

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hipertensi pulmonal merupakan kondisi yang ditandai dengan peningkatan rerata tekanan arteri pulmonal (*mean pulmonary arterial pressure*, mPAP) > 20 mmHg. Hipertensi arteri pulmonal (HAP) merupakan bagian dari hipertensi pulmonal, yang diklasifikasikan sebagai hipertensi pulmonal tipe 1 dan tergabung dalam kelompok hipertensi pulmonal prekapiler. Hipertensi arteri pulmonal (HAP) didefinisikan berdasarkan pemeriksaan kateterisasi jantung kanan dengan mPAP > 20 mmHg, tekanan baji arteri pulmonal (*pulmonary arterial wedge pressure*/PAWP) ≤ 15 mmHg, dan resistensi vaskular paru (*pulmonary vascular resistance*, PVR) ≥ 2 WU (Humbert *et al.*, 2023). Keadaan kompleks pada penyakit ini menyebabkan vasokonstriksi dan remodelling vaskular yang progresif pada arteri pulmonalis bagian distal, sehingga dapat mengakibatkan gagal jantung kanan sampai kematian (Vonk-Noordegraaf *et al.*, 2013).

Prevalensi HAP di seluruh dunia berkisar antara 0,37 – 15 kasus/100.000 orang, dengan insiden berkisar antara 0,008 – 1,4 kasus/100.000 orang per tahun. Rasio mortalitas HAP dalam 1 tahun dapat mencapai 40% (Humbert *et al.*, 2019). Studi data prospektif single-center di Indonesia, Congenital Heart Disease in Adult and Pulmonary Hypertension (COHARD-PH) melaporkan bahwa hampir 80% pasien dewasa dengan penyakit jantung bawaan mengalami HAP bahkan sindrom eisenmenger akibat keterlambatan diagnosis HAP (Dinarti, Hartopo, Kusuma, *et al.*, 2020).

Patogenesis HAP meliputi interaksi genetik dan lingkungan, yang mengakibatkan remodelling pada setiap lapisan sel pembuluh darah arteri pulmonalis mulai dari tunika intima, tunika media, dan tunika adventitia. Remodelling ini akan mengakibatkan inflamasi, trombosis hiperproliferatif, resisten apoptosis pada sel-sel otot polos pada arteri pulmonalis (*pulmonary artery smooth muscle cells* / PASM), sehingga terjadi vasokonstriksi, obstruksi, serta fibrosis pembuluh darah dan menyebabkan terjadinya HAP (Hemnes *et al.*, 2017; Prisco *et al.*, 2020).

Berdasarkan REVEAL registry, hipertensi arteri pulmonal merupakan penyakit fatal yang bersifat progresif dengan nilai median angka bertahan hidup sekitar 7 tahun. Prognosis penderita HAP sangat berhubungan erat dengan fungsi ventrikel kanan (VKa) dan kemampuan ventrikel kanan beradaptasi dengan peningkatan *afterload* yang bersifat progresif (Keranov *et al.*, 2022). Munculnya gejala klinis berhubungan dengan berkembangnya disfungsi ventrikel kanan. Pada saat penderita HAP mengalami gagal jantung kanan, baik berdasarkan parameter pemeriksaan pencitraan kardiovaskular seperti data ekokardiografi atau MRI, maupun timbulnya gejala klinis gagal jantung kanan, maka penderita HAP tersebut termasuk dalam risiko tinggi > 10% untuk mengalami kematian dalam 1 tahun (Humbert *et al.*, 2019).

Hipertensi arteri pulmonal menyebabkan kelebihan tekanan pada VKa. Pada awalnya, mekanisme remodelling pada VKa yang terjadi bersifat adaptif. Namun, peningkatan *afterload* yang terus-menerus akhirnya menyebabkan remodelling VKa yang bersifat maladaptif / patologis dan menimbulkan disfungsi sistolik dan diastolik VKa, dilatasi VKa, fibrosis ventrikel dan terjadi *uncoupling* ventrikel kanan-arteri pulmonalis sehingga akhirnya penderita HAP jatuh pada kondisi gagal jantung kanan. Apabila ventrikel kanan dapat mengkompensasi keadaan ini dengan baik, penderita HAP dapat bertahan dengan gejala ringan meskipun memiliki tekanan arteri pulmonal yang tinggi, seperti pada kasus penyakit jantung kongenital (Keranov *et al.*, 2022).

Pada kenyataannya, transisi dari gagal jantung terkompensasi menjadi tidak terkompensasi pada penderita HAP ternyata bervariasi antar satu penderita dengan penderita lainnya meskipun memiliki tekanan arteri pulmonal yang sama. Selain itu, risiko terjadinya gagal jantung kanan yang dimiliki oleh pasien HAP satu sama lain ternyata berbeda-beda. Hal ini menunjukkan adanya peran mekanisme intrinsik pada miokardium ventrikel kanan. Oleh sebab itu, mekanisme intrinsik ini sudah seharusnya menjadi target penelitian (Dweik *et al.*, 2016). Fungsi ventrikel kanan hendaknya dinilai sama penting dengan tekanan arteri pulmonal maupun resistensi vaskular paru pada penderita HAP, tidak hanya karena disfungsi VKa adalah prediktor kematian terkuat pada penderita HAP (Benza *et al.*, 2012; Humbert *et al.*, 2019). Akan tetapi, respon VKa terhadap terapi

spesifik HAP juga sangat menentukan lama kelangsungan hidup penderita HAP (Mazurek *et al.*, 2017; van de Veerdonk *et al.*, 2017).

Gagal jantung kanan sendiri diketahui sebagai salah satu faktor prognostik pada hipertensi arteri pulmonal yang bersifat independen dari resistensi vaskular paru (*pulmonary vascular resistance*/PVR). Hipotesis teori remodelling mitokondria salah satunya dianggap memiliki peran penting pada remodelling ventrikel kanan dan arteri pulmonal. Ventrikel kanan dapat mengalami normalisasi setelah penurunan PVR pada kondisi hiperakut (emboli paru) atau pada saat PVR kembali normal seperti pasca transplantasi paru. Perbaikan pada dilatasi dan fibrosis ventrikel kanan sulit terjadi pada penurunan PVR yang minimal. Penelitian lebih lanjut melaporkan bahwa disfungsi VKa tidak semata-mata disebabkan oleh peningkatan *afterload*, karena pada beberapa pasien HAP menunjukkan perburukan fungsi VKa meskipun telah diobati dengan obat-obatan vasodilator paru. Namun sampai saat ini belum ditemukan terapi HAP yang spesifik menargetkan VKa secara langsung (Banerjee *et al.*, 2010; Prisco *et al.*, 2020; Stenmark *et al.*, 2016).

Hipertrofi ventrikel kanan merupakan mekanisme kompensasi yang bersifat katastrofik dibawah *afterload* ventrikel kanan yang tinggi. Mekanisme adaptif VKa ditandai dengan hipertrofi konsentrik dan meningkatnya kontraktilitas miokardium, sementara mekanisme maladaptif ditandai dengan hipertrofi eksentrik VKa dengan gangguan fungsi miokardium. Apabila telah terjadi gangguan fungsi miokardium dengan timbulnya gejala klinis, maka pasien HAP dinilai telah jatuh pada kondisi gagal jantung kanan. Sementara pada disfungsi sistolik dini ventrikel kanan ditandai dengan adanya deformasi miokardium ventrikel kanan yang umumnya baru dapat dideteksi dengan pemeriksaan pencitraan seperti MRI atau ekokardiografi dengan menggunakan *speckle tracking*, namun belum ditemukan gejala klinis gagal jantung pada penderitanya. Oleh karena itu, penilaian remodelling atau perubahan fungsi VKa harus dievaluasi lebih dini dan secara berkala sebelum penderita HAP jatuh pada kondisi gagal jantung kanan secara klinis (Llucià-Valldeperas *et al.*, 2021; Ryan *et al.*, 2014; Vonk-Noordegraaf *et al.*, 2013).

Pengukuran ventrikel kanan yang sensitif dalam mendeteksi perubahan struktural secara dini dan bersifat terpercaya, memiliki reproduibilitas tinggi, tidak mahal dan mudah diakses dibutuhkan dalam monitoring fungsi VKa pada penderita HAP sebelum penderita HAP jatuh pada kondisi gagal jantung kanan. Dengan demikian, tata laksana dapat diberikan awal sehingga prognosis penderita HAP menjadi lebih baik.

Pemeriksaan ekokardiografi merupakan pemeriksaan penunjang yang bersifat non invasif dan memenuhi syarat-syarat tersebut. Pada saat ini, terdapat berbagai parameter pengukuran fungsi ventrikel kanan konvensional yang digunakan dalam pemeriksaan ekokardiografi seperti tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), RV S' velocity, Tei Index, Fractional Area Change (FAC). Akan tetapi parameter-parameter tersebut memiliki keterbatasan karena dipengaruhi sudut dan volume (*angle- and load- dependent*). Akibat bentuk anatomis ventrikel kanan dan pola kontraksi yang unik, fungsi ventrikel kanan dapat dievaluasi lebih baik dengan menggunakan pemeriksaan ekokardiografi 3 dimensi (3DE RV). Pemeriksaan volumetrik secara global lebih dianjurkan terutama pada kondisi gangguan longitudinal atau pada kasus-kasus hipertensi pulmonal. Nilai RVEF (Right Ventricular Ejection Fraction) $\geq 45\%$ melalui pemeriksaan ekokardiografi tiga dimensi dinyatakan normal (Badano *et al.*, 2018; Muraru *et al.*, 2020).

Terdapat beberapa penelitian yang melaporkan disfungsi ventrikel kanan dengan menggunakan parameter konvensional ekokardiografi pada penderita HAP seperti penelitian Forfia dkk tahun 2006 pada 63 penderita HP pre kapiler mendapatkan 50% penderita mengalami penurunan FAC, sementara Ryo dkk tahun 2015 pada 92 penderita HP pre kapiler mendapatkan 50% subjek mengalami penurunan fungsi ventrikel kanan yang diukur dengan 3D RVEF. Hasil yang sama ditunjukkan oleh penelitian Swift dkk tahun 2017 pada 576 penderita HAP mendapatkan 50% subjek mengalami disfungsi ventrikel kanan dengan pengukuran RVEF dan follow up selama 42 bulan mendapatkan nilai RVESV indeks sebagai prediktor kematian independent tambahan terhadap ketegangan arteri pulmonal (Bernardo *et al.*, 2020; Roberts *et al.*, 2011; Ryo *et al.*, 2015).

Meskipun demikian, apabila pada pemeriksaan ekokardiografi parameter-parameter ini menunjukkan nilai yang rendah, hal ini menandakan bahwa fungsi ventrikel kanan sudah berada pada kondisi maladaptif dan fungsi ventrikel kanan sudah mengalami penurunan. Oleh karena itu, dibutuhkan parameter lain yang dapat menilai fungsi miokardium VKa secara intrinsik sehingga dapat menjadi penanda dini sebelum penderita HAP jatuh ke keadaan gagal jantung. Parameter yang dapat dipakai saat ini untuk menilai kejadian disfungsi sistolik dini ventrikel kanan melalui pemeriksaan ekokardiografi adalah menggunakan *speckle tracking* dengan *RV Longitudinal Strain*. Pemeriksaan ini bersifat kuantitatif, tidak dipengaruhi sudut pengambilan dan hanya sedikit dipengaruhi oleh loading cairan. Ekokardiografi *speckle tracking* dengan menggunakan Strain RV dapat mendeteksi perubahan fungsi sistolik ventrikel kanan secara dini yang tidak dapat dideteksi dengan parameter konvensional yang ada sebelumnya (Badano *et al.*, 2018; Lang *et al.*, 2015; Soliman-Aboumari *et al.*, 2022).

Pada tingkat biokimia/molekuler, sampai saat ini belum ditemukan standar diagnostik untuk penilaian remodelling VKa yang bersifat maladaptif. Perkembangan penelitian terhadap gagal jantung kanan pada penderita hipertensi arteri pulmonal berbasis molekuler masih sangat sedikit. Oleh karena itu, dibutuhkan biomarker yang dapat membantu meningkatkan deteksi dan definisi maladaptasi VKa, yang pemeriksaannya dapat dilakukan lebih mudah, dan bermanfaat untuk mengevaluasi kejadian disfungsi sistolik dini ventrikel kanan pada penderita HAP. Lebih lanjut lagi, sampai saat ini tidak ada biomarker spesifik yang dapat membedakan antara disfungsi VKa dan gangguan pada ventrikel kiri (VKi). Menemukan biomarker yang diekspresikan secara berbeda dalam remodelling VKa dibandingkan dengan remodelling VKi akan memungkinkan deteksi perubahan VKa yang bersifat maladaptif.

Biomarker yang saat ini digunakan luas adalah N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro BNP) dan telah direkomendasikan oleh panduan / guidelines hipertensi pulmonal. Namun terdeteksinya nilai NT pro BNP menunjukkan bahwa penderita HAP sudah jatuh pada kondisi gagal jantung dan menggambarkan prognosis buruk. Oleh karena itu, skrining berbasis biomarker awal akan menjadi sangat penting, terutama biomarker yang memiliki nilai klinis

potensial dalam mencerminkan fibrosis miokardium dan perubahan unsur intrinsik pada disfungsi VKa terutama pada fase awal (Humbert M *et al*, 2023).

Galektin-3 adalah anggota protein pengikat beta-galaktosida dari keluarga lektin yang mengaktifkan berbagai faktor profibrosis, meningkatkan proliferasi dan transformasi fibroblas, dan memediasi produksi kolagen (Li LC, Li J, Gao J, *et al* 2014). Gal-3 diekspresikan pada berbagai jenis tipe sel termasuk fibroblas, sel endotel dan sel inflamasi. Pada pasien dengan gagal jantung (*heart failure* / HF), Gal-3 dilepaskan oleh makrofag jantung yang aktif dan fibroblas jantung (Berezin *et al*, 2018; Fulton *et al.*, 2019). Galektin-3 memainkan peran penting dalam remodelling jantung dengan meningkatkan fibrosis miokard. Galektin-3 terlibat dalam banyak proses fisiologis dan patologis, seperti peradangan, fibrosis, kekebalan dan stres oksidatif, yang merangsang remodelling patologis dan fibrogenesis, terutama dengan menginduksi proliferasi fibroblast dan endapan kolagen (Slack *et al.*, 2021; Suthahar *et al.*, 2018). Oleh karena itu, Gal-3 adalah biomarka "penyebab" di gagal jantung dan bukan sekadar biomarka "pengamat" seperti N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-pro BNP) atau C-reactive protein (CRP). Penelitian lain juga menemukan adanya peningkatan galektin-3 (Gal-3) yang hanya ditemukan pada disfungsi VKa. Tinjauan Pustaka oleh Rabkin dkk menemukan bahwa pada pasien simtomatik dengan HFrEF kronis didapatkan konsentrasi Gal-3 yang meningkat akibat fungsi VKa yang memburuk. Pada grup dengan konsentrasi Gal-3 lebih tinggi daripada nilai median didapatkan adanya perburukan pada *long-axis function* di VKa, peningkatan regurgitasi katup trikuspid, dan tingginya tekanan pada VKa yang diekspresikan melalui nilai *pulmonary artery systolic pressure* (PASP), Right Atrial Pressure (RAP), dan Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE)/PASP (Rabkin *et al.*, 2021). Meskipun peningkatan konsentrasi Gal-3 ditemukan sebagai prediktor disfungsi VKa pada gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi dan peningkatannya juga ditemukan pada pasien dengan HAP namun peran Gal-3 dalam remodelling VKa pada penderita HAP belum secara meyakinkan terlihat.

Soluble suppression of tumorigenicity-2 / Supresi tumorigenisitas-2 yang dapat larut (sST2) adalah anggota keluarga reseptor interleukin-1. sST2 meningkatkan hipertrofi dan fibrosis miokard dengan menghambat kerja IL-33.

Nilai prognostiknya telah dilaporkan pada gagal jantung kiri akut dan kronis (de Boer RA, *et al.*, 2015). Konsentrasi galektin-3 dan sST2 menunjukkan korelasi yang signifikan dengan penanda ekokardiografi ukuran dan fungsi VKi atau AKi pada pasien gagal jantung (Vertes *et al.*, 2022). Selain itu, pada pasien dengan hipertensi arteri pulmonal, hubungan yang signifikan dilaporkan antara kadar galektin-3 dan ukuran dan fungsi VKa sedangkan kadar sST2 mencerminkan keparahan penyakit (Fenster BE *et al.*, 2016, Pratama RS *et al.*, 2020, Geenen LW *et al.*, 2019).

Sementara Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) awalnya disebut sebagai sitokin penghambat makrofag-1 atau macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1), merupakan anggota dari superfamili transforming growth factor beta (TGF- β), yang merupakan sekelompok sitokin yang bekerja pada homeostasis jaringan. Superfamili TGF- β terdiri dari lebih dari 40 anggota, yang awalnya diidentifikasi sebagai molekul yang penting untuk mengatur perkembangan, diferensiasi, dan perbaikan jaringan di berbagai organ. Meskipun GDF-15 termasuk dalam superfamili ini, biomarka ini tidak memiliki homologi yang kuat dengan keluarga sitokin lainnya, yang menunjukkan juga bahwa GDF-15 adalah anggota yang memiliki variasi yang berbeda. Ekspresi yang ditingkatkan pada GDF-15 diyakini dapat menghambat fase terakhir dari aktivasi makrofag, sehingga memberikan efek anti inflamasi secara keseluruhan (Ago *et al.*, 2006).

Penelitian yang dilakukan oleh Nils Nickel pada tahun 2011 melaporkan bahwa pada pasien HAP ditemukan ekspresi GDF-15 yang kuat di kompartemen vaskularnya, terutama di tunika intima arteri pulmonalis. Pewarnaan GDF-15 diamati pada pembuluh darah paru dengan berbagai ukuran, mulai dari mikrovaskular hingga pembuluh darah paru yang besar. Pola ekspresi endotel diamati pada paru-paru normal maupun paru-paru dari pasien HAP, menunjukkan peran fisiologis GDF-15 dalam sel endotel paru. Nils nickel menemukan bahwa hipoksia adalah stimulator kuat ekspresi GDF-15 dalam sel endotel paru (Nickel *et al.*, 2011).

Kadar GDF-15 dikaitkan dengan risiko dan perkembangan HP. Peningkatan kadar GDF-15 berhubungan dengan peningkatan tekanan baji kapiler atrium kanan dan paru, dan merupakan prediktor independen untuk prognosis penyakit serta

memiliki tingkat mortalitas yang lebih tinggi, hingga risiko transplantasi gagal jantung (Geenen *et al.*, 2020). Dalam sebuah penelitian yang mengevaluasi biomarker kardiovaskular baru yang mencerminkan jalur patobiologis yang berbeda, kadar GDF-15 ditemukan meningkat secara signifikan pada pasien HP dan terutama terkait dengan penyakit jantung sisi kiri atau HP pasca-kapiler. Selain itu, penurunan kadar GDF-15 berkorelasi dengan perbaikan hemodinamik pada pasien dengan hipertensi paru tromboemboli kronis (Kriechbaum *et al.*, 2020). Pada pasien anak dengan HP yang terkait dengan penyakit jantung bawaan, GDF-15 plasma ditemukan sangat meningkat dan memiliki kekuatan diagnostik yang sama dengan NT-proBNP (Liu *et al.*, 2018).

Dengan berkembangnya terapi yang bersifat presisi terhadap target, fenotipe molekuler penting diketahui. Namun permasalahannya pada penderita HAP sulit untuk melakukan biopsi karena prosedur yang bersifat risiko tinggi. Oleh karena itu diperlukan metode non invasif untuk mengidentifikasi target molekuler. Target molekuler yang diidentifikasi pada penelitian hewan coba kemungkinan tidak sama dengan manusia dengan lingkungan sekitar molekuler yang bersifat dinamis, seperti perbedaan pada fase awal dibandingkan fase lanjut pada penyakit. Oleh karena itu, biomarker yang berhubungan dengan target tersebut perlu untuk diteliti. Selain itu, pemeriksaan ekokardiografi untuk mengevaluasi disfungsi sistolik dini ventrikel kanan pada penderita HAP memerlukan keahlian khusus dengan alat pemeriksaan ekokardiografi dengan spesifikasi khusus pula. Sehingga pemeriksaan biomolekuler yang bersifat lebih mudah dilakukan perlu dipertimbangkan sebagai alternatif pemeriksaan pada kondisi ini. Berdasarkan hal di atas, maka peneliti tertarik untuk menyelidiki perbedaan kadar galektin-3, sST2, dan GDF-15 pada kelompok HAP dengan fungsi VKa normal dan kelompok HAP dengan disfungsi sistolik dini ventrikel kanan yang dapat dideteksi melalui pemeriksaan ekokardiografi *speckle tracking* dua dimensi pada penderita HAP. Diharapkan melalui penelitian ini didapatkan biomarker yang dapat mendeteksi dari awal tanda-tanda disfungsi ventrikel kanan pada penderita HAP.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang, disusun rumusan masalah yang akan diteliti sebagai berikut :

1. Apakah terdapat perbedaan kadar konsentrasi GDF-15 pada kelompok HAP dengan fungsi VKa normal dan kelompok HAP dengan disfungsi dini VKa?
2. Apakah terdapat perbedaan kadar konsentrasi Galectin-3 pada kelompok HAP dengan fungsi VKa normal dan kelompok HAP dengan disfungsi dini VKa?
3. Apakah terdapat perbedaan kadar konsentrasi sST2 pada kelompok HAP dengan fungsi VKa normal dan kelompok HAP dengan disfungsi dini VKa?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan menganalisis perbedaan ekspresi biomarka yang terdiri atas GDF-15, Galektin-3, sST2 berdasarkan kejadian disfungsi sistolik dini ventrikel kanan pada penderita hipertensi arteri pulmonal.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis perbedaan kadar konsentrasi GDF-15 berdasarkan kejadian disfungsi sistolik dini VKa pada penderita hipertensi arteri pulmonal.
2. Menganalisis perbedaan kadar konsentrasi Galectin-3 berdasarkan kejadian disfungsi sistolik dini VKa pada penderita hipertensi arteri pulmonal.
3. Menganalisis perbedaan kadar konsentrasi sST2 berdasarkan kejadian disfungsi sistolik dini VKa pada penderita hipertensi arteri pulmonal.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Bagi Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan bagi khasanah ilmu pengetahuan dan perkembangan jurnal mengenai perbedaan

ekspresi GDF-15, Galectin-3 dan sST2 berdasarkan kejadian disfungsi sistolik dini ventrikel kanan pada penderita HAP.

2. Bagi Praktisi

Dengan diketahuinya perbedaan ekspresi GDF-15, galectin-3 dan sST2 berdasarkan kejadian disfungsi VKa akibat HAP akan dapat memberikan dasar bagi praktisi untuk mempertimbangkan biomarka tersebut sebagai penanda terhadap kejadian disfungsi sistolik dini ventrikel kanan pada penderita HAP, sehingga tata laksana yang optimal dapat diberikan lebih dini untuk mencegah terjadinya gagal jantung kanan. Selain itu diharapkan hasil penelitian ini dapat menjadi dasar bagi penelitian lanjutan terkait biomarka pada disfungsi VKa.

3. Bagi Masyarakat

Dengan bertambahnya pengetahuan tentang kadar GDF-15, galectin-3 dan sST2 pada kejadian disfungsi sistolik dini VKa akibat HAP diharapkan masyarakat dapat mengetahui potensi terjadinya disfungsi dini VKa tanpa melalui pemeriksaan yang invasif dan mendapatkan terapi untuk pencegahan disfungsi sistolik dini VKa secara rasional.

1.5 Kebaruan Penelitian

Disertasi ini menjadi penelitian pertama yang mencoba meneliti secara langsung kadar ekspresi GDF-15, Galectin-3 dan sST2 khusus pada penderita HAP dan perbedaan ekspresinya terhadap kejadian disfungsi sistolik dini / subklinis ventrikel kanan.