

Bronchial Hypereactivity in Heart Failure Patients

Santi R Dewayanti

Incidence of paroxysmal dyspnea accompanied by wheezing and coughing is a typical picture of congestive heart failure (congestive heart failure/CHF) formerly known as cardiac asthma. The symptoms are also present in bronchial asthma induced by the stimulus nonspecific bronchial hypereactivity.

Bronchial Hypereactivity (BHR) is a wide bronchial constriction and bronchoconstriction response that gives rise to a variety of inhaled stimuli. Hypereactivity is characteristic of bronchial inflammation in asthma and is associated with the degree of severity of asthma. The intensity of the inflammation associated with airway sensitivity, airway wall thickness and airway reactivity. Airway obstruction in heart failure is clinically according to the classical picture of cardiac asthma.

The presence of obstructive defects on spirometry showed lung function impairment in CHF. Functional sign of airway constriction is a reduction of the FVC FEV1 ratio, forced expiratory flow from different levels of FVC, airway obstruction on clinical heart failure according to the classical picture of cardiac asthma.

Structural changes in the dam, especially bronchial, bronchial arteries and bronchial wall thickening of the bronchial hypereactivity role in non-allergic stimuli obtained in patients with CHF. Spirometry showed a decrease FEV1 and FEV1/FVC ratio. Abnormal results to be the cause of shortness of breath which is the most frequent symptom in CHF.

National Cardiovascular Center
Harapan Kita, Jakarta

(J Kardiol Indones. 2011;32:186-91)

Keywords: bronchial hypereactivity, congestif heart failure

Hipereaktivitas Bronkus pada Pasien Gagal Jantung

Santi R Dewayanti

Kejadian paroksismal dispnea disertai mengi dan batuk adalah gambaran khas pada gagal jantung kongestif (congestive heart failure/CHF) yang dahulu dikenal dengan asma kardiak. Gejala tersebut juga terdapat pada asma bronkial yang diinduksi oleh hipereaktivitas bronkus terhadap stimulus nonspesifik. Hipereaktivitas bronkus (HRB) adalah penyempitan bronkus yang luas dan memberikan gambaran respons bronkokonstriksi yang meningkat dengan berbagai stimulus inhalasi. Hipereaktivitas bronkus merupakan ciri khas inflamasi pada asma dan berhubungan dengan derajat beratnya asma. Intensitas inflamasi berhubungan dengan sensitivitas jalan napas, ketebalan dinding jalan napas dan reaktivitas jalan napas. Obstruksi jalan napas pada gagal jantung secara klinis sesuai dengan gambaran klasik asma kardiak.

Terdapatnya defek obstruktif pada spirometri memperlihatkan gangguan CHF pada fungsi paru. Tanda fungsional penyempitan jalan napas adalah penurunan rasio VEP_1 terhadap KVP, arus ekspirasi paksa dari berbagai tingkat KVP, obstruksi jalan napas pada gagal jantung secara klinis sesuai dengan gambaran klasik asma kardiak.

Perubahan struktural bronkus khususnya bendungan pada pembuluh darah bronkial dan penebalan dinding bronkus berperan pada hipereaktivitas bronkus terhadap stimulus non-alergik yang didapat pada pasien CHF. Spirometri memperlihatkan penurunan VEP_1 dan rasio VEP_1/KVP . Hasil yang abnormal menjadi penyebab timbulnya sesak napas yang merupakan gejala paling sering pada CHF.

(J Kardiol Indones. 2011;32:186-91)

Kata kunci: Hipereaktivitas bronkus, gagal jantung kongestif

Jantung dan paru terintegrasi dengan kuat baik secara mekanik maupun fungsional yang disebut dengan unit jantung paru. Sebagai konsekuensinya, suatu kelainan dari komponen unit jantung paru akan mengganggu fungsional yang lain secara cepat.¹ Gagal jantung akan

menyebabkan peningkatan tekanan atrium kiri dan selanjutnya peningkatan tekanan vena pulmonalis. Tekanan vena pulmonalis yang meningkat menjadi mekanisme utama penyakit jantung mengganggu struktur dan fungsi paru. Curah jantung yang rendah juga secara substansial terlibat, mekanisme lainnya adalah penekanan paru dan jalan napas oleh pembesaran jantung dan efusi pleura.¹

Kejadian paroksismal dispnea disertai mengi dan batuk adalah gambaran khas pada gagal jantung kongestif (congestive heart failure/CHF) yang dahulu dikenal dengan asma kardiak. Gejala tersebut juga terdapat pada asma bronkial yang diinduksi oleh hipereaktivitas bronkus terhadap stimulus nonspesifik.

UPF Penunjang Kardiovaskular, RS Jantung dan Pembuluh Darah Harapan Kita, Jakarta

Alamat Korespondensi:

dr. Santi R Dewayanti, SpP. Pusat Jantung Nasional Harapan Kita, Jakarta. Email: santipulmo@yahoo.co.id

Mekanisme hipereaktivitas bronkus pada CHF masih belum jelas. Penelitian telah menjelaskan edema interstisial, edema jalan napas, dilatasi pembuluh darah bronkus sebagai penyebab hipereaktivitas bronkus.^{2,3}

Hipereaktivitas bronkus

Hipereaktivitas bronkus (HRB) adalah penyempitan bronkus yang luas dan memberikan gambaran respons bronkokonstriksi yang meningkat dengan berbagai stimulus inhalasi.⁴ Hipereaktivitas bronkus merupakan ciri khas inflamasi pada asma dan berhubungan dengan derajat beratnya asma. Intensitas inflamasi berhubungan dengan sensitivitas jalan napas, ketebalan dinding jalan napas dan reaktifitas jalan napas.⁴

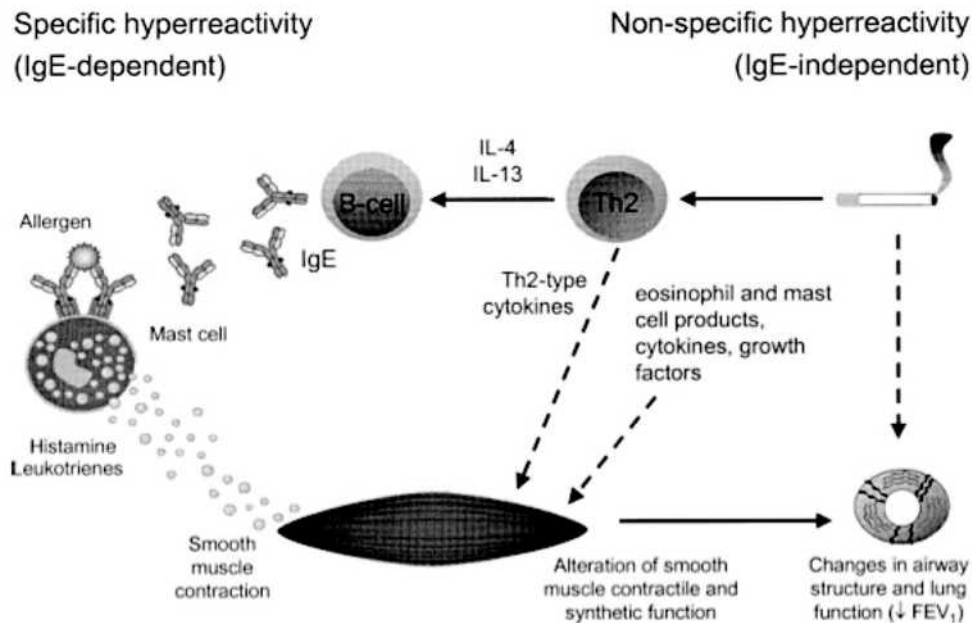
Pengukuran HRB menggunakan berbagai macam bronkokonstriktor. Bronkokonstriktor yang digunakan dibagi menjadi 2 kategori yaitu histamin dan metakolin yang beraksi langsung pada otot polos dan secara tidak langsung melalui rangsangan pelepasan mediator inflamasi dan/atau jalur saraf. Batasan HRB yang normal adalah bila konsentrasi provokasi yang menurunkan volume ekspirasi paksa detik pertama (VEP₁) 20% dengan dosis $\geq 8\text{mg/ml}$.⁴

Faktor risiko paling penting untuk HRB adalah fungsi paru dan atopi.⁴ Nilai VEP₁ dan rasio VEP₁/

kapasitas vital paksa (KVP) yang rendah dan terdapatnya atopi berhubungan dengan meningkatnya kejadian HRB.^{1,4} Mekanisme imun terlibat pada HRB. Induksi hipereaktivitas spesifik terhadap alergen dimediasi sebagian besar oleh IgE dan sel mast. Hipereaktivitas nonspesifik contohnya metakolin dapat terjadi secara terpisah dari IgE. Paparan asap rokok juga dapat meningkatkan kadar IgE.⁴ (Gambar 1).

Hasil penelitian memperlihatkan cincin bronkus dari subjek dengan kadar IgE yang tinggi lebih respons terhadap rangsangan kontraktile dibandingkan subjek dengan IgE yang rendah. Cincin bronkus perokok juga lebih respons terhadap kontraksi yang diinduksi histamin dibanding bukan perokok dan bekas perokok. Respons kontraktile cincin bronkus dapat diperkuat dengan menambahkan *human cel mast tryptase*. Otot polos jalan napas berperan khusus pada fenomena ini.⁴

Limfosit T CD4+ dan produk sitokin termasuk interleukin (IL)-4, IL-5 dan IL-13 berperan penting pada induksi HRB. Sitokin dari limfosit T CD4+ yang teraktivasi berperan pada kejadian HRB pada hewan coba. Interleukin -4 dan IL-13 mengatur respons tersebut. Setelah inhalasi pada hewan coba, sel CD4+ menginfiltrasi jalan napas diikuti oleh akumulasi dan degranulasi eosinofil dan HRB. Sel



Gambar 1. Mekanisme imun pada hipereaktivitas bronkus
Dikutip dari (4)

mast berperan pada rekrutmen eosinofil pada inhalasi allergen tetapi tidak terlibat pada HRB.⁴ Peningkatan kadar prostaglandin I₂ dan E₂ didapatkan pada gagal jantung kronik. Kedua prostaglandin mempunyai efek bronkodilatasi walaupun keduanya dapat menyebabkan bronkokonstriksi melalui mekanisme vagal.³

Mekanisme disfungsi paru pada gagal jantung

Penyebab gagal jantung baik gangguan sistolik maupun diastolik seperti *dilated cardiomyopathy* atau *chronic pressure overload* dan obstruksi aliran darah mitral seperti mitral stenosis mengakibatkan kenaikan tekanan atrium kiri. Kenaikan tekanan atrium kiri bila diteruskan ke belakang pada tekanan vena pulmonalis merupakan mekanisme utama penyakit jantung mengganggu struktur dan fungsi paru setidaknya pada kondisi istirahat. Selain itu beberapa mekanisme lain seperti penekanan paru oleh pembesaran jantung dan efusi pleura.¹ (Gambar 2).

Hipertensi vena pulmonal

Peningkatan tekanan kapiler pulmoner yang disebabkan gagal jantung menginisiasi edema paru. Pada awalnya kenaikan volume darah paru dengan pembesaran pembuluh darah vena tetapi tidak ada transudasi cairan ke dalam interstisial. Peningkatan tekanan hidrostatik lebih lanjut pada kapiler sesuai dengan hukum Starling menentukan akumulasi cairan pada interstisial paru. Filtrasi cairan dimulai pada interstisium paru yang

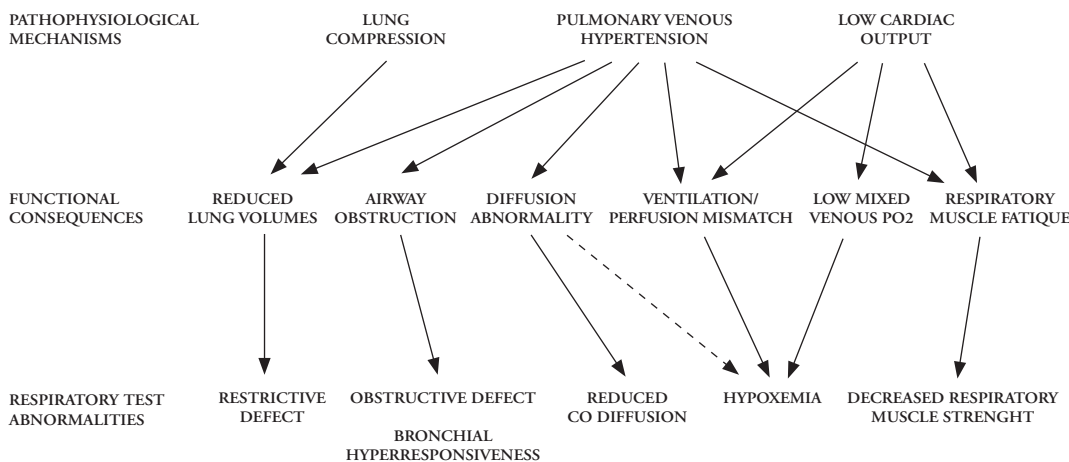
dikelilingi oleh bronkiolus, arterioli dan vena karena tekanan interstisial pada tingkat ini lebih rendah dari sekeliling alveolus. Dengan peningkatan beban filtrasi ini, kapasitas penyaliran pembuluh limfatik melebihi batas dan cairan meluas ke septum interstisial-alveolus. Ketika tekanan rongga interstisial melebihi tekanan alveolar terjadilah edema alveolar.^{1,5}

Tingkat hipertensi vena pulmonalis dan durasinya menjadi penentu kritis luasnya gangguan fungsi paru dan beratnya gejala. Selama gagal jantung akut, edema paru dapat terjadi secara cepat. Pada gagal jantung kongestif kronik, hipertensi vena pulmonalis dapat menyebabkan fibrosis interstisial yang bertanggung jawab pada beberapa kelainan fungsi paru dan juga mewakili mekanisme pertahanan melawan transudasi cairan berlebihan pada rongga alveolar.^{1,5}

Hipereaktivitas bronkus pada CHF

Terdapatnya defek obstruktif pada spirometri memperlihatkan gangguan CHF pada fungsi paru. Tanda fungsional penyempitan jalan napas adalah penurunan rasio VEP₁ terhadap KVP, arus ekspirasi paksa dari berbagai tingkat KVP, aliran jalan napas kecil, ventilasi semenit dan kapasitas difusi.^{1,6} Obstruksi jalan napas pada gagal jantung secara klinis sesuai dengan gambaran klasik asma kardiak. Beberapa mekanisme dapat menjelaskan penyempitan jalan napas pada gagal jantung kiri.

Penurunan kaliber jalan napas pada awalnya mempengaruhi jalan napas terkecil yang tertekan



Gambar 2. Mekanisme gangguan paru pada penyakit jantung kongestif. Dikutip dari (1)

oleh peningkatan cairan pada interstisial dari bronkovaskular. Pembesaran lebih jauh pada tingkat ini meningkatkan tekanan pada rongga interstisial. Pada kondisi normal tekanan ini negatif dan meregangkan jalan napas yang terbuka. Pada gagal jantung efek keregangan ini hilang dengan akibat peningkatan resistensi jalan napas distal.¹

Penutupan jalan napas dapat terjadi selama fase ekspirasi dan menyebabkan *air trapping* dan peningkatan residual volume. Peningkatan ketebalan dinding bronkus mempengaruhi penyempitan jalan napas pada pasien CHF. Ketika tekanan atrium kiri meningkat, darah bronkus tidak dapat mengalir ke kapiler dan vena paru tetapi ke sirkulasi sistemik melalui vena azigos dan hemiazigos. Jika aliran ini berlanjut dan/atau tekanan atrium kanan tetap ada (contohnya gagal biventrikular), vena bronkus terutama pleksus mukosa bronkus menjadi terbungung. Edema dinding bronkus dapat berlanjut dengan penebalan dinding bronkus. Hal ini mempunyai efek lebih besar pada jalan napas kecil karena ketebalan dinding secara proporsional lebih besar dari kaliber lumen. Mekanisme lain yang menentukan penyempitan jalan napas termasuk obstruksi bronkus yang disebabkan oleh edema paru dan reflek bronkokonstriksi dicetuskan oleh aktivasi ujung saraf yang tidak termielinisasi pada interstisial alveolus. Obstruksi jalan napas dapat reversibel secara parsial atau total setelah tata laksana CHF.¹

Perubahan struktural bronkus khususnya bendungan pada pembuluh darah bronkial dan penebalan dinding bronkus berperan pada hipereaktivitas bronkus terhadap stimulus non-alergik yang didapat pada pasien CHF. Cabanes dkk.^{dikutip dari 1} menggunakan inhalasi metakolin untuk menunjukkan penurunan bermakna volume ekspirasi paksa detik pertama yang mengindikasikan terdapatnya hipereaktivitas bronkus pada disfungsi ventrikel kiri. Obstruksi jalan napas yang diinduksi metakolin hanya sebagian yang dapat dikoreksi dengan agonis β adrenergik. Hipereaktivitas bronkus diperantarai oleh distensi pembuluh darah bronkus dengan edema bronkus submukosa dan penebalan dinding bronkus. Hipereaktivitas bronkus non-alergik secara klinis berhubungan pada pasien dengan gagal jantung. Hal itu dapat menerangkan kejadian paroksismal dispnea yang terjadi pada malam hari ketika faktor hemodinamik dan neurohumoral menyempitkan jalan napas. Bronkokonstriksi yang diinduksi latihan juga berperan pada sesak eksersional dan mengganggu toleransi latihan pada gagal jantung.¹ Cabanes dkk.^{dikutip dari 1} meneliti efek

inhalasi metoksamin pada kekuatan latihan pasien CHF berat dan simtomatik. Peneliti menemukan efek vasokonstriksi pembuluh darah bronkus terhadap inhalasi metoksamin dosis tunggal menyebabkan kenaikan bermakna waktu uji treadmill tanpa perubahan hemodinamik yang terdeteksi pada kateterisasi jantung kanan.¹

Brunnee dkk.² meneliti pasien CHF yang disebabkan oleh penyakit arteri koroner dan kardiomiopati, menyatakan hipereaktivitas bronkus disebabkan peningkatan tekanan pulmoner karena penurunan fraksi ejsi atau obstruksi aliran pulmoner sehingga menimbulkan edema kronik dinding bronkus. Penelitian tersebut juga mendapatkan pemberian normal saline pada orang sehat meningkatkan reaktivitas bronkus terhadap metakolin sehingga edema interstisial minimal dapat menimbulkan hipereaktivitas bronkus.²

Pemakaian penghambat angiotensin converting enzyme (ACE-i) pada CHF juga dapat menyebabkan hipereaktivitas bronkus yang memberikan gejala batuk. Metabolisme bradikinin menjadi penyebab batuk karena ACE-I identik dengan kininase II yang mendegradasi bradikinin yang menyebabkan bronkokonstriksi. Hipotesis yang menjelaskan hal ini adalah peran bradikinin dalam merangsang ujung saraf aferen serat C menyebabkan bronkokonstriksi oleh refleksi akson.⁷

Diagnosis

Pemeriksaan dapat dilakukan dengan menggunakan spirometri, kapasitas difusi, kekuatan otot respirasi dan analisis gas darah. Spirometri memperlihatkan penurunan VEP_1 dan rasio VEP_1/KVP . Hasil yang abnormal menjadi penyebab timbulnya sesak napas, gejala paling sering pada CHF.^{1,4} Faggiano dkk.¹ melaporkan peningkatan bermakna waktu uji treadmill pada pemberian inhalasi dosis tunggal metoksamin. Pengenalan tepat mekanisme sesak dan disfungsi paru bermanfaat untuk meningkatkan kualitas hidup pasien CHF.¹

Tata laksana

Cieslewicz dkk.³ menyatakan peningkatan reaktivitas bronkus terhadap stimulus nonspesifik terjadi pada sekitar 60% pasien mitral stenosis (MS). Peptida

natriuretik atrial melindungi terhadap peningkatan reaktivitas bronkus. Pemberian kortikosteroid inhalasi dapat memperbaiki permeabilitas vaskular dan sekresi mukus pada intraoperasi dan perioperasi penggantian katup pada stenosis mitral.³

Kindman dkk.⁶ melaporkan perbaikan fungsi paru dengan pemakaian inhalasi ipratropium bromida pada pasien CHF tetapi hemodinamik paru dan sistemik tidak mengalami perubahan. Gulec dkk.⁵ pada penelitian pasien MS menemukan beratnya reaktivitas bronkus berhubungan erat dengan keparahan MS dan operasi penggantian katup mengurangi kongesti paru dan memperbaiki hipereaktivitas bronkus.

Penggunaan beta-*blocker* telah memberikan hasil yang baik pada tata laksana hipertensi, infark miokard akut dan gagal jantung kronik. Beta-*blocker* konvensional merupakan kontraindikasi pada pasien dengan hipereaktivitas jalan napas seperti asma dan/atau penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) karena efek hambatan beta-2 menyebabkan bronkokonstriksi. Antagonis selektif beta-1 dengan onset kerja cepat telah digunakan untuk mengontrol takikardia/takiaritmia perioperatif. Durasi aksi yang cepat dan efek minimal pada resistensi jalan napas membuatnya dapat digunakan pada pasien asma dan PPOK yang memerlukan pemberian secara intra vena.⁸

Kesimpulan

(1) Penyakit jantung kongestif memberikan gejala sesak, batuk dan mengi yang serupa dengan asma yang diinduksi oleh hipereaktivitas bronkus; (2) Hipereaktivitas bronkus pada CHF disebabkan karena hipertensi vena pulmonal yang menyempit-

kan jalan napas; (3) Pemeriksaan dengan spirometri memperlihatkan penurunan VEP₁ dan rasio VEP₁/KVP; (4) Pemberian ipratropium bromida dan kortikosteroid inhalasi dapat memperbaiki hipereaktivitas bronkus.

Daftar pustaka

1. Faggiano P. Abnormalities of pulmonary function in congestive heart failure. *Int J Cardiol.* 1994;44:1-8.
2. Brunnee T, Graf K, Kastens B, Fleck E, Kunkel G. Bronchial hyperreactivity in patients with moderate pulmonary circulation overload. *Chest.* 1993;103:1477-81.
3. Cieslewicz G, Juszczyk G, Foremny J, Hamelmann E, Religa Z, Zembala M, et al. Inhaled corticosteroid improves bronchial reactivity and decreased symptoms in patients with mitral stenosis. *Chest.* 1998;114:1070-4.
4. Grootendorst DC, Rabe KF. Mechanism of bronchial hyperreactivity in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2004;1:77-87.
5. Gulec S, Ertas F, Tutar E, Demirel Y, Karaoguz R, Omurlu K, et al. Bronchial hyperreactivity in patients with mitral stenosis before and after successful percutaneous mitral balloon valvulotomy. *Chest.* 1999;116:1582-6.
6. Kindman LA, Vagelos RH, Willson K, Prikazky L, Fowler M. Abnormalities of pulmonary function in patients with congestive heart failure and reversal with ipratropium bromide. *Am J Cardiol.* 1994;73:258-62.
7. Bucknall CE, Neilly JB, Carter R, Stevenson RD, Semple P. Bronchial hyperreactivity in patients who cough after receiving angiotensin converting enzyme inhibitors. *BMJ.* 1988;296:86-8.
8. Yamakage M, Iwasaki S, Jeong SW, Satoh JI, Namiki A. Beta-1 selective adrenergic antagonist landiolol and esmolol can be safely used in patients with airway hyperreactivity. *Heart & Lung.* 2009;38:48-55.