

The Role of Atrial Remodelling in Atrial Fibrillation

Ignatius Yansen, MuhammadMunawar

Department of Cardiology and Vascular Medicine, Faculty of Medicine, University of Indonesia, and National Cardiovascular Center Harapan Kita, Jakarta

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia. AF usually found at older age. AF means greater complication with higher morbidity and mortality. AF tends to be more frequent and severe. Patients with AF usually very difficult to maintain sinus rhythm after cardioversion. This phenomenon shows that AF tends to be more severe after time. Atrial fibrillation can influence the condition in atrium so the atrium tends to withhold the arrhythmia condition. Changes in atrium induced by atrial fibrillation that starts atrial fibrillation called atrial remodelling. This phenomenon is called AF begets AF. Responses can be myocyte growth, hypertrophy, necrosis, and apoptosis, the disturbance of extracellular matrix composition, changes in the expression of ion channel, atrial hormone and return to fetal gene program. These changes causing cascade of reaction that makes atrial remodelling with structural, functional and electrical effect.

(J Kardiol Indones. 2011;32:128-39)

Keywords: Atrial fibrillation, atrial remodelling, structural remodelling, functional remodelling, electrical remodelling.

Peran Remodeling Atrium pada Fibrilasi Atrium

Ignatius Yansen, Muhammad Munawar

Fibrilasi atrium (FA) adalah aritmia yang paling sering ditemukan. Fibrilasi atrium banyak ditemukan pada usia tua. FA berhubungan dengan komplikasi yang luas dan meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas. Fibrilasi atrium cenderung untuk menjadi semakin sering dan semakin berat. Pasien dengan fibrilasi atrium, sangat sulit untuk mempertahankan irama sinus setelah kardioversi. Hal ini menunjukkan bahwa FA adalah fenomena yang dapat terus memberat dengan waktu. Fibrilasi atrium sendiri dapat mempengaruhi kondisi atrium sehingga atrium mempunyai kecenderungan untuk tetap mempertahankan kondisi aritmia. Perubahan-perubahan pada atrium yang diinduksi oleh atrial fibrilasi yang menyebabkan inisiasi proses fibrilasi atrium dinamakan remodeling atrium. Fenomena ini dinamakan *AF begets AF*. Respon ini dapat berupa pertumbuhan miosit, hipertrofi, nekrosis, dan apoptosis, gangguan terhadap komposisi matriks ekstraselular, perubahan pada ekspresi dari kanal ion dan hormon atrium dan berbalik pada program gen fetus. Perubahan-perubahan ini mengakibatkan kaskade reaksi yang menyebabkan remodeling dari atrium dengan konsekuensi terhadap struktural, fungsional dan elektrikal.

(J Kardiologi Indones. 2011;32:128-39)

Kata kunci: fibrilasi atrium, remodeling atrium, remodeling struktural, remodeling fungsional, remodeling elektrik.

Fibrilasi Atrium

Fibrilasi atrium (FA) adalah aritmia yang paling sering ditemukan. Fibrilasi atrium dapat ditemukan pada semua usia namun kejadiannya sangat jarang pada anak-anak dan menjadi sangat sering pada orang tua. FA berhubungan dengan komplikasi yang luas dan meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas termasuk stroke.¹ Angka prevalensinya akan meningkat dua kali lipat pada setiap peningkatan usia 10 tahun. Pada penelitian Framingham, angka prevalensi di masyarakat sekitar 0,5% pada kelompok

umur 50-59 tahun dan menjadi hampir 9% pada kelompok umur 80-89 tahun. Angka insidens-nyapun meningkat 2 kali lipat pada setiap peningkatan usia 10 tahun.² Fibrilasi atrium cenderung untuk menjadi semakin sering dan semakin berat.

Fibrilasi atrium adalah gangguan irama jantung yang ditandai dengan aktifitas listrik dan mekanik atrium yang cepat dan irregular. Lebih dari 85% dari pasien dengan FA mempunyai gejala seperti berdebar, sesak nafas dan lemas. Pasien dengan FA juga mempunyai kualitas hidup yang lebih rendah.¹ Tiga jalur pengobatan pada pasien dengan FA adalah dengan mengontrol frekuensi ventrikel selama FA, pemberian terapi antikoagulan untuk mengurangi risiko stroke dan mengembalikan serta mempertahankan irama sinus pada pasien.

Mekanisme FA terdiri dari adanya pencetus dan substrat dari atrium yang memungkinkan terjadinya

Alamat Korespondensi:

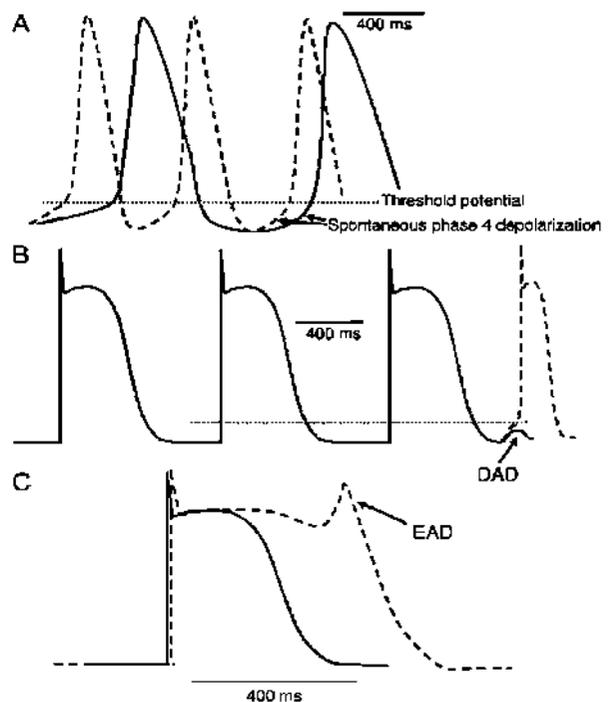
dr. Ignatius Yansen, Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Pusat Jantung Nasional Harapan Kita, Jakarta
E-mail: ignatius.yansen@gmail.com

FA. Faktor pencetus dapat berupa impuls prematur yang berasal dari aktifitas listrik ektopik yang berasal dari vena pulmoner.³ Mekanismenya berupa otomatisitas yang abnormal atau adanya aktifitas pencetus. Otomatisitas yang abnormal adalah timbulnya aksi potensial yang prematur yang diakibatkan oleh depolarisasi membran diastolik yang abnormal yang dapat diakibatkan oleh stimulasi β -adrenergic atau aktifitas vagal yang menurun. Aktifitas pencetus adalah aktifitas listrik yang terjadi setelah depolarisasi. Bentuknya dapat berupa early after depolarization (EAD) yang terjadi selama repolarisasi akibat panjangnya aksi potensial atau delayed after depolarization (DAD) yang terjadi setelah aksi potensial akibat adanya kalsium intraselular yang berlebih.⁴ (gambar 1)

Faktor lain yang dapat menimbulkan terjadinya FA adalah adanya proses *re-entry*. *Re-entry* adalah suatu proses patologis yang tidak diakibatkan gangguan pembentukan impuls tetapi suatu proses patologis dalam meneruskan impuls tersebut. Sel jantung (miokardium) hanya dapat tereksitasi kembali setelah proses refrakter berakhir. Apabila suatu impuls yang sampai pada sel miokardium yang sedang pada masa refrakter maka sel miokardium tersebut tidak akan tereksitasi tetapi apabila impuls tersebut terlebih dahulu berjalan melintasi rute tertentu dan memberikan waktu supaya proses refrakter berakhir, maka impuls tersebut dapat mengeksitasi sel miokardium yang semula.⁶ (gambar 2)

Re-entry dapat diakibatkan faktor anatomis dan fungsional. Faktor anatomis disebabkan struktur jantung itu sendiri. Struktur jantung itu mengakibatkan impuls akan berjalan sesuai jalur tertentu dan memberikan waktu terlebih dahulu bagi sel jantung untuk melewati masa refrakter sebelum akhirnya teraktifasi kembali. Sedangkan faktor fungsional melibatkan kecepatan konduksi dan periode refrakter. Kedua faktor ini menentukan ukuran dari sirkuit (ukuran sirkuit = kecepatan konduksi x periode refrakter). Apabila impuls berjalan terlalu cepat atau periode refrakter yang terlalu panjang maka impuls tidak dapat mengeksitasi sel jantung karena masih dalam proses refrakter.⁶ (Gambar 3)

FA dapat dipertahankan oleh fokuseksitasi yang cepat dan regular namun menghasilkan aktifitas fibrilasi akibat ketidakmampuan respon atrium untuk mengikuti pola konduksi 1:1. Fokus ektopik ini akan bekerja pada substrat yang rentan terhadap *re-entry* sehingga menyebabkan timbulnya FA. Satu bentuk dari FA disebabkan oleh sirkuit *re-entry* yang

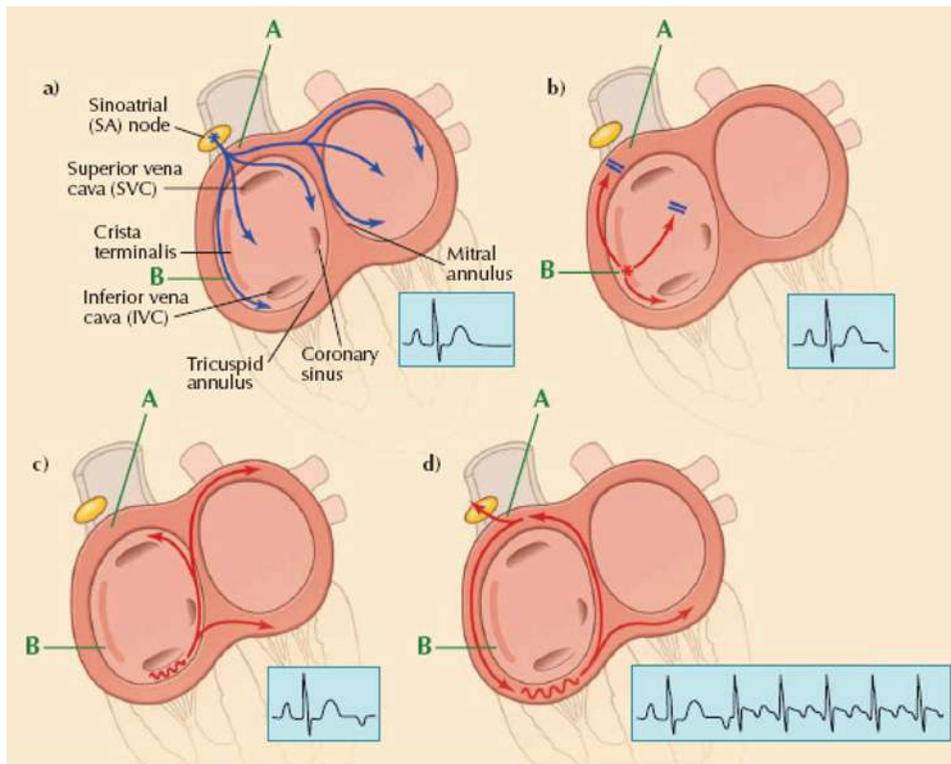


Gambar 1. Mekanisme dasar dari timbulnya impuls yang ektopik (A) otomatisitas yang meningkat, (B) DAD dan (C)EAD5

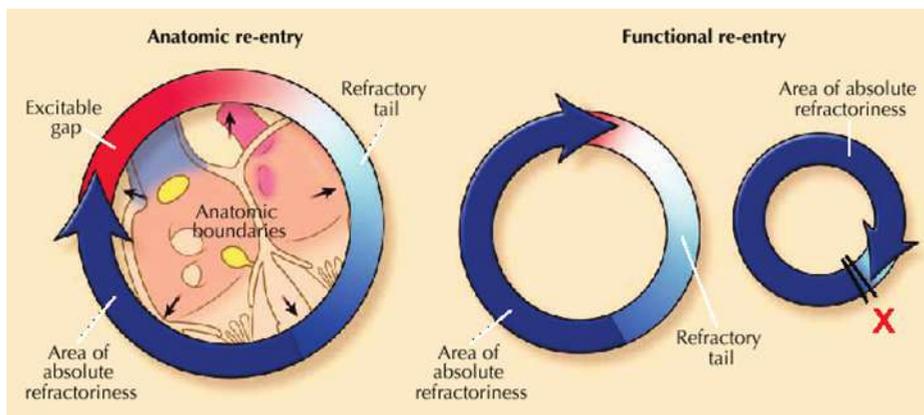
tunggal dan cepat, yang menghasilkan proses fibrilasi akibat respon irregular dari atrium. Aktifitas fibrilasi juga dapat diakibatkan konsekuensi intrinsik untuk mempertahankan FA dengan mekanisme sirkuit *re-entry* fungsional oleh multiple stimulus. (gambar 4)

Apakah Remodeling Itu?

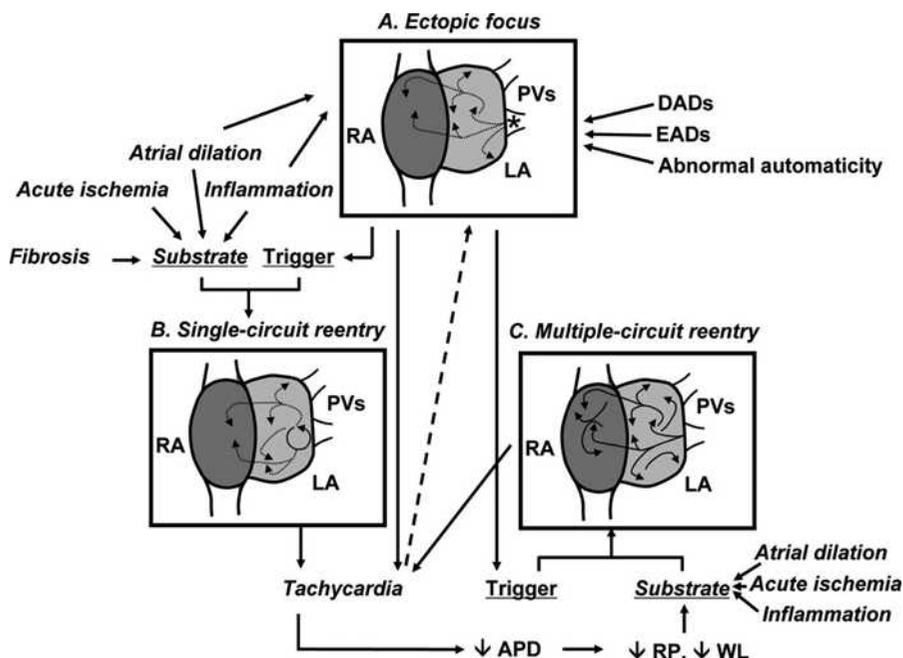
Pada pasien dengan fibrilasi atrium, sangat sulit untuk mempertahankan irama sinus setelah kardioversi. Hal ini diakibatkan tingginya tingkat rekurensi FA pada bulan pertama setelah kardioversi. Waktu yang tepat timbulnya rekurensi FA masih belum diketahui. Tieleman dan kawan-kawan menunjukkan bahwa kejadian rekurensi FA paling banyak pada 5 hari pertama setelah kardioversi.⁷ Telah lama diketahui bahwa pasien dengan FA paroksismal mempunyai kecenderungan untuk menjadi FA persisten dan restorasi atau mempertahankan irama sinus tergantung dari durasi FA. Hal ini menunjukkan bahwa FA adalah fenomena yang dapat terus memberat. FA mempunyai kecenderungan untuk terus memberat dengan waktu. Pasien dengan paroksismal FA dapat



Gambar 2. Re-entry. A) sebuah impuls dari sinus mengaktifkan daerah A. b) sebuah denyut prematur timbul di area B tetapi gagal mencapai daerah A karena daerah ini masih dalam masa refrakter dari denyut yang sebelumnya. C) Stimulus yang prematur berjalan secara perlahan melalui jalur alternatif kemudian kembali ke area A, durasi ini memungkinkan area A untuk mengalami repolarisasi secara sempurna. D) area A kembali mengeksitasi area B dan lingkaran ini bertahan dengan sendirinya.⁶



Gambar 3. Re-entry anatomi dan fungsional. Pada re-entry anatomi, ukuran sirkuit ditentukan oleh adanya hambatan secara anatomi (sebelah kiri). Pada re-entry fungsional (tengah), ukuran sirkuit = kecepatan konduksi x periode refraksi (panjang dari ekor refrakter). Apabila gelombang berjalan terlalu cepat atau periode refraksi yang terlalu panjang maka gelombang tersebut akan bertemu dengan ekornya sendiri dan gelombang itu akan hilang dengan sendirinya. Hal inilah yang menentukan ukuran terkecil dari sirkuit yang memungkinkan timbulnya re-entry.⁶



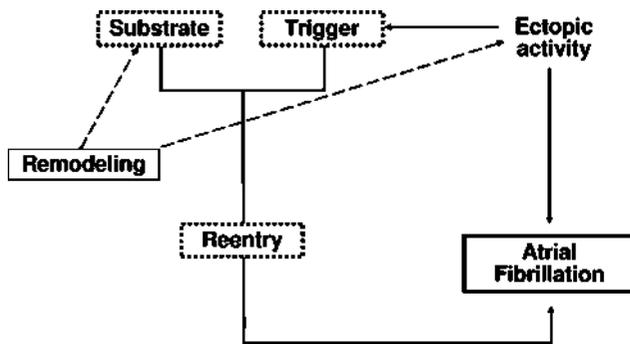
Gambar 4. Mekanisme dasar dari FA. Re-entry melibatkan substrat yang rentan, yang membutuhkan pencetus untuk timbulnya re-entry. Iskemia, inflamasi dan dilatasi membuat atrium menjadi lebih rentan terhadap FA. FA menyebabkan timbulnya remodeling. Jalur akhir dari FA adalah adanya sirkuit re-entry yang multipel yang mempertahankan kondisi FA walaupun pada awalnya dimulai dari sirkuit tunggal. LA: atrium kiri, RA: atrium kanan, PVs: Vena-vena pulmoner, DAD: Delayed after Depolarization, EAD: Early after depolarization, APD: durasi potensial aksi, RP: periode refrakter, WL: panjang gelombang.⁵

menjadi lebih sering timbul dan dengan durasi FA yang lebih lama. Paroksismal FA akan berlanjut menjadi FA yang persisten atau kronik. Kardioversi secara farmakologis dan elektrik mempunyai tingkat kesuksesan yang tinggi apabila dilakukan pada FA dengan durasi yang masih singkat. Temuan ini menunjukkan bahwa kejadian fibrilasi atrium sendiri dapat mempengaruhi kondisi atrium sehingga atrium mempunyai kecenderungan untuk tetap mempertahankan kondisi aritmia. Perubahan-perubahan pada atrium yang diinduksi oleh atrial fibrilasi yang menyebabkan inisiasi proses fibrilasi atrium dinamakan remodeling atrium.

Konsep tentang remodeling atrium pertama kali diperkenalkan oleh Wijffels dan kawan-kawan.⁸ Pada tahun 1995, Wijffels dan kawan-kawan melakukan penelitian pada 12 jantung kambing yang dilengkapi dengan alat pacu jantung dengan laju pacuan yang tinggi untuk menimbulkan FA. Makin lama pacuan diberikan, makin lama pula FA bertahan. Sesudah dilakukan pemacuan sekitar 7,1±4,8 hari, FA akan berlangsung terus menerus. Periode refrakter efektif dari atrium akan menurun dari 146±19 mili detik

menjadi 95±20 milidetik. Perubahan-perubahan ini akan kembali setelah 1 minggu. Mereka menemukan bahwa rangsangan yang cepat dan terus menerus pada atrium jantung seekor kambing akan mengakibatkan pemendekan dari periode refrakter efektif dari atrium dan meningkatkan durasi dari fibrilasi atrium. Semakin lama durasi rangsangan pada atrium akan mengakibatkan semakin lama durasi FA. Fenomena ini dinamakan *AF begets AF*. Remodeling atrium berhubungan dengan gangguan pada ekspresi kanal ion dan perubahan struktur pada atrium.⁸ Dalam penelitian berikutnya, Wijffels dan kawan-kawan mendapatkan bahwa remodeling elektrik tersebut benar-benar intrinsik pada sel-sel atrium dan tidak dipengaruhi oleh susunan saraf otonom, iskemia maupun regangan pada dinding atrium. Menurunnya periode refrakter efektif dari atrium akan menyebabkan FA makin bertahan karena menurunkan panjang gelombang dari *wavelet*, dan *wavelet* akan makin mengecil sehingga menstabilkan FA.⁹ (gambar 5)

Remodeling atrium adalah regulasi adaptasi yang *'time dependent'* dari otot jantung (*cardiac miosit*) dalam rangka mempertahankan homeostasis dalam



Gambar 5. Skema umum yang menggambarkan mekanisme FA dan peran dari remodeling.5

rangka melawan stresor yang berasal dari luar. Tipe dan luasnya remodeling atrium tergantung dari kekuatan dan durasi pemaparan terhadap stresor. Respon adaptif dapat berlangsung pada tahap ionik dengan durasi waktu yang singkat (dalam waktu 30 menit pemaparan terhadap stresor). Respon adaptif ini bersifat *reversible*. Respon juga dapat terjadi pada level selular/ matriks ekstraselular (apoptosis dan fibrosis yang biasanya *irreversible*) pada jangka waktu yang lebih lama (5 minggu atau lebih setelah pemaparan). Stresor pada miosit atrium yang paling umum terdiri dari takikardia dimana terdapat tingginya kejadian depolarisasi sel dan *overload* dari tekanan dan volume seperti pada sindroma gagal jantung. Stresor spesifik seperti disfungsi diastolik, iskemia dan penyakit katup jantung mengakibatkan tekanan atau volume yang berlebih pada atrium kiri yang menimbulkan proses respon yang maladaptif. Respon ini dapat berupa pertumbuhan miosit, hipertrofi, nekrosis, dan apoptosis, gangguan terhadap komposisi matriks ekstraselular, perubahan pada ekspresi dari kanal ion dan hormon atrium dan berbalik pada program gen fetus. Perubahan-perubahan ini mengakibatkan kaskade reaksi yang menyebabkan remodeling dari

atrium dengan konsekuensi terhadap struktural, fungsional dan elektrikal. (Tabel 1)

Remodeling Elektrik

Remodeling terhadap elektrofisiologi telah banyak digambarkan pada beberapa penelitian. Wijffels dan kawan-kawan telah menunjukkan bahwa pada kambing, rangsangan pada atrium yang menimbulkan FA dan dipertahankan selama 2 minggu menyebabkan timbulnya pemendekan dari periode refrakter atrium. Pemendekan terhadap periode refrakter ini mengakibatkan menurunnya panjang gelombang sehingga akan menyebabkan stabilisasi dari FA dan mempunyai kecenderungan berulang setelah kardioversi.

FA dengan durasi yang singkat akan menyebabkan perubahan pada elektrofisiologi terutama periode refrakter pada atrium. Hal ini menunjukkan modifikasi pada aksi potensial dan periode refrakter sebagai respon adaptasi fungsional terhadap perubahan frekuensi denyut jantung yang terjadi dalam detik atau menit setelah terjadi peningkatan frekuensi denyut jantung. Proses adaptasi fungsional ini (*pseudo-remodeling*) memiliki *onset* yang singkat dan melibatkan mekanisme untuk mencapai konsentrasi ion intraselular yang stabil, aktifitas pada pompa ion, fosforilasi pada kanal ion, perubahan pada kanal dan transporter yang berbeda dengan yang terjadi pada remodeling elektrik yang sejati. Remodeling elektrik yang sejati terjadi ketika frekuensi denyut jantung tetap tinggi selama beberapa hari sampai minggu yang akan disertai dengan perubahan dan gangguan pada jumlah, struktur dan properti dari protein kanal ion dalam sarkolema. Yang lebih penting adalah modifikasi ini memiliki *onset* dan *offset* yang panjang dan berlangsung untuk jangka waktu yang lama (hari). Proses adaptasi ini tidak terjadi pada tahap fungsional atau metabolik

Tabel 1. Adaptasi berdasarkan lamanya durasi Fibrilasi atrium

Time domains	Process	Period of time	Effect
Short term	Metabolic	second to minute	Ion concentration Ion pump activities Phosphorylation of ion channel
Moderate term	Electrical	Hours to days	Altered gene expression Synthesis/assembly
Long term	Contractile	Weeks	Hibernation
Very long term	Antomical	Months to years	Irreversible structural damage (fibrosis, fatty degeneration, etc.)

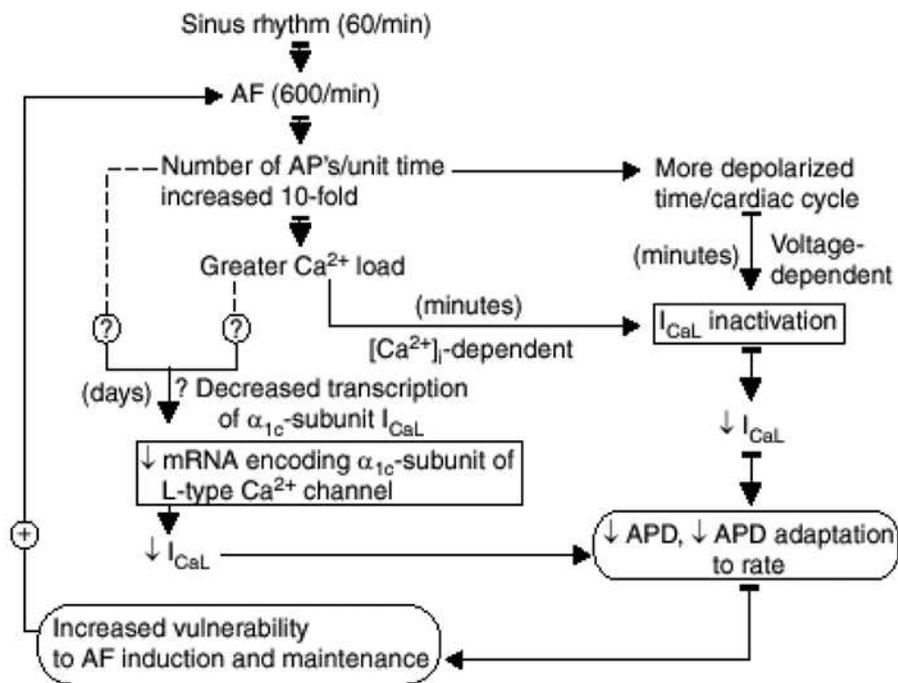
tetapi berkaitan dengan perubahan pada level mRNA yang mengkode secara spesifik protein kanal ion yang disebabkan oleh gangguan ekspresi gen.

Seperti yang sudah dijelaskan sebelumnya bahwa remodeling pada elektrofisiologi digambarkan dengan pemendekan durasi dari aksi potensial dan periode refrakter. Aksi potensial pada otot jantung dapat terjadi akibat adanya peningkatan jumlah ion yang keluar dari sel atau dengan mengurangi jumlah ion yang masuk. Ketika istirahat, sel otot jantung memiliki membran potensial sebesar -80 mV, akan terdepolarisasi dengan masuknya ion bermuatan positif sehingga menyebabkan dimulainya aksi potensial. Frekuensi denyut atrium yang tinggi seperti yang ditemukan pada FA akan menyebabkan ion kalsium yang berlebih intraselular. Faktanya FA menyebabkan peningkatan frekuensi potensial aksi kira-kira sebanyak 10 kali per unit waktu. Hal ini akan mengakibatkan jumlah ion kalsium yang masuk ke dalam sel akan sangat banyak. Hal ini apabila tidak diatasi dengan adaptasi yang sesuai akan mengancam terhadap viabilitas dari sel karena kadar ion kalsium yang tinggi bersifat toksik terhadap sel. Kadar ion kalsium yang berlebih di dalam sel akan memberikan *feed back negative* sehingga akan mengakibatkan pengurangan fungsional dari kanal Ca^{2+} tipe L (I_{CaL}) (*pseudoremodeling*) yang

mengakibatkan pengurangan jumlah ion kalsium yang masuk ke dalam sel. Bila terjadi remodeling elektrofisiologi yang sejati maka kelebihan ion kalsium akan menyebabkan down-regulasi dari ekspresi kanal kalsium tipe L dan perubahan pada struktur kanal. Efek ini akan menyebabkan menurunnya jumlah ion kalsium di dalam sel dan mengurangi fase plateau dan durasi potensial aksi.

Pada manusia, Van Wagoner dan kawan-kawan membandingkan I_{Ca} pada miosit atrium pasien dengan irama sinus dan pasien dengan fibrilasi atrium kronik. Mereka menemukan bahwa I_{Ca} sangat menurun pada miosit pasien dengan fibrilasi atrium kronik.¹⁰ (gambar 6)

Penelitian yang dilakukan baik pada hewan maupun pada manusia telah menunjukkan bahwa banyak dari kanal-kanal yang mengatur keluarnya ion-ion tidak berubah. Hanya didapatkan perubahan pada kanal ion yang mengatur keluarnya ion kalium secara singkat (*tansient outward current*) yaitu I_{to} . Hal ini mengejutkan karena ternyata terdapat penurunan kepadatan dari kanal ion I_{to} dan bukannya peningkatan terhadap densitasnya. Hal lain yang ditemukan adalah di dalam otot jantung pada pasien dengan fibrilasi atrium kronik didapatkan jumlah densitas kanal ion kalium yang sangat bervariasi. Hal ini menunjukkan



Gambar 6. Penanganan ion Ca^{2+} pada pasien dengan FA.11

bahwa penurunan dari densitas kanal ion kalsium I_{Ca} memegang peranan penting dalam perubahan pada aksi potensial dan masa refrakter yang disebabkan oleh peningkatan frekuensi atrium sedangkan modifikasi yang terjadi pada I_{to} nampaknya kurang penting bagi atrium.¹²Kanal ion kalium yang lainnya seperti I_{kur} , I_{ks} dan I_{kr} serta I_{Na} tidak didapatkan perubahan yang konsisten sehingga perannya pada FA belum dapat dibuktikan. Faktor lainnya yang dianggap meningkatkan sensitivitas atrium terhadap timbulnya FA adalah perubahan jumlah dan distribusi dari connexin yang merupakan kanal elektrik penghubung antar sel miokard.Pada atrium didapatkan 2 tipe dari connexin yaitu tipe 40 dan tipe 43. Data-data penelitian menunjukkan bahwa terjadi penyebaran dari connexin secara lokal dan tidak merata serta distribusi connexin dari ujung sel bergeser ke tepi (lateral) dari sel. Distribusi yang heterogen dari connexin ini mengakibatkan adanya pola konduksi yang abnormal dan memungkinkan timbulnya eksitasi *re-entry*. Mengenai jumlah dan tipe dari connexin yang berubah masih didapatkan data yang tidak seragam.¹³ (Tabel 2)

Frekuensi atrium yang tinggiakan menyebabkan penurunan densitas terhadap I_{Ca} dan I_{to} . Perubahan yang terjadi pada kanal yang mengatur ion keluar juga terjadi akibat penggantian protein yang melibatkan protein kanal di sarkolema yang akan mengakibatkan penurunan densitas dan modifikasi pada karakteristik

biofisikal dari kanal ion tertentu. Mekanisme yang menyebabkan modifikasi pada densitas dan fungsi dari kanal ion adalah adanya perubahan pada level mRNA dengan mengakibatkan gangguan pada ekspresi gen yang mengkode protein yang menjadi komponen (subunit) dari kanal ion tertentu.

Semua modifikasi yang terjadi pada kanal yang mengatur ion keluar dan masuk disebabkan oleh gangguan pada ekspresi gen yang berlangsung dalam waktu jam sampai hari dan berlangsung lama. Perubahan ini *reversibel* dan menjadi dasar terjadinya remodeling elektrofisiologi yang sejati.

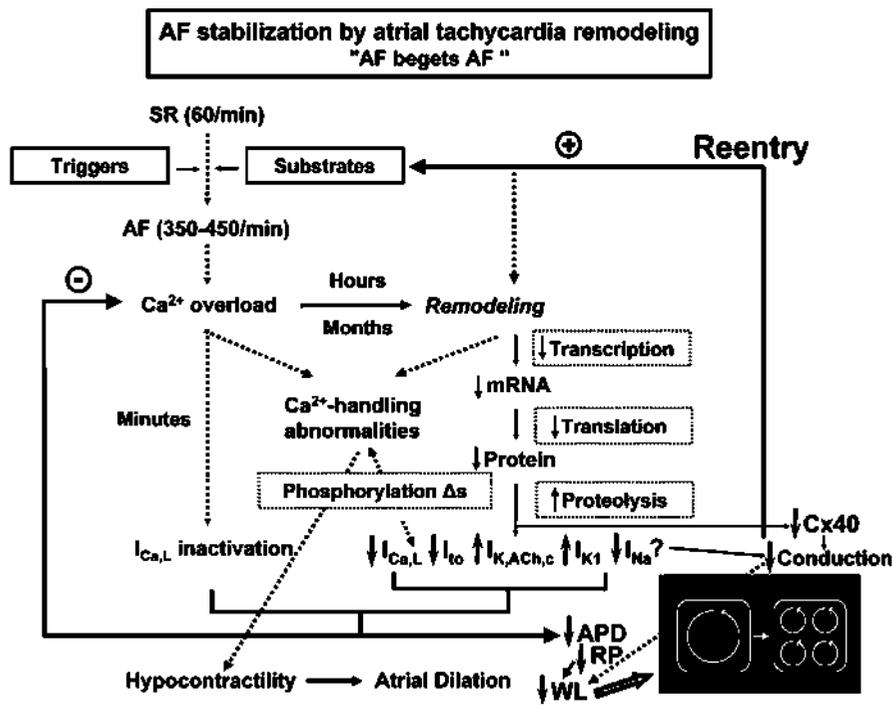
Gangguan penanganan dari ion kalsium juga menyebabkan adanya gangguan pada kontraktilitas dan fungsional dari atrium.Hal ini ditemukan pada pasien dengan FA.Hipokontraktilitas yang diakibatkan oleh penanganan ion kalsium yang abnormal dapat terjadi bahkan dalam waktu yang singkat (beberapa menit) setelah terjadinya takikardia.Hal ini dapat meningkatkan insidensi dari kejadian tromboembolik akibat adanya stasis darah di atrium yang tidak berkontraksi dengan baik terutama diakibatkan gangguan pada kanal yang melepaskan cadangan ion kalsium saat diastolik.¹⁴

Bosch dan kawan-kawan menggambarkan perubahan yang terjadi pada aksi potensial di atrium dan densitas kanal ion pada 8 pasien dengan atrial fibrilasi kronik.¹⁵ Dibandingkan dengan pasien irama sinus maka didapatkan fase repolarisasi yang sangat berbeda. Baik fase repolarisasi cepat (fase1) yang dilakukan oleh I_{to} maupun fase plateau yang diperankan oleh I_{Ca} (fase2) sangat terganggu bahkan hilang.Sebagai hasilnya fase repolarisasi pada pasien dengan fibrilasi atrium kronik hanya terdapat pada fase 3.Durasi dari aksi potensial sangat menurun.Pada frekuensi atrium 60 kali permenit, durasi dari aksi potensial sangat menurun dari nilai kontrol 255 ± 45 milisekon menjadi 104 ± 9 milidetik (didapatkan penurunan sebanyak 60%). Selain itu adaptasi dari peningkatan frekuensi jantung juga berkurang dan tidak didapatkan pengurangan dari durasi aksi potensial walaupun frekuensi dari denyut jantung ditingkatkan sampai 240x permenit (98. Konsekuensi dari penurunan adaptasi ini adalah atrium yang telah mengalami fibrilasi secara kronik tidak akan meningkatkan durasi aksi potensialnya setelah kardioversi. (gambar 7)

Berkurangnya durasi aksi potensial dan periode refrakter yang singkat memfasilitasi terjadinya *re-entry* pada atrium yang merupakan patofisiologi terjadinya fibrilasi atrium yang berulang setelah kardioversi.

Table 2. Remodeling elektrofisiologi pada pasien dengan FA13

Property	AF
I_{to}	↓ ↓
I_{Kl}	↑
I_{Kr}	↔
I_{Ks}	↔
I_{CaL}	↓ ↓
SERCA	??
CaRC	Ph ↑
NCX	↔ (↑)
I_{Na}	↔ (↓)
Connexins	??
APD	↓
CV	↓ (↔)
EADs	No
DADs	?
Reentry	+



Gambar 7. Mekanisme dasar remodeling. Tingginya frekuensi atrium akan meningkatkan potensi sitotoksik ion kalsium. Mekanisme auto proteksi terjadi dengan perubahan fungsional (inaktivasi dari I_{CaL}) dan perubahan pada gen dan ekspresi protein dalam jangka waktu yang lama. Penurunan I_{CaL} akan menurunkan jumlah ion Ca^{2+} dan menurunkan durasi aksi potensial. Durasi aksi potensial dan masa refrakter yang memendek disertai dengan pemendekan panjang gelombang akan mengijinkan adanya sirkuit re-entry di atrium yang akan mempertahankan fibrilasi atrium.⁵

Remodeling pada Struktural dan Kontraktilitas

Istilah remodeling dapat juga diterapkan pada perubahan struktural yang terjadi akibat fibrilasi atrium dalam waktu lama (minggu sampai tahun) yang melibatkan ukuran dan isi dari sel, perubahan pada matriks ekstraselular dan perubahan secara makroskopios. Yang termasuk pada modifikasi ini adalah hibernasi, dediferensiasi, degenerasi lemak dan fibrosis yang tetap ada untuk jangka waktu yang lama (minggu sampai tahunan) setelah berakhirnya fibrilasi atrium yang kronik atau frekuensi denyut atrium yang tinggi. Bahkan beberapa dari perubahan ini tidak reversibel.

Pada kasus dimana didapatkan perubahan yang tidak reversibel, diketahui bahwa tidak hanya terjadi perubahan secara elektrofisiologi tetapi juga terjadi remodeling pada struktur. Hal ini dapat menjelaskan gangguan yang terjadi pada kontraktilitas setelah kardioversi dan remodeling ini juga mempunyai efek proaritmik. Setelah terjadi fibrilasi atrium dalam

jangka waktu yang lama, sel-sel otot jantung (miosit) menunjukkan perubahan pada struktur selular seperti hilangnya miofibril, akumulasi dari glikogen, perubahan pada bentuk dan ukuran mitokondria, fragmentasi pada retikulum sarkoplasmik dan kromatin inti sel yang terdispersi. Semua perubahan ini disertai dengan peningkatan ukuran miosit. Perubahan pada struktur ini menggambarkan struktur yang ada pada miosit pada saat perkembangan jantung. Oleh karena itu hal ini dapat disebut sebagai proses dediferensiasi. Hal yang menarik adalah bahwa perubahan yang terjadi akibat fibrilasi atrium yang kronik sama dengan yang terjadi pada sel miosit ventrikel pada proses hibernasi kronik.

Pada miosit dengan fibrilasi kronik juga ditemukan kematian sel apoptotik dengan miolisis. Semua perubahan ini akan mengakibatkan perburukan terhadap fungsi kontraktilitas setelah dilakukan kardioversi dan mengakibatkan terjadinya remodeling terhadap struktural dan fungsi kontraksi dari otot atrium. Dengan berjalannya waktu nampaknya penurunan fungsi kontraktilitas pada atrium akan

mengakibatkan dilatasi atrium dengan konsekuensi peningkatan massa atrium melebihi yang dibutuhkan untuk menginduksi dan mempertahankan terjadinya fibrilasi atrium. Pada fibrilasi atrium yang kronik juga melibatkan perubahan pada matriks ekstraselular. Hal yang paling penting adalah terjadinya fibrosis interstitial yang dipicu oleh peningkatan ekspresi *angiotensin converting enzyme* selama fibrilasi atrium. Fibrosis akan menyebabkan gangguan pada koneksi listrik dimana terjadi *uncoupling* pada serat-serat listrik yang menghantarkan konduksi, konduksi yang melambat atau bahkan dapat terjadi blok terhadap konduksi listrik. Kondisi-kondisi ini adalah kondisi yang akan mempermudah timbulnya aritmia *re-entry* yang disebabkan pengurangan panjang gelombang dan dengan adanya blok yang unidireksional.¹²

Ekspresi dari protein yang berperan pada fungsi kontraksi dan struktur jantung telah banyak dipelajari pada model kambing dengan fibrilasi atrium. Respon protein terhadap fibrilasi atrium dan perkembangan remodeling telah dilakukan dengan menggunakan teknik imunohistokimia. Seperti yang sudah diperkirakan bahwa sel otot jantung yang mengalami miolisis kehilangan beberapa struktur protein seperti miosin, tropomiosin, aktin, dan alpha aktinin selama fibrilasi atrium berlangsung. Hanya di tepian sel saja dapat ditemukan sisa-sisa sarkomer dan gambaran yang normal dari sel otot jantung. Terdapat distribusi dari desmin yang tidak teratur pada daerah yang miolitik dan didapatkan gambaran protein yang sama saat perkembangan otot jantung (fetus) seperti titin dan cardiotin. Pada gambaran ini tidak didapatkan gambaran apoptosis dan didapatkan reekspresi dari otot polos aktin menggambarkan proses dediferensiasi dari otot jantung. Remodeling dari struktur otot jantung mulai terjadi setelah terjadinya fibrilasi atrium selama 1-2 minggu dan akan memburuk dengan progresif.

Ausma dan kawan-kawan¹⁷ yang pertama kali menunjukkan bahwa miosit atrium dari kambing dengan FA telah mengalami beberapa perubahan non degeneratif seperti (1) terjadi miolisis (berkurangnya unsur kontraktile jantung). Sarkomer di dalam sel hancur dan hanya pada bagian tepi dari sel yang terlihat gambaran sarkomer yang utuh. (2) Glikogen dalam jumlah yang banyak mengisi pada tempat terjadinya miolisis. (3) Terdapat jaringan dari membran yang tidak teratur, mungkin berasal dari retikulum sarkoplasmik yang terganggu bentuknya pada daerah miolisis. (4) Terlihat gambaran mitokondria yang khas

pada daerah dengan sarkomer yang jarang berupa mitokondria yang memanjang dengan krista yang berbentuk longitudinal. (5) Karakteristik yang terakhir adalah adanya perubahan pada nukleus dimana pada sel miosit yang normal, heterokromatin akan memadat dan berkelompok di sekitar membran nukleus tetapi pada miosit atrium dengan FA, heterokromatin terdispersi di seluruh sitoplasma dari nukleus. Kondisi nukleus seperti ini menggambarkan nukleus saat interfase selama embrionik (saat perkembangan). Gambaran khas degeneratif seperti vakuolisasi dari sitoplasma, edema pada sitoplasma, pembengkakan mitokondria, kerusakan pada membran, akumulasi dari lisosom, dan droplet lemak tidak terlihat pada miosit atrium dengan FA.

Faktor-faktor yang mengatur remodeling pada matriks ekstraselular tidak sepenuhnya diketahui dan jalur yang menyebabkan terjadinya fibrosis juga berlainan antara satu penyakit dengan penyakit yang lainnya. Sering kali faktor-faktor ini bekerja secara sinergistik untuk menyebabkan fibrosis pada atrium. Beberapa faktor yang dikenal mempunyai efek fibrotik. Angiotensin II dan *transforming growth factor 1* (TGF-1) adalah faktor-faktor yang banyak dipelajari sebagai timbulnya fibrosis selain ada pula faktor *platelet derived growth factor* (PDGF) dan *connective tissue growth factor* (CTGF).¹⁸

Pulihnya Remodeling Atrium

Remodeling atrium adalah kejadian yang menyebabkan fibrilasi atrium menjadi semakin mudah terjadi dan menjadi persisten dimana FA menyebabkan FA (*AF begets AF*). Atrium mempunyai mekanisme untuk menghentikan fibrilasi atrium terutama aritmia yang durasinya singkat. Dalam hal ini FA sering dapat dihentikan dan dikonversi menjadi sinus dengan cardioversi baik secara elektrik ataupun dengan farmakologi. Logan dan kawan-kawan tidak hanya berhasil mendokumentasikan remodeling pada atrium tetapi juga berhasil mengenali adanya tanda-tanda pulihnya fungsi atrium. Mereka menunjukkan bahwa seorang pasien dengan fibrilasi atrium selama 8 minggu tidak terdapat adanya kontraksi atrial segera setelah kardioversi secara elektrik tetapi didapatkan gelombang a pada atrial 20 menit kemudian dengan kateterisasi.¹⁹ Manning dan kawan-kawan menunjukkan dengan echocardiografi bahwa pulihnya fungsi kontraktilitas atrium membutuhkan waktu 3 bulan dan dalam

penelitian ini juga menunjukkan bahwa lamanya waktu pulih tergantung dari lamanya pasien menderita fibrilasi atrium sebelum dilakukan kardioversi.²⁰ Faktanya bahkan fungsi mekanikal menghilang segera setelah dilakukan kardioversi pada pasien dengan fibrilasi atrium yang persisten dibandingkan dengan sebelum kardioversi sehingga pembentukan trombus menjadi lebih sering pada hari-hari awal setelah kardioversi.²¹

Pulihnya remodeling elektrik pada atrium telah didokumentasikan oleh Wijffels dan kawan-kawan dalam penelitian mereka. Pada kambing yang telah mengalami fibrilasi atrium selama 2 sampai 4 minggu didapatkan bahwa pemulihan dari durasi refrakter yang efektif, interval FA dan panjangnya episode FA membaik setelah 6 jam kardioversi dan membaik setelah 24 jam tetapi pemulihan yang sempurna baru didapatkan setelah satu minggu setelah kardioversi.⁸

Setelah kardioversi didapatkan durasi refrakter efektif yang memendek pada pasien dan waktu konduksi yang semakin panjang pada atrium. Setelah 4 hari didapatkan bahwa durasi refrakter efektif semakin memanjang mendekati kontrol.²² Hal ini telah dibuktikan oleh beberapa peneliti.

Selain pulihnya kapasitas elektrik pada atrium setelah kardioversi ternyata juga didapatkan bahwa ukuran atrium mempunyai kecenderungan untuk semakin kecil. Tidak didapatkan data pada manusia tentang perubahan yang terjadi berkaitan dengan remodeling pada struktur akibat fibrosis atrial tetapi pada anjing, setelah kardioversi tidak didapatkan adanya perubahan pada struktur mikroskopis. Hal inilah yang menunjukkan bahwa tetap adanya kecenderungan yang tinggi untuk terjadinya fibrilasi atrium setelah dilakukan kardioversi pada pasien dengan FA yang lama walaupun hemodinamik dan elektrofisiologi telah kembali seperti semula.²³

Kesimpulan

Fibrilasi atrium adalah aritmia yang paling sering ditemukan dan insidensinya meningkat dengan peningkatan usia. Fibrilasi atrium terbukti meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas penderitanya. Pada fibrilasi atrium terdapat mekanisme *AF begets AF* dimana pasien dengan FA cenderung untuk tetap mempertahankan kondisi dan lingkungan atrium supaya FA terus berlangsung. Mekanisme ini disebabkan adanya remodeling dari atrium baik yang terjadi secara elektrik, fungsional maupun anatomis atau struktural.

Dengan terjadinya remodeling atrium maka tetap ditemui adanya kecenderungan untuk terjadinya FA pada pasien walaupun setelah kardioversi. Remodeling pada FA inilah yang menyebabkan terapi pada FA sulit dilakukan dan angka kekambuhannya tinggi. Dengan diketahuinya mekanisme ini diharapkan dapat mengubah metode dan cara pengobatan pasien-pasien dengan FA.

Daftar Pustaka

1. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Witteman JC. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006;27(8):949-953.
2. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol*. 1998;82(8A):2N-9N.
3. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Hocini M, Takahashi A, Gaita F, Barold SS, Clementy J. Analysis of electrophysiological activity in Koch's triangle relevant to ablation of the slow AV nodal pathway. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997;20(10 Pt 1):2470-2481.
4. Workman AJ, Kane KA, Rankin AC. Cellular bases for human atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2008;5(6 Suppl):S1-6.
5. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1(1):62-73.
6. Veenhuizen GD, Simpson CS, Abdollah H. Atrial fibrillation. *CMAJ*. 2004;171(7):755-760.
7. Tieleman RG, Van Gelder IC, Crijns HJ, De Kam PJ, Van Den Berg MP, Haaksma J, Van Der Woude HJ, Allessie MA. Early recurrences of atrial fibrillation after electrical cardioversion: a result of fibrillation-induced electrical remodeling of the atria? *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(1):167-173.
8. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995;92(7):1954-1968.
9. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Power J, Allessie MA. Electrical remodeling due to atrial fibrillation in chronically instrumented conscious goats: roles of neurohumoral changes, ischemia, atrial stretch, and high rate of electrical activation. *Circulation*. 1997;96(10):3710-3720.
10. Van Wagoner DR. Electrophysiological remodeling in human atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003;26(7 Pt 2):1572-1575.
11. Botto GL, Luzi M, Sagone A. Atrial fibrillation: the remodelling phenomenon. *Eur Heart J Suppl*. 2003;5:H1-H7.
12. Pandozi C, Santini M. Update on atrial remodelling owing to

- rate; does atrial fibrillation always 'beget' atrial fibrillation? *Eur Heart J*. 2001;22(7):541-553.
13. Nattel S, Maguy A, Le Bouter S, Yeh YH. Arrhythmogenic ion-channel remodeling in the heart: heart failure, myocardial infarction, and atrial fibrillation. *Physiol Rev*. 2007;87(2):425-456.
 14. Sun H, Gaspo R, Leblanc N, Nattel S. Cellular mechanisms of atrial contractile dysfunction caused by sustained atrial tachycardia. *Circulation*. 1998;98(7):719-727.
 15. Bosch RF, Zeng X, Grammer JB, Popovic K, Mewis C, Kuhlkamp V. Ionic mechanisms of electrical remodeling in human atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 1999;44(1):121-131.
 16. Casacang-Verzosa G, Gersh BJ, Tsang TS. Structural and functional remodeling of the left atrium: clinical and therapeutic implications for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(1):1-11.
 17. Ausma J, Wijffels M, Thone F, Wouters L, Allessie M, Borgers M. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation*. 1997;96(9):3157-3163.
 18. Burstein B, Nattel S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(8):802-809.
 19. Logan WF, Rowlands DJ, Howitt G, Holmes AM. Left Atrial Activity Following Cardioversion. *Lancet*. 1965;2(7410):471-473.
 20. Manning WJ, Leeman DE, Gotch PJ, Come PC. Pulsed Doppler evaluation of atrial mechanical function after electrical cardioversion of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1989;13(3):617-623.
 21. Sanders P, Morton JB, Kistler PM, Vohra JK, Kalman JM, Sparks PB. Reversal of atrial mechanical dysfunction after cardioversion of atrial fibrillation: implications for the mechanisms of tachycardia-mediated atrial cardiomyopathy. *Circulation*. 2003;108(16):1976-1984.
 22. Yu WC, Lee SH, Tai CT, Tsai CF, Hsieh MH, Chen CC, Ding YA, Chang MS, Chen SA. Reversal of atrial electrical remodeling following cardioversion of long-standing atrial fibrillation in man. *Cardiovasc Res*. 1999;42(2):470-476.
 23. Cha TJ, Ehrlich JR, Zhang L, Shi YF, Tardif JC, Leung TK, Nattel S. Dissociation between ionic remodeling and ability to sustain atrial fibrillation during recovery from experimental congestive heart failure. *Circulation*. 2004;109(3):412-418.