

## Peranan Kanal Ion Miokardium pada Kelistrikan Jantung

William

Dosen Bagian Fisiologi FK UKRIDA  
 Alamat Korespondensi: Jl. Arjuna No. 6 Jakarta 11510  
 Email: [william\\_dr83@yahoo.com](mailto:william_dr83@yahoo.com)

### Abstrak

Kanal ion miokardium merupakan suatu saluran yang terbuat dari protein sehingga ion dapat bergerak keluar masuk sel menuruni gradien elektrokimianya. Berdasarkan sifat selektifitasnya kanal ion miokardium dapat dibagi menjadi kanal ion natrium, kanal ion kalsium dan kanal ion kalium. Ketiga kanal ion tersebut memiliki peran masing-masing dalam pembentukan potensial aksi pada miokardium. Mutasi pada gen pembentuk kanal ion tersebut menyebabkan gangguan fungsi pada kanal ion miokardium, suatu keadaan yang dinamakan *Channelopathy* bawaan. Gangguan fungsi ini menyebabkan kelistrikan jantung tidak berjalan dengan baik dan dapat mengakibatkan kematian mendadak.

**Kata kunci:** Kanal ion, Potensial aksi, *Channelopathy*

### Abstract

*Myocardial ion channel is a channel that allow ions to in or out of the cell follow their electrochemical gradient. Myocardial ion channel can be divided according their selectivity, into: sodium, calcium and potassium ion channel. This channel shape action potential in cardiac muscle. Mutation in genes that encoding this ion channel (Inherited Channelopathy) can cause disruption in heart electrical activity and eventually can cause sudden cardiac death.*

**Key words:** Ion channel, Action potential, *Channelopathy*

### Pendahuluan

Jantung merupakan suatu organ yang berfungsi pompa, terdapat dua jenis aktivitas di jantung yaitu aktivitas listrik dan aktivitas kontraktil.<sup>1</sup> Aktivitas listrik mendahului adanya aktivitas kontraktil dan aktivitas listrik yang baik menjamin kontraksi dan akhirnya pemompaan jantung yang berlangsung berhasil dengan baik.<sup>2</sup>

Seperti yang telah dijelaskan di atas kelistrikan jantung yang terjadi harus berjalan dengan baik, mulai dari awal pencetusannya, penghantarannya dan sampai di efektor yaitu sel kontraktil. Salah satu faktor penunjang

keberhasilan kelistrikan jantung adalah fungsi kanal ion miokardium yang baik. Memahami fungsi kanal ion miokardium pada potensial aksi miokardium dapat membantu kita memahami mekanisme kelainan yang terjadi seperti pada penyakit *Channelopathy* bawaan

### Kanal Ion Miokardium

Kanal ion miokardium merupakan suatu protein yang berfungsi sebagai saluran untuk ion agar ion dapat bergerak masuk atau keluar sel menuruni gradien elektrokimianya.<sup>3</sup> Kanal ion miokardium memiliki dua sifat yang penting yaitu selektivitas terhadap ion-ion dan

kemampuan kanal ion tersebut membuka/menutup.<sup>4</sup> Selektivitas terhadap ion merupakan sifat dari kanal ion untuk membiarkan suatu ion tertentu dapat masuk/keluar sedangkan ion lainnya tidak.<sup>5</sup> Berdasarkan sifat selektivitasnya, kanal ion miokardium dapat dibagi menjadi tiga yaitu kanal ion natrium, kanal ion kalsium dan kanal ion kalium.<sup>4,5</sup> Kanal ion miokardium dapat membuka dan menutup bergantung kepada stimulus yang merangsangnya, dan berdasarkan perbedaan stimulus ini, kanal ion miokardium dapat dibagi menjadi *voltage gated* (membuka karena adanya rangsang listrik), *ligand gated* (membuka karena adanya rangsang dari ligand) dan *mechanogated* (membuka karena adanya rangsang mekanik).<sup>4,5</sup>

### Kanal Ion Natrium

Kanal ion natrium merupakan suatu kanal yang selektif terhadap ion natrium, dan sifatnya *voltage gated*. Kanal ion natrium memiliki dua subunit yaitu subunit alfa dan subunit beta. Subunit  $\alpha$  kanal ion natrium memiliki empat domain homolog (DI-DIV) yang disusun membentuk suatu saluran yang simetris. Setiap domain memiliki enam segmen (SI-SVI) yang dihubungkan oleh lengkung intra dan ekstraselular. Terdapat lengkung yang masuk kembali ke dalam dari SV ke SVI dari setiap domain (lengkung P), lengkung P inilah yang menentukan sifat selektivitas kanal terhadap natrium. Segmen SIV dari setiap domain memiliki asam amino yang bermuatan positif dan berfungsi sebagai sensor listrik kanal ion natrium terhadap perubahan potensial membran (gambar 1A). Kanal ion natrium dalam melakukan fungsinya dapat berinteraksi dengan protein regulatorik lain.<sup>4,5</sup>

### Kanal Ion Kalsium

Pada miokardium terdapat dua jenis kanal ion kalsium yaitu *L-type* (*low threshold type*) dan *T-type* (*transient type*), keduanya bersifat *voltage gated*. Kanal ion kalsium *L-type* ditemukan di semua tipe sel miokardium, sedangkan *T-type* ditemukan di sel *pacemaker*, sel atrium, dan sel purkinje. Kanal ion kalsium memiliki lima subunit yaitu  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  dan  $\delta$ . Subunit  $\alpha$  kanal ion kalsium memiliki struktur yang mirip dengan subunit  $\alpha$  kanal ion natrium, yaitu terdiri dari empat domain yang

homolog dengan setiap domain terdiri dari enam segmen. Kanal ion kalsium juga memiliki lengkung P seperti kanal ion natrium yang berfungsi sebagai pori dan menentukan sifat selektivitas terhadap ion kalsium. Sensor listrik untuk mendeteksi perubahan potensial membran juga berasal dari S4 yang bermuatan positif (gambar 1A).<sup>4,5</sup>

### Kanal Ion Kalium

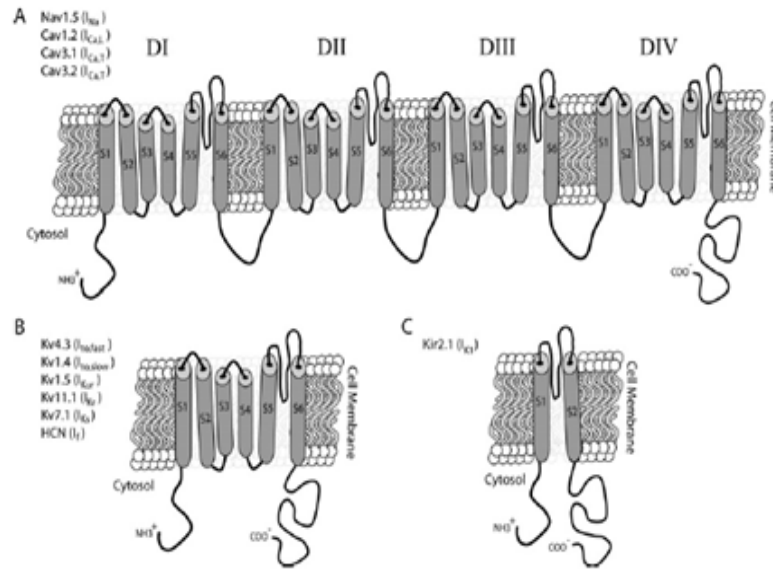
Kanal ion kalium dapat dibagi menjadi tiga, yaitu: *voltage gated* ( $I_{to}$ ,  $I_{kur}$ ,  $I_{kr}$  dan  $I_{ks}$ ), *inward rectifier channel* ( $I_{kl}$ ,  $I_{kAch}$ ,  $I_{kATP}$ ), dan *background  $K^+$  current* (*TASK-1* dan *TWIK-1/2*).<sup>4</sup> Sama seperti kanal ion natrium dan kanal ion kalsium, subunit  $\alpha$  kanal ion kalium terdiri dari empat domain, dan memiliki lengkung P untuk sifat selektivitasnya, yang berbeda adalah tidak semua kanal ion kalium memiliki enam segmen, seperti pada kanal ion kalium ( $I_{k1}$ ) yang hanya memiliki dua segmen (gambar 1B&C).<sup>4,5</sup>

### Kanal Ion Miokardium dan Potensial Aksi

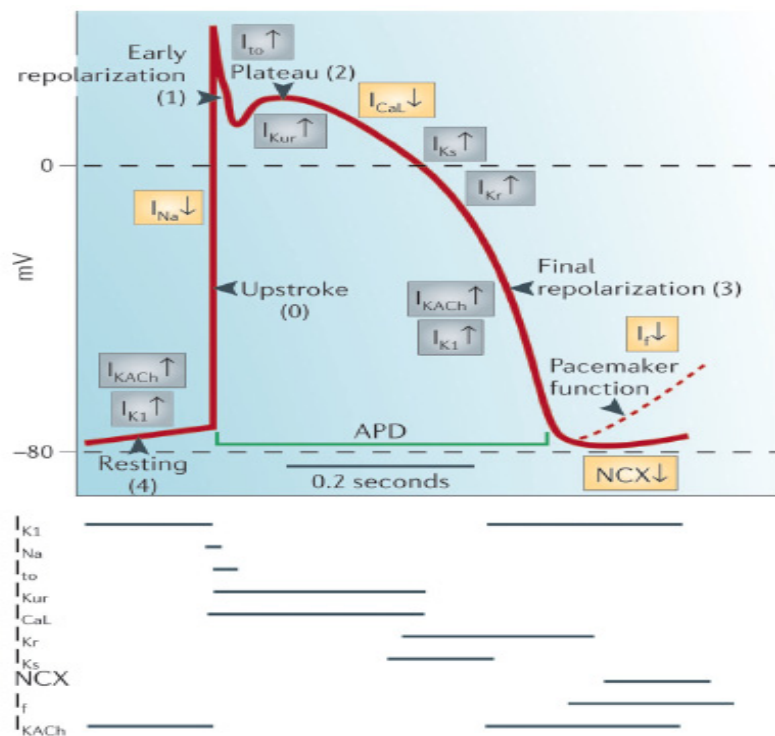
Potensial aksi pada miokardium memiliki lima fase, yaitu fase 0-4. Fase 4 atau fase potensial membran istirahat merupakan fase ketika sel miokardium tidak distimulasi sama sekali. Fase 4 cenderung stabil dan negatif (kira-kira -85 mV) yang disebabkan karena *conductance* yang tinggi dari kalium. Fase 0 atau fase depolarisasi cepat, merupakan fase ketika sel miokardium mendapat stimulus listrik, pada fase ini kanal ion natrium ( $I_{Na}$ ) terbuka dan ion natrium masuk, sehingga potensial membran menjadi positif (kira-kira 30 mV), fase 0 kemudian akan diikuti oleh fase 1 atau fase repolarisasi awal, fase 1 terjadi karena ion kalium keluar sementara waktu melalui kanal ion kalium ( $I_{to}$ ), fase 1 akan dilanjutkan oleh fase 2 atau fase *plateau*. Fase 2 merupakan fase potensial aksi yang dipertahankan oleh keseimbangan antara masuknya ion kalsium melalui kanal ion  $I_{CaL}$  dan keluarnya ion kalium melalui kanal ion  $I_{Kur}$ ,  $I_{Kr}$ , dan  $I_{Ks}$ , setelah fase 2 akan dilanjutkan oleh fase 3 atau fase repolarisasi. Pada Fase 3 kanal ion kalsium  $I_{CaL}$  menutup sedangkan kanal ion kalium  $I_{Kr}$  &  $I_{Ks}$  masih terbuka, hal ini menyebabkan potensial membran berangsur-angsur negatif.<sup>4,5</sup>

Potensial membran yang berangsur-angsur negatif menyebabkan kanal ion  $IK_r$  dan  $IK_1$  lebih banyak lagi yang terbuka sehingga lebih banyak kalium yang keluar, mengakibatkan potensial membran menjadi

negatif lebih cepat. Fase 3 akan dilanjutkan kembali dengan fase 4 sampai ada stimulus listrik baru yang datang dan proses yang telah dijelaskan diatas berulang kembali (gambar 2).<sup>3-5</sup>



**Gambar 1. Struktur Kanal Ion Miokardium. 1A: subunit  $\alpha$  kanal ion  $Na^+$  dan  $Ca^{++}$ . 1B: subunit  $\alpha$  kanal ion  $K^+$  yang memiliki enam segmen transmembran. 1C: subunit  $\alpha$  kanal ion  $K^+$  yang memiliki dua segmen transmembran.<sup>5</sup>**



**Gambar 2. Potensial Aksi di Miokardium dan *Conductances* Ion-Ion yang Berperan.<sup>4</sup>**

### Channelopathy Bawaan

*Channelopathy* bawaan adalah suatu sindrom yang diturunkan dan disebabkan oleh mutasi pada gen yang mengkode kanal ion, subunit ataupun protein lain yang berhubungan dengan fungsi kanal ion miokardium.<sup>6</sup> Mutasi pada gen yang mengkode kanal ion miokardium ataupun protein aksesoris lainnya dari kanal ion tersebut dapat menyebabkan aritmia dan kematian jantung mendadak.<sup>7</sup>

Adapun yang termasuk dalam *channelopathy* bawaan adalah *long QT syndrome (LQTS1-8)*, *Brugada syndrome (BrS1-4)*, *Short QT syndrome* dan *familial atrial fibrillation*.<sup>5</sup> Pada tulisan ini yang akan dijelaskan hanya sampai pada *Long QT syndrome*.

### Long QT Syndrome (LQTS)

*Long QT syndrome* merupakan kelainan bawaan dengan ciri pemanjangan interval QT pada EKG akibat mutasi pada gen tertentu dan diperkirakan mengenai 1 dari 7000-10.000 orang di Amerika Serikat.<sup>8</sup> Sindrom ini sering kali muncul dengan gejala berupa sinkop berulang dan dihubungkan dengan meningkatnya resiko *torsades de pointes* dan fibrilasi ventrikel.<sup>8,9</sup>

Berdasarkan gen yang mengalami mutasi *long QT syndrome* dapat dibagi menjadi 12 tipe yaitu LQTS<sub>1-12</sub>, dari 12 tipe tersebut tipe 1-3 yang paling sering terjadi dan yang paling dipelajari. Persentase kejadian dari tiap-tiap LQTS adalah sebagai berikut: LQTS<sub>1</sub> 30-35%, LQTS<sub>2</sub> 25-30%, LQTS<sub>3</sub> 5-10%, LQTS<sub>4</sub> 1-2%, LQTS<sub>5</sub> 1%, LQTS<sub>6-12</sub> sangat-sangat jarang terjadi.<sup>7-9</sup>

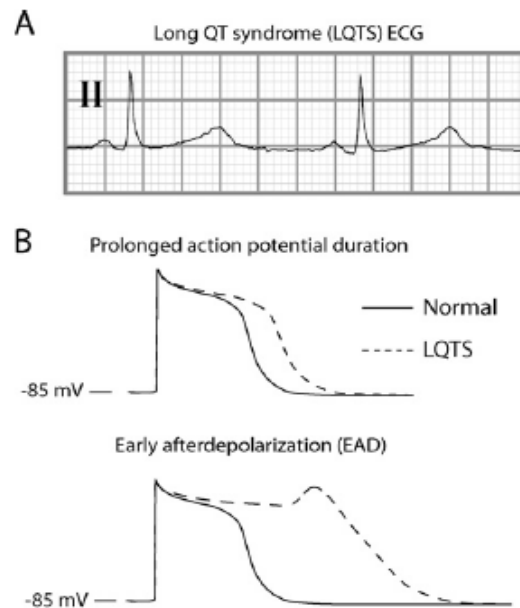
LQTS<sub>1</sub> terjadi karena adanya mutasi pada gen KCNQ1. Mutasi pada gen ini menyebabkan fungsi subunit  $\alpha$  kanal  $I_{Ks}$  berkurang. LQTS<sub>2</sub> terjadi karena mutasi pada gen KCNH2 mutasi pada gen ini menyebabkan fungsi pada subunit  $\alpha$  kanal kalium  $I_{Kr}$  berkurang. LQTS<sub>3</sub> terjadi

karena mutasi pada gen SCN5A, hal ini menyebabkan fungsi subunit  $\alpha$  dari kanal natrium  $I_{Na}$  meningkat.<sup>6,8</sup>

Pada LQTS<sub>4</sub> gen yang mengalami mutasi adalah ANK2, yang menyebabkan gangguan pada fungsi protein *adaptor*, mutasi pada protein ini menimbulkan gangguan pada kanal ion natrium dan *calcium exchanger* sehingga kalsium banyak tertimbun di dalam sel. Pada LQTS<sub>5</sub> gen yang mengalami mutasi adalah KCNE1, mutasi tersebut menyebabkan subunit  $\beta$  dari kanal kalium  $I_{Ks}$  fungsinya menurun.<sup>7-9</sup>

LQTS<sub>6</sub> disebabkan oleh mutasi pada gen KCNE2, mutasi pada gen ini menyebabkan subunit  $\beta$  kanal ion  $I_{Kr}$  fungsinya menurun. LQTS<sub>7</sub> terjadi karena mutasi pada gen KCNJ2, mutasi tersebut menyebabkan subunit  $\alpha$  kanal ion kalium  $I_{K1}$  fungsinya menurun. LQTS<sub>8</sub> terjadi akibat mutasi pada gen CACNA1C yang menyebabkan fungsi subunit  $\alpha$  kanal  $I_{CaL}$  meningkat. LQTS<sub>9</sub> gen yang mengalami mutasi adalah gen CAV 3, mutasi ini mengakibatkan protein *caveolin 3* fungsinya terganggu yang kemudian akan mengakibatkan kanal  $I_{NaL}$  fungsinya meningkat. LQTS<sub>10</sub> gen yang mengalami mutasi adalah SCN4B, mutasi pada gen ini mengakibatkan gangguan pada subunit  $\beta$  kanal ion  $I_{Na}$  sehingga fungsi kanal ion  $I_{NaL}$  meningkat. LQTS<sub>11</sub> gen yang mengalami mutasi adalah AKAP9 mengakibatkan fungsi protein *yotiao* terganggu, gangguan pada protein ini kemudian akan menyebabkan fungsi kanal ion kalium  $I_{Ks}$  menurun. LQTS<sub>12</sub> gen yang mengalami mutasi STNA1, mutasi pada gen ini menyebabkan protein  $\alpha_1$  *synthrophin* fungsinya menurun sehingga kanal ion natrium  $I_{Na}$  fungsinya meningkat.<sup>7-9</sup>

LQTS<sub>3,9,10,12</sub> menyebabkan peningkatan aktivitas kanal  $I_{Na}$  sehingga lebih banyak ion natrium yang masuk ke dalam sel. LQTS<sub>8</sub> menyebabkan aktivitas kanal  $I_{CaL}$  meningkat sehingga lebih banyak



**Gambar 3. Long QT Syndrome (LQTS). A: Gambaran EKG LQTS. B: Potensial Aksi yang Memanjang pada LQTS serta Terbentuknya Early After Depolarization.<sup>5</sup>**

ion kalsium yang masuk ke dalam sel. LQTS<sub>2,6</sub> menyebabkan aktivitas kanal  $I_{Kr}$  menurun sehingga ion kalium yang keluar sel lebih sedikit dari seharusnya. LQTS<sub>1,5,11</sub> menyebabkan aktivitas  $I_{Ks}$  menurun sehingga lebih sedikit ion kalium keluar sel. LQTS<sub>7</sub> menyebabkan fungsi kanal ion  $I_{K1}$  menurun pada fase 3, sehingga lebih sedikit ion kalium keluar sel.<sup>7-9</sup>

Kesemua gangguan karena mutasi seperti yang telah diterangkan di atas akan menyebabkan gangguan berupa peningkatan

masuknya jumlah ion-ion positif saat depolarisasi atau penurunan jumlah ion-ion yang keluar saat repolarisasi sehingga nantinya potensial aksi miokardium berlangsung lebih lama. Potensial aksi yang berlangsung lebih lama dapat menyebabkan *early after depolarization* ataupun gradien transmural antara epikardium dan endokardium yang meningkat sehingga dapat mencetuskan *torsades de pointes* dan kemudian diikuti dengan fibrilasi ventrikel dan akhirnya dapat mengakibatkan kematian (gambar 3).<sup>6</sup>

### Penutup

Kanal ion miokardium pada keadaan fisiologis diperlukan untuk membentuk potensial aksi miokardium yang normal.

Mutasi pada gen yang mengkode kanal ion miokardium dapat menyebabkan perubahan struktur dan fungsi kanal ion miokardium.

Gangguan fungsi kanal ion miokardium akan menyebabkan potensial aksi miokardium yang terbentuk menjadi abnormal. Abnormalitas potensial aksi miokardium pada akhirnya akan menyebabkan aritmia dan kematian jantung mendadak.

### Daftar Pustaka

1. Sherwood L, Human physiology from cell to system. 7ed. Belmont: Books/Cole-Thomson Learning; 2010.
2. Silverthron DU, Human physiology an integrated approach. 5ed. San Fransisco: Pearson; 2010.
3. Klabunde RE, Cardiovascular physiology concepts. 2ed. Philadelphia: Lippincott William&Wilkins;2012.
4. Grant AO. Cardiac ion channel. Circ Arrhythmia Electrophysiol. 2009;2:185-94.
5. Amin AS, Tan HL, Wilde AAM. Cardiac ion channels in health and disease. Heart Rhythm. 2010;1(7):117-26.
6. Campuzano O, Alvares PB, Iglesias A, Scornik F, Perez G, Brugada R. Genetics and cardiac channelopathies. Genetics in Medicine. 2010;5(12):260-7.

7. Martin CA, Matthews GDK, Huang CLH. Sudden cardiac death and inherited channelopathy: the basic electrophysiology of the myocyte and myocardium in ion channel disease. *Heart*. 2012;98:536-43
8. Delaney J, Mittal S, Sherrid MV. Current perspective on congenital long QT syndrome. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2009;9(2):3-11
9. Szeliga MA, Hedley PL, Green CP, Moller DV, Christiansen M. Long QT syndrome - a genetic cardiac channelopathy. *Kardiol Pol*. 2010;68(5):575-83.