

Peranan Penghambat Reseptor Angiotensin II dalam Hipertrofi Ventrikel Kiri

Sunarya Soerianata, William Sanjaya

Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskuler, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
Rumah Sakit Jantung dan Pembuluh Darah Harapan Kita

PENDAHULUAN

Hipertensi merupakan suatu bentuk percepatan utama perubahan patologis jantung dan pembuluh darah. Selain sebagai penyebab terpenting kerusakan berbagai organ sasaran, hipertensi dapat mencetuskan aterosklerosis, disfungsi endotel, hipertrofi ventrikel kiri yang meningkatkan risiko kejadian *stroke*, kardiovaskuler, dan gagal ginjal.^{1,2}

Prevalensi hipertrofi ventrikel kiri (HVK)

HVK sangat sering terjadi pada pasien-pasien hipertensi. Pada tahun 1992, kelompok studi TOMHS melaporkan kejadian HVK yang dideteksi dengan ekokardiografi berkisar dari 24% sampai 45% pada pasien-pasien hipertensi ringan.³ Studi-studi lain melaporkan kejadian yang sama, berkisar 20% pada pasien hipertensi ringan sampai sekitar 50% pada pasien hipertensi berat.^{4,5} Yang menarik perhatian adalah kejadian HVK (yang dideteksi dengan elektrokardiogram) secara bermakna lebih tinggi pada kelompok pasien dengan peningkatan tekanan darah pada pagi hari.⁶⁻⁷

Penyebab dan faktor-faktor risiko

Tekanan darah yang tinggi berhubungan kuat dengan kejadian HVK, meskipun HVK itu sendiri sudah meramalkan bahwa individu dengan tekanan darah yang normal akan berkembang menjadi hipertensi.⁸ HVK itu sendiri lebih dipertimbangkan sebagai salah satu manifestasi awal kerusakan organ sasaran akibat hipertensi. Tekanan darah diastolik (TDD) berhubungan dengan peningkatan pembebanan tekanan yang berkaitan dengan penebalan dinding ventrikel, sedangkan tekanan darah sistolik (TDS) lebih berhubungan erat dengan massa ventrikel kiri akibat peningkatan tekanan dan volume.⁹

Banyak penyebab HVK yang serupa dengan penyebab semua penyakit kardiovaskuler. Penentu-penentu demografik seperti usia, suku bangsa, dan riwayat keluarga sudah dikenal berperan di dalam perkembangan HVK.¹⁰⁻¹³ Sumbangsih genetik terhadap perkembangan HVK sudah merupakan bahan penelitian tahun-tahun terakhir ini, dan hasilnya menunjukkan bahwa saudara kembar dan genetik Afrika-Amerika mempunyai kecenderungan peningkatan massa ventrikel kiri.¹⁴⁻¹⁵

Dalam studi Framingham, HVK meningkatkan risiko penyakit jantung koroner sebesar 3 sampai 5 kali lipat, *stroke* 6 kali lipat, dan gagal jantung 15 kali lipat pada populasi umum.¹⁸ Studi terbaru EUROSTROKE menemukan hal serupa yaitu bahwa HVK meningkatkan risiko *stroke* 2 kali lipat, dan kejadian *stroke* fatal 4 kali lipat.¹⁷

Patofisiologi HVK

Hipertensi arterial merupakan penyebab utama HVK. Hipertensi meningkatkan stres hemodinamik pada dinding ventrikel, yang mencetuskan peningkatan segera aktifitas sistem renin angiotensin aldosteron (SRAA). Hal ini selanjutnya akan meningkatkan penampilan faktor-faktor pertumbuhan yang merangsang pertumbuhan /hipertrofi.¹⁸

SRAA menginduksi HVK baik secara tidak langsung melalui peningkatan tekanan darah, dan secara langsung sebagai pengaruh tropik langsung pada miokardium. SRAA adalah salah satu dari sejumlah faktor-faktor tropik yang meliputi sistem saraf umum yang berperan pada HVK. Akan tetapi SRAA kelihatannya memainkan peran tersendiri di dalam kejadian patologis HVK dengan memainkan perubahan-perubahan biokimiawi dan patologi yang memulai kejadian HVK.¹⁹

Kadar aldosteron dan angiotensin-II yang beredar berhubungan secara langsung dengan massa ventrikel kiri.¹⁹ Angiotensin-II mempunyai kemampuan kardiotropik yang diperantarai sebagian besar oleh reseptor AT-1.² Pengikatan angiotensin II dengan reseptor ini menginduksi pertumbuhan dan proliferasi miosit jantung²¹⁻¹, otot polos vaskuler²³ dan sel-sel endotel koroner²⁴, dan juga menghasilkan sekresi kolagen melalui fibroblas jantung.²⁵ Angiotensin II juga mempercepat disfungsi endotel, dan mengakibatkan vasokonstriksi dan destabilisasi bersamaan plak aterosklerotik.²⁶

Diagnosis HVK

Elektrokardiografi (EKG) mendeteksi HVK dengan mengukur perubahan elektrik dan kecepatan repolarisasi di dalam jantung yang disebabkan oleh peningkatan masa jantung. Sudah terdapat sejumlah kriteria untuk menentukan HVK dengan EKG, tetapi yang paling umum digunakan adalah

kriteria durasi voltase *Cornell* (HVK didiagnosis bila lama voltase melebihi 2400 mm/detik) dan kriteria voltase *Sokolow-Lyon* (HVK didiagnosis jika penjumlahan amplitudo SV1 dan RV5/6 lebih besar dari 35 mm) dengan spesifisitas yang tinggi dan sensitivitas yang dapat diterima.²⁷

Ekokardiografi merupakan cara non-invasif yang aman untuk menilai anatomi dan fungsi jantung. Prosedur ini biasanya tersedia luas di rumah sakit atau klinik jantung dan mempunyai kemampuan pengukuran HVK yang akurat dengan sensitivitas dan spesifisitas tinggi ($\geq 80\%$). Ekokardiografi mode M dan 2-dimensi selalu dipergunakan bersama-sama. Ekokardiogram mode-M hanya menilai bagian kecil ventrikel kiri. Hasilnya dapat memberikan informasi tentang berbagai bentuk yang berbeda dari geometri ventrikel kiri dan besarnya fungsi sistolik dan diastolik.²⁸

Pencitraan resonansi magnetik (*Magnetic Resonance Imaging = MRI*) telah dikenal sebagai baku emas deteksi LVH, selain pencitraan bermutu tinggi, memungkinkan pengukuran ketebalan dinding ventrikel kiri dan dimensi interna yang lain.²⁷ Dalam praktek klinis, MRI memungkinkan pengukuran pengaruh pengobatan pada regresi ventrikel kiri yang lebih akurat, karena mampu mengenal perubahan ketebalan ventrikel kiri sampai 1 mm.²⁹

Pengobatan antihipertensi pada HVK

Ada lebih dari 1.000 uji klinis yang membandingkan pengaruh berbagai kelas obat-obat antihipertensi terhadap massa ventrikel kiri. Terdapat persetujuan umum di antara berbagai uji klinis bahwa penurunan tekanan darah yang substansial disertai oleh pengurangan massa ventrikel kiri. Kecuali vasodilator perifer, kebanyakan kelas obat-obat antihipertensi telah ditemukan menurunkan massa ventrikel kiri dengan berbagai rentang.³⁰ Sebuah metaanalisis atas uji klinis ekokardiografi acak dan terkontrol selama 6 bulan atau lebih menemukan bahwa pengurangan massa ventrikel kiri dengan penghambat reseptor angiotensin lebih besar secara bermakna daripada dengan penghambat beta.³⁰

Penghambat reseptor angiotensin dan EKA menurunkan tekanan darah dengan menghambat kinerja angiotensin II. Akan tetapi penghambat EKA tidak menghambat SRAA secara sempurna karena stimulasi kompensasi alternatif yaitu pada jalur lokal EKA untuk pembentukan angiotensin II.³¹

Telmisartan Effectiveness of Left Ventricular Mass Reduction (TELMAR)

TELMAR akan menilai pengaruh penghambat reseptor angiotensin, *telmisartan* pada HVK dibandingkan dengan penghambat beta, metoprolol pada dosis antihipertensi yang serupa. TELMAR adalah uji klinis yang acak, tersamar ganda, dan kelompok paralel dengan sejumlah 140 pasien dengan usia 18-80 tahun dengan hipertensi esensial yang tidak terkontrol (TDS rerata pada waktu siang ≥ 140 mmHg, atau TDD ≥ 90 mmHg dan atau TDS malam ≥ 120 mmHg atau TDD ≥ 70 mmHg yang diukur dengan pemantauan tekanan darah ambulatori, dan indeks masa ventrikel kiri $> 0,8$ g/cm pada wanita, $> 1,1$ g/cm pada laki-laki (secara MRI). Dosis telmisartan dimulai 40 mg selama 2 minggu pertama, 80 mg selama 5,5 bulan dan

40 mg untuk 2 minggu terakhir. Metoprolol akan diberikan pada dosis 47,5 mg selama 2 minggu, 95 mg selama 5,5 bulan, dan 47,5 mg selama 2 minggu. Pemberian obat-obat tambahan yang lain dengan hidroklorotiazid dan amlodipine diijinkan. Titik akhir primernya adalah persentase perubahan indeks massa ventrikel kiri dibandingkan basal dengan menggunakan MRI. Variabel sekunder meliputi perubahan tekanan darah dan respon laju nadi yang dinilai dengan pemantauan tekanan darah ambulatori dan manual, dan stres dinding akhir sistolik, fungsi sistolik dan diastolik ventrikel kiri yang dinilai dengan MRI. Studi terpisah dilakukan sebelum studi utama untuk menentukan rentang normal data MRI pada berbagai usia populasi.³²

KEPUSTAKAAN

1. Chung O, Unger T. Angiotensin II receptor blockade and end-organ protection. *Am J Hypertens* 1999; 12: 150S-156S.
2. Guidelines Subcommittee. 1999 WHO - ISH. Guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-83.
3. Liebson PR, Grandits GA, Prineas R, et al. Echocardiography correlates of left ventricular structure among 844 mildly hypertensive men and women in the treatment of mild hypertension study (TOMHS). *Circulation* 1993; 87: 476-86.
4. Hammond IW, Devereux RB, Alderman MH et al. The prevalence and correlates of echocardiographic left ventricular hypertrophy among employed patients with uncomplicated hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 639-50.
5. Savage DD, Drayer JI, Henry WL et al. Echocardiographic assessment of cardiac anatomy and function in hypertensive subjects. *Circulation* 1979; 59: 623-32.
6. Matsuo K, Kusogi T, Kamiya H et al. Morning rise in blood pressure is a risk factor for cardiovascular complications in treated hypertensive patients. *J Hypertens* 2002; 20: S314.
7. Ikeda T, Yamamoto K, Okada J et al. Morning rise in blood pressure associates with hypertensive cardiovascular complications. *J Hypertens* 2002; 20: S150.
8. Post W, Larson M, Levy D. Impact of left ventricular structure on the incidence of hypertension. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994; 90: 179-85.
9. Kahan T. The importance of left ventricular hypertrophy in human hypertension. *J Hypertens* 1998; 16 (Suppl.7): S23-9.
10. Levy D, Anderson KM, Savage DD et al. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy; prevalence and risk factors. *Ann Intern Med* 1988; 108: 7-13.
11. Xie M-H, Liu F-Y, Wong PC et al. Proximal nephron and renal effects of DuP 753, a nonpeptide angiotensin II receptor antagonist. *Kidney Int* 1990; 38: 473-9.
12. Gardin JM, Wagenknecht LE, Anton-Culver H et al. Relationship of cardiovascular risk factors to echocardiographic left ventricular mass in healthy young black and white adult men and women. The CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults. Circulation* 1995; 92: 380-7.
13. Kannel W. Prognostic implications of electrocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1996; 60: 86-93.
14. Harshfield GA, Hwang C, Grim CE. Circadian variation of blood pressure in blacks: influence of age, gender, and activity. *J Hum Hypertens* 1990; 4: 43-7.
15. Arnett D, Devereux R, Hong Y et al. Strong heritability of left ventricular mass in hypertensive African Americans and relative wall thickness in hypertensive whites: the HyperGEN Echocardiography Study. *Circulation* 1998; 98: 1-658.
16. Kannel WB, Cobb J. Left ventricular hypertrophy and mortality - results from the Framingham study. *Circulation* 1994; 90: 179-85.
17. Bots ML, Nikitin Y, Salonen JT et al. Left Ventricular Hypertrophy and risk of fatal and non-fatal stroke. EUROSTROKE: a collaborative study among research centers in Europe. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56: 18-13.

18. Tin LL, Beevers DG, Lip GY. Hypertension, left ventricular hypertrophy, and sudden death. *Curr Cardiol Rep* 2002; 4: 449-57.
19. Levy D, Labib S, Anderson K. Determinants of the sensitivity and specificity of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1990; 81: 815-820.
20. Unger T, Chung O, Csikos T et al. Angiotensin receptors. *J Hypertens* 1996 ; 14 (Suppl 5) : S95-103.
21. Schruckert H, Sadoshima J, Cornelius T et al. Angiotensin II-induced growth responses in isolated adult rat heart. Evidence for load-independent induction of cardiac protein synthesis by angiotensin II. *Circ Res* 1995; 76: 489-97.
22. Paquet JL, Baudouin-Legros M, Brunelle G et al. Angiotensin II-induced proliferation of aortic myocytes in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 1990; 8: 565-72.
23. Gopal AS, Schnellbaeher MJ, Shen Z et al. Freehand three-dimensional echocardiography for determination of left ventricular volume and mass in patients with abnormal ventricles: comparison with magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10: 853-61.
24. Stoll M, Steckelings UM, Paul M et al. The angiotensin AT2-receptor mediates inhibition of cell proliferation in coronary endothelial cells. *J Clin Invest* 1995; 95: 651-7.
25. Lijnen PJ, Petrov VV, Fagard RH. Angiotensin II-induced stimulation of collagen secretion and production in cardiac fibroblast is mediated via angiotensin II subtype 1 receptors. *JRAAS* 2001; 2: 117-22.
26. Berry C, Brosnan MJ, Fennel J et al. Oxidative stress and vascular damage in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10: 247-55.
27. Liu J, Devereux R. Clinical assessment of cardiac hypertrophy. In: Left Ventricular Hypertrophy. Sheridan D, ed. Churchill Livingstone: London, 1998.
28. Devereux RB, Roman M. Evaluation of cardiac and vascular structure and function by echocardiography and other noninvasive techniques. In: Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management, Laragh JH, Brenner B, eds. Raven Press Ltd; New York, 1995: 1969-85.
29. Otterstad JE, Smiseth O, Kjeldsen SE. Hypertensive left ventricular hypertrophy: pathophysiology, assessment and treatment. *Blood Press* 1996; 5: 5-15.
30. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomized double blind studies. *JAMA* 1996; 275: 1507-13.
31. Mervaala E, Muller DN, Schmidt F et al. Blood-pressure independent effects in rats with human renin and angiotensinogen genes. *Hypertension* 2000; 35: 587-94.
32. Friedrich MG, Dahlof B, Sechtem U et al. Telmisartan Effectiveness on Left Ventricular Mass Reduction (TELMAR) as assessed by magnetic resonance imaging in patients with mild to moderate hypertension - a prospective, randomized, double-blind comparison of telmisartan with metoprolol over a period of six months - rationale and study design. *JRAAS* 2003; 4: 234-43.

KALENDER KEGIATAN ILMIAH PERIODE APRIL – JUNI 2005

Bulan	Tanggal	Kegiatan	Tempat dan Sekretariat
April	05 – 11	Kongres Nasional II Asosiasi Psikogeriatri Indonesia (KONAS II API)	Hotel Borobudur, Jakarta Dept. Psikiatri FKUI-RSCM Jl. Salemba Raya no. 6, Jakarta Pusat Tlp. : 021-70748554; Fax. : 021-39899128; e-mail: api_pdsjkji@yahoo.com
	16 – 17	6th Jakarta Antimicrobial Update 2005 dan 1st International Parasitic Update 2005	Hotel Sahid Jaya, Jakarta Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi, Departemen IP Dalam FKUI/RSCM Telp: 021-3908157, 392 5491; Faks: 021-391 9106 E-mail: tropik@indosat.net.id; jade_update@yahoo.com
	19 – 23	Kongres PANDI	Hotel Borobudur, Jakarta Bagian Biologi Kedokteran, FKUI/RSCM, Jl. Diponegoro no. 71, Jakarta Tlp.: 021-53650013/15; Fax.: 021-56650015 E-mail: kongres_pandipersandi@hotmail.com
Mei	06 – 08	Temu Ilmiah Reumatologi 2005	Hotel Sahid Jaya, Jakarta Divisi Reumatologi Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jl. Diponegoro no. 71, Jakarta Pusat Tlp.: +62-21-31930166; Fax. : +62-21-31936736 E-mail : reumatik@indosat.net.id
	19 – 21	The 8 th Course & Workshop Basic Sciences in Oncology	RSK Dharmais, Perhimpunan Onkologi Indonesia, Lt.5 RS Kanker Dharmais Jl.S.Parman Kav 84-86, Slipi – Jakarta Barat Telp/Fax : 021-569 44168; e-mail : isosecr@link.net.id
	20 – 22	The 5 th Jakarta Nephrology and Hypertension Course & Symposium on Hypertension	Hotel Borobudur, Jakarta PERNEFRI, FKUI / RSCM, Jl. Diponegoro no. 71, Jakarta Tlp.: 3149208; Fax.: 3155551; e-mail: pernefri@cbn.net.id, jnhc@cbn.net.id
	20 – 22	Indonesian Acupuncture Expo	Jakarta Convention Center Pacto Convex Ltd, Jakarta Hilton International Jl.Gatot Subroto, Jakarta; Tlp.: 021-570 5800 ext 430 Fax.: 021- 570 5798 / 572 4608; email : iit@cbn.net.id
	23 – 25	9th Annual Meeting of Indonesian Society of Plastic Surgery (PIT 9 PERAPI)	Hotel Horison, Bandung Tlp.: 62-22-70-776-871; Fax.: 62-22-70-776-871/ 62-21-55-960-179 E-mail: pitperapi@pharma-pro.com
Juni	08 – 11	Antimicrobials 2005 : Tailored Therapy for Severe Infection	Hotel Borobudur, Jakarta Departemen Farmakologi, FKUI/RSUPN CM, Jl. Salemba Raya 6, Jakarta Tlp.: 021-4532202; Fax.: 021-4535833; e-mail : globalmedica@cbn.net.id
	09 – 11	The 31th Annual Meeting Indonesian Ophthalmologist Association	Hotel Planet Holiday, Padang Bag. Mata RS. Dr. M. Djamil Padang Tlp. : 0751-24245; Fax. : 0751-24245; e-mail : perdami@pdg.vision.net.id
	23 – 24	2nd National Congress of PERDICI	Hotel Patra Jasa Semarang GEO convex; Jl. Kebon Sirih Timur 4, Jakarta Pusat 10340 Tlp.: 62-21-314 9319; 315 3392; fax.: 62-21-230 5835; 314 9318 E-mail: perdici@geoconvex.co.id
Informasi terkini, detail dan lengkap (jadwal acara/pembicara) bisa diakses di http://www.kalbefarma.com/calendar			