

***Reverse Remodelling* Ventrikel Kiri pada Pasien dengan Regurgitasi Aorta Kronik pasca Pembedahan Katup Aorta**

Haris Munirwan¹, Amiliana Mardiani Soesanto²

¹*Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala / RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh*

²*Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia*

ABSTRAK

Kata Kunci:

Regurgitasi Aorta,
Reverse remodelling,
Pembedahan Katup
Aorta

Regurgitasi aorta merupakan salah satu kelainan katup jantung dimana terdapat volume regurgitan di ventrikel kiri akibat kebocoran katup aorta, sehingga menyebabkan kombinasi tekanan dan volume yang berlebihan pada ventrikel kiri. Proses yang berlangsung secara kronis menyebabkan perubahan struktural di ventrikel kiri (*remodelling*) sebagai kompensasi untuk mempertahankan curah sekuncup. Hal ini akan berujung pada gagal jantung kronis dan dapat menyebabkan kematian bila tidak diobati. Tatalaksana definitif yaitu operasi penggantian katup aorta yang akan memicu proses pemulihan gagal jantung yang efektif, ditandai dengan berkurangnya massa dan volume ventrikel, menurunnya ketebalan dinding, dan meningkatkan fraksi ejeksi ventrikel kiri (*reverse remodelling*). Meskipun *reverse remodelling* tidak terjadi pada semua pasien, kelompok dengan *reverse remodelling* akan memiliki hasil klinis pasca operasi yang baik.

Korespondensi: munirwanharis@gmail.com (Haris Munirwan)

ABSTRACT

Keywords:

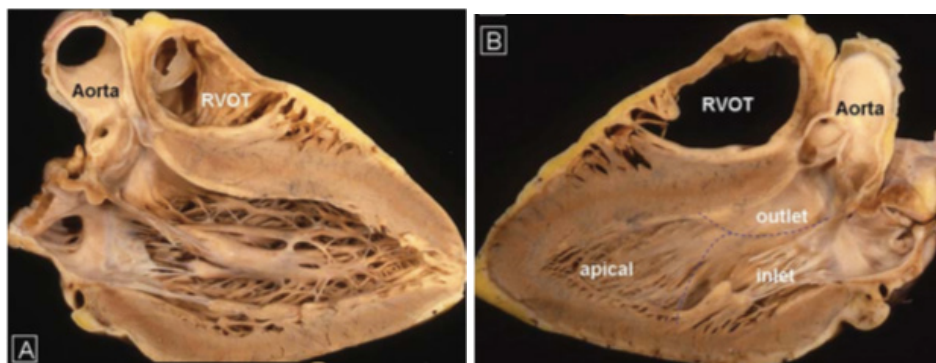
Aortic Regurgitation,
Reverse remodelling,
Aortic Surgery

Aortic regurgitation is one of valvular abnormality in the presence of an additional volume of regurgitant in the left ventricle causing an excessive combination of pressure and volume in the left ventricle. If this goes on chronically it will cause structural changes in the left ventricle (remodelling) as compensation to maintain stroke volume. If not treated promptly, disease progression will continue and can lead to death. Definitive management of aortic valve replacement surgery will trigger the effective process of heart failure recovery, characterized phenotypically by decreasing the mass and volume of the ventricles, reduced wall thickness, and increased ejection fraction. Although reverse remodelling is not occurs in all patients, the group with reverse remodelling would have a good postoperative clinical outcome.

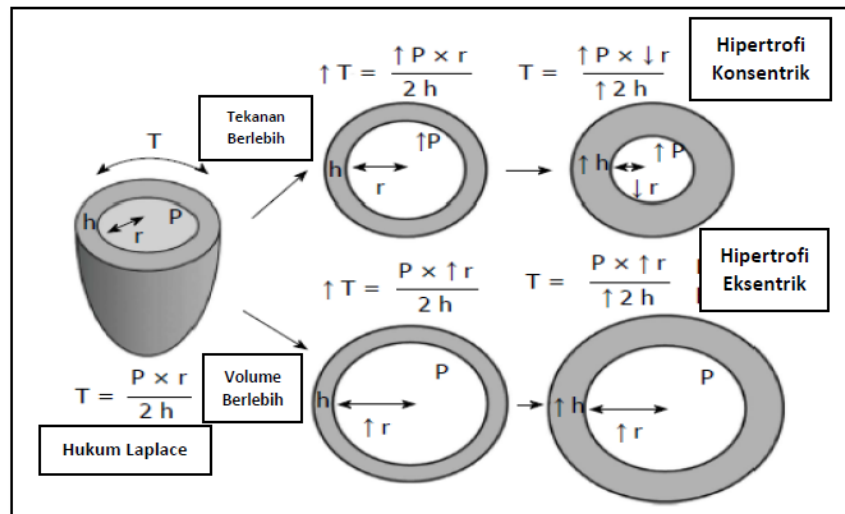
PENDAHULUAN

Struktur ventrikel kiri secara normal terdiri dari bagian inlet, trabekuler apikal dan bagian outlet. Dinding ventrikel kiri memiliki area yang paling tebal yaitu di area basal jantung dan menipis hingga 1-2 mm di bagian apex. Secara karakteristik, bundel otot pada bagian apikal cukup tipis dibandingkan basal jantung. Secara transmural arsitektur dinding ventrikel memiliki susunan khas untai myocardium dengan orientasi oblique pada bagian subepicardium dan longitudinal pada bagian subendocardium (gambar 1).^{1,2}

Ventrikel kiri menerima darah dari atrium kiri yang melalui katup mitral dan memompakan darah melalui katup aorta ke sirkulasi sistemik melalui aorta. Ventrikel kiri memiliki tekanan yang cukup tinggi. Tekanan sistolik normal yaitu 90-140 mmhg dengan tekanan akhir diastolik yaitu 4-12 mmhg.³ Kombinasi perubahan kualitas dan kuantitas matriks jaringan ikat, perubahan arsitektur miokardium akan mempengaruhi fungsi miokard ventrikel kiri.²



Gambar 1. (A) dan (B). Anatomi Jantung kiri dengan potongan dua bagian jantung secara longitudinal. ¹



Gambar 2. Aplikasi hukum *Laplace* dan perkembangan hipertrofi ventrikel kiri secara konsentrik dan eksentrik akibat peningkatan beban tekanan dan volume.⁶

REMODELLING VENTRIKEL KIRI PADA REGURGITASI AORTA KRONIK

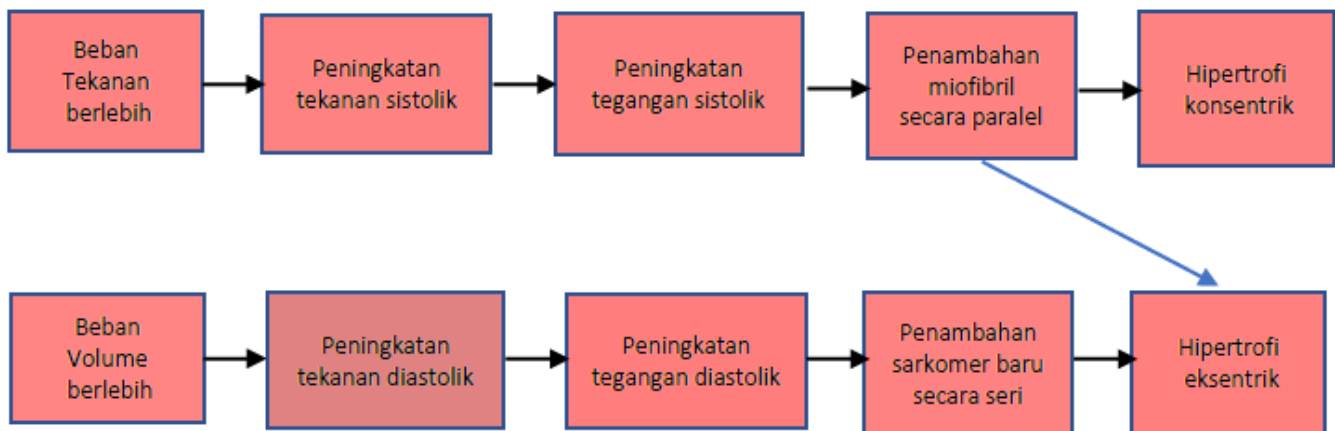
Profil utama hemodinamik pada regurgitasi aorta kronis yaitu kombinasi volume dan tekanan yang berlebih pada ventrikel kiri. Respon ventrikel kiri terhadap kelebihan volume akibat regurgitasi aorta kronik yaitu dengan beberapa mekanisme kompensasi; aktivasi mekanisme Frank-Starling, penggunaan sistem neurohumoral adrenergik dan remodelling ventrikel. Karena total volume sekuncup ventrikel kiri yang dipompakan ke sistemik berkurang dengan adanya regurgitasi, curah jantung normal dipertahankan dengan meningkatkan total volume sekuncup. Peningkatan total volume sekuncup didapatkan dengan dilatasi ventrikel kiri secara progressif dengan meningkatkan volume akhir sistolik dan diastolik. Semakin bertambahnya volume darah saat diastolik pada ventrikel kiri, semakin baik jumlah volume sekuncup yang dikeluarkan dan dipertahankan pada rentang normal.^{4,5}

Berdasarkan Hukum *Laplace* (gambar 2), tegangan atau *stress* dapat dirumuskan sebagai berikut $\sigma = p \times r / 2h$, dimana dengan nilai p = tekanan pada ventrikel kiri, r = jari jari ventrikel kiri, dan h = ketebalan dinding ventrikel kiri. Peningkatan

tekanan sebagai kompensasi terhadap adanya peningkatan ketebalan dinding sebagai *denominator* (penyebut) sehingga *stress* atau tegangan ventrikel kiri masih normal. *Stress* dinding Ventrikel kiri saat sistolik dianggap sebagai suatu *afterload* ventrikel kiri.⁴

Akibat adanya beban volum berlebihan dan tekanan berlebihan pada ventrikel kiri, kompensasi yang terjadi untuk mempertahankan volum sekuncup yaitu dengan terjadinya *remodelling* ventrikel kiri. Volum sekuncup dicapai akibat perubahan struktur myocardium dimana terjadi penambahan sarcomere baru sehingga terjadi hipertrofi konsentrik ventrikel kiri. Sehingga, preload pada tingkat sarkomer tetap normal atau hampir normal dan preload ventrikel tetap dalam rentang normal. Namun, peningkatan ukuran ventrikel menyebabkan peningkatan tekanan dinding ventrikel yang dapat menjadi stimulus hipertrofi lanjutan.

Walaupun terdapat peningkatan tekanan dan dimensi akhir sistolik pada fase awal penyakit, regangan dinding akhir sistolik dipertahankan pada rentang normal dengan kompensasi peningkatan ketebalan dinding ventrikel. Sehingga pasien dengan regurgitasi aorta kronis mengalami peningkatan massa ventrikel kiri dan volume ventrikel kiri dengan



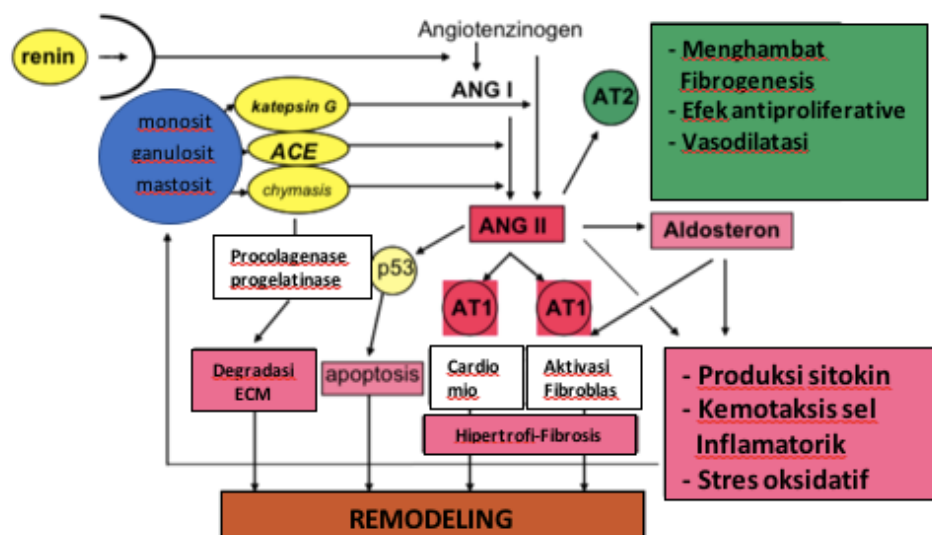
Gambar 3. Efek terhadap beban tekanan & volume berlebihan dalam perkembangan hipertrofi ventrikel kiri⁴

FEVKi yang normal. Dalam perjalanan penyakit, pasien dapat asimtomatik selama fase kompensasi selama beberapa dekade. Namun pada sebagian besar pasien, keseimbangan antara kelebihan volume, cadangan preload dan hipertrofi tidak dapat dipertahankan secara baik sehingga peningkatan beban afterload dapat menurunkan FEVKi.⁵

Remodelling ventrikel kiri terjadi akibat perubahan pada tingkat molekular, selular dan interstitial yang bermanifestasi secara klinis berupa perubahan pada ukuran, bentuk dan fungsi jantung. Pada fase dekompenasi jantung, volume sistolik dan diastolik akhir ventrikel kiri secara bertahap terus meningkat, penipisan ketebalan dinding ventrikel

dan perubahan bentuk ventrikel menjadi kurang conical namun menjadi lebih spherical. FEVKi dapat turun secara bertahap.⁷

Pada tingkat selular, terjadi hipertrofi cardiomyosit, perubahan pengaturan kalsium termasuk gangguan fungsi pompa kalsium, sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺ (SERCA2a), peningkatan kebocoran kalsium melalui reseptor ryanodine yang menyebabkan penurunan kadar kalsium dan menurunkan kekuatan kontraksi. Perubahan pada matriks ekstraselular termasuk perubahan formasi kolagen yang mengarah pada fibrosis dan aktivasi matriks metalloproteinase yang meningkatkan pertukaran matriks dan berkontribusi terjadinya dilatasi ventrikel.⁷



Gambar 4. Peran sistem renin angiotensin aldosterone dalam menyebabkan remodelling ventrikel Kiri.⁸

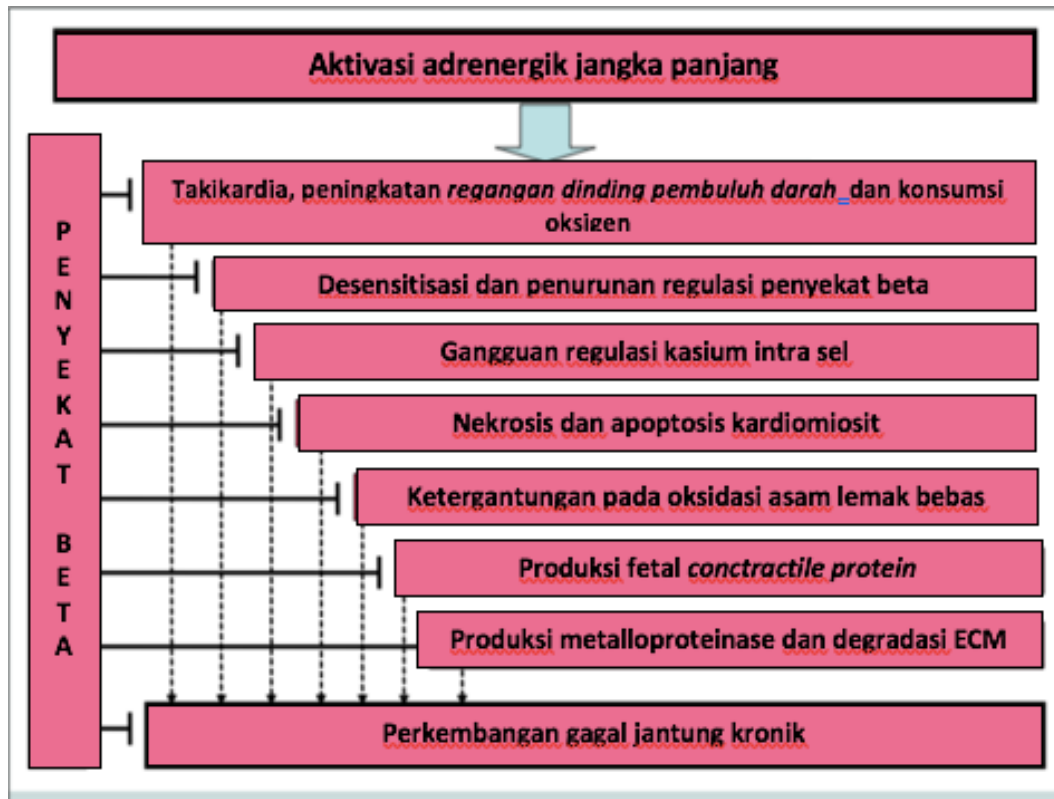
REVERSE REMODELLING VENTRIKEL KIRI PADA REGURGITASI AORTA KRONIK

Reverse remodelling adalah proses pemulihan gagal jantung yang efektif, yang ditandai secara fenotip dengan menurunnya massa dan volum ventrikel, ketebalan dinding yang berkurang dan peningkatan fraksi ejeksi.⁹ Dahulu masih belum jelas apakah proses remodelling yang telah berkembang dapat dihambat atau bahkan dikembalikan mendekati keadaan normal (*reverse remodelling*).¹⁰ Proses ini pertama kali diketahui pada tahun 1995, ketika tiga orang pasien dengan kardiomiopati dilatasi menjalani proses kardiomioplasti, dimana otot *latissimus dorsi* diarahkan sehingga mengitari kedua ventrikel sebagai topangan mekanik. Pasca tindakan tersebut terjadi perbaikan volum akhir sistolik dan volum akhir diastolik.⁷ Proses *reversal* ini umumnya terjadi akibat tatalaksana baik medikamentosa maupun dengan pemasangan alat.¹¹

SISTEM RENIN ANGIOTENSIN ALDOSTERON (SRAA)

Aktivitas akut dari SRAA dapat mengatasi gangguan hemodinamik tubuh, namun aktivasi secara terus menerus dapat menginduksi fibrosis kardiak, nekrosis selular dan menginduksi hipertrofi kardiomiosit. Salah satu terapi yang dapat menginduksi *reverse remodelling* yaitu memblok jalur sinyal *angiotensin converting enzyme* (ACE). Hal yang serupa juga didapat dengan pemberian penyekat reseptor angiotensin. Dua angiotensin II substrat reseptor (AT1R dan AT2R); AT1R merupakan reseptor G_q berpasangan, dan AT2R sinyanya via G_i dan berhubungan terhadap produksi *nitric oxide* (NO). Penemuan pada studi model dengan menggunakan mencit menemukan peran penting AT2R yang hilang dengan pemberian penghambat ACE.⁹

Aldosteron telah lama diketahui sebagai regulator utama keseimbangan garam dan air



Gambar 5 Aktivasi adrenergik jangka panjang yang menyebabkan terjadinya remodeling kardiak⁸

Tabel 1. Proses molekuler yang terjadi pada *reverse remodeling*⁹

TIPE PERUBAHAN	INHIBISI SRAA	BLOKADE BETA ADRENERGIK	PELEPASAN BEBAN MEKANIK
PERUBAHAN HISTOLOGI			
Reduksi ukuran miosit	-	-	+
Penurunan fibrosis interstitial	+	-	+
Peningkatan densitas kapiler	-	-	+
PERUBAHAN MOLEKULAR			
Inhibisi ekspresi gen fetal	-	+	+
Peningkatan respon beta adrenergic	-	+	+
Peningkatan regulasi SERCA2	-	+	+
Peningkatan pengakutan kalsium	-	+	+

yang berikatan dengan reseptor di ginjal. Akan tetapi, reseptor serupa juga diekspresikan di miosit jantung dan fibroblast dan berperan pada terjadinya fibrosis kardiak dan *remodelling* ekstrasellular matrix (ECM). Reseptor aldosteron mengalami peningkatan regulasi pada gagal jantung dan inhibisi reseptor tersebut dapat mereduksi fibrosis, memperbaiki fungsi jantung dan meningkatkan peran penghambat SRAA.⁹ Gambar 2.4 menjelaskan peran SRAA dalam menyebabkan *remodelling* kardiak.

BLOKADE RESEPTOR B-ADRENERGIK

Aktivasi reseptor β -Adrenergik (β -ARs) merupakan mekanisme utama terjadinya peningkatan *reserve* kardiak dan dimediasi dengan peningkatan sintesis cAMP dan aktivasi protein kinase. Stimulasi kronis dari β -ARs menyebabkan patologi dan toksisitas miosellular. Studi sebelumnya pada mencit menunjukkan ekspresi berlebihan pada β -ARs menyebabkan terjadinya dilatasi kardiak dan disfungsi sistolik. Pemberian agent penyekat beta dapat meningkatkan respon adrenergik dan

pengaturan kalsium melalui reseptor *ryanodine* dan meningkatkan ekspresi rantai alpha miosin dan *sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATPase 2 isoform 2* (SERCA2a).⁹

PELEPASAN BEBAN MEKANIK

Pelepasan beban mekanik seperti penggunaan *Left ventricle assist device* (LVAD) ataupun pasca operasi dapat menyebabkan terjadinya *reverse remodeling*. Setelah pemasangan LVAD maupun operasi, didapatkan penurunan ukuran miosin, perbaikan *reserve* detak jantung, *reserve* kontraktilitas, peningkatan siklus kalsium dengan stimulasi katekolamine, upregulasi SERCA2a dan downregulasi ekspresi protein *rap guanine nucleotide exchange factor 4* (RAPGEF4 yang juga dikenal sebagai EPAC2).⁹

Studi oleh Hirooka dkk dan Corti dkk membagi kriteria terjadinya *reverse remodeling* yaitu penurunan LVEDD >20% dibandingkan sebelum dan sesudah dilakukan operasi.^{12,13} Studi REVERSE (*the Resynchronization Reverses Remodelling in Systolic Left Ventricular Dysfunction*) oleh Gold

dkk mendefinisikan *reverse remodelling* sebagai penurunan *Left ventricle end systolic volume* (LVESV) >15% dan didapatkan luaran klinis yang pada pasien dengan kelompok ini.¹⁴predominantly acute myocardial infarction (AMI *Reverse remodelling* dapat terjadi segera pada minggu pertama pasca operasi¹⁵, namun pada sebagian pasien didapatkan dilatasi ventrikel kiri yang menetap pasca operasi. Studi oleh Keiji Hirooka dkk menemukan sekitar 43% kasus (13 dari 30 kasus) dengan dilatasi ventrikel kiri yang menetap (penurunan LVEDD <20%) pasca operasi.¹² Studi lainnya menemukan 16%¹⁶ dan 22%¹⁷ kasus dengan dilatasi ventrikel kiri yang menetap tanpa terjadinya *reverse remodelling* pasca operasi.

Studi oleh Sang Ho Co¹⁶ dan studi oleh Madelien¹ membagi *reverse remodelling* menjadi *reverse remodelling* dini yang terjadi pada minggu pertama pasca operasi hingga 1 bulan, *reverse remodelling* menengah terjadi pada 6 bulan pertama, dan *reverse remodelling* lambat yang terjadi pada >1 tahun¹⁸. Studi oleh Bonow menunjukkan reduksi LVEDD terjadi pada 1 minggu hingga 1 bulan pasca operasi dengan reduksi lebih lanjut hanya terjadi sekitar 5% pada 6-8 bulan pasca operasi dan tanpa penambahan reduksi pada studi jangka panjang.¹⁵

Secara essensial, hampir semua tatalaksana gagal jantung berhubungan dengan efek positif terhadap luaran klinis pasien dapat menginduksi terjadinya *reverse remodelling* yang mana tatalaksana tersebut mengurangi beban ventrikel kiri (penurunan volume akhir sistolik dan diastolik).⁹ Tabel 2.1 menunjukkan bagaimana proses molecular yang terjadi pada *reverse remodelling*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Regeer M V., Versteegh MIM, Ajmone Marsan N, et al. Left ventricular reverse remodeling after aortic valve surgery for acute versus chronic aortic regurgitation. *Echocardiography*. 2016;33(10):1458-1464.
2. Ho SY. Anatomy and myoarchitecture of the left ventricular wall in normal and in disease. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(8):8-12.
3. Gavaghan M, Pashley HS. Cardiac Anatomy and Physiology: A Review. *AORN J*. 1999;67(4):800-822.
4. Carabello B. Left Ventricular Adaptation to Pressure And/or Volume Overload in valvular heart disease. In: Bonow R, ed. *Valvular Heart Disease*. Fourth. Philadelphia: Elsevier; 2014.
5. Pilar Tornos, Arturo Evangelista and ROB. Aortic Regurgitation. In: Otto C, Bonow RO, eds. *Valvular Heart Disease*. Fourth edi. Philadelphia: Elsevier; 2014:166.
6. Kuroda K. Hypertensive cardiomyopathy: A clinical approach and literature review. *World J Hypertens*. 2015;5(2):41.
7. Goldfinger JZ, Nair AP. Myocardial recovery and the failing heart: Medical, device and mechanical methods. *Ann Glob Heal*. 2014;80(1):55-60.
8. Hegarová M, Málek I. Possibilities of influencing the myocardial remodeling. *Cor Vasa*. 2013;55(4):355-363.
9. Koitabashi N, Kass DA. Reverse remodeling in heart failure—mechanisms and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cardiol*. 2011;9(3):147-157.
10. PIESKE B. Reverse remodeling in heart failure ? fact or fiction? *Eur Hear J Suppl*. 2004;6:D66-D78.
11. Reis Filho JR de AR, Cardoso JN, Cardoso CM dos R, Pereira-Barretto AC. Reverse Cardiac Remodeling: A Marker of Better Prognosis in Heart Failure. *Arq Bras Cardiol*. 2015:502-506.
12. K.Hirooka. Enhanced method for predicting left ventricular reverse remodeling after surgical repair of aortic regurgitation: Application of ultrasonic tissue characterization. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002;15(7):695-701.
13. Corti R, Binggeli C, Turina M, Jenni R, Lüscher TF, Turina J. Predictors of long-term survival after valve replacement for chronic aortic regurgitation: Is M-mode echocardiography sufficient? *Eur*

Heart J. 2001;22(10):866-873.

14. Cokkinos D V., Belogiannas C. Left ventricular remodelling: A problem in search of solutions. *Eur Cardiol Rev.* 2016;11(1):29-35.
15. Bonow RO, Dodd JT, Maron BJ, et al. Long-term serial changes in left ventricular function and reversal of ventricular dilatation after valve replacement for chronic aortic regurgitation. *Circulation.* 1988;78:1108-1120.
16. Cho S-H, Byun C-S, Kim K-W, Chang B-C, Yoo K-J, Lee S. Preoperative Indexed Left Ventricular Dimensions to Predict Early Recovery of Left Ventricular Function After Aortic Valve Replacement for Chronic Aortic Regurgitation. *Circ J.* 2010;74(11):2340-2345.
17. Saisho H, Arinaga K, Kikusaki S, et al. Long term results and predictors of left ventricular function recovery after aortic valve replacement for chronic aortic regurgitation. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;21(4):388-395.
18. Banno A, Kohsaka S, Inohara T, et al. Early vs. late reverse ventricular remodeling in patients with cardiomyopathy. *J Cardiol.* 2016;68(1):57-63.