

## Mechanisms of Atrial Fibrillation in Hyperthyroid

Wenny Fitriana Dewi, Yoga Yuniadi

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 cardiac arrhythmia other than sinus tachycardia encountered in hyperthyroidism and representing an independent risk factor for cardiovascular event. Atrial fibrillation occurs in 10-15% of patient with hyperthyroidism, where as prevalence increase with advancing age. The heart is a major target organ for thyroid hormone action. Thyroid hormones exert their cardiovascular effects either directly at cardiomyocytes through nuclear receptors (gen transcription) and extra nuclear (cellular) which is influence inotropic, chronotropic and dromotropic effect and indirectly by influencing sympathoadrenergic system and altering peripheral hemodynamic. Hyperthyroidism is associated with an increased supraventricular ectopic activity. Hyperthyroidism increases the rate of systolic depolarization and diastolic repolarization, decreases the duration of the action potential and refraction period of the atrial myocardium, as well as atrioventricular nodal therefore facilitated the occurrence of atrial fibrillation.

(J Kardiol Indones. 2011;32:192-8)

**Keywords:** mechanisms, atrial fibrillation, hyperthyroid

## Mekanisme Atrial Fibrilasi pada Hipertiroid

Wenny Fitrina Dewi, Yoga Yuniadi

Atrial fibrilasi (AF) adalah gangguan irama jantung tersering selain sinus takikardi yang terjadi pada keadaan hipertiroid dan merupakan faktor risiko independen terhadap kejadian kardiovaskular. Atrial fibrilasi terjadi pada 10-15% pasien hipertiroid, dimanaprevalensi meningkat sesuai dengan penambahan usia. Jantung merupakan target organ utama kerja hormon tiroid. Perubahan kadar triiodotironin mempengaruhi kerja jantung melalui efek langsung pada kardiomyosit baik di tingkat inti sel (transkripsi gen) atau diluar inti sel (seluler) yang mempengaruhi efek inotropik, kronotropik serta dromotropik jantung dan efek tidak langsung yang mempengaruhi sistem simpatoadrenergik dan hemodinamik. Hipertiroid berhubungan dengan peningkatan aktivitas supraventrikular ektopik. Kondisi hipertiroid juga menyebabkan peningkatan kecepatan depolarisasi sistolik dan repolarisasi diastolik, penurunan durasi potensial aksi dan periode refrakter dari miokardium atrial, begitu pula periode refraksi atrioventrikular nodus yang memfasilitasi timbulnya atrial fibrilasi.

(J Kardiol Indones. 2011;32:192-8)

**Kata kunci:** mekanisme, atrial fibrilasi, hipertiroid

Atrial fibrilasi (AF) adalah gangguan irama jantung tersering selain sinus takikardi yang terjadi pada keadaan hipertiroid dan merupakan faktor risiko independen terhadap kejadian kardiovaskular.<sup>1,2</sup> Atrial fibrilasi terjadi pada 10-15% pasien hipertiroid dan mungkin merupakan masalah utama yang timbul pada keadaan tersebut.<sup>1</sup> Prevalensi AF meningkat sesuai dengan penambahan usia. Pada penelitian Agner dkk, pasien usia 60 tahun dengan hipertiroid sebanyak 25% mengalami AF dibandingkan 5% pada pasien berusia kurang dari 60 tahun. Iwasaki dkk melaporkan bahwa

21% pasien dengan penyakit Grave mengalami AF dengan perbedaan yang bermakna antara yang berusia diatas 40 thn dengan dibawah 40 thn. Kadar TSH yang rendah merupakan faktor risiko independen terhadap timbulnya AF.<sup>1</sup>

Hubungan yang erat antara kelenjar tiroid dan jantung telah diketahui dengan jelas dalam kaitannya dengan hipertiroid. Pengaruh peningkatan sekresi hormon tiroid pada fungsi jantung telah diketahui sejak lebih dari 200 tahun yang lalu. Pada tahun 1785, dokter dari Inggris, C. Parry menyatakan untuk pertamakali adanya hubungan antara pembengkakan area tiroid dengan gagal jantung. Saat itu digambarkan 8 kasus, semua wanita, dengan pembesaran kelenjar tiroid, denyut jantung yang cepat dan palpitasi dimana 4 kasus didapatkan pembesaran jantung.

Data lain, dokter dari Irlandia, R. Graves, melaporkan adanya 4 kasus palpitasi pada wanita

---

### Alamat Korespondensi:

Dr. dr. Yoga Yuniadi, SpJP Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular FKUI, dan Pusat Jantung Nasional Harapan Kita, Jakarta.  
Email: yogayun@yahoo.com

dengan tirotoksikosis. Pada dekade terakhir, banyak dilakukan obeservasi klinik yang berhubungan dengan efek hormon yang berlebihan pada kardiovaskular seperti aritmia, perubahan kontraktilitas jantung dan vasodilatasi perifer.<sup>3</sup>

### Efek Seluler Hormon Tiroid pada Jantung

Kelenjar tiroid menghasilkan tiroksin (T<sub>4</sub>) dan triiodotiroksin (T<sub>3</sub>) yang distimulasi oleh *Tiroid Stimulating Hormon*(TSH) yang berasal dari hipotalamus. Terdapat mekanisme umpan balik negatif, yaitu apabila kadar T<sub>3</sub> dan T<sub>4</sub> dalam darah rendah, produksi TSH meningkat sebaliknya bila kadar hormon tersebut tinggi, produksi TSH menurun.<sup>2</sup> Bentuk terbanyak hormon tiroid dalam darah adalah T<sub>4</sub> dengan perbandingan 20 :1. Tiroksin akan diubah ke dalam bentuk aktif T<sub>3</sub> (3-4 kali lebih kuat daripada T<sub>4</sub>) dengan proses deiodinasi di hati, ginjal dan otot rangka.<sup>2,4</sup> dan hanya T<sub>3</sub> yang diketahui masuk ke dalam miosit jantung.<sup>2</sup> Jantung merupakan target organ utama kerja hormon tiroid dan kondisi hipotiroid atau hipertiroid akan menimbulkan perubahan yang bermakna pada fungsi jantung.

Perubahan kadar hormon tiroid, dalam hal ini T<sub>3</sub>, mempengaruhi kerja jantung melalui beberapa jalan<sup>1,3,5</sup> yaitu (1) efek langsung pada kardiomyosit yaitu pada inti sel mempengaruhi ekspresi gen jantung dengan meningkatkan atau menekan proses transkripsi dan coding dari protein spesifik pada miosit; dan diluar inti sel (*extra nuclear*) dengan mempengaruhi transport asam amino, glukosa dan kalsium melalui membran sel; (2) efek tidak langsung dengan mempengaruhi sensitivitas dari sistem simpatoadrenergik dan mengganggu hemodinamik di perifer akibat peningkatan pengisian jantung dan modifikasi dari kontraksi jantung.

Di dalam sel miosit jantung, T<sub>3</sub> akan masuk kedalam inti sel dan terikat dengan reseptor inti, kemudian kompleks ini akan berikatan lagi dengan *thyroid hormone reseptor elemen* pada gen target. Kombinasi ini akan meningkatkan transkripsi dari beberapa protein struktural dan regulator pada jantung(tabel1).<sup>4,6</sup>

*Reticulum sarcoplasma calcium-activated* ATP-ase (SERCA) berperan pada kecepatan pengambilan kembali kalsium ke dalam lumen *Retikulum Endoplasma* (RE) saat diastolik, yang merupakan penentu utama kecepatan relaksasi miokardium setelah kontraksi, sedang transport aktif kalsium ke dalam lumen SERCA diatur oleh fosfolamban.<sup>4,6</sup> Produksi dari protein SERCA dan fosfolamban diatur oleh kerja T<sub>3</sub> melalui perubahan pada transkripsi gen. Tingkat ekspresi fosfolamban mempengaruhi kerja SERCA; makin tinggi ekspresinya makin rendah aktivitas SERCA.

Triiodotiroksin cenderung meningkatkan kecepatan relaksasi diastolik akibat efek pompa kalsium-ATP-ase dari retikulum sarkoplasma (*SERCA*) yang lebih efisien, Hal ini disebabkan T<sub>3</sub> menginduksi peningkatan kadar coding mRNA untuk protein kalsium ATP-ase retikulum sarkoplasma, yang akan meningkatkan jumlah unit pompa kalsium ATP-ase pada retikulum sarkoplasma.<sup>3</sup> Jadi semakin besar penurunan konsentrasi kalsium sitoplasma pada akhir diastolik akan meningkatkan aliran ion kalsium saat sistolik, yang akan meningkatkan kemampuan aktivasi unit tropo-miosin. Berdasarkan hal ini, diketahui bahwa hormon tiroid meningkatkan ekspresi SERCA dan menurunkan ekspresi fosfolamban yang akan mempercepat relaksasi miokardium. Pada penelitian hewan, tikus transgenik dengan fosfolamban yang sangat rendah di dapatkan kontraktilitas jantung yang meningkat. Hal ini menjelaskan peran fosfolamban

Tabel 1. Regulasi Kode Gen Protein Jantung oleh Hormon Tiroid

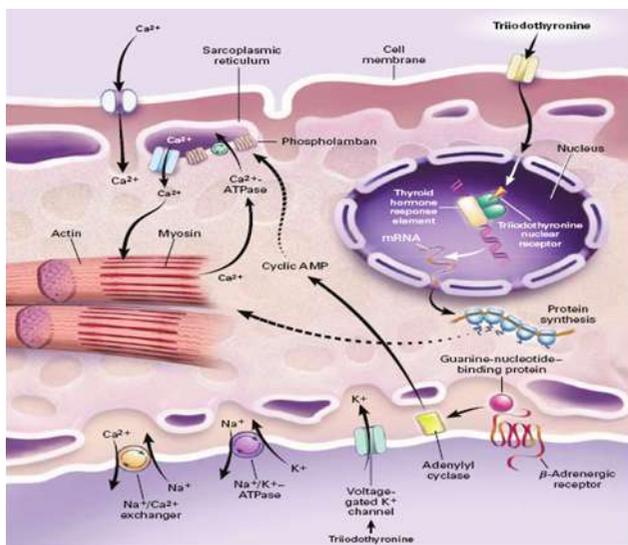
Regulasi Positif	Regulasi Negatif
α-Myosin heavy chain	β- Myosin heavy chain
Sarcoplasmic reticulum Ca <sup>2+</sup> -ATPase	Phospholamban
β2 Adrenergik reseptors	Adenylyl cyclase
Guanine nucleotida-regulatory protein	Triiodothyronine nuclear receptors α <sub>1</sub>
NA <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPase	Na <sup>+</sup> Ca <sup>2+</sup> exchanger
Voltage gated potassium channels (Kv 1.5, Kv 4.2, Kv 4.3)	

Dikutip dari kepustakaan no 4 dan 6.

dalam perubahan kontraktilitas dan menerangkan mengapa terjadi peningkatan fungsi diastolik pada pasien dengan hipertiroid.<sup>4</sup>

Pada hipertiroid didapatkan peningkatan denyut jantung, tekanan nadi yang melebar dan peningkatan curah jantung yang menyerupai keadaan aktivitas adrenergik yang meningkat walaupun kadar katekolamin dalam darah normal bahkan turun.<sup>4,6</sup> Yang menarik, kenyataan bahwa proses kerja hormon tiroid sebagian diperantarai oleh aktivasi dari jalur kinase intrasel yang juga termasuk dalam transduksi sinyal dari stimulus adrenergik dapat membantu menjelaskan fungsi analogi antara efek kardiovaskular dari hormon tiroid dengan yang diperantarai sistem adrenergik. Jadi, walaupun sebagian besar manifestasi kardiovaskular berhubungan dengan hipertiroid dan hipotiroid menyerupai keadaan akibat peningkatan dan penurunan aktivitas adrenergik, sensitivitas sistem kardiovaskular terhadap stimulasi adrenergik tidak terganggu. Stimulasi terhadap reseptor-adrenergik menyebabkan peningkatan second messenger, c-AMP yang akan mengakselerasi depolarisasi diastolik dan meningkatkan denyut jantung.<sup>4</sup>

Beberapa transporter ion membran plasma seperti *Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase*, *Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger* dan beberapa *voltage-gated potassium channel* (Kv.1.5, Kv4.2, Kv4.3) juga diatur oleh hormon tiroid baik di tingkat transkripsi ataupun post transkripsi yang akan mengatur respon elektrokimia dan mekanik otot miokardium.<sup>6</sup>



Gambar 1. Kerja triiodotiroksin pada miosit jantung<sup>6</sup>

Hormon tiroid mempengaruhi keadaan diluar inti sel. Efek *ekstra nuclear* mempengaruhi terutama transport asam amino, gula dan kalsium melalui membran sel. Triiodotiroksin mengganggu kerja sejumlah kanal ion dalam membran sel secara langsung (termasuk Na, K dan Ca) yang akan mempengaruhi inotropik dan kronotropik jantung.<sup>5,6</sup> Hormon tiroid mempengaruhi pembentukan impuls listrik (efek kronotropik) dan konduksi (efek dromotropik). Triiodotiroksin meningkatkan depolarisasi sistolik dan kecepatan repolarisasi diastolik serta menurunkan lama potensial aksi dan periode refraksi dari miokardium atrium begitu juga dengan periode refrakter di AV-node.<sup>3</sup>

Pada penelitian *in vitro*, T<sub>3</sub> menurunkan durasi fase repolarisasi potensial aksi membran sel dan meningkatkan kecepatan repolarisasi diastolik dan pada akhirnya kecepatan kontraksi. Mekanisme bagaimana T<sub>3</sub> menginduksi perubahan elektrofisiologi sebagian berhubungan dengan efek pada densitas pompa natrium dan peningkatan permeabilitas natrium dan kalium. Efek pada denyut jantung diperantarai peningkatan aliran ion di pacu jantung pada SA node yang berkaitan dengan T<sub>3</sub>. Saluran kalsium tipe L -1, yang berperan pada fungsi pacu jantung meningkat oleh T<sub>3</sub>.

### Efek Hormon Tiroid terhadap Kelistrikan Jantung

Aktivitas pacu jantung spontan meningkat pada inkubasi kardiomyosit vena pulmonalis dengan hormon tiroid, demikian pula pada sel nodus sinoatrial. Juga terjadi peningkatan *delayed after depolarization* (DAD) dan *early after depolarisation* (EAD) baik pada sel yang kontraktile ataupun tidak. Dan diduga hormontiroid menginduksi terjadinya paroksismal AF melalui peningkatan aktivitas pacu jantung spontan atau otomatisasi pada vena pulmonalis.<sup>3</sup>

Beberapa gejala dan tanda dari pasien hipertiroid menunjukkan kelainan sistem saraf otonom. Gangguan pada persarafan vagal dan simpatik dapat mempengaruhi terbentuknya aritmia. Meskipun diduga terdapat aktivitas adrenergik yang tinggi dan vagal yang rendah pada tirotoksikosis namun konsentrasi katekolamin darah memperlihatkan hasil yang normal bahkan rendah. Untuk menjelaskan hal yang bertolak belakang ini, terdapat dugaan bahwa hormon tiroid dan katekolamin memberikan efek yang sama karena kesamaan dari strukturnya. Peningkatan sensitivitas jaringan terhadap katekolamin akibat peningkatan

adrenoreseptor dan penurunan aktivitas parasimpatis juga merupakan kemungkinan.<sup>2</sup>

Variabilitas denyut jantung juga merupakan alat noninvasif yang berguna dalam mendeteksi aktivitas otonom pada nodus sinoatrial. Satu penelitian mendapatkan pasien dengan tirotoksikosis setelah pemberian antitiroid, aktivitas parasimpatis kembali normal. Sebaliknya penelitian lain menemukan bahwa aktivitas vagal tidak terganggu pada pasien dengan hipertiroid.<sup>1</sup>

### Mekanisme Atrial Fibrilasi

Mekanisme terjadinya AF dipengaruhi berbagai faktor. Diantaranya bahwa AF dipicu oleh aktivitas listrik spontan yang berasal dari vena pulmonalis (90%), vena cava superior (4%), vena cava inferior dan sinus koronarius, dan dipertahankan oleh substrat tertentu. Diketahui pula bahwa dilatasi atrium, adanya jaringan fibrosis, jaringan parut dan remodeling listrik di miokardium berperan pula sebagai substrat untuk terjadinya AF. Dalam beberapa situasi, mekanisme picu, stimulasi simpatis dan vagal juga berperan pada inisiasi dan menetapnya AF.<sup>7</sup>

Menurut konsep lama, AF terjadi akibat gelombang *re-entrant* multipel yang bergerak secara acak melalui atrium. *Re-entrant* diawali dengan penurunan periode refrakter atrial, konduksi yang lambat dan peningkatan massa jaringan jantung. Saat ini didapatkan bahwa takiaritmia atrial termasuk AF, mengubah susunan kelistrikan atrium yang akan mengawali sirkuit *reentrant multiple* AF.<sup>1,3</sup>

Remodeling listrik ini meliputi berbagai perubahan diantaranya ekspresi gen saluran ion sarkolemma, ukuran dan isi sel, dan perubahan koneksi yang merangkai aliran listrik sel. Perubahan ion yang paling penting adalah penurunan aliran Ca<sup>2+</sup> tipe L. Akibat dari modifikasi tersebut terjadi penurunan periode refrakter atrial dan kemungkinan bersama dengan konduksi atrial pada jalur heterogen spasial (derajat variasi perubahan pada lokasi yang berbeda, peningkatan heterogenitas kelistrikan dan fibrilasi) yang menyiapkan substrat untuk sirkuit *re-entrant* yang multipel dan memfasilitasikembali inisiasi AF.<sup>3</sup>

### Hipertiroid

Hipertiroid adalah kondisi klinik yang berhubungan dengan peningkatan insiden AF dan efek hormon

tiroid pada aliran ion dalam miosit atrial berperan dalam terbentuknya AF. Mekanisme yang diduga terjadi diantaranya adalah perubahan karakteristik elektrofisiologi pada miosit atrial yang ditandai dengan pemendekan masa potensial aksi,<sup>1</sup> akselerasi dari repolarisasi atrial,<sup>8</sup> penurunan masa refrakter dari atrial,<sup>9</sup> peningkatan aktivitas ektopik supraventrikel<sup>9</sup> peningkatan otomatisasi dan *trigger activity* pada miosit vena pulmonalis.<sup>10</sup>

### Mekanisme AF pada hipertiroid

Beberapa penelitian memperlihatkan hormon tiroid akan memperpendek masa potensial aksi baik pada sel miosit di atrium ataupun ventrikel.<sup>11</sup> Hipertiroid berhubungan dengan peningkatan aktivitas supraventrikular ektopik pada pasien dengan jantung yang normal.<sup>2,9</sup> Wustmann dkk, menilai aktivitas depolarisasi supraventrikel abnormal sebagai nilai dasar dan difollow up setelah kadar TSH kembali normal. Depolarisasi supraventrikel premature yang abnormal, jumlah episode supraventrikel takikardi menurun secara bermakna setelah normalisasi nilai TSH.<sup>9</sup>

Denyut jantung dipengaruhi oleh T<sub>3</sub> yang meningkatkan depolarisasi sistolik dan repolarisasi diastolik, menurunkan durasi potensial aksi dan periode refrakter dari miokardium atrial, begitu pula periode refraksi atrioventrikular nodus. Triiodotiroksin menginduksi perubahan elektrofisiologi sebagian akibat efek densitas pompa natrium dan peningkatan permeabilitas Na-K.<sup>2,12</sup> Ekspresi saluran ion kalsium tipe L yang berperan penting pada fungsi pacu jantung juga meningkat.<sup>2</sup>

Pada studi in vitro ditemukan bahwa T<sub>3</sub> menurunkan durasi fase repolarisasi potensial aksi membran dan meningkatkan kecepatan repolarisasi diastolik dan kecepatan kontraksi.<sup>2</sup> Mekanisme *re-entrant* sudah dinyatakan sebagai salah satu mekanisme utama timbulnya AF.<sup>13</sup> Gelombang sirkuit multipel yang timbul diatrium dapat mengganggu irama sinus normal dan menimbulkan irama fibrilasi.<sup>13</sup> Berdasarkan konsep panjang gelombang, AF akan terjadi bila periode refraktori efektif memendek dan konduksi berjalan lambat.<sup>2</sup>

Hipertiroid berhubungan dengan pemendekan durasi potensial aksi, dimana hal ini menentukan periode refrakter sehingga berperan pada kemungkinan timbulnya *re-entrant*. Telah dilaporkan bahwa struktur yang berperan pada elektrofisiologi repolarisasi tidaklah

sama antara kedua atrium. Li dkk menemukan bahwa densitas *rectifier current* ( $I_{Kr}$ ) yang lebih tinggi pada atrium kiri miosit berperan pada periode refrakter efektif dan durasi potensial aksi yang lebih pendek pada atrium kiri canine.<sup>7,14</sup> Dari beberapa penelitian didapatkan perubahan ekspresi mRNA berbagai saluran ion baik di atrium maupun di ventrikel pada kondisi hipertiroid.<sup>2</sup> Didapatkan peningkatan dari aliran *ultrarapid delayed rectifier potassium* pada hipertiroid dibandingkan miosit dengan eutiroid, dimana aliran keluar kalium transien tidak berubah. Aliran kalsium tipe L juga menurun. Triiodotiroksin meningkatkan aliran kalsium keluar dan menurunkan aliran ke dalam yang menimbulkan pemendekan durasi potensial aksi.<sup>15</sup>

Terdapat perbedaan respon ekspresi gen saluran kalium voltage gated terhadap T<sub>3</sub> pada atrium dan ventrikel jantung tikus dewasa.<sup>15</sup> Pemendekan durasi potensial aksi pada atrium hipertiroid yang menggambarkan periode refrakter efektif yang memendek dapat memfasilitasi terjadinya re-entrant. Berbeda dengan perbedaan durasi potensial aksi yang normal terjadi untuk sinkronisasi kontraksi atrium dan ventrikel (akibat secara fisiologis irama sinus berasal dari atrium kanan), beda durasi potensial aksi yang berkurang akan menimbulkan penjaralan aktivitas ektopik yang berasal dari atrium kiri ke seluruh atrium. Jadi mungkin saja terbatasnya durasi potensial aksi akan memfasilitasi terbentuknya aktivitas ireguler pada kondisi hipertiroid dan memberikan substrat untuk terjadinya aritmia atrium seperti atrial fibrilasi.<sup>2</sup>

Beberapa penelitian menyebutkan bahwa vena pulmonalis merupakan sumber denyut ektopik penting yang menginisiasi terjadinya paroksismal AF atau focus takikardi ektopik.<sup>10</sup> Penelitian menggunakan kardiomyosit vena pulmonalis kelinci memperlihatkan bahwa hormon tiroid memperpendek durasi potensial aksi yang menurunkan interval refrakter dan memfasilitasi terbentuknya sirkuit reentrant.<sup>10</sup> Penelitian sebelumnya memperlihatkan bahwa eksitasi re-entrant merupakan mekanisme yang mendasari mekanisme terjadinya irama frekuensi tinggi yang ireguler pada jaringan vena pulmonalis yang intak.<sup>10</sup> Jadi kemungkinan fasilitasi terjadinya sirkuit re-entrant akan meningkatkan aktivitas aritmogenik pada vena pulmonalis dan berperan pada tingginya insiden takiaritmia atrial pada hipertiroid.

Inkubasi vena pulmonalis dengan hormon tiroid meningkatkan aktivitas spontan dari kardiomyosit vena pulmonalis sama dengan efeknya pada nodus

SA. Hal ini menyebabkan peningkatan otomatisasi dan berperan pada terbentuknya aritmia pada vena pulmonalis dalam kondisi hipertiroid. Penelitian sebelumnya pada manusia juga memperlihatkan bahwa aktivitas tersebut mendasari aktivitas aritmogenik pada vena pulmonalis.<sup>10</sup>

Hormon tiroid menginduksi terjadinya afterdepolarisasi yang terlambat DAD pada sel miosit yang kontraktile ataupun tidak, begitu pula insiden EAD. Aliran ion kedalam yang transien diduga berperan penting pada terjadinya DAD. Pada penelitian oleh Chen dkk, baik kardiomyosit vena pulmonalis yang kontraktile atau tidak memiliki aliran transien ion kalsium dan kalium kedalam sel yang lebih tinggi setelah diinkubasi dengan hormon tiroid, yang mendasari tingginya insiden DAD.<sup>10</sup> Dari penemuan tersebut di duga bahwa hormon tiroid dapat menginduksi terjadinya paroksismal AF melalui peningkatan aktivitas picu pada vena pulmonalis. Hormon tiroid hanya memiliki sedikit efek picu pada sel atrium yang menunjukkan bahwa sel ini memiliki respons yang berbeda.<sup>2,10</sup>

### Perbedaan seluler yang potensial antara atrium dan ventrikel

Perbedaan prevalensi aritmia yang timbul pada atrium dan ventrikel mungkin diakibatkan perbedaan sensitivitas jaringan tersebut terhadap hormon tiroid. Golf dkk menemukan *adrenoreceptor binding capacity* pada atrium kanan 2 kali lebih banyak daripada ventrikel kiri. Penemuan ini sesuai dengan penelitian lain pada hewan yang menemukan *turn over* noradrenalin lebih tinggi pada atrium daripada ventrikel kiri. Jaringan jantung diketahui mengandung adrenoreseptor  $\alpha_1$  dan  $\alpha_2$ . Stiles dkk menemukan sekitar 26% reseptor  $\alpha_2$  berada di atrium kanan sedang ventrikel kiri hanya 12%. Efek hormon tiroid pada reseptor ini akan mempengaruhi pembentukan dan penjaralan impuls serta aritmogenesis. Ekspresi saluran Kalium *voltage gated* (terutama Kv1.5) 30% lebih tinggi di atrium dibanding dengan ventrikel.<sup>16</sup>

### Kesimpulan

Jantung merupakan target utama kerja hormon tiroid dan perubahan fungsi yang terjadi terutama diinduksi oleh triiodotiroksin (T<sub>3</sub>) melalui efek langsung ataupun tidak langsung pada sel jantung. Efek langsung

melalui mekanisme *nuclear*, yang berhubungan dengan transkripsi gen jantung yang responsive terhadap T<sub>3</sub> dan *ekstra nuclear* yang berhubungan dengan transport glukosa, asam amino aliran ion pada membrane sel yang dibutuhkan untuk kontraksi.

Triiodotiroroksin yang tinggi pada hipertiroid akan mempercepat relaksasi diastolik, sehingga terjadi pemendekan lama potensial aksi yang berperan pada terjadinya AF. Atrial fibrilasi akan timbul bila periode refrakter efektif memendek dan konduksi melambat. Namun bagaimana gen ini secara spesifik terlibat dalam predisposisi miokard terhadap aritmogenesis masih belum diketahui secara pasti. Hal ini butuh penelitian lebih lanjut.

## Daftar pustaka

- Jayaprasad N, Francis J. Atrial Fibrillation and Hyperthyroidism. *Indian Pacing and Electrophysiology Jour*:2005;305-11
- Dabrowa AB, Mikhailidis DP, Rysz J, Banach M. The mechanisms of atrial fibrillation in hyperthyroidism : *Thyroid Research*; 2009/1756-6614-2-4
- Kahaly GJ, Dillmann WH. Thyroid hormone action in the heart. *Endocrine Review* :2005;704-728
- Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circ* 2007;116:1725-35
- Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B. Effects of Thyroid Hormone on the Cardiovascular System
- Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Eng J Med* 2001;344 : 501-507.
- Kanj M, Saliba W. Basic arrhythmia physiology and mechanism. In :*Handbook of Cardiac Electrophysiology*. Informa UK Ltd. 2007; 3-12.
- Bosch R, Nattel S. Cellular electrophysiology of atrial fibrillation. 2002;54: 259-269.
- Wustmann K, Kucera JP, Zanchi A, Burow A, Stuber T, Chappuis B, Diem P, Delacretaz E: Activation of Electrical Triggers of Atrial Fibrillation in Hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93:2104-2108
- Chen YC, Chen SA, Chen YJ, Chang MS, Chan P, Lin CI: Effects of thyroid hormone on the arrhythmogenic activity of pulmonary vein cardiomyocytes. *J Am Coll Cardiol* 2002, 39:366-372.
- Sun Zq, Ojamaa K, Coetze WA. Effect of Thyroid hormone on action potential and repolarization in rat ventricular myocytes. *Am J Physiol* 2000;27:302-7
- Kim D, Smith TW. Effect of thyroid hormone on sodium pump sites, sodium content, and contractile response to cardiac glycosides in cultured chick ventricular cells. *J Clin Invest* 1984;74:1481-1488.
- Nattel S: New ideas about atrial fibrillation 50 years .*Nature* 2002, 415:219-226.
- Li D, Zhang L, Kneller J, Nattel S: Potential ionic mechanism for repolarization differences between canine right and left atrium. *Circ Res* 2001, 88:1168-1175.
- Hu Y, Jones SV, Dillmann WH: Effects of hyperthyroidism on delayed rectifier potassium currents in left and right murine atrium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005, 289:1448-1455.
- Panagolis C, Halapas C, Halapas A, Chariatis E, Driva P, Matsakas E. Hyperthyroidism and the heart. *Hellenic J Cardiol* 2008;49:169-175
- Khairy P, Nattel S. New insight into the mechanism and management of atrial fibrillation. *CMAJ* 2002;167: 1012-30