

---

# Hubungan Antara Hipertensi Pulmonal pada Defek Septum Atrium Sekundum dan Mutasi Gen

*Sri Endah Rahayuningsih*

Bagian Ilmu Kesehatan Anak RS Hasan Sadikin, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran Bandung

**Latar belakang.** Defek septum atrium (DSA) adalah defek pada sekat yang memisahkan atrium kiri dan kanan, serta merupakan salah satu penyakit jantung bawaan (PJB). Defek septum atrium besar berhubungan dengan terjadinya hipertensi pulmonal. Sampai saat ini mekanisme terjadinya DSA dan hipertensi pulmonal masih belum diketahui dengan pasti. Beberapa gen diketahui berperan terhadap terjadinya DSA

**Tujuan.** Mengetahui hubungan antara hipertensi pulmonal pada defek septum atrium sekundum dengan mutasi gen NKX2.5, TBX5, GATA4, dan MYH6.

**Metode.** Subjek penelitian adalah pasien DSA sekundum yang memenuhi kriteria inklusi untuk penelitian epidemiologi genetika. Deteksi mutasi gen NKX2.5, TBX5, GATA4, dan MYH6 dilakukan dengan pemeriksaan sekuensing terhadap isolasi DNA. Diagnosis DSA sekundum dan hipertensi pulmonal dilakukan dengan ekokardiografi.

**Hasil.** Tujuh diantara 110 anak dengan DSA sekundum mengalami mutasi gen NKX2.5, GATA4, dan MYH6 dan lima anak diantaranya mengalami hipertensi pulmonal. Tidak ditemukan mutasi gen TBX5. Terdapat hubungan hipertensi pulmonal pada defek septum atrium sekundum dan mutasi gen NKX2.5, GATA4, dan MYH6 ( $p=0,037$ ). Rata-rata ukuran DSA sekundum pada kelompok dengan mutasi gen dan tanpa mutasi gen adalah 20,28 ( $\pm 5,93$ ) dan 14,29 ( $\pm 3,96$ ). Terdapat hubungan yang bermakna DSA sekundum sporadik yang mengalami mutasi gen NKX2.5, GATA4, dan MYH6 dengan hipertensi pulmonal ( $p=0,037$ ).

**Kesimpulan.** DSA sekundum dengan mutasi gen lebih sering mengalami hipertensi pulmonal. Disamping diameter, maka mutasi gen berperan terhadap terjadinya hipertensi pulmonal pada DSA. (*Sari Pediatri* 2009;11(2):113-7).

**Kata kunci:** defek septum atrium (DSA), hipertensi pulmonal, gen NKX2.5, GATA4, dan MYH6

---

## Alamat korespondensi

DR. Dr. Sri Endah Rahayuningsih Sp.A(K). Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran Jl. Pasteur 38 Bandung 40161. Tel/Fax. 022-2034426, E-mail: [endah.perkani@gmail.com](mailto:endah.perkani@gmail.com).

**H**ipertensi pulmonal (HP) merupakan penyakit vaskular paru yang mengakibatkan peningkatan resistensi dan tekanan vaskular paru. Secara hemodinamik HP didefinisikan sebagai tekanan arteri pulmonalis lebih dari 25 mmHg pada kapiler pulmonalis atau atrium kiri yang normal (kurang dari 15 mmHg).<sup>1-3</sup> Defek

septum atrium (DSA) adalah kelainan penyakit jantung bawaan karena terdapat defek pada sekat atrium yang menyebabkan pirau dari atrium kiri ke kanan.<sup>4-5</sup> Defek septum atrium dapat mengalami penutupan spontan pada 14%-66% bayi DSA berusia kurang dari tiga bulan.<sup>6-8</sup> Kejadian penutupan spontan berbanding terbalik dengan diameter DSA yang diukur dengan ekokardiografi.<sup>4-5</sup> Pada DSA berukuran besar dan tidak menutup spontan akan mengalami hipertensi pulmonal yang merupakan hipertensi pulmonal sekunder karena meningkatnya aliran darah pulmonal akibat adanya pirau kiri ke kanan yang besar (*hyperkinetic pulmonary hypertension*).<sup>3-5</sup> Mekanisme penutupan spontan pada DSA belum diketahui dengan pasti. Penelitian tentang peran mutasi gen NKX2.5,<sup>9</sup> GATA4,<sup>10</sup> TBX5<sup>11</sup> dan MYH6<sup>12</sup> terhadap terjadinya DSA telah dilakukan oleh beberapa peneliti. König dkk<sup>13</sup> dan Yamada dkk<sup>14</sup> melaporkan bahwa DSA dengan mutasi gen NKX2.5 dan GATA4 membutuhkan operasi penutupan defek, sesuai dengan ukuran besar defek DSA. Tampaknya mutasi gen NKX2.5 dan GATA4 pada DSA berhubungan dengan ukuran defek dan hipertensi pulmonal, namun belum ada penelitian tentang mutasi TBX5 dan MYH6 yang dihubungkan dengan ukuran defek atau hipertensi pulmonal. Tujuan penelitian kami untuk mengetahui hubungan antara hipertensi pulmonal pada DSA sekundum dengan mutasi gen NKX2.5, GATA4, TBX5 dan MYH6.

## Metode

Subjek penelitian adalah pasien DSA sekundum yang datang ke Instalasi Rawat Jalan dan Instalasi Gawat Darurat, serta yang dirawat di Instalasi Rawat Inap Bagian Ilmu Kesehatan Anak RS dr. Hasan Sadikin Bandung. Defek septum atrium (DSA) sekundum dan hipertensi pulmonal ditegakkan berdasarkan ekokardiografi yang dilakukan oleh konsultan kardiologi anak. Pemeriksaan dilakukan dengan alat ekokardiografi *General Electric Type Logic 700* dan *General Electric Type Vivid 3*. Dilakukan pemeriksaan Doppler untuk menyingkirkan arus abnormal dan mendeteksi adanya regurgitasi katup trikuspid yang secara tidak langsung dapat dipakai untuk mengukur tekanan a. Pulmonalis. Digunakan transduser 5 atau 3,5 MHz yang disertai rekaman elektrokardiografi. Diagnosis DSA ditegakkan jika pada pandangan subkostal empat ruang terlihat garis yang terputus

(*dropout*) di daerah tengah septum atrium.<sup>15,16</sup> Setelah defek septum atrium sekundum terlihat, dilakukan pengukuran diameter defek pada minimal delapan siklus jantung, kemudian diambil nilai maksimal. Semua hasil pengukuran disimpan di dalam CD.

Untuk mengetahui regurgitasi trikuspid dilakukan dengan menempatkan sampel volume (diatur pada lebar 1,5 mm) di antara ujung daun katup trikuspid pada pandangan apikal empat ruang. Kesejajaran gelombang ultrasonik dengan arus darah diatur dengan memanipulasi transduser sampai diperoleh kecepatan spektral yang tertinggi dan suara yang jernih. Setelah regurgitasi trikuspid terlihat, diukur kecepatan aliran (V) dan perbedaan tekanan sistolik antara atrium dan ventrikel kanan dapat diperhitungkan dengan rumus  $P = 4 V^2$ . Selanjutnya tekanan ventrikel kanan dan arteri pulmonalis juga dapat diperkirakan dengan menambah hasil perhitungan di atas dengan perkiraan tekanan atrium kanan (10 mmHg).<sup>16</sup> Hasil pemeriksaan disimpan di dalam CD. Pasien DSA sekundum dengan kelainan kardiak lain atau dengan kelainan bawaan ekstrakardiak tidak diikutsertakan dalam penelitian.

Sampel penelitian diambil berdasarkan urutan kedatangan pasien (*consecutive sampling from admission*) sampai jumlah terpenuhi, dihitung berdasarkan prevalensi mutasi gen NKX2.5, TBX5, GATA4, dan MYH6 pada DSA, didapatkan jumlah minimal adalah 97 orang anak.

Penelitian *cross sectional* akan diuji melalui uji *chi square* untuk menguji hipertensi pulmonal pada DSA dengan mutasi gen NKX2.5, TBX5, GATA4, dan MYH6. Pada subjek diambil 6 ml darah vena, dan disimpan di dalam tabung EDTA. Lima mililiter sampel darah dilakukan isolasi DNA, sedangkan 1 mL disimpan pada suhu  $-80^{\circ}\text{C}$  (sebagai bahan cadangan jika isolasi DNA rusak). Isolasi DNA dilakukan di Unit Penelitian Kedokteran FK UNPAD Bandung. Hasil isolasi DNA dibawa ke *Department of Human Genetics, Yokohama City University Graduate School of Medicine* Jepang untuk dilakukan sekuensing DNA pada semua ekson gen NKX2.5, TBX5, GATA4 dan MYH6. Penelitian dilakukan setelah mendapat persetujuan Komisi Etik UNPAD.

## Hasil

Selama periode penelitian Juli 2006 sampai 30 Juli 2007, di Rumah Sakit Dr Hasan Sadikin Bandung

didapatkan 110 anak DSA sekondum sporadik dan 110 anak bukan pasien PJB sebagai kontrol yang memenuhi kriteria inklusi.

Ditemukan mutasi gen NKX2.5, GATA4, dan MYH6 pada tujuh anak DSA sekondum, mutasi tersebut tidak ditemukan pada kelompok kontrol. Tidak ditemukan mutasi gen TBX5 pada kelompok DSA maupun kontrol. Diameter DSA pada anak dengan DSA sekondum yang mengalami mutasi gen NKX2.5, GATA4 dan MYH6 tertera pada Tabel 1.

Tabel 1. Mutasi gen NKX2.5, GATA4, dan MYH6 pada DSA sekondum sporadik dengan berbagai ukuran DSA dan hipertensi pulmonal

No penelitian	Mutasi gen	Ukuran DSA (mm)	Hipertensi pulmonal
CHD98	NKX2.5	32	+
CHD71	GATA4	18	-
CHD129	MYH6	18	+
CHD38	MYH6	24	+
CHD45	MYH6	14	+
CHD86	MYH6	18	+
CHD89	MYH6	18	-

Dari tujuh anak DSA sekondum sporadik dengan mutasi didapatkan lima anak mengalami hipertensi pulmonal (Tabel 1). Terdapat hubungan yang bermakna DSA sekondum sporadik yang mengalami mutasi gen NKX2.5, GATA4, dan MYH6 dengan hipertensi pulmonal (Tabel 2).

Dijumpai hubungan bermakna antara DSA sekondum yang mengalami mutasi gen NKX2.5, GATA4, dan MYH6 dengan hipertensi pulmonal (Tabel 3).

## Diskusi

Gen NKX2.5 dan GATA4 merupakan gen faktor transkripsi yaitu gen yang berperan pada sintesis protein

Tabel 3. Hubungan DSA sekondum sporadik yang mengalami mutasi NKX2.5, GATA4, dan MYH6 dengan hipertensi pulmonal

	Hipertensi pulmonal		Jumlah
	Positif	Negatif	
DSA mutasi (+)	5	2	7
DSA mutasi (-)	31	72	104
Jumlah	36	74	110

$p=0,037$

faktor transkripsi. Mutasi pada gen faktor transkripsi akan mengganggu gen penyandi asam amino yang akan mensintesis protein pembentuk septum atrium. Gen MYH6 bukan merupakan faktor transkripsi, sedangkan mutasi terjadi pada ekson dan intron yang akan mensintesis protein pembentuk septum atrium.<sup>17</sup> Pada penelitian kami ditemukan, mutasi didapatkan pada kelompok kontrol dengan "intrakardiak normal", maka dapat disimpulkan bahwa mutasi yang terjadi berhubungan dengan terjadinya DSA

Pada 110 anak DSA sekondum sporadik dengan mutasi gen terdapat lima anak dengan hipertensi pulmonal. Tampak bahwa anak dengan mutasi gen lebih sering mengalami hipertensi pulmonal ( $p=0,037$ ), dan terjadi pada DSA sekondum dengan diameter antara 14-32 mm (Tabel 2). Temuan tersebut mendukung teori bahwa disamping diameter maka mutasi gen berperan untuk terjadi hipertensi pulmonal.

Berdasarkan patogenesis hipertensi pulmonal berhubungan dengan dua faktor, seperti tampak dalam rumus:  $P = F \times R$ . (P: tekanan/pressure, F: flow, R: resistensi vaskular). Peningkatan aliran darah dalam sirkulasi, resistensi vaskular, atau keduanya dapat mengakibatkan hipertensi pulmonal, dan pada akhirnya akan menyebabkan vasokonstriksi arteriol paru sehingga terjadi peningkatan tahanan vaskular paru. Hipertensi pulmonal yang disebabkan peningkatan tahanan vaskular paru disebut sindrom Eisenmenger, penyakit

Tabel 2. Ukuran DSA sekondum sporadik berdasarkan pada kelompok dengan mutasi gen

	DSA mutasi (+) n=7	DSA mutasi (-) n=103	
Ukuran DSA(mm)	20,28(±5,93)	14,29(±3,96)	Uji Mann Whitney

$p=0,006$

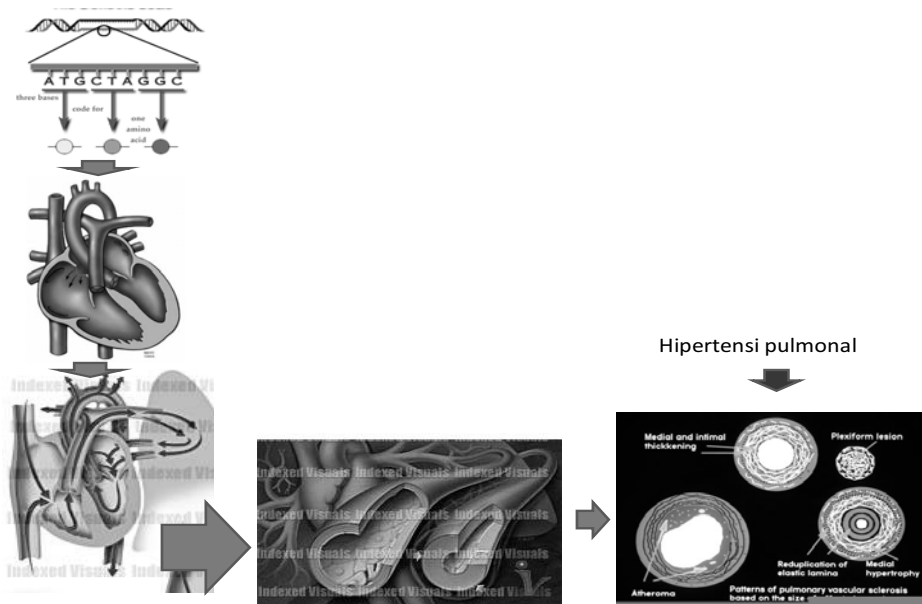
vaskular paru, atau hipertensi pulmonal *high resistance* (Gambar 1). Pada DSA akibat dinding ventrikel kanan yang lebih tipis dan dapat menampung darah lebih banyak, maka hipertensi pulmonal yang terjadi bersifat kronik, mengakibatkan dilatasi dan hipertrofi ventrikel kanan secara perlahan-lahan. Kejadian tersebut akan menyebabkan penurunan curah jantung melalui dua mekanisme yaitu, 1) volume dan tekanan yang berlebih pada ventrikel kanan karena gangguan perfusi koroner dan penurunan fungsi ventrikel kiri akibat desakan ke kiri septum intraventrikular yang disebabkan peningkatan volume ventrikel kanan; 2) peningkatan tahanan vaskular yang mendadak menyebabkan penurunan aliran balik pulmonal (*pulmonary venous return*) ke atrium kanan.<sup>4,5</sup>

Hipertensi pulmonal yang terjadi pada DSA berhubungan dengan usia dan jika tidak dilakukan penutupan DSA, baik secara operasi maupun intervensi kardiologi, maka akan menyebabkan hipertensi pulmonal tipe *high resistance* yang dikenal sebagai sindrom Eisenmenger. Pada sindrom Eisenmenger penutupan DSA tidak dapat dilakukan karena merupakan kontraindikasi.<sup>18,19</sup> Dalam penelitian kami tidak didapatkan DSA baik pada kelompok mutasi maupun nonmutasi yang telah mengalami sindrom Eisenmenger, karena usia maksimal yang diteliti 14

tahun, sedangkan sindrom Eisenmenger lebih sering terjadi pada dewasa.<sup>18,19</sup>

Patogenesis hipertensi pulmonal pada DSA tidak diketahui dengan pasti,<sup>18</sup> dapat disebabkan oleh pirau kiri ke kanan pada tingkat atrium, atau oleh faktor lain yang dapat menyebabkan hipertensi pulmonal, seperti idiopatik, familial, disebabkan kelainan imunologis, kelainan paru, kelainan hematologis yang menyebabkan trombosis paru, kelainan lain seperti sarkoidosis,<sup>19</sup> dan faktor genetik mutasi gen sebagai penyebab hipertensi pulmonal.<sup>20</sup> Pada penelitian ini tidak dilakukan analisis untuk mengetahui penyebab terjadinya hipertensi pulmonal primer yang bukan disebabkan pirau pada defek (Gambar1).

Kami dapatkan lima dari tujuh anak DSA dengan mutasi mengalami hipertensi pulmonal, dua anak diantaranya mengalami dilatasi ventrikel kanan tanpa regurgitasi trikuspid pada pemeriksaan ekokardiografi. Dilatasi ventrikel disebabkan pirau dari kiri ke kanan di tingkat atrium yang terjadi pada fase diastolik. Struktur ventrikel kanan mempunyai daya tampung terhadap peningkatan darah (akibat pirau), sehingga dapat menampung darah sampai pada suatu titik maksimal dan tidak dapat lagi menampung darah sehingga darah dialirkan ke a. pulmonalis. Akibatnya ventrikel kanan berdilatasi dan disertai gerakan interventrikular yang



Gambar 1. Patomekanisme mutasi gen pada DSA sekundum yang menyebabkan hipertensi pulmonal

paradoks, sesuai dengan penelitian yang menyatakan bahwa dilatasi ventrikel kanan terjadi pada DSA dengan ukuran besar<sup>18,19</sup> Disimpulkan bahwa Defek septum atrium sekundum dengan mutasi gen lebih sering mengalami hipertensi pulmonal. Disamping diameter, dibuktikan bahwa mutasi gen berperan terhadap terjadinya hipertensi pulmonal pada DSA.

## Ucapan terima kasih

Penelitian kami mendapat dukungan dana dari *Research Grant from the Ministry of Health, Labour and Welfare* dan *Grant-in-Aid for Scientific Research on Priority Areas from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan*. Ucapan terimakasih ditujukan kepada Profesor Naomichi Matsumoto, MD, PhD dan Haruka Hamanoue, MD dari *Departments of Human Genetics Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama, Jepang* yang telah membantu melaksanakan sekuensing DNA.

## Daftar Pustaka

1. Park MK. Pediatric cardiology for practitioners. Edisi ke-5. Philadelphia: Mosby; 2007.
2. Kinsella JP, Neish SR, Abman S, Wolfe RR: Therapy for pulmonary hypertension. Dalam: Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR, penyunting. The science and practice of pediatric cardiology. Edisi ke-2. Baltimore, Williams & Wilkins, 1998, 2345-66.
3. Rabinovitch M. Pathophysiology of pulmonary hypertension. Dalam: Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ, penyunting. Moss and Adam's heart disease in infants, children, and adolescents. Edisi ke-6. Philadelphia: William & Wilkins; 2001. h.1311-46.
4. ASD Porter CJ, Feldt RH, Edwards WD, Seward JB, Schaff HV. Atrial septal defects. Dalam: Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ, penyunting. Moss and Adam's heart disease in infants, children, and adolescents. Edisi ke-6. Philadelphia: William & Wilkins; 2001.h.603-17.
5. Vick GW. Defects of the atrial septum including atrioventricular septal defects. Dalam: Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR, penyunting. The science and practice of pediatric cardiology. Edisi ke-2. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998.h. 1141-80.
6. Hanslick A, Pospisil U, Muhar US, Platzer SG, Male C. Predictors of spontaneous closure of isolated secundum atrial septal defect in children: a longitudinal study. Pediatrics 2006;118:1560-5.
7. McMahon JC, Feltes TF, Fraley JK. Natural history of growth of secundum atrial septal defects and implications for transcatheter closure. Heart 2002;87:256-9.
8. Saxena A, Divekar A, Soni NR. Natural history of secundum atrial septal defect revisited in the era of transcatheter closure. Indian Heart J. 2005;57:35-8.
9. Sarkozy A, Canti E, Neri C. Spectrum of atrial septal defects associated with mutations of NKX2.5 and GATA4 transcription factors. J Med Genet 2005;42:16-21.
10. Okubo A, Miyoshi O, Baba K. A novel GATA4 mutation completely segregated with atrial septal defect in a large Japanese family. J Med Genet 2004;41:97-102.
11. Reamon-Buettner SM, Borlak J. TBX5 mutations in non-Holt-Oram syndrome (HOS) malformed hearts. Hum Mutat 2004;24:218-22.
12. Ching YH, Ghosh TK, Cross SJ. Mutation in myosin heavy chain 6 causes atrial septal defect. Nat Genet 2005;37:423-8.
13. König K, Will JC, Berger F. Familial congenital heart disease, progressive atrioventricular block and the cardiac homeobox transcription factor gene NKX2.5: identification of a novel mutation. Clin Res Cardiol 2006;95:1-5.
14. Hirayama-Yamada K, Kamisago M, Akimoto K, Aotsuka H, Nakamura Y, Tomita H, dkk. Phenotypes with GATA4 or NKX2.5 mutations in familial atrial septal defect. Am J Med Genet 2005;135A:47-52.
15. Bierman FZ, Williams RG. Subxiphoid two-dimensional imaging of the interatrial septum in infants and neonates with congenital heart disease. Circulation 1979;60:80-90.
16. Snider AR, Ritter SB, Serwer GA. Echocardiography in pediatric heart disease. Edisi ke-2. Philadelphia: Mosby;1997.
17. Strachan T, Read AP. Human molecular genetics. Edisi ke-3. New York: Garland Science; 2004.
18. Webb G, Gatzoulis MA. Atrial septal defects in the adult: recent progress and overview. Circulation 2006;114:1645-53.
19. Therrien J, Rambihar S, Newman B, Siminovitch K, Langleben D, Webb G, dkk. Eisenmenger syndrome and atrial septal defect: nature or nurture? Can J Cardiol 2006;22:1133-6.
20. Rashid A, Ivy D. Severe paediatric pulmonary hypertension: new management strategies. Arch Dis Child 2005;90:92-8