

# Peranan Faktor-Faktor Hemodinamik dan Non Hemodinamik Dalam Mekanisme Patogenik Hipertrofi Ventrikel Kiri

William Sanjaya, Sunarya Soerianata

*Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskuler*

*Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia / Rumah Sakit Pusat Jantung Nasional Harapan Kita, Jakarta*

## ABSTRAK

Beberapa bukti terakhir mengungkapkan bahwa beban hemodinamik merupakan stimulus fundamental untuk memulai kejadian biologis yang menuju ke arah hipertrofi ventrikel kiri. Genotip, jenis kelamin, ukuran tubuh, dan faktor lingkungan juga terlibat dalam perubahan molekular untuk penambahan massa ventrikel kiri. Nilai massa ventrikel kiri yang tidak sesuai untuk jenis kelamin, ukuran tubuh, dan beban hemodinamik individual berhubungan dengan fenotip resiko kardiovaskular yang tinggi. Kondisi massa ventrikular yang besar dan tidak sesuai dapat dikenal dari tahap lanjut perubahan struktur patologis yang mula-mula diinduksi oleh kelebihan beban sampai melampaui ambang kompensasi. Proses biologis yang menghasilkan massa ventrikel kiri yang tidak sesuai berhubungan dengan aktifitas berkepanjangan mediator biologi seperti protoonkogen, faktor pertumbuhan yang lain, neurohormon, dan sitokin.

Kata Kunci : hipertrofi – hemodinamik – mediator biologi – protoonkogen – neurohormon – sitokin

## PENDAHULUAN

Hipertrofi ventrikel kiri merupakan faktor risiko yang kuat terhadap berbagai komplikasi penyakit kardiovaskular yang meliputi angina pectoris, infark miokard, *stroke*, gagal jantung kongestif, dan kematian mendadak; sedangkan penyebab tersering hipertrofi ventrikel kiri di dalam populasi umum adalah hipertensi.<sup>1</sup> Hipertrofi otot jantung merupakan suatu bentuk penyesuaian menahun ventrikel kiri terhadap meningkatnya beban jantung, baik beban tekanan maupun beban volume, atau sebagai hasil dari pengaruh faktor-faktor neurohumoral seperti peningkatan sirkulasi katekolamin, peningkatan konduksi saraf simpatetik jantung, aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron, meningkatnya kadar hormon tiroksin dan pertumbuhan.<sup>1,2</sup> Hipertrofi ini meliputi peningkatan volume miosit jantung karena perubahan diameter, panjang dan volume. Hal-hal yang berhubungan dengan massa ventrikel kiri meliputi umur, tekanan darah, penyakit jantung koroner, dan katup,

merokok dan ukuran tubuh. Dalam studi Framingham didapatkan bahwa prevalensi hipertrofi ventrikel kiri meningkat sesuai dengan umur.<sup>1</sup> Hipertrofi dan gagal jantung merupakan kelainan kompleks yang melibatkan faktor-faktor genetik, fisiologis, dan lingkungan.<sup>3</sup>

### Faktor hemodinamik dalam patogenesis hipertrofi ventrikel kiri

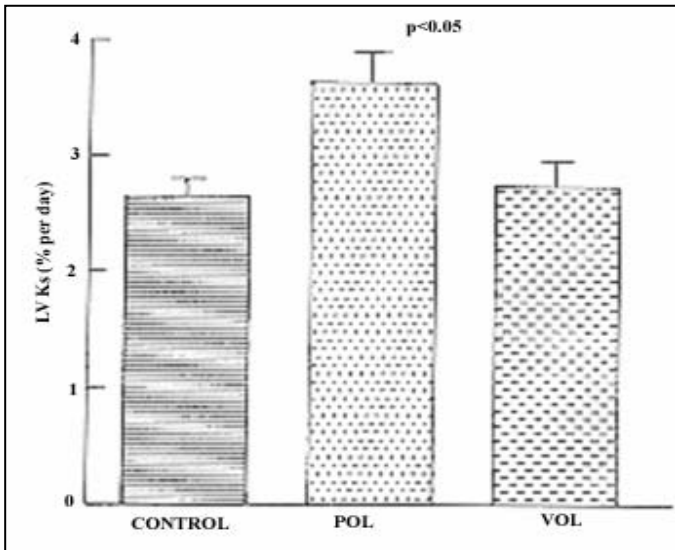
Saat menghadapi beban hemodinamik, jantung melakukan kompensasi menggunakan mekanisme Frank-Starling untuk meningkatkan pembentukan jembatan silang, meningkatkan massa otot untuk menghadapi beban tambahan, dan menggunakan mekanisme neurohormonal untuk meningkatkan kontraktilitas.<sup>4</sup>

Sesuai dengan hukum LaPlace bahwa beban pada semua bagian otot jantung = (tekanan x jari-jari) / (2 x tebal dinding), maka beban tekanan pada otot jantung yang menetap dan

dalam waktu yang cukup lama, seperti pada hipertensi dan stenosis aorta, akan menyebabkan serabut otot bertambah tebal dan massa otot bertambah.<sup>4,5</sup> Sarkomer-sarkomer yang tersusun paralel menyebabkan pelebaran miosit dan menghasilkan bentuk remodeling hipertrofi konsentrik (penambahan rasio tebal dinding / ukuran ruang). Karena stres sistolik (beban akhir) merupakan penentu utama penampilan pemompaan, maka dibutuhkan normalisasi stres sistolik untuk mempertahankan fraksi ejeksi yang normal.

Beban volume pada keadaan regurgitasi aorta menahun, regurgitasi mitral, atau anemi menyebabkan sarkomer bereplikasi secara serial dan menyebabkan penambahan volume ventrikel. Bentuk remodeling yang dihasilkan adalah hipertrofi eksentrik (pembesaran ruang dengan penurunan rasio tebal dinding / ukuran ruang). Bentuk ini merupakan awal kompensasi jantung untuk mempertahankan isi sekuncup.<sup>4</sup>

Peningkatan stres dinding dan regangan merupakan rangsangan menghasilkan signal yang menyebabkan transkripsi mRNA untuk meningkatkan protein otot. Reaksi nuklear ini menghasilkan perlindungan otot jantung terhadap tekanan dinding yang berlebihan untuk meminimalkan konsumsi oksigen.<sup>2</sup> Secara umum diketahui bahwa signal mekanik memulai tahapan kejadian biologis menuju ke arah pertumbuhan jantung yang terkoordinasi; signal ini berbeda antara beban volume dan beban tekanan. Secara *in vivo*, dalam beberapa jam setelah beban tekanan, terjadi peningkatan sintesis rantai berat miosin sekitar 35%. Sebaliknya pada beban volume yang murni, penambahan massa ventrikel terjadi akibat penurunan laju degradasi rantai berat miosin (**Gb. 1**).<sup>6</sup>



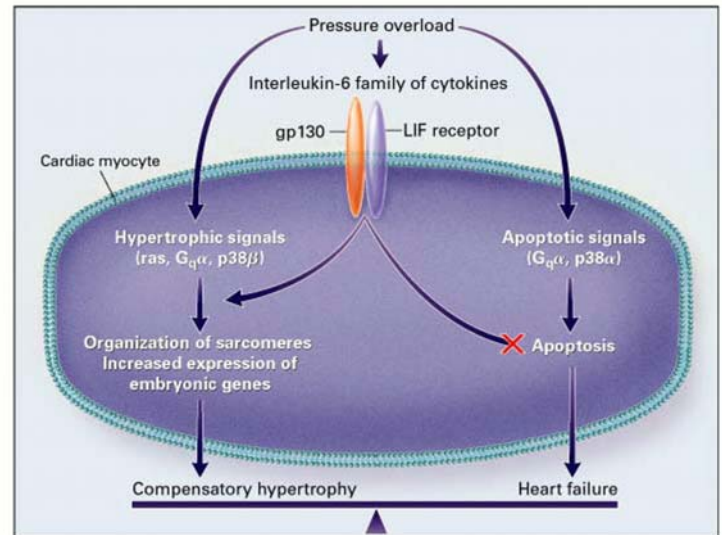
Gb. 1. Laju sintesis miosin ventrikel kiri (LV Ks) pada anjing normal (KONTROL). Anjing dipaparkan terhadap beban tekanan (POL), dan beban volume (VOL);  $p < 0,05$ . Laju sintesis rantai berat miosin bertambah sebagai respon beban tekanan yang mendadak, sebaliknya hal ini tidak terjadi pada beban volume yang mendadak.

Dikutip dari 6

Interaksi antara beban otot jantung dan efek biologis dilengkapi oleh faktor-faktor fisik yang dihantarkan ke dalam sel oleh *coupling* mekanik-kimia. Faktor-faktor fisik yang di-

maksud adalah 1) membran protein yang sensitif, termasuk kanal ion dan pertukaran ion, 2) faktor pertumbuhan, hormon, dan sitokin yang diinduksi oleh regangan, 3) rangsangan reseptor integrin.<sup>6</sup>

Transduksi signal biomekanik akut pada model eksperimental sering disertai ambilan protein G yang terkait neurohormon (seperti angiotensin II dan endotelin I). Neurohormon ini mempunyai aktivitas meningkatkan signal yang dicetuskan oleh kejadian mekanik itu sendiri. Stres biomekanik seperti hipertensi menahun dan beban tekanan mengaktifkan signal hipertrofi dan apoptosis secara paralel. Pada waktu yang bersamaan, stres biomekanik juga menyebabkan induksi ligan yang terkait pada gp130 seperti kardiotropin 1. Sitokin ini terikat pada reseptornya yang mengandung gp130-LIF (faktor penghambat leukemia) heterodimer, menghasilkan aktivasi jalur gp130 yang menghambat aksi pada jalur apoptosis. Tanpa gp130, respon miosit jantung terhadap stres biomekanik bergeser ke arah apoptosis, menghasilkan kehilangan miosit fungsional dan timbulnya gagal jantung. Pada akhirnya hasil stres biomekanik tergantung pada keseimbangan antara kedua jalur transduksi signal yang berlawanan (**Gb. 2**).



Gb. 2. Jalur yang terlibat pada hipertrofi, apoptosis, dan *survival* miosit selama transisi antara hipertrofi dan gagal jantung sebagai respon terhadap stres biomekanik.

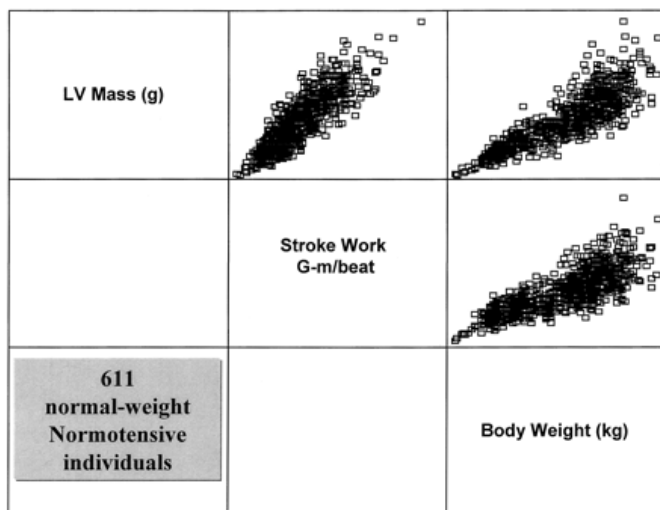
Dikutip dari 3

Pada hipertrofi beban volume, dilatasi ruang disebabkan oleh pemanjangan miosit dan perubahan ikatan silang dan bentuk gelombang kolagen. Pelarutan gelombang kolagen menyebabkan peningkatan elastisitas, penyisipan serat otot, dan penambahan ukuran ruang. Pelarutan ini berhubungan dengan aktivasi matriks metalloproteinase (MMPs): famili/kelompok seng berprotein yang meliputi stromalisin, kolagenase, gelatinase, dan MMPs tipe membran.<sup>4</sup>

#### Faktor-faktor non hemodinamik dan kaitannya dengan determinan hemodinamik

Meskipun bukti-bukti terakhir menyebutkan bahwa beban hemodinamik merupakan rangsangan fundamental untuk memulai tahapan kejadian biologis menuju hipertrofi ventrikel

kiri, faktor-faktor non hemodinamik seperti genotip, jenis kelamin, ukuran tubuh dan lingkungan yang berkaitan dengan kebiasaan nutrisi ternyata terlibat dalam tahapan perubahan molekuler yang akhirnya menghasilkan sintesis protein yang dibutuhkan untuk meningkatkan massa ventrikel kiri. Genotip sangat mungkin berperan sebagai stimulus primer dari konstruksi arsitektur otot jantung; stimulasi lebih lanjut akan menentukan derajat pertumbuhan ukuran sel (hipertrofi). Genotip normal dapat diubah oleh transduksi signal stres mekanik - yang melalui aktivasi protein kinase, tahapan fosforilasi, dan penampilan *immediate-early genes* seperti *c-fos*, *c-myc*, *c-jun* dan *Egr-1* - menginduksi peningkatan sintesis protein, dan respon lambat neurohormon dan gen lokal seperti rantai berat beta miosin, dan alfa aktin skeletal yang mengubah struktur jaringan. Perbedaan massa ventrikel kiri karena jenis kelamin meningkat pada usia remaja dan bertahan pada dewasa. Perbedaan karena jenis kelamin dipertahankan oleh penambahan simetris dimensi ruang jantung dan ketebalan dinding, sehingga tidak ada perbedaan ketebalan dinding relatif. Ukuran tubuh, terutama massa tubuh bersih merupakan determinan yang kuat untuk massa ventrikel kiri baik pada laki-laki maupun wanita, ras kaukasoid maupun negroid. Kerja jantung sangat erat kaitannya dengan massa ventrikel kiri, demikian juga halnya ukuran tubuh. Hal ini telah ditunjukkan pada studi populasi besar dengan tekanan darah dan berat badan normal sepanjang hidup (Gb. 3).<sup>2</sup>



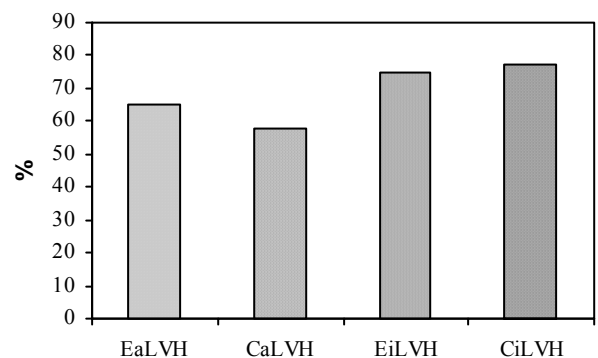
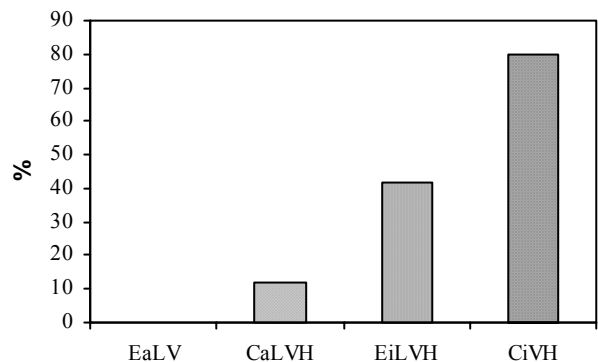
Gb. 3. Hubungan antara massa ventrikel kiri (atas, sumbu y), kerja jantung (tengah atas, sumbu X, tengah kanan, sumbu Y), dan berat badan (kanan, sumbu X) pada 611 individu dengan tekanan darah dan berat badan normal (de Simone dkk). Massa ventrikel kiri erat kaitannya dengan kerja jantung dan ukuran tubuh, dan kerja jantung erat kaitannya dengan ukuran tubuh. Besaran hubungan ini sangat mirip, mencerminkan hubungan biologis linier yang ketat.

Dikutip dari 2

### Gambaran Hemodinamik Hipertrofi Ventrikel Kiri

Berdasarkan massa ventrikel kiri pada tingkat beban hemodinamik saat istirahat, jenis kelamin, dan tinggi badan, dikenal bentuk hipertrofi ventrikel kiri yang tidak sesuai (*inappropriate LVH* = *iLVH*), jika massa ventrikel kiri ter-

observasi / diperkirakan > 128%. Dibandingkan dengan hipertrofi ventrikel kiri yang sesuai (*appropriate LVH* = *aLVH*), *iLVH* secara independen berkaitan dengan prevalensi penurunan fungsi sistolik otot jantung, penampilan fungsi pompa yang rendah, dan tingginya abnormalitas relaksasi diastolik, sehingga bentuk ini merupakan risiko kardiovaskuler yang lebih buruk. Pada studi fungsi sistolik dan diastolik ventrikel kiri dan gambaran hemodinamiknya antara hipertrofi ventrikel kiri yang tidak sesuai dengan yang sesuai, konsentrik dan eksentrik pada pasien hipertensi dalam studi Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) didapatkan spektrum fungsi miokardial dan abnormalitas relaksasi ventrikel kiri pada berbagai bentuk hemodinamik hipertrofi ventrikel kiri (Gb. 4).



Gb. 4. Panel atas : Diagram batang memperlihatkan persentase pasien dengan fungsi miokardial rendah dalam hubungannya dengan hipertrofi ventrikel kiri yang eksentrik atau konsentrik, sesuai atau tidak sesuai. Semua nilai  $p < 0,01$ .

Panel bawah : Diagram batang memperlihatkan persentase pasien dengan abnormalitas relaksasi ventrikel kiri dalam hubungannya dengan hipertrofi ventrikel kiri yang eksentrik atau konsentrik, sesuai atau tidak sesuai. Nilai  $p = 0,03$ .

Dikutip dari 7

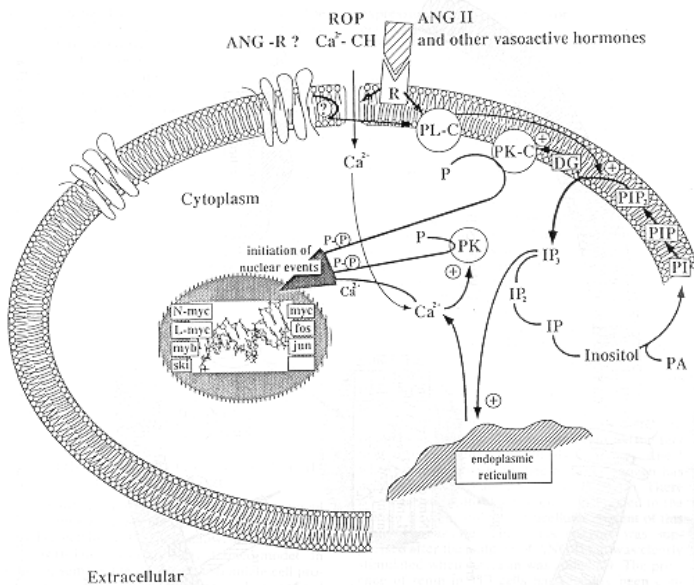
### Basis Molekuler Hipertrofi Kardiovaskuler – Peranan Neurohormonal dan Sistem Renin – Angiotensin

Jalur yang menghasilkan penambahan massa ventrikel kiri kebanyakan melibatkan ekspresi segera regangan terinduksi dari protoonkogen dan transkripsi neurohormon intramio-kardial (angiotensin II, aldosteron, endotelin, bradikinin, dan sebagainya).<sup>2</sup> Neurohormon angiotensin II selain mempunyai aktivitas hemodinamik seperti vasokonstriktor langsung, sim-

patomimetik, retensi natrium melalui pelepasan aldosteron, juga mempunyai aksi mitogenik sebagai faktor pertumbuhan langsung (Gb. 5)<sup>2,8</sup>. Sangat menarik karena ternyata semua komponen sistem renin angiotensin ditemukan lokal dalam jaringan kardiovaskuler.<sup>8</sup>

S54

M. PAUL AND D. GANTEN



Gb. 5. Skema jalur intraseluler: cara angiotensin II (Ang II) dan hormon vasoaktif lain seperti katekolamin atau vasopressin dapat menstimulasi ekspresi protoonkogen selain DNA, RNA, dan sintesis protein. Angiotensin II yang berikatan dengan reseptor spesifiknya, mengaktifkan 'receptor-operated (ROP) Ca<sup>2+</sup> channels' (Ca<sup>2+</sup> - CH) dan meningkatkan influks Ca<sup>2+</sup>. Fosfolipase C (PLC) pada reseptor Ang II pada gilirannya menghidrolisis membran plasma fosfoinositid (sebagian besar fosfatidilinositol-4,5-bifosfat (PIP<sub>2</sub>), menghasilkan 1,2 diasilglyserol (DG) dan inositol-1,4,5-trifosfat (IP<sub>3</sub>). IP<sub>3</sub> dan DG memobilisasi protein kinase C (PKC). Fosforilasi protein yang berhubungan dengan PKC (P-P) dan peningkatan Ca<sup>2+</sup> bebas intrasel menginduksi ekspresi protoonkogen (seperti : fos, myc, dan jun). Selanjutnya protoonkogen ini terlibat dalam regulasi pertumbuhan sel abnormal pada penyakit kardiovaskuler.

Dikutip dari 8

Pengaturan mediator pertumbuhan sel yang meliputi sitokin, hormon pertumbuhan (GH), dan faktor pertumbuhan I seperti insulin (IGF-1), juga berperan penting dengan mempengaruhi pertumbuhan dan komposisi otot jantung. Mediator ini juga terlibat dalam regresi yang menyebabkan transisi dari hipertrofi ventrikel kiri tipe kompensasi ke arah perubahan struktur otot jantung berat yang menuju ke gagal jantung.<sup>2</sup>

Di dalam kohort Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale (PIUMA), IGF-1 dilaporkan berasosiasi secara independen dengan massa ventrikel kiri. Dalam studi dengan tikus, mRNA IGF-1 jantung ditingkatkan oleh angiotensin II melalui mekanisme hemodinamik dan non hemodinamik serta mengatur perubahan struktural jantung yang terjadi pada hipertensi. Telah ada bukti-bukti efek langsung GH dalam respon ventrikel terhadap sejumlah rangsang fisiologis dan patologis yang meningkatkan beban jantung. Jalur GH/IGF-1 juga dapat membantu menerangkan hubungan antara

kegemukan, peningkatan tekanan darah, perkembangan hipertrofi ventrikel kiri, dan sindrom metabolik. Insulin yang mempengaruhi banyak jalur biologi dalam metabolisme glukosa, juga mempunyai efek hemodinamik (vasodilatasi) dan merupakan faktor pertumbuhan yang poten. Baik resistensi insulin dan status hiperinsulinemi mempunyai konsekuensi pada sistem kardiovaskuler, meskipun dapat tidak independen untuk demografi dan korelasi hemodinamik yang lain. Mekanisme tidak langsung pengaruh insulin terhadap pertumbuhan otot ventrikel kiri berhubungan dengan kemampuannya meningkatkan retensi natrium, dan selanjutnya bersama dengan stimulus penting lain untuk pertumbuhan ventrikel kiri.<sup>9</sup>

## KESIMPULAN

Pertumbuhan ventrikel kiri tergantung dari beban hemodinamik yang dipengaruhi oleh faktor genetik dan lingkungan. Reaksi individual ventrikel kiri terhadap stimulus hemodinamik berhubungan dengan kemampuan menghasilkan tahapan kejadian yang dimulai pada tingkat membran sel, yang selanjutnya meningkatkan produksi faktor pertumbuhan. Kemampuan ini sangat mungkin di bawah kontrol genetik, tetapi juga secara independen berkaitan dengan besarnya ukuran tubuh dan pengaruh hormon-hormon spesifik yang berperan sebagai pengatur pertumbuhan.

Meskipun sistem renin-angiotensin telah lama dikenal sebagai sistem hormonal, sekarang diketahui bahwa semua komponen RAS disintesis di dalam sistem kardiovaskuler. Beberapa bukti menunjukkan bahwa sistem renin-angiotensin - yang meningkat pada hipertrofi kardiovaskular - berperan dalam aktivitas hemodinamik, mitogenik, dan pertumbuhan. Secara umum diketahuinya faktor-faktor pertumbuhan abnormal yang memerantarai hipertrofi kardiovaskuler menyebabkan timbulnya pandangan baru mengenai mekanisme seluler pada perjalanan penyakit ini.

## KEPUSTAKAAN

1. Pluim BM, van der Laarse A, Vliegen HW, Brusckhe AVG., van der Wall EE. Pathology versus Physiology. In: Left Ventricular Hypertrophy. Kluwer Academic Publ. 1999. p 69.
2. de Simone G, Paganis F, Contaldo F. Link of nonhemodynamic factors to hemodynamic determinants of left ventricular hypertrophy. Hypertension 2001; 38: 13-8.
3. Epstein FH. Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. N. Engl J Med 1999; 341: 1276-83.
4. Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy. Pathogenesis, detection and prognosis. Circulation 2000; 102: 470-9.
5. Schipperheijn JJ. Hypertrophy and Hypertension. In: Left Ventricular Hypertrophy. Kluwer Academic Publ. 1999. p.55.
6. Van der Laarse A, Ruwhof C, van Wamel JET, van der Wall EE, Brusckhe AVG. Etiology of Left Ventricular Hypertrophy. Pathology versus Physiology. In: Left Ventricular Hypertrophy. Kluwer Academic Publ. 1999. p.10.
7. Palmieri V. Left ventricular function and hemodynamic features of inappropriate left ventricular hypertrophy in patients with systemic hypertension: The LIFE Study. Am Heart J 2001; 141: 784-91.
8. Paul M, Ganten D. The Molecular basis of cardiovascular hypertrophy. The Role of the Renin-Angiotensin System. J. Cardiovasc Pharmacol. 1992; 19 (Suppl. 5): S51-S58.
9. Verdecchia P, Reboldi G, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Telera MP et al. Circulating Insulin and Insulin Growth Factor-1 are Independent Determinants of Left Ventricular Mass and Geometry in Essential Hypertension. Circulation 1999; 100: 1802-7.