

KARDIOMIOPATI HIPERTROFI : SEBUAH TINJAUAN PUSTAKA

Siti Nurhaliza^{1*}, Saskia Safarinaa Hazaa², Ahmad Nur Rifa'i³, Amila Fadila⁴, Kadek Nandita Nugraha⁵, Muhammad Zaim Muflih Syamsuddin⁶, Rosita Wenilia⁷, Najla Aulia Yahya⁸, Rifky Sandya Rakadi Putra⁹, Sofia Kadarisma¹⁰, Siska Dwi Safira¹¹

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11}

*Corresponding Author : stnrhaliza16@gmail.com

ABSTRAK

Kardiomiopati hipertrofi (HCM) adalah kelainan genetik miosit jantung yang mengakibatkan hipertrofi ventrikel kiri, fibrosis dan hiperkontraktibilitas jantung. Kelainan ini diduga akibat mutasi gen sarkomer dominan autosomal. dan merupakan penyebab kematian mendadak paling sering pada usia muda. Berdasarkan data ekokardiografi yang berasal dari Amerika Serikat teridentifikasi sebanyak 0.2% dari keseluruhan populasi menderita kardiomiopati hipertrofi. Penelitian ini menggunakan pendekatan tinjauan literatur dengan mengumpulkan data dari basis data online seperti PubMed, ScienceDirect, MDPI, dan Google Scholar. Tinjauan literatur ini secara komprehensif membahas definisi, etiologi, epidemiologi, faktor risiko, patofisiologi, diagnosis, tatalaksana, komplikasi dan prognosis kardiomiopati hipertrofi.

Kata kunci : EKG, kardiomiopati hipertrofi, *Left Ventricle Outflow Tract*, mutasi gen

ABSTRACT

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a genetic disorder of cardiac myocytes that results in left ventricular hypertrophy, fibrosis and cardiac hypercontractility. This disorder is thought to be due to autosomal dominant sarcomere gene treatment. and is the most common cause of sudden death at a young age. Based on echocardiography data from the United States, it was identified that 0.2% of the total population suffers from hypertrophic cardiomyopathy. This study uses a literature observation approach by collecting data from online databases such as PubMed, ScienceDirect, MDPI, and Google Scholar. This literature review comprehensively discusses the definition, etiology, epidemiology, risk factors, pathophysiology, diagnosis, management, complications and prognosis of hypertrophic cardiomyopathy.

Keywords : EKG, *hypertrophic cardiomyopathy*, *Left Ventricle Outflow Tract*, gene mutation

PENDAHULUAN

Kardiomiopati hipertrofi (HCM) adalah kelainan genetik miosit jantung yang mengakibatkan hipertrofi ventrikel kiri, fibrosis dan hiperkontraktibilitas jantung (Ommen et al., 2020). Kelainan ini diduga akibat mutasi gen sarkomer dominan autosomal dan merupakan penyebab kematian mendadak paling sering pada usia muda. Kardiomiopati hipertrofi dihubungkan dengan mutasi dari salah satu gen pengkode protein sarkomer jantung, Z-disk, dan protein pengontrol kalsium. Gen yang paling umum dikaitkan adalah rantai berat b-miosin (MYH7) dan miosin mengikat protein C (MYBPC3) (Antunes & Scudeler, 2020) Pasien dengan kardiomiopati hipertrofi dapat menunjukkan salah satu atau lebih gejala yaitu obstruksi *Left Ventricle Outflow Tract*, disfungsi diastolik, iskemia miokardium, dan mitral regurgitasi (Marian & Braunwald, 2017). Berdasarkan data ekokardiografi yang berasal dari Amerika Serikat teridentifikasi sebanyak 0.2% dari keseluruhan populasi menderita kardiomiopati hipertrofi (Tuohy et al., 2020). Tinjauan literatur ini secara komprehensif membahas definisi, etiologi, epidemiologi, faktor risiko, patofisiologi, diagnosis, tatalaksana, komplikasi dan prognosis kardiomiopati hipertrofi.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode *literature review* untuk mengkaji dan menganalisis artikel yang relevan dengan topik Kardiomiopati Hipertrofi. Sumber data dikumpulkan dari literatur yang dicari menggunakan situs database online, seperti PubMed, Google Scholar, MDPI, dan ScienceDirect. Pencarian literatur menggunakan kata kunci “Kardiomiopati Hipertrofi”, “Pathophysiology of Hypertrophic Cardiomyopathy”, “Etiology and Risk Factor of Hypertrophic cardiomyopathy”, and Treatment of Hypertrophic cardiomyopathy” dan memilih artikel yang memiliki bahasan pokok relevan dengan subjek yang diteliti, serta mengambil artikel terbaru yang diterbitkan antara tahun 2012 dan 2024.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Etiologi

Kardiomiopati hipertrofi dihubungkan dengan mutasi dari salah satu gen pengkode protein sarkomer jantung, Z-disk, dan protein pengontrol kalsium. Gen yang paling umum dikaitkan adalah rantai berat b-myosin (MYH7) dan miosin mengikat protein C (MYBPC3)(Antunes & Scudeler, 2020). Suatu diagnosis yang telah dilakukan pada kelompok keluarga dengan HCM, sebagian besar tidak menunjukkan adanya mutasi gen sarkomer jantung. Pemeriksaan gen yang telah dilakukan pada kelompok tersebut tidak dapat menunjukkan adanya varian mutasi sarkomer jantung yang menjadi penanda hubungan genetik dengan penyakit HCM (Maron, Desai, Nishimura, Spirito, Rakowski, Towbin, Rowin, et al., 2022). Pengamatan ini menunjukkan bahwa ada mekanisme patofisiologis lain yang mungkin bertanggung jawab atau berkontribusi pada ekspresi fenotipik pada yang terpengaruh ini pasien dengan HCM. Meskipun demikian, resiko terkena penyakit HCM tinggi pada pasien yang anggota keluarganya memiliki varian patogenik (Ommen et al., 2020)

Epidemiologi

Berdasarkan data ekokardiografi yang berasal dari Amerika Serikat teridentifikasi sebanyak 0.2% dari populasi keseluruhan menderita kardimiopati hipertrofi (Tuohy et al., 2020). Hal ini dapat diasumsikan sebanyak 500.000 orang kemungkinan memiliki kardimiopati hipertrofi. Kardiomiopati hipertrofik paling banyak ditemukan pada atlet muda yang meninggal secara mendadak selama aktivitas fisik yang kuat. Dengan kejadian sekitar 1 dari 500 populasi umum (Lilly, 2019). Penelitian yang dilakukan di Amerika Utara, Asia, Afrika dan Eropa menunjukan bahwa prevalensi kardiomiopati hipertrofik ini tidak dapat dijelaskan dalam kisaran 0,02-0,23% pada orang dewasa. Pasien dengan usia dibawah 25 tahun yang terdiagnosis kardiomiopati hipertrofi lebih sedikit dibandingkan usia lainnya. Menurut pendaftar pediatrik, prevalensi kardiomiopati hipertrofik pada anak-anak belum diketahui, tetapi sebuah studi melaporkan bahwa kejadian tiap tahunnya mencapai 0,3 hingga 0,5 per 100.000 penduduk. Penyakit ini paling sering ditularkan sebagai sifat autosomal dominan dan penelitian melaporkan bahwa laki-laki lebih banyak terdiagnosa kardiomiopati hipertrofik daripada perempuan. Pernyataan mengenai penelitian ini belum dapat dijelaskan, tetapi biasanya mungkin terjadi pada strategi skrining serta pengubah genetik dan hormonal (Elliott et al., 2014)

Faktor Risiko

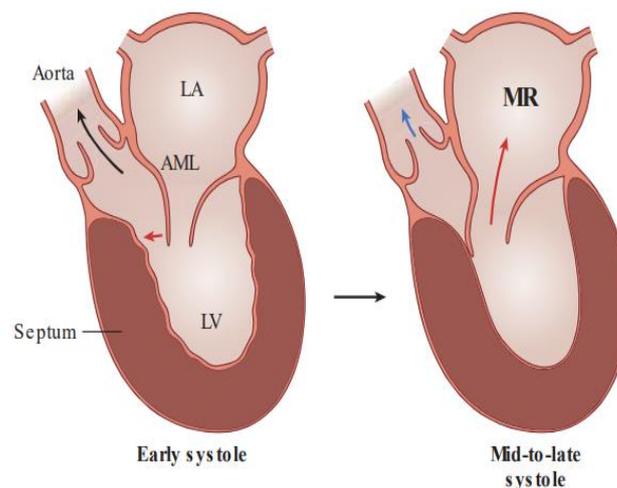
Dalam Randomisasi Mendel pada penelitian (Harper et al., 2021) salah satu faktor risiko dari Hipertrofi Kardiomiopati adalah peningkatan tekanan darah diastolic dengan peningkatan satu standar deviasi dari tekanan darah diastolik akan meningkatkan risiko

Hipertrofi Kardiomiopati menjadi 4 kali lipat. Tidak hanya itu, menurut studi observasional diabetes tipe 2 dan obesitas akibat kurangnya aktivitas olahraga dapat menjadi faktor risiko seseorang mengalami Hipertrofi Kardiomiopati.

Mutasi gen dapat menjadi salah satu faktor risiko pada 60% pasien dengan kardiomiopati hipertrofi, kelainan disebabkan karena adanya suatu mutasi pada gen dengan protein sarkomer yang diturunkan secara *autosomal dominant* dengan penetransi yang bervariasi dengan penyebab terbanyak adalah pada mutasi gen yang mengkode *beta-myosin heavy chain* (MYH7) dan *myosin-binding protein C* (MYBPC3). Sedangkan 5 - 10% pasien dengan kardiomiopati hipertrofi dapat disebabkan karena faktor risiko dari penyakit genetik lainnya seperti penyakit Danon, sindroma Nooma, amyloidosis dan lain-lain (Harper et al., 2021)

Patofisiologi

Terjadinya kardiomiopati hipertrofik dapat disebabkan oleh adanya obstruksi *Left Ventricle Outflow Tract* (LVOT), disfungsi diastolik dan disfungsi mikrovaskular. Kardiomiopati hipertrofik sendiri termasuk dalam penyakit obstruktif dimana terdapat 70% dari pasien mengalami kecenderungan terjadinya gradien tekanan aliran ventrikel kiri yang dinamis sebesar ≥ 30 mmHg baik pada saat istirahat maupun latihan fisik (Andrianto & Sukmawati, 2020)



Gambar 1. Skema LVOT (Lilly, 2019)

LVOT dapat menyebabkan obstruksi dari sistolik yang terdapat di jantung (Marian & Braunwald, 2017). Obstruksi jalur sistolik dikarenakan adanya pergerakan yang abnormal dari katup mitral yang akan mengarah ke jalur keluar dari ventrikel kiri dimana terjadi penonjolan dari septum. Fase kontraksi ventrikel, ejsksi darah menuju aorta lebih cepat dari normal karena darah harus melewati jalur keluar yang dipersempit oleh septum yang mengalami penebalan. Aliran tersebut akan menciptakan gaya venturi yang akan mendorong katup mitral anterior ke arah mendekati septum saat terjadi kontraksi dan katup mitral anterior akan bertemu dengan septum yang telah mengalami hipertrofi dan menyebabkan obstruksi sementara yang terjadi pada aliran darah yang menuju aorta. Pada obstruksi sistolik akan terjadi perbedaan gradien antara LV dengan jalur keluar bagian distal obstruksi. Tekanan sistolik yang meningkat pada LV akan menyebabkan tekanan pada dinding jantung meningkat dan akan terjadi peningkatan konsumsi oksigen yang ada di miokard jantung, dan akan menyebabkan angina. Selain itu, obstruksi pada sistolik LV yang disebabkan oleh abnormalitas pergerakan dari katup mitral anterior akan menyebabkan mitral regurgitasi (Lilly, 2019).

Diagnosis

Pasien dengan kardiomiopati datang dengan keluhan angina, dispneu, palpitasi, intoleransi terhadap latihan fisik dan sinkop, namun bisa juga tanpa gejala sehingga dapat menyebabkan *sudden death*. Penegakan diagnosis dilakukan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Pada anamnesis penggalan Riwayat keluarga sangat diperlukan, dikarenakan hipertrofik kardiomiopati dapat bersifat diturunkan (Maron, Desai, Nishimura, Spirito, Rakowski, Towbin, Rowin, et al., 2022). Selain itu keluarga dengan Riwayat salah satu anggotanya mendadak meninggal di usia <40 tahun perlu dicurigai. Pada pemeriksaan fisik sering kali didapatkan pulsasi arteri yang cepat naik atau turun (*jerky pulse*), murmur sistolik, trill pada batas kiri bawah sternum (Teekakirikul et al., 2019). Berdasarkan European Society of Cardiology merekomendasikan pemeriksaan elektrokardiografi (EKG) standar 12 lead pada seluruh pasien dengan dugaan kardiomiopati hipertrofik dan EKG ambulator selama 48 jam pada awal diagnosis klinis untuk mendeteksi aritmia atrial dan ventricular. (Elliott et al., 2014)

Tatalaksana

Tujuan dari pengobatan kardiomiopati hipertrofik yaitu untuk mengurangi keparahan gejala, komplikasi, mengurangi risiko dan kejadian kematian mendadak. Kematian mendadak jarang terjadi pada pasien dengan usia muda (<30 tahun) dan dihubungkan dengan aktivitas fisik yang berat. Kebanyakan dari pasien yang mengalami hal ini tidak menunjukkan tanda dan gejala sebelumnya. pasien akan mengalami takikardia ventrikuler primer atau fibrilasi ventrikuler. Namun, kejadian ini dapat dicegah dengan pemasangan *implantable cardioverter defibrillator* (ICD) (Tuohy et al., 2020). ICD memiliki fungsi tidak jauh berbeda dengan alat pacu jantung (*pacemaker*). ICD merupakan sebuah alat yang ditanamkan pada jantung untuk mengembalikan irama jantung yang tidak normal (Maron, Desai, Nishimura, Spirito, Rakowski, Towbin, Dearani, et al., 2022).

Fibrilasi Atrial sering terjadi pada pasien dengan kardiomiopati hipertropik. Penanganan fibrilasi atrial pada kardiomiopati hipertropik yaitu strategi mengontrol ritme, kecepatan serta pencegahan stroke. Pengobatan fibrilasi atrial pada kardiomiopati hipertropik yakni pemberian Amiodaron dalam dosis rendah secara efektif mengurangi tingkat kekambuhan fibrilasi atrial, tetapi memiliki efek samping yang membatasi penggunaan jangka panjang terutama pada pasien usia muda. Beta bloker atau verapamil digunakan untuk strategi pengendalian kecepatan. Untuk mencegah stroke tromboemboli dapat diberikan antikoagulan pada pasien simtomatis dengan fibrilasi atrial lalu disesuaikan pada masing-masing pasien serta mempertimbangkan risiko perdarahan (Andrianto & Sukmawati, 2020)

Pembedahan miektomi untuk pasien dengan kardiomiopati hipertrofi direkomendasikan pada pasien dengan gagal jantung resisten obat (Tuohy et al., 2020). Operasi miektomi atau *surgical myectomy* adalah perawatan operasi bedah jantung terbuka untuk pengangkatan sebagian dari septum yang menghalangi aliran darah dari ventrikel kiri menuju aorta (Maron, Desai, Nishimura, Spirito, Rakowski, Towbin, Dearani, et al., 2022). Prosedur pembedahan yang sering dilakukan untuk obstruksi LVOT adalah miektomi septum ventrikel (prosedur Morrow). Lebih dari 90% kasus dapat dikurangi gradien tekanan dari LVOT dengan menggunakan prosedur pembedahan. Komplikasi yang utama terjadi yaitu blok nodus AV, defek septum interventrikuler serta regurgitasi aorta. Namun, telah diamati komplikasi jarang didapatkan di pusat-pusat yang melakukan operasi yang dipandu dengan Ekokardiografi Transesofagus Intra Operatif serta memiliki tingkat kematian 1% (Andrianto & Sukmawati, 2020)

Komplikasi

Salah satu komplikasi kardiomiopati hipertrofik adalah stroke embolik. Stroke embolik ini biasa terjadi pada keadaan fibrilasi atrium, terjadi pembesaran pada atrium kiri, dan usia lanjut. Pada kasus kardiomiopati hipertrofik, stroke ini dapat terjadi pada ritme dengan sinus normal, ukuran atrium kiri normal, dan pada usia muda (Bhandari et al., 2019). Pasien HCM dewasa yang memiliki faktor risiko tinggi seperti kematian mendadak yang telah definitif atau kemungkinan besar kematian disebabkan oleh HCM pada orang tua dan saudara kandung atau kerabat dekat pada usia ≤ 50 tahun, hipertrofi LV masif ≥ 30 mm di setiap segmen LV, riwayat sinkop berulang selama 6 bulan terakhir, adanya aneurisma apikal LV independen dari ukurannya, dan penurunan fungsi sistolik LV (EF $<50\%$) sangat besar kemungkinan mengalami *Sudden Cardiac Death* (SCD) (Park, 2023)

Prognosis

Studi jangka panjang telah menunjukkan bahwa keparahan keterlibatan kardiovaskular dikaitkan dengan tingkat kelangsungan hidup yang lebih rendah, dengan risiko kematian yang lebih tinggi pada pasien yang lebih muda dari 2 tahun dan remaja (Lioncino et al., 2022). Perjalanan klinis kardiomiopati hipertrofik bervariasi dan dapat tetap stabil selama dalam jangka waktu yang lama. Dengan perkembangan modalitas diagnostik dan terapi yang semakin baik, pasien dengan kardiomiopati hipertrofik dapat memiliki kualitas hidup yang lebih baik dan harapan hidup lebih panjang. Namun pada pasien dengan faktor risiko seperti adanya riwayat keluarga dengan kematian usia muda, sinkop berulang, ketebalan dinding septum > 30 mm atau fenotip genetik dengan risiko kematian dini dapat memberikan prognosis yang buruk. Risiko terjadinya SCD (*Sudden Cardiac Death*) sekitar 5%. Kejadian SCD sering terjadi pada penderita < 30 tahun (usia muda), sementara pada penderita usia lanjut (> 65 tahun) jarang terjadi (Robyns et al., 2018)

KESIMPULAN

Kardiomiopati hipertrofik (HCM) adalah kelainan genetik miosit jantung yang mengakibatkan hipertrofi ventrikel kiri, fibrosis dan hiperkontraktibilitas jantung. Kelainan ini diduga akibat mutasi gen sarkomer dominan autosomal dan merupakan penyebab kematian mendadak paling sering pada usia muda. Penegakan diagnosis dapat dilakukan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang seperti EKG dan ekokardiografi. Pencegahan komplikasi kardiomiopati lebih lanjut seperti kematian mendadak dapat dilakukan melalui tindakan preventif primer berupa *Implantable Cardioverter Defibrillator* (ICD).

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan dan penulisan artikel ini, serta kepada dr. Yanna Indrayana, Sp.JP, FIHA, FAsCC karena telah memberikan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan literatur review dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

Andrianto, & Sukmawati, I. (2020). Penyakit Jantung Struktural. In Andrianto & A. Subagjo (Eds.), *Penyakit Jantung Struktural*. Departemen - SMF Penyakit Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

- Antunes, M. de O., & Scudeler, T. L. (2020). Hypertrophic cardiomyopathy. *IJC Heart & Vasculature*, 27, 100503. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100503>
- Bhandari, A., Shah, B., Mahaseth, A., & Sharma, S. K. (2019). Stroke in young secondary to infective endocarditis complicating hypertrophic cardiomyopathy – A case report. *Nepalese Heart Journal*, 16(1), 57–59. <https://doi.org/10.3126/njh.v16i1.23904>
- Elliott, P. M., Anastakis, A., Borger, M. A., Borggrefe, M., & Cecchi, F. (2014). 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *European Heart Journal*, 35(39), 2733–2779. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu284>
- Harper, A. R., Goel, A., Grace, C., Thomson, K. L., Petersen, S. E., Xu, X., Waring, A., Ormondroyd, E., Kramer, C. M., Ho, C. Y., Neubauer, S., Kolm, P., Kwong, R., Dolman, S. F., Desvigne-Nickens, P., Dimarco, J. P., Geller, N., Kim, D.-Y., Zhang, C., ... Watkins, H. (2021). Common genetic variants and modifiable risk factors underpin hypertrophic cardiomyopathy susceptibility and expressivity. *Nature Genetics*, 53(2), 135–142. <https://doi.org/10.1038/s41588-020-00764-0>
- Lilly, L. S. (2019). *Patofisiologi Penyakit Jantung* (6th ed.). Medik - Jakarta.
- Lioncino, M., Monda, E., Verrillo, F., Moscarella, E., Calcagni, G., Drago, F., Marino, B., Digilio, M. C., Putotto, C., Calabrò, P., Russo, M. G., Roberts, A. E., Gelb, B. D., Tartaglia, M., & Limongelli, G. (2022). Hypertrophic Cardiomyopathy in RASopathies. *Heart Failure Clinics*, 18(1), 19–29. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2021.07.004>
- Marian, A. J., & Braunwald, E. (2017). Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation Research*, 121(7), 749–770. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311059>
- Maron, B. J., Desai, M. Y., Nishimura, R. A., Spirito, P., Rakowski, H., Towbin, J. A., Dearani, J. A., Rowin, E. J., Maron, M. S., & Sherrid, M. V. (2022). Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 79(4), 390–414. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.11.021>
- Maron, B. J., Desai, M. Y., Nishimura, R. A., Spirito, P., Rakowski, H., Towbin, J. A., Rowin, E. J., Maron, M. S., & Sherrid, M. V. (2022). Diagnosis and Evaluation of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 79(4), 372–389. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.002>
- Ommen, S. R., Mital, S., Burke, M. A., Day, S. M., Deswal, A., Elliott, P., Evanovich, L. L., Hung, J., Joglar, J. A., Kantor, P., Kimmelstiel, C., Kittleson, M., Link, M. S., Maron, M. S., Martinez, M. W., Miyake, C. Y., Schaff, H. V., Semsarian, C., & Sorajja, P. (2020). 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive Summary. *Circulation*, 142(25). <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000938>
- Park, Y. M. (2023). Updated risk assessments for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy patients with implantable cardioverter-defibrillator. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 38(1), 7–15. <https://doi.org/10.3904/kjim.2022.144>
- Robyns, T., Nuyens, D., Lu, H. R., Gallacher, D. J., Vandenberk, B., Garweg, C., Ector, J., Pagourelis, E., Van Cleemput, J., Janssens, S., & Willems, R. (2018). Prognostic value of electrocardiographic time intervals and QT rate dependence in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Electrocardiology*, 51(6), 1077–1083. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2018.09.005>
- Teekakirikul, P., Zhu, W., Huang, H. C., & Fung, E. (2019). Hypertrophic Cardiomyopathy: An Overview of Genetics and Management. *Biomolecules*, 9(12), 878. <https://doi.org/10.3390/biom9120878>
- Tuohy, C. V., Kaul, S., Song, H. K., Nazer, B., & Heitner, S. B. (2020). Hypertrophic cardiomyopathy: the future of treatment. *European Journal of Heart Failure*, 22(2), 228–240. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1715>