

Hipertensi Arteri Pulmonalis

Frits R.W. Suling

Bagian Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia

Abstrak

Hipertensi arteri pulmonalis (HAP) adalah sindroma yang ditandai oleh restriksi sirkulasi di arteri pulmonalis, sehingga menyebabkan peningkatan tahanan vaskular pulmoner dan gagal jantung kanan. Sindroma tersebut adalah penyakit yang jarang. Berbagai penyakit dasar telah diketahui sebagai penyebab HAP termasuk diturunkan secara genetik. Di tingkat molekular diketahui terjadi ketidakseimbangan antara proliferasi dan apoptosis sel. Secara mikroskopis kelainannya dapat dilihat pada otot polos, sel endotel dan adventitia pembuluh darah. Ketidak seimbangan antara vasokonstriksi dan dilatasi pembuluh darah menjadi dasar pemberian terapi HAP saat ini.

Kata kunci: sesak, edema, asites, gagal jantung kanan

Pulmonary Arterial Hypertension

Abstract

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a syndrome due to restricted flow through the pulmonary arterial circulation. It is resulting in the increase of pulmonary vascular resistance and ultimately in right heart failure. Pulmonary arterial hypertension considered as a rare disease. Multiple pathogenic pathways have been implicated in the development of PAH, including those at the molecular and the genetic levels. Furthermore, it is known that the imbalance of proliferation and apoptosis plays an important role in the pathogenesis of PAH. Microscopically the result of the imbalance between cell proliferation and apoptosis is appears in the smooth muscle, endothelial cells and the adventitia of the blood vessels. The imbalance in the vasoconstriction-vasodilatation milieu has served as the basic for the current medical therapy.

Key Words : dyspnea, aedema, ascites, right ventricle failure

Pendahuluan

Hipertensi arteri pulmonalis (HAP) merupakan penyakit serius yang terjadi pada arteri pulmonalis kecil dan ditandai oleh peningkatan tahanan vaskuler pulmonal yang berlangsung progresif yang dapat berakhir pada kegagalan ventrikel kanan dan kematian. Secara mikroskopis HAP ditandai oleh hiperplasia intima, hipertrofi tunika media penebalan tunika adventitia dan proliferasi endotel. Penyakit tersebut untuk pertama kali ditemukan oleh Dr. Ernst von Romberg pada tahun 1891. Insidensnya sangat rendah, di Perancis didapatkan angka kejadiannya 15 untuk tiap sejuta orang.¹

Arteri pulmonalis membawa darah dari jantung ke paru, kemudian darah kembali ke jantung dan dialirkan keseluruh tubuh dengan membawa oksigen. Pada hipertensi arteri pulmonalis aliran darah dari ventrikel jantung ke paru mengalami hambatan karena tekanan di ventrikel kanan meningkat. Hal tersebut mengakibatkan jantung bekerja lebih keras dengan mempercepat denyut jantung. Gejala yang timbul adalah rasa terikat didada, berat, sulit bernapas, pusing, aktifitas menjadi terbatas bahkan pingsan dan mudah lelah. Hipertensi arteri pulmonalis dapat menjadi berat, ditandai oleh penurunan toleransi dalam melakukan aktivitas dan gagal jantung kanan.^{2,3}

Ada berbagai tipe HAP, dapat sebagai komplikasi penyakit lain, karena penggunaan obat tertentu, namun dapat pula penyebabnya tidak diketahui.² Hipertensi arteri pulmonalis terbagi atas HAP primer yang tidak diketahui penyebabnya dan HAP sekunder, yang biasanya akibat kondisi medis lain. Saat ini istilah tersebut menjadi kurang populer karena dapat menyebabkan kesalahan penanganan, sehingga istilah HAP primer diganti menjadi HAP idiopatik.^{4,5}

Hipertensi arteri pulmonalis makin lama makin memburuk karena makin lama tekanan dalam paru makin bertambah, sehingga penyakit tersebut memerlukan pengobatan sepanjang hayat. Tidak ada

pengobatan definitif untuk HAP, namun beberapa obat dapat mengurangi gejala.²

Penyebab Hipertensi Arteri Pulmonalis

Penyebab HAP tidak hanya satu tetapi multi faktorial, dapat berupa peradangan bronkus dan asma bronkial. Sementara itu HAP idiopatik merupakan penyakit yang jarang, dengan rasio perempuan dan laki laki satu berbanding tujuh. Penyakit tersebut juga dapat berhubungan dengan toksin dan obat aminorex fumarate. Selain itu HAP juga berhubungan dengan hemoglobinopati dan sering ditemukan pada *sickle cell disease*.^{3,4,6,7}

Patofisiologi

Pada HAP terjadi peningkatan resistensi vaskular pulmonal sehingga menyebabkan menurunnya fungsi ventrikel kanan oleh karena *afterload*.^{2,4} Penyebab utama peningkatan resistensi vaskular adalah *remodeling* akibat proliferasi sel yang berlebihan dan penurunan apoptosis. Selain itu vasokonstriksi berperan penting pada sekitar 20% pasien.^{2,5}

Hipertensi arteri pulmonal juga berakibat peningkatan tekanan pada pembuluh darah pulmonal kecil yang disebut sebagai tahanan arteri. Hal itu sangat berpengaruh terhadap aliran darah regional paru.⁸ Pada HAP secara mikroskopis dapat ditemukan abnormalitas arteri, seperti hiperplasia intima, hipertrofi medial, proliferasi adventisia, trombosis insitu dan berbagai tingkatan peradangan. Peningkatan tahanan arteri akibat kondisi di atas akan mempengaruhi tekanan dalam ventrikel kanan sehingga kapasitas fungsi pompa jantung sangat terganggu.⁹

Pada HAP terjadi disfungsi endotel, penurunan rasio apoptosis/proliferasi sel otot polos arteri pulmonalis (PASMCs), penebalan intima media, kelainan tunika adventisia dan aktivasi adventisia metaloprotease yang berlebihan mirip seperti pada kanker dan aterosklerosis. Produksi vasokonstriktor seperti endotelin dan tromboksan oleh endotel meningkat,

namun disisi lain terjadi penurunan produksi vasodilator seperti prostasiklin.¹⁰⁻¹³ Prostasklin dan tromboksan A2 merupakan metabolit asam arahidonat mayor. Prostasiklin merupakan vasodilator poten, dan berfungsi menghambat aktivasi platelet, sedangkan tromboksan A2 merupakan vasokonstriktor poten yang membantu proliferasi dan aktifasi platelet. Pada kondisi normal aktivitas keduanya seimbang, namun pada HAP keseimbangan kedua molekul tersebut bergeser kearah tromboksan A2, yang berakibat trombosis, proliferasi dan vasokonstriksi.¹¹ Selain itu terjadi penurunan sintesis prostasiklin pada arteri pulmonal kecil dan medium.¹⁴ Plasma endotelin-1(ET-1) adalah vasokonstriktor poten yang merangsang pembentukan PAMCs. Kadarnya juga meningkat dan berkorelasi dengan prognosis dan berat-ringannya penyakit.^{14,15} Selain itu pada lumen pembuluh darah orang dengan HAP ditemukan peningkatan kadar serotonin plasma. Serotonin dapat merangsang proliferasi sel otot polos jantung dan hal itu merupakan pertanda penting dalam patogenesis HAP.¹⁰

Nitric oxide (NO) yang diproduksi di endotel adalah vasodilator yang menghambat aktivasi platelet dan proliferasi sel otot polos vaskuler yang dibentuk dari tiga isoform nitrik oksid (NOs/S/NOS3) namun perannya pada HAP belum jelas diketahui.¹³ Diduga reaksi inflamasi berperan dalam terjadinya HAP.¹⁶ Autoantibodi sitokin proinflamasi dan infiltrasi inflamasi telah di observasi pada beberapa kasus HAP. Pada HAP, ditemukan kelainan pada PAMCs yang berakibat menurunnya rasio apoptosis/proliferasi. Kelainan tersebut meliputi perubahan aktivitas faktor transkripsi seperti factor HIF-1 alpha dan NFAT, menurunnya ekspresi beberapa kanal K⁺ (Kv1.5 dan Kv2.1) dan perubahan ekspresi protein anti-apoptoticsurvivin. Kelainan tersebut dapat dilihat pada hewancoba (tikus) dan penderita HAP berupa hilangnya Kv1.5,

aktivasi survivin dan translokasi HIF-1 alpha.^{17,18}

Pada HAP terjadi proliferasi PAMCs yang berlebihan akibat respons sel terhadap faktor pertumbuhan beta yang sedang bertransformasi. Hal itu berkaitan dengan akumulasi sel yang berlebihan akibat kerusakan pada sistem apoptosis sel otot polos. Apoptosis yang tidak berfungsi baik merupakan salah satu faktor penting yang berhubungan dengan hiperpolarisasi mitokondria, aktifasi faktor transkripsi seperti HIF-1 alpha dan NFAT, dan ekspresi *denovo anti-apoptotic protein survivin*.^{17,19} Selain terjadi pada PAMCs, kondisi tersebut juga terjadi pada sel endotel yang berakibat disfungsi endotel.¹⁹ Selain itu ekspresi berlebihan pada sistem kanal Kalium juga berperan dalam proses terjadinya HAP yang berujung pada vaso konstriksi.²⁰

WHO juga mengusulkan klasifikasi fungsional HAP dengan memodifikasi klasifikasi fungsional *New York Heart Association (NYHA) system* (Tabel 2).

Hipertensi arteri pulmonalis mempunyai prognosis buruk dan angka kematian tinggi, walaupun telah mendapat pengobatan yang memadai.²¹

Gambaran Klinis

Pada taraf awal penyakit, biasanya tanpa gejala. Gejala akan muncul bila penyakit sudah dalam taraf lanjut. Penyakit biasanya berlangsung progresif namun gejala yang timbul sangat bervariasi mulai dari ringan atau tanpa gejala sampai berat. Umumnya ditemukan sesak nafas yang makin lama makin berat, malaise, batuk tidak produktif, pingsan atau sinkop, edema perifer (pembengkakan pada tungkai terutama tumit dan kaki) dan gejala yang jarang timbul adalah hemoptisis. Biasanya tidak ditemukan gejala *orthopnea* (sesak nafas akibat perubahan posisi) dan *paroxysmal nocturnal dyspnea* (sesak nafas pada saat tidur).²

Untuk mencari penyebab, dokter biasanya akan menanyakan riwayat penyakit.

Riwayat penyakit keluarga yang rinci diperlukan untuk menentukan apakah ada faktor keturunan. Juga ditanyakan riwayat penggunaan obat seperti kokain, metamfetamin dan alkohol. Perlu juga

diketahui kebiasaan merokok yang dapat menyebabkan emfisema karena dapat mencetuskan HAP. Pemeriksaan fisik juga mutlak dilakukan untuk menegakkan diagnosis.²

Tabel 1. Klasifikasi Klinik HAP menurut *World Health Organisation*(WHO)²²

<p>1. Pulmonary arterial hypertension (PAH)</p> <p>1.1. Idiopathic (IPAH)</p> <p>1.2. Familial (FPAH)</p> <p>1.3. Associated with (APAH):</p> <p>1.3.1. Connective tissue disorder</p> <p>1.3.2. Congenital systemic-to-pulmonary shunts</p> <p>1.3.3. Portal hypertension</p> <p>1.3.4. HIV infection</p> <p>1.3.5. Drugs and toxins</p> <p>1.3.6. Other (thyroid disorders, glycogen storage disease, Gaucher's disease, hereditary hemorrhagic telangiectasia, hemoglobinopathies, chronic myeloproliferative disorders, splenectomy)</p> <p>1.4. Associated with significant venous or capillary involvement</p> <p>1.4.1. Pulmonary veno-occlusive disease (PVOD)</p> <p>1.4.2. Pulmonary capillary hemangiomatosis (PCH)</p> <p>1.5. Persistent pulmonary hypertension of the newborn</p> <p>2. Pulmonary hypertension with left heart disease</p> <p>2.1. Left-sided atrial or ventricular heart disease</p> <p>2.2. Left-sided valvular heart disease</p> <p>3. Pulmonary hypertension associated with lung diseases and/or hypoxemia</p> <p>3.1. Chronic obstructive pulmonary disease</p> <p>3.2. Interstitial lung disease</p> <p>3.3. Sleep disordered breathing</p> <p>3.4. Alveolar hypoventilation disorders</p> <p>3.5. Chronic exposure to high altitude</p> <p>3.6. Developmental abnormalities</p> <p>4. Pulmonary hypertension due to chronic thrombotic and/or embolic disease (CTEPH)</p> <p>4.1. Thromboembolic obstruction of proximal pulmonary arteries</p> <p>4.2. Thromboembolic obstruction of distal pulmonary arteries</p> <p>4.3. Nonthrombotic pulmonary embolism (tumor, parasites, foreign material)</p> <p>5. Miscellaneous</p> <p>Sarcoidosis, histiocytosis X, lymphangiomatosis, compression of pulmonary vessels (adenopathy, tumor, fibrosing mediastinitis)</p>

Tabel 2. Klasifikasi Status Fungsional WHO Penderita HAP²³

Kelas	Gambaran Klinis:
I	Pasien HAP, tetapi tidak menunjukkan pembatasan pada aktivitas fisik/ aktivitas fisik tidak menyebabkan dispneu, nyeri dada ataupun kelelahan.
II	Pasien dengan HAP dan menunjukkan pembatasan minimal aktivitas fisik. Mereka merasa lebih nyaman saat beristirahat. Tetapi aktivitas fisik tidak membuat mereka dispnu, kelelahan atau nyeri dada.
III	Pasien dengan HAP dan menunjukkan pembatasan aktivitas fisik. Mereka merasa jauh lebih nyaman saat beristirahat, daripada saat beraktivitas, yang dapat menyebabkan dispnu atau kelelahan, nyeri dada atau bahkan sinkop.
IV	Pasien dengan hipertensi pulmonal, dan menunjukkan gejala fisik saat beraktivitas. Pasien dapat menunjukkan gejala gagal jantung kanan. Dispnu dan atau kelelahan dapat terlihat saat istirahat. Perasaan tidak nyaman bertambah saat beraktivitas.

Pemeriksaan Fisik

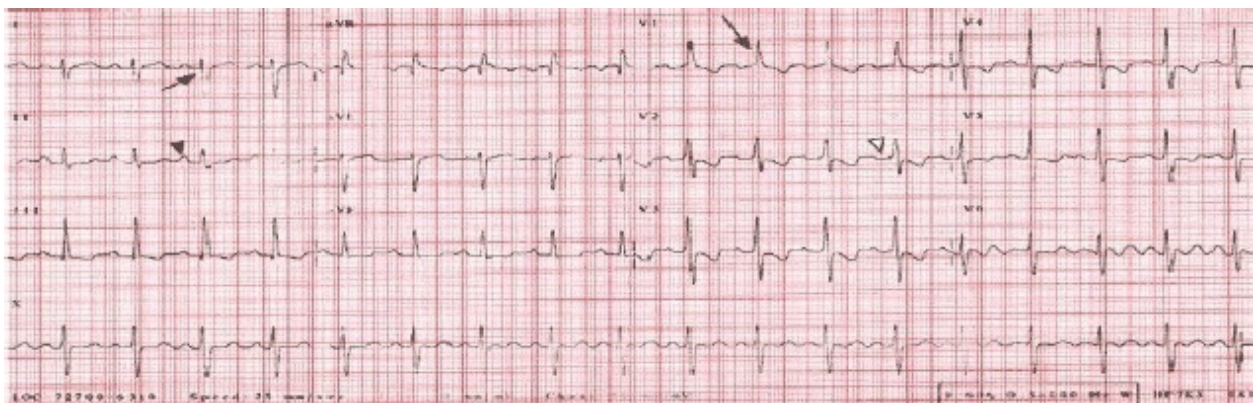
Pemeriksaan fisik relatif tidak sensitif untuk menegakkan diagnosis PAH, namun dapat membantu untuk menyingkirkan diagnosis banding. Bila pada pemeriksaan paru ditemukan mengi dan ronki, harus dipikirkan kemungkinan asma bronkial, bronkitis atau fibrosis. Mengi basah seperti pada gagal jantung kongestif menunjukkan gagal jantung kiri. Bunyi jantung II pada daerah pulmonal dapat ditemukan pada hampir 90% pasien dengan HAP lanjut yaitu ketika telah terjadi gagal jantung kanan. Selain itu, dapat ditemukan gejala dan tanda seperti gallop ventrikel kanan, distensi vena jugularis, pembesaran hepar atau limpa atau keduanya, asites atau edema perifer.²⁴

Uji Diagnostik³

Jika pasien dicurigai menderita HAP harus diusahakan untuk menyingkirkan penyakit lain. Pemeriksaan berikut ini dapat dilakukan untuk menyingkirkan penyakit lain dan menegakkan diagnosis. Pemeriksaan yang dapat dilakukan adalah sebagai berikut

Elektrokardiografi

Elektrokardiogram (EKG) mungkin memperlihatkan deviasi aksis ke kanan, hipertrofi atrium kanan (RV) namun seringkali hal itu tidak signifikan. Emfisema paru kronis dapat mengurangi voltase elektrik EKG dan menutupi tanda-tanda hipertrofi.²⁵

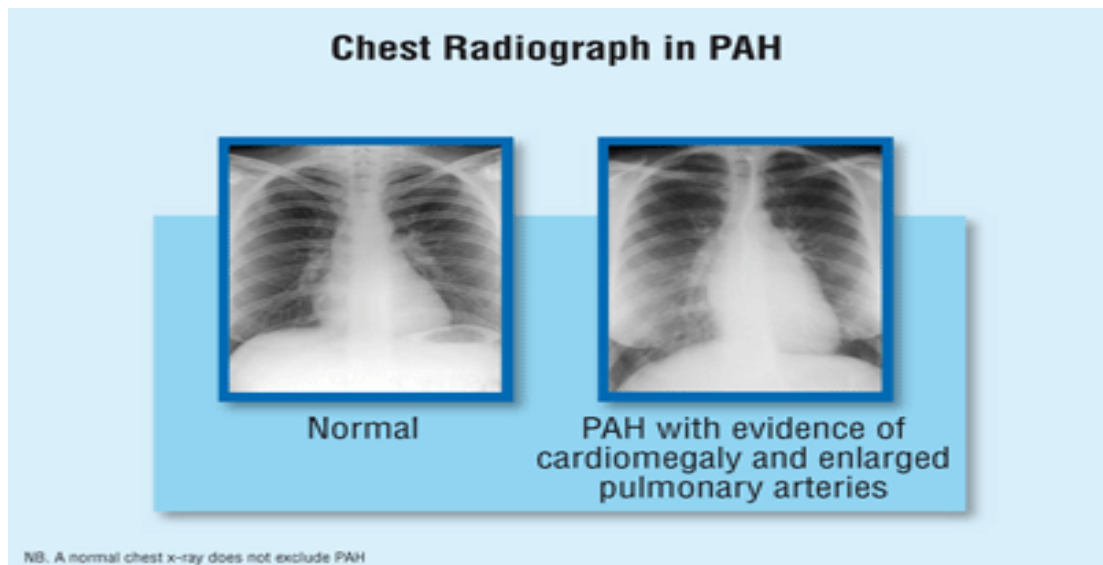


Gambar 2: Elektrokardiografi HAP (dimodifikasi dari Mc Goon *et al.* ²⁵)

Radiografi Toraks

Pada radiografi toraks bisa ditemukan dilatasi arteri pulmonalis, penyakit paru

dasar, atau defek perfusi paru berbercak (tromboemboli kronis), bahkan dapat terlihat kardiomegali.²⁵



Gambar 3. Gambaran radiologi pada penderita HAP, memperlihatkan gambaran a. pulmonalis yang menonjol akibat tekanan yang tinggi. Hal itu merupakan gambaran yang umum ditemukan pada HAP (dimodifikasi dari McGoon *et al.*²⁵).

Ekokardiografi

Setelah melakukan pemeriksaan fisik, maka ekokardiografi adalah pemeriksaan berikutnya. Pemeriksaan dengan eko dopler dapat memperkirakan tekanan sistolik ventrikel kanan, fungsi dan kerusakan jantung akibat HAP. Bila tekanan ventrikel kanan > 40 mmHg dicurigai kemungkinan HAP. Dengan ekodopler dapat dibedakan tekanan antara ventrikel dan atrium kanan, sehingga bila terjadi peninggian tekanan pada ventrikel kanan dapat dikenali dan besar kemungkinan pasien menderita HAP.^{25,26}

Transthoracic doppler-echocardiography (TTE) adalah pemeriksaan penapis non-invasif untuk mengetahui hipertensi pulmonal. Dengan alat tersebut dinilai tekanan arteri pulmonal yang ekuivalen dengan tekanan sistolik ventrikel kanan dalam keadaan obstruksi aliran darah keluar paru. Pemeriksaan tersebut juga dapat memberikan informasi tentang penyebab hipertensi pulmonal termasuk dimensi dan fungsi ventrikel kanan dan kiri, kelainan pembuluh darah, ejeksi

ventrikuler kanan, karakteristik pengisian ventrikel kiri dan efusi perikardium

Cardiac Magnetic Resonance Imaging

Cardiac magnetic resonance imaging (CMRI), dapat mengukur secara akurat besar dan fungsi ventrikel kiri dan kanan. Pemeriksaan fungsi ventrikel kanan penting untuk prognosis dan indikator HAP. Yang diukur antara lain fungsi, volume sekuncup apakah ≤ 25 mL/m², volume akhir diastolik apakah ≥ 84 mL/m² dan volume akhir diastolik ventrikel kiri ≤ 40 mL/m².²⁷

Kateterisasi Jantung Kanan

Tidak semua pasien yang dicurigai menderita HAP menjalani pemeriksaan invasif seperti kateterisasi jantung kanan. Sebagian cukup dengan cara noninvasif seperti ekokardiografi, namun bila dengan cara tersebut diagnosis belum dapat ditegakkan maka diperlukan pemeriksaan invasif seperti kateterisasi jantung kanan. Kateterisasi jantung kanan dilakukan untuk memastikan diagnosis HAP, menilai

derajat keparahan dan respons vasodilatasi terhadap obat atau inspirasi oksigen konsentrasi tinggi. Selain itu arteriografi pulmonal juga dapat memperlihatkan penyakit tromboemboli.

Kateterisasi jantung kanan dapat dilaksanakan dengan aman oleh dokter yang berpengalaman menangani pasien penderita HAP berat dan gagal jantung kanan. Studi retrospektif yang menilai 5000 prosedur kateterisasi jantung kanan, pada 20 pusat pulmovaskular selama lima tahun hanya 76 (1,1%) kejadian serius yang dilaporkan. Komplikasi tersering adalah hematoma dan pneumotoraks, diikuti aritmia dan hipotensi akibat reaksi vagal atau vasoreaktif paru.²⁸

Pengukuran Ambulatoar Hemodinamik Pulmoner

Pemeriksaan ini mengukur hemodinamik pulmoner yang biasanya kurang jelas pada pemeriksaan dengan kateterisasi jantung kanan. Kateterisasi jantung kanan tidak menggambarkan kondisi hemodinamik paru sehari-hari, karena pengukuran hanya satu kali pada saat penderita berbaring sehingga hasilnya kadang tidak

akurat. Pengukuran secara terus menerus memberikan hasil yang lebih baik. Hal itu dapat dilakukan dengan menggunakan monitor yang ditanam, yang akan memberikan gambaran lebih akurat.²⁹⁻³¹

Percobaan Vasodilator Singkat

Untuk menilai tekanan dalam a. pulmonalis dapat dilakukan percobaan vasodilator singkat. Dengan uji vasodilator singkat dapat diketahui prognosis penyakit pada pasien HAP. Ada dua hasil yang diharapkan pada pemeriksaan itu: 1) pasien yang memberikan respons baik pada pemberian vasodilator, prognosisnya baik. 2) pasien dengan respons yang baik pada pemberian penyekat Kalium, dapat menggunakannya sebagai terapi.^{1,32} Percobaan vasodilator cepat biasanya dilakukan bersamaan dengan prosedur kateterisasi jantung. Vasodilator yang digunakan selektif untuk sirkulasi pulmoner, mempunyai awitan cepat, tidak keras dan mempunyai efek vasodilatasi yang baik. Biasanya digunakan preparat *intravenous epoprostenol* (iNO), *epoprostenol intravena*, atau *adenosine intravena*.³³⁻³⁵

Tabel 3. Obat untuk Percobaan Vasodilator akut.

	<i>Epoprostenol</i>	<i>Adenosine</i>	<i>Nitric Oxide</i>
<i>Route of Administration</i>	Intravenous infusion	<i>Intravenous infusion</i>	<i>Inhaled</i>
<i>Dose Titration</i>	2 ng/kg/min every 10 to 15 min	<i>50 mcg/kg/min every 2 min</i>	<i>None</i>
<i>Dose Range</i>	2 to 10 ng/kg/min	<i>50 to 250 mcg/kg/min</i>	<i>10 to 80 ppm</i>
<i>Side Effects</i>	Headache, nausea, lightheadedness	<i>Dyspnea, chest pain, AV block</i>	<i>Increased left heart filling pressure in susceptible patients</i>

AV indicates atrioventricular.

(dikutip dan dimodifikasi dari Rubin LJ³⁴)

Tatalaksana

Pengobatan dan tatalaksana HAP, telah diformulasikan oleh *the European Society of Cardiology* dan panel para ahli mengkonversikan tata laksana HAP pada *World symposium on pulmonary hypertension* yang dilaksanakan di Venesia, Italy pada tahun 2003.³⁶⁻³⁸ Penderita dianjurkan untuk melakukan olah raga aerobik ringan yang dilakukan bertahap, seperti berjalan sesuai toleransi pasien. Penelitian tentang latihan aerobik pada 30 pasien yang stabil memperlihatkan 15 minggu setelah latihan terlihat perbaikan kualitas hidup dan puncak konsumsi oksigen.³⁹ Pasien dianjurkan menghindari aktifitas fisik isometrik dan aktifitas fisik berat yang dapat berakibat sinkop. Pasien juga dianjurkan menghindari ketinggian yang dapat mengakibatkan vasokonstriksi-hipoksia pulmonal. Untuk pasien yang menggunakan pesawat terbang komersial dapat menggunakan oksigen selama penerbangan. Pasien HAP dianjurkan untuk mengukur saturasi oksigen sebelum terbang dengan *pulseoximetry*, bila saturasi < 92% sebaiknya menggunakan suplemen oksigen.

Fluktuasi hemodinamik pada kehamilan, persalinan dan masa postpartum sangat mengganggu, dan mortalitasnya berkisar antara 30%-50%. Panduan terbaru merekomendasikan perempuan dengan HAP sebaiknya tidak hamil.³⁷

Obat yang digunakan untuk resistensi vaskular pulmoner secara dramatis meningkat pada saat latihan atau aktifitas pada pasien HAP, dan pasien sebaiknya harus memperhatikan dan membatasi aktifitas yang berlebihan. Penggunaan digoksin saat ini masih kontroversi, karena belum ada data tentang keuntungan atau kerugian penggunaannya. Saat ini banyak penelitian untuk pengobatan hipertensi pulmonal telah dilakukan, golongan vasodilator, prostanoid, nitric oxide, penghambat fosfodiesterase, antagonis reseptor endotelin dan anti koagulan.

Penyekat Kalsium

Penggunaan penghambat kalsium telah banyak diteliti dan digunakan sebagai terapi HAP. Rich *et al.*,⁵ pada tahun 1992, meneliti penggunaan penyekat Kalsium pada pasien HAP sebanyak 95% pasien bertahan hidup selama 5 tahun. Penggunaan verapamil harus dihindari karena efek inotropik negatifnya. Penggunaan obat diatas menyebabkan efek samping bermakna seperti hipotensi berat yang dapat mengancam hidup pasien, untuk itu diperlukan *monitoring* yang ketat terhadap hemodinamik pasien.

Bosentan

Bosentan masuk golongan antagonis reseptor endotelin (ERAs). Bosentan digunakan dalam pengobatan karena banyak bukti tentang peran Endotelin-1 dalam patogenesis hipertensi pulmonal. Endotelin-1 adalah vasokonstriktor poten dan mitogen otot polos yang berperan meningkatkan tonus vaskular dan hipertrofi vaskular paru yang dihubungkan dengan hipertensi pulmonal. Pada pasien dengan HAP didapatkan peningkatan endotelin-1 dan produknya dalam plasma. Kadar itu berhubungan dengan berat ringan penyakit. Penelitian pertama yang dilakukan secara random, *double-blind*, *placebo-controlled*, dan multisenter dengan bosentan 62,5 mg dua kali sehari selama empat minggu pertama, dilanjutkan sampai dosis 125 mg dua kali sehari. Pasien pada penelitian tersebut adalah HAP idiopatik berat atau HAP dengan skleroderma yang mengalami gagal jantung sesuai dengan kategori fungsional kelas III & IV menurut NYHA. Penggunaan bosentan, memperlihatkan perbaikan indeks jantung, menurunkan nilai median tekanan arteri pulmonalis dan memperbaiki kategori gagal jantung menurut NYHA.⁴⁰

Sildenafil

Sildenafil termasuk golongan penghambat fosfodiesterase, merupakan *phosphodiesterase type 5 inhibitor* yang

spesifik. Sebelumnya dikenal sebagai obat yang digunakan untuk gangguan fungsi ereksi. Penelitian pada 278 pasien dengan HAP idiopatik dan HAP dengan kelainan jaringan ikat atau dengan kelainan kongenital jantung yang telah dikoreksi dengan jembatan *pulmonary shunt* menggunakan placebo atau sildenafil (20,40 dan 80 mg) yang diberikan per-oral tiga kali sehari untuk 12 minggu. Pada kelompok yang menggunakan sildenafil terjadi penurunan *mean artery pulmonary pressure (mPAP)*.⁴¹

FDA menyetujui sildenafil untuk menurunkan tekanan arteri pulmonalis pada HAP dengan dosis 20 mg tiga kali sehari. Dosis yang lebih tinggi dapat menurunkan mPAP, namun dosis tinggi dalam jangka panjang menyebabkan efek samping pusing, sakit kepala, epistaksis, mual sampai muntah.⁴²

Prognosis

Prognosis HAP biasanya kurang baik, karena umumnya disebabkan oleh penyakit lain. Biasanya pasien mengetahui bahwa ia menderita HAP, setelah ada gejala klinik dan hal itu berarti pasien sudah berada pada stadium lanjut. Bila ditemukan lebih awal maka prognosis akan lebih baik, paling tidak dalam hal mengurangi gejala.

Kesimpulan

HAP adalah penyakit yang kebanyakan merupakan komplikasi penyakit dasar. Hanya sebagian kecil bersifat idiopatik. Pengobatan HAP masih belum ditemukan, terapi biasanya bersifat simptomatis untuk mengurangi gejala.

Daftar Pustaka

1. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, *et al.* Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173: 1023–30.
2. Sitbon O, M Humpert, X Jais, V Loos, A M Hamid, S Provencher, *et al.* Long-term response to calcium channel blockers in

- idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111: 3105–3111.
3. American Lung Association ©2010, Pulmonary Arteri hypertension, 1301 Pennsylvania Ave. NW, Suite 800, Washington, DC 20004.
 4. Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arteri hypertension, *N Engl J Med* 2004; 351:1655–65
 5. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 76–81.
 6. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, Abman SH, McCrory DC, Fortin Tet. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2004; 126: 78S–92S.
 7. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216–23.
 8. Archer S, Rich S. Primary pulmonary hypertension: a vascular biology and translational research "Work in progress". *Circulation* 2000; 102: 2781–91.
 9. Voelkel NF, Quaife RA, Leinwand LA, Barst RJ, McGoon MD, Meldrum, *et al.* Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation* 2006; 114: 1883–91.
 10. Herve P, Launay JM, Scrobohaci ML, Brenot F, Simonneau G, Petitpretz P, *et al.* Increased plasma serotonin in primary pulmonary hypertension. *Am J Med* 1995; 99: 249–54.
 11. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, King GA, Bernard GR, Groves BM, *et al.* An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1992; 327: 70–5.
 12. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Rene P, Michel, Levy R, *et al.* Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1993; 328: 1732–9.
 13. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, Langleben D. Increased plasma

- endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann Intern Med.* 1991; 114: 464–9.
14. Tuder RM, Cool CD, Geraci MW, Wang J, Abman SH, Wright L. *et al.* Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1925–32
 15. Rubens C, Ewert R, Halank M, Wensel R, Orzechowski HD, Schultheiss HP, *et al.* Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 120: 1562–9.
 16. Eddahibi S, Morrell N, d'Ortho MP, Naeije R, Adnot S. Pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2002; 20: 1559–72
 17. Bonnet S, Michelakis ED, Porter CJ, Andrade-Navarro MA, Thébaud B, Bonnet S. An abnormal mitochondrial-hypoxia inducible factor-1 α -Kv channel pathway disrupts oxygen sensing and triggers pulmonary arterial hypertension in fawn hooded rats: similarities to human pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006; 113: 2630–41.
 18. Yuan XJ, Wang J, Juhaszova M, Gaine SP, Rubin LJ. Attenuated K⁺ channel gene transcription in Primary pulmonary hypertension. *Lancet.* 1998; 351: 726–7.
 19. Bonnet S, Rochefort G, Sutendra G, Evangelos D, Michelakis, MD; Christopher J. *et al.* The nuclear factor of activated T cells in pulmonary arterial hypertension can be therapeutically targeted. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007; 104: 11418–23.
 20. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM *et al.* Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardio* 2004; 43: 13S–24S.
 21. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, M Gombert-Mailand. A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982–2006. *Eur Respir J* 2007; 30: 1103–10.
 22. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, *et al.* Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 Suppl 1: S5–12
 23. Rubin LJ. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Introduction. *Chest* 2004; 126: 7S–10S.
 24. Diah M, Ghanie A. Hipertensi pulmonar primer. Buku ajar ilmu penyakit dalam 3, ed 4. Pusat penerbitan Departemen Ilmu Penyakit dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia 2006; 1697–1702.
 25. McGoon M, Fuster V, Freeman W, Edwards W, Scott J. Pulmonary hypertension. In: Giuliani E, *et al.*, editors. *Mayo Clinic practice of cardiology.* St. Louis, MO Mosby, 1996: 1815–36.
 26. Currie PJ, Seward JB, Chan KL, Fyfe DA, Hagler DJ, Mair DD. *et al.* Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 750–6.
 27. van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, Marques KM, Bronzwaer JG, Spreeuwenberg MD *et al.* Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2007; 28: 1250–7.
 28. Hoepfer MM, Lee SH, Voswinckel R, Palladini M, Jais X, Marinelli A *et al.* Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2546–52.
 29. Fruhwald FM, Kjellstrom B, Perthold W, Wonisch M, Maier R, Klein W *et al.* Hemodynamic observations in two pulmonary hypertensive patients changing treatment from inhaled iloprost to the oral endothelin-antagonist bosentan. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 631–4.
 30. Wonisch M, Fruhwald FM, Maier R, Watzinger N, Hödl R, Kraxner W *et al.* Continuous haemodynamic monitoring during exercise in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2005; 101: 415–20.
 31. Karamanoglu M, McGoon M, Frantz RP, Benza RL, Bourge RC, Barst RJ *et al.* Right ventricular pressure waveform and wave reflection analysis in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2007; 132: 37–43.

32. Morales-Blanchir J, Santos S, de Jover L, Sala E, Paré C, Roca J, *et al.* Clinical value of vasodilator test with inhaled nitric oxide for predicting long-term response to oral vasodilators in pulmonary hypertension. *Respir Med* 2004; 98: 225–34.
33. Pepke-Zaba J, Higenbottam TW, Dinh-Xuan AT, Stone D, Wallwork J. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. *Lancet* 1991; 338: 1173–4.
34. Rubin LJ, Groves BM, Reeves JT, Frosolono M, Handel F, Cato AE *et al.* Prostacyclin-induced acute pulmonary vasodilation in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1982; 66: 334–8.
35. Schrader BJ, Inbar S, Kaufmann L, Vestal RE, and Rich S. Comparison of the effects of adenosine and nifedipine in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1060–4.
36. Galie N, Torbicki A, Barst R, Dartevielle P, Haworth S, Higenbottam T *et al.* Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 2243–78.
37. Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, Rubin LJ, McLaughlin VV. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007; 131: 1917–28.
38. Galie N, Seeger W, Naeije R, Simonneau G, Lewis J, Rubin, LJ. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 81S–8S.
39. Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S, Ghofrani S, Hoepfer MM, Halank M *et al.* Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 114: 1482–9.
40. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF *et al.* Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358: 1119–23.
41. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, *et al.* Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148–57.
42. Hoepfer MM, Welte T. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2006; 354: 1091–3.