

Penyakit Jantung Hipertensi dan Gagal Jantung

Haris Munirwan, Onna Januaresty

Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala/RSUD Zainoel Abidin, Banda Aceh

ABSTRAK

Kata Kunci:

Penyakit jantung
hipertensi,
respon hipertrofik,
gagal jantung

Penyakit jantung hipertensi menggambarkan spektrum kondisi yang berkaitan dengan hipertensi yang berkembang dari perubahan struktur miokard subklinis, mekanik, seluler, dan ekstraseluler hingga gejala klinis gagal jantung. Dalam paradigma ini, beban hemodinamik yang disebabkan oleh tekanan darah tinggi meningkatkan tekanan dinding ventrikel kiri yang mengarah ke penebalan kompensasi dinding dan peningkatan massa ventrikel kiri. Faktor-faktor seperti ras, jenis kelamin, neurohormon, sitokin, dan faktor pertumbuhan memodulasi respon hipertrofik ini, menghasilkan fibrosis, kekakuan miokard, disfungsi mekanik, dan akhirnya gagal jantung.

Korespondensi: munirwanharis@unsyiah.ac.id (Haris Munirwan)

ABSTRACT

Keywords:

Hypertensive heart
disease,
hypertrophic response,
heart failure

Hypertensive heart disease describes a spectrum of conditions associated with hypertension that develop from subclinical, mechanical, cellular, and extracellular myocardial structure changes to clinical symptoms of heart failure. In this paradigm, the hemodynamic load induced by high blood pressure increases left ventricular wall pressure leading to compensatory thickening of the left ventricle wall and an increase in left ventricle mass. Factors such as race, gender, neurohormones, cytokines, and growth factors modulate this hypertrophic response, resulting in fibrosis, myocardial stiffness, mechanical dysfunction, and ultimately heart failure.

PENDAHULUAN

Penyakit jantung hipertensi menggambarkan spektrum kondisi yang berkaitan dengan hipertensi yang berkembang dari perubahan struktur miokard subklinis, mekanik, seluler, dan ekstraseluler hingga gejala klinis gagal jantung. Dalam paradigma ini, beban hemodinamik yang disebabkan oleh tekanan darah tinggi meningkatkan tekanan dinding ventrikel kiri (VKi) yang mengarah ke penebalan kompensasi dinding dan peningkatan massa VKi. Faktor-faktor seperti ras, jenis kelamin, neurohormon, sitokin, dan *growth factor* memodulasi respons hipertrofik ini, menghasilkan fibrosis, kekakuan miokard, disfungsi mekanik sehingga terjadi Hipertrofi dan *remodeling* VKi dan berujung pada gagal jantung.^{1,2}

Meskipun tahap-tahap penyakit jantung hipertensi menunjukkan perkembangan searah, penelitian pada *Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension* (LIFE) telah menunjukkan bahwa agen antihipertensi dapat mengurangi massa VKi, sebuah temuan yang juga terkait dengan hasil yang lebih baik dalam analisis post hoc. Dalam meta-analisis 80 uji coba yang membandingkan efektivitas berbagai kelas obat antihipertensi untuk memperbaiki hipertrofi VKi pada pasien hipertensi. Klingbiel dkk mengidentifikasi bahwa indeks massa VKi menurun 13% dengan Angiotensin Receptor Blocker (ARB), 11% dengan Calcium Channel Blocker (CCB), dan 10% dengan ACE inhibitor.^{2,3}

DISFUNGSI SISTOLIK DAN DIASTOLIK

Disfungsi diastolik, merujuk pada kelainan pada relaksasi dan pengisian VKi, yang merupakan ciri khas penyakit jantung hipertensi. Karena VKi mengalami *remodelling* sebagai respon terhadap hipertensi, hipertrofi miosit jantung, dan perubahan fibrotik terjadi yang meningkatkan kekakuan VKi dan mengubah sifat mekanik jantung.^{3,4}

Selain perubahan struktural dan mekanik dari hipertensi, beberapa penelitian telah mengungkapkan perubahan seluler pada hipertrofi VKi. Dalam hewan model miokardium hipertrofi konsentrik,

stres meningkatkan kerapatan mikrotubulus yang menyebabkan kelainan pada arsitektur mikro sel yang mengganggu fungsi kontraktile miosit.^{4,5}

Tubulus transversal (t), struktur sel yang mengatur siklus kalsium untuk kontraksi miosit normal, juga dikaitkan dengan penyakit jantung hipertensi. Dalam satu penelitian, Wei et al menunjukkan bahwa ikatan yang sengaja dibuat pada aorta troakalis menyebabkan remodeling t-tubular pada awal perkembangan hipertrofi. Perubahan ini terlihat lebih awal sebelum adanya perubahan pada aspek ekokardiografi. Temuan ini juga dikonfirmasi oleh Shah et al pada uji terhadap pada tikus dengan hipertensi. Akibat paparan kronis terhadap tekanan darah tinggi, t-tubulus menjadi tidak teratur, yang mengarah ke penurunan siklus kalsium intraseluler dan strain miokardium yang abnormal sebelum bukti nyata adanya disfungsi ventrikel kiri pada ekokardiogram.^{5,6}

Studi-studi ini memberikan dasar biologis perubahan seluler ultrastruktural yang mengarah ke perubahan abnormal mekanis dari miokardium yang mendahului gagal jantung klinis. Perubahan matriks ekstraseluler juga telah terbukti memainkan peran penting dalam perkembangan dari penyakit jantung hipertensi menjadi gagal jantung.^{6,7}

Abnormalitas pada level metalloproteinases matriks (MMP) dan inhibitor jaringan MMP (TIMP) juga telah terlibat dalam perkembangan penyakit jantung hipertensi. Dalam sebuah penelitian yang membandingkan pasien dengan hipertrofi VKi dengan kontrol, mereka dengan hipertensi dan struktur VKi normal memiliki kadar MMP normal, sedangkan mereka yang hipertensi dan hipertrofi VKi memiliki profil MMP / TIMP yang lebih tinggi. Biopsi Endomyocardial telah mengkonfirmasi hubungan antara tingkat MMP / TIMP yang merugikan dan fibrosis jantung dan dilatasi VKi.^{6,7,8}

Genetik juga memiliki peranan pada variasi respon ras / etnis pada penyakit jantung hipertensi. Studi yang berkembang dalam mengidentifikasi faktor-faktor penentu genetik hipertrofi VKi yaitu Genetik (HyperGEN) dan Dallas Heart Study menunjukkan orang dewasa Afrika-Amerika dengan

dan tanpa hipertensi memiliki kemungkinan hipertrofi VKi dua kali lipat hingga tiga kali lipat lebih besar, bahkan setelah disesuaikan dengan faktor risiko kardiovaskular dan massa tubuh.^{2,4,5}

PATOGENESIS PENYAKIT JANTUNG HIPERTENSI

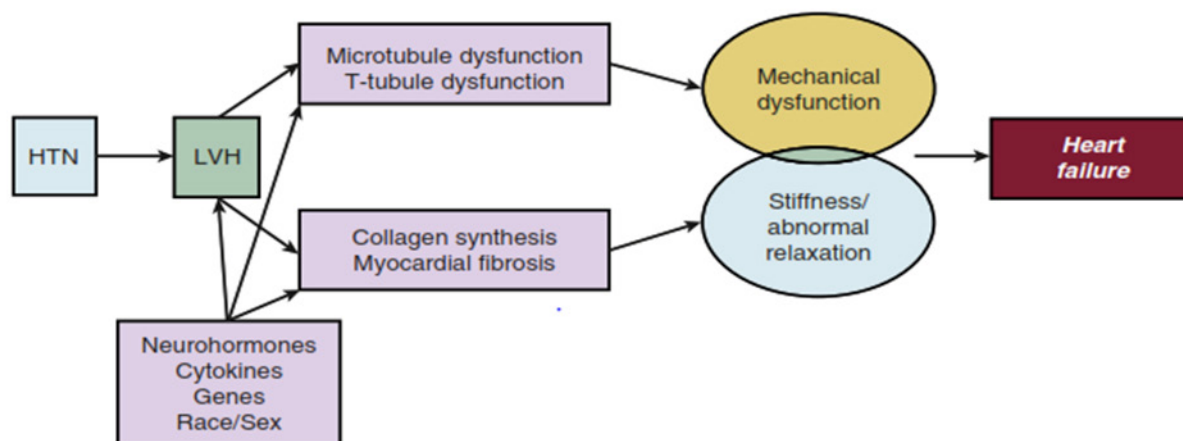
Hipertensi adalah faktor risiko utama tidak hanya untuk penyakit jantung koroner (PJK) tetapi juga untuk hipertrofi VKi dan gagal jantung.^{2,3} Pada pasien hipertensi, hipertrofi VKi secara kuat dan independen menentukan morbiditas dan mortalitas, predisposisi terhadap gagal jantung, ventrikel takiaritmia, stroke iskemik, fibrilasi atrium, dan stroke emboli. Penelitian yang berkembang meningkatkan pemahaman kita tentang jalur transduksi sinyal molekuler yang mendasari tekanan berlebihan hipertrofi kardiomyosit. Selain itu, kelainan struktural pada jantung hipertensi melebihi hipertrofi tingkat miosit; tetapi juga termasuk hipertrofi medial dari arteri koroner intramyocardial dan deposisi kolagen, yang menyebabkan fibrosis jantung.^{2,3,5} Perubahan ini terjadi akibat tekanan yang berlebihan dan aktivasi neurohormonal yang berkontribusi terhadap hipertensi. Dalam model hewan, aldosteron, norepinefrin, dan prorenin mempercepat tekanan yang berlebihan hipertrofi kardiomyosit dan mempromosikan fibrosis jantung, ciri khas hipertrofi

VKi patologis (berbeda dengan hipertrofi fisiologis pelatihan olahraga, yang melibatkan lebih sedikit fibrosis).^{2,3,6}

Gangguan *coronary flow reserves* juga terjadi pada jantung hipertrofi dimana aliran darah koroner pada fase istirahat masih pada level yang normal, tetapi cadangan aliran menjadi terganggu ketika massa miosit melebihi suplai darah.^{2,4} Gangguan *coronary flow reserves* juga menyebabkan iskemia subendokardial pada kondisi dengan peningkatan kebutuhan oksigen miokard. Kombinasi iskemia subendokardial dan fibrosis jantung merusak relaksasi diastolik, menyebabkan dispnea saat aktivitas dan gagal jantung dengan fungsi sistolik yang dipertahankan.^{2,4}

GAGAL JANTUNG HIPERTENSI

Perkembangan dari hipertensi menjadi hipertrofi VK konsentris merupakan langkah penting pada jalur menuju gagal jantung. Perubahan patologis pada hipertrofi VKi akibat hipertensi termasuk peningkatan ukuran kardiomyosit, perubahan dalam matriks ekstraseluler dengan akumulasi fibrosis, dan kelainan pembuluh darah koroner intramyocardial, termasuk hipertrofi medial dan fibrosis perivaskular. Mekanisme yang bertanggung jawab terjadinya hipertrofi tidak hanya respon terhadap tekanan mekanik dari tekanan darah tinggi tetapi juga



Gambar 1. Progresifitas Penyakit jantung hipertensi menjadi gagal jantung³

pengaruh neurohormon, faktor pertumbuhan, dan sitokin. Namun demikian, penelitian menunjukkan bahwa kontrol yang lebih ketat dari tekanan darah sistolik (target 130 mm Hg versus 140 mm Hg) dikaitkan dengan pengurangan perkembangan hipertrofi VKi.^{2,6}

VARIABILITAS DALAM PENGEMBANGAN DAN POLA HIPERTENSI VENTRIKEL KIRI

Geometri Ventrikel Kiri

Massa VKi dapat meningkat baik pada penebalan dinding atau dilatasi bilik. Penebalan dinding terjadi lebih sering sebagai respons terhadap tekanan berlebih, dan dilatasi bilik terjadi lebih sering sebagai respon terhadap volume berlebih dan dilatasi bilik terjadi lebih sering sebagai respon terhadap volume berlebih.

Dalam upaya untuk mengkategorikan 2 pola respon ini, rasio ketebalan dinding VKi dengan diameter diastolik (“ketebalan dinding relatif”) diukur dengan ekokardiografi. Ketika ketebalan dinding relatif meningkat (misalnya, 0,42, meskipun mungkin diperlukan cutoff variabel-variabel), hipertrofi VKi diklasifikasikan sebagai konsentris; ketika ketebalan dinding relatif tidak meningkat, hipertrofi VKi diklasifikasikan sebagai eksentrik. Pola ketiga, yang disebut konsentris remodeling, terjadi ketika ketebalan dinding relative meningkat, tetapi

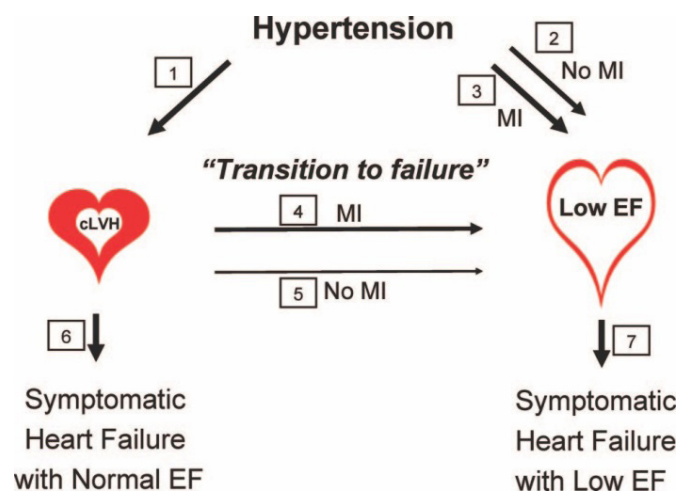
massa VKi tidak meningkat. Studi ekokardiografi telah menunjukkan bahwa pasien hipertensi dapat memiliki salah satu dari pola geometri VKi ini.^{2,6}

Secara umum, hipertensi berkembang menjadi hipertrofi VKi konsentris (berdinding tebal) (jalur 1). Jalur langsung dari hipertensi menjadi gagal jantung (peningkatan volume LV dengan penurunan LVEF) dapat terjadi tanpa (jalur 2) atau dengan (jalur 3) infark miokard (MI). Hipertrofi konsentris yang paling umum berkembang menjadi gagal jantung yaitu melalui interval infark miokard (jalur 4).

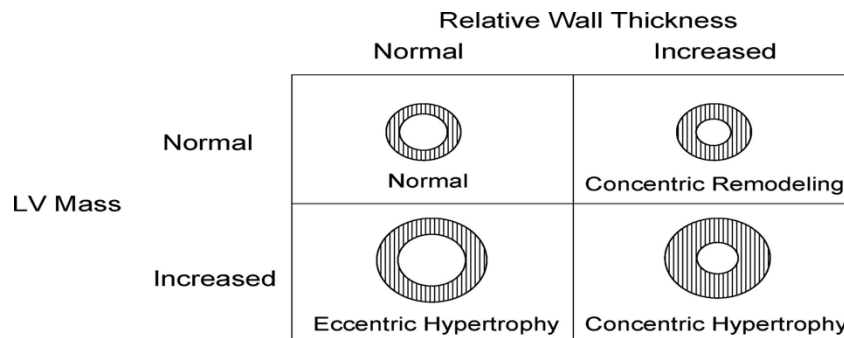
Data penelitian menunjukkan bahwa tidak banyak ditemukan hipertrofi konsentris berkembang menjadi gagal jantung tanpa infark miokard interval (jalur 5). Pasien dengan hipertrofi VK konsentris dapat berkembang menjadi gagal jantung simptomatik dengan normal fraksi ejeksi VK (jalur 6), dan pasien dengan gagal jantung dilatasi dapat mengalami gagal jantung simptomatik dengan fraksi ejeksi VK yang berkurang (jalur 7). Panah yang lebih tebal menggambarkan jalur yang lebih umum dibandingkan dengan panah yang lebih tipis.^{2,6,7}

Hipertrofi Konsentrik dan Hipertrofi Eksentrik

Masih belum pasti mengapa beberapa pasien hipertensi mengembangkan hipertrofi konsentris dan yang lainnya hipertrofi eksentrik. Pengaruh gabungan dari volume yang berlebihan, tekanan yang berlebihan, dan disfungsi kontraktal yang memiliki



Gambar 2. Tujuh jalur dalam perkembangan dari hipertensi menjadi gagal jantung.⁴



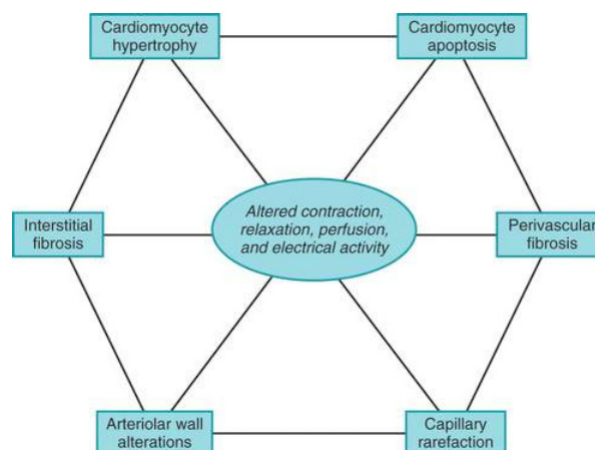
Gambar 3. Klasifikasi geometri VK berdasarkan massa VK dan ketebalan dinding relatif (rasio ketebalan dinding VK dengan dimensi diastolik). Secara skematis digambarkan adalah penampang VK. Area bergaris mewakili ketebalan dinding VK, dan area lingkaran dalam mewakili volum VK.³

peran penting. Variabilitas dari respon hipertrofik di antara pasien hipertensi akan disebabkan oleh perbedaan dalam beban tekanan itu sendiri, termasuk tingkat keparahan, durasi, atau tingkat peningkatan tekanan darah. Subjek dengan hipertrofi konsentris versus eksentrik memiliki terbukti memiliki tekanan darah sistolik yang lebih tinggi dan resistensi perifer total.^{2,8}

Faktor-faktor demografis juga dapat memodulasi cara di mana ventrikel kiri merespons peningkatan tekanan darah. Orang kulit hitam dibandingkan dengan orang kulit putih memiliki kecenderungan terhadap respons hipertrofik konsentris, meskipun tidak pasti apakah ini merupakan efek independen

dari tekanan darah. Pada hipertensi sistolik terisolasi, wanita lebih mungkin mengembangkan hipertrofi VKi konsentris, dan pria lebih mungkin untuk mengalami hipertrofi VKi eksentrik. Bertambahnya usia juga telah dikaitkan dengan konsentris yang bertentangan dengan respon hipertrofik eksentrik dalam hipertensi.^{2,9}

Kondisi medis lainnya yang umum pada subjek hipertensi, seperti diabetes mellitus, obesitas, dan penyakit arteri koroner, juga dapat memengaruhi pola respons hipertrofik. Penyakit arteri koroner berhubungan dengan peningkatan dimensi diastolik VKi dan prevalensi eksentrik yang lebih tinggi. Diabetes mellitus didapatkan berhubungan dengan



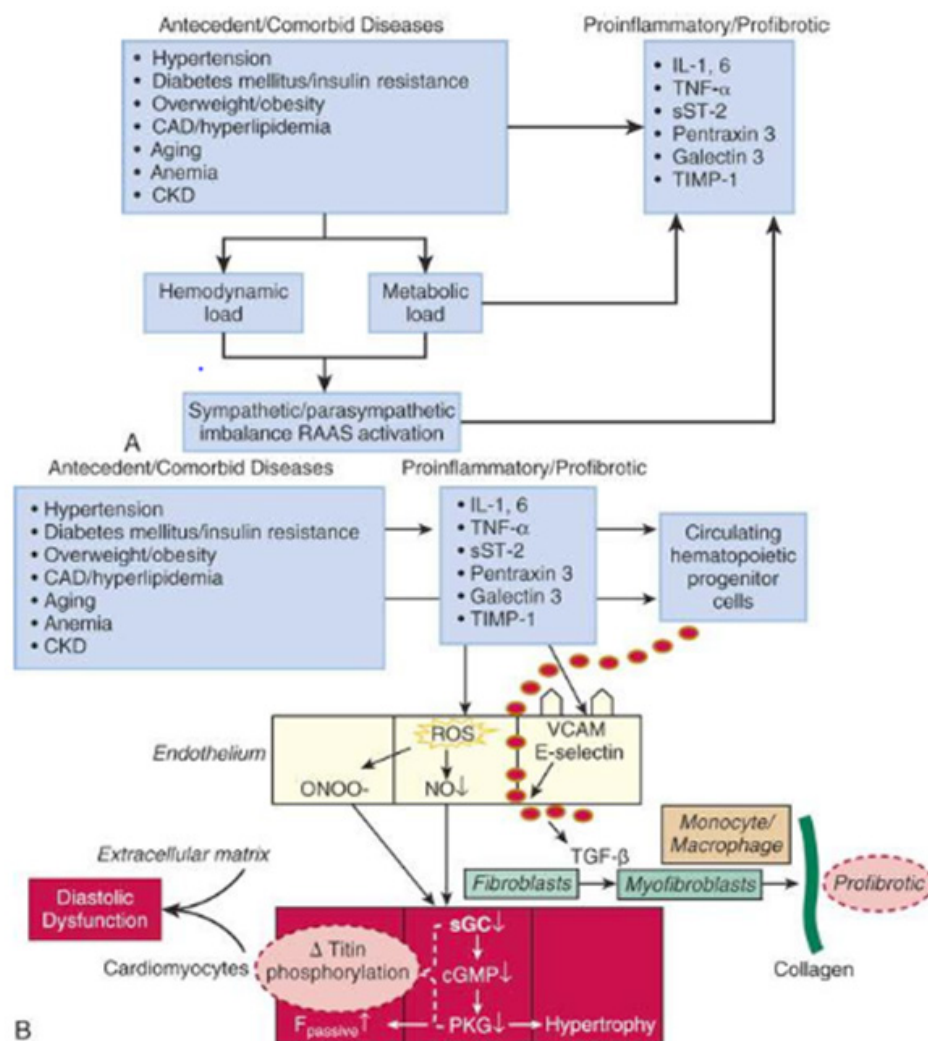
Gambar 4. Interaksi mosaik antara lesi mikroskopis yang ditemukan dalam miokardium hipertensi, yang mengakibatkan perubahan fungsi ventrikel kiri, permintaan iskemia, dan aritmia⁴

respons hipertrofik konsentris, sebagaimana diukur dengan peningkatan ketebalan dinding relatif, sedangkan obesitas, yang ditandai sebagai keadaan volume berlebihan, dan berhubungan dengan hipertrofi eksentrik.^{2,9}

Pasien dengan hipertrofi eksentrik telah terbukti memiliki aktivitas renin plasma yang rendah. Neurohormon lain, termasuk angiotensin II dan aldosteron, juga telah dikaitkan dengan geometri VKi dalam studi cross-sectional kecil. Perubahan dalam matriks ekstraseluler diduga sebagai mediator penting dalam pengembangan dilatasi ruang VKi.^{2,9}

Pada gambar 5, bagian A: Penyakit anteseden dan komorbid menciptakan beban hemodinamik

dan metabolik yang menyebabkan aktivasi Sistem simpatis dan *Renin angiotension Aldosteron System* (RAAS) dan penekanan parasimpatis. Faktor-faktor ini menciptakan lingkungan pro-inflamasi dan profibrotik sebagaimana dibuktikan oleh Perubahan biomarker plasma tipikal. Sebaliknya, pada Gambar 5, bagian B: Efek pensinyalan Proinflamasi dan profibrotik perekrutan sel-sel progenitor hematopoietik yang beredar, mengubah fungsi endotel, dan meningkatkan spesies oksigen reaktif, yang semuanya mengubah matriks ekstraseluler (ECM) yang mendukung fibrosis dan mekanisme kardiomyosit termasuk regulasi kalsium dan energi, regulasi struktur miofilamen dan fungsi, dan pensinyalan. Secara agregat perubahan-



Gambar 5. Mekanisme patofisiologis yang mendasari pengembangan HfPEF

perubahan ini dalam ECM dan hasil kardiomiosit dalam fungsi diastolik abnormal dan mempromosikan pengembangan HFpEF.⁴

KLASIFIKASI REMODELING LV

Secara tradisional, Remodelling VKi telah diklasifikasikan ke dalam empat pola yang saling eksklusif menurut geometri VKi yang dinilai oleh RWT dan ada atau tidaknya hipertrofi VKi yang ditentukan oleh indeks LVM > 115 g / m² untuk pria atau > 95 g / m² untuk wanita. Klasifikasi tradisional ini, yang telah diadopsi oleh ASE dan Asosiasi Eropa Pencitraan Kardiovaskular, memiliki kelemahan terkait dengan penggunaan pengukuran linier untuk mencerminkan struktur VKi tiga dimensi.

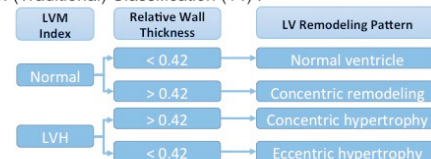
KKLASIFIKASI PENYAKIT JANTUNG HIPERTENSI

Penyakit jantung hipertensi diklasifikasikan oleh tingkat keparahan komplikasi. Ini berkisar dari

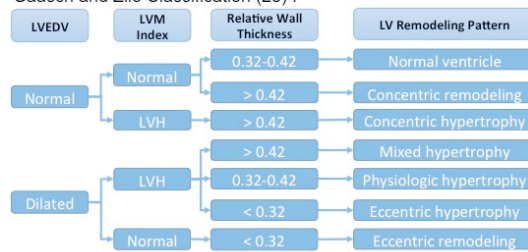
disfungsi diastolik ringan tanpa gejala sampai gagal jantung dengan fraksi ejeksi yang diawetkan (HFpEF) atau berkurang (HFrEF). Hipertensi paling mungkin menyebabkan LVH dan HF pada pasien kulit hitam dan pasien dengan CKD. Klasifikasi Penyakit Jantung Hipertensi adalah sebagai berikut:

- Kelas I: Disfungsi diastolik subklinis dengan ekokardiografi tanpa hipertrofi ventrikel kiri (pasien asimtomatik dengan kekakuan relaksasi ventrikel kiri abnormal oleh ekokardiografi Doppler, penemuan umum individu hipertensi > 65 tahun)
- Kelas II: Hipertrofi ventrikel kiri
 - IIA: dengan kapasitas fungsi normal (NYHA kelas I)
 - IIB: dengan kapasitas fungsional abnormal (NYHA Class > II)
- Kelas III: Gagal Jantung dengan fraksi Ejeksi yang diawetkan (HFpEF)
- Kelas IV: Gagal Jantung dengan fraksi ejeksi berkurang (HFrEF)^{3,11,12}

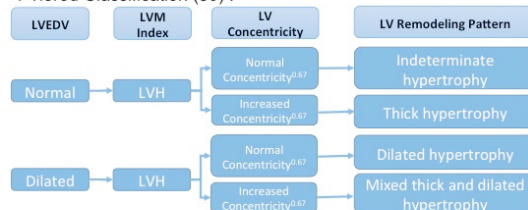
ASE / EACI (Traditional) Classification (14) :



Gaasch and Zile Classification (28) :



4-Tiered Classification (30) :



Concentricity^{0.67}: LVM/LVEDV^{0.67} (normal values are: < 8.1 g/mL^{0.67} for women and < 9.1 g/mL^{0.67} for men). LVEDV: LV end-diastolic volume, LVH: LV hypertrophy (CMR-derived LVH defined as: LVM/height^{2.7} ≥ 39 g/m^{2.7} for women and ≥ 48 g/m^{2.7} for men; for echo-derived LVH criteria, see Figure 1). RWT: relative wall thickness or (PWT_s*2)/LVID_{sp}. LVEDV: LV end-diastolic volume; other abbreviations as in Figure 1.

Gambar 6 . Klasifikasi pola Remodelling LV⁴

KESIMPULAN

Penyakit jantung hipertensi merupakan suatu keadaan yang menyebabkan gangguan diastolik dan atau sistolik jantung yang disebabkan oleh hipertensi. Mekanisme terjadinya meliputi gangguan selular dan hormonal yang mempengaruhi relaksasi serta pompa jantung. Faktor-faktor komorbid diduga mempercepat terjadinya kerusakan ini seperti genetik dan diabetes melitus

DAFTAR PUSTAKA

1. George L. Bakris, Matthew J. Sorrentino. 2018. Hypertension: A Companion To Braunwald's Heart Disease, Third Edition.
2. Mark H. Drazner, MD, MSc. The Progression of Hypertensive Heart Disease. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.845792. Mark Drazner, 2011. The Progression of Hypertensive Heart Disease. Circulation: 123: 327-334
3. Mann, Zipes, Libby, Bonow. Braunwald's Heart Disease a Textbook of Cardiovascular Medicine. 11 edition, Elsevier
4. Menhel Kinno, Alfonso, Julius Gardin. 2016. Approaches to Echocardiographic Assessment of Left Ventricular Mass: What Does Echocardiography Add? American College of Cardiology.
5. Hypertensive heart disease: a new clinical classification (VIA) www.escardio.org
6. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. JAMA 2003;289:2363-9.
7. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet 2005;365:217-23.
8. Kannel WB. Elevated systolic blood pressure as a cardiovascular risk factor. Am J Cardiol 2000;85:251-5.
9. Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, Algert C, Arima H, Barzi F, et al; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. BMJ 2008;336:1121-3.
10. Mensah GA, Croft JB, Giles WH. The heart, kidney, and brain as target organs in hypertension. Cardiol Clin 2002;20:225-47.
11. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2007;28:1462-536.
12. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003;42:1206-52.
13. Alegría E, González-Juanatey JR, González-Maqueda I. Hypertensive heart disease: A proposed clinical classification. Rev Esp Cardiol 2006;59:398-9.
14. Tin LL, Beevers DG, Lip GY. Hypertension, left ventricular hypertrophy, and sudden death. Curr Cardiol Rep 2002;4:449-57.
15. Struijker Boudier HA, Cohuet GM, Baumann M, Safar ME. The heart, macrocirculation and microcirculation in hypertension: a unifying hypothesis. J Hypertens Suppl 2003;21(Suppl 3):S19-23.
15. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda

Y, Mas JL, et al; the REACH Registry Investigators.
International prevalence, recognition, and
treatment of cardiovascular risk factors in

outpatients with atherothrombosis. JAMA
2006;295:180-9.