

INTISARI

Latar Belakang: Hipertensi Pulmonal (HP) merupakan peningkatan resistensi pembuluh darah paru yang disebabkan oleh restriksi aliran darah yang melewati sirkulasi arteri pulmonalis. Pada penderita HP primer, terjadinya HP didasari paradigma peningkatan endotelin-1 yang memicu vasokonstriksi dan penurunan agen vasodilator seperti prostasiklin dan nitrogen monoksida (NO). Belum jelas apakah mekanisme yang sama juga terjadi pada HAP karena penyakit jantung kongenital dengan pirau kiri ke kanan khususnya Defek Septum Atrium (DSA), di luar faktor aliran.

Tujuan: Untuk mengetahui hubungan antara kadar biomarker prostasiklin, nitrogen monoksida, dan endotelin-1 dengan HAP serta untuk mengetahui manakah dari ketiga biomarker tersebut yang paling berperan pada HAP pasien DSA dewasa yang belum dikoreksi.

Metode: Studi potong lintang ini merekrut pasien secara berturutan lalu dilakukan pemeriksaan klinis, ekokardiografi, dan kateterisasi jantung kanan (KJK). Serum darah untuk pemeriksaan biomarker diambil dari vena pulmonalis pasien yang terdiagnosis HAP derajat ringan, sedang, dan berat saat KJK. Kadar prostasiklin, NO, dan ET-1 kemudian diukur dengan prosedur ELISA. Korelasi antara kadar biomarker dengan rerata tekanan arteri paru dianalisis dengan regresi linier. Apabila terdapat hubungan yang bermakna antara faktor perancu dengan kadar ET-1, NO, dan prostasiklin, maka dilakukan analisis multivariat. Hasil dikatakan signifikan secara statistik jika $p \leq 0,05$.

Hasil: Sebanyak 44 pasien diikutsertakan dalam penelitian ini. Rerata umur pasien adalah $39,5 \pm 13,3$ tahun dimana 40 orang diantaranya (90,9%) adalah perempuan. Nilai tengah kadar prostasiklin dan endothelin-1 seluruh subyek penelitian berturut-turut adalah 413,51 pg/ml dan 6,7 pg/ml, sementara rerata nilai kadar NO seluruh subyek penelitian adalah $325,49 \pm 77,56$ $\mu\text{mol/L}$. Korelasi (r) antara kadar prostasiklin, nitrogen monoksida, dan endotelin-1 dengan rerata tekanan arteri paru berturut-turut adalah 0,021 ($p = 0,89$), 0,248 ($p = 0,105$), dan 0,423 ($p < 0,004$). Pola kadar prostasiklin dan nitrogen monoksida serupa yakni lebih tinggi pada HAP ringan-sedang dibandingkan HAP berat. Sementara itu, pola kadar endotelin-1 terus meningkat dari HAP ringan hingga berat.

Simpulan: Profil hubungan 3 biomarker terhadap tingkat keparahan HAP berbeda-beda bergantung pada tahapannya. Kadar NO₂ dan Prostasiklin meningkat pada Hipertensi ringan dan sedang, tetapi kemudian menurun pada Hipertensi berat, sedangkan Endotelin-1 meningkat secara konsisten mulai dari Hipertensi ringan, sedang, dan berat. Dari ketiga biomarker tersebut, endotelin-1 memiliki korelasi sedang yang paling tinggi dengan HAP. Tingginya insidensi penderita DSA dewasa di Sardjito menunjukkan besar masalah yang belum muncul akibat belum adanya skrining di Indonesia.

Kata kunci : Defek Septum Atrium, Hipertensi Pulmonal, Prostasiklin, Nitrogen Monoksida, Endotelin-1

ABSTRACT

Background: Pulmonary hypertension is an increased of pulmonary vascular resistance resulted from flow restriction across pulmonary arteries circulation. The paradigm of Primary Pulmonary Hypertension pathogenic pathways are overproduction of endothelin-1 resulted in vasoconstriction as well as reduction in vasodilator agents namely prostacyclin and nitric oxide (NO). Whether similar mechanism happens in adult congenital heart disease complicated by pulmonary hypertension with left to right shunt as in ASD remains unclear.

Objectives: To investigate the relationship between prostacyclin, nitric oxide, endothelin-1 levels and PAH as well as proving which biomarker predominantly contribute to PAH in adult uncorrected ASD patients.

Methods: This cross-sectional study recruited all patients consecutively, followed by clinical and echocardiographic examination along with right heart catheterization. Blood serum for biomarkers examination were obtained from pulmonary veins of patients with mild, moderate, or severe PAH during catheterization. Prostacyclin, nitric oxide, and endothelin-1 levels were then measured by ELISA procedure. The linear regression analysis was performed to determined the correlation between mean pulmonary artery pressure and biomarkers. The multivariate analysis was used to detect confounding factors of the relationship. Statistical significance was set at $p \leq 0,05$.

Results: Forty four patients (age $39,5 \pm 13,3$ years, 40 female and 4 male) with large secundum ASDs were enrolled in this study. The concentration of prostacyclin, nitric oxide, and endothelin-1 were $413,51$ pg/ml, $325,49 \pm 77,56$ $\mu\text{mol/L}$, and $6,7$ pg/ml, respectively. The correlation (r) between levels of prostacyclin, NO, endothelin-1 and mean pulmonary artery pressure consecutively are $0,021$ ($p=0,89$), $0,248$ ($p=0,105$), and $0,423$ ($p<0,004$). The trend for prostacyclin and NO levels are similar in which mild and moderate PAH had higher concentrations than severe PAH. Meanwhile, the levels of endothelin-1 steadily increased from mild to severe PAH.

Conclusion: Profiles of the correlation between biomarkers and PAH severity were found to be different depending on the stages. NO₂ and Prostacyclin levels increased in mild and moderate hypertension, but then decreased in severe hypertension, whereas Endothelin-1 has increased consistently ranging from mild hypertension, moderate, and severe. Among those three biomarkers, endothelin-1 had the highest moderate correlation with PAH. The high incidence rate of new adult ASD patients showed the problem that have yet to surface due to lack of screening in Indonesia.

Keywords: Atrial Septal Defect, Pulmonary Hypertension, Prostacyclin, Nitric Oxide, Endothelin-1