

Bahan Kuliah

FISIOLOGI JANTUNG



Oleh:

Dr. dr. Robert Hotman Sirait, SpAn

NIP UKI 031545

Semester Genap 2019/2020
Departemen Anestesiologi Fakultas Kedokteran UKI
JAKARTA
2020

Pendahuluan

- Siklus jantung adalah urutan kejadian elektrik dan mekanis selama satu detakan jantung.
- Curah jantung ditentukan oleh laju denyut jantung, kontraktilitas miokardium, dan preload (beban awal) serta afterload (beban akhir).
- Mayoritas kardiomyosit terdiri dari miofibril, yang merupakan berkas-berkas yang mirip batang yang membentuk unsur-unsur kontraktile di dalam kardiomyosit.
- Unit kerja dasar kontraksi adalah sarkomer.
- Taut imbas bertanggungjawab atas sambatan listrik molekul-molekul kecil antar sel.
- Potensial aksi memiliki empat fase pada jantung.
- Pemain penting di dalam penyambatan eksitasi-kontraksi jantung adalah kalsium penghantar kedua.
- Letupan yang terinduksi oleh kalsium merupakan aktivasi pelepasan kalsium terlokalisasi yang berpola spasial dan temporal yang penting untuk penyambatan eksitasi-kontraksi dan regulasi otomatisitas dan kontraktilitas.
- β -Adrenoreseptor menstimulasi kronotropi, inotropi, lusitropi, dan dromotropi.
- Hormon-hormon dengan aksi jantung dapatlah disintesis dan disekresikan oleh kardiomyosit atau diproduksi oleh jaringan-jaringan lain dan dihantarkan ke jantung.
- Refleks jantung adalah simpal refleks aksi cepat antara jantung dan sistem saraf pusat yang berkontribusi terhadap pengaturan/ regulasi fungsi jantung dan pemeliharaan homeostasis fisiologis.

"Melakukan kesalahan, tertipu, adalah hal yang manusiawi." Kalimat ini merupakan bentuk penyangkalan William Harvey yang lembut kepada sesama dokter pada tahun 1680 di dalam bukunya yang berjudul "Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus," yang di mana beliau mengembangkan konsep sirkulasi dengan jantung sebagai pompa sentralnya, dan hal ini merupakan sebuah terobosan besar di dalam ajaran tentang anatomi versi Galen berabad-abad yang lalu. Fisiologi

jantung modern pun mencakup dan membahas hal ini serta konsep biologi seluler dan molekular kardiomyosit serta regulasi fungsi jantung oleh faktor-faktor saraf dan humoral. Bab ini akan berfokus pada fisiologi jantung, yang dimulai dengan jantung yang utuh dan sehat, yang kemudian diikuti dengan pembahasan tentang fisiologi jantung seluler. Terakhir, kita juga akan secara singkat membahas tentang berbagai faktor yang meregulasi fungsi jantung.

Anatomi dasar jantung terdiri dari dua atrium (serambi) dan dua ventrikel (bilik) yang menyediakan dua sirkulasi yang terpisah secara seri. Sirkulasi paru, sistem dan jaringan vaskular resistensi rendah dan kapasitansi tinggi, yang mendapatkan output dari sisi kanan jantung dan fungsi utamanya adalah pertukaran gas dwi-arah. Sisi kiri jantung memberikan output/ curah untuk sirkulasi sistemik dan berfungsi untuk mengantarkan oksigen (O₂) dan berbagai nutrisi, serta untuk membuang karbon dioksida (CO₂) dan metabolit-metabolit dari berbagai lapisan jaringan.

Siklus Jantung

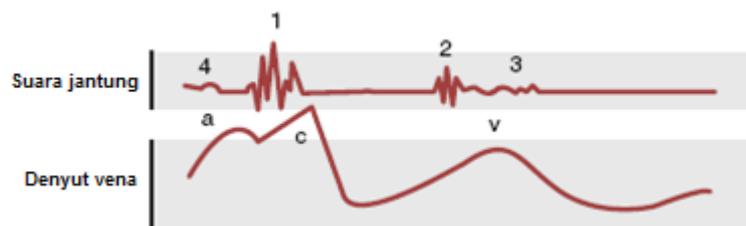
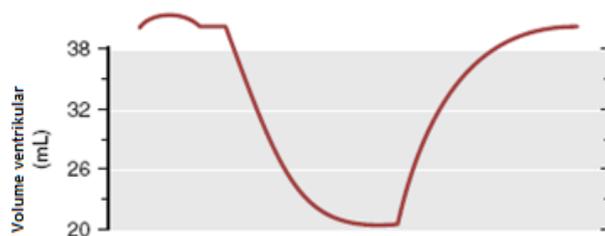
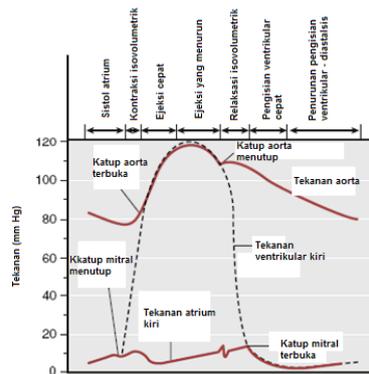
Siklus jantung adalah urutan kejadian listrik dan mekanis selama satu detakan jantung. Gambar 1 menggambarkan kejadian listrik satu siklus jantung yang direpresentasikan elektrokardiogram (EKG) dengan kejadian mekanisnya. Tekanan atrium kiri dan ventrikular kiri diketahui memiliki hubungan dalam hal waktu dengan aliran aorta dan volume ventrikel.

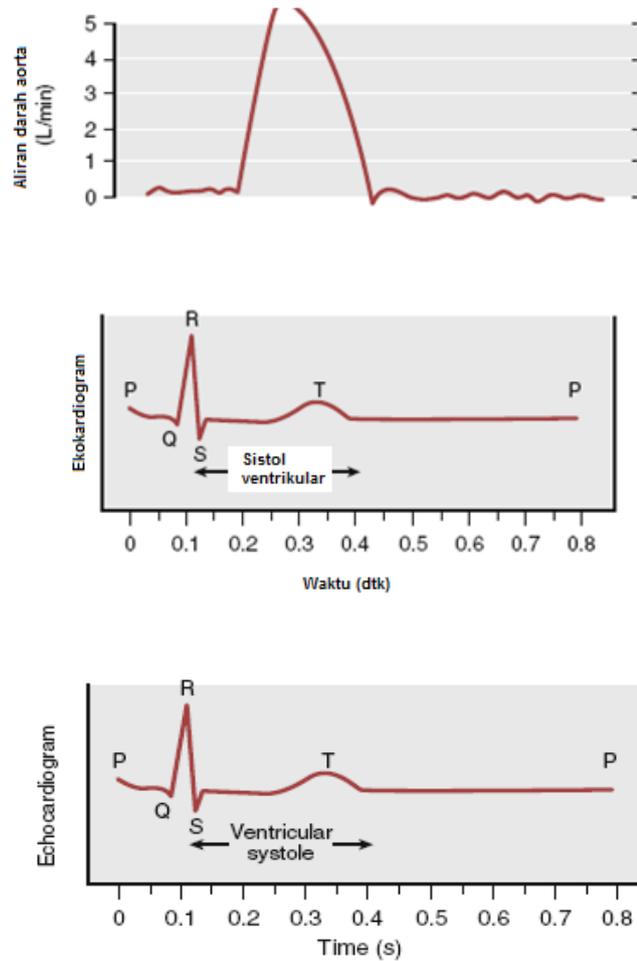
Jaringan pemacu jantung khusus memiliki sifat otomatisitas dan ritmisitas. Siklus jantung dimulai pada nodus sinoatrial (SA) dengan inisiasi detak jantung. Karena nodus SA node dapat menghasilkan impuls pada frekuensi tertinggi, maka nodus SA dapat dianggap sebagai pemacu jantung alami.

Peristiwa Listrik dan Elektrokardiogram

Kejadian-kejadian listrik pemacu jantung dan sistem konduksi khusus direpresentasikan oleh EKG pada permukaan. EKG adalah hasil dari perbedaan potensial listrik yang dihasilkan oleh jantung pada lokasi perekaman permukaan. Potensial aksi yang dimulai pada nodus SA pun disebarkan ke kedua atrium oleh jaringan konduksi khusus yang memunculkan sistol atrium (kontraksi) dan

gelombang P pada EKG. Pada simpangan septum antar-ventrikel dan antar-atrium, jaringan konduksi atrium khusus pun menyatu pada nodus atrioventrikular (AV), yang secara distal terhubung ke berkas His. Nodus AV merupakan satu area konduksi yang secara relatif lambat, dan keterlambatan antara kontraksi atrium dan ventrikel biasanya terjadi pada lokus ini. Interval PR merepresentasikan penundaan antara kontraksi atrium dan ventrikel pada level nodus AV. Dari berkas His distal, impuls listrik disebarkan melalui cabang berkas kiri dan kanan yang besar dan akhirnya disebarkan ke serat sistem Purkinje, yang merupakan cabang terkecil dari sistem konduksi khusus. Terakhir, sinyal-sinyal listrik ditransmisikan dari sistem Purkinje ke masing-masing kardiomyosit ventrikel. Penyebaran depolarisasi ke miokardium ventrikel pun dapat ditunjukkan sebagai kompleks QRS pada EKG. Depolarisasi diikuti dengan repolarisasi ventrikular dan tampilan gelombang T pada EKG.





Gambar 1. Kejadian-kejadian listrik dan mekanis selama satu siklus jantung. Aliran darah aorta dan atrium, volume ventrikel, denyut vena, dan elektrokardiogram ditunjukkan pada beberapa gambar diatas.

Peristiwa Mekanis

Kejadian-kejadian mekanis satu siklus jantung dimulai dengan kembalinya darah ke atrium kanan dan kiri masing-masing dari sirkulasi sistemik dan sirkulasi paru. Ketika darah terakumulasi pada atrium, tekanan atrium pun meningkat sampai melampaui tekanan pada ventrikel, dan katup AV pun terbuka. Pertama, darah secara pasif mengalir ke bilik-bilik ventrikular, dan dengan demikian aliran tersebut menyumbang sekitar 75% dari total pengisian ventrikular. Sisa aliran darah dimediasi oleh kontraksi atrium aktif atau sistol, yang dimana hal ini diistilahkan dengan "tendangan" atrium. Awal atau onset sistol atrium bertepatan dengan

depolarisasi nodus SA dan gelombang P. Ketika ventrikel mengisi, katup-katup AV pun bergerak ke atas atas dan kontraksi ventrikel (sistol) mulai terjadi dengan penutupan katup mitral dan trikuspid, yang sesuai dengan akhir gelombang R pada EKG. Bagian pertama dari sistol ventrikel dikenal sebagai kontraksi isovolumik (atau isometrik). Impuls listrik melintasi wilayah AV dan melewati cabang-cabang berkas kanan dan kiri kedalam berkas, yang kemudian memicu kontraksi miokardium ventrikel dan peningkatan tekanan intraventrikular yang progresif. Ketika tekanan intraventrikular melampaui tekanan arteri paru dan aortik, katup paru dan aorta pun terbuka, dan ejsi ventrikel terjadi, yang merupakan bagian kedua dari sistol ventrikel.

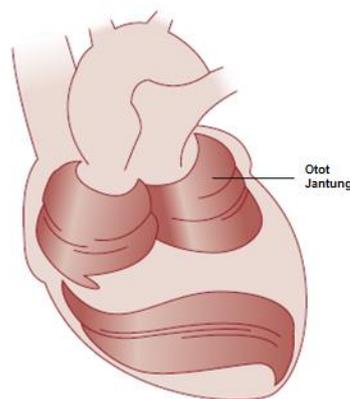
Ejsi ventrikel dibagi menjadi dua fase, yaitu fase ejsi cepat dan fase penurunan ejsi. Selama fase ejsi cepat, aliran ke arah depan mencapai nilai maksimum, dan tekanan aorta serta arteri pulmonalis meningkat secara maksimum. Pada fase ejsi yang menurun, aliran dan tekanan arteri besar pun melancip dengan progresi sistol. Tekanan pada bilik ventrikular mengalami penurunan ketika darah dikeluarkan dari jantung, dan diastol ventrikel kembali terjadi dengan penutupan katup pulmonalis dan aorta. Periode awal diastole ventrikel terdiri dari fase relaksasi isovolumik. Fase ini bersamaan dengan repolarisasi miokardium ventrikel dan seiring dengan akhir gelombang T pada EKG. Bagian terakhir dari diastole ventrikel diketahui melibatkan penurunan cepat pada tekanan intraventrikular sampai terus menurun dibawah atrium kanan dan kiri, yang dimana katup AV kembali terbuka, dan pengisian ventrikel pun terjadi, serta siklus akan kembali berulang dengan sendirinya.

Struktur dan Fungsi Ventrikel

Struktur Ventrikel

Urutan yang spesifik akan arsitektur otot-otot jantung dapatlah memberikan dasar bagi jantung untuk berfungsi sebagai pompa. Ventrikel kiri (LV) yang berbentuk ellipsoid adalah akibat dari lapisan laminar berkas-berkas spiral otot-otot jantung (Gambar 14.2). Berkas-berkas otot adalah berorientasi longitudinal pada miokardium subepikardial dan berorientasi sirkumferensial pada segmen tengah, yang kemudian kembali berorientasi longitudinal pada miokardium subendokardium. Karena LV

berbentuk ellipsoid, maka perbedaan regional dalam hal ketebalan dinding menghasilkan keragaman dalam hal radius sayat lintang pada bilik ventrikular kiri. Perbedaan-perbedaan regional ini dapat berfungsi untuk mengakomodasi kondisi-kondisi pembebanan yang beragam pada LV. Selain itu, anatomi tersebut dapatlah memungkinkan LV untuk dapat meng-ejeksikan darah dalam gerakan spiral, yang dimulai dari dasar dan berakhir pada puncaknya. Struktur arsitektur LV yang kompleks dapatlah memungkinkan pemendekan miosit yang maksimal, yang dimana hal ini dapat meningkatkan ketebalan dinding dan pembangkitan kekuatan/ gaya selama sistol. Lebih jauh lagi, pelepasan LV yang terpilin dapatlah memberikan satu mekanisme penghisapan untuk pengisian LV selama diastol. Dinding bebas ventrikel kiri dan septum diketahui memiliki arsitektur serat otot yang serupa. Akibatnya, septum bergerak ke arah dalam selama sistol pada jantung yang normal. Ketebalan dinding regional biasanya dijadikan indeks kinerja miokardium yang umum digunakan, yang dapat dinilai secara klinis, seperti contohnya melalui pemeriksaan ekokardiografi atau pencitraan resonansi magnetik.



Gambar 2. Berkas-berkas otot.

Berbeda dengan LV, yang perlu memompa terhadap sirkulasi sistemik tekanan yang lebih tinggi, ventrikel kanan (RV) dapatlah memompa terhadap sirkuit tekanan yang jauh lebih rendah pada sirkulasi pulmonalis. Akibatnya ketebalan dinding RV menjadi tidak setebal pada LV. Berbeda dengan bentuk ellipsoidal pada LV, bentuk RV adalah seperti sabit; akibatnya, mekanisme kontraksi ventrikel kanan adalah

lebih kompleks. Kontraksi aliran-masuk dan aliran-keluar tidaklah terjadi secara serentak, dan sebagian besar gaya kontraktile didapatkan dari gaya interventrikular septum berbasis-LV.

Matriks serat kolagen yang rumit diketahui telah membentuk perancah penopang untuk jantung dan pembuluh-pembuluh di dekatnya. Matriks ini dapatlah memberikan kekuatan yang cukup untuk menahan regangan tarik. Serat-serat kolagen sebagian besar terdiri dari serat kolagen tipe I yang tebal, yang bertaut dengan serat kolagen tipis tipe III, yaitu satu tipe kolagen utama yang lain. Serat-serat elastik yang mengandung elastin diketahui sangatlah berdekatan dengan serat-serat kolagen, dan bertanggung jawab atas elastisitas miokardium.

Fungsi Ventrikel

Jantung dapat memberikan gaya pendorong untuk menghantarkan darah ke seluruh sistem kardiovaskular untuk memasok nutrisi dan juga untuk pembuangan sisa metabolisme. Karena anatomi RV cukup kompleks, maka penggambaran fungsi sistolik secara tradisional hanyalah terbatas pada LV saja. Kinerja sistolik jantung sangatlah tergantung pada kontraktilitas dan kondisi pembebanan. Preload (derajat peregangan serabut miokardium yang terjadi sesaat sebelum kontraksi) dan afterload (tahanan yang diakibatkan oleh pompa ventrikel kiri, untuk membuka katup aorta selama sistol dan pada saat memopakan darah) adalah dua faktor ekstrinsik yang saling tergantung satu sama lain bagi jantung yang mengatur dan menentukan kinerja jantung.

Diastol adalah relaksasi ventrikular, yang terjadi dalam empat fase yang berbeda-beda: (1) relaksasi isovolumik; (2) fase pengisian cepat (yaitu, pengisian bilik LV pada berbagai tekanan ventrikel kiri); (3) pengisian lambat, atau diastasis; dan (4) pengisian akhir selama sistol atrium. Fase relaksasi isovolumik adalah tergantung pada energi. Selama relaksasi auksotonik (fase 2 hingga 4), pengisian ventrikel terjadi ketika melawan tekanan. Hal ini mencakup periode di mana miokardium tidak dapat menghasilkan kekuatan/ gaya, dan pengisian ruang ventrikel pun terjadi. Fase relaksasi isovolumik tidak berkontribusi terhadap pengisian ventrikel. Jumlah pengisian ventrikel terbesar terjadi pada fase kedua, sedangkan fase ketiga hanya

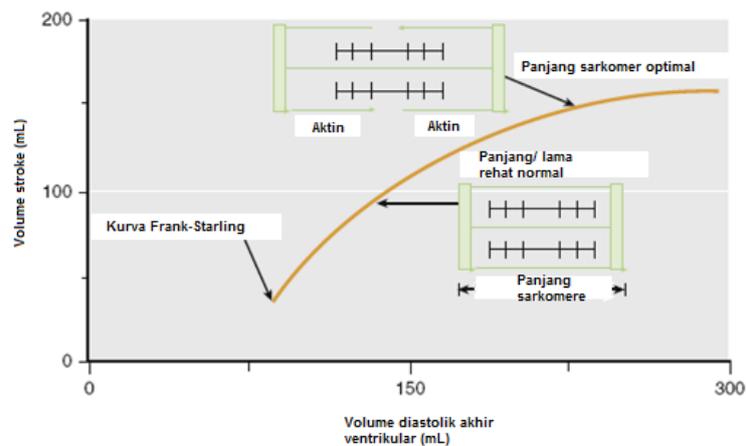
menambahkan sekitar 5% dari total volume diastolik, dan fase akhir dapat memberikan 15% volume ventrikular dari sistol atrium.

Untuk menilai fungsi diastolik, beberapa indeks pun telah dikembangkan. Indeks yang paling umum digunakan untuk memeriksa fase relaksasi isovolumik diastol adalah dengan menghitung laju puncak penurunan tekanan ventrikular kiri ($-dP / dt$) atau konstanta waktu penurunan isovolumik pada tekanan ventrikel kiri (τ). Waktu relaksasi isovolumik dan interval bukaan mitral – penutupan aorta serta laju puncak penipisan dinding ventrikel kiri, sebagaimana yang dapat terukur pada ekokardiografi, diketahui dapat digunakan untuk mengestimasi fungsi diastolik selama relaksasi auksotonik. Kepatuhan ventrikel dapat dievaluasi melalui hubungan tekanan-volume untuk mengetahui fungsi selama fase auksotonik diastol.

Banyak faktor yang berbeda-beda yang dapat mempengaruhi fungsi diastolik: besaran volume sistolik, kekakuan ruang pasif, pentalan elastik ventrikel, interaksi diastolik antara dua bilik ventrikular, sifat atrium, dan katekolamin. Sedangkan disfungsi sistolik adalah penurunan kemampuan jantung untuk men-gejeksi, disfungsi diastolik adalah penurunan kemampuan jantung untuk mengisi. Fungsi diastolik yang tidak normal dianggap sebagai penyebab utama patofisiologi kondisi gagal jantung kongestif.

Interaksi ventrikel selama sistol dan diastol merupakan mekanisme internal yang memberikan umpan balik untuk memodulasi volume stroke (SV / curah sekuncup). Interaksi ventrikular sistolik diketahui melibatkan efek septum interventrikular pada fungsi kedua ventrikel. Karena septum interventrikular secara anatomis terpaut dengan kedua ventrikel, maka septum interventrikular merupakan bagian dari beban yang melawan ventrikel. Dengan demikian, setiap perubahan pada satu ventrikel juga akan terjadi pada ventrikel lainnya. Dalam interaksi ventrikel diastolik, dilatasi baik LV atau RV akan memberikan dampak terhadap efektifitas pengisian ventrikel kontralateral, yang dimana hal ini dapat memodifikasi fungsinya.

Preload dan Afterload. Preload merupakan beban ventrikular di akhir diastol, sebelum kontraksi dimulai. Seperti yang pertama dideskripsikan oleh Starling, diketahui bahwa terdapat hubungan linear antara panjang sarkomer dengan kekuatan miokardium (Gambar 14.3). Di dalam praktik klinis, pengganti dari volume ventrikel kiri, seperti contohnya tekanan baji pulmonalis atau tekanan vena pusat dapatlah digunakan untuk mengestimasi preload. Pengukuran volume ventrikular yang lebih langsung dapatlah dilakukan melalui penggunaan ekokardiografi.



Gambar 3. Hubungan Frank-Starling. Gambar diatas menunjukkan hubungan antara panjang dan ketegangan sarkomer pada otot-otot jantung. Pada jantung, peningkatan volume diastolik-akhir adalah setara dengan peningkatan regangan miokardium; Dengan demikian, menurut hukum Frank-Starling, peningkatan volume stroke dapatlah dihasilkan.

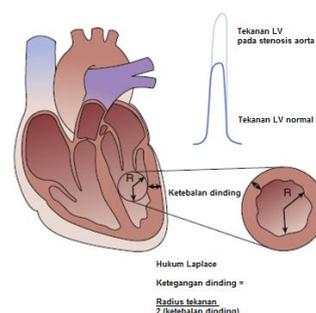
Afterload adalah beban sistolik pada LV setelah dimulainya kontraksi. Kepatuhan aorta merupakan penentu tambahan afterload. Kepatuhan aorta adalah kemampuan aorta untuk memberi jalan untuk gaya sistolik dari ventrikel. Perubahan-perubahan pada dinding aorta (baik itu pelebaran ataupun kekakuan) diketahui dapatlah merubah kepatuhan aorta dan juga afterload. Beberapa contoh kondisi patologis yang dapat merubah afterload adalah stenosis aorta dan hipertensi kronis. Keduanya, diketahui dapat menghambat ejeksi ventrikel, sehingga hal ini dapatlah meningkatkan afterload. Impedansi aorta, atau tekanan aorta yang dibagi dengan aliran aorta pada saat itu, adalah satu cara yang akurat untuk mengukur afterload. Namun demikian, pengukuran klinis impedansi aorta cukuplah invasif.

Ekokardiografi dapatlah secara non-invasif mengestimasi impedansi aorta melalui pengukuran aliran darah aorta pada saat peningkatan maksimalnya. Di dalam praktik klinis, pengukuran tekanan darah sistolik bisa dianggap cukup untuk memperkirakan afterload, asalkan tidak terdapat stenosis aorta.

Preload dan afterload dapatlah dianggap sebagai kondisi masing-masing ketika tegangan dinding terjadi di ujung diastol dan selama ejeksi ventrikular kiri. Tegangan dinding merupakan satu konsep yang berguna karena hal tersebut mencakup preload, afterload, dan energi yang diperlukan untuk menghasilkan kontraksi. Ketegangan dinding dan detak jantung sepertinya dua indeks yang paling relevan untuk menjelaskan perubahan yang bertanggungjawab atas perubahan pada kebutuhan O₂ miokardium. Hukum Laplace menyatakan bahwa ketegangan dinding (σ) adalah produk dari tekanan (P) dan jari-jari (R) yang dibagi dengan ketebalan dinding (h):

$$\sigma = P \times R / 2h$$

Bentuk ellipsoid LV dapatlah memungkinkan tingkat terendah ketegangan dinding sehingga ketika ventrikel berubah bentuk dari ellipsoid menjadi bulat/ bola, maka ketegangan dinding meningkat. Dengan menggunakan rasio sumbu panjang ke sumbu pendek sebagai ukuran bentuk ellipsoid, maka penurunan pada rasio ini akanlah menandakan transisi dari bentuk ellipsoid ke bentuk bola.



Gambar 4. Sebagai respon terhadap stenosis aorta, tekanan ventrikel kiri (LV) pun meningkat. Untuk mempertahankan ketegangan dinding pada tingkat kendali, hipertrofi LV pengimbang pun terjadi. Menurut hukum Laplace, ketegangan dinding = tekanan \cdot radius (R) \div (ketebalan $2 \times$ dinding). Dengan demikian, peningkatan

ketebalan dinding pun dapat mengkompensasi peningkatan tekanan, dan ketegangan dinding dapat dipertahankan pada tingkat kendali.

Ketebalan otot ventrikel kiri diketahui merupakan pemodifikasi ketegangan dinding yang penting. Misalnya pada kasus stenosis aorta, afterload mengalami peningkatan. Ventrikel harus menghasilkan tekanan yang jauh lebih tinggi untuk mengatasi peningkatan beban yang melawan ejsi sistolik darah. Untuk menghasilkan kinerja yang tinggi seperti itu, ventrikel harus meningkatkan ketebalan dindingnya (hipertrofi ventrikel kiri). Dengan menerapkan hukum Laplace, peningkatan ketebalan dinding ventrikel kiri dapatlah mengurangi ketegangan dinding, meskipun masih diperlukan peningkatan tekanan ventrikel kiri untuk mengatasi stenosis aorta (Gambar 14.4). Pada kasus gagal jantung, radius LV akan mengalami peningkatan, sehingga hal ini akan meningkatkan ketegangan dinding.

Hubungan Frank-Starling. Hubungan Frank-Starling merupakan satu sifat intrinsik yang dimiliki oleh miokardium, yang dimana peregangan sarkomer miokardium dapatlah meningkatkan kinerjanya untuk kontraksi berikutnya (lihat Gambar 14.3). Pada tahun 1895, Otto Frank merupakan individu yang pertama kali mencatat bahwa pada otot rangka, perubahan pada ketegangan adalah secara langsung berkaitan dengan panjangnya, dan ketika tekanan mengalami perubahan pada jantung, maka terjadilah terjadi perubahan volume. Pada tahun 1914, E.H. Starling, dengan menggunakan preparasi jantung-paru yang terisolasi sebagai model, pun mengamati bahwa "energi mekanis yang dilepaskan pada peralihan dari keadaan rehat ke keadaan berkontraksi" adalah satu fungsi panjang serat otot. Jika sebaris otot jantung dipasang pada ruang otot pada kondisi isometrik dan distimulasi pada frekuensi yang tetap, maka peningkatan panjang sarkomer dapatlah menyebabkan peningkatan kekuatan kedut. Starling pun menyimpulkan bahwa peningkatan kekuatan kedut adalah akibat dari interaksi berkas-berkas otot yang lebih tinggi.

Pengkajian melalui mikroskopi elektron telahlah dapat membuktikan bahwa panjang sarkomer (2-2.2 μm) diketahui memiliki hubungan positif dengan jumlah aktin dan penjemputan silang miosin, dan terdapat panjang sarkomer yang optimal di mana

interaksi juga maksimal. Konsep ini didasarkan pada asumsi bahwa peningkatan pada penyeberangan silang adalah setara dengan peningkatan kinerja otot. Meskipun teori ini tetap valid untuk otot rangka, namun kekuatan-panjang pada otot-otot jantung tidaklah sesederhana itu. Ketika membandingkan hubungan kekuatan-panjang antara otot skeletal dan jantung, perlu diketahui bahwa penurunan kekuatannya hanyalah 10%, bahkan sekalipun jika otot jantung memiliki panjang sarkomer 80%. Basis seluler di dalam mekanisme Frank-Starling akan dikaji dan dibahas secara singkat pada bab ini. Penerapan hukum Starling yang umum adalah hubungan volume diastolik akhir ventrikel kiri dengan SV. Mekanisme Frank-Starling dapat terus terjadi, bahkan pada kasus gagal jantung sekalipun. Namun demikian, pemodelan ulang ventrikular pasca cedera atau pada kasus gagal jantung dapatlah merubah hubungan Frank-Starling.

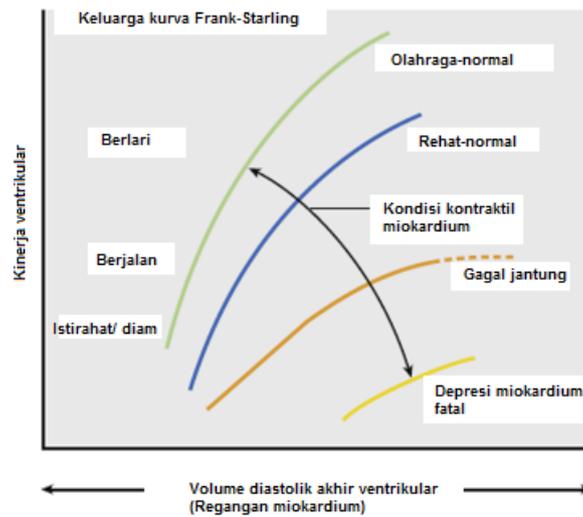
Kontraktilitas. Tiap kurva Frank-Starling dapatlah menentukan tingkat kontraktilitas, atau keadaan inotropik jantung, yang didefinisikan sebagai pekerjaan yang dilakukan oleh otot jantung pada setiap serat diastolik akhir tertentu. Faktor-faktor yang dapat merubah kontraktilitas akan menciptakan satu keluarga kurva Frank-Starling dengan kontraktilitas yang berbeda-beda (Gambar 14.5). Faktor-faktor yang dapat memodifikasi kontraktilitas adalah aktivitas olahraga, stimulasi adrenergik, perubahan pH, suhu, dan penggunaan obat-obatan, seperti contohnya digitalis. Kemampuan LV untuk mengembangkan, menghasilkan, dan mempertahankan tekanan yang diperlukan untuk peng-ejeksi-an darah adalah kondisi inotropik intrinsik jantung.

Pada otot terisolasi, kecepatan maksimum kontraksi (V_{max}) dapatlah didefinisikan sebagai kecepatan maksimum ejeksi pada beban nol. V_{max} diperoleh dengan memplot kecepatan pemendekan otot pada otot papiler terisolasi pada berbagai tingkat kekuatan/ gaya. Meskipun hubungan ini dapat direplikasi pada miosit terisolasi, V_{max} tidaklah dapat diukur pada jantung yang sehat karena tanbeban lengkap tidaklah memungkinkan. Untuk mengukur aktivitas kontraktil intrinsik jantung yang sehat, terdapat beberapa strategi yang telah dicoba dengan tingkat keberhasilan yang beragam.

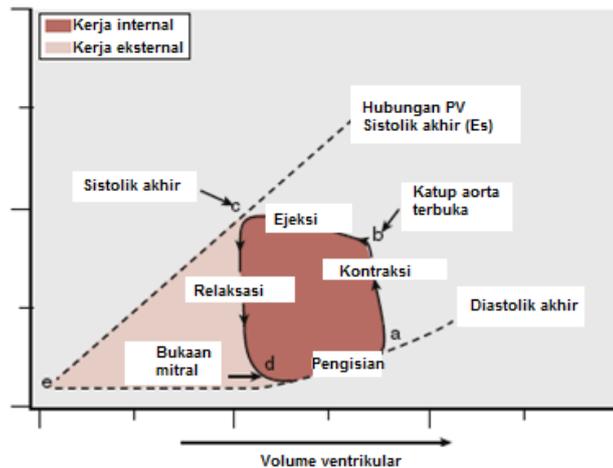
Simpal tekanan-volume, walaupun membutuhkan kateterisasi sisi kiri jantung, saat ini hal tersebut merupakan cara terbaik untuk mengetahui tingkat kontraktilitas pada jantung yang sehat/ utuh (Gambar. 14.6). Simpal tekanan-volume merepresentasikan pengukuran tak langsung hubungan Frank-Starling antara gaya (tekanan) dan panjang otot (volume). Secara klinis, indeks non-invasif fungsi kontraktil ventrikular yang paling umum digunakan adalah fraksi ejeksi, yang dinilai melalui ekokardiografi, angiografi, atau ventrikulografi radionuklida.

$$\text{Fraksi Ejeksi} = (\text{LVEDV} - \text{LVESV}) / \text{LVEDV}$$

Di mana LVESV adalah volume sistolik akhir ventrikular kiri.



Gambar 5. Keluarga kurva Frank-Starling ditunjukkan pada gambar diatas. Pergeseran kurva ke arah kiri menunjukkan peningkatan kondisi inotropik, sedangkan pergeseran ke kanan menunjukkan penurunan kondisi inotropi.

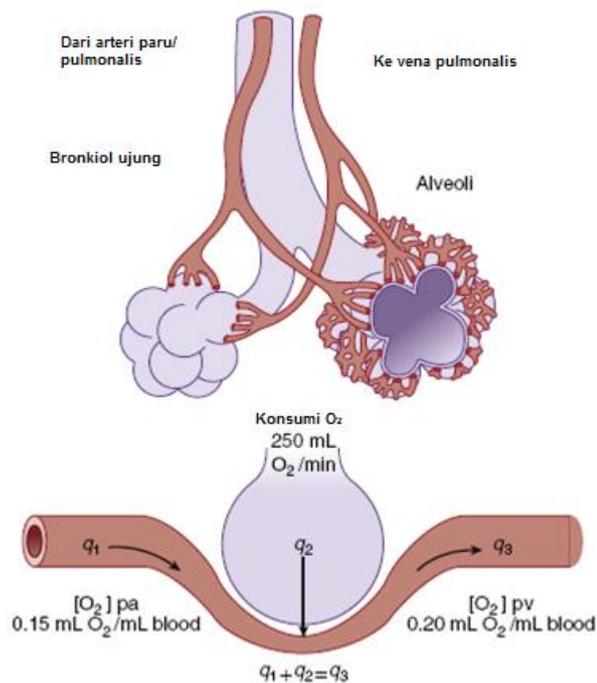


Gambar 6. Simpal tekanan-volume (PV). Poin a menggambarkan dimulainya kontraksi isovolumetrik. Katup aorta terbuka pada titik b, dan kemudian terjadi ejeksi darah (titik b → c). Katup mitral terbuka pada titik d, dan kemudian terjadi pengisian ventrikel. Kerja eksternal didefinisikan oleh titik a, b, c, dan d, dan kerja internal didefinisikan oleh titik e, d, dan c. Area PV adalah jumlah kerja eksternal dan internal.

Curah Jantung

Curah jantung adalah jumlah darah yang dipompa oleh jantung per unit waktu (Q') dan ditentukan oleh empat faktor: dua faktor yang intrinsik pada jantung — yaitu laju denyut jantung dan kontraktilitas miokardium — dan dua faktor yang bersifat ekstrinsik pada jantung tetapi secara fungsional menambatkan jantung dan pembuluh darah — yaitu preload dan afterload.

Laju denyut jantung dapat didefinisikan sebagai jumlah denyut per menit, dan hal ini secara utama dipengaruhi oleh sistem saraf otonom. Peningkatan laju denyut jantung diketahui dapat meningkatkan curah jantung jika pengisian ventrikel mencukupi selama diastol. Kontraktilitas dapat didefinisikan sebagai tingkat intrinsik kinerja kontraktil yang tidak dipengaruhi oleh kondisi pembebanan. Sebagai contoh, hubungan Frank-Starling didefinisikan sebagai perubahan pada kinerja kontraktil intrinsik, dengan didasarkan pada perubahan pada preload. Curah jantung pada organisme hidup dapatlah diukur dengan prinsip Fick (penggambaran skematis nya diilustrasikan pada Gambar 14.7).



Gambar 7. Ilustrasi pada gambar di atas menunjukkan prinsip penentuan curah jantung menurut rumus Fick. Jika konsentrasi oksigen (O_2) di dalam darah arteri pulmonalis ($C_{pa}O_2$), konsentrasi O_2 pada vena pulmonalis ($C_{pv}O_2$), dan konsumsi O_2 diketahui, maka curah jantung dapatlah dihitung. pa: arteri pulmonalis/ paru-paru; pv: vena pulmonalis.

Prinsip Fick didasarkan pada konsep konservasi massa, sehingga O_2 yang dihantarkan dari darah vena pulmonalis (q_3) adalah sama dengan total O_2 yang dikirimkan ke kapiler pulmonalis melalui arteri pulmonalis (q_1) dan alveoli (q_2).

Jumlah O_2 yang dikirim ke kapiler-kapiler pulmonalis melalui arteri pulmonalis (q_1) adalah sama dengan total aliran darah arteri pulmonalis (Q') dikali konsentrasi O_2 dalam darah arteri pulmonalis ($C_{pa}O_2$):

$$q_1 = Q' \times C_{pa}O_2$$

Jumlah O_2 yang dibawa dari darah vena pulmonalis (q_3) adalah sama dengan total aliran darah vena pulmonalis (Q') dikali konsentrasi O_2 dalam darah vena pulmonalis ($C_{pv}O_2$):

$$q_3 = Q \cdot C_{pvO_2}$$

Konsentrasi O_2 arteri pulmonalis adalah campuran O_2 vena sistemik, dan konsentrasi O_2 vena pulmonalis adalah O_2 arteri perifer. Konsumsi O_2 adalah jumlah O_2 yang dikirim ke kapiler-kapiler pulmonalis dari alveoli (q_2). Karena $q_1 + q_2 = q_3$,

$$Q \cdot (C_{paO_2}) + q_2 = Q \cdot (C_{pvO_2})$$

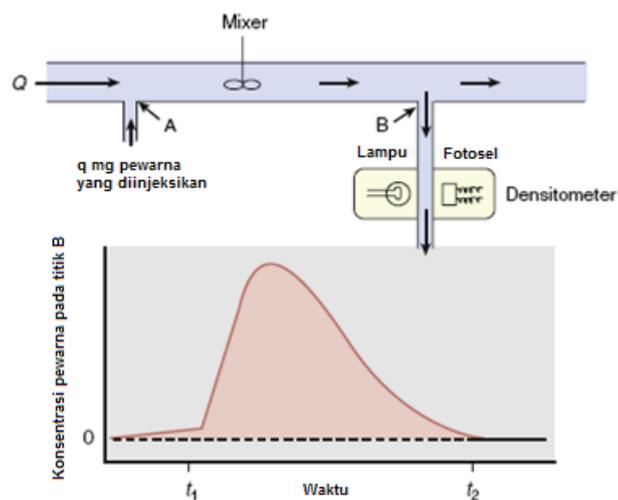
$$q_2 = Q \cdot (C_{pvO_2}) - Q \cdot (C_{paO_2})$$

$$q_2 = Q \cdot (C_{pvO_2} - C_{paO_2})$$

$$Q = q_2 / (C_{pvO_2} - C_{paO_2})$$

Dengan demikian, jika konsumsi C_{paO_2} , C_{pvO_2} , dan O_2 (q_2) diketahui, maka curah jantung pun juga dapat diketahui/ dihitung.

Teknik dilusi indikator adalah satu metode lain untuk mengetahui curah jantung dengan berdasarkan pada hukum kekekalan massa. Dua teknik dilusi indikator yang paling umum digunakan adalah dilusi pewarna dan metode termodilusi. Gambar 14.8 mengilustrasikan prinsip-prinsip metode dilusi pewarna.



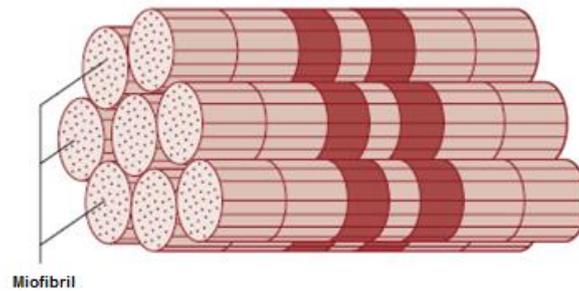
Gambar 8. Ilustrasi pada gambar diatas menunjukkan prinsip penentuan curah jantung dengan teknik dilusi indikator. Model ini mengasumsikan bahwa tidaklah

terjadi resirkulasi. Sejumlah pewarna (q) (dalam jumlah yang diketahui/ terencana) diinjeksikan pada titik A ke dalam aliran yang mengalir pada Q' (mL / menit). Sampel campuran cairan yang mengalir melampaui titik B pun dijadikan laju konstanta melalui densitometer. Perubahan konsentrasi pewarna pun dari waktu ke waktu digambarkan dalam bentuk kurva. Aliran dapat diukur dengan membagi jumlah indikator yang diinjeksikan ke arah hulu dengan area dibawah kurva konsentrasi aliran ke-hilir.

Fisiologi Jantung Seluler

Anatomi Seluler

Pada tingkat sel, jantung diketahui terdiri dari tiga komponen utama: yaitu jaringan otot jantung (kardiomiosit yang berkontraksi), jaringan konduksi (sel konduksi/ penghantar), dan jaringan ikat ekstraseluler. Sekelompok kardiomiosit dengan jaringan ikatnya memiliki peran untuk mendukung jaringan atau matriks ekstraseluler, dan membentuk miofiber (Gambar 9). Miofiber-miofiber yang berdekatan terhubung oleh untaian-untaian kolagen. Matriks ekstraseluler merupakan produk sintetik fibroblas yang terdiri dari kolagen, dan menjadi penentu utama kekakuan miokardium beserta protein-protein matriks utama lainnya. Salah satu protein matriks, yaitu elastin, merupakan pembentuk/ bahan utama serat-serat elastik. Serat elastik bertanggungjawab atas sifat elastis yang dimiliki oleh miokardium. Protein-protein matriks lainnya diantaranya mencakup glikoprotein atau proteoglikan dan matriks metaloproteinase. Proteoglikan adalah protein yang memiliki rantai gula pendek, dan mencakup heparan sulfat, kondroitin, fibronektin, dan laminin. Metaloprotein matriks merupakan enzim yang mendegradasi kolagen dan protein-protein ekstraseluler lainnya. Keseimbangan antara akumulasi protein matriks ekstraseluler melalui sintesis dan pemecahannya oleh metaloprotein matriks diketahui berkontribusi terhadap sifat mekanik dan fungsi jantung.



Gambar 9. Organisasi kardiomiosit. Lima puluh persen volume kardiomiosit adalah terdiri dari miofibril; dan sisanya terdiri dari mitokondria, nukleus, retikulum sarkoplasma, dan sitosol.

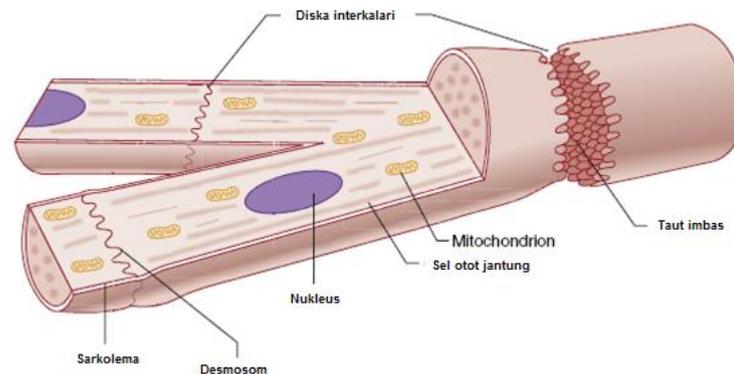
Struktur dan Fungsi Kardiomiosit

Masing-masing kardiomiosit yang berkontraksi adalah sel-sel ukuran besar dengan panjang antara 20 μm (kardiomiosit atrium) dan 140 μm (kardiomiosit ventrikular). Sekitar 50% dari volume sel di dalam kardiomiosit yang berkontraksi adalah terdiri dari miofibril, dan sisanya terdiri dari mitokondria, nukleus, retikulum sarkoplasma (SR), dan sitosol. Miofibril merupakan berkas yang seperti batang yang membentuk unsur-unsur kontraktile di dalam kardiomiosit. Dalam setiap unsur kontraktile adalah protein kontraktile, protein regulator, dan protein struktural. Protein kontraktile diketahui membentuk sekitar 80% dari seluruh protein miofibrilar, dan sisanya merupakan protein regulator dan struktural. Unit dasar kontraksi adalah sarkomer (lihat pembahasan pada bagian Unsur Kontraktile pada bab ini).

Sarkolema, atau membran plasma luar, memisahkan ruang intraseluler dan ekstraseluler. Sarkolema mengelilingi kardiomiosit dan menginvasi ke dalam miofibril melalui jaringan tubular yang ekstensif yang dikenal dengan istilah tubulus transversal atau tubulus T, dan juga membentuk sambungan interseluler khusus antar sel.

Tubulus transversal atau tubulus T berada dekat dengan sistem intramembran dan SR, yang dimana hal ini memainkan peran yang penting di dalam metabolisme kalsium (Ca^{2+}) yang sangat penting di dalam pensambatan eksitasi-kontraksi (ECC/ excitation-contraction coupling) kardiomiosit. SR dapat dibagi lagi menjadi SR longitudinal (atau jaringan) dan SR fungsional. SR longitudinal terlibat di dalam

penyerapan Ca^{2+} untuk inisiasi relaksasi. SR sambungan mengandung kanal-kanal yang melepaskan Ca^{2+} (reseptor rianodin [RyRs]) yang melepaskan cadangan SR Ca^{2+} sebagai respons terhadap influks Ca^{2+} yang dipicu depolarisasi melalui saluran sarkolemal Ca^{2+} . RyRs bukanlah satu-satunya saluran pelepas Ca^{2+} , tetapi juga membentuk protein perancah yang menopang banyak protein regulator penting.



Gambar 10. Sarkolema yang membungkus kardiomiosit menjadi bersifat sangat khusus untuk membentuk disk interkalaris dimana ujung sel-sel didekatnya bersentuhan. Diska interkalaris terdiri dari taut imbas dan desmosom bintik serta faseia adherens.

Mitokondria dapatlah ditemukan di bawah sarkolema, terjepit di antara miofibril di dalam sel. Mitokondria mengandung enzim yang memicu pembangkitan adenosin trifosfat (ATP), dan merupakan pembangkit tenaga energi untuk kardiomiosit. Selain itu, mitokondria juga dapat mengakumulasi Ca^{2+} dan dengan demikian berkontribusi terhadap regulasi konsentrasi Ca^{2+} sitosolik. Hampir semua informasi genetik dapat ditemukan dalam nukleus yang berlokasi di pusat. Sitosol adalah lingkungan-mikro yang terisi cairan di dalam sarkolema, namun tidak mencakup organel, protein dan peranti kontraktile.

Sel-sel otot jantung diketahui mengandung tiga jenis taut atau sambungan antar-seluler: yaitu taut imbas, desmosom bintik, dan faseia adherens. Taut imbas bertanggungjawab untuk penyambatan listrik dan pentransferan molekul-molekul kecil antar sel, sedangkan sambungan/ taut yang mirip desmosom memberikan

pentautan mekanis. Lokasi adhesi yang terbentuk oleh desmosom bintik menahan kistoskeleton filamen tengah: yaitu yang dibentuk oleh fasia adherens menjangkar peranti kontraktil. Taut imbas terdiri dari beberapa kelompok saluran membran plasma yang secara langsung menghubungkan kompartemen sitoplasma sel didekatnya. Saluran taut imbas terkonstruksi dari koneksin, yaitu satu keluarga multigen protein-protein yang terkonservasi. Isoform koneksin utama jantung mamalia adalah koneksin 43; dan beberapa koneksin lain, terutama koneksin 40, 45, dan 37, yang juga diekspresikan tetapi dalam jumlah yang lebih kecil.

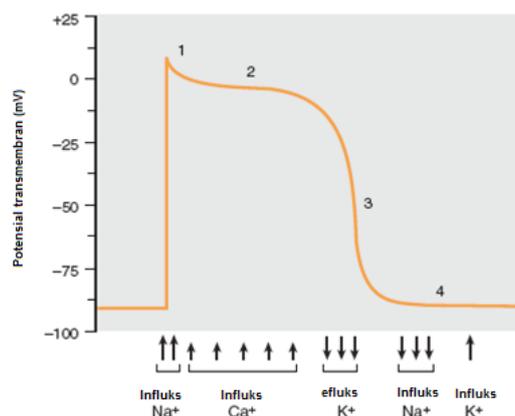
Kardiomiosit pengkonduksi, atau sel Purkinje, adalah sel-sel khusus untuk mengkonduksi potensial aksi yang menyebar. Sel-sel ini memiliki kandungan miofibril yang rendah dan nukleus yang signifikan, dan mengandung banyak taut imbas. Kardiomiosit secara fungsional dapatlah dipisahkan menjadi (1) sistem eksitasi, (2) sistem ECC, dan (3) sistem kontraktil.

Potensial Aksi. Ion yang mengalami fluks pada membran plasma dapatlah menyebabkan depolarisasi (mencapai potensial membran yang kurang negatif) dan repolarisasi (mencapai potensial membran yang lebih negatif). Semuanya ini dimediasi oleh protein membran dengan pori-pori selektif ion. Karena protein saluran ion ini membuka dan menutup pori-pori sebagai respons terhadap perubahan potensial membran, saluran pun diberi tegangan berpintu. Pada jantung, saluran natrium (Na^+), potasium (K^+), Ca^{2+} , dan klorida (Cl^-) diketahui memberikan kontribusi terhadap potensial aksi. Jenis-jenis potensial aksi pada jantung dapatlah dibagi menjadi dua kategori: (1) potensial aksi respon cepat, yang ditemukan pada sistem His-Purkinje dan kardiomiosit atrium atau ventrikular; dan (2) potensial aksi respon lambat, yang ditemukan pada sel-sel pemacu jantung pada nodus SA dan AV. Penelusuran umum potensial aksi pada sistem His-Purkinje pun digambarkan pada Gambar 14.11.

Gradien elektrokimia untuk K^+ disepanjang membran plasma dapatlah menjadi penentu potensial membran rehat. Seringkali, sebagai akibat dari influks Na^+ , potensi membran menjadi terdepolarisasi, yang dimana hal ini menyebabkan upstroke yang sangat cepat (fase 0). Ketika potensial membran mencapai tingkat kritis (atau ambang batas) selama depolarisasi, maka potensial aksi dipropagasi. Upstroke yang

cepat diikuti oleh repolarisasi sementara (fase 1). Fase 1 adalah periode repolarisasi singkat dan terbatas yang sebagian besar disebabkan oleh aktivasi sementara arus K^+ ke arah luar, i_{to} . Fase plateau (fase datar) (fase 2) terjadi dengan influks bersih Ca^{2+} melalui saluran Ca^{2+} tipe-L dan efluks K^+ melalui beberapa saluran K^+ — yaitu i_k penyerah masuk, i_{k1} penyearah tertunda, dan i_{to} . Repolarisasi (fase 3) terjadi ketika efluks K^+ dari tiga arus K^+ ke arah luar melampaui influks Ca^{2+} , sehingga mengembalikan membran ke potensial rehat. Fluks ionik sangatlah jarang terjadi selama diastol (fase 4) dalam potensial aksi respon cepat.

Sebaliknya, selama diastol (fase 4), sel-sel pemacu jantung yang menunjukkan potensial aksi respon lambat diketahui memiliki kemampuan depolarisasi diastolik spontan dan menghasilkan irama jantung otomatis. Arus alat pacu jantung selama fase 4 adalah hasil dari peningkatan tiga arus masuk dan penurunan dua arus keluar. Tiga arus masuk yang berkontribusi pada aktivitas alat pacu jantung spontan termasuk dua yang dibawa oleh Ca^{2+} , i_{CaL} dan i_{CaT} , dan satu yang merupakan arus kation campuran. Dua arus keluar adalah arus penyearah K^+ tertunda, yaitu i_k , dan penyerah K^+ masuk, yaitu i_{k1} . Bila dibandingkan dengan potensial aksi respon cepat, fase 0 tidaklah curam, tidak ada fase 1, dan fase 2 tidaklah berbeda dari fase 3 pada potensial aksi respon lambat. Pada sel-sel nodus SA, arus I_f pemacu jantung merupakan penentu utama durasi depolarisasi diastolik, dan terencode oleh empat anggota keluarga gen berpintu siklik yang teraktivasi hiperpolarisasi (HCN1-4).



Gambar 11. Fase-fase potensial aksi seluler dan arus utama terkait di dalam miosit ventrikel. Peningkatan fase awal (0) dan terlalu tingginya fase awal (1) disebabkan oleh arus sodium (Na^+) yang cepat, fase plateau/ datar (2) oleh arus kalsium (Ca^{2+})

yang lambat melalui saluran-saluran Ca tipe-L, dan repolarisasi (fase 3) oleh arus keluar kalium (K^+). Fase 4, yaitu potensial rehat (efluks Na^+ , influks K^+), dapat dipertahankan oleh $Na^+ -K^+$ - adenosin trifosfatase (ATPase). Penukar $Na^+ Ca^{2+}$ utamanya bertanggung jawab untuk ekstrusi Ca^{2+} . Di dalam jaringan sistem konduksi khusus, depolarisasi spontan diketahui terjadi selama fase 4 sampai tegangan/ voltase menyebabkan pembukaan saluran Na tercapai.

Selama potensial aksi jantung, pergerakan Ca^{2+} ke dalam sel dan Na^+ keluar dari sel, diketahui dapat menyebabkan ketidakseimbangan ionik. Penukar $Na^+ -Ca^{2+}$ dapat mengembalikan keseimbangan ion sel dengan secara aktif mengangkut Ca^{2+} keluar dari sel melawan gradien konsentrasi dan memindahkan Na^+ ke dalam sel dengan cara yang tergantung pada energi.

Penyambatan Eksitasi-Kontraksi

Struktur-struktur yang berpartisipasi dalam ECC jantung diantaranya mencakup sarkolema, tubulus transversal, SR, dan miofilamen (Gambar 14.12A). Proses ECC dimulai dengan depolarisasi membran plasma dan penyebaran eksitasi elektrik di sepanjang sarkolema kardiomyosit.

Ca^{2+} pengantar kedua adalah pemain penting/ kunci di dalam ECC jantung (lihat Gambar 14.12B). Ca^{2+} yang bersiklus di dalam struktur-struktur yang berpartisipasi dalam ECC diketahui dapat memulai dan menghentikan kontraksi. Aktivasi sistem kontraktile adalah tergantung pada peningkatan Ca^{2+} sitosolik bebas dan pengikatan selanjutnya dengan protein-protein kontraktile. Ca^{2+} masuk melalui saluran membran plasma yang terkonsentrasi pada tubulus T, dan pemasukan seperti itu melalui saluran Ca^{2+} tipe L (reseptor-reseptor dihidropiridin) dapatlah memicu pelepasan Ca^{2+} dari SR. Hal ini pun membangkitkan letupan Ca^{2+} . Letupan Ca^{2+} dianggap sebagai kejadian pensinyalan Ca^{2+} ECC pada otot jantung. Letupan Ca^{2+} terjadi dengan pembukaan kluster SR RyRs untuk melepaskan Ca^{2+} dengan cara regeneratif lokal. Hal ini, sebaliknya, dapatlah mengaktivasi saluran pelepasan Ca^{2+} dan memicu pelepasan lebih lanjut Ca^{2+} sisterna sarkolemal pada SR, dan dengan demikian hal ini dapat menyebabkan peningkatan yang signifikan akan Ca^{2+} intraseluler (iCa^{2+}). Pengaktivasian-pengaktivasian pelepasan Ca^{2+} terlokalisasi secara spasial dan

temporal ini, pada gilirannya, dapatlah menstimulasi kontraksi miofibrilar, namun demikian, peningkatan Ca^{2+} adalah bersifat sementara, hal ini karena Ca^{2+} dihilangkan oleh penyerapan aktif oleh ATPase pompa Ca^{2+} SR, ekstrusi Ca^{2+} dari sitosol oleh penukar $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$, dan pengikatan Ca^{2+} ke protein. Letupan Ca^{2+} juga dapat terimplikasi di dalam pengidapan penyakit-penyakit patofisiologis, seperti contohnya hipertensi, aritmia jantung, gagal jantung, dan distrofi otot.

SR menyediakan kerangka anatomik, dan SR juga merupakan organel utama untuk pensiklusan Ca^{2+} . SR merupakan depot untuk cadangan Ca^{2+} . Pelepasan siklik ditambah penyerapan kembali Ca^{2+} oleh SR diketahui dapat mengatur konsentrasi Ca^{2+} sitosolik dan menyambat eksitasi ke kontraksi. Kedekatan fisik antara saluran Ca^{2+} tipe-L dan RyRs pada membran SR dapatlah membuat pelepasan Ca^{2+} yang diinduksi oleh Ca^{2+} terjadi dengan mudah. Wilayah kaki RyR adalah bagian yang memanjang dari membran SR ke tubulus T, di mana saluran Ca^{2+} tipe L berlokasi.

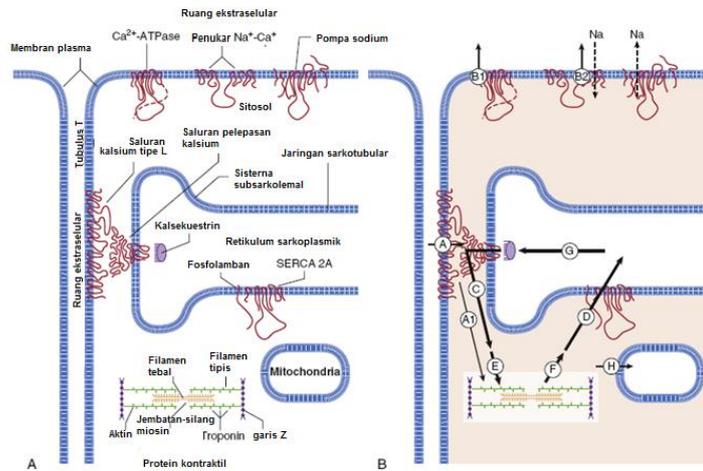
SR juga memiliki peranan di dalam penyerapan ulang Ca^{2+} yang memulai relaksasi atau mengakhiri kontraksi. Pompa Ca^{2+} -ATPase (SERCA) retikulum sarkoplasmik/endoplasmik merupakan pompa yang dipengaruhi oleh ATP yang secara aktif memompa sebagian besar Ca^{2+} untuk kembali ke SR setelah dilepaskan. SERCA menyumbang hampir 90% dari semua protein SR, yang dihambat oleh fosfoprotein dan fosfolamban saat rehat. Fosfolamban adalah satu protein membran SR yang aktif dalam bentuk terdefosforilasi. Fosforilasi oleh berbagai kinase sebagai hasil dari stimulasi β -adrenergik atau rangsangan lainnya dapatlah menonaktifkan fosfolamban dan melepaskan aksi penghambatannya pada SERCA. Umpan balik positif terjadi dan memicu fosforilasi fosfolamban lebih jauh dan peningkatan aktivitas SERCA. Penyerapan kembali Ca^{2+} secara aktif oleh SERCA kemudian dapat mendorong relaksasi.

Setelah diserap kedalam SR, Ca^{2+} pun disimpan sampai dilepaskan selama siklus berikutnya. Calsequestrin dan calreticulin merupakan dua protein yang memiliki muatan tinggi yang terletak pada komponen sisternal SR di dekat tubulus T. Karena

memiliki lokasi di dekat saluran-saluran pelepas Ca^{2+} , Ca^{2+} yang disimpan atau dicadangkan dapatlah cepat habis untuk dilepaskan ketika saluran-saluran pelepas Ca^{2+} distimulasi. Ca^{2+} sistolik juga dapat dihilangkan oleh ekstrusi melalui pompa Ca^{2+} sarkolemal dan aktivitas penukar $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$. Protein yang bernama kalmodulin merupakan satu sensor yang penting sekaligus berperan sebagai regulator ion Ca^{2+} .

Kesalahan Didalam Penanganan Ca^{2+} .

Keberadaan ion Ca^{2+} cukup berperan di dalam pensinyalan jantung, perubahan-perubahan pada penanganan Ca^{2+} dapatlah memiliki hubungan dengan berbagai outcome maladaptif. Pada kasus gagal jantung, fenomena peningkatan kebocoran Ca^{2+} dari SR dapatlah terjadi, yang dimana hal ini mungkin memiliki hubungan dengan penghilangan Ca^{2+} dari sitosol. Kebocoran Ca^{2+} dari SR dapatlah secara signifikan mengurangi kekuatan kontraktile pada jantung dan berkontribusi terhadap penurunan inotropi pada kasus gagal jantung. Tak tersambatnya aktivasi β -AR protein kinase A (PKA) dengan disregulasi penanganan Ca^{2+} dapatlah terjadi pada kasus gagal jantung. PKA, yaitu protein kinase yang sangat dipengaruhi oleh cAMP, merupakan satu protein efektor kunci yang diaktivasi oleh agonis β -AR, yang dapat merangsang influks Ca^{2+} transarkolemal dan sekuestrasinya di dalam SR, dan hal ini pun dapatlah menyebabkan peningkatan fungsi kontraktile dan lusitropi. Kalsineurin, yaitu molekul pensinyal yang tergantung pada Ca^{2+} , diketahui secara konsisten memiliki hubungan dengan hipertrofi miokardium melalui ekspresi gen melalui satu faktor inti lintasan sel-T yang teraktivasi. Protein kinase II yang tergantung pada kalsium kalmodulin (selain kalsineurin), diketahui sangat terikat erat dengan homeostasis Ca^{2+} , dan lamanya aktivasi dapatlah bersifat proaritmik.



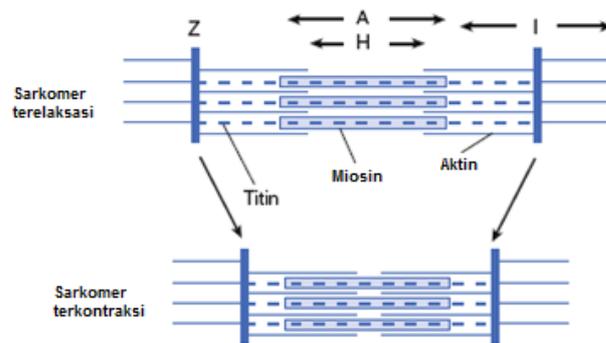
Gambar 12. Diagram A menggambarkan komponen-komponen penyambatan eksitasi-kontraksi jantung. Kumpulan kalsium ditunjukkan dengan huruf yang ditebalkan. Pada diagram B. fluks kalsium ekstraseluler (tanda anak panah A, B1, B2) dan fluks kalsium intraseluler (tanda anak panah C, D, E, F, G) pun ditunjukkan. Ketebalan tanda anak panah menunjukkan besaran fluks kalsium, dan orientasi vertikal menggambarkan energinya: tanda anak panah yang menunjuk ke arah bawah merepresentasikan fluks kalsium, sedangkan tanda anak panah yang menunjuk ke arah atas merepresentasikan transportasi kalsium yang tergantung pada energi. Kalsium yang memasuki sel dari cairan ekstraseluler melalui saluran-saluran kalsium tipe-L dapat memicu pelepasan kalsium dari retikulum sarkoplasma. Hanya sebagian kecil yang secara langsung mengaktifkan protein-protein kontraktif (tanda anak panah A1). Tanda anak panah B1 menggambarkan pentransportasian aktif kalsium ke dalam cairan ekstraseluler dengan pompa trifosfatase adenosin (Ca^{2+} -ATPase) kalsium membran plasma dan penukar sodium-kalsium (Na^{+} - Ca^{2+}). Sodium yang memasuki sel dengan yang ditukar untuk kalsium (garis putus-putus) pun dipompa keluar dari sitosol oleh pompa sodium. SR dapat meregulasi efluks kalsium dari sisterna subsarkolemal (tanda anak panah C) dan penyerapan kalsium ke dalam jaringan sarkotubular (tanda anak panah D). Tanda anak panah G merepresentasikan kalsium yang berdifusi di dalam SR. Pengikatan kalsium ke- (tanda anak panah E) dan disosiasi dari- (tanda anak panah F) lokasi-lokasi troponin C pengikat kalsium

berafinitas tinggi dapatlah mengaktivasi dan menghambat interaksi protein kontraktil. Tanda anak panah H menggambarkan pergerakan kalsium kedalam dan keluar mitokondria untuk menyangga konsentrasi kalsium sitosolik. SERCA 2A: Retikulum Ca^{2+} -ATPase sarkoplasmik/ endoplasmik.

Sistem kontraktil

Elemen atau unsur-unsur kontraktil. Unit kerja dasar kontraksi adalah sarkomer. Sarkomer dapat didefinisikan sebagai jarak antara garis Z (Z adalah singkatan untuk kata Zuckung, yang berasal dari Bahasa Jerman yang berarti kontraksi), yang bergabung dengan sarkomer secara seri. Setiap sarkomer terdiri dari pita A pusat yang dipisahkan oleh setengah dari pita I dari garis Z di setiap sisi karena garis Z membagi dua pita I. Representasi skematiknya digambarkan pada Gambar 14.13. Di dalam setiap sarkomer terdapat dua protein kontraktil utama (lihat bagian selanjutnya yang membahas tentang Protein-Protein Kontraktil) dan satu protein nonkontraktil, yaitu titin. Dua protein kontraktil adalah aktin, yang merupakan filamen tipis, dan miosin, yang merupakan filamen tebal. Filamen aktin dan titin keduanya ditambatkan ke garis Z, tetapi filamen miosin yang tebal tidak benar-benar mencapai garis Z. Titin, yang merupakan protein filamen ketiga, menambatkan filamen tebal miosin ke garis Z. Garis Z pada kedua ujung sarkomer disatukan lebih dekat selama kontraksi ketika pangkal miosinfilamen berinteraksi dengan filamen aktin tipis dan saling bergeser satu sama lain.

Kardiomiopati hipertrofik familial/ turunan merupakan adalah penyakit sarkomer dominan autosom yang diturunkan, yang dimana kondisi ini merupakan penyebab kematian mendadak paling umum pada individu yang sehat. Gambaran-gambaran klinisnya adalah hipertrofi ventrikel kiri dan gangguan pada miosit serta miofibrilar. Mutasi yang terjadi pada minimal delapan gen yang berbeda-beda (yang mengkode protein sarkomer) telah teridentifikasi sebagai dasar molekular penyakit/ gangguan tersebut. Gen-gen ini merupakan rantai panjang miosin jantung beta, troponin jantung T (TnT), α -tropomiosin, protein C pengikat miosin jantung, rantai pendek miosin regulatori, troponin jantung (TnI), aktin jantung alfa, dan titin.



Gambar 13. Unit dasar kontraksi adalah sarkomer. Sarkomer yang terkontraksi dan terelaksasi pun digambarkan pada gambar diatas. Garis Z berlokasi pada ujung sarkomer. Pita A adalah lokasi tumpang tindih antara miosin dan filamen aktin. Pita I berlokasi pada sisi pita A dan hanya mengandung filamen aktin. Zona H terletak di pusat pita A, dan pada lokasi ini hanya terdapat miosin.

Protein kontraktil. Piranti kontraktil di dalam kardiomyosit adalah terdiri dari protein kontraktil dan protein peregulasi. Aktin yang merupakan filamen tipis dan miosin yang merupakan filamen tebal adalah dua protein kontraktil utama. Aktin diketahui mengandung dua rantai heliks. Tropomiosin, yaitu protein pengatur heliks- α berunting ganda, berputar di sekitar susunan aktin dan membentuk tulang punggung untuk filamen aktin yang tipis. Filamen tebal, yaitu miosin, diketahui terdiri dari 300 molekul miosin. Setiap molekul miosin memiliki dua domain fungsional: yaitu badan atau filamen dan kepala miosin bilobar. Kepala miosin terdiri dari satu rantai panjang dan dua rantai pendek. Rantai kepala yang panjang diketahui memiliki dua domain: yaitu rantai yang lebih besar yang berinteraksi dengan aktin pada celah aktin dan memiliki kantung pengikat ATP dimana ATPase miosin berada, dan rantai yang satunya lagi adalah rantai dengan ukuran yang lebih kecil dan bersifat fleksibel serta tertaut pada dua rantai pendek. Kompleks troponin heterotrimer regulator dapat ditemukan dengan interval berkala di sepanjang tropomiosin. Tropon heterotrimer terdiri dari troponin C (TnC), reseptor Ca^{2+} ; TnI, yang merupakan penghambat interaksi aktin-miosin; dan TnT, yang menghubungkan

kompleks troponin dengan tropomiosin. Tropomodulin merupakan protein regulatori lainnya, yang berlokasi di ujung filamen tipis (aktin) dan menutup ujungnya untuk mencegah pemanjangan filamen tipis yang terlalu berlebihan.

Kontraksi dan Relaksasi Miosit. Pada saat rehat, pensiklusasi jembatan silang dan penghasilan kekuatan tidaklah terjadi karena kepala miosin terhalangi/ terhambat untuk bereaksi secara fisik dengan filamen tipis, atau hanya secara lemah terikat dengan aktin (Gambar 14). Pensiklusasi jembatan silang dimulai pada pengikatan Ca^{2+} menjadi TnC, yang dimana hal ini dapat meningkatkan interaksi TnC-TnI dan mengurangi interaksi TnI-aktin penghambat. Kejadian-kejadian ini, yang terjadi sejak pengikatan Ca^{2+} ke TnC, diketahui dapat menyebabkan perubahan konformasi dalam tropomiosin dan memungkinkan pelekatan kepala miosin ke aktin. Penjembatanan-silang melibatkan pelepasan kepala miosin dari aktin dan pelekatan kembali miosin ke aktin yang lain pada hidrolisis ATP oleh ATPase miosin. Pengikatan ATP ke kantong kepala miosin nukleotida diketahui dapat menyebabkan aktivasi ATPase miosin, ATP hidrolisis, dan perubahan di dalam konfigurasi kepala miosin, yang semuanya memfasilitasi pengikatan kepala miosin dengan aktin dan pembangkitan stroke kekuatan kepala miosin. Berdasarkan model ini, laju pensiklusasi jembatan silang adalah tergantung pada aktivitas ATPase miosin. Penghentian pensiklusasi jembatan silang utamanya diinisiasi oleh penurunan Ca^{2+} sitosolik.

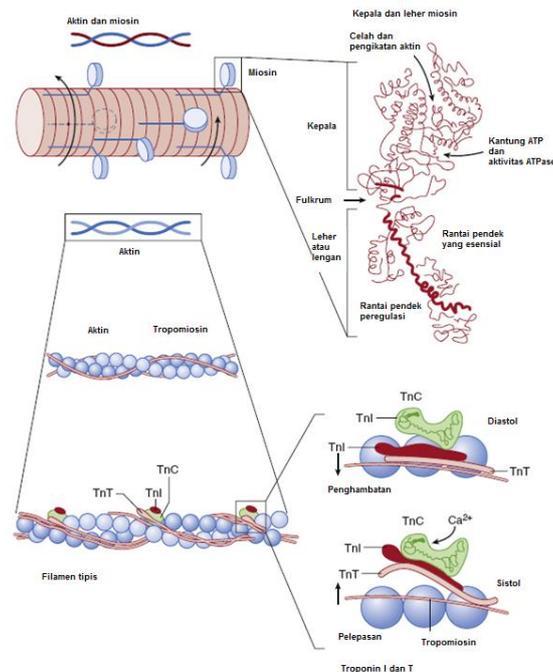
Relaksasi miosit merupakan satu proses yang dipengaruhi oleh energi, hal ini karena restorasi Ca^{2+} sitosolik ke tingkat rehat akanlah membutuhkan pengeluaran ATP. Penurunan Ca^{2+} sitosolik terjadi melalui penyerapan kembali Ca^{2+} secara aktif kedalam SR oleh SERCA dan ekstrusi Ca^{2+} oleh penukar Na^+ - Ca^{2+} . Aktivitas ini dapat menyebabkan pelepasan Ca^{2+} yang mengikat ke TnC dan pemisahan jembatan silang myosin-aktin. Relaksasi miosit sangatlah tergantung pada kinetika pensiklusasi jembatan silang, afinitas Ca^{2+} untuk TnC, dan aktivitas mekanisme penyerapan ulang Ca^{2+} . Relaksasi pun dapat ditingkatkan melalui peningkatan kinetik pensiklusasi jembatan silang, penurunan afinitas Ca^{2+} untuk TnC, dan peningkatan aktivitas mekanisme penyerapan ulang Ca^{2+} .

Titin adalah protein yang mirip seperti string raksasa yang bertindak sebagai filamen ketiga dalam sarkomer. Molekul tunggal titin dapat membentang sampai setengah ukuran sarkomer. Secara struktur, titin terdiri dari segmen penahan yang tidak dapat diekstensi dan segmen elastis yang dapat diekstensi. Dua fungsi utamanya melibatkan perakitan otot dan elastisitas. Titin adalah penentu utama dari sifat pasif miokardium pada volume ventrikel yang kecil.

Hubungan Frank-Starling menyatakan bahwa peningkatan volume diastolik akhir dapatlah menyebabkan peningkatan fungsi sistolik. Pada tingkat sel, komponen yang penting untuk hubungan Frank-Starling adalah pergeseran menurut panjang dalam hal sensitivitas Ca^{2+} . Terdapat beberapa mekanisme yang dapat memungkinkan terjadinya perubahan sensitivitas Ca^{2+} , yang diantaranya mencakup sensitivitas Ca^{2+} : sebagai fungsi penjarakan kisi miofilamentum, yang dimana proses ini melibatkan kerjasama positif di dalam pengikatan jembatan-silang ke aktin, dan tergantung pada strain titin protein elastis.

Protein Sitoskeleton. Sitoskeleton merupakan kerangka protein di dalam sitoplasma yang menghubungkan, menahan, atau menambat komponen-komponen struktural di dalam sel. Mikrofilamen (filamen aktin), mikrotubulus, dan filamen perantara, merupakan tiga kelas protein sitoskeleton yang dapat ditemukan di dalam sitoplasma. Protein mikrofilamen merupakan filamen aktin, baik yang bersifat sarkomerik ataupun kortikal, tergantung pada lokasinya. Filamen aktin sarkomerik adalah filamen tipis di dalam sistem kontraktile yang sudah dibahas sebelumnya. Filamen aktin kortikal dapat ditemukan di bawah membran plasma pada permukaan sel yang terhubung atau tertaut dengan beberapa protein mikrofilamen lainnya, yang diantaranya mencakup distrofin, vinkulin, dan ankirin. Mikrotubulus terkumpul oleh polimerisasi dimer α - dan β tubulin. Semuanya ini memiliki peranan utama di dalam transportasi intraseluler dan pembelahan sel. Pelekatan ujung mikrotubula ke struktur-struktur sel dapatlah menyebabkan mikrotubulus mengembang dan berkontraksi, sehingga dapat menarik dan mendorong struktur-struktur ini di sekitar sel. Filamen perantara memiliki sifat tak-larut. Filamen-filamen ini memiliki peran yang penting di dalam fungsi dan perilaku mitokondria yang normal. Filamen perantara desmin di dalam kardiomyosit dapat menghubungkan nukleus dengan

membran plasma, dan hal ini sangat penting di dalam transmisi tekanan dan regangan gaya kontraktile antar sel. Sitoskeleton memungkinkan pengorganisasian lingkungan-lingkungan mikro di dalam sel untuk aktivitas dan interaksi enzim dan protein.



Gambar 14. Molekul-molekul sistem kontraktile, troponin C, I, dan T (TnC, TnI, dan TnT). ATP: Adenosin trifosfat; ATPase, adenosin trifosfatase.

Jika kardiomiopati hipertrofik familial merupakan satu jenis penyakit sarkomerik turunan/ genetik, kardiomiopati terdilasi familial (FDCM/ *familial dilated cardiomyopathy*) merupakan adalah penyakit protein sitoskeleton. Basis/ dasar genetik penyakit FDCM mencakup dua gen untuk FDCM taut-X (distrofin, G4.5) dan empat gen untuk bentuk dominan autosomal (aktin, desmin, lamin A/C, dan δ -sarkoglikan).

Pengendalian Fungsi Jantung

Regulasi Saraf Fungsi Jantung

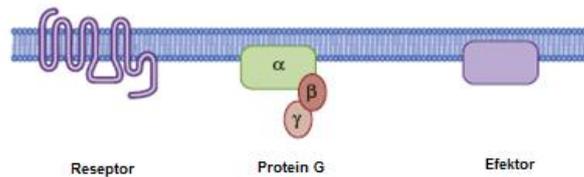
Dua tungkai/ limba sistem saraf otonom memberikan input yang berlawanan untuk meregulasi fungsi jantung. Neurotransmitter sistem saraf simpatis adalah

norepinefrin, yang dimana zat ini dapat memberikan efek kronotropik (detak jantung) positif, inotropik (kontraktilitas), dan lusitropik (relaksasi). Sistem saraf parasimpatis diketahui memiliki efek penghambatan yang lebih langsung di dalam atrium, dan memiliki efek modulasi negatif pada ventrikel. Neurotransmitter sistem saraf parasimpatis adalah asetilkolin. Baik norepinefrin ataupun asetilkolin keduanya dapat mengikat ketujuh reseptor GPCR untuk mentransduksi sinyal intraselulernya dan mempengaruhi respon fungsionalnya (Gambar 14.15). Pada saat rehat, jantung memiliki tingkat tonik dalam hal pelepasan saraf jantung parasimpatis, dan jika terjadi aktifitas, maka aktivitas simpatetiklah yang terjadi. Dengan demikian, pengaruh utama pada jantung pada saat rehat adalah bersifat parasimpatetik. Selama beraktifitas fisik atau berolahraga, pengaruh saraf simpatetiklah yang lebih menonjol.

Persarafan atau inervasi parasimpatis jantung adalah melalui saraf vagus. Jaringan supraventrikular menerima inervasi vagus yang lebih intens jika dibandingkan dengan ventrikel. Neuroefektor target parasimpatetik utama adalah reseptor muskarinik pada jantung. Aktivasi reseptor-reseptor muskarinik diketahui dapat mengurangi aktivitas alat pacu jantung, memperlambat konduksi AV, yang dimana hal ini akan secara langsung menurunkan kekuatan kontraktile atrium, dan juga dapat memberikan modulasi penghambatan kekuatan kontraktile ventrikel. Terdapat lima reseptor muskarinik yang telah dikloning. Reseptor-reseptor M_2 adalah subtype awal yang ditemukan pada jantung mamalia. Pada sirkulasi koroner, reseptor-reseptor M_3 telah teridentifikasi. Lebih jauh lagi, reseptor-reseptor non- M_2 juga dapat ditemukan pada jantung. Secara umum, untuk pensinyalan intraseluler, reseptor M_1 , M_3 , dan M_5 menyambat protein $G_{q/11}$ dan dapat mengaktifkan sistem fosfat C-diasilgliserol-inositol fosfolipase. Di sisi lain, reseptor M_2 dan M_4 dapat tersambat pada protein G yang sensitif terhadap toksin pertusis, yaitu $G_{i/o}$, untuk menghambat adenilil siklase. Reseptor-reseptor M_2 dapatlah tersambat ke saluran-saluran K^+ tertentu dan mempengaruhi aktivitas saluran Ca^{2+} , arus I_f , fosfolipase A_2 , D fosfolipase, dan tirosin kinase.

Berbeda dengan inervasi vagus, inervasi simpatetik jantung adalah lebih dominan pada ventrikel (jika dibandingkan dengan pada atrium). Norepinefrin yang

dilepaskan dari ujung-ujung saraf simpatetik dapatlah menstimulasi reseptor-reseptor adrenergik (adrenoreseptor [AdR] yang terletak pada jantung). Dua kelas utama AR adalah α dan β , yang keduanya merupakan GPCR yang mentransduksi sinyal intraselulernya melalui kaskade pensinyalan khusus.



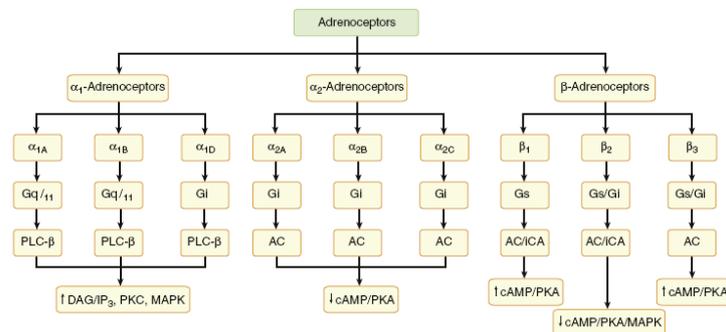
Gambar 15. Skema umum untuk reseptor tersambat-protein G yang terdiri dari reseptor, protein G heterotrimerik, dan unit efektor.

β -ARs dapatlah kemudian dibagi lagi menjadi subpopulasi β_1 , β_2 , dan β_3 . Walaupun hampir dari seluruh jantung mamalia memiliki β_1 -ARs dan β_2 -ARs, namun β_3 -ARs juga dapat ditemukan pada banyak jaringan ventrikular mamalia. Kontribusi relatif dari tiap subtype β -AR terhadap modulasi fungsi jantung cukuplah beragam dari satu spesies ke spesies lain. Pada manusia, β_1 -AR adalah subtype yang dominan pada atrium dan ventrikel, namun demikian, sebagian besar dari β_2 -AR umumnya ditemukan pada atrium, dan sekitar 20% dari seluruh β_2 -AR dapat ditemukan pada ventrikel kiri. β_3 -AR belumlah banyak dipahami, namun dapat dipastikan bahwa β_3 -AR terdapat pada ventrikel manusia. Meskipun populasi β_1 -AR lebih intens jika dibandingkan dengan β_2 -AR, namun demikian, efek kardiostimulan tidaklah sebanding dengan densitas relatif kedua subpopulasi ini, yang sebagian besar diatribusikan pada penambatan β_2 -Ars yang lebih kuat jika dibandingkan dengan β_1 -ARs terhadap lintasan pensinyalan adenosin monofosfat siklik (cAMP). Baik β_1 -ARs dan β_2 -Ars keduanya dapat mengaktifkan lintasan yang melibatkan stimulasi protein G (Gs), aktivasi adenilil siklase, akumulasi cAMP, stimulasi PKA yang dipengaruhi oleh cAMP, dan fosforilasi protein-protein target utama, yang diantaranya mencakup saluran Ca^{2+} tipe-L, fosfolamban, dan TnI.

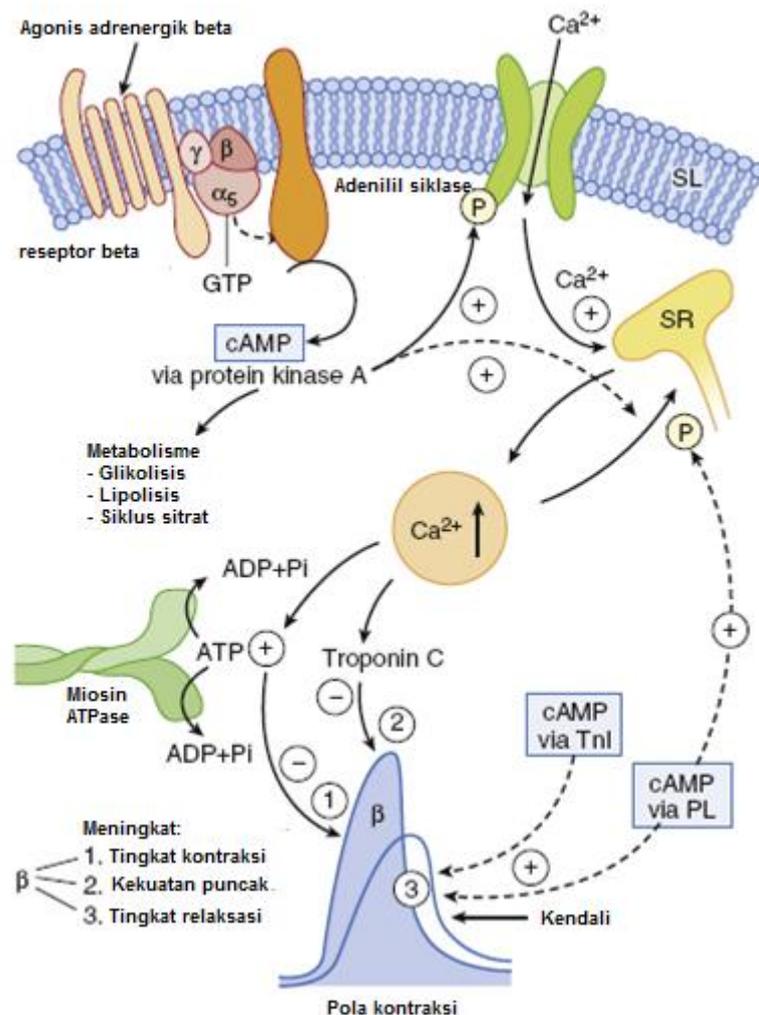
Baik β_1 -ARs dan β_2 -ARs tersambat pada lintasan Gs-cAMP. Selain itu, β_2 -ARs dapatlah bersambat dengan lintasan-lintasan yang tidak dipengaruhi oleh protein G

untuk memodulasi fungsi jantung, dan juga bersambat dengan protein G penghambat (Gi) untuk mengaktifkan jalur pensinyalan yang tidak dipengaruhi oleh cAMP. Penstimulasikan β -AR dapatlah meningkatkan kontraksi dan relaksasi, sebagaimana yang dirangkum pada gambar 14.

Dua subpopulasi utama α -AR adalah α_1 dan α_2 . α_1 -ARs dan α_2 -ARs dapat dibagi lagi menjadi beberapa sub tipe yang berbeda-beda. α_1 -ARs merupakan GPCRs dan mencakup α_1A , α_1B , serta α_1D . Sub-sub tipe α_1 -AR merupakan produk dari gen yang terpisah dan memiliki perbedaan dalam hal struktur, penambatannya terhadap protein g, distribusi jaringan, pensinyalan, regulasi, dan fungsinya. Baik α_1A -ARs dan α_1B -Ars keduanya dapat memediasi respons inotropik positif. Namun demikian, efek inotropik positif yang dimediasi oleh α_1 -ARs diyakini tidak terlalu memiliki peran penting pada jantung. α_1 -ARs dapat bersambat dengan fosfolipase C, fosfolipase D, dan fosfolipase A_2 ; yang semuanya dapat meningkatkan sensitivitas iCa^{2+} dan miofibrillar terhadap Ca^{2+} .



Gambar 16. Kaskade pensinyalan adreseptor yang melibatkan efektor dan protein G adalah adenilil siklase (AC), arus kalsium tipe L (iCA), dan fosfolipase β (PLC- β) pada jantung. Sinyal-sinyal intrasel mencakup diasilgliserol (DAG), inositol trifosfat-1,4,5 (IP₃), protein kinase C (PKC), adenosin monofosfat siklik (cAMP), protein kinase A (PKA), dan protein kinase yang teraktifkan oleh mitogen (MAPK). Gq/11: protein G Heterotrimerik; Gi: protein G penghambat; Gs: protein G stimulan.



Gambar 17. Sistem pensinyalan β -adrenoseptor dapatlah meningkatkan laju dan kekuatan kontraksi, serta dapat meningkatkan relaksasi. ADP: Adenosine difosfat; ATP: adenosin trifosfat; ATPase: adenosine trifosfatase; cAMP, adenosin monofosfat siklik; GTP: guanosine trifosfat; Pi, fosfatidilinositol; PL, fosfolipase; SL, sarkolema; SR, sarkoplasma retikulum; TnI, troponin I.

Hipertrofi jantung utamanya dimediasi oleh α_1 AARs. Respons hipertrofi jantung terhadap agonis α_1 -AR diketahui melibatkan aktivasi protein kinase C dan protein kinase yang diaktifkan oleh mitogen melalui mekanisme pensinyalan Gq. Terdapat tiga sub tipe α_2 -ARs yang diketahui: α_2A , α_2B , dan α_2C .

Pada jantung mamalia, α_2 -ARs pada atrium memiliki peran di dalam penghambatan pelepasan norepinefrin prasinaptik. α_2 -ARs pra-taut diyakini masuk ke dalam sub tipe α_2C .

Regulasi saraf fungsi jantung diketahui melibatkan interaksi yang kompleks antara kelas dan subpopulasi adreseptor yang berbeda-beda dengan lintasan-lintasan pensinyalannya. Terapi-terapi tertarget di dalam kedokteran kardiovaskular melibatkan pengaplikasian klinis dan manipulasi pemahaman mendasar tentang farmakologi adreseptor.

Hormon-hormon yang Mempengaruhi Fungsi Jantung

Terdapat banyak hormon yang memiliki aksi langsung dan tidak langsung pada jantung (Tabel 1). Hormon dengan aksi kardiak dapat disintesis dan disekresikan oleh kardiomyosit atau diproduksi oleh jaringan lain dan diantarkan ke jantung. Hormon-hormon ini bekerja pada reseptor-reseptor spesifik yang diekspresikan pada kardiomyosit. Sebagian besar dari reseptor hormon ini adalah GPCR membran plasma. Hormon-hormon non-GPCR diantaranya mencakup reseptor natriuretik peptida, yang merupakan reseptor tersambat guanilil siklase, dan reseptor glukokortikoid dan mineralokortikoid, yang mengikat androgen dan aldosteron serta merupakan faktor transkripsi jari zat seng inti. Hormon diketahui dapat memiliki aktivitas pada fungsi fisiologis jantung normal, atau juga hanya aktif pada beberapa kondisi patofisiologis saja, atau pada keduanya. Sebagian besar informasi yang baru mengenai aksi hormon pada jantung adalah berasal dari perubahan-perubahan endokrin yang terkait dengan kondisi gagal jantung kronis.

Hormon-hormon jantung merupakan polipeptida yang disekresikan oleh jaringan jantung ke dalam sirkulasi pada jantung yang normal. Natriuretik peptida, aldosteron, dan adrenomedullin merupakan hormon yang disekresikan oleh kardiomyosit. Angiotensin II, hormon efektor di dalam sistem renin angiotensin, juga diproduksi oleh kardiomyosit. Sistem renin-angiotensin merupakan salah satu regulator fisiologi kardiovaskular yang paling penting, karena merupakan modulator kunci akan pertumbuhan dan fungsi jantung. Angiotensin II dapat menstimulasi dua subtipe reseptor yang terpisah, yaitu AT₁ dan AT₂, yang keduanya terdapat pada jantung. Reseptor AT₁ merupakan subtipe yang dominan yang diekspresikan pada jantung individu dewasa normal. Penstimulasian reseptor-reseptor AT₁ dapatlah memicu efek inotropik dan kronotropik positif. Angiotensin II juga dapat memediasi pertumbuhan

dan proliferasi sel pada kardiomyosit, selain itu, hormon ini juga dapat menginduksi pelepasan faktor pertumbuhan aldosteron dan katekolamin melalui stimulasi reseptor AT₁. Pengaktivasian reseptor AT₁ diketahui dapat terlibat langsung di dalam pengidapan hipertrofi jantung, gagal jantung, dan pemodelan ulang miokardium. Sebaliknya, pengaktivasian reseptor AT₂ adalah bersifat antiproliferatif. Ekspresi reseptor AT₂, namun demikian, bisa dikatakan tidaklah tinggi pada jantung individu dewasa, hal ini karena reseptor AT₂ paling banyak ditemukan pada jantung janin, dan akan mengalami penurunan seiring dengan pertambahan usia kehamilan. Sebagai respon terhadap cedera dan iskemia, reseptor AT₂ dapat terupregulasi. Peranan dari reseptor AT₂ pada jantung masih harus diteliti lebih lanjut.

Efek positif dari penyekatan/ penghambatan sistem renin-angiotensin dengan penghambat-penghambat enzim pengkonversi angiotensin di dalam penanganan gagal jantung diketahui dapat diatribusikan pada penghambatan aktivitas reseptor AT₁. Selain sistem reninangiotensin, beberapa hormon jantung lain yang telah terbukti memiliki peranan patogen di dalam peningkatan pertumbuhan kardiomyosit dan fibrosis jantung, pengidapan hipertrofi jantung, dan pengidapan gagal jantung kongestif diantaranya mencakup aldosteron, adrenomedullin, natriuretik peptida, angiotensin, endotelin, dan vasopresin.

Peningkatan regangan miokardium dapatlah menstimulasi pelepasan protein natriuretik atrium (ANP) dan protein natriuretik tipe-B (B-type) dari atrium dan ventrikel. Baik ANP maupun BNP keduanya dapat terikat ke reseptor-reseptor natriuretik peptida untuk menghasilkan guanosin monofosfat siklik pengantar kedua, dan dapat merepresentasikan bagian dari respons endokrin jantung terhadap perubahan hemodinamik akibat perubahan tekanan atau terlalu tingginya volume. Kedua protein ini juga berpartisipasi di dalam organogenesis jantung embrionik dan sistem kardiovaskular. Pada para pasien penderita gagal jantung kronis, peningkatan kadar ANP dan BNP serum dapatlah menjadi satu prediktor kematian.

TABEL 1. Beberapa Aksi Hormon Terhadap Fungsi Jantung

Hormon	Reseptor	Aksi Jantung	Meningkat (+) atau Menurun (-) Dengan CHF
Adrenomedulin	GPCR	+Inotropi/ +Kronotropi	+
Aldosteron	MR nuklir atau sitosolik		+
Angiotensin	GPCR	+Inotropi/ +Kronotropi	+
Endotelin	GPCR		+
Natriuretik peptida	GPCR		
ANP (ANF)			+
BNP			+
Neuropeptida γ^*	GPCR	-Inotropi	+
Vasopresin	GPCR	+Inotropi/ +Kronotropi	+
Peptida intestinal vasoaktif	GPCR	+Inotropi	Tdk
Estrogen	Er α /Er β	Tak langsung	Tdk
Testosteron	AR	Tak langsung	Tdk
Progesteron	PR	Tak langsung	Tdk
Hormon-hormon tiroid	NR	+Inotropi/ +Kronotropi	-
Hormon-hormon pertumbuhan	IGF-1	+Inotropi/ +Kronotropi	-

ANF, faktor natriuretik atrium; ANP, atrial natriuretic peptide; AR, reseptor androgen; BNP, peptida natriuretik tipe-B; CHF, gagal jantung kongestif; ER, reseptor estrogen; GPCR, reseptor ditambah guanilil siklase; GPCR, reseptor berpasangan protein G; IGF-1, faktor pertumbuhan insulin 1; MR, reseptor mineralokortikoid; NR, reseptor nuklir; PR, reseptor progesteron.

Adrenomedulin merupakan satu hormon jantung yang baru dikenali, yang awalnya terisolasi dari jaringan feokromositoma. Hormon ini dapat meningkatkan akumulasi cAMP dan memiliki efek khronotropik dan inotropik positif langsung. Adrenomedullin, dengan ragam antar spesies dan regionalnya, diketahui dapat meningkatkan produksi nitrat oksida, dan berfungsi sebagai vasodilator yang kuat.

Aldosteron merupakan salah satu steroid yang dihasilkan oleh jantung, namun demikian, signifikansi fisiologisnya belumlah dipahami dan belum dapat terdefiniskan. Steroid ini dapat mengikat ke reseptor-reseptor mineralokortikoid, dan dapat meningkatkan ekspresi atau aktivitas (atau keduanya) protein jantung yang terlibat di dalam homeostasis ionik atau regulasi pH, seperti contohnya Na^+/K^+ -ATPase, kontrasporter $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -bikarbonat (HCO_3^{2-}), dan antiporter Na^+ -hidrogen (H^+). Aldosteron dapat memodifikasi struktur jantung dengan menginduksi fibrosis jantung di kedua ruang ventrikel, yang dimana hal ini dapat memicu fungsi kontraktile jantung.

Beberapa hormon lain, seperti contohnya hormon pertumbuhan, hormon-hormon tiroid, dan hormon-hormon steroid seks (lihat teks berikut) diketahui dapat juga memiliki efek jantung melalui aksi langsung reseptor inti ataupun efek-efek tak langsung.

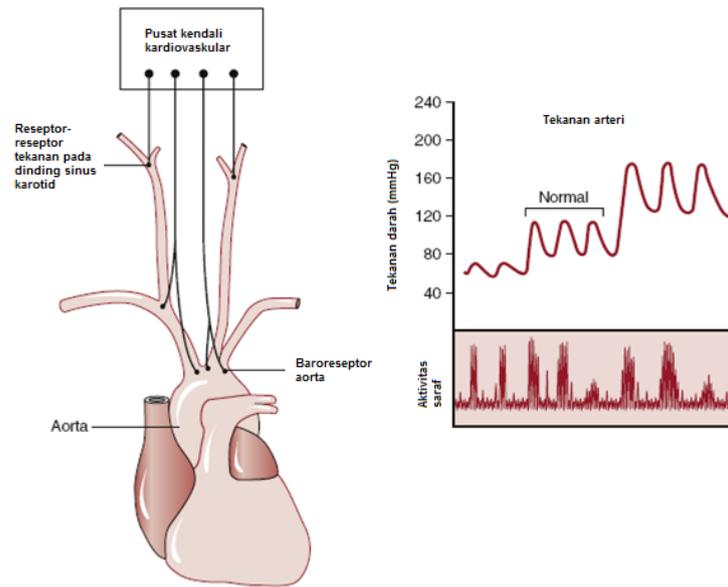
Refleks Jantung

Refleks jantung adalah loop atau simpal refleks aksi cepat antara sistem saraf pusat dan jantung yang berkontribusi terhadap regulasi fungsi jantung dan pemeliharaan homeostasis fisiologis. Reseptor-reseptor jantung spesifik diketahui dapat memberikan respons fisiologisnya melalui berbagai lintasan. Reseptor-reseptor jantung terhubung dengan CNS melalui serat-serat aferen termielinasi atau taktermielinasi yang menyebar disepanjang saraf vagus. Reseptor-reseptor jantung berada pada atrium, ventrikel, perikardium, dan arteri-arteri koroner. Reseptor-reseptor luar jantung diketahui dapat berlokasi pada pembuluh darah besar dan arteri karotis. Input saraf simpatis dan parasimpatis (simpatis dan parasimpatis) adalah diproses di dalam sistem saraf pusat. Setelah pemrosesan sentral, serat eferen ke

jantung atau sirkulasi sistemik akanlah memicu reaksi spesifik. Beberapa respons sistem kardiovaskular terhadap stimulasi eferen adalah beragam, yang dimana hal ini cukup dipengaruhi oleh usia dan durasi kondisi.

Refleks Baroreseptor (Refleks Sinus Karotid)

Refleks baroreseptor bertanggung jawab atas pemeliharaan tekanan darah arteri. Refleks ini mengatur/ meregulasi tekanan arteri di sekitar nilai preset melalui simpal umpan balik negatif (Gambar 14.19). Selain itu, refleks baroreseptor mampu membangun nilai set yang berlaku untuk tekanan darah arteri ketika nilai preset telah di-reset akibat hipertensi kronis. Perubahan pada tekanan darah arteri dipantau oleh reseptor-reseptor regang melingkar dan longitudinal yang terletak pada sinus karotis dan arka/ lengkung aorta. Nukleus solitarius, yang terletak pada pusat medula kardiovaskular, pun mendapatkan impuls dari reseptor-reseptor regang ini melalui aferen saraf glofaring dan vagus. Pusat kardiovaskular pada medula terdiri dari dua area yang berbeda secara fungsional; yaitu area yang bertanggungjawab untuk meningkatkan tekanan darah yang terletak secara lateral dan rostral, dan area yang bertanggung jawab untuk menurunkan tekanan darah arteri, yang terletak memusat dan kaudal. Area kedua tersebut juga dapat mengintegrasikan impuls dari hipotalamus dan sistem limbik. Umumnya, reseptor-reseptor regang dapat teraktivasi jika tekanan darah sistemik mencapai nilai diatas 170 mmHg. Respon sistem depresor meliputi penurunan aktivitas simpatetik, dan dapat menurunkan kontraktilitas jantung, laju denyut jantung, dan tonus pembuluh darah. Selain itu, peng-aktivasian sistem parasimpatetik dapat menurunkan laju denyut jantung dan kontraktilitas miokardium. Pola respon ini akan terbalik ketika terjadi hipotensi.



Gambar 18. Konfigurasi anatomis refleks baroreseptor. Reseptor-reseptor tekanan pada dinding sinus karotis dan aorta mendeteksi perubahan tekanan arteri dalam sirkulasi. Sinyal-sinyal ini dihantarkan ke wilayah-wilayah reseptif aferen medula melalui saraf vagus dan Hering. Output dari bagian-bagian efektor medula kemudian memodulasi tonus perifer/ tepi dan laju denyut jantung. Peningkatan tekanan darah dapatlah meningkatkan pengativasian refleks (kanan), yang dapat mempengaruhi penurunan tekanan darah.

Refleks baroreseptor diketahui memainkan peranan yang penting dan bermanfaat ketika terjadinya kondisi renjat dan kehilangan darah. Namun demikian, arka refleks dapat kehilangan kapasitas fungsionalnya ketika tekanan darah arteri kurang dari 50 mmHg, dan status hormon serta perbedaan jenis kelamin diketahui dapat merubah respon baroreseptor. Lebih jauh lagi, anestetik volatil (khususnya halothane) diketahui dapat menghambat komponen laju denyut jantung pada refleks ini. Penggunaan senyawa/ obat-obatan yang memiliki sifat sebagai penghambat saluran Ca^{2+} , penghambat enzim pengkonversi angiotensin, ataupun penghambat fosfodiesterase dapatlah mengurangi tingkat respons kardiovaskular jika terjadi peningkatan tekanan darah melalui refleks baroreseptor. Penurunan respon ini dapat

terjadi akibat pengaruh langsungnya terhadap vaskulatur tepi ataupun karena gangguan pada lintasan pensinyalan sistem saraf pusat (Ca^{2+} , angiotensin). Para pasien penderita hipertensi kronis seringkali mengalami ketidakstabilan sirkulasi darah perioperatif sebagai akibat dari penurunan pada respon refleksi baroreseptor mereka.

Refleks Kemoreseptor

Sel-sel kemosensitif diketahui terletak di dalam tubuh karotid dan tubuh aorta. Sel-sel ini dapat merespons perubahan status pH dan tekanan O_2 darah. Pada tekanan O_2 parsial arterial (PaO_2) yang kurang dari 50 mmHg atau pada kondisi asidosis, kemoreseptor akan mengirim impulsnya ke sepanjang saraf sinus Hering (yaitu cabang dari saraf glosofaring) dan saraf kranium kesepuluh ke area medula yang bersifat kemosensitif. Area ini dapat merespon dengan cara menstimulasi pusat-pusat pernafasan dan kemudian akan meningkatkan dorongan ventilasi. Selain itu, aktivasi sistem parasimpatetik dapat menurunkan laju denyut jantung dan kontraktilitas miokardium. Pada kasus hipoksia persisten, sistem saraf pusat akan secara langsung terstimulasi, dan kemudian akan terjadi peningkatan aktivitas simpatetik.

Refleks Bainbridge

Refleks Bainbridge dipicu oleh reseptor-reseptor regangan yang terletak di dinding atrium kanan dan sambungan kavoatrium. Peningkatan tekanan pengisian sisi kanan akanlah mengirimkan sinyal aferen vagus ke pusat kardiovaskular pada medula. Sinyal aferen ini dapat menghambat aktivitas parasimpatetik, sehingga denyut jantung pun meningkat. Peningkatan laju denyut jantung pun dapat meningkatkan efek langsung nodus SA melalui peregangan atrium. Perubahan-perubahan pada laju denyut jantung adalah tergantung pada laju denyut jantung sebelum stimulasi

Refleks Bezold-Jarisch

Refleks Bezold-Jarisch dapat merespon stimuli ventrikular yang berbahaya, yang dapat terdeteksi oleh kemoreseptor dan mekanoreseptor di dalam dinding ventrikel kiri melalui penginduksian hipotensi, bradikardia, dan dilatasi arteri koroner. Reseptor-reseptor yang teraktivasi kemudian berkomunikasi bersamaan dengan serat-serat tipe C aferen vagus yang tidak termielinasi. Serat-serat ini secara refleksi akan

meningkatkan tonus parasimpatetik. Karena hal ini dapat memicu bradikardia, maka refleks Bezold-Jarisch dianggap sebagai refleks yang memiliki sifat kardioprotektif. Refleks ini telah dianggap terimplikasi di dalam respon fisiologis terhadap berbagai kondisi kardiovaskular, seperti contohnya iskemia atau infarksi miokardium, trombolisis, revaskularisasi, dan kondisi pingsan. Reseptor-reseptor natriuretik peptida yang terstimulasi oleh ANP atau BNP endogen dapatlah memodulasi refleks Bezold-Jarisch. Dengan demikian, refleks Bezold-Jarisch mungkin tidak akan terobservasi secara jelas pada para pasien penderita hipertrofi jantung atau fibrilasi atrial.

Manuver Valsalva

Ekspirasi paksa karena tertutupnya glotis diketahui dapat memicu peningkatan tekanan intra-toraks, peningkatan tekanan vena pusat, dan penurunan aliran balik vena. Curah jantung dan tekanan darah akanlah menurun setelah dilakukannya manuver Valsava. Penurunan ini akan dirasakan oleh baroreseptor dan akan secara refleksif menyebabkan peningkatan laju denyut jantung dan kontraktilitas miokardium melalui stimulasi simpatis/ simpatetik. Ketika glotis terbuka, aliran balik vena akan meningkat dan menyebabkan jantung merespons melalui kontraksi yang kuat dan peningkatan tekanan darah. Peningkatan pada tekanan darah arteri ini, pada gilirannya, akanlah terdeteksi oleh baroreseptor, sehingga hal ini akan menstimulasi lintasan eferen parasimpatetik ke jantung.

Refleks Cushing

Refleks Cushing merupakan bentuk refleks yang diakibatkan karena iskemia yang disebabkan oleh peningkatan tekanan intrakranium. Iskemia serebral di pusat vasomotor meduler dapatlah memicu peng-aktivasian sistem saraf simpatetik. Pengaktivasian tersebut dapatlah memicu peningkatan laju denyut jantung, tekanan darah arteri, dan kontraktilitas miokardium untuk meningkatkan perfusi serebral. Akibat tonus vaskular yang tinggi, maka refleks bradikardia yang dimediasi oleh baroreseptor pun dapat terjadi.

Refleks Okulokardiak

Refleks okulokardiak merupakan refleks yang dipicu karena tekanan pada bola mata atau traksi pada struktur-struktur disekitar bola mata. Reseptor-reseptor regang dapat berlokasi pada otot-otot ekstraokular. Ketika teraktivasi, reseptor regang akan mengirimkan sinyal-sinyal aferen melalui saraf-saraf silier pendek dan panjang. Saraf-saraf silier ini akan menyatu dengan bagian oftalmik saraf trigeminal pada ganglion silier. Saraf trigeminal akan membawa impuls ini ke ganglion Gasserian, sehingga hal ini akan memunculkan peningkatan tonus parasimpatetik dan bradikardia. Tingkat insiden akan refleks ini (yang dapat terjadi ketika dilakukannya tindakan bedah mata) dapat mencapai 30% hingga 90%. Pemberian obat antimuskarinik, seperti contohnya glycopyrrolate atau atropine diketahui dapatlah menurunkan tingkat insiden bradikardia selama dilakukannya operasi/ bedah mata.

Daftar Pustaka.

1. Morgan GE, Mikhail MS eds. Cardiovascular Physiology & Anesthesia. In: Clinical Anesthesiology. New York: MC Graw Hill, 2006.
2. Miller MD, Pardo MC^{eds}. Cardiac Physiology. In: Basics of Anesthesia - 6th ed. Philadelphia. United State of America. Elsviver 2011.