

Kardiotoksisitas Akibat Terapi Radiasi

Cardiotoxicity Complication of Radiotherapy

Beta Agustia Wisman¹, Sally Aman Nasution², Marulam M Panggabean²

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

²Divisi Kardiologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Korespondensi:

Sally Aman Nasution. Divisi Kardiologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jln Diponegoro no.71, Jakarta 10430, Indonesia. email: sanasution@yahoo.com

ABSTRAK

Terapi radiasi merupakan suatu modalitas penting dalam tata laksana pasien keganasan. Beberapa kasus keganasan yang memerlukan terapi radiasi pada bagian dada yaitu kanker payudara, limfoma Hodgkin, ataupun kanker paru. Kardiotoksisitas akibat terapi radiasi dapat terjadi dalam waktu 3 sampai dengan 29 tahun setelah terapi radiasi dan umumnya terjadi pada dekade kedua atau dekade ketiga setelah terapi. Beberapa komplikasi kardiovaskuler akibat terapi radiasi dapat mengenai perikardial, miokardial, vaskuler, katup jantung, dan gangguan konduksi. Kardiotoksisitas yang bergejala dapat terjadi pada 10% pasien yang menjalani terapi radiasi di daerah dada dengan komplikasi kardiovaskuler. Penting bagi klinisi untuk memahami mengenai kardiotoksisitas pada terapi radiasi untuk kepentingan edukasi, pertimbangan terapi dan dosis, pemantauan terapi dan deteksi dini. Deteksi dini dan pemantauan paska radiasi memiliki peranan penting untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas karena penyakit jantung akibat paparan radiasi. Penatalaksanaan komprehensif sangat diperlukan.

Kata Kunci: kardiotoksisitas, radiasi, terapi

ABSTRACT

Radiation is an important modality in the management of malignancy. Some cases of malignancy requiring radiotherapy in the chest include breast cancer, Hodgkin's lymphoma, or lung cancer. Cardiotoxicity due to radiotherapy can occur within 3 to 29 years after radiotherapy, mostly in the second or third decade after therapy. Some cardiovascular complications resulting from radiotherapy may affect pericardial, myocardial, vascular, heart valves and conduction disturbances. Symptomatic cardiotoxicity may occurs 10% in patients undergoing radiotherapy in the chest area. It is important for clinicians to understand the cardiotoxicity of radiotherapy for educational purposes, therapeutic and dosing considerations, treatment monitoring and early detection. Early detection and post-radiation monitoring have an important role to reduce morbidity and mortality due to cardiovascular disease after radiotherapy and comprehensive management is necessary.

Keywords: Cardiotoxicity, radiotherapy

PENDAHULUAN

Terapi radiasi merupakan suatu modalitas penting dalam tata laksana pasien keganasan yang mana sekitar 50% dari pasien keganasan mendapatkan terapi ini.¹ Terdapat peningkatan angka harapan hidup pada pasien kanker yang mendapatkan terapi radiasi. Pada kasus kanker payudara yang diberikan terapi radiasi setelah menjalani operasi, didapatkan penurunan risiko rekurensi sebesar 50% dan risiko kematian akibat kanker berkurang sebesar 17%. Namun, radiasi juga dapat menyebabkan komplikasi kardiovaskuler pada pasien yang menjalani terapi.¹⁻³

Dalam suatu penelitian retrospektif yang dilakukan di *Stanford University* pada pasien yang mendapatkan

terapi radiasi untuk kasus limfoma hodgkin, didapatkan risiko relatif infark miokard sebesar 41,5 dibandingkan dengan populasi umum.⁴ Penelitian tersebut juga melaporkan bahwa risiko henti jantung meningkat pada pasien yang mendapat terapi radiasi mediastinal dengan dosis >30 Gy dan meningkat seiring dengan peningkatan dosis. Pada studi metanalisis dari 40 *randomized clinical trial* yang membandingkan antara terapi radiasi dengan dan tanpa terapi radiasi pada pasien kanker payudara, didapatkan penurunan risiko kematian akibat kanker payudara. Namun, pada studi tersebut ditemukan bahwa risiko kematian akibat penyakit vaskuler meningkat.⁵

Kardiotoksitas akibat terapi radiasi merupakan suatu spektrum kelainan jantung secara klinis maupun subklinis yang meliputi fibrosis pada miokardial dan kardiomiopati, penyakit arteri koroner, penyakit katup jantung, penyakit perikardial, dan aritmia yang terjadi setelah paparan terapi radiasi.^{4,6} Kardiotoksitas akibat terapi radiasi dapat terjadi dalam waktu 3-29 tahun setelah terapi radiasi. Umumnya, terjadi pada dekade kedua atau dekade ketiga setelah terapi.³ Beberapa komplikasi kardiovaskuler akibat terapi radiasi dapat mengenai perikardial, miokardial, vaskular, katup jantung, dan gangguan konduksi. Kardiotoksitas yang bergejala dapat terjadi pada 10% pasien yang menjalani terapi radiasi di daerah dada dengan komplikasi kardiovaskuler.⁷

Data terbaru menunjukkan bahwa dosis radiasi kumulatif >30 Gy atau >2 Gy/hari dapat meningkatkan risiko kejadian kardiovaskuler.⁸ Sehingga, penting bagi klinisi untuk memahami mengenai kardiotoksitas pada terapi radiasi untuk kepentingan edukasi, pertimbangan terapi dan dosis, pemantauan terapi dan deteksi dini.

EPIDEMIOLOGI PENYAKIT JANTUNG AKIBAT RADIASI

Insiden penyakit jantung akibat radiasi adalah 10-30% pada 5-10 tahun setelah terapi. Di antara pasien yang mendapat terapi radiasi, penyakit kardiovaskuler merupakan penyebab kematian non-malignan paling banyak. Namun, prevalensi penyakit jantung akibat radiasi susah untuk ditentukan karena faktor riwayat penyakit jantung pasien sebelumnya.⁸

Limfoma Hodgkin dan kanker payudara yang diterapi dengan terapi radiasi merupakan kondisi paling sering yang menyebabkan penyakit jantung akibat radiasi hingga menyebabkan kematian.³ Penelitian oleh McGale, dkk.⁹ melaporkan bahwa kardiotoksitas ditemukan pada 34.825 pasien kanker payudara yang mendapat terapi radiasi dari tahun 1976-2006 di Denmark dan Swedia. Penelitian tersebut mendapati risiko angina, perikarditis, dan panyakit katup terjadi pada dekade awal setelah paparan radiasi. Sedangkan, risiko infark miokard terjadi setelah lebih dari 15 tahun sejak terpapar dengan radiasi.⁹

Angka mortalitas akibat penyakit jantung meningkat pada wanita dengan kanker payudara yang diterapi dengan radiasi dengan lokasi tumor di sisi kiri dibandingkan pada sisi kanan.¹⁰ Perkiraan kejadian kardiotoksitas akibat terapi radiasi adalah 10-30% pada pasien yang telah mendapat terapi radiasi setelah 10 tahun pertama. Pada pasien tersebut, 88% di antaranya mengalami gejala yang asimtomatis.³

FAKTOR RISIKO PENYAKIT JANTUNG AKIBAT RADIASI

Beberapa faktor risiko yang dapat menyebabkan penyakit jantung setelah paparan radiasi yaitu: 1) lokasi radiasi pada dada anterior atau sisi kiri; 2) dosis kumulatif radiasi yang tinggi (>30Gy); 3) pasien muda (<50 tahun); 3) fraksi radiasi dosis tinggi (>2Gy/hari); 4) presentase dan perluasan tumor ke jantung atau sekitarnya; 5) pelindung yang tidak optimal; 6) radiasi dengan tambahan kemoterapi (golongan *anthracyclines*); 6) faktor risiko kardiovaskuler lainnya (diabetes, merokok, obesitas, hipertensi, dislipidemia); dan 7) riwayat penyakit jantung sebelumnya.⁸

Pemberian kemoterapi pada kanker payudara seperti anthracyclines, trastuzumab, taxanes, tamoxifen, dan letrozole juga dapat meningkatkan efek kardiotoksitas pada pasien yang telah diberikan terapi radiasi. Suatu multi-institusional studi pada pasien kanker payudara yang mendapat terapi radiasi yang juga perokok aktif mendapati bahwa dalam 10 tahun terjadi peningkatan kejadian infark miokard dibandingkan dengan pasien yang tidak merokok (hazard ratio (HR) 3,04). Penelitian tersebut juga mendapati bahwa terapi radiasi pada sisi kiri lebih sering menyebabkan penyakit arteri koroner pada pasien dengan hipertensi (HR=11,4).¹⁰

Telah disebutkan sebelumnya bahwa risiko penyakit jantung akibat radiasi terjadi pada dosis tinggi. Beberapa organ diidentifikasi memiliki dosis toleransi yang berbeda (Tabel 1).

PATOFISIOLOGI PENYAKIT JANTUNG TERKAIT RADIASI

Radiasi dapat menyebabkan kerusakan pada jantung dan pembuluh darah. Secara histologis, miokardium yang rusak akibat radiasi akan mengalami fibrosis yang luas dan terjadi penyempitan pada lumen arteri dan kapiler-kapiler. Selain pada miokard, perikardium juga dapat mengalami fibrosis setelah terpapar radiasi. Fibrosis pada miokard dapat menyebabkan kardiomiopati restriktif dan gagal jantung diastolik.²

Kerusakan jantung akibat radiasi dapat terjadi secara akut maupun kronis dan dampaknya terjadi secara makrovaskuler dan mikrovaskuler.¹⁰ Dalam beberapa menit setelah terpapar radiasi, kerusakan seluler akan menyebabkan terjadinya vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas vaskuler.⁶ Hal ini menyebabkan respon inflamasi akut, yaitu keterlibatan sel-sel inflamasi yang mensekresi sitokin profibrotik. Sitokin-sitokin inflamasi yang terlibat yaitu *monocyte chemotactic factor*, *tumor necrosis factor* (TNF), dan interleukin (IL-1, IL-6 dan

Tabel 1. Dosis toleransi pada berbagai organ¹¹

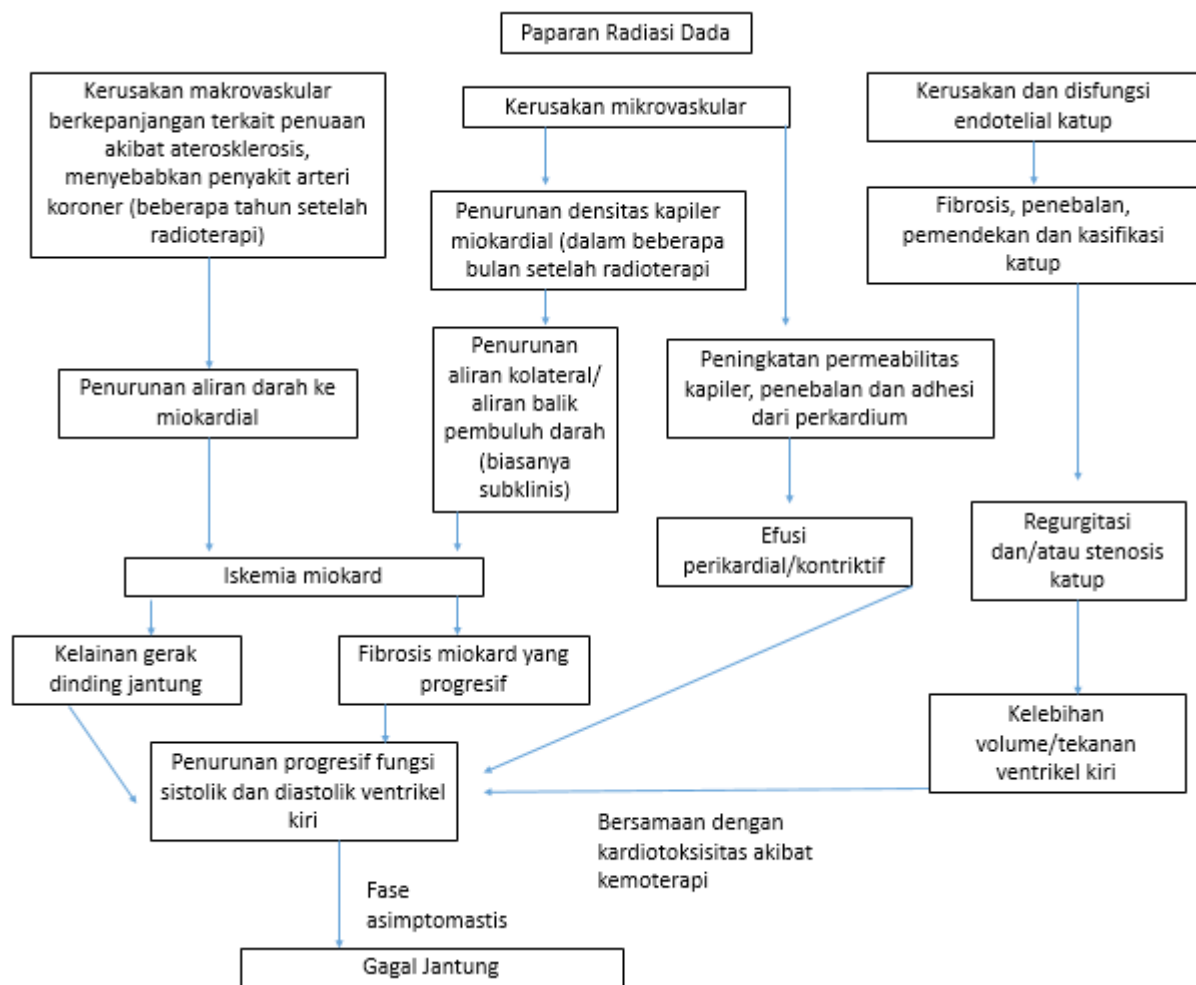
Sel target	Komplikasi	Dosis Toleransi (TD _{5/5}) sampai dengan TD _{50/5} (Gy)
2-10 Gy		
Limfosit dan jaringan limfoid	Limfopenia	2-10
Testis, spermatogonia		
Ovarium, oocyte	Sterilitas	1-2
Sumsum tulang	Sterilitas	6-10
	Leukopenia berat, trombositopenia	3-5
10-20 Gy		
Lensa mata	Katarak	6-12
Stem sel sum-sum tulang	Aplasia akut	15-20
20-30 Gy		
Ginjal: glomerulus	Ateronephrosklerosis	28-38
Paru	Pneumonitis atau fibrosis	20-30
30-40 Gy		
Hepar	Hepatopati	35-40
Sum-sum tulang	Hipoplasia	25-35
40-50 Gy		
Jantung	Perikarditis atau pankarditis	45-50
Sum-sum tulang	Aplasia permanen	45-50
60-70 Gy		
Otak	Ensefalopati	60-70
Mukosa	Ulkus	65-75
Rektum	Ulkus	65-75
Tulang	Fraktur	65-70
Pankreas	Pankreatitis	>70

IL-8). Sel-sel predominan pada saat fase akut adalah netrofil yang melapisi jaringan jantung yang terpapar radioterapi. Dalam waktu beberapa jam, sitokin-sitokin profibrotik seperti *platelet-derived growth factor* (PDGF), *transforming growth factor β* (TGF-β), *basic fibroblast growth factor* (bFGF), *insulin-like growth factor* (IGF), dan *connective tissue growth factor* (CTGF) akan dilepaskan.^{6,10} Matriks metaloproteinase akan mendegradasi membran endotelial, sehingga sel-sel inflamatori akan menuju ke jaringan yang rusak dan menginisiasi proses penyembuhan. Kerusakan mikrovaskuler awal akan menstimulasi kaskade koagulasi, sehingga menyebabkan deposit fibrin. Fase akut akan terjadi beberapa hari setelah terpapar terapi radiasi.⁶

Kondisi proinflamasi akut merupakan inisiator yang kuat untuk terjadinya fibrosis. Fibroblast didapat dari berbagai sumber seperti sel mesenkimal, sumsum tulang, dan sel-sel transisi dari epitel mesenkimal. Perubahan yang terjadi ditandai oleh deposisi kolagen dan proliferasi sel endotelial. Deposit matriks ekstraseluler dari fibroblast akan mengakibatkan disfungsi mioisot, sel-sel endotelial vaskuler, dan perikardium dalam jangka panjang. Selain respon inflamasi akut, terdapat beberapa ekspresi protoonkogen seperti *c-myc* dan *c-jun*, yang dapat menyebabkan fibrosis jangka panjang. IL-13 diketahui sebagai mediator fibrotik poten yang diproduksi oleh sel-sel T. TGF-β merupakan mediator fibroblast yang dapat menginduksi diferensiasi fibroblas.

TGF-β dapat mengubah keseimbangan *remodelling* matriks ekstraseluler untuk menginduksi sintesis kolagen, menurunkan produksi kolagenase dan protease lainnya, dan meningkatkan produksi inhibitor protease. Setelah miofibroblas teraktivasi, deposisi kolagen dan diferensiasi fibroblast secara tidak langsung akan memberikan sinyal pada TGF-β melalui induksi autokrin.⁶

Pada fase lanjut, akan terjadi obstruksi pada lumen pembuluh darah dan pembentukan trombus fibrin dan trombosit, keadaan ini akan mengakibatkan terjadinya iskemia bahkan infark. Bila hal ini berkelanjutan akan berakhir dengan kondisi gagal jantung.¹⁰ Stres oksidatif kronis dengan produksi radikal bebas dan persisten pro inflamasi dapat mengakibatkan penyakit aterosklerosis dalam jangka panjang. Stres oksidatif akan mengaktifkan mediator inflamasi, protease, molekul adhesi dan menurunkan nitrat oxide, *protectant* vaskuler yang menghambat agregasi trombosit dan proliferasi otot polos pembuluh darah. *Nuclear factor-kappa B* (NF-κB), merupakan kompleks protein yang meregulasi transkripsi DNA dan melibatkan respon seluler pada berbagai macam stres, dapat menjadi penghubung antara stres oksidatif dan jalur inflamasi. Pada suatu studi iradiasi daerah leher, NF-κB meningkat dalam 4-500 minggu setelah terapi radiasi.⁶

Gambar 1. Patofisiologi penyakit jantung akibat radiasi⁸

PENYAKIT PERIKARDIAL AKIBAT RADIASI

Perikarditis Akut

Perikarditis akut merupakan suatu sindrom inflamasi perikard dengan atau tanpa efusi perikard. Sindrom inflamasi perikardial terjadi apabila terdapat 2 dari 4 tanda berikut: 1) nyeri dada perikarditik; 2) *pericardial rubs*; 3) ST elevasi luas dengan onset baru ataupun depresi PR dari elektrokardiografi (EKG); dan 4) efusi perikard dengan onset baru ataupun perburukan. Temuan lain yang mendukung yaitu peningkatan penanda inflamasi dan terbukti adanya inflamasi perikardial dari pemeriksaan *imaging (computed tomography (CT)/ cardiovascular magnetic resonance (CMR))*.¹²

Perikarditis akut akibat radiasi merupakan salah satu komplikasi awal dari radioterapi dan merupakan komplikasi kardiovaskuler terbanyak akibat radiasi. Manifestasi dari komplikasi ini bisa terlihat dalam beberapa minggu setelah radioterapi. Perikarditis biasanya dapat sembuh

sendiri, namun sekitar 10-20% pasien berlanjut kronis atau menjadi kontriktif perikarditis 5-10 tahun setelah terapi.³ Implementasi metode modern seperti radiasi dosis rendah dapat menurunkan angka kejadian sebanyak 20-25%.³

Perikarditis Kronik

Perikarditis kronik dapat terjadi meskipun tidak melewati fase akut.³ Perikarditis kronik adalah suatu kondisi perikarditis yang terjadi lebih dari 3 bulan, yang biasanya disertai efusi perikard.¹² Pasien pada kondisi ini juga dapat datang dengan keluhan tamponade.⁴ Kondisi lain dapat berupa *delayed pericardial disease* yang dapat berlangsung beberapa bulan hingga beberapa tahun setelah terapi radiasi. Pasien dapat datang dengan keluhan nyeri dada, namun keluhan sesak merupakan keluhan tersering yang ditemukan.⁴ Kondisi ini juga berkaitan dengan efusi perikardium yang ditandai dengan adhesi fibrosa, peningkatan jumlah protein, dan peningkatan

penanda inflamasi.³ *Delayed chronic pericardial effusion* dapat terjadi dalam 4-26 bulan dan hal ini dapat terdeteksi dari pemeriksaan rontgen dada yang menunjukkan terdapat gambaran pelebaran dari *cardiac silhouette*.⁴

Perikarditis berulang dapat terjadi apabila perikarditis terjadi setelah 4-6 minggu atau lebih setelah episode akut perikarditis teratasi (bebas gejala). Angka rekurensi setelah episode awal perikarditis sekitar 15-30% dan dapat meningkat sampai dengan 50% pada pasien yang tidak diterapi dengan *colchicine*, terutama yang diterapi dengan kortikosteroid.¹²

Pankarditis merupakan kelainan perikardial terbanyak akibat radiasi. Selain fibrosis pada perikard, juga dapat terjadi fibrosis pada miokard dengan atau tanpa fibrosis endokardial atau fibroelastosis. Gambaran klinis pada kondisi ini dapat berupa gagal jantung.⁴

Perikarditis Konstriktif

Perikarditis konstriktif sering terjadi pada radiasi mediastinal. Mayoritas pasien memiliki klinis gagal jantung, terutama pada fungsi diastolik beberapa tahun setelah terpapar radiasi. Kondisi ini menyebabkan pembesaran atrium, ruang ventrikel yang relatif mengecil, penebalan perikardium, kelainan pergerakan septal, dan pemendekan waktu relaksasi isovolumik.^{4,13} Penebalan perikardial ≥ 4 mm pada CT ataupun *magnetic resonance imaging (MRI)* sugestif terhadap perikarditis konstriktif, namun 20% dari pasien perikarditis konstriktif yang telah menjalani operasi terbukti tidak mengalami penebalan perikard pada gambaran MRI.² *Transthoracic echocardiography (TTE)* dapat menunjukkan gambaran velositas puncak E' yang lebih tinggi pada septal dibandingkan dengan lateral anulus katup mitral.² *Intraventricular septal bounce* pada TTE ataupun MRI adalah gambaran yang paling sensitif dan spesifik untuk menunjukkan adanya perikarditis konstriktif, dengan sensitivitas yang tercatat pada echocardiografi sebanyak 62-81% dan spesifisitas 93-100%.²

Beberapa kondisi perikarditis dapat berkembang menjadi efusi perikard dan tamponade jantung.¹⁴ Namun, beberapa pasien kelainan perikardial akibat radiasi tidak menunjukkan gejala klinis. Dapat ditemukan efusi perikard minimal dari pemeriksaan echokardiografi. Pada kondisi ini tidak ada tata laksana khusus selain pemantauan berkala.⁴

PENYAKIT PEMBULUH DARAH KORONER AKIBAT RADIASI

Penyakit jantung koroner merupakan salah satu komplikasi kardiovaskuler akibat radioterapi, biasanya terjadi pada usia muda yang tidak memiliki faktor

risiko aterogenesis seperti merokok, diabetes melitus, dislipidemia, hipertensi, dan riwayat aterosklerosis dini pada keluarga.¹⁵ Risiko penyakit jantung koroner baik penyakit jantung koroner yang stabil ataupun sindrom koroner akut dapat terjadi pada lima tahun pertama setelah radioterapi dan terus meningkat sekurangnya sampai 20 tahun.^{15,16}

Tidak terdapat perbedaan risiko yang bermakna antara pasien yang sebelumnya memiliki risiko penyakit jantung koroner dan yang tidak memiliki faktor risiko pada saat radioterapi.¹⁵ Risiko terjadinya penyakit jantung koroner semakin meningkat bila pasien mendapat radiasi melebihi 30-35Gy.¹⁶ Studi oleh Filopei, dkk.¹⁷ membandingkan pasien kanker payudara yang menjalani terapi mastektomi dengan pasien yang mendapat terapi adjuvant berupa radiasi. Studi tersebut melaporkan bahwa kelompok yang mendapat terapi radiasi memiliki angka mortalitas yang lebih tinggi dengan penyebab kematian berupa penyakit jantung koroner.

Radiasi dapat menyebabkan kerusakan makrovaskuler dan mikrovaskuler pada pembuluh darah koroner. Kerusakan makrovaskuler sering bermanifestasi sebagai stenosis yang menyerang ostia dan segmen proksimal. Lokasi yang stenosis dapat ditemukan pada lokasi anterior arteri dan pada kebanyakan kasus ditemukan pada arteri koroner proksimal kanan, *left main* arteri, dan bagian *proksimal left anterior descending arteries*.^{2,18}

Gambaran histologis menunjukkan fibrosis difus pada seluruh lapisan luar dinding arteri, penebalan fibrointima, lesi fibroproliferatif, fibrokalsifikasi, kekurangan otot polos pada bagian media, dan beberapa deposit lemak atau plak fibrolipid.^{2,15} Kerusakan mikrovaskuler memengaruhi sel-sel endotelial dari kapiler-kapiler miokardial, sehingga dapat menyebabkan fibrosis miokard.² Vasospasme koroner juga dapat terjadi akibat komplikasi dari radiasi dan dapat menyebabkan kematian.¹⁸ *Noncoronary atherosclerotic vascular disease* dapat terjadi pada >7% dalam 20 tahun dan hal ini berkaitan dengan peningkatan risiko yang signifikan dari infark miokard yang fatal dimulai dari 10 tahun setelah terapi radiasi dilakukan.¹⁹

Secara klinis, tidak terdapat perbedaan antara penyakit jantung koroner akibat radiasi dengan penyakit jantung koroner pada umumnya. Gejala muncul apabila terjadi sindrom koroner akut meliputi rasa tidak nyaman di dada dengan proyeksi ke lengan, punggung, leher, atau epigastrium, sesak nafas, kelemahan, diaphoresis, dan mual. Gejala tersebut dapat didahului aktivitas maupun tanpa aktivitas. Pasien terkadang datang dengan klinis gagal jantung kronik.^{4,17}

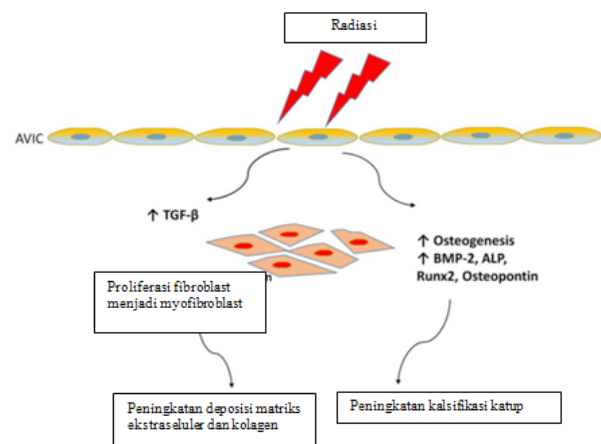
PENYAKIT KATUP JANTUNG AKIBAT RADIASI

Penyakit katup yang berkaitan dengan terapi radiasi dapat asimtomatik sampai dengan menunjukkan klinis yang berat. Kondisi ini dapat bermanifestasi sebagai stenosis atau regurgitasi terutama pada katup aorta dan mitral.² Diagnosis sering ditegakkan lebih dari satu dekade setelah mendapat terapi radiasi dan secara patologis menunjukkan adanya gambaran penebalan dan fibrosis pada katup.² Dari pemeriksaan echocardiografi pada >40% pasien Hodgkin yang mendapat terapi radiasi, dapat ditemukan regurgitasi ringan pada sisi kanan dan kiri jantung. Namun demikian, penyakit katup jantung akibat radiasi dengan klinis yang berat jarang terjadi.¹⁹

Pada autopsi yang dilakukan terhadap beberapa pasien yang terpapar radioterapi mediastinal, didapatkan fokal atau difus fibrosis atau penebalan yang bersamaan dengan kalsifikasi di katup jantungnya. Namun, tidak terdapat inflamasi ataupun perubahan neovaskularisasi. Mekanisme penyakit katup akibat radiasi masih belum terlalu jelas. Akan tetapi, radiasi diketahui dapat mengaktifasi *fibrogenetic growth factors* termasuk *tissue growth factor β1*, miofibroblas, dan mengstimulasi sintesis kolagen pada jaringan lain di dalam tubuh. Selanjutnya, terjadi peningkatan pembentukan faktor fenotip osteogenetik, termasuk *morphogenetic protein 2* tulang, osteopontin, alkaline phosphatase, dan faktor transkripsi Runx2. Hal ini lah yang menjelaskan gambaran kalsifikasi sering terlihat pada katup yang terpapar radiasi.²⁰

Pendekatan diagnostik pada penyakit katup jantung akibat radiasi selain penilaian klinis juga dilakukan beberapa pemeriksaan yang bertujuan untuk melihat kelainan anatomi katup, disfungsi katup, dan menilai akibat dari disfungsi katup jantung terhadap ventrikel. Modalitas yang digunakan seperti *echocardiography*, *cardiac MRI*, dan *CT* dapat digunakan untuk mengidentifikasi sekuele lain dari penyakit jantung akibat radiasi seperti penyakit koroner dan penebalan/fibrosis perikard.²⁰

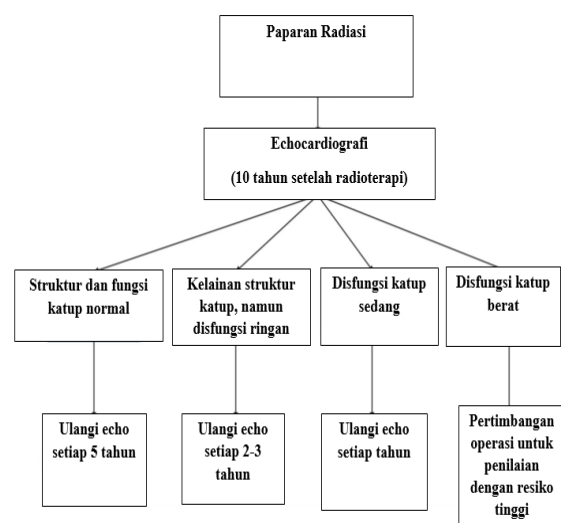
Pada pemeriksaan *echocardiografi* dapat ditemukan penebalan difus dari katup jantung dan terdapat subvalvular aparatus yang dapat terjadi tanpa kelainan fungsi. Heidenreich, dkk.²⁰ melaporkan bahwa persentase kalsifikasi aorta-mitral menjadi sering, seiring dengan peningkatan terapi radiasi. Pada penelitian tersebut, kalsifikasi aorta, mitral, dan intervalvular fibrosa ditemukan pada 39% pasien yang diperiksa setelah 5 tahun menjalani radioterapi. Sementara itu, pada pasien yang telah menjalani radioterapi setelah >20 tahun ditemukan sebanyak 90% kalsifikasi. Tidak seperti penyakit katup rematik, pada penyakit katup akibat radiasi didapatkan pengurangan fusi komisura.



Gambar 2. Mekanisme penyakit katup akibat radiasi²⁰(Aortic valve interstitial cells (AVICs), tissue growth factor (TGF) β1, bone morphogenetic protein (BMP) 2, alkaline phosphatase (ALP))

Katup jantung pada sisi kiri lebih sering mengalami kelainan akibat radiasi dibandingkan sisi kanan, terutama katup aorta. Sedangkan, keterlibatan katup pulmonal termasuk sangat jarang. Pada pasien yang telah mengalami terapi radiasi lebih dari 20 tahun, ditemukan regurgitasi aorta, mitral, trikuspid, pulmonal masing-masing sebanyak 15%, 4,1%, 4,1%, dan 0%. Selain itu, stenosis aorta didapatkan pada 16% pasien yang telah menjalani radiasi setelah >20 tahun yang dibandingkan dengan 0,5% dari kelompok kontrol pada masing-masing kelompok usia dan jenis kelamin.²⁰

Pada pemantauan jangka panjang, pasien dengan penyakit katup jantung akibat radiasi akan memerlukan tindakan intervensi. Wu, dkk.²¹ melakukan studi terhadap pasien penyakit jantung akibat radiasi yang menjalani operasi. Studi tersebut mendapati angka harapan hidup sebesar 45% pada pemantauan rata-rata 7,6 tahun dibandingkan dengan kelompok lain yang menjalani operasi yang sama.



Gambar 3. Algoritma pemantauan pasien yang terpapar radiasi mediastinum terkait risiko penyakit jantung katup²¹

KARDIOMIOPATI AKIBAT TERAPI RADIASI

Kardiomiopati secara tidak langsung dapat terjadi karena paparan radiasi sama halnya dengan penyakit katup dan koroner. Pada percobaan terhadap binatang, perubahan waktu dan dosis radiasi dapat mengurangi desitas mikrovaskuler, menurunkan fungsi mikrovaskuler, dan mengaktifkan jalur fibrogenetik. Kondisi tersebut bermanifestasi sebagai fase inisial dari kerusakan jantung dengan penurunan kontraktilitas dan *preserved LV ejection fraction*, diikuti dengan penurunan *ejection fraction*, perburukan kontraktilitas jantung, *myocardial interstitial fibrosis*, dan kematian mendadak.²

Kardiomiopati diklasifikasikan berdasarkan kelainan anatomis dan fisiologis. Terdapat tiga jenis kardiomiopati. Jenis yang pertama yaitu kardiomiopati dilatasi yang ditandai dengan dilatasi ventrikel dan penurunan fungsi kontraktilitas sistolik. Jenis yang kedua yaitu kardiomiopati hipertrofi ditandai dengan abnormalitas di dinding ventrikel yang menebal disertai oleh kelainan relaksasi saat fase diastolik dan biasanya fungsi sistolik masih baik. Jenis yang ketiga yaitu kardiomiopati restriktif yang disebabkan oleh kelainan miokardium yang mengeras akibat infiltrasi maupun fibrosis yang mengakibatkan gangguan pada fase diastolik, namun fungsi kontraktilitas sistolik masih baik atau mendekati baik.²²

Kardiomiopati restriktif dengan gangguan diastolik ventrikel kiri lebih sering ditemukan dibandingkan kardiomiopati dilatasi dengan disfungsi sistolik ventrikel kiri.² Risiko kardiomiopati akibat radiasi meningkat pada pasien yang mendapat terapi radiasi dengan kemoterapi tunggal atau *multi-agent* yang potensial kardiotoxisik.² Namun, kesinergian antara radiasi lokal dengan regimen *multi-agent* kemoterapi sampai saat ini belum jelas.² *Trans Thoracic Echocardiogram* (TTE) merupakan modalitas skrining yang baik untuk mendeteksi kardiomiopati dan disfungsi sistolik maupun diastolik akibat paparan radiasi.²

GANGGUAN KONDUKSI AKIBAT TERAPI RADIASI

Kelainan ini merupakan kondisi yang jarang pada penyakit jantung akibat radiasi. Gangguan konduksi terjadi bila terdapat fibrosis pada jaringan yang dekat dengan sistem konduksi. Berbagai macam gangguan konduksi yang dapat terjadi seperti atrioventrikuler blok, *sick sinus syndrome*, pemanjangan QT interval, aritmia supraventrikuler, dan ventrikular takikardi.⁷

Right bundle branch block (RBBB) lebih sering ditemukan daripada *left bundle branch block* (LBBB). Hal ini berkaitan dengan tingginya paparan radiasi pada sisi anterior yang mengenai ventrikel kanan.³ Berbagai gejala

yang dapat ditemui seperti palpitasi, pusing, sesak hingga nyeri dada. Pemeriksaan penunjang untuk menegakkan diagnosis dapat berupa EKG, *Holter monitoring*, dan *echocardiography*.⁷

DETEKSI DINI

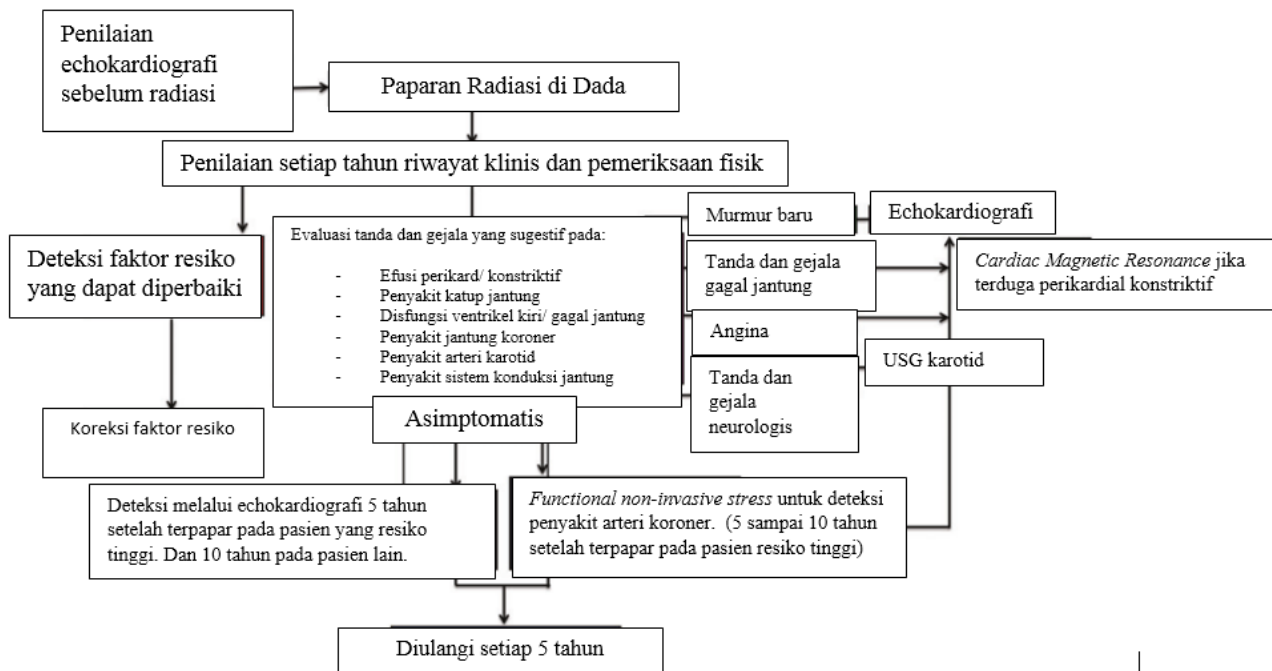
Deteksi dini dan pemantauan fungsi jantung dianjurkan untuk pasien kanker yang mendapat terapi radiasi. Sebelum dilakukan terapi radiasi, sebaiknya dilakukan evaluasi fungsi jantung dimulai dari anamnesis, pemeriksaan fisik, faktor risiko, dan echocardiografi sebagai penunjang.³ Pada deteksi dini kardiotoxikitas akibat terapi radiasi, penting untuk diketahui faktor risiko seperti usia muda, radiasi dengan dosis tinggi, paparan radiasi yang besar pada daerah kardiak, peningkatan interval waktu radiasi, faktor risiko tradisional penyakit jantung, dan kemoterapi adjuvant. Pasien-pasien yang menjadi prioritas untuk deteksi dini adalah pasien yang mendapat terapi radiasi pada daerah mediastinal/thorak seperti limfoma hodgkin, kanker payudara, ataupun kanker pada daerah dada lainnya. Deteksi dini juga dilakukan pada pasien yang mendapat paparan radiasi pada daerah kepala dan leher.

EVALUASI KARDIOVASKULER PASCA RADIOTERAPI

Setelah pasien mendapat paparan radiasi, maka dilakukan evaluasi klinis setiap tahun dan dinilai apakah terdapat gejala atau tidak. Apabila terdapat gejala, maka dilakukan skrining dengan *echocardiography* lima tahun setelah terpapar pada pasien risiko tinggi dan 10 tahun setelah terpapar pada pasien tanpa risiko tinggi. Selanjutnya, dilakukan penilaian ulang setiap lima tahun.⁸

Pemantauan yang dapat dilakukan pada lima tahun setelah terpapar radiasi salah satunya adalah *B-type natriuretic peptide* (BNP) dan pemeriksaan enzim troponin yang berfungsi sebagai penanda kerusakan jaringan jantung. Pemeriksaan profil lipid dan glukosa darah juga perlu untuk dievaluasi secara berkala. Pemeriksaan EKG merupakan pemeriksaan sederhana yang sebaiknya dilakukan pada pemantauan efek kardiotoxikitas setelah terapi radiasi. Pada kasus-kasus tertentu, seperti adanya gangguan konduksi, maka pemeriksaan Holter dapat dilakukan. *Echocardiography* juga memiliki peran penting dalam pemantauan pasca radiasi, pemeriksaan ini dilakukan untuk menilai fungsi sistolik ventrikel kiri, fungsi diastolik, katup-katup jantung, integritas perikardial, kelainan pada dinding jantung, dan kelainan lainnya.

Pada kasus aritmia, selain pemeriksaan EKG, pemeriksaan MRI menjadi salah satu modalitas untuk

Gambar 4 . Algoritma manajemen pasca paparan radiasi⁸

menilai lokasi jaringan parut akibat radiasi. Selain itu, MRI kardiak juga dapat menilai prognosis pada kardiomiopati dan kebutuhan akan *device therapy*. *Coronary Computerized Topography* (CCT) menjadi pilihan pemeriksaan non-invasif untuk menilai stenosis pada arteri koroner. Pada populasi umum, *coronary calcium score* bermanfaat untuk memprediksi stenosis arteri koroner, kejadian kardiovaskuler, dan prognostik pada skor Framingham.²

TATA LAKSANA KOMPREHENSIF

Beberapa faktor yang berperan dalam kardiotoksitas setelah radiasi adalah total dosis radiasi, total fraksi radiasi per hari, luas daerah yang terkena radiasi yang melibatkan sisi jantung, lokasi tumor, dan penggunaan kemoterapi tambahan contohnya anthracyclines dan transtuzumab. Preventif merupakan cara terbaik dalam penatalaksanaan kardiotoksitas akibat radiasi. Salah satu bentuk preventif yang dapat dilakukan adalah dengan terapi radiasi dosis rendah dengan target radiasi yang lebih terarah.³ Walaupun radiasi dengan teknik modern dapat mengurangi risiko penyakit kardiovaskuler, namun tetap tidak menghilangkan risiko kardiotoksitas. Teknik modern meliputi penggunaan akselerator linear sebagai sumber radiasi, dengan dosis harian <2 Gy, dibagi antara portal anterior-posterior setiap harinya, blok subkarinal sebelum dosis kumulatif 30 Gy tercapai, dan teknik pengurangan volume dosis yang terekspos ke jantung. Namun, perlu diperhatikan bahwa steroid tidak dapat digunakan sebagai terapi preventif fibrosis.⁴

Perikarditis akut jarang memerlukan terapi yang ekstensif, lebih dari 50% pasien tidak memerlukan terapi dan sisanya sekitar 40% respon dengan istirahat *nonsteroidal anti-inflammatory drugs* (NSAID). Sementara itu, diperlukan pemantauan berkala pada efusi perikard asimtomatis. Efusi kronik yang bergajala dan mengganggu hemodinamik diterapi dengan perikardiosintesis dan perikardiotomi. Jika terjadi tamponade jantung, maka yang lebih dahulu dilakukan adalah perikardiosintesis sebelum dilakukan perikardiotomi.⁴

Operasi *bypass* arteri koroner disarankan pada pasien-pasien dengan sumbatan koroner akut, walaupun pada kondisi tersebut juga bisa dilakukan *percutaneous transluminal coronary angioplasty*.⁴ Beberapa penelitian menyebutkan bahwa *percutaneous angioplasty* memiliki angka restenosis yang cukup tinggi, namun belum ada data mengenai restenosis pada pemakaian *drug eluting stent*. Sebuah studi mendapatkan hasil 86% restenosis pada pasien penyakit jantung koroner akibat radiasi pasca pemakaian *bare metal stent* setelah 6 bulan dipantau dibandingkan dengan kelompok kontrol ($p < 0,001$).³ Komplikasi yang dapat terjadi selama angioplasti dapat berakibat pada kondisi yang membutuhkan *coronary artery bypass graft* yang bersifat gawat darurat. Namun, pada kondisi darurat, *coronary bypass* bisa saja menjadi sulit karena fibrosis yang meluas ke mediastinum.⁴

Pada pasien yang mengalami gangguan katup jantung, baik stenosis ataupun regurgitasi, *valve replacement* lebih dipilih daripada *valve repair* untuk

terapi jangka panjang. Hal ini berkaitan dengan ketahanan jangka panjang *valve repair* yang terbatas, Crestanello, dkk.²³ melakukan penelitian mengenai hal ini dan didapatkan angka operasi ulang pada pasien yang telah dilakukan *valve repair* sebanyak 16%. Pada beberapa kasus stenosis aorta yang berat, *transcatheter aortic valve implantation* merupakan pilihan terapi yang baik.

Kardiomiopati restriktif pada umumnya memiliki prognosis yang buruk. Vasodilator pada kardiomiopati restriktif tidak terlalu memberikan hasil yang baik karena fungsi sistolik biasanya terjaga. Menjaga agar tetap *sinus rhythm* sangatlah penting untuk memaksimalkan fungsi diastolik dan curah jantung.²²

Gagal jantung adalah kondisi lebih lanjut akibat kardiotoxikitas pada terapi radiasi. Terapi gagal jantung akibat radiasi tidak jauh berbeda dengan terapi gagal jantung pada umumnya.³ Menurut panduan ESC²⁴ tahun 2016 mengenai gagal jantung, diuretik merupakan salah pilihan terapi yang bertujuan untuk mengurangi gejala dan tanda dari kongesti. Sementara itu, *angiotensin-converting-enzyme inhibitor* (ACE-i) direkomendasikan pada pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi yang rendah untuk mengurangi risiko rawat inap dan kematian dan beta *blocker* untuk gagal jantung simtomatis dengan fraksi ejeksi yang rendah dengan klinis yang stabil untuk mengurangi risiko rawat inap dan kematian. Mineralokortikoid antagonis juga direkomendasikan untuk gagal jantung dengan fraksi ejeksi yang rendah, disamping pemberian ACE-i dan beta *blocker* untuk menurunkan risiko rawat inap dan kematian. Apabila dengan obat-obatan tersebut tidak ada perbaikan pada klinis gagal jantung, maka perlu dipertimbangkan untuk pemberian *angiotensin receptor neprilysin inhibitor*, *cardiac resynchronization therapy* (CRT), maupun *ivabradine*. *Cardiac resynchronization therapy* (CRT) diindikasikan pada pasien gagal jantung yang bergejala dengan gambaran EKG *sinus rhythm* dengan durasi QRS ≥ 150 msec dan morfologi QRS LBBB dengan LVEF $\leq 35\%$ yang telah mendapatkan terapi medikamentosa secara optimal. Sementara pada gagal jantung dengan *preserved ejection fraction* diuretik, direkomendasikan untuk mengatasi klinis kongestif. Namun demikian, data efektivitas beta bloker dan MRAs dalam memperbaiki gejala pada gagal jantung dengan *preserved ejection fraction* masih sedikit.²⁴

SIMPULAN

Meningkatnya populasi penderita kanker yang membutuhkan terapi radiasi sejalan dengan meningkatnya risiko kardiovaskuler pasca pemberian terapi radiasi.

Penyakit jantung akibat radiasi dapat mengenai perikardium, pembuluh darah koroner, katup jantung dan kardiomiopati. Deteksi dini dan pemantauan paska radiasi memiliki peranan penting untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas karena penyakit jantung akibat paparan radiasi. Sementara itu, penatalaksanaan komprehensif sangat diperlukan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cutter DJ, Darby S, Yusuf S. Risks of heart disease after radiotherapy. *Texas Hear Inst J*. 2011; 38(3):257–8.
2. Groarke JD, Nguyen PL, Nohria A, Ferrari R, Cheng S, Moslehi J. Cardiovascular complications of radiation therapy for thoracic malignancies: the role for non invasive imaging for detection of cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2014;35(10):612–23.
3. Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye D. Cardiac complication of thoracic irradiation. *J Am Collage Cardiol*. 2013;61(23):2319–28.
4. Yusuf SW, Sami S, Daher IN. Radiation-induced heart disease: a clinical update. *Cardiol Res Pract*. 2011;2011:317659.
5. Breast E, Trialists C, Group C. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer : an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2000;355(9217):1757–70.
6. Taunk NK, Haffty BG, Kostis JB, Goyal S. Radiation-induced heart disease: pathologic abnormalities and putative mechanism. *Frontiers Oncol*. 2015;5:1–8.
7. Madan R, Benson R, Sharma D. Radiation induced heart disease: pathogenesis, management and review literature. *J Egypt Natl Cancer Intitute*. 2015;27(4):187–93.
8. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, Bergler-klein J, Bogaert J, Davin L, et al. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults : a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(8):721–40.
9. McGale P, Darby SC, Hall P, Adolfsson J, Bengtsson N, Bennet AM, et al. Incidence of heart disease in 35 , 000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *Radiother Oncol*. 2011;100(2):167–75.
10. Sardaro A, Petruzzelli MF, D'errico MP, Grimaldi L. Radiation-induced cardiac damage in early left breast cancer patient: risk factors, biological mechanism, radiobiology, and dosimetric constraints. *Radiother Oncol*. 2012;103(2):133–42.
11. Mehta LG, Suhag M, Semwal M, Sharma M. Radiotherapy: basic concepts and recent advances. *Med J Armed Forces India*. 2010;66(2):158–62.
12. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by : The European Association for Cardio-Thoracic S. *Eur Heart J*. 2015;36(42):2921–64.
13. Barbetakis N, Xenikakis T, Paliouras D. Pericardiectomy for Radiation-Induced Constrictive Pericarditis. *Hellenic J Cardiol*. 2010;51(3):214–8.
14. Finch W, Shamsa K, Lee M. Cardiovascular complication of radiation exposure. *Rev Cardiovasc Med*. 2014;15(3):232–44.
15. Moreira LAR, Silva EN, Ribeiro ML, Martins W de A. Cardiovascular effects of radiotherapy on the patient with cancer. *Rev Assoc Med Bras*. 2016;62(2):192–6.
16. Gupta D, Pun SC, Verma S, Steingart RM. Radiation-induced coronary artery disease: a second survivorship challenge? *Futur Oncol*. 2015;11(14):2017–20.
17. Filopei J, Frishman W. Radiation-Induced Heart Disease. *Cardiol Rev*. 2012;20(4):184–8.
18. Heidenreich PA, Kapoor JR. Radiation induced heart disease. *Heart*. 2009;95(3):252–8.

19. Smith AL, Book W. *Effect of noncardiac drugs, electricity, poison, and radiation on the heart*. In: Fuster V, Walsh R, Harrington R, editors. *Hurst's The Heart*. 13th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2011. p.2085–93.
20. Gujral DM, Lloyd G, Bhattacharyya S. Radiation-induced valvular heart disease. *Heart*. 2015;102(4):269-76.
21. Wu W, Masri A, Popovic ZB. Long term survival of patients with radiation heart disease undergoing cardiac surgery. *Circulation*. 2013;127(14):1467–84.
22. Lee C, Dec G william, Lilly LS. *The Cardiomyopathy*. In: Lilly LS, editor. *Pathophysiology of Heart Disease*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2011. p.244–60.
23. Crestanello JA, Phillips G, Firstenberg MS, Sai-Sudhakar C, Sirak J, Higgins R, Abraham WT. Postoperative hyponatremia predicts an increase in mortality and in-hospital complications after cardiac surgery. *J Am Coll Surg*. 2013;216(6):1135-43.
24. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891-975.