

TATALAKSANA HIPERTENSI PULMONAL PADA ANAK

Herlina Dimiati dan Poppy Indriasari

Abstrak : Hipertensi pulmonal (HP) sering ditemukan pada anak dibandingkan dewasa, Definisi HP: yaitu tekanan arteri pulmonal rata – rata lebih dari 25 mmHg dalam keadaan istirahat, atau ≥ 30 mmHg selama aktivitas. Gejala yang timbul tidak spesifik dan sering sulit dibedakan dengan penyakit paru ataupun penyakit kardiovaskular. Dalam 5 tahun terakhir terjadi perubahan yang dramatis dalam pengobatan HP dan memberikan kemajuan signifikan. (JKS 2012; 1: 37 - 46)

Kata kunci : Hipertensi pulmonal, tatalaksana

Abstract : Pulmonary hypertension (PH) is relatively common in children than in adults. PH is defined as mean pulmonary artery pressure of more than 25 mmHg at rest or more than 30 mmHg during exercise. The symptoms of PH are nonspecific and are often difficult to differentiate from those of other pulmonary or cardiovascular diseases. The management of the condition has changed dramatically in the past 5 years and resulted in significant improvements. (JKS 2012; 1: 37 - 46)

Keywords : Pulmonary hypertension, the management

Pendahuluan

Hipertensi Pulmonal (HP) adalah suatu kelainan pembuluh darah paru yang bersifat kronik yang ditandai dengan peningkatan resistensi pembuluh darah paru yang progresif dan merupakan penyebab utama gagal jantung kanan dan kematian.^{1,2} Hipertensi Pulmonal (HP) yaitu tekanan arteri pulmonal rata – rata lebih dari 25 mmHg dalam keadaan istirahat, atau ≥ 30 mmHg selama aktivitas, dengan tekanan arteri pulmonal normal rata-rata (yaitu kurang dari 15 mmHg) dan indeks resistensi vaskular pulmonal meningkat lebih dari sama dengan 3 unit wood x m².¹⁻⁵

HP dibagi 2 yaitu idiopatik atau primer (IPAH) yang tidak diketahui penyebabnya dan HP sekunder yang disebabkan kondisi medis lain yang dapat diidentifikasi.⁵

Penyebab HP diduga oleh karena peningkatan aliran darah pulmonal,

walaupun kemungkinan disertai faktor-faktor lain yang berperan yaitu peningkatan tekanan vena pulmonalis, polisitemia, hipoksia, asidemia, mikrotrombus dan kondisi sirkulasi bronkhial. Berat ringannya suatu HP ditentukan oleh tingginya tahanan pembuluh darah paru, progresifitas serta reversibilitasnya.⁴

Selama dekade terakhir ini, vasodilator merupakan pilihan terapi yang utama sebagai obat penghambat vasokonstriksi arteri pulmonalis khususnya pada hipertensi pulmonal primer.^{3,5,6,7,9} Tujuan dari tulisan ini adalah untuk menjelaskan mengenai tatalaksana hipertensi pulmonal pada anak.

Klasifikasi HP

Klasifikasi HP setelah direvisi pada tahun 2003 oleh WHO^{2,3,6}

1. Hipertensi arteri pulmonalis
HP idiopatik, familial, berhubungan dengan penyakit kolagen vaskuler, hipertensi portal, infeksi HIV, obat – obatan atau toksin, gangguan pada tiroid seperti : penyakit gaucher dan hemoglobinopati, HP persisten pada neonates, oklusi vena pulmonalis.

Herlina Dimiati adalah Dosen Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala/RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh, Poppy Indriasari adalah Peserta PPDS-I Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala/RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh

2. HP dengan penyakit jantung kanan, penyakit pada atrium dan ventrikel kanan, penyakit katup pada ventrikel kiri.
3. HP yang berhubungan dengan gangguan pada sistem pernafasan atau hipoksemia, Penyakit Paru Obstruksi Kronis (PPOK), penyakit paru interstitial, gangguan bernafas saat tidur, alveolar hypoventilation disorder, paparan kronis dari tempat ketinggian, penyakit paru pada neonates, alveolar capillary dysplasia.
4. HP yang disebabkan thrombosis kronis dan atau penyakit emboli, obstruksi tromboemboli proksimal arteri pulmonalis, obstruksi distal dari arteri pulmonalis, HP yang disebabkan mekanisme banyak faktor lainnya, kelainan darah: myeloproliferative disorder, splenectomi, Penyakit sistemik: sarkoidosis, histiositosis sel langerhans paru, neurofibromatosis dan vaskulitis, kelainan metabolik: glycogen storage disease, penyakit Gaucher, penyakit tiroid, Lain – lain: obstruksi oleh tumor, fibrosis mediastinitis, gagal ginjal kronik yang mendapat dialisis.

Etiologi

Secara garis besar etiologi HP dapat dibagi: HP primer dan HP sekunder. Sampai saat ini penyebab dari HP primer tidak diketahui.¹ Secara histopatologi ditandai dengan adanya lesi angioproliferatif fleksiform sel-sel endotel, muskularis arteriol-arteriol prekapiler, proliferasi sel-sel intima dan penebalan tunika media yang menyebabkan proliferasi sel-sel otot polos vaskuler. Akibat dari perubahan diatas terjadi peningkatan tekanan darah pada cabang-cabang arteri kecil dan peningkatan tahanan vaskuler aliran darah di paru.^{3,4,5,6} Beberapa penyakit yang tergolong HP primer seperti *pulmonary arteriopathy*, *pulmonary veno-occlusive disease*, *pulmonary capillary hemangiomatosis* dan *alveolar capillary dysplasia*.⁵

Hipertensi pulmonal sekunder dapat terjadi sebagai komplikasi dari berbagai gangguan paru, jantung, dekstratoraks, dan kelainan sistemik seperti pada penyakit auto imun (Lupus eritematosus sistemik), penyakit kolagen dan infeksi virus. Hipertensi pulmonal yang tidak membaik apapun penyebabnya, dapat berkembang menjadi gagal jantung kanan..¹

Hipertensi pulmonal juga terjadi pada penyakit paru yang menyebabkan hipoksia seperti penyakit parenkim paru, obstruksi saluran napas bagian atas, berkurangnya ventilasi dan hipoksia (misalnya karena ketinggian). Tromboemboli seperti tromboemboli pulmonar, hemoglobinopati (penyakit sickle cell), fibrosis dan tumor mediastinum, emboli tumor, benda asing, *ventriculovenous shunt* untuk hidrosefalus, sepsis dan dehidrasi.⁵

Epidemiologi

Insidensi HP primer adalah 1 – 2 kasus dari 1 juta populasi. Penyakit ini dapat terjadi pada segala usia, meskipun pada pasien anak sebagian besar terjadi pada usia remaja. Pada pasien yang lebih tua, perbandingan laki – laki dan perempuan adalah 1,7 : 1, sedangkan pada pasien yang lebih muda terdapat kemungkinan yang sama antara laki – laki dan perempuan. HP primer lebih sering terjadi pada usia 20 – 40 tahun. Tidak ada predileksi ras, namun terdapat faktor genetik. HP sekunder cukup sering terjadi tetapi tidak terdiagnosis. Prevalensi penyakit ini sulit ditentukan karena bervariasinya penyebab yang teridentifikasi.^{1,2,3}

Patofisiologi

Hipertensi pulmonal disebabkan oleh peningkatan aliran darah atau peningkatan resistensi arteri pulmonalis.⁵ Tekanan sistolik arteri pulmonal normal saat istirahat adalah 18-15 mmHg, dengan tekanan pulmonal rata-rata yang bervariasi antara 12-16 mmHg. Tekanan yang rendah ini diakibatkan oleh luasnya daerah persilangan dari sirkulasi pulmonal, sehingga resistensi menjadi rendah. Meningkatnya resistensi pembuluh darah

pulmonal atau aliran darah pulmonal menyebabkan hipertensi pulmonal.¹

Hipertensi pulmonal idiopatik, yang dahulu dikenal sebagai HP primer merupakan penyakit obstruksi pembuluh darah pulmonal yang disebabkan oleh proliferasi sel endotel kapiler yang patologik. Pada studi imunologik terjadi ketidakseimbangan mediator-mediator vasoaktif, seperti prostasiklin dan Tromboksan A₂, endotelin-1, serotonin, adrenomedulin, *vasoactive Intestinal Peptide* (VIP), dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF).^{3,6}

Faktor genetik dapat berperan, dan pada beberapa kasus yang menunjukkan adanya gangguan imunologi. HP berhubungan dengan obstruksi prekapiler dari pembuluh darah pulmonal akibat hiperplasia otot arteri kecil dan arteriol pulmonal. Keadaan ini ditemukan pada neonatal HP, mountain sickness yang kronis. Pada anak, dilaporkan adanya beberapa kasus HP yang disertai penyakit oklusi vena.^{1,7,8}

Manifestasi Klinis

Gejala klinik pada bayi dan anak mungkin berbeda dengan dewasa. Bayi menunjukkan gejala akibat penurunan CO (cardiac output), seperti nafsu makan menurun, gagal tumbuh, letargi, takipnea, takikardi, mual muntah dan iritabel. Bayi atau anak mungkin sianosis saat

beraktivitas atau saat beristirahat akibat aliran darah dari kanan ke kiri. Pada anak, sesak nafas adalah gejala yang paling sering, terutama saat latihan fisik akibat kegagalan meningkatkan CO saat kebutuhan oksigen jaringan meningkat.⁵

Hipertensi pulmonal seringkali tidak menunjukkan gejala yang spesifik. Gejala-gejala tersebut biasanya sulit dibedakan dengan gejala-gejala pada penyakit paru atau jantung yang lain. Gejala utama adalah intoleransi latihan fisik dan kelelahan, yang menunjukkan adanya ketidakmampuan untuk meningkatkan curah jantung selama aktivitas. Kadang – kadang terdapat nyeri dada prekordial, pusing, pingsan, atau nyeri kepala. Hemoptisis akibat pecahnya pembuluh darah pulmonal jarang terjadi. Fenomena Raynaud terjadi pada 2% pasien dengan HP primer, namun lebih sering pada pasien dengan HP yang berkaitan dengan penyakit kolagen. Makin banyak gejala spesifik yang ada, makin menunjukkan penyebab dari HP.^{1,3}

Sianosis perifer dapat terlihat, terutama bila foramen ovale belum menutup sehingga darah dapat pindah dari kanan ke kiri, pada tahap lanjut, ekstremitas menjadi dingin, dan pasien tampak keabu – abuan karena curah jantung yang rendah. Saturasi oksigen arteri biasanya normal.¹

Klasifikasi fungsional HP menurut WHO^{1,3}

Kelas I	Pasien dengan HAP tanpa aktivitas fisik yang terbatas. Aktivitas fisik biasa tidak menimbulkan sesak nafas atau lelah, nyeri dada, atau nyaris pingsan yang tidak semestinya terjadi.
Kelas II	Pasien dengan HAP dengan aktivitas fisik sedikit terbatas. Saat istirahat tidak ada keluhan, namun aktivitas fisik biasa menyebabkan sesak nafas atau lelah, nyeri dada, atau nyaris pingsan yang tidak semestinya.
Kelas III	Pasien dengan HAP dengan aktivitas fisik yang jelas terbatas. Saat istirahat tidak ada keluhan, namun aktivitas fisik yang lebih ringan dari biasa menyebabkan sesak nafas atau lelah, nyeri dada, atau nyaris pingsan yang tidak semestinya.
Kelas IV	Pasien dengan HAP yang tidak mampu melakukan aktivitas fisik apapun tanpa menunjukkan gejala. Pasien ini memperlihatkan tanda - tanda gagal jantung kanan. Sesak nafas dan/atau lelah dapat timbul saat istirahat. Ketidaknyamanan meningkat dengan melakukan aktivitas fisik apapun.

Sumber : Widlitz A, Barst RJ. Pulmonary arterial hypertension in children. *Eur Respir J* 2003;21:155-176

Bila terjadi gagal jantung kanan, tekanan vena jugularis meningkat dan timbul hepatomegali dan edema. Jantung akan membesar. Bunyi jantung I biasanya

diikuti dengan bunyi *ejection click* yang keluar dari arteri pulmonal yang melebar. Bunyi jantung II akan *split*, keras, kadang – kadang nyaring, kadang – kadang dapat

dipalpasi di batas sternum kiri-atas. Bunyi gallop presistolik dapat terdengar di batas sternum kiri-bawah. Murmur sistolik terdengar halus dan pendek, dan kadang – kadang diikuti dengan murmur diastolik yang makin lama makin pelan terdengar, sehubungan dengan insufisiensi pulmonal. Pada tahap lanjut, murmur holosistolik dari insufisiensi trikuspid terdengar dibatas sternum kiri-bawah.¹

Temuan dari pemeriksaan paru tidak spesifik, namun dapat menunjukkan penyebab dari HP. Misalnya saja, mengi dapat mengarah ke diagnosis Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK), dan ronkhi basilar dapat menunjukkan adanya penyakit paru interstisial.¹

Diagnosis

Diagnosis HP dibuat berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisis Untuk menegakkan diagnosis HP, penyebab lain yang dapat meningkatkan tekanan pulmonal harus disingkirkan , seperti penyakit parenkim paru kronik, obstruksi persisten saluran nafas atas, malformasi jantung congenital, emboli paru rekuren, dysplasia kapiler alveolus, penyakit hati, penyakit hati, penyakit auto imun, dan penyakit moyamoya. HP menempatkan beban afterload pada ventrikel kanan sehingga menyebabkan terjadinya hipertrofi ventrikel kanan, pelebaran arteri pulmonal, dan dapat timbul insufisiensi katup pulmonal. Pada tahap lanjut dari HP, ventrikel kanan akan berdilatasi, terjadi insufisiensi katup tricuspid, dan curah jantung menurun. Sering terjadi aritmia, sinkop dan mati mendadak.¹

Gejala HP antara lain adalah sesak nafas saat melakukan latihan fisik, lelah, pingsan, nyeri dada angina, hemoptisis, dan fenomena *Raynaud*. Sedangkan tanda HP antara lain adalah vena jugularis yang menonjol, denyut ventrikel kanan yang jelas, komponen katup pulmonal yang menonjol (P₂), bunyi jantung III di kanan (S₃), murmur insufisiensi trikuspid, hepatomegali, dan edema perifer.¹

1. Pemeriksaan fisik

Pada pemeriksaan fisik, terdapat perbedaan antara HP dengan dan tanpa pirau intrakardia atau ekstrakardia. Perlu perhatian khusus dalam pemeriksaan jantung dan tanda – tanda kardiak dari tekanan sistolik ventrikel kanan yang meningkat adalah : P₂ tunggal yang keras, murmur atau insufisiensi katup trikuspid, dan/atau murmur dari insufisiensi pulmonal. Murmur pansistolik dari regurgitasi trikuspid sering dijumpai. Dapat pula terdengar murmur diastolik bernada tinggi dari insufisiensi pulmonal, dan biasanya berhubungan dengan tekanan arteri pulmonal yang tinggi dan pelebaran arteri pulmonal utama. Di samping itu dapat pula terdengar gallop ventrikel kanan S₃ atau S₄. Pada awalnya dapat ditemukan peningkatan komponen pulmonal dari bunyi jantung II, dan bunyi jantung IV sisi kanan. Apabila terdengar bunyi jantung III ventrikel kanan, biasanya menunjukkan penyakit sudah lanjut. Meskipun jarang, pada anak dapat terlihat pelebaran vena jugularis. Dapat juga ditemukan hepatomegali. Karena simpai hati pada anak lebih mudah melebar, maka ukuran hati merupakan tanda yang baik untuk melihat derajat gagal jantung kanan, dan respon terhadap terapi. Pada kasus yang berat, dapat dijumpai asites dan edema perifer.^{1,3,4,5}

2. Elektrokardiografi.

Dari EKG biasanya menunjukkan pembesaran ventrikel kanan, aksis deviasi ke kanan dan hipertropi ventrikel kanan, gelombang P runcing, gelombang R prekordial kanan yang tinggi dengan perubahan gelombang T. Dapat juga terlihat gejala aritmia arterial p Kelainan EKG saja bukanlah indikator yang sensitif untuk penyakit vaskuler paru.^{1,4,5}

3. Foto rontgen thoraks

Pemeriksaan rontgen toraks tidak sebaik pemeriksaan elektrokardiogram (EKG), namun dapat menunjukkan adanya penyakit paru. Hasil rontgen dada menunjukkan arteri pulmonal dan ventrikel kanan yang mencolok, konus pulmonalis yang sangat menonjol, hilus yang melebar. Vaskularisasi pulmonal di daerah hilus juga tampak jelas, kontras dengan lapangan paru perifer yang bersih, gambaran ini disebut *pruning*.^{1,5}

4. Ekokardiografi

Pada pasien dengan gejala dan tanda, atau temuan EKG dan rontgen toraks yang mengarah ke diagnosa HP, harus menjalani pemeriksaan ekokardiografi dua dimensi dengan Doppler. Ekokardiografi merupakan pemeriksaan yang paling berguna untuk mendeteksi HP, menentukan berat ringannya HP dan prognosisnya serta menyingkirkan adanya penyakit. Konfirmasi HP berdasarkan ditemukannya regurgitasi katup trikuspid.¹ Pada pemeriksaan ekokardiografi terlihat adanya pembesaran atrium dan ventrikel terutama ventrikel kanan.^{3,4,5,9}

5. Laboratorium

Semua pasien yang telah didiagnosa HP perlu menjalani pemeriksaan laboratorium lengkap untuk menentukan etiologi. Tujuannya adalah untuk mengidentifikasi atau menyingkirkan penyebab yang bisa ditangani. Pemeriksaan awal meliputi pemeriksaan darah lengkap, waktu protrombin, waktu tromboplastin parsial, profil hati, dan *autoimmune panel* (jika panel ini dicurigai berdasarkan anamnesis atau pemeriksaan fisis). Pemeriksaan HIV perlu dipikirkan untuk semua pasien, terutama yang memiliki riwayat maupun faktor risiko yang sesuai.^{1,5,9} Analisis gas darah arteri perlu

dilakukan untuk menyingkirkan hipoksia dan asidosis sebagai penyerta HP. Penting untuk diingat bahwa oksigensai saat istirahat yang normal tidak dapat menyingkirkan desaturasi oksigen saat latihan dan di malam hari. Dua puluh persen pasien dengan PPOK dan tekanan oksigen arteri normal, mengalami desaturasi oksigen non-apneu nocturnal. Peningkatan tekanan arteri pulmonal selama desaturasi oksigen berhubungan dengan peningkatan tahanan vaskular pulmonal dan curah jantung. Kejadian itu diperbaiki dengan suplemen oksigen. Sehingga, oksimetri saat olahraga dan di malam hari perlu dilakukan pada semua pasien dengan PH.¹

6. Tes berjalan 6 menit

Pemeriksaan yang sederhana dan tidak mahal untuk keterbatasan fungsional pasien HP adalah dengan tes ketahanan berjalan 6 menit (6WT). Ini digunakan sebagai pengukur kapasitas fungsional pasien dengan sakit jantung, memiliki prognostik yang signifikan dan telah digunakan secara luas dalam penelitian untuk evaluasi pasien HP yang diterapi tidak memerlukan ahli dalam penilaian.^{7,9}

7. MRI dan CT scan

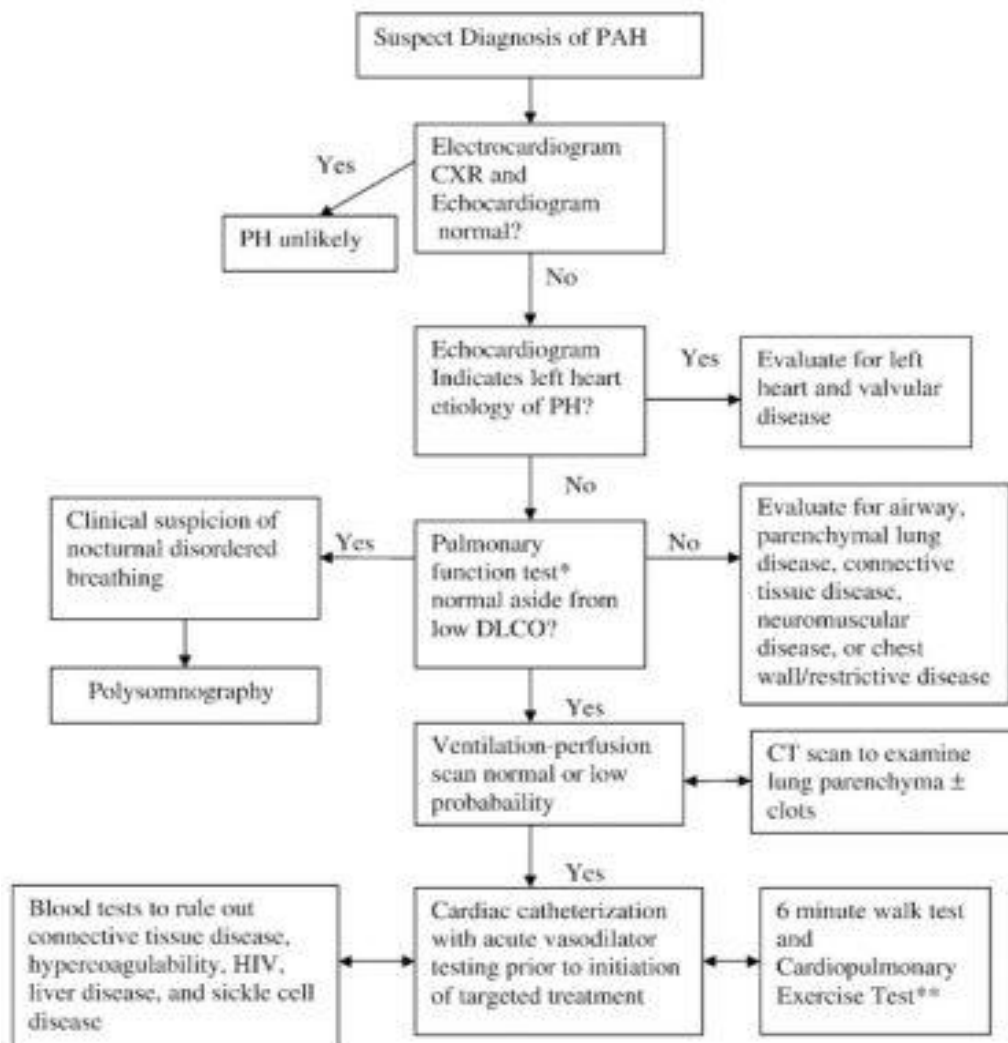
Pemeriksaan fungsi paru penting untuk mengetahui adanya obstruksi saluran napas atau kelainan restriksi paru. MRI merupakan salah satu diagnostic untuk menilai PH walaupun penggunaannya pada pasien anak masih terbatas. MRI dapat menilai kecepatan aliran darah dan kelainan pada miokardium.^{7,9,10} Computed Tomographic Scanning (CT-scan) dada dengan resolusi tinggi, berguna untuk membedakan apakah disebabkan HP primer atau sekunder dengan menyingkirkan penyakit paru interstitial yang tidak terlihat dan fibrosis mediastinum, ketika

pemeriksaan fungsi paru dan radiografi toraks tidak dapat mendiagnosis.^{9,10}

8. Kateterisasi jantung

Kateterisasi jantung merupakan *Gold standard* untuk konfirmasi PH, dengan kateterisasi dapat dibedakan dengan sindrom *Eisenmenger*, dimana terdapat hubungan antara jantung kiri dan kanan, dan juga dari lesi obstruksi

disisi kiri, yang menyebabkan hipertensi vena pulmonal.¹ Dari kateterisasi dapat dinilai tekanan atrium kanan, tekanan arteri pulmonalis, tekanan arteri sistemik, saturasi arteri sistemik, kardiak indeks, *pulmonary vascular resistance* (PVR), *systemic vascular resistance* (SVR) dan rasio PVR/SVR.¹⁰

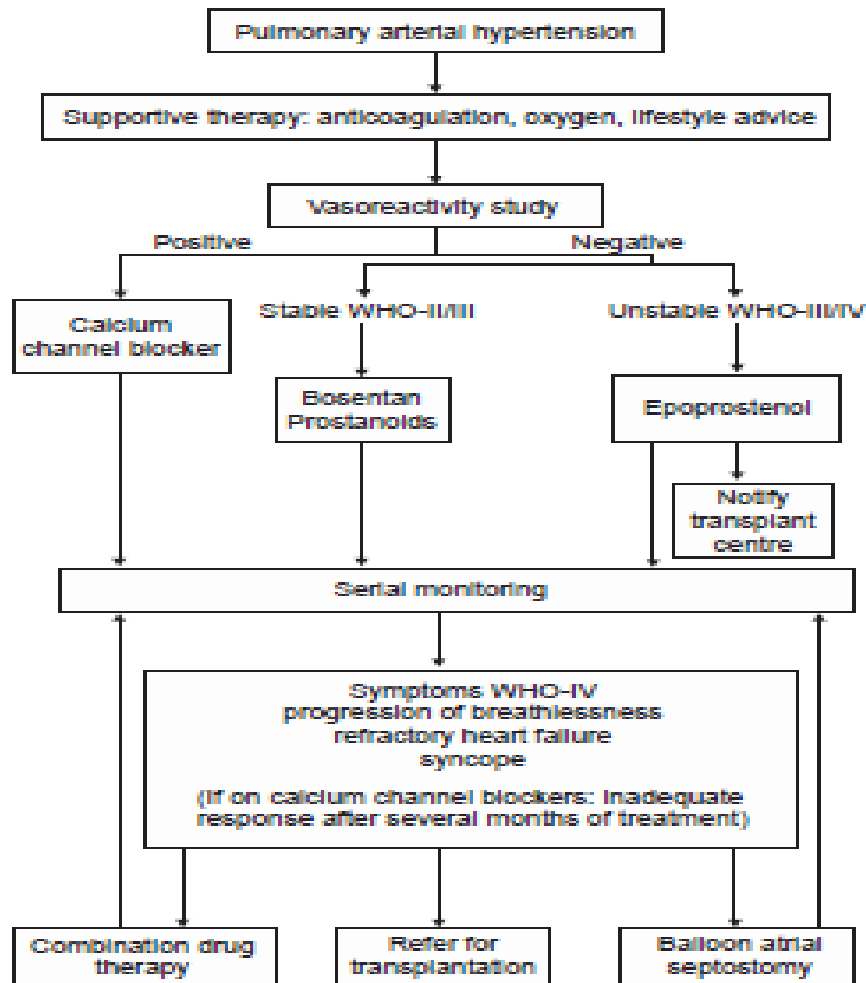


Gambar 1. Diagnosis *work-up* hipertensi pulmonal¹⁰

Tatalaksana

Kebanyakan kasus HP sulit untuk diterapi dan sulit kembali seperti normal, walaupun penyebabnya dapat dieliminasi.^{9,10,12} Satu-satunya jalan adalah melakukan pencegahan dan eliminasi penyebab sedini mungkin. Beberapa tindakan yang dapat

dilakukan adalah mengeliminasi penyebab, seperti tindakan pembedahan yang tepat waktu terhadap PJB dengan pirau kiri ke kanan yang besar (VSD, PDA, AVSD), tonsilektomi dan adenektomi jika penyebab HP adalah sumbatan jalan nafas bagian atas serta pengobatan penyakit yang mendasari seperti asma.^{5,9,10,11,12}



Gambar 2. Algoritme tatalaksana hipertensi pulmonal pada anak¹³

1. Oksigenasi

Oksigen merupakan vasodilator pulmonal yang potensial. Suplementasi oksigen nocturnal merupakan indikasi jika dijumpai adanya desaturasi oksigen nocturnal sistemik yang menimbulkan tekanan pada arteri pulmonalis.¹² Pengobatan untuk menurunkan resistensi pulmonal secara aktif berupa perbaikan oksigenasi dengan dukungan intubasi dan ventilasi. Hiperventilasi akan menginduksi alkalosis respiratorik dan menimbulkan vasodilatasi pulmoner. Oksigen aliran rendah (low flow) dapat mengurangi tekanan dalam arteri pulmonalis pada penderita HP akibat penyakit paru namun tidak banyak bermanfaat pada HP primer. Anak dengan gagal jantung kanan sebaiknya diberikan oksigen secara kontinyu.⁵

2. Antikoagulan

Penggunaan antikoagulan jangka panjang pada anak belum diteliti secara luas, namun sering direkomendasikan. Antikoagulan berguna untuk mencegah terbentuknya thrombus akibat melambatnya aliran darah karena penurunan CO.³ Antikoagulansi mungkin dapat bermanfaat, terutama pada pasien yang sebelumnya telah memiliki tromboemboli pulmonal.¹ Antikoagulan yang direkomendasikan warfarin dengan dosis 0,75 – 1 mg/kgbb/hari diberikan 1 atau 2 kali sehari secara subcutan.³

3. Calcium-channel-blocker

Calcium-channel-blocker (nifedipine/diltiazem) sebaiknya diberikan pada penderita yang respon dengan tes vasodilator (NO/prostasiklin).

Penggunaan *calcium-channel-blocker* harus berhati-hati karena menyebabkan penurunan CO.⁵ Telah dilaporkan beberapa keberhasilan dalam penggunaan agen penghambat kanal kalsium seperti nifedipin pada anak, yang menunjukkan vasoreaktivitas pulmonal ketika obat ini diberikan selama kateterisasi.¹ Efikasi *Calcium-channel-blocker* 5-10% pada anak-anak dan dewasa, dimana terjadi peningkatan kembali PVR.

4. Prostatiklin

Prostatiklin merupakan salah satu pilihan jika *calcium-channel-blocker* tidak memberikan perbaikan klinis. Prostatiklin diberikan pada HP primer maupun HP sekunder akibat PJB. Prostatiklin intravena jangka panjang dapat memperpanjang harapan hidup, anak dapat kembali bersekolah, meningkatkan kapasitas latihan serta kualitas hidup. Beberapa kasus menunjukkan perubahan yang dramatis berupa berkurangnya HP. Penelitian menggunakan prostatiklin jangka panjang memberikan harapan perubahan pada HP telah ireversibel dengan adanya bukti remodeling dari pembuluh darah pulmonal. Dosis permulaan prostatiklin untuk anak sama dengan dewasa, dimulai dengan 2 ng/kgbb/menit.^{3,5}

Epoprostenol iv pertama kali disetujui oleh FDA untuk terapi hipertensi pulmonal pada tahun 1995. Pemakaian epoprostenol jangka panjang memperbaiki hemodinamik, toleransi latihan, klas fungsional NYHA, dan survival rate penderita HP. Epoprostenol tidak stabil pada suhu kamar, harus dilindungi selama pemberian infus, half-life pendek dalam aliran darah (< 6 min), tidak stabil pada pH asam, dan tidak bisa secara oral. Saat ini telah dikembangkan analog sintesis prostatiklin yaitu epoprostenol dan trepostinil. Epoprostenol dapat

diberikan intravena menggunakan *infusion pump* dan untuk penggunaan jangka panjang dapat digunakan *portable infusion pump*. Mengingat cara pemberian yang sulit (intravena) dikembangkan obat yang dapat diberikan subkutan yaitu trepostinil. Trepostinil terbukti efektif dan aman serta dapat menggantikan epoprostenol yang telah digunakan sebelumnya.^{3,5,9} Beraprost adalah analog prostasiklin yang diberikan secara oral. Beraprost digunakan untuk HP ringan. Beraprost dapat meningkatkan fleksibilitas sel darah merah, menurunkan viskositas darah, menghambat agregasi trombosit dan vasodilatasi pembuluh darah paru. Iloprost adalah analog prostasiklin yang lebih stabil dibandingkan epoprostenol karena dapat disimpan didalam suhu ruangan tanpa dipengaruhi oleh cahaya. Iloprost diberikan secara inhalasi. Iloprost inhalasi mempunyai efek vasodilator yang lebih poten dibandingkan dengan NO inhalasi. Iloprost inhalasi mempunyai aksi yang lebih pendek sehingga pemberiannya bisa 6 sampai 9 kali sehari. Iloprost dapat meningkatkan hemodinamik dan kapasitas latihan fisik pada pasien dengan HP.^{3,5}

5. Antagonis reseptor endotelin

Pada penelitian terakhir Antagonis reseptor Endotelin efektif dalam mengobati hipertensi pulmonal, karena banyaknya bukti peranan patogenik endotelin-1 pada hipertensi pulmonal. Endothelin-1 adalah suatu vasokonstriktor yang poten, dan mitogen pada otot polos yang menyebabkan meningkatnya tonus vaskuler dan hipertrofi vaskuler paru. Dalam studi kontrol kecil pasien IPAH, konsentrasi endothelin plasma berkorelasi dengan PAP and PVR, berkorelasi juga dengan kapasitas latihan.⁸

Bosentan adalah antagonis reseptor endotelin yang berfungsi memicu mitosis pada sel otot polos pada arteri pulmonalis untuk menimbulkan keadaan vasodilatasi karena pelepasan nitrit oksida pada sel endothelial. Dalam penelitian RCT Bosentan dapat mengurangi tekanan dalam arteri pulmonalis dan perbaikan klinis secara bermakna.^{3,5,9,11} Bosentan juga efektif pada pasien dengan sindrom Eisenmenger, mengurangi tekanan arteri pulmonal dan resistensi vascular pulmonar (PVR) tanpa menurunkan saturasi oksigen.¹² Efek samping dari bosentan adalah peningkatan kadar alanine aminotransferase dan/atau aspartate amino transferase. Gangguan fungsi hati ini berkorelasi dengan dosis.^{9,12}

6. Inhalasi Nitric Oxide (NO)

Pentingnya NO terutama dalam adaptasi normal sirkulasi paru saat lahir. Gangguan NO akan berkembang menjadi neonatal hipertensi pulmonal. NO terus menerus memodulasi tonus dan struktur vaskuler paru sepanjang hidup. NO juga memiliki aktifitas antiplatelet, anti inflamasi dan antioksidan, juga memodulasi efek angiogenesis. Inhalasi NO adalah vasodilator inhalasi yang efektif untuk menurunkan tekanan pada arteri pulmonalis pada HP primer dan HP persisten pada neonatus. NO akan mengaktifkan guanilat siklase pada sel otot polos pembuluh darah paru yang akan meningkatkan *cyclic Guanosine Monophosphate* (cGMP) dan menurunkan kadar kalsium intrasel sehingga menyebabkan relaksasi otot polos. NO hanya dapat diberikan secara inhalasi karena dapat diinaktivasi oleh hemoglobin.^{3,5,6}

7. Phosphodiesterase inhibitor

Saat ini Sildenafil sedang diteliti penggunaannya untuk HP. Sildenafil merupakan penghambat fosfodiesterase

tipe 5 yang poten dan lebih spesifik, telah terbukti efektif dan aman untuk terapi disfungsi ereksi juga terbukti menurunkan resistensi pulmonal percobaan binatang dan dewasa. Sildenafil bekerja dengan meningkatkan *cyclic guanosine monophosphate* dengan menghambat degradasinya. Dosis sildenafil yang digunakan 0,5 – 1 mg/kgbb/dosis diberikan 3 – 4 kali perhari.^{3,5,9,11} Suatu penelitian di Itali tentang pemakaian Sildenafil untuk HP pada pasien sebelum dan setelah operasi PJB menyebutkan pemakaian monoterapi Sildenafil dengan dosis rendah aman dan efektif untuk mengontrol HP pada anak yang belum menjalani operasi PJB.¹¹

8. Terapi Bedah

Atrial septostomi adalah membuat suatu right-to-left interatrial shunt untuk mengurangi tekanan dan volume overload di jantung kanan. Dengan berkembangnya strategi terapi obat, maka atrial septostomi hanyalah suatu prosedur paliatif atau sebagai permulaan untuk transplantasi paru. Pemilihan pasien, waktu dan perkiraan ukuran septostomi adalah hal yang masih krusial. Transplantasi jantung-paru terutama untuk PAH yang gagal dengan semua strategi terapi. Survival pasien PAH yang mengalami transplantasi paru kira-kira 66%-75% pada 1 tahun pertama. Dan yang paling sering adalah bilateral transplantasi.^{9,12}

Kesimpulan

Hipertensi Pulmonal (HP) adalah peningkatan tekanan pada arteri pulmonalis dengan etiologi yang sangat beragam dan prognosis yang buruk. Penanganan dan pengenalan dini HP pada anak akan memperbaiki prognosis penyakit, harapan dan kualitas hidup penderita. Tatalaksana HP berupa vasodilator merupakan pilihan terapi yang utama sebagai obat penghambat

vasokonstriksi arteri pulmonalis khususnya pada hipertensi pulmonal primer.

Daftar Pustaka

1. I Boediman, Putu S P, Hipertensi Pulmoner, Buku Ajar Respirologi Anak, IDAI, Jakarta, Edisi Pertama, Cetakan kedua, 2010 : 491-498
2. R.J. Barst, S.I. Ertel, M.Beghetti, and D.D. Ivy. Pulmonary arterial hypertension: a comparison between children and adults, *Eur Respir J*, 2011 March; 37(3) : 665-677
3. A. Widlitz, R.J. Barst. Pulmonary arterial hypertension in children, *Eur Respir J*, 2003, 21 : 156-176
4. O Teddy. Hipertensi Pulmonal Pada Penyakit Jantung Bawaan, *Jurnal Kardiologi Indonesia*, 1996, vol.XXI(3) : 168-171
5. Hartawan I N, Winaya I.B. A. Hipertensi Pulmonal pada Anak, *Maj Kedokt Indon*, Maret 2008, 58(3) : 86-93
6. H. Marc, S. Gerald. Pulmonary arterial hypertension, *Orphanet encyclopedia*, November 2004 : 1-7
7. H.A Steven, D.D. Ivy. Recent progress in understanding pediatric pulmonary hypertension, *Curr Opin Pediatr*, 2011 June, 23(3) : 298-304
8. T. Shinichi, B.S. Jennifer, C. Michelle and D.D. Ivy, Connective Tissue Disease Presenting with Sign and Symptoms of Pulmonary Hypertension in Children, *Pediatr Cardiol*, 2011 August ; 32(6) : 828-833
9. S G Haworth, The management of pulmonary hypertension in children, *Arch Dis Child*, 2008; 98 : 620-625 P Gaetano et all, Sildenafil Therapy for Pulmonary Hypertension Before and After Pediatric Congenital Heart Surgery, *Tex Heart Inst J*, 2011;38(3):238-242
10. E.B Rosenzweig, et all. Pulmonary arterial hypertension in children : Diagnosis work-up and challenges, *Prog Pediatr Cardiol*, 2009 December; 27(1):4-11.
11. P Gaetano et all, Sildenafil Therapy for Pulmonary Hypertension Before and After Pediatric Congenital Heart Surgery, *Tex Heart Inst J*, 2011;38(3):238-242
12. A Hawkins, R Tulloh. Treatment of pediatric pulmonary hypertension, *Vascular Health and Risk Management* 2009;5 509-524.
13. Rashid A, Ivy D. Severe paediatric pulmonary hypertension : new management strategies. *Arch Dis Child* 2005, 90:92-98.