

Fibrilasi Atrium Pada Penyakit Hipertiroidisme Patogenesis dan Tatalaksana

Isman Firdaus

Fibrilasi atrium (*atrial fibrillation, AF*) merupakan aritmia jantung yang paling sering terjadi pada pasien usia di atas 65 tahun. Prevalensi semakin tinggi dengan bertambahnya usia, dan merupakan penyebab utama terjadinya stroke. AF sering timbul sebagai manifestasi hipertiroidisme, dan menjadi predisposisi terbentuknya trombus dan emboli. AF dan disritmia supraventrikular lainnya yang disebabkan oleh hipertiroidisme, menambah angka kematian penyakit vaskular.¹⁻³ Pada sepuluh hingga limabelas persen pasien dengan hipertiroidisme akan berlanjut menjadi AF, dan insiden ini semakin tinggi bila disertai penyakit jantung.¹

AF dikenal baik sebagai faktor risiko independen untuk kejadian serebrovaskular. Dua studi membuktikan bahwa, kejadian tromboemboli pada pasien tirotoksikosis yang disertai AF lebih tinggi dibanding irama sinus.⁴

Meskipun hipertiroidisme dianggap sebagai faktor risiko terjadinya AF, namun pada orang tua dengan AF jarang disertai hipertiroidisme yang nyata. Tetapi AF sering terjadi pada hipertiroid subklinis,⁵ yaitu keadaan dengan kadar serum tirotropin yang rendah, kadar hormon tiroid yang masih normal, dan tanpa gejala. Studi populasi Framingham pada 2007 subjek berusia > 60 tahun tanpa AF, yang diukur kadar serum tirotropin

diawal studi dan kemudian di ikuti selama 10 tahun; menunjukkan insiden AF sebesar 28% pada subjek dengan kadar serum tirotropin yang rendah. Insiden AF secara signifikan lebih tinggi pada subjek dengan kadar tirotropin yang rendah (RR 3,1) dibanding subjek dengan kadar tirotropin yang normal.^{6,7}

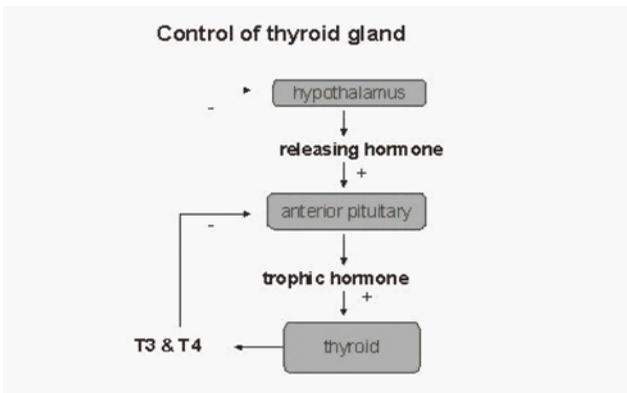
Hipertiroidisme

Terminologi hipertiroidisme dan tirotoksikosis sering dianggap sinonim, padahal kedua istilah tersebut agak berbeda dalam kondisi tertentu. Hipertiroidisme menunjukkan aktifitas kelenjar tiroid yang berlebihan dalam mensintesis hormon tiroid, sehingga meningkatkan metabolisme di jaringan perifer. Sedangkan istilah tirotoksikosis merujuk pada beberapa pengaruh dari hormon tiroid bebas, dengan atau tanpa kelenjar tiroid sebagai sumbernya.⁷

Hipertiroidisme relatif jarang terjadi pada anak-anak, kebanyakan disebabkan oleh penyakit graves. Perempuan lebih sering menderita Graves dibanding laki-laki, dengan perbandingan 3-6 : 1. Insiden semakin meningkat pada usia dewasa muda, dan paling banyak pada usia 10-15 tahun. Di USA prevalensi penyakit Graves pada orang dewasa diperkirakan 0,02%, dan 95% diantaranya sebagai penyebab terjadinya hipertiroidisme. Penyakit Graves ternyata berhubungan dengan HLA-B8 dan HLA-DR3. Kembar monozigot menunjukkan keterkaitan dengan penyakit ini, sehingga memberikan dugaan bahwa pengaruh lingkungan dan genetik berperan pada

Alamat korespondensi:

dr. Isman Firdaus
Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
Pusat Jantung Nasional Harapan Kita, Jakarta



Gambar 1. Mekanisme umpan balik (interaksi antara komponen stimulator dan inhibitor)

penyakit Graves. Penyakit Graves juga lebih sering terjadi pada pasien dengan trisomi 21 daripada pasien tanpa trisomi 21.⁷

Pengetahuan mengenai fisiologi normal hormon tiroid sangat penting untuk memahami patofisiologi terjadinya hipertiroidisme. Sekresi hormon tiroid dikendalikan oleh interaksi antara komponen stimulator dan inhibitor, yang kita kenal sebagai mekanisme umpan balik (gambar 1).⁷

Pelepasan tirotropin (TSH) dari kelenjar pituitari anterior distimulasi oleh kadar hormon tiroid yang rendah (umpan balik negatif) dan dibawah pengaruh *Thyrotropin Releasing Hormon (TRH)*, somatostatin atau dopamin. Tirotropin kemudian berikatan dengan reseptor TSH di permukaan sel-sel kelenjar tiroid, dan memulai kaskade di dalam kelenjar tiroid, untuk melepaskan hormon tiroid terutama tiroksin (T4) serta

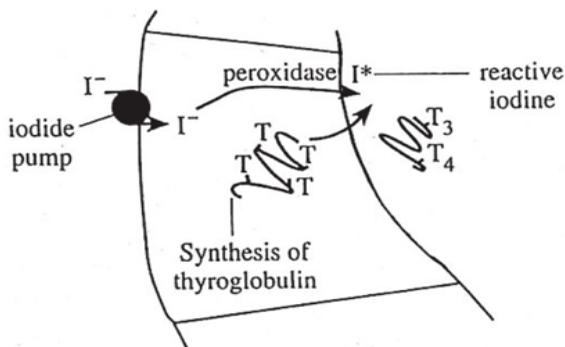
sejumlah kecil triiodotironin (T3). Peningkatan hormon ini memberikan umpan balik ke hipotalamus dan kelenjar pituitari anterior, sehingga sintesis TSH menurun.^{7,9,10}

Reseptor TSH merupakan suatu kelompok reseptor protein pada membran sel yang disebut *G-protein Coupled Reseptor*. Reseptor ini mengandung suatu domain ekstraselular yang akan mengikat TSH, dan domain intraselular yang bekerja melalui sistem second messenger protein G untuk mengaktivasi adenil siklase tiroid, yang kemudian menghasilkan AMP siklik. Efek dari TSH dimediasi sebagian besar oleh sistem second messenger ini.⁷

Sintesis hormon tiroid tergantung pada ketersediaan yodium (gambar 2A). Yodida anorganik dari makanan dipindahkan kedalam kelenjar oleh transporter yodida (iodide pump). Yodida kemudian dikonversi menjadi yodium dan berikatan dengan residu tirosin dengan bantuan enzim peroksidase tiroid, proses ini disebut organifikasi. Hasilnya berbentuk monoiodotirosin (MIT) dan diiodotorosin (DIT). Coupling dari MIT dan DIT menghasilkan T3 dan T4, yang kemudian akan disimpan didalam tiroglobulin yang terletak di lumen folikel tiroid. Tidak seperti kelenjar endokrin lain, tiroid memiliki simpanan persediaan yang cukup besar.⁷⁻¹⁰

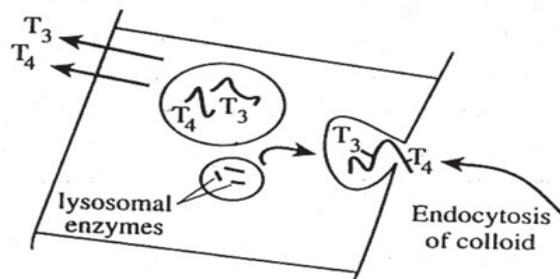
Pada saat hormon tiroid disekresi, tiroglobulin berendositosis kedalam sel-sel folikular, kemudian didegradasi oleh enzim lisosom, selanjutnya T4 dan sebagian kecil T3 dilepas ke dalam sirkulasi (gambar 2B). Didalam sirkulasi, T3 dan T4 berikatan dengan protein plasma, yang menyebabkan hormon menjadi inaktif. Hanya 0,02% dari T4 dan 0,3% T3 yang

Synthesis of thyroid hormones



Gambar 2A. Sintesis hormone tiroid

Secretion of thyroid hormones



Gambar 2B. Sekresi hormone tiroid

Tabel 1. Beberapa pengaruh hormon tiroid pada sistem kardiovaskular:

Measurement	Normal Range	Value in Hyperthyroidism	Value in Hypothyroidisme
Resistensi vascular sistemik (dyne.sec.cm ⁸)	1500-1700	700-1200	2100-2700
Heart rate (beat/min)	72-84	60-80	
Ejection fraction (%)	50-60	<60	
Cardiac output (ltr/mnt)	4-5	>7	<4.5
Isovolumetric relaxation time (msec)	60-80	25-40	>80
Blood volume (% of normal value)	100	105.5	84.5

(Dikutip dari Djokomoeljanto 2003; Klein, Ojamaa, 2001)

beredar secara bebas dan berperan-serta di dalam aktifitas metabolisme. T₄ dapat diubah oleh moniodinase membentuk T₃ atau reverse T₃ (rT₃), hanya T₃ saja yang secara metabolik aktif. T₃ kemudian akan bekerja di dalam reseptor inti untuk meregulasi proses transkripsi berbagai macam protein selular.⁷

Proses apapun yang dapat menyebabkan peningkatan hormon tiroid bebas didalam sirkulasi, akan menimbulkan tanda dan gejala hipertiroidisme. Gangguan mekanisme homeostasis ini dapat terjadi pada tingkat kelenjar pituitary, kelenjar tiroid atau perifer.⁷

Pengaruh Hipertiroidisme pada Jantung

Pada tabel 1 diperlihatkan beberapa pengaruh hormon tiroid pada sistim kardiovaskular

Pengaruh hormon tiroid terhadap miokardium

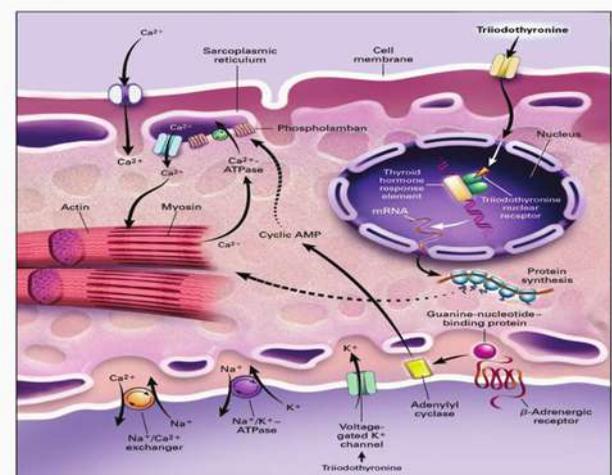
Hormon tiroid merupakan salah satu kelompok hormon yang bersifat lipofilik, hormon ini bekerja pada reseptor intraselular di dalam sitoplasma ataupun nukleus.¹¹ Hormon tiroid yang beredar di dalam sirkulasi, akan bekerja pada hampir semua sistem organ tubuh. Namun, yang dibahas hanyalah bagaimana hormon tiroid mempengaruhi kerja jantung, terutama pada sistem listrik jantung sehingga dapat menimbulkan AF.

Miosit mengisi hanya sepertiga dari total jenis sel-sel yang membentuk miokardium, selebihnya diisi oleh fibroblas, sel-sel otot polos, sel endotel, dan jenis sel-sel lain. Protein yang responsif terhadap hormon tiroid

telah diketahui banyak terdapat pada sel-sel miosit, sedangkan pengaruhnya terhadap sel nonmiositik masih belum diketahui secara pasti.¹

Kerja hormon tiroid pada jantung dimediasi melalui dua mekanisme. Pertama adalah dengan cara meregulasi proses transkripsi gen-gen kardiak yang spesifik dan non spesifik di dalam nukleus, disebut sebagai *genomic action*. Kedua adalah pengaruhnya terhadap membran plasma, mitokondria dan retikulum sarkoplasma, disebut sebagai *nongenomic action*.¹¹⁻¹³

Membran sel otot jantung mempunyai protein transpor khusus yang membawanya masuk kedalam inti sel. Di situ mengikat nuclear-receptor yang akhirnya mencapai T₃-response element (TRE) di gen sasaran. TRE ditemukan pada *promotor-sequence gen-gen* untuk α -miosin, Ca-ATPase SR, dan Na-K ATPase. Ketiganya penting dan merupakan protein regulator otot jantung. Ikatan T₃-nuclear receptor dengan DNA



Gambar 3. Mekanisme kerja hormon tiroid pada sel

sebagai monomer atau homodimer, atau sebagai heterodimer yang terdiri dari triiodotironine nuclear receptor dan reseptor lain dari family steroid-hormon receptor.¹¹⁻¹³

Reseptor tiroid dikode oleh gen a dan b yang akan mengatur ekspresi gen. Aktivasi transkripsi maksimal akan tercapai dengan didudukinya reseptor oleh T3 kombinasi dengan kofaktor tertentu. Tanpa T3 maka reseptor justru menekan gen-gen yang secara positif diatur oleh hormon tiroid. Tanpa ligand RXR, T3 akan berasosiasi dengan represor transkripsi yaitu N-Cor atau SMRT yang berakibat terjadinya inhibisi ekspresi gen. Sebaliknya ikatan dengan T3 menginduksi perubahan konformasi reseptor yang berakibat menghimpun aktivator transkripsi.^{12,13}

Disamping 'nuclear pathway' tadi, T3 dilaporkan berpengaruh langsung pada membran sel atau mitokondria yang amat efektif untuk aktifitas organel sel. Reaksinya adalah stimulasi konsumsi oksigen dan fosforilasi oksidatif cepat., beberapa menit atau lebih panjang. Di mitokondria ditemukan 'Uncoupling Protein' mitokondria (UCP) dimana hampir semua sel di dalam jaringan mempunyai UCP ini. Pemberian T3 akan meningkatkan ekspresi UCP1, UCP2 dan terutama UCP3. Afinitas hormon tiroid pada reseptor mitokondria ternyata lebih kuat dibanding afinitasnya terhadap reseptor nuklear.¹²

Pengaruh hormon tiroid terhadap aritmogenesis

Sebagaimana dibahas sebelumnya, hormon tiroid bekerja pada sel otot jantung melalui mekanisme genomik dan non genomik. Di dalam sel miosit, T3 masuk ke dalam nucleus, kemudian berikatan dengan DNA response elements di gen sasaran. Gen-gen yang berespon terhadap T3 akan mengkode protein struktural dan protein regulator jantung. Beberapa gen-gen jantung dimodulasi oleh hormon tiroid pada tingkat transkripsi dan post transkripsi.¹²

Hormon tiroid meregulasi ekspresi gen-gen pengkode ion transporter spesifik pada membran plasma seperti Na/K ATPase, Na/Ca exchanger dan Voltage gated K channel (Kv1, Kv4.2, dan Kv4.3).^{12,14}

Hormon tiroid berpengaruh pula pada beberapa channel di jantung yang akan mengubah konsentrasi kalsium dan kalium, yang kemudian akan meningkatkan inotropik dan kronotropik otot jantung. Hormon tiroid juga aktif dalam transpor ion Ca⁺⁺, Na⁺/P- cotransporter, Na⁺/K⁺-ATPase, Na⁺/H⁺

exchanger. Dengan adanya transkripsi dari beberapa gen-gen spesifik yang mengkode kanal-kanal ionik tertentu, terjadilah suatu *electrical remodelling* yang berlanjut menjadi aritmia terutama pada atrium.^{12,13}

Pada keadaan hipertiroidisme semua kompleks reseptor b-adrenergik berubah; meskipun kadar katekolamin dalam darah tetap normal, namun terjadi peningkatan sensitivitas jantung terhadap stimulus adrenergik. Hal ini diduga karena ekspresi Gs membran dan densitas reseptor meningkat, serta adanya efek T4 sendiri yang menyerupai katekolamin.

Beberapa keluhan dan gejala yang terjadi pada pasien dengan hipertiroidi diakibatkan oleh gangguan pada sistem saraf otonom. Perubahan terjadi pada persarafan vagal dan simpatis juga dapat menyebabkan aritmia pada daerah yang supersensitif terhadap pengaruh simpatis. Meskipun pengaruh hormon tioid terhadap sistem ini masih diragukan, namun pada keadaan tirotoksikosis terdapat peningkatan adrenergik dan penurunan sistem vagal. Peningkatan sensitivitas jaringan terhadap katekolamin, peningkatan jumlah reseptor β, dan penurunan aktifitas parasimpatis merupakan penjelasan yang paling meyakinkan tentang mekanisme terjadinya aritmia pada hipertiroidisme.¹²

Tabel 2. Gen pengkode protein yang diatur oleh hormon tiroid :

Peningkatan transkripsi oleh T3

1. a-Myosin heavy chain (fast myosin)
2. Retikulum sarkoplasma C²⁺ ATPase
3. b1adrenergic receptor
4. protein regulator Guanin (Gs)
5. Voltage gated potassium channel
6. Transporter glukosa
7. enzim lipogenik
8. Atrial Natriuretic Hormon

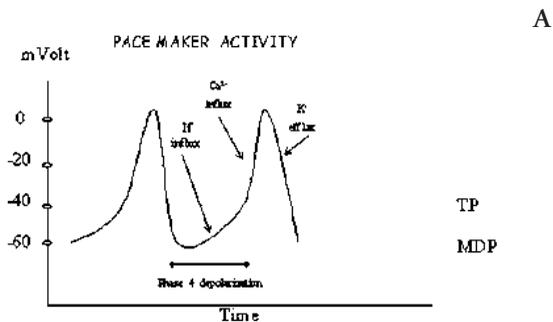
Penurunan transkripsi oleh T3

1. b-myosin heavy chain (slow myosin)
2. fosfolamban
3. adenilat siklase tipe V dan VI
4. reseptor T3 a1 di inti sel
5. Na⁺/Ca exchanger
6. protein Gi (inhibisi)

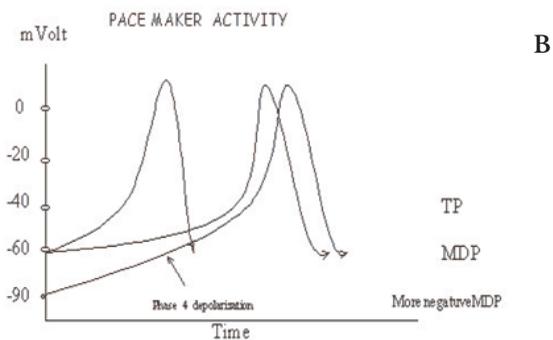
(dikutip dari Djokomoeljanto,2003)¹²

Elektrofisiologi Gangguan Irama Jantung (Aritmia/Disritmia)

Aritmia atau disritmia merupakan suatu penyakit dengan gejala palpitasi ringan hingga berat sehingga menimbulkan gangguan klinis, bahkan kematian. Pemahaman tentang pengenalan gangguan irama jantung sangat penting, guna penanganan yang tepat. Untuk mengetahui mekanisme disritmia, dibutuhkan pengetahuan mengenai mekanisme pembentukan dan konduksi listrik miokard dalam keadaan normal.¹⁵

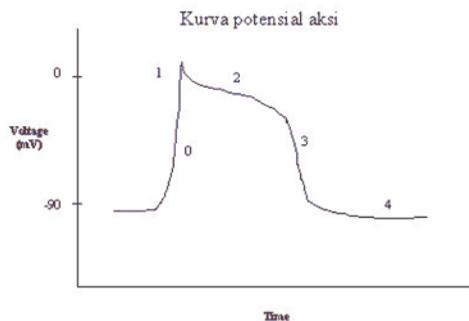


Leonardo S Lilly, Pathophysiology of heart disease, 1998



Leonardo S Lilly, Pathophysiology of heart disease, 1998

Gambar 4. Pembentukan potensial aksi



Gambar 5. Kurva potensial aksi

A. Elektrofisiologi jantung normal

Melalui studi elektrofisiologi diketahui ada tiga jenis kumpulan sel-sel jantung yang dapat membangkitkan arus listrik, yakni; (1) sel-sel pacemaker (nodus SA, nodus AV), (2) jaringan konduksi khusus (serat-serat purkinje), dan (3) sel-sel otot ventrikel dan atrium.

Stimulasi listrik atau potensial aksi yang terjadi pada ketiga sel-sel khusus ini dihasilkan oleh interaksi ionik transmembran, yaitu berupa transport berbagai ion utama melalui kanal-kanal khusus yang melewati membran sarcolemma (suatu membran *bilayer fosfolipid*). Transportasi ionik ini mempertahankan gradien konsentrasi dan tegangan antara intra dan ekstra sel. Dalam keadaan normal, konsentrasi Na^+ dan Ca^{++} lebih tinggi diluar sel, sedangkan konsentrasi K^+ lebih tinggi didalam sel.¹⁶

Pembentukan Potensial aksi

Seperti sel-sel hidup lainnya, sisi dalam sel-sel jantung memiliki muatan negatif dibandingkan sisi luarnya, sehingga menghasilkan perbedaan tegangan dikedua sisi membran yang disebut sebagai potensial transmembran.

Potensial transmembran saat istirahat (-80 s/d -90 mV pada otot jantung dan -60 pada sel pacemaker) terjadi akibat adanya akumulasi molekul-molekul bermuatan negatif (ion-ion) didalam sel. Potensial aksi pada sel jantung memberikan pola yang khas, dan mencerminkan aktifitas listrik dari satu sel jantung. Sebagaimana diilustrasikan pada gambar 4 dan 5. Secara klasik aksi potensial dibagi dalam 5 fase, namun untuk memudahkan pemahaman terhadap potensial aksi dapat disederhanakan menjadi 3 fase umum, yakni; fase depolarisasi, fase repolarisasi dan fase istirahat.¹⁵

Fase Depolarisasi

Fase depolarisasi (fase 0) adalah fase awal dari potensial aksi yang timbul pada saat kanal Na^+ membran sel terstimulasi untuk membuka. Bila hal ini terjadi, maka ion Na^+ yang bermuatan positif akan serentak masuk ke dalam sel, sehingga menyebabkan potensial transmembran beranjak positif secara cepat. Perubahan resultan tegangan ini disebut depolarisasi. Depolarisasi satu sel jantung akan cenderung menyebabkan sel-sel yang berdekatan ikut berdepolarisasi dan membuka kanal Na^+ sel sebelahnya. Sekali sel berdepolarisasi, gelombang depolarisasi akan di hantarkan dari sel ke sel ke seluruh sel jantung. Kecepatan depolarisasi suatu sel menentukan cepatnya impuls listrik dihantarkan ke seluruh sel miokard. Bila kita melakukan sesuatu

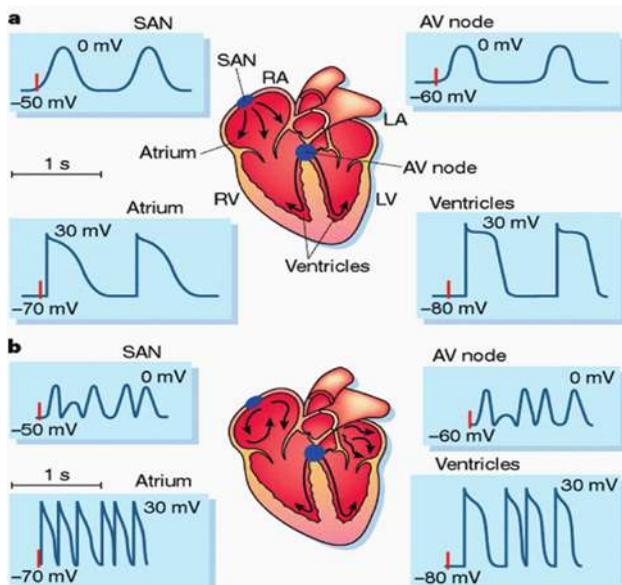
terhadap fase 0, berarti akan mempengaruhi kecepatan konduksi dari miokard.¹⁵

Fase Repolarisasi

Sekali suatu sel berdepolarisasi maka tidak akan berdepolarisasi kembali hingga aliran ionik kembali pulih selama depolarisasi. Proses mulai kembalinya ion-ion ketempatnya semula seperti saat sebelum depolarisasi disebut repolarisasi. Fase repolarisasi ini di tunjukkan oleh fase 1-3 kurva potensial aksi. Karena depolarisasi berikutnya tidak dapat terjadi hingga repolarisasi, rentang waktu sejak akhir fase 0 hingga akhir fase 3 disebut sebagai periode refrakter (*refractory periode*). Fase 2 (*fase plateau*) dimediasi oleh terbukanya kanal lambat kalsium, yang akan menyebabkan ion kalsium yang bermuatan positif masuk kedalam sel.¹⁵

Fase Istirahat

Pada hampir semua sel jantung, fase istirahat (rentang waktu antara 2 potensial aksi sebagai fase 4) merupakan fase di mana tak ada perpindahan ion di membran sel. Namun pada sel-sel pacemaker tetap terjadi perpindahan ion melewati membran sel pada fase 4 ini dan secara bertahap mencapai ambang potensial, kemudian kembali berdepolarisasi membangkitkan impuls listrik yang dihantarkan ke seluruh jantung. Aktifitas fase 4 yang kemudian berdepolarisasi spontan disebut otomatisitas.¹⁵



Gambar 6. Pola potensial aksi masing-masing sistim konduksi jantung

Perbedaan lokal pola potensial aksi

Pola potensial aksi tidaklah sama pada setiap sel-sel yang menyusun sistem listrik jantung. Gambar 6 memberikan model ilustrasi dari masing-masing sistem konduksi listrik jantung. Pola potensial aksi sel-sel Purkinje sangat berbeda dengan sel-sel nodus SA dan nodus AV. Perbedaan ini terjadi pada fase 0 yaitu depolarisasi lambat sel nodus SA dan AV, dikarenakan tidak adanya kanal cepat Na^+ yang bertanggung jawab pada fase depolarisasi cepat sel otot jantung yang lain (fase 0).¹⁵

Perbedaan lokal persarafan otonom

Secara umum, peningkatan tonus simpatik akan meningkatkan otomatisitas (sel-sel pacemaker akan terpacu lebih cepat), meningkatkan kecepatan konduksi (impuls listrik akan dihantarkan lebih cepat), dan berkurangnya masa potensial aksi / memendeknya masa refrakter (sel akan siap secara cepat untuk berdepolarisasi kembali). Sebaliknya dengan bertambahnya tonus parasimpatik, otomatisitas ditekan, kecepatan konduksi berkurang, dan masa refrakter meningkat. Serabut-serabut simpatik dan parasimpatik banyak mempersarafi nodus SA maupun AV. Selain itu, sel-sel pacemaker persarafan simpatiknya lebih dominan dibandingkan persarafan parasimpatik, itulah sebabnya mengapa perubahan pada tonus parasimpatis relatif lebih besar pengaruhnya terhadap nodus SA dan AV dibandingkan jaringan jantung lainnya.^{15,16}

B. Elektrofisiologi gangguan takiaritmia

Abnormalitas sistem listrik jantung menghasilkan dua jenis keadaan umum aritmia, yaitu irama jantung yang terlalu lambat (bradikardia) dan irama jantung yang terlalu cepat (takiaritmia). AF merupakan suatu bentuk takiaritmia, secara umum ada 3 mekanisme yang mendasari gangguan irama ini,^{16,17} yaitu:

- Abnormal Automaticity
- Reentry
- Triggered activity

Automatisitas

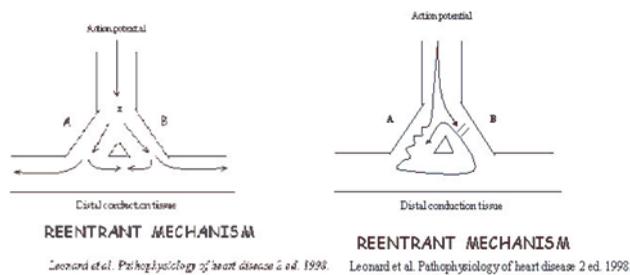
Automatisitas merupakan kemampuan suatu sel untuk berdepolarisasi spontan untuk mencapai tegangan ambang (*threshold potensial*) secara ritmis (berirama). Sel-sel khusus sistem konduksi nodus SA (native pacemaker) dan nodus AV (latent pacemaker) yang telah disebutkan diatas memiliki kemampuan automatisitas secara alamiah. Meskipun sel-sel otot

ventrikel dan atrium tidak memiliki kemampuan otomatisitas, tetapi mampu berdepolarisasi secara spontan dalam keadaan patologis seperti iskemia. Sel-sel di nodus SA secara normal mempunyai aktifitas fase 4 paling cepat dibanding bagian sel jantung lainnya, sehingga potensial aksi spontannya dihantarkan lebih dulu, memberikan gambaran irama sinus.

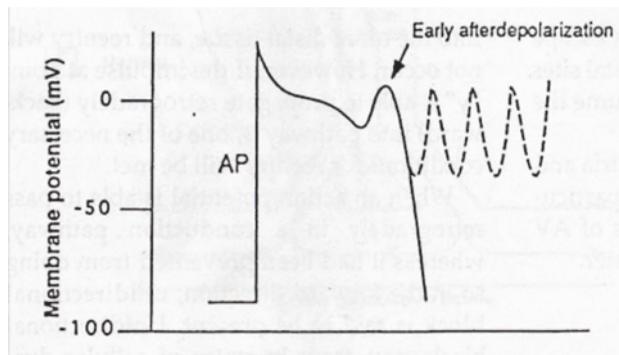
Bila karena suatu sebab terjadi kegagalan otomatisitas di nodus SA, maka sel-sel *latent pacemaker* (nodus AV) akan mengambil alih fungsi pacemaker jantung, akan tetapi dengan kecepatan yang lebih lambat. Gambaran potensial aksi menentukan kecepatan konduksi, masa refrakter, dan otomatisitas sel-sel jantung ketiga komponen tersebut sangat berpengaruh terhadap mekanisme terjadinya kelainan irama jantung.^{15,16}

Reentry

Reentry merupakan mekanisme umum yang terjadi pada hampir semua jenis takiaritmia. Untuk terjadinya Reentry harus terdapat beberapa syarat: 1) terdapat dua jaras paralel (A dan B pada gambar 7) yang saling berhubungan, pada bagian distal dan proksimal, membentuk sirkuit potensial listrik; 2) salah satu jaras harus memiliki masa refrakter yang berbeda dengan jaras yang lain.



Gambar 7. Mekanisme Reentry : A – masa refrakter pendek, B – masa refrakter panjang



Gambar 8. Pasca Depolarisasi

Bila suatu saat terjadi impuls prematur, impuls ini harus melewati sirkuit B (masa refrakter panjang) dan sirkuit A (masa refrakter pendek) (gambar 7). Impuls akan melewati sirkuit A karena lebih cepat pulih dan siap kembali menerima impuls listrik, sedangkan sirkuit B tidak dapat dilewati karena belum siap menerima impuls (masa refrakternya panjang). Pada saat sirkuit A menyalurkan impuls secara lambat, sirkuit B sudah pulih dari masa refrakter dan siap menerima impuls, yang ternyata dimulai dari arah berlawanan, berasal dari impuls prematur sirkuit A (konduksi *retrograde*). Bila impuls retrograd ini kembali melewati sirkuit A secara *antegrade* maka lingkaran impuls yang kontinu akan terbentuk, dan terjadilah lingkaran reentry (loop reentry).¹⁵

Trigered activity

Trigered activity memiliki gambaran yang sama seperti otomatisitas dan reentry. Seperti pada otomatisitas, trigered activity mencakup kebocoran ion positif kedalam sel jantung yang menyebabkan cetusan potensial aksi pada fase 3 atau awal fase 4. Cetusan ini disebut *after-depolarization*. Bila afterdepolarization ini cukup besar untuk membuka kanal natrium, potensial aksi yang kedua akan dibangkitkan.¹⁵

Fibrilasi Atrium Sebagai Gangguan Irama Jantung

A. Definisi dan Klasifikasi Fibrilasi Atrium

Definisi

AF merupakan gangguan irama jantung tersering dengan insiden yang makin meningkat seiring bertambahnya usia. AF banyak terjadi pada perubahan morfologi jantung dan penyakit paru, beberapa dikarenakan gangguan metabolik, toksik, endokrin, dan genetik.^{18,19} AF pertama kali direkam oleh Sir Thomas Lewis di London 9 tahun setelah William Einthoven menemukan elektrokardiografi pada tahun 1900.²⁰

AF dikenal sebagai suatu takiaritmia supraventrikular, yang ditandai oleh adanya aktifasi yang tidak terkoordinasi pada atrium, sehingga mengakibatkan perburukan pada fungsi mekanis atrium. Pada EKG, AF digambarkan dengan berubahnya gelombang P menjadi gelombang osilasi cepat atau fibrilasi dengan berbagai derajat ukuran, bentuk, dan waktu, berhubungan dengan suatu respon ventrikel yang irregular dan cepat pada sistim konduksi AV yang utuh.^{17,19}

Klasifikasi AF^{18,19}

Klasifikasi klinis sub tipe AF didasarkan pada episode terhentinya AF:

1. AF paroksismal berarti aritmia ini dapat hilang dan timbul secara spontan, tidak lebih dari beberapa hari tanpa intervensi.
2. AF persisten berarti aritmia ini tak dapat terkonsersi secara spontan menjadi irama sinus, sehingga diperlukan kardioversi untuk kembali ke irama sinus, baik konversi farmakologik ataupun non farmakologik.
3. AF permanen berarti aritmia ini tak dapat dikonversi menjadi irama sinus.

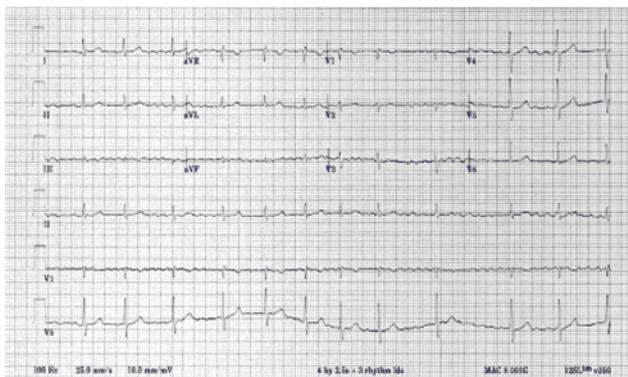
Berdasarkan ada tidaknya penyakit yang mendasari, AF dapat dibedakan menjadi :

1. AF primer terjadi bila tidak disertai penyakit jantung atau penyakit sistemik lainnya,
2. AF sekunder disertai adanya penyakit jantung atau penyakit sistemik seperti gangguan tiroid.

Berdasarkan bentuk gelombang P AF dibedakan atas:

1. AF *coarse* (kasar)
2. AF *fine* (halus).

AF sangat penting untuk dicegah dan diterapi karena mempunyai beberapa konsekuensi dan komplikasi klinis yang serius. Konsekuensi AF antara lain palpitasi, takikardiomiopati, emboli sistemik terutama stroke, menurunkan kualitas hidup penderita, dan menambah mortalitas.¹⁸

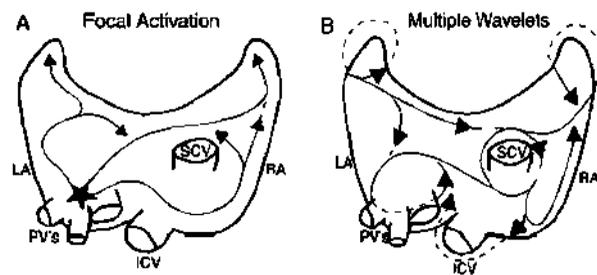


Gambar 9. Gambaran EKG 12 lead atrial fibrilasi dengan respon normal ventrikel

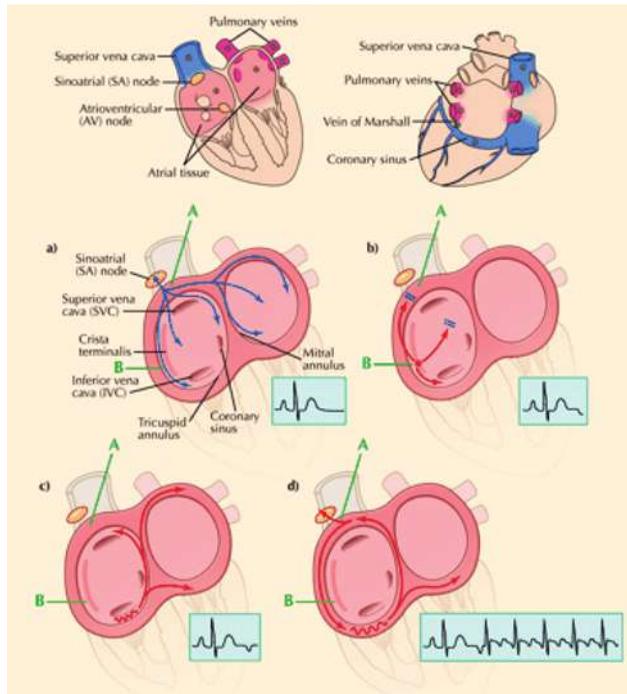
B. Patogenesis Fibrilasi Atrium

Beberapa kepustakaan telah mengidentifikasi beberapa faktor risiko yang bertanggung jawab terhadap timbulnya AF, termasuk adanya pencetus dan substrat yang membuatnya berlangsung berkepanjangan. Pencetus AF antara lain simpatik, stimulasi parasimpatik, bradikardi, denyut prematur atrium atau takikardi, *accessory pathway*. Akhir-akhir ini ditemukan pula bahwa regangan akut dinding atrium dan fokus ektopik di lapisan dinding atrium di antara vena pulmonalis atau *vena caval junctions* merupakan pencetus AF.^{19,21} Daerah ini dalam lingkungan yang normal memiliki aktifitas listrik yang sinkron, namun pada regangan akut dan aktifitas impuls yang cepat, dapat menyebabkan timbulnya *after-depolarisation* lambat dan aktifitas triggered (**Gambar 10**). Triggered yang dijalarakan kedalam miokard atrium akan menyebabkan inisiasi lingkaran-lingkaran gelombang reentry yang pendek (*wavelets of reentry*) dan multiple. Lingkaran reentry yang terjadi pada AF terdapat pada banyak tempat (multiple) dan berukuran mikro, sehingga menghasilkan gelombang P yang banyak dalam berbagai ukuran dengan amplitudo yang rendah (*microreentrant tachycardias*). Berbeda halnya dengan flutter atrium yang merupakan suatu lingkaran reentry yang makro dan tunggal di dalam atrium (*macroreentrant tachycardias*).²¹

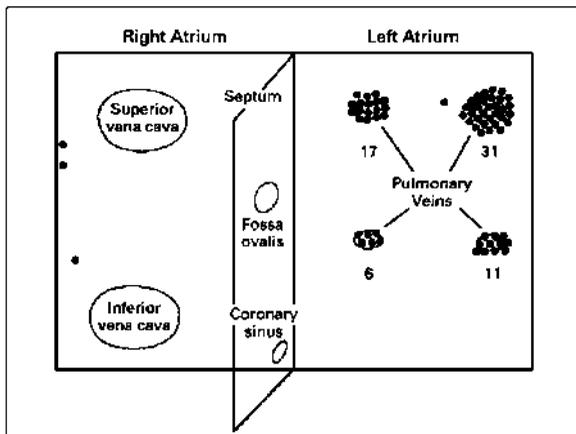
Dapat disimpulkan di sini bahwa, terjadinya AF dimulai dengan adanya aktifitas listrik cepat yang



Gambar 10. Prinsip mekanisme elektrofisiologi fibrilasi atrium. A, Aktivasi fokal (*focal activation*). Fokus pencetus (ditandai bintang) seringkali terletak diantara muara vena-vena pulmonalis. Wavelets yang dihasilkan merupakan konduksi fibrilasi seperti pada *multiple-wavelet reentry*. B, *Multiple-wavelet reentry*. Wavelets (tanda panah) secara acak masuk kembali ke jaringan yang sebelumnya diaktivasi atau diaktivasi oleh wavelets lain. Perjalanan wavelets bervariasi. LA - left atrium; PV- pulmonary vein; ICV - inferior vena cava; SCV - superior vena cava; RA - right atrium.



Gambar 11. Re-entry. a) Impuls dari sinus mengaktifkan daerah A, b) Sebuah denyut prematur muncul pada daerah B, namun gagal mencapai daerah A karena daerah tersebut masih dalam masa refrakter setelah sebelumnya mendapat impuls dari sinus. c) Stimulus prematur berjalan lambat melewati rute lain dan kembali ke daerah A, dan saat itu masa refrakter daerah A baru saja selesai dan siap tereksitasi kembali. d) daerah A akan melanjutkan impuls dan mengeksitasi daerah B dan lingkaran reentry akan muncul dengan sendirinya.



Gambar 12. Diagram letak 69 fokus pencetus AF pada 45 pasien.

berasal dari lapisan muskular dari vena pulmonalis. Aritmia ini akan berlangsung terus dengan adanya lingkaran sirkuit *reentry* yang multipel. Penurunan masa refrakter dan terhambatnya konduksi akan memfasilitasi terjadinya *reentry* (**Gambar 11**).¹⁹

Setelah AF timbul secara kontinu, maka akan terjadi remodeling listrik (electrical remodeling) yang selanjutnya akan membuat AF permanen. Perubahan ini pada awalnya reversibel, namun akan menjadi permanen seiring terjadinya perubahan struktur, bila AF berlangsung lama.^{18,19}

Michele dan kawan-kawan melakukan studi elektrofisiologi dengan merekam dan memetakan fokus ektopi didalam dinding atrium pada 45 pasien yang menderita AF refrakter. Pada hasil studi didapatkan 94% fokus ektopi terdapat pada vena pulmonalis.²¹

Berdasarkan penemuan ini, kemudian banyak studi yang dilakukan untuk mengetahui secara lebih mendalam bangkitan impuls oleh fokus tunggal dari vena pulmonalis atau regio atrium lain, yang dapat menyebabkan terjadinya gelombang fibrilasi; dengan demikian ablasi sebagai pengobatan definitive AF dapat dilakukan pada vena yang telah dilokalisasi.

C. Faktor risiko fibrilasi atrium

Karena dapat mengakibatkan komplikasi serius seperti trombosis dan emboli serebral, maka AF semakin banyak dipelajari, untuk mengetahui secara detail mekanisme yang mendasarinya sehingga dapat diberikan pencegahan dan pengobatan yang cepat dan tepat.^{17,22}

Penyebab tersering AF akut adalah infark miokard (5-10% pasien dengan infark), dan operasi jantung (mencapai 40% pasien yang dioperasi). Keadaan klinis tersering yang menyertai AF permanen adalah hipertensi dan iskemik miokard, dengan subset gagal jantung. Di negara berkembang AF sering menyertai penyakit jantung katup rematik dan penyakit jantung bawaan. AF terjadi oleh karena adanya faktor predisposisi tertentu, dan perlu beberapa macam pemeriksaan (**Tabel 3**).

D. Diagnosis

Untuk mendiagnosis AF, pemeriksaan elektrokardiografi merupakan standar baku sebagai alat diagnostik. AF paroksismal dapat dideteksi dengan menggunakan pemantau Holter atau pemeriksaan EKG transtelefonik. Pemeriksaan foto toraks, ekokardiografi

Tabel 3. Pemeriksaan yang diperlukan pada pasien AF

Status klinis	Pemeriksaan kliniks
Gagal jantung	EKG 12-Lead
Hipertensi	EKG 24-jam ambulator (Holter)
Penyakit jantung iskemik	Signal-averaged ECG
Infark miokard	Event ECG recording
Penyakit paru	Echocardiography
Penyakit jantung katup	Ventriculography
Bedah jantung atau toraks	Angiografi koroner
Perikarditis	Foto toraks
Penyakit jantung bawaan, penyakit jantung reumatik, hipertiroid, keracunan alkohol, disfungsi otonomik, sindrom Sick sinus, Supraventricular tachyarrhythmia	Pemeriksaan elektrofisiologi, uji latihan jantung, petanda biokimia, penentuan status otonomik.

mutlak diperlukan untuk menyingkirkan penyakit sekunder.²³ Pemeriksaan fungsi tiroid diperlukan untuk menegakkan ada tidaknya kelainan tiroid atau hipertiroidisme. Pemeriksaan TSH diperlukan untuk mengetahui adanya hipertiroidisme subklinis, bila kadar tiroksin dalam batas normal.⁶ Pemeriksaan elektrofisiologi hanya akan dilakukan bila akan dilakukan ablasi kateter, apakah ablasi nodus AV atau ablasi fokal pada AF.

E. Terapi Farmakologik

Pada pasien dengan AF paroksismal yang singkat, tujuan strategi pengobatan adalah dipusatkan pada kontrol aritmianya (rhythm control). Namun pada pasien dengan AF yang persisten, terkadang kita dihadapkan pada dilema apakah mencoba mengembalikan ke irama sinus (rhythm control) atau hanya mengendalikan laju denyut ventrikular (rate control) saja. Uji klinik (AFFIRM trial, PIAF trial) akhir-akhir ini menunjukkan bahwa kedua cara ini tidak ada yang lebih superior.²⁴ Obat yang biasa digunakan untuk tujuan *rhythm control* adalah obat anti aritmia golongan I seperti Quinidine, Disopiramid, dan Propafenon; Amiodaron dapat diberikan sebagai obat anti aritmia golongan III. Untuk mengendalikan laju denyut ventrikel (rate control), dapat diberikan obat-obatan yang bekerja pada nodus AV seperti digitalis, verapamil dan penyekat beta. Amiodaron juga dapat dipakai untuk rate control.^{18,23}

Tanpa melihat pola dan strategi pengobatan AF yang digunakan, pasien harus mendapatkan anti-koagulan untuk mencegah terjadinya tromboemboli. Pasien yang mempunyai kontraindikasi terhadap

warfarin dapat di berikan antiplatelet.^{18,25}

F. Terapi Non Farmakologis

Kardioversi Eksternal

Kardioversi eksternal dengan DC shock dapat dilakukan pada setiap AF paroksismal dan AF persisten. Untuk AF sekunder, seyogyanya penyakit yang mendasari dikoreksi terlebih dahulu. Bilamana AF terjadi lebih dari 48 jam, maka harus diberikan antikoagulan selama 4 minggu sebelum kardioversi dan selama 3 minggu setelah kardioversi untuk mencegah terjadinya stroke akibat emboli. Target antikoagulan adalah INR 2 sampai 3. Konversi dapat dilakukan tanpa pemberian antikoagulan, bila sebelumnya sudah dipastikan tidak terdapat trombus dengan transesophageal ekhokardiografi.^{23,26}

Pemasangan Pacu Jantung

Beberapa tahun belakangan ini beberapa pabrik pacu jantung (pacemaker) membuat alat pacu jantung yang khusus dibuat untuk AF paroksismal. Penelitian menunjukkan bahwa pacu jantung kamar ganda (*dual chamber*), terbukti dapat mencegah masalah AF dibandingkan pemasangan pacu jantung kamar tunggal (*single chamber*).²³

Ablasi

Ablasi saat ini dapat dilakukan secara bedah (MAZE procedure) dan transkateter. Ablasi transkateter difokuskan pada vena-vena pulmonalis sebagai trigger terjadinya AF. Ablasi nodus AV dilakukan pada penderita AF permanen, sekaligus pemasangan pacu jantung permanen.²

Fibrilasi Atrium Pada Hipertiroidisme

A. Insiden dan Patofisiologi

Sebuah studi besar, sebagaimana yang telah disebutkan pada pendahuluan makalah ini, menunjukkan bahwa 1% onset baru AF disebabkan oleh hipertiroidisme. Pada populasi dewasa, AF merupakan gangguan irama jantung tersering setelah sinus ritme, dan aritmia paling sering timbul pada pasien dengan hipertiroidisme. Pada 10 – 15 % pasien dengan hipertiroidisme akan mengalami AF dan insiden ini semakin meningkat bila disertai adanya penyakit jantung. Terbukti pula bahwa, 13% pasien dengan AF yang tidak jelas penyebabnya, secara biokimia terdapat hipertiroidisme.¹ Patofisiologi terjadinya AF pada hipertiroidisme telah dijelaskan diatas.

B. Hipertiroidisme subklinis sebagai faktor resiko fibrilasi atrium

Hipertiroidisme subklinis terjadi dengan prevalensi 0,5-3,9%, Paling sering pada pasien dewasa yang kurang yodium, prevalensinya semakin tinggi pada daerah yang kekurangan yodium. Hipertiroidisme subklinis didefinisikan sebagai keadaan rendahnya kadar serum TSH yang asimtomatik dengan kadar T₃ dan T₄ yang masih normal. Penyebab tersering adalah pemberian T₄ eksogen atau terapi supresif. Rendahnya kadar serum TSH merupakan petanda sensitif adanya pelepasan hormon tiroid secara berlebihan, kondisi ini meningkatkan risiko terjadinya AF pada dekade selanjutnya sebesar 10 kali.⁵ Rendahnya kadar FT₃ dibawah nilai basal juga telah diteliti sebagai prediktor baru terjadinya AF pasca operasi bedah pintas koroner.²⁸

C. Tatalaksana fibrilasi atrium pada hipertiroidisme

Pasien dengan AF yang disebabkan oleh hipertiroidisme dapat kembali menjadi irama sinus bila status tiroid diperbaiki disertai pemberian obat-obatan penekan beta.²⁹ Penggunaan penekan beta harus diberikan pada keadaan hipertiroidisme berat, namun hati-hati pada pasien dengan gagal jantung, dan harus dihindari pada penderita asma bronkhial. Penekan beta sebaiknya diberikan dosis tunggal sekali sehari agar kepatuhan pasien dapat terjaga dengan baik, seperti atenolol atau nadolol.²⁹ Pada pasien tanpa hiper-

tiroidisme yang akan menjalani bedah pintas koroner, beberapa studi memperlihatkan manfaat pemberian triiodotironin dalam upaya mencegah terjadinya AF.³⁰

Pada pasien dengan AF kronik, penggunaan heparin atau antikoagulan oral dapat diberikan untuk menurunkan angka kejadian tromboemboli. Bila ada kelainan struktural jantung yang dibuktikan dengan ekokardiografi, atau terdapat riwayat tromboemboli, maka pemberian warfarin atau aspirin harus diberikan.^{22,29} Studi besar SPORTIF V (Study of the Prevention of stroke in Atrial Fibrillation) membuktikan bahwa antikoagulan baru preperat Ximelagatran yang diberikan pada pasien dengan AF, mampu menurunkan angka kejadian emboli sistemik dan stroke dengan resiko perdarahan yang rendah.^{31,32}

Rekomendasi ACC/AHA/ESC tentang tatalaksana AF pada pasien hipertiroidisme adalah :

Kelas I

1. Pemberian penekan beta untuk menekan laju denyut ventrikel pada pasien AF akibat tirotoksikosis bukan kontraindikasi. (*level of Evidence : B*)
2. Bila oleh suatu sebab penekan beta tak dapat diberikan, maka obat kalsium antagonis (diltiazem atau verapamil) dapat diberikan sebagai penekan laju denyut ventrikel. (*level of Evidence : B*)
3. Pemberian antikoagulan oral dengan target INR 2-3 pada pasien AF dengan tirotoksikosis, direkomendasikan untuk mencegah stroke. (*level of evidence : C*)
4. Sekali keadaan eutiroid telah kembali seperti semula, pemberian antikoagulan profilaksis masih diperlukan, sama halnya dengan pasien tanpa hipertiroidisme. (*level of evidence C*)

Daftar Pustaka

1. Faizel Osman, Michael D. Gammage, Michael C. Sheppard and Jayne A. Franklyn Cardiac Dysrhythmias and Thyroid Dysfunction - The Hidden Menace?. J Clin Endocrinol. 2002;87(3):963-967.
2. Klein I, Ojamaa K Thyroid hormone and the cardiovascular sistem. N Engl J Med. 2001;344:501-509
3. Peterson P, Hansen J Stroke in thyrotoxicosis with atrial fibrillation. Stroke.1988;19:15-18
4. Gregory Y, Beevers G. ABC of Atrial Fibrillation: History, Epidemiology, and Importance of Atrial Fibrillation. BMJ.1995;311:1361.

5. Sawin C, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk faktor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med.*1994;331:1249–1252
6. Biondi B, Emiliano A, Palmieri, Lomabardi G, Fazio S. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med.*2002;131:904-905.
7. Gold J, Nejad S. Hipertiroidisme.eMedicine.2004
8. Djokomoeljanto R, Davis J. Endocrin Disease, In: Drug Benefits and Risks: International Textbook of Clinical Pharmacology. 2001;664-670
9. Djokomoeljanto R. Prinsip pengelolaan Hipertiroidisme secara umum. *Konas PERSADIA Semarang.* Oktober, 2002.
10. Wartofsky L. Disease of the Thyroid, in: Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th ed. McGraw Hill. 1998;2:2012-2028.
11. Granner D, Murray R, Mayes P, Rodwell V. Hormon Action And Signal Transduction. In: Harper's Illustrated Biochemistry. 26th edition. McGraw-Hill. 2003.456-473.
12. Djokomoeljanto R. Thyroid Heart Disease. *KONAS PERKENI Medan.*2003.
13. Fadel M, Samer E, Lindsay J. Hyperthyroid Heart Disease. *Clin. Cardiol.*2000;23:402-9.
14. Brent G. The Molecular Basis of Thyroid Hormone Action. *N Engl J Med;*331:847-853.
15. Fogoros R. Electrophysiologic Testing. 3rd edition. 1999;3-21.
16. Lilly S. Pathophysiology of Heart Disease, A Collaborative Project of Medical Students and Faculty. 2nd edition. 1998
17. Fuster V, et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patient With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(4)
18. Alessie M, et al. Current Perspective; Pathophysiology and Prevention of Atrial Fibrillation. *Circulation.*2001;103:769
19. Markides V, Schilling R. Atrial Fibrillation: classification, pathophysiology, mechanisms and drug treatment. *Heart.* 2003;89:939-934
20. Beeers G, Lip G. ABC of Atrial Fibrillation:History, Epidemiology, and Importance of Atrial Fibrillation. *Br Med J.*1995;311:1361
21. Haïssaguerre M et al. Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins. *N Engl J Med.*1998;339:659-666.
22. Bar Sela S, Ehrenfeld M, Eliakim M 1981 Arterial embolism in thyrotoxicosis with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 141:1191–1192
23. Kusmana D, dkk. Standar Pelayanan Medik Pusat Jantung Nasional Harapan Kita.2003:210-213.
24. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825–33.
25. Albers G, Dalen JE, Laupacis A, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest.*2001;119:194S-206S
26. Prystowsky E, et al. Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation.*1996;93:1262-1277
27. Bachman E, et al. The Metabolic and Cardiovascular effects of Hyperthyroidism are Largely Independent of Beta Adrenergic Stimulation. *Endocrinology.*2004;145(6):2767-2774.
28. Giuseppe A, Bevilacqua S, Storti S, et al. Free triiodothyronine: a novel predictor of postoperative atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg.*2003;24:487-492.
29. Vanderpump M, Ahlquist J, Clayton R. Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism. *Br Med J.*1996;313:539-544.
30. Klemperer J, Klein I, Ojama K, et al. Triiodotironine therapy lowers the incidence of atrial fibrillation after cardiac operations. *Ann Thoracic Surg.*1996;61:1323-1327.
31. Stroke Prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet.*2003;362:1691-1698
32. Sinnaeve P, Van de Werf F. Will oral antitrombin agent replace warfarin?. *Heart.*2004;90:827-828
33. Iervasi G, Clerico A, Bonini R, et al. Acute Effect of Amiodarone Administration on Thyroid Fuction in Patients with Cardiac Arrhythmia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 275-9
34. Iervasi G, Pingitore A, Scarlatini M, et al. Low T3 Syndrome, A Strong Prognostic Predictor of Death in Patient With Heart Disease. *Circulation.*2003;107:708-713.