

Disfungsi Mitokondria Pada Gagal Jantung Akut

Yose Ramda Ilhami^{1,2}

¹Bagian Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang

²Bagian Kardiologi dan Kedokteran Vaskuler, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang

yose_milanisti@yahoo.co.id

Received 9 Juli 2019, accepted 12 Februari 2020

Abstrak

Mitokondria merupakan organel penting yang bermanfaat dalam homeostasis tubuh tidak hanya pada pembentukan ATP saja tetapi juga memiliki fungsi lain seperti mengatur pensinyalan sel dengan memodulasi keadaan redoks, memberikan cofactor untuk reaksi biokimia dan menghasilkan ligand untuk transduksi sinyal. Pada keadaan gagal jantung terjadi gangguan mitokondria yang diakibatkan oleh berbagai mekanisme meliputi hiperasetilasi protein, gangguan homeostasis kalsium, pembentukan spesies oksigen reaktif dan peningkatan respons inflamasi.

Kata kunci: mitokondria, gagal jantung, mekanisme gangguan mitokondria

Kata kunci : mitokondria, gagal jantung akut

Abstract

Mitochondria are important organelles that are useful in body homeostasis not only in the formation of ATP but also have other functions such as regulating cell signaling by modulating the redox state, providing cofactors for biochemical reactions and producing ligands for signal transduction. In conditions of heart failure mitochondrial disorders are caused by various mechanisms including protein hyperacetylation, disorders of calcium homeostasis, formation of reactive oxygen species and increased inflammatory response

Keyword: mitochondria, heart failure, mechanism of mitochondrial dysfunction

Keywords : mitochondria, heart failure

1. Pendahuluan

Gagal jantung akut (GJA) merupakan suatu masalah kesehatan publik yang menimbulkan morbiditas dan mortalitas yang sangat tinggi terutama pada pasien usia 65 tahun atau lebih. Perkembangan terapi gagal jantung kronik yang sangat baik dalam beberapa dekade terakhir yang mengakibatkan peningkatan pada angka harapan hidup jangka panjang di lain pihak hasil luaran pasien dengan GJA tetap jelek dengan angka rehospitalisasi 90 hari dan angka kematian 1 tahun mencapai 10-30%.¹ Berdasarkan data dari Eropa (studi ESC-HF) didapatkan bahwa angka hospitalisasi dan kematian selama 12 bulan masing-masing sebesar 44% dan 17% pada

pasien yang dirawat dengan GJA.² Di Indonesia sendiri berdasarkan studi *Acute Decompensated Heart Failure Registry* (ADHERE) yang mengikutsertakan 5 rumah sakit rujukan nasional ditemukan 1687 orang yang dirawat dengan gagal jantung akut pada tahun 2006 dengan angka kematian di rumah sakit sebesar 6,7%.³

Gagal jantung akut berasal dari gangguan kardiak akut ataupun subakut yang mengakibatkan kongesti pulmoner. Gagal jantung akut dapat berupa gagal jantung awitan baru (de novo) ataupun konsekuensi dari dekompensasi akut gagal jantung kronik yang biasanya dipresipitasi oleh beberapa faktor seperti infeksi, hipertensi tak terkontrol, gangguan irama

atau ketidakpatuhan terhadap obat.² Seringkali GJA ini dianggap sebagai penyakit yang homogen dengan kelebihan cairan sebagai penyebab terjadinya akumulasi cairan di paru. Akan tetapi, analisis lebih lanjut menunjukkan terdapatnya beberapa fenotip GJA dengan patofisiologi berbeda yang potensial untuk mendapatkan terapi spesifik. Beberapa fenotip GJA diantaranya dapat terjadi berupa GJA awitan baru atau pada pasien dengan gagal jantung yang sudah ada sebelumnya baik berupa gagal jantung dengan ejsi fraksi yang terjaga (HFpEF) ataupun menurun (HFrEF).⁴

Gejala klinik gagal jantung akut secara umum meliputi gejala atau tanda yang berhubungan dengan kongesti dan kelebihan volume dibandingkan dengan gejala hipoperfusi. Mekanisme terjadinya kongesti pada gagal jantung akut melibatkan beberapa mekanisme. Adanya gangguan kardiak mengakibatkan aktivasi jalur neurohumoral yang bermacam-macam diantaranya sistem saraf simpatis, sistem renin angiotensin aldosterone dan sistem arginin-vasopresin, yang kemudian akan melawan efek negatif gagal jantung. Aktivasi sistem neurohumoral tersebut akan mengakibatkan akumulasi natrium yang kemudian mengakibatkan akumulasi cairan. Akumulasi natrium akan mengakibatkan gangguan glikosaminoglikan pada jaringan interstitial dan kemudian gangguan kapasitas dan peningkatan komplians. Pada gagal jantung akut adanya edema paru atau perifer berkorelasi tidak baik dengan tekanan pengisian kiri dan kanan, akan tetapi pada pasien dengan gangguan jaringan glikosaminoglikan, kenaikan tekanan vena yang sedikit saja dapat mengakibatkan edema paru dan perifer.^{1,4,5}

Kelebihan cairan secara konseptual dapat dibagi menjadi kongesti klinik dan hemodinamik. Kongesti klinik didefinisikan ketika terdapat tanda dan gejala kelebihan cairan (dyspnea,

orthopnea, distensi vena jugular dll) sementara kongesti hemodinamik didefinisikan ketika terdapat peningkatan tekanan pengisian kardiak dengan atau tanpa kongesti klinik. Kongesti hemodinamik dapat terjadi beberapa hari atau minggu sebelum perawatan untuk gagal jantung akut dan resolusinya selama hospitalisasi bisa tertunda atau bahkan tidak sempurna walaupun dengan pemberian diuretik yang agresif.⁶ Beberapa mekanisme baru bagaimana bisa terjadi kongesti hemodinamik tanpa adanya kongesti klinik adalah melalui peranan kapasitansi splanchnic dalam menangani volume yang meliputi gangguan kapasitas penyimpanan splanchnic, peningkatan tonus simpatis yang mengakibatkan cairan keluar dari kompartemen splanchnic dan interaksi langsung antara ginjal dengan splanchnic yang berakibat retensi cairan.⁷

Akumulasi cairan saja tidak bisa menjelaskan gambaran patofisiologi pada gagal jantung akut. Mayoritas pasien gagal jantung akut hanya memiliki sedikit peningkatan berat badan sebelum masuk rumah sakit. Pada penelitian ASCEND-HF (*Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide and Decompensated Heart Failure*) 26% pasien tidak mendapatkan efek penurunan berat badan selama hospitalisasi dan pada evaluasi tekanan pengisian intrakardiak, tekanan jantung kanan dan kiri mulai meningkat bahkan sebelum adanya perubahan berat badan yang dapat dideteksi.^{1,7} Pada kelompok pasien ini, kongesti dipresipitasi oleh redistribusi cairan dibandingkan dengan akumulasi cairan. Stimulasi simpatis yang memicu vasokonstriksi transien mengakibatkan perpindahan volume mendadak dari sistem splanchnic dan vena perifer ke sirkulasi pulmoner tanpa adanya retensi cairan eksogen. Akumulasi dan redistribusi cairan keduanya mengakibatkan peningkatan beban jantung dan kongesti pada gagal jantung akut, akan tetapi relevansinya bervariasi berdasarkan

skenario klinis tertentu. Sehingga penilaian terhadap terapi dekongestif harus dilakukan. Diuretik bisa bermanfaat pada adanya akumulasi cairan, sementara vasodilator bisa lebih tepat dengan adanya redistribusi cairan untuk memodulasi hubungan ventrikuler dan vaskuler.^{1,2}

Gagal jantung akut berdasarkan konsep patofisiologinya bisa dibedakan menjadi dua yakni gagal jantung akut tipe vaskuler (hipertensif) dan gagal jantung akut tipe kardiak (dekompensata). Gagal jantung akut hipertensif terjadi akibat adanya tekanan darah tinggi yang diikuti adanya sesak nafas akut dan biasanya ditemukan pada pasien dengan risiko hipertensi dan adanya ejeksi fraksi yang umumnya terjaga. Sementara gagal jantung akut dekompensata dikarakteristikan oleh adanya perburukan gejala yang lebih lambat dan lebih ringan, dengan kongesti vena jugular, hepatomegali, edema perifer, tanda gangguan renal dan hepar serta gangguan perfusi perifer.⁸

Gagal jantung akut hipertensif merupakan suatu subgrup GJA dimana proses patofisiologis primer yang terjadi berupa peningkatan *afterload* dan penurunan kapasitansi vena yang selanjutnya menyebabkan terjadinya redistribusi volume dengan perpindahan cairan dari splanchnic dan pembuluh darah perifer ke dalam sirkulasi pulmoner. Gambaran klinis pada kondisi ini akan bermanifestasi berupa awitan cepat dari dyspnea pada pasien dengan tekanan darah sistolik >160 mmHg yang umumnya memiliki riwayat hipertensi. Pada keadaan ini intervensi yang memperbaiki aliran darah dan mengatur kembali terjadinya interaksi ventrikel-vaskuler yang normal, akan memberikan efek lebih baik daripada sekedar mengurangi *preload* melalui proses diuresis.⁴

Manifestasi kelebihan cairan pada pasien dengan gagal jantung akut hipertensif terutama dalam bentuk kongesti pulmoner, terutama disebabkan oleh

redistribusi cairan dibandingkan dengan akumulasi cairan. Peningkatan resistensi atau kekakuan vaskuler dapat mengakibatkan baik penurunan kapasitansi pada vena besar dan peningkatan resistensi arterial. Penurunan kapasitansi vena mengakibatkan peningkatan aliran balik vena dan peningkatan *preload*. Sementara, peningkatan kekakuan dan resistensi pada pembuluh darah arteri mengakibatkan peningkatan *afterload*. Peningkatan *preload* dan *afterload* tidak dapat diakomodasi pada jantung yang sudah mengalami gangguan sehingga mengakibatkan peningkatan tekanan intrakardiak yang ditransmisikan kembali ke vena pulmoner dan paru.⁸

2. Pembahasan

2.1 Fungsi Umum Mitokondria

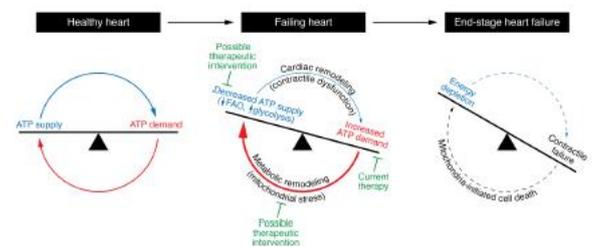
Mitokondria merupakan organel dengan dua membrane yang ditemukan pada semua sel eukariot yang berfungsi untuk menghasilkan ATP melalui proses fosforilasi oksidatif. Impermeabilitas membrane dalam dan potensial membran mitokondria merupakan komponen penting untuk berfungsi normalnya mitokondria. Metabolisme oksidatif pada mitokondria tidak terbatas pada pembentukan ATP saja. Pada beberapa jenis sel, seperti adiposit, protein menggunakan potensial membran mitokondria untuk termogenesis. Metabolisme intermediet dari mitokondria memberikan metabolit untuk beberapa proses biologis seperti biosintesis dan modifikasi protein. Selain itu mitokondria juga mengatur pensinyalan sel dengan memodulasi keadaan redoks, memberikan cofactor untuk reaksi biokimia dan menghasilkan ligand untuk transduksi sinyal.^{9,10,11}

Mitokondria memiliki sistem transport kalsium aktif dan beberapa enzim pada jalur metabolisme oksidatif diaktivasi oleh

kalsium. Sehingga kalsium merupakan *second messenger* penting yang menghubungkan fungsi kontraktile dan metabolisme mitokondria. Masuknya kalsium ke dalam mitokondria merupakan mekanisme yang mempertahankan homeostasis kalsium intraseluler. Peran mitokondria tidak hanya terbatas dalam mempertahankan kehidupan, tetapi juga terlibat aktif dalam menginisiasi kematian sel. Kondisi stress yang mengakibatkan kelebihan kalsium ataupun ROS memicu pembukaan *mitochondrial permeability transition pore* (mPTP) yang mengakibatkan hilangnya potensial membran mitokondria. Hal ini akan mengakibatkan kegagalan produksi ATP dan pelepasan protein mitokondria seperti sitokrom C yang akan memicu kematian sel baik melalui jalur nekrosis dan apoptosis.^{10,11}

Kematian sel yang diinisiasi oleh mitokondria merupakan mekanisme penting pada gagal jantung dan hubungan antara kandungan kalsium mitokondria dengan disfungsi kardiak pada fase stres kronis telah menjadi fokus investigasi beberapa tahun terakhir. DNA mitokondria dan/atau ROS merupakan pemicu respons inflamasi. Mekanisme molekuler yang mengakibatkan transisi mitokondria dari penghasil energi menjadi penginisiasi kematian sel melibatkan berbagai macam mekanisme.¹⁰ Pada jantung sehat, ATP yang tersimpan akan mempertahankan denyut jantung untuk beberapa detik ketika sintesis ATP berhenti sehingga diperlukan keseimbangan antara konsumsi ATP dengan sintesis ATP. Proses ini didapatkan melalui metabolisme oksidatif pada mitokondria dengan menggunakan asam lemak sebagai sumber utama energi. Selama proses remodeling jantung patologis, metabolisme jantung deprogram untuk menggunakan glukosa lebih banyak melalui proses glikolisis, sementara oksidasi asam lemak lebih sedikit. Jumlah

ATP yang dihasilkan hanya dari glikolisis berkontribusi terhadap kurang dari 5% total ATP yang dikonsumsi pada jantung normal, sehingga meningkatkan glikolisis bukan merupakan metode efektif untuk meningkatkan suplai energi.⁹ Kandungan fosfat energi tinggi pada jantung yang terganggu menurun yang akan bermanifestasi berupa penurunan cadangan energi campuran fosfokreatin (PCr) sehingga menurunkan rasio PCr/ATP. Akan tetapi kandungan ATP pada jantung yang rusak dapat dipertahankan sampai pada stadium akhir gagal jantung walaupun sudah terdapat ketidakseimbangan antara kebutuhan dan suplai energi. Status energi miokard ini dipertahankan melalui mekanisme adaptif selama progresi gagal jantung. Mekanisme adaptif ini yang diduga berkontribusi terhadap siklus berbahaya yang mendorong remodeling jantung menjadi gagal jantung (gambar 1).⁹



Gambar 1. Ketidakseimbangan kebutuhan dan pembentukan energi dalam perkembangan gagal jantung⁹

2.2 Gangguan Metabolik pada Gagal Jantung

Kardiomyosit memiliki kapasitas tinggi untuk metabolisme oksidatif dan mampu menggunakan berbagai substrat untuk sintesis ATP. Pada jantung normal, aliran elektron melalui metabolisme intermediat dan fosforilasi oksidatif dapat meningkat secara proporsional untuk menyesuaikan dengan kebutuhan selama aktifitas berat. Jantung ini juga fleksibel secara metabolik yang mampu beradaptasi terhadap ketersediaan sumber energi

melalui pengaturan preferensi substrat energi. Remodeling metabolik pada hipertrofi patologis berupa adanya penurunan oksidasi asam lemak dan peningkatan penggunaan glukosa yang akan mengakibatkan peningkatan produksi laktat. Hal ini juga akan meningkatkan aliran glukosa melalui jalur aksesori yang semuanya menurunkan efisiensi sintesis ATP dan memperburuk remodeling patologis. Kapasitas produksi ATP dari glukosa pada jantung dewasa terbatas dan metabolisme glukosa yang meningkat memungkinkan sinyal pertumbuhan yang meningkatkan remodeling patologis dari jantung.^{9,11,12}

Suatu penelitian menemukan bahwa tingginya kadar glukosa intraseluler menghambat katabolisme asam amino rantai cabang (BCAA) yang mengakibatkan akumulasi BCAA selama perkembangan hipertrofi kardiak. Asam lemak merupakan sumber energi dominan dan efektif untuk jantung dewasa. Penurunan aktivitas jalur oksidasi asam lemak dan akumulasi dari asam lemak yang teroksidasi secara tidak lengkap ditemukan pada stadium awal gagal jantung yang menggambarkan ketidakseimbangan antara suplai dan oksidasi asam lemak. Ketidakmampuan untuk mengoksidasi asam lemak pada keadaan peningkatan ketersediaan lemak seperti obesitas dan diabetes dapat mengakibatkan akumulasi metabolit lipotoksitas.^{9,11}

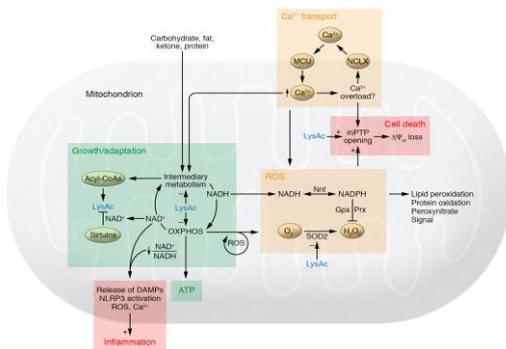
2.3 Mekanisme Disfungsi Mitokondria pada Gagal Jantung

Protein mitokondria dapat dimodifikasi melalui proses asilasi dari residu lisin oleh thioester-CoA seperti asetil-CoA, malonyl-CoA dll, yang diproduksi oleh metabolisme intermediet. Terdapat peningkatan asetilasi protein mitokondria yang ditemukan pada jantung yang terganggu. Sejumlah protein termasuk yang terlibat dalam oksidasi substrat

seperti pyruvate dehydrogenase dan enzim pengoksidasi asam lemak telah terbukti mengalami hiperasilasi. Hiperasilasi protein telah terbukti menurunkan aktivitas succinate dehydrogenase, pyruvate dehydrogenase, dan ATP synthase. Penghambatan jalur malate ke aspartate oleh asetilasi mengganggu transport NADH sitoplasma ke mitokondria sehingga mengganggu keadaan redoks sitoplasma dan produksi ATP dari glikolisis selama transisi dari hipertrofi jantung ke gagal jantung.^{9,10}

Penyebab terjadinya hiperasilasi protein mitokondria pada gagal jantung melibatkan beberapa mekanisme. Pertama kemungkinan adanya kelebihan asil-CoA. Penurunan oksidasi asam lemak pada gagal jantung berhubungan dengan peningkatan kadar asil-CoA rantai pendek pada miokardium, sehingga ketidakseimbangan antara suplai dan oksidasi asetil-CoA dapat mengakibatkan peningkatan asetilasi protein yang meningkat.¹¹ Mekanisme potensial lain dari hiperasetilasi protein adalah menurunnya deasetilasi protein yang dikatalis oleh keluarga sirtuin dari deasetilase tergantung NAD⁺. Aktivitas sirtuin tergantung pada ketersediaan NAD⁺. Penurunan kadar NAD⁺ dan rasio NAD⁺/NADH didapatkan pada jantung dengan disfungsi mitokondria dan/atau hipertrofi patologis. Rasio NAD⁺/NADH yang rendah menurunkan aktivitas enzimatis untuk katabolisme substrat dan penurunan kadar NAD⁺ menekan deasetilasi protein yang tergantung NAD yang berakibat penurunan fungsi protein mitokondria. Perubahan ini menghasilkan sirkuit regulatoris negatif yang menghambat aliran metabolik secara umum dan meningkatkan kerentanan mitokondria terhadap stress.^{11,13} Gangguan homeostasis kalsium juga merupakan tanda gagal jantung. Gangguan pengambilan kembali Ca²⁺ oleh retikulum sarkoplasmikum dan peningkatan kebocoran kalsium melalui reseptor

ryanodine pada gagal jantung berakibat penurunan kadar kalsium sitoplasma selama eksitasi tetapi peningkatan kalsium sitoplasma pada awal. Diperkirakan bahwa mitokondria berperan sebagai sumur penampung kalsium dalam keadaan patologis dan kelebihan kalsium berkontribusi terhadap disfungsi mitokondria. Kalsium berperan dalam mengaktifkan sejumlah enzim metabolic pada mitokondria dan mengatur protein yang terlibat dalam fosforilasi oksidatif dan pembukaan mPTP. Peran ini membuat kalsium menjadi regulator penting dari fungsi mitokondria dan juga punya peran potensial dalam terjadinya gagal jantung seperti terlihat pada gambar 2.^{9,11,12}



Gambar 2. Mekanisme maladaptif menghubungkan disfungsi mitokondria dengan progresi gagal jantung⁹

Satu pemain penting dari pengontrolan ambilan kalsium mitokondria adalah kompleks *mitokondrial calcium uniporter* (MCU). Hilangnya MCU mengakibatkan ketidakmampuan melakukan pengambilan kalsium oleh mitokondria secara invitro. MCU ini memiliki afinitas rendah tetapi kapasitas yang tinggi dalam mentranspor kalsium yang memungkinkan MCU untuk secara cepat mengambil kalsium selama puncak aliran kalsium tetapi menghambat ambilan kalsium dalam keadaan basal. Peningkatan aktivitas MCU dan berkurangnya aliran keluar melalui saluran Na/Ca merupakan mekanisme terjadinya peningkatan kalsium mitokondria pada gagal jantung. Peningkatan kalsium mitokondria merupakan respons

kompensasi terhadap defisit energi yang akan memiliki efek yang buruk dalam jangka panjang.^{11,12}

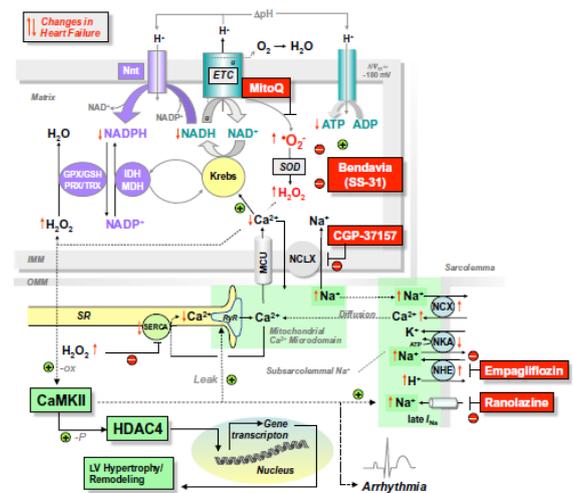
Mitochondrial Na⁺/Ca²⁺ exchanger (NCLX) diperkirakan bertanggung jawab terhadap aliran keluar kalsium menuju sitoplasma. Hilangnya NCLX berakibat tingginya kadar kalsium mitokondria, kematian sel nekrosis dan kematian mendadak dari hewan, sehingga NCLX sangat penting dalam mengontrol kadar kalsium mitokondria. Ekspresi berlebihan dari NCLX pada jantung tikus juga bermanfaat dalam proses remodeling jantung setelah infark miokard. Akan tetapi beberapa studi lain menemukan bahwa peningkatan aktifitas pertukaran kalsium pada hamster yang mengalami gagal jantung berakibat penurunan kalsium pada matriks mitokondria, gangguan suplai energi dan peningkatan kematian miosit.^{10,11,14}

ROS merupakan produk sampingan dari respirasi mitokondria. Kebocoran electron dari beberapa tempat mengakibatkan reduksi parsial oksigen menjadi superoksida. Superoksida akan diubah secara cepat menjadi hydrogen peroksida oleh superoksida dismutase (SOD). Hidrogen peroksida dari mitokondria akan dibuang oleh sistem antioksidan peroxiredoxin (Prx) dan glutathione peroxidase (Gpx). Kerusakan yang diakibatkan oleh ROS di mitokondria (mtROS) merupakan mekanisme patogenesis utama terjadinya gagal jantung.^{10,11}

Penurunan hydrogen peroksida mitokondria akibat ekspresi system Prx dan Gpx mitokondria sangat bermanfaat bagi jantung selama stres patologis, sementara defisiensi sistem anti oksidan memberikan konsekuensi yang buruk. Sistem Prx dan Gpx mitokondria membutuhkan reduksi kontinu dari thioredoxin 2 (Trx2) untuk mengubah glutathione teroksidasi menjadi glutathione menggunakan NADPH. Suplai NADPH

mitokondria tergantung beberapa enzim, dimana gangguan pada aktivitas enzim tersebut mengakibatkan stress oksidatif dan perkembangan gagal jantung. Akan tetapi enzim yang memproduksi NADPH ini akan mengalihkan substrat metabolisme yang akan menghasilkan NADH untuk produksi ATP, sehingga mengakibatkan gangguan energi mitokondria.^{10,11,12}

Selama perkembangan gagal jantung, peningkatan stress oksidatif pada mitokondria dapat menjadi sebab dan konsekuensi dari disfungsi mitokondria. Stimulasi respirasi mitokondria untuk menghasilkan ATP berhubungan dengan peningkatan ROS karena peningkatan aktivitas rantai transport electron. Pada gagal jantung, aktivitas ATP synthase terhambat karena peningkatan asetilasi protein yang akan mengakibatkan penurunan produksi ATP dan juga mengganggu aliran electron serta meningkatkan pengeluaran ROS. Kerusakan mitokondria yang terjadi selama fase awal stress oksidatif akan mengakibatkan peningkatan pembentukan ROS dan kerusakan lebih lanjut pada mitokondria (ROS menginduksi ROS). Selain itu juga didapatkan penurunan kemampuan mengatasi ROS seperti penurunan ekspresi protein dan penurunan aktivitas SOD pada gagal jantung. Peranan ROS pada gagal jantung dapat dilihat pada gambar 3.^{10,15}



Gambar 3. Keseimbangan antara pembentukan dan eliminasi ROS mitokondria – fisiologi dan perubahan pada gagal jantung¹⁰

Kebanyakan ROS akan memicu pembukaan mPTP dan mengakibatkan kematian sel. Peningkatan stress oksidatif berhubungan dengan kerusakan mtDNA dan gangguan biogenesis mitokondria. Kebocoran mtDNA yang merupakan konsekuensi dari kerusakan yang diinduksi ROS merupakan pemicu potensial inflamasi. ROS pada mitokondria juga merupakan mediator molekuler pensinyalan hipoksia, jalur MAP kinase, inflamasi dan komunikasi antara mitokondria dengan nucleus.^{9,11}

Gagal jantung berhubungan dengan peningkatan respons inflamasi steril yang menggambarkan suatu keadaan peningkatan aktivitas imunitas. Pelepasan molekul endogen yang mengandung *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) memicu terjadinya respons inflamasi. DAMPs mitokondria memiliki dua gambaran molekuler unik yakni unmetilated CpC dan peptida N-formyl. Beberapa penelitian menemukan bahwa mtDNA dan peptida N-formyl bekerja pada TLR9 dan reseptor formyl peptide untuk menginduksi respons inflamasi melalui inflamasom NLRP3.^{11,16}

Aktivasi inflamasi NLRP3 merupakan mekanisme penting yang menghubungkan fungsi dan integritas mitokondria terhadap imunitas natural. Selama perkembangan gagal jantung, peningkatan kerusakan mitokondria berhubungan dengan stress oksidatif yang lebih tinggi dan mengganggu kontrol kualitas melalui autofagi yang berkontribusi terhadap inflamasi kardiak. Ditemukan bahwa mtDNA yang menginduksi respons inflamasi tidak membutuhkan pelepasan mtDNA ke sirkulasi, yang menjelaskan bahwa sel yang terletak dalam jantung, termasuk makrofag dan miosit berkontribusi terhadap pathogenesis. Selain itu, didapatkan bahwa keadaan redoks mitokondria dan ketersediaan NAD⁺ dapat memodulasi aktivitas NLRP3, sehingga menjadi dasar adanya keterkaitan antara disfungsi mitokondria dengan inflamasi pada gagal jantung.^{9,11}

3. Kesimpulan

Gagal jantung merupakan sindrom klinis kompleks yang menggambarkan hasil akhir dari kegagalan kompensasi kerusakan jantung akibat berbagai etiologi. Disfungsi mitokondria yang terjadi sebagai akibat kegagalan adaptasi stress energi pada jantung, dapat memicu suatu proses maladaptive yang mengakibatkan kerusakan jantung lebih lanjut. Beberapa mekanisme yang berhubungan dengan mitokondria telah teridentifikasi sebagai pemicu kerusakan jantung sebelum kekurangan ATP.

Daftar Pustaka

1. Arrigo M, Parissis JT, Akiyama E, Mebazaa A. Understanding acute heart failure: pathophysiology and diagnosis. *Eur Heart J Suppl.* 2016;18(suppl_G):G11-G18.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891-975.
3. Siswanto BB, Radi B, Kalim H, et al. Heart Failure in NCVC Jakarta and 5 hospitals in Indonesia. *CVD Prev Control.* 2010;5(1):35-38.
4. Viau DM, Sala-Mercado JA, Spranger MD, O'Leary DS, Levy PD. The pathophysiology of hypertensive acute heart failure. *Heart.* 2015;101(23):1861-1867.
5. Arrigo M, Rudiger A. Acute heart failure: from pathophysiology to optimal treatment. *Cardiovasc Med.* 2017;20(10):229-235.
6. Ambrosy AP, Pang PS, Khan S, et al. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: findings from the EVEREST trial. *Eur Heart J.* 2013;34(11):835-843.
7. Fudim M, Hernandez AF, Felker GM. Role of volume redistribution in the congestion of heart failure. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(8):e006817.
8. Cotter G, Metra M, Milo-Cotter O, Dittrich HC, Gheorghiade M. Fluid overload in acute heart failure—re-distribution and other mechanisms beyond fluid accumulation. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(2):165-169.
9. Tang WHW. The New Promise of

Mitochondrial Transplantation for Myocardial Recovery. *JACC Basic to Transl Sci.* 2019;4(8):889.

10. Dietl A, Maack C. Targeting mitochondrial calcium handling and reactive oxygen species in heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2017;14(4):338-349.
11. Aimo A, Borrelli C, Vergaro G, et al. Targeting mitochondrial dysfunction in chronic heart failure: current evidence and potential approaches. *Curr Pharm Des.* 2016;22(31):4807-4822.
12. Santulli G, Xie W, Reiken SR, Marks AR. Mitochondrial calcium overload is a key determinant in heart failure. *Proc Natl Acad Sci.* 2015;112(36):11389-11394.
13. Raimundo N. Mitochondrial pathology: stress signals from the energy factory. *Trends Mol Med.* 2014;20(5):282-292.
14. Knowlton AA, Le Chen ZAM. Heart failure and mitochondrial dysfunction: the role of mitochondrial fission/fusion abnormalities and new therapeutic strategies. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2014;63(3):196.
15. Perry JB, Davis GN, Allen ME, et al. Cardioprotective effects of idebenone do not involve ROS scavenging: Evidence for mitochondrial complex I bypass in ischemia/reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol.* 2019;135:160-171.
16. Von Hardenberg A, Maack C. Mitochondrial therapies in heart failure. In: *Heart Failure.* Springer; 2016:491-514.