



UNIVERSITAS INDONESIA

**FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI PENURUNAN FRAKSI
EJEKSI VENTRIKEL KIRI PADA PASIEN KANKER YANG
MENDAPATKAN KEMOTERAPI DOKSORUBISIN
DI RUMAH SAKIT KANKER DHARMAIS**

TESIS

**MAIFITRIANTI
1106152180**

**FAKULTAS FARMASI
PROGRAM MAGISTER ILMU KEFARMASIAN
DEPOK
JANUARI 2014**



UNIVERSITAS INDONESIA

**FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI PENURUNAN FRAKSI
EJEKSI VENTRIKEL KIRI PADA PASIEN KANKER YANG
MENDAPATKAN KEMOTERAPI DOKSORUBISIN
DI RUMAH SAKIT KANKER DHARMAIS**

TESIS

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
magister farmasi**

**MAIFITRIANTI
1106152180**


**FAKULTAS FARMASI
PROGRAM MAGISTER ILMU KEFARMASIAN
DEPOK
JANUARI 2014**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Tesis ini adalah hasil karya sendiri,
dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk
Telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Maifitrianti, S. Farm., Apt

NPM : 1106152180

Tanda Tangan : 

Tanggal : 16 Januari 2014

SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIARISME

Saya yang bertanda tangan di bawah ini dengan sebenarnya menyatakan bahwa tesis ini saya susun tanpa tindakan plagiarisme sesuai dengan peraturan yang berlaku di Universitas Indonesia.

Jika di kemudian hari ternyata saya melakukan tindakan plagiarisme saya akan bertanggung jawab dan menerima sanksi yang dijatuhkan oleh Universitas Indonesia kepada saya.

Depok, 16 Januari 2014



Maifitrianti

HALAMAN PENGESAHAN

Tesis ini diajukan oleh:

Nama : Maifitrianti
NPM : 1106152180
Program Studi : Magister Farmasi Klinis
Judul Tesis : Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Penurunan Fraksi Ejeksi Ventrikel Kiri pada Pasien Kanker yang Mendapatkan Kemoterapi Doksorubisin di Rumah Sakit Kanker Dharmais


Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Magister Farmasi pada Program Studi Magister Ilmu Kefarmasian Fakultas Farmasi Universitas Indonesia

DEWAN PENGUJI

Pembimbing I : Dr. Retnosari Andrajati, MS., Apt

()

Pembimbing II : Dr. dr. Noorwati Sutandyo, Sp.PD. KHOM

()

Penguji I : Prof. Dr. Maksum Radji, M.Biomed., Apt

()

Penguji II : Prof. Dr. Yahdiana Harahap, MS., Apt

()

Penguji III : Dr. Silvia Surini, M.Pharm.Sc., Apt

()

Ditetapkan di : Depok

Tanggal : 16 Januari 2014

KATA PENGANTAR

Alhamdulillahirabbil'alamin, segala puji dan syukur kehadiran Allah SWT, atas berkat dan rahmat-Nya saya dapat menyelesaikan penelitian dan tesis ini. Penulisan tesis ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Magister Farmasi pada Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia.

Penyusunan tesis ini tidak lepas dari banyak bantuan dan bimbingan berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini saya ingin menyampaikan terimakasih kepada:

1. Prof. Dr. Yahdiana Harahap MS., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Indonesia periode 2008-2013 atas dukungannya.
2. Dr. Mahdi Jufri, M.Si., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Indonesia periode 2014-2017 atas dukungannya.
3. Ibu Prof. Dr. Effionora Anwar, MS., Apt selaku Ketua Program Pascasarjana Fakultas Farmasi Universitas Indonesia atas dukungannya.
4. Ibu Dr. Retnosari Andrajati, MS., Apt. selaku Dosen Pembimbing I dan Ibu Dr. dr. Noorwati Sutandyo, Sp.PD. KHOM selaku Dosen Pembimbing II, yang telah meluangkan waktu, tenaga, pikiran dan memberi arahan kepada saya selama penelitian dan penyusunan tesis ini.
5. Dosen-Dosen dan staf di Fakultas Farmasi Universitas Indonesia yang telah banyak memberikan ilmu dan memberikan bantuan yang sangat berarti.
6. Dra. Rizka Andalusia M.Pharm., MARS. selaku kepala bagian penelitian dan pengembangan Rumah Sakit Kanker Dharmais Jakarta yang telah berkenan memberi izin dan dukungannya untuk penelitian ini.
7. Direktur Rumah Sakit Kanker Dharmais Jakarta atas izin dan dukungan untuk penelitian ini, Kepala Bidang Medical Record dan Kepala Instalasi Farmasi atas dukungan serta bantuannya; seluruh staf bagian litbang, rekam medis, farmasi dan bagian prosedur diagnostik Rumah Sakit Kanker Dharmais Jakarta atas dukungan, bantuan, keramahan dan kemudahan yang diberikan selama penelitian.

8. Kedua orang tua tercinta (Drs. Sayuti, Zen dan Suarti S.Pdi), kakak (dr. Nora Desrianti dan dr. Sutan Dassep Purnama) serta adik (Aidil Akhyar dan Yuni Aulia) yang selalu memberikan doa, kasih sayang, dukungan, dan semangat kepada saya.
9. Teman-teman S2 farmasi Universitas Indonesia tahun 2012 (cici yenni, nisa, mas fuad, lusi, rahma, bu ratih, rinda, aqza, nora, farida, ting-ting, mbak iin dan bu ayu) atas dukungan, bantuan, kerjasama dan kebersamaan selama ini.
10. Semua pihak yang tidak bisa disebutkan satu persatu atas bantuan dan dukungannya selama penelitian dan penyusunan tesis ini.

Akhir kata, semoga Allah SWT membalas segala kebaikan yang telah diberikan. Semoga tesis ini membawa manfaat untuk pengembangan ilmu pengetahuan bagi kita semua.

Penulis

2014

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Maifitrianti
NPM : 1106152180
Program Studi : Magister Farmasi Klinis
Departemen : Ilmu Kefarmasian
Fakultas : Farmasi
Jenis Karya : Tesis

demikian pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia Hak Bebas Royalti Noneklusif (*Non-exclusive Royalty Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul:

“Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Penurunan Fraksi Ejeksi Ventrikel Kiri pada Pasien Kanker yang Mendapatkan Kemoterapi Doksorubisin di Rumah Sakit Kanker Dharmais”

berserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya tanpa meminta izin dari saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di: Depok

Pada tanggal: 16 Januari 2014

Yang menyatakan



(Maifitrianti)

ABSTRAK

Nama : Maifitrianti
Program Studi : Farmasi Klinis
Judul : Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Penurunan Fraksi Ejeksi Ventrikel Kiri pada Pasien Kanker di Rumah Sakit Kanker Dharmais

Doksorubisin masih banyak digunakan di Rumah Sakit Kanker Dharmais. Efek samping doksorubisin terhadap jantung yang dapat ditandai dengan adanya penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri perlu mendapatkan perhatian khusus. Penelitian ini bertujuan untuk memperoleh faktor-faktor risiko yang mempengaruhi penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri pada pasien kanker yang mendapatkan kemoterapi doksorubisin di Rumah Sakit Kanker Dharmais. Penelitian dilakukan menggunakan rancangan *cross sectional*. Data diperoleh dari rekam medis pasien. Populasi adalah pasien kanker yang mendapatkan kemoterapi doksorubisin periode Oktober 2011-Oktober 2013 di Rumah Sakit Kanker Dharmais. Sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 77 pasien. Faktor-faktor risiko yang dievaluasi adalah jenis kelamin, usia, kombinasi kemoterapi, hipertensi, diabetes mellitus, riwayat penyakit jantung, radiasi pada dada kiri dan penggunaan obat kardi toksik lain. Penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri setelah kemoterapi doksorubisin terjadi pada 84,5% pasien: penurunan fraksi ejeksi <10% pada 48,1% pasien dan penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri $\geq 10\%$ pada 36,4% pasien. Hipertensi berpengaruh terhadap penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri $\geq 10\%$ secara bermakna ($p=0,032$). Jenis kelamin laki-laki dan radiasi pada dada kiri menunjukkan adanya kecenderungan berhubungan dengan penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri $\geq 10\%$ ($p=0,095$ dan $p=0,051$). Penderita hipertensi yang mendapatkan doksorubisin berpotensi mengalami penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri.

Kata kunci : Dharmais, doksorubisin, faktor risiko, penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri
xv + 90 halaman : 7 gambar; 8 tabel
Daftar Acuan : 64

ABSTRACT

Name : Maifitrianti
Program Study : Clinical Pharmacy
Title : Factors That Affect the Decline of Left Ventricular Ejection Fraction in Cancer Patients Treated with Doxorubicin at Dharmais Cancer Hospital

Doxorubicin was still widely used in Dharmais Cancer Hospitals. The side effect of doxorubicin to the heart which can be characterized by a decline of left ventricular ejection fraction (LVEF) should received special attention. The aim of this study was to determine risk factors associated with the incidence of LVEF decline in cancer patients treated with doxorubicin at Dharmais Cancer Hospital. The study design was cross sectional. Data was collected from patient's medical record. The populations were cancer patients who got doxorubicin on October 2011-October 2013 at Dharmais Cancer Hospital. The Samples which fulfilled the inclusion and exclusion criteria were 77 patients. Gender, age, chemotherapy combination, hypertension, diabetes mellitus, cardiac diseases history, left chest wall irradiation and the used of other drugs-induced cardiotoxicity were evaluated as risk factors. The amount of patient that declined their LVEF after doxorubicin chemotherapy was 84.5%, consist of 48.1% patients have ejection fraction fall <10%, and 36.4% patients have ejection fraction fall $\geq 10\%$. Hypertension significantly related with decline of LVEF $\geq 10\%$ ($p=0.032$). Male sex and left chest wall irradiation showed a trend decline of LVEF $\geq 10\%$ ($p=0.095$ and $p=0.051$). Patients with hypertension who got doxorubicin potentially had declined LVEF.

Key words : Dharmais, doxorubicin, risk factor, decline of left ventricular ejection fraction
xv + 90 pages : 7 pictures; 8 tables
Bibliography : 64

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	iii
SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIARISME	iv
HALAMAN PENGESAHAN	v
KATA PENGANTAR	vi
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH	viii
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Perumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Hipotesis Penelitian	3
1.5 Manfaat Penelitian	4
2. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Kanker.....	5
2.1.1 Siklus sel	5
2.1.2 Patofisiologi	6
2.1.3 Tipe Kanker	7
2.1.4 Penanganan Kanker	8
2.2 Doksorubisin	10
2.2.1 Struktur Kimia	10
2.2.2 Farmakokinetik	11
2.2.3 Aktivitas Antitumor	12
2.2.4 Penggunaan Doksorubisin	14
2.2.5 Efek Samping	16
2.3 Efek Samping Doksorubisin Terhadap Jantung	16
2.3.1 Mekanisme Terjadinya Kardiomiopati oleh Doksorubisin	17
2.3.2 Parameter Pemantauan Fungsi Jantung pada Penggunaan Doksorubisin	21
2.3.3 Faktor yang Mempengaruhi Efek Samping Doksorubisin Terhadap Jantung	23
2.4 Tinjauan Umum Rumah Sakit Kanker Dharmais	27

3. METODE PENELITIAN	29
3.1 Rancangan Penelitian	29
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian	29
3.3 Populasi dan Sampel	29
3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	29
3.5 Landasan Teori	30
3.6 Kerangka Konsep	31
3.7 Definisi Operasional	32
3.8 Pengumpulan Data	34
3.9 Pengolahan Data	35
3.10 Analisis Statistik	35
3.10.1 Analisis Univariat	35
3.10.2 Analisis Bivariat	36
3.10.2 Analisis Multivariat	37
4. HASIL DAN PEMBAHASAN	38
4.1 Sampel Penelitian	38
4.2 Karakteristik Pasien	40
4.2.1 Jenis Kelamin	40
4.2.2 Usia	40
4.2.3 Jenis Kanker	40
4.2.4 Kombinasi Kemoterapi	41
4.2.5 Dosis Kumulatif	41
4.2.6 Penyakit Penyerta	42
4.2.7 Radiasi Pada Dada Kiri	42
4.2.8 Penggunaan Obat Kardiotoksik Lain	43
4.2.9 Nilai Fraksi Ejeksi Ventrikel Kiri Sebelum Kemoterapi	43
4.3 Penurunan Nilai Fraksi Ejeksi Ventrikel Kiri	45
4.4 Uji Beda Nilai Fraksi Ejeksi Ventrikel Kiri Sebelum dan Setelah Kemoterapi	47
4.5 Hasil Analisis Bivariat Faktor Risiko Terhadap Penurunan Fraksi Ejeksi Ventrikel Kiri $\geq 10\%$	48
4.6 Hasil Analisis Multivariat Faktor Risiko Terhadap Penurunan Fraksi Ejeksi Ventrikel Kiri $\geq 10\%$	52
4.7 Keterbatasan Penelitian	53
4.8 Kelebihan Penelitian	54
5. KESIMPULAN DAN SARAN	55
5.1 Kesimpulan	55
5.2 Saran	55
DAFTAR ACUAN	56
LAMPIRAN	62

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1	Siklus Sel.....	5
Gambar 2.2	Struktur Kimia Doksorubisin	10
Gambar 2.3	Siklus Redoks Satu Elektron dari Antrasiklin	14
Gambar 2.4	Mekanisme Pembentukan Radikal Bebas dari Doksorubisin yang Melibatkan Besi	18
Gambar 3.1	Kerangka Teori	31
Gambar 3.2	Kerangka Konsep	31
Gambar 4.1	Alur Pemilihan Sampel Penelitian	39

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Beberapa Kombinasi Kemoterapi Mengandung Dokсорubisin	15
Tabel 2.2	Senyawa Antikanker yang Menginduksi Kerusakan Jantung	26
Tabel 2.3	Obat non Kemoterapi yang Berhubungan Dengan Toksisitas pada Jantung	27
Tabel 4.1	Karakteristik Pasien Kanker Dewasa yang Menjadi Sampel Penelitian di RSKD	43
Tabel 4.2	Kriteria Fraksi Ejeksi Ventrikel Kiri Setelah Kemoterapi Dokсорubisin.....	46
Tabel 4.3	Hasil Uji Beda Wilcoxon	47
Tabel 4.4	Hasil Analisa Bivariat Faktor Risiko Terhadap Penurunan Fraksi Ejeksi Ventrikel Kiri $\geq 10\%$	48
Tabel 4.5	Hasil Uji Regresi Logistik	53

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Surat Izin Penelitian di Bagian <i>Medical Record</i> Rumah Sakit Kanker Dharmais	63
Lampiran 2.	Lembar Pengambilan Data Pasien	64
Lampiran 3.	Data Sampel Penelitian	68
Lampiran 4.	Statistik Deskriptif dan Distribusi Frekuensi Sampel Penelitian.....	71
Lampiran 5.	Uji Beda Fraksi Ejeksi Ventrikel Kiri Sebelum dan Setelah Penggunaan Kemoterapi Doksorubisin Dengan Metode Wilcoxon.	76
Lampiran 6.	Analisis Bivariat Faktor Risiko Terhadap Penurunan Fraksi Ejeksi Ventrikel Kiri $\geq 10\%$	77
Lampiran 7.	Analisis Statistik Multivariat Faktor-Faktor Risiko Penurunan Fraksi Ejeksi Ventrikel Kiri $\geq 10\%$ dengan Regresi Logistik.....	88