

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kardiotoksisitas adalah efek samping yang tidak diinginkan pada jantung dan pembuluh darah yang disebabkan karena efek kemoterapi. Diantara efek kardiotoksisitas pada sistem kardiovaskular yang paling sering dan serius adalah gagal jantung yang disertai disfungsi sistolik ventrikel.¹ Pada masa lampau, resiko kemoterapi lebih sedikit karena kelangsungan hidup pasien dengan penyakit metastatis lebih singkat untuk menimbulkan suatu komplikasi kardiovaskular. Namun saat ini adanya perubahan pada terapi secara dini dan kombinasi obat kemoterapi menyebabkan efek kardiotoksisitas kemoterapi kanker mulai meningkat dan menjadi masalah yang penting.²

Kejadian kardiotoksisitas dihubungkan dengan penggunaan obat-obat kemoterapi. Meskipun beberapa obat yang berpotensi kardiotoksisitas, obat yang paling sering dikaitkan dengan kardiotoksisitas adalah *anthracyclines* (*doxorubisin* dan *epirubicin*), *taxanes*, *alkylating agent*, dan *trastuzumab*.³ Di Amerika Serikat pasien yang mendapat doxorubisin setengahnya akan berlanjut mengalami disfungsi jantung 10 sampai 20 tahun setelah kemoterapi.⁴ Insiden kejadian kardiotoksisitas yang diakibatkan penggunaan antrasiklin berkisar 3-26%. Kejadian kardiotoksisitas dapat terjadi 1,6-2,1% dalam satu tahun pertama pengobatan.³ Di RSUP DR M Djamil Padang menurut penelitian Riko (2014), 25 pasien yang mendapat doxorubisin, 100% mengalami penurunan fraksi ejeksi setelah 3 bulan kemoterapi.⁵

Kanker payudara merupakan kanker terbanyak pada wanita di dunia sekitar 16% dari semua kanker. Laporan dari badan kesehatan dunia (WHO) memperlihatkan kejadian kanker payudara meningkat, lebih dari 1,1 juta perempuan yang baru didiagnosis dengan kanker setiap tahun. Di Indonesia menurut data International Agency Research Cancer (IARC) tahun 2012 diketahui bahwa kanker payudara merupakan penyakit kanker dengan persentase kasus baru tertinggi, yaitu sebesar 43,3%, dan persentase kematian akibat kanker payudara sebesar 12,9%.⁶ Sedangkan di RSUP DR M Djamil Padang angka kejadian kanker

payudara tahun 2012 sampai 2016 adalah sekitar 961 kasus, dengan angka kematian sekitar 4,3%.⁷ Salah satu regimen kemoterapi pada pasien kanker payudara menggunakan protokol CAF (Cyclophosphamide, Doxorubisin, 5 Fluorouracil).⁸

Kejadian kardiotoxicitas doxorubisin dikaitkan dengan dosis doxorubisin berupa kardiomiopati kongestif dan gagal jantung yang *irreversibel*.^{9,10,11} Gejala gagal jantung dapat terjadi pada 3-4% dari pasien yang menerima akumulatif dosis 400-500 mg/m² dan lebih dari 30% pada pasien yang menerima \geq 600mg/m².^{12,13} Penurunan asimtomatik pada Fraksi Ejeksi Ventrikel Kiri (FEVK) terjadi pada 20-25% pasien yang diobati dengan dosis moderat doxorubisin (yaitu 240–400 mg/m²) dan sampai 30-35% dari pasien yang diobati dengan dosis yang lebih tinggi.¹³ Menurut penelitian Nousiainen dkk (2002) menyatakan bahwa kardiotoxicitas terjadi pada dosis kumulatif 200 mg/m².¹⁴ Sedangkan Schmitt (1995) menunjukkan bahwa kardiotoxicitas terjadi pada dosis 138 mg \pm 26 mg.¹⁵ Berdasarkan angka kejadian, Swain dkk menyatakan bahwa insiden kardiotoxicitas bervariasi mulai 7-40% sesuai dosis yang diberikan.¹⁶ Penelitian Riko Prima (2014) di RS M Djamil Padang, bahwa kejadian kardiotoxicitas sudah mulai terjadi pada dosis \pm 200 mg dan dari semua pasien yang dilakukan ekokardiografi terdapat penurunan dari FEVK ($p < 0.001$).⁵ Penelitian Hequet dkk (2004) terhadap kejadian kardiomiopati subklinis setelah terapi doxorubisin pada dewasa. Abnormalitas jantung dapat terjadi tanpa disertai dengan gejala gagal jantung pada pasien yang mendapat doxorubisin dosis rendah.¹⁷

Pencegahan terjadinya gagal jantung akibat efek kemoterapi masih menjadi tantangan bagi ahli kardiologi maupun onkologi. Beberapa peneliti telah mencari hubungan bagaimana mengurangi efek kardiotoxicitas akibat kemoterapi yaitu berupa pemberian *Angiotensin Converting Enzym Inhibitors* (ACEI) pada pasien yang mendapat kemoterapi doxorubisin.² *Angiotensin Converting Enzym Inhibitors* merupakan jenis obat yang rutin diberikan di klinik dan memperlihatkan efek terapeutik yang positif untuk pengobatan gagal jantung yang disebabkan oleh berbagai penyakit kardiovaskular.¹⁸ *Angiotensin Converting Enzym Inhibitors* memiliki kemampuan sebagai penghancur radikal bebas dan antioksidan serta memperlihatkan efektifitas dalam mencegah *anthracyclines*

induced heart failure di awal setelah pemberian regimen kemoterapi.^{11,19,20} *Angiotensin Converting Enzym Inhibitors* terlihat dapat memperlambat progresifitas Fraksi Ejeksi Ventrikel Kiri dan mencegah gagal jantung pada asimptomatik pasien yang beresiko tinggi dan menurunkan angka kematian pada pasien paska infark dan gagal jantung, termasuk pasien dengan kardiomiopati yang disebabkan antrasiklin.^{18,21} *Angiotensin Converting Enzym Inhibitors* juga dapat mencegah efek terhadap kardiotoxicitas yang dipicu kemoterapi pada hewan coba^{22,23} dan *early* kardiotoxicitas pada pasien dewasa.²⁴ Peran ACEI dalam mencegah kejadian kardiotoxicitas didukung oleh penelitian OVERCOME (*prevention of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant Hemopathies*) sebuah studi acak yang melibatkan 90 pasien yang menderita penyakit keganasan hematologi dan didapatkan hasil bahwa kombinasi enalapril dan carvedilol dapat mencegah penurunan FEVK pada pasien dengan keganasan hematologi yang menjalani kemoterapi intensif.²⁵ Hal ini didukung oleh penelitian Cardinale dkk yang memberikan ACEI pada 114 pasien yang mendapat doxorubisin didapatkan bahwa ACEI dapat mencegah terjadinya efek *late* kardiotoxicitas dibandingkan pada grup tanpa ramipril ($P < 0.001$).¹⁹

Selain itu ACEI juga dapat memperbaiki efek kardiotoxicitas yang muncul karena pemakaian doxorubisin seperti gagal jantung. Hal ini didukung oleh penelitian Jensen dkk melakukan studi observasional pada 92 pasien dengan kanker payudara stadium lanjut menerima dosis kumulatif epirubicin sebesar 1000 mg/m². Sembilan dari pasien yang berlanjut menjadi gagal jantung dikaitkan dengan penurunan signifikan FEVK dan diberikan perlakuan awal dengan furosemide dan digoxin. Delapan pasien kemudian diobati dengan enalapril atau ramipril. Setelah tiga bulan terapi, FEVK meningkat menjadi normal atau dekat tingkat normal.²⁶

Berdasarkan penelitian diatas yang memberikan ACEI sebagai obat yang mencegah kardiotoxicitas, memperlihatkan hasil yang bermakna dibandingkan dalam mengobati kardiotoxicitas yang terjadi. Oleh karena itu peneliti ingin melihat hubungan ACEI terhadap kemampuan dalam mencegah terjadinya

kardiotoksisitas yang timbul karena pemakaian doxorubisin pada pasien kanker payudara.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara pemakaian ACEI terhadap nilai fraksi ejeksi ventrikel kiri pada pasien kanker payudara yang mendapat kemoterapi doxorubisin ?

1.3. Hipotesis Penelitian

Terdapat hubungan pemberian ACEI dalam mencegah penurunan FEVK pada pasien kanker payudara yang mendapat kemoterapi doxorubisin.

1.4. Tujuan Penelitian

1.4.1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan nilai fraksi ejeksi ventrikel kiri pada pasien kanker payudara yang mendapat kemoterapi doxorubisin.

1.4.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui nilai rerata FEVK pada pasien kanker payudara yang mendapat kemoterapi doxorubisin antara grup ramipril dan grup tanpa ramipril.
2. Mengetahui apakah terdapat penurunan nilai FEVK pada pasien kanker payudara yang mendapat ramipril dan grup tanpa ramipril sebelum dan sesudah mendapat kemoterapi doxorubisin.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Akademik

Hasil penelitian ini dapat memberikan pengetahuan tentang manfaat penggunaan obat ACEI dalam mencegah kejadian kardiotoksisitas yang dilihat dari nilai FEVK.

1.5.2. Klinik

Dengan diketahuinya peran terapi ACEI dalam mencegah terjadinya kardiotoksisitas oleh agen kemoterapi doxorubisin sehingga dapat membantu

keputusan klinis terhadap pemakaian ACEI pada pasien kanker payudara yang akan dilakukan kemoterapi.

1.5.3. Masyarakat

Penelitian ini dapat meningkatkan pelayanan kesehatan bagi pasien-pasien kanker payudara yang dilakukan kemoterapi untuk mencegah terjadinya efek kardiotoxikitas.

