

Profil Jantung Pasien Akut Limfoblastik Leukemia Anak yang Mendapatkan Terapi Anthracycline

DAVID VICTORY WA'U¹, SRI MULATSIH², INDAH KARTIKA MURNI³

¹Departemen Ilmu Kesehatan Anak, FK-UGM/RSUP Dr. Sardjito, Jogjakarta

²Divisi Hematologi dan Onkologi, Departemen Ilmu Kesehatan Anak, FK-UGM/RSUP Dr. Sardjito, Jogjakarta

³Divisi Kardiologi, Departemen Ilmu Kesehatan Anak, FK-UGM/RSUP Dr. Sardjito, Jogjakarta

Diterima: 15 Februari 2017; Direview: 17 Februari 2017; Disetujui: 3 Maret 2017

ABSTRACT

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common malignancy in children under fifteen years of age. Advanced cancer therapy with anthracycline has increased survival rate but also chronic health problem and the most is cardiovascular. This study aims to describe cardiac events of ALL patients who received anthracycline during chemotherapy. We conducted a cross sectional study of childhood ALL who were hospitalized at DR Sardjito hospital between April and June 2016. Electrocardiography (ECG) and echocardiography were performed. Results of this study shows childhood ALL who received anthracycline may suffer from cardiotoxicity. Cardiac events can be found in all stage of chemotherapy.

Keyword: anthracycline, cardiotoxicity, ALL, children

ABSTRAK

Leukemia limfoblastik akut (LLA) adalah keganasan yang paling banyak dialami anak di bawah usia 15 tahun. Kemajuan pengobatan kanker dengan *anthracycline* telah meningkatkan angka kesintasan penderita LLA dan masalah kesehatan kronik, terutama penyakit kardiovaskuler.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kelainan jantung pada pasien LLA yang mendapatkan kemoterapi *anthracycline*. Penelitian dilakukan secara potong lintang dengan subjek anak penderita LLA yang dirawat di rumah sakit Dr. Sardjito antara April–Juni 2016. Pasien menjalani pemeriksaan elektrokardiografi (EKG) dan *echocardiography*. Penelitian ini menyimpulkan bahwa anak penderita ALL yang mendapatkan *anthracycline* dapat mengalami kardi toksisitas. Kelainan jantung dapat ditemukan pada semua tahap kemoterapi.

Kata Kunci: anthracycline, kardi toksisitas, ALL, anak-anak

KORESPONDENSI:

David Victory Wau

Departemen Ilmu
Kesehatan Anak, FK-UGM/
RSUP dr. Sardjito,
Jl. Kesehatan 1,
Yogyakarta 55284,
Telp +62 274 561616,
E-mail:
waudavid30@gmail.com

Sri Mulatsih

Divisi hematologi dan
onkologi, Departemen ilmu
kesehatan anak, FK-UGM/
RSUP dr. Sardjito,
Jl. Kesehatan 1,
Yogyakarta 55284,
Telp/fax +62 274 553142,
E-mail: smulat@gmail.com

PENDAHULUAN

Leukemia adalah keganasan pada anak yang paling sering terjadi, yaitu sekitar 30% dari seluruh kejadian kanker pada anak di bawah 15 tahun. Pada tahun 2000, rata-rata insiden pada kelompok umur ini adalah 46,7 kasus tiap 1 juta penduduk tiap tahun. Di Eropa, diperkirakan terjadi peningkatan kasus kanker 0,7% per tahun sejak tahun 1970 sampai 1999.¹ Di Indonesia, melalui penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM), ditemukan bahwa leukemia merupakan jenis kanker yang paling banyak terjadi pada anak di bawah usia 15 tahun (30–40%).² Dari penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Sardjito Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, 30-40 leukemia anak jenis ALL

didiagnosis setiap tahun.³ Supriyadi *et al.* (2011) melakukan penelitian sejak 1998–2009 di RSUP Dr. Sardjito dan menemukan peningkatan kasus baru leukemia dari 31 menjadi 91 kasus baru tiap tahun, di mana Acute lymphoblastic leukemia (ALL) (L1 dan L2) merupakan kasus terbanyak (68,9%), Acute myelogenous leukemia (AML) (23,6%), Chronic myelogenous leukemia (CML) (4,2%), dan ALL L3 (3,3%).⁴

Perkembangan ilmu pengobatan kanker ditandai dengan penggunaan obat-obatan seperti *anthracycline* yang dapat meningkatkan angka kesintasan 5 tahun penderita kanker hingga 80% di negara-negara maju. Sebanyak 73% dari pasien yang bertahan mengalami masalah kesehatan kronis dan masalah yang berkaitan dengan jantung.⁵ Golongan antineoplastik anthracyclines, seperti doxorubicin atau daunorubicin, sangat sering digunakan dalam pengobatan leukemia akut, baik ALL maupun AML. Golongan *anthracycline* sangat dikenal dengan efek samping kardiotositas, baik pada pasien anak maupun dewasa.⁶ Pasien leukemia akut anak yang selama ini menjalani protokol kemoterapi di RSUP Dr. Sardjito belum memiliki jadwal pemeriksaan untuk mengetahui kardiotositas akibat *anthracycline* sehingga menarik untuk dilakukan penelitian apakah didapati adanya kardiotositas dan sejauh apa hal tersebut dialami pasien kami.

MATERI DAN METODE

Penelitian dilakukan dengan desain potong lintang pada anak dengan LLA berusia 1 bulan sampai <18 tahun yang di rawat di RSUP Dr. Sardjito dalam rentang waktu April–Juni 2016. Pasien LLA yang telah mendapatkan *anthracycline* kemudian menjalani pemeriksaan *echocardiography* dan Elektrokardiogram (EKG). Dari pemeriksaan *echocardiography* akan dinilai apakah didapati kelainan katup jantung, efusi perikard, pembesaran jantung, dan kardiomiopati. Pengukuran dimensi jantung dilakukan dengan menilai *left ventricle mass index* (LVMI) dan *left ventricle posterior wall thickness* (LVPWT). Fungsi sistolik ventrikel kiri dinilai dengan menghitung *ejection fraction* (EF), sedangkan fungsi sistolik ventrikel kanan dengan menghitung *tricuspid annular plane systolic excursion* (TAPSE). Fungsi diastolik ventrikel kiri dinilai dengan menghitung *mitral valve E/A ratio* (MV E/A). Pemeriksaan EKG akan menilai irama jantung (ritmis, takikardia, bradikardia, aritmia), hipertrofi ventrikel. Pasien yang sebelumnya sudah

memiliki kelainan jantung tidak diikuti dalam penelitian.

HASIL

Sebanyak 40 anak dengan LLA dirawat di RSUP Dr. Sardjito selama periode penelitian. Karakteristik subjek penelitian ditampilkan pada Tabel 1. Sebagian besar (75%) subjek penelitian adalah penderita ALL *high-risk* (HR) dan berada pada fase induksi (42,5%). Sebagian besar (80%) status gizi pasien adalah gizi baik.

Tabel 1: Karakteristik dasar subjek penelitian

Karakteristik	N = 40
Jenis kelamin, laki-laki, n (%)	22 (55)
Usia, tahun Mean (SD)	7,6 (4,6)
Jenis protokol kemoterapi, n(%)	
ALL High-Risk (HR),	30 (75)
All Standard-Risk (SR)	10 (25)
Fase kemoterapi, n (%)	
Induksi	17 (42,5)
Konsolidasi	8 (20)
Reinduksi	4 (10)
Maintenance	11 (27,5)
Status nutrisi, n(%)	
Gizi baik	32 (80)
Gizi kurang	3 (7,5)
Gizi buruk	2 (5)
Gizi Lebih	2 (5)
Obesitas	1 (2,5)
Dosis kumulatif anthracycline, mg/m ²	
ALL HR, median (min – max)	30.4 (27.9 – 120.3)
ALL SR, mean (SD)	54.6 (11,7)

Hasil pemeriksaan *echocardiography* ditunjukkan dalam tabel 2. Dalam penelitian ini, didapatkan 2 (5%) subjek penelitian yang mengalami gangguan fungsi sistolik ventrikel kiri dengan rerata EF 36±7%. Sebanyak 6 (15%) subjek penelitian mengalami gangguan fungsi sistolik ventrikel kanan dengan rerata TAPSE 12,3±1,2 mm; 13 (32,5%) subjek penelitian mengalami gangguan fungsi diastolik ventrikel kiri dengan rerata E/A indeks 2,6±0,5. Lima belas (37,5%) subjek penelitian mengalami peningkatan indeks massa ventrikel kiri dan 2 (5%) mengalami penebalan dinding posterior ventrikel kiri jantung.

Tabel 2: Hasil ekokardiografi

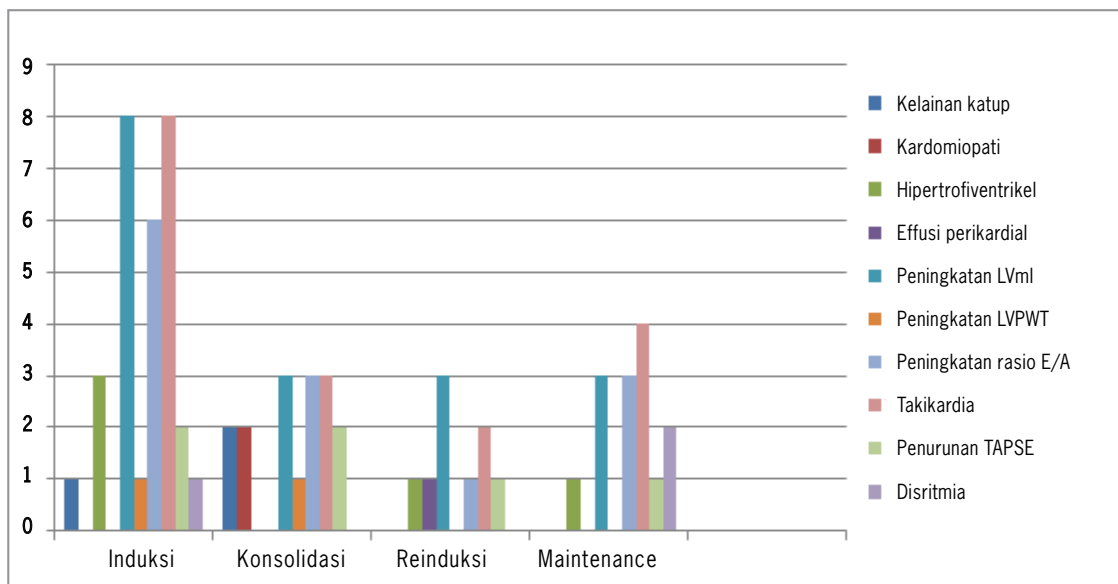
Ekokardiografi	N = 40
Ejection Fraction (EF) median (min – max) < 50%, n (%)	63,3 (32 – 80,4) 2 (5)
TAPSE (mm) mean (±SD) < 15mm, n (%)	18,6 (±3,7) 6 (15)
MV E/A mean (±SD) > 2, n (%)	1,8 (±0,7) 13 (32,5)
LVml (g/m2) mean (±SD)	70.5 (±15.5)
LVPWT (cm) mean (±SD)	0.6 (±0,1)
Kardiomiopati, n (%)	
Kardiomiopati dilatasi	2 (5)
kardiomiopati restriktif	0 (0)
Kardiomiopati campuran	0 (0)
Effusi perikardial n (%)	1 (2,5)
Kelainan katup jantung, n (%)	
Mitral regurgitasi	1 (2,5)
Tricuspid regurgitasi	1 (2,5)
Pulmonal regurgitasi	1 (2,5)

Dari pemeriksaan EKG didapatkan sebagian besar subjek penelitian mengalami kelainan irama jantung, 17 (42,5%) mengalami takikardia, dan 3 (7,5%) mengalami disritmia.

Tabel 3: Hasil elektrokardiografi

Elektrokardiografi	N = 40
Takikardia, n (%)	17 (42,5)
Disritmia, n (%)	3 (7,5)
Hipertrofi ventrikel, n (%)	
Hipertrofi ventrikel kiri	5 (12,5)
Hipertrofi ventrikel kanan	0 (0)
Bilateral hipertrofi	0 (0)

Kelainan jantung terbanyak (Grafik 1) dapat ditemukan dalam fase induksi kemoterapi (43,5%), diikuti konsolidasi (23,2%), *maintenance* (20,3%), dan reinduksi (13%). Pada fase induksi, kelainan jantung terbanyak adalah peningkatan indeks massa ventrikel kiri (11,6%), takikardia (11,6%), dan peningkatan rasio E/A (8,7%). Kelainan jantung terberat, yaitu kardiomiopati, ditemukan dalam fase konsolidasi. Sebagian besar kelainan jantung (60,9%) dialami oleh subjek penelitian perempuan.



Grafik 1: Distribusi kelainan jantung pada tiap fase kemoterapi

PEMBAHASAN

Dari 40 anak penderita LLA usia 1 bulan – <18 tahun, sebagian besar (80%) menjalani protokol kemoterapi ALL HR. Protokol ALL HR memiliki jumlah kumulatif dosis *anthracycline* yang lebih besar dibandingkan dengan protokol ALL SR.⁷ Jumlah kejadian kelainan jantung pada subjek penelitian ALL HR lebih besar dibandingkan dengan protokol SR.

Kardiomiopati sebagai kelainan jantung paling berat ditemukan pada tahap konsolidasi kemoterapi. Hal ini bertentangan dengan penelitian Simbre *et al.*, (2001) yang menyatakan bahwa kardiomiopati dapat terjadi pada tahun pertama setelah kemoterapi berakhir.⁸ Proses kerusakan jantung akibat *anthracycline* terjadi melalui proses apoptosis sel jantung akibat infiltrasi *anthracycline* pada miosit yang menyebabkan kerusakan mitokondria.⁹ Pengaruh awal dari proses ini adalah terganggunya fungsi diastolik jantung. Fungsi diastolik jantung dapat dinilai dengan menilai rasio MV E/A pada *echocardiography*. Klasifikasi gangguan fungsi diastolik ini dibagi menjadi *grade 1* (E/A < 0,8); *grade 2* (E/A 0,8 – 1,5); dan *grade 3* (E/A ≥ 2,0).¹⁰ Pada penelitian ini, gangguan fungsi diastolik terbanyak adalah > 2 (32,5%). Gangguan fungsi sistolik terjadi pada tahap akhir kerusakan jantung. Penurunan kontraktilitas, curah jantung, dan dilatasi ventrikel kiri jantung merupakan karakteristik pada tahap ini.¹¹

LV mass merupakan prediktor yang penting dalam mortalitas dan morbiditas penyakit jantung. Peningkatan *LV mass* atau *LV hypertrophy* merupakan prediktor yang kuat akan penyakit jantung, bahkan untuk individu yang tidak memiliki riwayat penyakit jantung sebelumnya.¹² *LV mass* akan meningkat sesuai dengan proporsi dari ukuran tubuh, juga berdasarkan jenis kelamin. *LV mass index* (LVMI) merupakan nilai *LV mass* yang telah disesuaikan dengan berat dan tinggi badan pasien serta lebih bermakna secara klinis dibandingkan dengan *LV mass* saja. Dalam penelitian kami didapatkan 15 (37,5%) subjek yang mengalami peningkatan LVMI. Subjek penelitian yang mengalami kardiomiopati juga mengalami peningkatan LVMI. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Lorell *et al.*, (2000) dan Neilan *et al.*, (2012).^{13,14}

Parameter lain yang digunakan untuk menilai fungsi sistolik ventrikel kanan adalah *Tricuspid annular plane systolic excursion* (TAPSE). Dalam penelitian kami, nilai acuan TAPSE yang dipergunakan adalah 15 – 20 mm (Price *et al.*, 2010; Meluzin *et al.*, 2001; Lang *et al.*, 2005).¹⁵ Terdapat 6 (15%) subjek

penelitian yang mengalami penurunan TAPSE dengan rerata 12,3±1,2 mm. Samad *et al.*, (2002) menemukan bahwa nilai TAPSE <15 mm memiliki hubungan dengan peningkatan mortalitas hingga 45% dalam dua tahun dibandingkan dengan pasien dengan nilai TAPSE > 20mm.¹⁶ Ghio *et al.*, (2000); Forfia *et al.*, (2006) menemukan bahwa nilai TAPSE yang rendah menjadi faktor prediktor yang jelek pada pasien dengan kardiomiopati dilatasi dan hipertensi pulmonal.^{17,18}

Ketebalan dinding posterior ventrikel kiri juga memiliki nilai penting dalam penilaian fungsi jantung. Pada umumnya, penebalan dinding ventrikel jantung diartikan sebagai adanya hipertrofi jantung. Akan tetapi, hal ini tidak sepenuhnya benar karena ketebalan dinding jantung tersebut harus dibandingkan dengan ukuran rongga ventrikel kiri. Dalam penelitian kami, ukuran ketebalan dinding posterior ventrikel kiri yang digunakan adalah berdasarkan penelitian Epstein *et al.*, (1975) yaitu 0,5 – 0,8 cm. Penelitian ini mengambil subjek anak normal dan dilakukan penyesuaian terhadap usia serta berat badan.¹⁹ Dalam penelitian ini, kami dapatkan 2 (5%) subjek penelitian yang memiliki ketebalan di atas nilai normal. Berbeda dengan penelitian di atas, penelitian yang dilakukan oleh Carvalho *et al.*, (1996) telah menemukan bahwa rasio antara tebal dinding posterior ventrikel kiri dengan rongga ventrikel kiri yang semakin besar memiliki nilai prognosis yang baik pada pasien yang mengalami kardiomiopati atau miokarditis.²⁰

Modalitas yang dipergunakan dalam menilai profil jantung pada penelitian ini adalah EKG dan *echocardiography*. Kedua alat ini dipilih karena ketersediaan di tempat penelitian kami dan kualitas yang baik dalam menilai fungsi jantung. Saat ini terjadi perkembangan ilmu yang cukup pesat dalam pencitraan fungsi jantung dengan munculnya *cardiac magnetic resonance* (CMR). Teknologi ini memberikan akurasi yang lebih tinggi dalam mendeteksi kerusakan sel jantung dalam tahap awal sehingga bermanfaat untuk mencegah komplikasi yang berat. Neilan *et al.*, (2012) menunjukkan hubungan yang bermakna antara dosis *anthracycline* dan nilai LVMI yang didapatkan dengan alat CMR.¹⁴ Dalam penelitian ini didapatkan sensitivitas dan spesifisitas 100% dan 85% dalam memprediksi komplikasi utama kardiovaskuler jika nilai LVMI ≤ 57 g/m² setelah kemoterapi *anthracycline*. Salah satu kelebihan CMR adalah kemampuan untuk menampilkan jaringan miokard dengan menggunakan waktu relaksasi (T1, T2, T2*) sehingga dapat menemukan kerusakan dan

fibrosis jaringan miokard. Secara spesifik, gambar yang ditampilkan dalam T2 mampu mendeteksi peningkatan cairan miokard, baik secara lokal maupun menyeluruh, yang menandakan adanya inflamasi atau kerusakan mikrovaskuler. Kelemahan dari metode CMR ini adalah ketersediaan yang masih terbatas dan biaya yang tinggi.²¹

Kelebihan dari penelitian ini adalah penggunaan alat *echocardiography* dan EKG yang sebagian besar juga dimiliki oleh fasilitas pelayanan kesehatan (Fasyankes) lain sehingga dapat mendeteksi kelainan fungsi jantung lebih cepat dan akurat. Data pasien merupakan pasien lokal dengan karakteristik yang hampir sama dengan penduduk Indonesia lain dan dapat menjadi data dasar untuk *follow-up* selanjutnya. Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, yaitu desain secara potong-lintang dengan rentang waktu yang sempit. Diperlukan desain penelitian yang lebih baik untuk meningkatkan kualitas analisis data dan waktu penelitian yang lebih lama untuk menambah jumlah sampel yang *eligible*.

KESIMPULAN

Anak penderita LLA yang mendapatkan *anthracycline* dapat mengalami kardiotoxikitas. Kelainan jantung dapat ditemukan pada semua tahap kemoterapi.

DAFTAR PUSTAKA

- European Environment and Health Information System. *Incidence of Childhood Leukaemia*. 2009; 2000. doi:Code: RPG4_Rad_E1.
- Simanjourang C, Kodim N, Tehuteru E. Perbedaan Kesintasan 5 Tahun Pasien Leukemia Limfoblastik Akut dan Leukemia Mieloblastik Akut pada Anak di Rumah Sakit Kanker "Dharmais", Jakarta, 1997 - 2008. *Indones J Cancer* 2013; 7: 15–21.
- Mostert S, Sitaresmi MN, Gundy CM, Veerman AJP. Influence of Socioeconomic Status on Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment in Indonesia. *Pediatrics* 2006; 118: e1600–e1606.
- Supriyadi E, Widjajanto PH, Purwanto I, Cloos J, Veerman AJP, Sutaryo S. Incidence of childhood leukemia in Yogyakarta, Indonesia, 1998-2009. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57: 588–93.
- Kocabaş A, Kardelen F, Ertuğ H, Aldemir-Kocabaş B, Tosun Ö, Yeşilipek A *et al*. Assessment of early-onset chronic progressive anthracycline cardiotoxicity in children: different response patterns of right and left ventricles. *Pediatr Cardiol* 2014; 35: 82–8.
- Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD, Constine LS, Herman EH, Hsu DT *et al*. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: Pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 128: 1927–1955.
- Protokol Pengobatan Leukemia Limfoblastik Akut Anak 2013 (Indonesian Childhood ALL - 2013 Protocol)*. IDAI, 2013.
- Simbre II VC, Adams MJ, Deshpande SS, Duffy SA, Miller TL, Lipshultz SE. Cardiomyopathy Caused by Antineoplastic Therapies. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2001; 3: 493–505.
- Raj S, Franco VI, Lipshultz SE. Anthracycline-induced cardiotoxicity: a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2014; 16: 315.
- Grant ADM, Negishi K, Negishi T, Collier P, Kapadia SR, Thomas JD *et al*. Grading diastolic function by echocardiography: hemodynamic validation of existing guidelines. *Cardiovasc Ultrasound* 2015; 13: 28.
- Park MK. Dilated or Congestive Cardiomyopathy. In: *Pediatric cardiology for Practitioners*. MOSBY ELSEVIER: Philadelphia, 2008, pp 421–25.
- Brumback LC, Kronmal R, Heckbert SR, Ni H, Hundley WG, Lima JA *et al*. Body size adjustments for left ventricular mass by cardiovascular magnetic resonance and their impact on left ventricular hypertrophy classification. *Int J Cardiovasc Imaging* 2010; 26: 459–68.
- Lorell BH, Carabello BA. Left Ventricular Hypertrophy : Pathogenesis, Detection, and Prognosis. *Circulation* 2000; 102: 470–479.
- Neilan TG, Coelho-Filho OR, Pena-Herrera D, Shah R V, Jerosch-Herold M, Francis SA *et al*. Left ventricular mass in patients with a cardiomyopathy after treatment with anthracyclines. *Am J Cardiol* 2012; 110: 1679–86.
- Meluzín J, Spinarová L, Bakala J, Toman J, Krejčí J, Hude P *et al*. Pulsed Doppler tissue imaging of the velocity of tricuspid annular systolic motion; a new, rapid, and non-invasive method of evaluating right ventricular systolic function. *Eur Heart J* 2001; 22: 340–8.
- Samad BA, Alam M, Jensen-Urstad K. Prognostic impact of right ventricular involvement as assessed by tricuspid annular motion in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002; 90: 778–781.
- Ghio S, Recusani F, Klersy C, Sebastiani R, Laudisa ML, Campana C *et al*. Prognostic usefulness of the tricuspid annular plane systolic excursion in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000; 85: 837–42.
- Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA *et al*. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1034–41.

19. Epstein ML, Goldberg SJ, Allen HD, Konecke L, Wood J. Great vessel, cardiac chamber, and wall growth patterns in normal children. *Circulation* 1975; 51: 1124–1129.
20. Carvalho JS, Silva CM, Shinebourne EA, Redington AN. Prognostic value of posterior wall thickness in childhood dilated cardiomyopathy and myocarditis. *Eur Heart J* 1996; 17: 1233–8.
21. Jiji RS, Kramer CM, Salerno M. Non-invasive imaging and monitoring cardiotoxicity of cancer therapeutic drugs. *J Nucl Cardiol* 2012; 19: 377–88