

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Penyakit kardiovaskular merupakan salah satu efek samping tersering yang diketahui dalam terapi kanker, hal ini terkait efek kardiotoxicitas langsung pada struktur dan fungsi jantung akibat dari terapi kanker atau pun percepatan perkembangan penyakit kardiovaskular terutama karena telah adanya faktor risiko penyakit kardiovaskular sebelumnya. Konsensus “*Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies*” dari *European Society of Cardiology (ESC)* tahun 2021 menyatakan bahwa efek kardiovaskular terkait terapi kanker dikategorikan atas lima katagori utama diantaranya, disfungsi jantung/*heart failure (HF)*, miokarditis, toksisitas vaskular, hipertensi, dan aritmia serta pemanjangan QTc.<sup>1,2,3</sup>

Data ESC sejak tahun 1957 hingga tahun 2018 menunjukkan peningkatan kejadian toksisitas kardiovaskular terkait terapi kanker dimana diketahui hipertensi, penyakit vaskular, dan kardiomiopati merupakan kejadian toksisitas kardiovaskular tersering. Terapi kanker dapat memberikan efek samping pada struktur dan atau fungsi jantung yang dapat ditemukan berupa disfungsi jantung yang simptomatis maupun asimtomatis. Kejadian disfungsi jantung diketahui hingga 38% pada pasien kanker khususnya dengan riwayat kemoterapi menggunakan antrasiklin.<sup>1,2,3</sup>

Doksorubisin adalah salah satu obat kemoterapi dari golongan antrasiklin yang bersifat toksik pada topoisomerase 2 $\alpha$  sel kanker dan menyebabkan putusnya untai ganda DNA sehingga menyebabkan matinya sel kanker. Pada aktifitas di

kardiomyosit, doxorubisin menarget topoisomerase 2 $\beta$  untuk menginduksi pemutusan untai ganda DNA, mengikat promotor gen antioksidan dan transpor elektron untuk mengurangi transkrip dan ekspresi proteinnya sehingga sel yang terpapar doxorubisin mengalami peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) dan kerusakan biogenesis mitokondria sehingga topoisomerase 2 $\beta$  menyumbang tiga unsur kardiotoxicitas yang diinduksi doxorubisin yaitu kerusakan mitokondria, pembentukan ROS dan kematian kardiomyosit.<sup>5,6,7</sup>

Penelitian Cardinale *et al* pada tahun 2015 menemukan 9% insiden kardiotoxicitas setelah pemberian antrasiklin dengan 98% diantaranya terjadi dalam tahun pertama setelah pemberian terapi dan bersifat asimtomatik. Chang *et al* tahun 2018 dalam tinjauan retrospektifnya mengungkapkan, terdapat kejadian gagal jantung simptomatis pada 5% pasien dengan dosis kumulatif doxorubisin 400 mg/m<sup>2</sup> dan terdapat disfungsi jantung asimtomatis pada 30% pasien dengan dosis kumulatif 180-240 mg/m<sup>2</sup>. Penelitian Maifitriani pada tahun 2015 mengungkapkan adanya hubungan penurunan fraksi ejeksi ventrikel pasca pemberian kemoterapi doxorubisin dengan rata-rata dosis kumulatif 302,08 $\pm$ 44,28 mg/m<sup>2</sup> dimana sebelumnya penelitian Faheri pada tahun 2008 juga mendapatkan adanya penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri pada pasien limfoma non Hodgkin pasca kemoterapi doxorubisin dengan dosis kumulatif 200 mg/m<sup>2</sup> di RSUP Dr. M. Djamil Padang.<sup>2,4,7,8,9</sup>

Beberapa *guidelines* menganjurkan evaluasi kardio-onkologis pada pasien yang mendapat kemoterapi doxorubisin dengan dosis kumulatif >250 mg/m<sup>2</sup> dimana dalam evaluasinya dianjurkan pemeriksaan seperti pemeriksaan *trans thoracal echocardiografi* (TTE) dan pemeriksaan *biomarker* jantung seperti

troponin jantung atau peptida natriuretik, bahkan *American Heart Association* (AHA) menganjurkan pemeriksaan evaluasi kardio-onkologis pada setiap siklus kemoterapi setelah mencapai dosis kumulatif  $>250 \text{ mg/m}^2$ . Selain itu, di Indonesia dalam KMK NOMOR HK.01.07/MENKES/1970/2022 tentang formularium nasional menyatakan dalam pemberian doksorubisin diharuskan melakukan pemeriksaan ekokardiografi setiap 2 siklus pemberian dimana hal ini bertujuan untuk penilaian dan pencegahan efek kardiotoxicitas pasca pemberian doksorubisin.<sup>1,2,3,46</sup>

Efek kardiotoxik terapi kanker khususnya disfungsi jantung, dalam konsensus ESC tahun 2022 digunakan istilah *cancer therapy-related cardiac dysfunction* (CTRCD) yang secara umum dibagi atas 2 katagori yaitu *symptomatic* CTRCD dan *asymptomatic* CTRCD. *Symptomatic* CTRCD berdasarkan klinisnya terbagi atas 4 derajat, yaitu *very severe*, *severe*, *moderate*, dan *mild* dimana pada kondisi *very severe symptomatic* CTRCD didefinisikan sebagai pasien kanker yang telah mendapat terapi kanker dan mengalami kejadian “baru” gagal jantung yang membutuhkan terapi inotropik, bantuan sirkulasi mekanik dan pertimbangan untuk dilakukan transplantasi jantung. Sementara pada *mild symptomatic* CTRCD, pasien memiliki gejala gagal jantung yang ringan dan tidak memerlukan terapi yang intens. Selain itu, pada *asymptomatic* CTRCD terbagi atas *severe*, *moderate*, dan *mild* yang ditentukan berdasarkan temuan “baru” penurunan nilai LVEF, penurunan nilai GLS dan peningkatan kadar biomarker jantung seperti troponin jantung atau peptida natriuretik.<sup>1,2</sup>

Peptida natriuretik dihasilkan oleh kardiomyosit sebagai respon terhadap *stress* miokardium akibat peningkatan volume dan tekanan pada ventrikel kiri.

Peptida natriuretik merupakan respon neurohormonal untuk mengurangi kelebihan volume melalui natriuresis, diuresis, dan vasodilatasi melalui penekanan rangsangan simpatis. Efek peptida natriuretik didapat dari bentuk aktifnya yaitu *B-type natriuretic peptide* (BNP) yang berikatan dengan *natriuretic peptide receptors* (NPR) A. *N-terminal pro B-type natriuretic peptide* (NT-proBNP) merupakan bentuk inaktif yang lebih stabil dan memiliki waktu paruh yang lebih panjang dibandingkan BNP karena tidak didegradasi oleh NPR-A dan neprilisin sertaderajat klirens di ginjal yang lebih rendah sehingga lebih banyak digunakan sebagai biomarker pada gagal jantung. Kolaborasi kelompok studi *Cardio-Oncology Heart Failure Association* (HFA) yang berasal dari ESC, ESC-CCO dan ICOS merekomendasikan pemeriksaan *biomarker* jantung seperti BNP, NT-pro BNP atau troponin jantung dalam stratifikasi risiko pada pasien yang direncanakan menjalani terapi kanker dengan regimen obat golongan antrasikin, inhibitor HER2, inhibitor VEGF, inhibitor proteasom dan sebagainya.<sup>1, 18,19,20</sup>

Beberapa penelitian menunjukkan kadar peptida natriuretik awal maupun perubahan kadarnya dapat menjadi prediktor kejadian *cancer therapy-related cardiac dysfunction* (CTRCD). Penelitian Cornell et al pada tahun 2019 menunjukkan kadar NT-pro BNP > 125 pg/mL sebelum pemberian kemoterapi meningkatkan 10,8 kali risiko terjadinya efek samping kardiovaskular. Penelitian Pavo et al pada tahun 2015 juga menemukan peningkatan kadar NT-proBNP berhubungan erat dengan mortalitas pada 555 pasien kanker dengan jenis tumor berbeda.<sup>1,21,22</sup>

Penilaian *left ventricular ejection fraction* (LVEF) berperan dalam diagnosis kardiomiopati dan gagal jantung. Pada kasus CTRCD, digunakan kriteria



klinis berdasarkan penurunan nilai LVEF dan atau perubahan relatif dari nilai *global longitudinal strain* (GLS). Pengukuran nilai awal LVEF atau GLS direkomendasikan pada semua pasien sebelum inisiasi terapi kanker yang menggunakan regimen kardiotoxik untuk stratifikasi risiko serta untuk mengidentifikasi efek samping terapi. Nilai LVEF  $\leq 54\%$  merupakan temuan dari suatu CTRCD pada mayoritas terapi kanker khususnya antrasiklin, namun disisi lain, LVEF yang normal diketahui tidak menyingkirkan suatu CTRCD seperti pada HFpEF yang memiliki nilai LVEF normal namun telah ditemukan disfungsi sistolik ventrikel kiri. Disfungsi sistolik dan diastolik pada fase awal dapat dinilai dengan pemeriksaan nilai *global longitudinal strain* (GLS) yang merupakan pengukuran non dimensional yang dapat menjelaskan deformasi miokardium selama siklus jantung. Penurunan nilai GLS lebih dari 15% merupakan kriteria yang digunakan dalam penegakkan *asymtomatic* CTRCD.<sup>1,2,25</sup>

Hubungan perubahan nilai GLS dan disfungsi jantung berdasarkan rekoil elastis miokardium ventrikel kiri, dimana selama fase sistolik miokardium menyimpan energi dalam bentuk rekoil elastis yang akan dilepaskan ketika miokardium berelaksasi. Penelitian Ito et al (2020) memperlihatkan hubungan strain dengan disfungsi diastolik pada HFpEF melalui *cardiovascular magnetic resonance feature tracking* (CMR-FT) yang ditandai dengan kekakuan ventrikel kiri dan gangguan relaksasi yang mengungkapkan bahwa nilai GLS mengalami penurunan secara signifikan pada HFpEF dibanding kontrol ( $-14,8 \pm 3,3\%$  vs  $-19,5 \pm 2,8\%$ ,  $p < 0,001$ ).<sup>25,26</sup> Penelitian Rahimi tahun 2022 di RSUP Dr. M. Djamil membuktikan adanya korelasi positif yang bermakna dengan kekuatan korelasi

yang kuat antara nilai GLS dengan kadar NT-proBNP sebagai penanda gagal jantung pada pasien HfpEF.<sup>27</sup>

Limfoma non Hodgkin (LNH) atau *non Hodgkins lymphomas* (NHL) merupakan sekumpulan besar keganasan primer kelenjar getah bening dan jaringan limfoid ekstra nodal yang dapat berasal dari limfosit B, limfosit T dan sel *natural killer*. Insiden LNH cukup sering ditemui dengan frekuensi hingga 3% dari seluruh kejadian kanker dimana diagnosis ditegakkan dari hasil pemeriksaan histologi biopsi eksisi (*excisional biopsy*) kelenjar getah bening atau jaringan ekstranodal serta pemeriksaan imunohistokima.<sup>10,11</sup>

Terapi pada LNH terdiri atas terapi spesifik untuk mengeliminasi sel limfoma dan terapi suportif untuk meningkatkan keadaan umum penderita atau untuk menanggulangi efek samping kemoterapi atau radioterapi. Terapi spesifik pada LNH dapat diberikan radioterapi, kemoterapi, dan kemoterapi kombinasi dimana perkembangan terapi sampai saat ini menunjukkan regimen kemoterapi kombinasi CHOP (Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicine, Oncovin, Prednison) terbukti paling efektif dibandingkan regimen lain dimana penambahan regimen ataupun lama pemberian tidak memperbaiki angka kesembuhan sehingga kemoterapi generasi kedua dan ketiga jarang digunakan.<sup>11,12,13</sup>

Penelitian yang menunjukkan keunggulan dari pemeriksaan nilai GLS dibandingkan dengan nilai LVEF dalam monitoring kardiovaskular dilakukan Airlangga pada tahun 2020 yang menunjukkan penurunan nilai GLS >10% pada pasien limfoma non Hodgkin yang mendapat kemoterapi doksorubisin dosis kumulatif 100 mg/m<sup>2</sup> dimana pada pemeriksaan LVEF tidak ditemukan adanya penurunan nilai yang lebih dari 10%. Penelitian ini mendukung penelitian

sebelumnya oleh Swain et al pada tahun 2003 yang menyatakan bahwa pemeriksaan LVEF tidak akurat dalam menilai disfungsi jantung pada CTRCD yang juga membuktikan tidak adanya hubungan antara nilai LVEF dengan derajat disfungsi jantung.<sup>43,47</sup>

Adanya korelasi yang kuat antara kadar NT-proBNP dengan nilai GLS pada disfungsi jantung digunakan sebagai acuan dalam penilaian efek kardi toksisitas pada penggunaan doksorubisin, sementara di sisi lain pemeriksaan LVEF sebagai metode yang lazim digunakan dalam praktik klinis diketahui tidak akurat untuk menilai disfungsi jantung pada tahap awal, maka berdasarkan uraian latar belakang tersebut, penulis tertarik untuk melakukan penelitian mengenai korelasi antara kadar NT-proBNP dengan nilai LVEF dan nilai GLS pada pasien limfoma non Hodgkin yang mendapat kemoterapi doksorubisin dosis kumulatif 100 mg/m<sup>2</sup>.

## 1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana korelasi antara kadar *N-Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide* dengan nilai *Left Ventricular Ejection Fraction* dan nilai *Global Longitudinal Strain* pada pasien limfoma non Hodgkin yang mendapat kemoterapi doksorubisin ?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### Tujuan umum:

Mengetahui korelasi antara kadar *N-Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide* dengan nilai *Left Ventricular Ejection Fraction* dan nilai *Global Longitudinal Strain* pada pasien limfoma non Hodgkin yang mendapat kemoterapi doksorubisin.

**Tujuan Khusus :**

1. Mengetahui rerata kadar *N-Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide* serum pada pasien Limfoma Non Hodgkin yang mendapat kemoterapi doksorubisin dosis kumulatif 100 mg/m<sup>2</sup>.
2. Mengetahui rerata nilai *Left Ventricular Ejection Fraction* pada pasien Limfoma Non Hodgkin yang mendapat kemoterapi doksorubisin dosis kumulatif 100 mg/m<sup>2</sup>.
3. Mengetahui rerata nilai *Global Longitudinal Strain* pada pasien Limfoma Non Hodgkin yang mendapat kemoterapi doksorubisin dosis kumulatif 100 mg/m<sup>2</sup>.
4. Mengetahui korelasi antara kadar *N-Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide* dengan nilai *Left Ventricular Ejection Fraction* pada pasien Limfoma Non Hodgkin yang mendapat kemoterapi doksorubisin dosis kumulatif 100 mg/m<sup>2</sup>.
5. Mengetahui korelasi antara kadar *N-Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide* serum dengan nilai *Global Longitudinal Strain* pada pasien Limfoma Non Hodgkin yang mendapat kemoterapi doksorubisin dosis kumulatif 100 mg/m<sup>2</sup>.

**1.4 Manfaat Penelitian**

1. Penelitian ini diharapkan dapat memperkaya khazanah ilmu pengetahuan tentang patofisiologi kardi toksisitas akibat terapi kanker khususnya doksorubisin dengan melihat korelasi antara kadar *N-Terminal Pro*



*B-Type Natriuretic Peptide* serum dengan nilai *Global Longitudinal Strain* dan nilai *Left Ventricular Ejection Fraction*.

2. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar anjuran pemeriksaan *Global Longitudinal Strain*, dan kadar *N-Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide* sebelum memulai kemoterapi dan pemeriksaan berkala sebagai evaluasi efek kardi toksik pada pasien yang menjalani terapi kanker khususnya doksorubisin.

3. Penelitian ini diharapkan dapat melihat efek samping doksorubisin lebih dini yang ditandai dengan peningkatan kadar *N-Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide*, penurunan nilai *Left Ventricular Ejection Fraction*. dan peningkatan nilai *Global Longitudinal Strain* pada pasien yang menjalani kemoterapi sehingga dapat mencegah terjadinya kardi toksisitas yang berkelanjutan dan menjadi pertimbangan untuk pemberian kardioprotektor atau pemilihan regimen lain dalam kemoterapi pasien limfoma non Hodgkin.

