

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Kanker hingga kini masih menjadi salah satu masalah kesehatan utama, baik di tingkat nasional maupun global. Pada tahun 2022 tercatat sekitar 20 juta kasus baru di seluruh dunia dengan angka kematian mencapai 9,7 juta jiwa setiap tahunnya.² Di Indonesia, data Riset Kesehatan Dasar tahun 2018 memperkirakan terdapat sekitar satu juta penderita kanker dari berbagai jenis. Di Provinsi Sulawesi Selatan, jumlah pasien kanker diperkirakan mencapai 33 ribu orang, dan sekitar 10,3% di antaranya menjalani pengobatan kemoterapi.³

Terapi kanker saat ini berkembang pesat dengan pendekatan yang semakin beragam, mencakup kemoterapi sitotoksik konvensional seperti antrasiklin, *alkylating agents*, *antimetabolites*, *taxanes*, dan *platinum-based agents*, serta terapi target seperti *monoclonal antibodies* (misalnya trastuzumab), *tyrosine kinase inhibitors* (imatinib, sunitinib), dan penghambat jalur VEGF maupun HER2. Perkembangan ini secara signifikan meningkatkan angka harapan hidup pasien, namun di sisi lain juga menimbulkan efek samping jangka pendek maupun jangka panjang. Salah satu dampak yang semakin menjadi perhatian adalah komplikasi kardiovaskular, yang dapat bersifat serius dan memengaruhi kualitas hidup serta prognosis jangka panjang pasien kanker.^{4,5}

Salah satu golongan kemoterapi yang paling dikenal dengan potensi kardiotosisitasnya adalah antrasiklin. Antrasiklin digunakan sebagai pengobatan lini pertama untuk tumor padat dan keganasan hematologi, termasuk kanker payudara, kanker paru, sarkoma, limfoma, dan leukemia. Golongan antrasiklin yang paling sering digunakan dalam kemoterapi, yaitu doxorubicin, epirubicin, daunorubicin, dan idarubicin. Mekanisme utama efek anti tumornya meliputi interkalasi DNA, pemutusan rantai DNA dan penghambatan topoisomerase II. Namun, penggunaan antrasiklin terbatas oleh toksisitasnya terhadap sistem kardiovaskular. Efek samping yang paling dikhawatirkan adalah kardiotosisitas yang dapat terjadi 10-15 tahun setelah penghentian kemoterapi. Kardiotosisitas antrasiklin tergantung pada dosis kumulatif yang tinggi.⁶

European Society of Cardiology (ESC) 2022 dan European Society for Medical Oncology (ESMO) 2020 tentang Kardiologi Onkologi merekomendasikan pemeriksaan ekokardiografi awal sebelum memulai kemoterapi dengan antrasiklin dan kemudian dilanjutkan dengan ekokardiografi lanjutan sesuai dengan resiko kardiovaskular pasien.^{7,8}

Deteksi dini disfungsi ventrikel kanan dan kiri menggunakan teknik ekokardiografi pada pasien kanker yang menerima terapi antrasiklin dapat memberikan peluang intervensi untuk mencegah terjadinya kardiotoxikosis lanjut, dan secara signifikan dapat berdampak pada kualitas hidup pasien.⁹

Antrasiklin diketahui dapat memicu kerusakan hingga kematian sel otot jantung, yang pada akhirnya berdampak pada penurunan fungsi sistolik baik ventrikel kiri maupun ventrikel kanan. Namun, dalam praktik klinis saat ini, evaluasi kardiotoxikosis akibat antrasiklin masih lebih banyak difokuskan pada fungsi ventrikel kiri, terutama melalui parameter seperti LVEF. Padahal, secara anatomis dan fisiologis, ventrikel kanan lebih memiliki kerentanan terhadap efek toksik antrasiklin. Penelitian oleh Baozheng Wang dkk. menunjukkan bahwa antrasiklin dapat menimbulkan disfungsi ventrikel kanan subklinis, yang sering kali tidak terdeteksi hingga mencapai tahap lanjut. Hal ini berkaitan dengan karakteristik ventrikel kanan yang memiliki massa otot lebih kecil dan jumlah miofibril lebih sedikit dibandingkan ventrikel kiri, sehingga lebih rentan mengalami kerusakan akibat kemoterapi antrasiklin. Deteksi gangguan tersebut dapat dilakukan melalui teknik ekokardiografi.⁹

Berbagai metode ekokardiografi telah dikembangkan untuk menilai fungsi sistolik ventrikel kanan. Salah satu parameter yang banyak digunakan adalah *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion* (TAPSE), karena bersifat sederhana, non-invasif, serta mudah diaplikasikan dalam praktik klinis.¹⁰ Meski demikian, kajian mengenai dampak kemoterapi antrasiklin terhadap ventrikel kanan masih relatif jarang, sementara sebagian besar literatur lebih berfokus pada ventrikel kiri. Kondisi ini menunjukkan adanya kesenjangan pengetahuan yang penting, mengingat ventrikel kanan juga berperan besar dalam fungsi kardiovaskular secara keseluruhan.

Oleh karena itu, penelitian mengenai penilaian TAPSE pada pasien kanker yang menerima terapi antrasiklin menjadi relevan. Pendekatan ini diharapkan dapat memberikan gambaran yang lebih komprehensif mengenai kardiotoxikosis, khususnya setelah pasien menjalani setidaknya enam siklus kemoterapi, sehingga deteksi dini gangguan fungsi ventrikel kanan dapat dilakukan secara lebih optimal.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian diatas, dibentuk rumusan masalah penelitian, yaitu bagaimana perubahan fungsi ventrikel kanan yang di nilai dengan TAPSE sebelum dan sesudah kemoterapi pada pasien kanker yang mendapatkan antrasiklin selama minimal 6 siklus.

1.3. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk menilai TAPSE sebelum dan sesudah kemoterapi pada pasien kanker yang mendapatkan antrasiklin selama minimal enam siklus.

1.4. Manfaat Penelitian

a. Aspek Pengembangan Teori dan Ilmu

Penelitian ini bermanfaat untuk memberikan informasi terkait kardi toksisitas pemberian antrasiklin pada pasien kanker yang dinilai dari fungsi ventrikel kanan melalui nilai TAPSE sehingga dapat menjadi referensi bagi penelitian selanjutnya.

b. Aspek Klinis

Dengan diketahuinya kardi toksisitas pemberian antrasiklin pada pasien kanker, klinisi dapat menentukan batas keamanan antrasiklin terkait dosis kumulatif yang dapat diberikan pada pasien kanker.

1.5. Tinjauan Pustaka

1.5.1. Kanker

Kanker adalah penyakit heterogen dan multifaktorial di mana serangkaian perubahan genom/molekuler menyebabkan pertumbuhan dan proliferasi sel yang tidak terkendali, sehingga menyebabkan peningkatan massa jaringan yang cepat di bagian tubuh yang terkena. Sejumlah besar obat anti kanker dan senyawa obat alami telah ditemukan selama bertahun-tahun, yang dapat menekan pertumbuhan tumor melalui berbagai mekanisme. Modalitas pengobatan kanker yang tersedia saat ini adalah operatif, radioterapi, kemoterapi dan terapi target. Kemoterapi merupakan salah satu cara pengobatan kanker dengan menggunakan obat antikanker yang disebut sitostatika.¹¹

1.5.2. Kemoterapi

Kemoterapi ditemukan oleh ahli kimia Jerman, Paul Ehrlich, yang meneliti tentang penggunaan obat untuk mengobati penyakit menular. Arti kemoterapi secara umum yaitu pemberian senyawa kimia untuk mencegah dan mengobati suatu penyakit. Kemoterapi secara khusus bermakna yaitu pemberian zat kimia tertentu pada pasien kanker untuk membunuh atau menghambat proliferasi sel

kanker. Kemoterapi mempunyai sifat antineoplastik dan sitostatika.¹¹

Kemoterapi kanker memiliki peran yang sangat luas dan bahkan bersifat kuratif pada sebagian pasien yang datang dengan kanker stadium lanjut, termasuk limfoma Hodgkin dan non-Hodgkin, leukemia limfoblastik akut dan leukemia mielogenik akut, kanker sel germinal, kanker paru sel kecil, kanker ovarium, dan koriokarsinoma. Kemoterapi pada kanker padat juga sering dikombinasikan dengan terapi target yang bertujuan untuk mengurangi ukuran tumor primer sehingga pada akhirnya bisa dilakukan pembedahan pada massa kanker.^{12,13}

1.5.3. Kardiotosisitas Kemoterapi

Kemoterapi hingga kini masih menjadi salah satu pendekatan utama dalam terapi berbagai jenis kanker karena kemampuannya yang efektif dalam menghambat pertumbuhan dan proliferasi sel ganas. Namun, keberhasilan terapi ini membawa konsekuensi baru, yakni meningkatnya perhatian terhadap efek samping jangka panjang yang berpotensi menurunkan kualitas hidup pasien, terutama kardiotosisitas. Dalam beberapa tahun terakhir, sejumlah penelitian melaporkan bahwa sekitar 5–10% pasien yang menerima kemoterapi mengalami gangguan fungsi jantung, baik dalam bentuk subklinis maupun manifestasi klinis nyata seperti gagal jantung dan aritmia. Efek toksik pada jantung dapat muncul dalam berbagai fase baik akut, subakut, maupun kronik yang bahkan terjadi beberapa tahun setelah kemoterapi selesai. Manifestasi klinisnya juga bervariasi, meliputi disfungsi sistolik ventrikel, gangguan diastolik, hipertensi, perikarditis, hingga aritmia.^{14,15}

Kardiotosisitas akibat terapi kanker secara tradisional diklasifikasikan menjadi dua tipe, yaitu tipe I dan tipe II, yang dibedakan berdasarkan mekanisme cedera miokard, derajat reversibilitas, serta manifestasi klinisnya. Tipe I paling sering berhubungan dengan penggunaan antrasiklin dan menunjukkan pola kerusakan yang bergantung pada dosis kumulatif. Prosesnya melibatkan pembentukan reactive oxygen species (ROS), hambatan terhadap topoisomerase II β , kerusakan DNA, dan gangguan fungsi mitokondria yang akhirnya memicu apoptosis serta kehilangan permanen

kardiomiosit. Karena terjadi kerusakan struktural sel jantung, disfungsi ventrikel yang muncul cenderung bersifat menetap dan dapat berkembang menjadi kardiomiopati hingga gagal jantung. Sebaliknya, tipe II umumnya dikaitkan dengan terapi target seperti trastuzumab, yang terutama mengganggu jalur sinyal seluler penting bagi kelangsungan hidup kardiomiosit, seperti HER2/ErbB, tanpa menyebabkan destruksi struktural yang luas. Oleh karena itu, kardiotoksitas tipe II biasanya tidak bergantung pada dosis kumulatif dan relatif lebih reversibel setelah terapi dihentikan, meskipun risikonya meningkat apabila diberikan secara berurutan atau bersamaan dengan antrasiklin.⁷

Antrasiklin, seperti doxorubicin dan epirubicin, merupakan salah satu agen yang paling sering menyebabkan kerusakan jantung. Mekanisme dasarnya melibatkan peningkatan stres oksidatif, kerusakan mitokondria, serta inhibisi enzim topoisomerase II β yang mengakibatkan apoptosis kardiomiosit. Efek toksik bersifat kumulatif dan risikonya meningkat signifikan pada dosis melebihi 250 mg/m².¹⁶ Agen kemoterapi lain, seperti fluoropirimidin (5-fluorourasil dan capecitabine), dapat menimbulkan vasospasme koroner dan iskemia miokard. Sementara itu, cyclophosphamide, cisplatin, dan taxane diketahui dapat menyebabkan kerusakan endotel, gangguan sistem konduksi listrik jantung, serta peradangan pada miokardium.¹⁷

Selain obat-obatan konvensional, terapi target dan imunoterapi modern juga menunjukkan efek kardiotoksik yang signifikan. Inhibitor HER2, seperti trastuzumab, dapat mengganggu jalur sinyal yang berperan penting dalam kelangsungan hidup kardiomiosit, sehingga menurunkan kemampuan sel jantung untuk beradaptasi terhadap stres oksidatif. Tyrosine kinase inhibitor (TKI), seperti imatinib, sunitinib, dan ponatinib, menimbulkan kardiotoksitas melalui gangguan pada fungsi mitokondria, peningkatan stres oksidatif, serta hambatan pada jalur sinyal platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) dan vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR). Selain itu, TKI juga dapat memengaruhi metabolisme energi sel jantung yang pada akhirnya menyebabkan remodeling ventrikel, hipertensi, serta penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri. Di sisi lain, penggunaan checkpoint inhibitor dapat menimbulkan respons imun yang

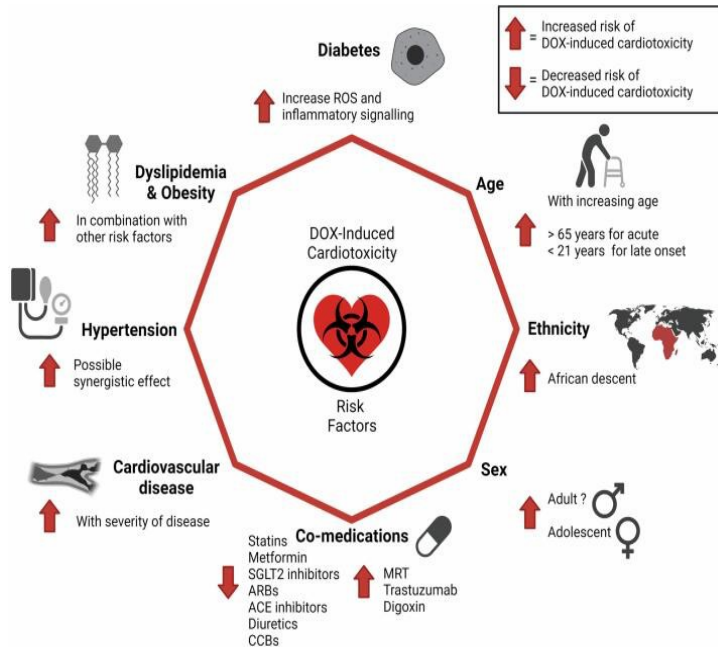
berlebihan terhadap jaringan jantung, mengakibatkan miokarditis autoimun yang dapat berakibat fatal.¹⁸

Secara keseluruhan, baik agen kemoterapi konvensional maupun terapi target dan imunoterapi modern memiliki potensi kardi toksisitas melalui mekanisme patofisiologis yang beragam. Oleh karena itu, pemantauan fungsi jantung secara komprehensif sejak fase awal terapi menjadi langkah penting untuk mencegah komplikasi kardiovaskular yang dapat mengancam keberhasilan pengobatan kanker secara keseluruhan.

1.5.4. Faktor Resiko

Faktor risiko yang terkait dengan kardi toksisitas akibat antrasiklin, yang paling umum adalah dosis kumulatif. Namun, disfungsi jantung subklinis juga telah diamati pada penggunaan dosis antrasiklin yang rendah. Metode pemberian juga berperan, dimana risiko yang lebih besar dikaitkan dengan infus bolus dibandingkan dengan infus kontinu. Selain itu, terdapat faktor-faktor terkait dengan karakteristik pasien yang berperan sebagai perancu, meningkatkan kerentanan terhadap kardi toksisitas akibat antrasiklin.

Individu yang memiliki faktor risiko ini dapat diberikan antrasiklin dengan pengawasan secara ketat untuk mengenali dan mengobati kardi toksisitas. Faktor-faktor risiko yang meningkatkan risiko kardi toksisitas akibat antrasiklin, termasuk jenis kelamin, usia, etnis, diabetes, dislipidemia, obesitas, hipertensi, penyakit kardiovaskular, dan pemakaian obat rutin tertentu.



Gambar 1. Faktor risiko utama kardi toksisitas akibat antrasiklin ¹⁸

a. Jenis kelamin

Diperkirakan 290 juta wanita dan 260 juta pria hidup dengan penyakit jantung di seluruh dunia. Sebaliknya, diperkirakan 9,8 juta pria meninggal karena penyakit jantung pada tahun 2019 dibandingkan dengan 9,2 juta wanita. Pria juga memiliki insiden kanker yang lebih tinggi di seluruh dunia serta total kematian yang lebih tinggi akibat kanker. Oleh karena itu, penting untuk mempertimbangkan kerentanan berdasarkan jenis kelamin dalam pengobatan kanker karena salah satu jenis kelamin mungkin lebih berisiko terkena efek kardi toksik yang disebabkan oleh Antrasiklin. Hormon seks merupakan mekanisme penting di balik perbedaan ini karena sel-sel jantung mengekspresikan reseptor estrogen dan reseptor androgen, sehingga membuat sel-sel ini secara khusus rentan terhadap perubahan fungsi pada tingkat hormon seks yang bersirkulasi. Estrogen, secara khusus, telah menunjukkan efek kardioprotektif, sebagian karena pencegahan apoptosis serta pengurangan hipertrofi ventrikel kiri.

b. Usia

Kardi toksisitas yang diinduksi oleh antrasiklin dapat meningkat seiring bertambahnya usia. Namun, karena tiga kelas kardi toksisitas muncul pada waktu yang berbeda, mungkin saja

kelompok usia tertentu akan lebih berisiko mengalami satu jenis kardiotoxikosis daripada yang lain. Sebagai contoh, kardiotoxikosis akut dan subakut yang diinduksi oleh antrasiklin lebih sering terlihat pada pasien kanker yang lebih tua, sedangkan pasien anak lebih jarang menunjukkan kondisi akut tetapi lebih rentan terhadap kardiotoxikosis yang bersifat kronik. Hal ini karena individu muda dapat mengalami kerusakan di miokard tanpa tanda-tanda disfungsi jantung yang segera, tetapi mungkin mulai menunjukkan gejala saat jantung mengalami stres seiring bertambahnya usia. Individu yang lebih tua, di sisi lain, memiliki jantung yang lebih sensitif terhadap kerusakan dan lebih mungkin menderita segera setelah atau selama perawatan.

c. Diabetes Mellitus

Diabetes adalah kondisi kronis yang ditandai dengan kadar glukosa darah yang tinggi secara abnormal. Diabetes juga secara signifikan terkait dengan peningkatan risiko kanker dan gangguan kardiovaskular. Diabetes dapat menyebabkan kardiomiopati diabetik, yang ditandai dengan adanya disfungsi jantung tanpa adanya faktor risiko lain seperti hipertensi dan penyakit kardiovaskular. Kecenderungan kardiomiopati pada pasien diabetes ini dapat menyebabkan risiko lebih tinggi untuk mengembangkan kardiotoxikosis yang diinduksi oleh antrasiklin.

d. Obesitas

Obesitas meningkatkan faktor risiko kardiotoxikosis yang diinduksi oleh antrasiklin. Sebuah penelitian menggunakan hewan coba tikus untuk menguji efek obesitas terhadap kardiotoxikosis yang diinduksi oleh antrasiklin. Hasil penelitian menyatakan tikus yang diberikan diet normal memiliki risiko kardiotoxikosis yang lebih rendah dibandingkan dengan tikus dengan diet tinggi lemak. Tikus yang memiliki kelebihan berat badan juga menunjukkan disfungsi sistolik 20 hari setelah pemberian antrasiklin dibandingkan dengan tikus normal yang tidak mengalami disfungsi pada akhir pengobatan.

e. Hipertensi

Hipertensi dapat meningkatkan risiko berbagai penyakit, termasuk penyakit jantung. Studi eksperimental dan klinis menunjukkan bahwa hipertensi meningkatkan kerentanan terhadap kardiotoxikosis yang diinduksi oleh antrasiklin. Mekanisme di balik hal ini disebabkan oleh kerusakan awal dan stres yang terjadi pada jantung akibat hipertensi sebelum pengobatan, yang menjadi predisposisi bagi individu untuk mengalami kerusakan lebih lanjut.

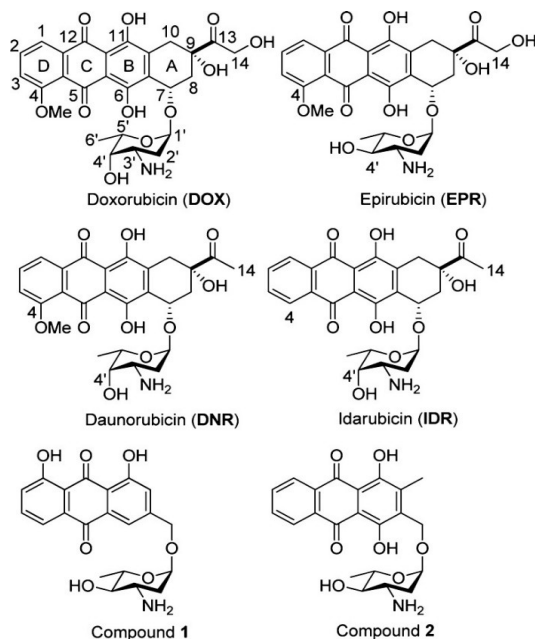
- f. Riwayat Penyakit Kardiovaskular
Penyakit kardiovaskular yang sudah ada sebelumnya dapat memperburuk efek kardi toksisitas yang diinduksi oleh antrasiklin. Penyakit kardiovaskular yang sudah ada sebelumnya didefinisikan sebagai pasien dengan dua atau lebih catatan iskemia, aterosklerosis dan atau penyakit jantung lainnya. Hal ini terbukti meningkatkan risiko gagal jantung pada pasien kanker yang diobati dengan doxorubicin dibandingkan dengan individu yang tidak memiliki komorbiditas jantung.
- g. Penggunaan obat lain
Trastuzumab dan radioterapi mediastinum memperburuk kerusakan jantung yang diinduksi oleh antrasiklin. Pemberian digoksin juga dapat memperburuk kardi toksisitas yang disebabkan oleh antrasiklin, tetapi penelitian tambahan diperlukan untuk mengkonfirmasi hal ini.¹

1.5.5. Antrasiklin

Antrasiklin merupakan golongan obat dengan struktur beragam yang digunakan untuk pengobatan kanker pada manusia. Antrasiklin pertama, rhodomycin A, ditemukan oleh Selman A. Waksman pada tahun 1951 dari *Streptomyces Griseus*. Pada tahun 1964, daunomisin, juga dikenal sebagai daunorubisin, ditemukan oleh Arcamone et al. berasal dari *Streptomyces Peucetius* yang diisolasi di dekat Castel del Monte di Italia. Doksorubisin, atau 14-hidroksi-daunorubisin, juga dikenal sebagai Adriamycin, diisolasi dari strain mutan *S. Peucetius* pada tahun 1969.¹³

Derivat antrasiklin dibedakan berdasarkan pola substitusi pada segmen antrakuinon atau unit karbohidrat yang memberikan variasi pada aktivitas antitumor serta kardi toksisitas nya. Mekanisme kerja utama antrasiklin melibatkan kemampuan untuk berikatan dengan DNA, menyebabkan kerusakan untai DNA dan penghambatan sintesis DNA dan RNA. Antrasiklin menghambat enzim topoisomerase II, menyebabkan kerusakan DNA dan induksi apoptosis.

Dalam mitokondria, antrasiklin menginduksi pembentukan radikal bebas, menyebabkan gangguan membran mitokondria, peroksidasi lipid, penghambatan enzim rantai elektron, dan mengoksidasi DNA mitokondria. Antrasiklin seperti *doxorubicin* sebelumnya telah terbukti terakumulasi dalam lisosom; organel ini diusulkan sebagai target tambahan untuk agen kemoterapi ini. Beberapa hidrolase lisosom terlibat dalam kontrol pertumbuhan sel dan regulasi kematian sel.¹⁹



Gambar 2. Struktur kimia derivat antrasiklin ¹⁹

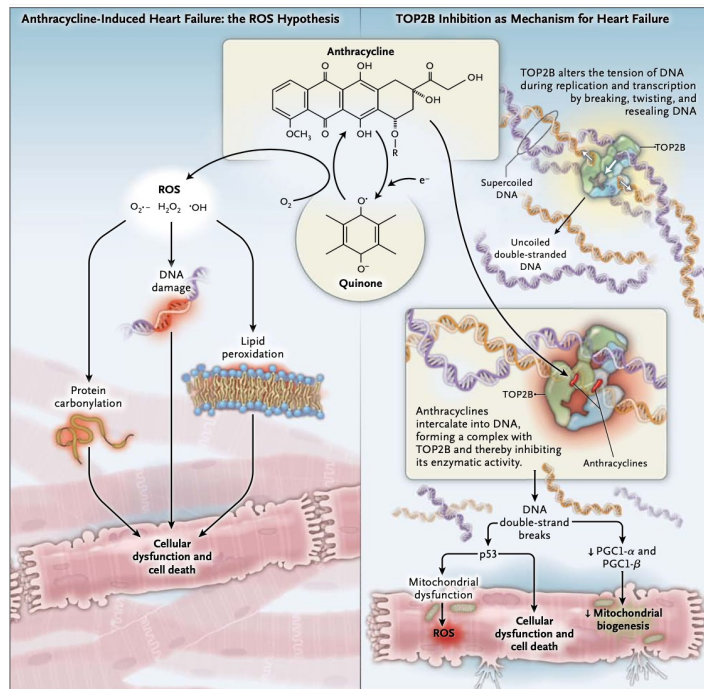
1.5.6. Kardi toksisitas Antrasiklin

Kardi toksisitas adalah efek samping yang membatasi penggunaan antrasiklin secara klinis. Efek ini dapat memengaruhi kualitas hidup dan kelangsungan hidup pasien kanker, terlepas dari prognosis onkologisnya. Banyak upaya telah dilakukan untuk menemukan cara mencegah kardi toksisitas antrasiklin, tetapi gagal jantung lanjut tetap menjadi konsekuensi dari terapi antrasiklin. Gejala sering kali terjadi bertahun-tahun setelah terapi antrasiklin, sehingga sulit untuk mengevaluasi strategi pencegahan.

Kardi toksisitas antrasiklin telah diketahui sejak tahun 1970an. Teori dominan tentang bagaimana antrasiklin menyebabkan kerusakan jantung melibatkan pembentukan oksigen reaktif, yang mengakibatkan kerusakan DNA, protein, dan lipid serta menyebabkan disfungsi seluler dan kematian miosit. Kardi toksisitas antrasiklin terutama terjadi melalui dua mekanisme utama yaitu pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan penghambatan Topoisomerase II beta (TOP2B). Jalur ROS muncul dari reaksi redoks pada gugus quinone, menghasilkan radikal bebas yang merusak DNA, lipid, dan protein,

hingga berujung pada disfungsi serta kematian kardiomiosit. Sementara itu, inhibisi TOP2B menyebabkan DNA *double-strand breaks*, aktivasi p53, serta gangguan fungsi mitokondria dengan penurunan ekspresi PGC1- α dan PGC1- β . Kondisi ini mengurangi biogenesis mitokondria dan memperburuk stres oksidatif. Kedua jalur tersebut saling berhubungan, membentuk lingkaran patofisiologi yang mempercepat kerusakan sel jantung. Penjelasan mengenai mekanisme tersebut terlihat pada gambar 2.^{20,21}

Antrasiklin memiliki efek samping toksik terutama kardiotoksitas dengan gejala klinis yang cukup besar, hal ini membatasi penggunaan klinisnya dan memengaruhi perjalanan pengobatan serta prognosis kelangsungan hidup pasien dengan kanker. ESMO mendefinisikan kardiotoksitas sebagai fraksi ejeksi ventrikel kiri yang turun $\geq 10\%$ atau ke nilai $\leq 50\%$. Kardiotoksitas selama kemoterapi antrasiklin bergantung pada dosis; dosis kumulatif yang lebih tinggi dikaitkan dengan risiko kardiotoksitas yang lebih tinggi.⁸⁸



Gambar 3. Mekanisme Cedera yang di Induksi Antrasiklin pada Sel Jantung²⁰

Pemberian antrasiklin menyebabkan kardi toksisitas akut, onset dini, dan onset lambat. Kardi toksisitas akut bermanifestasi dalam beberapa hari setelah pemberian dan yang paling sering terjadi adalah kelainan irama (aritmia), tetapi juga perubahan elektrokardiografi, takikardia, dan perikarditis/miokarditis. Kardi toksisitas onset awal (dalam tahun pertama) dan onset lambat (setelah tahun pertama) dari antrasiklin muncul sebagai gagal jantung yang progresif dan sering kali tidak dapat disembuhkan. Risiko pengembangan gagal jantung yang diinduksi oleh antrasiklin meningkat seiring dengan peningkatan dosis kumulatif dan dapat terjadi >20 tahun setelah penyelesaian terapi.²²

1.5.7. Dosis kumulatif

Penelitian retrospektif terhadap lebih dari 4000 pasien yang diobati dengan antrasiklin, oleh Von Hoff dan rekannya menemukan bahwa 2,2% dari pasien memperlihatkan tanda dan gejala klinis gagal jantung kongestif. Peningkatan insidens sebesar 7% terjadi pada dosis 550 mg/m², 15% dengan dosis 600 mg/m², dan 30% - 40% pada dosis 770 mg/m². Disfungsi ventrikel kiri dalam 10 tahun ditemukan pada 18% pasien yang menerima dosis kumulatif kurang dari 500 mg/m² dan 63% pada pasien yang menerima dosis kumulatif diatas 500 mg/m². Disfungsi yang bersifat *irreversible* ini terjadi karena disfungsi miokard dalam jangka lama akibat kematian sel yang disebabkan baik apoptosis maupun nekrosis.²³

Resiko efek samping kardiovaskuler semakin meningkat seiring dengan peningkatan dosis kumulatif, mulai dari perubahan bersifat histopatologi pada dosis kumulatif 240-250 mg/m² sampai dengan peningkatan kejadian gagal jantung pada dosis kumulatif di atas 550 mg/m². Peningkatan mortalitas kardiovaskuler sebanyak 3 kali lipat terjadi setelah 20-30 tahun. Untuk meminimalisir resiko ini, maka rekomendasi dosis kumulatif maksimum berkisar 550 mg/m². Oleh karena peningkatan insidens gagal jantung pada dosis lebih dari 550 mg/m² sangat signifikan, dosis kumulatif tersebut dijadikan kesepakatan sebagai batas keamanan obat.²⁴

1.5.8. **Ekokardiografi dan Penilaian Fungsi Ventrikel Kanan berdasarkan TAPSE**

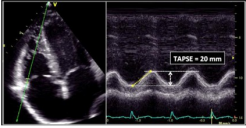
Ekokardiografi adalah alat yang paling umum digunakan untuk diagnosis dan pelacakan disfungsi jantung pada pasien kanker, dengan perubahan fraksi ejeksi ventrikel kiri (digunakan sebagai titik referensi utama). Namun, karena penurunan ejeksi fraksi ventrikel kiri hanya akan terlihat jika terdapat kerusakan miokard yang signifikan, pencarian penunjang yang lebih sensitif untuk perubahan subklinis masih terus dilakukan.

Meskipun ventrikel kiri saat ini menjadi fokus dalam evaluasi fungsi jantung, fungsi ventrikel kanan juga telah diakui sebagai faktor prognostik independen pada banyak penyakit kardiovaskular. Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa ventrikel kanan juga terkena dampak negatif yang sama oleh antrasiklin dengan penurunan fungsi fungsi ventrikel kanan secara keseluruhan.²⁵

Fungsi ventrikel kanan merupakan komponen penting dari fungsi jantung secara keseluruhan. Sayangnya penghitungan ekokardiografi volume ventrikel kanan dan fraksi ejeksi ventrikel kanan masih terhambat oleh geometri nya yang kompleks dan kurangnya model geometri yang baik yang memungkinkan penghitungan fraksi ejeksi ventrikel kanan. Selain itu, trabekulasi apikal yang besar pada ventrikel kanan membuat penggambaran endokardial lebih sulit diperoleh dibandingkan dengan ventrikel kiri. Oleh karena itu, untuk mengatasi keterbatasan ini, beberapa parameter telah dikembangkan untuk evaluasi fungsi sistolik ventrikel kanan, seperti TAPSE dan kecepatan ekskursi sistolik (S'), yang merupakan dua parameter ekokardiografi yang paling umum digunakan.¹⁰

Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) didefinisikan sebagai jarak yang ditempuh antara akhir diastol dan akhir sistol di sudut lateral annulus trikuspid yang di ukur menggunakan ekokardiografi mode- M dengan kursor yang disejajarkan secara optimal di sepanjang arah anulus lateral trikuspid pada tampilan pada empat bilik apikal. TAPSE mudah diperoleh dan mewakili ukuran fungsi longitudinal ventrikel kanan. Meskipun indeks ini terutama mencerminkan fungsi longitudinal ventrikel kanan, indeks ini menunjukkan korelasi yang baik dengan parameter yang memperkirakan fungsi sistolik global ventrikel kanan, seperti ejeksi fraksi ventrikel kanan yang berasal dari radionuklida, *Right Ventricular Fraction Area Change (RVAC)*,

ekokardiografi 2 dimensi, dan ejeksi fraksi ekokardiografi 2 dimensi. Sebagai pengukuran satu dimensi yang relatif terhadap posisi transduser, hasil TAPSE dapat memberikan nilai fungsi ventrikel kanan yang kurang atau lebih dari nilai sebenarnya karena translasi jantung. Meskipun mungkin terdapat variasi kecil dalam nilai TAPSE menurut jenis kelamin dan indeks massa tubuh, secara umum, TAPSE <16 mm menunjukkan disfungsi sistolik ventrikel kanan.²⁶

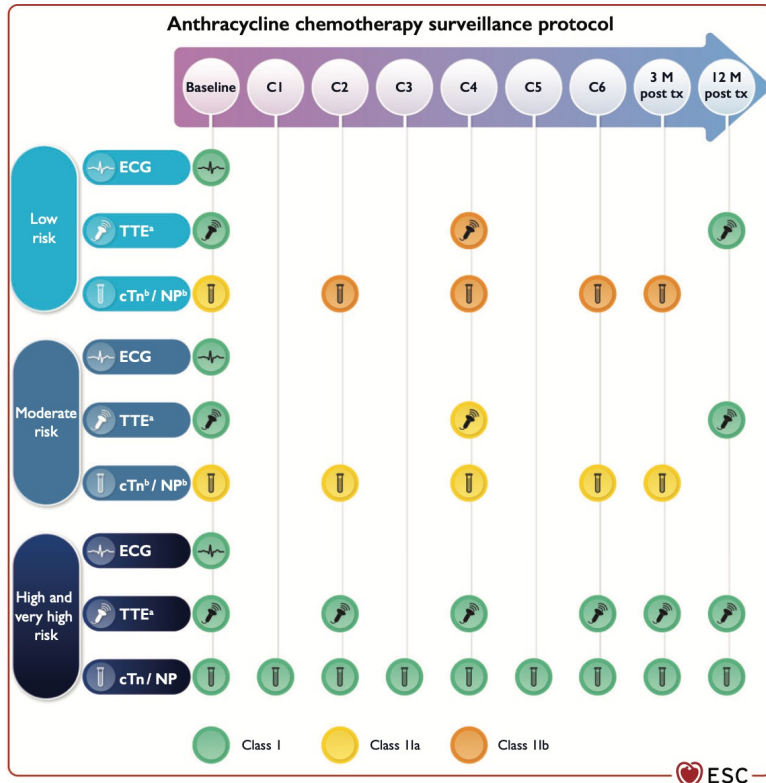
Echocardiographic imaging	Recommended methods	Advantages	Limitations
RV longitudinal systolic function TAPSE 	• Tricuspid annular longitudinal excursion by M-mode (mm), measured between end-diastole and peak systole • Proper alignment of M-mode cursor with the direction of RV longitudinal excursion should be achieved from the apical approach.	• Established prognostic value • Validated against radionuclide EF	• Angle dependency • Partially representative of RV global function*

Gambar 4. Rekomendasi penilaian *echocardiography* fungsi ventrikel kanan²⁶

Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) bergantung pada sudut pengukuran, sehingga hasil dapat dipengaruhi oleh gerakan jantung di dalam rongga dada. TAPSE adalah pengukuran satu dimensi yang tidak selalu mencerminkan fungsi ventrikel kanan secara global. Namun, TAPSE merupakan indeks yang mudah diperoleh untuk praktik rutin.²⁷

1.5.9. **Monitoring Kardiovaskuler pada Kemoterapi Antrasiklin**

Evaluasi kuantitatif fungsi ventrikel kanan dan ventrikel kiri sebelum inisiasi kemoterapi yang berpotensi kardiotoksik dapat membantu mengidentifikasi individu yang berisiko lebih tinggi mengalami komplikasi kardiovaskular di masa depan dan untuk menetapkan nilai *baseline*, jika gejala kardiotoksisitas terjadi selama pengobatan.²²



Gambar 5. Monitoring toksisitas kardiovaskular pada pasien yang menerima kemoterapi antrasiklin ⁷

European Society of Cardiology (ESC) merekomendasikan pemeriksaan ekokardiografi awal sebelum memulai kemoterapi dengan antrasiklin. Pada semua pasien dewasa yang menerima kemoterapi antrasiklin, direkomendasikan untuk melakukan ekokardiogram kembali setelah menyelesaikan 12 siklus. Pada pasien-pasien dengan resiko tinggi, *echocardiography* direkomendasikan dilakukan setiap 2 siklus dan pada 3 bulan setelah kemoterapi selesai. Pada pasien dengan resiko sedang, perlu dilakukan ekokardiografi tambahan setelah menerima dosis kumulatif doxorubisin atau equivalen nya sebesar $>250\text{mg/m}^2$. Pada pasien dengan resiko rendah, ekokardiografi tambahan boleh dipertimbangkan setelah menerima dosis kumulatif doxorubisin atau equivalen nya sebesar $>250\text{mg/m}^2$.⁷

1.5.10. Pencegahan Kardiotoxicitas Antrasiklin

Dua pendekatan untuk pencegahan primer kardiotoxicitas yang diinduksi oleh antrasiklin adalah yaitu mengurangi potensi kardiotoxicik dan penggunaan obat kardioprotektif.

1) Mengurangi potensi kardiotoxicik

Beberapa cara untuk mengurangi potensi kardiotoxicitas antrasiklin yaitu:

a. Memperpanjang waktu administrasi

Kardiotoxicitas dapat dikurangi dengan dosis mingguan yang lebih rendah dan pemberian infus secara terus menerus (24-96 jam). Sebuah analisis menunjukkan bahwa pemberian doxorubisin intravena yang lambat (>6 jam) dan dalam jangka waktu lama dapat mengurangi risiko gagal jantung klinis dan cedera miokard subklinis

b. Penggunaan Doxorubisin Liposomal

Enkapsulasi liposom memodifikasi farmakokinetik dan distribusi obat di jaringan tanpa mengurangi efektivitas kemoterapi. Doxorubisin liposomal telah terbukti lebih mudah menembus pembuluh darah tumor, yang lebih permeable dan rapuh dibandingkan jaringan sehat. Dengan demikian, sifat antikanker doxorubicin dipertahankan dengan lebih sedikit .

c. Penggunaan Analog Antrasiklin

Epirubisin, idarubisin, dan mitoxantrone adalah analog antrasiklin yang tidak terlalu bersifat kardiotoxicik dibandingkan dengan antrasiklin konvensional. Dalam studi praklinis dan model hewan, idarubisin dan mitoxantrone juga menunjukkan profil kardiotoxicik yang lebih rendah daripada doxorubisin.²⁸

2) Penggunaan agen kardioprotektor dan terapi lain

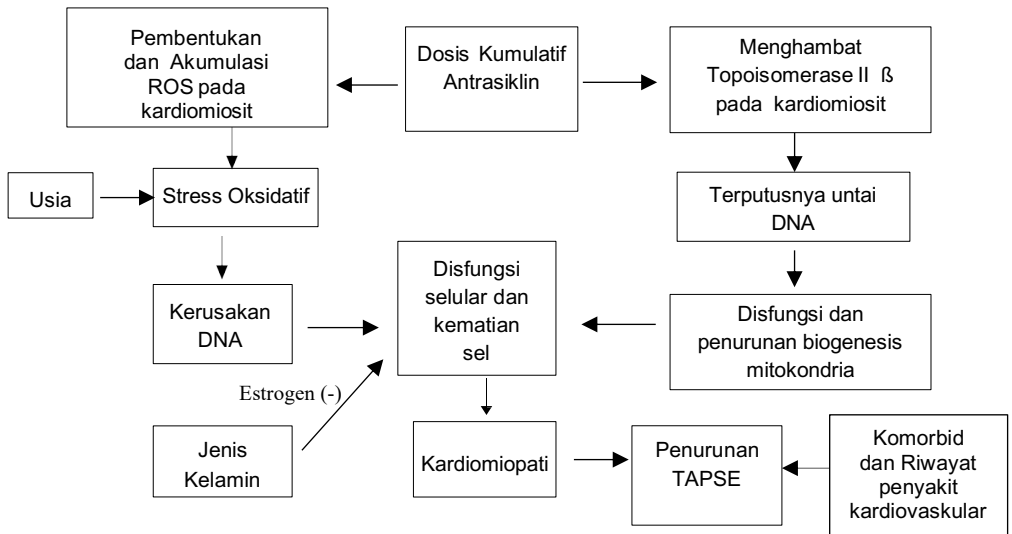
a. Penggunaan agen kardioprotektor

Penggunaan agen kardioprotektor (misalnya deksrazoksan) bersamaan dengan pengobatan dipercaya dapat mengurangi risiko kardiotoxicitas. Dexrazoxane merupakan kelasi besi dan dapat mengurangi produksi radikal bebas yang terbentuk pada saat terapi antrasiklin. Obat ini juga memodifikasi topoisomerase II untuk mencegah pengikatannya dengan antrasiklin. Terapi ini telah terbukti efektif pada anak-anak dan kanker payudara dengan metastasis bila dosis total doxorubisin adalah >300 mg/m.

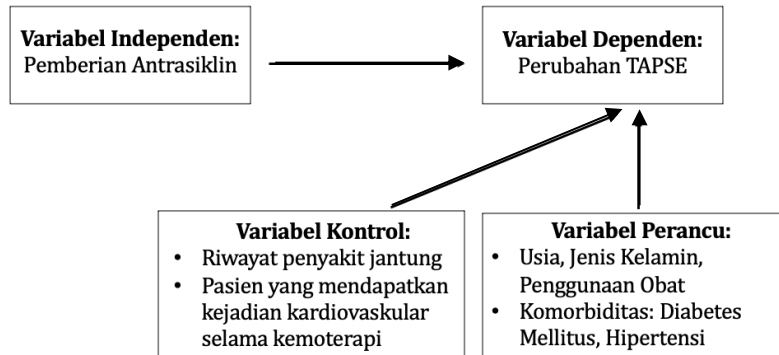
a. Terapi lain

Pasien yang menjalani kemoterapi dengan resiko kardiotoxsisitas harus dipertimbangkan sebagai pasien gagal jantung stadium A (berisiko gagal jantung tanpa penyakit jantung struktural atau gejala gagal jantung). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa *ACE Inhibitor* (ACE-In), *Angiotensin Receptor Blockers* (ARB) atau *Selected Beta Blocker* seperti carvedilol dan nebivolol merupakan agen yang dapat digunakan untuk mengurangi risiko kardiotoxsisitas.²⁹

1.6. Kerangka Teori



1.7. Kerangka Konsep



1.8. Variabel Penelitian

Case : Pasien kanker yang mendapatkan Antrasiklin
Variabel bebas. : Pemberian Antrasiklin
Variabel terikat. : Perubahan TAPSE
Variabel kontrol : Riwayat penyakit jantung struktural, pasien yang mendapatkan kejadian kardiovaskular selama kemoterapi
Variabel perancu : Usia, jenis kelamin, komorbiditas: diabetes melitus, hipertensi.

1.9. Hipotesis Penelitian

Hipotesis pada penelitian ini bahwa terdapat penurunan nilai TAPSE pada ekokardiografi setelah pemberian Antrasiklin minimal enam siklus

BAB II

METODE PENELITIAN

2.1. Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian observasional dengan rancangan *pre-post test* untuk mengevaluasi perubahan TAPSE sebelum dan sesudah pemberian terapi antrasiklin pada pasien kanker di Rumah Sakit Umum Pusat Wahidin Sudirohusodo Makassar.

2.2. Waktu dan Tempat Penelitian

Lokasi penelitian adalah RS Dr. Wahidin Sudirohusodo. Penelitian dilakukan sejak bulan April 2025 sampai mendapatkan jumlah sampel yang diinginkan

2.3. Populasi dan Subyek Penelitian

2.3.1. Populasi

Populasi penelitian adalah semua penderita kanker yang mendapat terapi Antrasiklin sebanyak enam siklus yang dirawat inap di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo dan terdaftar di rekam medik sejak April 2025

2.3.2. Subyek Penelitian

Subyek penelitian adalah populasi penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

2.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

2.4.1. Kriteria Inklusi

- 1) Pasien kanker yang mendapat regimen Antrasiklin usia ≥ 18 tahun
- 2) Pasien dengan *baseline* TAPSE ≥ 16 mm
- 3) Pasien tanpa kelainan jantung struktural yang telah mendapatkan persetujuan dari kardiologis untuk menjalankan kemoterapi
- 4) Memiliki hasil pemeriksaan *baseline* fungsi ginjal dan fungsi liver yang normal
- 5) Telah menjalani pemeriksaan ekokardiografi sebelum dan sesudah kemoterapi dengan Antrasiklin minimal enam siklus

2.4.2. Kriteria Eksklusi

- 1) Pasien yang memiliki riwayat penyakit jantung sebelumnya, termasuk gagal jantung kronik, penyakit jantung koroner, kardiomiopati, penyakit katup jantung, hipertensi pulmoner,

atau kelainan jantung kongenital yang dapat memengaruhi fungsi ventrikel kanan.

- 2) Pasien yang saat sementara melakukan kemoterapi mengalami kejadian kardiovaskuler sehingga tidak bisa melanjutkan kemoterapi

2.5. Perkiraan Besaran Sampel

Perkiraan besar sampel penelitian dihitung berdasarkan rumus :

$$n = 2(Z\alpha + Z\beta)^2 \frac{P(1-P)}{(p1-p2)^2}$$

Keterangan :

n = jumlah sampel

p1 = Perkiraan proporsi variabel 1 p2 = Perkiraan proporsi variabel 2

P : Proporsi rata-rata (p1+p2/2)

Z α : Nilai standar deviasi Alpha (1.96) Z β : Nilai standar deviasi Beta

Dengan menggunakan rumus tersebut dan dengan memperhitungkan lost to follow up sebanyak 15% diperoleh jumlah sampel yang diperlukan dalam penelitian ini adalah 72 sampel.

2.6. Metode Pengambilan Sampel

Metode pengambilan sampel yang digunakan adalah consecutive sampling, yaitu penderita kanker selama kurun waktu penelitian di RS Dr. Wahidin

Sudirohusodo yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, diambil sebagai sampel penelitian hingga tercapai minimal jumlah sampel yang diperlukan

2.7. Prosedur Kerja

- 1) Pengambilan data sekunder dari rekam medik yang telah memenuhi kriteria sampel penelitian yakni semua pasien kanker yang mendapat terapi Antrasiklin serta telah menjalani ekokardiografi sebelum dan sesudah kemoterapi minimal 6 siklus.
- 2) Pemeriksaan ekokardiografi untuk menilai fungsi ventrikel kanan dengan melihat nilai TAPSE sebelum dimulai kemoterapi pada awal siklus dan dilakukan ekokardiografi ulang setelah minimal 6 siklus kemoterapi, alat yang digunakan ekokardiografi 4D General Electric, Tipe Vivid E95.
- 3) Pengumpulan, analisis data, dan pembuatan laporan penelitian

2.8. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif

- 1) Ekokardiografi adalah salah satu modalitas pemeriksaan jantung non-invasif dengan gelombang suara. Alat yang digunakan biasanya

dengan dua dimensi dan diletakkan di dada pasien. Operasional dilakukan oleh ahli jantung dan pembuluh darah yang berkompeten. Hasil Echocardiography yang dinilai adalah TAPSE.²⁷

- 2) TAPSE didefinisikan sebagai jarak yang ditempuh antara akhir diastol dan akhir sistol di sudut lateral annulus trikuspid yang dinilai dengan menggunakan ekokardiografi. TAPSE dengan nilai <16 mm dinyatakan abnormal.²⁷
- 3) Kardiotoksisitas ventrikel kanan didefinisikan sebagai penurunan fungsi sistolik ventrikel kanan akibat paparan kemoterapi antrasiklin. Penilaian dilakukan menggunakan parameter TAPSE melalui ekokardiografi dua dimensi. Kondisi ini ditetapkan bila terjadi penurunan TAPSE $\geq 10\%$ dari nilai awal atau nilai akhir <16 mm sesuai kriteria American Society of Echocardiography (ASE).²⁶
- 4) Kardiotoksisitas ventrikel kiri yang diinduksi antrasiklin menurut *Cardiac Evaluation and Review Commite*. Definisi:
 1. Penurunan LVEF, baik global maupun spesifik pada septum interventrikuler.
 2. Gejala dan tanda berhubungan dengan gagal jantung
 3. Penurunan LVEF dari baseline sekurang-kurangnya 5 % hingga EF < 55 % dengan tanda dan gejala gagal jantung atau penurunan LVEF sama dengan atau lebih besar dari 10 % hingga kurang 55 % tanpa keberadaan tanda dan gejala gagal jantung.⁷
- 5) Dosis kumulatif merupakan total dosis yang diberikan kepada pasien dibandingkan dengan luas permukaan tubuh. Luas permukaan tubuh (BSA) dihitung dengan formula DuBois. Formula DuBois adalah rumus yang digunakan untuk menghitung BSA seseorang berdasarkan berat badan dan tinggi badan. Formula Dubois yang paling umum digunakan adalah sebagai berikut:

$$BSA = 0.007184 \times (BeratBadan^{0.425}) \times (TinggiBadan^{0.725})$$

Dimana BSA adalah luas permukaan tubuh dalam meter persegi (m²), Berat badan dalam kilogram (kg), dan Tinggi badan dalam sentimeter (cm).¹¹

- 6) Jenis kelamin adalah perbedaan bentuk, sifat, dan fungsi biologi laki-laki dan perempuan. Dikelompokkan menjadi:
 1. Laki-laki
 2. Perempuan
- 7) Usia adalah satuan waktu untuk mengukur keberadaan manusia. Kriteria Objektif : Usia ditegakkan berdasarkan tanggal kelahiran pasien yang tercantum pada rekam medik yang sesuai kartu identitas. Kriteria inklusi adalah sampel berusia ≥ 18 tahun.

- 8) Komorbid adalah penyakit penyerta selain kanker yang dapat memengaruhi fungsi jantung atau respons terhadap terapi antrasiklin. Kondisi yang termasuk komorbid antara lain hipertensi, diabetes melitus, dislipidemia, dan obesitas ($\text{IMT} \geq 25 \text{ kg/m}^2$). Pasien dikategorikan memiliki komorbid apabila ditemukan minimal satu dari kondisi tersebut berdasarkan diagnosis dokter atau hasil pemeriksaan laboratorium terkini.¹
- 9) Penyakit jantung struktural dalam penelitian ini didefinisikan sebagai adanya kelainan anatomi pada struktur jantung yang terdeteksi melalui pemeriksaan ekokardiografi sebelum pemberian kemoterapi, mencakup kelainan katup jantung (stenosis atau regurgitasi sedang-berat), kelainan septum, kardiomiopati, atau abnormalitas anatomi ventrikel yang dapat memengaruhi fungsi sistolik dan diastolik. Pasien dengan temuan tersebut dikelompokkan sebagai memiliki penyakit jantung struktural dan dieksklusi dari analisis perubahan fungsi ventrikel akibat antrasiklin.¹⁸

2.9. Analisis Data

Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan Statistik SPSS untuk Windows (versi 25.0 SPSS Inc, AS). Penilaian gambaran Echocardiography terhadap pemberian Antrasiklin berdasarkan dosis kumulatif dan lama pemberian dipresentasikan dalam angka (persentase), rerata, dan standar deviasi. Analisis univariat dilakukan untuk mendapatkan distribusi frekuensi karakteristik sampel (umur, jenis kelamin, komorbiditas). Analisis yang dilakukan meliputi perhitungan statistik deskriptif serta uji statistik untuk menilai sebaran data menggunakan *independent t test* jika data berdistribusi normal yang dinyatakan dengan mean $\pm$ standar deviasi dan uji *mann-U whitney* jika data tidak berdistribusi normal. *Wilcoxon Signed Rank test*, dan *Kruskal-Wallis test* digunakan untuk menilai hubungan antara pemberian kemoterapi antrasiklin dengan penurunan nilai TAPSE. Hasil uji statistik dinyatakan signifikan apabila nilai $p < 0,05$.

2.10. Izin dan Etik Penelitian

Dalam pelaksanaan penelitian ini, setiap tindakan dilakukan seizin dan sepengetahuan pasien yang dijadikan sampel penelitian melalui lembar persetujuan dan dinyatakan memenuhi persyaratan etik untuk dilaksanakan dari Komisi Penelitian Biomedik pada Manusia Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan nomor **312/UN4.6.4.5.31/PP36/2025**.

2.11. Alur Penelitian

