

DISERTASI

**Profil Klinis, Prognosis, serta Analisis Gen *Bone Morphogenetic Protein Type 2* (BMP2) dan *SRY-box Transcription Factor 17* (SOX17) pada Pasien Hipertensi Pulmonal dengan Penyakit Jantung Bawaan:
Studi Kohort Pertama di Indonesia Timur**

***Clinical Profile, Prognosis, and Genetic Analysis of Bone Morphogenetic Protein Type 2 (BMP2) and SRY-box Transcription Factor 17 (SOX17) in Patients with Pulmonary Hypertension and Congenital Heart Disease:
The First Cohort in East Indonesia***



YULIUS PATIMANG

C013181032

PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024

DISERTASI

PROFIL KLINIS, PROGNOSIS, SERTA ANALISIS GENETIK _BONE MORPHOGENETIC PROTEIN TYPE 2 (BMP2) DAN SRY-BOX TRANSCRIPTION FACTOR 17 (SOX17) PADA PASIEN HIPERTENSI PULMONAL DENGAN PENYAKIT JANTUNG KONGENITAL: STUDI KOHORT PERTAMA DI INDONESIA, INDONESIA TIMUR
CLINICAL PROFILE, PROGNOSIS, AND GENETIC ANALYSIS OF BONE MORPHOGENETIC PROTEIN TYPE 2 (BMP2) AND SRY-BOX TRANSCRIPTION FACTOR 17 (SOX17) IN PATIENTS WITH PULMONARY HYPERTENSION AND CONGENITAL HEART DISEASE: THE FIRST COHORT IN EAST INDONESIA

Disusun dan diajukan
Oleh

Yulius
C013181032

*Telah dipertahankan di hadapan Penilai Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal, 25 Januari 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan*

Menyetujui
Promotor,

Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
Nip. 19671103 199802 1 001

Co. Promotor

Dr. dr. Idar Mappangara, Sp.PD, Sp.JP(K)
Nip. 19660721 199603 1 004

Co. Promotor

Dr. dr. Muzakkir Amir, Sp.JP(K)
Nip. 19650721 199503 1 004

Ketua Program Studi S3
Ilmu Kedokteran

Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
Nip. 19671103 199802 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin,

Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, FINASIM Sp.GK
Nip. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Yulius
NIM : C013181032
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran
Jenjang : S3

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul :

Profil Klinis, Prognosis, serta Analisis Ekspresi dan Mutasi Gen *Bone Morphogenetic Protein Type 2* (Bmpr2) dan *Sry-Box Transcription Factor 17* (Sox17) pada Pasien Hipertensi Pulmonal dengan Penyakit Jantung Kongenital: Studi Kohort Pertama di Indonesia Timur.

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain, bahwa Disertasi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan Disertasi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 17 Januari 2023

Yang Menyatakan,



Yulius

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Tuhan yang Maha Esa atas segala rahmat, dan KaruniaNya yang telah menyertai saya sehingga dapat menyelesaikan disertasi ini.

Saya bersyukur bahwa disertasi ini dapat terselesaikan dengan baik. Penelitian yang saya lakukan dapat terlaksana dengan baik dan lancar , oleh karena bantuan dari banyak pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini, saya ingin menyampaikan rasa hormat dan terima kasih kepada :

1. Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc sebagai Rektor Universitas Hasanuddin, yang telah memberikan izin belajar dan dukungan untuk melanjutkan pendidikan S3 di Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran UNHAS.
2. Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, SpPD-KGH, SpGK, M.Kes selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta jajarannya yang telah memberikan dukungan dan dorongan serta motivasi untuk segera menyelesaikan pendidikan ini dengan baik.
3. Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes sebagai Ketua Program Studi dan sebagai Promotor yang telah membimbing, memberikan dukungan dan motivasi dalam menyelesaikan disertasi ini dengan baik. Beliau juga selalu memberikan beberapa filosofi dan perspektif terkait penelitian ini yang membantu saya dalam menyelesaikan pendidikan ini dengan baik. Dan Dr. dr. Risna Halim Mubin, SpPD-KPTI sebagai Sekertaris Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran, yang telah memberikan dorongan moril dan motivasi untuk menyelesaikan pendidikan ini dengan baik.
4. Dr.dr.Idar Mappangara,Sp.PD,Sp.JP(K) dan Dr. dr. Muzakkir Amir, SpJP(K) selaku Co-Promotor 1 dan 2, yang telah membimbing dalam penyelesaian disertasi ini serta memberikan dorongan penuh dan motivasi untuk menyelesaikan pendidikan ini dengan baik.

5. dr. Indah Kartika Murni, MKes, SpA(K) PhD, selaku penguji eksternal yang telah banyak membimbing dan memberikan arahan untuk penyempurnaan disertasi kami agar menjadi lebih baik dan bermanfaat baik dalam bidang akademik maupun pelayanan kardiovaskular.
6. Prof. dr. Peter Kabo, Sp.FK, Sp.JP(K), FIHA, FacCC, Ph.D, dan Prof. dr. Agussalim Bukhari, PhD, SpGK(K) serta dr. Rusdina Bte Ladju, Ph.D selaku penguji disertasi yang telah memberikan masukan dan arahan serta bimbingan agar disertasi ini menjadi lebih baik, berguna dan bermanfaat dalam hal pelayanan kardiovaskular di masyarakat.
7. Direksi RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar yang telah memberikan saya izin untuk mengambil data registry dan penelitian serta memberikan fasilitas yang mendukung terselesaikannya disertasi ini.
8. Orang tua kami L Patimang (Alm) Ibu Martha Dengan sebagai orang tua saya yang telah memberikan inspirasi dan dukungan dalam setiap jenjang Pendidikan saya,
9. Anom Sari, SPT istri terkasih sebagai pasangan hidup saya serta ketiga anak saya yang tercinta, Kezia Puteri Patimang, Jasmine Divania Patimang dan Andika Surya Patimang yang telah memberikan kasih dan sayangnya yang tak ternilai serta telah banyak membantu dan memberikan dukungan penuh untuk segera menyelesaikan pendidikan ini dengan baik.
10. Segenap keluarga, saudara, kakak, dan adik: Johny Tator, SH dan Yanti, Agustina Patimang dan Alm. Ir. Dacca Buttu, Yance Tambaru, SE dan Elsiana Tibian, S.Pi, Ir. Yoseph Patimang, MS dan Maria Magdalena, SH. Serta Ester Kristiana Nigsi dan Ahlan Jaramamo, SH, Immanuel, SH dan Dra. Adijanti Marhaeni, MSi, Gideon Ismaya dan Novi, Bambang Hirawan S.Si dan Flora S.Si.
11. Alm. Prof. Dr. dr. Boy. Pellupessy SpA(K) dan Alm. dr. Burhanuddin. SpA(K) , sebagai

pionir guru dan sahabat yang telah menginspirasi untuk kemajuan kardiologi anak dan penyakit jantung bawaan di Indonesia Timur.

12. dr. Andi Alief Utama Armyn M.Kes, SpJP(K) dan dr. Muh. Ikhsan Nurkholis, SpA(K), sebagai tim kardiologi anak dan penyakit jantung bawaan di Makassar yang telah mengizinkan untuk menggunakan pasiennya sebagai sampel penelitian.
13. Para guru-guru dan teman sejawat staf pengajar Dr. dr. Abdul Hakim Alkatiri, SpJP(K); dr. Pendrik Tandean, SpPD-KKV; Dr. dr. Khalid Saleh, SpPD-KKV; dr. Nuralim Mallapassi, SpBTKV(K); dr. Almudai, SpPD, SpJP(K); DR dr Akhtar Fajar Muzakkir, Sp.JP(K); dr. Fadillah Maricar, SpJP(K); dr. Amelia Arindanie Syahrir, SpJP(K); dr. Bogie Palinggi, SpJP(K); dr. Az Hafid N, SpJP(K); dr. Muh Asrul Apris, SpJP(K); Dr. dr. Sumarni Wahyudi, SpJP(K); dr. Irmariyani Sudirman, SpJP(K); dr. Fritz Tandean, SpJP; dr. Sitti Multa Zam, SpJP yang telah memberikan sumbangsih tenaga serta dukungan selama saya menjalani pendidikan agar dapat terselesaikan dengan baik.
14. Para PPDS Kardiologi, dr. Mia, dr. Suta, dr. Ilzy, dr. Dewi, dr. Daniel, dr. Yasni, dr. Yogi, dr. Asmarani, dr. Sri, dr. Nur Sepdiyanti, dr. Lusy, dr. Made, dr. Filli, dr. Rian, dr. Oji, dr. Arsi, dr. Nela, serta PPDS Kardiologi lainnya (yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu) yang telah memberikan dukungan penuh dan bantuan selama ini.
15. Tim Laboratorium HUM-RC Handayani dan Yusuf, asisten penelitian dr. Irma dan Nur Azizah yang membantu penelitian ini dengan baik sehingga penelitian ini mendapatkan hasil yang memuaskan.
16. Para tenaga kependidikan Prodi Doktor Ilmu Kedokteran FK UNHAS: Pak Akmal, Pak Mumu, Pak Rahmat, yang tanpa henti memberikan dorongan dan dukungan kepada saya untuk penyelesaian pendidikan ini dengan baik.
17. Tak lupa pula kepada tenaga kependidikan Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular FK UNHAS: Ida, Hikmah, Wiwi, Bara, Fauzi serta Rahmat yang telah membantu tanpa henti selama pendidikan serta memberikan dukungan penuh agar dapat menyelesaikan pendidikan ini dengan baik.

Akhirnya, saya mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada seluruh pihak yang secara langsung maupun tidak langsung membantu dalam proses Pendidikan, penelitian, dan memberikan sumbangsih tenaga maupun pikiran dalam proses pendidikan saya.

Penulis,

YULIUS PATIMANG

ABSTRAK

YULIUS PATIMANG. *Profil Klinis, Prognosis, serta Analisis Ekspresi dan Mutasi Gen Bone Morphogenetic Protein Type 2 (Bmpr2) dan Sry-Box Transcription Factor 17 (SoX17) pada Pasien Hipertensi Pulmonal dengan Penyakit Jantung Kongenital: Studi Kohort Pertama di Indonesia Timur* (dibimbing oleh Irfan Idris, Idar Mappangara, dan Muzakkir Amir).

Penelitian ini bertujuan memahami profil klinis pasien dengan PH-PJB, mengevaluasi prognosis mereka, dan menyelidiki peran gen BMPR2 dan SOX17 dalam patogenesis PH pada populasi PJB di Indonesia Timur. Studi ini merupakan penelitian observasional dengan desain *cohort prospective*. Pengambilan data dilakukan secara consecutive sampling. Penelitian dilakukan pada bulan Desember 2022 - Juni 2023 di Pusat Jantung Terpadu RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar. Sampel sebanyak 243 pasien yang terdiri atas 153 anak dan 90 dewasa dengan kriteria pasien penyakit jantung bawaan (ASD/VSD/PDA/AVSD, dll.) dengan atau tanpa hipertensi pulmonal (berdasarkan hasil *right heart catheterization*). Hasil penelitian menunjukkan bahwa mayoritas pasien PJB pada kelompok dewasa dan anak adalah pasien berjenis kelamin perempuan. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada distribusi umur, indeks massa tubuh, sosio-ekonomi status, profil klinis, ruang laboratorium pada pasien PH dan non-PH baik, pada kelompok anak maupun dewasa. Terdapat perbedaan yang signifikan pada LA minor, PA pressure, RA pressure, flow ratio, dan PARI antara kelompok PH vs. non-PH, terutama pada pasien anak. Diagnosis terbanyak penyebab PH pada anak ialah PDA dan VSD, sedangkan pada kelompok dewasa ialah ASD. Tidak terdapat perbedaan signifikan dalam hal luaran klinis (*cumulative adverse events*) antar kelompok PH vs. non-PH pada populasi anak maupun dewasa. Ukuran defek jantung (*defect size*), laju pernapasan, dan RA pressure merupakan faktor prediktor yang secara independen berhubungan dengan kejadian hipertensi pulmonal pada pasien PJB di Indonesia. Terjadi *down regulation ekspresi gen BMPR2* dan *SOX17* pada pasien PJB dengan dan tanpa hipertensi pulmonal dan berbeda secara signifikan jika dibandingkan dengan subjek sehat (tanpa PJB). Mutasi gen BMPR2 pada pasien jantung kongenital yang dikaitkan dengan kejadian hipertensi pulmonal di Indonesia Timur adalah c.2668 A>C dan c. 2668delA. Sedangkan mutasi terbanyak pada gen SOX17 adalah 850 851InsG, c.1047 G>C, dan c.988 A>C.

Kata kunci: BMPR2, SOX17, hipertensi pulmonal, penyakit jantung kongenital, studi kohort



ABSTRACT

YULIUS PATIMANG. *Clinical Profile, Prognosis, and the Analysis of Bone Morphogenetic Protein Type 2 (Bmpr2) and Sry-Box Transcription Factor 17 (Sox17) Genes in Pulmonal Hypertension Patients with Congenital Heart Disease: The First Cohort Study in East Indonesia* (supervised by Irfan Idris, Indar Mappangara, and Muzakkir Amir)

The aim of study is to have an understanding on the clinical profile of patients with PH-CHD, evaluate their prognosis, and investigate the roles of BMPR2 and SOX17 genes in the pathogenesis of PH CHO population in East Indonesia. This is an observational study with a prospective cohort design. Data collection was carried out through consecutive sampling technique, conducted at the integrated Heart Center of RSUP Dr. Wahidin Sudrohusodo Makassar from December 2022 to June 2023. A total of 243 (153 children and 90 adults) patients with congenital heart disease (ASDVSD/PDA/AVSD, etc) with or without pulmonary hypertension (based on sight heart catheterization) were enrolled. The results In this study show that the majority of CHD patients in both adult and child groups are female. There are no significant differences in age distribution, body mass index, socio-economic status, clinical profiles, and laboratory parameters between PH and non-PH patients, in both child and adult groups. There are notable distinctions in LA minor, PA pressure, RA pressure, flow ratio, and PARI between the PH and non-PH cohorts particularly among pediatric patients. PDA and VSD are the most prevalent diagnoses linked to PH in children, whereas ASD is predominant in adults. There are no significant differences in clinical outcomes (cumulative adverse events) between PH 2nd non-PH groups in both pediatric and adult populations. Heart defect size, respiratory rate, and RA pressure are independently associated with the occurrence of pulmonary hypertension in CHD patients in Indonesia. Downregulation of BMPR2 and SOX17 gene expression is observed in CHD patients with and without pulmonary hypertension, and it significantly differs compared to the healthy subjects without CHD. The most common BMPR2 gene mutations associated with pulmonary hypertension in congenital heart disease patients in East Indonesia are c.2668 A>C and c.2668delA. Meanwhile, the most frequent mutations in the SOX17 gene are 850 851InsG, c. 1047 G>C, and c.988 A>C.

Keywords: bone morphogenetic protein type 2, SRY-box transcription factor 17, pulmonary hypertension, congenital heart disease, cohort study



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	ix
ii	
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Pertanyaan Penelitian	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan umum	5
1.3.2 Tujuan khusus	6
1.4 Manfaat Penelitian	6
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1 Definisi Hipertensi Pulmonal	8
2.2 Klasifikasi Hipertensi Pulmonal	10
2.3 Klasifikasi Hipertensi Pulmonal pada Penyakit Jantung Bawaan	12
2.3.1 Sindrom Eisenmenger	14
2.3.2 PAH terkait dengan <i>left-to-right shunt</i>	14
2.3.3 PAH dengan defek septum kecil atau <i>coincident</i>	15
2.3.4 Hipertensi pulmonal setelah koreksi defek	15
2.4 Diagnosis Hipertensi Pulmonal	17
2.4.1 Presentasi klinis	18
2.4.2 Elektrokardiogram (EKG)	19
2.4.3 Pemeriksaan ekokardiografi	20
2.4.4 Kateterisasi jantung kanan	23
2.5 Fisiologi Pembuluh Darah Pulmonal	25
2.6 Patofisiologi Hipertensi Pulmonal pada Penyakit Jantung Bawaan	28
2.6.1 Patofisiologi hipertensi arteri pulmonal pada penyakit jantung bawaan	28
2.6.2 Patofisiologi hipertensi pulmonal akibat kardiomiopati bawaan / lesi obstruktif bawaan <i>inflow/outflow</i> jantung kiri	32

2.7	Aspek Biomolekular dan Genetika Hipertensi Pulmonal	33
2.7.1	Disfungsi endotel dan mediator vasoaktif endotel	33
2.7.2	Perubahan dalam Bioenergetika dan Disregulasi Mitokondria	37
2.7.3	Inflamasi dan Imunitas.....	38
2.7.4	Genetika pada Hipertensi Pulmonal	39
2.7.5	Gen BMPR2 dan Hipertensi Pulmonal	41
2.7.6	Gen SOX17 dan Hipertensi Pulmonal.....	50
BAB 3	KERANGKA DAN HIPOTESIS PENELITIAN	56
3.1	Kerangka Teori.....	56
3.2	Kerangka Konsep	57
BAB 4	METODE PENELITIAN	58
4.1	Desain Penelitian	58
4.2	Tempat dan Waktu Penelitian	58
4.3	Populasi Penelitian	58
4.4	Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	58
4.5	Jumlah Sampel.....	58
4.6	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	59
4.6.1	Kriteria inklusi	59
4.6.2	Kriteria eksklusi	59
4.7	Cara Kerja	59
4.7.1	Subjek penelitian	59
4.7.2	Prosedur penelitian: <i>Right Heart Catheterization</i> (RHC)	59
4.7.3	Pemeriksaan darah	60
4.7.4	Metode pengambilan sampel, ekstraksi DNA, dan sequencing.....	61
4.7.5	Pemeriksaan Ekspresi Gen dari RNA.....	64
4.7.6	Analisa data	66
4.7.7	Prosedur ekstraksi RNA dari sampel jaringan	66
4.8	Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	68
4.9	Metode Analisis	69
4.10	Pertimbangan Etik	70
4.11	Skema Alur Penelitian	71
BAB 5	HASIL PENELITIAN.....	73
BAB 6	PEMBAHASAN DAN DISKUSI	108
BAB 7	KESIMPULAN DAN SARAN.....	122
7.1	Kesimpulan.....	122
7.2	Saran	123
DAFTAR PUSTAKA.....		125
APPENDIX.....		135
REKOMENDASI ETIK PENELITIAN		155

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Definisi dan terminologi hipertensi pulmonal berdasarkan hemodinamik	8
Tabel 2.2 Klasifikasi klinis hipertensi pulmonal.....	10
Tabel 2.3 Klasifikasi klinis Hipertensi Arteri Pulmonal (PAH) yang berhubungan dengan Penyakit Jantung Bawaan/Bawaan (PJB) menurut ESC/ERS 2022.....	13
Tabel 2.4 Klasifikasi hipertensi pulmonal berdasarkan modifikasi Wood	16
Tabel 2.5 Kelainan EKG pada pasien dengan hipertensi pulmonal	20
Tabel 2.6 Temuan tambahan ekokardiografi untuk menentukan probabilitas PH.....	22
Tabel 2.7 Pengukuran hemodinamik saat kateterisasi jantung kanan (HRC)	24
Tabel 2.8 Tekanan sistolik dan diastolik arteri dan vena pada paru	25
Tabel 2.9 Rangkuman variasi genetik yang berperan dalam hipertensi pulmonal.....	39
Tabel 2.100 Ekspresi Gen BMPR-2 pada hipertensi pulmonal (PH).....	48
Tabel 5.1 Karakteristik dasar subjek penelitian saat masuk rumah sakit.....	74
Tabel 5.2 Presentasi klinis subjek penelitian pada kelompok PH dan non-PH.....	76
Tabel 5.3 Gambaran ekokardiografi pada kelompok PH dan non-PH.....	78
Tabel 5.4 Temuan <i>Right Heart Catheterization</i> (RHC) pada subjek penelitian	79
Tabel 5.5 Manajemen di rumah sakit dan luaran klinis pada subjek penelitian.....	80
Tabel 5.6 Analisis univariat dan multivariabel faktor prediktor yang berhubungan dengan kejadian PH pada pasien dengan penyakit jantung bawaan	83
Tabel 5.7 Karakteristik dasar subjek penelitian dengan dan tanpa PH	85
Tabel 5.8 Profil klinis subjek penelitian dengan dan tanpa PH	86
Tabel 5.9 Profil ekokardiografi subjek penelitian dengan dan tanpa PH.....	89
Tabel 5.10 Gambaran ekspresi Gen BMPR2	90
Tabel 5.11 Perbandingan ekspresi Gen BMPR2 antara PH, non PH, dan subjek sehat	91
Tabel 5.12 Gambaran ekspresi Gen SOX17	92
Tabel 5.13 Perbandingan ekspresi Gen SOX17 antara PH, non PH dan subjek sehat.....	93
Tabel 5.14 Mutasi gen BMPR2 (<i>realtime PCR</i>) pada pasien penyakit jantung bawaan	94
Tabel 5.15 Mutasi Gen SOX17 pada pasien penyakit jantung bawaan	95
Tabel 5.16 Perbandingan profil klinis antara pasien PJB Wild Type dan mutant.....	100
Tabel 5.17 Perbandingan luaran klinis pasien PJB Wild Type dan mutant	103
Tabel 5.18 Profil pasien PJB yang mengalami mutasi BMPR2 atau SOX17.....	106

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Ilustrasi yang menggambarkan klasifikasi klinis dan prevalensi hipertensi pulmonal berdasarkan <i>guideline</i> ESC/ESR 2022 (Humbert <i>et al.</i> , 2022)	12
Gambar 2.2	Gejala klinis pada pasien dengan hipertensi pulmonal.....	18
Gambar 2.3	Parameter ekokardiografi trans-thorakal dalam menilai hipertensi pulmonal	19
Gambar 2.4	Probabilitas ekokardiografi hipertensi pulmonal dan rekomendasi untuk penilaian lebih lanjut.....	21
Gambar 2.5	Gambaran ekokardiografi pada hipertensi pulmonal pre- dan post-kapiler	22
Gambar 2.6	<i>Pulmonary arterial pressure</i>	26
Gambar 2.7	<i>Swan-Ganz catheter</i>	27
Gambar 2.8	Perubahan struktural vaskular paru pada hipertensi arteri pulmonal (PAH) (Sysol and Machado, 2018)	28
Gambar 2.9	Patofisiologi dan target terapi hipertensi arteri paru saat ini	29
Gambar 2.10	Skema progresi hipertensi pulmonal sebagai respon terhadap aliran pada arteri pulmonal	31
Gambar 2.11	Peran NO dalam hipertensi pulmonal (Klinger and Kadowitz, 2017).....	35
Gambar 2.12	Interaksi sel endotel dan sel otot polos pembuluh darah yang dimediasi endothelin-1 (Chester and Yacoub, 2014)	37
Gambar 2.13	Skema jalur metabolisme mitokondria: glycolysis, β -oxidation, glucose oxidation, dan glutaminolysis (Freund-Michel <i>et al.</i> , 2014)	38
Gambar 2.14	Sejarah perkembangan penelitian genetik pada hipertensi arteri pulmonal (Morrell <i>et al.</i> , 2019).....	41
Gambar 2.15	Mekanisme aksi potensial yang terlibat dalam patofisiologi hipertensi pulmonal (Morrell <i>et al.</i> , 2009).....	43
Gambar 2.16	Jalur pensinyalan ligan pada PAH (Hye <i>et al.</i> , 2023).....	44
Gambar 2.17	<i>Signalling pathway</i> pada PAH(Hye <i>et al.</i> , 2023).....	45
Gambar 2.18	Ekspresi gen protein gremlin 1 dan noggin meningkat ketika Smad 2/3 diaktifkan. Gremlin 1 dan noggin adalah antagonis BMP alami.	46

Gambar 5.1	Kurva Kaplan-Meier menunjukkan <i>cumulative incidence</i> dari <i>adverse outcomes</i> pada pasien penyakit jantung bawaan dengan dan tanpa PH...82
Gambar 5.2	Perbandingan ekspresi Gen BMPR2 antara PH, non PH, dan subjek sehat91
Gambar 5.3	Perbandingan ekspresi Gen SOX17 antara PH, non PH, dan subjek sehat93
Gambar 5.4	Perbandingan sekuensing DNA dengan metode Sanger pada Gen BMPR2 pada <i>wild type</i> (WT) dan mutant. Mutasi pada codon 2347 A>G ditunjukkan dengan tanda panah merah.....95
Gambar 5.5	Perbandingan sekuensing DNA dengan metode Sanger pada Gen SOX17 pada <i>wild type</i> (WT) dan mutant. Mutasi pada codon 988 A>C, 1047 G>C, dan 850_851insG ditunjukkan dengan tanda panah merah97

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hipertensi pulmonal (PH) adalah kondisi hemodinamik dan patofisiologis yang didefinisikan sebagai peningkatan tekanan rata-rata arteri pulmonal (*mean pulmonary arterial pressure* [mPAP]) >20 mmHg pada saat istirahat yang diukur dengan kateterisasi jantung kanan (Galiè et al., 2016). *Guideline* mengenai hipertensi pulmonal (PH) yang dikeluarkan oleh *European Society of Cardiology* tahun 2015 memberikan nilai normal tekanan rata-rata arteri pulmonal adalah 14 ± 3 mmHg, dengan batas atas normal adalah 20 mmHg (Baumgartner et al., 2021).

Pada *World Symposium of Pulmonary Hypertension* ke-6, definisi PH berubah berdasarkan hasil penelitian bahwa tekanan rata-rata arteri pulmonal > 20 mmHg, hal ini sejalan dengan *Guideline* terbaru mengenai hipertensi pulmonal yang dikeluarkan oleh *European Society of Cardiology* tahun 2022. Pada Hipertensi arteri pulmonal (pre-kapiler) ditambahkan dengan adanya resistensi vaskular paru ≥ 3 Wood Unit (Papamichalis et al., 2020).

Panduan tersebut juga membagi PH secara klinis menjadi 5 kelompok. Kelompok pertama adalah hipertensi arteri pulmonal. Kelompok kedua adalah PH yang disebabkan oleh penyakit jantung kiri. Kelompok ketiga adalah PH yang disebabkan oleh penyakit paru dan atau hipoksia. Kelompok keempat adalah PH yang disebabkan oleh tromboemboli kronik dan kelompok kelima adalah PH dengan mekanisme yang multifaktorial (Papamichalis et al., 2020).

Insidensi PH semakin meningkat dari tahun ke tahun (McLaughlin VV & Humbert M, 2015). Data epidemiologi dari registri yang dilakukan di Switzerland pada tahun 1999-2004 menunjukkan 250 penderita (59% wanita) terdiagnosis dengan PH, 61% tergolong PH kelompok 1, 29% tergolong kelompok 4, dan 7% tergolong kelompok 3. Dari data tersebut, prevalensi PH kelompok 1 merupakan yang paling banyak (Tueller et al., 2008).

Sebuah studi kohort berbasis populasi di Ontario Kanada dengan mengikuti sampel 50.529 pasien dengan PH. Insidien tahunan pasien PH meningkat dari tahun 2003 hingga 2012 dari 24,1 menjadi 28,7 kasus/100.000 penduduk, dengan prevalensi tahunan dari 1993 hingga 2012 meningkat dari 99.8 menjadi 127.3 kasus/100.000 populasi (Wijeratne et al., 2018).

Di Asia, PH kelompok 1 juga ditemukan dalam jumlah yang besar. Studi registri di Jepang menunjukkan prevalensi PH kelompok 1 sebesar 15.6 per 1 juta penduduk. Rasio laki-laki dan wanita adalah 1: 2,2. Hipertensi Arteri Pulmonal Idiopatik merupakan jenis PH kelompok 1 yang paling banyak ditemukan (66.6%), diikuti Hipertensi Arteri Pulmonal yang disebabkan oleh penyakit jantung bawaan (16.3%) (Kasahara et al., 2015).

Pada penelitian ini, fokus diutamakan pada populasi Hipertensi Pulmonal yang disebabkan oleh penyakit jantung bawaan. Prevalensi penyakit jantung bawaan diperkirakan 6-10 tiap 1000 kelahiran. Diperkirakan 4-15% pasien dengan penyakit jantung bawaan akan disertai komplikasi hipertensi pulmonal. Data dari registry Eropa melaporkan prevalensi hipertensi arteri pulmonal pada orang dewasa dengan penyakit jantung bawaan antara 4-28% dengan prevalensi sindrom Eisenmenger 1-6% (D'Alto & Mahadevan, 2012),

Prevalensi hipertensi arteri pulmonal juga bergantung pada ukuran dan lokasi dari defek jantung bawaan. Resiko terjadinya sindrom Eisenmenger bervariasi tergantung defek jantung, pada defek septum atrial (ASD/ pre-tricuspid shunt) 10-17%, pada defek septum ventrikel (VSD/ post-tricuspid shunt) hingga 50%, pada defek septum atrio ventricular (AVSD) yang

tidak dikoreksi 90% dan hampir semua pasien dengan trunkus arteriosus (D'Alto & Mahadevan, 2012).

Mekanisme pasti Hipertensi Pulmonal belum diketahui, tetapi adanya trombosis, vasokonstriksi, proliferasi vaskuler dan sel otot polos, dan inflamasi dalam berbagai tingkatan mendasari terjadinya PH kronik. Abnormalitas dari fungsi sel endotel paru dan sel otot polos arteri pulmonal dapat menyebabkan atau berkontribusi terhadap perkembangan PH pada manusia (Farber & Loscalzo, 2004).

Di Indonesia sendiri, sudah berjalan registri *The COngenital HeARt Disease in adult and Pulmonary Hypertension* (COHARD-PH) sejak tahun 2012, yang merupakan registri prospektif *single-center* pertama di Indonesia. Registri ini melaporkan bahwa hampir 80% pasien dewasa dengan penyakit jantung bawaan/bawaan (PJB) mengalami hipertensi arteri pulmonal (PAH) dan bahkan sindrom Eisenmenger akibat keterlambatan diagnosis (Dinarti et al., 2021).

Berdasarkan Registri ini, didapatkan rerata umur pasien PJB dengan PAH (PJB-PAH) adalah 36.4 ± 12.9 tahun, sedangkan kelompok PJB tanpa PAH 32.2 ± 12.0 tahun. Berdasarkan registri COHARD-PH tahun 2012-2019, data ekokardiografi menunjukkan bahwa sekitar 77% pasien dengan PJB mengalami peningkatan probabilitas untuk hipertensi pulmonal. Hasil RHC mengkonfirmasi bahwa 67% pasien PJB telah mengalami PAH. Sekitar 73% pasien tidak menunjukkan gejala selama lebih dari dua dekade. Proporsi tertinggi PAH terkait PJB adalah pada kelompok usia 51-60 tahun, sebagian besar karena prognosis dan progresivitas penyakit yang lambat. Selanjutnya, dilaporkan bahwa defek septum atrium (ASD) adalah PJB yang paling umum (89,3%) di antara pasien PAH (usia ≥ 18 tahun), diikuti oleh paten ductus arteriosus (PDA) (5,1%), sedangkan tanda-tanda sindrom Eisenmenger ditemukan pada 18,7% pasien (Dinarti et al., 2021).

Walaupun ada sebelas obat yang digunakan untuk pengobatan PAH, hanya dua golongan obat yang umum digunakan di Indonesia. Analog prostasiklin (beraprost dan iloprost) dan PDE-5i oral (sildenafil) merupakan golongan obat PAH yang tersedia saat ini di Indonesia. ET-RAs (bosentan, ambrisentan dan macitentan) yang disetujui untuk pengobatan pasien PAH risiko tinggi (WHO FCs III-IV) tidak tersedia di Indonesia. Dalam studi evaluasi ekonomi yang diterbitkan oleh Lilyasari *et al.*, sildenafil generik ditemukan lebih hemat biaya untuk pengobatan pasien PAH di Indonesia dibandingkan dengan beraprost. Meskipun lebih mahal daripada beraprost, sildenafil dapat menambah 1-3 tahun angka harapan hidup dibandingkan dengan beraprost. Selanjutnya, sildenafil ditoleransi dengan baik pada anak-anak dengan idiopatik PAH dan PAH terkait dengan PJB (Lilyasari *et al.*, 2019).

Berdasarkan harga eceran tertinggi Sildenafil, dapat diperkirakan bahwa besaran biaya yang mesti dikeluarkan oleh pasien anak yang rutin menggunakan sildenafil sirup umur 1-6 tahun: 10-20 mg/24 jam (dosis 3x pemberian), dan umur 6-12 tahun 20-40 mg/24 jam (dosis 3x pemberian), adalah sebesar Rp. 1.700.000 – 6.800.000,- per bulan. Sedangkan untuk anak > 6 taun atau dewasa yang dapat mengkonsumsi puyer atau tablet sildenafil, maka diperkirakan besaran biaya yang mesti dikeluarkan adalah: Rp. 1.500.000 – 3.150.000,- per bulan. Tingginya prevalensi dan mahalnnya beban biaya pengobatan hipertensi pulmonal pada PJB menunjukkan *urgency* untuk mengangkat topik penelitian ini.

Di Indonesia sendiri data dan penelitian mengenai hipertensi pulmonal yang berhubungan dengan penyakit jantung bawaan masih sangat minim dan saat ini registri hanya berada di satu *center*, sehingga melalui penelitian ini diharapkan menjadi langkah fundamental dalam memulai *registry* dan *database* hipertensi pulmonal, khususnya di kawasan Indonesia Timur. Dengan adanya penelitian ini, maka secara garis besar akan didapatkan gambaran karakteristik, profil kilinis, luaran klinis pasien dengan atau tanpa prosedur koreksi defek. Selanjutnya dilakukan analisis ekspresi dan mutasi gen BMPR2 dan SOX17 yang mungkin

dapat dikaitkan sebagai faktor genetik penyebab terjadinya hipertensi pulmonal pada penyakit jantung bawaan.

1.2 Pertanyaan Penelitian

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Bagaimana karakteristik dan profil klinis pasien hipertensi pulmonal dengan penyakit jantung bawaan di Indonesia Timur?
2. Bagaimana distribusi dan insidensi penyakit jantung bawaan (ASD, VSD, PDA, AVSD, dll.) yang dapat menyebabkan hipertensi pulmonal?
3. Apakah terdapat perbedaan luaran klinis pada pasien penyakit jantung bawaan dengan dan tanpa PH?
4. Faktor-faktor apa sajakah yang berhubungan dengan kejadian hipertensi pulmonal pada pasien dengan penyakit jantung bawaan?
5. Mengapa pada sebagian pasien dengan penyakit jantung bawaan, progresi atau kejadian hipertensi pulmonal dapat terjadi begitu cepat, sedangkan sebagian lagi tidak? Apakah terdapat peranan genetik pada kejadian hipertensi pulmonal pada Penyakit Jantung Bawaan? Lantas bagaimana gambaran ekspresi dan mutasi gen BMPR2 dan SOX17 yang dapat dihubungkan dengan insiden hipertensi pulmonal?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Tujuan utama dari penelitian ini adalah untuk menyediakan *database*, *registry*, dan laporan mengenai karakteristik, profil klinis, serta prognosis dan luaran klinis

pasien hipertensi pulmonal akibat penyakit jantung bawaan. Selanjutnya kami bertujuan menyediakan gambaran ekspresi dan mutasi genetik BMPR2 dan SOX17 yang mungkin dapat dihubungkan dengan kejadian hipertensi pulmonal pada populasi pasien dengan penyakit jantung bawaan, yang belum pernah dilakukan di Indonesia.

1.3.2 Tujuan khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah untuk:

1. Menggambarkan karakteristik dan profil klinis pasien-pasien hipertensi pulmonal yang akibat penyakit jantung bawaan di Indonesia Timur.
2. Mengetahui distribusi penyakit jantung bawaan (ASD, VSD, PDA, AVSD) yang dapat menyebabkan hipertensi pulmonal.
3. Membandingkan luaran klinis pada pasien penyakit jantung bawaan dengan dan tanpa PH.
4. Mengetahui faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian hipertensi pulmonal pada pasien dengan penyakit jantung bawaan.
5. Mengetahui gambaran ekspresi dan mutasi gen BMPR2 dan SOX17 yang mungkin dapat menjelaskan mengapa pada sebagian pasien dengan penyakit jantung bawaan progresi atau kejadian hipertensi pulmonal dapat terjadi dengan cepat, sedangkan sebagian lagi tidak terjadi hipertensi pulmonal atau progresnya berlangsung lambat.

1.4 Manfaat Penelitian

Adapun manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Infrastruktur awal untuk *database* dan *registry* pasien penyakit bawaan

Menyediakan infrastruktur *database* dan *registry* awal pasien-pasien dengan penyakit jantung bawaan (ASD, VSD, PDA, AVSD, dll.) dengan atau tanpa hipertensi pulmonal.

2. Peningkatan pelayanan Pasien dengan Penyakit Jantung Bawaan

Strategi dalam menurunkan angka readmisi terkait hipertensi pulmonal membutuhkan sebuah sistem yang terintegrasi, mulai dari saat pasien masuk rumah sakit pertama kali, saat akan pulang, hingga saat kontrol dalam skema rawat jalan. Penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan klinisi mengenai prognosis pasien penyakit jantung bawaan setelah dilakukan intervensi atau prosedur sesuai indikasi.

3. Penelitian komprehensif pertama pada pasien Penyakit Jantung Bawaan dan hipertensi pulmonal di Indonesia Timur

Hasil penelitian ini dapat memberikan gambaran insidensi, karakteristik, profil klinis, parameter ekokardiografi, prognosis, serta gambaran ekspresi dan mutasi gen pasien-pasien penyakit jantung bawaan dengan komplikasi hipertensi pulmonal secara *reliable* dan komprehensif, yang belum pernah dilakukan sebelumnya terutama untuk kawasan Indonesia Timur.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi Hipertensi Pulmonal

Pada tahun 2022, *European Society of Cardiology* dan *European Respiratory Society* (ESC/ERS) membuat *update* mengenai definisi dan manajemen Hipertensi Pulmonal. Berdasarkan *guideline ESC/ERS 2022* ini, hipertensi pulmonal (PH) didefinisikan sebagai peningkatan *mean pulmonary arterial pressure (mPAP)* >20 mmHg saat istirahat yang diukur dengan kateterisasi jantung kanan. Data sebelumnya menunjukkan bahwa mPAP saat istirahat yaitu 14 ± 3 mmHg dengan nilai batas atas yaitu rata-rata 20 mmHg (Galiè et al., 2016).

Definisi PH didasarkan pada pemeriksaan hemodinamik yang menjadi elemen penting dalam mendeskripsikan PH, namun diagnosis akhir dan klasifikasi PH harus merepresentasikan konteks klinis dan mempertimbangkan seluruh hasil pemeriksaan. *Guideline* terbaru mendefinisikan Hipertensi Pulmonal sebagai peningkatan *mean pulmonary arterial pressure (mPAP)* >20 mmHg saat istirahat (**Tabel 2.1**). Hal ini didasarkan atas berbagai studi yang memeriksa batas atas tekanan arteri pulmonal normal (PAP) pada subjek sehat, dan studi yang melaporkan relevansi prognostik dari peningkatan tekanan arteri pulmonal (Humbert et al., 2022).

Tabel 2.1 Definisi dan terminologi hipertensi pulmonal berdasarkan hemodinamik (Humbert et al., 2022)

Definisi	Karakteristik Hemodinamik
PH	mPAP > 20 mmHg
PH pra-kapiler	mPAP > 20 mmHg PAWP $\leq$ 15 mmHg PVR >2 WU
IpcPH	mPAP > 20 mmHg PAWP > 15 mmHg

	$PVR \leq 2 \text{ WU}$
CpcPH	mPAP > 20 mmHg PAWP > 15 mmHg $PVR > 2 \text{ WU}$
Exercise PH	Penurunan mPAP/CO antara istirahat dan olahraga > 3 mmHg/L/menit

CO: curah jantung (*cardiac output*), CpcPH: kombinasi hipertensi pulmonal post- dan pra-kapiler, IpcPH: hipertensi pulmonal post kapiler terisolasi/*isolated post-capillary pulmonary hypertension*, mPAP: *mean pulmonary arterial pressure*, PAWP: *pulmonary arterial wedge pressure*, PH: hipertensi pulmonal (*pulmonary hypertension*), PVR: *pulmonary vascular resistance*, WU: *wood unit*

Penting untuk memasukkan *pulmonary vascular resistance* (PVR) dan *pulmonary arterial wedge pressure* (PAWP) dalam definisi hipertensi pulmonal pra-kapiler, untuk membedakan apakah peningkatan tekanan arteri pulmonal akibat penyakit pembuluh darah paru (PVD), penyakit jantung kiri (LHD), peningkatan aliran darah paru, atau akibat peningkatan tekanan intratorakal (**Tabel 2.1**). Berdasarkan data yang ada, batas atas PVR normal dan ambang batas terendah PVR yang relevan secara prognostik adalah 2 *wood unit* (WU) (Maron et al., 2020; Xanthouli et al., 2020).

Resistensi pembuluh darah paru tergantung pada luas permukaan tubuh dan usia, dengan subjek sehat lanjut usia memiliki nilai yang lebih tinggi. Data yang tersedia saat ini tentang ambang batas terbaik PAWP untuk membedakan PH pre- dan post-kapiler masih bertentangan. Meskipun batas atas PAWP normal dianggap 12 mmHg (Paulus et al., 2007), *guideline* ESC/ERS sebelumnya untuk diagnosis dan pengobatan PH, serta rekomendasi konsensus terbaru dari ESC *Heart Failure Association* (Pieske et al., 2019), menyarankan *cut-off* yang lebih tinggi untuk diagnosis invasif gagal jantung (HF) *preserved ejection fraction* (HFpEF) dengan $PAWP \geq 15 \text{ mmHg}$. Selain itu, hampir semua studi terapi hipertensi arteri pulmonal (PAH) telah menggunakan *cut-off* $PAWP \leq 15 \text{ mmHg}$. Oleh karena itu, dianjurkan tetap menggunakan $PAWP \leq 15 \text{ mmHg}$ sebagai *cut-off* untuk PH pre-kapiler, selanjutnya fenotip

pasien, faktor risiko, dan temuan ekokardiografi, termasuk volume atrium kiri (LA), perlu dipertimbangkan saat membedakan PH pre dan post-kapiler (Humbert et al., 2022).

Pada populasi pasien tertentu dengan peningkatan mPAP (>20 mmHg) tetapi PVR rendah (≤ 2 WU) dan PAWP rendah (≤ 15 mmHg). Pada pasien-pasien ini sering ditandai dengan peningkatan aliran darah paru, dan meskipun mereka mengalami hipertensi pulmonal, mereka tidak memenuhi kriteria PH pre- atau post-kapiler. Kondisi hemodinamik ini dapat dijelaskan dengan istilah '*Undetermined PH*'. Pasien dengan PH yang tidak terklasifikasi dapat datang dengan penyakit jantung bawaan atau penyakit jantung bawaan (PJB), penyakit liver, penyakit saluran napas, penyakit paru-paru, atau hipertiroidisme yang menjelaskan peningkatan mPAP tersebut (Humbert et al., 2022).

2.2 Klasifikasi Hipertensi Pulmonal

Klasifikasi klinis PH telah mengalami beberapa perubahan sejak pertama kali dikemukakan pada tahun 1973. Klasifikasi PH yang terbaru adalah berdasarkan *Guideline* PH yang dikeluarkan oleh *European Society of Cardiology* tahun 2022 yang membagi PH menjadi lima kelompok seperti dilampirkan pada **Tabel 2.2** (Galiè et al., 2016).

Tabel 2.2 Klasifikasi klinis hipertensi pulmonal (Humbert et al., 2022)

GRUP 1: Hipertensi Pulmonal Arterial (PAH)

1.1 Idiopatik

1.1.1 Non-respons terhadap pengujian vasoreaktivitas (AVT)

1.1.2 Respons akut terhadap pengujian vasoreaktivitas (AVT)

1.2 Keturunan

1.3 Induksi obat atau racun

1.4 Terasosiasi dengan (APAH)

1.4.1 Kelainan jaringan ikat

1.4.2 Infeksi HIV

1.4.3 Hipertensi Portal

1.4.4 Penyakit Jantung Bawaan

1.4.5 Schistosomiasis

1.5 Penyakit vena oklusif pulmonal dan hemangiomatosis kapiler pulmonal

1.6 Hipertensi pulmonal persisten dari neonatus

GRUP 2: PH Terasosiasi dengan Penyakit Jantung Kiri (LHD)

2.1 Gagal jantung:

2.1.1 dengan preserved ejection fraction

2.1.2 dengan penurunan atau penurunan ringan ejection fraction

2.2 Penyakit katup jantung

2.3 Penyakit jantung bawaan/obstruksi *outflow* atau *inflow tract* dari jantung kiri dan kardiomiopati bawaan

Grup 3: PH Terasosiasi Penyakit Paru atau Hipoksemia

3.1 Penyakit paru obstruktif kronis atau emphysema

3.2 Penyakit paru restriktif

3.3 Penyakit paru dengan pola gabungan restriktif dan obstruktif

3.4 Gangguan hipoventilasi

3.5 Hipoksia tanpa penyakit paru (e.g. dataran tinggi)

3.6 Kelainan tumbuh kembang paru

Grup 4: PH Terasosiasi Obstruksi Arteri Pulmonal

4.1 Hipertensi pulmonal tromboembolik kronis (CETPH)

4.2 Obstruksi arteri pulmonal lainnya

Grup 5: PH yang Tidak Jelas dan/atau dengan Penyebab Multifaktorial

5.1 Gangguan hematologis

5.2 Gangguan sistemik

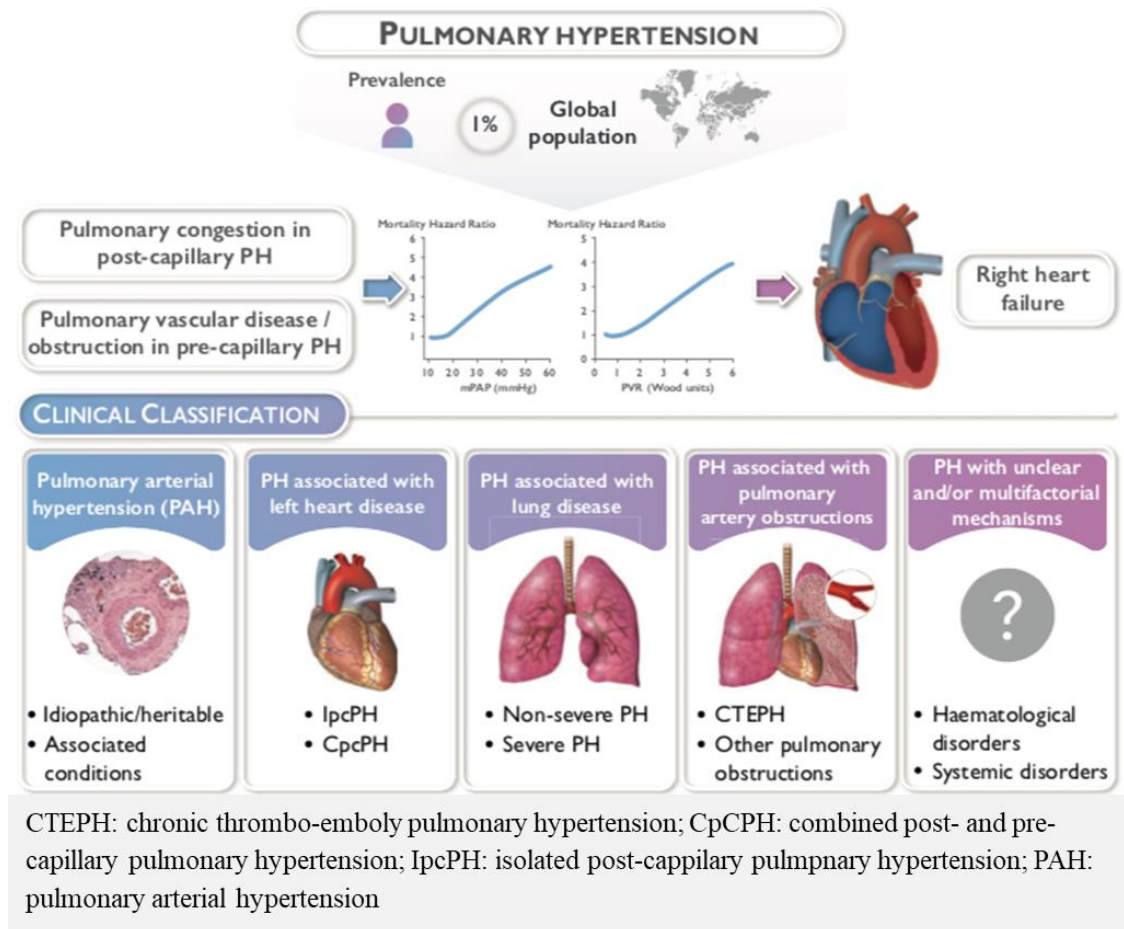
5.3 Gangguan metabolisme

5.4 Gagal ginjal kronis dengan atau tanpa hemodialisis

5.5 Pulmonary tumour thrombotic microangiopathy

5.6 Fibrosing mediastinitis

Adapun gambaran dan klasifikasi hipertensi pulmonal adalah sebagai berikut:



Gambar 2.1 Ilustrasi yang menggambarkan klasifikasi klinis dan prevalensi hipertensi pulmonal berdasarkan *guideline* ESC/ESR 2022 (Humbert et al., 2022)

2.3 Klasifikasi Hipertensi Pulmonal pada Penyakit Jantung Bawaan

Sistem klasifikasi hipertensi pulmonal pada penyakit jantung bawaan saat ini menggunakan dua sistem, klasifikasi klinis dan klasifikasi anatomis-fisiologi. Dalam sistem klasifikasi klinis, pasien hipertensi pulmonal yang berhubungan dengan penyakit jantung bawaan telah diklasifikasikan menjadi empat kelompok (**Tabel 2.3**) berdasarkan *guideline* ESC/ERS 2022 (Galiè et al., 2016).

Tabel 2.3 Klasifikasi klinis Hipertensi Arteri Pulmonal (PAH) yang berhubungan dengan Penyakit Jantung Bawaan (PJB) menurut ESC/ERS 2022 (Humbert et al., 2022).

1. Sindrom Eisenmenger

Mencakup semua defek besar intra- dan ekstrakardial yang dimulai sebagai *left-to-right shunt* dan berkembang menjadi PVR yang sangat tinggi dan berbalik (*right-to-left shunt*) atau *bidirectional shunt*. Sianosis, eritrositosis sekunder, dan keterlibatan banyak organ biasanya ada. Penutupan defek jantung merupakan kontraindikasi.

2. HAP terkait dengan *left-to-right shunt* yang lazim

- a. Dapat diperbaiki
- b. Tidak dapat diperbaiki

Mencakup defek sedang hingga besar. PVR meningkat ringan hingga sedang dan *left-to-right shunt* masih lazim, sedangkan sianosis saat istirahat tidak ditemukan.

3. HAP dengan defek kecil atau ditemukan secara kebetulan

Peningkatan PVR yang nyata dengan adanya defek jantung yang dianggap tidak signifikan secara hemodinamik (biasanya defek septum ventrikel <1 cm dan defek septum atrium <2 cm dari diameter yang dinilai dengan ekokardiografi), yang tidak memperhitungkan perkembangan peningkatan PVR. Gambaran klinis sangat mirip dengan IPAH. Menutup defek merupakan kontraindikasi.

4. HAP setelah koreksi defek

Penyakit jantung bawaan telah dikoreksi, tetapi PAH tetap ada segera setelah koreksi atau kambuh / berkembang berbulan-bulan atau bertahun-tahun setelah koreksi, tanpa adanya perubahan hemodinamik pasca operasi yang signifikan.

Adanya hipertensi pulmonal pada pasien dewasa dengan penyakit jantung bawaan (PJB) memiliki dampak negatif pada perjalanan alami PJB, dan memperburuk status klinis dan hasil keseluruhan. Hipertensi arteri pulmonal yang terkait dengan PJB dewasa termasuk dalam kelompok 1 klasifikasi klinis PH (**Tabel 2.1**), dan mewakili populasi pasien yang heterogen. PH post-kapiler pada PJB dewasa (misalnya disfungsi ventrikel sistolik atau diastolik, kombinasi dengan shunt atau PJB dewasa yang kompleks, dan disfungsi katup atrioventrikular sistemik) harus disingkirkan untuk menentukan penatalaksanaan lebih lanjut. Klasifikasi klinis tertentu (**Tabel 2.3**) dibuat untuk mengelompokkan PAH berdasarkan karakteristik yang terkait dengan PJB dewasa.

Sekitar 3-7% pasien PJB dewasa pada akhirnya akan berkembang menjadi hipertensi arteri pulmonal (PAH); lebih sering ditemui pada wanita, dan kejadiannya tergantung pada

defek yang mendasarinya, dan meningkat seiring bertambahnya usia dan usia saat penutupan defek (Van Riel AC *et al*, 2014). Prevalensi PAH pada pasien setelah koreksi defek jantung yang sederhana adalah sekitar 3% (Lammers *et al.*, 2020). Epidemiologi PAH terkait dengan PJB dewasa diharapkan membaik karena kemajuan dalam diagnostik dan terapi kardiologi pediatrik, sehingga diharapkan lebih sedikit pasien dengan PJB dewasa *simple*, dan lebih banyak pasien dengan defek kompleks dan/atau defek tertutup yang berkembang menjadi PAH di masa dewasa (Ntiloudi *et al.*, 2019).

2.3.1 Sindrom Eisenmenger

Gambaran klinis sindrom Eisenmenger, suatu bentuk lanjutan PJB-PH dewasa, ditandai dengan efek hipoksemia kronis multiorgan, diantaranya sianosis dan perubahan hematologis, termasuk eritrositosis sekunder dan trombositopenia; gejala utamanya adalah dispnea, kelelahan, dan sinkop. Sindrom Eisenmenger juga dapat muncul dengan hemoptisis, nyeri dada, kejadian serebrovaskular, abses otak, kelainan koagulasi, dan kematian mendadak. Pasien dengan PJB dewasa dan sindrom Down berisiko lebih tinggi mengalami sindrom Eisenmenger (Humbert *et al.*, 2022).

2.3.2 PAH terkait dengan *left-to-right shunt*

Pada pasien dengan hipertensi pulmonal yang terkait dengan *left-to-right shunt* yang disebabkan oleh defek septum sedang hingga besar, peningkatan PVR ringan hingga sedang, *left-to-right shunt* masih banyak ditemukan dan tidak ada sianosis saat istirahat (saturasi oksigen arteri > 90%). Shunt pra-trikuspid adalah defek yang paling sering, dan pada pasien ini, *slow reversal shunt* (right-to-left) dapat terjadi dengan peningkatan tekanan atrium kanan sebagai akibat dari kegagalan ventrikel kanan (Galie *et al.*, 2008).

2.3.3 PAH dengan defek septum kecil atau *coincident*

Defek septum ventrikel (VSD) adalah bentuk penyakit jantung bawaan yang paling umum, bertanggung jawab atas 20% dari berbagai PJB dengan tingkat kejadian keseluruhan 3-3,5/1000 kelahiran hidup. VSD terjadi di berbagai lokasi anatomi sepanjang septum interventrikular; perimembran, otot, lokasi outlet dan inlet dengan 70-80% defek berada pada posisi perimembran (Balzer, 2012).

Pada pasien dengan VSD besar yang berhubungan dengan *shunt* kiri ke kanan yang signifikan tanpa adanya penyakit pembuluh darah paru, ruang sisi kiri mengalami kelebihan volume sekunder akibat peningkatan aliran darah paru dan aliran balik vena. Hal ini pada akhirnya akan menyebabkan dilatasi bilik sisi kiri dan hipertrofi ventrikel kiri eksentrik akibat peningkatan tekanan dinding ventrikel kiri (LV) (Penny & Vick, 2011). Penutupan perkutan VSD dengan alat (*Percutaneous Transcatheter device closure*) terbukti menjadi metode yang efektif dengan tingkat keberhasilan yang sebanding dengan *open surgery* dengan komplikasi yang lebih minimal dan dengan lama rawat di rumah sakit yang lebih pendek dan hasil kosmetik yang lebih baik (Zheng et al., 2009).

Overload volume yang kronik akibat VSD dapat menyebabkan perubahan struktural yang menetap pada tingkat miosit. Penutupan VSD dini menjamin reversibilitas perubahan tersebut sehingga pada akhirnya dapat terjadi normalisasi dimensi, volume, dan massa ventrikel kiri (LV) (Rychik et al., 1995).

Pada pasien dengan hipertensi pulmonal yang disebabkan oleh defek septum kecil (biasanya VSD <1 cm dan ASD diameter efektif <2 cm), gambaran klinis sangat mirip dengan hipertensi arteri pulmonal idiopatik. Gejala sianosis, jika ada, ringan dan tidak ada keterlibatan banyak organ.

Pada pasien yang telah menjalani pembedahan korektif, tetapi masih memiliki hipertensi arteri pulmonal meskipun tidak ada *shunt* residual. Hal ini mungkin karena perubahan pada pembuluh darah pulmonalnya telah berkembang ke tahap di mana mereka menjadi ireversibel atau progresif meskipun ada koreksi. Pasien grup 4 ini memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan pasien dengan hipertensi pulmonal- penyakit jantung bawaan yang tidak terkoreksi (D'Alto & Mahadevan, 2012).

Sistem klasifikasi anatomi-fisiologis tampaknya lebih baik dalam memprediksi hasil klinis dan didasarkan pada lokasi dan jenis defek:

- a) Shunt pra-trikuspid, seperti ASD dan *partial anomalous pulmonary venous return*;
- b) Shunt post-trikuspid, seperti ventrikel septal defek (VSD) dan *patent ductus arteriosus* (PDA);
- c) defek kompleks seperti defek septum atrioventrikular, fisiologi ventrikel tunggal dan shunt kombinasi (D'Alto & Mahadevan, 2012).

Paul Wood mendeskripsikan 5 jenis hipertensi pulmonal berdasarkan hemodinamik dan patofisiologi vaskular paru (**Tabel 2.4**), bersama dengan kategori keenam yang menunjukkan etiologi campuran. Dua kategori yang sangat relevan dengan PH-PJB yaitu: (1) PH yang disebabkan oleh aliran darah paru yang tinggi (PH hiperkinetik) dan (2) PH dengan beberapa penyebab (PH poligenik) (Maron et al., 2020).

Tabel 2.4 Klasifikasi hipertensi pulmonal berdasarkan modifikasi Wood (Maron et al., 2020)

Tipe	Definisi	Contoh umum pada PH-CHD
Pasif	Tekanan <i>pulmonary venous</i> yang tinggi	Obstruksi <i>outflow</i> atau <i>inflow</i> LV, regurgitasi mitral atau aorta
Hiperkinetik	Peningkatan <i>pulmonary blood flow</i>	Pembesaran L-to-R <i>shunt</i> dengan PVR normal, regurgitasi pulmoner berat, sirosis jantung

Resistif	Obstruktif: emboli arteri pulmoner, trombosis atau stenosis Obstruktif: reduksi <i>pulmonary vascular capacity</i> Vasokonstriktif: reaksi fungsional vasokonstriktif	Obstruktif: emboli atau trombosis <i>in situ</i> , stenosis pada percabangan arteri pulmonalis Obstruktif: atresia pulmoner dengan penurunan <i>distal pulmonary vascular capacity</i> Vasokonstriktif: vasokonstriksi <i>hypoxic/hypercarbic</i> yang teratribusi pada kifoskoliosis
Poligenik	Peningkatan pada 2 atau lebih	Obstruksi <i>inflow</i> LV dengan vasokonstriksi dan remodeling pulmoner reaktif, pembesaran L-to-R <i>shunt</i> dan remodeling vaskular pulmoner dini dengan peningkatan ringan pada PVR
L-to-R mengindikasikan <i>left-to-right</i> (kiri ke kanan); LV: left ventricular (ventrikel kiri); PH-CHD: <i>pulmonary hypertension associated with congenital heart disease</i> (hipertensi pulmonal terasosiasi gangguan jantung bawaan); dan PVR: <i>pulmonary vascular resistance</i>		

Karena tidak boleh ada asumsi bahwa diagnosis penyakit jantung bawaan spesifik akan sesuai dengan patofisiologi tertentu, pendekatan klasifikasi ini berguna saat merawat pasien dengan PH-PJB, dan akan berfungsi sebagai kerangka tinjauan saat ini. Untuk tujuan klinis, vaskulopati paru obstruktif, obliteratif, dan vasokonstriksi dianggap bersama sebagai PH resistif karena beberapa alasan. Pertama, hal ini sering kali muncul secara bersamaan, seperti yang sering terjadi pada sindrom Eisenmenger. Kedua, dalam praktik klinis, sulit untuk membedakan pengaruh masing-masing etiologi terhadap PH-PJB, dan dengan pengecualian CTEPH, terapi saat ini tidak bergantung pada perbedaan antara substrat patologis ini (Opotowsky, 2015).

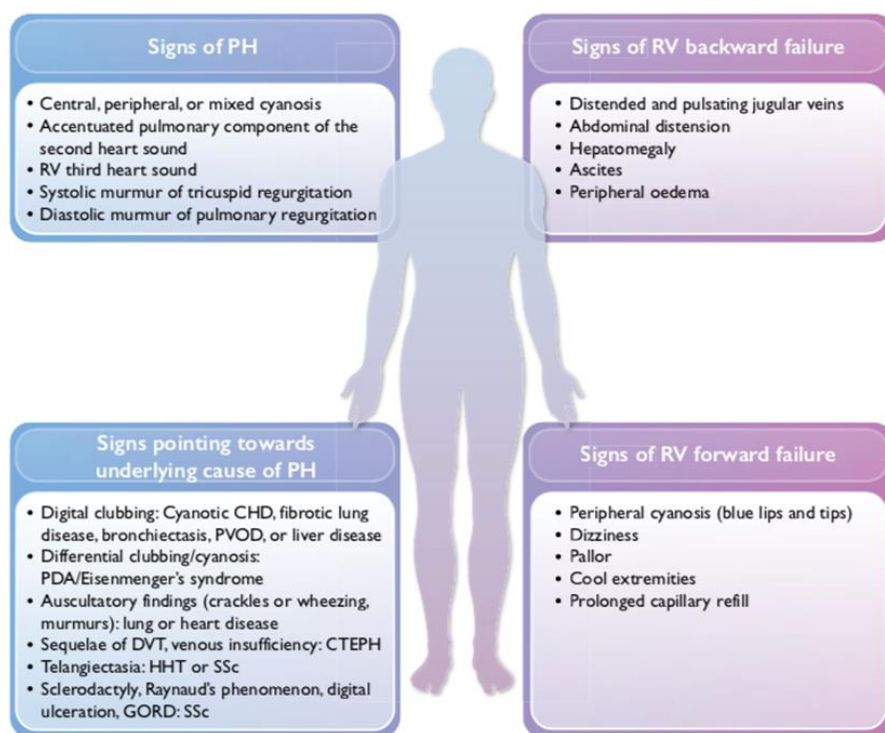
2.4 Diagnosis Hipertensi Pulmonal

Pendekatan diagnostik untuk PH terutama difokuskan pada dua tujuan. Tujuan utamanya adalah untuk meningkatkan kecurigaan awal PH dan memastikan rujukan jalur cepat ke pusat

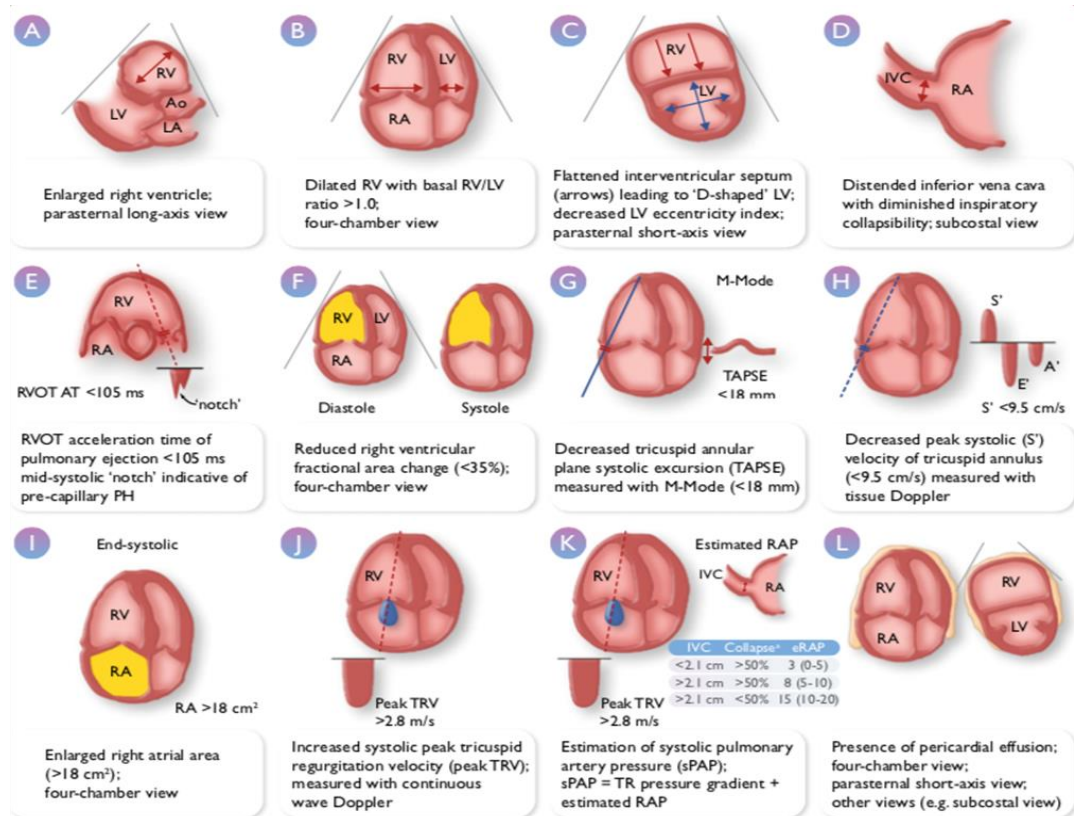
PH pada pasien dengan kemungkinan tinggi PAH, CTEPH, atau bentuk lain dari PH yang kompleks. Tujuan kedua adalah untuk mengidentifikasi penyakit yang mendasari, terutama *left heart diseases* (kelompok 2 PH) dan penyakit paru-paru (kelompok 3 PH), serta komorbiditas, untuk memastikan klasifikasi yang tepat, penilaian risiko, dan pengobatan.

2.4.1 Presentasi klinis

Gejala PH terutama terkait dengan disfungsi ventrikel kanan (RV), dan biasanya terkait dengan aktivitas berlebih pada tahap awal penyakit (Galie *et al*, 2016). Gejala utama adalah dispnea pada aktivitas ringan yang progresif. Gejala umum lainnya terkait dengan stadium dan tingkat keparahan penyakit, sebagaimana tercantum pada **Gambar 2.2** (Galiè *et al.*, 2017; Rich *et al.*, 1987). Tanda-tanda klinis potensial dan pemeriksaan fisik PH dirangkum dalam **Gambar 2.3** (Jing *et al.*, 2007; Rich *et al.*, 1987). Fisik dapat menjadi kunci untuk mengidentifikasi penyebab yang mendasari PH (**Gambar 2.3**)



Gambar 2.2 Gejala klinis pada pasien dengan hipertensi pulmonal



Gambar 2.3 Parameter ekokardiografi trans-thorakal dalam menilai PH
(Humbert et al., 2022)

2.4.2 Elektrokardiogram (EKG)

Kelainan Elektrokardiogram (EKG) (**Tabel 2.5**) dapat meningkatkan kecurigaan PH, memberikan informasi prognostik, dan mendeteksi aritmia dan tanda-tanda *left heart disease*. Pada orang dewasa dengan kecurigaan klinis PH (misalnya dyspnoea saat aktivitas yang tidak dapat dijelaskan), *right axis deviation* (RAD) memiliki nilai prediktif yang tinggi untuk PH. EKG normal tidak menyingkirkan kemungkinan PH, tetapi EKG normal dan kombinasi dengan biomarker normal dikaitkan dengan kemungkinan rendah PH pada pasien yang dirujuk karena kecurigaan atau berisiko PH (yaitu setelah akut emboli paru).

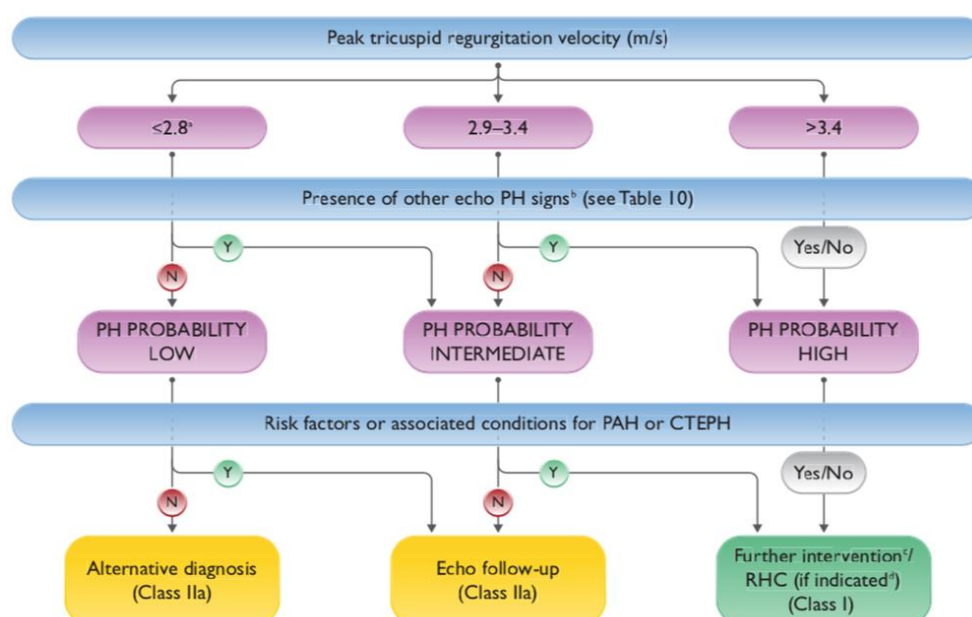
Tabel 2.5 Kelainan EKG pada pasien dengan hipertensi pulmonal (Humbert et al., 2022)

Kelainan EKG tipikal pada Hipertensi Pulmonal
• P pulmonale (P >25 mV di sadapan II) • <i>Right or sagital axis deviation</i> (axis QRS >90° atau tidak dapat ditentukan) • Hipertrofi RV (R/S >1, dengan R >0.5 mV di V1; R di V1 + S di V5 >1 mV) • <i>Right bundle branch block (RBBB)</i>—<i>complete</i> atau <i>incomplete</i> (pola qR atau rSR di V1) • RV strain pattern_a (ST depresi/inversi gelombang T pada pre-cordial V1-4 kanan dan sadapan II, III, aVF inferior) • Interval QTc memanjang (tidak spesifik)_b

2.4.3 Pemeriksaan ekokardiografi

Temuan ekokardiografi PH, termasuk memperkirakan tekanan dan tanda-tanda kelebihan RV dan/atau disfungsi RV, dirangkum dalam **Gambar 2.5**. Perkiraan sPAP didasarkan pada kecepatan regurgitasi trikuspid puncak (TRV_{max}) dan TRV-gradien tekanan regurgitasi trikuspid (TRPG)— setelah mengeksklusi stenosis paru —dengan memperhitungkan perkiraan tekanan RA (RAP) non-invasif. Dengan pertimbangan ketidakakuratan dalam memperkirakan RAP dan amplifikasi kesalahan pengukuran (*error*) dengan menggunakan variabel turunan, *guideline* ini merekomendasikan penggunaan TRV puncak (TRV_{max}), dan bukan perkiraan sPAP sebagai variabel utama untuk menetapkan probabilitas ekokardiografi PH. TRV_{max} >2,8 m/s mungkin menunjukkan PH; namun, ada atau tidaknya PH tidak dapat ditentukan oleh TRV saja. Penurunan ambang TRV mengingat revisi definisi hemodinamik PH tidak didukung oleh data yang sudah ada. Kecepatan regurgitasi trikuspid (TRV) mungkin di-*undersetimate* (misalnya pada pasien dengan TR berat) atau di-*oversetimate* (misalnya pada pasien dengan CO tinggi pada penyakit liver atau *sickle cell disease*).

Oleh karena itu, variabel tambahan yang terkait dengan morfologi dan fungsi RV digunakan untuk menentukan probabilitas ekokardiografi PH (**Tabel 2.6**) yang kemudian dapat ditentukan sebagai probabilitas rendah, menengah, atau tinggi (Humbert et al., 2022). Ketika diinterpretasikan dalam konteks klinis, kemungkinan ini dapat digunakan untuk memutuskan perlunya pemeriksaan lebih lanjut, termasuk kateterisasi jantung pada masing-masing pasien (**Gambar 2.4**).



Gambar 2.4 Probabilitas ekokardiografi hipertensi pulmonal dan rekomendasi untuk penilaian lebih lanjut (Humbert et al., 2022)

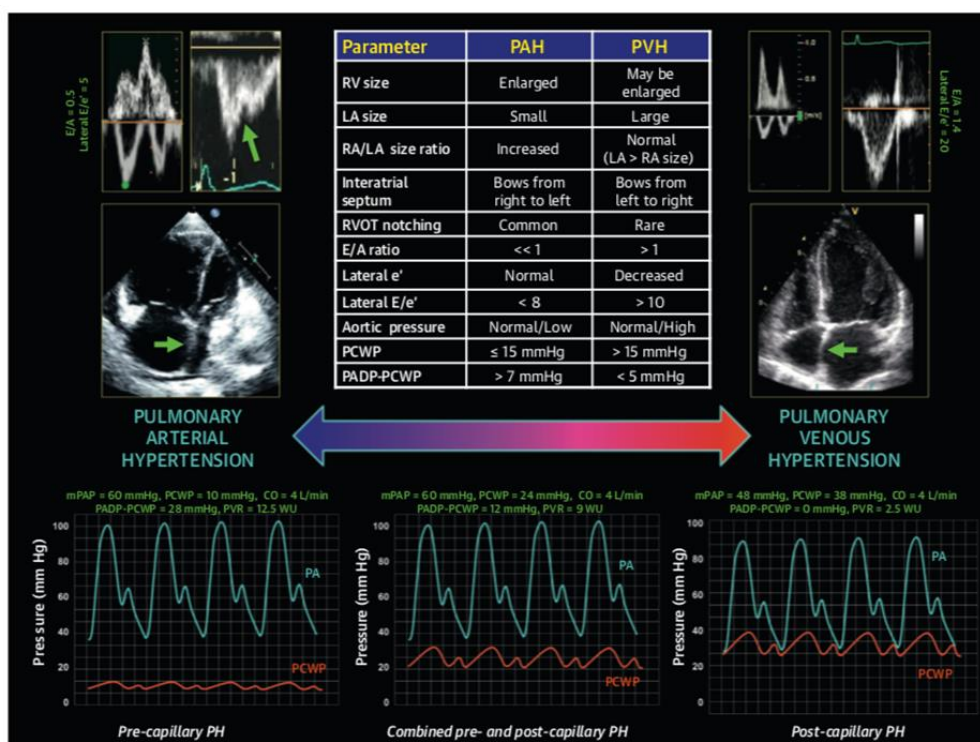
Pengukuran ekokardiografi fungsi RV meliputi *tricuspid annular plane systolic Excursion* (TAPSE), *RV fractional area change* (RV-FAC), *RV free wall strain*, dan kecepatan annulus trikuspid (gelombang S') yang berasal dari *Tissue Doppler Imaging* (TDI), dan fraksi ejeksi potensial RV (RVEF) yang berasal dari ekokardiografi 3D. Selain itu, rasio TAPSE/sPAP— merepresentasikan ukuran non-invasif dari RV-PA *coupling*—dapat membantu dalam mendiagnosis PH (Humbert et al., 2022). Adanya Pola dari RV *outflow tract* (RVOT) berupa 'notching' mid-sistolik dapat menunjukkan

suatu PH pre-kapiler (Arkles et al., 2011; Takahama et al., 2017). Perbedaan temuan ekokardiografi pada hipertensi pulmonal pre- dan post-kapiler ditunjukkan pada **Gambar 2.5**.

Tabel 2.6 Temuan tambahan ekokardiografi untuk menentukan probabilitas PH

A: ventrikel	B: arteri pulmonal	C: vena cava inferior dan RA
Rasio RV/LV basal diameter/area >1.0	RVOT pada <105 ms dan/atau <i>notching</i> pada mid-sistolik	Diameter IVC > 21 mm dengan penurunan <i>inspiratory collapse</i> (<50% dengan menghirup atau <20% dengan inspirasi yang tenang)
Perataan pada septum interventricularis (LVEI) >1.1 di sistol dan/atau diastol)	Kecepatan regurgitasi dini pada diastolik pulmoner >2.2 m/s	Area RA (<i>end-sistolik</i>) > 18 cm ²
Rasio TAPSE/sPAP <0.55 mm/mmHg	Diameter PA > diameter AR Diameter PA > 25 mm	

RVOT, *right ventricle outflow tract*; sPAP, tekanan arteri pulmonal sistolik; TAPSE, ekskursi sistolik bidang anular trikuspid; AR, *aortic root*.



Gambar 2.5 Gambaran ekokardiografi pada hipertensi pulmonal pre- dan post-kapiler (Arkles et al., 2011)

2.4.4 Kateterisasi jantung kanan

Kateterisasi jantung kanan atau *right heart catheterization* (RHC) adalah *gold standard* untuk mendiagnosis dan mengklasifikasikan PH. RHC membutuhkan keahlian dan metodologi yang cermat mengikuti protokol standar. Selain mendiagnosis dan mengklasifikasikan PH, indikasi klinis meliputi penilaian hemodinamik jantung dan mengevaluasi *shunt* atau pirau jantung bawaan. Dalam melakukan penilaian hemodinamik invasif harus dilakukan dengan mempertimbangkan gambaran klinis dan pemeriksaan diagnostik lainnya.

Ketika dilakukan di pusat PH, insiden efek samping serius (1,1%) dan kematian terkait prosedur rendah (0,055%). Adanya trombus atau tumor yang diketahui di RV atau RA, alat pacu jantung yang baru ditanamkan (<1 bulan), katup jantung kanan mekanis, TriClip, dan infeksi akut merupakan kontraindikasi untuk RHC; rasio risiko-manfaat harus dinilai secara individual sebelum tindakan RHC dilakukan dan didiskusikan dengan pasien. Komplikasi RHC yang paling ditakuti adalah perforasi PA.

Persiapan pasien yang memadai untuk RHC adalah hal utama. Kondisi medis yang sudah ada sebelumnya harus dikontrol secara optimal pada saat pemeriksaan (terutama kontrol tekanan darah dan volume). Pada posisi terlentang, level mid-thoracic direkomendasikan sebagai level referensi nol, yang berada di level LA pada sebagian besar pasien. Untuk penilaian lengkap hemodinamik kardiopulmoner, semua pengukuran yang tercantum dalam **Tabel 2.7** harus diukur atau dihitung.

Tabel 2.7 Pengukuran hemodinamik saat kateterisasi jantung kanan (HRC)

Variabel yang diukur	Nilai normal
Tekanan atrial kiri, rata-rata (RAP)	2–6 mmHg
Tekanan arteri pulmonal, sistolik (sPAP)	15–30 mmHg
Tekanan arteri pulmonal, diastolik (dPAP)	4–12 mmHg
Tekanan arteri pulmonal, rata-rata (mPAP)	8–20 mmHg
<i>Pulmonary arterial wedge pressure</i> , rata-rata (PAWP)	≤15 mmHg
Curah jantung (CO)	4–8 L/min
Saturasi oksigen <i>mixed-venous</i> (SvO ₂) ^a	65–80%
Saturasi oksigen arterial (SaO ₂)	95–100%
Tekanan darah sistemik	120/80 mmHg
Parameter terkalkulasi	
Resistensi vaskular pulmonal (PVR) ^b	0.3–2.0 WU
Indeks resistensi vaskular pulmonar (PVRI)	3–3.5 WU.m ²
Total resistensi pulmonal (TPR) ^c	< 3 WU
Indeks kardial (CI)	2.5–4.0
Stroke volume (SV)	L/min.m ²
Indeks stroke volume (SVI)	60–100 mL
Komplians arteri pulmonal (PAC) ^d	33–47 mL/m ²
	>2.3 mL/mmHg

WU, *wood unit*. ^aBerasal dari sampel darah yang diambil dari arteri pulmonal; oksimetri untuk mengeksklusi *shunt* intrakardiak dianjurkan saat SvO₂ >75%;

^bPVR (mPAP-PAWP)/CO; ^cTPR, mPAP/CO; ^dPAC, SV/(sPAP-dPAP).

Penilaian yang tidak lengkap harus dihindari, karena hal ini dapat menyebabkan kesalahan diagnosis. Minimal, saturasi oksigen vena campuran (SvO₂) dan saturasi oksigen arteri (SaO₂) harus ditentukan. Penilaian bertahap saturasi oksigen harus dilakukan pada pasien dengan SvO₂ >75% dan kapanpun dicurigai adanya *left-to-right shunt*. Curah jantung atau *cardiac output* (CO) harus dinilai dengan metode *direct* Fick atau termodilusi (nilai rata-rata dari setidaknya tiga pengukuran). Metode *indirect* Fick dianggap kurang dapat diandalkan dibandingkan termodilusi; namun termodilusi tidak boleh digunakan jika terdapat *shunt*.

Resistensi vaskular paru (PVR) ([mPAP-PAWP]/CO) harus dihitung untuk setiap pasien. Semua pengukuran tekanan, termasuk PAWP, harus dilakukan pada akhir ekspirasi (tanpa manuver menahan napas). Pada pasien dengan perubahan tekanan intratoraks yang besar selama siklus pernapasan (misalnya PPOK, obesitas,

selama *exercise*) adalah tepat untuk rata-rata selama setidaknya tiga sampai empat siklus pernapasan. Jika tidak ada kurva PAWP yang dapat diandalkan, atau jika nilai PAWP tidak masuk akal, pengukuran tambahan tekanan diastolik akhir LV harus dipertimbangkan untuk menghindari kesalahan klasifikasi. Saturasi yang diambil dengan kateter dalam posisi *wedged* dapat mengkonfirmasi PAWP yang akurat.

2.5 Fisiologi Pembuluh Darah Pulmonal

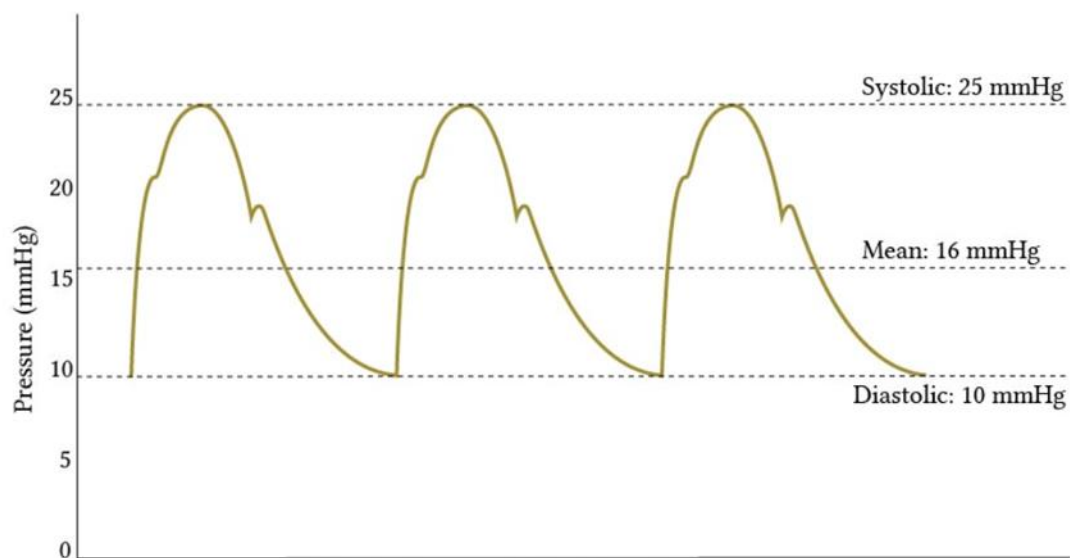
Sirkulasi pulmonal memiliki banyak fungsi esensial. Fungsi utamanya melakukan pertukaran gas pada membrane alveolar yang pada akhirnya memasok darah yang kaya akan oksigen ke seluruh tubuh dan menghilangkan karbondioksida dari sirkulasi. Sirkulasi bronkial memasok darah teroksigenasi ke parenkim paru. Terdapat tumpang tindih antara sirkulasi bronkial dan sirkulasi pulmonal dalam hal mengoksigenasi paru-paru, terutama di dekat daerah pusat. Sehingga bagian perifer paru-paru hanya mengandalkan sirkulasi pulmonal dan lebih rentan mengalami infark. Sistem vena yang bertekanan rendah dan sistem limfatik berfungsi untuk memastikan tidak ada penumpukan cairan di paru-paru.

Pemahaman mengenai gradien tekanan di seluruh sirkuit pulmonal penting untuk dimengerti sebab penyimpangan kecil pada tekanan tersebut dapat mengakibatkan kelainan, seperti edema paru dan *respiratory shunts*. Adapun tekanan pada masing-masing struktur sebagai berikut:

Tabel 2.8 Tekanan sistolik dan diastolik arteri dan vena pada paru

Struktur	Tekanan Sistolik (mmHg)	Tekanan Diastolik (mmHg)
Ventrikel kanan	25	0
Arteri pulmonalis	25	8
Kapiler paru	7	0
Atrium kiri/wedge pressure	5	0

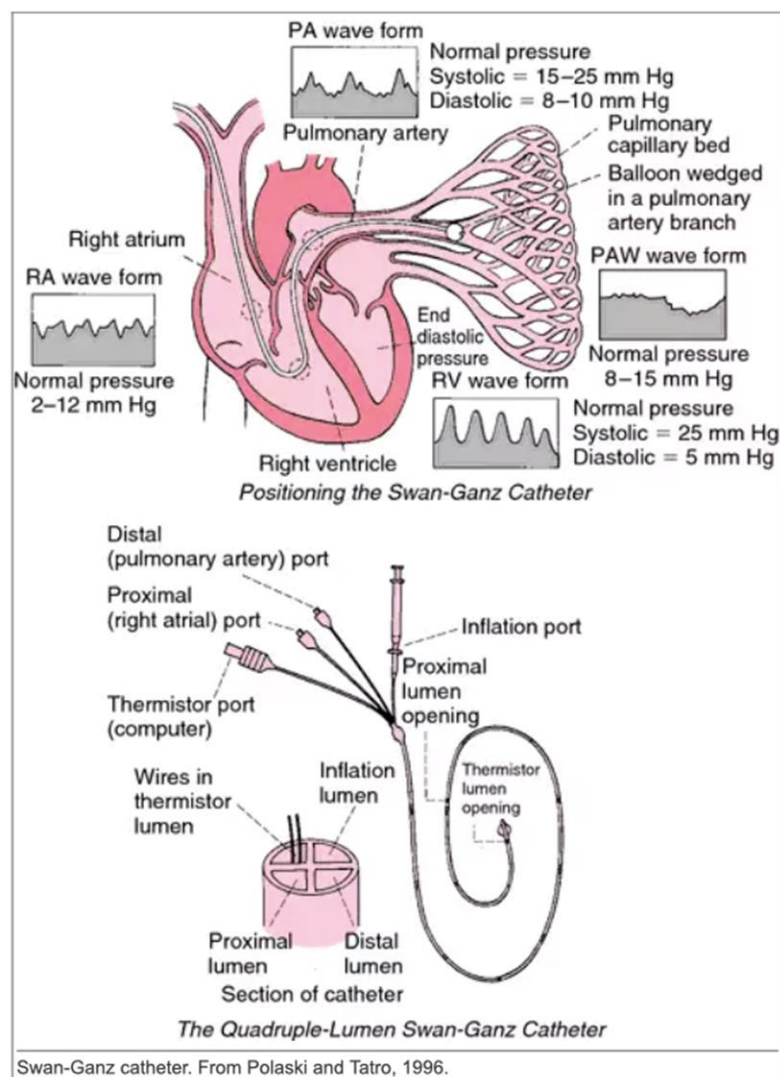
Paru-paru menerima semua *cardiac output* dari ventrikel kanan, sehingga resistensi pembuluh darah paru (*pulmonary vascular resistance*) rendah. Hal ini mengakibatkan tekanan arteri pulmonal juga rendah, dengan nilai maksimumnya sebesar 18-25 mmHg, dan mean arterial pressure pada rentang 9-16 mmHg (**Tabel 2.1** dan **Gambar 2.6**). Hemodinamik sirkulasi paru normal adalah: mean Pulmonary Arterial Pressure (mPAP) = 15 mmHg; Cardiac Output (CO) = 5 L/min; Pulmonary Capillary Wedge Pressure (PCWP) = 5-6 mmHg; Pulmonary Vascular Resistance [PVR = (mPAP-PAWP)/CO] = 0,25-1,6 mmHg.min/L, atau 37-250 dyne/sec/Cm-5, atau < 2 Wood unit (30-180 dyne/sec/Cm-5). Peningkatan pada mean pressure melebihi 20 mmHg disebut hipertensi arteri pulmonal.



Gambar 2.6 *Pulmonary arterial pressure* (Yuan Y, 2019)

Tekanan rendah yang ada pada kapiler paru memungkinkan pertukaran gas dalam alveoli dengan mudah, dan tekanan pengganti yang dikenal sebagai *pulmonary capillary wedge pressure* (PCWP). PCWP dapat membedakan antara hipertensi paru primer dan sekunder. PCWP yang tinggi menunjukkan hipertensi akibat kelainan yang asalnya di **jantung kiri**, sedangkan PCWP yang rendah menunjukkan asalnya dari **arteri paru**. Tekanan rata-rata atrium kiri dan vena pulmonal mayor rata-rata sekitar 2 mmHg pada manusia dengan posisi

berbaring. Tekanan ini bervariasi dari 1 sampai 5 mmHg. Mengukur tekanan di atrium kiri secara langsung merupakan hal yang tidak mudah karena sulit untuk memasukan kateter melalui ruang jantung ke atrium kiri. Tekanan atrium kiri dapat diperkirakan dengan akurasi sedang yaitu dengan mengukur tekanan baji pulmonal. Pengukuran dilakukan dengan cara memasukan kateter Swan-Ganz melalui vena cava inferior kemudian ke atrium kanan, melalui sisi kanan jantung dan melalui arteri pulmonal menuju salah satu cabang arteri pulmonal, dan akhirnya mendorong kateter hingga terjepit erat di cabang kecil. Hemodinamik sirkulasi pulmonal dapat dengan mudah diperoleh melalui bantuan cateter Swan-Ganz (**Tabel 2.6** dan **Gambar 2.7**).



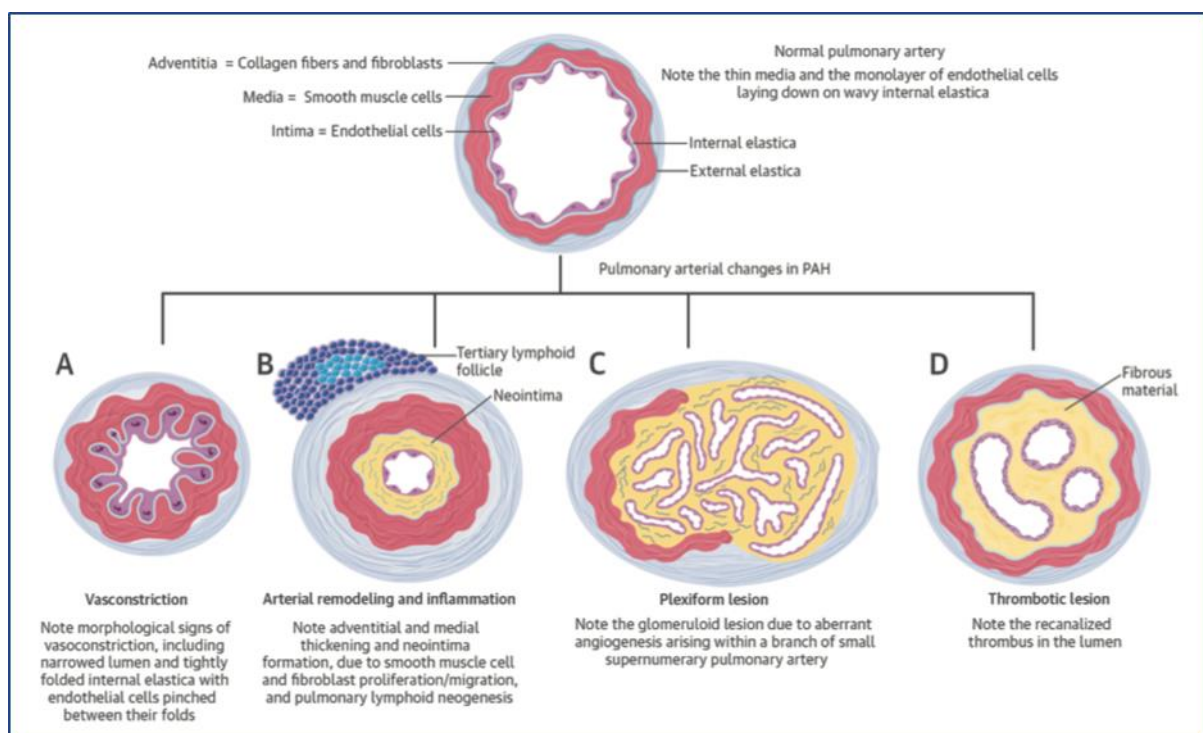
Gambar 2.7 Swan-Ganz cathete (Miller-Keane, 2003)

2.6 Patofisiologi Hipertensi Pulmonal pada Penyakit Jantung Bawaan

Semua jenis hipertensi pulmonal pada akhirnya akan meningkatkan beban vaskular yang menyebabkan disfungsi diastolik ventrikel kanan dan *mismatch* afterload, yang akhirnya menyebabkan dilatasi ventrikel kanan, gagal jantung kanan, gejala kongestif, dan berkurangnya harapan hidup.

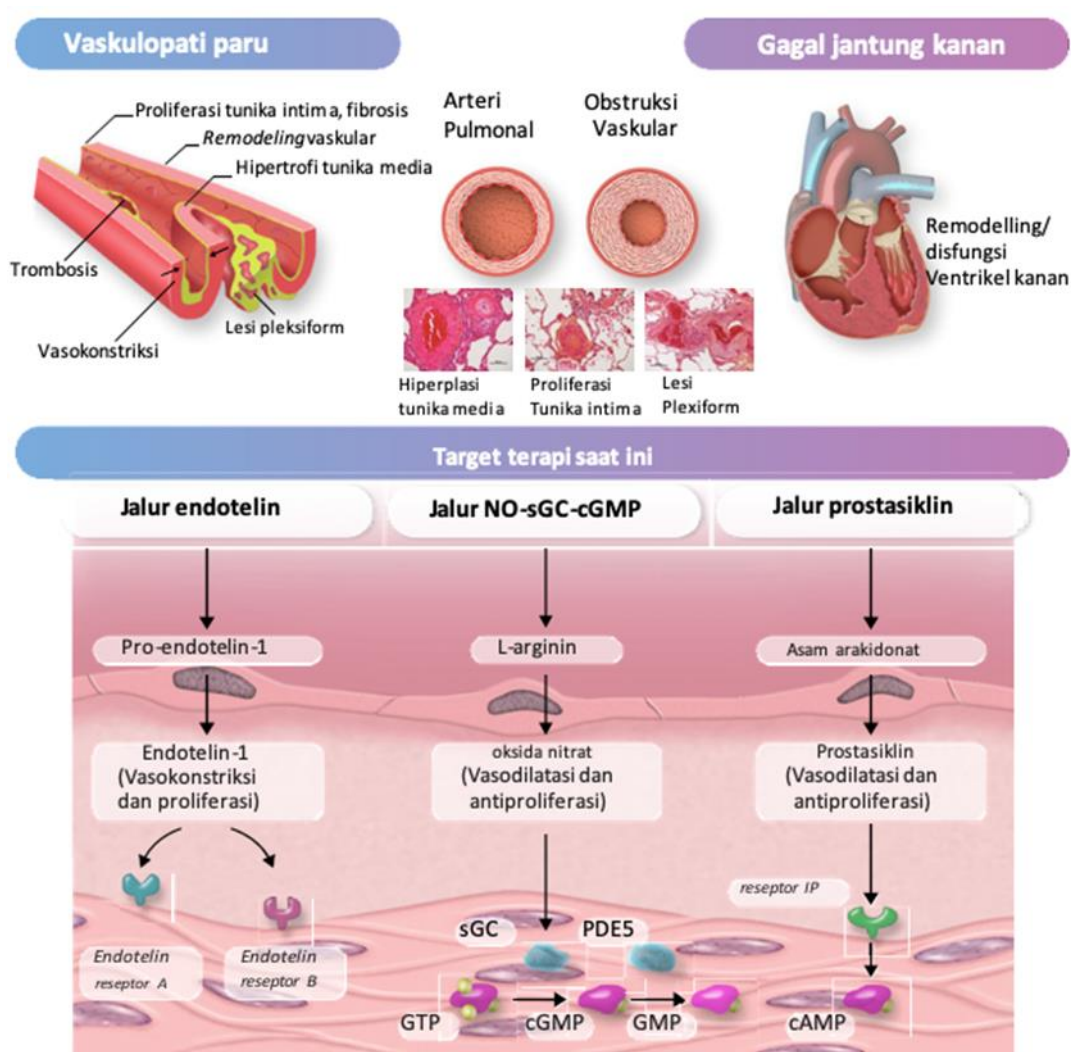
2.6.1 Patofisiologi hipertensi arteri pulmonal pada penyakit jantung bawaan

Perubahan obstruktif patologis pada mikrosirkulasi pasien dengan hipertensi arteri pulmonal yang berhubungan dengan PJB (yang tidak dikoreksi atau dikoreksi) dengan *left-to-right shunt*, identik dengan proses klinis yang didapatkan pada hipertensi arteri pulmonal lainnya (Pietra et al., 2004). Akibatnya, perubahan patobiologis yang diamati pada jenis hipertensi arteri pulmonal lainnya juga berperan dalam hipertensi arteri pulmonal yang berhubungan dengan PJB (Humbert et al., 2004). Perubahan struktural vaskular paru pada hipertensi arteri pulmonal dapat dilihat pada **Gambar 2.8**.



Gambar 2.8 Perubahan struktural vaskular paru pada hipertensi arteri pulmonal (PAH) (Sysol & Machado, 2018)

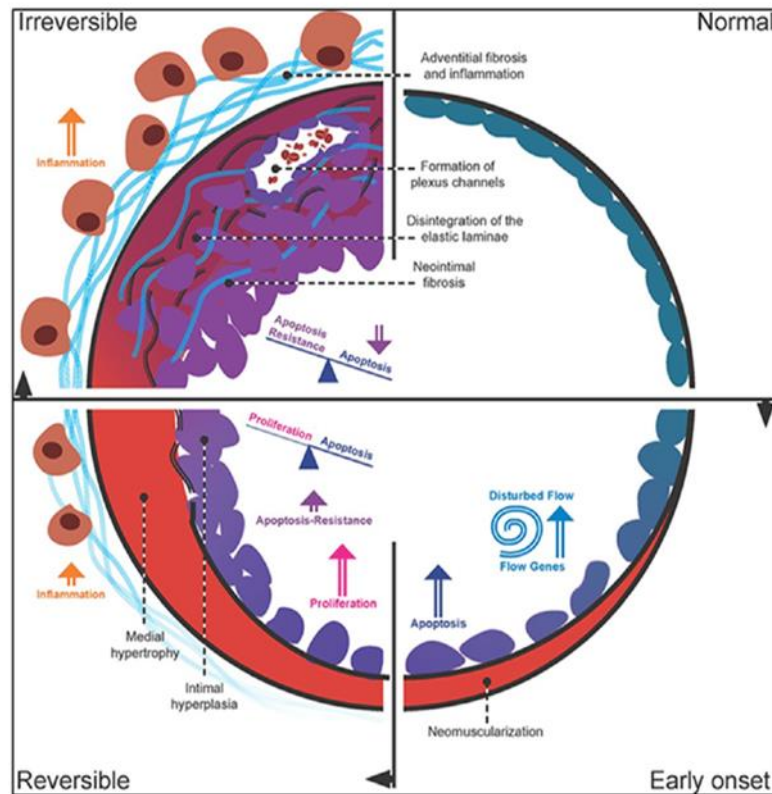
Proses awal dimulai dari *shear stres* dan *circumferential stress* pada endotel paru akibat peningkatan aliran dan tekanan paru tipikal pada tahap awal PJB dengan *left-to-right shunt*. Rangsangan ini dapat menyebabkan disfungsi endotel, yang menyebabkan gangguan produksi vasodilator, seperti *Nitric Oxide* dan prostasiklin, bersama dengan ekspresi berlebih vasokonstriktor, seperti tromboksan A2 dan endotelin (Budhiraja et al., 2004). Kelainan tersebut menyebabkan peningkatan tonus pembuluh darah dan remodeling pembuluh darah (**Gambar 2.9**).



Gambar 2.9 Patofisiologi dan target terapi hipertensi arteri paru saat ini (kelompok 1)

Proses remodeling pembuluh darah paru melibatkan semua lapisan dinding pembuluh darah dan ditandai dengan proliferasi dan obstruksi yang melibatkan beberapa jenis sel, termasuk sel endotel, sel otot polos dan fibroblas (Humbert et al., 2004; Pietra et al., 2004). Selain itu, dalam lapisan adventitia, terjadi peningkatan produksi matriks ekstraseluler, termasuk kolagen, elastin, fibronectin dan tenascin (Cowan et al., 2000). Selanjutnya, angiopoietin-1, faktor angiogenik yang diproduksi oleh sel otot polos dan *pericytes* prekursor yang penting untuk perkembangan vaskular paru, mengalami *upregulasi* dalam kasus hipertensi arteri pulmonal (termasuk sindrom Eisenmenger), yang berkorelasi langsung dengan tingkat keparahan penyakit (Cho et al., 2003).

Pada shunt pra-trikuspid, *left-to-right shunt* awal menginduksi peningkatan aliran darah paru dan sedikit peningkatan tekanan arteri paru dengan resistensi vascular paru (PVR) normal atau berkurang (sirkulasi paru hiperkinetik). Shunt post-trikuspid *unrestricted* dapat menyebabkan *left-to-right shunt* paru yang besar dan PVR yang rendah, tanpa (setidaknya pada awalnya) penyakit pembuluh darah paru (hipertensi pulmonal hiperkinetik). Paparan pembuluh darah paru yang terus-menerus terhadap peningkatan aliran darah, serta peningkatan tekanan, dapat menyebabkan arteriopati obstruktif paru, yang menyebabkan peningkatan PVR (hipertensi pulmonal berhubungan dengan PJB). Perubahan morfologi awal berupa hipertrofi medial dan proliferasi intimal, berpotensi reversibel. Namun, seiring perkembangan penyakit, perubahan morfologi yang lebih lanjut berupa lesi plexiform dan arteritis, *irreversible* (Gambar 2.10).



Gambar 2.10 Skema progresi hipertensi pulmonal sebagai respon terhadap aliran pada arteri pulmonal

Gangguan lapisan pembuluh darah paru menyebabkan peningkatan lebih lanjut PVR, jika PVR mendekati atau melebihi resistensi pembuluh darah sistemik, *shunt* berbalik arah. Sindrom Eisenmenger, yang dianggap sebagai bentuk hipertensi pulmonal paling lanjut yang berhubungan dengan PJB, didefinisikan sebagai PJB yang awalnya menyebabkan *left-to-right shunt* yang besar yang mengakibatkan penyakit pembuluh darah paru dan hipertensi pulmonal yang parah, dengan pembalikan arah *shunt* dan sianosis sentral (Vongpatanasin et al., 1998).

2.6.2 Patofisiologi hipertensi pulmonal akibat kardiomiopati bawaan / lesi obstruktif bawaan *inflow/outflow* jantung kiri

Pada PH akibat kardiomyopati bawaan / lesi obstruktif bawaan *inflow/outflow* jantung kiri, terjadi perubahan adaptif pada pembuluh darah di paru-paru sebagai akibat dari peningkatan tekanan di atrium kiri dan vena pulmonalis. Tonus vaskular diatur oleh tunika intima (endotel), dan tunika media (otot polos vaskular) dan interaksi antar lapisan, yang merespons rangsangan yang berbeda, seperti respon terhadap tekanan, mekanisme *neural*, mekanisme hormonal, regulasi metabolik lokal dan produk endotel.

Proses adaptasi ini mencakup penebalan taut kapileri alveolar, penurunan permeabilitas kapiler, penurunan sekresi cairan alveolar, dan perubahan keseimbangan NO dan Endothelin. Hipertrofi medial dan proliferasi intimal arteri pulmonalis distal dan arteriol secara dramatis meningkatkan PVR. Edema paru interstitial dan perdarahan alveolar sering ditemukan, dan tonus vasomotor arteri pulmonalis juga meningkat. *Remodeling* hipertrofik arteri pulmonalis distal, fibrosis, dan oklusi luminal juga merupakan temuan umum pada hipertensi pulmonal-penyakit jantung kiri dan hipertensi arteri pulmonal, tetapi lesi plexiform khas hipertensi arteri pulmonal tidak ditemukan (Fernández et al., 2019).

Peningkatan tekanan kapiler retrograde menyebabkan disfungsi sel endotel paru. Cedera kapiler dan inflamasi, menginduksi aktivasi dan proliferasi fibroblas / miofibroblast melalui mediator neurohumoral. Hal ini menyebabkan deposisi kolagen dan penebalan septa alveolar. Sejalan dengan infiltrasi sel radang di daerah perivaskuler, terjadi juga penebalan intima dan media arteri dan arteriol, pembuluh darah *indeterminate*, dan venula. Selain respon proliferaatif, terjadi peningkatan sekresi sitokin dan faktor pertumbuhan (misalnya TGF- α 1), *vascular endothelial growth factor*

(VEGF), interleukin 1 (IL-1)), peningkatan produksi vasokonstriktor seperti endotelin-1, dan penurunan produksi vasodilator seperti oksida nitrat (NO).

Kerusakan sel endotel menyebabkan perekrutan, proliferasi, dan diferensiasi sel otot polos / *smooth muscle cells* (SMC). Sel otot polos (SMC) yang telah bermigrasi ke intima, mampu menghasilkan molekul proinflamasi yang mendorong infiltrasi leukosit pada dinding arteri. Fibroblas pada dinding pembuluh darah paru secara spesifik berrespon terhadap cedera, dengan migrasi, proliferasi, sintesis jaringan ikat intravaskular, kontraksi, produksi sitokin, dan yang terpenting, diferensiasi menjadi jenis sel lain (misalnya, SMC). Sel-sel inflamasi juga dapat berperan dalam fibrosis paru (Fernández et al., 2019).

2.7 Aspek Biomolekular dan Genetika Hipertensi Pulmonal

Biomolekular dari hipertensi pulmonal saat ini dianggap sama untuk semua tipe hipertensi pulmonal, yang mencakup disfungsi endotel, gangguan fungsi mitokondria, gangguan metabolisme oksidatif, gangguan imun dan inflamasi, genetik dan epigenetik.

2.7.1 Disfungsi endotel dan mediator vasoaktif endotel

Disfungsi endotel disebabkan oleh gangguan produksi mediator-mediator vasoaktif endotel, mencakup gangguan produksi *endothelium-derived nitric oxide* (eNOS), prostasiklin, angiopoetin-1 dan endothelin-1 (Budhiraja et al., 2004).

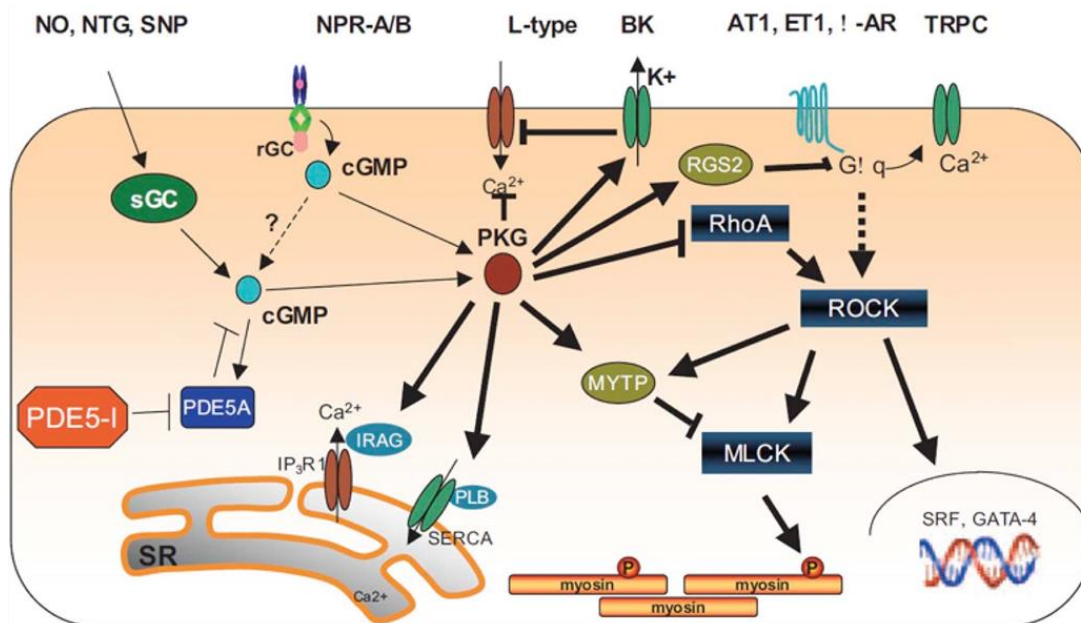
2.7.1.1 *Endothelium-derived nitric oxide* (eNOS)

Endothelium-derived nitric oxide (eNOS) berperan penting dalam homeostasis vascular (Palmer et al., 1987). Walaupun peran eNOS dalam patogenesis PH belum jelas, diketahui bahwa NO bertanggungjawab terhadap berkurangnya vasorelaksasi paru. NO disintesis dari l-arginine dan oksigen oleh *endothelial derived NO synthase* (eNOS) yang picu oleh stimulus mekanik dan

mediator endogen, seperti asetilkolin dan bradykinin. NO lalu berdifusi ke sel otot polos yang (SMC) berdekatan, yang kemudian akan mengaktivasi *guanylate cyclase* (GC) sehingga terjadi pembentukan *cyclic Guanosine Monophosphate* (cGMP) yang memiliki efek vasodilatasi dan antiproliferasi. Inaktivasi cGMP oleh *phosphodiesterase type 5* (PDE-5) menjadi *Guanosine Monophosphate* (GMP) yang tidak aktif (Shao et al., 2012).

Kadar NO yang lebih rendah pada pasien PH mungkin disebabkan oleh kerusakan struktural yang lebih besar pada arteri pulmonalis pada kelompok ini dengan penurunan populasi sel endotel yang tersedia untuk menghasilkan NO. Ekspresi NOS dan faktor regulasi dan faktor pendamping untuk aktivitas NOS, seperti kadar arginin, penghambat NOS ADMA dan N G monometil- l- arginin (l- NMMA), dan arginase, terganggu pada pasien dengan PAH (Klinger & Kadowitz, 2017).

Sintesis NO berkurang atau terganggu pada paru pasien yang menderita PAH. Berkurangnya pembentukan atau aktivasi NO, eNOS, atau cGMP berkontribusi pada PAH. Pada jalur NO, cGMP merupakan faktor hilir yang menurunkan tekanan arteri pulmonalis dengan mengaktifkan protein kinase G (PKG) di sel otot polos (SMC). PKG menginaktivasi protein Ras homolog A (RhoA), serta aktivasi rantai-ringan Rho kinase (ROCK) dan myosin kinase (MLCK). Hal Ini menginduksi relaksasi SMC dengan menginduksi defosforilasi serin pada rantai ringan myosin SMC dan dengan menghambat pergerakan Ca^{++} intraseluler (**Gambar 2.11**) (Klinger & Kadowitz, 2017).



α-AR = α-adrenergic receptor; AT1 = angiotensin receptor; BK = K_{Ca} channels; cGMP = cyclic guanosine monophosphate; ET1 = endothelin receptor; MLCK = myosin light-chain kinase; MYPT = myosin phosphatase targeting subunit; NO = nitric oxide; NPR = natriuretic peptide receptor; NTG = nitroglycerin; PKG = protein kinase G; rGC = receptor guanylate cyclase; ROCK = rho kinase; sGC = soluble guanylate cyclase; TRPC = transient receptor potential channels.

Gambar 2.11 Peran NO dalam hipertensi pulmonal (Klinger & Kadowitz, 2017)

Setelah dilepaskan oleh endotel, prostasiklin menghasilkan efek perlindungan pada pembuluh darah dan trombosit dengan mengaktifkan reseptor *peroxisome proliferator-activated receptors* (PPAR) dan reseptor IP. Reseptor IP adalah anggota dari kelompok besar dan beragam reseptor yang dikenal sebagai *G protein-coupled receptors* (GPCR). Prostrasiklin yang berikatan dengan reseptor IP digabungkan dengan aktivasi enzim adenylate cyclase yang mengubah ATP menjadi cAMP. Efek biologis cAMP dalam jaringan tertentu, yang beragam, dimediasi oleh aktivasi protein kinase yang bergantung pada cAMP (juga dikenal sebagai protein kinase A) dan Exchange protein yang diaktivasi oleh cAMP (Epac). Pada otot polos vaskular, cAMP

memediasi relaksasi dan mengurangi proliferasi dan pada trombosit mengurangi trombosis melalui regulasi kadar kalsium (Mitchell et al., 2014).

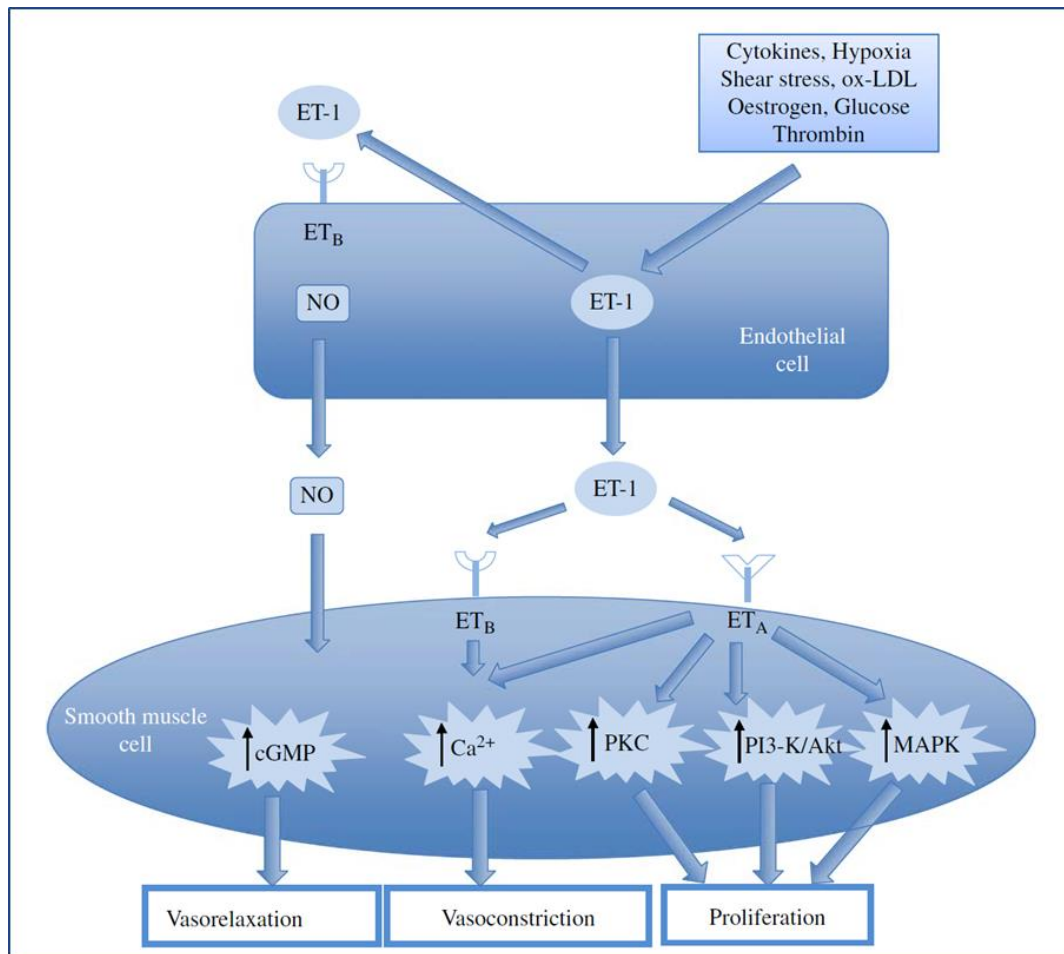
2.7.1.2 Endothelin-1

Endothelin adalah keluarga dari 3 isopeptida yang memiliki kesamaan struktur dengan sarafotoxins, yang ditemukan dalam racun *Israel Mole Viper* (*Atractaspis engaddensis*). ET-1, ET-2 dan ET-3 semuanya adalah 21 peptida asam amino dengan tingkat homologi tinggi dan struktur serupa. ET-1 adalah isoform endothelin utama yang diekspresikan dalam sistem kardiovaskular. ET-1 tidak disimpan dalam sel endotel. Pelepasannya bergantung pada transkripsi gen, dengan kecepatan transkripsi yang responsif terhadap stimulan dan inhibitor untuk memungkinkan perubahan cepat dalam jumlah yang dilepaskan (Chester & Yacoub, 2014).

Endothelin-1 (ET-1) adalah vasokonstriktor kuat yang didistribusikan secara luas di endotel manusia disertai efek agregasi platelet (Attinà et al., 2005). ET-1 mampu berikatan dengan reseptor endothelin tipe A (ETA) dan reseptor endothelin tipe B (ETB) yang diekspresikan terutama pada sel otot polos pembuluh darah (VSMC) dan miosit jantung, mengaktifkan fosfolipase C (PLC), yang menghasilkan diasilgliserol (DAG) dan inositol trifosfat (ITP-3). Pembawa pesan sekunder ini memicu pelepasan kalsium intraseluler, yang mengaktifkan *myosin light chain kinase*, fosforilasi rantai ringan myosin, dan menginduksi vasokonstriksi (Budhiraja et al., 2004). ET-1 juga mengaktifkan jalur RhoA / Rho kinase, yang menyebabkan sensitisasi kalsium dan vasokonstriksi berkelanjutan. Reseptor ETB pada sel endotel vaskular, dan setelah mengikat ET-1, meningkatkan produksi NO dan prostasiklin, mengakibatkan vasodilatasi (Kowalczyk et al., 2015). Interaksi sel endotel dan

sel otot polos pembuluh darah yang dimediasi endothelin-1 dapat dilihat pada

Gambar 2.12.



NO, nitric oxide; ET-1, endothelin-1; cGMP, cyclic guanosine monophosphate; Ca²⁺, calcium ions; PKC, protein kinase C; PI3-K, phosphatidylinositol 3-kinase; Akt – Protein Kinase B; MAPK, mitogen activated protein kinase.

Gambar 2.12 Interaksi sel endotel dan sel otot polos pembuluh darah yang dimediasi endothelin-1 (Chester & Yacoub, 2014)

2.7.2 Perubahan dalam Bioenergetika dan Disregulasi Mitokondria

Disfungsi mitokondria mengakibatkan metabolisme sel abnormal di beberapa jaringan berkontribusi pada PH baik pada model hewan maupun pada manusia (Freund-Michel et al., 2014). Pada sel vaskular paru, peralihan metabolik dari fosforilasi oksidatif ke glikolisis aerobik (*Warburg effect*) memberikan resistensi terhadap

The diagram illustrates the metabolic pathways of glucose and free fatty acids, showing their entry into the cell and subsequent breakdown for energy production in the mitochondria.

Glucose Entry and Glycolysis: Glucose enters the cell via **Glut 1/Glut4** transporters in the **Plasma membrane**. In the **Cytoplasm**, it is converted to **Glucose-6-phosphate** (catalyzed by **HK 1/2**, consuming **ATP** and producing **ADP + Pi**). This is followed by conversion to **Fructose-1,6-bisphosphate** (catalyzed by **PFK**, consuming **ATP** and producing **ADP + Pi**). The pathway then leads to **Pyruvate**, which can be converted to **Lactate** (catalyzed by **LDHA**, involving **NAD⁺** and **NADH**) or enter the mitochondria. The conversion of pyruvate to acetyl CoA produces **(2 NADH)** and **(2 ATP)**.

Free Fatty Acid Entry and β -oxidation: Free fatty acids enter the cell via **FATP1/FATP6** transporters. They are converted to **Acyl CoA**, which then enters the mitochondria for β -oxidation. This process produces **Acetyl CoA** and **Acyl CoA** intermediates. Inhibitors like **Trimetazidine** and **Ranolazine** are shown blocking this pathway.

Mitochondrial Metabolism: Inside the mitochondria, **Acetyl CoA** enters the **Krebs Cycle** (Citrate cycle), which produces **6 NADH**, **2 FADH₂**, and **2 ATP**. The cycle involves intermediates like **Citrate** and α -ketoglutarate. **Glutamine** can be converted to **Glutamate** (catalyzed by **glutaminase**) and then enter the cycle via **GDH**. The **Krebs Cycle** is regulated by **HIF1 α** and **PDK** (activated by **DCA**). **Pyruvate** can also be converted to **Acetyl CoA** by **PDH** (catalyzed by **PDH**), which is also regulated by **HIF1 α** and **PDK**.

Electron Transport Chain (ETC) and ATP Synthesis: The **ETC** uses **2e⁻** and **H⁺** to drive the reduction of **1/2 O₂ + 2H⁺ + 2e⁻ $\rightarrow$ H₂O**. This process is coupled with the synthesis of **ATP** by **ATP Synthase**, which produces **34 ATP** from **ADP + Pi**.

2.7.3 Inflamasi dan Imunitas

Penelitian telah mengkon

menghasilkan *matrix metallopeptidase* 13 (MMP-13), *platelet-derived growth factor*, *transforming growth factor* dan *activin A* yang merangsang proliferasi SMC (Fernández et al., 2019).

2.7.4 Genetika pada Hipertensi Pulmonal

Predisposisi genetik, lingkungan, dan epigenetik adalah mekanisme kunci yang terlibat dalam genesis PH. Pada sebuah penelitian terjadi mutasi *bone morphogenetic protein receptor type 2* (BMPR-2) pada 6% pasien dengan hipertensi arteri pulmonal yang terkait dengan penyakit jantung bawaan (PH-PJB) (Frogoudaki & Gatzoulis, 2018). Varian dalam BMPR-2 adalah penentu dari keparahan hipertensi arteri pulmonal. Gen BMPR-2 mengkodekan regulator BMPR2 pada sel endotel di arteri pulmonalis. Mutasi gen BMPR-2 menyebabkan hilangnya sinyal BMPR-2 yang memicu apoptosis sel endotel. Selain itu mikrolelesi pada gen TBX4 terasosiasi dengan hipertensi pulmonal pada penyakit jantung bawaan (Ma & Chung, 2017). Beberapa gen yang dianggap berperan dalam kejadian hipertensi arteri pulmonal dapat dilihat pada **Tabel 2.9**. Namun, kelainan gen tertentu yang berhubungan dengan PH-PJB masih perlu dilakukan penelitian lebih lanjut.

Tabel 2.9 Rangkuman variasi genetik yang berperan dalam hipertensi pulmonal

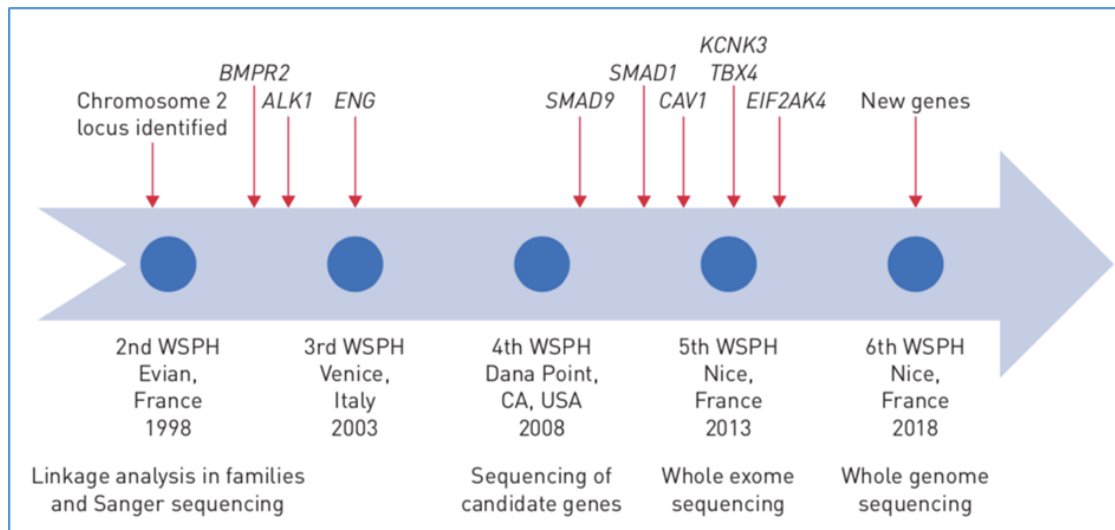
Klasifikasi ClinVar					
Gen	P:Pato genik	LP: Kemungkinan besar bersifat patogenik	Signifikansi yang tidak pasti	Jinak/kemungkinan besar bersifat jinak	Bentuk PH (jumlah dari varian penyebab; P/LP)
<i>BMPR2</i>	405	8	83	70	PAH (387); PVOD (2); PAH-CHD (2)
<i>ENG</i>	187	32	137	62	PAH (5)
<i>SMAD9</i>	37	3	67	63	PAH (3)
<i>CAV1</i>	27	1	6	6	PAH (3)
<i>KCNK3</i>	17	1	21	6	PAH (7)
<i>ALK1/ACVRL1</i>	130	30	96	52	PAH-HHT (27); PAH (5)
<i>TBX4</i>	23	5	24	32	PAH-CHD (10); PAH (1)

PAH: hipertensi arteri pulmonal; PVOD: penyakit venooklusif pulmonal; PAH-CHD: hipertensi arteri pulmonal terasosiasi dengan gangguan jantung bawaan; PAH-HHT: hipertensi arteri pulmonal terkait tohereditary hemorrhagic telangiectasia (Fernandez et al., 2019).

Sejak tahun 2000, telah terjadi kemajuan besar dalam pengetahuan manusia tentang genetik dan genomik hipertensi arteri pulmonal (PAH), meskipun masih banyak yang harus ditemukan. Berdasarkan literatur yang ada, sekitar 25-30% pasien yang didiagnosis dengan PAH idiopatik memiliki penyebab genetik Mendel yang mendasari kondisi mereka dan harus diklasifikasikan sebagai PAH yang dapat diwariskan (Hereditier PAH).

Selama setengah abad setelah pertengahan 1900-an, ketika kateterisasi jantung pertama kali memberi dokter kemampuan untuk mengukur hemodinamik pulmonal dengan aman, hipertensi arteri pulmonal idiopatik (IPAH), kemudian disebut hipertensi pulmonal primer (PPH) diakui sebagai penyakit vaskular pulmonal mematikan yang penuh teka-teki. Menjelang pergantian abad ini, pemahaman baru dikembangkan dari predisposisi genetik spesifik dalam keluarga dengan PAH dan informasi tersebut merupakan pendorong untuk merevisi klasifikasi PAH oleh *World Symposium of Pulmonary Hypertension* (WSPH) ke-3 pada tahun 2003. Sejak tahun 2000, para peneliti telah berkontribusi dalam meningkatkan pengetahuan tentang genetika dan genomik PH. Kemajuan teknologi dalam pengurutan genetik (*genetic sequencing*) telah memungkinkan *sequencing* yang murah dan cepat dari daerah pengkodean genom (*whole exome sequencing* (WES)), atau seluruh genom (*whole genome sequencing* (WGS)), dalam keluarga dan kelompok dalam keluarga dan kelompok kohort yang besar dari pasien. Pengetahuan dari genetika manusia meningkatkan pemahaman kita tentang patobiologi PAH, mengidentifikasi target obat baru yang potensial, dan menginformasikan perawatan pasien dan keluarga pada pasien dengan hipertensi pulmonal. Pada penelitian ini, selain melakukan studi *Clinical Epidemiology* yang akan menggambarkan karakteristik, profil klinis dan prognosis pasien PH-PJB, kami juga melakukan studi genetika dengan analisis ekspresi dan mutasi genetik BMPR2 dan

SRY-box Transcription Factor 17 (SOX17) untuk mendeteksi kelainan genetik pada pasien penyakit jantung bawaan yang disertai dengan hipertensi pulmonal.



WSPH: World Symposium on Pulmonary Hypertension

Gambar 2.14 Sejarah perkembangan penelitian genetik pada hipertensi arteri pulmonal (Morrell et al., 2019)

2.7.5 Gen *BMPR2* dan Hipertensi Pulmonal

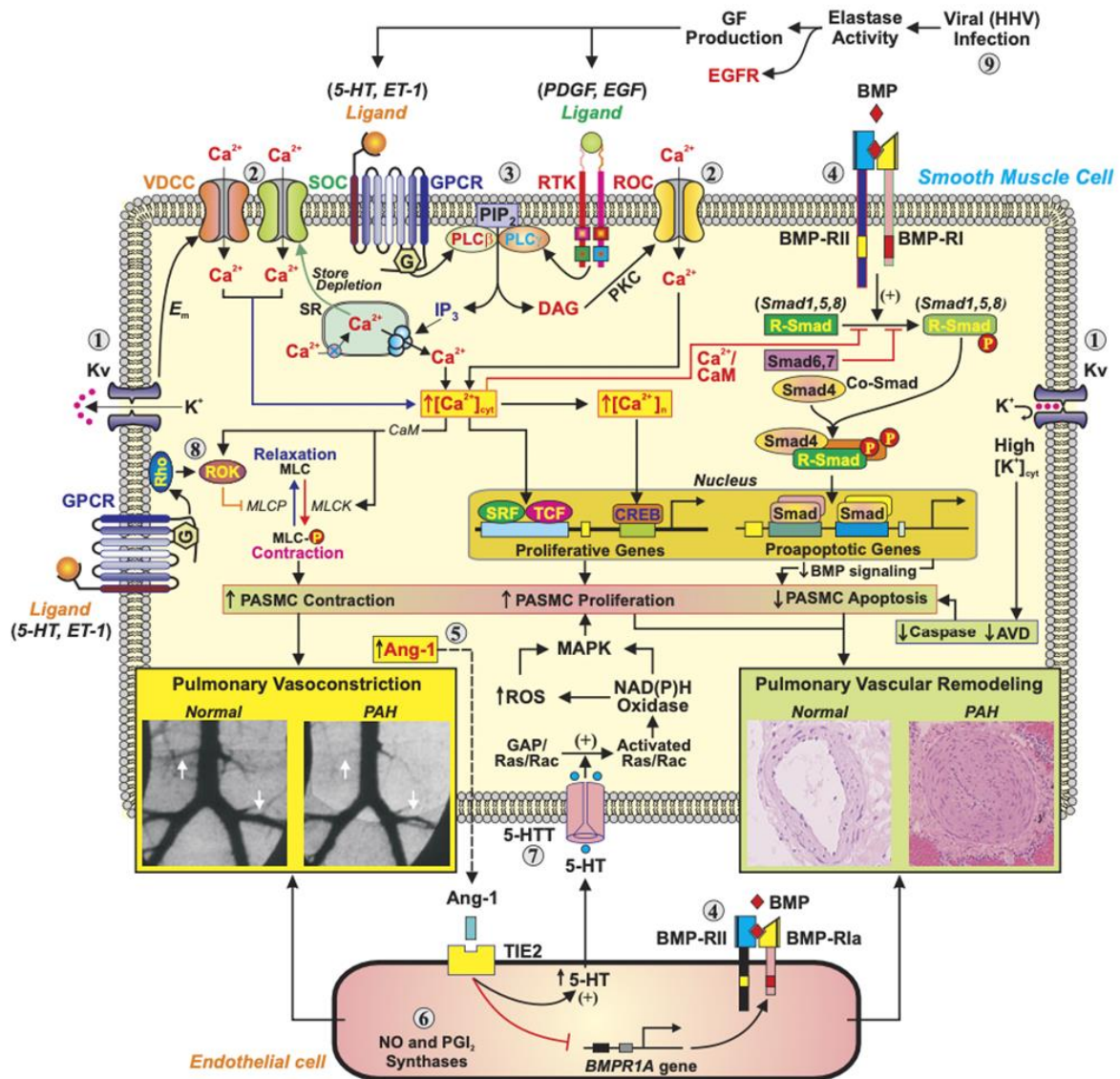
Prognosis PAH dilaporkan oleh *The Pulmonary Hypertension Association Registry* (PHAR) juga jauh lebih jelek dibanding PH tipe lain. Angka kematian pasien PAH berisiko sedang dalam kurung waktu satu tahun, dua tahun, dan tiga tahun berturut-turut adalah: 7-8 %, 11-16 % dan 18-20 %, sedangkan yang berisiko tinggi adalah: 12-19 %, 22-38 % dan 28-55%. Oleh sebab itu, para ahli terus melakukan penelitian dan perhatian khusus ditujukan pada fungsi *trifosfatase guanosin* dalam fungsi endotel dan vasokonstriksi (**Gambar 2.15**). *Crosstalk* antara endotelium dan otot polos pembuluh darah dijelaskan dalam konteks mutasi pada reseptor protein tipe II morfogenetik tulang (*BMPR2*) (Morrell et al., 2019).

Mutasi pada reseptor *bone morphogenetic protein type II* (BMPR2) tampaknya menjadi faktor risiko terkuat yang bertanggung jawab atas sebagian besar kasus PAH yang dapat diwariskan (Beppu et al., 2004; Lane et al., 2000; Machado et al., 2006). Mutasi pada BMPR2 menyebabkan hilangnya efek penekan pertumbuhan BMP pada sel otot polos arteri pulmonal melalui pengurangan fosforilasi Smad1/5 hilir dan pengurangan transkripsi Inhibitor protein pengikat DNA 1 (Id1), yang merupakan faktor utama gen target dalam menanggapi pensinyalan BMP (Yang et al., 2008, 2013).

Jalur protein morfogenetik tulang atau disebut *Bone Morphogenetic Protein* (BMP), yang termasuk kelompok *Transforming Growth Factor B* (TGF-B), sangat penting dalam pengaturan proliferasi sel, diferensiasi, dan apoptosis secara umum dan sangat penting untuk mempertahankan homeostasis jaringan dan membantu perkembangan embrionik (Baliga et al., 2011; Sánchez-Duffhues et al., 2015)

Secara seluler, terdapat kelainan endothelial yang berperan dalam penyakit hipertensi pulmonal. Sel endotel mengatur fungsi vaskular, dan disfungsi endotel adalah ketidakseimbangan yang bersifat multifaset dalam produksi sel endotel dari vasokonstriktor dan vasodilator, aktivator dan penghambat pertumbuhan dan migrasi sel otot polos, mediator protrombotik dan antitrombotik, dan sinyal proinflamasi dan antiinflamasi.

Peningkatan resistensi pembuluh darah paru (PVR), hipertrofi dan malfungsi ventrikel kanan, dan mortalitas adalah konsekuensi jangka panjang pada hipertensi pulmonal. Dihipotesiskan bahwa pasien dengan hipertensi pulmonal seringkali memiliki curah jantung yang buruk dan tubuh dapat mengkompensasinya dengan meningkatkan regulasi sistem neurohormonal seperti SNS dan sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS).

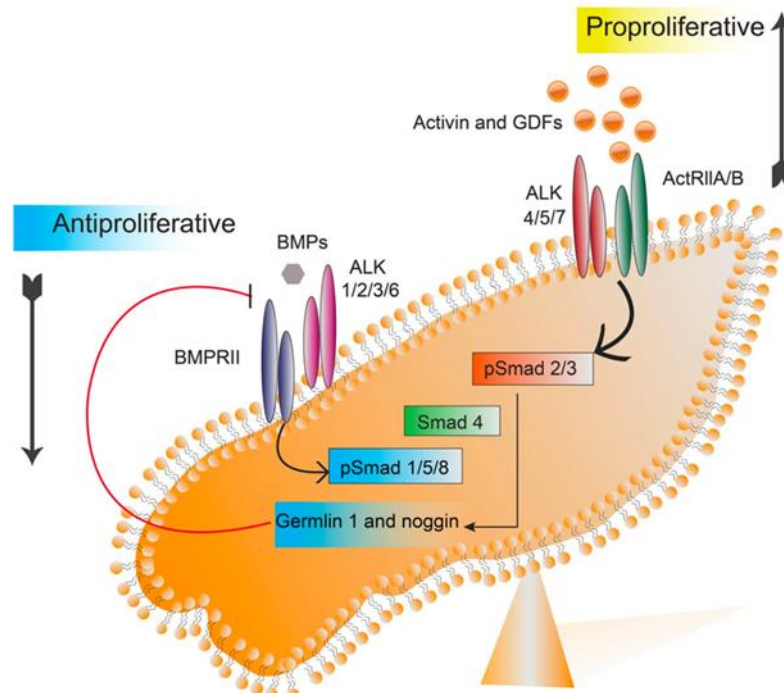


Gambar 2.15 Mekanisme aksi potensial yang terlibat dalam patofisiologi hipertensi pulmonal (Morrell et al., 2009)

Molekul inflamasi dan RAAS terutama diregulasi dalam hipertensi pulmonal dan telah dikaitkan dengan perkembangan penyakit melalui aksinya di otak (Hilzendeger et al., 2014). Semakin banyak data menghubungkan keterlibatan sistem saraf otonom dalam patofisiologi hipertensi pulmonal.

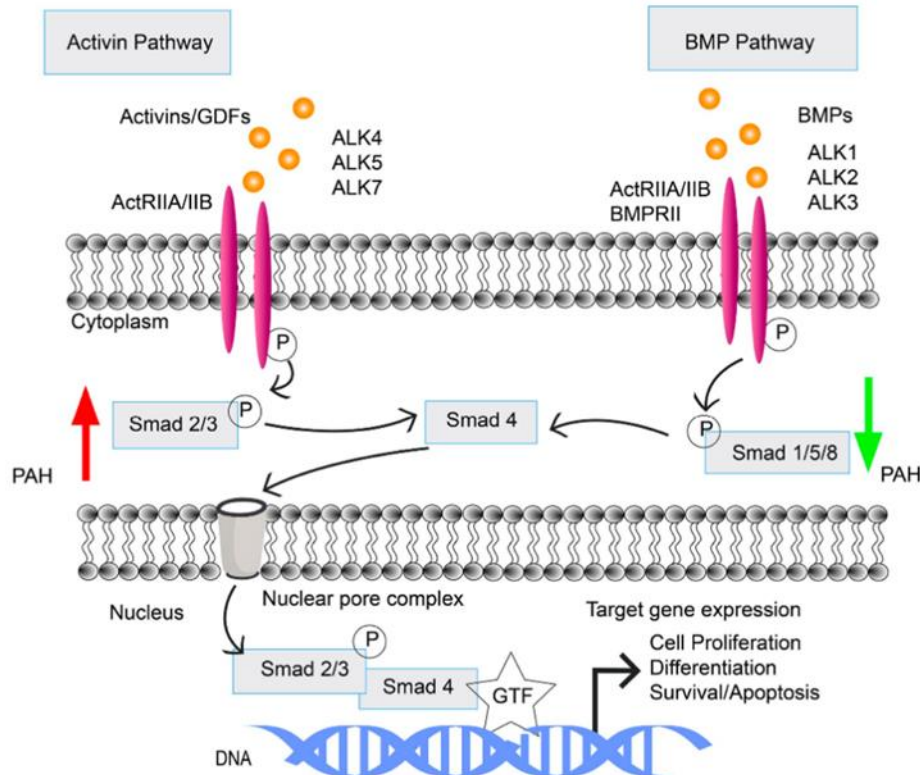
Susunan sel otot polos juga menjadi salah satu faktor pada hipertensi arteri pulmonalis; pola ukuran yang bervariasi, disertai dengan pengaturan otot, orientasi,

bahkan ekspresi dari TE mRNA dan indeks proliferasi, sehingga berdasarkan pengamatan terdapat heterogenitas pada susunan sel otot polos pada pembuluh darah pulmonal. Hipoksia jaringan juga dilaporkan dapat menginduksi proses proliferasi sel otot polos bagian medial telah ditemukan menjadi salah satu faktor penentu terjadinya penyakit tersebut (Hoeper et al., 2022).



Gambar 2.16 Jalur pensinyalan ligan pada PAH (Hye et al., 2023)

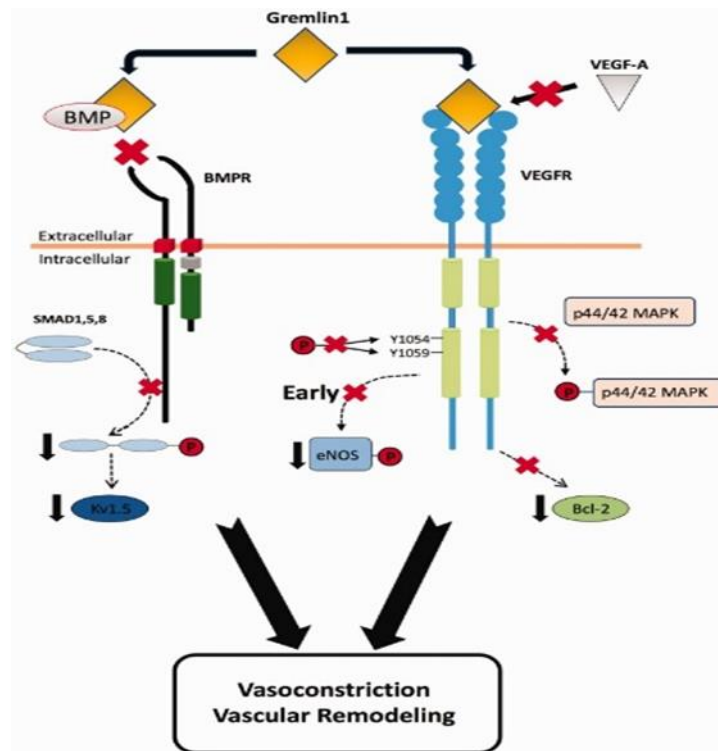
Secara klinis pasien PAH mengalami peningkatan ligan aktivin A dan GDF 8/11 di pembuluh darah paru mereka. Dalam sel endotel yang diturunkan dari PAH, ligan ini terutama mempengaruhi pensinyalan Smad 2/3, mengaktifkan pensinyalan Smad 1/5/9, dan mendorong proliferasi dengan berkurangnya apoptosis. BMP memegang peranan penting dalam pathogenesis PAH.



Gambar 2.17 *Signalling pathway* pada PAH(Hye et al., 2023)

Pada *signalling pathway* di PAH, adanya ligan BMP menyebabkan reseptor BMP tipe II menjadi aktif, yang selanjutnya menyebabkan reseptor ALK 1/2/3/6 tipe I mengalami fosforilasi. Smad1, Smad5, atau Smad8 dapat difosforilasi dan diaktifkan tergantung pada reseptor tipe I mana yang diaktifkan (ALK 1/2/3/6). Dengan cara yang analog, ligan aktivin dan ligan faktor diferensiasi pertumbuhan (GDF8, GDF11) memfosforilasi reseptor tipe I setelah berikatan dengan reseptor tipe II seperti reseptor aktivin tipe II (misalnya ActRIIA). Smad 2 atau Smad 3 dapat difosforilasi tergantung pada terdapatnya reseptor tipe I aktif (ALK 4/5/7). Sebelum memasuki nukleus, Smads yang diaktifkan reseptor (R-Smads) ini terlebih dahulu membentuk kompleks dengan berikatan dengan Smad 4, juga dikenal sebagai co-Smad, dan kemudian bermigrasi ke dalam nukleus. Pengikatan ini terjadi sebagai respons terhadap jalur pensinyalan yang

diaktifkan. Transkripsi gen target tertentu yang digabungkan dengan regulator lain berada di bawah kendali kompleks ini (Hye et al., 2023). Hal tersebut dijelaskan dalam bagan pada **Gambar 2.18**.



Gambar 2.18 Ekspresi gen protein gremlin 1 dan noggin meningkat ketika Smad 2/3 diaktifkan. Gremlin 1 dan noggin adalah antagonis BMP alami.

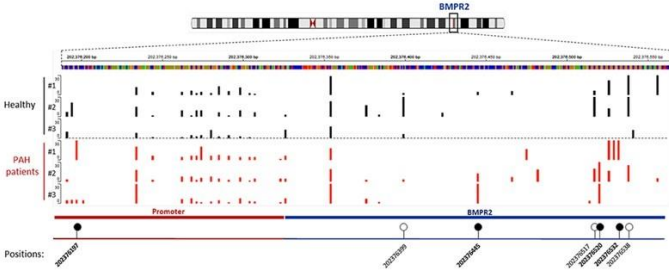
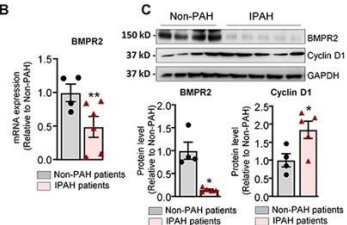
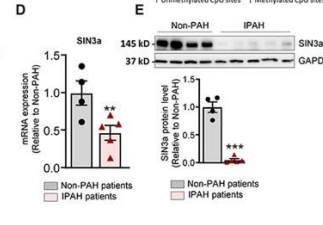
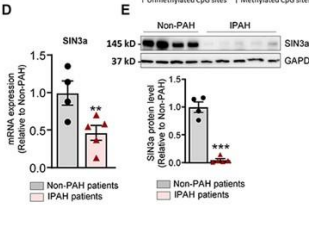
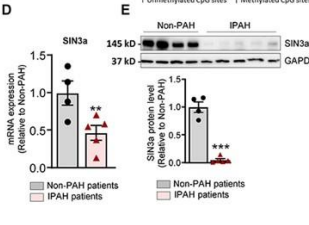
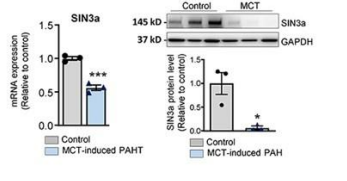
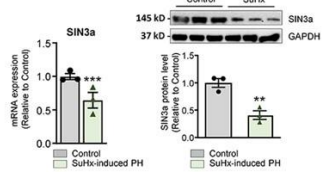
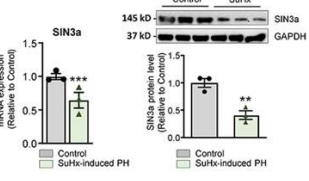
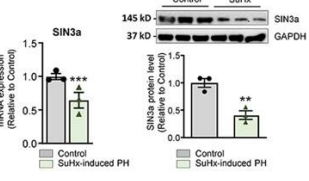
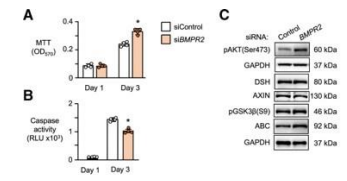
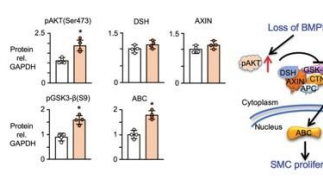
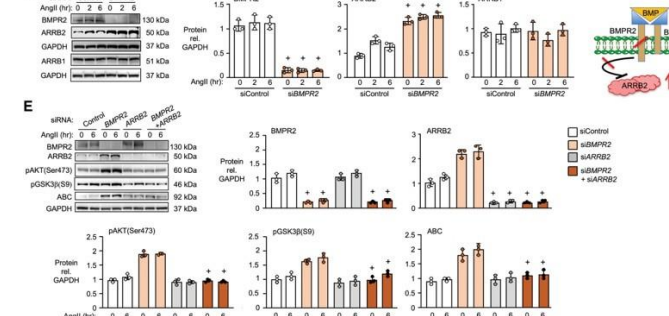
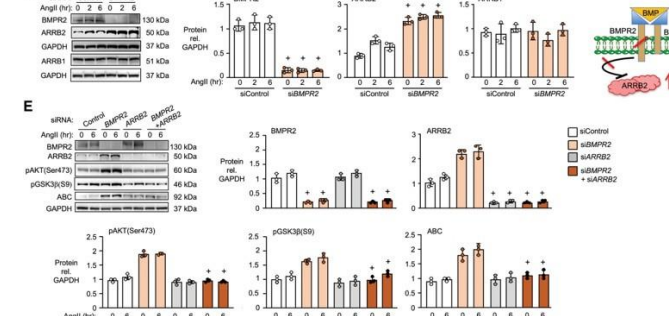
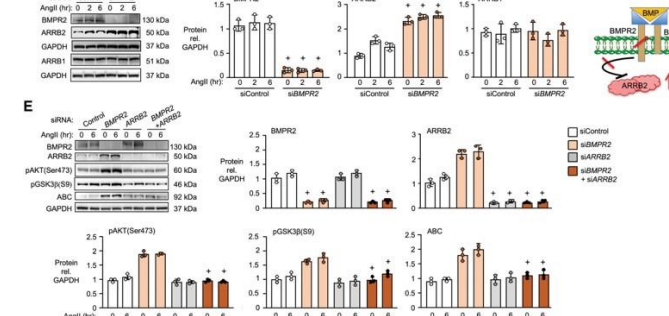
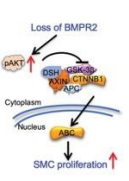
Terdapat beberapa faktor biologi yang berpengaruh terhadap timbulnya PAH. Faktor keturunan atau familial lebih mungkin mengalami mutasi pada gen reseptor BMP tipe II (BMPR2) dibandingkan orang yang menderita hipertensi arteri pulmonal idiopatik (IPAH). Salah satu ciri yang membedakan PAH familial adalah tidak berfungsinya jalur persinyalan BMP9-BMPR2-ALK1-Smad 1/5/8. Selain mutasi pada gen BMPR2, tidak menutup kemungkinan juga terjadi mutasi pada gen ALK1, GDF2/BMP9, Smad 4, dan ENG (endoglin). Ironisnya, IPAH juga menunjukkan penurunan sinyal BMP, yang menunjukkan bahwa mengoreksi jalur sinyal BMPR2

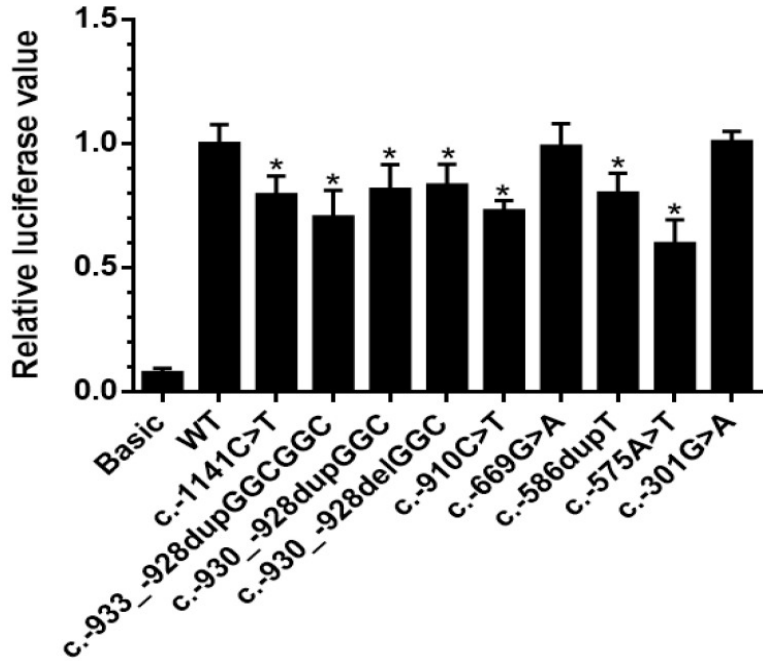
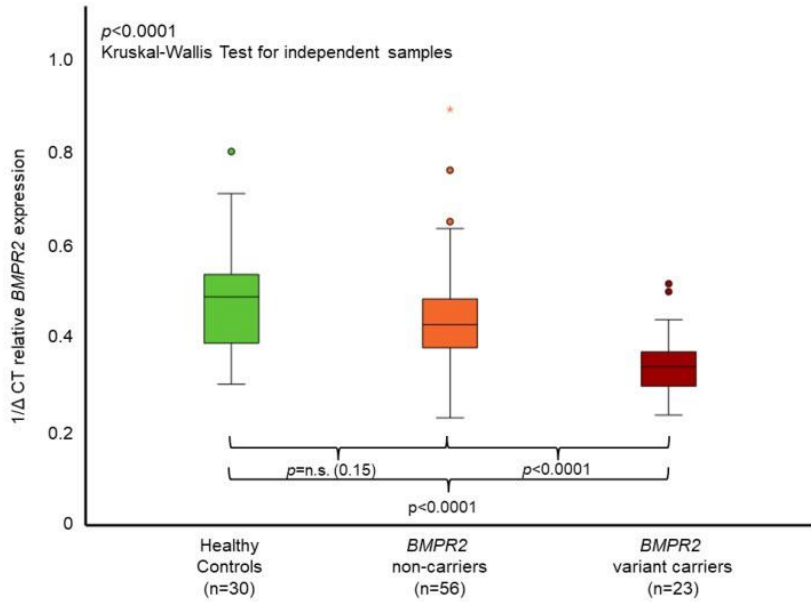
mungkin menghasilkan keuntungan terapeutik. Ketidakseimbangan antara fungsi proliferasi dan antiproliferatif terjadi ketika jalur BMPR2 – Smad 1/5/8 pada otot polos pembuluh darah paru dan sel endotel mengalami penurunan regulasi atau penurunan aktivitas. Karena ketidakseimbangan ini, ligan aktivin seperti aktivin A, GDF8, dan GDF11 mempunyai aktivitas yang berlebihan. Hal ini menyebabkan aktivasi jalur reseptor aktivin tipe IIA (ActRIIA) –Smad 2/3.

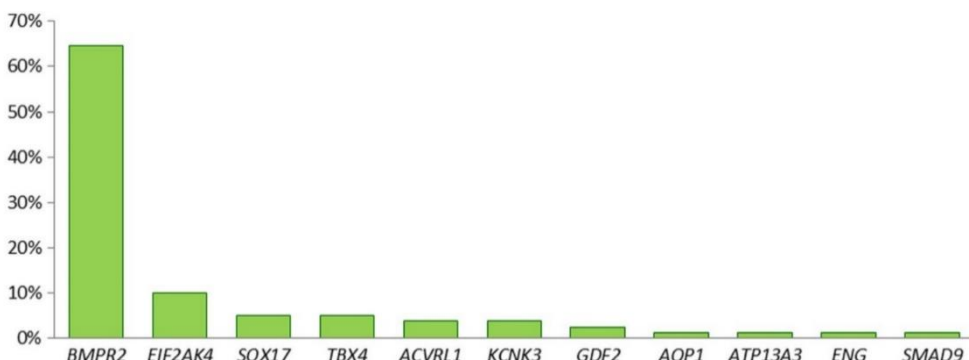
Ekspresi gen protein gremlin 1 dan noggin meningkat ketika Smad 2/3 diaktifkan. Gremlin 1 dan noggin adalah antagonis BMP alami (**Gambar 2.18**) yang selanjutnya membatasi sinyal antara BMP dan Smad 1/5/8. Siklus pengurangan sinyal ini berlanjut ketika proses tersebut diulangi. Efek jangka panjang dari penurunan sinyal anti-proliferatif mendukung pensinyalan proliferasi aktivin-Smad 2/3, yang pada gilirannya menyebabkan remodeling pembuluh darah paru (Hye et al., 2023).

Berikut kami rangkum beberapa hasil penelitian yang menjelaskan hubungan Gen BMPR2 dengan kejadian hipertensi pulmonal (**Tabel 2.10**)

Tabel 2.10 Ekspresi Gen BMPR-2 pada hipertensi pulmonal (PH)

Studi	Temuan
Bisserier, Malik et al. (2021)	- Hipermetilasi wilayah promotor BMPR2 dikaitkan dengan penurunan ekspresi BMPR2 pada pasien manusia dengan PAH. - Tingkat mRNA BMPR2 paru dan ekspresi protein keduanya diturunkan regulasi secara signifikan pada pasien PAH. A  B  C  D  E  F  G  H  I 
Wang, Lingli et al. (2023)	Hilangnya BMPR2 dalam sel otot polos arteri pulmonal manusia meningkatkan proliferasi dan kelangsungan hidup terkait dengan aktivasi pAKT (protein kinase B terfosforilasi) yang bergantung pada ARRB2 (β-arrestin 2) dan ABC (β-aktif) catenin). A  B  C  D  E  Diagram 

Song, Jie et al. (2020)	Aktivitas transkripsi sembilan varian promotor BMPR2 dibandingkan dengan promotor BMPR2 tipe wild dengan uji dual-luciferase. Tujuh dari sembilan varian menunjukkan penurunan ekspresi gen secara signifikan dibandingkan dengan <i>wild type</i> (WT). 
Theobald, Vivienne et al. (2022)	Pembawa (<i>carrier</i>) varian BMPR2 (n = 23) menunjukkan ekspresi mRNA BMPR2 yang jauh lebih rendah dibandingkan dengan non-pembawa (<i>non-carrier</i>) (n = 56) dan kontrol sehat (n = 30; p < 0,0001). Tidak ada perbedaan dalam ekspresi protein BMPR2 yang terdeteksi. Ekspresi mRNA BMPR2 yang lebih rendah berkorelasi secara signifikan dengan tekanan arteri pulmonal sistolik yang lebih besar dan resistensi pembuluh darah paru. 

Song, Jie <i>et al.</i> (2020)	Variasi gen <i>BMPR2</i> yang terlibat pada kejadian hipertensi pulmonal idiopatik/herediter Table 3. <i>BMPR2</i> promoter and further gene variants in I/HPAH patients. <table><tr><th>Family^{-/-} Index</th><th>Other Pathogenic Variants/VUS</th><th><i>BMPR2</i> Promoter Variants</th><th>Gene Expression Compared to Wild-Type</th><th>Variant in FM with ↑ Exercise PASP/all FM with ↑ Exercise PASP</th></tr><tr><td>Family 1</td><td>none</td><td>c.-910C>T c.-933_-928dupGGCGGC</td><td>0.73 x 0.70 x</td><td>4/4 1/4</td></tr><tr><td>Family 2</td><td><i>EIF2AK4</i> c.641delA p.(Lys214Argfs*21)</td><td>c.-1141C>T c.-301G>A</td><td>0.79 x 1.01 x</td><td>in index patient in 2nd PAH patient</td></tr><tr><td>Family 3</td><td>none</td><td>c.-575A>T</td><td>0.60 x</td><td>NA</td></tr><tr><td>Family 4</td><td>none</td><td>c.-301G>A</td><td>1.01 x</td><td>1/2</td></tr><tr><td>Family 5 ¹</td><td><i>BMPR2</i> c.244C>T p.(Gln82*)</td><td>c.-669G>A</td><td>0.99 x</td><td>3/6</td></tr><tr><td>Family 6</td><td><i>BMPR2</i> exon 2–3 deletion</td><td>c.-669G>A</td><td>0.99 x</td><td>4/6</td></tr><tr><td>Family 7</td><td><i>ENG</i> c.1633G>A p.(Gly545Ser)</td><td>c.-669G>A</td><td>0.99 x</td><td>1/1</td></tr><tr><td>IPAH 1</td><td>none</td><td>c.-586dupT</td><td>0.80 x</td><td>NA</td></tr><tr><td>IPAH 2</td><td><i>BMPR2</i> c.1453G>A p.(Asp485Asn)</td><td>c.-930_-928delGGC</td><td>0.83 x</td><td>NA</td></tr><tr><td>IPAH 3</td><td><i>BMPR2</i> c.2695C>T p.(Arg899*)</td><td>c.-930_-928dupGGC</td><td>0.82 x</td><td>NA</td></tr></table>	Family ^{-/-} Index	Other Pathogenic Variants/VUS	<i>BMPR2</i> Promoter Variants	Gene Expression Compared to Wild-Type	Variant in FM with ↑ Exercise PASP/all FM with ↑ Exercise PASP	Family 1	none	c.-910C>T c.-933_-928dupGGCGGC	0.73 x 0.70 x	4/4 1/4	Family 2	<i>EIF2AK4</i> c.641delA p.(Lys214Argfs*21)	c.-1141C>T c.-301G>A	0.79 x 1.01 x	in index patient in 2nd PAH patient	Family 3	none	c.-575A>T	0.60 x	NA	Family 4	none	c.-301G>A	1.01 x	1/2	Family 5 ¹	<i>BMPR2</i> c.244C>T p.(Gln82*)	c.-669G>A	0.99 x	3/6	Family 6	<i>BMPR2</i> exon 2–3 deletion	c.-669G>A	0.99 x	4/6	Family 7	<i>ENG</i> c.1633G>A p.(Gly545Ser)	c.-669G>A	0.99 x	1/1	IPAH 1	none	c.-586dupT	0.80 x	NA	IPAH 2	<i>BMPR2</i> c.1453G>A p.(Asp485Asn)	c.-930_-928delGGC	0.83 x	NA	IPAH 3	<i>BMPR2</i> c.2695C>T p.(Arg899*)	c.-930_-928dupGGC	0.82 x	NA
Family ^{-/-} Index	Other Pathogenic Variants/VUS	<i>BMPR2</i> Promoter Variants	Gene Expression Compared to Wild-Type	Variant in FM with ↑ Exercise PASP/all FM with ↑ Exercise PASP																																																				
Family 1	none	c.-910C>T c.-933_-928dupGGCGGC	0.73 x 0.70 x	4/4 1/4																																																				
Family 2	<i>EIF2AK4</i> c.641delA p.(Lys214Argfs*21)	c.-1141C>T c.-301G>A	0.79 x 1.01 x	in index patient in 2nd PAH patient																																																				
Family 3	none	c.-575A>T	0.60 x	NA																																																				
Family 4	none	c.-301G>A	1.01 x	1/2																																																				
Family 5 ¹	<i>BMPR2</i> c.244C>T p.(Gln82*)	c.-669G>A	0.99 x	3/6																																																				
Family 6	<i>BMPR2</i> exon 2–3 deletion	c.-669G>A	0.99 x	4/6																																																				
Family 7	<i>ENG</i> c.1633G>A p.(Gly545Ser)	c.-669G>A	0.99 x	1/1																																																				
IPAH 1	none	c.-586dupT	0.80 x	NA																																																				
IPAH 2	<i>BMPR2</i> c.1453G>A p.(Asp485Asn)	c.-930_-928delGGC	0.83 x	NA																																																				
IPAH 3	<i>BMPR2</i> c.2695C>T p.(Arg899*)	c.-930_-928dupGGC	0.82 x	NA																																																				
Eichstaedt, Christina <i>et al.</i> (2022)	Distribusi mutasi dalam tiap gen yang terlibat dalam terjadinya hipertensi pulmonal. Mayoritas mutasi (65%) teridentifikasi pada gen <i>BMPR2</i>.  <table><tr><th>Gene</th><th>Percentage (%)</th></tr><tr><td>BMPR2</td><td>65</td></tr><tr><td>EIF2AK4</td><td>10</td></tr><tr><td>SOX17</td><td>5</td></tr><tr><td>TBX4</td><td>5</td></tr><tr><td>ACVRL1</td><td>4</td></tr><tr><td>KCNK3</td><td>4</td></tr><tr><td>GDF2</td><td>3</td></tr><tr><td>AQP1</td><td>2</td></tr><tr><td>ATP13A3</td><td>2</td></tr><tr><td>ENG</td><td>1</td></tr><tr><td>SMAD9</td><td>1</td></tr></table>	Gene	Percentage (%)	BMPR2	65	EIF2AK4	10	SOX17	5	TBX4	5	ACVRL1	4	KCNK3	4	GDF2	3	AQP1	2	ATP13A3	2	ENG	1	SMAD9	1																															
Gene	Percentage (%)																																																							
BMPR2	65																																																							
EIF2AK4	10																																																							
SOX17	5																																																							
TBX4	5																																																							
ACVRL1	4																																																							
KCNK3	4																																																							
GDF2	3																																																							
AQP1	2																																																							
ATP13A3	2																																																							
ENG	1																																																							
SMAD9	1																																																							

2.7.6 Gen SOX17 dan Hipertensi Pulmonal

SOX17 merupakan gen yang termasuk dalam subgrup SoxF, yang juga mencakup SOX7 dan SOX18. SoxF berperan penting pada beberapa proses perkembangan, khususnya dalam pembentukan endoderm definitif dan saluran pencernaan, perkembangan kardiovaskular, dan morfogenesis pembuluh darah paru (Wu *et al.*, 2021). Pada sistem

sirkulasi, SOX17 merupakan faktor transkripsi spesifik yang memiliki peran penting dalam morfogenesis pembuluh darah paru, perkembangan kardiovaskular, dan cedera inflamasi paru, semua proses yang relevan dalam perkembangan PH (Sangam et al., 2023).

SOX17 mempertahankan fungsi endotel pulmonal melalui mekanisme autokrin yang termediasi eksosom (*exosome-mediated autocrine*). Zou et al. mengeksplorasi peran SOX17 dalam memediasi aktivitas autokrin endotel pulmonal dalam mempertahankan fungsi endotel dan homeostasis vaskular pada PH. Hasilnya, ditemukan bahwa eksosom terkait SOX17 memblokir proliferasi, apoptosis, dan peradangan endotel arteri pulmonalis, serta mencegah *remodeling* arteri pulmonal. Ekspresi SOX17 mendorong pelepasan miR-224-5p dan miR-361-3p yang dimediasi oleh eksosom, yang pada akhirnya menekan peningkatan regulasi gen NR4A3 dan PCSK9 dan meningkatkan fungsi endotel. Hasil ini menunjukkan bahwa SOX17 adalah gen kunci dalam mempertahankan fungsi endotel dan homeostasis vaskular pada PH melalui pengaturan miRNA eksosom secara autokrin (Zou et al., 2023).

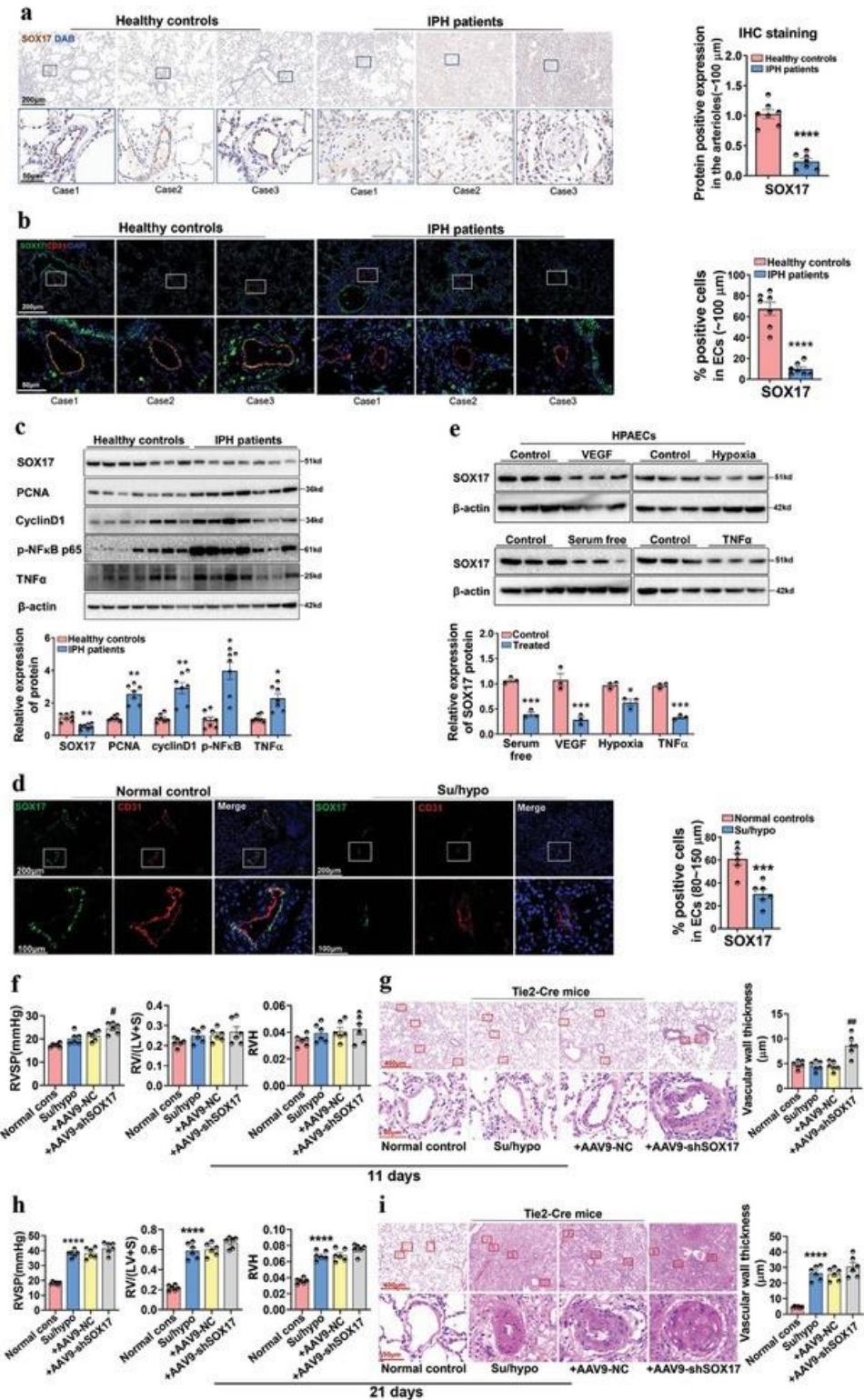
Adanya mutasi atau penurunan ekspresi SOX17 dapat mempercepat progresivitas PH dan memberikan gambaran klinis yang lebih buruk. Penelitian yang dilakukan oleh Montani *et al.* menemukan bahwa PH yang diakibatkan perubahan pada SOX17 menghasilkan gambar klinis yang jelas, ditandai oleh *remodeling* arteri pulmonal yang parah dan malformasi yang mempengaruhi pembuluh darah pulmonal dan arteri sistemik toraks (Montani et al., 2022). Pada penelitian kami, meskipun hasilnya tidak signifikan, terdapat penurunan ekspresi SOX17 pada pasien penderita penyakit jantung bawaan dengan PH dibandingkan dengan pasien tanpa PH. Apabila dibandingkan dengan pasien sehat, pasien dengan PH maupun tanpa PH mengalami penurunan ekspresi SOX17 yang signifikan (masing-masing 0.03 dan 0.039, $p < 0.05$).

Berikut rangkuman beberapa hasil penelitian yang menggambarkan hubungan antara Gen SOX17 dengan kejadian hipertensi pulmonal.

Tabel 2.11 Ekspresi Gen SOX17 pada hipertensi pulmonal

Study	Findings
Sangam, Shreya et al. (2023)	- Terjadi penurunan ekspresi SOX17 di endotel PH (Pulmonary arterial hypertension) dibandingkan dengan paru-paru pasien non-PH (<i>immunostaining</i>). - Konsentrasi mRNA dan protein SOX17 berkurang secara signifikan pada PAEC (pulmonary artery endothelial cells) yang diisolasi dari PAH dibandingkan dengan subjek kontrol. Human PAECs: Immunofluorescence images (DAPI, vWF, SOX17, Merge) for Donor and PAH groups. SOX17 fluorescence intensity is significantly lower in PAH compared to Donor (**). SOX17 mRNA levels (fold of change) are also significantly lower in PAH compared to Control (*). Rat PAECs: Immunofluorescence images (CD31/DAPI, Sox17/DAPI, Merge) for Control and MCT groups. Sox17 and CD31 colocalization is significantly lower in MCT compared to Control (***). Sox17 protein levels (normalized to β-actin) are also significantly lower in MCT compared to Control (**). Rat PAECs (Normoxia vs. Hypoxia): Immunofluorescence images (CD31/DAPI, Sox17/DAPI, Merge) for Control and SuHx groups. Sox17 and CD31 colocalization is significantly lower in SuHx compared to Control (***). Sox17 protein levels (normalized to β-actin) are also significantly lower in SuHx compared to Control (**).

Park, ChanSoon et al. (2022)	- Sebagian besar ekspresi SOX17 rendah pada kelompok PH, berbeda dengan kelompok kontrol dimana tidak ditemukan kasus ekspresi SOX17 yang rendah. - Dalam penelitian ini, ekspresi SOX7 pada EC arteri pulmonal mengalami penurunan pada 4 dari 15 pasien dengan PAH (26,7%). A Control PAH Sox17 SMA DAPI B Proportion (%) <table><thead><tr><th>Group</th><th>Sox17 normal</th><th>Sox17 low</th></tr></thead><tbody><tr><td>Control</td><td>14</td><td>0</td></tr><tr><td>PAH</td><td>11</td><td>4</td></tr></tbody></table> Sox17 low Sox17 normal C Control PAH HGF SMA DAPI D Proportion (%) <table><thead><tr><th>Group</th><th>HGF normal</th><th>HGF high</th></tr></thead><tbody><tr><td>Control</td><td>14</td><td>0</td></tr><tr><td>PAH</td><td>2</td><td>13</td></tr></tbody></table> HGF high HGF normal	Group	Sox17 normal	Sox17 low	Control	14	0	PAH	11	4	Group	HGF normal	HGF high	Control	14	0	PAH	2	13
Group	Sox17 normal	Sox17 low																	
Control	14	0																	
PAH	11	4																	
Group	HGF normal	HGF high																	
Control	14	0																	
PAH	2	13																	
Zhu, Na et al. (2018)	- SOX17 sebagai kandidat gen risiko baru ($p = 5.5e-7$). - SOX17 sangat dibatasi dan mengkodekan faktor transkripsi yang terlibat dalam pensinyalan Wnt/β-catenin dan Notch selama perkembangan. - Varian berbahaya yang jarang terjadi pada target yang diduga SOX17, banyak diekspresikan dalam perkembangan pembuluh darah jantung dan paru. - Dalam kohort PAH tanpa PJB, varian SOX17 yang jarang dan merugikan diamati pada 0,7% kasus.																		
Zou, Xiaozhou et al. (2023)	<i>Knockdown</i> SOX17 spesifik endotel mempercepat perkembangan PH dan ekspresi berlebih SOX17 mencegah PH melalui memediasi aksi autokrin PEACdalam mengatur fungsi endotel.																		



Eichstaedt, Christina A, *et al.* (2022)

- Variasi patogenik Gen non-BMP2 yang berhubungan pada kejadian hipertensi pulmonal.

Table 3 (Likely) pathogenic variants in non-BMP2 genes

Gene	Exon	DNA	Protein	CADD score	GnomAD count	Diagnosis
ACVRL1	3	c.205T>C	p.(Cys69Arg)	25	0	HPAH (HHT)
ACVRL1	5	c.578T>C	p.(Leu193Pro)	31	0	HPAH (HHT)
ACVRL1	10	c.1450C>T	p.(Arg484Trp)	26	0	HPAH
AQP1	1	c.376C>T	p.(Arg126Cys)	26	0	HPAH
ATP13A3	14	c.1540C>T	p.(Gln514*)	NA (Nonsense)	0	Drugs and toxins induced PAH [17]
EIF2AK4	1	c.1A>T	p.(Met1?) ^b	NA (Start loss)	0	PVOD
EIF2AK4	6	c.595-1G>A	intronic ^b	35	0	PVOD
EIF2AK4	6	c.641delA	p.(Lys241Argfs*21) ^a	NA (Deletion)	0	PVOD
EIF2AK4	9	c.1362C>A	p.(Cys454*) ^b	NA (Nonsense)	0	CTD-APAH
EIF2AK4	21	c.2965C>T	p.(Arg989Trp) ^b	31	5	PVOD
EIF2AK4	24	c.3380C>T	p.(Ala1127Val) ^b	26	0	PVOD
EIF2AK4	25	c.3443T>C	p.(Leu1148Ser) ^b	31	0	CTD-APAH
EIF2AK4	31	c.4260G>A	p.(Trp1420*) ^a	NA (Nonsense)	0	PVOD
ENG	12	c.1646G>A	p.(Cys549Tyr)	26	0	IPAH
GDF2	2	c.857dupA	p.(Leu287Alafs*11)	NA (Duplication)	0	IPAH
GDF2	1	c.329G>A	p.(Arg110Gln)	32	0	HPAH
KCNK3	2	c.641T>C	p.(Leu214Pro)	27	0	IPAH
KCNK3	2	c.340G>A	p.(Ala114Thr)	26	0	HPAH
KCNK3	1	c.250_267dupTTCTACTTCGCCATCACC	p.(Val84_Thr89dup) ^a	NA (Duplication)	0	HPAH
SMAD9	2	c.29T>C	p.(Leu10Pro)	27	0	HPAH
SOX17	1	c.273_277delAGACC	p.(Asp92Alafs*68)	NA (Deletion)	0	IPAH
SOX17	2	c.413G>C	p.(Arg138Pro)	33	0	HPAH
SOX17	2	c.1245A>G	p.(*)415Trp	Stop loss	0	CHD-APAH
SOX17	2	c.499_520del	p.(Leu167Trpfs*213)	NA (Deletion)	0	IPAH
TBX4	2	c.278G>A	p.(Gly93Asp)	33	0	IPAH
TBX4	3	c.400delT	p.(Trp134Glyfs*38)	NA (Deletion)	0	IPAH
TBX4	6	c.709_710ins56bp	p.(Gln237Profs*18) ^b	NA (Insertion)	0	IPAH
TBX4	8	c.1543G>A	p.(Glu515Lys) ^b	24	0	IPAH

Zhu, Na, *et al.* (2018)

- Variasi mutasi Gen SOX17 yang teridentifikasi pada 258 pasien hipertensi pulmonal dengan penyakit jantung bawaan pada ras Eropa, Asia, dan Hispanik.

Table 2 Rare deleterious SOX17 variants identified in 258 PAH-CHD and 413 IPAH/HPAH samples

Proband ID	Gender	Age at dx (years)	Disease class	Heart defect ^a	Ancestry	SOX17 exon ^b	Nucleotide change	AA change	Inheritance
JM0016	M	5	PAH-CHD	ASD	European	2	c.C398T	p.P133L	Paternal
JM0025	M	7 months	PAH-CHD	VSD	European	2	c.489_510del	p.Q163fs	De novo
JM1277	F	30	PAH-CHD	ASD	Asian	2	c.1203delC	p.D401fs	Unknown
JM1417	F	3	PAH-CHD	ASD	European	2	c.489_510del	p.Q163fs	Paternal or de novo
JM174	F	14	PAH-CHD	ASD	European	2	c.344delG	p.R115fs	Maternal
JM654	M	1	PAH-CHD	PDA	Hispanic	1	c.A284G	p.N95S	Unknown
JM673	M	34	PAH-CHD	ASD	European	2	c.C388T	p.Q130X	Unknown
JM887	F	3	PAH-CHD	PDA	European	1	c.A226G	p.M76V	Unknown
JM951	M	9	PAH-CHD	ASD, VSD, AV canal defect, sinus inversus, mitral cleft	Hispanic	2	c.C664G	p.P222A	Unknown
SPH1070EW5480	F	38	PAH-CHD	Unknown	Hispanic	2	c.A392G	p.D131G	Unknown
SPH831KB5173	F	32	IPAH	N/A	European	2	c.G317T	p.W106L	Unknown
JM1363	F	5	IPAH	N/A	Hispanic	2	c.489_510del	p.Q163fs	Maternal
FPPH126-01	M	3	HPAH	N/A	European	1	c.72_76del	p.M24fs	Unknown

^aASD, atrial septal defect; PDA, patent ductus arteriosus; VSD, ventricular septal defect; AV, atrioventricular