

EKSPRESI PGC-1 α PADA GAGAL JANTUNG

Mariyal Qibtiyah^{1*}

Program Studi Fisioterapi, Fakultas Ilmu Keolahragaan dan Kesehatan, Universitas Negeri Makassar¹

*Corresponding Author : mariyalqibtiyah2017@gmail.com

ABSTRAK

Jantung memperoleh energi utama dari asam lemak, glukosa, dan laktat, dengan proporsi yang dapat berubah sesuai kondisi fisiologis atau patologis. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis peran dan mekanisme ekspresi PGC-1 α (PPAR γ co-activator-1 α) dalam patogenesis gagal jantung serta mengeksplorasi dampak penurunan ekspresi PGC-1 α terhadap metabolisme energi jantung, khususnya dalam konteks perubahan penggunaan substrat energi dari asam lemak ke glukosa pada kondisi hipertrofi jantung patologis. Metode yang digunakan adalah *literature review*, dengan menganalisis artikel relevan yang diterbitkan dalam lima tahun terakhir (2018-2023) dari jurnal terakreditasi melalui database seperti PubMed dan Scopus. Seleksi dilakukan berdasarkan relevansi, diikuti analisis kualitatif terkait mekanisme ekspresi PGC-1 α , gangguan metabolisme energi jantung, dan stres oksidatif pada gagal jantung. Hasil penelitian menunjukkan bahwa jantung memperoleh sebagian besar energinya dari asam lemak (60-90%), dengan kontribusi glukosa dan laktat sekitar 10-40%. PGC-1 α memainkan peran penting dalam regulasi biogenesis mitokondria dan metabolisme energi jantung. Pada hipertrofi jantung patologis, terjadi pergeseran substrat energi dari oksidasi asam lemak ke glukosa, yang dikenal sebagai 'switch substrat'. Penurunan ekspresi PGC-1 α berkorelasi dengan peningkatan risiko gagal jantung, mempercepat perkembangan kondisi patologis akibat tekanan berlebihan pada jantung. Penelitian ini menegaskan pentingnya PGC-1 α dalam menjaga homeostasis energi jantung dan memberikan wawasan tentang potensinya sebagai target terapi pada gagal jantung.

Kata kunci : gagal jantung, hipertrofi jantung, PGC-1 α

ABSTRACT

The heart derives its primary energy from fatty acids, glucose, and lactate, with proportions that can shift depending on physiological or pathological conditions. This study aims to analyze the role and mechanism of PGC-1 α (PPAR γ co-activator-1 α) expression in heart failure pathogenesis and to explore the impact of reduced PGC-1 α expression on cardiac energy metabolism, particularly in the context of substrate utilization shifts from fatty acid oxidation (FAO) to glucose in pathological cardiac hypertrophy. The research method employed a literature review, analyzing relevant studies published within the last five years (2018–2023) from accredited national and international journals. Articles were sourced through databases such as PubMed and Scopus, selected based on relevance, and analyzed qualitatively with a focus on PGC-1 α expression mechanisms, cardiac energy metabolism disturbances, and oxidative stress in heart failure. The findings indicate that the heart primarily derives 60–90% of its energy from fatty acids, with glucose and lactate contributing approximately 10–40%. PGC-1 α plays a crucial role in regulating mitochondrial biogenesis and cardiac energy metabolism. In pathological cardiac hypertrophy, a substrate shift from fatty acid oxidation to glucose utilization, known as a "substrate switch," is observed. Reduced PGC-1 α expression is associated with an increased risk of heart failure, accelerating the progression of pathological conditions under excessive pressure. This study highlights the essential role of PGC-1 α in maintaining cardiac energy homeostasis and provides insights into its potential as a therapeutic target for heart failure.

Keywords : heart failure, cardiac hypertrophy, PGC-1 α

PENDAHULUAN

Gagal jantung (HF) merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia (Wu et al., 2022). Di Amerika Serikat, diperkirakan sekitar 5,1 juta orang

menderita gagal jantung secara klinis, dan prevalensi penyakit ini terus meningkat seiring dengan bertambahnya usia populasi dan faktor risiko seperti hipertensi dan diabetes (B. Zhou & Tian, 2018). Setiap tahunnya, lebih dari 650.000 kasus baru gagal jantung terdiagnosis, menandakan beban sosial dan ekonomi yang signifikan bagi sistem kesehatan global (Oeing et al., 2016). Penyakit ini biasanya timbul akibat kerusakan struktural dan fungsional pada miokardium, yang mengganggu kemampuan jantung untuk mengisi ventrikel dengan darah atau memompa darah secara efektif (Masip et al., 2022). Meskipun gagal jantung dapat berkembang akibat berbagai penyebab, seperti infark miokard (MI), hipertensi, atau penyakit keturunan, kondisi ini sering kali berawal dengan respons adaptif jantung terhadap stres kardiovaskular, seperti hipertrofi jantung (Edelmann et al., 2018).

Hipertrofi jantung adalah respon awal tubuh terhadap peningkatan beban kerja pada jantung, yang seringkali disebabkan oleh gangguan seperti serangan jantung, hipertensi, atau mutasi genetik (Bajaj et al., 2022). Pada tahap awal, jantung berusaha untuk mengatasi beban tersebut dengan meningkatkan ukuran dan massa miokardium, yang dapat menormalkan stres dinding jantung dan mempertahankan fungsi kontraktilnya (Katz, 2020). Meskipun hipertrofi dapat berfungsi sebagai mekanisme kompensasi, pada akhirnya, proses ini dapat menjadi patologis dan menyebabkan penurunan fungsi jantung yang signifikan. Jantung yang terhenti atau gagal mengatasi beban tambahan dapat berkembang menjadi gagal jantung kongestif, dengan gangguan pada fungsi pengisian dan pemompaan darah yang berujung pada penurunan kapasitas oksigenasi tubuh (Rosca & Hoppel, 2013).

Mitokondria berfungsi sebagai pusat produksi energi bagi sel-sel tubuh, termasuk sel otot jantung (kardiomiosit) (Bomer et al., 2022). Jantung manusia sangat bergantung pada produksi energi dalam bentuk adenosin trifosfat (ATP) untuk mempertahankan aktivitas kontraktil yang terus-menerus (Cibi et al., 2020). ATP adalah energi utama yang diperlukan untuk kontraksi otot jantung, namun cadangan ATP di dalam jantung hanya cukup untuk bertahan selama sekitar 10 detik (Bisaccia et al., 2021). Oleh karena itu, pasokan bahan bakar yang konstan sangat penting untuk mempertahankan fungsi jantung yang optimal. Energi untuk produksi ATP diperoleh dari berbagai substrat, termasuk asam lemak bebas (FFA), glukosa, dan laktat. Pada jantung dewasa yang sehat, asam lemak bebas merupakan substrat utama yang digunakan untuk sintesis ATP, berkontribusi sekitar 70% dari total ATP yang dibutuhkan untuk fungsi kontraktil jantung (H. Zhang et al., 2022).

Dalam kondisi tertentu, seperti selama stres oksidatif atau kelainan metabolik, jantung dapat menggunakan sumber energi alternatif, namun ketergantungan pada FFA tetap menjadi yang paling dominan dalam memenuhi kebutuhan energi jantung yang sangat tinggi (Keshavarz-Bahaghighat et al., 2020). Selain itu, mitokondria juga memiliki peran penting dalam mengatur homeostasis oksidatif dalam kardiomiosit, yaitu proses yang berhubungan dengan pembentukan dan pengendalian spesies oksigen reaktif (ROS). ROS, yang dihasilkan selama metabolisme seluler normal, dapat menyebabkan kerusakan oksidatif pada sel jika tidak dikelola dengan baik, sehingga mengganggu fungsi jantung secara keseluruhan. Oleh karena itu, mitokondria tidak hanya berfungsi dalam produksi energi, tetapi juga dalam menjaga keseimbangan redoks dalam sel, yang penting untuk menjaga kesehatan kardiovaskular (Paramasivam & Vijayashree Priyadharsini, 2020).

Koaktivator PGC-1 α (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1-alpha) merupakan protein yang sangat penting dalam mengatur metabolisme energi dan homeostasis mitokondria, terutama dalam menjaga fungsi dan biogenesis mitokondria. PGC-1 α berperan dalam modulasi penggunaan substrat energi, termasuk asam lemak bebas, glukosa, dan laktat, serta membantu mengatur kapasitas oksidatif mitokondria melalui pengaruh pada berbagai faktor transkripsi (Halling & Pilegaard, 2020). PGC-1 α memiliki pengaruh yang besar dalam meningkatkan kapasitas kardiovaskular untuk beradaptasi terhadap perubahan metabolisme, termasuk adaptasi terhadap stres atau latihan fisik

(Chambers & Wingert, 2020). Studi oleh (Rius-Pérez et al., 2020) mengungkapkan bahwa ekspresi PGC-1 α menurun secara signifikan pada kondisi hipertrofi patologis, yang sering kali terjadi dalam gagal jantung. Hipertrofi jantung patologis ini sering kali diiringi dengan penurunan kapasitas oksidatif mitokondria dan berkurangnya aktivitas oksidasi asam lemak (FAO), yang menyebabkan penurunan efisiensi metabolisme energi pada miokardium. Penurunan ekspresi PGC-1 α ini memperburuk prognosis pada pasien gagal jantung, karena mengurangi kemampuan jantung untuk mempertahankan produksi ATP yang cukup untuk aktivitas kontraktilnya (L. Chen et al., 2022). Dalam kondisi gagal jantung, penurunan PGC-1 α juga dapat memicu peningkatan ROS, yang berkontribusi pada kerusakan oksidatif lebih lanjut dan memperburuk kondisi jantung (Oka et al., 2020).

PGC-1 α juga diketahui memiliki peran kardioprotektif yang penting, terutama dalam konteks latihan fisik. Latihan fisik dapat meningkatkan ekspresi PGC-1 α , yang pada gilirannya meningkatkan biogenesis mitokondria dan kapasitas metabolisme energi di jantung, serta membantu mengurangi stres oksidatif. PGC-1 α diinduksi oleh rangsangan transkripsi yang mengatur biogenesis mitokondria, dan ini merupakan mekanisme yang berfungsi untuk mengoptimalkan fungsi jantung selama dan setelah latihan (Guo et al., 2022). Oleh karena itu, pendekatan terapi yang meningkatkan ekspresi PGC-1 α atau mengatasi penurunan ekspresinya pada pasien gagal jantung dapat menjadi strategi penting dalam manajemen klinis gagal jantung (Peng et al., 2023).

Salah satu aspek penting yang perlu diperhatikan dalam pengelolaan gagal jantung adalah penurunan ekspresi PGC-1 α selama perkembangan penyakit ini (S. Huang et al., 2023). Penurunan ini, menurut penelitian oleh (Sui et al., 2021) terkait dengan kerusakan struktural dan fungsional pada mitokondria, yang mengarah pada penurunan kapasitas oksidatif mitokondria dan gangguan metabolisme energi. Penurunan PGC-1 α pada gagal jantung sering kali diikuti oleh penurunan kemampuan untuk menggunakan asam lemak sebagai sumber energi utama, yang meningkatkan ketergantungan pada substrat lain yang kurang efisien, seperti glukosa. Hal ini menyebabkan penurunan efisiensi energi pada jantung dan memperburuk kondisi pasien yang sudah mengalami penurunan fungsi jantung (Zhu et al., 2020).

Penurunan ekspresi PGC-1 α juga berhubungan dengan peningkatan stres oksidatif di miokardium, yang berperan dalam memperburuk kerusakan pada sel-sel jantung dan mempercepat perkembangan gagal jantung (Yu et al., 2023). Oleh karena itu, pengembangan terapi yang dapat meningkatkan ekspresi PGC-1 α atau melindungi PGC-1 α dari penurunan ekspresi dalam kondisi patologis memiliki potensi besar dalam terapi gagal jantung (Naumenko et al., 2022). Sebagai tambahan, pendekatan berbasis terapi fisik yang dapat meningkatkan ekspresi PGC-1 α atau modulasi transkripsi PGC-1 α juga bisa memberikan manfaat bagi pasien dengan gagal jantung, khususnya dalam meningkatkan efisiensi metabolisme energi dan mencegah kerusakan lebih lanjut pada miokardium (Panes et al., 2022).

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis peran dan mekanisme ekspresi PGC-1 α (PPAR γ co-activator-1 α) dalam patogenesis gagal jantung serta mengeksplorasi dampak penurunan ekspresi PGC-1 α terhadap metabolisme energi jantung, khususnya dalam konteks perubahan penggunaan substrat energi dari asam lemak ke glukosa pada kondisi hipertrofi jantung patologis.

METODE

Penelitian ini menggunakan pendekatan *literature review* untuk mengkaji dan menganalisis penelitian-penelitian sebelumnya yang relevan mengenai peran ekspresi PGC-1 α dalam gagal jantung. Artikel yang digunakan dipilih berdasarkan kriteria ketat, yaitu

publikasi dalam lima tahun terakhir (2018–2023) dari jurnal terakreditasi nasional (Sinta) maupun internasional (Scopus). Literatur yang dikaji mencakup berbagai aspek, termasuk studi molekuler, eksperimen hewan, dan penelitian klinis yang membahas mekanisme ekspresi PGC-1 α dan kaitannya dengan metabolisme energi jantung. Pengumpulan data dilakukan melalui pencarian literatur di database akademik seperti PubMed, Google Scholar, ScienceDirect, dan Scopus, dengan menggunakan kata kunci spesifik seperti "PGC-1 α ," "heart failure," "mitochondrial dysfunction," dan "cardiac metabolism." Proses seleksi artikel dilakukan secara bertahap, dimulai dengan screening berdasarkan judul dan abstrak untuk menilai relevansi, dilanjutkan dengan membaca secara mendalam artikel yang terpilih untuk memastikan kesesuaiannya dengan tujuan penelitian. Artikel yang memenuhi kriteria kemudian diorganisir dan dikodekan berdasarkan tema utama, seperti mekanisme ekspresi PGC-1 α , pengaruhnya terhadap metabolisme energi jantung, dan perubahan fisiologis pada kondisi gagal jantung.

Analisis data dilakukan secara kualitatif dengan mengelompokkan temuan penelitian sebelumnya ke dalam beberapa tema utama, seperti peran PGC-1 α dalam biogenesis mitokondria, gangguan metabolisme yang terjadi pada gagal jantung, dan dampak stres oksidatif terhadap kondisi tersebut. Selain itu, analisis juga mencakup evaluasi kualitas metodologi penelitian, termasuk kekuatan dan kelemahan dari setiap studi yang dianalisis. Hasil analisis ini diharapkan dapat memberikan pemahaman yang lebih mendalam tentang peran PGC-1 α dalam menjaga fungsi jantung yang optimal serta mengeksplorasi potensi terapi baru berbasis peningkatan ekspresi PGC-1 α untuk pengelolaan gagal jantung. Dalam tinjauan ini, perhatian juga diberikan pada limitasi penelitian, terutama terkait variasi metodologi dalam literatur yang dianalisis, sebagai bagian dari upaya untuk memberikan rekomendasi bagi penelitian lebih lanjut yang lebih mendalam.

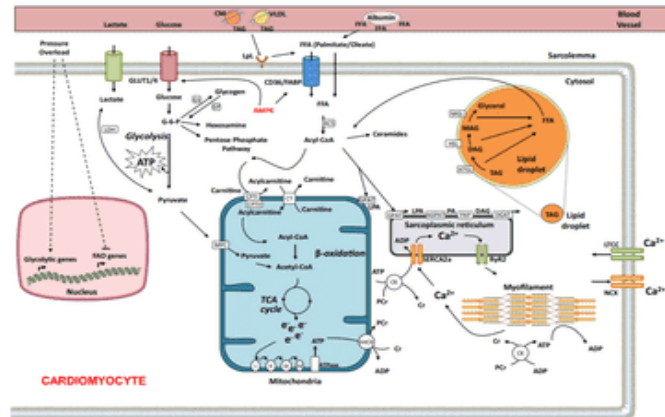
HASIL

Metabolisme Energi Jantung

Jantung memperoleh sebagian besar energi yang dibutuhkan untuk fungsinya dari asam lemak (fatty acid, FA) yang menyumbang 60-90% dari total sumber energi, sementara glukosa dan laktat menyumbang sekitar 10-40%. Meskipun kondisi seperti beban kerja jantung, pasokan oksigen, dan nutrisi selalu berubah, jantung memiliki kemampuan untuk beradaptasi dengan bergantung pada berbagai proporsi substrat sebagai sumber ATP untuk memastikan pasokan energi yang konstan. Asam lemak diperoleh dari dua sumber utama. Pertama, triacylglycerol (TAG) yang terkandung dalam sirkulasi kilomikron yang berasal dari hati atau very low density lipoprotein (VLDL) dari usus. Kedua, asam lemak bebas (FFA) yang terikat pada albumin plasma. Kilomikron dan VLDL-TAGs, yang dipengaruhi oleh lipoprotein lipase (LpL), akan mengalami lipolisis untuk melepaskan FFA, yang kemudian memasuki kardiomyosit melalui fatty acid translocase (CD36). FFA yang terikat pada albumin dapat masuk ke dalam kardiomyosit baik melalui difusi pasif atau melalui jalur protein pembawa seperti protein pengikat asam lemak CD36.

Setelah memasuki sitosol, asam lemak akan berpindah ke mitokondria melalui carnitine palmitoyltransferase 1 (CPT I), yang mengubah asil-CoA menjadi acylcarnitine. Acylcarnitine kemudian diangkut ke dalam mitokondria oleh karnitin: acylcarnitine translocase (CT). Setelah itu, CPT II mengembalikan acylcarnitine menjadi asil-CoA. Asil-CoA kemudian menjalani proses β -oksidasi dan fosforilasi oksidatif untuk menghasilkan ATP, sementara FFA yang tidak terpakai akan mengalami esterifikasi menjadi TAG dan disimpan dalam bentuk lipid droplets. TAG di miokardium berfungsi sebagai depot penyimpanan bahan bakar yang penting dan juga sebagai sumber FAs untuk produksi ATP lebih lanjut. ATP yang dihasilkan kemudian dipindahkan melalui mekanisme transportasi

creatine kinase (CK) untuk digunakan dalam proses siklus kalsium dan kontraksi miofilamen. Sementara itu, asam lemak yang tidak digunakan akan diubah menjadi TAG untuk disimpan dan digunakan nanti. ATP juga dapat diproduksi dari glukosa melalui glikolisis, atau laktat yang dapat diubah menjadi piruvat dan bergabung dengan jalur oksidasi asam lemak untuk menghasilkan energi.



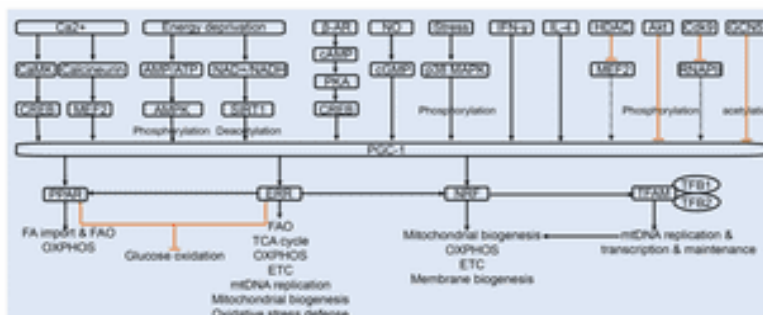
Gambar 1. Gambaran Metabolisme Energi Dalam Kardiomyosit Normal

Regulasi *PGC-1α*

PGC-1 adalah kelompok koaktivator transkripsi yang terdiri dari PGC-1α, PGC-1β, dan PGC-1-related coactivator (PRC), yang semuanya memiliki peran penting dalam regulasi biogenesis mitokondria dan metabolisme energi jantung. PGC-1α, yang paling banyak dipelajari di antara ketiganya, pertama kali diidentifikasi sebagai koaktivator PPARγ setelah paparan pada jaringan adiposa coklat, yang mengatur fungsi adaptif termogenesis dan mitokondria. Dua homolog struktural PGC-1α, yaitu PGC-1β (juga disebut PERC, PGC-1 terkait estrogen receptor coactivator) dan PRC (PGC-1 terkait coactivator 1), ditemukan melalui urutan homologi. PGC-1α dapat diatur pada dua tingkat: transkripsi dan pasca-translasi, serta mengaktifkan pasangan khusus pada reseptor terkait estrogen (ERR), PPARs, dan faktor respirasi nuklir (NRFs).

Eksresi PGC-1α diinduksi pada tingkat transkripsi sebagai respons terhadap berbagai jalur sinyal upstream. Pada miosit jantung, ekspresi gen PGC-1α dapat dimodulasi oleh Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase (CAMK), calcineurin, AMP-activated protein kinase (AMPK), reseptor β-adrenergik (β-AR)/cAMP, nitric oxide (NO), serta umpan balik positif autoregulator dari PGC-1α itu sendiri. Mekanisme ini melibatkan transduksi mediator upstream, yaitu stres jantung, yang menghasilkan regulasi ekspresi gen PGC-1α oleh faktor transkripsi seperti CREB dan MEF2. PGC-1α juga dapat diinduksi oleh rangsangan eksternal yang meningkatkan permintaan energi dan produksi ATP, seperti puasa, olahraga, dan paparan dingin.

Sebaliknya, sejumlah molekul lain berperan untuk menekan ekspresi gen PGC-1α. Misalnya, class II histone deacetylases (HDACs) menghambat promotor PGC-1α dengan menekan aktivitas MEF2, yang berperan penting dalam pemeliharaan fungsi mitokondria jantung. Selain itu, RNA polimerase II (RNAPII) dapat difosforilasi oleh cyclin-dependent kinase 9 (Cdk9), yang memblokir perekrutan RNAPII dan faktor transkripsi umum protein pengikat TATA (TBP) ke promotor PGC-1, menghambat perakitan kompleks pra-inisiasi PGC-1 dan menyebabkan disfungsi mitokondria di jantung. Oleh karena itu, ekspresi PGC-1α diatur oleh berbagai sinyal yang mengintegrasikan keadaan kardiometabolik yang sangat penting.



Gambar 2. Jalur Pensinyalan PGC-1α

PGC-1α juga secara luas diatur pada tingkat pasca translasi melalui modifikasi protein, seperti fosforilasi, asetilasi, metilasi, ubiquitinasi. Modifikasi protein tidak hanya mengatur aktivitas PGC-1α tetapi juga menyesuaikannya sesuai dengan program gen spesifik dengan mengatur interaksi mereka dengan regulator transkripsi spesifik. Sebagai contoh, PGC-1α dapat difosforilasi langsung oleh AMPK dan *p38 mitogen activated protein kinase* (MAPK), yang selanjutnya menstimulasi aktivasi jalur aktivasi dan menghambat degradasinya. AMPK juga memfasilitasi aktivasi *silent information regulator 1* (SIRT1), yang selanjutnya meningkatkan aktivitas transkripsi PGC-1α. Sebaliknya, aktivitas PGC-1α dapat dihambat oleh *Akt-mediated phosphorylation*. Mekanisme yang mendasari melibatkan langsung fosforilasi PGC-1α oleh Akt, yang menghambat ekspresi PGC-1α ke daerah promotornya. Selain itu, PGC-1α dapat diasetilasi, yang memiliki efek negatif pada aktivitas transkripsionalnya.

Telah banyak penelitian menunjukkan bahwa asetilasi PGC-1α sebagian besar dimodulasi oleh keseimbangan antara *general control non-derepressible 5* (GCN5) dan SIRT1. GCN5 adalah *acetyltransferase* yang terlibat dalam represi PGC-1α dengan mengikat 13 arginin yang terdapat dalam PGC-1α. Namun, SIRT1 diinduksi oleh peningkatan tingkat *nikotinamida adenin dinukleotida* (NAD⁺). SIRT1 berikatan dengan PGC-1α di daerah pusat pengatur antara asam amino 200 dan 400 dan kemudian deasetilasi PGC-1α, sehingga memicu produksi ATP dan mengurangi ekuivalen melalui oksidasi substrat mitokondria. Selain fosforilasi dan asetilasi, PGC-1α juga mengalami metilasi pada beberapa residu arginin di domain C-terminal oleh *protein arginine methyltransferase 1* (PRMT1). Metilasi arginin telah terlibat dalam pengaturan banyak proses seluler yang melibatkan remodeling kromatin dan aktivasi transkripsi.

Peranan PGC-1α pada Metabolisme Jantung

Eksresi PGC-1α dalam miosit jantung menjadi faktor utama untuk biogenesis mitokondria miokardium. PGC-1α di jantung menginduksi biogenesis mitokondria baik pada kultur sel dan hewan transgenik. PGC-1α dapat mengaktifkan serangkaian faktor transkripsi, seperti ERR, PPAR, NRF, yang dengan kuat menginduksi ekspresi hampir semua protein mitokondria yang terlibat dalam *fatty acid oxidation* (FAO), Siklus TCA, dan *electron transport chain* (ETC). Sebagai contoh, PGC-1α menginduksi ekspresi CD36 dan *FA transport proteins* (FATPs) terutama oleh *co-activating* PPAR, dengan meningkatkan FA dalam miosit jantung. Selain itu, PGC-1α mengatur fluks dan penyimpanan FA dalam proses lipolisis trigliserida seluler oleh *adipose triglyceride lipase* (ATGL).

Sebuah penelitian telah menunjukkan bahwa hilangnya PGC-1α menghasilkan gangguan ekspresi gen yang terlibat dalam OXPHOS dan FAO, yang mengarah pada berkurangnya kemampuan untuk mempertahankan suhu tubuh pada paparan dingin. Selain itu, tikus yang kekurangan PGC-1α menunjukkan penurunan cadangan energi jantung, penurunan denyut jantung dan fungsi kontraktal, dan gangguan respon inotropik dan kronotropik. Ini juga

memberi respon buruk terhadap tekanan patofisiologi, seperti olahraga, puasa, tekanan berlebihan kronis, dan iskemik. Selain itu, knockout PGC-1 α berkontribusi terhadap perkembangan kardiomiopati terutama dikarenakan oleh pergeseran proses metabolik. Mekanisme terkait dapat melibatkan pengurangan kapasitas maksimal untuk sintesis ATP mitokondria, FAO dan peningkatan trigliserida karena berkurangnya konsumsi oksigen. Kurangnya PGC-1 α secara signifikan mengurangi kandungan mitokondria jantung, menyebabkan tikus mati dalam 24 jam setelah lahir karena gagal jantung. Kondisi dan fungsi mitokondria di jantung juga bergantung pada struktur membrannya, termasuk kardiolipin. Kerusakan genetik pada remodeling kardiolipin menyebabkan modifikasi pada fungsi dan struktur mitokondria. Oleh karena itu, PGC-1 α mengatur kondisi struktural dan fungsi mitokondria dengan mengatur sintesis fosfolipid. Hasil ini menunjukkan bahwa PGC-1 α memiliki fungsi sinergis dan secara kolektif mendukung biogenesis mitokondria di jantung.

Pada studi lain menunjukkan bahwa PGC-1 α merupakan pengontrol utama biogenesis mitokondria jantung. Overekspresi PGC-1 α pada miosit jantung neonatal tikus bermanfaat untuk peningkatan biogenesis mitokondria dan konsumsi oksigen.. Namun, overekspresi pada jantung tikus dewasa mengarah ke biogenesis mitokondria yang tidak terkendali, struktur mitokondria yang menyimpang, dan kardiomiopati dilatasi. Meskipun peningkatan biogenesis mitokondria memberikan manfaat bagi jantung, penting untuk secara hati-hati mempertahankan ekspresi PGC-1 α pada tingkat sedang untuk mencegah efek negatif.

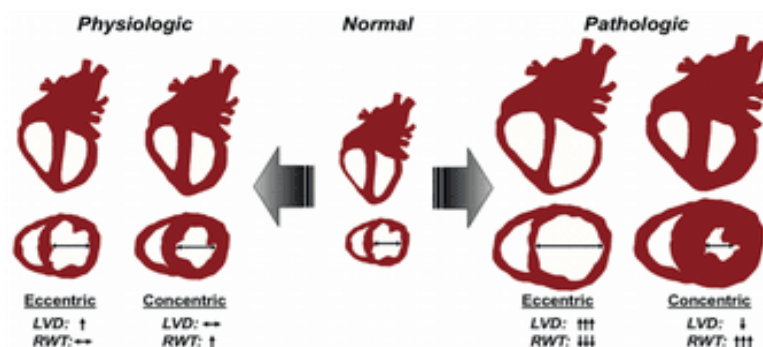
Hipertrofi Jantung dan Gagal jantung

Sistem kardiovaskular memperlihatkan kemampuan adaptasi yang luar biasa, baik pada aktifitas fisik akut maupun jangka panjang. Secara fisiologis, peningkatan kerja jantung yang besar selama latihan fisik jangka panjang dapat menyebabkan terjadinya adaptasi jantung yang menyebabkan perubahan struktural dan fungsional jantung. Adaptasi fisiologis jantung terhadap kondisi lingkungan menyebabkan jantung mampu tumbuh atau menyusut. Jantung bertambah besar dan tergantung pada jenis, kekuatan dan durasi rangsangan, ini menghasilkan hipertrofi jantung fisiologis atau patologis. Hipertrofi jantung biasanya ditandai dengan peningkatan ukuran kardiomiosit dan penebalan dinding ventrikel. Hipertrofi fisiologis ditandai dengan kondisi normal atau meningkatnya fungsi kontraktile dengan bentuk dan struktur jantung yg normal. Hipertrofi patologis berhubungan dengan peningkatan kematian kardiomiosit dan remodeling fibrotik, ditandai dengan penurunan fungsi sistolik dan diastolik yang sering berkembang menjadi gagal jantung. Peristiwa yang memicu hipertrofi jantung adalah stres mekanik dan stimulasi neurohumoral, dan ini berkontribusi untuk modulasi berbagai respon seluler termasuk ekspresi gen, sintesis protein, perakitan sarkomer, metabolisme sel, yang mengarah ke pengembangan dan perkembangan hipertrofi jantung.

Hipertrofi dapat dibagi sebagai konsentris atau eksentrik. Klasifikasi ini didasarkan pada perubahan bentuk, yang tergantung pada stimulus awal. Hipertrofi konsentris mengacu pada peningkatan ketebalan dinding relatif dan massa jantung, dengan pengurangan kecil atau tidak ada perubahan dalam volume jantung. Hipertrofi konsentris ditandai dengan penambahan sarkomer secara paralel menyebabkan penebalan pada sel miosit. Hipertrofi eksentrik mengacu pada peningkatan massa jantung dengan peningkatan volume jantung, yaitu jantung yang melebar. Ketebalan dinding relatif mungkin normal, menurun, atau meningkat. Pada hipertrofi eksentrik, penambahan sarkomer secara seri menyebabkan pelebaran sel miosit. Parameter yang digunakan untuk menentukan pengkategorian ini adalah ukuran ruang jantung, ketebalan dinding jantung dan ketebalan dinding jantung relatif (*relative wall thickness*/RWT). Eksentrik digambarkan sebagai peningkatan massa jantung dengan ketebalan dinding jantung relatif tetap karena kesesuaian peningkatan ukuran ruang jantung dan ketebalan dinding jantung. Sedangkan remodeling konsentris dikarakteristikan

sebagai peningkatan massa jantung dengan peningkatan yang tidak proporsional antara ketebalan dinding jantung relatif terhadap ukuran ruang jantung. Hipertrofi konsentris berhubungan dengan manifestasi klinik yang lebih buruk jika terjadi bersamaan dengan penyakit jantung.

Biasanya, remodeling eksentrik atau konsentris hipertrofi jantung fisiologis karena latihan fisik, jenis latihan dinamik menyebabkan terjadinya *volume overload* yang kronik yang stimulasi terjadinya remodeling eksentrik. Sedangkan jenis latihan statis menstimulasi terjadinya remodeling tipe konsentrik. Pada kenyataannya, latihan pada atlet sangat jarang yang berupa latihan dinamis atau statis murni. Umumnya merupakan gabungan keduanya sehingga respon hipertrofi jantung yang terjadi merupakan campuran tipe eksentrik dan konsentrik⁷. Namun, perubahan morfologi jantung akibat latihan fisik hanya terbatas pada 12% -15% peningkatan berat jantung secara keseluruhan dan tidak berkembang menjadi gagal jantung. Sebaliknya, hipertrofi jantung patologis seperti pada kondisi hipertensi, infark miokard, atau kardiomiopati hipertrofi biasanya menunjukkan respons hipertrofi yang lebih kuat baik pada tipe konsentris atau eksentrik dan sering berkembang menjadi keadaan gagal jantung. Pertumbuhan eksentrik patologis dapat mewakili transisi awal ke keadaan dilatasi jantung; sedangkan remodeling konsentris menghasilkan penebalan dinding ventrikel yang sangat dalam dengan penurunan diameter ventrikel kiri.



Gambar 4. Perbandingan Pertumbuhan Jantung Eksentrik dan Konsentrik Pada Kondisi Stres Fisiologis dan Patologis; LVD: Left Ventrikel Diameter, RWT: Ratio Wall Thickness

Sinyal biogenesis mitokondria dipertahankan pada tahap awal hipertrofi agar terjadi kompensasi sesuai dengan meningkatnya kebutuhan energi akibat meningkatnya beban kerja. Namun, terdapat ambang kritis metabolisme mitokondria yang diperlukan untuk mengimbangi beban kerja jantung, jika ambang ini terlewat justru menyebabkan penurunan biogenesis mitokondria dan metabolisme oksidatif⁸. Hipertrofi jantung patologis seperti pada kondisi hipertensi, infark miokard, atau kardiomiopati hipertrofik biasanya menunjukkan respons hipertrofik yang lebih kuat baik pada tipe konsentris atau eksentrik dan sering berkembang menjadi keadaan gagal jantung. Gagal jantung adalah sindrom klinis umum dan kompleks yang dihasilkan dari gangguan jantung fungsional atau struktural, mengganggu pengisian ventrikel atau pengeluaran darah ke sirkulasi sistemik untuk memenuhi kebutuhan tubuh. Gagal jantung dapat disebabkan oleh penyakit endokardium, miokardium, perikardium, katup jantung, pembuluh darah atau gangguan metabolisme. Sebagian besar pasien dengan gagal jantung memiliki gejala karena gangguan fungsi miokard ventrikel kiri.

Protein *PGC-1α* pada Hipertrofi Jantung Patologis dan Gagal Jantung

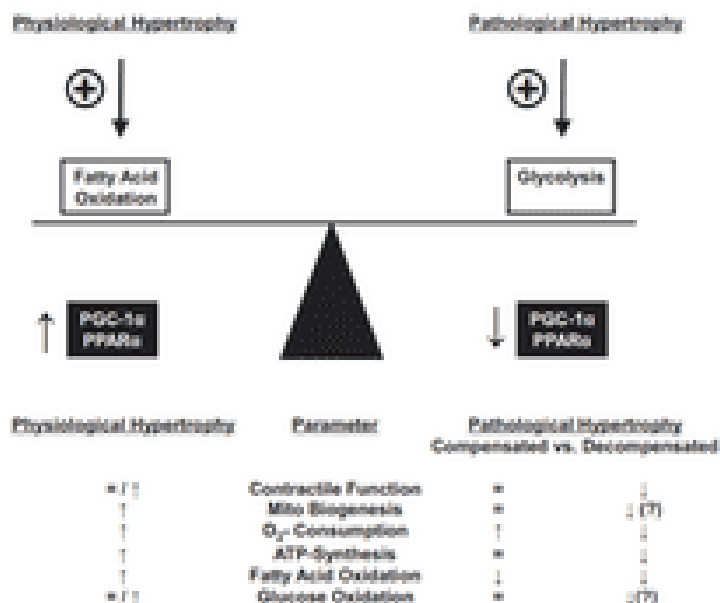
Hipertrofi jantung patologis ditandai dengan penurunan *fatty acid oxidation* (FAO) dengan pergantian penggunaan glukosa. Ini sering disebut sebagai 'switch substrat'.

Bersamaan dengan pergeseran ini terjadi juga perubahan pada ekspresi dan aktivitas protein transkripsional yang terlibat dalam glikolisis dan FAO seperti *PPAR γ co-activator-1 α* (PGC1- α). Perubahan ini bersama-sama menyebabkan peningkatan uptake glukosa, peningkatan glikolisis dan penurunan FAO. Dalam beberapa penelitian menyatakan bahwa bagaimanapun oksidasi glukosa tidak akan meningkat, sehingga terjadi *uncoupling* glikolisis dan oksidasi glukosa. Hal ini menyebabkan keterbatasan jumlah asetil-koA pada siklus TCA yang mempertahankan produksi ATP yang cukup. Anaplerosis adalah mekanisme yang diperkirakan untuk 'perbaikan cepat' dalam mempertahankan homeostasis metabolik dengan memasukkan karbon di berbagai lokasi dalam siklus asam *tricarboxylic* (TCA). Namun, dalam jangka panjang akan merugikan, karena proses ini juga menggunakan ATP, sehingga dapat terjadi penipisan kadar energi.

Pada hipertrofi terjadi peningkatan beban kerja jantung dan kebutuhan akan ATP yang bertambah. Hipertrofi juga meningkatkan jarak difusi oksigen dan substrat lainnya yang ada dalam pembuluh darah ke jaringan lebih jauh, sehingga menghasilkan hipoksia. Pada keadaan hipoksia maka metabolisme dialihkan dari FAO ke oksidasi glukosa sebagai mekanisme perlindungan karena pembentukan ATP dari glukosa yang hanya membutuhkan lebih sedikit oksigen (6 mol oksigen per mol glukosa) dibandingkan dengan FA (23 mol oksigen per mol palmitic acid). Ini seperti yang terjadi pada perkembangan jantung janin, glukosa digunakan sebagai sumber energi utama karena belum berkembangnya transportasi FA dan enzim metabolisme serta ketersediaan oksigen yang terbatas.

Selanjutnya, peningkatan kebutuhan energi hipertrofi patologis menyebabkan penipisan senyawa cadangan energi yang mengurangi *phosphocreatine* (PCr)/ rasio ATP. PCr adalah molekul kecil yang merupakan bagian dari transportasi energi *creatine kinase* (CK) yang mentransfer energi dari ATP yang dihasilkan dari mitokondria ke miofibril (Gmbr 1). Mitokondria kreatine kinase mengkatalisis transfer ikatan fosfat berenergi tinggi dari ATP ke kreatine untuk membentuk PCr dan *adenosine diphosphate* (ADP). PCr berdifusi dari mitokondria ke dalam miofibril. Isoform CK pada miofibril mereformasi ATP dari PCr. Kreatine yang bebas dibuat dari pelepasan fosfat dari PCr berdifusi kembali ke mitokondria. Dalam pengaturan hipertrofi patologis ketika kebutuhan energi meningkat melebihi suplai energi, sistem CK berfungsi sebagai cadangan energi. Kadar PCr akan menurun untuk mempertahankan kadar ATP yang menyebabkan peningkatan kadar ADP, yang dapat menghambat banyak enzim intraseluler yang mengarah ke gangguan kontraktilitas jantung. Ini menghasilkan perkembangan menjadi HF, pada level ATP miokard berkurang secara signifikan menjadi 30–40%. Faktor seperti penurunan kreatine, tingkat PCr dan aktivitas CK berkontribusi pada gangguan pengiriman energi ke miofibril, semakin memperburuk disfungsi kontraktil dan hilangnya cadangan ATP. Penurunan rasio PCr/ATP diamati pada pasien dengan gagal jantung dan telah dilaporkan sebagai prediktor mortalitas yang lebih baik daripada fraksi ejeksi.

Sebuah model umum yang digunakan untuk menginduksi hipertrofi patologis pada hewan adalah induksi hipertrofi *pressure overload hypertrophy* (POH) dengan penyempitan pembedahan aorta transversa antara batang brachiocephalic dan arteri karotis kiri (TAC). POH dan gagal jantung berhubungan dengan ekspresi gen yang ditekan dari PGC-1 α dan mitra transkripsional PPAR yang mengarah ke penurunan ekspresi gen yang terlibat dalam FAO. Ini telah dijelaskan untuk berbagai model tikus dari POH. Downregulation dari PGC-1 α sebagai mekanisme untuk pergantian dari FAO ke pemanfaatan substrat terutama untuk oksidasi glukosa yang dihasilkan dalam produksi ATP yang lebih efisien (konsumsi O₂/ATP diproduksi). Studi yang dilakukan oleh Pereira et al (2014) menyimpulkan bahwa selama hipertrofi patologis, PGC-1 α ditekan bersamaan dengan penurunan kapasitas oksidatif mitokondria dan FAO. Fisiologis dan patologis hipertrofi jantung diringkas dalam gambar 5.



Gambar 5. Metabolisme Energi Miokard Dalam Menanggapi Hipertrofi Fisiologis dan Patologis

Jantung dengan delesi pada PGC-1 α lebih rentan terhadap gagal jantung dalam respon pada tekanan berlebihan. Jika ekspresi PGC-1 α menurun di jantung maka menunjukkan percepatan gagal jantung. Mekanisme yang mendasarinya sangat kompleks, dan mekanisme lain selain kekurangan energi mungkin ada. Gagal jantung yang dipercepat pada PGC-1 α jantung KO karena adanya penekanan ekspresi OXPHOS dan FAO.

Ekspresi PGC-1 α yang dipertahankan, menunjukkan ada mekanisme PGC-1-independent yang mengatur ekspresi gen OXPHOS dan FAO. Ini juga menunjukkan bahwa ada ambang kapasitas mitokondria, yang tidak dapat ditopang oleh tidak adanya PGC-1 α dalam kondisi tekanan yang berlebihan. Sejumlah kerusakan menjadi jelas di PGC-1 α jantung KO yang akhirnya mengakibatkan gagal jantung, termasuk kegagalan untuk meningkatkan glikolisis dan oksidasi glukosa, mengurangi efisiensi jantung, dan penurunan fungsi mitokondria lebih lanjut. Ekspresi PGC-1 α akan menunjukkan peningkatan stres oksidatif, peran tumpang tindih pada protein PGC-1 α dalam mengatur mekanisme antioksidan. Ambang batas untuk protein PGC-1 α diperlukan untuk mempertahankan fungsi mitokondria dan kontraktile. Hipotesis ini didukung oleh studi jantung tikus dengan gabungan penghapusan PGC-1 α yang meninggal karena serangan jantung dini.

PEMBAHASAN

Metabolisme Energi Jantung

Jantung bergantung pada berbagai substrat untuk menghasilkan energi dalam bentuk ATP, dengan asam lemak sebagai sumber utama. Sekitar 60-90% energi yang dibutuhkan jantung untuk menjalankan fungsinya berasal dari asam lemak, sementara glukosa dan laktat menyumbang sekitar 10-40% dari total sumber energi (Di et al., 2018). Proses metabolisme energi jantung ini sangat dinamis, tergantung pada kondisi fisiologis seperti beban kerja jantung, pasokan oksigen, dan status nutrisi, yang memungkinkan jantung untuk beradaptasi dengan menggunakan proporsi substrat yang berbeda sebagai sumber ATP guna menjaga pasokan energi yang konstan (Riehle & Abel, 2012). Asam lemak, baik dalam bentuk triacylglycerol (TAG) yang terkandung dalam kilomikron atau VLDL yang berasal dari hati dan usus, maupun asam lemak bebas (FFA) yang terikat pada albumin plasma, merupakan

dua sumber utama dari asam lemak yang digunakan oleh jantung. Proses lipolisis yang dipengaruhi oleh lipoprotein lipase (LpL) melepaskan FFA yang kemudian memasuki kardiomyosit melalui fatty acid translocase (CD36) (Tham et al., 2015). Di dalam kardiomyosit, asam lemak akan diangkut ke mitokondria untuk menjalani proses β -oksidasi dan fosforilasi oksidatif, yang menghasilkan ATP yang diperlukan untuk kontraksi otot jantung. FFA yang tidak digunakan akan disimpan dalam bentuk TAG di dalam miokardium sebagai cadangan energi untuk digunakan pada saat dibutuhkan (Yamamoto & Sano, 2022). Dalam kondisi tertentu, seperti saat asupan oksigen terbatas atau dalam keadaan stres, jantung juga mengandalkan glukosa yang diproses melalui glikolisis atau laktat yang diubah menjadi piruvat untuk menghasilkan ATP (Ribas & Vargas, 2022).

Penelitian-penelitian terdahulu telah menunjukkan pentingnya pemahaman mengenai proses metabolisme energi dalam kardiomyosit untuk memahami patofisiologi gagal jantung. Salah satunya adalah studi oleh (Guignabert et al., 2024) yang menemukan bahwa perubahan dalam metabolisme energi jantung, terutama gangguan pada oksidasi asam lemak, dapat berkontribusi terhadap perkembangan gagal jantung. Penelitian lain oleh (Lopaschuk et al., 2021) menunjukkan bahwa disfungsi mitokondria dan penurunan kapasitas oksidatif jantung dapat memperburuk kondisi gagal jantung dengan mengurangi kemampuan jantung untuk menghasilkan ATP yang cukup untuk kontraksi otot. Selain itu, penelitian (Ranjbarvaziri et al., 2021) menyoroti bahwa pengaruh perubahan dalam sumber energi jantung, terutama peningkatan penggunaan glukosa daripada asam lemak, berhubungan dengan pembentukan stres oksidatif dan inflamasi yang memperburuk kondisi gagal jantung. Secara keseluruhan, metabolisme energi jantung yang efisien sangat bergantung pada keseimbangan antara berbagai substrat energi yang digunakan untuk menghasilkan ATP. Gangguan dalam proses ini, terutama pada β -oksidasi asam lemak dan fosforilasi oksidatif, dapat menyebabkan penurunan kapasitas fungsional jantung yang berkontribusi pada gagal jantung. Studi-studi terkini semakin mengarah pada pemahaman tentang bagaimana perubahan dalam jalur metabolik ini dapat menjadi penanda awal atau penyebab utama dari gagal jantung, serta potensi intervensi terapeutik yang dapat dikembangkan untuk mengatasi gangguan metabolisme energi pada jantung.

Regulasi PGC-1 α Dalam Metabolisme Energi Jantung

PGC-1 α (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha) merupakan koaktivator transkripsi yang berperan penting dalam regulasi biogenesis mitokondria dan metabolisme energi jantung. PGC-1 α mengaktifkan berbagai faktor transkripsi seperti estrogen receptor-related receptors (ERR), peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs), dan nuclear respiratory factors (NRFs), yang semuanya berperan dalam pengaturan metabolisme energi dan produksi ATP di dalam sel jantung. Sebagai respons terhadap perubahan kondisi metabolik dan stres jantung, PGC-1 α dapat diinduksi baik pada tingkat transkripsi maupun pasca-translasi (Fontecha-Barriuso et al., 2020).

Pada tingkat transkripsi, ekspresi PGC-1 α dapat dimodulasi oleh berbagai jalur sinyal seperti AMP-activated protein kinase (AMPK), Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase (CAMK), dan β -adrenergic receptor (β -AR)/cAMP. Faktor-faktor ini merespons perubahan dalam kebutuhan energi, seperti saat latihan fisik, puasa, atau paparan dingin, yang meningkatkan produksi ATP dan mitokondria untuk mendukung aktivitas jantung yang berkelanjutan (Ramadhan & Soetikno, 2024). Selain itu, faktor transkripsi seperti CREB dan MEF2 berperan penting dalam mengatur ekspresi PGC-1 α , khususnya dalam kondisi stres jantung, yang menunjukkan keterkaitannya dengan homeostasis energi sel jantung (Seo et al., 2020). Namun, pengaturan PGC-1 α juga dipengaruhi oleh mekanisme penurunan ekspresi yang melibatkan histone deacetylases (HDACs) dan RNA polimerase II. HDACs

menghambat aktivitas MEF2 yang berperan dalam pemeliharaan fungsi mitokondria jantung, sementara RNA polimerase II yang difosforilasi oleh cyclin-dependent kinase 9 (Cdk9) menghambat transkripsi PGC-1 α , yang pada akhirnya menyebabkan disfungsi mitokondria (Q. Zhou et al., 2021). Hal ini menggambarkan bahwa keseimbangan antara aktivasi dan inhibisi jalur sinyal sangat penting untuk menjaga fungsi mitokondria dan metabolisme energi jantung yang optimal.

Pada tingkat pasca-translasi, PGC-1 α mengalami berbagai modifikasi protein yang mengatur aktivitas transkripsionalnya, termasuk fosforilasi, asetilasi, dan metilasi. Fosforilasi PGC-1 α oleh AMPK dan p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) meningkatkan aktivitasnya dalam mengatur produksi ATP. Sebaliknya, aktivitas PGC-1 α dapat dihambat oleh fosforilasi Akt yang menghalangi ekspresi gen PGC-1 α di promotor (Lee et al., 2021). Modifikasi asetilasi dan metilasi juga memainkan peran penting dalam modulasi aktivitas PGC-1 α . Asetilasi PGC-1 α yang dimediasi oleh GCN5 dapat menurunkan aktivitas transkripsi, sementara deasetilasi oleh SIRT1 meningkatkan aktivitas transkripsi dan produksi ATP dalam kondisi yang meningkatkan kadar NAD⁺ (Z. Zhang et al., 2021). Modifikasi metilasi arginin pada PGC-1 α oleh protein arginine methyltransferase 1 (PRMT1) juga berkontribusi pada aktivasi transkripsi dan remodeling kromatin yang mempengaruhi produksi energi (Mendoza et al., 2023). Selain itu, penelitian terbaru menunjukkan bahwa PGC-1 α tidak hanya berperan dalam biogenesis mitokondria, tetapi juga memengaruhi proses-proses metabolik lainnya seperti oksidasi asam lemak dan glikolisis. PGC-1 α memungkinkan adaptasi jantung terhadap beban kerja dan kondisi lingkungan yang berubah, seperti selama aktivitas fisik atau stres metabolik, yang membutuhkan peningkatan kapasitas produksi energi (C. Chen et al., 2024). Keberagaman regulasi PGC-1 α ini menunjukkan pentingnya koaktivator transkripsi ini dalam memastikan fungsi jantung yang efisien dan adaptif terhadap perubahan kondisi.

Peranan PGC-1 α pada Metabolisme Jantung

PGC-1 α (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1 Alpha) memainkan peran penting dalam biogenesis mitokondria, khususnya dalam miosit jantung. Sebagai koaktivator transkripsi, PGC-1 α mengatur sejumlah faktor transkripsi seperti PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor), ERR (Estrogen-Related Receptor), dan NRF (Nuclear Respiratory Factor) yang berperan dalam ekspresi gen-gen penting untuk fungsi mitokondria, termasuk dalam proses oksidasi asam lemak (FAO), siklus TCA, dan rantai transportasi elektron (ETC) (Persad & Lopaschuk, 2022).

Penelitian menunjukkan bahwa PGC-1 α sangat penting untuk adaptasi metabolisme jantung terhadap kebutuhan energi. Ketika PGC-1 α diekspresikan berlebihan pada miosit jantung neonatal, biogenesis mitokondria dan konsumsi oksigen meningkat, yang memberikan manfaat bagi fungsi jantung. Namun, overekspresi pada jantung tikus dewasa mengarah pada biogenesis mitokondria yang tidak terkendali, dengan struktur mitokondria yang menyimpang dan berkembangnya kardiomiopati dilatasi (Ajoalabady et al., 2022). Hal ini menunjukkan pentingnya pengaturan ekspresi PGC-1 α agar tidak menimbulkan efek negatif. Sebaliknya, hilangnya ekspresi PGC-1 α dapat menyebabkan gangguan besar pada fungsi mitokondria. Pada tikus yang kekurangan PGC-1 α , terjadi penurunan kandungan mitokondria, penurunan oksidasi asam lemak, dan defisit energi yang berujung pada gagal jantung. Kehilangan PGC-1 α juga berkontribusi pada perkembangan kardiomiopati, karena proses metabolik yang terganggu, seperti sintesis ATP dan metabolisme lipid (Morciano et al., 2021). PGC-1 α juga memainkan peran dalam respons jantung terhadap stres, seperti olahraga, puasa, dan iskemia, serta dalam mitigasi stres oksidatif dengan mengaktifkan enzim yang terlibat dalam detoksifikasi ROS (Manolis et al., 2021). Penurunan fungsi mitokondria akibat gangguan regulasi PGC-1 α pada gagal jantung menegaskan betapa krusialnya peran

PGC-1 α dalam menjaga kesehatan jantung di berbagai kondisi metabolik dan patologis (Kuo et al., 2023). Penelitian lebih lanjut tentang mekanisme regulasi PGC-1 α dapat membuka peluang terapeutik baru untuk pengobatan penyakit jantung, terutama gagal jantung, dengan menargetkan jalur-jalur metabolik ini (Ng et al., 2023)

Hipertrofi Jantung: Fisiologis vs. Patologis

Hipertrofi jantung adalah respons adaptif terhadap peningkatan beban kerja pada jantung, yang dapat terjadi akibat berbagai faktor fisiologis maupun patologis. Hipertrofi jantung fisiologis, yang biasanya terjadi sebagai respons terhadap latihan fisik, umumnya ditandai dengan peningkatan massa jantung yang sebanding dengan fungsi kontraktile yang normal atau meningkat (Oldfield et al., 2020). Sebaliknya, hipertrofi jantung patologis yang terjadi akibat penyakit seperti hipertensi, infark miokard, atau kardiomiopati hipertrofik, dapat mengarah pada gangguan fungsi sistolik dan diastolik yang sering berujung pada gagal jantung (Ritterhoff & Tian, 2023). Hipertrofi jantung dapat dibagi menjadi dua jenis utama berdasarkan perubahan morfologi jantung: hipertrofi konsentris dan hipertrofi eksentrik. Hipertrofi konsentris terjadi ketika penebalan dinding ventrikel jantung tidak disertai dengan peningkatan volume jantung, sementara hipertrofi eksentrik melibatkan peningkatan volume jantung seiring dengan pembesaran dinding ventrikel (Yang et al., 2022). Hipertrofi konsentris lebih sering ditemukan pada hipertensi dan berhubungan dengan prognosis klinis yang lebih buruk, karena peningkatan ketebalan dinding ventrikel dapat mengurangi volume ventrikel yang tersedia untuk pengisian darah, mengarah pada gangguan fungsi diastolik (Nauta et al., 2020).

Pada kondisi fisiologis seperti olahraga, tubuh merespons dengan peningkatan kapasitas jantung melalui remodeling eksentrik, yang memungkinkan peningkatan kapasitas volume jantung untuk mengatasi beban kerja yang meningkat. Sementara itu, pada kondisi patologis, jantung akan mengalami remodeling baik secara eksentrik maupun konsentris tergantung pada jenis stres yang diberikan. Hipertrofi yang terjadi pada kondisi patologis, seperti pada hipertensi atau infark miokard, seringkali tidak terkontrol dan dapat menyebabkan penurunan fungsi jantung yang berujung pada gagal jantung (Schilling, 2015).

Sinyal biogenesis mitokondria memainkan peran krusial dalam mengatasi peningkatan beban kerja jantung. Pada tahap awal hipertrofi, jantung akan mengadaptasi dirinya dengan meningkatkan jumlah mitokondria untuk memenuhi kebutuhan energi yang lebih besar. Namun, jika ambang kapasitas mitokondria terlewat, penurunan biogenesis mitokondria dan gangguan metabolisme oksidatif dapat terjadi, yang memperburuk kondisi gagal jantung (M. Liu et al., 2022). Penurunan fungsi mitokondria ini sangat penting dalam pengembangan gagal jantung, karena mitokondria merupakan pusat energi sel yang vital bagi kontraksi miokardium (Brown et al., 2017). Kondisi ini dapat berkembang dari berbagai penyebab, termasuk hipertrofi jantung patologis yang tidak terkontrol. Sebagian besar pasien dengan gagal jantung mengalami gangguan pada fungsi ventrikel kiri, yang mengganggu pengisian dan pengeluaran darah, menyebabkan penurunan aliran darah ke jaringan tubuh yang pada akhirnya memperburuk kualitas hidup pasien (Aimo et al., 2020).

Protein PGC-1 α pada Hipertrofi Jantung Patologis dan Gagal Jantung

Hipertrofi jantung patologis dan gagal jantung merupakan kondisi yang terkait erat dengan perubahan metabolik di miokardium. Salah satu aspek penting dari perubahan ini adalah pergeseran dari oksidasi asam lemak (FAO) ke oksidasi glukosa, yang dikenal sebagai 'substrate switch'. Pada kondisi hipertrofi, terjadi penurunan kapasitas mitokondria dalam melakukan FAO, yang diikuti dengan peningkatan penggunaan glukosa untuk menghasilkan ATP. Proses ini mengarah pada perubahan ekspresi dan aktivitas protein transkripsi, termasuk PGC-1 α , yang berperan penting dalam pengaturan metabolisme energi jantung

(Xiang et al., 2020). PGC-1 α adalah koaktivator transkripsi yang mengatur ekspresi gen-gen yang terlibat dalam oksidasi asam lemak dan metabolisme mitokondria. Pada hipertrofi jantung patologis, ekspresi PGC-1 α mengalami penurunan yang signifikan, yang mengarah pada berkurangnya kapasitas oksidasi asam lemak dan ketidakseimbangan antara glikolisis dan oksidasi glukosa (B. Zhang et al., 2020). Penurunan aktivitas PGC-1 α ini berkontribusi pada kekurangan energi dalam miokardium, yang memperburuk disfungsi kontraktil dan berujung pada gagal jantung. Sebagai contoh, dalam model tikus dengan delesi PGC-1 α , ditemukan bahwa jantung lebih rentan terhadap kegagalan dalam merespons tekanan berlebih (Hou et al., 2021).

Pada hipertrofi patologis, terjadi peningkatan beban kerja jantung yang memerlukan peningkatan ATP. Namun, perubahan metabolik yang melibatkan pergeseran dari FAO ke oksidasi glukosa menjadi mekanisme perlindungan dalam kondisi hipoksia, di mana oksidasi glukosa membutuhkan lebih sedikit oksigen dibandingkan (X. Liu et al., 2021). FAO Proses ini dapat meningkatkan efisiensi ATP dalam kondisi oksigen terbatas, seperti yang terjadi pada perkembangan jantung janin (Aggarwal et al., 2022). Namun, dalam jangka panjang, pergeseran ini dapat berkontribusi pada penipisan cadangan energi, terutama dalam bentuk fosfokreatin (PCr), yang memainkan peran penting dalam mentransfer energi dari mitokondria ke miofibril (Z. Huang et al., 2023). Pada tingkat molekuler, penurunan rasio PCr/ATP dan aktivitas kreatin kinase (CK) terkait dengan gangguan pengiriman energi ke miofibril, yang memperburuk kontraktilitas jantung (Oka et al., 2022). Penurunan kadar PCr berkontribusi pada gangguan metabolisme dan berujung pada disfungsi kontraktil jantung yang lebih parah. Penurunan ekspresi PGC-1 α lebih lanjut mengarah pada penurunan efisiensi jantung dan penurunan fungsi mitokondria (Actis Dato et al., 2024). Dalam model tikus dengan delesi PGC-1 α , ditemukan bahwa kurangnya PGC-1 α memperburuk metabolisme jantung dan mempercepat perkembangan gagal jantung (Wasyluk et al., 2021).

KESIMPULAN

Jantung memperoleh sumber energi utama dari asam lemak (*fatty acid*=FA) (60-90%), glukosa dan laktat (10–40%). Meskipun berbagai kondisi seperti beban kerja jantung, suplai oksigen dan suplai nutrisi selalu berubah, jantung mampu beradaptasi dan bergantung pada berbagai proporsi substrat sebagai sumber ATP untuk memastikan pemenuhan energi yang konstan dapat dihasilkan. PGC-1 α adalah transkripsional koaktivators yang berperan utama dalam regulasi biogenesis mitokondria dan metabolisme energi jantung. Hipertrofi jantung patologis seperti pada kondisi hipertensi, infark miokard, atau kardiomiopati hipertrofik biasanya menunjukkan respons hipertrofik yang lebih kuat baik pada tipe konsentris atau eksentrik dan sering berkembang menjadi keadaan gagal jantung. Hipertrofi jantung patologis ditandai dengan penurunan *fatty acid oxidation* (FAO) dengan pergantian penggunaan glukosa. Ini sering disebut sebagai 'switch substrat'. Bersamaan dengan pergeseran ini terjadi juga penurunan pada ekspresi dan aktivitas protein transkripsional yang terlibat dalam glikolisis dan FAO seperti *PPAR γ co-activator-1 α* (PGC1- α). Selanjutnya, peningkatan kebutuhan energi hipertrofi patologis menyebabkan penipisan senyawa cadangan energi yang mengurangi *phosphocreatine* (PCr)/ rasio ATP. Jantung dengan delesi pada PGC-1 α lebih rentan terhadap gagal jantung dalam respon pada tekanan berlebihan. Jika ekspresi PGC-1 α menurun di jantung maka menunjukkan percepatan gagal jantung.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada semua pihak yang telah mendukung penelitian ini. Penelitian ini menunjukkan pentingnya PGC-1 α dalam regulasi metabolisme energi jantung, terutama

dalam kondisi hipertrofi jantung patologis yang sering berujung pada gagal jantung. Penurunan ekspresi PGC-1 α mengarah pada penurunan penggunaan asam lemak dan peningkatan penggunaan glukosa, yang dapat mengurangi cadangan energi jantung dan memperburuk kondisi gagal jantung. Temuan ini diharapkan dapat membuka peluang untuk terapi yang lebih efektif dalam pengelolaan penyakit jantung.

DAFTAR PUSTAKA

- Actis Dato, V., Lange, S., & Cho, Y. (2024). *Metabolic Flexibility of the Heart: The Role of Fatty Acid Metabolism in Health, Heart Failure, and Cardiometabolic Diseases*. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(2), Article 2. <https://doi.org/10.3390/ijms25021211>
- Aggarwal, R., Potel, K. N., McFalls, E. O., Butterick, T. A., & Kelly, R. F. (2022). *Novel Therapeutic Approaches Enhance PGC1-alpha to Reduce Oxidant Stress-Inflammatory Signaling and Improve Functional Recovery in Hibernating Myocardium*. *Antioxidants*, 11(11), Article 11. <https://doi.org/10.3390/antiox11112155>
- Aimo, A., Castiglione, V., Borrelli, C., Saccaro, L. F., Franzini, M., Masi, S., Emdin, M., & Giannoni, A. (2020). *Oxidative stress and inflammation in the evolution of heart failure: From pathophysiology to therapeutic strategies*. *European Journal of Preventive Cardiology*, 27(5), 494–510. <https://doi.org/10.1177/2047487319870344>
- Ajoolabady, A., Chiong, M., Lavandero, S., Klionsky, D. J., & Ren, J. (2022). *Mitophagy in cardiovascular diseases: Molecular mechanisms, pathogenesis, and treatment*. *Trends in Molecular Medicine*, 28(10), 836–849. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2022.06.007>
- Bajaj, J. S., O'Leary, J. G., Lai, J. C., Wong, F., Long, M. D., Wong, R. J., & Kamath, P. S. (2022). *Acute-on-Chronic Liver Failure Clinical Guidelines*. *Official Journal of the American College of Gastroenterology / ACG*, 117(2), 225. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001595>
- Bisaccia, G., Ricci, F., Gallina, S., Di Baldassarre, A., & Ghinassi, B. (2021). *Mitochondrial Dysfunction and Heart Disease: Critical Appraisal of an Overlooked Association*. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(2), Article 2. <https://doi.org/10.3390/ijms22020614>
- Bomer, N., Pavez-Giani, M. G., Grote Beverborg, N., Cleland, J. G. F., van Veldhuisen, D. J., & van der Meer, P. (2022). *Micronutrient deficiencies in heart failure: Mitochondrial dysfunction as a common pathophysiological mechanism? Journal of Internal Medicine*, 291(6), 713–731. <https://doi.org/10.1111/joim.13456>
- Brown, D. A., Perry, J. B., Allen, M. E., Sabbah, H. N., Stauffer, B. L., Shaikh, S. R., Cleland, J. G. F., Colucci, W. S., Butler, J., Voors, A. A., Anker, S. D., Pitt, B., Pieske, B., Filippatos, G., Greene, S. J., & Gheorghiade, M. (2017). *Mitochondrial function as a therapeutic target in heart failure*. *Nature Reviews Cardiology*, 14(4), 238–250. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.203>
- Chambers, J. M., & Wingert, R. A. (2020). *PGC-1 α in Disease: Recent Renal Insights into a Versatile Metabolic Regulator*. *Cells*, 9(10), Article 10. <https://doi.org/10.3390/cells9102234>
- Chen, C., Ding, Y., Huang, Q., Zhang, C., Zhao, Z., Zhou, H., Li, D., & Zhou, G. (2024). *Relationship between arginine methylation and vascular calcification*. *Cellular Signalling*, 119, 111189. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2024.111189>
- Chen, L., Qin, Y., Liu, B., Gao, M., Li, A., Li, X., & Gong, G. (2022). *PGC-1 α -Mediated Mitochondrial Quality Control: Molecular Mechanisms and Implications for Heart Failure*. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.871357>

- Cibi, D. M., Bi-Lin, K. W., Shekeran, S. G., Sandireddy, R., Tee, N., Singh, A., Wu, Y., Srinivasan, D. K., Kovalik, J.-P., Ghosh, S., Seale, P., & Singh, M. K. (2020). Prdm16 Deficiency Leads to Age-Dependent Cardiac Hypertrophy, Adverse Remodeling, Mitochondrial Dysfunction, and Heart Failure. *Cell Reports*, 33(3). <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108288>
- Di, W., Lv, J., Jiang, S., Lu, C., Yang, Z., Ma, Z., Hu, W., Yang, Y., & Xu, B. (2018). PGC-1: The Energetic Regulator in Cardiac Metabolism. *Current Issues in Molecular Biology*, 28(1), Article 1. <https://doi.org/10.21775/cimb.028.029>
- Edelmann, F., Knosalla, C., Mörike, K., Muth, C., Prien, P., & Störk, S. (2018). Chronic Heart Failure. *Deutsches Ärzteblatt International*, 115(8), 124–130. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0124>
- Fontecha-Barriuso, M., Martin-Sanchez, D., Martinez-Moreno, J., Monsalve, M., Ramos, A., Sanchez-Niño, M., Ruiz-Ortega, M., Ortiz, A., & Sanz, A. (2020). The Role of PGC-1 α and Mitochondrial Biogenesis in Kidney Diseases. *Biomolecules*, 10(2), 347. <https://doi.org/10.3390/biom10020347>
- Guignabert, C., Aman, J., Bonnet, S., Dorfmueller, P., Olschewski, A. J., Pullamsetti, S., Rabinovitch, M., Schermuly, R. T., Humbert, M., & Stenmark, K. R. (2024). Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: Current insights and future directions. *European Respiratory Journal*, 64(4), 2401095. <https://doi.org/10.1183/13993003.01095-2024>
- Guo, Z., Fan, D., Liu, F.-Y., Ma, S.-Q., An, P., Yang, D., Wang, M.-Y., Yang, Z., & Tang, Q.-Z. (2022). NEU1 Regulates Mitochondrial Energy Metabolism and Oxidative Stress Post-myocardial Infarction in Mice via the SIRT1/PGC-1 Alpha Axis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.821317>
- Halling, J. F., & Pilegaard, H. (2020). PGC-1 α -mediated regulation of mitochondrial function and physiological implications. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 45(9), 927–936. <https://doi.org/10.1139/apnm-2020-0005>
- Hou, N., Huang, Y., Cai, S., Yuan, W., Li, L., Liu, X., Zhao, G., Qiu, X., Li, A., Cheng, C., Liu, S., Chen, X., Cai, D., Xie, J., Chen, M., & Luo, C. (2021). Puerarin ameliorated pressure overload-induced cardiac hypertrophy in ovariectomized rats through activation of the PPAR α /PGC-1 pathway. *Acta Pharmacologica Sinica*, 42(1), 55–67. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-0401-y>
- Huang, S., Chen, X., Pan, J., Zhang, H., Ke, J., Gao, L., Yu Chang, A. C., Zhang, J., & Zhang, H. (2023). Hydrogen sulfide alleviates heart failure with preserved ejection fraction in mice by targeting mitochondrial abnormalities via PGC-1 α . *Nitric Oxide*, 136–137, 12–23. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2023.05.002>
- Huang, Z., Song, S., Zhang, X., Zeng, L., Sun, A., & Ge, J. (2023). Metabolic substrates, histone modifications, and heart failure. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Regulatory Mechanisms*, 1866(1), 194898. <https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2022.194898>
- Katz, A. M. (2020). *Physiology of the Heart*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Keshavarz-Bahaghighat, H., Darwesh, A. M., Sosnowski, D. K., & Seubert, J. M. (2020). Mitochondrial Dysfunction and Inflammation in Heart Failure: Novel Roles of CYP-Derived Epoxy lipids. *Cells*, 9(7), Article 7. <https://doi.org/10.3390/cells9071565>
- Liu, M., Lv, J., Pan, Z., Wang, D., Zhao, L., & Guo, X. (2022). Mitochondrial dysfunction in heart failure and its therapeutic implications. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.945142>
- Liu, X., Gao, S., Gao, H., Jiang, X., & Wei, Q. (2021). Mitochondrial Disruption Is Involved in the Effect of Nuclear Factor of Activated T cells, Cytoplasmic 4 on Aggravating

- Cardiomyocyte Hypertrophy. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 77(5), 557. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000986>
- Sui, Y.-B., Xiu, J., Wei, J.-X., Pan, P.-P., Sun, B.-H., & Liu, L. (2021). Shen Qi Li Xin formula improves chronic heart failure through balancing mitochondrial fission and fusion via upregulation of PGC-1 α . *The Journal of Physiological Sciences*, 71(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s12576-021-00816-y>
- Tham, Y. K., Bernardo, B. C., Ooi, J. Y. Y., Weeks, K. L., & McMullen, J. R. (2015). Pathophysiology of cardiac hypertrophy and heart failure: Signaling pathways and novel therapeutic targets. *Archives of Toxicology*, 89(9), 1401–1438. <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1477-x>
- Zhang, H., Jamieson, K. L., Grenier, J., Nikhanj, A., Tang, Z., Wang, F., Wang, S., Seidman, J. G., Seidman, C. E., Thompson, R., Seubert, J. M., & Oudit, G. Y. (2022). *Myocardial Iron Deficiency and Mitochondrial Dysfunction in Advanced Heart Failure in Humans*. *Journal of the American Heart Association*, 11(11), e022853. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.022853>
- Zhang, Z., Zhang, X., Meng, L., Gong, M., Li, J., Shi, W., Qiu, J., Yang, Y., Zhao, J., Suo, Y., Liang, X., Wang, X., Tse, G., Jiang, N., Li, G., Zhao, Y., & Liu, T. (2021). Pioglitazone Inhibits Diabetes-Induced Atrial Mitochondrial Oxidative Stress and Improves Mitochondrial Biogenesis, Dynamics, and Function Through the PPAR- γ /PGC-1 α Signaling Pathway. *Frontiers in Pharmacology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.658362>
- Zhou, B., & Tian, R. (2018). Mitochondrial dysfunction in pathophysiology of heart failure. *The Journal of Clinical Investigation*, 128(9), 3716–3726. <https://doi.org/10.1172/JCI120849>
- Zhou, Q., Xu, H., Yan, L., Ye, L., Zhang, X., Tan, B., Yi, Q., Tian, J., & Zhu, J. (2021). PGC-1 α promotes mitochondrial respiration and biogenesis during the differentiation of hiPSCs into cardiomyocytes. *Genes & Diseases*, 8(6), 891–906. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2020.12.006>
- Zhu, Z., Li, H., Chen, W., Cui, Y., Huang, A., & Qi, X. (2020). Perindopril Improves Cardiac Function by Enhancing the Expression of SIRT3 and PGC-1 α in a Rat Model of Isoproterenol-Induced Cardiomyopathy. *Frontiers in Pharmacology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00094>