

Studi Pola dan Penyebab Long QT Syndrome

Eldafira

Departemen Biologi Kedokteran,
Fakultas Kedokteran,
Universitas Indonesia
Jakarta

Penulis korespondensi:
Dr. Dra. Eldafira, M.Si.
Departemen Biologi Kedokteran,
Fakultas Kedokteran,
Universitas Indonesia
Jl. Salemba Raya No. 6,
Jakarta 10430, Indonesia.
E-mail: eldafira96@yahoo.com

ABSTRAK

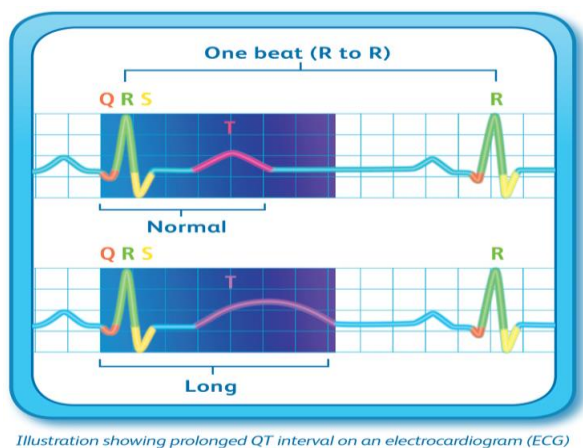
Gangguan sistem listrik jantung atau yang sering dikenal dengan Long QT Syndrome (LQTS) merupakan penyakit langka namun dapat menyebabkan kematian mendadak dan sering menjadi sindrom yang tidak terdeteksi. Gangguan ini seringkali didiagnosis salah sebagai epilepsi. Gangguan ini terjadi akibat adanya gangguan arus listrik pada jantung yang dapat dideteksi oleh elektrokardiogram (ECG) melalui interval berkepanjangan antara gelombang dan T. Akibat seringkali sindrom ini disalahartikan sebagai penyakit saraf lainnya maka dikhawatirkan sindrom langka ini berpeluang menyebabkan kematian yang relatif tinggi. Artikel ini menjelaskan pola dan penyebab LQTS dari berbagai literatur agar dapat mengetahui lebih dalam untuk pencegahan dan penanganan LQTS.

Kata kunci: LQTS, gangguan, jantung.

PENDAHULUAN

Long QT Syndrome (LQTS) merupakan suatu penyakit yang berkaitan dengan gangguan sistem listrik jantung. Penderita LQTS pada mulanya memiliki aritmia tanpa diketahui penyebabnya, hal ini terlihat dari irama jantung yang abnormal.¹ Pola irama jantung abnormal penderita LQTS ditunjukkan dari hasil elektrokardiogram (EKG) dimana interval antara Q hingga T lebih memanjang. Pada EKG terlihat bentuk gelombang khas yang disebut sebagai gelombang P, Q, R, S dan T, sesuai dengan penyebaran eksitasi listrik dan pemulihannya melalui sistem hantaran dan miokardium. Karena aktivitas listrik memicu aktivitas mekanis, kelainan pola listrik biasanya disertai oleh kelainan aktivitas kontraktile jantung.²

Jantung sebagai pompa darah pada sistem konduksinya memerlukan recharge setiap denyut. Sistem konduksi jantung penderita LQTS memanjang untuk recharge ini yang mengakibatkan gangguan irama dimana terjadi aritmia yang menyebabkan pompa jantung berhenti memompakan darah keseluruh tubuh.³ Jika jantung mengalami masalah irama dapat menyebabkan seseorang mengalami sakit kepala ringan atau pingsan, sehingga apabila jantung tidak kembali lagi ke irama normal dapat terjadi kematian. Kebanyakan penderita long QT sindrom mengalami serangan ketika terjadi aktivitas fisik yang terlalu berlebihan atau stress emosional, dan ditemukan pula kasus penderita yang meninggal saat tidur. Hal ini terjadi akibat melambatnya denyut jantung yang menyebabkan interval QT diperpanjang dibandingkan pola normal pada hasil elektrokardiogram.^{4,5}



Gambar 1. Elektrokardiogram normal dan penderita LQTS

Pola dan Penyebab LQTS

Penelitian struktur dan molekuler menemukan adanya mutasi gen yang menyebabkan terjadinya peningkatan fungsi kanal ion jantung dimana manifestasi awal ini dapat berakibat fatal, sehingga sangat penting identifikasi tanda klinis terhadap anggota keluarga yang asimtomatik. Saat ini tes diagnostik genetik mengalami kesulitan akibat keberagaman genetik yang luas.

Sindrom long QT kongenital dapat berupa suatu dominan autosomal (Sindrom Romano-Ward) ataupun resesif autosomal (Sindrom Jervell dan Lange-Nielsen).⁶ Tujuh gen kanal ion dengan 300 ratus mutasi telah diketahui sebagai penyebab Sindrom long QT. Mutasi gen pengkode protein kanal ion dapat menyebabkan disfungsi protein kanal melalui beberapa mekanisme. Satu pergantian asam amino sering mengakibatkan disfungsi, penutupan abnormal kanal yang menjadi percepatan degenerasi, mengurangi jumlah fungsional kanal bahkan sampai 50%. Kadangkala pertukaran asam amino bisa berakibat pada penutupan kanal ion yang total.^{3,7}

Perbedaan bentuk Sindrom long QT umum berhubungan dengan tempat asal mutasi. Oleh sebab itu mutasi pada KCNQ1, HERG, SCN5A, KCNE1 dan KCNJ2 merupakan penyebab LQT1, LQT2, LQT3, LQT5, LQT6 dan LQT7. lebih dari 90% orang dengan fenotipe Romano-Ward berupa fenotipe heterozigot pada salah satu gen, sedangkan orang dengan resesif autosomal Jervell dan Lange-nielsen berupa fenotipe homozigot pada KCNQ1 (JLN1) atau KCNE1 (JLN2). Kerumitan fenotipe dan genotype Sindrom long QT kongenital bertambah dengan ditemukannya mutasi yang menimbulkan disfungsi protein ringan.^{7,4}

Tabel 1. Gen penyebab sindrom long QT kongenital.

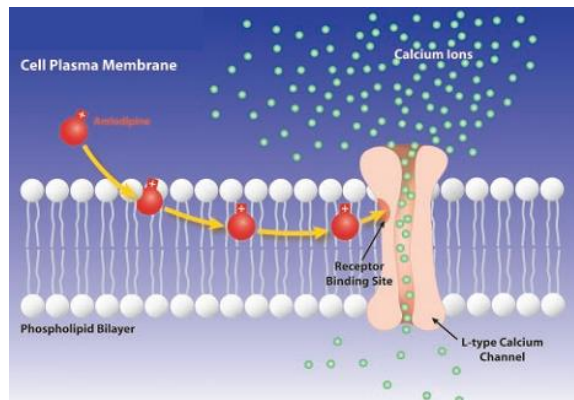
LQT	Gene	Chromosome	Encoded protein	Ion Channel
LQT1	KCNQ1 (KvLQT1)	11p15.5	I _{Ks} α subunit	I _{Ks}
LQT2	HERG	7q35-36	I _{Kr} α subunit	I _{Kr}
LQT3	SCN5A	3q21-24	Na ⁺ channel unit	I _{Na}
LQT4	Unknown	4q25-27	Unknown	Unknown
LQT5	KCNE1 (Mink)	21q22.1-2	I _{Ks} β subunit	I _{Ks}
LQT6	KCNE2 (MiRP1)	21q22.1	I _{Kr} β subunit	I _{Kr}

Sindrom Long QT disebabkan oleh mutasi gen kanal kalium, natrium dan kalsium, Sejau ini telah dikenali 10 gen, 6 gen merupakan Sindrom Romano-Ward, 1 gen dari Sindrom Andersen, 1 dari Sindrom Timothy serta 2 gen merupakan Sindrom Jervell dan Lang-Nielsen. LQT1, LQT2 dan LQT3 merupakan jumlah kasus terbanyak dengan prevalesi sekitar 45%, 45% dan 7%. Pemanjangan QT terjadi karena terlalu banyaknya ion positif sel jantung selama repolarisasi ventrikel. Pada LQT1, LQT2, LQT5, LQT6 dan LQT7 kanal ion kalium termutasi sehingga terjadi penghambatan ion kalium, terlambat pembukaan kanal ion atau pembukaan kanal ion sangat singkat dibandingkan dengan fungsi kanal yang normal. Perubahan ini menyebabkan penurunan aliran keluar ion kalium serta pemanjangan repolarisasi.^{7,8}

Mekanisme LQTS

Pada membran otot jantung terdapat ribuan kanal ion-ion yang berperan dalam difusi ion-ion yang dibutuhkan pada kerja jantung dan kerja kanal ion tersebut bersifat spesifik dengan ion-ion tertentu, misal: ion kalium hanya spesifik dapat dilalui oleh ion kalium, demikian pula dengan ion natrium dan kalsium. Mekanisme kanal ion ini juga dikontrol oleh 'pintu gerbang' yang mengatur membuka dan menutupnya kanal ion tergantung pada kondisi transmbran.⁹ Terbukanya kanal ion akan menyebabkan ion mengalir keluar atau masuk melalui membran sesuai dengan gradien konsentrasinya. Pada membran sel jantung sangat permeabel terhadap ion K⁺ dan Ca²⁺, dan sedikit permeabel terhadap ion Na⁺ dan tidak permeabel terhadap anion organik. Untuk mempertahankan gradient tertentu agar ion-ion dapat

kontinyu berdifusi melalui kanal ion, pada membran sel terdapat suatu carier transport system (Na^+ , K^+ , ATP-ase) yang dikenal sebagai pompa sodium (sodium pump), yang berfungsi memompa Na^+ keluar dan K^+ masuk ke dalam sel.¹⁰ Maka apabila sel dalam keadaan tidak aktif terjadilah distribusi yang tidak seimbang dari ion-ion dimana Na^+ dan Cl^- lebih banyak berkumpul diluar sedangkan K^+ dan anion organik lebih banyak berkumpul didalam membran sel.¹¹



Gambar 2. Kanal ion Ca^{2+} sel otot jantung

Aktivitas keluar masuknya ion melalui kanal dengan perubahan elektronegatif dan elektropositifnya inilah yang menyebabkan jantung dapat memompa darah ke seluruh tubuh dengan depolarisasi, potensial aksi dan repolarisasi. Setiap sel otot jantung yang mengadakan depolarisasi akan memproduksi sebuah potensial aksi yang monofasik, gabungan semua monofasik potensial aksi dari sel-sel otot jantung inilah yang membentuk kompleks EKG yang juga mewakili sebuah denyut jantung. Terjadinya kelainan dalam pola EKG yang muncul kemudian bermanifestasi terhadap berbagai penyakit jantung, salah satunya adalah long QT sindrom, yang terjadi akibat mutasi pada kanal ion sehingga mengakibatkan mekanisme pintu gerbang menjadi terganggu.^{12,13}

Tabel 2. Beberapa bentuk Gen Sindrom Long QT Kongenital (LQT1-6 Sindrom Romano-Ward, LQT7 Sindrom Anderson, LQT8 Sindrom Timothy, JLN1-2 Sindrom Jervell dan Lang-Nielsen).

Type of LQTS	Chromosomal Locus	Mutated Gene	Ion Current Affected
LQT1	11p15.5	KVLQT1, or KCNQ1 (heterozygotes)	Potassium (I_{Ks})
LQT2	7q35-36	HERG, KCNH2	Potassium (I_{Kr})
LQT3	3p21-24	SCN5A	Sodium (I_{Na})
LQT4	4q25-27	ANK2, ANKB	Sodium, potassium and calcium
LQT5	21q22.11-22.2	KCNE1 (heterozygotes)	Potassium (I_{Ks})
LQT6	21q22.11-22.2	MIRP1, KNCE2	Potassium (I_{Kr})
LQT7 (Anderson syndrome)	17q23.1-q24.2	KCNJ2	Potassium (I_{K1})
LQT8 (Timothy syndrome)	12q13.3	CACNA1C	Calcium ($I_{Ca-L\alpha}$)
LQT9	3p25.3	CAF3	Sodium (I_{Na})
LQT10	11q23.3	SCN4B	Sodium (I_{Na})
LQT11	7q21-q22	AKAP9	Potassium (I_{Ks})
LQT12		SNTA1	Sodium (I_{Na})
JLN1	11p15.5	KVLQT1, or KCNQ1 (homozygotes)	Potassium (I_{Ks})
JLN2	21q22.1-22.2	KCNE1 (homozygotes)	Potassium (I_{Ks})

Selain merupakan penyakit kelainan genetik yang bersifat kongenital, LQTS juga dapat diderita oleh orang yang secara genetik tidak memiliki riwayat mutasi pada kanal ion namun, akibat konsumsi obat dan penyakit lain yang dapat mengakibatkan perpanjangan interval QT. Beberapa kasus pemberian sodium iothalamate pada pasien yang telah mendapatkan phenilamine, kedua obat tersebut menyebabkan interval QT memanjang. Obat antiaritmia, beta bloker, anti depresan trisiklik dan penotiazin yang mana semuanya dapat menyebabkan interval QT memanjang.¹⁴

Obat Antiaritmia merupakan penyebab paling banyak pada Sindrom long QT dan Torsade de pointes. Menurut Vaughan-Williams hanya obat antiaritmia kelas III penghambat kanal K^+ yang menyebabkan pemanjangan masa aksi potensial dan interval QT, namun demikian beberapa obat kelas I (terutama penghambat kanal Na^+) juga menunjukkan sifat penghambat kanal K^+ , oleh sebab itu baik kuinidin (kelas I) dan Sotalol (kelas III) dapat mencetuskan pemanjangan interval QT dan Torsade de pointes sebab kedua-duanya menunjukkan sifat penghambat kanal K^+ . Obat-

obatan ini terdeteksi dapat menghambat kerja kanal ion seperti pada kasus long QT sindrom kongenital.^{8,15}

Manifestasi Klinis Penderita Long QT Sindrom

Gejala-gejala sindrom long QT congenital dapat terjadi pada bulan pertama kelahiran ataupun juga pada usia pertengahan. Umumnya gejala-gejala Long QT ini dialami pada saat usia 40 tahun. Kematian sebahagian besar terjadi pada penderita berumur 11 tahun sampai 30 tahun. Pingsan merupakan gejala utama, penderita bisa jadi mengalami serangan satu sampai ratusan kali serangan.¹¹ Yang menjadi menarik ialah beberapa pasien yang mengalami beberapa kali serangan namun tidak mengalami kematian, pada pasien lain kematian dapat terjadi hanya pada serangan pertama kali terjadi. Pada penderita Sindrom Long QT pingsan disebabkan oleh karena irama jantung yang tidak teratur yang terjadi pada saat timbulnya amarah, terkejut ataupun aktivitas fisik. Pingsan pada penderita dapat terjadi secara tiba-tiba tanpa ada tanda-tanda sebelumnya, misalnya hilang kesadaran setelah terkejut mendengar dering telepon. Gejala-gejala yang dapat timbul sebelum pingsan ialah berkunang-kunang, berdebar-debar atau irama jantung yang tidak teratur, kelemahan dan pandangan kabur.⁹

DAFTAR PUSTAKA

1. Vincent GM. The long QT syndrome. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2002;2(4):127-42.
2. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, *et al.* Risk Stratification in the Long-QT Syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348(19):1866-74. doi:10.1056/nejmoa022147
3. Roden DM, Viswanathan PC. Genetics of acquired long QT syndrome. *J Clin Invest.* 2005;115(8):2025-32. doi:10.1172/JCI25539
4. Rocchetti M, Sala L, Dreizehnter L, *et al.* Elucidating arrhythmogenic mechanisms of long-QT syndrome CALM1-F142L mutation in patient-specific induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Cardiovasc Res.* 2017;113(5):531-41. doi:10.1093/cvr/cvx006
5. Kallergis EM, Goudis CA, Simantirakis EN, Kochiadakis GE, Vardas PE. Mechanisms, risk factors, and management of acquired long qt syndrome: A comprehensive review. *Sci World J.* 2012;2012. doi:10.1100/2012/212178
6. Sauer AJ, Moss AJ, McNitt S, *et al.* Long QT Syndrome in Adults. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(3):329-37. doi:10.1016/j.jacc.2006.08.057
7. Koponen M, Havulinna AS, Marjamaa A, *et al.* Clinical and molecular genetic risk determinants in adult long QT syndrome type 1 and 2 patients. *BMC Med Genet.* 2018;19(1):1-10. doi:10.1186/s12881-018-0574-0
8. Giudicessi JR, Ackerman MJ. Calcium revisited. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2016;9(7). doi:10.1161/CIRCEP.116.002480
9. TeBay C, Hill AP, Windley MJ. Metabolic and electrolyte abnormalities as risk factors in drug-induced long QT syndrome. *Biophys Rev.* 2022;14(1):353-67. doi:10.1007/s12551-022-00929-7
10. Mehta A, Sequiera GL, Ramachandra CJA, *et al.* Re-trafficking of hERG reverses long QT syndrome 2 phenotype in human iPSC-derived cardiomyocytes. *Cardiovasc Res.* 2014;102(3):497-506. doi:10.1093/cvr/cvu060
11. Booker PD, Whyte SD, Ladusans EJ. Long QT syndrome and anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2003;90(3):349-366. doi:10.1093/bja/aeg061
12. Wallace E, Howard L, Liu M, *et al.* Long QT Syndrome: Genetics and Future Perspective. *Pediatr Cardiol.* 2019;40(7): 1419-1430. doi:10.1007/s00246-019-02151-x
13. Omichi C, Momose Y, Kitahara S. Congenital long QT syndrome presenting with a history of epilepsy: Misdiagnosis or relationship between channelopathies of the heart and brain? *Epilepsia.* 2010;51(2):289-92. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02267.x
14. Matsa E, Rajamohan D, Dick E, *et al.* Drug evaluation in cardiomyocytes derived from human induced pluripotent stem cells carrying a long QT syndrome type 2 mutation. *Eur Heart J.* 2011;32(8):952-62. doi:10.1093/eurheartj/ehr073
15. Meyer JS, Mehdirad A. Sudden Arrhythmia Death Syndrome: 2014;(September 2003).