

Tugas Penelitian Akhir

**PENILAIAN FUNGSI SISTOLIK VENTRIKEL KIRI MELALUI PARAMETER
EKOKARDIOGRAFI *MITRAL ANNULAR PLANE SYSTOLIC
EXCURSION (MAPSE)* DAN *MITRAL ANNULAR PEAK SYSTOLIC
VELOCITY (S'm)* PADA PASIEN KANKER YANG MENJALANI
KEMOTERAPI**

*ASSESSMENT OF LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC FUNCTION BY
ECHOCARDIOGRAPHIC PARAMETERS OF MITRAL ANNULAR PLANE
SYSTOLIC EXCURSION (MAPSE) AND MITRAL ANNULAR PEAK SYSTOLIC
VELOCITY (S'm) IN CANCER PATIENTS UNDERGOING CHEMOTHERAPY*



Oleh:

dr. Mardhiyah Yamani

C165182011

Pembimbing:

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

dr. Pendrik Tandean, Sp.PD-KKV

dr. Akhtar Fajar Muzakkir, Sp.JP (K)

dr. Aussie Fitriani Ghaznawie, Sp.JP (K)

Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM

Dr. dr. Prihantono, Sp.B (K) Onk., M.Kes

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

2023

TESIS

**PENILAIAN FUNGSI SISTOLIK VENTRIKEL KIRI MELALUI
PARAMETER EKO KARDIOGRAFI *MITRAL ANNULAR PLANE*
SYSTOLIC EXCURSION (MAPSE) DAN *MITRAL ANNULAR PEAK*
SYSTOLIC VELOCITY (S'm) PADA PASIEN KANKER YANG
MENJALANI KEMOTERAPI**

*ASSESSMENT OF LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC FUNCTION BY
ECHOCARDIOGRAPHIC PARAMETERS OF MITRAL ANNULAR
PLANE SYSTOLIC EXCURSION (MAPSE) AND MITRAL ANNULAR
PEAK SYSTOLIC VELOCITY (S'm) IN CANCER PATIENTS
UNDERGOING CHEMOTHERAPY*

MARDHIYAH YAMANI

C165182011



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

**PENILAIAN FUNGSI SISTOLIK VENTRIKEL KIRI MELALUI PARAMETER
EKOKARDIOGRAFI *MITRAL ANNULAR PLANE SYSTOLIC
EXCURSION* (MAPSE) DAN *MITRAL ANNULAR PEAK SYSTOLIC
VELOCITY* (S'm) PADA PASIEN KANKER YANG MENJALANI
KEMOTERAPI**

Tesis

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar spesialis

Program Studi PPDS-1 Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah

Disusun dan diajukan oleh

MARDHIYAH YAMANI

C165182011

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 KIRI MELALUI PARAMETER
EKOKARDIOGRAFI MITRAL ANNULAR PLANE SYSTOLIC
EXCURSION (MAPSE) DAN MITRAL ANNULAR PEAK SYSTOLIC
VELOCITY (S'm) PADA PASIEN KANKER YANG MENJALANI
KEMOTERAPI**

MARDHIYAH YAMANI

NIM : C165182011

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka penyelesaian studi PPDS 1 Ilmu Penyakit Jantung Dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 5 April 2023 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,



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

NIP. 19500329 197612 1 001

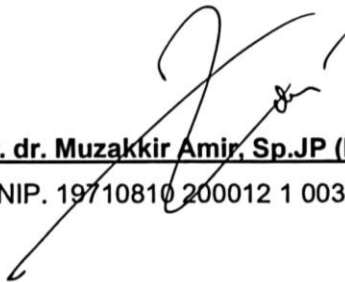


dr. Pendrik Tandean, Sp.PD-KKV

NIP. 19600325 198610 1 001

Ketua Program Studi Ilmu Penyakit
Jantung dan Pembuluh darah,

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin,



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

NIP. 19710810 200012 1 003



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

NIP. 19680530 199603 2 001

TESIS

**PENILAIAN FUNGSI SISTOLIK VENTRIKEL KIRI MELALUI PARAMETER
EKOKARDIOGRAFI MITRAL ANNULAR PLANE SYSTOLIC
EXCURSION (MAPSE) DAN MITRAL ANNULAR PEAK SYSTOLIC
VELOCITY (S'm) PADA PASIEN KANKER YANG MENJALANI
KEMOTERAPI**

MARDHIYAH YAMANI

NIM : C165182011

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka penyelesaian studi PPDS 1 Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 5 April 2023 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama,



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

NIP. 19500329 197612 1 001

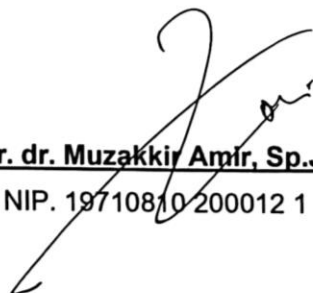
Pembimbing Pendamping,



dr. Pendrik Tandean, Sp.PD-KKV

NIP. 19600325 198610 1 001

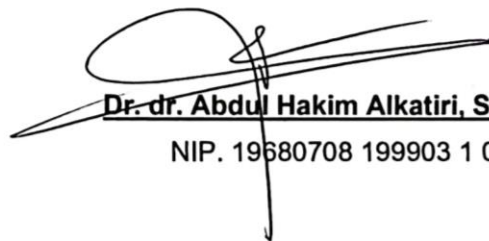
Ketua Program Studi Ilmu Penyakit
Jantung dan Pembuluh darah,



Dr. dr. Muzakir Amr, Sp.JP (K)

NIP. 19710810 200012 1 003

Ketua Departemen Kardiologi dan
Kedokteran Vaskular,



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

NIP. 19680708 199903 1 002

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul "Penilaian Fungsi Sistolik Ventrikel Kiri Melalui Parameter Ekokardiografi *Mitral Annular Plane Systolic Excursion* (MAPSE) dan *Mitral Annular Peak Systolic Velocity* (S'm) 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. Pendrik Tandean, Sp.PD-KKV sebagai Pembimbing Pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini.

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

Makassar, 5 April 2023

Yang menyatakan



MARDHIYAH YAMANI

C165182011

PENETAPAN PANITIA PENGUJI

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada

Tanggal 5 April 2023

Panitia penguji Tesis berdasarkan SK Dekan Fakultas Kedokteran

Universitas Hasanuddin

No. 2304/UN4.6.1/KEP/2023

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

Anggota : dr. Pendrik Tandean, Sp.PD-KKV
dr. Akhtar Fajar Muzakkir, Sp.JP (K)
dr. Aussie Fitriani Ghaznawie, Sp.JP (K)
Dr. dr. Prihantono, Sp.B (K) Onk., M.Kes
Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM

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 Program Studi Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah 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.

Sebagai insan biasa yang jauh dari sempurna, penulis sepenuhnya menyadari tanpa bantuan dari berbagai pihak maka penulisan tesis penelitian ini tidak dapat terselesaikan. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis dengan tulus menyampaikan rasa hormat dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah Dr. dr. Muzakkir Amir, Sp.JP(K) dan Sekretaris Program Studi dr. Az Hafid Nashar, Sp.JP(K), yang memberikan bimbingan, arahan, dukungan, dan motivasi kepada penulis selama pendidikan.
2. Ketua Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Dr. dr. Abdul Hakim Alkatiri, Sp.JP(K) yang telah banyak memberikan dukungan, mengarahkan, membimbing, dan memberikan nasihat, dan motivasi kepada penulis selama menempuh pendidikan.
3. Prof. dr. Peter Kabo, Ph.D, Sp.FK, Sp.JP(K) sebagai pembimbing utama yang dengan penuh perhatian dan kesabaran senantiasa membimbing dan memberikan dorongan kepada penulis sejak awal penelitian hingga penyusunan tesis ini dan selama menempuh pendidikan.
4. dr. Pendrik Tandean, Sp.PD-KKV sebagai pembimbing kedua yang telah banyak memberikan ide dan gagasan, dengan penuh perhatian dan kesabaran senantiasa membimbing, serta memberikan masukan dalam banyak hal selama penulis menyusun tesis ini dan selama menempuh pendidikan.
5. dr. Akhtar Fajar Muzakkir, Sp.JP(K) sebagai pembimbing ketiga yang banyak memberikan ide dan dengan sabar membimbing, mengarahkan dan memberikan nasihat kepada penulis selama penulis menyusun tesis ini dan selama menempuh pendidikan.

6. dr. Aussie Fitriani Ghaznawie, Sp.JP(K) sebagai pembimbing keempat yang banyak memberikan ide dan dengan sabar membimbing, mengarahkan dan memberikan nasihat kepada penulis selama penulis menyusun tesis ini dan selama menempuh pendidikan.
7. Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM sebagai pembimbing metodologi penelitian dan statistik yang ditengah kesibukannya telah meluangkan waktu dan pikiran beliau untuk membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.
8. Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K)Onk sebagai pembimbing di bidang onkologi yang memberikan saran, masukan, dan bimbingan dalam menyempurnakan penelitian ini.
9. Penasihat akademik penulis dr. Yulius Patimang, Sp.A, Sp.JP(K) yang telah mendidik dan memberikan arahan serta nasehat kepada penulis selama mengikuti proses pendidikan.
10. Guru-guru kami, Prof. dr. Junus Alkatiri, SpPD-KKV, Sp.JP(K), Prof. dr. Ali Aspar Mappahya, Sp.PD, Sp.JP(K), Dr. dr. Idar Mappangara, Sp.PD, Sp.JP(K), dr. Zaenab Djafar, Sp.PD, M.Kes, Sp.JP(K), dr. Fadillah Maricar, Sp.JP(K), dr. Andi Alief Utama Armyn, M.Kes, Sp.JP(K), Dr. dr. Khalid Saleh, Sp.PD-KKV, dr. Almudai, Sp.PD, Sp.JP(K), dr. Muh. Nuralim Mallapasi, Sp.B, Sp.BTKV, dr. Amelia Arindanie Syahrir, Sp.JP, dr. Jayarasti Kusumanegara, Sp.BTKV(K), dr. Bogie Putra Pallinggi, Sp.JP, dan dr. Umar Usman, Sp.BTKV yang senantiasa memberikan bimbingan, pengajaran dan kesempatan kepada penulis dan rekan-rekan PPDS untuk menimba ilmu pengetahuan dan keterampilan tentang penyakit jantung dan pembuluh darah.
11. Direktur Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo, Direktur Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin, Direktur Rumah Sakit Islam Faisal, dan direktur rumah sakit jejaring lainnya atas kesediannya memberikan kesempatan kepada penulis untuk menimba ilmu dan menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.
12. Direktur RSUD Mokopido Tolitoli beserta jajarannya yang telah banyak memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani stase mandiri dalam rangka mengaplikasikan keterampilan dan wawasan tentang penanganan berbagai kasus penyakit jantung dan pembuluh darah di rumah sakit tersebut.
13. Suami tercinta Misbahuddin Azis, S.Kep, Ns, beserta Ananda Ahmad Syaifullah Aziz dan Ananda Sumayyah Salsabila Raihanah tersayang yang telah memberikan kasih sayang yang tulus, dukungan, pengorbanan, doa dan pengertiannya selama penulis mengikuti proses pendidikan.
14. Kedua orang tua (Ayahanda Alm. Drs. H. Ahmad Al-Yamani dan Ibunda Hj. Djuranah Hasan), mertua (Ibunda Hj. St. Maryati Sanusi, BA), om dan tante, saudara saya Zakiyah Yamani, Zaitun Yamani, Zulfikri Yamani, dan Sitti Khadijah Yamani, beserta seluruh

anggota keluarga besar yang telah memberikan restu untuk penulis melanjutkan pendidikan, disertai dengan doa, kasih sayang yang tulus, dan dukungan yang luar biasa selama penulis menjalani pendidikan.

15. Teman sejawat PPDS-1 Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah mulai dari senior sampai teman-teman junior, khususnya teman seperjuangan angkatan Januari 2019 “*Critical Eleven*” (dr. Fathlina, dr. Izna, dr. Godeberta, dr. Akina, dr. Armina, dr. Toching, dr. Bambang, dr. Agus, dr. Ika, dr. Mezly) atas bantuan, kebersamaan, semangat, dan kerjasama yang baik selama penulis menjalani pendidikan.
16. Anggota *COTo* Makassar (dr. Gofur, dr. Godeberta, dr. Fathlina, dr. Bambang, dr. Diza) dan tim stase ekokardiografi (dr. Tiara, dr. Andika, dr. Ilzy, dr. Yuniar, dr. Novita, , dr. Wahyu, dr. Vicky) untuk kesediaannya meluangkan waktu berbagi data penelitian.
17. Staf Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular terkhusus kepada Ibu Ida, Kak Hikmah, Kak Bara, dan Kak Wiwi, atas segala bantuannya selama penulis mengikuti pendidikan.
18. Seluruh paramedis dan tenaga administrasi di lingkungan RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo khususnya di Pusat Jantung Terpadu, RSP Universitas Hasanuddin, dan RSUS Mokopido Tolitoli, dan rumah sakit jejaring lainnya, atas kerja sama dan bantuannya selama penulis mengikuti pendidikan.
19. Pasien-pasien yang telah bersedia mengikuti penelitian ini sehingga penelitian ini dapat berjalan sebagaimana mestinya.
20. Semua pihak yang namanya tidak tercantum namun telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Akhir kata dengan segala kerendahan hati, penulis berharap semoga tesis ini dapat memberikan manfaat dalam perkembangan ilmu pengetahuan pada umumnya serta Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah pada khususnya di masa mendatang. Tak lupa penulis memohon maaf atas segala keterbatasan dalam penulisan tesis ini.

Penulis

MARDHIYAH YAMANI

ABSTRAK

Mardhiyah Yamani. **Penilaian Fungsi Sistolik Ventrikel Kiri melalui Parameter Ekokardiografi Mitral Annular Plane Systolic Excursion (MAPSE) dan Mitral Annular Peak Systolic Velocity (S'm) pada Pasien Kanker yang Menjalani Kemoterapi** (dibimbing oleh Peter Kabo, Pendrik Tandean, Akhtar Fajar Muzakkir, Aussie Fitriani Ghaznawie, Andi Alfian Zainuddin, Prihantono)

Latar belakang: Kanker adalah penyebab utama kematian kedua di seluruh dunia, dengan angka kematian yang sangat tinggi terutama di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah. Kemoterapi merupakan pengobatan kanker yang umum diberikan, dapat menyebabkan kardiotoxicitas yang mengakibatkan komplikasi kardiovaskular serta meningkatkan morbiditas dan mortalitas, terutama pada pasien yang memiliki faktor risiko kardiovaskular. Ekokardiografi merupakan modalitas pencitraan non-invasif yang berguna untuk deteksi dini kardiotoxicitas akibat kemoterapi.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk menilai perubahan nilai *mitral annular plane systolic excursion* (MAPSE) dan *mitral annular peak systolic velocity* (S'm) pada pasien kanker yang menjalani kemoterapi.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian kohort prospektif yang dilakukan di Pusat Jantung Terpadu Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar dari Agustus 2022 hingga Februari 2023. Penelitian ini melibatkan pasien kanker yang dijadwalkan untuk menjalani kemoterapi yang dikonsul ke Departemen Kardiologi untuk dievaluasi. Nilai awal MAPSE dan S'm diukur sebelum inisiasi kemoterapi dan setelah satu siklus kemoterapi.

Hasil: Dari 81 pasien yang dianalisis, sebagian besar adalah perempuan (88,9%) dengan usia rata-rata $48,3 \pm 10,5$ tahun. Diagnosis kanker yang paling umum adalah kanker payudara (84,0%), diikuti oleh keganasan hematologi (13,6%) dan keganasan lainnya (2,5%). Sebagian besar pasien menerima rejimen kemoterapi berbasis anthracycline (96,3%). Setelah satu siklus kemoterapi, nilai MAPSE dan S'm menurun secara signifikan. Median MAPSE menurun dari 14,0 (9,5 - 15,5) menjadi 12,5 (9,0 - 15,0) ($p < 0,001$), sedangkan median S'm menurun dari 9,5 (6,0 - 11,5) menjadi 8,5 (5,5 - 10,5) ($p < 0,001$). Mayoritas pasien mengalami penurunan nilai MAPSE (93,83%) dan S'm (90,12%) setelah kemoterapi.

Kesimpulan: Pasien kanker yang menjalani kemoterapi menunjukkan penurunan nilai MAPSE dan S'm yang signifikan setelah satu siklus kemoterapi. Temuan ini menekankan pentingnya pemantauan ekokardiografi secara teratur untuk mendeteksi tanda-tanda awal kardiotoxicitas yang diinduksi oleh kemoterapi dan mengurangi komplikasi kardiovaskular yang terkait kemoterapi.

Kata kunci: kanker, kemoterapi, kardiotoxicitas, ekokardiografi, MAPSE, S'm, fungsi sistolik ventrikel kiri

ABSTRACT

Mardhiyah Yamani. **Assessment of Left Ventricular Systolic Function by Echocardiographic Parameters of Mitral Annular Plane Systolic Excursion (MAPSE) and Mitral Annular Peak Systolic Velocity (S'm) in Cancer Patients Undergoing Chemotherapy** (supervised by Peter Kabo, Pendrik Tandean, Akhtar Fajar Muzakkir, Aussie Fitriani Ghaznawie, Andi Alfian Zainuddin, Prihantono)

Background: Cancer is the second leading cause of death worldwide, with a particularly high mortality rate in low- and middle-income countries. Chemotherapy, a common cancer treatment, can lead to cardiotoxicity, resulting in cardiovascular complications and increased morbidity and mortality, especially in patients with pre-existing cardiovascular risk factors. Echocardiography has emerged as a valuable non-invasive imaging modality for early detection of chemotherapy-induced cardiotoxicity.

Objective: This study aimed to assess the changes in mitral annular plane systolic excursion (MAPSE) and mitral annular peak systolic velocity (S'm) values in cancer patients undergoing chemotherapy, particularly in the Makassar region.

Methods: A prospective cohort study was conducted at the Integrated Cardiac Center of Wahidin Sudirohusodo Hospital in Makassar from August 2022 to February 2023. The study included cancer patients scheduled for chemotherapy who were referred to the Cardiology Department for evaluation. Baseline MAPSE and S'm values were measured prior to chemotherapy initiation and after one cycle of treatment.

Results: Among the 81 patients analyzed, the majority were females (88.9%) with an average age of 48.3 ± 10.5 years. The most common cancer diagnosis was breast cancer (84.0%), followed by hematological malignancies (13.6%) and other malignancies (2.5%). Most patients received anthracycline-based chemotherapy regimens (96.3%). Following one cycle of chemotherapy, both MAPSE and S'm values significantly decreased. Median MAPSE decreased from 14.0 (9.5 - 15.5) to 12.5 (9.0 - 15.0) ($p < 0.001$), while median S'm decreased from 9.5 (6.0 - 11.5) to 8.5 (5.5 - 10.5) ($p < 0.001$). The majority of patients experienced decreased MAPSE (93.83%) and S'm (90.12%) values after chemotherapy.

Conclusion: Cancer patients undergoing chemotherapy demonstrated a significant reduction in MAPSE and S'm values following one cycle of treatment. These findings emphasize the importance of regular echocardiographic monitoring to detect early signs of chemotherapy-induced cardiotoxicity and mitigate associated cardiovascular complications.

Keywords: cancer, chemotherapy, cardiotoxicity, echocardiography, MAPSE, S'm, left ventricular systolic function

DAFTAR ISI

Ucapan Terima Kasih	i
ABSTRAK.....	iv
ABSTRACT.....	v
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR SINGKATAN	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
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 Hipotesis Kerja	3
I.5 Manfaat Penelitian	4
I.5.1 Manfaat teoritis.....	4
I.5.2 Manfaat aplikatif	4
BAB II.....	5
TINJAUAN PUSTAKA	5
II.1 Disfungsi Jantung Akibat Terapi Kanker.....	5
II.1.1 Definisi.....	5
II.1.2 Klasifikasi	6
II.1.3 Epidemiologi.....	6
II.2 Patofisiologi Disfungsi Jantung Akibat Terapi Kanker	8
II.2.1 <i>Anthracycline</i>	8
II.2.2 <i>HER2-Targeted Agent</i> (Trastuzumab).....	11
II.2.3 <i>Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Inhibitor</i>	12
II.2.4 Antimetabolit	13

II.2.5	Agen Berbasis Platinum.....	14
II.2.6	<i>Antimicrotubule Agent / Taxane</i>	14
II.2.7	<i>Alkylating Agent</i>	14
II.3	Stratifikasi Risiko Dan Deteksi Dini.....	15
II.4	Diagnostik	17
II.4.1	Elektrokardiografi.....	17
II.4.2	Ekokardiografi	17
II.4.3	Pencitraan Nuklir Jantung.....	19
II.4.4	<i>Cardiac Magnetic Resonance (CMR)</i>	20
II.4.5	Biomarker Jantung.....	20
II.5	Struktur Serat dan Arah Gerakan Otot Jantung.....	22
II.6	Fungsi Sistolik Ventrikel Kiri	23
II.6.1	<i>Mitral annular plane systolic excursion (MAPSE)</i>	24
II.6.2	<i>Mitral annular peak systolic velocity (S'm)</i>	27
BAB III	31
KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP	31
III.1	Kerangka Teori.....	31
III.2	Kerangka Konsep.....	32
BAB IV	33
METODE PENELITIAN	33
IV.1	Rancangan Penelitian	33
IV.2	Tempat dan Waktu Penelitian	33
IV.3	Populasi Penelitian	33
IV.4	Sampel dan Cara Pengambilan Sampel.....	33
IV.5	Perkiraan Jumlah Sampel.....	34
IV.6	Kriteria Inklusi	34
IV.7	Kriteria Eksklusi.....	34
IV.8	Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	35
IV.9	Alur Penelitian	35
IV.10	Cara Kerja.....	35
IV.10.1	Subyek Penelitian	35
IV.10.2	Cara Penelitian.....	36
IV.10.3	Protokol Pengambilan Gambar Ekokardiografi.....	36
IV.11	Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif.....	37

IV.11.1	Definisi Operasional	37
IV.11.2	Kriteria Obyektif.....	38
IV.12	Pengolahan Data dan Analisis Data.....	39
BAB V	40
HASIL DAN PEMBAHASAN		40
V.1	Hasil	40
V.1.1	Karakteristik Dasar Sampel	40
V.1.2	Nilai MAPSE dan S'm Pre Kemoterapi dan Post Kemoterapi.....	42
V.2	Pembahasan.....	46
V.3	Keterbatasan Penelitian.....	49
BAB VI	50
KESIMPULAN DAN SARAN		50
VI.1	Kesimpulan	50
VI.2	Saran.....	50
DAFTAR PUSTAKA		51

DAFTAR SINGKATAN

Akt	:	<i>Ak strain transforming</i>
ASE	:	<i>American Society of Echocardiography</i>
ATP	:	<i>Adenosin Triphosphate</i>
BCL-2	:	<i>B-cell lymphoma 2</i>
BNP	:	<i>Brain 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>
ERK	:	<i>Extracellular signal-regulated kinase</i>
FAK	:	<i>Focal Adhesion Kinase</i>
GCS	:	<i>Global Circumferential Strain</i>
GLS	:	<i>Global Longitudinal Strain</i>
HER2	:	<i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>
HER4	:	<i>Human epidermal growth factor receptor 4</i>
LVEF	:	<i>Left Ventricular Ejection Fraction</i>
MAPK	:	<i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MAPSE	:	<i>Mitral Annular Plane Systolic Excursion</i>
MRI	:	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
MUGA	:	<i>Multigated Radionucleide Angiography</i>
NRG-1	:	<i>Neuregulin-1</i>
NT-proBNP	:	<i>N-terminal pro-brain natriuretic peptide</i>
PCI	:	<i>Percutaneous Coronary Intervention</i>
PI3K-PKB/Akt	:	<i>phosphoinositide-3-kinase–protein kinase B/Akt</i>
Riskesdas	:	<i>Riset Kesehatan Dasar</i>
RNA	:	<i>Ribonucleic Acid</i>

ROS	:	<i>Reactive Oxygen Species</i>
RSUP	:	Rumah Sakit Umum Pusat
S'm	:	<i>Mitral annular peak systolic velocity</i>
Src	:	<i>Sarcomer</i>
STE	:	<i>Speckle Tracking Echocardiography</i>
VEGF	:	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WHO	:	<i>World Health Organization</i>
5-FU	:	<i>5-fluorouracil</i>

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Mekanisme kardi toksisitas yang diinduksi oleh doxorubicin	10
Gambar 2. Mekanisme kardi toksisitas yang diinduksi oleh <i>HER2-Targeted Agent</i> (Trastuzumab).....	12
Gambar 3. Skema efek samping kardi toksik dari berbagai jenis agen kemoterapi.....	15
Gambar 4. Struktur dan orientasi serat otot jantung yang menghasilkan kontraksi longitudinal, radial, dan sirkumferensial	22
Gambar 5. Gambaran skematis arah serat otot jantung.....	23
Gambar 6. Pengukuran <i>mitral annular plane systolic excursion</i> (MAPSE) dengan ekokardiografi mode-M	26
Gambar 7. Pengukuran <i>mitral annular peak systolic velocity</i> (S'm) dengan PW-TDI.	28
Gambar 8. Proporsi jenis regimen yang diberikan pada pasien kanker yang menjalani kemoterapi	42
Gambar 9. Perbandingan nilai MAPSE pre kemoterapi (<i>baseline</i>) dan post kemoterapi	43
Gambar 10. Perbandingan nilai S'm pre kemoterapi (<i>baseline</i>) dan post kemoterapi ..	44
Gambar 11. Proporsi pasien yang mengalami perubahan nilai MAPSE dan S'm setelah kemoterapi	45
Gambar 12. Penurunan relatif pada fungsi sistolik ventrikel kiri setelah satu siklus kemoterapi	45

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	17
Tabel 4. Rekomendasi Protokol Ekokardiogram Kardio-onkologi	19
Tabel 5. Pemeriksaan Penunjang untuk Deteksi Kardiotoksisitas	21
Tabel 6. Rentang nilai normal PW-TDI annulus mitral berdasarkan umur	29
Tabel 7. Perbandingan kelebihan dan kekurangan MAPSE, S'm, dan strain miokard..	30
Tabel 8. Karakteristik dasar pasien	41
Tabel 9. Nilai MAPSE dan S'm Pre Kemoterapi dan Post Kemoterapi	43
Tabel 10. Jumlah pasien yang mengalami perubahan nilai MAPSE dan S'm.....	44

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang Masalah

Kanker adalah penyebab kematian kedua terbesar di dunia dengan angka kematian sekitar 10 juta pertahun. 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, 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 pengobatan kanker yang ditimbulkan. Gangguan pada sistem kardiovaskular merupakan salah satu efek samping dari kemoterapi yang paling sering terjadi, dan menimbulkan kekhawatiran bahwa hal ini dapat meningkatkan morbiditas dan kematian dini pada 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 keberhasilan terapeutik. Manifestasi klinis dari kardiotoxikitas kemoterapi mencakup spektrum yang luas, mulai dari iskemia, aritmia, hipertensi, disfungsi ventrikel kiri dan gagal jantung. Gagal

jantung yang disebabkan oleh efek kemoterapi memiliki kecenderungan prognosis yang lebih buruk bila dibandingkan dengan kardiomiopati iskemik maupun idiopatik, sehingga diperlukan adanya pemahaman dan prosedur tatalaksana yang lebih baik berkenaan dengan hal ini (Hamo & Bloom, 2017).

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

Penghitungan fungsi longitudinal ventrikel kiri dengan ekokardiografi seperti *mitral annular plane systolic excursion (MAPSE)* melalui *M-mode*, dan *mitral annular peak systolic velocity (S'm)* melalui *pulsed wave tissue Doppler imaging (PW-TDI)*, dapat digunakan untuk evaluasi fungsi sistolik ventrikel kiri, termasuk pada pasien kanker yang menjalani kemoterapi (Perez et al., 2019).

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

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut diatas, maka rumusan masalah yang dikemukakan adalah, “Bagaimana nilai *mitral annular plane systolic excursion* (MAPSE) dan *mitral annular peak systolic velocity* (S'm) pada pasien kanker sebelum dan setelah menjalani kemoterapi?”

I.3 Tujuan Penelitian

I.3.1 Tujuan Umum

Studi ini dirancang untuk mengetahui fungsi sistolik ventrikel kiri melalui parameter ekokardiografi *mitral annular plane systolic excursion* (MAPSE) dan *mitral annular peak systolic velocity* (S'm) pada penderita kanker yang menjalani kemoterapi.

I.3.2 Tujuan Khusus

- Untuk mengetahui gambaran nilai *mitral annular plane systolic excursion* (MAPSE) dan *mitral annular peak systolic velocity* (S'm) pasien kanker sebelum menjalani kemoterapi.
- Untuk mengetahui gambaran nilai *mitral annular plane systolic excursion* (MAPSE) dan *mitral annular peak systolic velocity* (S'm) pasien kanker setelah menjalani kemoterapi.
- Untuk membandingkan nilai *mitral annular plane systolic excursion* (MAPSE) dan *mitral annular peak systolic velocity* (S'm) pasien kanker sebelum dan setelah menjalani kemoterapi.
- Untuk menilai perubahan *mitral annular plane systolic excursion* (MAPSE) dan *mitral annular peak systolic velocity* (S'm) pada pasien kanker setelah menjalani kemoterapi.

I.4 Hipotesis Penelitian

I.4.1 Hipotesis Kerja

Terdapat perbedaan nilai *mitral annular plane systolic excursion* (MAPSE) dan *mitral annular peak systolic velocity* (S'm) sebelum dan setelah menjalani kemoterapi.

I.5 Manfaat Penelitian

I.5.1 Manfaat teoritis

Memberikan informasi secara teoritis mengenai nilai *mitral annular plane systolic excursion* (MAPSE) dan *mitral annular peak systolic velocity* (S'm) pada penderita kanker yang menjalani kemoterapi.

I.5.2 Manfaat aplikatif

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

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Disfungsi Jantung Akibat Terapi Kanker

Disfungsi miokard dan gagal jantung adalah penyulit terapi kanker yang paling mengkhawatirkan dan menyebabkan peningkatan dalam morbiditas dan mortalitas (Zamorano et al., 2016). Disfungsi jantung akibat terapi kanker pertama kali diperkenalkan 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, prosedur pemeriksaan biopsi yang bersifat 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. Berdasarkan Konsensus dari *American Society of Echocardiography* (ASE) dan *European Association of Cardiovascular Imaging* (EACVI) disfungsi jantung akibat terapi kanker didefinisikan sebagai adanya penurunan fraksi ejeksi (*ejection fraction*, EF) ventrikel kiri lebih dari 10% dari nilai sebelumnya hingga mencapai di bawah nilai normal (53%), atau penurunan nilai *global longitudinal strain* (GLS) lebih dari 15% dibandingkan nilai sebelumnya (Perez et al., 2019). Metode yang dipergunakan untuk pengukuran nilai fraksi ejeksi 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
Agen 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 stres kardiak sekuensial	Kemungkinan besar dapat pulih (hingga mendekati atau kembali ke nilai dasar/baseline) dalam 2-4 bulan (reversibel)
Efek dosis	Kumulatif, tergantung dosis	Tidak tergantung dosis
Mekanisme	Pembentukan radikal bebas, stres oksidatif	Penghambatan sinyal ErB2
Ultrastruktur	Vakuola, myofibrilar disarray dan dropout, nekrosis	Tidak tampak abnormalitas ultrastruktur
Pemeriksaan non invasif	Penurunan fraksi ejeksi melalui pemeriksaan ultrasound atau nuklir, penurunan pergerakan dinding jantung global	Penurunan fraksi ejeksi 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 simtomatis (Linschoten et al., 2018). Pada suatu studi yang melibatkan pasien dengan klasifikasi risiko

kardiotoksisitas menengah dan berat, kardiotoksisitas terjadi pada 37.5% pasien (CARDIOTOX 2020). Suatu studi lainnya menunjukkan bahwa diantara 607 anak yang diobati dengan *doxorubicin*, 2.8% - 5% mengalami gagal jantung setelah 6 – 15 tahun, dan 3% pasien dengan Limfoma Hodgkin berkembang menjadi gagal jantung dalam 11 tahun evaluasi (Andersson et al., 2009).

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

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

Regimen Kemoterapi	Insidensi (%)
<i>Anthracycline (dose dependent)</i>	
Doxorubicin (Adriamycin)	
400 mg/m ²	3 - 5
550 mg/m ²	7 - 26
700 mg/m ²	18 - 48
Idarubicin (>90 mg/m ²)	5 - 18
Epirubicin (> 900 mg/m ²)	0.9 - 11.4
Mitoxanthon (> 120mg/m ²)	2.6
Liposomal Anthracycline (> 900 mg/m ²)	2
<i>Alkylating agent</i>	
Cyclophosphamide	7 - 28
Ifosfamide	
< 10 g/m ²	0.5
12.5-16 g/m ²	17
Antimetabolit	
Clofarabine	27
<i>Antimicrotubule agents</i>	
Docetaxel	2.3 - 13

Paclitaxel	< 1
<i>Monoclonal Antibodies</i>	
Trastuzumab	1.7 – 20 ^a
Bevacizumab	1.6 – 4 ^b
Pertuzumab	0.7 – 1.2
<i>Small Molecule Tyrosine Kinase Inhibitors</i>	
Sunitinib	2.7 – 19
Pazopanib	7 – 11
Sorafenib	4 – 8
Dasatinib	2 – 4
Imatinib mesylate	0.2 – 2.7
Lapatinib	0.2 – 1.5
Nilotinib	1
<i>Proteasome Inhibitors</i>	
Carfilzomib	11 - 25
Bortezomib	2 – 5
Lain-lain	
Everolimus	< 1
Temisirolimus	< 1
^a Ketika dikombinasikan dengan <i>Anthracycline</i> dan Siklofosamid	
^b Pada pasien yang mendapatkan bersamaan dengan <i>Anthracycline</i>	

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).

II.2 Patofisiologi Disfungsi Jantung Akibat Terapi Kanker

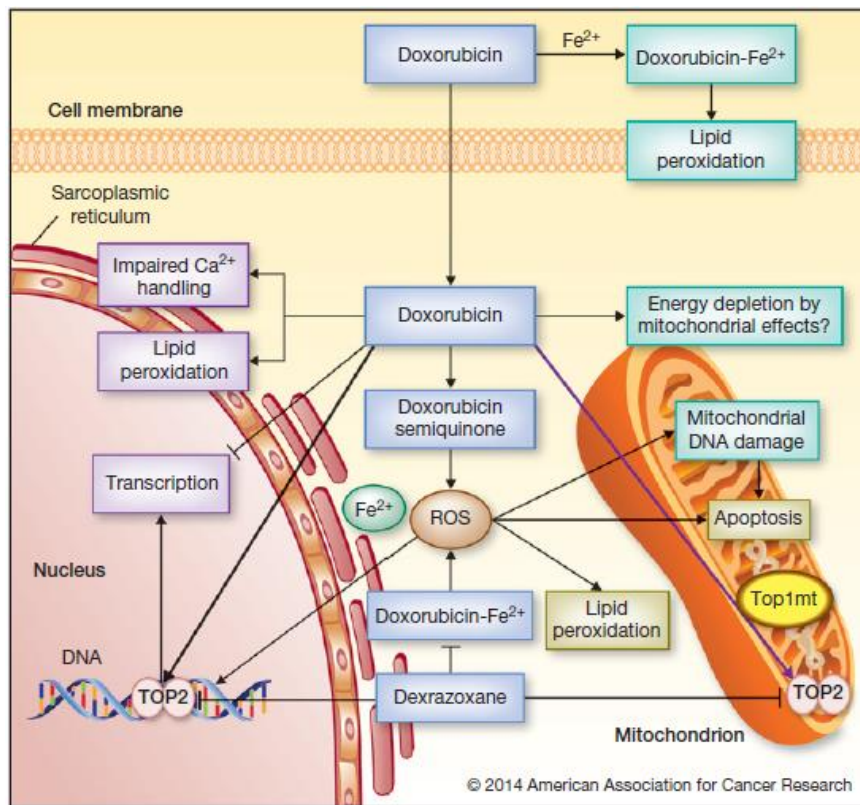
II.2.1 *Anthracycline*

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 dengan cara: (1) merusak sintesis *deoxyribonucleid 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 pengusiran histone dan menahan perbaikan DNA, serta (4) pembentukan radikal bebas yang dimediasi besi (*iron-mediated*) yang merusak DNA (Lennemann & Sawyer, 2016).

Anthracycline dapat menyebabkan kardiotoksisitas 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 dilatasi yang dapat terjadi bertahun-tahun dari paparan pertama terhadap obat ini (Corremans et al., 2019). Kardiomiopati kronik akibat *anthracycline* biasanya muncul dalam 1 tahun kemoterapi, dan dapat bertahan atau menjadi progresif meskipun kemoterapi *anthracycline* dihentikan. Kondisi ini dapat berubah menjadi kardiomiopati dilatasi kronik pada pasien dewasa dan kardiomiopati restriktif pada pasien anak. Kardiotoksisitas kronik progresif onset lama menyebabkan disfungsi ventrikel, gagal jantung, dan aritmia (Shakir & Rasul, 2009).

Patomekanisme *anthracycline* menyebabkan kardiomiopati terutama pada pembentukan *reactive oxygen species* (ROS). Proses metabolisme *doxorubicin* akan menghasilkan radikal bebas dan menyebabkan stres oksidatif pada sel sehingga menimbulkan kerusakan pada DNA dan kematian sel. *Doxorubicin* masuk ke dalam sel otot jantung melalui mekanisme difusi pasif. *Doxorubicin* selanjutnya akan berikatan dengan Fe yang kemudian menginduksi peroksidase lipid membran sel dan membran mitokondria. *Doxorubicin* terakumulasi di dalam mitokondria karena memiliki afinitas yang tinggi terhadap cardiolipin. Reduksi dari *doxorubicin* menghasilkan semiquinone yang selanjutnya akan menimbulkan stres oksidatif menyebabkan kerusakan DNA, depleksi energi dan apoptosis. Semiquinone juga akan mengganggu proses metabolisme kalsium (Ca^{2+}) di retikulum sarkoplasma dan menghambat transkripsi elemen kontraktile penting. Lebih lanjut, metabolisme *doxorubicin* menghasilkan *doxorubicinol* yang bersifat sangat toksik. *Doxorubicinol* juga akan menghambat pompa ion kalsium (Ca^{2+}) pada retikulum sarkoplasma dan pompa ion lainnya (Corremans et al., 2019).



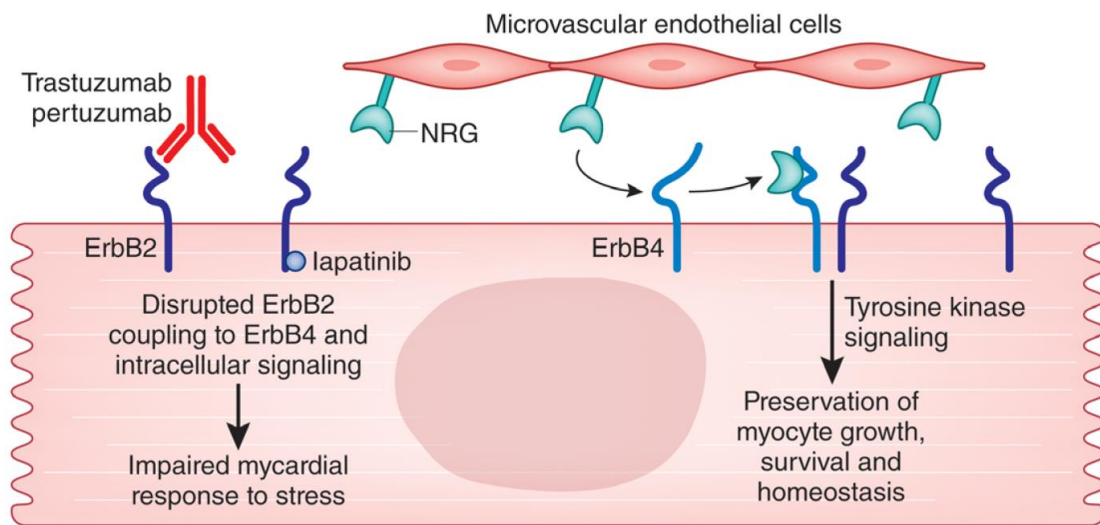
Gambar 1. Mekanisme kardi toksisitas yang diinduksi oleh doxorubicin (Nitiss & Nitiss 2014)

Anthracycline juga dapat menyebabkan kerusakan pembentukan membran sel dan aktivitas enzim *mitochondrial creatine kinase*. Pada jaringan sel otot jantung, sama seperti jaringan lainnya, *anthracycline* akan menyusup dalam susunan asam nukleat, menyebabkan supresi sintesis DNA, RNA, dan protein. Gangguan pada sintesis protein miofilamen dan percepatan penghancuran miofilamen akan menyebabkan keseimbangan negatif protein sarkomer, sebuah kondisi yang disebut “*cardiac sarcopenia*”. Kejadian kematian sel miosit terjadi melalui proses apoptosis dan juga nekrosis. Bertambahnya jumlah sel yang mati akan berlanjut menjadi “*cardiac wasting*”. Pada akhirnya, *anthracycline* akan menginduksi perubahan fungsi adrenergik dan *adenylate cyclase* yang sama halnya dengan kelainan pada regulasi kalsium, memiliki peranan penting dalam regulasi dinamik fungsi jantung (Sawyer et al., 2010).

II.2.2 *HER2-Targeted Agent (Trastuzumab)*

Trastuzumab (Herceptin, Genetech) merupakan rekombinan antibodi monoklonal yang digunakan untuk mengobati kanker payudara dengan target spesifik protein *human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)*. Sinyal HER2 sangat penting untuk kelangsungan hidup kardiomyosit karena mengikat neuregulin-1 (NRG-1) dan menginisiasi jalur kelangsungan hidup sel, yang dapat menghambat apoptosis dan mempertahankan fungsi jantung. NRG-1 mengikat dan mengaktifkan *human epidermal growth factor receptor 4 (HER4)*, yang kemudian berikatan kembali dengan HER2. Hal ini menyebabkan aktivasi *tirosin kinase* dan menyebabkan pengaktifan jalur pensinyalan reseptor protein G. Protein G-alfa mampu mengaktifkan jalur pensinyalan *mitogen-activated protein kinase (MAPK)* yang menghasilkan upregulasi *extracellular signal-regulated kinase (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 jalur pensinyalan *phosphoinositide-3-kinase–protein kinase B/Akt (PI3K-PKB/Akt)*. *Ak strain transforming (Akt)* mampu menginisiasi perubahan mitokondria respirasi, sehingga menurunkan produksi ROS dan meningkatkan kelangsungan hidup sel. Akt juga mampu mengubah ekspresi protein *B-cell lymphoma 2 (BCL-2)*, menginisiasi pengambilan glukosa dan memicu aktivasi sintase oksida nitrat 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 kinase (FAK)*. FAK merupakan protein adaptor yang telah diketahui untuk Sarkomer (Src) yang mampu merekrut protein adhesi lainnya. Pembentukan kompleks protein ini sangat penting karena sinyal FAK sangat penting dalam mempertahankan struktur dan fungsi sarkomer, juga sebagai kelangsungan hidup kardiomyosit (Zeglinski et al., 2011).



Gambar 2. Mekanisme kardi toksisitas yang diinduksi oleh *HER2-Targeted Agent* (Trastuzumab) (Lennemann & Sawyer, 2016)

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).

II.2.3 *Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Inhibitor*

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, kanker payudara, kanker gastrointestinal serta berbagai tumor padat lainnya. Fluorouracil adalah antimetabolit yang paling banyak digunakan, dengan insiden kardiotoxikitas berkisar antara 1% hingga 7,6%. Kardiotoxikitas yang sering dijumpai adalah iskemia miokard, angina, nyeri dada serta perubahan elektrokardiografi (perubahan segmen ST 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. Kardiotoxikitas secara khas timbul dini (selama dosis pertama hingga ketiga) dan lebih umum setelah pemberian dosis tinggi dan infus kontinyu. Patofisiologi kardiotoxikitas fluorouracil dan capecitabine nampaknya bersifat multifaktorial. Beberapa mekanisme yang kemungkinan berperan dalam kardiotoxikitas diantaranya adalah: (1) jejas endotel yang diikuti dengan trombosis, (2) peningkatan metabolisme yang menyebabkan kekurangan energi dan iskemia, (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 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 *I,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 Antimicrotubule Agent / Taxane

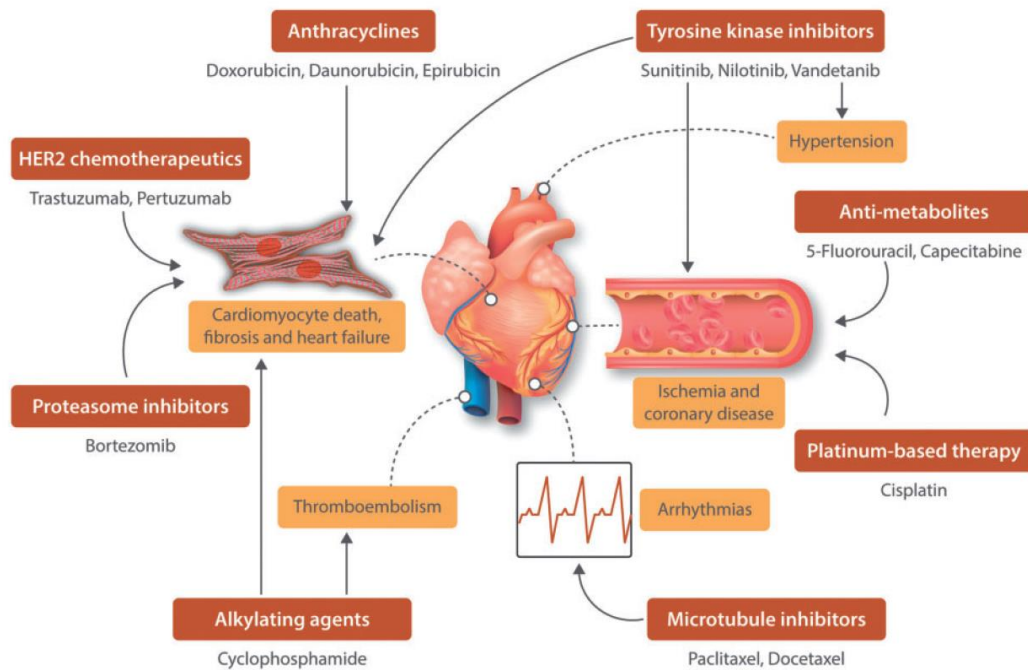
Antimicrotubule Agent / Taxane bekerja sebagai agen neoplastik melalui proses disrupsi fungsi mikrotubulus. Mikrotubulus memiliki fungsi penting pada proses pembelahan sel. *Taxane* menyebabkan stabilisasi tubulin terikat difosfat di dalam mikrotubulus sehingga mengakibatkan penghambatan pada proses pembelahan sel dan menyebabkan mitosis berhenti. Aritmia adalah kardiotoxicitas umum yang dijumpai pada penggunaan *taxane*. Bradikardi dan blok AV yang terjadi menunjukkan bahwa mikrotubulus memiliki peranan dalam penanganan kalsium intrasel. Paparan terhadap *paclitaxel* menyebabkan penurunan amplitudo kalsium dan kontraktilitas pada kardiomyosit (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 seperti 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 kardi toksisitas akibat *cyclophosphamide* meliputi takiaritmia, gagal jantung, miokarditis dan penyakit perikard. Metabolit *cyclophosphamide* diyakini dapat menyebabkan stres oksidatif dan kerusakan endotel kapiler secara langsung sehingga mengakibatkan ekstrasvasasi protein, eritrosit dan metabolit toksik. Kerusakan sel endotel bersamaan dengan metabolit toksik dapat menimbulkan kerusakan langsung terhadap miokard dan pembuluh darah kapiler, menyebabkan edema, perdarahan interstisial dan pembentukan mikrotrombus. Kondisi demikian akan bermanifestasi secara klinis sebagai gagal jantung akut dan aritmia (Dhesi et al., 2013).

Secara umum, efek samping kardi toksik berbagai jenis agen kemoterapi terhadap sistem kardiovaskular dirangkum pada gambar berikut (Sayed, Ameen and Wu, 2019).



Gambar 3. Skema efek samping kardi toksik dari berbagai jenis agen kemoterapi (Sayed, Ameen and Wu, 2019)

II.3 Stratifikasi Risiko Dan Deteksi Dini

Langkah pertama untuk mengidentifikasi pasien dengan peningkatan risiko kardi toksisitas adalah dengan penilaian awal terhadap faktor risiko kardiovaskular. Beberapa penelitian telah menghasilkan nilai risiko kohort pasien onkologi. Namun, tidak satupun dari skor risiko ini telah divalidasi secara prospektif, dan penilaian klinis

diperlukan saat mengevaluasi risiko pada pasien. Penilaian risiko harus mencakup riwayat klinis dan pengukuran awal fungsi jantung. Biomarker jantung (peptida natriuretik dan troponin) dapat dipertimbangkan sebagai tambahan, sebaiknya menggunakan biomarker yang sama selama pengukuran tindak lanjut, untuk meningkatkan nilai banding (komparabilitas). Sangat penting untuk mendeteksi kelainan jantung subklinis, yang dapat mempengaruhi keputusan klinis mengenai pilihan kemoterapi, indikasi untuk kardioproteksi atau peningkatan frekuensi pengawasan (misalnya disfungsi ventrikel kiri asimtomatik) (Chow et al., 2015).

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

Pendekatan terbaru berdasarkan penggunaan biomarker jantung, khususnya Troponin, telah terbukti menjadi alat yang lebih sensitif dan spesifik dalam tahap awal pendeteksian, penilaian, dan pemanantauan 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 *left ventricular ejection fraction (LVEF)*. Evaluasi selama kemoterapi dosis tinggi memungkinkan untuk mengidentifikasi awal pasien yang berisiko mengalami disfungsi jantung, stratifikasi risiko kejadian jantung setelah kemoterapi, dan kesempatan dalam terapi preventif pada pasien dengan risiko tinggi. Pada pasien yang mendapat terapi Trastuzumab, troponin dapat membantu dalam membedakan antara cedera jantung reversibel dan ireversibel dengan mengidentifikasi nekrosis sel miokard. Pengukuran troponin sebelum dan setelah setiap siklus terapi kanker tampak efektif untuk dilakukan sebagai penilaian rutin (Cardinale et al., 2010).

Tabel 3. Penilaian data dasar risiko kardiovaskular

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

II.4 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 ventrikel kiri (LV) dan fraksi ejeksi pada pasien-pasien ini. Disfungsi jantung karena terapi kanker didefinisikan sebagai penurunan LVEF > 10%

menjadi di bawah 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 disfungsi ventrikel kiri subklinis. 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.

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 <i>3 chamber</i>, <i>4 chamber</i> dan <i>2 chamber</i>. (<i>acquire</i> 3 siklus jantung) ○ Gambar diambil secara simultan dipertahankan dalam <i>frame rate</i> serta kedalaman (<i>depth</i>) yang sama. (<i>frame rate</i> antara 40-90 frame/dtk atau $\geq 40\%$ denyut jantung) ○ Aortic VTI (<i>aortic ejection time</i>) • 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 <i>bull's eye</i> • 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 fraksi ejeksi 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) • Fraksi ejeksi secara 3D atau 2D metode Simpson's biplane • GLS (mesin ekokardiografi, software dan versi yang digunakan) • Bila tidak ada GLS, dilakukan pengukuran S'm medial dan lateral serta MAPSE • Ventrikel kanan : TAPSE, s', FAC

II.4.3 Pencitraan Nuklir Jantung

Evaluasi fungsi ventrikel kiri menggunakan *Multigated Radionuclide Angiography* (MUGA) telah digunakan untuk mendiagnosis kardi toksisitas yang diinduksi kemoterapi dengan akurasi dan reproduktifitas 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 MUGA memiliki perbedaan nilai referensi, maka teknik yang sama harus digunakan dalam evaluasi awal ataupun lanjut (Thavendiranathan et al., 2013).

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 kardiotoxikosis 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 kardiotoxikosisitas. 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 kardiotoxikosisitas. Peningkatan *high sensitive troponin* pada pasien yang mendapatkan *anthracycline* dan atau trastuzumab diprediksi mempengaruhi disfungsi LV. Namun penggunaan biomarker jantung untuk mendeteksi kardiotoxikosisitas 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 *brain natriuretic peptide* (BNP) dan *N-terminal pro-brain natriuretic peptide* (NT-proBNP) secara rutin untuk mendeteksi pasien risiko tinggi masih belum jelas. Studi yang sedang berkembang saat ini bertujuan untuk menentukan waktu optimal pengukuran biomarker

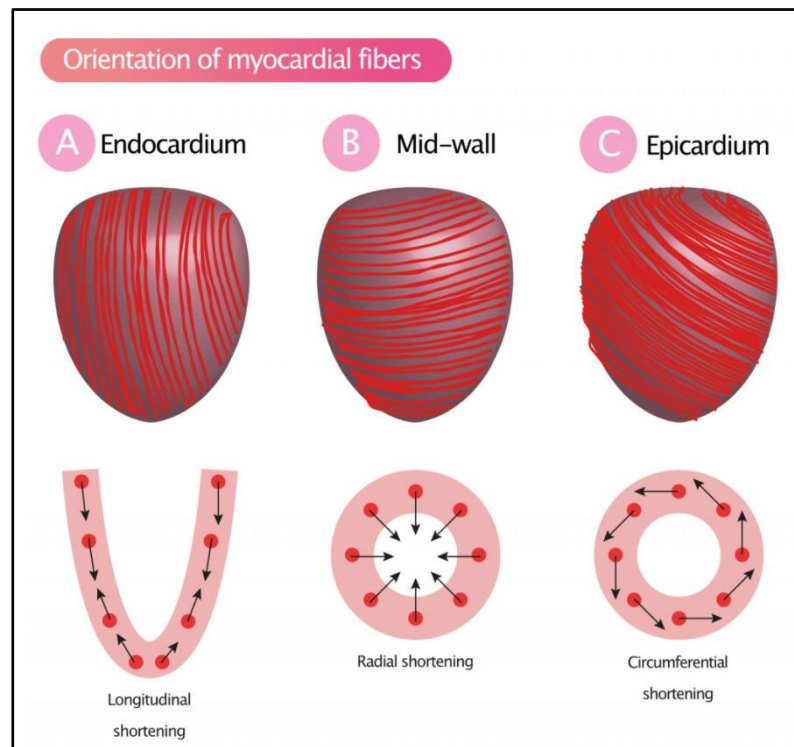
jantung pada jenis kemoterapi yang berbeda-beda dan mengkonfirmasi nilai batas atas untuk masing-masing pemeriksaan (Ky et al., 2014).

Tabel 5. Pemeriksaan Penunjang untuk Deteksi Kardi toksisitas

Teknik	Kriteria Diagnosis	Keuntungan	Keterbatasan
Echocardiografi: - 3D-based LVEF - 2D- based LVEF - GLS	- LVEF: berkurang > 10% di bawah batas bawah nilai normal menunjukkan kardi toksisitas - GLS: berkurang > 15% dari ambang batas menunjukkan kardi toksisitas	- Ketersediaan luas - Radiasi kurang - Dapat menilai hemodinamik dan struktur jantung	- Variabilitas antar-observer - Kualitas gambar - GLS: variabilitas antar-vendor, syarat teknis.
<i>Nuclear Cardiac Imaging (MUGA)</i>	- Penurunan > 10% LVEF dengan nilai < 50% mengidentifikasi pasien dengan kardi toksisitas	- Reprodusibilitas	- Paparan radiasi kumulatif - Informasi struktur dan fungsi bagian jantung yang lain terbatas.
<i>Cardiac Magnetic Resonance</i>	- Biasanya digunakan bila teknik lain tidak diagnostik atau untuk mengkonfirmasi adanya disfungsi ventrikel kiri pada LVEF ambang batas.	- Akurasi, Reprodusibilitas - Dapat mendeteksi fibrosis miokard difuse menggunakan <i>T1/T2 mapping</i> dan evaluasi ECVF	- Ketersediaan terbatas - Butuh adaptasi pasien (klaustrofobia, menahan nafas, waktu akuisisi panjang)
Biomarker Jantung: - Troponin I - Hs Troponin I - BNP - NT-proBNP	- Peningkatan pengidentifikasian pasien yang menerima anthracycline yang mungkin mendapat manfaat dari ACE-I - Peran rutin BNP dan NT-proBNP dalam surveilans pasien berisiko tinggi yang perlu diselidiki lanjut	- Akurasi, reprodusibilitas - Ketersediaan luas - Sensitivitas tinggi	- Bukti yang tidak memadai untuk menentukan signifikansi kenaikan halus - Variasi dengan tes yang berbeda - Peran surveilans rutin tidak tegak

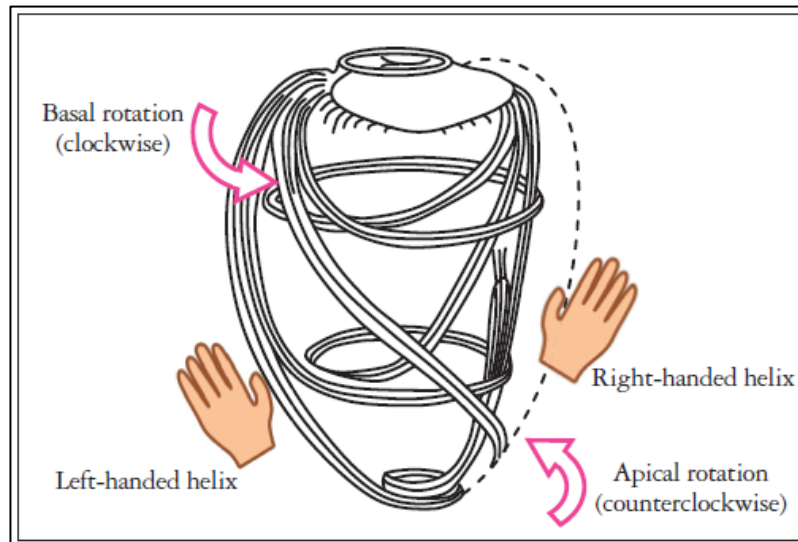
II.5 Struktur Serat dan Arah Gerakan Otot Jantung

Miokardium ventrikel kiri terdiri dari dua heliks, lapisan yang berlawanan dari serat miokard (endokard/tangan kanan dan epikardial/tangan kiri) yang mengelilingi lapisan sirkumferensial, mid ventrikel. (Abou *et al.*, 2020).



Gambar 4. Struktur dan orientasi serat otot jantung yang menghasilkan kontraksi longitudinal, radial, dan sirkumferensial

Arah serat endokardial sesuai dengan gambaran tangan kanan sementara serat epikardial sesuai gambaran tangan kiri. Ketika lapisan-lapisan ini berkontraksi, miokardium memendek dalam arah longitudinal dan sirkumferensial, dan menebal dalam arah radial (Abou *et al.*, 2020). Gambar 3 menunjukkan arah putaran serat otot jantung secara skematis. Serat superfisial berasal dari basal dan menyapu secara longitudinal menuju ke apeks yang kemudian secara tajam berbelok dan berputar berlanjut sebagai lapisan antara atau lapisan dalam membentuk musculus papillaris atau kembali ke basal (Nakatani, 2011).



Gambar 5. Gambaran skematis arah serat otot jantung (Nakatani, 2011)

II.6 Fungsi Sistolik Ventrikel Kiri

Paparan agen kemoterapi yang berpotensi kardi toksik merupakan indikasi untuk evaluasi fungsi LV dasar (*baseline*) dan longitudinal. Parameter yang paling umum digunakan untuk memantau fungsi LV dengan ekokardiografi adalah LVEF. Meskipun LVEF adalah prediktor yang kuat untuk luaran jantung pada populasi umum, LVEF memiliki sensitivitas yang rendah untuk mendeteksi perubahan kecil pada fungsi LV. LVEF yang dihitung dengan 2DE konvensional sering gagal mendeteksi perubahan kecil pada kontraktilitas LV karena beberapa faktor. Faktor-faktor ini termasuk asumsi geometris ventrikel kiri, visualisasi yang tidak memadai dari apeks ventrikel kiri yang sebenarnya, kurangnya pertimbangan kelainan gerakan dinding regional yang tidak kentara, dan variabilitas pengukuran yang melekat. Penting juga untuk mengingat ketergantungan beban dari pengukuran ini. Perubahan kondisi pembebanan sering terjadi selama kemoterapi dan dapat mempengaruhi nilai LVEF (ekspansi volume karena pemberian kemoterapi intravena atau kontraksi volume karena muntah atau diare) (Plana *et al.*, 2014).

Strategi yang menggunakan teknologi ekokardiografi yang lebih baru, seperti pencitraan strain STE untuk deteksi dini disfungsi sistolik LV subklinis, telah diselidiki secara aktif. Ketika teknologi ini tidak tersedia, kuantisasi fungsi longitudinal LV dengan alat ultrasound sederhana seperti *mitral annular plane systolic excursion* (MAPSE)

dengan ekokardiografi mode-M, dan/atau kecepatan sistolik puncak anulus mitral (S'm) dengan *pulsed wave-tissue doppler imaging* (PW-TDI), dapat menjadi informasi tambahan yang berguna untuk LVEF dalam evaluasi fungsi sistolik LV. Meskipun tidak ada nilai batas yang memungkinkan prediksi CTRCD, penurunan progresif dapat meningkatkan kekhawatiran untuk disfungsi LV sub-klinis (Plana *et al.*, 2014).

Kualitas pencitraan yang baik diperlukan untuk sebagian besar teknik ekokardiografi modern untuk interpretasi yang tepat dari fungsi sistolik LV, sedangkan TDI dan MAPSE dapat diukur pada sebagian besar pasien yang tidak bergantung pada kualitas pencitraan. Dengan demikian, penggunaan pengukuran MAPSE dan TDI masih membantu untuk mengevaluasi fungsi sistolik LV dalam kasus jendela sonografi yang buruk (Hu, Liu, Herrmann, et al., 2013).

II.6.1 Mitral annular plane systolic excursion (MAPSE)

Mitral annular plane systolic excursion (MAPSE) adalah metode ekokardiografi lain untuk penentuan fungsi LV. MAPSE pertama kali digambarkan sebagai fenomena pada tahun 1967 dan sebagai teknik diagnostik yang berguna pada akhir 1980-an. MAPSE mengukur pemendekan longitudinal LV, yang telah ditetapkan sebagai parameter sensitif yang mencerminkan dan kontributor utama untuk memfasilitasi fungsi pompa LV. Selanjutnya, beberapa penelitian telah menunjukkan signifikansi dan kelayakannya sebagai parameter alternatif yang menjanjikan untuk fungsi LV pada berbagai kondisi klinis dan populasi pasien. Selain itu, deteksi MAPSE ditemukan layak, teknik yang lebih mudah, dan durasi yang lebih singkat (Hensel et al., 2018).

MAPSE terutama mewakili serat miokard subendokardial yang berorientasi longitudinal, dibandingkan dengan serat subepikardial yang berorientasi sirkumferensial yang diukur dengan LVEF, dan diketahui mampu mendeteksi kelainan fungsi sistolik ventrikel kiri yang lebih halus. Hal ini terlihat pada pasien usia lanjut, hipertrofi miokard, atau disfungsi diastolik dengan fraksi ejeksi yang cukup (HFpEF) dimana fungsi aksis longitudinal jantung sudah terganggu sedangkan fungsi radial dapat normal atau bahkan meningkat. Mirip dengan MAPSE, pencitraan Doppler jaringan (*tissue Doppler imaging*, TDI) digambarkan lebih unggul daripada ekokardiografi konvensional dalam mendeteksi kelainan fungsi LV (Bergenzaun *et al.*, 2013).

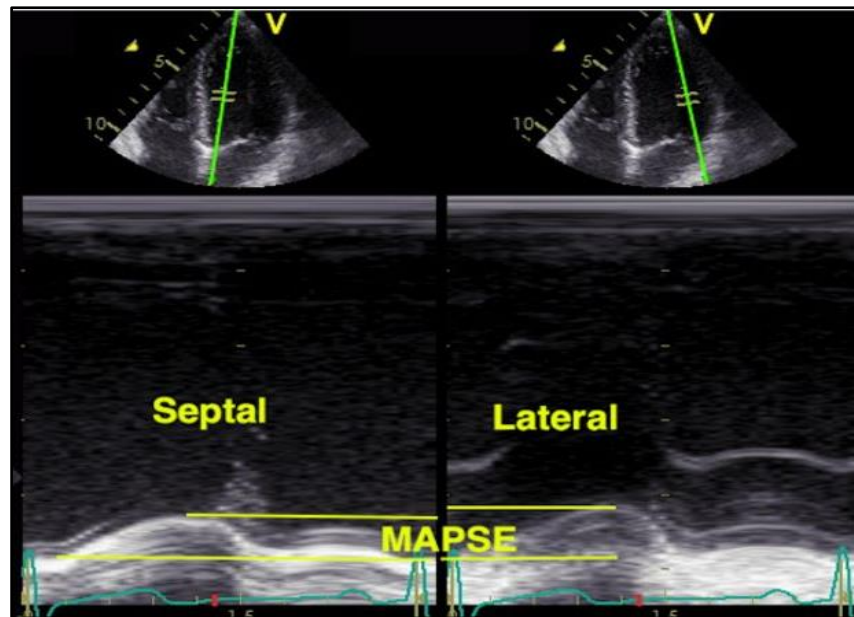
Pemendekan longitudinal LV memainkan peran penting dalam fungsi pompa jantung dan dapat dievaluasi dengan mengukur aksis panjang dengan mode-M. MAPSE yang mencerminkan pemendekan miokard longitudinal adalah parameter ekokardiografi sederhana dan sensitif untuk menilai fungsi dinding ventrikel kiri longitudinal global. Studi klinis sebelumnya menunjukkan bahwa MAPSE yang mencerminkan perpindahan cincin mitral pada saat sistol, dapat digunakan untuk menilai fungsi longitudinal global LV dan merupakan parameter sensitif untuk menentukan kelainan ringan pada berbagai pasien dengan penyakit kardiovaskular pada tahap awal di mana fungsi longitudinal terpengaruh sebelum komponen lainnya (yang bahkan dapat meningkat sebagai kompensasi) (Hu, Liu, Herrmann, et al., 2013).

Penurunan MAPSE sebagian besar terkait dengan iskemia atau fibrosis subendokardial dalam batas tertentu. Parameter ini tampaknya jauh lebih sensitif, dibandingkan dengan LVEF global untuk mendeteksi kelainan dini, terutama berguna pada pasien dengan kualitas pencitraan yang buruk. Penurunan MAPSE juga terkait dengan luaran yang buruk pada pasien dengan berbagai penyakit kardiovaskular. Terlepas dari penggunaan rutin teknologi ekokardiografi yang lebih baru, pengukuran MAPSE masih membantu untuk mengevaluasi fungsi sistolik LV selama ekokardiografi rutin harian dalam kasus jendela sonografi yang buruk karena ekogenisitas yang tinggi di anulus atrioventrikular, sementara teknik ekokardiografi paling canggih (kecuali TDI) membutuhkan kualitas gambar yang sangat baik (Hu, Liu, Herrmann, et al., 2013).

Perpindahan annulus mitral diukur dengan menggunakan ekokardiografi mode-M dalam tampilan apikal. Karena puncak LV tetap hampir tidak bergerak, fungsi pompa longitudinal LV terutama dihasilkan melalui gerakan bidang atrioventrikular menuju puncak. Kontraksi serabut longitudinal LV selama fase sistol terutama menghasilkan pergerakan bidang atrioventrikular menuju apeks (Hu, Liu, Herrmann, et al., 2013).

MAPSE diukur dalam milimeter (mm) atau sentimeter (cm) dengan ekokardiografi mode-M pada dua titik yang berbeda (anulus mitral medial dan lateral) dalam tampilan empat ruang apikal. Pada jantung normal, biasanya nilai MAPSE lateral agak lebih tinggi dari MAPSE medial. Kursor mode-M harus selalu disejajarkan sejajar dengan dinding LV di sepanjang sinar ultrasonik. MAPSE diukur dari titik terendah pada akhir diastol hingga ke titik tertinggi selama sistol (akhir gelombang T pada elektrokardiogram).

Gerakan pasca-sistolik menuju puncak selama periode relaksasi isovolumetrik, yang kadang-kadang dikaitkan dengan iskemia, fibrosis, atau kelebihan tekanan, tidak boleh dimasukkan dalam pengukuran (Hu, Liu, Herrmann, *et al.*, 2013) (Khorshid, Wadea and Sabry, 2017).



Gambar 6. Pengukuran *mitral annular plane systolic excursion* (MAPSE) dengan ekokardiografi mode-M

MAPSE secara teoritis diukur di semua enam dinding untuk dirata-ratakan, tetapi secara tradisional diukur hanya di dua dinding yaitu septal dan lateral. Støylen dkk. baru-baru ini melaporkan nilai normal MAPSE yang bergantung pada usia dan tidak bergantung pada jenis kelamin. Mean (SD) untuk MAPSE rata-rata untuk dua dinding dilaporkan sebagai 1,69 (0,21) cm untuk pasien berusia di bawah 40 tahun, 1,55 (0,24) cm untuk pasien berusia 40 – 60 tahun dan 1,39 (0,25) cm pada pasien di atas 60 tahun (Støylen, Mølmen and Dalen, 2018).

Nilai normal rata-rata MAPSE berkisar antara 12 hingga 15 mm. MAPSE <8 mm dikaitkan dengan LVEF yang menurun (<50%), dengan spesifisitas 82% dan sensitivitas 98%. Rata-rata MAPSE \geq 10 mm dikaitkan dengan LVEF yang normal (\geq 55%), dengan sensitivitas 90% hingga 92% dan spesifisitas 87%. Selain itu, rata-rata MAPSE <7 mm dapat mendeteksi LVEF < 30% dengan sensitivitas 92% dan spesifisitas 67% pada pasien

dengan kardiomiopati dilatasi dengan gagal jantung kongestif berat (Hu, Liu, Niemann, *et al.*, 2013)

II.6.2 Mitral annular peak systolic velocity (S'm)

Pencitraan doppler jaringan (*tissue doppler imaging*, TDI) merupakan salah satu komponen pemeriksaan ultrasonografi diagnostik. TDI memungkinkan pengukuran kecepatan miokard annular atrioventrikular dan regional, dan mungkin lebih sensitif daripada ekokardiografi konvensional dalam mendeteksi kelainan fungsi sistolik dan diastolik LV (Bolognesi *et al.*, 2001) Teknik ini mendeteksi kecepatan rendah dari gelombang ultrasound untuk menghitung kecepatan miokard (Hu, Liu, Niemann, *et al.*, 2013). Tidak seperti ekokardiografi mode-M, TDI memungkinkan tidak hanya perhitungan amplitudo, tetapi juga kecepatan sistolik (S'm) dan kecepatan diastolik (E'm) dan percepatan gerakan annulus mitral (Nikitin *et al.*, 2003).

Meskipun LVEF mencerminkan jumlah kontribusi beberapa area, namun LVEF tidak memberikan informasi tentang fungsi regional atau aktivitas mekanik miokard yang mendasarinya. Teknik Doppler konvensional menilai kecepatan aliran darah dengan mengukur frekuensi tinggi, sinyal amplitudo rendah dari sel darah kecil yang bergerak cepat. TDI menggunakan prinsip Doppler yang sama untuk mengukur amplitudo yang lebih tinggi, sinyal kecepatan yang lebih rendah dari gerakan jaringan miokard. TDI menggambarkan gerakan miokard di lokasi tertentu di jantung. Sinyal kecepatan tinggi dari darah disaring dan skala amplifikasi disesuaikan sehingga sinyal Doppler dari gerakan jaringan dapat direkam (Stanway *et al.*, 2021).

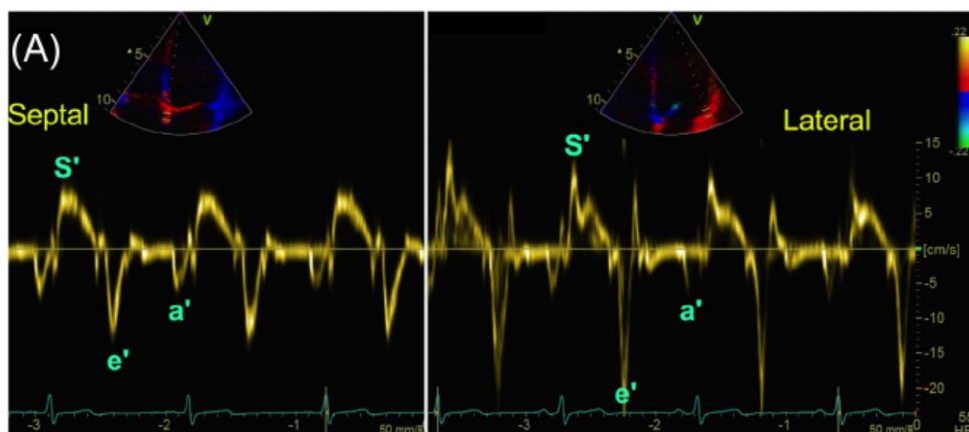
Kecepatan jaringan dapat diekstraksi dari segmen basal ventrikel kiri pada sebagian besar pasien, bahkan ketika kualitas gambar secara keseluruhan buruk (Hu, Liu, Niemann, *et al.*, 2013). Kecepatan jaringan menunjukkan tingkat di mana titik tertentu di miokardium bergerak menuju atau menjauh dari transduser. Keakuratan TDI bergantung pada sudut dan hanya mengukur vektor gerakan yang sejajar dengan arah sinar ultrasound (Stanway *et al.*, 2021).

Pengukuran kecepatan sistolik puncak annulus mitral (*mitral annular peak systolic velocity*, S'm) dilakukan pada puncak kecepatan sistolik miokard, sesuai dengan pedoman terbaru. Dalam tampilan empat ruang apikal, cursor TDI harus ditempatkan di

sisi septal anulus mitral sedemikian rupa sehingga anulus mitral di septum bergerak sepanjang garis volume sampel (Hu, Liu, Niemann, *et al.*, 2013). Volume sampel 5 – 10 mm (atau dalam 1 cm dari insersi daun katup mitral) ditempatkan secara berurutan di anulus mitral medial dan lateral. S'm diukur dalam cm/s dicatat selama 3 siklus jantung berturut-turut pada kecepatan sapuan 100 mm/s (Khorshid, Waddea and Sabry, 2017).

Pada miokardium normal, rentang kecepatan Doppler -20 sampai 20 cm/s direkomendasikan untuk menghindari *aliasing*. Dengan memindahkan volume sampel ke sisi lateral anulus mitral, kecepatan sistolik dan diastolik dinding lateral LV dapat direkam. Kecepatan ini dapat diekstraksi dengan PW-TDI dan selain itu juga dengan Doppler jaringan warna. Data Doppler jaringan warna adalah data rata-rata, dan kecepatan yang diekstraksi kira-kira 20% lebih rendah daripada kecepatan PW-TDI. Pengukuran S'm melalui PW-TDI lebih sering digunakan dalam praktik sehari-hari. S'm melalui PW-TDI secara signifikan lebih rendah pada septum ($8,3 \pm 1,7$ cm/dtk) dibandingkan pada tingkat inferior ($9,5 \pm 1,9$ cm/dtk) dan lateral ($9,9 \pm 2,4$ cm/dtk) pada individu usia lanjut yang sehat (Hu, Liu, Niemann, *et al.*, 2013).

Nilai TDI S'm untuk ventrikel kiri diperoleh sebagai rata-rata nilai kecepatan puncak sistolik (S') anulus mitral medial dan lateral, dan diperoleh selama menahan napas pada akhir ekspirasi (Harkness *et al.*, 2020).



Gambar 7. Pengukuran *mitral annular peak systolic velocity* (S'm) dengan PW-TDI (Støylen, Mølmen and Dalen, 2018)

Data PW-TDI dapat diperoleh dengan cepat di hampir semua pasien untuk estimasi fungsi LV global. Penilaian fungsi LV dengan kecepatan anulus mitral dengan

TDI sangat berharga terutama ketika delineasi endokardium suboptimal (Hu, Liu, Niemann, *et al.*, 2013). Ruan dan Nagueh menunjukkan bahwa S'm memiliki korelasi terbaik dengan LVEF ($r = 0,65$, $P < 0,03$), dan $S'm < 7$ cm/sec adalah parameter yang paling akurat dalam mengidentifikasi pasien dengan $LVEF < 45\%$ (sensitivitas, 93%, spesifisitas, 87%) (Ruan and Nagueh, 2006). S'm juga merupakan prediktor kuat kematian jantung atau rehospitalisasi untuk memburuknya gagal jantung kronis pada pasien dengan disfungsi LV (Hu, Liu, Niemann, *et al.*, 2013).

Nilai rata-rata S'm sama untuk pria dan wanita, tetapi bervariasi berdasarkan usia ((Harkness *et al.*, 2020). Baik TDI dan MAPSE, yang merupakan parameter fungsi longitudinal yang analog dengan strain ventrikel kiri ((Harkness *et al.*, 2020).

Tabel 6. Rentang nilai normal PW-TDI annulus mitral berdasarkan umur

Age	35–44	45–54	55–64	65–75	P-value (ANOVA)	35–75
Septal annulus						
S _{septal} (cm/s)	8.2 ± 1.4 (6.4–10.9)	8.2 ± 1.6 (5.9–11.0)	8.2 ± 1.6 (6.0–10.9)	7.6 ± 1.2 (5.2–9.8)	0.20	8.1 ± 1.5 (6.0–10.9)
E _{septal} (cm/s)	9.5 ± 2.1 (6.1–13.3)	8.7 ± 1.7 (6.0–11.7)	8.1 ± 1.8 (5.4–11.4)	7.5 ± 1.4 (4.9–9.9)	<0.001	8.6 ± 1.9 (5.8–11.9)
E/E _{septum} ratio	8.2 ± 2.1 (5.5–12.0)	8.5 ± 1.9 (5.9–12.2)	9.5 ± 2.6 (6.3–14.3)	8.9 ± 2.3 (6.1–13.3)	<0.001	8.7 ± 2.2 (5.7–12.8)
Lateral annulus						
S _{lateral} (cm/s)	10.6 ± 2.4 (7.3–15.9)	10.3 ± 2.4 (6.7–14.7)	9.6 ± 2.3 (6.3–13.9)	9.9 ± 2.3 (5.9–14.5)	0.006	10.2 ± 2.4 (6.7–14.6)
E _{lateral} (cm/s)	14.0 ± 3.0 (9.6–19.2)	12.3 ± 2.8 (8.2–17.5)	10.7 ± 2.5 (6.9–14.7)	10.5 ± 1.9 (7.3–13.6)	<0.001	12.2 ± 3.0 (7.9–17.6)
E/E _{lateral} ratio	5.5 ± 1.4 (3.2–8.3)	6.1 ± 1.6 (3.9–9.2)	7.3 ± 2.4 (4.3–11.0)	6.3 ± 1.8 (3.9–11.4)	<0.001	6.3 ± 1.9 (3.8–9.6)
Average of septal and lateral annuli						
S _{mean} (cm/s)	9.4 ± 1.7 (7.4–12.2)	9.3 ± 1.7 (6.9–12.6)	8.9 ± 1.7 (6.6–11.8)	8.7 ± 1.6 (5.9–12.2)	0.04	9.2 ± 1.7 (6.8–12.2)
E _{mean} (cm/s)	11.7 ± 2.2 (8.5–15.2)	10.5 ± 2.0 (7.4–14.0)	9.4 ± 1.8 (6.3–12.4)	9.0 ± 1.4 (6.7–11.3)	<0.001	10.4 ± 2.2 (7.3–14.1)
E/E _{mean} ratio	6.9 ± 1.5 (4.5–9.7)	7.3 ± 1.6 (5.1–10.4)	8.4 ± 2.4 (5.5–12.0)	7.6 ± 1.8 (5.0–12.0)	<0.001	7.5 ± 1.9 (5.0–10.8)

Abbreviations as used in Table 2 with S_{septal}, peak systolic septal mitral annular velocity; E_{septal}, peak early diastolic septal mitral annular velocity; S_{lateral}, peak systolic lateral mitral annular velocity; E_{lateral}, peak early diastolic lateral mitral annular velocity; S_{mean}, mean mitral annular peak systolic velocity; E_{mean}, mean mitral annular peak early diastolic velocity. Values represent the mean ± SD and 5th–95th percentiles.

Pada pasien kanker yang menjalani kemoterapi, evaluasi ekokardiografi untuk menilai deformasi miokard (regangan) dapat diukur menggunakan TDI atau 2D-STE. 2D-STE disukai karena kurangnya ketergantungan terhadap sudut. GLS merupakan parameter deformasi yang optimal untuk deteksi dini. Dengan tidak adanya global longitudinal strain (GLS), kuantifikasi fungsi longitudinal ventrikel kiri menggunakan perpindahan anulus mitral (MAPSE) dengan ekokardiografi mode-M dan/atau kecepatan sistolik puncak dari anulus mitral (S'm) dengan PW-TDI direkomendasikan. (Plana *et al.*, 2014).

Tabel 7. Perbandingan kelebihan dan kekurangan MAPSE, S'm, dan strain miokard (Hu, Liu, Herrmann, et al., 2013)

	MAPSE	Tissue velocity	Strain
Technique	M-mode	Tissue Doppler imaging	Strain-rate imaging derived from 2D/3D speckle-tracking imaging
	Measure mitral annular displacement	Measure mitral annular motion velocity	Measure myocardial deformation
	Assess global longitudinal function	Assess global longitudinal function and ventricular synchrony	Assess regional and global longitudinal/radial/circumferential function, rotation/torsion, and ventricular synchrony
Advantages	Less dependent on 2D imaging quality	Less dependent on 2D imaging quality	Less angle dependent
	Good correlation with left ventricular ejection fraction	Good correlation with left ventricular ejection fraction	Assess regional and multiple directional function
	Easy to apply	Easy to apply	Good correlation with left ventricular ejection fraction
	High temporal resolution	High temporal resolution	
	Good reproducibility	Good reproducibility	
Disadvantages	Pre- and afterload dependent	Pre- and afterload dependent	Pre- and afterload dependent
	Angle dependent	Angle dependent	2D imaging quality dependent
	Unable to detect regional myocardial abnormalities	Unable to detect regional myocardial abnormalities	Prone to stationary artifacts error (such as reverberations)
	Variation due to cardiac size (especially in children)	Confounding influence of ventricular translational, rotational movement, and tethering effect from the adjacent segment	Depend on frame rate of the cine-loop (40–80 frame per second)
	Influenced by mobile apex (in case of moderate/large pericardial effusion)		Relatively time consuming
			Analysers experience-dependent