

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kemajuan dalam skrining, deteksi dini dan pengobatan menyebabkan peningkatan angka kelangsungan hidup pasien kanker, namun juga terjadi peningkatan angka morbiditas dan mortalitas akibat efek samping pengobatan.¹ Kardi toksisitas merupakan salah satu efek samping yang paling penting dan sering terjadi pada jantung dan pembuluh darah akibat efek langsung kemoterapi ataupun efek tidak langsung melalui perubahan status trombogenik dan perubahan hemodinamik.² Kardi toksisitas menyebabkan peningkatan percepatan penyakit kardiovaskular, terutama pada pasien yang telah memiliki risiko dasar penyakit kardiovaskular. Gagal jantung yang disertai dengan disfungsi sistolik ventrikel merupakan salah satu efek kardi toksisitas yang paling sering dan serius.³

Kanker payudara merupakan kanker dengan kasus baru terbanyak di dunia. Berdasarkan data *Global Burden Cancer* (GLOBOCAN), *International Agency for Research on Cancer* (IARC) tahun 2018 menyatakan bahwa insidensi kanker payudara berdasarkan *age-standardised rate* (ASR) mencapai 46,3 dari 100.000 populasi atau setara 2.088.849 (11,6%) kasus di seluruh dunia, dengan persentase kematian mencapai 6,6 % atau sekitar 626.679 kasus.^{4,5} Berdasarkan riset kesehatan dasar (Riskesdas) tahun 2013, prevalensi kanker payudara pada perempuan di Indonesia mencapai 5 dari 10.000 penduduk perempuan atau setara dengan 61.682 perempuan di Indonesia.⁶

Sumatera Barat merupakan provinsi ketiga dari 34 provinsi dengan prevalensi kanker payudara tertinggi di Indonesia sekitar 9 dari 10.000 penduduk atau diperkirakan sekitar 2.285 kasus.⁶ Menurut Data Rekam Medik RSUP Dr. M. Djamil Padang, pada tahun 2015 di Irna Bedah terdapat 155 kasus kanker payudara, kemudian mengalami penurunan pada tahun 2016 dengan 109 kasus dan kembali mengalami peningkatan pada tahun 2017 dengan 165 kasus.⁷

Kejadian kardi toksisitas salah satunya dihubungkan dengan penggunaan obat-obat kemoterapi. Golongan *anthracyclines* (*doxorubicin* dan *epirubicin*)

merupakan salah satu regimen terapi yang umum dengan efisifikasi yang cukup tinggi sebagai terapi pada kanker payudara.^{8,9} Sebagai terapi yang cukup umum digunakan, *anthracyclines* memiliki efek samping kardi toksisitas yang cukup tinggi, terutama *doxorubicin*. Kardi toksisitas akibat *anthracyclines* menyebabkan kerusakan jantung yang bersifat irreversible melalui mekanisme apoptosis ataupun nekrosis miosit.¹⁰ Manifestasi klinis kardi toksisitas akibat *anthracyclines* ini dapat berupa disfungsi ventrikel kiri, gagal jantung, miokarditis, perikarditis, atrial fibrilasi (AF), dan ventrikular takikardi (VT).^{11,12}

Rentang waktu ketika kardi toksisitas bermanifestasi klinis sangat bervariasi, dapat terjadi secara akut sejak dilakukan terapi inisiasi sehingga mempengaruhi terapi onkologis, atau terjadi secara kronis yang menyebabkan cedera jantung dalam beberapa tahun setelah terapi selesai.¹⁰ Berdasarkan penelitian yang dilakukan kejadian kardi toksisitas akut dapat terjadi sekitar 1,6-2,1% dalam satu tahun pertama pengobatan.¹³ Sejalan dengan penelitian yang dilakukan Riko pada tahun 2014 terhadap 25 pasien yang mendapatkan terapi *doxorubicin* di RSUP Dr. M. Djamil Padang, seluruh pasien mengalami penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri (FEVK) setelah 3 bulan terapi insiasi.¹⁴ Penelitian retrospektif yang dilakukan oleh Von Hoff *et al.* terhadap lebih dari 4.000 pasien kanker payudara yang mendapatkan terapi *doxorubicin*, 2,2% mengembangkan gejala dan tanda gagal jantung kongestif.¹⁵ Sesuai dengan penelitian yang dilakukan di Amerika Serikat bahwa 50% pasien yang mendapatkan kemoterapi *doxorubicin* mengalami disfungsi jantung dalam 10-20 tahun setelah kemoterapi.¹⁶

Kardi toksisitas selain menyebabkan peningkatan angka morbiditas juga menyebabkan peningkatan angka mortalitas pada pasien kanker. Insidensi kematian pada pasien kanker akibat penyakit kardiovaskular dijelaskan oleh penelitian yang dilakukan oleh *U.S Nation Health and Nutrition Examination* pada 1.807 penderita kanker dengan *follow up* selama 7 tahun, 33% kematian disebabkan oleh penyakit kardiovaskular sedangkan 51% lainnya disebabkan oleh kanker.⁸ Penelitian lain yang dilakukan Patnaik *et al.* pada 63.566 pasien kanker payudara, kematian akibat penyakit kardiovaskular lebih tinggi (15,9%) dibandingkan dengan kanker payudara berulang (15,1%).^{9,17} Risiko kardi toksisitas ini akan meningkat pada pasien yang memiliki setidaknya satu faktor risiko kardiovaskular. Pasien memiliki

risiko kematian akibat gagal jantung tujuh kali lebih tinggi dan 15 kali lebih tinggi risiko gagal jantung dibandingkan populasi umum.¹ Pada pasien yang lebih tua dengan risiko kardiovaskular yang sudah ada sebelumnya memiliki risiko jangka pendek yang lebih tinggi untuk mengembangkan gagal jantung dibandingkan dengan yang tidak.¹⁰

Tingginya risiko kardiotoxicitas akibat penggunaan agen kemoterapi menyebabkan pentingnya penilaian awal risiko sebelum dilakukan kemoterapi. Untuk melakukan penilaian terhadap efek terapi kanker payudara ini diperlukan suatu strategi penilaian awal untuk mengidentifikasi faktor risiko kardiotoxicitas terkait terapi, faktor risiko kardiovaskular yang sudah ada, dan memodifikasi efek gabungan yang mungkin terjadi. *European Society of Cardiology (ESC)*, *European Society for Medical Oncology (ESMO)*, *European Society of Geriatric Oncology (SIOG)*, *American Society of Echocardiography (ASE)*, *European Association of Cardiology Imaging* dan *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* menyatakan perlu dilakukan penilaian awal untuk mengidentifikasi pasien dengan risiko tinggi sebelum dilakukan terapi kanker sehingga dapat dilakukan modifikasi pengobatan untuk mengurangi risiko kardiotoxicitas. Hal ini membutuhkan pemahaman mengenai faktor-faktor pengembangan penyakit kardiovaskular terkait kemoterapi.¹

Kejadian kardiotoxicitas *doxorubicin* dikaitkan dengan beberapa faktor risiko, salah satu yang paling umum adalah dosis terapi. Dosis kumulatif tertinggi yang disarankan untuk pemberian *doxorubicin* adalah 400 hingga 550mg/m². Dosis yang lebih tinggi akan menyebabkan peningkatan risiko kardiotoxicitas. Disfungsi ventrikel kiri yang digambarkan dengan penurunan FEVK terjadi pada 63% pasien yang mendapatkan terapi *doxorubicin* dengan dosis di atas 500mg/m², sedangkan pasien yang mendapatkan dosis *doxorubicin* dibawah 500mg/m² hanya 18% yang mengalami disfungsi ventrikel kiri.² Menurut penelitian Schmitt pada tahun 1995 menyatakan bahwa kardiotoxicitas terjadi pada dosis 138 mg ± 26 mg,¹⁸ sedangkan menurut penelitian Nousiainen *et al.* pada tahun 2002 kejadian kardiotoxicitas sudah terjadi pada dosis kumulatif 200 mg/m².¹⁹ Penelitian lain oleh Riko (2014) di RSUP Dr. M. Djamil Padang melaporkan bahwa kejadian kardiotoxicitas sudah mulai terjadi pada dosis ± 200 mg dan penurunan FEVK terjadi pada seluruh pasien

yang menjalani ekokardiografi.¹⁴ Sedangkan pada penelitian lain dilaporkan bahwa 5% insidensi gagal jantung terjadi pada dosis kumulatif 400 mg/m², 16% pada dosis kumulatif 500 mg/m², dan 26% pada dosis kumulatif 550 mg/m², hingga 48% pada 700mg/m².⁸ Selain dosis kumulatif, terdapat beberapa faktor risiko lain yang telah diidentifikasi meningkatkan risiko kardi toksisitas akibat *doxorubicin* diantaranya termasuk umur >65 tahun, jenis kelamin, riwayat radioterapi mediastinum, penggunaan kombinasi agen kemoterapi, hipertensi, diabetes, dan faktor risiko penyakit kardiovaskular lainnya.^{9,20}

Tingginya prevalensi kanker payudara serta efek kardi toksisitas yang cukup berbahaya sehingga peneliti tertarik untuk mengetahui gambaran faktor risiko kardi toksisitas pada pasien kanker payudara yang mendapatkan kemoterapi *doxorubicin* di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana karakteristik (usia, status menopause, BMI, pekerjaan, stadium) pasien kanker payudara yang mendapatkan kemoterapi *doxorubicin* di RSUP Dr. M. Djamil Padang?
2. Bagaimana gambaran faktor risiko kardi toksisitas (usia, BMI, hipertensi, DM tipe 2, gagal jantung, penyakit jantung koroner, penyakit katub jantung, aritmia, riwayat keluarga dengan penyakit kardiovaskular, merokok, alkohol, riwayat kemoterapi dengan *anthracyclines* sebelumnya, regimen kemoterapi, dosis komulatif, riwayat radiasi mediastinum) pada pasien kanker payudara yang mendapatkan kemoterapi *doxorubicin* di RSUP Dr. M. Djamil Padang ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui gambaran faktor risiko kardi toksisitas pada pasien kanker payudara yang mendapatkan kemoterapi *doxorubicin* di RSUP Dr.M.Djamil Padang.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik (Usia, Menopause, BMI, Pekerjaan, Stadium) pasien kanker payudara yang mendapatkan kemoterapi *doxorubicin* di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
2. Mengetahui gambaran faktor risiko kardi toksisitas (usia, BMI, hipertensi, DM tipe 2, gagal jantung, penyakit jantung koroner, penyakit katub jantung, aritmia, riwayat keluarga dengan penyakit kardiovaskular, merokok, alkohol, riwayat kemoterapi dengan *anthracyclines* sebelumnya, regimen kemoterapi, dosis kumulatif, riwayat radiasi mediastinum) pada pasien kanker payudara yang mendapatkan kemoterapi *doxorubicin* di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Institusi Pendidikan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi mengenai gambaran faktor risiko kardi toksisitas pada pasien kanker payudara yang mendapatkan kemoterapi *doxorubicin*.

1.4.2 Bagi Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan mengenai faktor risiko kardi toksisitas pada pasien kanker payudara yang mendapatkan kemoterapi *doxorubicin* sehingga masyarakat bisa lebih memperhatikan efek kardi toksisitas yang dapat muncul akibat kemoterapi.

1.4.3 Bagi Tenaga Kesehatan

Hasil penelitian ini diharapkan meningkatkan pengetahuan tenaga kesehatan mengenai faktor risiko kardi toksisitas pada pasien kanker payudara yang mendapatkan kemoterapi *doxorubicin*.

1.4.4 Bagi Peneliti

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan mengenai gambaran faktor risiko kardi toksisitas pada pasien kanker payudara yang mendapatkan kemoterapi *doxorubicin*.