

PATOGENESIS HIPERTROFI VENTRIKEL KIRI

Rika Yandriani¹, Yerizal Karani²

Abstrak

Apabila jantung menghadapi suatu beban hemodinamik maka ia akan melakukan kompensasi terhadap beban hemodinamik tersebut dengan cara: (1) menggunakan mekanisme Frank-Starling untuk meningkatkan formasi kontraksi, (2) meningkatkan massa otot jantung untuk menghadapi *extra load* dan (3) mengaktifkan mekanisme neurohormonal untuk meningkatkan kontraktilitas. Hipertrofi karena beban hemodinamik dapat berupa hipertrofi adaptif (fisiologis) atau hipertrofi maladaptif (patologi). Pola hipertrofi yang terjadi bisa konsentrik maupun eksentrik. Patogenesis terjadinya hipertrofi ventrikel kiri patologis karena adanya stimulasi primer berupa regangan mekanik jantung dan atau faktor neurohumoral yang akan diterjemahkan di dalam sel sebagai perubahan biokimia yang mengaktifkan *messenger* kedua (*cytosolic*) dan ketiga (inti) yang bekerja pada inti sel, mengatur transkripsi dan seterusnya menentukan ekspresi gen yang menginduksi hipertrofi ventrikel kiri. Hipertrofi ventrikel kiri patologis dapat mengalami peralihan menjadi gagal jantung disebabkan oleh disfungsi diastolik, disfungsi sistolik ataupun keduanya.

Kata kunci: hipertrofi ventrikel kiri, patogenesis

Abstract

When the heart encounters a hemodynamic burden, it will response in various kind of reactions as follows: (1) using the Frank-Starling mechanism to increase contraction formation; (2) enhancing its muscle mass to endure the extra load; and (3) activating the neurohormonal mechanism to increase contractility. The left ventricular hypertrophy (LVH) that occurs in response to the hemodynamic overload condition can be adaptive (physiology) or maladaptive (pathology) while the hypertrophy pattern can be concentric or eccentric. The pathological LVH is caused by primer stimulation from heart's mechanical stretching, and/or neurohumoral factor inside the cell translated as biochemical alterations that lead to the activation of second (cytosolic) and third (nuclear) messengers that act in the cell nucleus as transcription manager, which then determine the genetic expression that induces LVH. The pathological LVH can experience a transition into a heart failure state due to diastolic dysfunction, systolic dysfunction, or both.

Keywords: left ventricular hypertrophy, pathogenesis

Afiliasi penulis : 1. PPDS Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran UNAND / RSUP Dr. M. Djamil; 2. Bagian Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran UNAND / RSUP dr. M. Djamil

Korespondensi : Jalan Perintis Kemerdekaan Padang kardiologiunand@yahoo.com Telp: 075136494

Pendahuluan

Miokardium manusia mengalami fase pertumbuhan hipertrofi selama periode pematangan post natal, yang ditandai dengan peningkatan dari ukuran miosit jantung tanpa divisi sel. Pola perkembangan hipertrofi ini dapat diinisiasi kembali pada masa dewasa sebagai respon terhadap hemodinamik dan/atau perubahan neurohormonal. Jantung akan melakukan kompensasi terhadap perubahan tersebut dengan cara: (1) menggunakan mekanisme Frank-Starling untuk meningkatkan formasi kontraksi, (2) meningkatkan massa otot jantung untuk menghadapi *extra load* dan (3) mengaktifkan mekanisme neurohormonal untuk meningkatkan kontraktilitas.¹

Jantung mengalami hipertrofi dalam usaha kompensasi akibat beban tekanan (*pressure overload*)

atau beban volume (*volume overload*) yang mengakibatkan peningkatan tegangan dinding otot jantung. Hipertrofi karena beban hemodinamik tersebut dapat berupa hipertrofi adaptasi (fisiologis) atau hipertrofi maladaptif (patologi).²

Secara epidemiologi, hipertrofi ventrikel kiri (HVK) terdapat pada 15%-20% dari seluruh populasi, dimana prevalensinya lebih tinggi pada ras kulit hitam, usia tua dan pada hipertensi. Menurut studi Framingham, HVK merupakan faktor resiko independen terhadap peningkatan morbiditas dan mortalitas kardiovaskuler melalui proses: infark miokard, gagal jantung kongestif, aritmia dan kematian jantung mendadak.³

Mekanisme terjadinya HVK belum sepenuhnya dapat dijelaskan, apakah stimulasi primer untuk terjadinya hipertrofi adalah regangan mekanik jantung, faktor neurohormonal atau bahkan interaksi keduanya. Semua faktor ini diterjemahkan di dalam sel sebagai perubahan biokimia yang mengaktifkan *messenger* kedua (*cytosolic*) dan ketiga (inti) yang bekerja pada inti

sel, mengatur transkripsi dan seterusnya menentukan ekspresi gen yang menginduksi HVK.⁴

HVK ditandai dengan perubahan struktural yang disebabkan peningkatan dimensi miosit jantung, proliferasi jaringan intersisial dan memperkecil mikrosirkulasi koroner. Pada pasien dengan HVK karena beban tekanan yang lama atau beban volume dapat berada pada fase terkompensasi tanpa adanya gejala dengan kemampuan latihan normal atau mendekati normal untuk beberapa tahun. Sedangkan pada pasien lainnya mungkin mengalami peralihan menjadi gagal jantung disebabkan oleh disfungsi diastolik, disfungsi sistolik ataupun keduanya.^{4,5}

Tinjauan kepustakaan ini bertujuan untuk membahas lebih dalam mengenai patogenesis hipertrofi ventrikel kiri.

FISIOLOGI VENTRIKEL KIRI

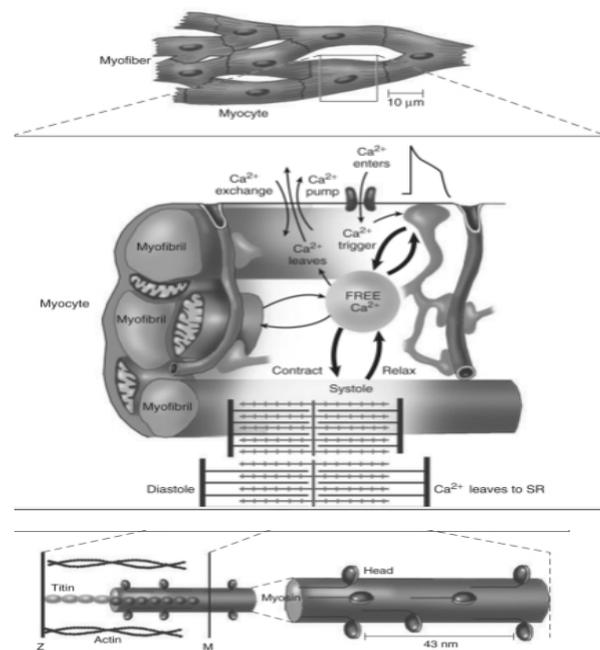
Struktur Ventrikel Kiri

Ventrikel kiri membentuk bagian apeks dari jantung dan memiliki ketebalan sekitar 10-15 mm (0,4-0,6 inci) dimana lebih tebal pada daerah basis dan lebih tipis pada daerah apeks dengan perbedaan kira-kira 1-2 mm. Pada permukaan dalam ruangan ventrikel kiri terdapat endokardium, *trabeculae carneae*, dan *chordae tendinae* yang menempel pada muskulus papillaris.⁵

Ventrikel kiri memompakan darah dalam jarak yang panjang ke seluruh bagian tubuh dengan tekanan tinggi dan resistensi terhadap aliran darah yang besar, sehingga dindingnya lebih tebal dibanding dinding ventrikel kanan. Normalnya ventrikel kiri memiliki ketebalan kira-kira tiga kali ketebalan ventrikel kanan.^{5,6}

Otot jantung disebut miokardium, serabut-serabut otot atrium terpisah dari ventrikel. Batas perpisahan antara kedua kumpulan serabut otot disebut sulcus coronarius. Otot jantung berbentuk silindris atau serabut pendek. Otot ini tersusun atas serabut lurik yang bercabang-cabang dan saling berhubungan satu dengan lainnya. Otot jantung bersifat involunter berkontraksi secara ritmis dan otomatis. Setiap sel mempunyai panjang sekitar 1x100 micrometer dan lebar 15 micrometer, ujungnya terbelah dua yang terletak pada sel yang berdekatan. Serat otot jantung dibungkus suatu sarkolema tipis mirip yang terdapat pada otot rangka, dan sarkoplasma yang penuh mitokondria.^{5,6}

Miofibril-miofibril terpisah oleh deretan mitokondria yang mengakibatkan gambaran gurat-gurat memanjang yang nyata. Gambaran lurik melintang pada miofibril, dengan gurat-gurat A1,2, N dan M sebagaimana pada otot rangka tetapi guratnya tidak sejelas terdapat pada otot rangka. Intinya lonjong panjang dan terdapat di tengah serat diantara miofibril-miofibril yang divergen. Sekitar inti terdapat daerah sarkoplasma berbentuk gelondong dengan banyak mitokondria.^{6,7,8}



Gambar 1 Struktur sel jantung dan proses kontraksi⁷

Molekul mayor yang terlibat pada siklus kontraksi-relaksasi adalah dua protein kontraktil yaitu filamen aktin tipis dan filamen tebal myosin. Ciri khas otot jantung adalah mempunyai diskus interkalaris, yaitu pertemuan dua sel yang tampak gelap jika dilihat dengan mikroskop.^{6,8}

Proses kontraksi pada otot jantung dimulai karena perubahan konsentrasi ion Ca^{2+} pada sitosol miokardium. Ion Ca^{2+} masuk melalui kanal kalsium yang terbuka sebagai respon terhadap depolarisasi yang berjalan sepanjang sarkolema. Ion Ca^{2+} ini memicu pelepasan kalsium lebih banyak dari sarcoplasmic reticulum (SR) dan selanjutnya menginisiasi siklus kontraksi - relaksasi. Selanjutnya kalsium dalam jumlah kecil yang telah memasuki sel akan meninggalkan sel melalui $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ exchanger dengan sedikit peranan pompa kalsium sarcolemma. Pada saat sistolik terjadi overlap antara aktin dan

miosin yaitu ketika ion kalsium masuk sel dan diastolik saat ion kalsium keluar sel.^{7,8}

Performa Kontraksi Ventrikel Kiri

Siklus jantung yang digambarkan oleh Lewis dan Wiggers memiliki 3 kondisi dasar, yaitu: kontraksi, relaksasi dan pengisian ventrikel kiri.⁷

Tabel 1 Siklus jantung⁷

<p>LV Contraction Isovolumic contraction Maximal ejection</p>
<p>LV Relaxation Start of relaxation and reduced ejection Isovolumic relaxation</p>
<p>LV Filling LV filling, rapid phase Slow LV filling (diastasis) Atrial systole or booster</p>

Fungsi kontraksi adalah kapasitas dari miokardium untuk berkontraksi secara independen terhadap perubahan dari *preload* dan *afterload*. Faktor yang meningkatkan fungsi kontraksi yaitu latihan, stimulasi adrenalin, digitalis dan agen inotropik lainnya.^{5,7}

Curah jantung (*cardiac output*) adalah volume darah yang dipompakan dari ventrikel kiri (atau ventrikel kanan) ke aorta (atau ke pulmonal) per menit. *Cardiac output* sama dengan *stroke volume* (volume darah yang dipompakan ventrikel tiap satu kali kontraksi) dikali *heart rate* (jumlah denyut jantung per menit). *Stroke volume* pria dewasa rata-rata 70 ml/denyut jantung, dan *heart rate* rata-rata 75 kali per menit. Jadi rata-rata *cardiac output* adalah 5,25 L/menit.^{4,5,7}

Beban awal (*preload*) adalah derajat peregangan serabut miokardium segera sebelum kontraksi.^{4,5,6,7} Beban akhir (*afterload*) adalah tegangan serabut miokardium yang harus terbentuk untuk kontraksi dan pemompaan darah. Definisi yang lebih nyata dari *afterload* adalah tegangan dinding (*wall stress*) selama ejeksi ventrikel kiri. Tegangan dinding jantung akan meningkat apabila tekanan pada ruang jantung bertambah. Hukum Laplace menyatakan :⁸

Tegangan dinding = (tekanan x radius) / (2x ketebalan dinding)

Pada dinding ventrikel yang tebal, ketegangan dindingnya didistribusikan ke serat-serat otot jantung. Dengan kata lain, nilai T diatas dapat dibagi dengan variabel h (ketebalan dinding) untuk melihat distribusi tegangan di ruangan ventrikel tersebut.⁸

Mekanisme Frank-Starling menyatakan bahwa dalam batas fisiologis, semakin besar peregangan serabut miokardium pada akhir diastolik, semakin besar kekuatan kontraksi pada saat sistolik. Peregangan serabut miokardium pada akhir diastolik menyebabkan tumpang tindih antara miofilamen aktin dan myosin, memperkuat hubungan jembatan penghubung pada saat sistolik. Jadi penambahan beban awal akan meningkatkan kekuatan kontraksi sampai batas tertentu dan dengan demikian juga akan meningkatkan volume darah yang dikeluarkan dari ventrikel.^{7,8}

PATOGENESIS HIPERTROFI VENTRIKEL KIRI

Definisi

HVK adalah suatu keadaan yang menggambarkan penebalan dan penambahan massa ventrikel. Pada tingkat seluler, kardiomyosit berkembang dalam ketebalan dan panjang, tetapi dengan sedikit atau tidak ada peningkatan pada jumlah sel, untuk mengimbangi stres hemodinamik pada dinding ventrikel yang meningkat. Selain pertumbuhan miosit dijumpai juga penambahan struktur kolagen berupa fibrosis pada jaringan interstisial dan perivaskular fibrosis reaktif koroner intramiokardial.⁹

HVK yang terjadi pada hipertensi mula-mula merupakan proses adaptasi fisiologis, akan tetapi dengan penambahan beban yang berlangsung terus HVK akan merupakan proses patologis. Hal ini terjadi bila telah dilampaui suatu masa kritis ventrikel kiri sehingga menurunkan kemampuan jantung dan menurunkan cadangan pembuluh darah koroner. HVK merupakan *remodelling* struktur jantung untuk menormalisasikan *stress* dinding. Hipertrofi miokardium akan menurunkan *stress* dinding agar fungsi jantung tetap normal.⁹

Klasifikasi Hipertrofi Ventrikel Kiri

Berdasarkan Kempf dan Wollert, hipertrofi karena beban hemodinamik dapat berupa hipertrofi adaptasi (fisiologis) atau hipertrofi maladaptif (patologi). Hipertrofi fisiologis dapat berkembang karena beban

hemodinamik seperti selama kehamilan dan respon terhadap latihan reguler, sedangkan hipertrofi patologis disebabkan beban hemodinamik persisten.¹⁰

Berdasarkan rasio dinding jantung terhadap dimensi ruang jantung, HVK dibagi menjadi :¹⁰

1. Hipertrofi Konsentrik

Terjadi penebalan dinding ventrikel kiri disebabkan karena beban tekanan yang secara seluler ditandai dengan penambahan sarkomer secara paralel dengan pertumbuhan miosit kearah lateral.

2. Hipertrofi Eksentrik

Terjadi dilatasi ventrikel kiri tanpa penebalan dinding yang disebabkan beban volume yang ditandai dengan penambahan seri sarkomer dengan pertumbuhan sel secara longitudinal.

Michel dkk membagi HVK berdasarkan konsentrisitas ventrikel kiri dan peningkatan volume akhir diastolik ventrikel kiri menjadi 4 kelompok, yaitu:^{11,12}

1. *Thick hypertrophy* : terjadi peningkatan konsentrisitas ventrikel kiri tanpa peningkatan volume akhir diastolik ventrikel kiri
2. *Dilated hypertrophy* : terjadi peningkatan volume akhir diastolik ventrikel kiri tanpa peningkatan konsentrisitas
3. *Both thick and dilated hypertrophy* : terjadi peningkatan konsentrisitas dan volume akhir diastolik ventrikel kiri
4. *Indeterminate hipertrophy* : Jika tidak terdapat peningkatan konsentrisitas maupun volume akhir diastolik ventrikel kiri

Hipertrofi Ventrikel Kiri Fisiologis

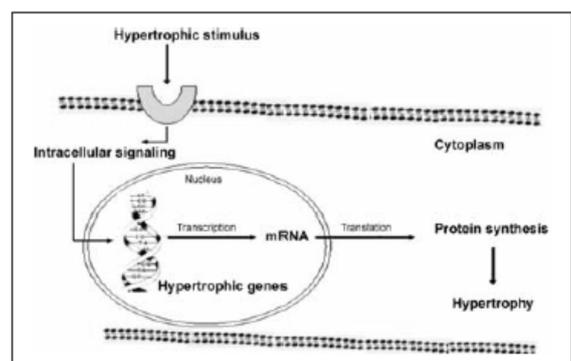
Hipertrofi ventrikel kiri fisiologis sering disebut sebagai athlete's heart. Jantung atlet merupakan kondisi fisiologis akibat peningkatan cardiac output dan stroke volume. Adaptasi kardiovaskuler pada atlet bisa akibat aktifitas fisik dinamik, isometrik maupun kombinasi keduanya.⁷

Pada jantung atlet *endurance training* (seperti pelari dan perenang) terjadi adaptasi struktur dan morfologik. Akibat peningkatan beban dinamik, jantung berespon dengan hipertrofi eksentrik. Terjadi perubahan miokard seperti dilatasi ventrikel kiri dan peningkatan massa ventrikel kiri. Sedangkan pada atlet

dengan *strength training* (seperti atlet angkat beban dan pegulat) perubahan terkait dengan peningkatan tekanan sistolik dan diastolik. Jantung atlet ini merespon tekanan berlebihan yang tiba-tiba dengan hipertrofi konsentrik dan terkadang disertai peningkatan diameter ventrikel kiri. Hipertrofi fisiologis ditandai dengan gambaran dinding ventrikel dan septum interventrikel yang seragam tanpa adanya fibrosis dan disfungsi jantung.⁷

Patogenesis Hipertrofi Ventrikel Kiri

HVK patologis dapat diinduksi oleh berbagai penyakit yaitu hipertensi sistemik, infark miokard, penyakit jantung koroner, mutasi genetik pada gen yang mengkode protein sarkomer, diabetes, kardiomiopati metabolik, miokarditis viral dan bakterial, insufisiensi katup serta penyakit jantung kongenital. HVK mendasari sekelompok perubahan struktural yang disebabkan oleh peningkatan dimensi miosit jantung, proliferasi jaringan penunjang intersisial dan mempersempit sirkulasi koroner. Pada waktu miosit jantung menerima sebuah rangsangan hipertrofi, hal ini akan diterjemahkan di dalam sel sebagai perubahan biokimia yang menyebabkan aktivasi messenger kedua (cystolic) dan ketiga (nukleus) yang akan beraksi dalam sel, mengatur transkripsi dan akhirnya menentukan ekspresi genetik yang menginduksi hipertrofi ventrikel kiri.^{13,14}



Gambar 4. Translasi stimulus hipertrofik dalam kardiomyosit¹³

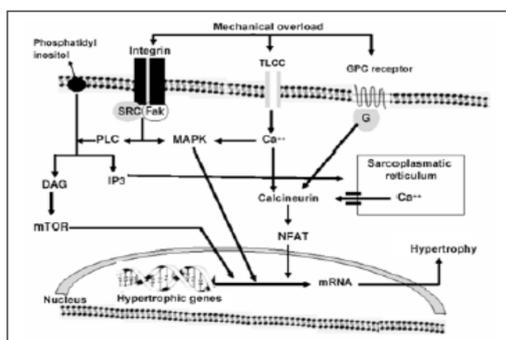
Faktor Hemodinamik

Pada kondisi patologis, seperti hipertensi, stenosis atau koartatio aorta yang disebut beban tekanan, atau kondisi seperti insufisiensi aorta dan insufisiensi mitral (beban volume) dapat menyebabkan hipertrofi karena peningkatan volume miosit jantung,

bersama dengan peningkatan ukuran dan perubahan kualitas komponen matriks kolagen.⁹

Regangan akan mengaktifkan kanal L-type Ca^{2+} channels (LTCC), Na^{+} channels dan $\text{Na}^{+}/\text{H}^{+}$ exchangers untuk menginaktivasi K channels, mengaktifkan adenylate-cyclase dan phospholipase C, berhubungan dengan akumulasi inositol fosfat yang bertindak sebagai messenger kedua. Perubahan fungsi kanal ion pada sarkolema menyebabkan variasi konsentrasi ion intraseluler, yang akan menjadi stimulasi awal untuk mengaktifkan mitogen-activated protein kinase (MAPK). Dari semua superfamily MAPK, extracellular-signal regulated kinase (ERK), c-jun NH2 kinase (JUNK) dan p38 kinase adalah mediator pensinyalan hipertrofi sel miokard yang akan menginduksi transkripsi gen hipertrofi. Stimulasi mekanik juga mengaktifkan reseptor integrin yang terdapat pada membran sel antara *extracellular matrix* (ECM) dan kompleks protein yang membentuk garis sarkomer Z. Protein pemberi sinyal, seperti *steroid receptor coactivator* (Src), tyrosine-kinase dan *focal adhesion kinase* (fak) terdapat pada sisi ini yang bertanggung jawab untuk memulai proses pensinyalan integrin teraktivasi.^{2,13}

Rangsangan mekanik juga menginduksi pelepasan faktor lokal autocrine dan paracrine ke sel miokard, seperti endothelin 1 (ET 1), faktor pertumbuhan dan sitokin (*fibroblast growth factor*/FGF, *transforming growth factor* β /TGF β , *insulin-like growth factor* /IGF dan cardiotrophin-1). Faktor-faktor ini akan berikatan dengan reseptor spesifik pada membran sel dan mengaktifkan calcineurin, phosphokinase-C dan jalur kaskade intraseluler MAPK dan menginisiasi kaskade yang bertanggung jawab pada hipertrofi jantung.^{13,14}



Gambar 5. Jalur hipertrofi terhadap respon beban mekanik¹³

Faktor Neurohumoral

Katekolamin dan Sistem Saraf Simpatik

Kardiomyosit memiliki reseptor β -adrenergik (β -AR) dan α 1-adrenergik (α 1-AR). Stimulasi pada reseptor β -adrenergik akan mengaktifkan adenylate-cyclase melalui interaksi dengan stimulatory G protein (Gs), yang memicu kaskade intraseluler yang mengaktifkan protein kinase A (PKA), juga merangsang p38-MPAK. Rangsangan kronik dari β -AR pada pemberian isoproterenol menginduksi peningkatan massa jantung, kardiomyosit, fibrosis miokard dan disfungsi progresif yang akan menyebabkan gagal jantung. Pada fase akut, aktivasi dari α 1-AR meningkatkan kontraktilitas yang dimediasi oleh aktivasi protein Gq. Berikutnya akan terjadi aktivasi fosfolipase C yang menstimulasi hidrolisis phosphatidyl inositol pada membran, menggerakkan 2 buah messenger kedua yaitu diacylglycerol (DAG) dan inositol triphosphate (IP3). IP3 akan menstimulasi pelepasan Ca^{2+} dari reticulum sarkoplasma, dimana DAG mengaktifkan protein kinase C (PKC) dan selanjutnya menginduksi hipertrofi.¹³

Angiotensin II

Studi oleh Lindpaintner dan Ganten melaporkan bahwa sintesis Angiotensin II (Ang II) pada miosit maupun fibroblast dan miofibroblas. Efek biologinya pada dasarnya dimediasi oleh reseptor membran AT1 dan AT2. Ang II berinteraksi dengan reseptor AT1, berhubungan dengan protein G yang merangsang fosfolipase C. Selanjutnya akan menginduksi inositol trifosfat dan diacylglycerol menyebabkan peningkatan konsentrasi ion Ca^{++} di sitoplasma, mengaktifkan protein kinase C (PKC) dan adenylate-cyclase. Ang II melalui reseptor AT1 juga dapat menginduksi aktivitas kaskade melalui tyrosine-kinase. Tyrosine-kinase ini mengatur jalur efektor intraseluler, termasuk MAPK yang mengaktifkan beberapa faktor transkripsi protein dalam kardiomyosit.^{8,13}

Insulin

Insulin berikatan dengan reseptor subunit α yang dimiliki oleh family reseptor membran yang mempunyai kapasitas tyrosinekinase, menyebabkan perubahan konformasional pada subunit β dan memicu autofosforilasi. Sekali diaktivasi insulin receptor (IR) mampu menfosforilasi beberapa substrat intraseluler

termasuk *insulin-receptor substrates* (IRS 1-4), *SRC Homology collagen* (Shc) dan Jak-224. Penarikan protein fosforilasi dan mengaktifasi beberapa efektor intraseluler dengan fungsi seluler berbeda. Jalur ERK/MAPK terlibat pada kontrol pertumbuhan dan mitogenesis, dimana aktivasi phosphatidyl inositol (PI) 3-kinase oleh IRS-1 terlibat dengan aksi metabolik insulin (via IRS/PI3K/AKT/mTOR). Pada situasi normal, insulin mengaktifasi produksi NO pada sel endotel melalui mekanisme phosphatidyl inositol (PI) 3-kinase, memicu peningkatan produksi NO setempat dengan konsekuensi vasodilatasi dan efek anti-apoptotik.^{8,9}

Insulin menginduksi fosforilasi tyrosine IRS-1, dimana agen yang memicu resistensi insulin, seperti TNF α , asam lemak bebas, *stress seluler* dan hiperinsulinemia menginduksi aktivasi serine/threonine yang menfosforilasi IRS-1 pada serine menghambat fungsinya. Dengan demikian pengurangan aktivasi jalur *phosphatidyl inositol* (PI) 3-kinase/Akt paralel dengan aktivasi jalur ERK/MAPK pada keadaan resistensi insulin dan hiperinsulinemia dipertimbangkan sebagai kondisi vital untuk perkembangan hipertrofi jantung. Secara tidak langsung insulin dapat menginduksi hipertrofi melalui peningkatan ekspresi mRNA pada reseptor AT2 dan aktivasinya pada sistem saraf simpatis.^{9,13}

Stress Oksidatif

Ketidakeimbangan antara produksi dan penghancuran *reactive oxygen species* (ROS) dan *reactive nitrogen species* (RNS) memanggil *stress oxidative*/nitrostive. Berbagai fisiopatologis dan kondisi genetik menginduksi stress oksidatif, seperti peningkatan konsentrasi Ang II, hiperkolesterolemia, stress mekanik pada miokard dan proses inflamasi.¹³

Hipertensi dan stres mekanik pada miokard menginduksi peningkatan ROS pada kardiomyosit, mengaktifasi jalur MAPK, yang merupakan faktor penting pada hipertrofi jantung. Ketidakeimbangan redox mengurangi bioavailabilitas NO pada sistem kardiovaskuler, merubah keseimbangan antara faktor hipertrofi dan anti-hipertrofi memicu *remodelling* miokard.^{9,15}

Hiperkolesterolemia

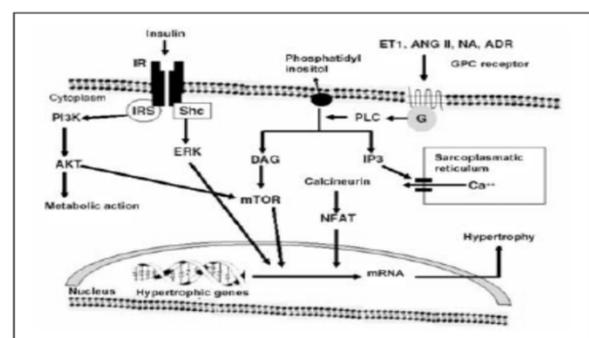
Hiperkolesterolemia selain menginduksi stres oksidatif, dapat mempengaruhi fungsi dan ekspresi *KATP channels* pada miokardium, menginduksi

hipertrofi jantung melalui inhibisi 70-KDa S6 kinase, enzim yang memicu sintesa protein pada remodeling miokardium. Lebih lanjut hyperlipidemia berhubungan dengan peningkatan konsentrasi ET1 plasma, memicu perubahan vasomotor. Selain dengan vasokonstriktor endotelin juga mengaktifasi jalur pensinyalan hipertrofi pada kardiomyosit: PKC dan MAPK.^{9,16}

Sitokin dan faktor pertumbuhan yang diinduksi proses inflamasi

Pada lingkungan kardiovaskuler, terdapat trilogi keadaan yang mempromosikan terjadinya hipertrofi ventrikel: proses inflamasi, disfungsi endotel dan stress oksidatif. CD40L (ligand) adalah protein transmembran yang diekspresikan pada permukaan limfosit, sel endotel dan makrofag. Protein ini mempunyai efek pro-oksidatif dan berinteraksi dengan reseptor CD40 menginduksi respon inflamasi menimbulkan sindrom koroner akut. Interaksi antara CD40 dan CD40L mengaktifasi jalur Nf kappa β , memicu fosforilasi IKK (inhibitor Kappa- β kinase), menghasilkan translokasi faktor kappa β nucleus (NF kappa β) dan mengaktifasi gen yang terlibat pada pertumbuhan sel.^{7,8,13}

Aktivasi dari limfosit T menghasilkan interferon- γ yang selanjutnya meningkatkan sintesis sitokin inflamasi, seperti TNF- α dan IL-1. Sitokin ini menginduksi IL-6 dalam jumlah besar yang menstimulasi produksi protein inflamasi dan hipertrofi jantung melalui interaksinya dengan reseptor membran gp-130. TNF α menginduksi hipertrofi jantung secara *in vivo* dengan menentukan peningkatan sintesis protein kontraktil dan struktural kardiomyosit dan menginduksi peningkatan ekspresi reseptor AT1, meningkatkan efek mediasi angiotensin II pada fibrosis jantung.^{16,17}



Gambar 6 Jalur hipertrofi terhadap stimulus neurohormonal¹³

PERUBAHAN FUNGSIONAL PADA HIPERTROFI VENTRIKEL PATOLOGIS

Hipertrofi ventrikel patologis merupakan sebuah spektrum fenotip. Tipe *remodelling* yang terjadi tergantung pada durasi dan intensitas stimulus juga latar belakang genetik organisme. Perubahan pada jantung ini berhubungan dengan perubahan fisiologis pada tingkat molekuler, seluler dan keseluruhan organ yang nantinya mempengaruhi kontraksi, mekanis, elektrik jantung dan proses metabolic seperti yang terlihat pada tabel 2. Meskipun beberapa perubahan ini merupakan sebuah kompensasi, banyak juga yang bahkan berpotensi menjadi proses patologis yang kemudian menciptakan siklus maladaptif.^{13,15,18}

MANIFESTASI KLINIS HIPERTROFI

Pada pasien dengan HVK karena beban tekanan yang lama atau beban volume dapat berada pada fase terkompensasi tanpa adanya gejala dengan kemampuan latihan normal atau mendekati normal untuk beberapa tahun. Sedangkan pada pasien lainnya mungkin mengalami peralihan menjadi gagal jantung disebabkan oleh disfungsi diastolik, disfungsi sistolik ataupun keduanya.^{19,20,21}

Tabel 2 Perubahan pada remodeling ventrikel kiri⁷

<p>Alterations in Myocyte Biology</p> <p>Excitation contraction coupling</p> <p>Myosin heavy chain (fetal) gene expression</p> <p>Beta-adrenergic desensitization</p> <p>Hypertrophy</p> <p>Myocytolysis</p> <p>Cytoskeletal proteins</p>
<p>Myocardial Changes</p> <p>Myocyte loss</p> <p> Necrosis</p> <p> Apoptosis</p> <p> Autophagy</p> <p>Alterations in extracellular matrix</p> <p> Matrix degradation</p> <p> Myocardial fibrosis</p>

Alterations in Left Ventricular Chamber Geometry

LV dilation
Increased LV sphericity
LV wall thinning
Mitral valve incompetence

Manifestasi klinis hipertrofi ventrikel kiri antara lain:^{20,21}

a. Disfungsi Diastolik pada Hipertrofi

Pada pasien HVK dapat dideteksi adanya abnormalitas pada relaksasi miokard dan fase pengisian pasif. Relaksasi miokard, yang menggambarkan waktu pengisian dan pemanjangan disosiasi crossbridge setelah kontraksi sistolik dimodifikasi oleh pengisian paksa pada otot jantung, pengurangan cepat dari kalsium sitosolik ke tingkat basal, dan faktor seperti pH intraseluler yang memodifikasi sensitifitas miofilamen terhadap kalsium. Penurunan awal dan cepat dari kalsium sitosolik dicapai oleh pompa retikulum sarkoplasmik tergantung ATP (SERCA-2), yang memindahkan kalsium intraseluler "menanjak" melawan gradient konsentrasi ke dalam retikulum sarkoplasmik. Pergerakan pompa ini dan pengisian kalsium optimal pada retikulum sarkoplasma dimodifikasi oleh ATP-dependent energi dan derajat fosforilasi dari fosfolamban protein pengatur inhibisi. Sebuah fase penekanan kalsium yang lebih lambat yang memasuki sel selama fase depolarisasi, tergantung pada afinitas yang rendah, kapasitas tinggi sarkolema Na⁺/Ca⁺ exchanger.^{7,8,12}

Perubahan kadar SERCA-2 memiliki potensi untuk mengubah jalannya waktu sementara kalsium, relaksasi miokard, dan respon frekuensi-kekuatan. Pengurangan SERCA-2 yang bermakna diamati pada kedua model hipertrofi kompensasi dan kardiomiopati dilatasi stadium akhir terkait dengan derajat yang sangat berbeda dari gangguan relaksasi (serta kinerja sistolik), yang menunjukkan bahwa mengurangi ekspresi pompa ini tidak bisa menjadi satu-satunya mekanisme terjadinya gangguan fungsi. Pada hipertrofi yang diinduksi beban, perubahan terkoordinasi potensi SERCA-2 dan Na⁺/Ca²⁺ exchanger belum ditandai dengan baik, berbeda dari kegagalan jantung stadium akhir. Selain perubahan ini, adaptasi molekul lainnya memiliki potensi untuk memodifikasi lapisan

crossbridge dan mengganggu relaksasi miokard, adaptasi ini meliputi peningkatan aktivitas β -myosin ATPase, perubahan ekspresi subunit troponin isoform dan fosforilasi serta cAMP-mediated phosphorylation dari protein pengatur seperti fosfolamban.^{19,20,21}

Dinamika pada pengisian pasif ventrikel kiri dan hubungan antara volume diastolik dan tekanan yang dipengaruhi oleh waktu relaksasi aktif dan deformasi pasif dari miokardium, termasuk ketebalan dinding dan komposisinya, terutama penumpukan kolagen dan arsitekturnya. Hipertrofi miosit dalam isolasi hanya memiliki peran yang terbatas dalam meningkatkan kekakuan dinding jantung.^{22,23}

b. Disfungsi Sistolik pada Hipertrofi

Perubahan dalam biologi sel ke fase transisi menjadi disfungsi sistolik adalah kompleks dan hampir pasti tidak disebabkan oleh satu perubahan dalam ekspresi gen. Pada beban tekanan yang kronis dan beban volume yang ekstrim, iskemia subendokard karena berkurangnya cadangan aliran koroner mungkin memainkan peran untuk terjadinya keterbatasan saat aktifitas dan menyebabkan fibrosis miokard. Kelebihan afterload karena hipertrofi yang tidak adekuat untuk menormalkan tegangan dinding itu sendiri mengurangi performa ejeksi sistolik, bebas dari perubahan intrinsik dalam kontraktilitas dan hal ini terlihat pada perbaikan ejeksi fraksi yang sangat cepat setelah penggantian katup pada beberapa pasien dengan stenosis aorta dan regurgitasi aorta.^{14,15}

Mekanisme tambahan untuk pengurangan kontraktilitas di tingkat miosit ini termasuk gangguan homeostasis kalsium, yang berkontribusi pada depresi hubungan antara frekuensi kekuatan, perubahan komposisi unit motor, termasuk peningkatan relatif β -myosin rantai berat, dan densifikasi dari mikrotubulus dalam miosit, yang mengganggu pemendekan sarkomer. Pada beban volume juga muncul kehilangan myofibril. Perubahan kompleks metabolisme energi dapat mengganggu kemampuan untuk mempertahankan tingkat energi bebas pada hidrolisis ATP (DG) di mana diperlukan untuk fungsi yang optimal dari kedua unit motor dan pompa membran yang diperlukan untuk homeostasis ion.^{19,23}

Apoptosis dapat menyebabkan hilangnya miosit di jantung yang hipertrofi secara berulang-ulang, meskipun pada frekuensi sangat rendah, yang akan

selalu menambah beban biomekanik pada miosit yang tersisa.^{8,13}

Simpulan

Hipertrofi ventrikel kiri muncul sebagai respon terhadap kelebihan hemodinamik pada beberapa kondisi fisiologis dan patologis. Patogenesis terjadinya HVK patologis karena adanya stimulasi primer berupa regangan mekanik jantung dan atau faktor neurohormonal. Manifestasi klinis dari HVK patologis dapat menjadi gagal jantung disebabkan gangguan fungsi diastolik, sistolik ataupun keduanya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lorell BH, Carabello BA. Left Ventricular Hypertrophy: Pathogenesis, detection and Prognosis. *Circulation*. 2000;102:470-79
2. Sussman A, McCulloch A, Borg TK. Biomechanical signaling in cardiac hypertrophy. *Circulation*. 2002;91:888-98
3. Kannel WB, Cobb J. Left ventricular hypertrophy and mortality: result from the Framingham Study. *Cardiology*. 1992;81(4-5): 291-8
4. Rohilla A, Kumari P, Rohilla S, Kushnoon A. Cardiac hypertrophy: A review on pathogenesis and treatment. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*. 2012; 4(3): 164-167
5. Malouf JF, Edwards WD, Tajik AJ, Seward JB. Functional anatomy of the heart. In: *Hurst the heart* Ed 13. Editor: Fuster V, Walsh RA, Harrington RA. 2011:67-84
6. Mann DL. Pathophysiology of heart failure. In: *Braunwald's Heart Disease* Ed 8. Editor: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP. Saunders Company. Philadelphia. 2008: 541-60
7. Opie LH. Mechanism of cardiac contraction and relaxation. In: *Braunwald's Heart Disease* Ed 8. Editor: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP. Saunders Company. Philadelphia. 2008: 527-59
8. Haldar SM, Walsh SA. Molecular and cellular biology of the normal, hypertrophied and failing heart In: *Hurst the heart* Ed 13. Editor: Fuster V, Walsh RA, Harrington RA. 2011:138-53
9. Kehat I, Molkentin JD. Molecular pathways underlying cardiac remodeling during pathophysiological stimulation. *Circulation*. 2010;122:2727-35
10. Cacciapouti F. Molecular mechanism of left ventricular hypertrophy (LVH) in systemic hypertension (SH)-possible therapeutic perspective. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2011:449-55
11. Bang CN, Gerds E, Aurigemma GP, Boman K, Simone G, Dahlof B et al. Four-Group Classification of Left ventricular Hypertrophy based on ventricular concentricity and dilatation identifies a Low-Risk Subset of Eccentric hypertrophy in hypertensive patients. *Circulation cardiovascular imaging*. 2014;7:422-29
12. Khouri MG, Peshock RM, Ayers CR, Lemos JA, Drazner MH. A 4-tiered classification of left ventricular hypertrophy based on left ventricular geometry: the Dallas Heart Study. *Circulation Cardiovascular Imaging*. 2010;3:164-71

13. Garcia JA, Incerpi EK. Factors and mechanisms involved in left ventricular hypertrophy and the anti-hypertrophic role of nitric oxide. *Arq Bras Cardiol.* 2008;90(6): 409-16
14. Kempf T, Wollert KC. Nitric Oxide and the enigma of cardiac hypertrophy. *Bioessays.* 2004;6:608-15
15. DeBosch B, Treskov I, Lupu TS, Weinheimer C, Kovacs A, Courtois M, Muslin AJ. Akt1 is required for physiological cardiac growth. *Circulation.* 2006;113:2097-2104
16. Willis MS, Townley-Tilson WH, Kang EY, Homeister JW, Patterson C. Sent to destroy: the ubiquitin proteasome system regulates cell signaling and protein quality control in cardiovascular development and disease. *Circulation.* 2010;106:463-78
17. Maillet M, vanBerlo JH, Molkenin JD. Molecular basis of physiological heart growth: fundamental concepts and new players. *Molecular Cell Biology.* 2013;14
18. Bernardo BC, weeks KL, Pretorius L, McMullen JR. Molecular distinction between physiological and pathological cardiac hypertrophy: experimental findings and therapeutic strategies. *Pharmacol.* 2010;128:191-227
19. Abel ED, Doenst T. Mitochondrial adaptations to physiological versus pathological cardiac hypertrophy. *Cardiovasc.* 2011;90:234-42
20. Moellendorf S. IGF-IR signaling attenuates the age-related decline of diastolic cardiac function. *Am.J.Physiol Endocrinal Metab.*2012;303:213-22
21. Wu X, Eder P, Chang B, Molkenin JD. TRP channels are necessary mediators of pathologic cardiac hypertrophy. *Proc. Natl Acad.*2010;107:7000-7005
22. Kehat I, Molkenin JD. Extracellular signal regulated kinase1/2(ERK 1/2) signaling in cardiac hypertrophy. *Ann.NY acad. Sci.*2010;1188:96-102
23. Porello ER. MIR-15 family regulates postnatal mitotic arrest of cardiomyocytes. *Circulation.*2011;109:670-79