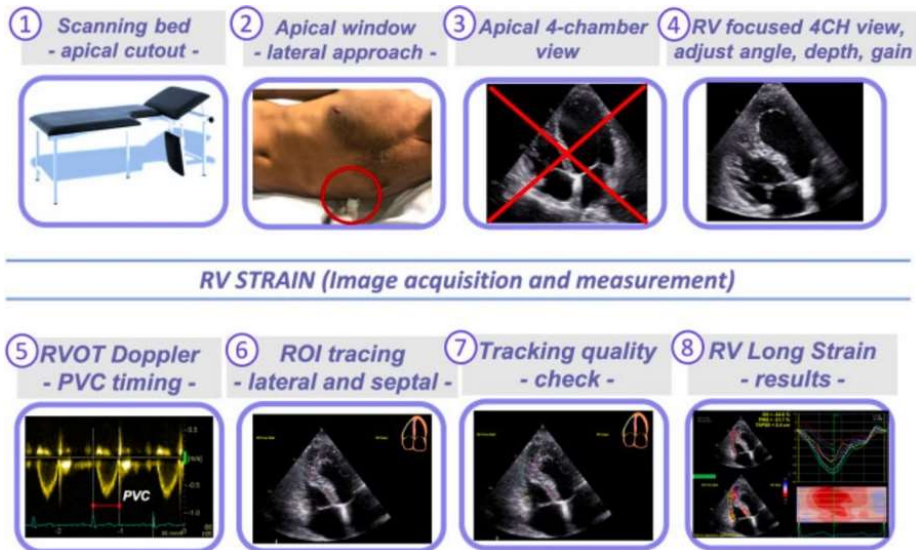


Gambar 8. Segmen Pada Strain Ventrikel Kanan (Badano et al., 2020).

2.6 Teknik melakukan Strain Ventrikel Kanan

2.6.1 Pencitraan Fokus Ventrikel Kanan

Akuisisi yang direkomendasikan untuk kuantifikasi strain longitudinal ventrikel kanan dengan teknik 2D STE yakni dengan tampilan apical 4 chamber yang berfokus pada ventrikel kanan di mana potongan tampilan inilah yang memungkinkan definisi yang lebih baik dari dinding bebas/ freewall dari ventrikel kanan dan juga memberikan pengukuran regangan longitudinal ventrikel kanan yang lebih dapat direproduksi daripada tampilan apical 4 chamber standar yang berpusat pada ventrikel kiri. Gambaran ini dapat diperoleh dari posisi transduser yang lebih lateral daripada yang diperlukan untuk apical 4 Chamber standar, kemudian sambil berhati-hati untuk memposisikan apeks ventrikel kiri di tengah scanning sector dan tampilkan dimensi ventrikel yang terbesar (memanjang dan transversal), apeks dan seluruh free wall sepanjang siklus jantung. Untuk mencapai orientasi yang benar, tampilan Apical 4 Chamber fokus RV juga tidak boleh menampilkan katup aorta (posisi bidang potong terlalu anterior) atau sinus koroner (posisi bidang potong terlalu posterior), tetapi cukup hanya septum interatrial saja. Sebagai catatan, nilai strain yang diperoleh dari tampilan fokus-ventrikel kanan lebih besar daripada yang diperoleh dari tampilan Apical 4 Chamber standar (Badano et al., 2020). Gambar 9 merupakan protocol pencitraan untuk menguku strain RV dengan menggunakan STE.



Gambar 9. Protokol pencitraan untuk mengukur strain RV menggunakan STE (Badano et al., 2020).

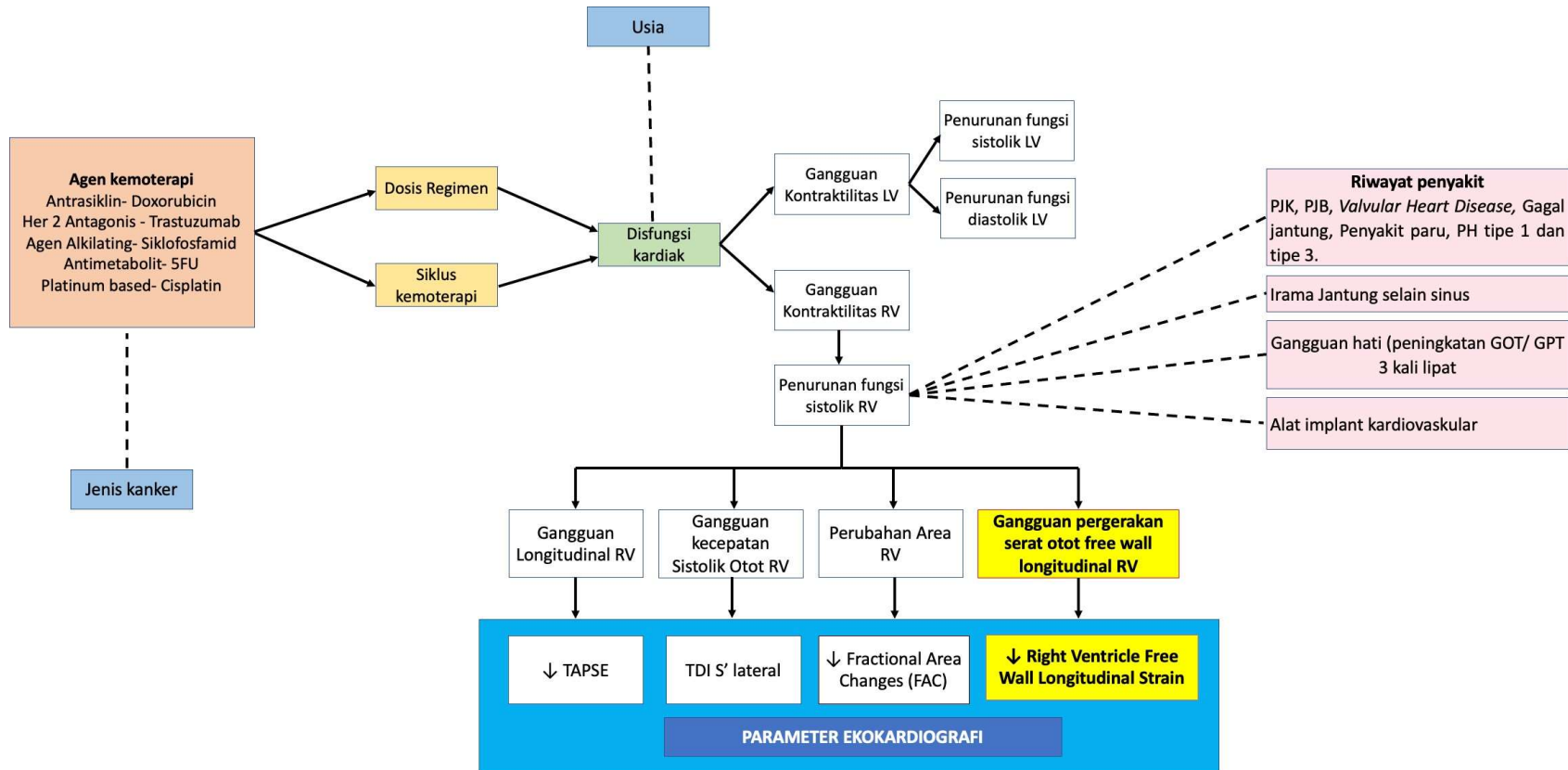
2.6.2 Penentuan Region of Interest/ ROI Ventrikel Kanan

Perangkat lunak khusus harus digunakan bila memungkinkan. Hal ini memungkinkan kita untuk memanfaatkan algoritme deteksi dinding ventrikel kanan secara otomatis yang akan mengurangi kebutuhan akan intervensi operator dan memberi kontribusi pada reproduktifitas hasil yang lebih baik. Region of Interest (ROI) harus mencakup free wall ventrikel kanan dan septum; lebarnya harus disesuaikan untuk menutupi ketebalan free wall (~5mm pada subjek normal dan lebih besar pada hipertrofi ventrikel kanan). Proses penentuan harus dengan perhatian penuh untuk menghindari penempatan ROI pada perikardium yang sangat reflektif dan tidak dapat diperpanjang (mengakibatkan perkiraan besarnya regangan yang terlalu rendah) atau malahan terlalu rendah yakni di bawah anulus trikuspid (mengakibatkan pemanjangan sistolik paradoks di wilayah ini oleh karena terjadi pengisian atrium). Jika lebar ROI terlalu sempit, terutama meliputi lapisan endokardium, besarnya regangan akan ditaksir terlalu tinggi. Paket perangkat lunak yang mengukur strain pada endokardium mungkin hanya meminta penggambaran endokardium rongga ventrikel kanan dengan menggunakan garis kontur dan memberikan nilai yang berbeda dari perangkat

lunak yang mengukur dinding penuh atau mid- miokardium (Badano et al., 2020).

Standar protokol pencitraan dalam mengukur strain RV menggunakan teknik Speckle tracking yakni pertama-tama pasien berbaring dengan menggunakan tempat tidur pemindaian khusus dengan cut-out lateral pada setinggi apeks jantung; posisikan pasien dengan nyaman dan posisikan serta orientasikan probe dengan tepat. Untuk mendapatkan tampilan Apical 4 chamber berfokus pada ventrikel kanan, probe diposisikan lebih lateral daripada saat mendapatkan tampilan 4 Chamber konvensional dan lebih diarahkan ke bahu kanan. Setelah tampilan yang tepat diperoleh, gain, kontras, dan kedalaman harus dioptimalkan untuk merekam gambar dengan resolusi temporal 50–80 fps. Pelacakan Doppler gelombang berdenyut yang direkam dalam RVOT memungkinkan definisi yang tepat dari awal dan akhir waktu ejeksi ventrikel kanan. ROI harus mencakup baik dinding bebas ventrikel kanan dan septum; lebarnya harus disesuaikan untuk menutupi ketebalan free wall ventrikel kanan (55mm pada subjek normal dan lebih besar dengan adanya hipertrofi ventrikel kanan). Setelah memeriksa kualitas pelacakan dan persetujuan akhir oleh operator, nilai strain regional ditampilkan. Strain longitudinal free wall ventrikel kanan adalah rata-rata nilai regangan dari tiga segmen dinding bebas ventrikel kanan. Strain longitudinal-4 Chamber ventrikel kanan adalah rata-rata nilai regangan dari enam segmen dinding bebas RV dan septum interventricular (Badano et al., 2020).

2.7 Kerangka Teori



2.8 Kerangka Konsep

