
Fungsi Sistolik dan Diastolik Jantung pada Pasien Anak dengan Osteosarkoma yang Mendapat Terapi Doksorubisin Di RS Cipto Mangunkusumo

Kristin Handoyo, Hikari Ambara Sjakti, Piprim B. Yanuarso, Arwin AP Akib

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Latar belakang. Doksorubisin merupakan obat golongan antrasiklin yang penting dan efektif pada pengobatan tumor padat pada anak. Doksorubisin mencegah sintesis RNA dan DNA melalui proses interkalasi. Kardiotoxikitas dilaporkan paling banyak karena penggunaan doksorubisin tersebut sehingga penggunaannya masih terbatas.

Tujuan. Mengetahui fungsi jantung pada anak dengan osteosarkoma setelah mendapat terapi doksorubisin di RSCM.

Metode. Studi deskriptif potong lintang dilakukan di RSCM, Divisi Hematologi-Onkologi IKA dan Sub Bagian Onkologi Orthopedik dan Traumatologi, dengan menelusuri catatan registrasi dan rekam medis pasien anak dengan osteosarkoma sejak 1 Januari 2005 sampai dengan 31 Desember 2012.

Hasil. Terdapat 25 subjek penelitian, 21 di antaranya selesai menjalani kemoterapi dan mendapat total dosis kumulatif doksorubisin dengan rentang 300 mg/m² sampai 675 mg/m². Fungsi sistolik LV mengalami penurunan rerata fraksi ejeksi 3,3% dan pemendekan 2,5% setelah mendapat doksorubisin. Fungsi diastolik LV mengalami penurunan rerata rasio E/A 17,6%. Sembilan dari 18 pasien yang selesai menjalani kemoterapi dan mendapat total dosis kumulatif doksorubisin 375 mg/m² mengalami gangguan fungsi diastolik tidak disertai gangguan fungsi sistolik. Kardiomiopati dilatasi ditemukan pada satu pasien setelah mendapat dosis kumulatif doksorubisin 300 mg/m² dan satu pasien setelah mendapat dosis 675 mg/m². Pasien berusia ≥10 tahun dan berjenis kelamin perempuan lebih banyak mengalami penurunan fungsi sistolik dan diastolik LV setelah mendapat doksorubisin.

Kesimpulan. Fungsi sistolik dan diastolik LV menurun setelah pasien mendapat terapi doksorubisin dengan dosis kumulatif 300 mg/m². Penurunan fungsi diastolik mendahului penurunan fungsi sistolik LV. Dosis, usia, dan jenis kelamin perempuan dapat menjadi faktor risiko penurunan fungsi jantung setelah pemberian doksorubisin. *Sari Pediatri* 2014;16(3):149-56

Kata kunci: fraksi ejeksi, fraksi pemendekan, rasio E/A, osteosarkoma, doksorubisin

Alamat korespondensi:

Dr. Hikari Ambara Sjakti, Sp.A(K). Divisi Hematologi Onkologi.
Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM. Jl. Salemba No.6,
Jakarta 10430. Telp./Fax. (021)-3154020

Osteosarkoma adalah tumor ganas primer tulang yang sering dijumpai pada anak dan remaja.¹ Pada tahun 2008-2012, data Divisi Hematologi-Onkologi Ilmu Kesehatan

Anak RS Cipto Mangunkusumo (IKA-RSCM) mencatat 31 (2,8%) pasien dengan osteosarkoma dari 1109 pasien dengan keganasan. Perkembangan terapi multi modal yang meliputi kemoterapi neo-ajuvan dan ajuvan meningkatkan angka kesintasan pasien osteosarkoma sampai 60,1%.² Kemoterapi pada osteosarkoma menggunakan protokol kemoterapi *Werkgroep Kindertumouren, Emma Kinderziekenhuis, Academic Medical Center* (WKT, EKZ, AMC, 1989) terdiri atas cisplatin 60 mg/m², ifosfamid 3000 mg/m², dan doksorubisin 25 mg/m²/hari selama 3 hari setiap 3 minggu (total dosis kumulatif 375 mg/m²).

Doksorubisin merupakan obat golongan antrasiklin yang penting dan efektif pada pengobatan tumor padat pada anak. Doksorubisin mencegah sintesis *ribonucleic acid* (RNA) dan *deoxyribonucleic acid* (DNA) melalui proses interkalasi.³⁻⁷ Toksisitas terhadap jantung dilaporkan paling banyak karena penggunaan doksorubisin. Kardiotoxikitas merupakan salah satu komplikasi jangka panjang yang serius pada terapi kanker atau keganasan. Hingga saat ini, penggunaan antrasiklin masih terbatas karena kardiotoxikitas yang ditimbulkan.⁸⁻¹⁰

Dosis kumulatif maksimum antrasiklin yang aman agar kardiotoxikitas tidak terjadi masih belum diketahui. Sorensen dkk¹¹ melaporkan penggunaan dosis kumulatif >250-300 mg/m² harus dihindarkan. Pendapat lain menyatakan total dosis kumulatif doksorubisin yang dianjurkan tidak lebih dari 550 mg/m².¹² Faktor risiko peningkatan kardiotoxikitas pada penggunaan anti-neoplastik adalah peningkatan dosis kumulatif obat, dosis per terapi, kecepatan saat pemberian, hipertensi, penyakit jantung yang mendasari, iradiasi mediastinum, usia muda saat diberikan kemoterapi, jenis kelamin perempuan, dan kombinasi dengan trastuzumab, siklofosfamid, dan ifosfamid.¹³

Panduan untuk pemantauan kardiotoxikitas yang universal belum ada. Pemantauan fungsi jantung dilakukan sebelum, selama, dan sesudah terapi berdasarkan data dasar, jadwal terapi, dan status klinis pasien.¹⁴ *The Cardiology Committee of Children's Cancer Study Group* merekomendasikan untuk menghentikan atau menurunkan dosis antrasiklin apabila terdapat gangguan fungsi sistolik ventrikel kiri (fraksi pemendekan <29% melalui ekokardiografi atau fraksi ejeksi ventrikel kiri <55% melalui angiokardiografi radionuklir).¹⁵ Rekomendasi ini dibantah oleh Lipshultz dkk¹⁶ karena modifikasi terapi

antrasiklin untuk mengurangi kardiotoxikitas dapat meningkatkan kematian karena keganasan sehingga modifikasi dosis hanya dianjurkan apabila terbukti secara klinis terdapat kardiotoxikitas.¹⁷

Doksorubisin yang digunakan pada pengobatan osteosarkoma mengikuti protokol yang sudah ada dan dapat melebihi dosis kumulatif 300 mg/m² sehingga berisiko terjadi kardiotoxikitas. Sampai saat ini, belum ada laporan mengenai gambaran evaluasi fungsi jantung terhadap penggunaan doksorubisin dengan dosis kumulatif minimal 250 mg/m² sebagai bagian kemoterapi pada pasien osteosarkoma di IKA-RSCM.

Metode

Penelitian deskriptif potong lintang untuk mengetahui fungsi sistolik dan diastolik jantung pasien anak dengan osteosarkoma yang mendapat terapi doksorubisin dengan dosis kumulatif 250 mg/m² atau lebih. Digunakan data rekam medis periode tahun 2005 sampai dengan 2012. Penelusuran catatan registrasi osteosarkoma dilakukan di Divisi Hematologi-Onkologi dan Sub Bagian Onkologi Orthopedik dan Traumatologi dan rekam medis pasien di RSCM. Populasi penelitian adalah semua anak yang menderita osteosarkoma, berobat di RSCM, dan mendapat terapi doksorubisin. Kriteria inklusi adalah anak berusia 0-18 tahun yang telah didiagnosis osteosarkoma dan mendapat kemoterapi doksorubisin dengan dosis kumulatif 250 mg/m² atau lebih, memiliki data awal dan ulangan ekokardiografi termasuk data fraksi pemendekan, fraksi ejeksi, dan rasio E/A, serta memiliki data dosis doksorubisin yang didapat. Kriteria eksklusi adalah pasien yang menderita penyakit jantung bawaan, kelainan jantung sebelum kemoterapi, dan rekam medis tidak lengkap.

Kesimpulan hasil ekokardiografi merupakan interpretasi tim spesialis kardiologi anak di Divisi Kardiologi Anak RSCM. Gangguan fungsi sistolik ventrikel kiri (LV) apabila fraksi ejeksi <54% dan atau fraksi pemendekan <28%.¹⁸ Gangguan fungsi sistolik ventrikel kanan (RV) apabila *tricuspid annular plane systolic excursion* (TAPSE) <0,91 cm dan >2,47 cm.¹⁹ Fungsi diastolik ventrikel dinilai dari *peak E velocity* (E) adalah kecepatan pengisian ventrikel, *peak A velocity* (A) adalah kecepatan selama kontraksi atrium. Nilai normal pada anak, *peak E velocity* (E) 0,91±0,11 m/detik, *peak A velocity* (A) 0,49±0,08 m/detik, dan rasio

E/A $1,9 \pm 0,4$. Gangguan fungsi diastolik ventrikel kiri apabila E/A $< 1,5$ dan $> 2,3$.¹⁸ Komplikasi jantung lain apabila terdapat pembesaran dari atrium atau ventrikel, gagal jantung kongestif, hipertensi pulmonal (*tricuspid pressure gradient* > 35 mmHg),²⁰ atau adanya efusi perikardium. Data dianalisis dengan *statistical package for the social sciences* (SPSS) versi 17.0.

Persetujuan etik penelitian diperoleh dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia melalui Surat Keterangan Lolos Kaji Etik Nomor 130/H2.F1/ ETIK/2013 tertanggal 4 Maret 2013.

Hasil

Selama tahun 2005 sampai dengan 2012, terdapat 103 pasien tercatat pada data registrasi. Saat pencarian data rekam medis untuk diagnosis osteosarkoma yang menjalani kemoterapi didapatkan 50 pasien. Penelusuran lebih lanjut didapatkan 35 pasien yang memiliki kelengkapan data kemoterapi dan ekokardiografi, tetapi 5 pasien tidak selesai kemoterapi dan 5 pasien sedang kemoterapi. Di samping itu, dosis doksorubisin belum mencapai 250 mg/m^2 sehingga terdapat 25 pasien yang memenuhi kriteria inklusi.

Rentang usia subjek adalah 3 tahun 7 bulan hingga 16 tahun 4 bulan dengan median usia saat diagnosis adalah 12 tahun 7 bulan. Mayoritas subjek berjenis kelamin perempuan dengan rasio perempuan : laki-laki adalah 1,3:1 (Tabel 1).

Lokasi tumor paling banyak ditemukan terdapat di femur distal (10/25) diikuti femur proksimal (5/25), dan tibia proksimal (5/25). Sebagian besar pasien 15/25 mendapat kemoterapi neo-ajuvan, *limb salvage*, dilanjutkan dengan kemoterapi ajuvan.

Satu pasien hanya mendapat 225 mg/m^2 karena didahului dengan retinoblastoma satu tahun sebelumnya. Selanjutnya, dalam pemantauan respon kemoterapi terhadap osteosarkoma tidak ada dan timbul tumor baru di femur dekstra. Hal tersebut disimpulkan sebagai metastasis retinoblastoma sehingga protokol kemoterapi diubah menggunakan vinkristin, etoposid, dan karboplatin dosis tinggi. Satu pasien hanya mendapat 300 mg/m^2 karena dalam pemantauan terdapat kardiomiopati dilatasi ringan, penurunan fungsi sistolik dan diastolik, serta dilatasi atrium dan ventrikel sinistra. Pasien yang mendapat dosis doksorubisin 450 mg/m^2 karena terdapat osteosarkoma

residif sehingga mendapat kemoterapi tambahan 3 siklus, tetapi doksorubisin tidak dilanjutkan setelah dosis kumulatif 450 mg/m^2 . Pasien yang mendapat dosis terbesar, 675 mg/m^2 , karena osteosarkoma relaps setelah 4 tahun pasien menyelesaikan kemoterapi sehingga mendapatkan kemoterapi 2 kali, masing-masing 6 siklus, tetapi doksorubisin tidak dilanjutkan setelah dosis kumulatif 675 mg/m^2 .

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	Jumlah (n=25)
Jenis kelamin	
Lelaki	11
Perempuan	14
Kelompok usia (tahun)	
< 10	7
≥ 10	18
Diameter tumor (cm)	
< 12	10
≥ 12	15
Lokasi tumor	
Femur	15
Tibia	7
Humerus	1
Metatarsal	1
Mandibular	1
Lama gejala (bulan)	
< 3	8
≥ 3	17
Staging	
IIB	17
III	8
Jenis pembedahan	
<i>Limb ablasi</i>	12
<i>Limb salvage</i>	13
Kemoterapi	
Neo-ajuvan	3
Ajuvan	7
Neo-ajuvan dan ajuvan	15
<i>Extracorporeal irradiation (ECI)</i>	
Ya	13
Tidak	12
Dosis doksorubisin (mg/m^2)	
225	1
300	4
375	18
450	1
675	1

Tabel 2. Karakteristik luaran osteosarkoma

Luaran	Hidup n=13	Meninggal n=12	Total n=25
Kemoterapi status			
Selesai kemoterapi	13	8	21
Tidak selesai	0	4	4
Metastasis			
Ya	1	7	8
Tidak	12	5	17
Lokasi metastasis			
Paru	0	3	3
Tulang lain	0	1	1
Paru dan tulang lain	1	0	1
Hematopoiesis	0	1	1
SSP	0	1	1
Abdomen	0	1	1
Tidak ada	12	5	17
ECI			
Ya	8	5	13
Tidak	5	7	12

ECI: extracorporeal irradiation

Dua puluh satu pasien selesai menjalani kemoterapi, tiga pasien tidak selesai karena meninggal, dan satu pasien ganti protokol. Terdapat metastasis pada 8/25 pasien dan 4/25 ke paru-paru. Tiga belas pasien selesai menjalani kemoterapi dan masih hidup berdasarkan catatan registrasi dan *follow-up* lewat telepon. Dua belas pasien meninggal, dua gagal ginjal, satu infeksi, tiga metastasis paru, satu metastasis hematopoiesis, dua tidak selesai kemoterapi, dua tidak respon terhadap kemoterapi, dan satu infiltrasi sistem saraf pusat disertai kardiomiopati dilatasi yang sudah dilakukan amputasi dan deartikulasi, mendapat kemoterapi ajuvan 4 siklus dan pasien akhirnya terapi paliatif. Satu pasien yang

Tabel 4. Profil ekokardiografi subjek penelitian (n=25)

Profil ekokardiografi	Sebelum n	Sesudah n
Dilatasi LV	0	4
Dilatasi LA	0	1
Efusi perikardium	0	0
Fungsi sistolik ventrikel kiri		
Normal	25	23
Tidak normal	0	2
Fungsi diastolik ventrikel kiri		
Normal	21	12
Tidak normal	4	13

LV: left ventricle, LA: left atrium

relaps setelah 4 tahun menyelesaikan kemoterapinya disertai metastasis ke paru, masih hidup saat ini, tetapi dengan kardiomiopati dilatasi dan trombus di atrium sinistra sehingga mendapat terapi aspirin, furosemid, kaptopril, dan digoksin. Pasien yang masih hidup sebagian besar menjalani ECI dan *limb salvage* (Tabel 2).

Penurunan fungsi jantung didapatkan setelah subjek mendapat terapi doksorubisin. Rerata penurunan fraksi ejeksi 3,3%, fraksi pemendekan 2,5%, rasio E/A 0,3 (17,6%), dan TAPSE 0,7 mm (Tabel 3).

Satu pasien diketahui mengalami dilatasi LA setelah mendapat dosis kumulatif doksorubisin 300 mg/m² dengan rasio LA/Ao 1,61. Dilatasi LV dialami 4/25 pasien, dua setelah mendapat dosis kumulatif doksorubisin 300 mg/m² dan dua lainnya setelah mendapat dosis 375 mg/m². Tidak ada pasien dengan efusi perikardium sebelum dan sesudah mendapat doksorubisin. Fungsi sistolik ventrikel kiri ditemukan tidak normal pada dua pasien. Satu pasien memiliki fraksi ejeksi yang menurun dari 70,1% menjadi

Tabel 3. Fungsi jantung pasien anak dengan osteosarkoma (n=25)

Fungsi jantung	Sebelum mendapat dokso- rubisin Rerata (SB)	Sesudah mendapat dokso- rubisin Rerata (SB)	Perbedaan rerata (IK95%)
Fungsi sistolik LV			
Fraksi ejeksi (%)	67,5 (6,0)	64,2 (7,3)	3,3 (0,57 - 5,98)
Fraksi pemendekan (%)	36,6 (4,1)	34,1 (5,6)	2,5 (0,65 - 4,52)
Fungsi diastolik LV			
Rasio E/A	1,7 (0,3)	1,4 (0,3)	0,3 (0,12 - 0,44)
Fungsi sistolik RV			
TAPSE (mm)	17,4 (2,6)	16,7 (2,7)	0,7 (-1,08 - 2,4)

LV: left ventricle, RV: right ventricle, TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion

45,5% dan fraksi pemendekan menurun dari 38,1% menjadi 22,5% setelah mendapat total dosis kumulatif doksorubisin 300 mg/m². Pasien yang lain didapatkan penurunan fraksi ejeksi dari 61,3% menjadi 51,3% dan fraksi pemendekan dari 32,3% menjadi 25,7% setelah mendapat total dosis kumulatif doksorubisin 675 mg/m². Fungsi diastolik ventrikel kiri ditemukan tidak normal pada 13 pasien setelah mendapat doksorubisin. Dua pasien di antaranya yang menunjukkan gejala kardiomiopati dilatasi mendapat terapi. Dua pasien tersebut memiliki rasio E/A yang rendah, 0,42 m/detik dan 0,74 m/detik setelah mendapat doksorubisin 300 mg/m², sedangkan pasien lain memiliki rasio E/A <1,5 m/detik dengan rentang 1,19-1,49 m/detik. Setelah diketahui terdapat penurunan fungsi sistolik dan diastolik ventrikel kiri, doksorubisin tidak dilanjutkan pada kemoterapi selanjutnya (Tabel 4).

Fungsi sistolik dan diastolik LV menurun setelah pasien mendapat total dosis kumulatif doksorubisin 300 mg/m². Penurunan fungsi sistolik dan diastolik jantung terdapat pada satu pasien yang mendapat total dosis kumulatif doksorubisin 300 mg/m², tidak disertai gejala klinis. Penurunan fungsi diastolik jantung mendahului penurunan fungsi sistolik. Hal tersebut terlihat pada sebagian besar pasien (18/25) yang selesai menjalani kemoterapi dan mendapat total dosis kumulatif doksorubisin 375 mg/m². Didapatkan 9/18 (50%) pasien dengan gangguan fungsi diastolik tanpa disertai gangguan sistolik. Satu pasien yang mendapat total dosis kumulatif doksorubisin 450 mg/m² mengalami gangguan fungsi diastolik tanpa gangguan sistolik. Satu pasien yang mendapat total dosis kumulatif doksorubisin 675 mg/m² mengalami gangguan fungsi sistolik dan diastolik dengan kardiomiopati dilatasi dan trombus pada atrium sinistra, tidak disertai gejala klinis. Pasien mendapat terapi heparin, kemudian dilanjutkan aspirin, furosemid, kaptopril, dan digoksin. Lebih banyak proporsi pasien usia ≥10 tahun dan berjenis kelamin perempuan dengan penurunan fungsi sistolik dan diastolik jantung setelah mendapat doksorubisin.

Pembahasan

Sebagian besar subjek adalah perempuan (14/25) dengan rasio perempuan:laki-laki adalah 1,3:1. Proporsi sampel tersebut berbeda dengan penelitian Geller dkk²¹ dan Mirabello dkk²² yang melaporkan

jumlah subjek laki-laki lebih banyak, yaitu 1,43:1. Saat ini belum terdapat data epidemiologi yang menyatakan insiden osteosarkoma lebih banyak pada jenis kelamin tertentu. Insiden paling banyak pada laki-laki usia 15-19 tahun dan perempuan usia 10-14 tahun. Subjek dalam penelitian ini berusia 3 tahun 7 bulan hingga 16 tahun 4 bulan dengan median usia saat diagnosis 12 tahun 7 bulan. Hal tersebut serupa dengan penelitian Yang dkk,²³ di Hongkong, yang melaporkan median usia subjeknya 13 tahun. Penelitian Yang dkk melaporkan lokasi paling sering ditemukan pada femur distal (45%), tibia proksimal (22%), dan femur proksimal (6%).²³ Bielack dkk²⁴ dan Rech dkk²⁵ melaporkan lokasi paling sering pada daerah metafisis tulang panjang pada ekstremitas, umumnya sekitar lutut.

Pada penelitian ini didapatkan 17/25 pasien *stage* IIB dan 8/25 *stage* III berdasarkan kriteria Enneking. Stadium *Musculoskeletal Tumor Society* (MTS) berdasarkan kriteria Enneking yang digunakan pada osteosarkoma adalah 3 kriteria berdasarkan *grade* tumor, ekstensi tumor (intra atau ekstra kompartemental), serta adanya metastasis.^{26,27}

Sebagian besar pasien 15/25 mendapat kemoterapi neo-ajuvan, *limb salvage*, dilanjutkan dengan kemoterapi ajuvan. Terapi untuk osteosarkoma yang direkomendasikan adalah reseksi dengan hasil *margin* bebas tumor dan kemoterapi sistemik—walaupun tumor primer telah direseksi total karena untuk mencegah metastasis mikroskopis. Hal tersebut ditemukan lebih banyak dibandingkan penelitian Sihombing dkk²⁸ pada pasien anak dengan osteosarkoma di RSCM, 22 pasien yang dilakukan kemoterapi, 15 neo-ajuvan, 5 ajuvan, dan 2 mendapat kombinasi kemoterapi neo-ajuvan dan ajuvan.

Metastasis terdapat pada 8/25 pasien dan 4/25 metastasis ke paru-paru. Telaah yang dilakukan oleh Geller dkk²¹ melaporkan 10%-20% pasien ditemukan metastasis makroskopis dan 80% pasien terdapat metastasis mikroskopis. Metastasis berkembang secara hematogen dengan lokasi metastasis yang paling sering adalah paru-paru diikuti tulang lain. Penelitian Rech—di Brazil meliputi pasien osteosarkoma usia 3-22 tahun—melaporkan bahwa adanya metastasis merupakan faktor prognosis yang buruk dengan *5-year survival rate* <20%.

Ejeksi fraksi dan fraksi pemendekan LV yang diukur dengan ekokardiografi merupakan indikator utama untuk evaluasi disfungsi jantung dan prediktor

untuk morbiditas dan mortalitas. Swain dkk²⁹ melaporkan terdapat 1%-2% pasien gagal jantung kongestif pada dosis kumulatif doksorubisin 300 mg/m², 5% pada dosis 400 mg/m², meningkat 16% pada dosis 500 mg/m², 26% pada dosis 550 mg/m², dan 48% pada dosis 700 mg/m². Pada penelitian ini, terdapat satu pasien dengan kardiomiopati dilatasi pada dosis kumulatif doksorubisin 400 mg/m² dan satu pasien yang mendapat sampai 675 mg/m².

Postma dkk³⁰ melaporkan 41 pasien osteosarkoma dan 7 pasien *fibrous histiocytoma malignant*, pada tulang terdapat 26% pasien memiliki fraksi pemendekan <29% pada ekokardiografi. Pasien tersebut menggunakan dosis total doksorubisin 225-550 mg/m². Ditemukan pula dua pasien fungsi sistolik ventrikel kiri tidak normal, satu pasien dengan fraksi ejeksi 51,3% dan fraksi pemendekan 25,7% (mendapat dosis kumulatif doksorubisin 300 mg/m²), dan satu pasien dengan fraksi ejeksi 45,5% dan fraksi pemendekan 22,5% (mendapat dosis kumulatif doksorubisin 675 mg/m²).

Fungsi diastolik ventrikel kiri ditemukan tidak normal (rasio E/A <1,5) pada 13 pasien setelah mendapat terapi doksorubisin. Sebelas pasien memiliki rentang rasio E/A 1,19-1,49. Rasio E/A dapat menurun saat inspirasi pada anak normal, kecepatan *peak* E mitral menurun 8%, kecepatan *peak* A tetap, dan rasio E/A dapat menurun 14% sehingga rasio E/A menurun menjadi 1,29.¹⁸ Dua pasien memiliki rasio E/A 0,42 dan 0,74 menunjukkan gejala kardiomiopati dilatasi dan mendapat terapi. Schmitt dkk⁴ melaporkan bahwa anak yang mendapat terapi antrasiklin dapat terjadi penurunan fungsi diastolik ventrikel kiri sebelum penurunan fungsi sistolik. Dorup dkk⁶ melaporkan bahwa abnormalitas fungsi diastolik berhubungan dengan peningkatan dosis antrasiklin karena adanya gangguan relaksasi LV dan penurunan kecepatan *peak* E mitral.

Terdapat empat pasien dengan dilatasi LV, dua pasien dengan penurunan fungsi jantung sistolik dan diastolik yang mendapat terapi. Scott dkk³¹ melaporkan kardiotoxikitas doksorubisin yang terjadi dalam satu tahun terapi adalah dilatasi LV yang progresif, penipisan dinding LV, dan penurunan kontraktilitas jantung.

Pasien yang berusia ≥ 10 tahun lebih banyak mengalami penurunan fungsi sistolik dan diastolik setelah mendapat doksorubisin. Hal tersebut berbeda dengan laporan Khan dkk¹³ bahwa usia muda saat

mendapat kemoterapi merupakan faktor risiko peningkatan kardiotoxikitas pada penggunaan anti-neoplastik. Perbedaan ini mungkin akibat populasi usia pasien pada penelitian ini lebih banyak ditemukan berusia ≥ 10 tahun. Proporsi jenis kelamin perempuan dengan penurunan fungsi sistolik dan diastolik jantung setelah mendapat doksorubisin lebih besar pada penelitian ini. Hal tersebut serupa dengan laporan Khan bahwa jenis kelamin perempuan merupakan faktor risiko peningkatan kardiotoxikitas pada penggunaan anti-neoplastik karena persentase lemak tubuh yang lebih tinggi dapat menyebabkan konsentrasi obat lebih tinggi di dalam sel.

Keterbatasan penelitian deskriptif ini adalah tidak dapat dibuat hubungan kesimpulan antara dosis kumulatif doksorubisin yang digunakan dengan kejadian penurunan fungsi jantung pada anak dengan osteosarkoma setelah mendapat terapi doksorubisin. Pengumpulan data bersifat retrospektif yang mengandalkan data dari rekam medis sehingga data yang diperoleh terbatas dengan yang tercantum dalam rekam medis dan tidak memberikan informasi pemeriksaan fisis secara lengkap.

Kesimpulan

Fungsi sistolik LV dan diastolik LV menurun setelah pasien mendapat terapi doksorubisin dengan dosis kumulatif 300 mg/m². Penurunan fungsi diastolik mendahului penurunan fungsi sistolik LV. Dilatasi LV merupakan komplikasi pada 4/25 pasien–2/25 pasien dengan dosis kumulatif doksorubisin 300 mg/m² dan 2/25 dengan dosis kumulatif doksorubisin 375 mg/m²–dan dilatasi LA merupakan komplikasi pada 1/25 pasien setelah mendapat dosis kumulatif doksorubisin 300 mg/m². Kardiomiopati dilatasi ditemukan pada satu pasien setelah mendapat dosis kumulatif doksorubisin 300 mg/m² dan satu pasien setelah mendapat dosis 675 mg/m². Pasien berusia ≥ 10 tahun dan berjenis kelamin perempuan lebih banyak mengalami penurunan fungsi sistolik dan diastolik LV setelah mendapat doksorubisin.

Kelengkapan data pemeriksaan fisis mencakup tekanan darah masih merupakan kendala utama sehingga, sebaiknya, data pemeriksaan fisis yang lengkap disertai dengan pemantauan selama kemoterapi diperlukan untuk menunjang penelitian selanjutnya. Pemantauan ekokardiografi serial setelah

mendapat doksorubisin dosis kumulatif >250 mg/m² sebaiknya dilakukan setiap sebelum siklus kemoterapi berikutnya, setelah selesai menjalani kemoterapi, dan kemudian setiap 3 bulan. Pemantauan ekokardiografi serial perlu ditambahkan pada protokol kemoterapi osteosarkoma. Penelitian lanjutan secara prospektif setelah perbaikan pemantauan ekokardiografi agar didapatkan data yang valid untuk mengetahui adakah hubungan dosis kumulatif doksorubisin dan faktor risiko yang memengaruhi dengan penurunan fungsi jantung pada pasien anak dengan osteosarkoma setelah mendapat doksorubisin.

Daftar pustaka

1. Arndt CAS. Malignant tumors of bone. Dalam: Kliegman RM, Stanton BF, Geme JWS, Schor NF, Behrman RE, penyunting. Nelson textbook of pediatrics. Edisi ke-19. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011.h.1763-5.
2. Bacci G, Longhi A, Versari M, Mercuri M, Briccoli A, Picci P. Prognostic factors for osteosarcoma of the extremity, treated with neoadjuvant chemotherapy: 15-year experience in 789 patients treated a single institution. *Cancer* 2006;106:1154-61.
3. Sherief LM, Kamal AG, Khalek EA, Kamal NM, Soliman AAA, Esh AM. Biomarkers and early detection of late onset anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *Hematol* 2012;17:151-6.
4. Schmitt K, Tulzer G, Merl M, Aichhorn A, Grillenberger A, Wiesinger G, dkk. Early detection of doxorubicin and daunorubicin cardiotoxicity by echocardiography: diastolic versus systolic parameters. *Eur J Pediatr* 1995;154:201-4.
5. Baysal T, Koksall Y, Oran B, Sen M, Unal E, Cimen D. Cardiac functions evaluated with tissue doppler imaging in childhood cancers treated with anthracyclines. *Pediatr Hematol Oncol* 2010;27:13-23.
6. Dorup I, Levit G, Sullivan I, Sorensen K. Prospective longitudinal assessment of late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer: the role of diastolic function. *Heart* 2004;90:1214-6.
7. van der Pal HJ, van Dalen EC, Hauptmann M, Kok WE, Caron HN, van den Bos C, dkk. Cardiac function in 5-year survivors of childhood cancer. *Arch Intern Med* 2010;170:1247-55.
8. Creutzig U, Diekamp S, Zimmermann M, Reinhardt D. Longitudinal evaluation of early and late anthracycline cardiotoxicity in children with AML. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:651-62.
9. Sutaryo. Onkologi: prinsip kemoterapi pada kanker anak. Dalam: Permono HB, Sutaryo, Ugrasena IDG, Windiastuti E, Abdulsalam M, penyunting. Buku ajar hematologi-onkologi anak. Edisi ke-3. Jakarta: Badan penerbit IDAI; 2010.h.227-35.
10. Vandecruys E, Mondelaers V, Wolf DD, Benoit Y, Suys B. Late cardiotoxicity after low dose of anthracycline therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Cancer Surviv* 2012;6:95-101.
11. Sorensen K, Levitt GA, Bull C, Dorup I, Sullivan ID. Late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer. *Cancer* 2003;97:1991-8.
12. Pfizer Australia PtyLtd. Product information adriamycin. Diakses tanggal 8 Januari 2013. Diunduh dari: <http://www.medicines.org.au/files/pfpadrii.pdf>.
13. Khan AC, Srinivasan S, Czuczman MS. Prevention and management of cardiotoxicity from antineoplastic therapy. *J Support Oncol* 2004;2:251-66.
14. Pfeffer B, Tziros C, Katz RJ. Current concepts of anthracycline cardiotoxicity: pathogenesis, diagnosis and prevention. *Br J Cardiol* 2009;16:85-9.
15. Steinherz LJ, Graham T, urwitz R, Sondheimer HM, Schwartz RG, Shaffer EM, dkk. Guidelines for cardiac monitoring of children during and after anthracycline therapy: report of the Cardiology Committee of the Childrens Cancer Study Group. *Pediatrics* 1992;89:942-9.
16. Lipshultz SE, Sanders SP, Goorin AM, Krischer JP, Sallan SE, Colan SD. Monitoring for anthracycline cardiotoxicity. *Pediatrics* 1994;93:433-7.
17. Park MK. Primary myocardial disease. Dalam: Park MK, penyunting. *Pediatric cardiology for practitioners*. Edisi ke-5. Philadelphia: Mosby; 2007.h.409-33.
18. Mertens LL, Friedberg MK. Echocardiographic assessment of cardiac dimensions, cardiac function, and valve function. Dalam: Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF, penyunting. *Moss and Adams' heart disease in infants, children and adolescents including the fetus and young adult*. Edisi ke-8. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2012.h.172-206.
19. Koestenberger M, Ravekes W, Everett AD, Stueger HP, Heinzl B, Gamillscheg A dkk. Right ventricular function in infants, children and adolescents: reference values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 640 healthy patients and calculation of z score values. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:715-9.
20. Park MK. Noninvasive techniques. Dalam: Park MK, penyunting. *Pediatric cardiology for practitioners*. Edisi

- ke-5. Philadelphia: Mosby; 2007.h.118-38.
21. Geller DS, Gorlick R. Osteosarcoma: a review of diagnosis, management, and treatment strategies. *Clin Advances Hematol Oncol* 2010;8:705-18.
 22. Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA. International osteosarcoma incidence patterns in children and adolescents, middle ages and elderly persons. *Int J Cancer* 2009;125:229-34.
 23. Yang JYK, Cheng FWT, Wong KC, Lee V, Leung WK, Shing MWK, dkk. Initial presentation and management of osteosarcoma, and its impact on disease outcome. *Hong Kong Med J* 2009;15:434-9.
 24. Bielack S, Carrle D, Casali PG. Osteosarcoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20:137-9.
 25. Rech A, Castro CG, Mattei J, Gregianin L, Leone LD, David A, dkk. Clinical features in osteosarcoma and prognostic implications. *J Pediatr (Rio J)* 2004;80:65-70.
 26. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 1980;153:106-20.
 27. Jawad MU, Scully SP. Enneking Classification: Benign and Malignant Tumors of the Musculoskeletal System. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:2000-2.
 28. Sihombing TY, Windiastuti E, Gatot D. Osteosarkoma pada anak di RS. Dr Cipto Mangunkusumo Jakarta. *Sari Pediatri* 2009;11:179-83.
 29. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin. *Cancer* 2003;97:2869-79.
 30. Postma A, Bink-Boelkens MTE, Beaufort-Krol GCM, Kengen RAM, Elzenga NJ, Schasfoort-van Leeuwen MJM, dkk. Late cardiotoxicity after treatment for a malignant bone tumor. *Med Pediatr Oncol* 1996;26:230-7.
 31. Scott JM, Khakoo A, Mackey JR, Haykowsky MJ, Douglas PS, Jones LW. Modulation of anthracycline-induced cardiotoxicity by aerobic exercise in breast cancer. *Circulation* 2011;124:642-50.