

KARYA AKHIR

**HUBUNGAN KADAR SERUM VITAMIN D DENGAN
PENURUNAN FUNGSI SISTOLIK VENTRIKEL KIRI PADA
WANITA DENGAN *LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER*
YANG MENJALANI KEMOTERAPI DOKSORUBISIN
DI RSUD DR SOETOMO SURABAYA**

Penelitian Observasi Analitik



Oleh:

Rheno Arditya, dr.

011328076307

Pembimbing :

Hantoro Ishardyanto, dr., SpB (K) Onk

Dr. Achmad Lefi, dr., Sp.JP(K) FIHA

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
DEPARTEMEN ILMU BEDAH FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA / RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA
2020**

LEMBAR PENGESAHAN

Telah menyetujui dan mengesahkan karya ilmiah :

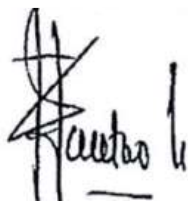
Judul : Hubungan Kadar Serum Vitamin D Dengan Penurunan Fungsi Sistolik Ventrikel Kiri Pada Wanita Dengan *Locally Advanced Breast Cancer* Yang Menjalani Kemoterapi Doksorubisin Di Rsud Dr Soetomo Surabaya

Jenis : Karya Akhir

Penyusun : Rheno Arditya, dr.

Disetujui oleh :

Pembimbing I



Hantoro Ishardyanto, dr., SpB (K) Onk

Pembimbing II



Dr. Achmad Lefi, dr., Sp.JP(K) FIHA

HALAMAN PENETAPAN PANITIA PENGUJI

Karya Akhir ini diajukan oleh :

Nama : Rheno Arditya, dr.

NIM : 011328076307

Program Studi/Minat : Ilmu Bedah

Judul : Hubungan Kadar Serum Vitamin D Dengan Penurunan Fungsi Sistolik Ventrikel Kiri Pada Wanita Dengan *Locally Advanced Breast Cancer* Yang Menjalani Kemoterapi Doksorubisin Di Rsud Dr Soetomo Surabaya.

Karya Akhir ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada:

Pada tanggal 22 Januari 2020

Panitia penguji,

1. Pembimbing I : Hantoro Ishardyanto, dr. Sp.B(K)Onk

1.



2. Pembimbing II : Ahmad Lefi, dr., SpJP(K), FIHA

2.



3. Penguji : Dr. Eddy Herman Tanggo, dr., SpB(K)ONK

3.



4. Penguji : Prof. Dr. Agung Pranoto, dr., M.Kes.,
Sp.PD-KEMD., FINASIM

4.



5. Penguji : Ariandi Setiawan, dr., Sp.B(K), BA

5.



Surabaya, 22 Januari 2020

Mengetahui,

Ketua Program Studi Ilmu Bedah

Peneliti



Edwin Danardono, dr., Sp. B-KBD



Rheno Arditya, dr.

**HALAMAN PERNYATAAN PERSUTUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR
UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Airlangga, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Rheno Arditya, dr

NIM : 011328076307

Program Studi : Ilmu Bedah

Fakultas : Kedokteran

Jenis Karya : Karya Akhir

demikian demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Airlangga **Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty-Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul: **HUBUNGAN KADAR SERUM VITAMIN D DENGAN PENURUNAN FUNGSI SISTOLIK VENTRIKEL KIRI PADA WANITA DENGAN *LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER* YANG MENJALANI KEMOTERAPI DOKSORUBISIN DI RSUD DR SOETOMO SURABAYA** beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Airlangga berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 22 Januari 2020



Rheno Arditya, dr.
NIM: 011328076307

**LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS
HASIL PENELITIAN KARYA AKHIR**

Yang bertandatangan dibawah ini :

Nama : Rheno Arditya, dr

Nim : 011328076307

Judul : **HUBUNGAN KADAR SERUM VITAMIN D DENGAN
PENURUNAN FUNGSI SISTOLIK VENTRIKEL KIRI PADA WANITA
DENGAN *LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER* YANG MENJALANI
KEMOTERAPI DOKSORUBISIN DI RSUD DR SOETOMO SURABAYA**

Dengan ini menyatakan bahwa hasil penelitian ini merupakan hasil karya akhir sendiri dan benar keasliannya serta berasal dari data dan bukan hasil rekayasa. Apabila dikemudian hari penelitian ini mengandung plagiasi atau penjiplakan atas karya orang lain, maka saya bersedia bertanggung jawab.

Surabaya, 22 Januari 2020

A green revenue stamp (Meterai Tempel) with a value of 6000 Rupiah. The stamp features the Garuda Pancasila emblem and the text 'METERAI TEMPEL', 'C0000AAC00000001', '6000', and 'ENAM RIBU RUPIAH'. A handwritten signature in black ink is written over the stamp.

Rheno Arditya, dr.

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur saya panjatkan ke hadirat Allah SWT yang senantiasa melimpahkan karuniaNya sehingga saya dapat menyelesaikan tesis dengan judul **HUBUNGAN KADAR SERUM VITAMIN D DENGAN PENURUNAN FUNGSI SISTOLIK VENTRIKEL KIRI PADA WANITA DENGAN *LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER* YANG MENJALANI KEMOTERAPI DOKSORUBISIN DI RSUD DR SOETOMO SURABAYA**

Saya menyadari bahwa dalam penyusunan tesis ini masih jauh dari sempurna, karena itu dengan rasa rendah hati saya mengharapakan kritik dan saran agar tesis ini menjadi lebih baik.

Saya pada kesempatan ini, menyatakan rasa terima kasih sebesar – besarnya dan penghargaan setinggi – tingginya kepada:

1. Hantoro Ishardyanto, dr. Sp.B(K)Onk, selaku pembimbing utama, yang atas ketekunan, kesabaran dan ketelitian beliau dalam memberikan arahan dan bimbingan dalam tesis saya.
2. Ahmad Lefi, dr., SpJP(K), FIHA, selaku pembimbing II, yang atas ketekunan, kesabaran dan ketelitian beliau dalam memberikan arahan dalam tesis saya.
3. Dr. Eddy Herman Tanggo, dr., SpB(K)ONK, selaku penguji, yang atas ketekunan, kesabaran dan ketelitian beliau dalam memberikan arahan serta koreksi dalam tesis saya.
4. Prof. Dr. Agung Pranoto, dr., M.Kes., Sp.PD-KEMD., FINASIM, selaku penguji, yang atas ketekunan, kesabaran dan ketelitian beliau dalam memberikan arahan dalam tesis saya.
5. Ariandi Setiawan, dr., Sp.B(K), BA, selaku penguji, yang atas ketekunan, kesabaran dan ketelitian beliau dalam memberikan arahan dalam tesis saya.
6. Kedua orangtua saya yang sangat saya cintai atas kasih sayangnya melalui didikan dan pengorbanannya saya bisa berada di sini.

7. Teman – teman seperjuangan selama masa pendidikan dan pihak- pihak lain yang telah membantu terselesaikannya tesis ini.

Surabaya, 22 Januari 2020

Penulis

Rheno Arditya, dr.
NIM: 011328076307

HUBUNGAN KADAR SERUM VITAMIN D DENGAN PENURUNAN FUNGSI SISTOLIK VENTRIKEL KIRI PADA WANITA DENGAN *LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER* YANG MENJALANI KEMOTERAPI DOKSORUBISIN DI RSUD DR SOETOMO SURABAYA

Rheno Arditya*, Hantoro Ishardyanto**, Dr Achmad Lefi***

*Peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS-I) Ilmu Bedah Umum Fakultas Kedokteran Unair/RSUD Dr. Soetomo Surabaya

**Staf Pengajar SMF/Lab. Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Unair/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya

*** Staf Pengajar SMF/Lab. Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Unair/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya

ABSTRAK

Latar Belakang: Kanker payudara paling umum menyerang wanita dengan rata-rata kematian 17 per 100.000 penduduk di Indonesia. Kemoterapi dengan doksorubisin dapat menyebabkan terjadinya kardiotoxikitas dan meningkatkan mortalitas hingga 50%. Vitamin D dapat menyebabkan efek tidak langsung penurunan fungsi jantung. Penelitian ini meneliti hubungan keduanya dalam memprediksi kasus wanita dengan *locally advanced breast cancer* yang menjalani kemoterapi Doksorubisin.

Tujuan Penelitian: Mengetahui hubungan kadar serum vitamin D darah dengan penurunan fungsi sistolik ventrikel kiri pada wanita dengan *locally advanced breast cancer* yang menjalani kemoterapi Doksorubisin di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Metode Penelitian: Penelitian ini bersifat analitik obsevasional dengan desain penelitian *cross sectional study*. Pengambilan data vitamin D dan ekokardiografi dilakukan pada pasien yang telah menjalani kemoterapi 1 tahun. Data kemudian diuji menggunakan uji koefisien kontingensi dan uji regresi.

Hasil Penelitian: Pada penelitian ini didapatkan defisiensi vitamin D sebanyak 17 orang (56,7%), Pada pemeriksaan ekokardiografi, didapatkan rerata *left ventricle ejection fraction* (LVEF) sebelum pemberian kemoterapi neoadjuvan sebesar $65,0 \pm 3$ dan rerata LVEF setelah pemberian kemoterapi neoadjuvan sebesar $61,80 \pm 6,283$. Sebanyak 18 pasien (60%) mengalami penurunan fungsi sistolik ventrikel kiri. Terdapat hubungan yang signifikan antara kadar vitamin D dengan penurunan fungsi sistolik ventrikel kiri ($p=0,007$), dengan Odd ratio pada penelitian ini adalah 1.369 (CI 95%, range 0.953-1.967)

Kesimpulan: adanya penurunan fungsi sistolik ventrikel kiri pada pasien dengan kanker payudara *locally advance breast cancer* yang menjalani kemoterapi Doksorubisin dengan durasi lebih dari 12 bulan dan defisiensi vitamin D secara stastistik signifikan meningkatkan penurunan fungsi sistolik ventrikel kiri pada pasien yang menjalani kemoterapi neoajuvan Doksorubisin di RSUD Dr Soetomo Surabaya. Namun secara klinis tidak signifikan meningkatkan penurunan fungsi sistolik ventrikel kiri pada pasien yang menjalani kemoterapi neoajuvan Doksorubisin di RSUD Dr Soetomo Surabaya

Keyword: *locally advanced breast cancer, vitamin D, left ventricle ejection fraction (LVEF), Doksorubisin*

RELATIONSHIP BETWEEN VITAMIN D SERUM LEVELS WITH THE DECREASE OF THE LEFT VENTRICLE SYSTEMIC FUNCTION IN WOMEN WITH LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER WHO UNDERWENT DOXORUBICINE CHEMOTHERAPY IN DR. SOETOMO GENERAL HOSPITAL SURABAYA

Rheno Arditya*, Hantoro Ishardyanto**, Dr Achmad Lefi***

*Resident of General Surgery Department Faculty Of Medicine Unair/Dr. Soetomo General Hospital Surabaya

**Teaching Staff of General Surgery Department Faculty Of Medicine Unair/Dr. Soetomo General Hospital Surabaya

*** Teaching Staff of Cardiology and Vascular Medicine Department Faculty Of Medicine Unair/Dr. Soetomo General Hospital Surabaya

ABSTRACT

Background: Breast cancer commonly attacks women with an average death of 17 per 100,000 population in Indonesia. Chemotherapy with doxorubicin can cause cardiotoxicity and increase mortality by up to 50%. Vitamin D can cause indirect effects on decreasing heart function. This study examines the relationship between those two in predicting the case of women with locally advanced breast cancer who underwent Doxorubicin chemotherapy.

Aim of This Study: To know the relationship of serum blood vitamin D levels with decreased left ventricular systolic function in women with locally advanced breast cancer who underwent Doxorubicin chemotherapy at Dr. Soetomo General Hospital Surabaya.

Subject And Method: This research is an analytical observational with cross sectional study design. Data collection for vitamin D and echocardiography was performed in patients who had undergone chemotherapy for 1 year. The data is then tested using the contingency coefficient test and regression test.

Result: In this study, 17 people (56.7%) with vitamin D deficiency were found. On echocardiographic examination, the average left ventricle ejection fraction (LVEF) before neoadjuvant chemotherapy was given was 65.0 ± 3 and the average LVEF after neoadjuvant chemotherapy was $61, 80 \pm 6,283$. A total of 18 patients (60%) experienced a decrease in left ventricular systolic function. There was a significant relationship between vitamin D levels and decreased left ventricular systolic function ($p = 0.007$), with odd ratio in this study being 1.369 (CI 95%, range 0.953-1.967)

Conclusion: A decrease in left ventricular systolic function in patients with locally advanced breast cancer undergoing Doxorubicin chemotherapy with a duration of more than 12 months and vitamin D deficiency statistically significantly increases the decrease in left ventricular systolic function in patients undergoing Doxorubicin neojuvant chemotherapy at Dr Soetomo Hospital Surabaya. However, it does not clinically significantly increase the decrease in left ventricular systolic function in patients undergoing Doxorubicin neoajuvan chemotherapy at Dr Soetomo Hospital Surabaya.

Keyword: *locally advanced breast cancer, vitamin D, left ventricle ejection fraction (LVEF), doxorubicin*

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
HALAMAN PENETAPAN PANITIA PENGUJI.....	iii
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	iv
HALAMAN ORISINALITAS	v
KATA PENGANTAR	vi
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	4
1.4.2 Manfaat Klinis	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Kemoterapi Neoadjuvan	5
2.1.1 Regimen Kemoterapi Neoadjuvan CAF.....	5
2.1.2 Mekanisme Kerja Dosisubisin	10
2.1.3 Kardiotoksisitas Kemoterapi Neoadjuvan CAF.....	11
2.2 Kardiotoksisitas	12
2.2.1 Definisi.....	12
2.2.2 Manifestasi Klinis	13
2.2.3 Patofisiologi Kardiotoksisitas	15

2.2.4 Pemeriksaan Diagnostik.....	17
2.2.5. Kardiotoksisitas Kemoterapi.....	19
2.2.6. Kardiotoksisitas Akibat Doksorubisin	20
2.3 Vitamin D	25
2.3.1 Definisi.....	25
2.3.2 Fisiologi	26
2.3.3 Fungsi Vitamin D.....	26
2.3.4 Defisiensi Vitamin D	27
2.3.5 Vitamin D Menyebabkan Kardiomiopati.....	29
2.3.6 Vitamin D dalam Deteksi Kardiotoksisitas.....	30
2.3.7 Hubungan Vitamin D dengan kardiomiosit dan hipertrofi jantung.....	32
2.3.8 Studi Klinis dan Epidemiologis Kekurangan Vitamin D dan CVD.....	35
2.3.9 Penyakit Jantung Koroner dan Mortalitas CVD	36
2.3.10 Penyakit Arteri Perifer dan Ekstensi Arterosklerosis	38
2.3.11 Penurunan Kadar Vitamin D karena Doksorubisin	39
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN.....	43
3.1 Kerangka Konseptual.....	43
3.1.1 Penjelasan Kerangka Konseptual.....	44
3.2 Hipotesis Penelitian	45
BAB 4 METODE PENELITIAN.....	46
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian.....	46
4.2 Populasi Penelitian	46
4.3 Sampel Penelitian	46
4.3.1 Besar Sampel	46
4.3.2 Pengambilan Sampel.....	47
4.4 Kriteria Penelitian.....	47
4.4.1 Kriteria Inklusi	47
4.4.2 Kriteria Eksklusi	48
4.5 Variabel Penelitian.....	48
4.6 Definisi Operasional	48

4.7	Prosedur Penelitian	50
4.7.1	Pengumpulan Data	50
4.7.2	Analisis Data	50
4.8	Kerangka Operasional	51
4.9	Lokasi, Waktu, dan Jadwal Penelitian	51
4.9.1	Lokasi Penelitian.....	51
4.9.2	Waktu Penelitian	52
4.10	Biaya Penelitian	52
BAB 5 HASIL PENELITIAN		53
5.1	Deskripsi Data Penelitian	53
5.2	Karakteristik Subyek Penelitian	53
5.3	Hubungan Antara Dosis Kumulatif Doksorubisin dengan Penurunan Fungsi Sistolik Ventrikel kiri	57
5.4	Hubungan Antara Wak	58
5.5	Hubungan Antara Kadar Vitamin D dengan Penurunan Fungsi Sistolik Ventrikel Kiri.....	55
BAB 6 PEMBAHASAN.....		60
6.1	Penilaian terhadap dosis kumulatif.....	60
6.2	Penilaian terhadap hasil Ekokardiografi.....	61
6.3	Penilaian terhadap Waktu Post kemoterapi dengan Penurunan Fungsi Ventrikel Kiri.....	62
6.4	Penilaian terhadap Vitamin D.....	62
6.5	Hubungan Kadar Serum Vitamin D dengan Penurunan fungsi Sistolik Ventrikel Kiri.....	63
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN.....		65
7.1	Kesimpulan	65
7.2	Saran	65
DAFTAR PUSTAKA		66
LAMPIRAN.....		69

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Mekanisme Kerja Doksorubisin	11
Gambar 2.2.	Patofisiologi kardiotoxicitas doksorubisin	24
Gambar 2.3.	Sintesis Vitamin D.....	27
Gambar 2.4.	Vitamin D Reseptor pada dinding arteri dan jantung	36
Gambar 2.5.	Vitamin D dengan kardiovaskular	37
Gambar 2.6.	Vitamin D signaling pada kardiovaskular	38
Gambar 2.7	Patofisiologi Doksorubisin Terhadap Ginjal	40
Gambar 4.1.	Kerangka Operasional Penelitian	51
Gambar 6.1.	Grafik Perubahan LVEF Pre dan Post-Kemoterapi.....	61

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Penyebab Utama Defisiensi Vitamin D	20
Tabel 2.2 Penyebab Utama Defisiensi Vitamin D	28
Tabel 4.1 Definisi Operasional Penelitian	48
Tabel 4.2 Rencana Jadwal Penelitian.....	52
Tabel 5.1 Distribusi Usia Subyek Penelitian.....	54
Tabel 5.2 Tabulasi silang usia, waktu, dan kategori vitamin D dengan kejadian kardiotoksisitas.....	54
Tabel 5.3 Karakteristik Penelitian.....	55
Tabel 5.4 Distribusi kardiotoksisi Subyek Penelitian	56
Tabel 5.5 Diagnosis Post Kemoterapi	56
Tabel 5.6 Distribusi Subyek Penelitian	57
Tabel 5.7 Odd Ratio Waktu Post Kemoterapi dengan penurunan fungsi sistolik ventrikel kiri.....	58
Tabel 5.8 Odd Ratio Vitamin D dengan penurunan fungsi sistolik ventrikel kiri	59

DAFTAR SINGKATAN

5-FU	5-Flourouracil
AF	Atrial Fibrillation
BRCA	Breast Cancer Susceptibility gene
CHF	Congestive Heart Failure
CT	Computed Tomography
DFS	Disease Free Survival
DNA	Deoxyribonucleic Acid
EF	Ejection Fraction
EKG	Elektrokardiografi
ER	Esterogen Receptor
FNA	Fine Needle Aspiration
FNAC	Fine Needle Aspiration Cytology
FSH	Folicle Stimulating Hormone
HER-2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HRT	Hormone Replacement Therapy
IgA	Immunoglobulin A
IgG	Immunoglobulin G
IL	Interleukin
IU	International Unit
LABC	Locally Advanced Breast Cancer
LH	Leutinizing Hormone
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MRM	Modified Radical Mastectomy
NO	Nitrat Oksida
OS	Overall Survival

PI3K	Phosphatidylinositol 3-Kinase
PR	Progesteron Receptor
PTEN	Phospatase and Tensin Homolog gene
RR	Relative Risk
SLN	Sentinel Lymph Node
TP53	Tumor Protein 53
USG	Ultrasonografi
UV	Ultraviolet
VDR	Vitamin D Receptor