

Perubahan Konsentrasi *Amino Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide* (NT-proBNP) dan Fraksi Ejeksi Ventrikel Kiri pada Pasien Kemoterapi Doksorubisin

The Changes of Amino Terminal Pro B-type Natriuretic Peptide (NT-proBNP) Concentration and Left Ventricular Ejection Fraction on Doxorubicin Chemotherapy Patients

Telly Kamelia¹, Sarwono Waspadji², Lukman Hakim Makmun³, Shufrie Effendi⁴, Muchlis Ramli⁵, Ina Susanti Timan⁵

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Ciptomangunkusumo, Jakarta

²Divisi Metabolik Endokrin, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Ciptomangunkusumo, Jakarta

³Divisi Kardiologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Ciptomangunkusumo, Jakarta

⁴Divisi Hematologi Onkologi Medik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Ciptomangunkusumo, Jakarta

⁵Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Ciptomangunkusumo, Jakarta

Korespondensi:

Telly Kamelia. Divisi Pulmonologi dan Penyakit Kritis. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Ciptomangunkusumo. Jln. Pangeran Diponegoro 71, Jakarta 10430, Indonesia. Email: tellybahar@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan. Pada pasien kanker yang mendapat rejimen kemoterapi mengandung doksorubisin dapat mengalami efek samping kemoterapi pada jantung yang disebut kardi toksisitas. Pemeriksaan NT-proBNP dapat dipakai sebagai parameter baru untuk mengidentifikasi secara dini dan memantau perkembangan efek samping kemoterapi pada jantung, selain pengukuran fraksi ejeksi ventrikel kiri. Tujuan dari penelitian ini untuk mendapatkan perubahan nilai konsentrasi NT-proBNP dan fraksi ejeksi ventrikel kiri pada pasien kanker yang diberi rejimen kemoterapi mengandung Doksorubisin siklus I-IV.

Metode. Studi *pre and post test design* dilakukan untuk melihat perubahan konsentrasi NT-proBNP dan fraksi ejeksi ventrikel kiri pada pasien yang mendapat kemoterapi doksorubisin sebelum dan setelah kemoterapi siklus I sampai siklus IV di Rumah Sakit dr. Ciptomangunkusumo (RSCM), Jakarta. Dilakukan pengambilan sampel darah sebelum kemoterapi dan sesudah kemoterapi siklus I-IV. Analisis statistik dilakukan dengan uji *two way Anova* dan uji non parametrik Friedman.

Hasil. Selama periode bulan Oktober 2007-Juni 2008 terkumpul 29 pasien kemoterapi doksorubisin terdiri dari 16 pasien kemoterapi CHOP (Siklofosamid, Doksorubisin, Vinkristin, Prednison) dan 13 pasien kemoterapi FAC (5 Fluorourasil, Doksorubisin, Siklofosamid). Didapatkan peningkatan nilai median konsentrasi NT-proBNP antara kemoterapi *naïve* dengan: pasca kemoterapi siklus I 32 pg/mL (12,5-124,6 pg/mL), pasca kemoterapi siklus II 135 pg/mL (44-275,2 pg/mL), pasca kemoterapi siklus III 275,1 pg/mL (97,8-907,2 pg/mL), dan pasca kemoterapi siklus IV 514,6 pg/mL (80,6-6458,2 pg/mL). Dengan uji Friedman, didapat nilai $p < 0,000$. Dengan uji *Anova two way*, didapatkan penurunan rerata fraksi ejeksi ventrikel kiri dibandingkan fraksi ejeksi ventrikel *naïve*; pasca kemoterapi siklus I penurunan sebesar 5,1% ($p < 0,000$), pasca kemoterapi siklus II 8,9% ($p < 0,000$), pasca kemoterapi siklus III 11,2% ($p < 0,000$), dan pasca kemoterapi siklus IV sebesar 12,5% ($p < 0,000$).

Simpulan. Didapatkan peningkatan nilai median konsentrasi NT-proBNP dan penurunan rerata fraksi ejeksi ventrikel kiri pada pasien yang mendapat rejimen kemoterapi mengandung doksorubisin.

Kata Kunci: doksorubisin, fraksi ejeksi, kardi toksisitas, kemoterapi, NT-proBNP, ventrikel kiri

ABSTRACT

Introduction. Cancer patients who received chemotherapy regimen containing doxorubicin has been known to have serious side effect in heart, called as cardiotoxicity. The measurement of NT-proBNP proposed to be used as a new parameter to identify and evaluate cardiotoxicity in cancer patients earlier before it has been manifested, superior than measurement of left ventricle ejection fraction (LVEF). The aims of this study to examine the changes of NT-proBNP concentration and LVEF on patients with cancer who receive chemotherapy regimen containing doxorubicin.

Methods. The study used pre and post test design to observe the changes of NT-proBNP concentration and LVEF on the patients who receive naïve doxorubicin chemotherapy and after chemotherapy-cycle I to cycle IV at the Ciptomangunkusumo hospital, Jakarta. Echocardiography and NT-proBNP were examined on naïve chemotherapy and after chemotherapy each cycle. Statistical analysis was performed by using two way Anova and Friedman nonparametric test.

Results. During the period of October 2007 to June 2008, a total of 29 consecutive patients receiving doxorubicin chemotherapy regimen CHOP (Cyclophosphamide, doxorubicin, Vincristine, Prednisone and FAC-5 Fluorouracil, doxorubicin, Cyclophosphamide) were collected. The increase of median NT-proBNP concentration between naïve chemotherapy and: post chemotherapy cycle I was 32 pg/mL (12,5-124,6 pg/mL), post chemotherapy cycle II was 135 pg/mL (44-275,2 pg/mL), post chemotherapy cycle III was 275,1 pg/mL (97,8-907,2 pg/mL), post chemotherapy cycle IV was 514,6 pg/mL (80,6-6458,2 pg/mL). With Friedman test, $p < 0,000$. With Anova two way test, it was found the difference between naïve LVEF and LVEF: post chemotherapy cycle I was 5,1% ($p < 0,000$), post chemotherapy cycle II 8,9% ($p < 0,000$), post chemotherapy cycle III 11,2% ($p < 0,000$), post chemotherapy cycle IV 12,5% ($p < 0,000$).

Conclusions. Elevated NT-proBNP concentration and LVEF reduction had been observed in doxorubicin chemotherapy patients.

Keywords: cardiotoxicity, chemotherapy, doxorubicin, LVEF, NT-proBNP

PENDAHULUAN

Doksorubisin merupakan suatu antibiotik antitumor golongan antrasiklin yang sering digunakan sebagai salah satu bagian dari rejimen kemoterapi untuk kanker payudara (Ca Mammae) dan kanker kelenjar getah bening (Limfoma Malignum non Hodgkin).^{1,2} Selain sifat antitumor yang dimiliki, ternyata Doksorubisin juga mempunyai efek toksik yang sering dilaporkan, diantaranya alopecia, depresi sumsum tulang belakang, demam, nausea, dan flebitis.² Efek toksik yang dianggap lebih serius, karena dapat membatasi pemakaian obat jangka panjang, yaitu efek kardiotoxikitas.^{1,3}

Penelitian mengenai kardiotoxikitas telah dilaporkan, diantaranya penelitian Singal dan Ilkovic¹ yang melaporkan adanya hubungan antara kardiomiopati dan gagal jantung kongestif dengan pemberian doksorubisin yang tergantung dosis. Meski ada variasi toleransi terhadap doksorubisin diantara pasien-pasien yang mendapat kemoterapi doksorubisin, dosis empirik dibatasi sampai 500 mg/m² untuk menurunkan resiko kardiomiopati. Daugaard, dkk.⁴ meneliti fraksi ejeksi ventrikel kiri pada pasien yang menerima kemoterapi golongan antrasiklin, dari 48 pasien yang diperiksa, 19% pasien menunjukkan penurunan fraksi ejeksi ventrikel.

Saat ini, terdapat parameter baru yang dapat memantau adanya kejadian kardiotoxikitas pada pasien kemoterapi doksorubisin yaitu *amino terminal pro B-type natriuretic peptide* (NT-proBNP).⁵ BNP adalah hormon yang secara struktural termasuk dalam kelompok hormon *natriuretic peptide*.⁶⁻¹³ Penelitian yang menghubungkan NT-proBNP dengan kardiotoxikitas kemoterapi diantaranya telah dilakukan oleh Ekstein, dkk.¹⁴ Pada penelitian tersebut dilaporkan bahwa terjadi peningkatan konsentrasi NT-proBNP pasca kemoterapi siklus pertama sebesar 218% dari sebelum kemoterapi dengan $p < 0,02$.¹⁵ Di Indonesia, Nainggolan, dkk.¹⁵ meneliti mengenai gambaran

kinerja jantung pada penderita keganasan yang diberi kemoterapi doksorubisin. Nainggolan, dkk.¹⁵ melaporkan bahwa terjadi penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri yang dipengaruhi oleh dosis kumulatif doksorubisin pada subjek.

Pada pusat pelayanan kesehatan yang tidak mempunyai ekokardiografi, dapat digunakan penanda biokimia NT-proBNP yang merupakan penanda kerusakan otot jantung. Dengan demikian, kemoterapi doksorubisin dapat dihentikan sebelum terjadi kerusakan jantung lebih parah seperti gagal jantung kongestif yang dapat menurunkan kualitas hidup serta meningkatkan angka kematian.^{6-13,16} Namun, sampai saat ini di Indonesia belum pernah dilaporkan mengenai penggunaan NT-proBNP sebagai pemeriksaan penunjang untuk pemantauan kardiotoxikitas akibat kemoterapi doksorubisin. Selain itu, baik di Indonesia maupun di luar negeri belum ada penilaian NT-proBNP untuk pemantauan kardiotoxikitas doksorubisin pada dosis baku pada orang dewasa. Penelitian ini dilakukan untuk mengukur perubahan nilai konsentrasi NT-proBNP dan fraksi ejeksi ventrikel kiri pada pasien kanker yang diberi rejimen kemoterapi mengandung doksorubisin siklus I-IV.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian *before and after design* untuk melihat perubahan konsentrasi NT-proBNP dan fraksi ejeksi ventrikel kiri pada pasien yang mendapat kemoterapi doksorubisin sebelum dan setelah kemoterapi siklus I sampai IV di RS. Penelitian dilakukan di Poliklinik Hematologi Onkologi Medik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo (FKUI/RSCM), poliklinik Bedah Tumor Departemen Ilmu Bedah FKUI/RSCM, Divisi Kardiovaskuler Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM, serta laboratorium Patologi Klinik FKUI/RSCM

selama Oktober 2007 sampai dengan Juni 2008. Subjek adalah penderita yang mendapat rejimen kemoterapi mengandung doksorubisin di RSCM, yaitu rejimen *Cyclophosphamide, Doksorubisin, Vincristin, Prednisone* (CHOP) untuk pasien kanker kelenjar getah bening dan rejimen *5 Fluorouracil, Doksorubisin, Cyclophosphamide* (FAC) untuk pasien kanker payudara. Subjek dipilih dengan menggunakan metode *consecutive sampling*. Kriteria inklusi subjek yaitu pasien yang terindikasi pemberian rejimen kemoterapi mengandung doksorubisin. Sedangkan, kriteria eksklusi subjek adalah pasien dengan gagal jantung, memiliki kelainan EKG, terdapat asites karena sirosis, belum pernah mendapat kemoterapi doksorubisin, belum pernah mendapat terapi radiasi di mediastinum, dan kreatinin ≤ 2 mg/dL.

Pada subjek dilakukan pemeriksaan ekokardiografi dan diambil pasien dengan fungsi ejeksi ventrikel kiri $>55\%$ yang kemudian diperiksa konsentrasi NT-proBNP dari darah vena. Dilakukan pencatatan nilai fraksi ejeksi ventrikel kiri dan konsentrasi NT-proBNP sebelum kemoterapi doksorubisin. Pasien diberikan kemoterapi doksorubisin dan dilakukan pemeriksaan ekokardiografi dan kadar NT-proBNP ulang sesudah kemoterapi siklus I-IV. Pemeriksaan NT-proBNP menggunakan metode *sandwich electro semiluminescence immunoassay* (ECLIA). Sedangkan, pemeriksaan ekokardiografi untuk menilai fraksi ejeksi ventrikel kiri menggunakan alat ekokardiografi *ESAOTE MyLab30* dan dilakukan di UPF Jantung RSCM.

Data yang terkumpul selanjutnya dianalisis dengan menggunakan *SPSS for Windows versi 17*. Uji statistik pada beberapa variabel pada kelompok berpasangan dilakukan dengan uji non-parametrik Friedman dan uji *two way ANOVA* sesuai karakteristik data.

HASIL

Selama periode bulan Oktober 2007-Juni 2008 didapatkan sebanyak 29 pasien kemoterapi doksorubisin yang terdiri dari 16 pasien kemoterapi CHOP dan 13 pasien kemoterapi FAC. Dalam kurun waktu tersebut, semua pasien telah dilakukan pemeriksaan ekokardiografi sebelum kemoterapi dengan hasil nilai fraksi ejeksi ventrikel kiri $\geq 55\%$. Pasien juga menjalani pemeriksaan ekokardiografi secara berkala sesudah kemoterapi berbagai siklus mulai dari siklus I sampai IV. Hasil analisis data disajikan dalam tabel berikut.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Variabel	
Jenis Kelamin, n (%)	
Laki-laki	10 (34,5%)
Perempuan	19 (65,5%)
Rejimen Kemoterapi, n (%)	
CHOP	16 (55,2%)
FAC	13 (44,8%)
Penurunan EF, n (%)	
$>50\%$	28 (96,6%)
$\leq 50\%$	1 (3,4%)
Dosis kumulatif, n (%)	
50 mg/m ²	28 (96,6%)
100 mg/m ²	28 (96,6%)
150 mg/m ²	26 (89,7%)
200 mg/m ²	25 (86,2%)
Meninggal, n (%)	5 (17,2%)
Usia (tahun), rerata (SB)	46,17 (12,3)
Berat badan (kg), median (rentang)	55 (27-98)
Tinggi badan (cm), rerata (SB)	158 (9)
BMI, rerata (SB)	22(5)
BSA, rerata (SB)	1,51(0,0)

Tabel 2. Distribusi penderita berdasarkan penyakit dan stadium

Stadium Kanker	N (%)
Ca mammae	
Stadium 2B	7 (17,2)
Stadium 3B	5 (24,1)
Stadium 4	1 (3,4)
LMNH	
Stadium 1BE	1 (3,4)
Stadium 2AE	2 (6,9)
Stadium 2B	2 (6,9)
Stadium 2BE	7 (24,1)
Stadium 3BE	3 (10,3)
Stadium 4BE	1 (3,4)

Tabel 3. Konsentrasi NT-proBNP sebelum kemoterapi dan pasca kemoterapi setiap siklus

Variabel	N	Median (rentang)	p
Sebelum kemoterapi	29	46,6 (17,8-86,8)	$<0,000$
Pasca kemoterapi I	28	91,3 (39,8-193,9)	
Pasca kemoterapi II	28	181,5 (74,2-356,6)	
Pasca kemoterapi III	26	360,3 (140,2-947,0)	
Pasca kemoterapi IV	25	833,4 (120,8-6.498,0)	

*sebelum kemoterapi: kemoterapi naive

Tabel 4. Rerata dan perbedaan rerata nilai fraksi ejeksi ventrikel kiri sebelum kemoterapi dan pasca kemoterapi setiap siklus I-IV

Fraksi ejeksi awal dengan	N	Rerata (SB)	Perbedaan rerata (%) (95% IK)	p
sebelum kemoterapi	29	72,8 (5,8)		
pasca kemoterapi I	28	67,6 (5,0)	5,1 (3,2-6,9)	$<0,001$
pasca kemoterapi II	28	64,7 (5,3)	8,9 (6,3-11,4)	
pasca kemoterapi III	26	61,9 (5,6)	11,2 (8,4-14,0)	
pasca kemoterapi IV	25	60,8 (5,3)	12,5 (9,5-15,4)	

DISKUSI

Karakteristik Subjek Penelitian

Konsentrasi NT-proBNP bervariasi, tergantung pada jenis kelamin dan usia pada individu yang sehat tanpa penyakit kardiovaskuler. Pada laki-laki, konsentrasi NT-proBNP tidak berbeda jauh dengan penelitian Hoffmann-LaRoche dan Roche Diagnostics¹⁷, yaitu konsentrasinya meningkat sesuai dengan usia. Pada perempuan, konsentrasi plasma NT-proBNP relatif meningkat sesuai dengan usia. Hasil tersebut juga tidak berbeda dengan penelitian Hoffmann-LaRoche dan Roche Diagnostics¹⁷, kecuali pada usia 65-74 tahun. Hal ini disebabkan karena kecilnya jumlah subjek pada usia tersebut, yaitu hanya satu orang.

Hasil analisis menunjukkan bahwa perempuan dan laki-laki memiliki konsentrasi NT-proBNP yang relatif sama. Hasil tersebut berbeda dengan penelitian Hoffmann-LaRoche dan Roche Diagnostics¹⁷ yang mana perempuan memiliki konsentrasi NT-proBNP yang lebih tinggi dibandingkan laki-laki. Hal ini disebabkan jumlah subjek yang berbeda. Penelitian Hoffmann-LaRoche dan Roche Diagnostics¹⁷ mempunyai jumlah subjek 1.323 orang, sedangkan penelitian ini hanya 29 orang.

Rejimen doksorubisin yang diberikan pada penelitian ini ada dua rejimen, yaitu rejimen CHOP dan FAC. Obat-obat kemoterapi lain seperti Siklofosamid dan 5 Fluorourasil yang diberikan kepada pasien kemoterapi mempunyai pengaruh toksik yang sangat kecil pada jantung. Doksorubisin memiliki efek kardiotoxik paling kuat diantara obat kemoterapi, sehingga pengaruh obat lain pada jantung yang diberikan bersama-sama doksorubisin diabaikan.

Perubahan Konsentrasi NT-proBNP pada Pasien Kemoterapi Doksorubisin

Kardiotoxikitas kemoterapi doksorubisin dapat menyebabkan komplikasi jantung seperti aritmia, bahkan gagal jantung. Deteksi dini dan terapi yang tepat untuk efek toksik kemoterapi doksorubisin pada jantung dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas penyakit jantung karena kemoterapi doksorubisin.

NT-proBNP disekresi oleh miosit ventrikel sebagai respons terhadap peningkatan tekanan dinding ventrikel dan dihubungkan dengan tekanan pengisian ventrikel kiri. Peningkatan tekanan (stres) dinding jantung tersebut disebabkan oleh kerusakan miokardium. Kerusakan miokardium itu sendiri terjadi karena ada stres oksidatif yang berasal dari pemberian kemoterapi doksorubisin. Mekanisme pelepasan hormon NT-proBNP pada kerusakan

miokardium yang disebabkan oleh pemberian kemoterapi doksorubisin terjadi melalui: (1) kerusakan miokardium akan meningkatkan ekspresi mRNA NT-proBNP; (2) pada kondisi adanya kerusakan miokardium, terjadi penurunan simpanan BNP dan NT-proBNP di miokardium; (3) pada keadaan apoptosis dan nekrosis karena kerusakan miokardium, NT-proBNP yang baru disintesis dilepas ke sirkulasi secara cepat.⁶⁻¹³

Pada penelitian ini, didapatkan peningkatan konsentrasi NT-proBNP pasca siklus pertama, kedua, ketiga, dan keempat dibandingkan dengan konsentrasi sebelum kemoterapi secara berturut-turut masing-masing sebesar 196%, 389%, 773%, dan 1.788%. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Ekstein, dkk.¹⁴ yang menjadikan NT-proBNP sebagai penanda kardiotoxikitas akut pada 23 pasien kanker anak yang diberi kemoterapi mengandung antrasiklin. Pada penelitian tersebut didapatkan perubahan konsentrasi NT-proBNP yang sebelumnya normal menjadi meningkat bermakna sebesar 218% setelah pasien mendapat kemoterapi siklus pertama dengan nilai $p = 0,02$. Sementara itu, Horacek, dkk.¹⁸ yang melakukan studi pada 26 pasien leukemia akut yang diberi kemoterapi golongan antrasiklin melaporkan adanya peningkatan konsentrasi NT-proBNP sebesar 255% pasca kemoterapi siklus pertama ($p < 0,001$). Germanakis, dkk.¹⁹ juga melaporkan adanya peningkatan konsentrasi NT-proBNP yang bermakna pada 19 pasien kanker anak yang mendapat rejimen kemoterapi mengandung golongan antrasiklin sebesar 186% setelah kemoterapi siklus pertama ($p = 0,003$). Selain itu, Dodos, dkk.²⁰ yang meneliti 100 pasien yang mendapat rejimen kemoterapi mengandung golongan antrasiklin dengan dan tanpa faktor risiko penyakit jantung. Penelitian tersebut menunjukkan adanya peningkatan konsentrasi NT-proBNP pasca siklus pertama sebesar 154% dibandingkan sebelum kemoterapi.

Perubahan Fraksi Ejeksi Ventrikel Kiri pada Pasien Kemoterapi Doksorubisin

Uji Friedman digunakan untuk membandingkan nilai median penurunan rerata fraksi ejeksi ventrikel kiri sebelum kemoterapi dan sesudah kemoterapi masing-masing siklus I-IV dengan $p < 0,001$. Hasil penelitian ini memperlihatkan penurunan fungsi sistolik ventrikel kiri yang semakin besar sesuai dengan semakin lamanya pemberian kemoterapi doksorubisin (Tabel 4). Hal ini sesuai dengan penelitian Mangina, dkk.²¹ Pada penelitian tersebut, didapatkan hasil pemeriksaan ekokardiografi pada pasien kemoterapi doksorubisin sebelum kemoterapi dengan rerata nilai fraksi ejeksi ventrikel kiri/*left ventricle ejection fraction* (LVEF) yang sama yakni 72% (SB 6%).

Sedangkan, penurunan rerata nilai LVEF sesudah 1-3 bulan kemoterapi yaitu 71% (SB 8%) dengan penurunan LVEF sebesar 1%, serta penurunan rerata nilai fraksi ejeksi ventrikel kiri setelah 3,5 tahun kemoterapi selesai yakni 56% (SB 8%) dengan penurunan LVEF sebesar 16%.

Penelitian oleh Poutanen, dkk.²² yang mengevaluasi fungsi jantung pada anak-anak dan remaja juga mendapatkan hasil yang tidak jauh berbeda dengan penelitian ini. Pada penelitian tersebut didapatkan penurunan rerata nilai LVEF sebesar 52,9% (SB 5,2%) dibandingkan dengan kontrol sebesar 58,8% (SB 3,1%) ($p < 0,001$) dengan penurunan LVEF sebesar 5,9%. Rerata masa pengamatan pada penelitian tersebut yaitu selama 4 tahun. Pemberian doksorubisin dalam waktu yang semakin lama dinilai akan meningkatkan terjadinya disfungsi jantung dan akan memperbesar risiko terjadinya kardiomiopati akibat doksorubisin.

Penelitian yang menunjukkan adanya penurunan nilai fraksi ejeksi ventrikel kiri pada pasien kemoterapi doksorubisin diantaranya oleh Daugaard, dkk.⁴ pada tahun 2005 yang meneliti pasien yang diberi kemoterapi golongan antrasiklin (Doksorubin dan Epirubisin). Penelitian tersebut mendapati bahwa terjadi penurunan rerata nilai LVEF dari 59% (SB 3%) sebelum kemoterapi menjadi 56% (SB 2%) sesudah selesai kemoterapi enam siklus dengan penurunan LVEF sebesar 3%. Pada penelitian Daugaard, dkk.⁵ didapatkan 19% pasien yang memperlihatkan penurunan LVEF $>10\%$ dari LVEF awal dengan nilai LVEF akhir sebesar $<50\%$. Pada penelitian ini, hanya satu orang subjek penelitian yang menunjukkan penurunan LVEF $>10\%$ dari LVEF awal dengan nilai LVEF akhir sebesar $<50\%$ dan menderita gagal jantung kongestif kelas fungsional III (NYHA III).

Penelitian yang sama juga dilakukan Neilan, dkk.²³ yang melakukan kemoterapi doksorubisin pada tikus. Pada penelitian tersebut didapatkan penurunan rerata nilai LVEF dari 57% (SB 2%) sebelum diberi doksorubisin menjadi 47% (SB 1%) sesudah diberi doksorubisin dengan penurunan LVEF sebesar 10%. Nousiainen, dkk.²⁴ juga mendapatkan hasil yang sama, yakni terjadi penurunan rerata nilai fraksi ejeksi ventrikel kiri dari 58,1% (SB 1,4%) sebelum pemberian rejimen kemoterapi yang mengandung doksorubisin (CHOP) menjadi 52,3% (SB 1,1%) sesudah kemoterapi²⁵. Nousiainen, dkk.²⁵ mengulangi penelitian mengenai LVEF dan *peptide natriuretic* (NTproANP dan BNP) dan mendapatkan penurunan nilai LVEF dari 58 (SB 1,7%) menjadi 52,5 (SB 1,3%) ($p = 0,036$) dengan penurunan LVEF sebesar 5,5%. Hasil penelitian yang sama didapat oleh Dodos, dkk.²¹ yang melaporkan adanya penurunan nilai LVEF dari 65,9% (SB 0,6%) menjadi 61,6

(SB 0,7%) ($p < 0,001$), dengan penurunan LVEF sebesar 4,3%. Penurunan nilai LVEF tersebut didapatkan pada pasien kanker dengan faktor risiko penyakit jantung, darah tinggi, maupun yang tidak mempunyai faktor risiko yang mendapat rejimen kemoterapi mengandung antrasiklin yang diukur sebelum kemoterapi (naïve) dan sesudah satu tahun kemoterapi siklus terakhir diberikan.

Berbeda dengan penelitian di atas, Nakame, dkk.²⁵ mendapatkan penurunan rerata nilai LVEF dari 64,8% (SB 5,4%) menjadi 63,7% (SB 6,7%) ($p = 0,07$) pada pasien Limfoma Malignum non Hodgkin (LMNH) yang diberi kemoterapi CHOP sesudah 7 hari dengan penurunan LVEF sebesar 1,1%. Penurunan rerata nilai fraksi ejeksi ventrikel kiri yang tidak bermakna ini disebabkan oleh pemeriksaan ekokardiografi yang lebih cepat (7 hari setelah kemoterapi) dibandingkan dengan penelitian ini (21 hari sesudah kemoterapi). Waktu yang paling tepat untuk menunjukkan adanya disfungsi sistolik maupun diastolik pasca pemberian kemoterapi yang kardiotosik dengan pemeriksaan ekokardiografi adalah 3 minggu.

SIMPULAN

Diperoleh peningkatan median konsentrasi NT-proBNP pada pasien yang mendapat rejimen kemoterapi mengandung Doksorubisin dan penurunan rerata nilai fraksi ejeksi ventrikel kiri pada pasien yang mendapat rejimen kemoterapi mengandung doksorubisin.

DAFTAR PUSTAKA

1. Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1998;339:900-5.
2. Wojtacki J, Nowak EL, Kmak KL. Anthracycline-induced cardiotoxicity: clinical course, risk factors, pathogenesis, detection and prevention. *Med Sci Monit*. 2000;6(2):411-20.
3. Yeh ETH, Tong AT, Lenihan DJ, Yusuf SW, Swafford J, Champion C, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis and management. *Circulation*. 2004;109(25):3122-31.
4. Daugaard G, Lassen U, Bie P, Pedersen EB, Jensen KT, Abildgaard U, et al. Natriuretic peptides in the monitoring of anthracycline induced reduction in left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Failure*. 2005;7(1):87-93.
5. Richards MA, Frampton CM. N-Terminal-Pro-B-Type Natriuretic Peptide: Universal marker of cardiovascular risk? *Circulation*. 2005;112(1):9-11.
6. Vanderheyden M, Goethals M, Verstreken S, De Bruyne B, Muller K, Van Schuerbeeck E, Bartunek J. Wall stress modulates brain natriuretic peptide production in pressure overload cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(12):2349-54.
7. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med*. 1998;135(5):321-8.
8. Denus SD, Pharand C, William DR. Brain natriuretic peptide in the management of the heart failure: The versatile neurohormone. *Chest*. 2004;125(2):652-68.
9. McCullough PA, Omland T, Maisel AS. B-Type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med*. 2003;4(2):72-80.
10. De Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet*. 2003;362(9380):316-22.

11. Tsekoura DK, Karavidas AI, Raisakis KG, Zacharouis AZ. Brain natriuretic peptide. *Hellenic J Cardiol.* 2003;44:266-70.
12. Loke I, Squire IB, Davies JE, Ng LL. Reference ranges for natriuretic peptides for diagnostic use are dependent on age, gender, and heart rate. *Eur J Heart Failure.* 2003;5(5):599-606.
13. Clerico A, Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: a review. *Clin Chem.* 2004;50(1):33-50.
14. Ekstein S, Nir A, Rein AJ, Perlez Z, Bar-Oz B, Salpeter L, *et al.* N-terminal-proB-type natriuretic peptide as a marker for acute anthracycline cardiotoxicity in children. *J Pediatr Hemato Oncol.* 2007;29(7):440-4.
15. Nainggolan L, Tambunan KL, Makmun H, Ismail D. Gambaran kinerja jantung pada penderita keganasan yang mendapat kemoterapi doksorubisin [Tesis]. [Jakarta]: Universitas Indonesia; 1998.
16. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer.* 2003;97(11):2869-79.
17. F. Hoffmann-LaRoche AG and Roche Diagnostics GmbH. The use of BNP-type peptides and ANP-type peptides for assessing the risk of suffering from a cardiovascular complication as a consequence of volume overload. Munich: European Patent; 2008.
18. Horacek JM, Pudil R, Jebavy L, Ticy M, Zak P, Maly J. Assessment of anthracycline-induced cardiotoxicity with biochemical markers. *Exp Oncol.* 2007;29(4):309-13.
19. Germanakis I, Kalmanti M, Parthenakis F, Nikitovic D, Stiakaki E, Patrianakos A, *et al.* Correlation of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels with left ventricle mass in children treated with anthracycline. *Int J Cardiol.* 2006;108(2):212-5.
20. Dodos F, Halbsguth T, Erdmann E, Hoppe UC. Usefulness of myocardial performance index and biochemical markers for early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in adults. *Clin Res Cardiol.* 2008;97(5):318-26.
21. Mangina ST, Codorean D, Metivier M, Costă B, Hemberlin C, Jouannaud C, *et al.* Tissue doppler imaging and conventional echocardiography after anthracycline treatment in adults: early and late alterations of left ventricular function during a prospective study. *Eur J Echocardiogr.* 2006;7(2):141-6.
22. Poutanen T, Tikanoja T, Riikonen P, Silvast A, Perkkio M. Long-term prospective follow-up study of cardiac function after cardiotoxic therapy for malignancy in children. *J Clin Oncol.* 2003;21(12):2349-56.
23. Neilan TG, Blake SL, Ichinose F, Raheer MJ, Buys ES, Jassal DS, *et al.* Disruption of nitric oxide synthase 3 protects against the cardiac injury, dysfunction, and mortality induced by doxorubicin. *Circulation.* 2007;116(5):506-14.
24. Nousiainen T, Vanninen E, Jantunen E, Puustinen J, Remes J, Rantala A, *et al.* Natriuretic peptides during the development of doxorubicin-induced left ventricular diastolic dysfunction. *J Intern Med.* 2002;251(3):228-34.
25. Nakamae H, Tsumura K, Terada Y, Nakane T, Ohta K, Yamane T, *et al.* Notable effects of angiotensin II receptor blocker, valsartan, on acute cardiotoxic changes after standard chemotherapy cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone. *Cancer.* 2005;104(11):2492-8.