

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Pengobatan kanker mengalami kemajuan pesat beberapa tahun terakhir ditandai dengan penurunan morbiditas dan mortalitas.¹ Angka harapan hidup 5 tahun setelah diagnosis ditegakkan meningkat dari 58% pada periode 1970-an menjadi 83 %-85% dinegara maju, tetapi modalitas terapi mempunyai efek samping yang akan mempengaruhi kondisi kesehatan penderita jangka panjang.² *Childhood Cancer Survivor Study* (CCSS) melaporkan selama 30 tahun setelah pengobatan, terjadi komplikasi pengobatan sekitar 74%, dan 42% berada dalam kondisi berat bahkan menimbulkan kematian. Kardiotoxikitas adalah salah satu komplikasi kronis serius yang dilaporkan, terutama karena kemoterapi dan radiasi di daerah mediastinum.³

Antrasiklin merupakan kemoterapi yang mempunyai peran unggul dalam pengobatan kanker. Pengobatan dengan golongan ini sering mengakibatkan efek yang tidak menguntungkan bagi jantung berupa kematian kardiomyosit dan bersifat irreversibel.^{4,5} Obat yang termasuk golongan antrasiklin adalah doksorubisin, daunorubisin, epirubisin, idarubisin dan *mitoxantrone*. Daunorubisin banyak dipakai dalam protokol pengobatan leukemia. Mekanisme aktivitas antitumor obat golongan antrasiklin belum diketahui secara pasti. Teori yang selama ini diterima secara luas adalah obat ini mempunyai kemampuan untuk berikatan dengan DNA sehingga menyebabkan terganggunya sintesis RNA dan DNA. Antrasiklin juga akan membentuk radikal bebas. Bagian jantung yang paling banyak mengalami kerusakan adalah mitokondria dan retikulum sarkoplasma.¹

Insiden kardiotoxikitas akut yang diinduksi antrasiklin berkisar antara 3% sampai 21%, dan kardiotoxikitas kronik yang diinduksi antrasiklin sampai 57%. Penelitian di Pakistan menemukan insiden kardiotoxikitas akut yang di induksi antrasiklin sebesar 14%.⁶ Meksiko ditemukan insiden kerusakan miokardial karena antrasiklin sebesar 3 %. Hasil biopsi miokard menunjukkan adanya kerusakan miofibril dan vakuolisasi.⁷ Perubahan morfologis ini bisa terjadi pada pasien dengan dosis dibawah 200 mg/m² tetapi tidak menimbulkan gejala sampai jantung tidak sanggup berkompensasi lagi.⁸ Berdasarkan protokol kemoterapi LLA Indonesia-2013,

pasien leukemia akut terutama kelompok risiko tinggi mendapatkan dosis daunorubisin sebanyak 120 mg/m^2 pada fase induksi dan 30 mg/m^2 pada fase intensifikasi.⁹

Deteksi kerusakan kardiomyosit karena antrasiklin sebaiknya diketahui sebelum terjadi disfungsi ventrikel kiri yang ireversibel. Pendekatan klinis untuk memantau efek toksik terhadap jantung adalah dengan penilaian dasar kinerja jantung sebelum diberikan terapi, monitoring selama dan sesudah pemberian obat. Pengobatan antrasiklin memerlukan pemantauan seumur hidup dengan berbagai prosedur diagnostik.¹ Tanda awal kardiomyopati karena antrasiklin adalah gangguan fungsi diastolik.¹⁰ Perubahan fungsi diastolik mengawali perubahan fungsi sistolik. Parameter yang digunakan untuk menilai fungsi sistolik ventrikel kiri yaitu fraksi ejsi (*Ejection fraction/EF*) dan parameter fungsi diastolik yang digunakan adalah rasio E/A.¹¹ *Guideline* dari *Cardiology Committee of the Children's Cancer Study Group* menyarankan pengontrolan kardiotoxsisitas melalui ekokardiografi berupa penilaian terhadap fraksi pemendekan ventrikel kiri (*Fractional shortening/FS*).¹² Pemeriksaan ini memiliki keterbatasan seperti tidak semua pasien menjalani monitoring ekokardiografi secara teratur dan sensibilitas terbatas untuk mendeteksi perubahan akut dan subklinis pada kardiomyosit.^{2,13} Evaluasi lain berupa pemeriksaan radionuklida akuisisi *multi-gated* (MUGA). Pemeriksaan MUGA membutuhkan biaya lebih besar, paparan radiasi besar dan kerusakan jantung biasanya terdeteksi hanya bila penurunan fungsional sudah terjadi, sehingga pencegahan akan terlambat. Standar baku emas untuk mendeteksi kardiotoxsisitas akibat antrasiklin adalah biopsi endomiokardial tetapi prosedur ini memiliki komplikasi seperti perforasi jantung, tromboemboli, tamponade jantung, blok jantung, aritmia dan disfungsi valvular.^{8,14}

Pengukuran biomarker yang kardiospesifik bisa menjadi alat diagnostik yang valid untuk identifikasi awal, penilaian dan pemantauan kardiotoxsisitas dan menghindari kemungkinan variabilitas interobserver pada penggunaan ekokardiografi.¹⁵ Troponin I dan T merupakan biomarker yang sensitif dan spesifik untuk kerusakan miofibril.¹⁶ Troponin I lebih spesifik dibandingkan troponin T.¹⁷ Troponin dapat terdeteksi dini pada pemberian antrasiklin siklus pertama dan digunakan untuk mendeteksi awal kardiotoxsisitas sebelum terjadinya perubahan dalam ejsi fraksi ventrikel kiri terutama pada anak.¹⁸ Peningkatan troponin serum yang dibebaskan dari sarkomer miosit jantung berhubungan dengan tingkat kerusakan jantung. Peningkatan konsentrasi troponin pada awal dan selama terapi memprediksikan beratnya disfungsi ventrikel yang akan terjadi.¹⁹

Saat ini masih terbatas penelitian mengenai korelasi antara peningkatan kadar troponin I dengan parameter ekokardiografi fungsi ventrikel kiri pada anak dengan leukemia limfoblastik akut setelah pemberian daunorubisin dan juga masih terbatasnya penelitian yang menilai kemungkinan peranan troponin I sebagai salah satu penanda prognostik pada pasien leukemia anak yang mendapat antrasiklin. Berdasarkan hal inilah maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang korelasi kadar troponin I dengan parameter ekokardiografi fungsi ventrikel kiri pasca pemberian daunorubisin pada anak dengan leukemia limfoblastik akut risiko tinggi.

1.2. Rumusan Masalah.

Apakah terdapat korelasi antara kadar troponin I dengan parameter ekokardiografi fungsi ventrikel kiri pada anak dengan leukemia limfoblastik akut (LLA) risiko tinggi pasca mendapat daunorubisin?

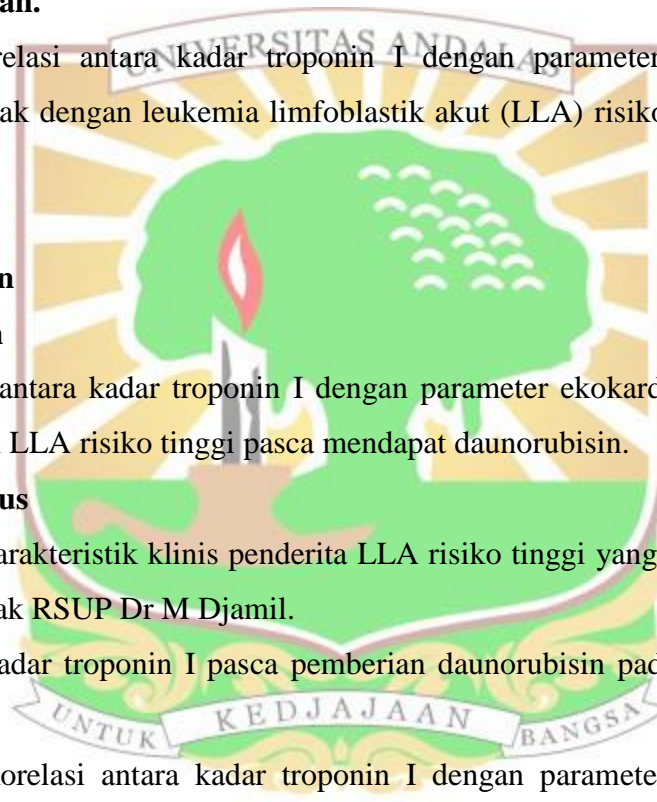
1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui korelasi antara kadar troponin I dengan parameter ekokardiografi fungsi ventrikel kiri pada anak dengan LLA risiko tinggi pasca mendapat daunorubisin.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik klinis penderita LLA risiko tinggi yang mendapat daunorubisin di bangsal Anak RSUP Dr M Djamil.
2. Mengetahui kadar troponin I pasca pemberian daunorubisin pada penderita LLA risiko tinggi.
3. Mengetahui korelasi antara kadar troponin I dengan parameter ekokardiografi fungsi sistolik ventrikel kiri berupa fraksi ejeksi pasca pemberian daunorubisin pada penderita LLA risiko tinggi.
4. Mengetahui korelasi antara kadar troponin I dengan parameter ekokardiografi fungsi sistolik ventrikel kiri berupa fraksi pemendekan pasca pemberian daunorubisin pada penderita LLA risiko tinggi.
5. Mengetahui korelasi antara kadar troponin I dengan parameter ekokardiografi fungsi diastolik ventrikel kiri berupa rasio E/A pasca pemberian daunorubisin pada penderita LLA risiko tinggi.



1.4. Manfaat Penelitian

1. Manfaat untuk klinisi: peningkatan kadar troponin I dapat dipertimbangkan sebagai parameter prognostik awal kardi toksisitas setelah mendapat daunorubisin pada pasien LLA risiko tinggi.
2. Manfaat untuk pasien: peningkatan kadar troponin I merupakan indikator prognostik untuk terjadi kardi toksisitas sehingga bila ditemukan peningkatan troponin I maka pasien akan menjalani pemantauan lebih ketat dan mendapat terapi untuk pencegahan progresifitas kardi toksisitas.
3. Manfaat untuk penelitian, penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar untuk penelitian selanjutnya mengenai fungsi troponin I sebagai prediktor kardi toksisitas daunorubisin pada anak.

