



PEDOMAN DIAGNOSIS DAN TATALAKSANA HIPERTENSI PULMONAL

PERHIMPUNAN DOKTER
SPESIALIS KARDIOVASKULAR
INDONESIA
2021

Edisi Pertama, 2021



Pedoman Diagnosis dan Tatalaksana Hipertensi Pulmonal

Edisi Pertama, 2021

Penerbit
PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS KARDIOVASKULAR
INDONESIA

2021

Pedoman Diagnosis dan Tatalaksana Hipertensi Pulmonal

Hak cipta dilindungi oleh undang-undang. Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk dan cara apapun tanpa izin tertulis dari penerbit.

ISBN : 978-623-6311-16-5

Penerbit : Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI)

Editor

Ketua :

dr. Hary Sakti Muliawan, PhD, SpJP, FIHA
Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
Rumah sakit Universitas Indonesia

Anggota :

dr. Anggoro Budi Hartopo, MSc, PhD,
SpPD, SpJP, FIHA
Departemen Kardiologi dan
Kedokteran Vaskular
Fakultas Kedokteran, Kesehatan
Masyarakat dan Keperawatan,
Universitas Gadjah Mada
Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito
Yogyakarta

Dr. dr. Lucia Kris Dinarti SpPD(K),
SpJP(K), FIHA, FAsCC
Departemen Kardiologi dan
Kedokteran Vaskular
Fakultas Kedokteran, Kesehatan
Masyarakat dan Keperawatan,
Universitas Gadjah Mada
Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito
Yogyakarta

dr. Irnizarifka, SpJP, FIHA, FAPSC
Departemen Kardiologi dan
Kedokteran Vaskular
Fakultas Kedokteran Universitas
Sebelas Maret
Rumah Sakit Universitas Sebelas
Maret

dr. Made Satria Yudha Dewangga,
M.Biomed, SpJP, FIHA
Departemen Kardiologi dan
Kedokteran Vaskular
Fakultas Kedokteran Universitas
Udayana
RSUP Sanglah Denpasar

dr. Leonardo Paskah Suciadi SpJP,
FIHA
Siloam Heart Institute/ Siloam
Hospitals Kebon Jeruk (Jakarta)

dr. Mefri Yanni, SpJP(K), FIHA
Bagian Kardiologi dan Kedokteran
Vaskular
Fakultas Kedokteran Universitas
Andalas /
RSUP Dr M Djamil Padang

dr. Vidya Gilang Rejeki, SpJP, FIHA
Departemen Kardiologi dan
Kedokteran Vaskular,
Fakultas kedokteran Universitas
Indonesia
RS Jantung dan Pembuluh Darah
Harapan Kita

Kontributor

dr. Agnes Lucia Panda, SpPD, SpJP(K),
FIHA

Departemen Kardiologi dan Kedokteran
Vaskular

Fakultas Kedokteran Universitas Sam
Ratulangi Manado

Rumah Sakit Umum Pusat Prof. Dr. R. D.
Kandou

dr. Ali Nafiah Nasution, SpJP(K), FIHA

Departemen Kardiologi dan Kedokteran
Vaskular

Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera
Utara

Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik
Medan

Dr. dr. Amiliana M Soesanto, SpJP(K),
FIHA

Departemen Kardiologi dan Kedokteran
Vaskular

Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
Pusat Jantung Nasional Harapan Kita
Jakarta

dr. Anggia Chairuddin Lubis, SpJP(K),
FIHA

Departemen Kardiologi dan Kedokteran
Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas
Sumatera Utara

Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik
Medan

dr. Anggoro Budi Hartopo, MSc, PhD,
SpPD, SpJP, FIHA

Departemen Kardiologi dan Kedokteran
Vaskular

Fakultas Kedokteran, Kesehatan
Masyarakat dan Keperawatan,

Universitas Gadjah Mada

Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito
Yogyakarta

dr. Aninka Saboe, SpJP, FIHA

Departemen Kardiologi dan Kedokteran
Vaskular

Fakultas Kedokteran Universitas
Padjadjaran

Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan
Sadikin Bandung

dr. Anna Fuji Rahimah, SpJP(K), FIHA

Departemen/ SMF Jantung dan
Pembuluh Darah

Fakultas Kedokteran Universitas
Brawijaya

Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Saiful
Anwar Malang

dr. Anudya Kartika Ratri SpJP, FIHA
Departemen Kardiologi dan Kedokteran
Vaskular
Fakultas Kedokteran Universitas
Airlangga
Rumah Sakit Umum Daerah Soetomo
Surabaya

dr. Aussie Fitriani Ghaznawie, SpJP,
FIHA
Departemen Kardiologi dan Kedokteran
Vaskular
Fakultas Kedokteran Universitas
Hasanuddin
RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar

Prof. Dr. dr. Bambang Budi Siswanto,
SpJP(K), FIHA, FISHR, FAsCC,
FAPSC, FACC, FESC
Departemen Kardiologi dan Kedokteran
Vaskular
Fakultas Kedokteran Universitas
Indonesia
Rumah Sakit Jantung dan Pembuluh
Darah Harapan Kita

dr. Bambang Widyantoro, SpJP(K),
PhD, FIHA
Departemen Kardiologi dan Kedokteran
Vaskular,
Fakultas kedokteran Universitas
Indonesia
RS Jantung dan Pembuluh Darah
Harapan Kita

dr. Charlotte J. Cool, SpJP, FIHA
Departemen Kardiologi dan
Kedokteran Vaskular
Fakultas Kedokteran Universitas
Padjadjaran
Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan
Sadikin Bandung

dr. Dewi Utari Djafar, SpJP(K), FIHA
Departemen Kardiologi dan
Kedokteran Vaskular
Fakultas Kedokteran Universitas Sam
Ratulangi Manado
Rumah Sakit Umum Pusat Prof. Dr.
R. D. Kandou

dr. Dian Zamroni, SpJP(K), FIHA
Departemen Kardiologi dan
Kedokteran Vaskular,
Fakultas kedokteran Universitas
Indonesia
RS Jantung dan Pembuluh Darah
Harapan Kita
RS Universitas Indonesia

dr. Dyah Wulan Anggrahini, PhD,
SpJP(K), FIHA
Departemen Kardiologi dan
Kedokteran Vaskular
Fakultas Kedokteran, Kesehatan
Masyarakat dan Keperawatan,
Universitas Gadjah Mada
Rumah Sakit Umum Pusat Dr.
Sardjito Yogyakarta

dr. Faisal Habib, SpJP(K), FIHA
Departemen Kardiologi dan
Kedokteran Vaskular
Fakultas kedokteran, Universitas
Sumatera Utara
RSUP Haji Adam Malik, Medan

Prof. Dr. dr. Ganesja Mulia Harimurti
SpJP(K), FIHA, FAsCC
Departemen Kardiologi dan
Kedokteran Vaskular
Fakultas Kedokteran Universitas
Indonesia
Rumah Sakit Jantung dan Pembuluh
Darah Harapan Kita

Dr. dr. Hariadi Hariawan, SpPD,
SpJP(K), FIHA
Departemen Kardiologi dan
Kedokteran Vaskular
Fakultas Kedokteran, Kesehatan
Masyarakat dan Keperawatan,
Universitas Gadjah Mada
Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito
Yogyakarta

dr. Hary Sakti Muliawan, PhD, SpJP,
FIHA
Departemen Kardiologi dan
Kedokteran Vaskular
Fakultas Kedokteran Universitas
Indonesia
Rumah sakit Universitas Indonesia

dr. Hendry Purnasidha Bagaswoto,
SpJP(K), FIHA
Departemen Kardiologi dan Kedokteran
Vaskular
Fakultas Kedokteran, Kesehatan
Masyarakat dan Keperawatan,
Universitas Gadjah Mada
Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito
Yogyakarta

dr. Heny Martini, SpJP(K), FIHA
Departemen / SMF Jantung dan
Pembuluh Darah
Fakultas Kedokteran Universitas
Brawijaya
Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Saiful
Anwar Malang

dr. Heru Sulastomo, Sp.JP(K), FIHA
Departemen Kardiologi dan Kedokteran
Vaskular
Fakultas Kedokteran Universitas
Sebelas Maret
Surakarta

Dr. dr. Indriwanto Sakidjan Atmosudigdo
SpJP(K), MARS, FSCAI, FIHA
Departemen Kardiologi dan Kedokteran
Vaskular
Fakultas Kedokteran Universitas
Indonesia
Rumah Sakit Jantung dan Pembuluh
Darah Harapan Kita

dr. Irmalita, SpJP(K), FIHA
Departemen Kardiologi dan
Kedokteran Vaskular
Fakultas Kedokteran Universitas
Indonesia
RS Antam Medika Jakarta

dr. Irnizarifka, SpJP, FIHA, FAPSC
Departemen Kardiologi dan
Kedokteran Vaskular
Fakultas Kedokteran Universitas
Sebelas Maret
Rumah Sakit Universitas Sebelas
Maret

dr. Leonardo Paskah Suciadi SpJP,
FIHA
Siloam Heart Institute/ Siloam
Hospitals Kebon Jeruk (Jakarta)

Dr. dr. Lucia Kris Dinarti SpPD(K),
SpJP(K), FIHA, FAsCC
Departemen Kardiologi dan
Kedokteran Vaskular
Fakultas Kedokteran, Kesehatan
Masyarakat dan Keperawatan,
Universitas Gadjah Mada
Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito
Yogyakarta

dr. Luh Olivia Saraswati, SpJP, FIHA
Departemen Kardiologi dan Kedokteran
Vaskular
Fakultas Kedokteran Universitas
Udayana
Rumah Sakit Universitas Udayana

dr. Made Satria Yudha Dewangga,
M.Biomed, SpJP, FIHA
Departemen Kardiologi dan Kedokteran
Vaskular
Fakultas Kedokteran Universitas
Udayana
RSUP Sanglah Denpasar

dr. Mefri Yanni, SpJP(K), FIHA
Bagian Kardiologi dan Kedokteran
Vaskular
Fakultas Kedokteran Universitas
Andalas /
RSUP Dr M Djamil Padang

dr. Nia Dyah Rahmianti, SpJP, FIHA
Departemen Kardiologi dan Kedokteran
Vaskuler
Fakultas Kedokteran Universitas
Airlangga
Rumah Sakit Universitas Airlangga

Dr. Med. dr. Putrika PR Gharini,
SpJP(K), FIHA
Departemen Kardiologi dan
Kedokteran Vaskular
Fakultas Kedokteran, Kesehatan
Masyarakat dan Keperawatan,
Universitas Gadjah Mada
Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito
Yogyakarta

dr. Sisca Natalia Siagian, SpJP(K),
FIHA
Departemen Kardiologi dan
Kedokteran Vaskular
Fakultas Kedokteran Universitas
Indonesia
Rumah Sakit Jantung dan Pembuluh
Darah Harapan Kita

dr. Valerinna Yogibuana S, SpJP(K)
FIHA
SMF Kardiologi dan Kedokteran
Vaskular
Rumah Sakit Umum Propinsi Saiful
Anwar Malang-Jawa Timur
Fakultas Kedokteran Universitas
Brawijaya

dr. Vidya Gilang Rejeki, SpJP, FIHA
Departemen Kardiologi dan Kedokteran
Vaskular,
Fakultas kedokteran Universitas
Indonesia
RS Jantung dan Pembuluh Darah
Harapan Kita

dr. Yulius Patimang, SpA, SpJP(K),
FIHA
Departemen Kardiologi dan Kedokteran
Vaskuler
Fakultas Kedokteran Universitas
Hasanuddin
Rumah Sakit Umum Pusat Dr.Wahidin
Sudirohusodo Makassar

KATA SAMBUTAN Ketua PP PERKI

Assalamualaikum Wr. Wb.

Dengan memanjatkan puji dan syukur kehadirat Allah SWT, maka buku **“PEDOMAN DIAGNOSIS DAN TATALAKSANA HIPERTENSI PULMONAL”** yang disusun oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia ini dapat terselesaikan dengan baik.

Kami mengharapkan buku ini dapat dipergunakan sebagai panduan dan pegangan dalam memberikan pelayanan Kesehatan Jantung dan Pembuluh Darah di rumah sakit – rumah sakit dan fasilitas-fasilitas pelayanan kesehatan di seluruh Indonesia.

Kami sampaikan penghargaan yang setinggi tingginya kepada tim penyusun buku panduan ini yang telah meluangkan waktu, tenaga dan keahliannya untuk menyelesaikan tugas ini hingga buku ini dapat diterbitkan.

Sesuai dengan perkembangan ilmu dan teknologi kardiovaskular, buku panduan ini akan selalu dievaluasi dan disempurnakan agar dapat dipergunakan untuk memberikan pelayanan yang terbaik dan berkualitas.

Semoga buku panduan ini bermanfaat bagi kita semua.

Wassalaamu’alaikum Wr. Wb,

Pengurus Pusat

Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia



DR. Dr. Isman Firdaus, SpJP(K), FIHA
Ketua

Kata Pengantar

Ketua Pokja Hipertensi Pulmonal

Puji dan syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas rahmatnya sehingga buku panduan hipertensi pulmonal yang disusun oleh pokja hipertensi pulmonal dapat terselesaikan dengan baik. Buku ini disusun untuk memberikan arahan serta panduan bagi dokter spesialis jantung dan pembuluh darah dalam melakukan diagnosis dan tatalaksana pasien dengan hipertensi pulmonal sehingga dapat memberikan manfaat yang sebesar-besarnya kepada pasien. Kami menyadari bahwa masih terdapat banyak kekurangan dalam penyusunan pedoman ini, oleh karena itu kami akan terus meninjau dan melakukan revisi sejalan dengan perkembangan ilmu, penelitian, dan temuan baru. Masukan untuk perbaikan ini sangat diharapkan dan dipergunakan untuk perbaikan dipedoman berikutnya.

Akhir kata, kepada seluruh pihak yang turut membantu dari awal hingga terbitnya buku pedoman ini dan tim penyusun yang sudah berkontribusi, kami ucapkan banyak terima kasih. Semoga buku pedoman ini dapat menjadi acuan, tepat guna dan bermanfaat untuk mencapai pelayanan yang berkualitas bagi pasien hipertensi pulmonal.



Dr. dr. Lucia Kris Dinarti SpPD(K), SpJP(K), FIHA, FAsCC

Ketua POKJA Hipertensi Pulmonal

Daftar Isi

Kata Sambutan.....	i
Kata Pengantar.....	ii
Daftar isi.....	iii
Daftar Tabel dan Gambar.....	viii
Tabel.....	viii
Gambar.....	ix
Daftar Singkatan.....	xi
Kelas Rekomendasi dan Peringkat Bukti.....	xv
Bab 1. Pendahuluan.....	1
Bab 2. Definisi dan Epidemiologi Hipertensi Pulmonal.....	3
2.1 Definisi Hipertensi Pulmonal.....	3
2.2 Patofisiologi Hipertensi Pulmonal.....	3
2.3 Definisi Hipertensi Pulmonal Secara Hemodinamik.....	3
2.4 Epidemiologi Hipertensi Pulmonal.....	5
Bab 3. Klasifikasi Hipertensi Pulmonal.....	6
Bab 4. Diagnosis Hipertensi Pulmonal.....	9
4.1 Kecurigaan Klinis PH.....	9
4.1.1 Gejala klinis.....	9
4.1.2 Pemeriksaan fisik.....	9
4.2 Pemeriksaan Penunjang.....	9
4.2.1 Elektrokardiografi (EKG).....	9
4.2.2 Foto rontgen toraks.....	9
4.2.3 Laboratorium dan imunologi.....	10
4.2.4 Tes fungsi paru dan analisis gas darah.....	10
4.2.5 Uji latih kardiopulmonal.....	10
4.2.6 Ekokardiografi transthorakal.....	11
4.2.7 Scan ventilasi/perfusi paru (<i>V/Q lung scanning</i>).....	12
4.2.8 Computed tomography (CT).....	12
4.2.9 Penyadapan jantung kanan.....	13
4.2.10 Pemeriksaan penunjang lain.....	15
4.3. Algoritma Diagnosis PH Terkini.....	15
4.4. Rekomendasi Skrining Populasi Risiko Tinggi.....	17
4.4.1 <i>Human immunodeficiency virus</i> (HIV).....	17
4.4.2 Hipertensi portopulmoal.....	17

4.4.3	Penyakit jantung kongenital.....	17
4.4.4	Penyakit jaringan ikat	18
Bab 5.	Hipertensi Arteri Pulmonal	20
5.1.	Kriteria diagnosis dan evaluasi pasien PAH	20
5.2.	Kateterisasi Jantung Kanan dan Tes Vasoreaktivitas Paru	22
5.3.	Terapi	22
5.3.1	Konsep dan terapi umum	22
5.3.1.1	Langkah-langkah umum	23
5.3.1.2	Aktivitas fisik dan rehabilitasi yang diawasi.	23
5.3.1.3	Kehamilan, pengendalian kehamilan & terapi hormonal paska menopause.....	24
5.3.1.4	Bedah elektif.....	25
5.3.1.5	Pencegahan infeksi	25
5.3.1.6	Dukungan psikososial.....	25
5.3.1.7	Kepatuhan pada terapi	26
5.3.1.8	Melakukan perjalanan (<i>Traveling</i>)	26
5.3.1.9	Konseling genetik	26
5.3.2	Berbagai terapi suportif lainnya.....	27
5.3.2.1	Antikoagulan oral.....	27
5.3.2.2	Diuretik	28
5.3.2.3	Oksigen	28
5.3.2.4	Digoksin dan obat kardiovaskular lain	28
5.3.2.5	Anemia dan status besi	29
5.3.3	Terapi spesifik vasodilator pulmoner.....	29
5.3.3.1	<i>Calcium channel blockers</i> (CCB).....	29
5.3.3.2	<i>Endothelin receptor antagonists</i> (ERA).....	30
5.3.3.3	<i>Phosphodiesterase type 5 inhibitors</i> (PDE-5i) dan <i>guanylate cyclase stimulators</i> (sGC).....	31
5.3.3.4	<i>Prostacyclin analogues</i> dan <i>prostacyclin receptor agonists</i>	32
5.3.3.5	<i>Nitric oxide</i> (NO)	34
5.3.3.6	Algoritma terapi	34
5.4	Hipertensi Arteri Pulmonal idiopatik.....	39
5.5	Hipertensi Arteri Pulmonal yang diturunkan.....	40
5.6	PAH yang Diinduksi oleh Obat-obatan dan Toksin.....	42
Bab 6.	Hipertensi Arteri Pulmonal yang Berubungan dengan PJB.....	45
6.1.	Sindroma Eisenmenger	45
6.2.	PAH Terkait Dengan Pirau Sistemik ke Pulmonal	47

6.3. PAH Dengan Defek yang Kecil / Insidental.....	49
6.4. PAH Setelah Koreksi Defek.....	50
6.4.1. PAH setelah koreksi defek biventrikel	50
6.4.2. PAH setelah koreksi univentrikel (Operasi Fontan).....	50
6.5. Subset Spesifik Hipertensi Arteri Pulmonal (PAH).....	51
6.5.1. Hipertensi Arteri Pulmonal (PAH) pada PJB Dewasa	51
6.5.1.1. Diagnosis.....	52
6.5.1.2. Tatalaksana	54
6.5.2. Hipertensi Arteri Pulmonal Idiopatik/ <i>Idiopathic Pulmonary Artery Hypertension</i> (IPAH) pada Pediatrik	55
6.5.2.1. Definisi.....	56
6.5.2.2. Diagnosis.....	56
6.5.2.3. Terapi	58
6.5.2.4. Prognosis.....	60
Bab 7. Hipertensi Pulmonal Terkait Gagal Jantung Kiri.....	61
7.1 Pendahuluan.....	61
7.2 Definisi dan Klasifikasi	61
7.3 Pendekatan Diagnosis dan Diagnosis Banding	63
7.4 Penelitian Klinis dan Terapi	65
7.4.1 Uji klinis & terapi untuk PH yang disebabkan penyakit jantung kiri	65
7.4.2 Tes vasoreaktivitas pada PH dan gagal jantung stadium lanjut	65
7.5 Kesimpulan	66
Bab 8. Hipertensi Pulmonal Akibat Penyakit Paru dan/atau Hipoksia	67
8.1 Pendahuluan.....	67
8.2 Definisi dan Patogenesis	67
8.2.1 Hipertensi pulmonal akibat penyakit paru obstruktif kronis	68
8.2.2 Hipertensi pulmonal akibat penyakit interstisial paru.....	68
8.2.3 Hipertensi pulmonal akibat combined pulmonary fibrosis & emphysema.	69
8.2.4 Hipertensi pulmonal akibat sarkoidosis	69
8.2.5 Hipertensi pulmonal terkait hipoventilasi dan hipoksia	70
8.3 Diagnosis.....	70
8.3.1 Manifestasi klinis	70
8.3.2 Pemeriksaan fisik	71
8.3.3 Pemeriksaan penunjang	71
8.4 Tatalaksana	73
8.4.1 Hipertensi pulmonal akibat penyakit paru obstruktif kronis	73
8.4.2 Hipertensi pulmonal akibat penyakit interstisial paru	74

8.4.3 Hipertensi pulmonal akibat CPFE	74
8.4.4 Hipertensi pulmonal akibat sarkoidosis.....	74
8.4.5 Hipertensi pulmonal terkait hipoventilasi dan hipoksia.....	74
8.5 Prognosis.....	75
Bab 9. Hipertensi pulmonal Tromboemboli Kronik atau <i>Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension</i> (CTEPH)	76
9.1 Gambaran Umum	76
9.2 Diagnosis.....	76
9.3 Pencitraan pada CTEPH	77
9.3.1 Ventilasi/perfusi <i>Scan</i> (<i>V/Q scan</i>).....	77
9.3.2 CT angiografi pulmonal (CTPA)	78
9.3.4 Angiografi pulmonal	78
9.3.5 MRI kardiak (CMRI)	78
9.3.6 Doppler Vaskular.....	79
9.4 Tatalaksana	79
9.4.1 Medikamentosa.....	80
9.4.2 <i>Ballon Pulmonary Angioplasty</i> (BPA).....	80
9.4.3. Pembedahan <i>Pulmonary Endarterectomy</i> (PEA).....	82
Bab 10. Hipertensi Pulmonal dengan Mekanisme Tidak Jelas atau Multifaktorial	84
Pendahuluan	84
Klasifikasi.....	84
10.1. Hipertensi Pulmonal Grup 5 Akibat Kelainan Hematologi.....	85
10.1.1 Anemia hemolitik kronik - <i>Autoimmune Hemolytic Anemia</i> (AIHA).....	85
10.1.2 Anemia hemolitik kronik – <i>Sickle Cell Disease</i>	85
10.1.3 Anemia hemolitik kronik – Talasemia.....	86
10.1.4 Penyakit mieloproliferatif kronik.....	86
10.1.5 Splenektomi	87
10.2. Hipertensi Pulmonal Grup 5 Akibat Kelainan Sistemik	87
10.2.1 Sarkoidosis.....	87
10.2.2. <i>Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis</i> (PLCH)	88
10.2.3. <i>Lymphangiomyomatosis</i> (LAM)	89
10.3. Hipertensi Pulmonal Grup 5 Akibat Kelainan Metabolik.....	89
10.3.1. <i>Glycogen Storage Disease</i> (GSD)	89
10.3.2. Gaucher Disease (GD).....	90
10.3.3. Kelainan hormon tiroid	90
10.4. Hipertensi Pulmonal Grup 5 Akibat Kelainan Lain	91
10.4.1. <i>Fibrosing mediastinitis</i>	91

10.4.2. Penyakit ginjal kronik	91
Kesimpulan	92
Bab 11. Tatalaksana Kegawatan pada Hipertensi pulmonal	93
11.1 Patofisiologi Gagal Jantung Kanan Akut.....	93
11.2.Tatalaksana Dekompensasi Akut Hipertensi pulmonal.....	95
11.2.1 Prinsip pemantauan hemodinamik pasien Hipertensi pulmonal dan gagal jantung kanan di ruang rawat intensif.....	95
11.2.2 Identifikasi faktor pencetus.....	96
11.2.3.Optimisasi volume	96
11.2.4 Inotropik	97
11.2.5 Vasopressor	97
11.3. Tindakan Intervensi Non Bedah Pada Hipertensi pulmonal.....	98
11.4. Alat Bantu Pendukung Sirkulasi Mekanik	99
11.4.1 Mekanisme kerja	100
11.6 Transplantasi Paru dan Jantung-Paru	102
11.6.1 Prosedur transplantasi, perawatan pasca transplantasi & luaran klinis	104
Daftar Pustaka.....	106

Daftar Tabel dan Gambar

Tabel

- Tabel 2.1 Gambaran patofisiologi pada pembuluh darah paru yang mendasari PH
- Tabel 2.2 Definisi hipertensi pulmonal secara hemodinamik dan parameter yang terukur
- Table 3.1 Klasifikasi klinis hipertensi pulmonal
- Tabel 3.2 Obat dan toksin yang berhubungan dengan PAH
- Tabel 3.3 Hipertensi pulmonal karena obstruksi arteri pulmonalis
- Tabel 3.4 Hipertensi pulmonal dengan mekanisme tidak jelas dan/atau multifaktorial
- Tabel 4.1 Probabilitas PH dari pemeriksaan ekokardiografi pada pasien bergejala yang diduga PH
- Tabel 4.2 Tanda-tanda ekokardiografi curiga PH yang digunakan untuk menilai probabilitas PH sebagai tambahan pemeriksaan
- Tabel 4.3 Nilai normal tekanan dan saturasi setiap ruang jantung pada kateterisasi jantung kanan dan kiri
- Tabel 4.4 Rekomendasi skrining pada pasien dengan risiko tinggi untuk hipertensi arteri pulmonalis
- Tabel 5.1 Penilaian risiko pada PAH
- Tabel 5.2 Saran penilaian dan waktu kaji ulang pasien dengan PAH
- Tabel 5.3 Rekomendasi langkah-langkah tata laksana umum
- Tabel 5.4 Rekomendasi Terapi Suportif
- Tabel 5.5 Subset pasien dengan PAH spesifik yang berpotensi terhadap pemberian monoterapi awal.
- Tabel 5.6 Rekomendasi untuk monoterapi awal hipertensi pulmonal arteri (Grup 1) berdasarkan fungsional kelas World Health Organization (WHO)
- Tabel 5.7 Rekomendasi terkait kemanjuran terapi kombinasi awal untuk PAH (Grup 1) berdasarkan kelas fungsional World Health Organization (WHO)
- Tabel 5.8 Rekomendasi terkait kemanjuran terapi kombinasi sekuensial untuk PAH (Grup 1) berdasarkan kelas fungsional World Health Organization (WHO)
- Tabel 5.9 Klasifikasi gen PAH

- Tabel 5.10 Tingkat risiko obat-obatan dan toksin yang menginduksi PAH
- Tabel 5.11 Mekanisme PAH yang diinduksi oleh obat-obatan
- Tabel 6.1 Rekomendasi diagnosis dan tatalaksana Pasien PAH pasca koreksi defek
- Tabel 7.1 *Pre-Test Probability* PH pada HFpeF
- Tabel 10.1 Klasifikasi Hipertensi pulmonal oleh WHO fokus pada PH Grup 5
- Tabel 11.1 Monitoring di ruang intensif untuk pasien hipertensi pulmonal dan gagal jantung kanan
- Tabel 11.2 Efek Hemodinamik Alat Pendukung Peredaran Darah Mekanik untuk Gagal Jantung VKa, baik Gagal Jantung Kanan Terisolasi atau Gagal Biventrikular
- Tabel 11.3 Kriteria rujukan dan daftar pasien untuk transplantasi paru

Gambar

- Gambar 4.1 Transisi bentuk gelombang tekanan normal setiap ruang jantung pada kateterisasi jantung kanan
- Gambar 4.2 Algoritma diagnosis PH dan penyebabnya: triase kasus mendesak dan diagnosis kondisi umum
- Gambar 4.3 Algoritma diagnosis PH dan penyebabnya di pusat ahli PH
- Gambar 5.1 Algoritma terapi PAH.
- Gambar 5.2. Skema diagnosis IPAH dan HPAH
- Gambar 5.3 Mortalitas kumulatif pasien dengan HPAH
- Gambar 6.1 Hipertensi Arteri Pulmonal pada anak dan dewasa dengan PJB sebagai kontinum mulai dari kelainan jantung yang dapat dioperasi hingga penyakit pembuluh darah paru yang parah
- Gambar 6.2. Algoritma diagnosis dan tatalaksana PAH-PJBD
- Gambar 6.3 Algoritma diagnosis untuk anak atau dewasa muda dengan kecurigaan PAH
- Gambar 7.1 Tekanan-tekanan intrakardiak pada kateterisasi jantung kanan
- Gambar 8.1 Diagram alur diagnosis PH akibat penyakit paru dan/atau hipoksia
- Gambar 9.1 Alur Diagnosis CTEPH
- Gambar 9.2 Alur Tata Laksana CTEPH

Gambar 9.3. a) Angiografi paru b) kateter masuk ke stenosis; c) wire masuk di antara material fibrosis dan balon dikembangkan sehingga jaringan stenosis ruptur; d) angiografi setelah BPA

Gambar 9.4 a.)Lapang pandang intraluminal arteri pulmonalis ketika *pulmonary endarterectomy* ; b.) Material tromboembolik yang diambil dari arteri pulmonary kanan dan kiri

Gambar 11.1 Patofisiologi Gagal jantung kanan akut

Gambar 11.2 Evolusi Gradual Hipertensi pulmonal

Gambar 11.3 Tatalaksana dekompensasi akut Hipertensi pulmonal

Gambar 11.4 Efek perubahan volum pada fungsi kardiak saat keadaan gagal jantung kanan

Gambar 11.5 Ilustrasi tindakan BAS (kiri), Tindakan *BAS*

Gambar 11.6 Alat Bantu Pendukung Sirkulasi Mekanik untuk Gagal Jantung VKa

Gambar 11.7 Algoritma Penggunaan Alat Pendukung Sirkulasi Mekanik Akut pada Gagal Jantung Kanan

Daftar Singkatan

6MWD	<i>6-minute walking distance</i>
ACE-i	<i>angiotensin-converting enzyme inhibitor</i>
ACVRL1/ALK1	<i>activin A receptor like type 1</i>
AGD	<i>analisa gas darah</i>
AIHA	<i>autoimmune hemolytic anemia</i>
ALAT	<i>alanine aminotransferase</i>
AMCS	<i>acute mechanical circulatory support</i>
ANA	<i>antinuclear antibodies</i>
AO	<i>aorta</i>
ASAT	<i>aspartate aminotransferase</i>
ASD	<i>atrial septal defect</i>
AVF	<i>arteriovenous fistula</i>
BAS	<i>balloon atrial septostomy</i>
BMPR2	<i>bone morphogenetic protein receptor type II</i>
BNP	<i>brain natriuretic peptide</i>
BPA	<i>ballon pulmonary angioplasty</i>
CAVSD	<i>complete atrioventricular septal defect</i>
CCB	<i>calcium channel blockers</i>
CI	<i>cardiac index</i>
CKD	<i>chronic kidney disease</i>
CMRI	<i>cardiac magnetic resonance imaging</i>
CO	<i>cardiac output</i>
COPD	<i>chronic obstructive pulmonary disease</i>
CPFE	<i>combined pulmonary fibrosis and emphysema</i>
CT	<i>computed tomography</i>
CTD	<i>connective tissue disease</i>
CTED	<i>chronic thromboembolic disease</i>
CTEPH	<i>chronic thromboembolic pulmonary hypertension</i>
CTPA	<i>CT pulmonary angiogram / CT angiografi pulmonal</i>
CVP	<i>central venous pressure / tekanan vena sentral</i>
DLCO	<i>lung diffusion capacity for carbon monoxide / difusi paru-paru terhadap karbon monoksida</i>
DPAH	<i>drug-related pulmonary arterial hypertension</i>
DPG	<i>diastolic pressure gradient</i>
ECLS	<i>extra corporeal life support</i>
EKG	<i>elektrokardiografi</i>
ENG	<i>endoglin</i>
ERA	<i>endothelin receptor antagonists</i>
ERS	<i>european respiratory society</i>
ESC	<i>european society of cardiology</i>
ESRD	<i>end stage renal disease</i>

FA	<i>femoral artery</i>
FDA	<i>food and drug administration</i>
FVC	<i>forced vital capacity</i>
GD	<i>gaucher disease</i>
GSD	<i>glycogen storage disease</i>
HFpEF	<i>failure preserved ejection fraction</i>
HFrEF	<i>failure reduced ejection fraction</i>
HIV	<i>human immunodeficiency virus</i>
HPAH	<i>hereditary pulmonary arterial hypertension</i>
HPAH	<i>heritable pulmonary arterial hypertension</i>
IABP	<i>intra aortic ballon pump</i>
IAS	<i>interatrial septum</i>
ILD	<i>interstitial lung disease</i>
IPAH	<i>idiopathic pulmonary artery hypertension / hipertensi arteri pulmonal idiopatik</i>
IPF	<i>idiopathic pulmonary fibrosis</i>
IVC	<i>inferior vena cava</i>
LAM	<i>lymphangiomyomatosis</i>
LAS	<i>lung allocation score</i>
LES	<i>lupus eritematosus sistemik</i>
L-R shunt	<i>left-to-right shunt</i>
LV	<i>left ventricle</i>
LVAD	<i>left ventricular assist device</i>
LVEDP	<i>Left ventricular end-diastolic pressure</i>
MAP	<i>mean arterial pressure / tekanan arteri rata-rata</i>
MOHS	<i>malignant obesity hypoventilation syndrome</i>
mPAP	<i>mean pulmonary artery pressure</i>
NO	<i>nitric oxide</i>
NT-proBNP	<i>N-terminal pro-BNP</i>
NYHA	<i>new york heart association</i>
O ₂	<i>oksigen</i>
ODHA	<i>orang dengan HIV/AIDS</i>
OSA	<i>obstructive sleep apnea</i>
PA	<i>pulmonary artery / arteri pulmonalis</i>
PAH	<i>pulmonary arterial hypertension / hipertensi arteri pulmonal</i>
PAP	<i>pulmonary artery pressure / tekanan arteri pulmonalis</i>
PAPVD	<i>partial anomalous pulmonary venous drainage</i>
PAWP	<i>pulmonary artery wedge pressure / tekanan baji arteri pulmonalis</i>
PCA	<i>prostacyclin analogue</i>
PCH	<i>pulmonary capillary hemangiomatosis</i>
PCWP	<i>pulmonary capillary wedge pressure / tekanan baji kapiler paru</i>
PDA	<i>patent ductus arteriosus</i>
PDE-5i	<i>phosphodiesterase type 5 inhibitors</i>
PEA	<i>pulmonary endarterectomy / pembedahan pulmonary endarterectomy</i>

PFO	<i>patent foramen ovale</i>
PH	<i>pulmonary hypertension / hipertensi pulmonal</i>
PH-LHD	<i>pulmonary hypertension left heart disease / hipertensi pulmonal akibat jantung kiri</i>
PJB	penyakit jantung bawaan
PJBD	penyakit jantung bawaan dewasa
PLCH	<i>pulmonary langerhans cell histiocytosis</i>
PPH	<i>primary pulmonary hypertension</i>
PPHN	<i>pulmonary hypertension of the newborn</i>
PPOK	penyakit paru obstruktif kronis
PVAcct	<i>early diastolic pulmonary regurgitant velocity</i>
PVD	<i>pulmonary vascular disease / penyakit vaskular pulmonal</i>
PVOD	<i>pulmonary veno-occlusive disease</i>
PVR	<i>pulmonary vascular resistance / tahanan vaskular paru</i>
PVRI	<i>pulmonary vascular resistance index</i>
Qp/Qs	<i>flow ratio pulmoner - sistemik</i>
RAP	<i>right atrial pressure</i>
RBBB	<i>right bundle branch block</i>
RBC	<i>red blood cell</i>
RCT	<i>randomized controlled trial</i>
RHC	<i>right heart catheterization / penyadapan jantung kanan</i>
RV	<i>right ventricle</i>
SAPH	<i>sarcoid-associated pulmonary hypertension</i>
SCD	<i>sickle cell disease</i>
SE	sindroma eisenmenger
sGC	<i>soluble Guanylate Cyclase</i>
SS	<i>systemic sclerosis</i>
ST	<i>specific PAH therapy</i>
SVD	<i>sinus venosus defect</i>
SvO ₂	saturasi oksigen vena campuran
SVR	<i>systemic vascular resistance</i>
TFP	tes fungsi paru
TGA-VSD	<i>transposition of great arteries - ventricular septal defect</i>
TGF- β	<i>transforming growth factor-β</i>
TH-RVAD	<i>tandem heart - right ventricle assist device</i>
TPG	<i>transpulmonary pressure gradient</i>
TR Vmax	<i>tricuspid regurgitant velocity</i>
TSH	<i>thyroid stimulating hormone</i>
V/Q scan	<i>ventilation/perfusion scan</i>
VA-ECMO	<i>venoarterial extracorporeal membrane oxygenation</i>
Vka	ventrikel kanan
Vki	ventrikel kiri
VO ₂	konsumsi oksigen
WHO	<i>world health organization</i>

WHO-FC *world health organization functional class*
WSPH *world symposium pulmonary hypertension*
WU *woods unit*

Kelas Rekomendasi dan Peringkat Bukti

Kelas Rekomendasi (*class of recommendation*)

	Definisi	Saran untuk penggunaan
Kelas I	Bukti dan/atau kesepakatan bersama bahwa pengobatan tersebut bermanfaat dan efektif.	Direkomendasikan atau diindikasikan
Kelas II	Bukti dan/atau pendapat yang berbeda tentang manfaat pengobatan atau tindakan tersebut.	
Kelas IIa	Bukti dan pendapat lebih mengarah kepada manfaat atau kegunaan.	Beralasan untuk dilakukan
Kelas IIb	Manfaat atau efektivitas kurang didukung oleh bukti atau pendapat.	Dapat dipertimbangkan untuk dilakukan
Kelas III	Bukti atau kesepakatan bersama bahwa pengobatan tersebut tidak berguna atau tidak efektif, bahkan beberapa kasus kemungkinan membahayakan.	Tidak direkomendasikan

Disadur dari Galie et al. 2016. *2015 ESC Guideline of Diganosis and Treatment of Pulmonary Hypertension*.

Peringkat Bukti (*level of evidence*)

Tingkat bukti A	Data berasal dari beberapa penelitian klinik acak berganda atau meta-analisis
Tingkat bukti B	Tingkat data berasal dari satu penelitian acak berganda atau beberapa penelitian tidak acak
Tingkat bukti C	Data berasal dari consensus opini para ahli dan/atau penelitian kecil, bukti C studi retrospektif, atau registri

Disadur dari Galie et al. 2016. *2015 ESC Guideline of Diganosis and Treatment of Pulmonary Hypertension*.

Bab 1.

Pendahuluan

Lucia Kris Dinarti, Bambang Budi Siswanto

Hipertensi Pulmonal (PH) menurut *6th World Symposium on Pulmonary Hypertension* pada tahun 2018 didefinisikan sebagai peningkatan *mean pulmonary artery pressure* (mPAP) >20 mmHg dari pengukuran langsung lewat kateterisasi jantung kanan. Kondisi ini digolongkan menjadi 5 golongan menurut WHO (*World Health Organization*) sesuai dengan etiologinya, akan tetapi satu hal yang menjadi ciri khas umum dari kesemua golongan adalah terjadinya proses *remodeling* pada pembuluh darah pulmonal yang menyebabkan peningkatan tekanan arteri pulmonalis dan pada akhirnya memunculkan gejala klinis yang umumnya ditemukan.

Secara epidemiologi, hipertensi pulmonal adalah penyakit yang termasuk jarang ditemukan, dengan angka prevalensi di seluruh dunia hanya sebesar 20-70 juta orang. Meskipun angka prevalensinya relatif rendah, penyakit ini tetap menjadi satu problem kesehatan akibat beberapa faktor permasalahan yang hingga kini masih menjadi momok baik bagi petugas kesehatan maupun pasien.

Hal pertama yang menjadi permasalahan adalah kondisi PH memiliki prognosis yang buruk, dimana angka kematian dan rawat ulang tinggi, meskipun optimalisasi pengobatan PH dalam dekade terakhir ini telah berkontribusi besar terhadap peningkatan prognosis pasien. Tidak hanya itu, beban dari seseorang yang memiliki kondisi PH dapat berlangsung lama dan secara lambat laun semakin parah. Yang lebih berbahaya lagi, sifat dari kondisi ini yang baru menunjukkan keluhan bila sudah berada dalam stadium lanjut, dimana peningkatan resistensi vaskular pulmonal yang progresif dapat berujung kepada kegagalan fungsi paru dan jantung. Hal inilah yang berkontribusi besar terhadap buruknya prognosis pasien PH.

Satu faktor lain yang turut mempersulit penatalaksanaan kondisi ini adalah tidak khasnya gejala yang dapat dimunculkan oleh kondisi ini, sehingga acap kali PH luput dari deteksi para sejawat tenaga medis. Tak hanya gejalanya yang tidak khas, kebutuhan akan alat tes diagnosis yang tidak selalu tersedia di berbagai pelosok daerah membuat proses diagnosis PH sering terhambat. Alhasil, banyak sekali sejawat dokter dan tenaga medis lainnya yang mengalami kesulitan dalam menentukan diagnosis dan memutuskan apakah inisiasi terapi PH terutama terapi spesifik hipertensi arteri pulmonal (PAH) sudah dapat dimulai pada seseorang yang

memang dicurigai mengalami kondisi tersebut.

Tatalaksana spesifik untuk kondisi PAH hingga kini masih berkuat pada tiga jalur persinyalan utama, yaitu jalur *prostacyclin*, *endothelin*, dan *nitric oxide*, tiga persinyalan molekuler yang utamanya mempengaruhi kemampuan vasodilatasi arteri pulmonalis sehingga dapat membantu perbaikan gejala pasien. Sayangnya, proses *remodeling* arteri pulmonalis yang merupakan proses sentral dalam patogenesis PAH masih belum dapat diintervensi secara efektif oleh pilihan obat yang tersedia. Ditambah dengan fakta bahwa obat-obatan spesifik PAH tergolong langka dan wajib dikonsumsi seumur hidup, hal ini juga menjadi satu masalah lain bagi bagi kesemua pihak, baik dari sisi kesehatan maupun dari sisi sosioekonomi.

Melihat dari berbagai kendala yang ditemui di atas, strategi pendeteksian dan penatalaksanaan PH yang efektif dan efisien amatlah diperlukan untuk mengurangi beban pasien dan tenaga medis dalam menangani kondisi kronik ini. Untuk memfasilitasi hal tersebut, dibutuhkan suatu pedoman diagnosis dan tatalaksana yang komprehensif dan jelas, agar harapannya dapat digunakan sebagai acuan bagi para sejawat dokter dan tenaga medis lainnya yang sangat mungkin bertemu dengan kasus PH pada praktek klinis sehari-hari. Semoga kedepannya pedoman ini dapat berkontribusi dalam memperbaiki prognosis dan kualitas hidup pasien PH kedepannya.

Bab 2.

Definisi dan Epidemiologi Hipertensi Pulmonal

Anggoro Budi Hartopo, Agnes Lucia Panda

2.1 Definisi Hipertensi Pulmonal

Hipertensi pulmonal (PH) adalah kelainan patofisiologi pada pembuluh darah paru-paru yang dapat melibatkan berbagai kondisi klinik dan dapat menjadi komplikasi dari penyakit-penyakit kardiovaskular dan respirasi. Hipertensi pulmonal (PH) ditandai dengan peningkatan tekanan rerata arteri pulmonalis (*mean pulmonary artery pressure / mPAP*) di atas normal, yaitu > 20 mmHg dan peningkatan tahanan vaskular pulmonal (*pulmonary vascular resistance/PVR*) di atas normal, pada kondisi istirahat.

2.2. Patofisiologi Hipertensi Pulmonal

Patofisiologi PH melibatkan proses remodeling pada pembuluh darah pulmonal, mulai dari arteri pulmonalis utama, arteri lobaris, arteri segmentalis arteri distalis, arteriola pulmonalis, kapiler sampai ke vena pulmonalis postkapiler. Proses lesi remodeling tersebut berlangsung secara bertahap dan dalam berbagai derajat keparahan lesi. Pada sistem arteri, proses remodeling meliputi: 1) akumulasi sel-sel abnormal pada endotel dan lapisan intima (fibrosis intima, lesi trombotik dan lesi pleksiform), otot polos arteri pulmonalis (hipertrofi/hiperplasi otot polos dan infiltrasi fibroblast), dan lapisan adventisia (fibrosis adventisia), 2) berkurangnya atau hilangnya densitas arteriola pulmonalis prekapiler, dan 3) infiltrasi perivaskular oleh sel-sel inflamasi yang berlebihan (limfosit B dan T, sel mast, sel dendritik, makrofag dan sebagainya). Tabel 2.1 menunjukkan gambaran patofisiologi pada pembuluh darah pulmonal yang mendasari terjadinya PH.

2.3. Definisi Hipertensi Pulmonal Secara Hemodinamik

Hipertensi pulmonal secara hemodinamik didefinisikan sebagai peningkatan tekanan rerata arteri pulmonalis (mPAP) > 20 mmHg melalui penyadapan jantung kanan (*right heart catheterization/RHC*) pada kondisi istirahat. Nilai mPAP yang normal pada saat istirahat adalah 14 ± 3 mmHg, dengan batas atas normal sekitar 20 mmHg.

Pembuluh Darah Pulmonal	Patofisiologi
Arteri pulmonalis utama (elastis)	Kekakuan (stiffening), trombus terorganisasi pada hipertensi pulmonal tromboemboli kronik (CTEPH)
Arteri lobaris (elastis)	Kekakuan (stiffening), trombus terorganisasi (pada CTEPH)
Arteri segmentalis (elastis)	Kekakuan (stiffening), trombus terorganisasi (pada CTEPH)
Arteri distalis (muskularis) (diameter 500 μm -70 μm)	Vasokonstriksi, hipertrofi/hiperplasi tunika media, fibrosis intima dan adventisia, lesi trombotik insitu, lesi pleksiform
Arteriola pulmonalis (diameter 70 μm – 20 μm)	Vasokonstriksi, hilangnya/berkurangnya densitas arteriola, obliterasi lesi trombotik, muskularisasi abnormal, inflamasi perivaskular
Kapiler	Hilangnya densitas kapiler
Venula dan vena pulmonalis (postkapiler)	Hiperplasi medial/muskular, fibrosis intima, inflamasi perivenular, peningkatan tekanan postkapiler kronik (pada hipertensi pulmonal grup II), destruksi parenkim paru dan inflamasi (pada hipertensi pulmonal grup III)

Tabel 2.1 Gambaran patofisiologi pada pembuluh darah paru yang mendasari PH

Namun, peningkatan mPAP > 20 mmHg saja tidak bisa digunakan untuk menentukan kondisi klinik khusus yang mendasari proses patofisiologi hipertensi pulmonal. Hal ini disebabkan karena peningkatan mPAP mempunyai berbagai penyebab, antara lain peningkatan curah jantung (*cardiac output/CO*), piraou jantung dari kiri-ke-kanan, peningkatan tekanan baji arteri pulmonalis (*pulmonary artery wedge pressure/PAWP*) pada penyakit jantung kiri, kondisi hiperviskositas dan penyakit vaskular pulmonal (*pulmonary vascular disease/PVD*) akibat perubahan struktural/remodeling pada arteri pulmonalis distalis/arteriola. Dengan demikian, selain mPAP, mengikutsertakan parameter tahanan vaskular paru (PVR) pada definisi Phdapat memberikan gambaran karakteristik patofisiologi dan lebih bermakna secara klinis. Nilai PVR merupakan hasil perhitungan dari formula: $(\text{mPAP}-\text{PAWP})/\text{CO}$, sehingga penilaian PVR dapat membedakan kenaikan mPAP akibat PVD (pra-kapiler) atau akibat kenaikan PAWP atau kenaikan CO (postkapiler) atau kombinasi dari keduanya.

Sehingga secara hemodinamik, berdasarkan ketiga parameter tersebut, yaitu mPAP, PVR dan PAWP, maka definisi PH dibagi menjadi tiga yaitu: PH prekapiler, PH postkapiler terisolasi, dan kombinasi dari PH pre dan post kapiler (tabel 2.2)

Definisi	Parameter hemodinamik	Kelompok klinis
PH	mPAP >20 mmHg	Seluruh kelompok
PH prekapiler	mPAP >20 mmHg, PAWP ≤15 mmHg PVR ≥ 3 Wood Unit	1, 3, 4 dan 5
PH postkapiler terisolasi	mPAP >20 mmHg PAWP >15 mmHg PVR < 3 Wood Unit	2 dan 5
Kombinasi dari PH pra dan post kapiler	mPAP >20 mmHg PAWP >15 mmHg PVR ≥ 3 Wood Unit	2 dan 5

Tabel 2.2 Definisi hipertensi pulmonal secara hemodinamik dan parameter yang terukur

2.4 Epidemiologi Hipertensi Pulmonal

Secara umum, angka-angka epidemiologi PH tidak diketahui dengan pasti. Inggris melaporkan prevalensi PH sebesar 97 kasus/1.000.000 populasi dengan rasio perempuan:pria 1,8. Amerika Serikat melaporkan angka kematian PH berdasarkan usia berkisar antara 4,5-12,3 kasus/100.000 populasi. Berdasarkan data registri besar, PH akibat penyakit jantung kiri atau PH grup II mempunyai prevalensi yang tertinggi dibandingkan PH grup lain.

Hipertensi arteri pulmonal (PAH) atau PH grup I mempunyai estimasi prevalensi terendah 15 kasus/1.000.000 populasi dewasa, sedangkan estimasi insidensi terendah 2,4 kasus/1.000.000/tahun populasi dewasa. Di Eropa, prevalensi PAH berkisar antara 15-60 kasus/1.000.000 populasi dan dengan insidensi 5-10 kasus/1.000.000/tahun. Di Indonesia, baik PH maupun PAH belum mempunyai data prevalensi dan insidensi yang terdokumentasi dengan baik. Registri dari salah satu rumah sakit pusat rujukan jantung di Indonesia menunjukkan bahwa prevalensi dan insidensi PAH terbanyak adalah akibat penyakit jantung bawaan pada dewasa. Data terbaru menunjukkan kenaikan insidensi PAH pada kelompok usia dewasa, dengan usia rerata saat diagnosis antara 50-65 tahun.

Hipertensi pulmonal grup II dan grup III mempunyai insidensi dan prevalensi yang terkait penyakit yang mendasarinya, yaitu penyakit jantung kiri dan penyakit paru-paru kronik. Belum ada data yang pasti tentang insidensi dan prevalensi PH grup ini. Pada kasus hipertensi pulmonal akibat tromboemboli kronik (*chronic thromboembolic pulmonary hypertension/CTEPH*), prevalensi di Eropa menunjukkan angka 3,2 kasus/1.000.000 populasi dan insidensi mencapai 0,9 kasus/1.000.000/tahun. Data nasional di Indonesia belum terdokumentasi dengan baik, sehingga tidak diketahui angka prevalensi maupun insidensinya.

Bab 3.

Klasifikasi Hipertensi Pulmonal

Hary Sakti Muliawan, Dyah Wulan Anggrahini

Berdasarkan *the 6th World Symposia on Pulmonary Hypertension*, maka PH dikelompokkan menjadi 5 grup (Tabel 3.1). Klasifikasi ini bertujuan untuk mengelompokkan kondisi klinis berdasarkan patofisiologi, presentasi klinis, karakteristik hemodinamik dan respon tatalaksana.

1. Hipertensi Arteri Pulmonal (PAH) 1.1. PAH Idiopatik 1.2. PAH Diturunkan/Hereditas 1.3. PAH Akibat obat dan toksin 1.4. PAH yang berhubungan dengan: 1.4.1. Penyakit jaringan ikat 1.4.2. Infeksi <i>Human Immunodeficiency Virus</i> (HIV) 1.4.3. Hipertensi porta 1.4.4. Penyakit jantung bawaan 1.4.5. Schistosomiasis 1.5. PAH yang respon pada penggunaan <i>calcium channel blockers</i> 1.6. PAH penyakit oklusi vena pulmonalis dan/atau hemangiomatosis kapiler pulmonal 1.7. PH persisten pada neonatus
2. PH diakibatkan penyakit jantung kiri 2.1. PH akibat gagal jantung dengan <i>preserved</i> LVEF 2.2. PH akibat gagal jantung dengan <i>reduced</i> LVEF 2.3. Penyakit katup jantung 2.4. Kondisi kardiovaskular bawaan / didapat yang mengarah ke PH pasca-kapiler
3. PH diakibatkan penyakit paru dan/atau hipoksia 3.1. Penyakit paru obstruktif 3.2. Penyakit paru restriktif 3.3. Penyakit paru lain dengan campuran antara obstruksi/restriktif 3.4. Hipoksia tanpa penyakit paru 3.5. Penyakit perkembangan paru
4. PH diakibatkan obstruksi arteri pulmonalis 4.1. PH tromboemboli kronis 4.2. Obstruksi arteri pulmonalis lainnya
5. PH dengan mekanisme tidak jelas dan/atau multifaktorial 5.1. Kelainan hematologi 5.2. Kelainan sistemik dan metabolik 5.3. Kelainan lain 5.4. Penyakit jantung bawaan kompleks

Table 3.1 Klasifikasi klinis hipertensi pulmonal

Untuk PAH yang berhubungan dengan obat dan toksin dibagi menjadi 2 subgrup (tabel 3.2) untuk memudahkan klinisi dalam mengidentifikasi obat yang memerlukan pengawasan khusus. Grup pertama yaitu “Asosiasi definitif” yang

termasuk obat-obatan dengan studi epidemiologi *case-control* atau secara *multicenter* berskala besar dan grup kedua merupakan “Mungkin berhubungan” yang berdasarkan serial kasus. Sedangkan PAH yang berhubungan dengan penyakit jantung bawaan dibagi menjadi 4 subgrup, yaitu sindrom Eisenmenger, pirau kiri ke kanan, defek yang ditemukan secara kebetulan atau kecil dan defek yang telah dioperasi atau ditutup. Sedangkan PH diakibatkan obstruksi arteri pulmonalis dan PH dengan mekanisme tidak jelas dan multifaktorial diuraikan pada tabel 3.3 dan tabel 3.4.

Asosiasi Definitif	Mungkin Berhubungan
<ul style="list-style-type: none"> • Aminorex • Fenfluramine • Dexfenfluramine • Benfluorex • Methamphetamines • Dasatinib • Minyak rapeseed 	<ul style="list-style-type: none"> • Kokain • Phenylpropanilamine • L-tryptophan • St Jhon'swort • Amphetamines • Interferon $-\alpha$ dan $-\beta$ • Agen alkilasi • Bosutinib • Agen antivirus yang berkerja langsung terhadap hepatitis C • Leflunomide • Indirubin (Ramuan tradisional China Qing-Dail)

Tabel 3.2 Obat dan toksin yang berhubungan dengan PAH

4.1 PH tromboemboli kronis
4.2 Obstruksi arteri pulmonalis lainnya
4.2.1. Sarkoma atau angiosarkoma
4.2.2. Tumor ganas lainnya
Karsinoma ginjal
Karsinonauterin
Tumor germcell testis
Tumor lainnya
4.2.3. Tumor tidak ganas
Leiomiomauterin
4.2.4. Arteritis tanpa penyakit jaringan ikat
4.2.5. Stenosis arteri pulmonalis bawaan
4.2.6. Parasit
Hydatidosis

Tabel 3.3 Hipertensi pulmonal karena obstruksi arteri pulmonalis

5.1 Kelainan hematologi	Anemia hemolitik kronik Kelainan mieloproliferatif
5.2 Kelainan sistemik dan metabolik	<i>Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis</i> <i>Gaucher Disease</i> <i>Glycogen Storage Disease,</i> Neurofibromatosis Sarkoidosis
5.3 Kelainan lainnya	Gagal ginjal kronik dengan atau tanpa hemodialisa <i>Fibrosing Mediastinitis</i>
5.4 Penyakit jantung bawaan kompleks	

Tabel 3.4 Hipertensi pulmonal dengan mekanisme tidak jelas dan/atau multifaktorial

Bab 4.

Diagnosis Hipertensi Pulmonal

Mefri Yanni, Aussie Fitriani Ghaznawie, Luh Olivia Saraswati

4.1 Kecurigaan Klinis Hipertensi Pulmonal

4.1.1 Gejala klinis

Gejala PH tidak spesifik, seperti sesak saat beraktivitas, mudah lelah, lemas, nyeri dada, pusing atau sinkop, dan kadang disertai batuk. Gejala gagal jantung kanan yang progresif (edema, asites, distensi abdomen) terjadi seiring dengan progresivitas penyakit. Gejala lain dari PH seperti hemoptisis, sindrom Ortner / suara serak (paralisis pita suara unilateral) dan aritmia dapat terjadi, namun jarang.

4.1.2 Pemeriksaan fisik

Pada pemeriksaan fisik dapat ditemukan peningkatan bunyi jantung kedua (komponen P2), ventrikel kanan terangkat, distensi vena jugularis, refluks hepatojugular, asites, hepatomegali dan/atau splenomegali, edema, murmur regurgitasi katup trikuspid/pulmoner, dan gallop S3. Penyakit yang berhubungan dengan PH dapat diketahui melalui riwayat penyakit dan pemeriksaan fisik.

4.2 Pemeriksaan Penunjang

4.2.1 Elektrokardiografi (EKG)

Kelainan pada EKG sering ditemukan pada PH derajat berat. Akan tetapi, tidak ditemukannya kelainan pada EKG bukan berarti diagnosis PH tersingkir. Kelainan EKG yang dapat ditemukan, antara lain P pulmoner, *right axis deviation*, hipertrofi ventrikel kanan, *strain* ventrikel kanan, *right bundle branch block*, dan pemanjangan QTc. *Strain* pada ventrikel kanan memiliki angka sensitivitas tertinggi. Pemanjangan dari QTc dan pelebaran dari kompleks QRS menandakan keparahan penyakit. Aritmia supraventrikular seperti atrial flutter dan atrial fibrilasi dapat ditemukan pada stadium lanjut.

4.2.2 Foto rontgen toraks

Kelainan rontgen toraks yang dapat ditemukan pada pasien dengan PAH adalah dilatasi arteri pulmonaris sentral disertai dengan menurunnya

vaskularisasi di perifer (*pruning*). Pembesaran atrium dan ventrikel kanan juga terdapat pada beberapa kasus PH yang sudah lanjut. Rontgen toraks dapat membantu membedakan PH arteri dan vena melalui gambaran peningkatan atau penurunan rasio arteri vena, serta membantu penegakan diagnosis diferensial PH jika terdapat tanda penyakit paru (PH grup 3) atau kongesti vena pulmonalis akibat kelainan jantung kiri (PH grup 2). Seperti EKG, hasil rontgen toraks yang normal tidak dapat eksklusi adanya PH.

4.2.3 Laboratorium dan imunologi

Pemeriksaan darah kurang berperan dalam penegakan diagnosis PH, tetapi membantu membedakan jenis-jenis PH serta mengetahui ada tidaknya komplikasi pada organ lain. Gangguan fungsi tiroid sering terjadi bersamaan dengan PAH, dan perlu dipertimbangkan bila terjadi perubahan klinis mendadak. Gangguan fungsi liver menandakan adanya kongesti maupun efek samping obat. Peningkatan *brain natriuretic peptide* (BNP) dan *N-terminal pro-BNP* (NT-proBNP) menandakan adanya *overload* ventrikel kanan dan merupakan prediktor dari prognosis yang buruk.

Skrining hepatitis, HIV, dan penyakit jaringan ikat juga sebaiknya rutin diperiksa. Peningkatan kadar *antinuclear antibodies* (ANA) sering ditemukan, meskipun dengan titer yang rendah (1:80). Pasien dengan penyakit jaringan ikat yang berhubungan dengan thrombophilia dan *chronic thromboembolic* PH (CTEPH) sebaiknya diperiksa parameter untuk koagulopati dan thrombophilia, seperti *anticardiolipin antibodies*, *lupus anticoagulant* dan *anti- β 2-glycoprotein antibodies*.

4.2.4 Tes fungsi paru dan analisis gas darah

Tes fungsi paru harus mencakup kapasitas total paru-paru dan kapasitas difusi paru-paru terhadap karbon monoksida (DLCO). Mayoritas pasien dengan PAH didapatkan komponen restriktif ringan. Penurunan DLCO yang nyata (<60% prediksi) atau hipoksemia berat saat aktivitas menandakan adanya penyakit oklusi vena/hemangiomas pada kapiler paru.

4.2.5 Uji latihan kardiopulmonal

Uji latihan kardiopulmonal ini bersifat non invasif dan merupakan tes pengukuran hemodinamik. Uji latihan ini dapat mengukur derajat hipoperfusi relatif dari paru terhadap sirkulasi sistemik yang terjadi saat latihan pada

pasien dengan PH, menentukan derajat keparahan dari keterbatasan latihan, serta menilai respon terapi.

Uji latih kardiopulmonal ini juga dapat membantu menentukan penyebab dari keterbatasan latihan pada pasien sesak yang tidak diketahui penyebabnya. Pemeriksaan ini sebaiknya tidak rutin dilakukan pada pasien yang berisiko PAH namun tidak bergejala, tetapi dapat digunakan untuk menilai kapasitas latihan pada pasien yang telah terdiagnosis PAH dan menentukan prognosis.

4.2.6 Ekokardiografi transtorakal

Pemeriksaan ini merupakan pemeriksaan penunjang non invasif yang paling penting, meskipun diagnosis pasti PH ditegakkan berdasarkan pemeriksaan kateterisasi jantung kanan. Probabilitas PH berdasarkan pemeriksaan ekokardiografi transtorakal menggunakan kombinasi beberapa parameter yang terdiri dari *tricuspid regurgitant velocity* (TR Vmax), ditambah dengan parameter tambahan seperti ukuran ventrikel kanan, fungsi septum interventrikular, fluktuasi dari vena cava inferior (IVC) terhadap siklus respirasi, area sistolik atrium kanan, pola kecepatan aliran sistolik terhadap *early diastolic pulmonary regurgitant velocity* (PVA_{cd}), serta diameter dari Arteri Pulmonalis seperti yang terlihat pada tabel 4.1 dan 4.2.

Untuk mengubah derajat probabilitas PH dibutuhkan minimal dua tanda ekokardiografi dari kategori yang berbeda (A/B/C) yang terdapat pada Tabel 4.2.

TR Vmax (m/s)	Tanda PH (minimal 2)	Probabilitas PH
≤ 2.8 / tidak terukur	Tidak ada	Rendah
≤ 2.8 / tidak terukur	Ada	Sedang
2.9 – 3.4	Tidak ada	
2.9 – 3.4	Ada	Tinggi
> 3.4	Tidak perlu	

Tabel 4.1 Probabilitas PH dari pemeriksaan ekokardiografi pada pasien bergejala yang diduga PH. Disadur dari Galie et al. 2016. 2015 ESC *Guideline of Diganosis and Treatment of Pulmonary Hypertension*

A: Ventrikel	B: Arteri Pulmonalis	C: IVC / Atrium Kanan
Rasio diameter basal ventrikel kanan dengan diameter basal ventrikel kiri > 1	PVA _{ct} < 105 ms / <i>mid-systolic notching</i>	IVC > 21 mm dengan kolapsibilitas <50% saat inspirasi dalam / <20% saat inspirasi biasa
<i>Flattening</i> dari septum interventrikular (<i>left ventricular eccentricity index</i> > 1.1 saat sistolik dan/atau diastolik)	<i>Early diastolic pulmonary regurgitation velocity</i> >2.2 m/s	Area atrium kanan (akhir sistolik) > 18 m ²
	Diameter arteri pulmonalis >25 mm	

Tabel 4.2 Tanda-tanda ekokardiografi curiga PH yang digunakan untuk menilai probabilitas PH sebagai tambahan pemeriksaan. Disadur dari Galie et al. 2016. 2015 ESC *Guideline of Diganosis and Treatment of Pulmonary Hypertension*.

4.2.7 Scan ventilasi/perfusi paru (V/Q lung scanning)

V/Q lung scanning digunakan untuk menegaskan diagnosis CTEPH.

Nilai normal dari pemeriksaan ini menyingkirkan diagnosis CTEPH. V/Q lung scan merupakan metode skrining adanya CTEPH pada pasien PH. V/Q scan dengan probabilitas rendah atau normal menyingkirkan adanya CTEPH (sensitivitas 90-100%, spesifitas 94-100%).

4.2.8 Computed Tomography (CT)

Pencitraan CT meningkatkan kecurigaan PH jika didapatkan adanya dilatasi dari ventrikel kanan, atrium kanan, dan pelebaran arteri pulmonalis (diameter \geq 29 mm), atau perbandingan antara diameter dari arteri pulmonalis/aorta asenden \geq 1. Pemeriksaan CT toraks dengan resolusi tinggi tanpa menggunakan kontras dapat mengidentifikasi penyakit parenkim paru sehingga dapat digunakan untuk membedakan PH yang disebabkan oleh penyakit paru (PH grup 3) dengan PAH (PH grup 1).

Perubahan khas pada CT scan dari PVOD adalah edema interstisial dengan opasifikasi *ground-glass* sentral difus dan penebalan septa interlobular. Gambaran *ground-glass* juga didapatkan pada >1/3 pasien PAH. Hemangiomas kapiler paru menunjukkan penebalan difus bilateral dari septa interlobular dan adanya opasitas noduler yang kecil tanpa batas yang jelas. CTEPH dapat didiagnosis pada CT angiografi pulmoneris dengan gambaran obstruksi total pada arteri pulmonalis maupun lapisan intima yang ireguler.

4.2.9 Penyesuaian jantung kanan

Penyesuaian jantung kanan (*right heart catheterization/RHC*) dibutuhkan dalam penegakan diagnosis PAH dan CTEPH, menilai keparahan gangguan hemodinamik dan uji vasoreaktif pada beberapa pasien. Kateterisasi jantung kiri dan/atau angiografi koroner dapat dilakukan bersamaan jika terdapat angina, faktor risiko penyakit jantung koroner atau gagal jantung dengan EF normal maupun disfungsi sistolik dan/atau diastolik pada TTE.

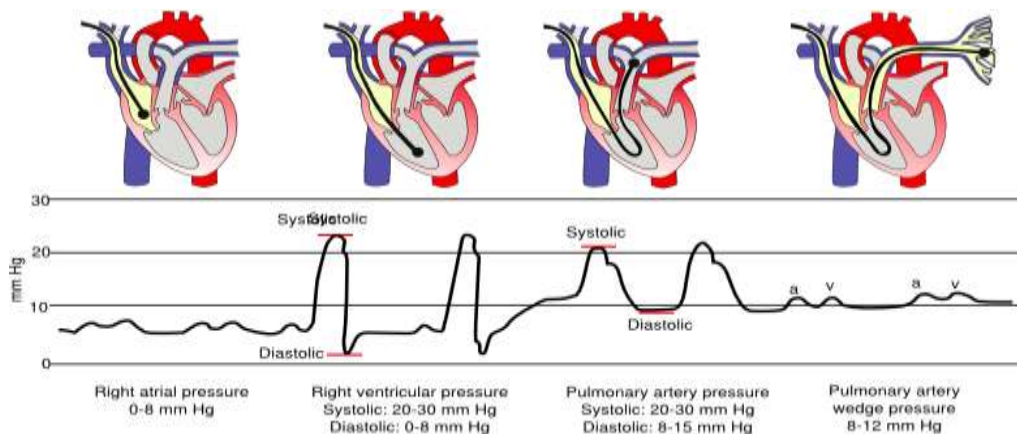
Pada RHC, pengukuran tekanan sebaiknya dilakukan pada PA, *wedge* PA, RV dan RA. PAWP merupakan penanda tekanan RA dan sebaiknya diukur dari rata-rata tiga kali pengukuran. Sampel darah untuk oksimetri minimal diambil dari vena cava superior dan inferior serta PA. Saturasi oksigen sistemik di arteri juga harus diukur. Pengukuran saturasi oksigen *stepwise* dilakukan pada pasien dengan saturasi arteri pulmonalis >75% dan jika ada kecurigaan *left-to-right shunt*. Curah jantung (*cardiac output* atau CO) sebaiknya diukur dengan termodilusi atau metode Fick direk. Metode Fick indirek dapat digunakan, namun dengan reliabilitas yang rendah. Pengukuran lain yang didapatkan dari RHC adalah *transpulmonary pressure gradient* (TPG) dan *pulmonary vascular resistance* (PVR). PVR >3 WU menegaskan diagnosis PAH. Tabel 4.3 Menunjukkan nilai normal tekanan dan saturasi pada setiap ruang jantung

Tes vasoreaktif paru dilakukan saat RHC dan digunakan untuk mengidentifikasi pasien IPA, HPAH atau PAH diinduksi obat yang dapat diberikan terapi penyekat kanal kalsium dosis tinggi. Preparat standar yang digunakan adalah *nitric oxide* (NO) inhalasi 10-20 ppm, namun epoprostenol intravena, adenosine intravena atau iloprost inhalasi juga dapat digunakan sebagai alternatif. Respon akut positif ditandai dengan adanya penurunan mPAP ≥ 10 mmHg dan dengan nilai akhir dari mPAP ≤ 40 mmHg dengan CO yang menurun atau tetap.

Lokasi	Tekanan normal (mmHg)	Rata-Rata	Saturasi Oksigen
Atrium kanan	1-8	3	75%
Ventrikel kanan			75%
<i>Peak systolic</i>	15-30	25	
<i>End diastolic</i>	1-7	4	
Arteri pulmonalis			75%
<i>Peak systolic</i>	15-30	25	
<i>End diastolic</i>	4-12	9	
<i>Mean</i>	9-19	15	
<i>Pulmonary capillary wedge pressure (PCWP)</i>	4-12	9	100%
Atrium kiri	2-12	8	100%
Ventrikel kiri			100%
<i>Peak systolic</i>	90-140	130	
<i>End diastolic</i>	5-12	8	
Aorta			100%
<i>Peak systolic</i>	90-140	130	
<i>End diastolic</i>	60-90	70	
<i>Mean</i>	70-105	85	
Resistensi Pembuluh Darah	Nilai normal (Woods unit)		
<i>Systemic Vascular Resistance (SVR)</i>	9-20		
<i>Pulmonary Vascular Resistance (PVR)</i>	0.5-1.5		

Tabel 4.3 Nilai normal tekanan dan saturasi setiap ruang jantung pada kateterisasi jantung kanan dan kiri

Gambar 4.1 Transisi bentuk gelombang tekanan normal setiap ruang jantung pada kateterisasi jantung kanan



Disadur dari Braunwald E et al. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine 8th Ed

4.2.10 Pemeriksaan penunjang lain

Cardiac magnetic resonance (CMR) dapat membantu dalam evaluasi ukuran, morfologi dan fungsi RV, volume sekuncup, CO, massa RV dan distensi arteri pulmonalis. Pada pasien dicurigai PH, CMR memiliki nilai prognosis tinggi untuk identifikasi PH jika didapatkan *late gadolinium enhancement*, penurunan distensibilitas arteri pulmonalis dan aliran *retrograde*.

Pemeriksaan darah dilakukan untuk identifikasi beberapa etiologi serta komplikasi PH. Pemeriksaan hematologi, kimia darah rutin dan fungsi tiroid harus dilakukan pada seluruh pasien, selain beberapa tes serologi untuk mendeteksi adanya penyakit jaringan ikat, hepatitis dan HIV.

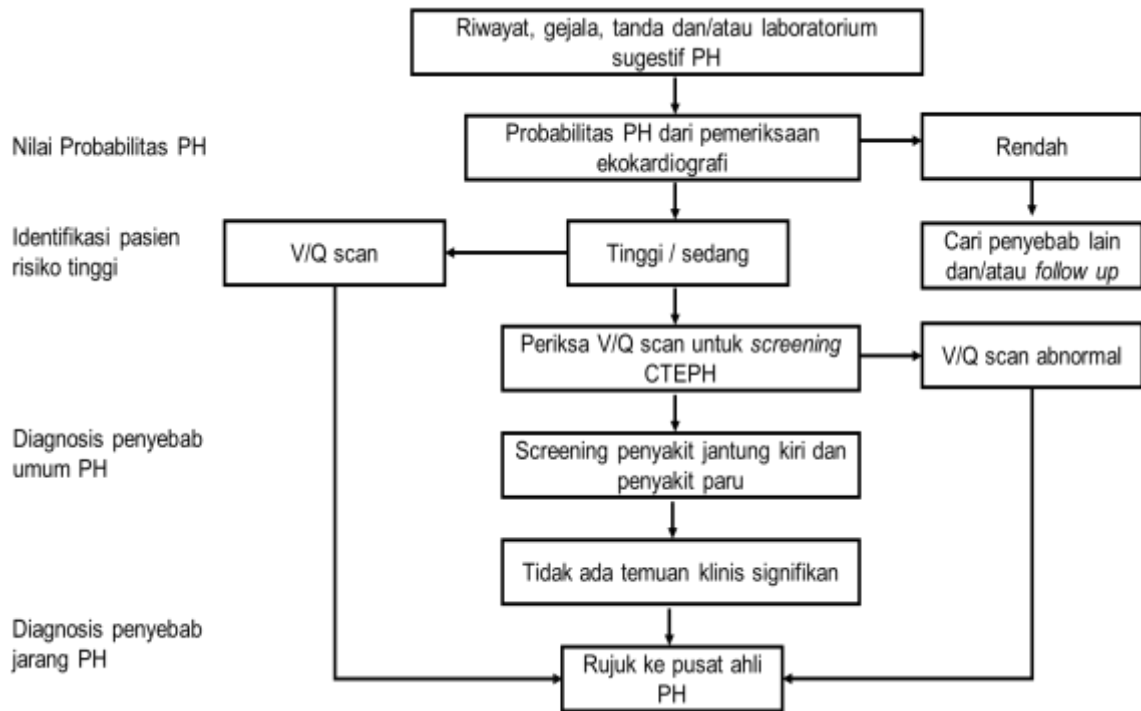
Tes genetik berupa skrining mutasi *Bone morphogenetic protein receptor type II* (BMPR2) dan konseling genetik dilakukan pada pasien dengan kecurigaan HPAH. Jika tidak ditemukan mutasi BMPR2 pada pasien HPAH, IPAH berusia <40 tahun atau PAH dengan riwayat penyakit atau keluarga dengan telangiectasis hemoragik herediter, maka skrining gen ACVRL1 dan ENG sebaiknya dilakukan. Jika mutasi gen tersebut juga tidak ditemukan, maka dapat dilanjutkan dengan skrining mutasi gen yang lain (KCNK3, CAV1, dll). Sedangkan mutasi EIF2AK4 dilakukan pada pasien dengan penyakit obstruksi vena paru familial.

4.3. Algoritma Diagnosis PH Terkini

Algoritma diagnosis yang telah dimodifikasi membagi pendekatan diagnosis PH menjadi 2, yaitu :

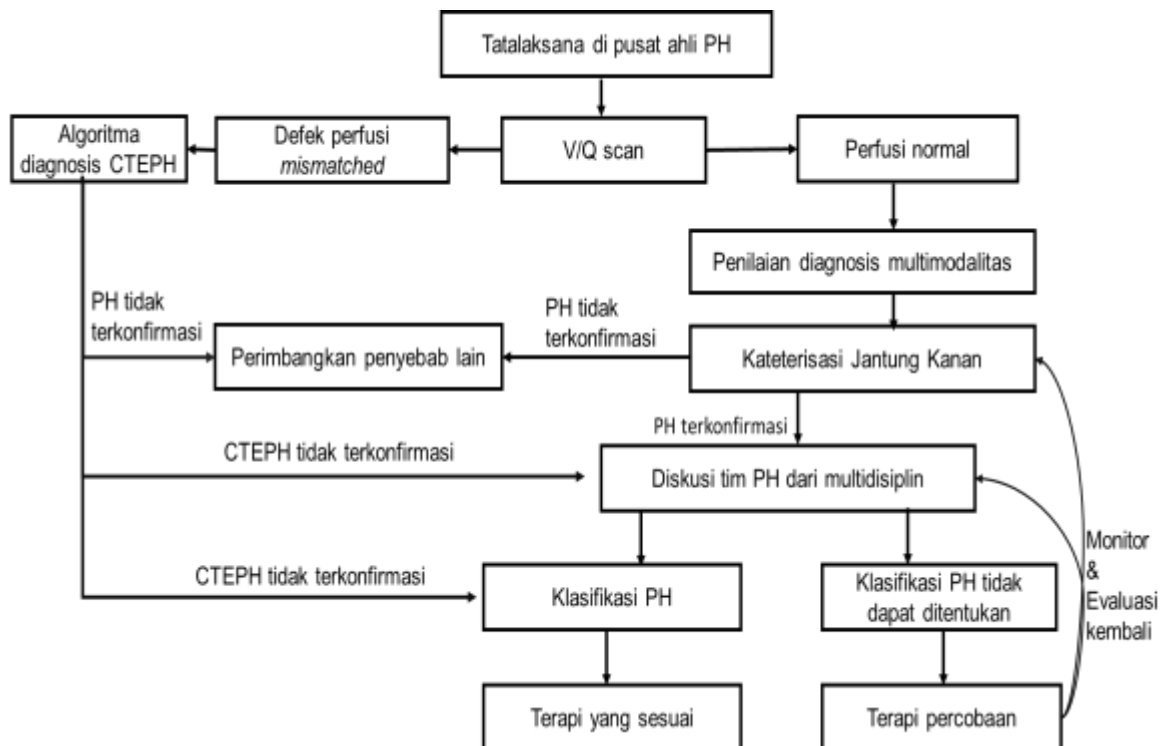
- 1) Di luar pusat / senter PH, meliputi rekomendasi untuk pasien dengan risiko tinggi/penyakit tahap lanjut yang memerlukan triase cepat ke pusat ahli PH (Gambar 4.2)
- 2) Fokus pada diagnosis PH ketika pasien dirujuk ke pusat / senter PH (Gambar 4.3)

Gambar 4.2 Algoritma diagnosis PH dan penyebabnya: triase kasus mendesak dan diagnosis kondisi umum



Disadur dari Frost et al. 2019. *Diagnosis of Pulmonary Hypertension*.

Gambar 4.3 Algoritma diagnosis PH dan penyebabnya di pusat ahli PH



Disadur dari Frost et al. 2019. *Diagnosis of Pulmonary Hypertension*.

4.4. Rekomendasi Skrining Populasi Risiko Tinggi

4.4.1 Human immunodeficiency virus (HIV)

Human Immunodeficiency Virus (HIV) menjadi salah satu penyumbang terbesar etiologi PAH, dan PAH merupakan salah satu penyebab kematian terbesar pada Orang Dengan HIV/AIDS (ODHA). Risiko PAH pada ODHA meliputi jenis kelamin dan penggunaan obat intravena. Prevalensi PAH 2 kali lebih tinggi pada ODHA perempuan dibandingkan pria. Penggunaan obat intravena berhubungan dengan PAH terkait HIV. Skrining PAH pada pasien HIV yang bergejala atau yang memiliki satu atau lebih faktor risiko terjadinya HIV-PAH.

4.4.2 Hipertensi portopulmoal

Semua pasien dengan hipertensi portal direkomendasikan untuk dilakukan skrining ekokardiografi. Bila jet regurgitasi trikuspid > 3.4 m/s atau ditemukan pembesaran maupun disfungsi dari atrium kanan dan ventrikel kanan, maka dianjurkan untuk evaluasi lebih lanjut dengan pemeriksaan kateterisasi jantung kanan serta dirujuk ke pusat ahli PH.

4.4.3 Penyakit jantung kongenital

Pada pasien dengan penyakit jantung bawaan, hipertensi arteri pulmonalis dapat terjadi pada 4 subgrup pasien yang berbeda:

1. Sindroma Eisenmenger
2. Pirau sistemik ke pulmoner persisten
3. Pasien dengan PH yang kebetulan memiliki defek jantung bawaan kecil
4. Pasien yang telah menjalani koreksi defek.

PAH per definisi ditemukan pada kelompok pasien 1 dan 3, sehingga skrining PAH harus dilakukan pada kelompok pasien 2 dan 4. Skrining pasca tindakan pada kelompok 4 meliputi evaluasi klinis, EKG, dan ekokardiografi saat kunjungan *follow-up* 3-6 bulan pasca koreksi dan seterusnya setiap kunjungan *follow-up*. Skrining tahunan pasca koreksi harus direncanakan pada pasien dengan peningkatan resistensi pulmoner paru pada pemeriksaan awal atau kombinasi faktor risiko hipertensi arteri pulmonalis lainnya.

4.4.4 Penyakit jaringan ikat

PAH adalah komplikasi yang cukup sering terjadi pada pasien dengan gangguan jaringan ikat, seperti sistemik sklerosis (SS), lupus eritematosus sistemik (LES), artritis rematoid, dermatomyositis dan sindroma Sjogren. SS adalah penyakit jaringan ikat utama yang berhubungan dengan PAH di Eropa dan Amerika, sedangkan di Asia, LES lebih sering ditemukan. Pasien dengan penyakit jaringan ikat dan PAH biasanya berjenis kelamin perempuan (rasio perempuan: laki-laki 4:1), berusia lebih tua (rerata umur saat diagnosis >60 tahun), dan biasanya memiliki komorbid lain.

Sistemik sklerosis adalah penyakit jaringan ikat autoimun yang ditandai dengan vaskulopati dan fibrosis kulit dan organ viseral, yang dapat mengakibatkan kerusakan organ mayor dengan mortalitas tinggi. Selain SS, terdapat juga penyakit lain dalam spektrum SS, yaitu sklerodaktili, kelainan kapiler kuku, dan autoantibodi spesifik untuk SS. *Interstitial lung disease* dan PAH merupakan penyebab mortalitas utama pada golongan penyakit ini. Peningkatan tekanan sistolik arteri pulmonalis pada ekokardiografi *baseline* diasosiasikan dengan penurunan kesintasan.

Pedoman ESC/ERS 2015 merekomendasikan skrining tahunan dengan ekokardiografi pada pasien dengan DLCO >80%. Kateterisasi jantung kanan direkomendasikan pada pasien dengan temuan ekokardiografi risiko intermediet atau tinggi untuk PH. Pasien dengan durasi penyakit >3 tahun dengan DLCO <60% prediksi, diskriminasi dengan menggunakan algoritma DETECT. Algoritma DETECT merupakan algoritma dua tahap yang menggabungkan parameter non-ekokardiografi dan ekokardiografi. Tahap pertama menggunakan parameter non ekokardiografi, yaitu prediksi *forced vital capacity (%FVC)* atau prediksi %DLCO, telangiectasia (riwayat atau klinis saat ini), serum antibodi antisentromer, serum NT-proBNP, serum urat, dan deviasi aksis kanan dari elektrokardiografi. Hasil dari pemeriksaan di atas dimasukkan ke dalam kalkulator DETECT dan apabila *total risk point* mencapai >300, maka dilanjutkan ke tahap kedua menggunakan parameter ekokardiografi. Parameter ekokardiografi yang digunakan adalah luas atrium kanan dan kecepatan regurgitasi trikuspid. Parameter tersebut kembali dimasukkan ke dalam kalkulator dan apabila *total risk point* mencapai >35, maka pasien

direkomendasikan untuk menjalani kateterisasi jantung kanan. Parameter lain yaitu FVC/DLCO% ratio >1.6 dan NT-proBNP lebih dari dua kali batas atas normal.

Rekomendasi	Kelas	LOE
Ekokardiografi direkomendasikan untuk uji skrining pada pasien asimtomatik dengan SS	I	B
Ekokardiografi direkomendasikan untuk uji skrining pada karier mutasi BMPR2 atau keluarga inti pasien dengan hipertensi arteri pulmonalis dan pada pasien hipertensi portal yang direncanakan untuk menjalani transplantasi liver	I	C
Pendekatan kombinasi (biomarka, uji fungsi paru, dan ekokardiografi) sebaiknya dipertimbangkan untuk memprediksi hipertensi pulmonal pada pasien dengan SS	Ila	B
Pasien SS dengan tekanan arteri pulmonalis rerata 21-24 mmHg harus dimonitor secara ketat, karena adanya risiko yang lebih tinggi untuk terjadinya hipertensi arteri pulmonalis	Ila	B
Skrining awal dengan menggunakan algoritma DETECT dapat dipertimbangkan pada pasien dewasa dengan SS dengan durasi penyakit >3 tahun dengan DLCO <60% prediksi	IIb	B
Skrining tahunan dengan ekokardiografi, uji fungsi paru, dan biomarka dapat dipertimbangkan pada pasien dengan SS	Ila	B
Skrining tahunan dengan ekokardiografi dapat dipertimbangkan pada individu dengan mutasi terkait hipertensi arteri pulmonalis dan keluarga inti pasien dengan PAH	IIb	C
Uji latih ekokardiografi tidak direkomendasikan untuk skrining pada pasien risiko tinggi	III	C

Tabel 4.4. Rekomendasi skrining pada pasien dengan risiko tinggi untuk hipertensi arteri pulmonalis

Bab 5.

Hipertensi Arteri Pulmonal

*Leonardo Paskah Suciadi, Aninka Saboe, Anna Fuji Rahimah, Anudya Kartika,
Charlotte Johanna Cool, Heny Martini, Yulius Patimang*

5.1. Kriteria Diagnosis dan Evaluasi Pasien PAH

Hipertensi Arteri Pulmonal (PAH) merupakan grup 1 Hipertensi Pulmonal yang ditandai dengan tiga kriteria diagnosis pada pemeriksaan RHC, yaitu nilai mPAP > 20 mmHg, PAWP ≤ 15 mmHg dan PVR ≥ 3 Wood unit.

Evaluasi pasien dengan PAH secara teratur dan komprehensif sangat direkomendasikan. Hal ini disebabkan karena tidak ada variabel tunggal yang dapat memberikan informasi yang cukup dalam penegakan diagnosis maupun prognosis. Penilaian prognosis pasien dengan PAH memegang peranan yang sangat penting dalam tata laksana penyakit tersebut.

Panduan yang dikeluarkan oleh *European Society of Cardiology* (ESC) pada tahun 2015 dan dituangkan dalam Panduan Hipertensi pulmonal ESC/ERS tahun 2015 (Tabel 5.1) merekomendasikan pendekatan fleksibel dalam penilaian risiko pasien dengan PAH menggunakan stratifikasi multidimensi berdasarkan klinis, fungsional, latihan, biokimia, ekokardiografi, dan variabel hemodinamik. Pasien kemudian dikelompokkan dalam risiko rendah, sedang, dan tinggi berdasarkan kemungkinan mortalitas dalam 1 tahun. Limitasi tabel risiko ini berhubungan dengan adanya pasien yang tumpang tindih dengan parameter prognosis yang merujuk pada lebih dari satu kategori risiko.

Faktor yang menentukan prognosis (perkiraan mortalitas 1 tahun)	Risiko rendah <5%	Risiko sedang 5-10%	Risiko tinggi >10%
Tanda klinis gagal jantung kanan	Tidak ada	Tidak ada	Ada
Progresivitas keluhan	Tidak	Lambat	Cepat
Sinkop	Tidak	Kadang-kadang	Sering
Kelas fungsional WHO	I, II	III	IV
6MWT	>440 m	165-440 m	<165 m
Uji latihan kardiopulmoner	Peak VO ₂ >15 mL/min/kg (perkiraan >65%)	Peak VO ₂ 11-15 mL/min/kg (perkiraan 35-65%)	Peak VO ₂ <11 mL/min/kg (perkiraan <35%)

	VE/VCO ₂ slope <36	VE/VCO ₂ slope 36-44.9	VE/VCO ₂ slope >45
Kadar NT-proBNP plasma	BNP <50 ng/L NT-proBNP <300 ng/L	BNP 50-300 ng/L NT-proBNP 300-1400 ng/L	BNP >300 ng/L NT-proBNP >1400 ng/L
Pencitraan (ekokardiografi, MRI jantung)	Area atrium kanan < 18 cm ² Tidak ada efusi perikard	Area atrium kanan 18-26 cm ² Tidak ada efusi perikard, atau ada namun minimal	Area atrium kanan > 26 cm ² Ada efusi perikard
Hemodinamik	Tekanan atrium kanan <8 mmHg CI ≥2.5 L/min/m ² SvO ₂ > 65%	Tekanan atrium kanan 8-14 mmHg CI 2.0-2.4 L/min/m ² SvO ₂ 60-65%	Tekanan atrium kanan >14 mmHg CI <2.0 L/min/m ² SvO ₂ < 60%

Tabel 5.1 Penilaian risiko pada PAH

6MWD: 6-minute walking distance; BNP: brain natriuretic peptide; CI: cardiac index; NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide; SvO₂: saturasi oksigen vena campuran; VE/VCO₂: CO₂ ekuivalen pada ventilasi; VO₂: konsumsi oksigen; WHO: World Health Organization. Disadur dari Galie et al. 2016. 2015 ESC Guideline of Diganosis and Treatment of Pulmonary Hypertension.

Penilaian komplikasi dan risiko pada pasien PAH perlu dilakukan secara berkala. Panduan yang dikeluarkan oleh ESC pada tahun 2015 mengenai diagnosis dan terapi pada PAH menyarankan dilakukan beberapa penilaian parameter serta interval waktu pemeriksaannya sebagai bagian dari tata laksana komprehensif pada pasien dengan PAH (Tabel 5.2).

	Pemeriksaan awal	Setiap 3-6 bulan ^a	Setiap 6-12 bulan ^a	3-6 bulan setelah perubahan terapi ^a	Jika didapatkan perburukan klinis
Penilaian klinis dan penentuan kelas fungsional	+	+	+	+	+
EKG	+	+	+	+	+
6MWT/Skor dyspnea Borg	+	+	+	+	+
CPET	+		+		+ ^e
Ekokardiografi	+		+	+	+
Laboratorium dasar ^b	+	+	+	+	+
Laboratorium tambahan ^c	+		+		+
Analisis gas darah ^d	+		+	+	+
Kateterisasi jantung kanan	+		+ ^f	+ ^e	+ ^e

Tabel 5.2 Saran penilaian dan waktu kaji ulang pasien dengan PAH

^aInterval disesuaikan dengan kebutuhan pasien. ^bLaboratorium dasar berupa: Hitung darah lengkap, INR (pada pasien yang mendapatkan terapi Vitamin K antagonis), kreatinin serum, natrium, kalium, aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase (ASAT/ALAT) (pada pasien yang mendapatkan terapi *Endothelin Reseptor Antagonis* (ERAs), bilirubin, dan BNP/NT-proBNP. ^cLaboratorium tambahan termasuk *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH), troponin, asam urat, status besi (Fe, ferritin, *soluble transferrin reseptor*. ^dDiambil dari darah arteri atau kapiler arteri; dapat digantikan dengan saturasi oksigen perifer pada pasien yang stabil atau pemeriksaan analisis gas darah tidak tersedia. ^eSebaiknya dipertimbangkan. ^fBeberapa senter melakukan pemeriksaan kateterisasi jantung kanan secara berkala selama kaji ulang. Disadur dari Galie et al. 2016. 2015 ESC *Guideline of Diganosis and Treatment of Pulmonary Hypertension*

5.2. Kateterisasi Jantung kanan dan Tes Vasoreaktivitas Paru

Penyadapan jantung kanan (*right heart catheterization/RHC*) merupakan modalitas diagnosis standar baku dalam menegakkan diagnosis PAH. Kriteria diagnosis PAH harus meliputi mPAP > 20 mmHg, PAWP ≤ 15 mmHg dan PVR ≥ 3 WU. Penjelasan RHC dan vasoreaktivitas dapat dilihat pada bab 4.

5.3. Terapi

5.3.1 Konsep dan terapi umum

Strategi terapi PAH terkini dapat dibagi menjadi tiga langkah utama:

1. Tatalaksana awal meliputi penanganan secara umum, antara lain aktivitas fisik dan rehabilitasi yang diawasi, pengendalian kehamilan dan terapi hormonal paska menopause, bedah elektif, pencegahan infeksi, dukungan psikososial, kepatuhan pada terapi, konseling genetika dan *traveling*, dukungan suportif lainnya (seperti antikoagulan oral, pemberian diuretik, O₂, atau digoksin), rujukan ke pusat kesehatan spesialis dan uji vasoreaktivitas akut (untuk indikasi penggunaan terapi *calcium channel blocker* (CCB) secara kronis).
2. Langkah kedua meliputi pengobatan awal dengan CCB dosis tinggi pada pasien dengan vasoreaktif positif. Pada pasien PAH yang non-vasoreaktif, pengobatan disesuaikan dengan risiko prognosis pasien serta tingkat rekomendasi dan level bukti bagi setiap obat atau kombinasi obat.
3. Langkah selanjutnya terkait dengan respons terhadap strategi pengobatan awal, misal pada kasus dengan respons yang inadekuat, diusulkan pemberian kombinasi obat yang telah terbukti dan transplantasi paru.

5.3.1.1 Langkah-langkah umum

Edukasi yang baik mengenai aktivitas umum secara harian perlu disesuaikan dengan kondisi penyakit yang kronis dan serius yang mengancam jiwa. Pernyataan diagnosis hipertensi pulmonal dapat menyebabkan isolasi sosial. Pasien dan keluarganya perlu didorong untuk berpartisipasi dalam pembentukan kelompok dukungan bagi pasien. Hal ini bermanfaat bagi kemampuan menghadapi masalah, kepercayaan diri, dan wawasan pasien. Rekomendasi untuk langkah-langkah umum dilaporkan pada Tabel 5.3.

Rekomendasi	Kelas ^a	Level ^b
Direkomendasikan agar pasien PAH menghindari kehamilan	I	C
Imunisasi direkomendasikan pada pasien PAH untuk influenza dan infeksi pneumokokus	I	C
Dukungan psikososial direkomendasikan pada pasien PAH	I	C
Latihan olahraga yang diawasi harus dipertimbangkan pada pasien PAH yang mengalami penurunan kondisi secara fisik di bawah terapi medis	Ila	B
Pemberian O ₂ selama penerbangan harus dipertimbangkan bagi pasien kelompok WHO-FC III dan IV dan pada kasus dimana tekanan O ₂ darah arteri berkisar < 60 mmHg	Ila	C
Pada bedah elektif, anestesi epidural lebih disarankan daripada anestesi umum jika memungkinkan	Ila	C
Aktivitas fisik berlebihan dapat menimbulkan gejala penyulit dan tidak direkomendasikan pada pasien PAH	III	C

Tabel 5.3 Rekomendasi langkah-langkah tata laksana umum

O₂: oksigen; PAH: *pulmonary arterial hypertension*; WHO-FC: *World Health Organization functional class*. ^aKelas rekomendasi. ^bLevel of evidence.

5.3.1.2 Aktivitas fisik dan rehabilitasi yang diawasi.

Panduan ESC tahun 2015 merekomendasikan agar penyandang PAH tetap aktif beraktivitas sesuai kondisi fisik. Pasien sebaiknya menghindari aktivitas fisik berlebihan yang dapat menimbulkan gejala-gejala penyulit. Namun, bila pasien telah mengalami penurunan kondisi fisik, pasien dapat melakukan olahraga rehabilitasi yang diawasi dan terukur. Anjuran ini berdasar atas suatu studi *randomized controlled trial* (RCT) yang menunjukkan manfaat dari olahraga terhadap kapasitas fungsional serta kualitas hidup pada pengidap PH. Dua RCT lain yang telah dipublikasikan melaporkan bahwa pasien PAH yang dilatih mencapai aktivitas fisik yang lebih tinggi, disertai penurunan derajat kelelahan dan perbaikan uji jalan 6 menit, fungsi kardiorespirasi, serta kualitas hidup yang lebih baik dibandingkan kontrol. Sampel dari studi-studi ini

berukuran cukup kecil (berkisar antara 19 hingga 183 pasien). Selain itu, keseluruhan pelatihan atau sebagian pelatihan awal sangat diawasi, dan beberapa instansi melakukannya pada saat kondisi rawat inap. Rekomendasi ini terbatas oleh karena adanya kesenjangan antara pengetahuan tentang metode rehabilitasi olahraga yang optimal dan intensitas serta durasi pelatihan. Kekurangannya, karakteristik pengawasan dan mekanisme perbaikan gejala, aktivitas fisik serta kapasitas fungsional masih belum jelas, demikian pula efeknya terhadap prognosis. Program latihan olahraga harus diterapkan di pusat fasilitas kesehatan yang berpengalaman dengan baik dalam perawatan pasien PAH, maupun rehabilitasi pasien yang berat. Selain itu, pasien juga harus diobati dengan terapi farmakologi standar dan kondisi klinis yang stabil sebelum dapat menjalankan program rehabilitasi yang diawasi.

5.3.1.3 Kehamilan, pengendalian kehamilan, dan terapi hormonal paska menopause

Kehamilan masih dihubungkan dengan angka mortalitas yang penting pada PAH. Namun, laporan terbaru menunjukkan bahwa hasil dari kehamilan pada PAH semakin membaik, setidaknya jika PAH terkontrol dengan baik dan terutama pada *responder* jangka panjang terhadap CCB. Satu studi dengan periode 3 tahun dan melibatkan 13 instansi melaporkan bahwa dari 26 kehamilan, tiga perempuan (12%) meninggal dan satu (4%) dengan gagal jantung kanan yang membutuhkan transplantasi jantung-paru segera. Selain itu, terdapat delapan kasus aborsi; dua spontan dan enam diinduksi. Sebanyak 14 kehamilan (62%) digolongkan berhasil, dimana perempuan tersebut melahirkan bayi yang sehat tanpa komplikasi. Sebuah studi dari AS yang melibatkan lima instansi antara tahun 1999 dan 2009, menyebutkan bahwa dari 18 kehamilan, terdapat tiga kematian (17%). Data ini harus dikonfirmasi lewat studi serial yang lebih besar sebelum rekomendasi secara umum diberikan untuk menghindari kehamilan bisa diberikan.

Belum ada konsensus kesepakatan mengenai metode pengendalian kehamilan yang paling tepat. Metode kontrasepsi *barrier* terbukti aman bagi pasien, namun efeknya sulit diprediksi. Preparat progesteron seperti medroxyprogesteron asetat dan etonogestrel dianggap efektif untuk kontrasepsi sekaligus menghindari masalah potensial yang ditimbulkan estrogen (seperti

pada mini-pill). Perlu diingat bahwa ERA bosentan dapat mengurangi kemanjuran bahan kontrasepsi oral. Kontrasepsi intrauterin yang melepaskan levonogestrel juga efektif namun dapat menimbulkan reaksi vasovagal pada saat insersi, meskipun jarang dan sulit ditoleransi pada kasus PAH yang berat. Kombinasi dari dua metode tersebut juga dapat dipergunakan. Pasien yang hamil perlu menerima informasi mengenai risiko tinggi kehamilan dan kemungkinan terminasi. Pasien yang memilih untuk melanjutkan kehamilan harus diobati dengan terapi yang sesuai, perencanaan persalinan elektif, dan kolaborasi yang erat dan efektif antara ahli obstetri dan tim PAH. Masih belum jelas apakah penggunaan terapi hormonal dapat disarankan pada perempuan yang PAH paska menopause. Pertimbangan diberikan pada kasus dengan gejala menopause yang diperburuk obat antikoagulan oral yang tidak bisa ditoleransi oleh pasien.

5.3.1.4 Bedah elektif

Bedah elektif diketahui meningkatkan risiko pada pasien PAH. Pilihan anestesi optimal belum dipastikan, namun anestesi epidural mungkin ditoleransi lebih baik daripada anestesi umum. Jika harus dihentikan untuk sementara, terapi oral perlu diganti dengan terapi IV atau nebulisasi hingga pasien mampu menelan dan mengabsorpsi obat oral kembali.

5.3.1.5 Pencegahan infeksi

Pasien PAH rentan terkena pneumonia, yang merupakan penyebab kematian pada 7% kasus. Walaupun belum ada percobaan secara terkontrol, namun pasien direkomendasikan untuk menerima vaksinasi terhadap influenza dan pneumonia pneumokokal.

5.3.1.6 Dukungan psikososial

Hipertensi pulmonal berdampak besar pada fungsi psikologis, sosial (termasuk finansial), emosional, dan spiritual bagi pasien dan keluarganya. Diperlukan kemampuan dan keahlian untuk menilai dan mengatasi permasalahan pada seluruh kondisi tersebut, dengan hubungan yang baik antara sejawat dan disiplin ilmu lainnya yang relevan pada kasus dengan

masalah yang berat tersebut, misalnya psikiatri, psikologi klinis, kesejahteraan, dan pekerja sosial. Pasien juga disarankan untuk mengikuti kelompok dukungan PH oleh karena PH merupakan penyakit yang membatasi kualitas hidup. Selain dukungan psikologis dan sosial, perlu ada perencanaan tata laksana yang proaktif. Layanan spesialis perawatan paliatif juga bisa diperlukan.

5.3.1.7 Kepatuhan pada terapi

Kepatuhan pada terapi perlu diperiksa secara berkala karena rumitnya terapi PAH. Terdapat juga kemungkinan perubahan regimen terapi yang dilakukan secara spontan oleh pasien atau dokter yang tidak ahlinya.

5.3.1.8 Melakukan perjalanan (*Traveling*)

Belum ada studi mengenai penerbangan untuk menentukan perlunya suplementasi oksigen (O₂) selama penerbangan yang panjang pada pasien PAH. Efek fisiologis dari hipoksia yang ada menunjukkan bahwa pemberian O₂ selama penerbangan perlu dipertimbangkan pada pasien dengan kategori WHO-FC III dan IV serta mereka dengan tekanan O₂ darah arteri yang secara konsisten < 60 mmHg. Aliran sebesar 2 L/menit akan meningkatkan tekanan O₂ inspirasi setara dengan nilainya pada permukaan laut. Hal yang sama menjelaskan mengapa pasien perlu menghindari bepergian pada ketinggian >1500 – 2000 m tanpa O₂ suplemental. Pasien perlu disarankan untuk bepergian dengan informasi tertulis mengenai kondisinya dan disarankan untuk menghubungi klinik PH lokal yang berdekatan dengan lokasi yang akan mereka kunjungi.

5.3.1.9 Konseling genetik

Konseling genetik perlu ditawarkan pada pasien PAH. Karena hasil yang diterima bisa berdampak secara psikologis, perlu disediakan tim multidisiplin dan keberadaan spesialis PH, konselor genetik, ahli genetika, psikolog, dan perawat. Individu yang terkena dan anggota keluarganya yang berisiko dapat mengetahui status genetik mereka untuk tujuan perencanaan berkeluarga. Pilihan reproduktif terkini bagi pasangan dengan karier mutasi BMP2 adalah untuk tidak memiliki anak, untuk melakukan pemeriksaan genetik prenatal

(pilihan reproduktif), untuk menjalani diagnosis genetik prenatal atau pre-implantasi, untuk menggunakan donasi gamet, atau untuk melakukan adopsi anak.

5.3.2 Berbagai Terapi Suportif Lainnya

Rekomendasi	Kelas ^a	Level ^b
Terapi diuretik direkomendasikan pada pasien PAH dengan tanda-tanda gagal RV dan retensi cairan	I	C
Terapi O ₂ jangka panjang berkelanjutan atau menetap direkomendasikan pada pasien PAH ketika tekanan O ₂ darah arteri secara konsisten < 60 mmHg	I	C
Antikoagulan oral dapat dipertimbangkan pada pasien IPAH, HPAH, dan PAH akibat penggunaan anorexigen	IIb	C
Koreksi anemia dan/atau status besi dapat dipertimbangkan pada pasien PAH	IIb	C
Penggunaan <i>angiotensin-converting enzyme inhibitors</i> , <i>angiotensin-2 receptor antagonist</i> , <i>beta-blocker</i> , dan <i>ivabradine</i> tidak direkomendasikan pada pasien PAH kecuali jika dibutuhkan untuk komorbiditas (i.e., tekanan darah tinggi, penyakit arteri koroner, atau gagal jantung kiri)	III	C

Tabel 5.4 Rekomendasi Terapi Suportif

HPAH: *heritable pulmonary arterial hypertension*; IPAH: *idiopathic pulmonary arterial hypertension*; O₂: oksigen; PAH: *pulmonary arterial hypertension*; RV: ventrikel kanan. ^aKelas rekomendasi. ^bLevel of evidence.

5.3.2.1. Antikoagulan oral

Pemeriksaan postmortem pada pasien IPAH menunjukkan adanya prevalensi lesi trombosis vaskular yang sering. Abnormalitas jalur koagulasi dan fibrinolitik juga telah dilaporkan. Peningkatan faktor risiko non-spesifik dari tromboembolisme vena, gagal jantung, dan imobilitas merupakan alasan penggunaan antikoagulan oral pada PAH. Bukti yang tersedia mendukung penggunaan antikoagulan oral terbatas pada pengidap IPAH, HPAH, dan PAH akibat anorexigen. Bukti-bukti tersebut pada umumnya bersifat retrospektif dan *single-center*. Walaupun data registri dan RCT tampak heterogen dan inkonklusif, manfaat potensial antikoagulan oral pada IPAH masih belum jelas. Umumnya pasien PAH yang menerima terapi prostaglandin IV jangka panjang juga menerima antikoagulan jika tidak ada kontraindikasi. Salah satu contoh adalah adanya risiko tambahan untuk trombosis terkait kateter. Peranan antikoagulan oral baru pada PAH masih belum diketahui.

5.3.2.2. Diuretik

Gagal jantung dekompensatif mengarah pada retensi cairan, peningkatan tekanan vena sentral, kongesti hepatic, asites, dan edema perifer. Walaupun belum ada RCT mengenai penggunaan diuretik pada PAH, pengalaman klinis menunjukkan manfaat simptomatis pada pasien dengan *overload* cairan yang ditangani dengan terapi ini. Keputusan pilihan dan dosis terapi diuretik tergantung pada klinisi yang terkait. Tambahan antagonis aldosteron perlu dipertimbangkan pada kondisi bersamaan dengan penilaian dari kadar elektrolit plasma. Penggunaan diuretik sebaiknya disertai pengawasan fungsi ginjal dan biokimia darah pada pasien untuk menghindari hipokalemia dan efek dari berkurangnya volume intravaskular yang dapat mengarah pada gagal ginjal pre-renal.

5.3.2.3. Oksigen

Walaupun pemberian O₂ telah terbukti dapat mengurangi PVR pada pasien PAH, belum ada data dari studi *randomized* yang menunjukkan manfaat dari penggunaan terapi O₂ jangka panjang. Selain pengidap CHD dengan pirau dari pulmonar ke sistemik, sebagian besar pasien PAH mengalami hipoksemia arterial derajat ringan pada saat istirahat kecuali jika mereka memiliki *patent foramen ovale* (PFO). Panduan yang ada bisa berdasar atas bukti-bukti pada pasien dengan COPD; dimana tekanan O₂ darah arteri secara konsisten berada di kisaran 60 mmHg. O₂ ambulatorik dapat dipertimbangkan ketika terdapat bukti manfaat simptomatis dan desaturasi yang dapat dikoreksi saat beraktivitas.

5.3.2.4. Digoksin dan obat kardiovaskular lain

Digoksin terbukti meningkatkan CO secara akut pada IPAHA, walaupun kemanjurannya pada pemberian kronis masih belum diketahui. Obat tersebut dapat diberikan untuk memperlambat denyut jantung pada pasien yang mengalami takiaritmia atrial. Belum tersedia data yang meyakinkan akan manfaat dan keamanan *angiotensin-converting enzyme inhibitor* (ACE-i), antagonis reseptor angiotensin II, penyekat reseptor Beta, atau ivabradine pada pasien PAH.

5.3.2.5. Anemia dan status besi

Defisiensi besi sering ditemukan pada pasien PAH sebesar 43%, 46%, dan 56% berturut-turut pada pasien IPAH, SS-PAH, dan Sindrom Eisenmenger. Studi pendahuluan menunjukkan bahwa defisiensi besi terkait dengan kapasitas aktivitas fisik dan mortalitas yang lebih tinggi yang tidak terkait dengan ada tidaknya atau beratnya anemia. Berdasarkan data tersebut, pengawasan teratur dari status besi perlu dipertimbangkan pada pasien PAH. Jika defisiensi besi terdeteksi, penyebabnya perlu diselidiki. Substitusi besi harus dipertimbangkan pada pasien dengan defisiensi besi. Sejumlah studi menunjukkan bahwa absorpsi besi oral terganggu pada pasien PAH, sehingga pemberian besi IV lebih disarankan. Namun, belum ada studi terkontrol mengenai hal tersebut.

5.3.3. Terapi spesifik vasodilator pulmoner

5.3.3.1. *Calcium Channel Blockers* (CCB)

Hanya sejumlah kecil pasien dengan IPAH yang menunjukkan respon yang baik terhadap uji vasoreaktivitas akut saat RHC yang dapat diberikan CCB. CCB yang banyak digunakan dalam studi yang dilaporkan adalah nifedipine, diltiazem dan amlodipine, dengan penekanan khusus pada nifedipine dan diltiazem. Pilihan CCB didasarkan pada denyut jantung pasien di awal, apabila cenderung bradikardia diberikan nifedipine dan amlodipine, jika cenderung takikardia diberikan diltiazem. Dosis harian untuk terapi PAH relatif tinggi: 120 – 240 mg untuk nifedipine, 240 – 720 mg untuk diltiazem, dan hingga 20 mg untuk amlodipine. Terapi dimulai dengan dosis rendah, misalnya nifedipine lepas lambat 30 mg dua kali sehari, atau diltiazem 60 mg tiga kali sehari, atau amlodipine 2,5 mg sekali sehari, kemudian ditingkatkan hingga dosis maksimum yang dapat ditoleransi. Efek samping tersering yaitu hipotensi dan edema perifer ekstremitas bawah.

Pasien dengan IPAH yang memenuhi kriteria respon vasodilator positif dan diberikan CCB sebaiknya dimonitor secara ketat untuk menilai keamanan dan kemanjuran terapi, dengan evaluasi ulang secara menyeluruh setelah 3-4 bulan pemberian terapi, termasuk RHC. Jika pasien tidak menunjukkan respon yang adekuat, yang didefinisikan sebagai WHO-FC I atau II dan dengan perbaikan hemodinamik yang nyata (mendekati normal), maka sebaiknya

diberikan terapi PAH tambahan. Pada beberapa kasus, kombinasi CCB dengan obat-obatan PAH diperlukan karena kemungkinan perburukan klinis yang lebih berat jika CCB dicoba dihentikan. Pasien yang tidak dilakukan uji vasoreaktivitas atau mereka dengan respon negatif sebaiknya tidak diberikan CCB karena potensi efek samping yang berat (seperti hipotensi, sinkop dan gagal jantung kanan).

5.3.3.2. Endothelin receptor antagonists (ERA)

Aktivasi dari sistem endotelin ditemukan pada plasma dan jaringan paru pasien PAH. Meskipun belum jelas apakah peningkatan endotelin-1 di plasma merupakan penyebab atau akibat dari PH, data ini mendukung peran penting sistem endotelin pada patogenesis PAH. Endotelin-1 memiliki efek vasokonstriktor dan mitogenik melalui ikatan dengan reseptor endotelin tipe A dan B pada sel otot polos vaskular paru.

Ambrisentan adalah ERA yang berikatan dengan reseptor endotelin tipe A. Suatu studi pendahuluan dan dua RCT besar telah menunjukkan kemanjurannya terhadap gejala, kapasitas latihan, hemodinamik, dan waktu hingga perburukan klinis pada pasien dengan IPAHA dan PAH terkait CTD dan infeksi HIV. Hingga saat ini ambrisentan belum tersedia di Indonesia.

Bosentan berikatan dengan kedua tipe reseptor endotelin dan merupakan molekul pertama yang disintesis dari golongan ini. Penelitian terhadap kemanjurannya untuk PAH (idiopatik, terkait CTD dan sindroma Eisenmenger) menunjukkan perbaikan pada kemampuan latihan, kapasitas fungsional, variabel hemodinamik, ekokardiografi dan Doppler, serta waktu hingga perburukan klinis. Peningkatan hepatitis transaminasi terjadi pada sekitar 10% pasien sehingga tes fungsi hati harus dilakukan setiap bulan pada pasien dengan bosentan. Hingga saat ini bosentan belum tersedia di Indonesia.

Macitentan juga merupakan dual-ERA (berikatan dengan reseptor endotelin tipe A dan B) yang dilaporkan lebih jarang menyebabkan efek samping dan memiliki kemanjuran yang baik. Strukturnya merupakan modifikasi dari bosentan dengan sifat transfer dan afinitas jaringan yang tinggi. Studi RCT yang merupakan studi uji klinis yang membandingkan macitentan dengan plasebo menunjukkan penurunan morbiditas dan mortalitas serta peningkatan kapasitas latihan pada pasien PAH. Hasil yang bagus didapatkan

baik pada pasien tanpa riwayat pengobatan maupun pada pasien dengan terapi lain untuk PAH. Efek samping yang ditemui yaitu penurunan kadar hemoglobin dan peningkatan kadar aminotransferase, sehingga perlu dilakukan pemeriksaan fungsi hepar secara berkala. Macitentan tersedia di Indonesia dengan sediaan tablet salut selaput 10 mg dan dosis yang direkomendasikan ialah 1x10mg per hari.

5.3.3.3. Phosphodiesterase type 5 inhibitors (PDE-5i) dan guanylate cyclase stimulators (sGC)

Inhibisi dari enzim *phosphodiesterase type 5* yang berfungsi mendegradasi *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP) menyebabkan terjadinya vasodilatasi melalui jalur NO/cGMP pada lokasi dimana enzim tersebut diekspresikan. Karena pada vaskular paru dijumpai *phosphodiesterase type 5* dalam jumlah yang banyak, potensi kegunaan klinis dari PDE-5i pada PAH juga telah diteliti. Agen PDE-5i juga memiliki efek antiproliferatif. Ketiga PDE-5i yang telah dipakai untuk pengobatan disfungsi ereksi – yaitu sildenafil, tadalafil, dan vardenafil – menunjukkan efek vasodilatasi arteri pulmonalis yang signifikan.

Sildenafil adalah sediaan oral aktif yang bersifat poten dan *selective* dari PDE-5i. Dari dua RCT besar yaitu SUPER1 yang membandingkan antara plasebo dan sildenafil (20, 40, atau 80 mg) oral 3 kali sehari untuk 12 minggu dan SUPER2 yang merupakan kelanjutan SUPER1 hingga dosis sildenafil menjadi 80mg tiga kali sehari selama tiga tahun, sildenafil terbukti meningkatkan kapasitas latihan serta perbaikan gejala dan hemodinamik pada pasien PAH. Dosis sildenafil untuk PAH adalah 20 mg tiga kali sehari. Efek samping yang sering muncul terutama terkait vasodilatasi, antara lain nyeri kepala, *flushing*, dan epistaksis.

Tadalafil merupakan PDE-5i yang diberikan sekali sehari sedangkan vardenafil dua kali sehari. Pemberian keduanya juga dilaporkan menunjukkan perbaikan pada kapasitas latihan, gejala, hemodinamik dan waktu sampai perburukan klinis pada pasien PAH. Efek samping keduanya serupa dengan sildenafil.

Riociguat saat ini adalah satu-satunya agen terapi PAH dari kelas *guanylate cyclase stimulators* (sGC). Berbeda dengan PDE-5i yang

menyebabkan penurunan degradasi dari cGMP, sGC bekerja dengan meningkatkan produksi cGMP. Studi preklinis juga menunjukkan efek anti-proliferatif dan anti-remodeling dari sGC. Sebuah RCT pada pasien PAH yang mendapatkan riociguat hingga 2,5 mg tiga kali sehari, menunjukkan hasil yang baik pada kapasitas latihan, hemodinamik, WHO-FC dan waktu sampai perburukan klinis. Kombinasi riociguat dengan PDE-5i merupakan kontraindikasi karena meningkatkan kejadian hipotensi dan efek samping lainnya. Hingga saat ini riociguat belum tersedia di Indonesia.

5.3.3.4. *Prostacyclin analogues dan prostacyclin receptor agonists*

Prostasiklin terutama diproduksi oleh endotel dan merupakan vasodilator yang poten pada seluruh bentangan vaskular. Senyawa ini juga merupakan inhibitor agregasi platelet yang poten selain memiliki efek sitoprotektif dan anti-proliferatif. Disregulasi pada jalur metabolisme prostasiklin pada pasien dengan PAH ditunjukkan dari penurunan ekspresi *prostacyclin synthase* pada arteri pulmonalis dan penurunan dari metabolit prostasiklin di urin.

Beraprost merupakan analog prostasiklin pertama yang tersedia secara oral. RCT menunjukkan peningkatan kapasitas latihan meskipun tanpa perbaikan hemodinamik maupun keuntungan jangka panjang. Efek samping paling umum yaitu nyeri kepala, *flushing*, nyeri rahang, dan diare. Beraprost tersedia di Indonesia dalam bentuk natrium beraprost dengan sediaan tablet 20 mcg dengan dosis 60-180 mcg/hari, terbagi 3 kali per hari.

Epoprostenol merupakan prostasiklin sintetik dengan waktu paruh yang sangat singkat (3-5 menit) sehingga pemberiannya melalui *infuse pump* atau dengan selang kateter. Kemanjuran pemberian epoprostenol terbukti pada pasien IPAHA dengan WHO-FC III dan IV dengan memperbaiki gejala, kapasitas fungsional, hemodinamik serta penurunan mortalitas. Suatu meta-analysis pada tiga RCT dengan epoprostenol menunjukkan penurunan total mortalitas sampai hampir 70%. Selain itu, kemanjuran jangka panjang dari epoprostenol juga telah dibuktikan. Dosis awal epoprostenol adalah 2 – 4 ng/kgBB/menit. Dosis optimal bervariasi antar individu, umumnya berkisar antara 20 – 40 ng/kgBB/menit. Efek samping yang sering terjadi adalah *flushing*, nyeri kepala, diare, dan nyeri kaki. Juga dapat terjadi efek samping terkait metode pemberian

obat yaitu malfungsi alat, infeksi lokal, obstruksi kateter, dan sepsis. Penghentian epoprostenol secara tiba-tiba harus dihindari karena dapat menyebabkan *rebound* PH yang dapat menyebabkan perburukan klinis hingga kematian. Hingga saat ini epoprostenol belum tersedia di Indonesia.

Iloprost merupakan analog prostasiklin dengan struktur kimia yang stabil yang tersedia untuk pemberian intravena, oral, dan inhalasi. Sebuah RCT dari iloprost inhalasi menunjukkan hasil yang baik pada pasien dengan PAH dan *chronic thromboembolic pulmonary hypertension* (CTEPH) dengan dosis 6-9 kali pemberian sehari, 2.5-5 µg/inhalasi, median 30 µg/hari. Pada RCT lain, pemberian iloprost inhalasi bersama dengan bosentan juga menunjukkan hasil peningkatan kapasitas latihan pada subyek. Iloprost inhalasi dinilai memiliki toleransi yang baik dengan efek samping tersering yaitu *flushing* dan nyeri rahang. Pemberian iloprost intravena kontinu tampaknya sama efektifnya dengan pemberian epoprostenol pada pasien PAH dan CTEPH. Kemanjuran dari iloprost oral pada pasien dengan PAH belum diketahui. Iloprost di Indonesia tersedia dalam sediaan cairan inhalasi 10 µg/ml (per ampul 2 ml).

Treprostinil adalah analog dari epoprostenol yang memungkinkan diberikan secara intravena dan subkutan. Pemberian subkutan dapat dengan *micro-infusion pump* atau melalui kateter kecil subkutan. RCT menunjukkan pemberian treprostinil subkutan pada PAH meningkatkan kapasitas latihan serta memperbaiki hemodinamik dan gejala. Efek samping paling umum adalah nyeri pada tempat infus, yang menyebabkan penghentian terapi pada 8% subyek dan membatasi peningkatan dosis pada sejumlah kasus. Pemberian treprostinil subkutan dimulai dengan dosis 1-2 ng/kgBB/menit dengan dosis optimal bervariasi antara individu (sebagian besar berkisar antara 20-80 ng/kgBB/menit). Sebuah RCT pada pemberian treprostinil dengan sediaan intravena untuk pasien PAH dihentikan prosesnya karena alasan keamanan. Suatu RCT yang mengevaluasi treprostinil inhalasi untuk pasien PAH dengan terapi bosentan dan/atau sildenafil sebelumnya menunjukkan perbaikan pada parameter 6MWD, NT-proBNP, dan kualitas hidup. Sedangkan untuk treprostinil oral dari dua RCT tidak menunjukkan hasil yang signifikan. Hingga saat ini treprostinil belum tersedia di Indonesia.

Selexipag merupakan agonis reseptor prostasiklin IP selektif yang tersedia dalam bentuk oral. Meskipun selexipag dan metabolitnya memiliki cara kerja yang mirip dengan prostasiklin endogen (agonis IP *receptor*), keduanya berbeda secara kimiawi dan farmakologi. Hasil RCT pada pasien PAH yang mendapatkan terapi ERA dan/atau PDE-5i, selexipag menurunkan PVR setelah 17 minggu. Dari 3 RCT dengan pemberian selexipag sebagai monoterapi atau kombinasi dengan ERA dan/atau PDE-5i, didapatkan penurunan morbiditas dan mortalitas pada pasien PAH hingga 40%. Hingga saat ini selexipag belum tersedia di Indonesia.

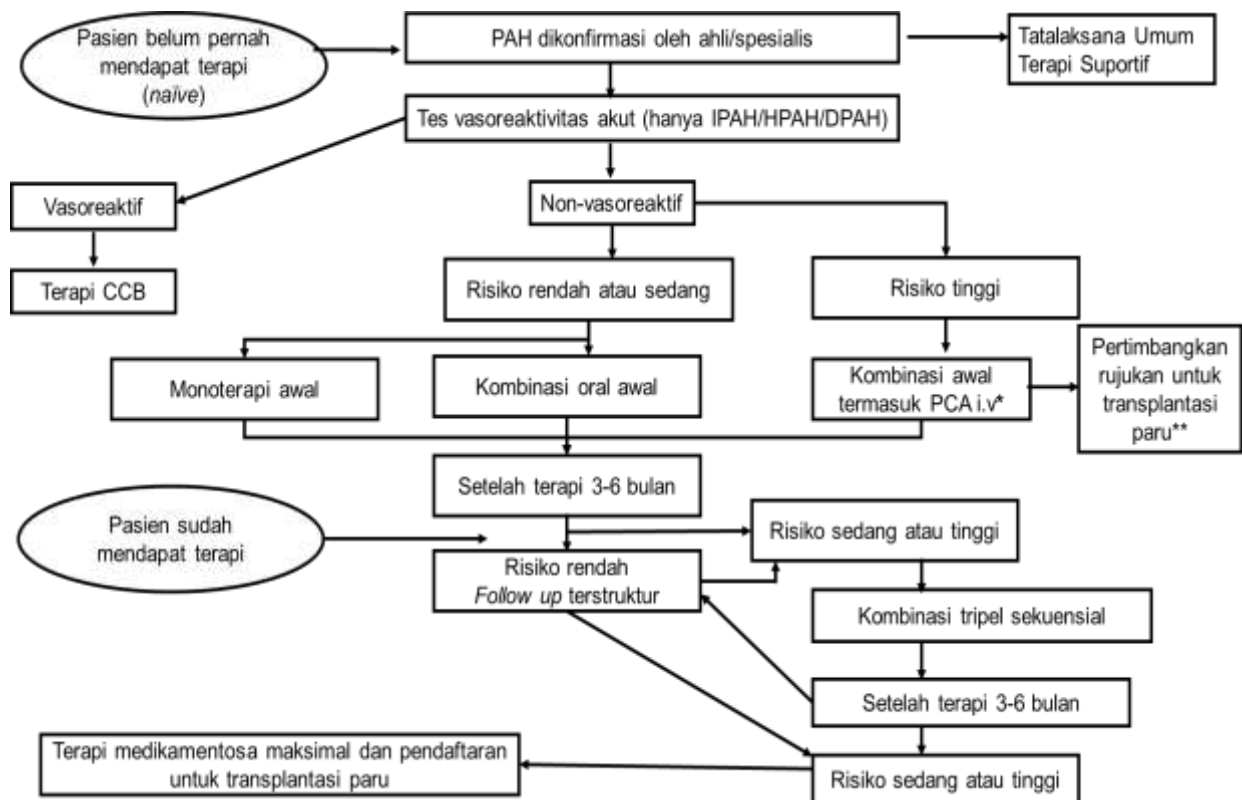
5.3.3.5. Nitric oxide (NO)

Nitric oxide (NO) merupakan vasodilator poten yang tersedia dalam bentuk inhalasi. NO inhalasi diberikan melalui alat bantu pernapasan dan pemberiannya harus dalam pengawasan di rumah sakit. Terapi ini biasanya digunakan untuk bayi dengan PH. Selama menggunakan obat ini fungsi pernapasan, tekanan darah, kadar oksigen, dan tanda-tanda vital lainnya harus dipantau ketat untuk membantu menentukan lama pengobatan. Beberapa efek samping yang mungkin terjadi pada penggunaan NO inhalasi yaitu hipotensi, hematuria, gangguan fungsi paru, hiperglikemia, dan infeksi.

5.3.3.6. Algoritma terapi

Algoritma terapi PAH bergantung pada status pengobatan pasien (naif atau sudah mendapatkan terapi) dan stratifikasi risiko pasien. Pemberian vasodilator pada PAH dapat dalam bentuk monoterapi, kombinasi ganda, maupun *triple combination therapy* (Gambar 5.3.3).

Gambar 5.1 Algoritma terapi PAH



PAH: *pulmonary arterial hypertension*; IPAH: *idiopathic pulmonary arterial hypertension*; HPAH: *heritable pulmonary arterial hypertension*; DPAH: *drug-related pulmonary arterial hypertension*; CCB: *calcium channel blocker*; PCA: *prostacyclin analogue*; i.v.: *intravena*.
 *PCA i.v : belum tersedia di Indonesia **transplantasi paru : belum dapat dilakukan di Indonesia

Langkah awal memulai terapi;

- Setelah konfirmasi diagnosis pada pasien PAH yang belum pernah diterapi di senter yang berpengalaman, pendekatan awal yang disarankan yaitu memulai tatalaksana umum dan inisiasi terapi suportif.
- Uji vasoreaktivitas akut sebaiknya dilakukan untuk memprediksi respon terhadap CCB hanya pada pasien dengan IPAH, HPAH, dan DPAH.
- Pasien yang vasoreaktif diobati dengan CCB dosis tinggi (dititrasi secara progresif). Respon yang adekuat dikonfirmasi setelah 3-6 bulan pengobatan. Yang disebut dengan respon pengobatan yang adekuat terhadap CCB dosis tinggi adalah WHO-FC I/II dengan perbaikan hemodinamik yang stabil (sama atau lebih baik daripada yang dicapai pada uji akut) setelah setidaknya 1 tahun menggunakan CCB saja.

- Pasien vasoreaktif dengan respon terhadap CCB dosis tinggi yang tidak memadai, diberikan terapi PAH yang disetujui sesuai dengan strategi pengobatan pasien non-vasoreaktif.
- Beberapa subset PAH spesifik di mana rasio kemanjuran/keamanan terapi kombinasi awal belum diketahui (Tabel 5.5) diobati dengan monoterapi awal.
- Pasien non-vasoreaktif (non-responders) dengan risiko rendah atau sedang dapat diberikan monoterapi awal (Tabel 5.6) atau terapi kombinasi oral awal dengan ERA dan PDE5i (Tabel 5.7).
- Apabila monoterapi awal dipilih, karena belum ada perbandingan *head-to-head* antara obat yang tersedia, maka tidak ada monoterapi lini pertama berbasis bukti yang dapat diusulkan. Pemilihan obat tergantung pada berbagai faktor, termasuk approval status, pelabelan, rute pemberian, profil efek samping, potensial interaksi dengan terapi yang sudah ada, preferensi pasien, komorbiditas, pengalaman dokter dan biaya.
- Pada pasien non-vasoreaktif dan tanpa riwayat pengobatan (naïve) dengan risiko tinggi, direkomendasikan pemberian terapi kombinasi awal termasuk analog prostasiklin intravena (Tabel 5.7). Epoprostenol intravena sebagai rekomendasi terkuat karena dapat mengurangi tingkat mortalitas 3 bulan pada pasien PAH risiko tinggi, obat ini juga bisa sebagai monoterapi. Terapi kombinasi awal lain turut dapat dipertimbangkan. Rujukan untuk transplantasi paru juga harus dipertimbangkan.

IPAH, HPAH, dan DPAH yang vasoreaktif dan dengan WHO-FC I/II dan perbaikan hemodinamik yang stabil (sama atau lebih baik daripada yang dicapai pada tes akut) setelah setidaknya 1 tahun hanya dengan CCB.
Pasien dengan riwayat PAH jangka panjang yang stabil dengan monoterapi (>5–10 tahun) dengan profil risiko rendah.
Pasien IPAH usia > 75 tahun dengan beberapa faktor risiko gagal jantung dengan fraksi ejeksi normal (hipertensi, diabetes mellitus, penyakit jantung koroner, fibrilasi atrium, obesitas).
Pasien PAH dengan kecurigaan atau kemungkinan tinggi penyakit veno-oklusif paru atau hemangiomatosis kapiler paru.
Pasien dengan PAH yang terkait dengan infeksi HIV atau hipertensi portal atau penyakit jantung bawaan yang tidak dikoreksi, karena tidak termasuk dalam RCT terapi kombinasi awal.
Pasien PAH dengan gejala yang sangat ringan (misalnya WHO-FC I, PVR 3-4 WU, mPAP <30 mmHg, ventrikel kanan yang normal pada ekokardiografi).
Terapi kombinasi tidak tersedia atau dikontraindikasikan (misalnya pada penyakit hati berat).

Tabel 5.5 Subset pasien dengan PAH spesifik yang berpotensi terhadap pemberian monoterapi awal.

PVU: *pulmonary vascular resistance*; WU: *Woods Unit*; mPAP: *mean pulmonary artery pressure*

Terapi		Kelas ^a – Level ^b						
		WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV		
<i>Calcium channel blockers (CCB)*</i>		I	C ^d	I	C ^d	-	-	
<i>Endothelin receptor antagonists (ERA)</i>	Ambrisentan	I	A	I	A	IIb	C	
	Bosentan	I	A	I	A	IIb	C	
	Macitentan ^e	I	B	I	B	IIb	C	
<i>Phosphodiesterase type 5 inhibitors (PDE-5i)</i>	Sildenafil*	I	A	I	A	IIb	C	
	Tadalafil	I	B	I	B	IIb	C	
	Vardenafil ^g	IIb	B	IIb	B	IIb	C	
<i>Guanylate cyclase stimulators</i>	Riociguat	I	B	I	B	IIb	C	
<i>Prostacycline analogues (PCA)</i>	Epoprostenol	Intravena ^e	-	-	I	A	I	A
	Iloprost	Inhalasi*	-	-	I	B	IIb	C
		Intravena ^g	-	-	IIa	C	IIb	C
	Treprostinil	Subkutan	-	-	I	B	IIb	C
		Inhalasi ^g	-	-	I	B	IIb	C
		Intravena ^f	-	-	IIa	C	IIb	C
		Oral ^g	-	-	IIb	B	-	-
	Beraprost ^g	-	-	IIb	B	-	-	
<i>IP receptor agonists</i>	Selexipag (oral) ^g	I	B	I	B	-	-	

Tabel 5.6 Rekomendasi untuk monoterapi awal hipertensi pulmonal arteri (Grup 1) berdasarkan fungsional kelas World Health Organization (WHO)

^a Kelas rekomendasi. ^b Level of evidence. ^d Hanya pada yang menunjukkan respon pada tes vasoreaktivitas akut = kelas 1 untuk IPAH, HPAH, dan DPAH; kelas IIa untuk kondisi-kondisi terkait HAP. ^e Waktu sampai munculnya perburukan klinis sebagai *end-point* primer pada RCT atau obat-obatan yang menunjukkan penurunan dalam *all-cause mortality*. ^f Untuk pasien yang tidak toleran terhadap sediaan subkutan. ^g Obat ini belum diakui oleh *European Medicines Agency* pada saat publikasi pedoman ini. * Obat yang tersedia di Indonesia

Terapi	Kelas ^a – Level ^b					
	WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV	
Ambrisentan + tadalafil ^d	I	B	I	B	IIb	C
ERA lain + PDE-5i	IIa	C	IIa	C	IIb	C
Bosentan + sildenafil + epoprostenol i.v.	-	-	IIa	C	IIa	C
Bosentan + Epoprostenol iv	-	-	IIa	C	IIa	C
ERA lain atau PDE-5i + treprostinil s.c.			IIb	C	IIb	C
ERA lain atau PDE-5i + analog prostasiklin i.v. lain			IIb	C	IIb	C

Tabel 5.7 Rekomendasi terkait kemanjuran terapi kombinasi awal untuk PAH (Grup1) berdasarkan kelas fungsional World Health Organization (WHO)

^a Kelas rekomendasi. ^b Level of evidence. ^d Waktu sampai terjadinya perburukan klinis sebagai *end-point* primer pada RCT atau obat-obatan yang menunjukkan penurunan dalam *all-cause mortality* (ditentukan secara prospektif).

Mengkaji ulang terapi;

- Ketika tatalaksana awal menghasilkan status risiko rendah dalam 3-6 bulan, terapi sebaiknya dilanjutkan dan dilakukan kajian ulang terstruktur.

- Ketika tatalaksana awal menghasilkan status risiko sedang, eskalasi ke terapi kombinasi triple direkomendasikan sesuai dengan pedoman PH dari ESC/ERS tahun 2015 (Tabel 5.8) atau kombinasi ganda jika pasien masih dalam monoterapi. Kombinasi macitentan dan sildenafil, riociguat* dan bosentan*, serta selexipag* dan ERA dan/atau PDE-5i memiliki rekomendasi dan bukti paling kuat. PCA* juga harus dipertimbangkan. Kombinasi riociguat* dan PDE-5i merupakan kontraindikasi. Rujukan untuk transplantasi paru** juga harus dipertimbangkan. Ketika tatalaksana awal menghasilkan status risiko tinggi, terapi medis maksimal termasuk PCA intravena* direkomendasikan (Tabel 5.7). Rujukan untuk transplantasi paru juga harus dipertimbangkan.
- Ketika langkah terapi kedua menghasilkan status risiko rendah dalam waktu 3-6 bulan, terapi dan kajian ulang terstruktur dilanjutkan. Rujukan untuk transplantasi paru** juga harus dipertimbangkan sesuai dengan aturan lokal untuk alokasi organ dan waktu tunggu rata-rata pasien yang terdaftar.
- Ketika langkah terapi kedua menghasilkan status risiko sedang atau tinggi, eskalasi ke terapi medis maksimal direkomendasikan (Tabel 5.8). Terapi medis maksimal yaitu terapi kombinasi triple termasuk PCA subkutan* atau intravena* (intravena lebih disukai untuk status risiko tinggi). Untuk pasien dengan status risiko sedang dengan terapi kombinasi ganda dengan ERA dan PDE5i atau riociguat*, penambahan selexipag* harus dipertimbangkan. Untuk pasien yang mendapatkan terapi kombinasi triple termasuk selexipag* yang tetap berada dalam kelompok risiko sedang atau berkembang menjadi risiko tinggi, penggantian dengan PCA s.c.* atau i.v.* harus dipertimbangkan. Rujukan untuk transplantasi paru juga harus dipertimbangkan.
- Pasien pada kajian ulang dengan status risiko rendah yang mengalami perburukan menjadi risiko sedang atau tinggi harus diobati dengan terapi kombinasi ganda, triple, atau maksimal tergantung pada pengobatan awal.
- Pertimbangan transplantasi paru direkomendasikan pada semua pasien dengan terapi kombinasi triple maksimal, dengan prioritas pada kelompok risiko sedang dan tinggi, sesuai dengan aturan lokal untuk alokasi organ dan waktu tunggu rata-rata pasien yang telah terdaftar. *Balloon atrial septostomy* merupakan prosedur paliatif pada pasien yang mengalami perburukan walau dengan terapi maksimal. (* belum terdapat di Indonesia), (** belum dapat dilakukan di Indonesia)

Terapi	Kelas ^a – Level ^b					
	WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV	
Macitentan + Sildenafil ^d	I	B	I	B	IIa	C
Riociguat + Bosentan	I	B	I	B	IIa	C
Selexipag ^e + ERA dan/atau PDE-5i	I	B	I	B	IIa	C
Sildenafil + Epoprostenol	-	-	I	B	IIa	B
Treprostinil inhalasi + Sildenafil / Bosentan	IIa	B	IIa	B	IIa	C
Iloprost inhalasi + Bosentan	IIb	B	IIb	B	IIb	C
Tadalafil + Bosentan	IIa	C	IIa	C	IIa	C
Ambrisentan + Sildenafil	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Bosentan + Epoprostenol	-	-	IIb	C	IIb	C
Bosentan + Sildenafil	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Sildenafil + Bosentan	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Kombinasi ganda lainnya	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Kombinasi tripel lainnya	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Riociguat + Sildenafil atau PDE-5i lainnya	III	B	III	B	III	B

Tabel 5.8 Rekomendasi terkait kemanjuran terapi kombinasi sekuensial untuk PAH berdasarkan kelas fungsional World Health Organization (WHO)

^a Kelas rekomendasi. ^b *Level of evidence*. ^d Waktu sampai perburukan klinis sebagai *end-point* primer pada RCT atau obat-obatan yang menunjukkan penurunan dalam *all-cause mortality* (ditentukan secara prospektif). ^eObat ini belum diakui oleh *European Medicines Agency* pada saat publikasi pedoman ini.

5.4 Hipertensi Arteri Pulmonal idiopatik

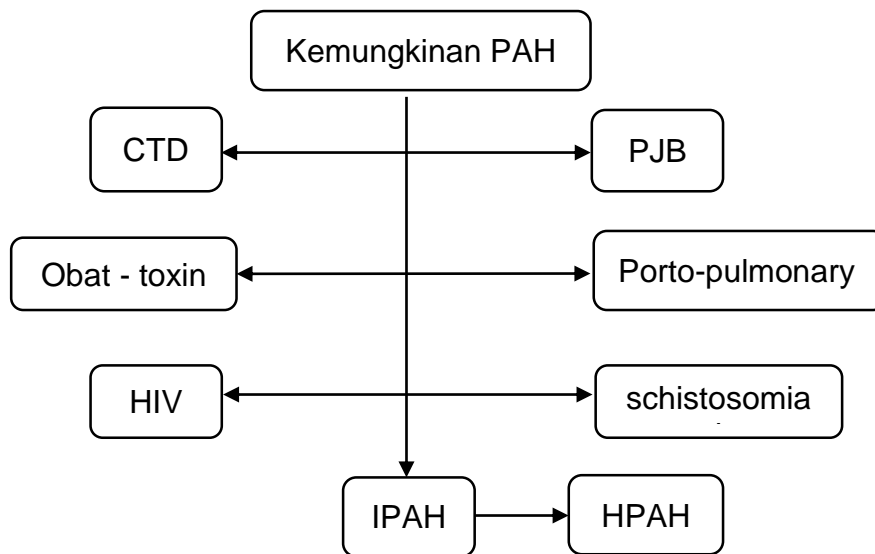
Hipertensi Arteri Pulmonal Idiopatik (IPAH) merupakan penyakit yang relatif jarang dan ditandai dengan peningkatan tekanan arteri pulmonalis tanpa penyebab yang jelas dan tanpa mutasi gen yang terasosiasi dengan hipertensi arteri dan pulmoner tidak ada riwayat keluarga PAH.

Patofisiologi IPAH dan HPAH adalah serupa, ditandai dengan obstruksi luas atau obliterasi arteri pulmonalis terkecil. Arteri ini terhalang oleh perubahan di semua lapisan dinding vaskular, termasuk hipertrofi otot polos di media vaskular, obstruksi lumen oleh fibrosis intimal konsentris dan mikrotrombi, dan perubahan pada adventitia sekitarnya. Ketika sejumlah besar pembuluh tersumbat, resistensi terhadap aliran darah melalui paru-paru meningkat. Untuk mempertahankan aliran darah paru yang adekuat, ventrikel kanan mengkompensasi dengan menghasilkan tekanan yang lebih tinggi. Fase awal penyakit sedikit bergejala hingga tidak bergejala sampai ventrikel kanan tidak dapat lagi mengkompensasi peningkatan resistensi vaskular paru, dan kemudian terjadi gagal jantung yang progresif. Gejala awal termasuk sesak napas, kelelahan, nyeri dada, palpitasi, sinkop, atau edema tungkai. Tanda dan gejala IPAH tidak spesifik, seperti gejala Hipertensi Arteri Pulmonal (PAH) pada umumnya.

Diagnosis IPAH dan HPAH ditegakkan secara klinis dengan mengkonfirmasi adanya hipertensi pulmonal prekapiler, dengan mPAP >20mmHg, PAWP ≥ 15mmHg,

PVR >3 Woods Unit dan telah menyingkirkan penyebab sekunder lain dari PH. Penyebab PH yang harus disingkirkan yaitu kelainan parenkim paru, jantung, emboli paru, penyakit reumatologis, dan infeksi HIV (Gambar 5.2). Biopsi paru jarang diperlukan, akan tetapi apabila dilakukan pada pasien IPAH dan HPAH dapat mengkonfirmasi oklusi pada arteri pulmonalis, proliferasi intima dan media, vasospasme, mikrotrombus dan lesi pleksiform.

Gambar 5.2. Skema diagnosis IPAH dan HPAH



Pulmonary arterial hypertension (PAH), *Connective Tissue Disease* (CTD), penyakit jantung bawaan (PJB), *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), Idiopathic PAH (IPAH), Heritable PAH (HPAH). Disadur dari Galie et al. 2016. 2015 ESC Guideline of Diganosis and Treatment of Pulmonary Hypertension

5.5 Hipertensi Arteri Pulmonal yang diturunkan

Hipertensi Arteri Pulmonal yang diturunkan atau HPAH sebelumnya dikenal sebagai hipertensi pulmonal primer / *Primary Pulmonary Hypertension* (PPH) adalah gangguan progresif yang identik secara klinis yang ditandai dengan peningkatan tekanan arteri pulmonalis dengan perubahan patologis yang berasal dari arteri pulmonalis prekapiler. Pada 75% keluarga dengan PAH terdapat mutasi gen *BMPR2*, *transforming growth factor-β* (*TGF-β*), *activin A Receptor Like Type 1* (*ACVRL1/ALK1*) dan *endoglin* (*ENG*).

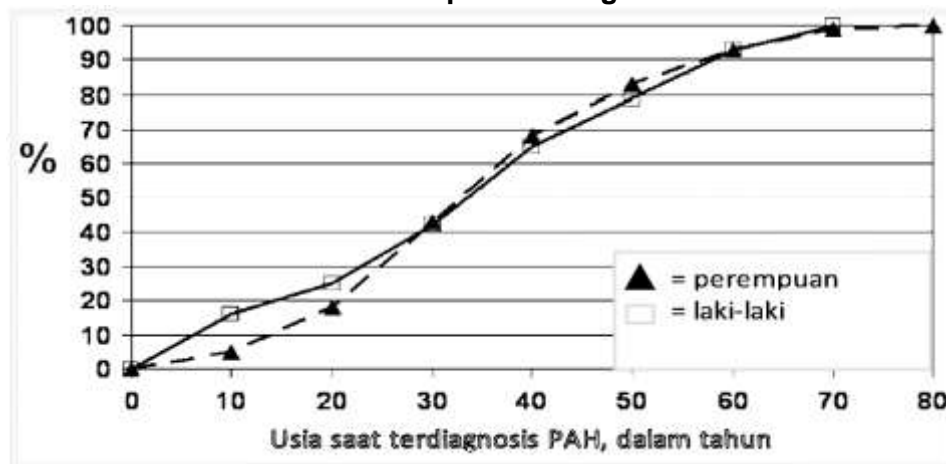
Pasien yang mempunyai riwayat keluarga PAH atau terdapat mutasi yang terdeteksi pada gen terkait sekarang dianggap sebagai HPAH, sedangkan pasien yang tidak memiliki mutasi atau riwayat keluarga disebut PAH sporadis yang dikenal

sebagai IPAH. Pemahaman genetik dan metode deteksi yang semakin berkembang, menyebabkan perbedaan antara HPAH dan IPAH akan semakin menyempit.

Individu dengan HPAH memiliki gejala, tanda, dan perjalanan klinis yang serupa dengan IPAH. Penemuan mutasi gen BMPR2 merupakan asosiasi genetik utama yang memberikan pemahaman dasar untuk pengujian genetik, serta terapi potensial di masa depan untuk mengatasi patogenesis di tingkat molekuler.

PAH dapat terjadi pada individu dari segala usia, mulai dari yang sangat muda hingga lanjut usia. Perempuan dua kali lebih rentan dibandingkan laki-laki. Pada HPAH, kematian terjadi pada semua usia tanpa memandang jenis kelamin, dan 20% pasien meninggal sebelum usia 20 tahun, dan 20% meninggal setelah usia 50 tahun (Gambar 5.3). Sebelum tersedianya terapi yang efektif, kapasitas fungsional klinis berkorelasi sangat erat dengan kelangsungan hidup. Pasien dengan kelas fungsional IV menurut *New York Heart Association* (NYHA) memiliki kelangsungan hidup rata-rata 6 bulan, sedangkan mereka yang berada di kelas III memiliki kelangsungan hidup rata-rata 2,5 tahun, dan mereka yang kelas I atau II memiliki kelangsungan hidup 5 tahun.

Gambar 5.3 Mortalitas kumulatif pasien dengan HPAH



Disadur dari Austin, et al. 2019. *Heritable and Idiopathic Forms of Pulmonary Arterial Hypertension*.

Prevalensi PAH yang disebabkan HPAH dan IPAH saat ini diperkirakan sekitar 6-15 kasus per satu juta penduduk di Amerika Utara dan Eropa. HPAH diwariskan secara autosomal dominan dengan penetransi yang berkurang dan antisipasi genetik. Penetransi yang berkurang di sebagian besar keluarga kemungkinan menyamarkan bahwa penyakit ini bersifat familial, dan tidak jarang subjek yang awalnya didiagnosis

IPAH sporadis akan terdeteksi memiliki mutasi genetik yang terasosiasi HPAH, maka diagnosis kemudian berubah menjadi HPAH.

Mutasi *germline* ini telah diturunkan dari waktu ke waktu atau terjadi secara *de novo*. Berkurangnya penetrasi penyakit menunjukkan bahwa ekspresi di antara subjek yang rentan memerlukan satu atau lebih "*second hits*", sehingga kemungkinan terjadi perubahan somatik di paru-paru. Berbagai gen yang menjadi penyebab PAH dapat dilihat pada Tabel 5.9.

Tingkat bukti tinggi	Tingkat bukti rendah
BMPR2, EIF2AK4, TBX4, ATP13A3, GDF2, SOX17, AQP1, ACVRL1, SMAD9, ENG, KCNK3, CAV1	SMAD4, SMAD1, KLF2, BMPR1B, KCNA5

Tabel 5.9. Klasifikasi gen PAH

Disadur dari Morrell, et al., 2019. Genetics and Genomics of Pulmonary Arterial Hypertension.

5.6 PAH yang diinduksi oleh obat-obatan dan toksin

Hipertensi pulmonal yang disebabkan oleh obat-obatan dan toksin termasuk di dalam PAH. Etiologinya sangat beragam sehingga pendekatan diagnosis metodis dan komprehensif sangat penting untuk mencapai diagnosis dan rencana pengobatan yang akurat.

Apabila hasil kateterisasi jantung dengan uji vasoreaktivitas didapatkan hasil mPAP >20 mmHg, PAWP \leq 15 mmHg dan PVRI \geq 3 WU-m², dan sudah dilakukan evaluasi lengkap untuk menyingkirkan penyakit jantung kongenital maka perlu dipikirkan penyebab PH lainnya, salah satunya yaitu PH yang diinduksi oleh obat atau toksin.

Berbagai jenis obat telah diidentifikasi sebagai faktor risiko atau kondisi yang diduga berperan sebagai predisposisi untuk perkembangan menuju PAH. Faktor risikonya diklasifikasikan sebagai faktor risiko definitif, *likely* atau *possible*, berdasarkan kekuatan hubungan mereka dengan PH dan kemungkinan peran penyebabnya. Hubungan yang definitif jika terjadi dalam kasus epidemi, seperti yang terjadi dengan obat penekan nafsu makan, atau jika studi epidemiologi multisenter yang besar menunjukkan hubungan antara kondisi klinis atau obat dan PAH. Hubungan yang mungkin (*likely*) jika studi kasus-kontrol atau beberapa kasus serial menunjukkan hubungan atau jika pemulihan klinis dan hemodinamik terjadi setelah menghentikan paparan, seperti yang terjadi pada PAH yang diinduksi oleh dasatinib.

Hubungan yang mungkin dapat dicurigai (*possible*), misalnya, untuk obat-obatan dengan mekanisme kerja yang serupa dengan yang ada dalam kategori definitif atau *likely* tetapi belum dipelajari, seperti obat yang digunakan untuk mengobati gangguan defisit perhatian.

Definitif	Likely	Possible
• Aminorex	• Amfetamin	• Kokain
• Fenfluramine	• Dasatinib	• Phenylpropanolamine
• Dexfenfluramine	• L-tryptophan	• St John's Wort
• <i>Toxic rapeseed oil</i>	• Metamfetamin	• Obat-obat yang menyerupai Amfetamin
• Benfluorex		• Interferon α dan β
• Inhibitor reuptake serotonin selektif ^a		• Beberapa agen kemoterapi seperti agen-agen alkylating (mytomyicine C, siklofosamid) ^b

Tabel 5.10 Tingkat risiko obat-obatan dan toksin yang menginduksi PAH

^aMeningkatkan resiko Hipertensi pulmonal Persisten pada bayi baru lahir dengan ibu yang mengonsumsi obat inhibitor reuptake serotonin selektif. ^bAgen-agen alkylating memiliki kemungkinan menyebabkan *pulmonary veno-occlusive disease (PVOD)*. Disadur dari Galie et al. 2016. "2015 ESC Guideline of Diganosis and Treatment of Pulmonary Hypertension"

Dua dekade terakhir telah terjadi kemajuan besar dalam pemahaman patobiologi PAH. Saat ini, PAH berat diperkirakan memerlukan kombinasi faktor genetik dan lingkungan yang memicu *phenotypic switch* dalam lingkungan seluler dinding pembuluh darah paru, yang mengakibatkan peningkatan vasokonstriksi paru, remodeling pembuluh darah abnormal, dan hipertrofi jantung kanan. PAH memungkinkan studi tentang bagaimana peristiwa lingkungan seperti paparan obat dan atau racun tertentu dapat memicu peralihan fenotipe sel pada individu yang rentan.

Saat ini, PAH yang diinduksi obat dan toksin diperkirakan memerlukan kombinasi faktor genetik dan lingkungan untuk menghasilkan penyakit klinis. Hipotesis "two hits" (diperlukan paparan berulang) merupakan hipotesis yang dapat diterima masuk akal karena hanya sebagian kecil pasien terpapar obat dan racun ini yang akan berkembang menjadi penyakit fenotipik. Upaya penelitian terbaru mengidentifikasi gen kandidat baru yang mungkin terlibat dalam patogenesis PAH yang diinduksi obat dan toksin, namun banyak penelitian menggunakan alat medis yang lebih presisi seperti sekuensing gen, analisis eksosom, dan bioinformatika diperlukan untuk memajukan pemahaman lebih jauh tentang PAH. Faktor genetik yang membuat

pasien rentan untuk mengalami PAH yang diinduksi obat dan toksin. Studi penelitian masa depan juga harus fokus pada penggambaran dosis obat dan toksin serta ambang batas paparan yang memberikan peningkatan risiko PAH, karena diketahui bahwa beberapa agen memiliki efek yang tergantung dosis pada risiko kejadian PAH.

Klasifikasi	Obat	Mekanisme aksi
Agen yang mempengaruhi metabolisme serotonin (dan anorexigen yang berhubungan)	<ul style="list-style-type: none"> Aminorex Benfluorex Dexfenfluramine Fenfluramine Lithium Metamfetamin Phenylpropanolamine Inhibitor reuptake serotonin selektif Tryptophan 	<ul style="list-style-type: none"> Mediasi serotonergik Mediasi serotonergik Mediasi serotonergik Mediasi serotonergik Bukan penyebab Mediasi serotonergik Mediasi serotonergik Mediasi serotonergik, pada fetus usia <20 minggu kehamilan Tidak jelas, kemungkinan serotonergik
Interferon	Interferon alfa	Injuri endotelial
Terapi antiviral	Sofosbuvir	Tidak diketahui
Inhibitor kinase tyrosine molekul kecil	<ul style="list-style-type: none"> Carfilzomib Dasatinib Nilotinib Ponatinib Ruxolitinib 	<ul style="list-style-type: none"> Tidak diketahui Hiperplasia otot polos dan disfungsi endotel Bukan penyebab Tidak diketahui Tidak jelas apakah bisa menyebabkan
Antibodi monoklonal dan medikasi regulasi imun	<ul style="list-style-type: none"> Bevacizumab Siklosporin Leflunomide Rituximab Trastuzumab Emtansine 	<ul style="list-style-type: none"> Tidak diketahui Injuri endotel Injuri endotel Mediasi imun Tidak jelas, kemungkinan sekunder akibat telangiectasis
Opioid dan substansi yang disalahgunakan	<ul style="list-style-type: none"> Kokain Tramadol 	<ul style="list-style-type: none"> Injuri endotel Tidak jelas, bersifat akut dan reversibel
Agen kemoterapi	<ul style="list-style-type: none"> Agen alkylating dan yang menyerupai alkylating Paclitaxel Thalidomide 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Pulmonary veno-occlusive disease</i> <i>Pulmonary veno-occlusive disease</i> Tidak diketahui
Lain-lain	<ul style="list-style-type: none"> Amiodaron Protamin-heparin 	<ul style="list-style-type: none"> Komplikasi obat Akut dan mediasi imun

Tabel 5.11 Mekanisme PAH yang diinduksi oleh obat-obatan

Disadur dari McGee et al.,2018. “*drug-associated pulmonary arterial hypertension*”

Bab 6.

Hipertensi Arteri Pulmonal yang Berhubungan dengan Penyakit Jantung Bawaan

Made Satria Yudha Dewangga, Ali Nafiah Nasution, Ganesja Mulia Harimurti, Indriwanto Sakidjan Atmosudigdo, Sisca Natalia Siagian

Klasifikasi klinis PAH yang berhubungan dengan Penyakit Jantung Bawaan (PJB) dibagi menjadi sebagai berikut:

1. Sindroma Eisenmenger
2. PAH yang berhubungan dengan pirau kiri ke kanan
3. PAH dengan defek yang kecil
4. PAH setelah koreksi defek

6.1. Sindroma Eisenmenger

Sindroma Eisenmenger (SE) merupakan kumpulan gejala dari PAH lanjut yang berhubungan dengan PJB. Termasuk semua defek intra dan ekstra kardiak yang besar di mulai dengan pirau dari sistemik ke pulmonal dan berkembang dengan waktu terjadi peningkatan resistensi vaskular paru yang meningkat tinggi dan akhirnya berbalik menjadi pirau dari pulmoner ke sistemik atau aliran yang seimbang (*bidirectional*). Biasanya penderita dengan SE dapat bertahan hidup sampai dekade tiga atau empat, dengan gejala sesak, sianosis, eritrositosis sekunder, cepat capai, pusing, dan sinkop, juga harapan hidup yang berkurang. Aritmia jantung juga merupakan komplikasi lambat dari suatu SE yang merupakan penyebab tersering kejadian kematian mendadak pada pasien SE.

Seiring waktu, setiap komunikasi/ defek yang membuat pirau sistemik ke pulmoner menyebabkan peningkatan aliran ke vaskular paru berlebih dan akhirnya terjadi cedera vaskular yang menetap. Sesaat setelah lahir, resistensi pembuluh darah paru biasanya menurun dan terjadi peningkatan *compliance* ventrikel kanan, mengakibatkan pirau sistemik ke pulmoner dan peningkatan aliran darah paru. Selain itu, aliran darah paru yang tinggi secara konstan menghasilkan kelainan struktural yang progresif dan perubahan histologis pada pembuluh darah paru. Perubahan histologis dimediasi oleh peningkatan Endotelin-1, peningkatan Tromboksan, aktivasi

platelet, dan produksi Elastase intrinsik dan faktor pertumbuhan endotel vaskular. Dengan bertahun-tahun, resistensi vaskular paru meningkat menyebabkan arah pirau berbalik menjadi pirau pulmoner ke sistemik berkembang di bilik atau arteri besar. Sianosis juga berkembang seiring waktu, pada awalnya saat aktivitas dan akhirnya saat istirahat.

Untuk menegakkan diagnosis SE meliputi riwayat medis, pemeriksaan fisik, tes fungsi paru-paru, analisis gas darah arteri, pencitraan (terutama ekokardiografi), dan pengujian laboratorium (termasuk jumlah sel darah total, kadar besi serum, hematokrit, penyakit menular, dan NT pro-BNP). Secara umum, kateterisasi jantung kanan dapat mengetahui tekanan paru dan dengan menghitung *flow ratio* pulmoner - sistemik, resistensi vaskular pulmoner, rasio resistensi sistemik dan pulmoner diperlukan untuk keputusan diagnosis dan keputusan seperti memulai dan menindaklanjuti terapi vasodilator. Ambang batas untuk penilaian invasif, bagaimanapun, lebih tinggi pada pasien dengan SE. Penilaian hemodinamik invasif biasanya tidak diperlukan untuk memandu intervensi terapeutik dari waktu ke waktu. Selain itu perlu diperhitungkan bahwa resistensi vaskular pulmoner akan meningkat seiring dengan peningkatan kadar hematokrit.

Pengobatan medikamentosa untuk hipertensi arteri paru lanjut seperti pada penderita dengan SE sangat bermanfaat juga PH yang berhubungan dengan PJB Menurut Pedoman *European Society of Cardiology (ESC)* tahun 2015 tentang PH, PH pra-kapiler, termasuk SE, adalah kondisi risiko sedang hingga tinggi dan memerlukan pendekatan proaktif dengan menggunakan pengobatan kombinasi awal atau kombinasi sekuensial, termasuk penggunaan agen prostasiklin parenteral (Kelas 1A). Efektivitas prostaglandin parenteral paling baik dicapai apabila agen ini diinisiasi sejak tahapan awal penyakit. Pemberian obat umumnya melalui kateter intravena sentral untuk terapi parenteral.

Terapi oksigen jangka panjang di rumah dapat memperbaiki gejala tetapi belum terbukti meningkatkan kelangsungan hidup pada pasien SE. Penggunaan oksigen tambahan harus dibatasi pada kasus-kasus di mana ia menghasilkan peningkatan saturasi oksigen arteri yang terdokumentasi, konsisten, dan signifikan serta memperbaiki gejala.

Pada penderita dengan SE, ERA, bosentan telah terbukti meningkatkan jarak tempuh pada *Six-Minute Walk Test (6MWT)*/ uji jalan 6 menit dan menurunkan resistensi vaskular pulmoner setelah 16 minggu pengobatan. Sebuah penelitian uji

coba terkontrol secara acak baru-baru ini menunjukkan khasiat macitentan untuk meningkatkan 6MWT pada SE masih netral.

Strategi pengobatan yang berorientasi pada SE secara umum dimulai dengan agen ERA oral atau penyekat PDE-5 dan terapi eskalasi jika gejala menetap atau jika terjadi kemunduran klinis. Bila perbaikan yang adekuat pada gejala tidak dapat dicapai dengan terapi oral, pilihan pemberian agen parenteral secara rutin harus dipertimbangkan.

Transplantasi paru dan/ atau jantung adalah opsi akhir pada kasus tertentu yang refrakter terhadap perawatan medis, namun strategi ini terbatas pada kompleksitas teknik bedah dan ketersediaan organ.

6.2. PAH Terkait Dengan Pirau Sistemik ke Pulmonal

Kelainan PAH yang terkait dengan pirau sistemik ke pulmoner merupakan salah satu penyebab PAH dengan PJB, didefinisikan sebagai peningkatan tekanan rerata tekanan Arteri Pulmonalis/ *pulmonary artery pressure* (PAP) >20 mmHg disertai dengan adanya peningkatan resistensi vaskular pulmoner/ *pulmonary vascular resistance* (PVR) >3 WU, sesuai dengan definisi PH pre kapiler lainnya. Penyebabnya multifaktorial, berhubungan dengan diagnosis, ukuran dan perjalanan penyakit tersebut, juga pengaruh lingkungan dan faktor genetik. Meskipun PAH-PJB dapat terjadi pada semua jenis kelamin dari berbagai usia, namun penyakit ini lebih sering ditemukan pada perempuan, meningkat dengan bertambahnya umur biologis dan usia penutupan defek. Kelainan PAH yang terkait dengan PJB ini termasuk dalam kelompok 1 dari PH berdasarkan klasifikasi klinis dan mewakili populasi pasien yang sangat heterogen. Beberapa malformasi seperti *patent ductus arteriosus* (PDA), *atrial septal defect* (ASD), *sinus venosus defect* (SVD), *partial anomalous pulmonary venous drainage* (PAPVD), sering tidak terdiagnosis dan pasien salah diklasifikasikan sebagai penderita PAH idiopatik (IPAH). Oleh karena itu, kelainan bawaan ini harus dicari secara khusus. Paparan pembuluh darah paru yang terus-menerus terhadap peningkatan aliran darah karena pirau sistemik ke pulmonal, serta peningkatan tekanan, dapat menyebabkan arteriopati obstruktif pulmoner yang khas (identik dengan bentuk PAH lainnya) yang menyebabkan peningkatan PVR.

Berdasarkan Panduan ESC 2016 dan *European Respiratory Journal* 2015, klasifikasi pirau sistemik ke pulmonal yang berasosiasi dengan PAH dibagi dalam 4

tipe yaitu pirau sederhana pre-trikuspid seperti ASD, APVSD, pirau sederhana posttrikuspid seperti VSD, PDA, pirau kombinasi, dan PJB kompleks seperti *complete atrioventricular septal defect* (CAVSD), trunkus arteriosus, *transposition of great arteries* dengan VSD (TGA-VSD), fisiologi univentrikel dengan aliran darah ke paru unrestriktif. Sedangkan berdasarkan dimensi hemodinamik dan anatomik, dibedakan atas aliran darah ke paru yang restriktif atau non-restriktif, dengan ukuran kecil-sedang atau besar. Penilaian pirau dibagi menjadi pre dominan sistemik ke pulmoner, pre dominan pulmoner ke sistemik atau pirau bidireksional.

Kelainan PAH terkoreksi pada PJB terkait pirau sistemik ke pulmoner disebutkan jika ditemukan tanpa pembalikan pirau, dengan derajat sianosis dan eritrositosis ringan sampai sedang. PVR dapat ditemukan sedikit meningkat hingga sedang, masih terlihat pirau sistemik ke pulmonal, dan tidak ada sianosis saat istirahat. Pemeriksaan diagnosis meliputi riwayat medis, pemeriksaan fisik, fungsi paru, analisis gas darah arteri, pemeriksaan laboratorium lainnya (termasuk hitung jenis total sel darah, kadar besi serum, hematokrit, skrining penyakit infeksi, dan pengukuran NT-pro-BNP) dan pencitraan (khususnya ekokardiografi). Pada umumnya, kateterisasi jantung kanan diperlukan untuk membuat keputusan penting seperti kapan terapi vasodilator dimulai dan ditindak lanjuti, kehamilan, maupun pembedahan/intervensi. Pada lesi pirau dengan gambaran ekokardiografi Doppler memperlihatkan PH, kateterisasi termasuk uji vasoreaktivitas, penting dilakukan untuk membuat keputusan apakah pirau masih bisa ditutup atau tidak. Inhalasi *Nitric Oxide* (NO) paling banyak digunakan untuk tujuan ini, namun di negara berkembang oksigen lebih banyak dipakai.

Strategi pengobatan medis untuk pasien dengan PAH terkait dengan PJB dengan pirau sistemik ke pulmonal terutama didasarkan pada pengalaman klinis para ahli daripada berbasis bukti. Meskipun efek menguntungkan dari bosentan telah ditunjukkan pada kapasitas latihan dan kualitas hidup pada kelompok pasien ini, efek pada kematian masih belum pasti. Tindak lanjut jangka panjang (40 minggu) menunjukkan perbaikan yang berkelanjutan. Pengalaman dengan ERAs lain dan PDE-5i sildenafil dan tadalafil menunjukkan hasil fungsional dan hemodinamik yang menguntungkan pada pasien dengan PAH terkait dengan PJB.

Terapi O₂ di rumah jangka panjang dapat memperbaiki gejala tetapi belum terbukti mengubah kesintasan. Penggunaan terapi O₂ tambahan direkomendasikan dalam kasus di mana terapi tersebut menghasilkan peningkatan yang konsisten dalam

saturasi O₂ arteri dan mengurangi gejala. Pengobatan antikoagulan oral dapat dipertimbangkan pada pasien dengan trombosis Arteri Pulmonalis, tanda-tanda gagal jantung dan tidak ada atau hanya hemoptisis ringan. Kriteria penutupan pirau berdasarkan PVR awal. Kriteria tambahan meliputi jenis defek, usia, rasio PVR/SVR dan *flow ratio* pulmoner - sistemik (Qp/Qs). Oleh karena *shear stress* pada endotel arteri pulmonalis dapat memicu PH, maka intervensi untuk menutup pirau yang bermakna perlu segera dilakukan. Ambang batas PVR untuk intervensi menutup pirau sistemik ke pulmonal tanpa gagal jantung kanan, berbeda untuk setiap lesi pirau. Meskipun begitu, keputusan untuk menutup pirau dilakukan dengan mempertimbangkan seluruh aspek, tidak hanya berdasarkan gambaran hemodinamik yang didapat dari katektisasi jantung, dan keputusan tersebut hanya dapat ditentukan oleh pakar PJB. Tidak ada bukti penelitian prospektif bahwa pendekatan *treat- and-repair* pada pasien PAH-PJB memberikan manfaat jangka panjang, demikian halnya mengenai manfaat tes vasoreaktif, tes penutupan, maupun biopsi paru untuk penentuan operabilitas. Luaran pasien PAH-PJB dengan pirau ini membaik dengan perkembangan terapi medikamentosa, tatalaksana bedah dan perioperatif, serta pendekatan multidisiplin. Intervensi trans-kateter, baik sebagai prosedur yang berdiri sendiri atau hibrid, merupakan alternatif menarik, karena tidak memerlukan sternotomi/ torakotomi dan mesin pintas kardiopulmoner.

6.3. PAH Dengan Defek yang Kecil / Insidental

Peningkatan yang signifikan dari resistensi vaskular pulmoner dengan adanya defek intrakardiak yang kecil, dan defek tersebut bukan merupakan penyebab dari peningkatan PVR. Defek tersebut lebih berfungsi untuk menurunkan *afterload* dari ventrikel kanan. Gambaran klinis kondisi ini mirip dengan IPA. H.

Defek kecil yang dimaksud adalah diameter VSD <1 cm atau ASD <2 cm yang diukur melalui ekokardiografi pada pasien dewasa. Namun pengukuran diameter seperti ini harus disertai dengan pertimbangan hemodinamik lainnya seperti perbedaan tekanan, arah pirau, dan *flow ratio* pulmoner - sistemik (Qp/Qs). Pada kondisi ini tindakan penutupan defek merupakan suatu kontraindikasi.

6.4. PAH Setelah Koreksi Defek

6.4.1. PAH setelah koreksi defek biventrikel

Didefinisikan sebagai PAH persisten yang muncul baik segera setelah atau beberapa bulan/ tahun setelah koreksi defek tanpa adanya defek sisa pasca-operasi yang signifikan. Diagnosis dicurigai apabila pada PJB pasca operasi terjadi PAH yang persisten setelah berbagai intervensi di unit perawatan intensif.

Kateterisasi jantung kanan dan kiri yang menyeluruh diindikasikan untuk menentukan perlunya terapi spesifik PAH. Diagnosis invasif tersebut diindikasikan pada PAH yang muncul bertahun-tahun pasca operasi, baik itu persisten/progresif atau baru (*de novo*).

6.4.2. PAH setelah koreksi univentrikel (Operasi Fontan)

Prosedur Fontan dikerjakan pada pasien dengan fisiologi univentrikel dimana ada penyokong sirkulasi tunggal yang mengalirkan sirkulasi sistemik dan paru secara serial. Ventrikel memberikan sirkulasi sistemik dan kembali melalui vena kava kemudian diarahkan ke Arteri Pulmonalis tanpa bantuan dari ventrikel subpulmoner. Sistem Fontan ini membutuhkan PVR yang rendah untuk mempertahankan preload ventrikel dan hipertensi vena sistemik untuk mendorong darah ke sirkulasi pulmoner. *Remodelling* vaskular paru dapat muncul kemudian pada pasien dengan sirkulasi Fontan. Meskipun pasien dengan sirkulasi Fontan tidak terjadi PAH dengan tekanan ≥ 20 mmHg, namun peningkatan PVR sedikit saja dapat mempengaruhi fungsi dari sirkulasinya.

Pada pasien dengan fisiologi Fontan, gradien transpulmoner/ *transpulmonary gradient* (TPG) dan *Pulmonary vascular resistance index* (PVRI) sangat penting dalam penilaian hemodinamik. TPG ≤ 6 mmHg dan PVRI ≤ 3 Wood units $\times m^2$ dipertimbangkan sebagai batas hemodinamik.

Saat ini belum ada bukti klinis yang mendukung pemberian vasodilator paru (Penyekat PDE-5, ERA) pada pasien dengan PVRI > 3 WUxm². Sildenafil, ambrisentan dan Bosentan menunjukkan efek yang baik pada pasien Fontan yang simtomatik. Toleransi latihan dan saturasi oksigen dapat membaik dengan bosentan dan ambrisentan. Ambilan O₂ maksimum (VO₂ max) dan perfusi paru juga mengalami perbaikan dengan sildenafil. Studi *crossover* terandomisasi yang lain menunjukkan sildenafil meningkatkan toleransi latihan pada pasien Fontan.

Beberapa studi menyebutkan terapi dengan bosentan dan ambrisentan dapat meningkatkan kapasitas latihan. Jika gejala dicurigai berhubungan dengan peningkatan resistensi vaskular pulmoner, Pasien Fontan harus dievaluasi terhadap potensi perbaikan kondisi dengan obat ERA.

Rekomendasi	Level	
Pada anak/dewasa dengan fisiologi univentrikel, batas hemodinamik untuk operabilitas pre-Fontan adalah kemungkinan TPG rata-rata ≤ 6 mmHg	Ila	C
Pada anak/dewasa simtomatik dengan fisiologi univentrikel dan koneksi total cavopulmoner (Fontan), hemodinamik yang konsisten baik adalah PVRI ≤ 3 WUxm2 dan TPG rata-rata ≤ 6 mmHg	Ila	C
Pada anak/dewasa dengan koneksi total cavopulmoner (Fontan) dengan adanya tanda peningkatan PVRI dan/atau Qp rendah dan/atau kongestif hepar harus menjalani proses diagnosis yang lengkap, termasuk kateterisasi jantung yang komprehensif	Ila	C
Pada anak/dewasa dengan koneksi total cavopulmoner (Fontan) dan penyakit vaskular pulmoner (TPG > 6 mmHg), atau pada pasien Fontan dengan gejala tanpa memandang hemodinamik, Terapi spesifik PAH dapat dipertimbangkan untuk meningkatkan kapasitas latihan	Ila	C

Tabel 6.1 Rekomendasi diagnosis dan tatalaksana Pasien PAH paska koreksi defek

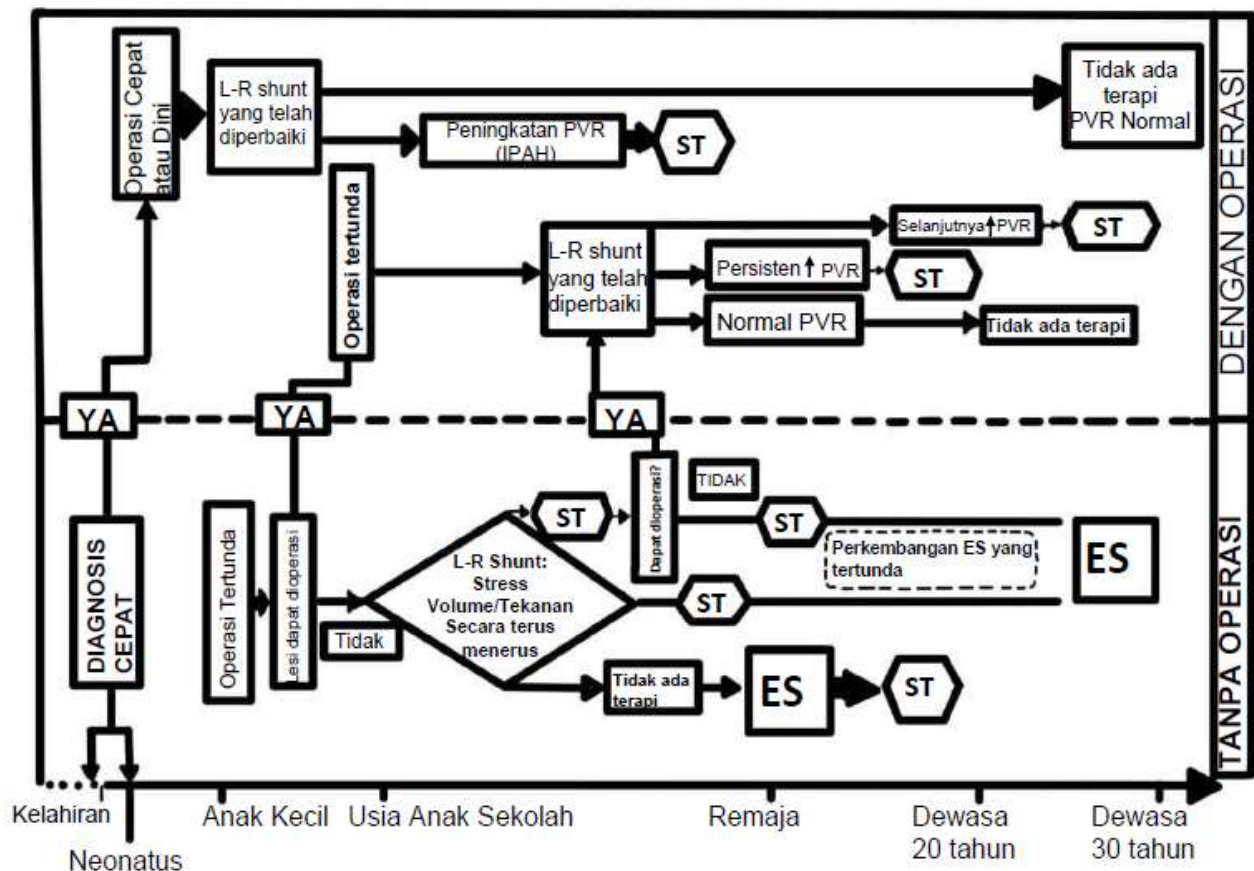
6.5. Subset Spesifik Hipertensi Arteri Pulmonal (PAH)

6.5.1. Hipertensi Arteri Pulmonal (PAH) pada Penyakit Jantung Bawaan Dewasa (PJBD)

Penyakit jantung bawaan yang tidak atau terlambat terdiagnosis pada dewasa dapat menyebabkan PAH dan dapat berujung pada SE. Hipertensi pulmonal pada PJB umumnya disebabkan oleh defek pirau kiri ke kanan.

Meskipun prevalensi pasti dari PAH pada penyakit jantung bawaan dewasa (PAH-PJBD) masih belum jelas, diperkirakan 4-10% dewasa dengan PJB akan berkembang menjadi PAH-PJBD. PAH pada anak dan dewasa merupakan suatu kondisi yang berkelanjutan dari defek yang dapat diperbaiki hingga menjadi penyakit vaskular pulmoner yang berat (Gambar 6.1)

Gambar 6.1 Hipertensi arteri pulmonal pada anak dan dewasa dengan PJB sebagai kontinum mulai dari kelainan jantung yang dapat dioperasi hingga penyakit pembuluh darah paru yang parah



(Eisenmenger syndrome). ES= Eisenmenger syndrome, IPAH= idiopathic PAH, L-R shunt= Left-to-right shunt, PAH= Pulmonary arterial hypertension, PVR= Pulmonary Vascular resistance, ST= specific PAH therapy (“advance/targeted therapy”)

6.5.1.1. Diagnosis

Gejala awal yang dapat muncul seperti sesak nafas, lelah, angina, dan sinkop, umumnya dipicu oleh aktivitas dan berkaitan dengan disfungsi ventrikel kanan yang progresif. Selain itu, gejala seperti distensi abdomen dan edema pada kaki dapat dijumpai apabila terjadi gagal jantung kanan. Gejala lainnya seperti hemoptisis, suara serak, Mengi atau angina jika terjadi kompresi arteri koroner kanan di antara Arteri Pulmonalis yang terdilatasi dan aorta

Tanda klinis PH mencakup kuat angkat di area parasternal kiri pada palpasi prekordial, bunyi jantung kedua yang mengeras, terdengarnya bunyi jantung ketiga (gallop) berkaitan dengan ventrikel kanan, bising pansistolik pada regurgitasi trikuspid, dan bising diastolik pada regurgitasi pulmoner. Peningkatan tekanan vena jugularis, hepatomegali, asites, serta edema perifer dan akral dingin dapat dijumpai pada tingkat

lanjut. Pada pasien sering terjadi sianosis, sehingga penting untuk menilai adanya jari tabuh, disfungsi hati dan ginjal, dan komplikasi iskemik.

Pada pemeriksaan foto toraks dapat dijumpai kardiomegali, dilatasi atrium kanan, peningkatan ukuran ventrikel kanan, serta dilatasi arteri dan hilus pulmoner. Elektrokardiografi (EKG) dapat dijumpai hipertrofi atrium kanan, deviasi aksis kanan, *right bundle branch block* (RBBB), dan hipertrofi ventrikel kanan.

Pemeriksaan ekokardiografi dapat dilakukan untuk melihat anatomi jantung serta menilai tipe penyakit jantung bawaannya, tingkat *shunting*, dan fungsi sistolik ventrikel kanan. Pemeriksaan *Doppler* dapat digunakan untuk estimasi PAP. Tekanan PAP sistolik lebih dari 40 mmHg atau rerata PAP lebih dari 25 mmHg menandakan adanya PH.

Panduan ESC/ERS menyarankan pemeriksaan *continuous wave Doppler* dengan menilai velositas regurgitasi trikuspid puncak sebagai determinan dalam diagnosis PH pada ekokardiografi. Apabila nilainya $\leq 2,8$ m/s atau tidak dapat diukur, maka kemungkinan bukan PH, tetapi jika terdapat tanda-tanda indikasi PH yang lain, maka perlu hati-hati dalam menginterpretasi hasil tersebut. Jika regurgitasi trikuspid antara 2,9-3,4 m/s maka kemungkinan adanya PH dapat diduga. Apabila velositas jet regurgitasi trikuspid $>3,4$ m/s maka kemungkinan adanya PH diduga kuat.

Kateterisasi jantung kanan terkadang diperlukan untuk konfirmasi diagnosis PAH pada PJB. Pemeriksaan ini dapat menilai derajat gangguan hemodinamik dan dapat dilakukan uji vasoreaktivitas. Nilai rerata PAP diukur dengan kateter jantung kanan dan PAH didefinisikan sebagai rerata PAP >20 mmHg saat istirahat dan *pulmonary capillary wedge-pressure* (PCWP) ≤ 15 mmHG. Uji vasoreaktivitas dianggap positif jika terdapat penurunan rerata PAP 10 mmHg atau lebih tanpa adanya penurunan curah jantung.

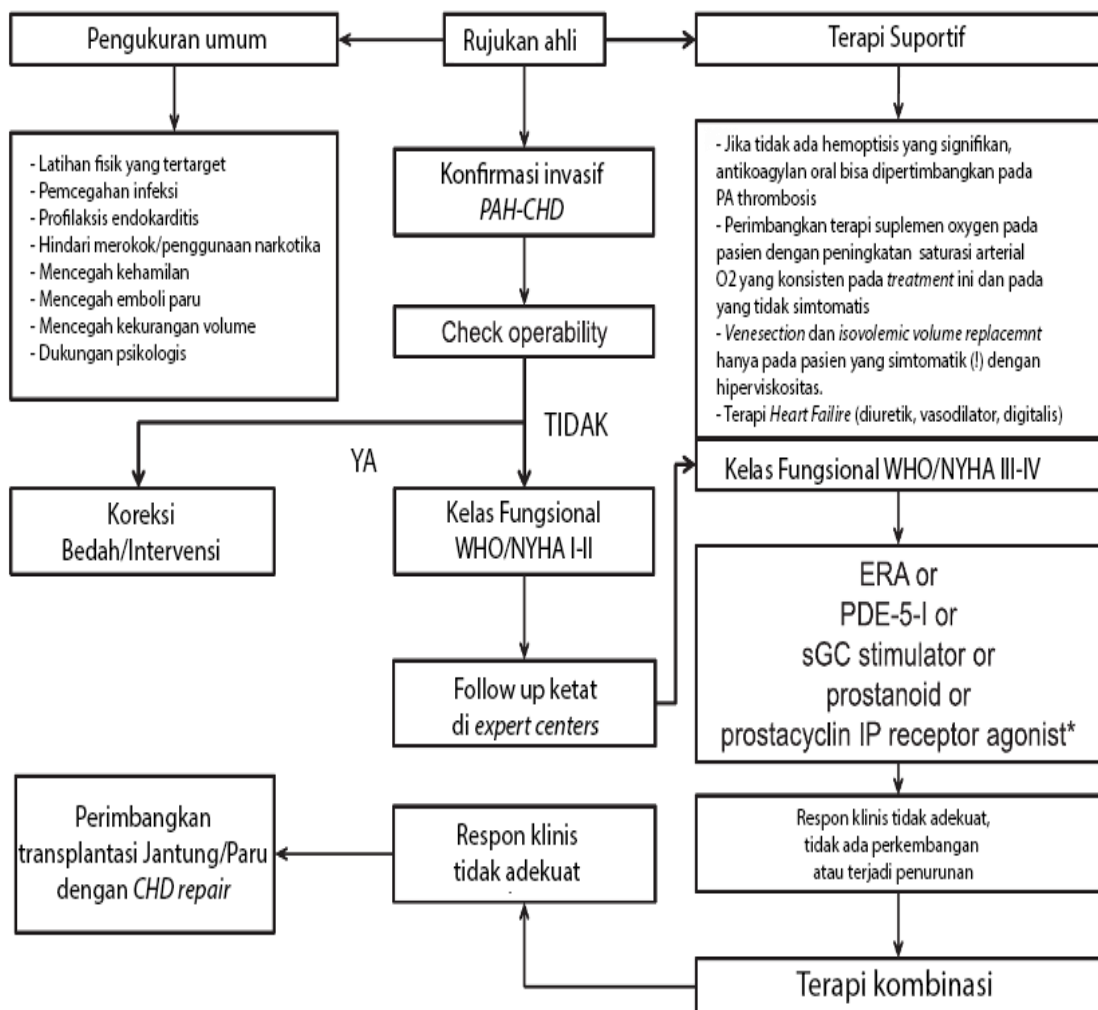
Pemeriksaan MRI jantung dapat digunakan dalam diagnosis pasien PAH dengan kecurigaan penyakit jantung bawaan jika hasil ekokardiografi inkonklusif. Pemeriksaan ini dapat menilai anatomi intrakardiak untuk melihat jenis penyakit jantung bawaan, evaluasi ukuran, morfologi, dan fungsi ventrikel kanan, serta vaskular pulmoner. Pemeriksaan pencitraan CT dapat dilakukan untuk memberikan gambaran informasi dari kelainan vaskular, jantung, mediastinum, menilai parenkim paru.

6.5.1.2. Tatalaksana

Pasien-pasien dengan PAH harus secepatnya dievaluasi dan ditentukan etiologi serta beratnya kondisi karena akan menentukan strategi pengobatan. Pengobatan PAH adalah seumur hidup, regimen terapi harus tergantung pada individu dan disesuaikan dengan perubahan status klinis dan hemodinamiknya, maka diperlukan pemantauan ketat (gambar 6.2).

Terapi secara umum adalah dukungan secara sosial dan psikologis, vaksinasi, dan menghindari aktivitas fisik yang berlebihan. Kehamilan harus dihindari pada semua kasus dengan PH pre kapiler. Pemberian terapi oksigen secara berkelanjutan dianjurkan bila tekanan oksigen darah arteri <60 mmHg yang diukur secara konsisten kecuali pada pasien Eisenmenger yang hanya dianjurkan bila ada bukti peningkatan saturasi oksigen dan perbaikan gejala klinis.

Gambar 6.2. Algoritma diagnosis dan tatalaksana PAH-PJBD



Pemberian antikoagulan tanpa adanya aritmia atrial, katup mekanik, atau protesa vaskular secara umum tidak direkomendasikan pada PAH-PJBD, dan harus berdasarkan karakter individu, seperti aneurisma Arteri pulmonalis yang besar dengan trombus atau kejadian tromboemboli sebelumnya.

Akibat paparan tekanan pada endotel mencetuskan PH, koreksi penutupan secara intervensi/ bedah pada kondisi yang meningkatkan aliran darah harus dilakukan untuk melindungi pembuluh darah paru. Batas nilai PVR merupakan indikasi untuk menentukan penutupan pirau, namun keputusan penutupan harus mempertimbangkan informasi klinis yang lain tidak hanya melihat data hemodinamik.

Karena vasokonstriksi adalah komponen yang paling penting dalam proses hipertrofi medial pembuluh darah paru maka vasodilator paru adalah obat yang paling sering digunakan untuk menurunkan tekanan Arteri Pulmonalis, memperbaiki curah jantung dan memperbaiki transportasi oksigen. Ada 3 jalur utama yang terlibat dalam proliferasi dan kontraksi sel otot polos Arteri Pulmonalis yang abnormal pada pasien dengan PAH, yaitu endotelin, NO dan prostasiklin.

Pemberian analog PGI₂ sebagai vasodilator secara jangka panjang akan memperbaiki angka kelangsungan hidup. Obat-obat yang termasuk dalam golongan ini antara lain epoprostenol, iloprost, trepostinil dan beraprost. Bosentan adalah antagonis kedua reseptor endotelin yaitu ET-A dan ET-B. Obat ini hanya baru diberikan pada dewasa dengan PAH karena keamanan dan manfaat pemakaian pada anak kurang dari 12 tahun belum diteliti. Pemberian inhalasi NO jangka pendek sangat efektif sebagai vasodilator pulmoner dan menurunkan tekanan PAH.

6.5.2. Hipertensi Arteri Pulmonal Idiopatik/ Idiopathic Pulmonary Artery Hypertension (IPAH) pada Pediatrik

Kondisi ini bersifat progresif yang jarang dan mematikan bila tidak di diagnosa dan ditangani dengan tepat. Walau presentasi klinis berbeda, perubahan histopatologi vaskular pulmoner pada kebanyakan bentuk PAH kelompok 1 hampir sama, sehingga strategi penanganan yang sama telah berkembang selama dua dekade belakangan ini. Berbeda dengan penderita dewasa, PAH pada pediatrik pada dasarnya berhubungan dengan perkembangan paru. IPAH jarang diketemukan pada periode neonatal atau masa bayi dan biasanya ditangani pada awal sebagai PH pada bayi baru lahir/ *pulmonary hypertension of the newborn* (PPHN). Insiden dan prevalensi

yang jelas dari PH pada anak tidak diketahui dengan pasti. Namun diperkirakan estimasi insiden IPAH bervariasi antara 0.47 sampai 1-2 kasus per juta anak. Registri nasional yang baru dari Amerika memperlihatkan peningkatan prevalensi anak yang dirawat di rumah sakit dengan PAH sebagai komorbid.

6.5.2.1. Definisi

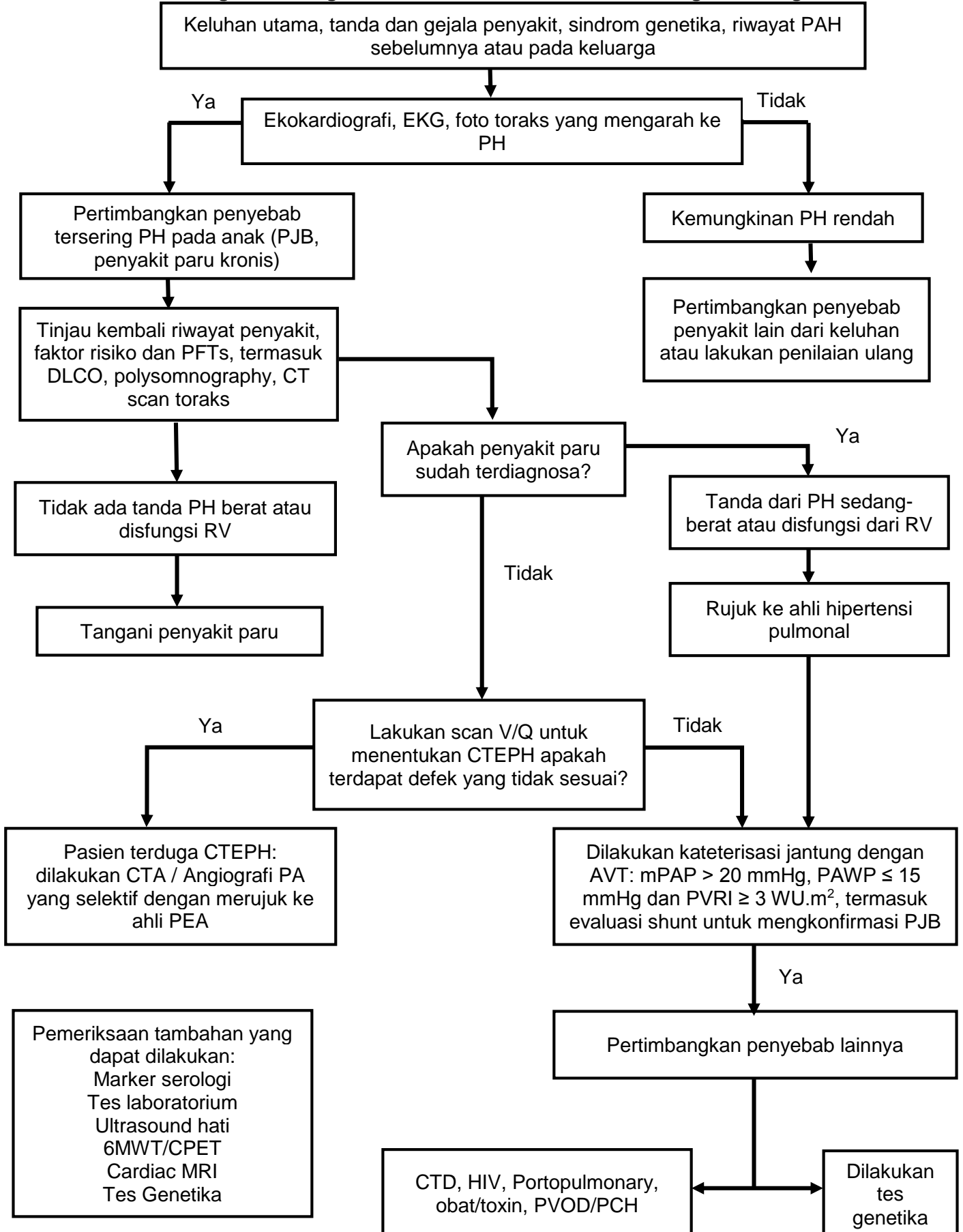
Pada tahun 2018, definisi PH pada penderita pediatrik diperbarui dengan menyertakan tiap penderita yang dengan tekanan Arteri Pulmonalis rata-rata pada kateterisasi jantung lebih tinggi dari 20 mmHg pada istirahat. Hipertensi pulmonal postkapiler akibat penyakit jantung kiri harus disingkirkan sebelum menetapkan penderita sebagai IPAH.

6.5.2.2. Diagnosis

Penting melakukan anamnesa riwayat secara rinci dan pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium, pencitraan non invasif, dan pemeriksaan hemodinamik secara invasif. Pemeriksaan juga harus meliputi evaluasi pengaruh PAH dan gagal jantung terhadap organ akhir seperti ginjal, hepar, dan sistem organ lain. Riwayat keluarga dengan PH, PJB, kelainan rematologi, kelainan bawaan lain, dan kematian yang tidak diketahui penyebabnya harus didapat secara rinci. Riwayat pemakaian obat-obatan anoreksia dan kemoterapi juga harus disingkirkan.

Pemeriksaan umum meliputi gangguan tumbuh kembang, adanya takikardia dan takipnea, Saturasi oksigen perifer dapat menurun apabila ada aliran intrakardiak dari kanan ke kiri, peningkatan amplitudo dan gelombang pulsus vena juguler, asites dan edema perifer bisa juga ditemukan pada anak dengan gagal jantung kanan. Pada EKG umumnya terlihat hipertrofi ventrikel kanan, perubahan segmen ST dan gelombang T, RBBB dan aritmia. Ekokardiografi pada IPAH umumnya terlihat regurgitasi katup trikuspid bermakna.

Gambar 6.3 Algoritma diagnosis untuk anak / dewasa muda dengan kecurigaan PAH



Pemeriksaan penapisan untuk PAH pediatrik dilakukan dengan EKG dan ekokardiografi (Gambar 6.3). Bila investigasi tersebut mencurigai adanya PH/ penyakit hipertensi pulmonal vaskular, foto toraks dan pencitraan CT scan toraks harus dipertimbangkan, diikuti dengan berbagai pemeriksaan tambahan lainnya. Pada IPA/PAH yang diturunkan, test vasodilator akut direkomendasikan untuk mengidentifikasi penderita yang mungkin mempunyai prognosis jangka panjang yang baik bila diberikan terapi *calcium channel blocker* (CCB) jangka panjang.

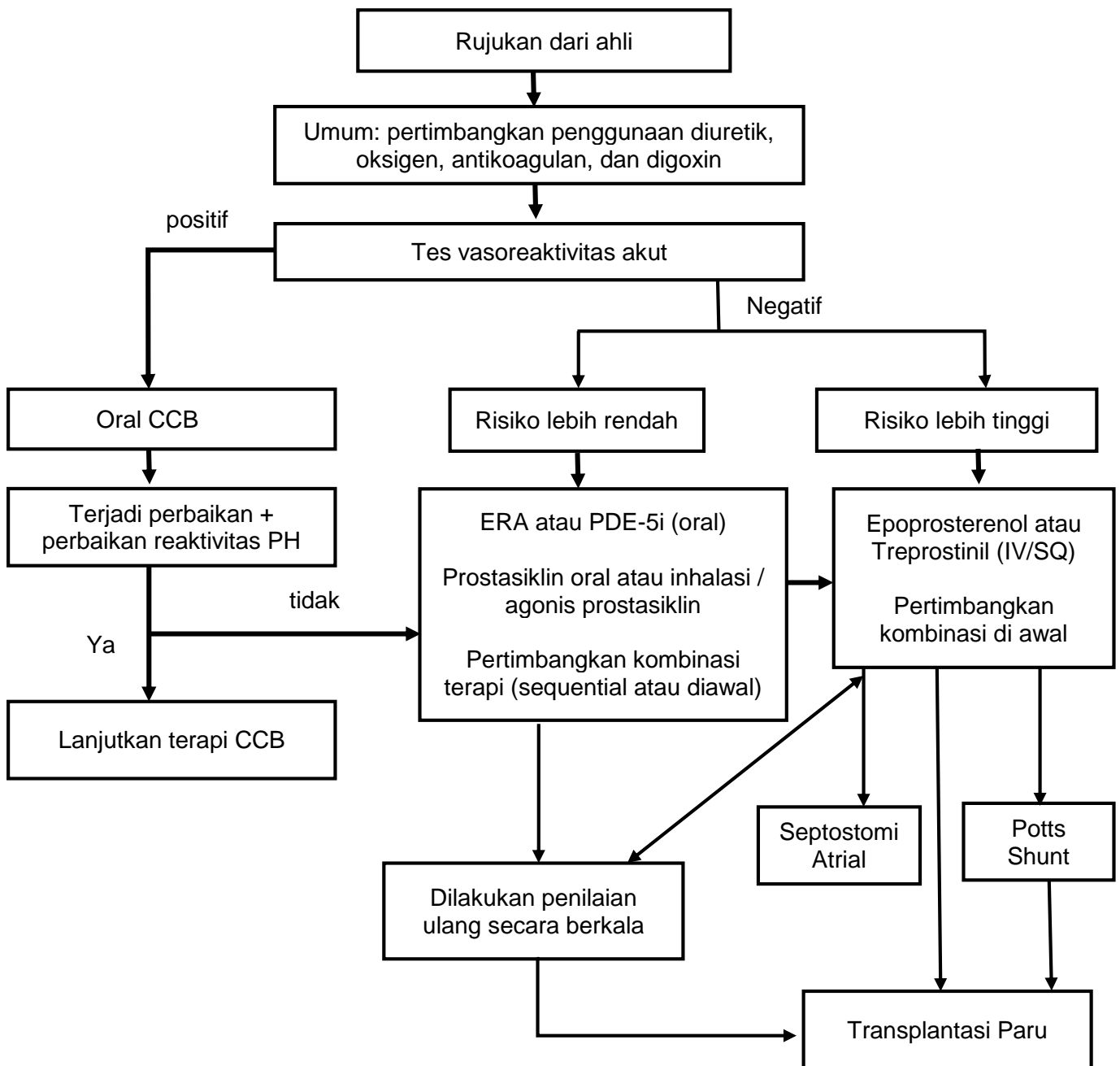
6.5.2.3. Terapi

Sampai saat ini belum ada penyembuhan terhadap PAH dan belum ada pendekatan terapeutik yang berhasil secara seragam, walau demikian selama beberapa dekade belakangan terdapat perbaikan pengobatan yang dramatis, menghasilkan perbaikan klinis dan hemodinamik yang berkelanjutan dan juga peningkatan kelangsungan hidup anak dengan berbagai tipe PAH. Bukti khusus terhadap anak masih kurang, sehingga tatalaksana pada anak terutama berbasis pada pengalaman klinis dan mengikuti algoritma yang dipergunakan pada penderita dewasa.

Algoritma terapi pada Gambar 6.2 berdasarkan kekuatan opini para ahli yang paling bisa diaplikasikan pada anak dengan IPA. Pencapaian utama terapi adalah perbaikan kelangsungan hidup dan fasilitasi aktivitas normal masa anak tanpa keterbatasan diri.

Belakangan ini telah dilaporkan terapi awal tiga kombinasi yaitu mengarah ke tiga jalur bersamaan sekaligus sejak diagnosa ditegakkan pada dewasa dengan PAH berat memperlihatkan perbaikan klinis bermakna dan keberhasilan jangka panjang yang amat baik. Untuk anak belum ada penelitian yang memadai, namun ada beberapa laporan tentang pemberian terapi awal kombinasi tiga (Penyekat PDE-5, agonis prostasiklin oral, dan ERA) dengan hasil yang cukup memuaskan. Pada penelitian Haarman MG (2021), anak dengan PAH berat tetapi bukan penyakit oklusi vena pulmonalis terlihat lebih baik bermakna dengan terapi awal 3 kombinasi dan terbukti bermanfaat untuk kelangsungan hidup sampai 3 tahun, walau 47% akhirnya dilakukan pirau Potts selama observasi.

Gambar 6.4. Algoritma tatalaksana IPAH pada pediatrik



Anak lebih sering terkena infeksi jalan nafas yang menimbulkan hipoksia alveolar dan berakibat krisis PH bila tidak ditangani secara agresif. Direkomendasikan untuk vaksinasi influenza dan pneumonia tiap tahun. Antipiretik sebaiknya diberikan pada kenaikan suhu $>38^{\circ}\text{C}$ untuk mengurangi akibat kenaikan kebutuhan hemodinamik. Anak mungkin juga memerlukan terapi agresif seperti NO inhalasi pada krisis PH akut yang terjadi pada episode pneumonia atau infeksi lain.

6.5.2.4. Prognosis

Dampak dari implementasi dari berbagai agen terapi baru dan strategi penanganan yang agresif, pada dekade terakhir terlihat perbaikan prognosis anak dengan PAH. Karena etiologi yang kompleks dan relatif kurangnya data pada anak dengan PAH, seleksi terapi yang tepat masih sulit.

Perjalanan penyakit IPAH telah berubah selama dua dekade belakangan dimulai dengan penemuan prostasiklin. Yung dkk. (2004) melaporkan anak yang bertahan hidup 10 tahun di era modern adalah 78%. Penelitian The REVEAL (2012) melaporkan ketahanan hidup 5 tahun untuk IPAH 74% dan PAH-PJB 71%.

Ada artikel baru pada bulan Maret 2021 tentang penelitian multisentra retrospektif kohort di Jepang pada anak dengan IPAH, menunjukkan bahwa tingginya tekanan ventrikel kanan, PAP rerata, dan nilai BNP selama observasi, serta besarnya jantung pada foto toraks dapat sebagai prediktor dari prognosis yang lebih buruk pada populasi ini.

Bab 7.

Hipertensi pulmonal Terkait Gagal Jantung Kiri

Irnizarifka, Amiliana Mardiani Soesanto, Anggia Cahiruddin Lubis, Irmalita

7.1 Pendahuluan

Hipertensi pulmonal (PH) merupakan komplikasi yang sering dari penyakit jantung kiri, sebagai akibat peningkatan pasif dari tekanan pengisian dari jantung kiri yaitu atrium kiri. Disebut sebagai PH postkapiler, bila terdapat peningkatan *mean pulmonary arterial pressure* (mPAP) > 20 mmHg dan *pulmonary arterial wedge pressure* (PAWP) > 15 mmHg. Struktur dan fungsi sirkulasi pulmonal akan terpengaruh lebih lanjut melalui berbagai mekanisme sehingga terjadi remodeling arteri dan vena pulmonalis. Fungsi dari ventrikel kanan (Vka) secara independen seringkali terpengaruh oleh peningkatan *afterload* Vka sehingga akhirnya akan menyebabkan limitasi *exercise* dan memperburuk luaran. Hal ini terlihat pada *heart failure preserved ejection fraction* (HFpEF).

Dalam 5 tahun setelah simposium PH ke-5 dunia, didapatkan kemajuan pemahaman mengenai PH akibat jantung kiri (PH-LHD). Pada bab ini akan dibahas mengenai pendekatan diagnosis dan tatalaksana PH-LHD.

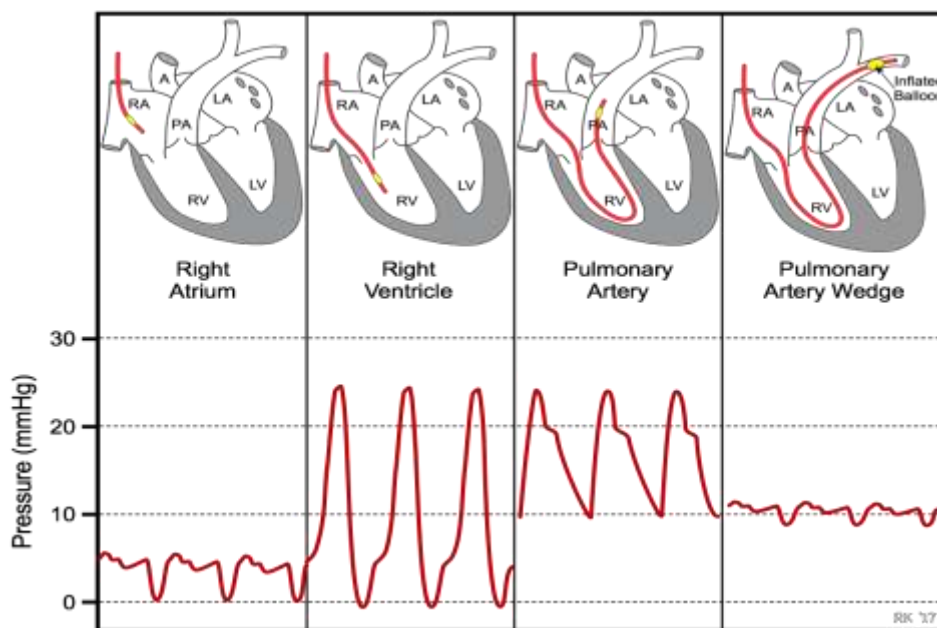
7.2 Definisi dan Klasifikasi

Hipertensi pulmonal karena penyakit jantung kiri (PH-LHD) adalah jenis PH yang disebabkan karena gangguan pada jantung kiri, seperti penyakit katup jantung dan penyakit jantung bawaan. Hipertensi pulmonal karena penyakit jantung kiri merupakan respon dari tekanan transmisi pasif yang mundur dari tekanan pengisian ventrikel kiri (Vki). Tekanan pengisian Vki utamanya dipengaruhi oleh fungsi diastolik Vki, dimana terdapat peningkatan tekanan akhir diastolik pada pasien dengan gagal jantung kiri. Selain itu penyebab lain seperti kongesti vena pulmonalis, vasokonstriksi pembuluh darah pulmonalis, penurunan ketersediaan *Nitric Oxide*, peningkatan respon endotelin, dan *remodeling* vaskular pulmonalis dapat terjadi pada pasien dengan penyakit jantung kiri. Keadaan tersebut dapat meningkatkan mPAP melebihi PAWP, sehingga dapat menyebabkan peningkatan *afterload* Vki dan kegagalan Vka dalam menjalankan fungsinya. Hal tersebut memicu terjadinya PH-LHD.

Definisi dari PH-LHD didasari oleh perbedaan karakteristik hemodinamik antara PH prekapiler dan PH postkapiler. Pengukuran *Transpulmonary Pressure Gradient* (TPG), yang dapat diukur melalui perbedaan dari mPAP dan PAWP, digunakan untuk membedakan PH yang bersifat pasif (TPG <12 mmHg) atau reaktif (TPG >12 mmHg). *Transpulmonary Pressure Gradient* dipengaruhi oleh semua faktor penentu yang mempengaruhi mPAP, seperti: aliran, resistensi, dan tekanan pengisian jantung kiri.

Diastolic Pressure Gradient (DPG) yaitu Diastolik PAP dikurangi dengan rerata PAWP, merupakan pengukuran yang paling baik untuk mengkarakterisasi penyakit vaskular pulmonal. Pada orang normal DPG berkisar antara 1-4 mmHg, dan pada pasien dengan penyakit jantung (kecuali penyakit jantung yang menyebabkan shunting), DPG tetap <5 mmHg pada kebanyakan kasus. Perbedaan tekanan dapat dilihat dalam gambar 7.1.

Gambar 7.1 Tekanan-tekanan intrakardiak pada kateterisasi jantung kanan.



Pembagian PH-LHD ditandai secara hemodinamik dengan pengukuran sebagai berikut:

1. PH postkapiler didefinisikan dengan mPAP >20 mmHg, PAWP >15 mmHg dan PVR <3 WU.
2. PH kombinasi prekapiler dan postkapiler didefinisikan dengan mPAP >20 mmHg, PAWP >15 mmHg dan PVR >3 Wood Units (WU).

7.3 Pendekatan Diagnosis dan Diagnosis Banding

Penegakan diagnosis dan diagnosis diferensial dari PH-LHD terdiri dari 3 langkah, yaitu:

1. identifikasi secara klinis dari
2. penentuan untuk memulai evaluasi secara invasif
3. menilai karakter hemodinamik dengan RHC

Berdasarkan penyebab gangguan jantung kiri, PH pada penyakit jantung kiri dapat dibagi menjadi 3, antara lain:

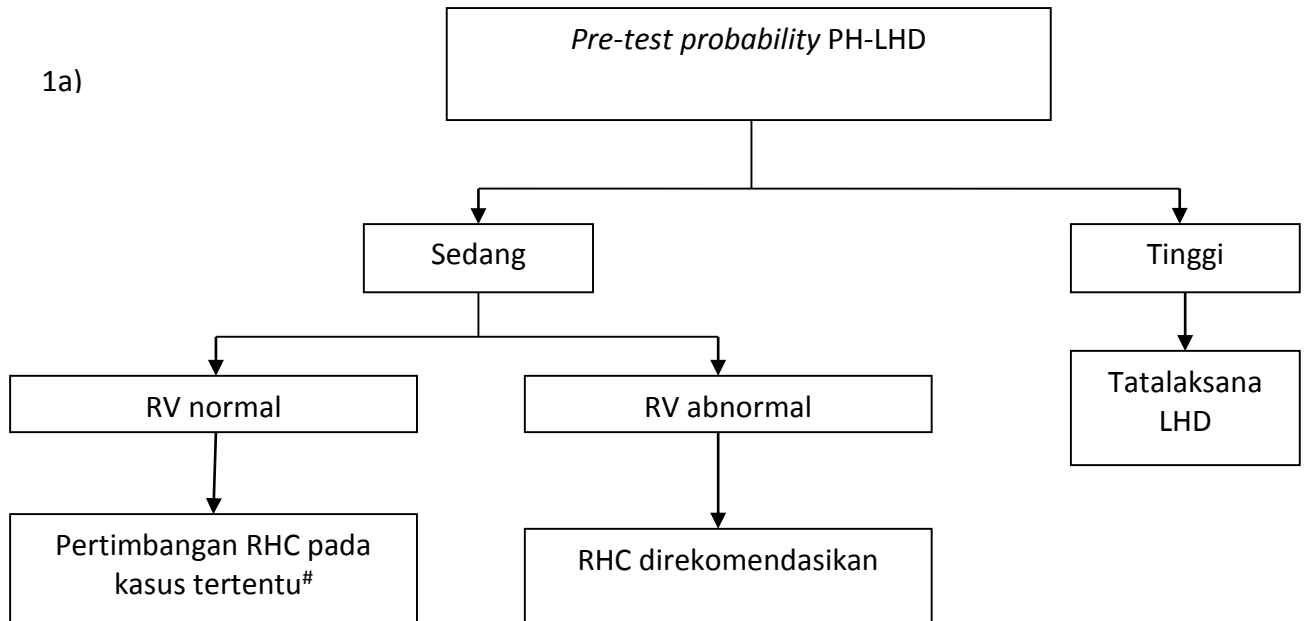
1. Hipertensi pulmonal akibat HFpEF
2. Hipertensi pulmonal akibat HFrEF
3. Hipertensi pulmonal akibat penyakit jantung katup

Pada registri COMPERA, didapatkan prevalensi komorbid penyakit kardiovaskular yang tinggi pada pasien PH dengan HFpEF. Oleh karena itu, diperlukan suatu *pre-test probability* untuk menilai risiko PH akibat HFpEF berdasarkan faktor-faktor komorbid tersebut. Tabel 7.1 merupakan kumpulan data *pre-test probability* yang dapat digunakan sebagai penilaian PH pada HFpEF.

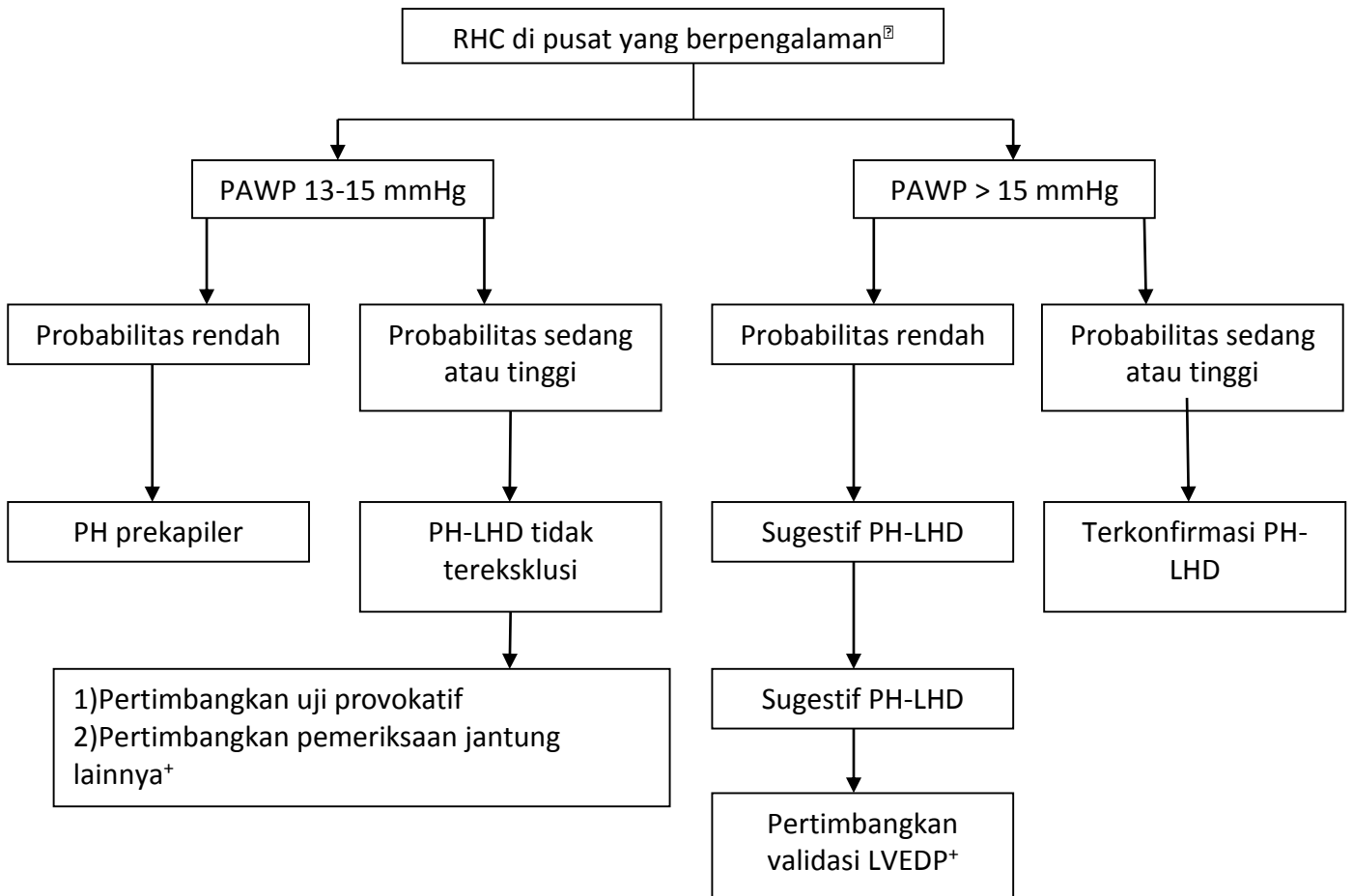
Jenis	Risiko Tinggi	Risiko Sedang	Risiko Rendah
Usia	>70 tahun	60-70 tahun	< 60 tahun
Obesitas, hipertensi sistemik, dislipidemia, glukosa intoleransi/diabetes	>2 faktor	1-2 faktor	Tidak ada
Intervensi jantung sebelumnya	Ya	tidak	tidak
Fibrilasi atrium	Saat ini	Paroksismal	tidak
Struktur Jantung Kiri	Ada	tidak	tidak
EKG	BBB kiri atau hipertrofi ventrikel kiri	Hipertrofi ventrikel kiri sedang	Normal dari strain Ventrikel kanan
Ekokardiografi	pelebaran LA; tingkat > 2 aliran mitral	Tidak ada pelebaran Atrium kiri; tingkat <2 aliran mitral	Tidak ada dilatasi atrium kiri
Tes latih beban jantung	Kemiringan Ventilasi permenit/ karbondioksida agak meningkat; uji ventilasi	Kemiringan ventilasi permenit/ karbondioksida atau EOY yang meningkat	Kemiringan ventilasi permenit / karbondioksida tinggi; tidak ada uji ventilasi
MRI Jantung	Strain atrium kiri atau Atrium kiri /Atrium kanan >1	-	Tidak ada abnormal pada jantung kiri

Tabel 7.1 Pre-Test Probability PH pada HFpEF

1a)



1b)



7.4 Penelitian Klinis dan Terapi

7.4.1 Uji klinis & terapi untuk PH yang disebabkan penyakit jantung kiri

Hipertensi pulmonal pada penyakit jantung kiri berhubungan dengan prognosis yang buruk. Latar belakang ini kemudian menjadi landasan dari berbagai penelitian yang melihat peran berbagai pengobatan PH-LHD. Pada populasi HFrEF, mayoritas studi tidak mendapatkan hasil yang memuaskan. Penggunaan bosentan pada studi ENABLE tidak memberikan manfaat terhadap luaran. Studi SOCRATES yang melihat efektifitas vericiguat juga menunjukkan hasil yang tidak bermakna baik pada HFrEF maupun pada HFpEF. Penggunaan inhalasi nitrat sodium menunjukkan hasil yang menarik, meski menurunkan tekanan jantung kiri dan tekanan arteri pulmonaris tetapi tidak meningkatkan kapasitas olah raga. Penggunaan sildenafil pada populasi HFpEF tidak mempengaruhi mPAP, tetapi berhasil menurunkan PVR dan meningkatkan kapasitas olah raga.

MELODY-1 merupakan satu-satunya studi yang secara spesifik meneliti penderita dengan CpCHP, di mana penggunaan macitentan dibandingkan dengan plasebo meningkatkan risiko terjadinya retensi cairan, tidak dijumpai perbedaan PVR, tekanan rerata atrium kanan maupun PAWP. Studi SIOVAC yang melihat pengaruh dari pemberian sildenafil pada penderita dengan PH persisten pasca operasi katup jantung melaporkan perburukan kondisi pasien lebih banyak pada pengguna sildenafil.

7.4.2 Tes vasoreaktivitas pada PH dan gagal jantung stadium lanjut

PH telah diketahui meningkatkan mortalitas pada penderita gagal jantung stadium lanjut. Peningkatan dari mPAP, TPG maupun PVR memiliki hubungan yang linear dengan peningkatan mortalitas maupun morbiditas. Kateterisasi/penyadapan jantung kanan sebagai metode pemeriksaan invasive dapat dipertimbangkan pada penderita gagal jantung stadium lanjut yang direncanakan menjalani prosedur transplantasi jantung ataupun implantasi *left ventricular assist device* (LVAD), bagaimanapun penggunaan tes vasoreaktivitas pada indikasi lainnya tidak memiliki nilai prediktif yang cukup baik.

7.5 Kesimpulan

- Pendekatan dengan tiga langkah dianjurkan untuk mengidentifikasi diagnosis banding PH-LHD (terutama HFpEF) dan HAP :
 - identifikasi manifestasi klinis yang menunjukkan PH-LHD
 - menentukan probabilitas pre-tes untuk PH-LHD
 - karakterisasi hemodinamik
- Pemberian terapi spesifik PH tidak direkomendasikan pada hipertensi pulmonal grup 2.
- Tes vasoreaktivitas secara rutin tidak direkomendasikan pada penderita hipertensi pulmonal yang disebabkan masalah jantung kiri, kecuali pada rencana transplantasi jantung atau implantasi LVAD.

BAB 8.

Hipertensi Pulmonal Akibat Penyakit Paru dan/atau Hipoksia

Anggoro Budi Hartopo, Nia Dyah Rahmianti

8.1 Pendahuluan

Hipertensi Pulmonal (PH) adalah peningkatan *mean pulmonary arterial pressure* (mPAP) > 20 mmHg saat istirahat berdasarkan RHC, sesuai dengan *the 6th World Symposia on Pulmonary Hypertension*. PH diklasifikasikan menjadi lima grup sesuai dengan patofisiologi, penyebab dan respon tatalaksana. Salah satu grup PH adalah PH akibat penyakit paru dan/atau hipoksia atau PH grup III. Munculnya PH pada kelompok ini biasanya berhubungan dengan peningkatan mortalitas dan morbiditas dari penyakit yang mendasarinya, yaitu penyakit paru obstruktif kronis, penyakit paru interstisial, penyakit paru kombinasi restriktif dan obstruktif, penyakit gangguan napas saat tidur, penyakit hipoventilasi alveolar dan paparan kronis pada ketinggian.

Sebagai komplikasi penyakit paru, PH dikaitkan dengan peningkatan kebutuhan suplementasi oksigen, penurunan mobilitas dan penurunan *angka harapan hidup*. Perawatan pasien PH dengan penyakit paru dan/atau hipoksia membutuhkan sarana-prasarana yang lebih banyak dibandingkan PH grup lain terkait adanya kebutuhan untuk tata laksana dan diagnosis penyakit paru yang mendasarinya serta tambahan komorbiditas yang lebih banyak dibandingkan PH grup lainnya. PH pada penyakit paru dan/atau hipoksia berkaitan dengan penurunan kapasitas fungsional dan luaran yang buruk. Maka dari itu, penting untuk dapat didiagnosis dan dilakukan penanganan yang tepat.

8.2 Definisi dan Patogenesis

Hipertensi pulmonal akibat penyakit paru dan/atau hipoksia atau PH grup III dapat dijumpai pada beberapa penyakit paru dan kondisi hipoksia kronis, yaitu (1) penyakit paru obstruktif kronis, (2) penyakit interstisial paru, (3) penyakit paru lain kombinasi dari pola restriktif dan obstruktif, (4) gangguan napas saat tidur, (5) penyakit hipoventilasi alveolar, (6) paparan kronis pada ketinggian dan (7) penyakit paru saat perkembangan (*developmental*).

8.2.1 Hipertensi pulmonal akibat penyakit paru obstruktif kronis

Penyakit paru obstruktif kronis (PPOK) adalah kondisi dimana terjadi hambatan aliran udara yang menyebabkan keterbatasan aliran oksigen, bersifat persisten, progresif dan tidak sepenuhnya reversibel. Kondisi ini biasanya dikaitkan dengan respon inflamasi kronik di saluran pernapasan dan paru-paru. Penyebab terbanyak adalah merokok, diikuti oleh polusi udara dalam ruang (seperti polusi dari proses memasak) serta polusi di area pekerjaan. PPOK adalah penyakit paru kronis yang paling banyak dikaitkan dengan PH grup III. Faktor-faktor yang berpengaruh antara lain hipoksia, inflamasi, dan efek toksik dari merokok. PH akibat PPOK terjadi akibat vasokonstriksi dan remodeling pembuluh darah pulmonalis. Karakteristik pada kelompok ini ditunjukkan dengan proliferasi sel otot polos vaskular pada tunika intima dan deposisi serat elastik dan kolagen pada pembuluh darah pulmonalis.

Proses remodeling yang terjadi pada PH akibat PPOK yaitu: (1) vasokonstriksi arteria pulmonalis sebagai mekanisme protektif terhadap hipoksia alveolar. Proses ini menyebabkan vasokonstriksi pulmoner dan meningkatkan *pulmonary vascular resistance* (PVR), (2) remodeling pembuluh darah pulmonalis melalui proliferasi sel otot polos longitudinal pada arteri dan arteriola pulmoalis dan neovaskularisasi arteriola pulmoneris yang menyebabkan kekakuan (*stiffening*), (3) gangguan fungsi endotel yaitu peningkatan pelepasan agen vasokonstriksi dan penurunan agen vasodilator, (4) inflamasi yang menyebabkan infiltrasi sitokin pada dinding arteria pulmoneris yang berhubungan dengan *endothelium-dependent relaxation* dan penebalan tunika intima, (5) destruksi *pulmonary vascular bed* sehingga menurunkan luas area sirkulasi paru dan meningkatkan PVR dan (5) polisitemia yang menyebabkan peningkatan viskositas darah dan peningkatan resistensi sirkulasi pulmoner.

8.2.2 Hipertensi pulmonal akibat penyakit interstisial paru (*interstitial lung disease/ILD*)

Penyakit interstisial paru digunakan sebagai terminologi untuk penyakit-penyakit dengan gangguan pada proses pertukaran gas di dinding alveolar. Penyebabnya terjadi secara kronik, yaitu adanya infiltrasi sel-sel inflamasi serta deposisi kolagen dan jaringan elastik pada paru. Gangguan

pada penyakit interstisial paru terletak pada jaringan interstisial paru, yaitu ruang antara sel epitel dan basal membran endotel. Penyakit ini dapat ditemukan pada infeksi kronik, gangguan autoimun, reaksi hipersensitivitas, *drug-induced injury*, dan abnormalitas genetik. Secara umum penyakit interstisial paru dapat terjadi secara idiopatik maupun non-idiopatik.

Skleroderma yang merupakan penyebab tersering penyakit interstisial paru yang dapat bermanifestasi sebagai PH secara independen dan dapat dikelompokkan ke dalam Hipertensi Arteri Pulmonal atau PH grup I. Sementara sarkoidosis, PLCH (*pulmonary langerhans cell histiocytosis*) dan lymphangiomyomatosis (LAM) dikelompokkan dalam PH grup V. Pada *idiopathic pulmonary fibrosis* (IPF), PH yang terjadi, dikelompokkan dalam PH grup III.

Patogenesis PH akibat penyakit interstisial paru sangat bervariasi dan belum sepenuhnya dimengerti. Penyebabnya diperkirakan dipengaruhi oleh berbagai faktor. Pada PH akibat IPF, remodelling arteri pulmonalis dan vasokonstriksi diperkirakan saling berkaitan. Pada penyakit interstisial paru yang terkait penyakit jaringan ikat, penyebab PH biasanya berupa pneumonia interstitial non-spesifik (NSIP).

8.2.3 Hipertensi pulmonal akibat combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE)

Secara umum terminologi *combined pulmonary fibrosis and emphysema* (CPFE) digunakan pada pasien dengan emfisema yang disertai dengan fibrosis pulmoner. Prevalensi CPFE masih belum diketahui secara pasti dan diperkirakan masih *under-diagnosed*. Salah satu prediktor kuat CPFE adalah riwayat merokok yang berat.

PH akibat CPFE disebabkan karena kerusakan parenkim paru yang difus akibat emfisema dan fibrosis paru yang menyebabkan vasokonstriksi arteria pulmoneris disertai hilangnya *capillary bed*. Hal tersebut menyebabkan pertukaran karbon monoksida yang tidak maksimal dan menimbulkan hipoksemia/hipoksia. Rata-rata hipertensi pulmoal yang ditemukan pada CPFE bersifat ringan-sedang.

8.2.4 Hipertensi pulmonal akibat sarkoidosis

Sarkoidosis adalah penyakit inflamasi sistemik dengan karakteristik adanya granuloma non caseosa dan peradangan limfosit. Sarkoidosis dapat

melibatkan multipel sistem dan organ namun paling sering ditemukan pada paru-paru dan limfonodi intraparu. Hingga saat ini penyebab pastinya masih belum diketahui, namun diperkirakan dipengaruhi oleh faktor predisposisi genetik dan lingkungan.

Sarkoidosis umumnya ditemukan lebih banyak pada perempuan, dengan rentang usia antara 35 hingga 50 tahun. PH akibat sarkoidosis ditemukan sejalan dengan tingkat keparahannya pada paru. Patogenesis terjadinya PH diperkirakan terjadi secara multifaktorial. Proses fibrosis yang terjadi menyebabkan destruksi capillary bed dan menimbulkan hipoksia alveolar kronis. Mekanisme lain yang diduga mendasari PH pada sarkoidosis adalah kompresi Arteri Pulmonalis besar akibat adenopati hilar atau mediastinum, dan infiltrasi granulomatosa vasa-vasa pulmoner yang menyebabkan vaskulitis. Kedua mekanisme tersebut dapat menjelaskan mengapa keparahan PH tidak sebanding dengan kerusakan parenkim akibat proses fibrosis.

8.2.5 PH terkait hipoventilasi dan hipoksia

Beberapa penyakit yang menyebabkan hipoventilasi adalah gangguan pernapasan saat tidur, *malignant obesity hypoventilation syndrome* (MOHS), gangguan hipoventilasi sentral, gangguan restriktif dinding dada, dan gangguan neuromuskular. Hipoventilasi kemudian menimbulkan hipoksemia dan hiperkapnia persisten sehingga terjadi vasokonstriksi arteria pulmoneris. Pada tahap lanjutan dapat terjadi PH.

Pada gangguan apnea obstruktif seperti pada *obstructive sleep apnea* (OSA), terjadi penurunan tekanan intrathorakal sebagai kompensasi obstruksi. Hal itu menyebabkan peningkatan pengisian ventrikel kanan dan penurunan pengisian ventrikel kiri. terjadi peningkatan ukuran ventrikel kanan disertai peningkatan afterload ventrikel kiri, menyebabkan peningkatan tekanan pulmoner pre dan postkapiler.

8.3 Diagnosis

8.3.1 Manifestasi klinis

Manifestasi klinis yang muncul pada PH grup ini yaitu:

- Gejala yang tidak spesifik dan berhubungan dengan disfungsi ventrikel kanan yang progresif, seperti sesak napas, kelelahan,

lemas, angina, pingsan, dimana gejala ini pada umumnya dipacu oleh aktivitas fisik.

- Hemoptosis karena ruptur hipertrofi arteria bronkhialis
- Suara serak karena penekanan saraf laryngeus recurrent
- Napas Mengi / *wheezing* karena kompresi jalan napas
- Angina akibat iskemia miokard karena kompresi arteri *left main coronary artery*

8.3.2 Pemeriksaan fisik

Beberapa tanda yang ditemukan pada pemeriksaan fisik, yaitu:

- Pada auskultasi : *left parasternal lift*, komponen pulmoner pada suara jantung 2 (P2) mengeras, suara jantung ketiga (*RV third heart sound*), murmur pansistolik pada regurgitasi trikuspid dan murmur diastolik pada regurgitasi pulmoner
- Peningkatan tekanan vena jugular
- Hepatomegali
- Asites
- Edema perifer
- Akral dingin
- Jari tabuh (*clubbing finger*)
- Tanda-tanda yang sesuai penyakit yang mendasarinya

8.3.3 Pemeriksaan penunjang

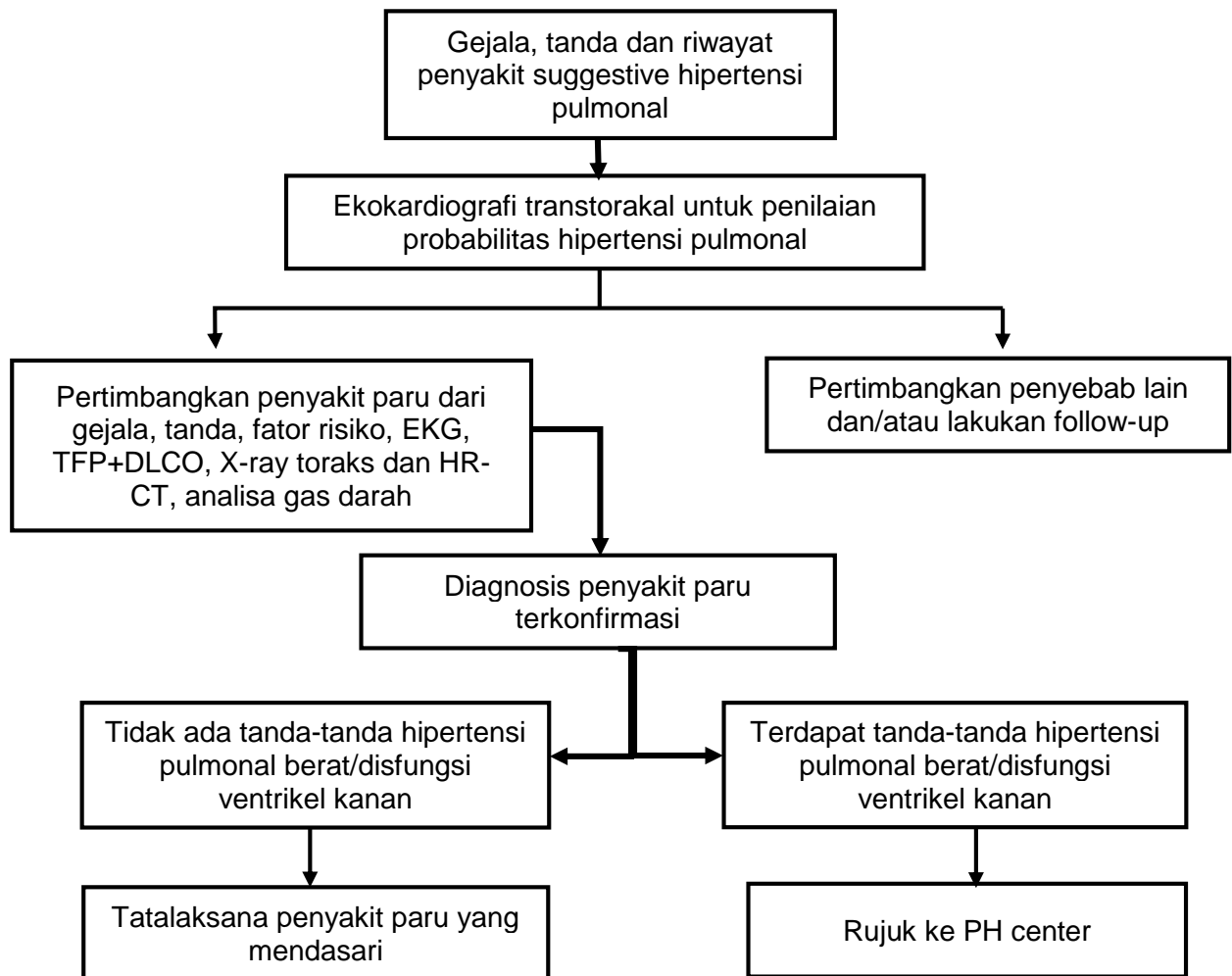
Pemeriksaan penunjang yang perlu dilakukan untuk penegakan diagnosis:

- Elektrokardiogram : dapat ditemukan gambaran P pulmoner, deviasi aksis ke kanan, hipertrofi ventrikel kanan, *RV strain*, RBBB, dan *prolonged QT*.
- X-ray toraks : dilatasi arteri pulmonalis sentral, hipertrofi atrium dan ventrikel kanan, kongesti vena pulmonalis, dan gambaran penyakit yang mendasarinya.
- Tes fungsi paru (TFP) dan analisa gas darah (AGD) : penurunan *lung diffusion capacity for carbon monoxide* (DLCO) (<45% dari prediksi), penurunan volume residual, kadar PaO₂ dan PaCO₂ tergantung penyakit yang mendasarinya.

- Ekokardiografi transthorakal : penilaian probabilitas PH, *peak tricuspid regurgitation velocity* >2,9-3,4 m/s, tekanan atrium kanan.
- *Computed Tomography (high-resolution, contrast enhanced)* toraks: pembesaran arteria pulmoneris atau ventrikel kanan, dan dapat mengidentifikasi penyakit paru penyebab PH.
- Ventilation/perfusion *lung scan* : untuk menyingkirkan PH akibat tromboemboli kronik (CTEPH) pada kasus yang terindikasi
- Pemeriksaan darah: biomarka BNP atau NT-proBNP dan parameter imunologi untuk penyakit paru yang mendasari.
- Penyadapan jantung kanan (RHC) : menjadi standard baku untuk menegakkan diagnosis PH secara hemodinamik.

Pada PH akibat penyakit paru dan/atau hipoksia, RHC tidak dilakukan pada semua pasien. Pemeriksaan ini dilakukan pada kondisi tertentu, yaitu: (1) kecurigaan PH berat/signifikan, (2) bila manajemen pasien akan terpengaruh oleh hasil RHC (transplantasi, penelitian klinis atau registri, dan terapi disfungsi jantung kiri). RHC juga dipertimbangkan pada kondisi: (1) pemberatan klinis yang tidak disebabkan gangguan ventilasi parunya dan (2) penilaian prognosis yang akurat dianggap penting. Alir diagnosis dari kecurigaan PH sampai dengan terdiagnosis PH akibat penyakit paru dan/atau hipoksia dapat dilihat di Gambar 8.1.

Gambar 8.1 Diagram alur diagnosis PH akibat penyakit paru dan/atau hipoksia



Disadur dari Galie et al. 2016. "2015 ESC Guideline of Diganosis and Treatment of Pulmonary Hypertension"

8.4 Tatalaksana

8.4.1 Hipertensi pulmonal akibat penyakit paru obstruktif kronis

Tatalaksana utama pada pasien PH akibat penyakit paru obstruktif kronis adalah pemberian suplementasi oksigen jangka panjang, terutama pada pasien dengan gagal napas. Penggunaan obat *targeted PAH*, seperti ERA dan phosphodiesterase-5 (PDE-5) inhibitor tidak menunjukkan adanya perbaikan yang signifikan baik pada hemodinamik pulmoner maupun pada kualitas hidup. Beberapa penelitian menunjukkan justru pemberian obat tersebut menyebabkan perburukan sesak napas. Terapi rehabilitasi medik dapat menjadi pilihan terapi karena dapat meningkatkan peningkatan toleransi latihan.

8.4.2 Hipertensi pulmonal akibat penyakit interstisial paru (*interstitial lung disease/ILD*)

Penanganan PH akibat penyakit interstisial paru yaitu oksigen jangka panjang yang diberikan untuk menjaga saturasi oksigen di atas 90%, disertai dengan evaluasi kadar oksigen saat istirahat dan aktivitas fisik. Pemberian diuretik atau digitalis juga dapat dipertimbangkan pada pasien dengan *overload* cairan. Hingga saat ini belum ada terapi khusus yang ditentukan sebagai terapi PH akibat penyakit interstisial paru. Timbulnya PH pada penyakit interstisial paru menunjukkan prognosis yang buruk dan progresif meski dengan terapi. Sehingga evaluasi untuk transplantasi paru disarankan untuk kelompok pasien ini.

8.4.3 Hipertensi pulmonal akibat CPFE

Hingga saat ini, belum ada terapi farmakologis yang secara khusus signifikan pada PH akibat CPFE. Pemberian terapi oksigen menjadi pilihan manajemen utama. Transplantasi paru juga dapat dipertimbangkan pada pasien dengan penurunan fungsi paru mengingat tingginya mortalitas pada kelompok pasien ini.

8.4.4 Hipertensi pulmonal akibat sarkoidosis

Terapi PH akibat sarkoidosis bergantung pada terapi sarkoidosis yang mendasarinya, termasuk glukokortikoid. Selain itu perlu diberikan juga terapi suportif seperti oksigen jangka panjang pada kasus hipoksemia kronis, diuretik, dan zat besi pada pasien anemia defisiensi zat besi. Terapi immunosupresi dapat dipertimbangkan dan dinilai dapat memperbaiki hemodinamik. Pada pasien dengan kategori PH berat, berdasarkan RHC dengan mPAP >35 mmHg, dapat diberikan obat *targeted-PAH* yaitu ERA, phosphodiesterase-5 inhibitor dan guanylate cyclase stimulator, atau prostacyclin analog dan prostacyclin receptor antagonist. Jika terapi optimal tidak menunjukkan perbaikan hemodinamik, maka transplantasi paru perlu dipertimbangkan.

8.4.5 Hipertensi pulmonal terkait hipoventilasi dan hipoksia

Pada kelompok ini, perlu dilakukan tatalaksana yang mendasari terjadinya hipoventilasi. Penggunaan *nocturnal non-invasive ventilation* dapat diberikan pada pasien dengan gangguan obstruksi dan hipoventilasi, meskipun tidak selalu dapat memperbaiki PHnya.

8.5 Prognosis

Secara umum terjadinya PH akibat penyakit paru kronis memiliki prognosis yang buruk. Pada pasien IPF dengan PH memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan Hipertensi Arteri Pulmonal Idiopatik. Pasien dengan penyakit paru obstruktif atau restriktif yang berat, dan pasien dengan PH berat (mPAP \geq 55mmHg), memiliki tingkat mortalitas yang tinggi dan prognosis yang buruk.

BAB 9.

Hipertensi Pulmonal Tromboemboli Kronik atau *Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH)*

Hary Sakti Muliawan, Hariadi Hariawan, Heru Sulastomo, Putrika Prastuti Ratna Gharini

9.1 Gambaran Umum

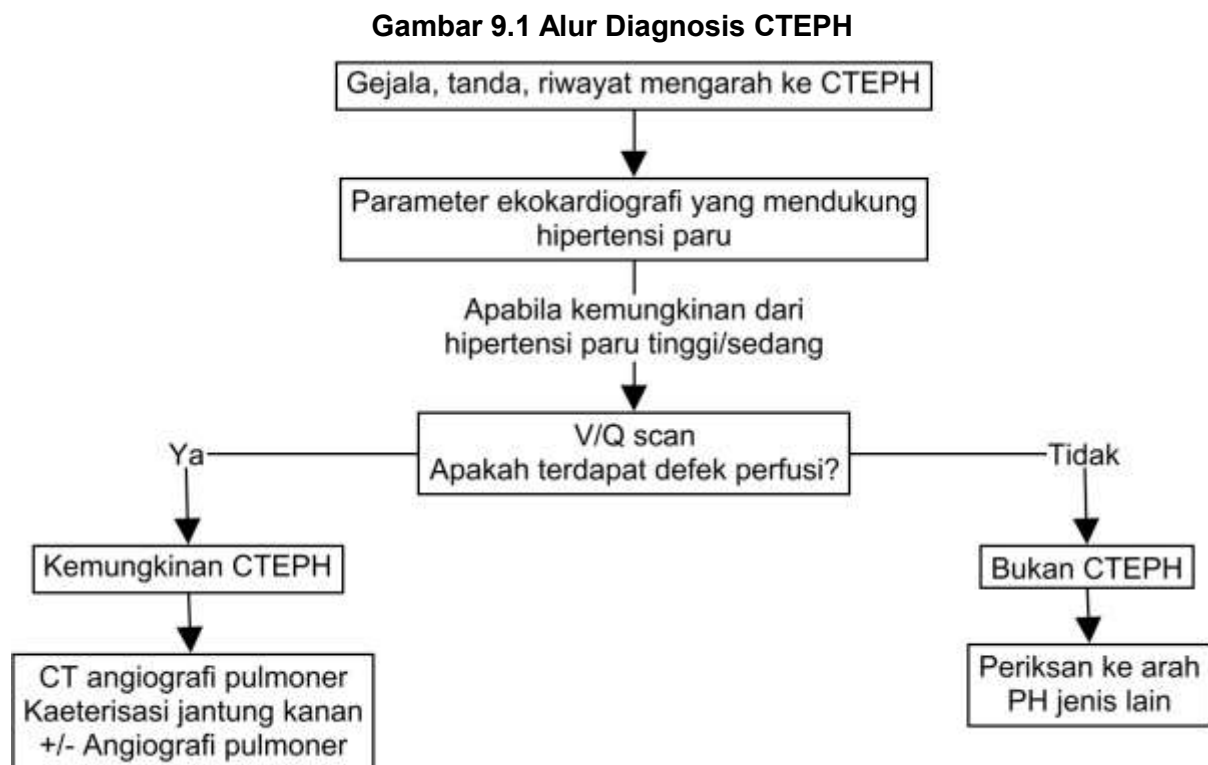
Hipertensi pulmonal tromboembolik kronik atau *Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH)* merupakan penyakit tromboemboli kronik dan remodelling vaskular paru yang disebabkan oleh kombinasi dari tromboemboli, gangguanfaktor-faktor fibrinolisis, disfungsi endotel, dan defek angiogenesis. CTEPH masuk ke dalam PH tipe 4 dan merupakan salah satu tipe PH yang memiliki kemungkinan untuk disembuhkan. Oleh karena itu, deteksi dini yang akurat sangat penting untuk meningkatkan keberhasilan terapi pada CTEPH. Selain itu *World Symposium Pulmonary Hypertension (WSPH) 2018* memperkenalkan istilah *Chronic Thromboembolic Disease (CTED)* yang memiliki gejala dan defek perfusi yang serupa dengan CTEPH tetapi tanpa adanya PH.

Menentukan insidensi CTEPH cukup sulit dan seringkali tidak terdiagnosis, terutama di Indonesia dikarenakan tidak semua rumah sakit memiliki fasilitas yang memadai. Registri CTEPH internasional menunjukkan insidensi yang cukup bervariasi dari 0.4-8.8%. Registri Eropa dan Kanada melaporkan 75% dari pasien CTEPH memiliki riwayat emboli paru akut. Sedangkan di Jepang, hanya 15-33% pasien CTEPH yang memiliki riwayat emboli paru akut.

9.2 Diagnosis

Secara klinis, fase awal dari CTEPH sangat sulit diidentifikasi mengingat ketiadaan gejala spesifik saat fase awal. Gejala gagal jantung kanan baru akan dapat teridentifikasi pada fase lanjutan. Skrining rutin CTEPH pada pasien dengan riwayat emboli paru akut juga tidak memiliki bukti yang mendukung. Hal ini mengingat banyak pasien CTEPH yang tidak memiliki riwayat emboli paru sebelumnya. Rata-rata waktu yang dibutuhkan untuk penegakan diagnosis CTEPH di rumah sakit pusat rujukan PH adalah 14 hari.

Diagnosis CTEPH dapat ditegakkan apabila pasien telah mengkonsumsi obat anti koagulan yang efektif selama setidaknya tiga bulan berturut-turut. Hal ini untuk membedakan CTEPH dengan emboli paru subakut. Pada CTEPH, mPAP > 20 mmHg, *pulmonary artery wedge pressure* (PAWP) ≤ 15 mmHg dan ditemukan defek perfusi pada V/Q scan atau tanda spesifik CTEPH dari pemeriksaan *multidetector CT angiography*. Algoritma penegakkan diagnosis CTEPH ditampilkan pada gambar 9.1.



9.3 Pencitraan pada CTEPH

9.3.1 Ventilasi/perfusi Scan (V/Q scan)

Apabila kecurigaan klinis, pemeriksaan fisik, EKG, rontgen toraks, serta parameter ekokardiografi mendukung ke arah PH, maka penegakkan diagnosis dari CTEPH kemudian menggunakan V/Q Scan. Hasil V/Q Scan yang normal terbukti dapat mengeksklusi CTEPH dengan sensitivitas 90-100% dan spesifitas mencapai 94-100%. Karakteristik utama CTEPH dari V/Q scan adalah ditemukannya V/Q *mismatch* dimana terdapat ventilasi normal disertai dengan defek perfusi di pembuluh darah pulmonal baik proksimal, segmental, maupun subsegmental. V/Q mismatch juga ditemukan pada kondisi lain seperti

sarkoma arteri pulmonalis, vaskulitis, penyakit oklusif vena, fibrosing mediastinitis, dan gangguan congenital pembuluh darah paru. Beberapa rumah sakit hanya menggunakan scan perfusi dimana data ventilasi diasumsikan normal berdasarkan pemeriksaan pencitraan lain seperti foto rontgen toraks atau CT-scan toraks. Namun, kombinasi ventilasi dan perfusi secara langsung meningkatkan spesifitas dari V/Q scan dengan meningkatkan gambaran batas paru dan defek perfusi.

9.3.2 CT angiografi pulmonal (CTPA)

Penelitian terbaru kini menunjukkan CT angiografi pulmonal (CTPA) memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang cukup tinggi dimana CTPA dapat mendeteksi tromboembolik di segmen lobar dengan sensitivitas 97-100%, spesifisitas 95-100% dan segmental dengan sensitivitas 86-100%, spesifisitas 93-99%. Namun demikian, V/Q scan tetap merupakan modalitas skrining CTEPH utama, Penggunaan teknologi baru pada CTPA dengan adanya *retrospective ECG-gating* dapat digunakan untuk menganalisis struktur intrakardiak, volume ventrikel dan ejeksi fraksi dengan keunggulan variabilitas interobserver yang rendah. CTPA beresolusi tinggi dapat menampilkan parenkim paru dan mengidentifikasi emfisema, penyakit bronkus, penyakit paru interstitial, infark, malformasi, struktur vaskular paru, serta adanya tromboemboli di vaskular paru.

9.3.4 Angiografi pulmonal

Angiografi pulmonal tetap dianggap sebagai baku emas untuk evaluasi struktur vaskular paru. Namun data terkini menunjukkan CTPA dapat menggantikan angiografi pulmonal dalam mendeteksi CTEPH. Sensitivitas angiografi pulmonal bervariasi dari 66% di segmen lobar dan 76% di daerah subsegmental. Namun, keuntungan utama dari angiografi pulmonal adalah teknik ini dapat dilakukan sekaligus untuk evaluasi hemodinamik kateterisasi jantung kanan. Sebagai tambahan, angiografi pulmonal dapat digunakan sebagai referensi sebelum tindakan *balloon pulmonary angioplasty* (BPA) pada pasien CTEPH yang tidak dapat menjalani tindakan pembedahan.

9.3.5 MRI kardiak (CMRI)

Kemampuan CMRI dalam CTEPH sangat ditentukan dengan teknologi, teknik dan waktu akuisisi gambar. MRI kardiak dapat menunjukkan struktur jantung dengan lebih baik berupa volume, fungsi jantung kanan, disinkroni

septum, serta fibrosis. Selain ini dengan menggunakan kontras, MRI kardiak juga dapat mengevaluasi struktur vaskular paru. Sensitivitas dan spesificitas CMRI pada bagian segmen lobar adalah 83.1% dan 98.6%. Sedangkan sensitivitas dan spesificitas di daerah subsegmental hanya sebesar 75%.

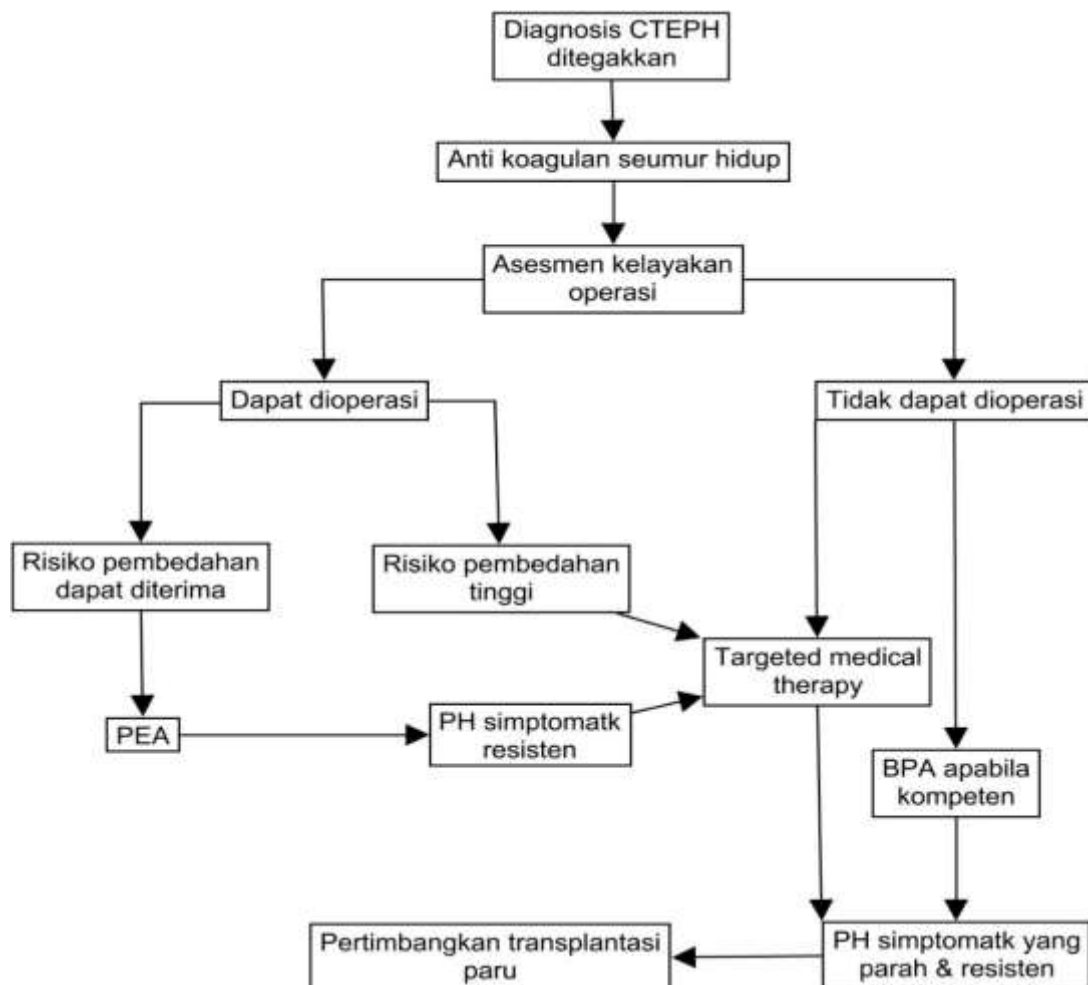
9.3.6 Doppler Vaskular

Tromboemboli vena merupakan faktor risiko penting untuk CTEPH. Oleh karena itu pada pasien CTEPH dapat dilakukan pemeriksaan Doppler vaskular ekstremitas untuk mencari sumber trombus yang dapat meningkatkan risiko tromboemboli.

9.4 Tatalaksana

Tatalaksana CTEPH meliputi medikamentosa dan intervensi, baik secara pembedahan atau pun perkutan. Algoritma tata laksana tersebut ditampilkan pada gambar 9.2.

Gambar 9.2. Alur Tata Laksana CTEPH



9.4.1 Medikamentosa

Medikamentosa yang dapat diberikan pada penderita CTEPH adalah antikoagulan, diuretik, dan oksigen bila pasien mengalami hipoksemia. Antikoagulan dianjurkan untuk diberikan seumur hidup (rekomen-dasi klas I, level bukti C), walaupun pasien sudah menjalani *pulmonary endarterectomy*. Riociguat merupakan obat pertama golongan *soluble guanylate cyclase stimulator* yang direkomendasikan dalam panduan European Respiratory Society/European Society of Cardiology untuk pasien CTEPH yang inoperable atau CTEPH yang rekuren setelah pembedahan (rekomen-dasi klas I, level bukti C). Berdasarkan penelitian Ghofrani et al, pasien yang mendapatkan riociguat mengalami perbaikan kapasitas latihan dan resistensi vaskular paru yang lebih baik. Data dari registri *The EXPosurE Registry Riociguat in patients with pulmonary hypertension* (EXPERT) menunjukkan bahwa riociguat aman untuk diberikan rutin pada pasien CTEPH. Registri ini melibatkan 537 pasien yang sudah mendapat terapi riociguat sebelumnya dan 419 pasien baru saja mendapat terapi riociguat. Dosis harian riociguat yang diberikan yaitu antara $\leq 2,5$ mg hingga $> 6-7.5$ mg (lebih dari setengah subyek penelitian).

Data dari National Audit of Pulmonary Hypertension kesebelas menunjukkan bahwa obat PH yang sering diresepkan untuk pasien CTEPH pada tahun 2010-2020 adalah sildenafil, macitentan, dan/atau riociguat. Pasien yang mendapat terapi kombinasi (riociguat + ERA ataupun phosphodiesterase 5 inhibitor + ERA) memiliki angka kesintasan 5 tahun yang sama dengan terapi tunggal.

9.4.2 *Ballon Pulmonary Angioplasty* (BPA)

Prosedur BPA dikenal sejak tahun 2001. Pada awal ditemukannya BPA, kejadian komplikasi prosedur ini cukup tinggi. Saat ini kuadran BPA dapat memperbaiki kondisi klinis pada pasien yang tidak cocok untuk menjalani operasi ataupun pasien yang mengalami hipertensi pulmonal berulang pasca *pulmonary endarterectomy*. Pada pasien yang *inoperable*, maka BPA menjadi pilihan yang utama (rekomen-dasi klas IIb, level bukti C).

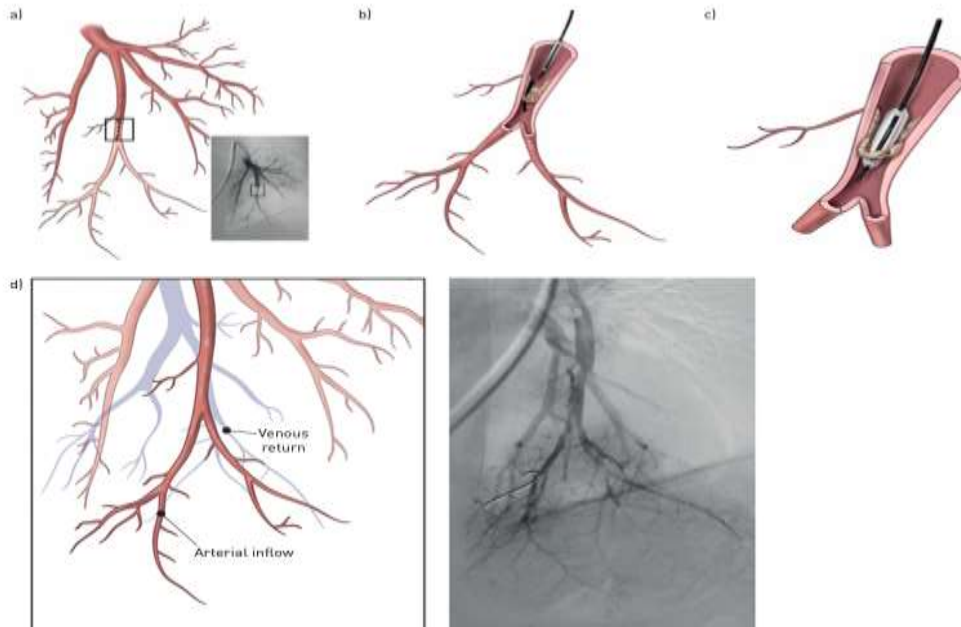
Akses vaskular untuk BPA dapat melalui vena femoralis atau

vena jugularis, serta menggunakan *sheath* panjang 6 hingga 8 French dan kateter *guiding*. Heparin diberikan 2000 IU tiap jam. Oksigen diberikan selama prosedur untuk menjaga saturasi oksigen di atas 95%. Pasien diminta menahan napas lebih dari 20 detik untuk memudahkan *wire* memasuki lobus paru bawah. Biasanya lobus paru yang paling memiliki perfusi paling buruk akan diintervensi terlebih dahulu. Teknik BPA ditunjukkan pada gambar 9.3. Jenis lesi vaskular CTEPH berhubungan dengan kesuksesan BPA. Kawakami et al membagi klasifikasi lesi vaskular tersebut menjadi 5 jenis, yaitu::

- Tipe A: *ring-like stenosis lesion*
- Tipe B: *web lesion*
- Tipe C: *subtotal lesion*
- Tipe D: *total occlusion lesion*
- Tipe E: *tortuous lesion*

Angka kesuksesan BPA yang paling tinggi dengan angka komplikasi paling rendah didapatkan pada tipe A dan tipe B. Tipe D memiliki angka kesuksesan paling rendah dan tipe E memiliki angka komplikasi yang tinggi sehingga hanya dikerjakan oleh operator yang sangat berpengalaman. Komplikasi yang mungkin muncul pada BPA adalah oedem paru reperfusi, ruptur pembuluh darah, perdarahan paru dan efusi pleura perdarahan.

Gambar 9.3. a) Angiografi paru, menunjukkan stenosis pada subsegmen ke-10 arteri segmental (posisi anterior); b) kateter masuk ke stenosis; c) wire masuk di antara material fibrosis dan balon dikembangkan sehingga jaringan stenosis ruptur; d) angiografi setelah BPA menunjukkan perbaikan aliran darah dengan perfusi parenkim yang membaik dan aliran balik vena lebih cepat. Berbeda dibandingkan *PEA*, material fibrosis tidak dibuang dari arteri, tetapi didesak ke dinding pembuluh darah



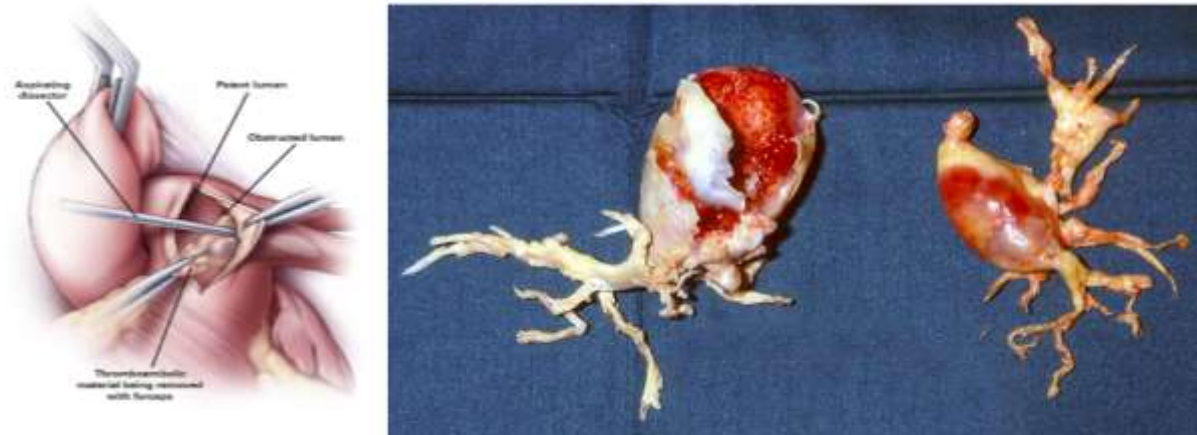
Disadur dari Sandoval. 2019. *Interventional therapies in pulmonary hypertension*.

9.4.3. Pembedahan *Pulmonary Endarterectomy* (PEA)

Prosedur PEA dilakukan pertama kali di Inggris pada tahun 1997. Di rumah sakit yang sudah berpengalaman, *in-hospital mortality* sekitar 2-3% dengan kesintasan dalam 5 tahun mencapai 90%. Karena manfaatnya yang signifikan tersebut, PEA merupakan tatalaksana pilihan untuk CTEPH (rekomendasi klas I, level bukti C). Di rumah sakit pusat rujukan PH, masa tunggu pasien CTEPH sejak terdiagnosis hingga menjalani PEA rata-rata < 3 bulan.

Pembedahan PEA dikerjakan dengan menghentikan seluruh sirkulasi dan dalam kondisi hipotermia (18-20 derajat Celsius), sehingga bagian distal cabang arteri pulmonary dapat terlihat jelas. Insisi arteri pulmonary intraperikardial dilakukan tanpa membuka pleura. Waktu yang dibutuhkan biasanya kurang dari 40 menit. Teknik dan hasil PEA ditunjukkan pada gambar 9.4.

Gambar 9.4 a.) Lapang pandang intraluminal arteri pulmonalis ketika *pulmonary endarterectomy* ; b.) Material tromboembolik yang diambil dari arteri pulmonary kanan dan kiri



a)

b)

Disadur dari Mayer et al. 2006. *Techniques and outcomes of pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension*.

Dari sebuah meta-analisa didapatkan data bahwa operasi PEA memiliki variasi komplikasi yang lebih banyak dibandingkan BPA. Prosedur BPA memiliki angka kesintasan (perioperative/ in-hospital period, 2 tahun, 3 tahun) yang lebih tinggi dibandingkan PEA. Perbaikan kapasitas latihan (1-6 bulan) pada pasien pasca BPA mungkin lebih tampak dibandingkan pasca PEA. Di sisi lain, PEA lebih superior dalam perbaikan parameter hemodinamik (<1 bulan, 1-6 bulan, dan > 12 bulan). Parameter hemodinamik yang mengalami perbaikan pasca PEA yaitu *mean pulmonary arterial pressure (mPAP)*, *pulmonary vascular resistance (PVR)*, *cardiac index*, jarak berjalan 6 (6MWD) dan kelas fungsional New York Heart Association (NYHA)

BAB 10.

Hipertensi Pulmonal Dengan Mekanisme Tidak Jelas atau Multifaktorial

Lucia Kris Dinarti, Dewi Utari Djafar, Valerinna Yogibuana Swastika Putri

Pendahuluan

Klasifikasi klinis PH dibuat untuk mengkategorikan beberapa kondisi klinis menjadi 5 grup berdasarkan presentasi klinis, temuan patologis, karakteristik hemodinamik dan strategi penanganan. Beberapa kelompok penyakit heterogen yang menyebabkan PH sekunder dengan mekanisme multifaktorial atau tidak jelas dikategorikan sebagai PH grup 5. Meskipun sering diabaikan banyak hal yang menarik pada kategori grup ini dikarenakan mekanisme patobiologi vaskular PH pada grup 5 ini tidak sama dengan grup lainnya. Akan tetapi, sebagian besar penyakit pada PH grup 5 ini sangat jarang terjadi dan manifestasi PH sendiri tidak sering muncul, hal ini menyebabkan jarang nya publikasi laporan kasus yang muncul pada kelompok penyakit ini. Mekanisme potensial yang dapat menjelaskan mekanisme PH pada grup ini sangat bervariasi tergantung dari penyakit primernya seperti vasokonstriksi arteri pulmonalis, proliferasi, dan fibrosis dari arteri dan vena pulmonalis, adanya destruksi parenkim dan pembuluh darah, kompresi ekstrinsik dari pembuluh darah paru proksimal, curah jantung yang tinggi dan peningkatan tekanan ruang jantung kiri.

Klasifikasi

Klasifikasi dari PH grup 5 terdiri dari beberapa penyakit yang dikategorikan menjadi kelainan hematologi, sistemik, metabolik & penyebab lain (tabel 10.1).

Hipertensi pulmonal dengan mekanisme tidak jelas atau multifaktorial	
Kelainan Hematologi	Anemia Hemolitik Kronik, Penyakit Mieloproliferatif, Splenektomi,
Kelainan Sistemik	Sarkoidosis, <i>Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis</i> , Vaskulitis, Lymphangioliomyomatosis, Neurofibromatosis
Kelainan Metabolik	<i>Glycogen Storage Disease</i> , <i>Gaucher Disease</i> , Kelainan Hormon Tiroid, Sindrom Hurler
Kelainan Lain	Gagal Ginjal Kronik dengan atau tanpa Dialisis, Kompresi Pembuluh Darah Pulmonal (<i>Fibrosing Mediastinitis</i> , Tumor, Limfadenopati), Obstruksi Pembuluh Darah Pulmonal (Tumor Endovaskular, Emboli, <i>Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy</i>), Stenosis Vena pulmonalis, PH Segmental

Tabel 10.1 Klasifikasi Hipertensi pulmonal oleh WHO fokus pada PH Grup 5
Disadur dari Lahm et al. 2013. World Health Organization Group 5 Pulmonary Hypertension.

10.1. Hipertensi Pulmonal Grup 5 Akibat Kelainan Hematologi

10.1.1 Anemia hemolitik kronik - *Autoimmune Hemolytic Anemia* (AIHA)

Hipertensi pulmonal yang termasuk grup 5 salah satunya terkait dengan anemia hemolitik. Bentuk paling umum dari anemia hemolitik adalah AIHA. Pada AIHA, diketahui bahwa antibodi yang melawan *self-antigen* pada membran *Red Blood Cell* (RBC) / sel darah merah menyebabkan waktu hidup RBC yang singkat dan rentan terhadap lisis osmotik. Jalur yang menyebabkan anemia hemolitik pada PH multifaktorial, melibatkan penurunan *Nitric Oxide* (NO), disregulasi metabolisme arginine, cedera endotel, hiperkoagulabilitas, pembentukan tromboemboli, dan disfungsi ventrikel kiri. Hemolisis juga dikaitkan dengan penurunan resistensi sistemik (karena penurunan viskositas), menyebabkan gagal jantung dengan luaran tinggi (*high output*). Kondisi ini menyebabkan aktivasi sistem neurohormonal dan *remodeling* jantung yang akhirnya mengakibatkan penyakit jantung kiri, peningkatan tekanan end-diastolik, kongesti pada vena pulmonalis, dan PH.

Tatalaksana kelainan hemolitik yang mendasari dan terapi spesifik-PH dilakukan sebagai bagian dari tatalaksana PH pada kelainan hemolitik. Kortikosteroid adalah terapi lini-pertama untuk AIHA dengan menurunkan aktivitas autoimun. Untuk terapi spesifik-PH (seperti antagonis prostacyclin, stimulator *soluble Guanylate Cyclase* (sGC), dan penyekat Phosphodiesterase-5, serta ERA), belum ada terapi yang diteliti dan disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) untuk populasi spesifik ini.

10.1.2 Anemia hemolitik kronik – *Sickle Cell Disease*

Hipertensi pulmonal merupakan komplikasi signifikan dari anemia hemolitik kronik khususnya pada *sickle cell disease* (SCD). Kelainan SCD merupakan akibat dari mutasi genetik yang menghasilkan produksi dari hemoglobin S. Hemoglobin S yang mengalami deoksigenasi dapat mengalami polimerisasi dan agregrasi sehingga menyebabkan oklusi mikrovaskular, anemia hemolitik dan inflamasi kronis. Prevalensi PH pada pasien dengan SCD berkisar 6-10.5% dan adanya PH merupakan salah satu faktor yang meningkatkan angka mortalitas.

Tidak banyak data yang dapat menjadi panduan dalam manajemen PH pada pasien dengan anemia hemolitik kronik. Strategi yang dipercaya adalah menangani penyakit primer dan meminimalisasi terjadinya hemolisis.

Penggunaan obat-obat terapi *Pulmonary Arterial Hypertension* (PAH) dilaporkan tidak berhasil.

10.1.3 Anemia hemolitik kronik – Talasemia

Mekanisme patofisiologi utama yang mendasari PH pada talasemia adalah hemolisis, kelebihan zat besi, dan splenektomi. Mekanisme-mekanisme ini, ditambah dengan usia lanjut dan anemia yang bermakna, terbukti menjadi faktor risiko signifikan.

Tatalaksana ditujukan pada terapi target-hemoglobinopati dan terapi suportif umum. Terapi spesifik PH baru diteliti pada serial atau laporan kasus kecil. Namun, terapi transfusi kronis dan terapi kelasi konkomitan telah terbukti mencegah hipertensi pulmonal pada kedua jenis talasemia. Sedangkan splenektomi dikaitkan dengan peningkatan risiko emboli paru dan PH. Karena terapi target PH dengan penyekat Phosphodiesterase-5, ERA, analog prostasiklin, dan stimulator sGC tidak memiliki manfaat, penggunaannya perlu dibatasi hanya untuk pasien dengan kateterisasi hemodinamik dengan hipertensi pulmonal prekapiler yang jelas.

10.1.4 Penyakit mieloproliferatif kronik

Penyakit mieloproliferatif kronik merupakan suatu ekspansi klonal dari sel progenitor hematopoietik multipoten dengan produksi yang berlebih dari salah satu komponen sel darah (eritrosit, leukosit atau trombosit) seperti polisitemia vera, trombositosis esensial, myelofibrosis primer dan leukemia mielositik kronik. Prevalensi PH pada pasien dengan penyakit mieloproliferatif telah dievaluasi dalam beberapa penelitian kecil. Kebanyakan studi ini menggunakan ekokardiografi Doppler (Tekanan sistolik Arteri Pulmonalis >35 mmHg) untuk mendiagnosis PH, dengan perkiraan prevalensi berkisar antara 13-48% pada pasien dengan penyakit mieloproliferatif.

Dikarenakan kelainan hematologi berkontribusi secara langsung pada perubahan vaskularisasi pulmonal pada pasien dengan penyakit mieloproliferatif, pengobatan pada penyakit dasar merupakan strategi utama. Transplantasi *hematopoietic stem cell* dan JAK inhibitor dalam menangani penyakit mieloproliferatif dilaporkan dapat memperbaiki PH dengan menurunkan tekanan arteri pulmonalis. Pada kasus dengan *drug-induced* PH, perbaikan dari PH dapat terlihat setelah penghentian obat tersebut. Ketika memungkinkan, CTEPH pada pasien dengan penyakit penyakit

mieloproliferatif dapat ditangani dengan PEA atau BPA. Radioterapi eksternal pada hematopoiesis ekstramedullar dilaporkan juga dapat memperbaiki PH.

10.1.5 Splenektomi

Splenektomi merupakan faktor risiko terjadinya PH. Setelah menjalani splenektomi, komplikasi trombosis dan tromboemboli dapat terjadi. Pada sebuah studi retrospektif ditemukan angka insidens 10% kejadian tromboemboli pada vaskularisasi pulmonalis dari 150 pasien yang menjalani splenektomi. Tindakan ini dihubungkan dengan CTEPH dan juga PAH idiopatik. Etiologi terjadinya kejadian tromboemboli pada pasien pasca splenektomi tidak diketahui dengan jelas namun dihubungkan dengan kejadian hiperkoagulabilitas dan trombosis subsekuen akibat adanya megakariosit di vaskularisasi pulmoner yang menyebabkan pelepasan dan aktivasi platelet serta adanya sel darah merah yang abnormal. Sebagai tambahan selain aktivasi platelet dan pembentukan trombin, sel darah merah abnormal ini dapat berkontribusi terhadap PH melalui jalur pelepasan hemoglobin bebas dan NO.

Pasien dengan PAH pasca splenektomi tanpa disertai bukti adanya CTEPH dapat diterapi dengan terapi spesifik PAH dengan mengikuti panduan yang ada. Jika memungkinkan, CTEPH yang dihubungkan dengan splenektomi dapat diterapi dengan operasi PTE. Peran antikoagulan profilaksis dalam mencegah CTEPH pada pasien pasca splenektomi masih belum jelas. Pasien pasca splenektomi dengan PH sebaiknya menjalani pemeriksaan V/Q Scan dan CT angiografi untuk menilai kejadian tromboemboli.

10.2. Hipertensi Pulmonal Grup 5 Akibat Kelainan Sistemik

10.2.1 Sarkoidosis

Keterlibatan pulmoner pada pasien dengan sarkoidosis muncul pada lebih dari 90% pasien, prevalensi PH pada pasien dengan sarkoidosis berkisar antara 5-28%. Adanya penyakit paru, kapasitas difusi yang jelek serta hipoksia pada uji latih jalan 6 menit merupakan faktor risiko kuat terjadinya PH. Penyebab dari *sarcoid-associated pulmonary hypertension* (SAPH) sering multifaktorial. Mekanismenya meliputi fibrosis paru yang menyebabkan destruksi vaskularisasi kapiler paru, kompresi ekstrinsik dari pembuluh darah

paru, vaskulopati intrinsik, vaskulitis, oklusi vena pulmonalis dan disfungsi ventrikel kiri.

Studi penggunaan terapi spesifik PAH pada pasien SAPH masih belum memberikan manfaat yang jelas. Pada studi kecil dilaporkan terdapat perbaikan respon hemodinamik dalam jangka waktu pendek pada penggunaan NO inhalasi. Isu utama dari penggunaan terapi PAH pada pasien dengan penyakit parenkim paru adalah adanya risiko potensi perburukan dari pertukaran gas akibat ketidaksesuaian V/Q, oleh karena itu disarankan penggunaan terapi ini dihindari pada kasus dengan fibrosis lanjut atau gangguan pertukaran gas yang berat. Efek dari immunosupresif pada SAPH dapat memperbaiki hemodinamik pada pasien dengan vaskulopati granulomatosa atau limfadenopati kompresif. SAPH dengan kompresi ekstrinsik dilaporkan juga dapat ditangani dengan angioplasti pulmonal dan stenting.

10.2.2. *Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis (PLCH)*

PLCH merupakan penyakit yang jarang ditemukan dan hampir selalu eksklusif pada pasien perokok atau mempunyai riwayat merokok, penyakit ini karakteristiknya berupa adanya lesi kistik dan nodul pada parenkim paru. Prevalensi PH pada pasien dengan PLCH dilaporkan berkisar 10.6% kasus. Patogenesis dari PLCH-PH tidak diketahui dengan jelas, infiltrasi dari dinding Arteri Pulmonalis oleh sel granuloma Langerhans telah dilaporkan pada wilayah paru dengan nodul parenkim PLCH yang mencolok. Hal ini memberikan gambaran akan keterlibatan vaskulopati pulmoner terhadap berkembangnya PLCH-PH berupa PH prekapiler.

Penanganan spesifik untuk PH pada PLCH-PH masih belum jelas, dilaporkan 1 dari 3 pasien mempunyai respon positif terhadap penggunaan vasodilator. Berdasarkan suatu registri di Prancis, terdapat peningkatan angka kesintasan pada pasien dengan PLCH-PH yang diberikan terapi spesifik PAH, meskipun tambahan data lebih lanjut masih diperlukan untuk mendukung manfaat klinis tersebut.

10.2.3. *Lymphangiomyomatosis (LAM)*

LAM merupakan penyakit yang berkaitan dengan proliferasi abnormal dari sel otot polos pada sistem limfatik dari paru-paru dan abdomen, umumnya hal ini dijumpai pada perempuan usia muda hingga menengah. Penyakit ini ditandai dengan adanya kista pulmoner berdinding tipis secara meluas. Prevalensi PH pada pasien dengan LAM berkisar di angka 7%. Mekanisme terjadinya LAM-PH masih belum dapat dipahami sepenuhnya, akan tetapi sangat memungkinkan dari destruksi parenkim paru dan kompresi vaskular akibat penyakit paru obstruktif dan hiperinflasi.

Meskipun terdapat kejadian patologi yang mirip pada PH Grup 1 seperti fibrosis intima pada Arteri Pulmonalis, peran terapi spesifik PAH pada LAM masih belum dapat dibuktikan. Pada sebuah studi kasus kecil yang melibatkan 6 pasien, terapi dengan bosentan dan sildenafil dihubungkan dengan perbaikan parameter hemodinamik akan tetapi tidak ada perkembangan berarti dari perbaikan gejala sesak napas atau penambahan jarak pada uji latihan jalan enam menit. Sirolimus dan everolimus, obat terapi spesifik LAM dengan menghambat jalur mTOR dapat memperbaiki fungsi paru-paru, kualitas hidup dan kapasitas latihan fisik pada pasien dengan LAM.

10.3. Hipertensi Pulmonal Grup 5 Akibat Kelainan Metabolik

10.3.1. *Glycogen Storage Disease (GSD)*

Kelainan GSD merupakan salah satu dari kelompok kelainan genetik dengan karakteristik berupa adanya deposit glikogen abnormal pada otot, hati dan sel tipe lainnya yang diakibatkan oleh defisiensi enzim pada sintesis dan pemecahan glikogen. Berdasarkan dari enzim yang mengalami defisiensi, GSD dibagi menjadi 11 tipe yang berbeda. Hipertensi pulmonal secara primer umumnya ditemukan pada GSD tipe 1 (*von Gierke disease*) dengan rentang usia dekade kedua hingga ketiga. Meskipun insidensi PH pada GSD tipe 1 tidak diketahui pasti, tetapi kelainan ini dihubungkan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas.. Patogenesis dari GSD-PH masih belum diketahui sampai saat ini. Evaluasi histologi dari paru-paru pada pasien dengan GSD tipe 1 memperlihatkan perubahan patologis yang mirip dengan PAH idiopatik.

Strategi penanganan PH pada pasien dengan GSD masih belum diketahui dengan jelas, akan tetapi karena kemiripan mekanisme patologi

dengan PAH, penggunaan terapi spesifik PAH masih dianggap beralasan. Belum ada studi yang mendukung terapi PAH pada pasien dengan GSD. Selain itu, terapi definitif GSD berupa terapi pengganti enzim juga belum mempunyai bukti yang kuat untuk perbaikan klinis PH, bahkan dilaporkan perburukan kondisi PH dapat terjadi setelah mendapatkan terapi pengganti enzim ini.

10.3.2. *Gaucher Disease (GD)*

Penyakit disebabkan oleh adanya kelainan dari penyimpanan lisosom yang berkaitan dengan defek genetik berupa defisiensi enzim glucocerebrosidase. Kondisi demikian akan menyebabkan akumulasi dan infiltrasi senyawa glucocerebroside di makrofag dan berbagai organ lainnya. GD tipe 1 yang dikaitkan dengan PH dengan prevalensi berkisar 30% pasien pada pasien yang tidak diberikan terapi. Mekanisme terjadinya PH pada pasien dengan GD masih belum diketahui dengan pasti, akan tetapi dapat terjadi sekunder akibat infiltrasi langsung ke kapiler pulmoner dan juga mikro emboli sumsum tulang. Mekanisme berkembangnya PH juga dapat terjadi akibat asplenia, alterasi dari siklus sel vaskular pulmoner dan peningkatan sitokin pro-inflamasi.

Klinis GD-PH umumnya membaik setelah penderita mendapatkan terapi pengganti enzim, sehingga terapi dengan Imiglucerase dosis tinggi merupakan terapi utama bagi penderita. Terapi spesifik PAH dapat diindikasikan untuk kasus PAH yang berat, namun hal ini belum ditunjang oleh bukti ilmiah yang cukup.

10.3.3. Kelainan hormon tiroid

Sekitar 20% penderita PAH memiliki penyakit tiroid, sehingga pemeriksaan penapisan untuk panel hormon tiroid direkomendasikan pada kasus PAH. Bahkan suatu studi observasional yang melibatkan 63 pasien dengan PAH menunjukkan bahwa setengah dari subyek mempunyai penyakit tiroid autoimun. Kedua jenis kelainan tiroid, hipotiroid maupun hipertiroid, dapat ditemukan, namun hipotiroid lebih umum ditemukan koinsidens dengan PAH. Patogenesis autoimun kemungkinan merupakan benang merah antara kedua kelainan tersebut.. Adanya disfungsi ventrikel kiri pada pasien dengan kelainan tiroid juga dapat berkontribusi terjadinya PH. Selain itu, penyakit tiroid juga dapat memiliki efek langsung terhadap vaskularisasi pulmoner, berkaitan dengan beberapa mekanisme yang mungkin mendasari, misalnya peningkatan

sensitivitas dari katekolamin, peningkatan metabolisme dari vasodilator pulmonal intrinsik dan pengurangan metabolisme dari vasokonstriktor. Peningkatan curah jantung berlebih pada kondisi hipertiroid juga dapat berkontribusi terjadinya PH. Lebih lanjut lagi, progresi penyakit tiroid dapat menimbulkan takiaritmia dan memperburuk fungsi ventrikel kanan, sehingga hal ini membutuhkan perhatian khusus saat kaji ulang pasien.

Tatalaksana kondisi ini dengan obat anti-tiroid, iodine radioaktif, maupun bedah terbukti efektif dalam menurunkan tekanan pulmoner berdasarkan beberapa studi kasus. Manfaat obat spesifik PAH pada PH yang disebabkan kelainan tiroid belum diketahui pasti.

10.4. Hipertensi Pulmonal Grup 5 Akibat Kelainan Lain

10.4.1. *Fibrosing mediastinitis*

Fibrosing mediastinitis adalah kelainan langka yang ditandai dengan peradangan dan fibrosis progresif di mediastinum. Hipertensi pulmonal pada penyakit ini disebabkan karena kerusakan vena dan arteri akibat proses fibrosis.

10.4.2. Penyakit ginjal kronik

Evaluasi dan tatalaksana PH pada pasien dengan *Chronic Kidney Disease* (CKD) / penyakit ginjal kronik, secara khusus pada pasien dengan *End - Stage Renal Disease* (ESRD) merupakan tantangan besar bagi klinisi, dikarenakan penyebab PH seringkali multifaktorial. Prevalensi pasien PH dengan CKD yang tidak menjalani dialisis dilaporkan berkisar paling tidak 30% kasus, dimana prevalensi tertinggi didapatkan pada pasien dengan CKD stadium V. Ketika mempertimbangkan hemodialisa, dari studi meta analisis memperlihatkan prevalensi PH berada diantara 19-56%. Pada sebuah publikasi analisis retrospektif dari studi kohort pada pasien CKD dengan berbagai stadium yang menjalankan kateterisasi jantung kanan oleh O'Leary dkk, dilaporkan prevalensi PH pada pasien dengan CKD sebesar 68% kasus. Dari distribusi profil hemodinamik pada pasien CKD dengan PH memperlihatkan peran fenomena PH Grup 2 yang bermakna, yang dihubungkan dengan peningkatan tekanan pengisian ventrikel kiri pada pasien mayoritas pasien CKD dengan PH. Adanya komorbid disfungsi sistolik dan diastolik dari ventrikel kiri serta *volume overload* merupakan faktor pencetus utama dari kelainan ini. Meskipun demikian, terdapat banyak pasien CKD dan

ESRD yang memiliki kombinasi berbagai faktor penyebab yang lain seperti peningkatan sirkulasi sitokin pro-inflamasi dan mediator vasoaktif, disfungsi endotel, dan alterasi dari aliran darah kardiopulmonal oleh anemia dan fistula arteriovenosus, efek dari hemodialisa, dan komorbid dari PH Grup 3.

Dikarenakan mayoritas PH pada pasien CKD dan ESRD adalah hipertensi vena pulmonalis, penanganan utama ialah menjaga status cairan dengan optimalisasi agen diuretik atau dialisis, kontrol tekanan darah dan terapi medikamentosa untuk memperbaiki fungsi sistolik dan diastolik dari ventrikel kiri. Pemberian eritropoietin dan suplementasi zat besi untuk mencegah anemia dan defisiensi besi direkomendasikan. Adanya *arteriovenous fistula (AVF)* yang diperlukan untuk akses hemodialisis dapat mengakibatkan peningkatan curah jantung, sehingga apabila diperlukan maka pengurangan ukuran AVF atau ligasi dari AVF dapat dipertimbangkan. Penggunaan terapi spesifik PAH pada PH yang dihubungkan dengan CKD/ESRD belum memiliki data yang jelas. Transplantasi ginjal pada keadaan PH pada pasien dengan CKD belum memiliki data stratifikasi yang cukup.

Kesimpulan

Hipertensi pulmonal Grup 5 terdiri dari sekelompok kelainan penyakit kompleks yang berhubungan dengan PH. Penyebabnya sering kali multifaktorial dan bisa sekunder akibat peningkatan tekanan prekapiler dan postkapiler, maupun efek langsung pada *remodeling* pembuluh darah paru. Insidensi PH yang sebenarnya pada kelainan ini sering kali tidak diketahui pasti, namun, penelitian menunjukkan bahwa PH cukup sering terjadi dan umumnya berkaitan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas. Studi yang meneliti pengobatan PH Grup 5 masih sangat jarang dan umumnya hanya berupa studi observasional kecil, sehingga tatalaksana pasien belum memiliki rekomendasi dan panduan yang jelas.

Secara umum, pengobatan ditujukan untuk mengobati kelainan yang mendasari. Etiologi dari PH harus dinilai secara menyeluruh pada pasien ini, dan pengobatan harus disesuaikan secara individual untuk setiap pasien. Terapi PAH mungkin memiliki peran dalam beberapa keadaan penyakit tertentu berdasarkan kasus per kasus; namun, seluruh pasien harus dinilai secara menyeluruh untuk mengetahui penyebab PH mereka dikarenakan manfaat terapi spesifik PAH masih belum jelas dan memerlukan penelitian yang lebih lanjut.

Bab 11.

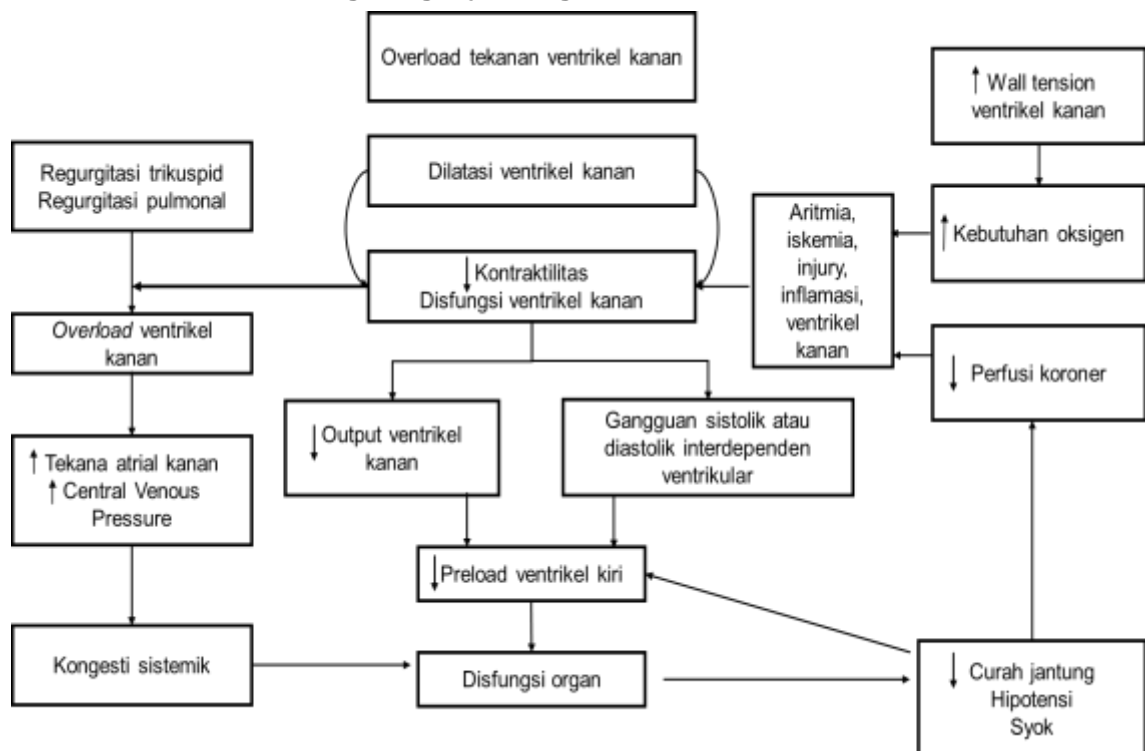
Tatalaksana Kegawatan Pada Hipertensi pulmonal

Vidya Gilang Rejeki, Bambang Widyantoro, Dian Zamroni, Faisal Habib, Hendry Purnasidha
Bagaswoto

11.1 Patofisiologi Gagal Jantung Kanan Akut

Peningkatan tekanan paru secara tiba-tiba atau akut maupun kronik akan berdampak terhadap ventrikel kanan (VKa) dengan meningkatkan *wall stress* pada ventrikel kanan. VKa memiliki ketahanan yang berbeda dibanding ventrikel kiri (VKi) dalam adaptasi untuk menghadapi peningkatan tekanan pada Arteri Pulmonalis. Kegagalan dalam adaptasi fungsional berdampak pada kegagalan sistolik VKa sehingga terjadi gangguan pada pengisian dan curah jantung rendah mengganggu perfusi jaringan dan oksigenasi yang akhirnya berujung pada hipotensi sistemik dan syok, serta dilatasi ruang jantung yang menyebabkan disfungsi diastolik, dan kongesti sistemik (Gambar 11.1).

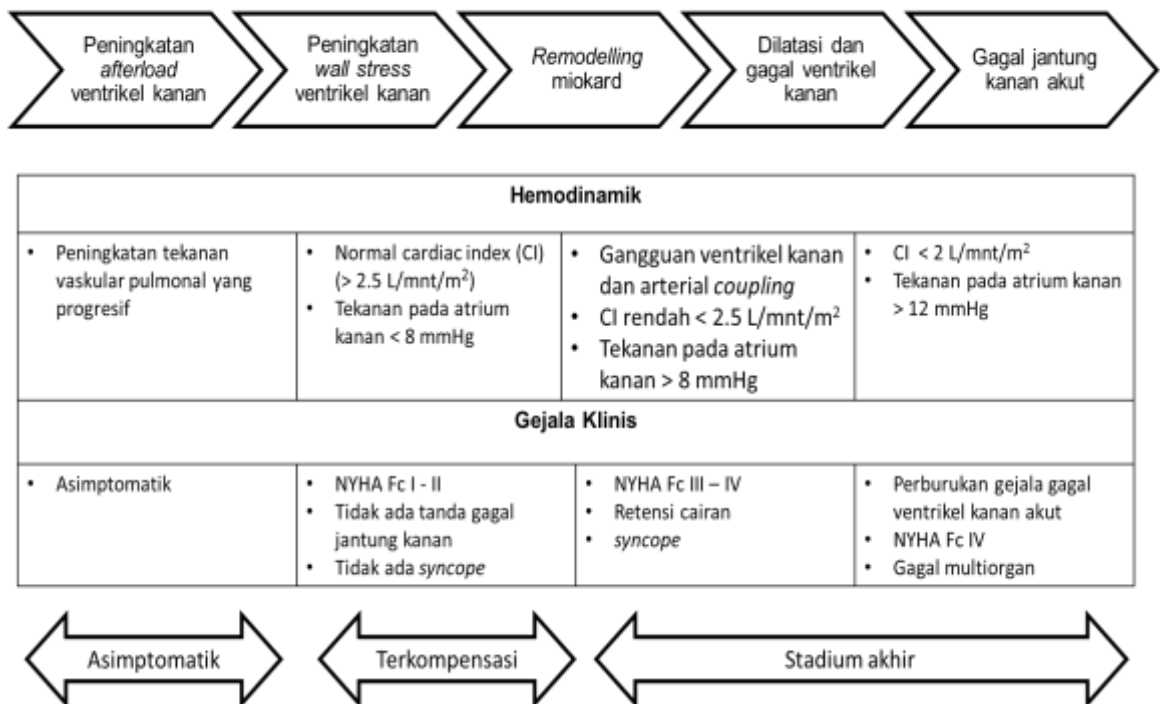
Gambar 11.1 Patofisiologi Gagal jantung kanan akut.



Disadur dari Harjola et al. 2016. *Contemporary management of acute right ventricular failure.*

Remodelling VKa yang terjadi karena adanya peningkatan *wall stress* VKa juga menyebabkan gangguan kontraktilitas miokard dan regurgitasi tricuspid yang progresif. *Interdependence* ventrikel inilah dimana gangguan VKa mempengaruhi performa VKi, dan sebaliknya. *Interventricular septum interdependence* juga merupakan konsekuensi dari dilatasi akut ventrikel kanan. Pergeseran septum dapat menekan VKi dan mengganggu pengisian VKi. Dilatasi VKa akut juga mempengaruhi *pericard constraint*. Malperfusi dan kongesti merubah permeabilitas dinding usus dan dapat menyebabkan translokasi bakteri dan endotoksin dari saluran pencernaan ke sirkulasi. Karakteristik perfusi koroner VKa yang terjadi saat fase sistolik dan diastolik juga terganggu pada gagal jantung kanan akut saat curah jantung menurun, menyebabkan iskemia ventrikel kanan.

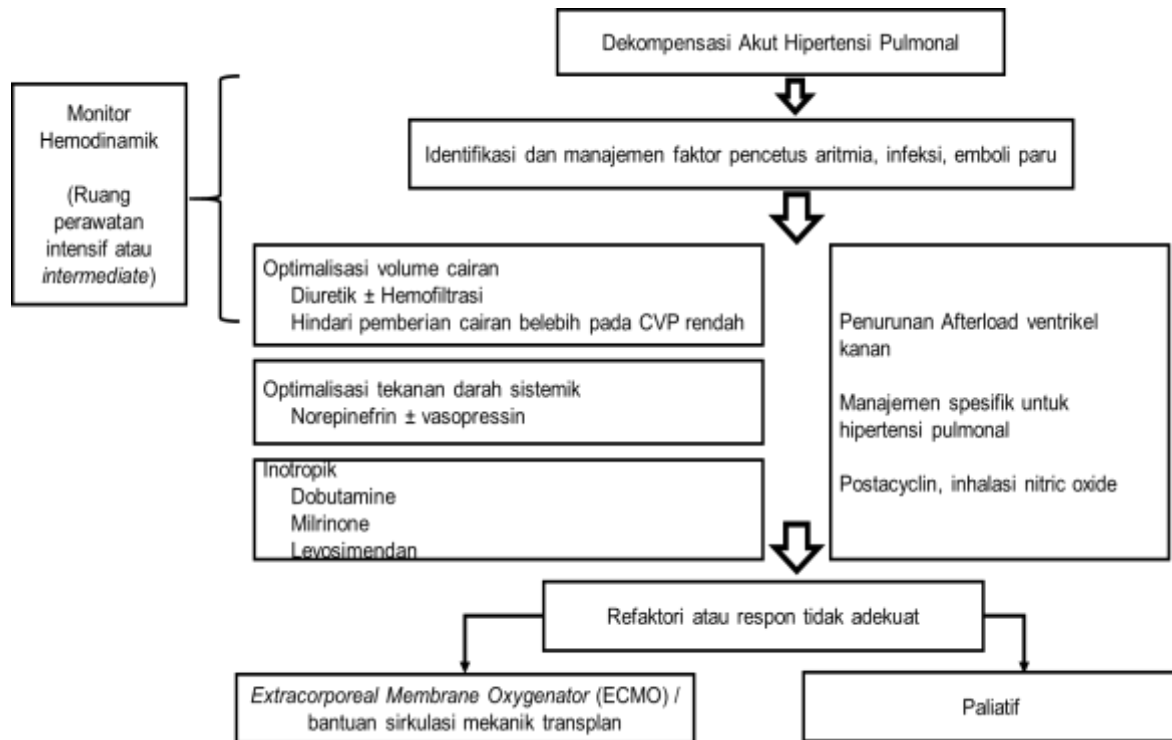
Gambar 11.2. Evolusi gradual hipertensi pulmonal.



Disadur dari Savale et al. 2017. *Acute Decompensated Pulmonary Hypertension*.

11.2. Tatalaksana Dekompensasi Akut Hipertensi pulmonal

Gambar 11.3 Tatalaksana dekomposisi akut Hipertensi pulmonal



Disadur dari Harjola et al. 2017. *Contemporary management of acute right ventricular failure.*

11.2.1 Prinsip pemantauan hemodinamik pasien hipertensi pulmonal dan gagal jantung kanan di ruang rawat intensif

Peralatan	Info yang diperoleh
Monitoring dasar di ruang intensif	Irama dan laju jantung Tekanan darah secara non invasif atau invasif Suhu tubuh Saturasi oksigen perifer atau analisa gas darah Diuresis, perubahan berat badan
Kateter vena sentral	Tekanan vena sentral (CVP) Saturasi oksigen vena sentral (ScVO2)
Kateter Arteri Pulmonalis atau Swanganz	tidak mutlak secara rutin digunakan, dipertimbangkan terutama pada pasien syok dengan Hipertensi pulmonal dan gagal jantung kanan yang kompleks untuk diagnosis dan monitor terapi, namun dihimbau hanya dipasang dalam waktu singkat (tidak lebih dari 72 jam)
Pemeriksaan Laboratorium	Biomarker jantung (NT-Pro BNP/ BNP, Troponin)

	<p>Elektrolit dan fungsi renal (eGFR, Ureum, Asam urat)</p> <p>Fungsi liver (Aminotransferase, bilirubin)</p> <p>Inflamasi/ infeksi (CRP, pro kalsitonin)</p> <p>Kerusakan jaringan atau hipoksia (gas darah, laktat)</p>
Ekokardiografi	<p>Fungsi jantung kanan dan kiri, katup katup, efusi perikardium</p> <p>Menyingkirkan kondisi lain yang menyerupai gagal jantung kanan seperti tamponade jantung</p> <p>Hemodinamik secara dinamis = <i>fluid responsiveness</i>, estimasi tekanan atrium kanan, resistensi vaskular paru, isi sekuncup dan curah jantung</p>
Kateterisasi jantung kanan (Fakultatif)	<p>Penilaian hemodinamik secara komprehensif</p> <p>Menentukan severitas dan kompleksitas kondisi penyakit</p>

Tabel 11.1 Monitoring di ruang intensif untuk pasien hipertensi pulmonal dan gagal jantung kanan. *Intensive care, right ventricular support and lung transplantation in patients with pulmonary hypertension.* Disadur dari Hoepfer et al. 2019. *Intensive care, right ventricular support and lung transplantation in patients with pulmonary hypertension.*

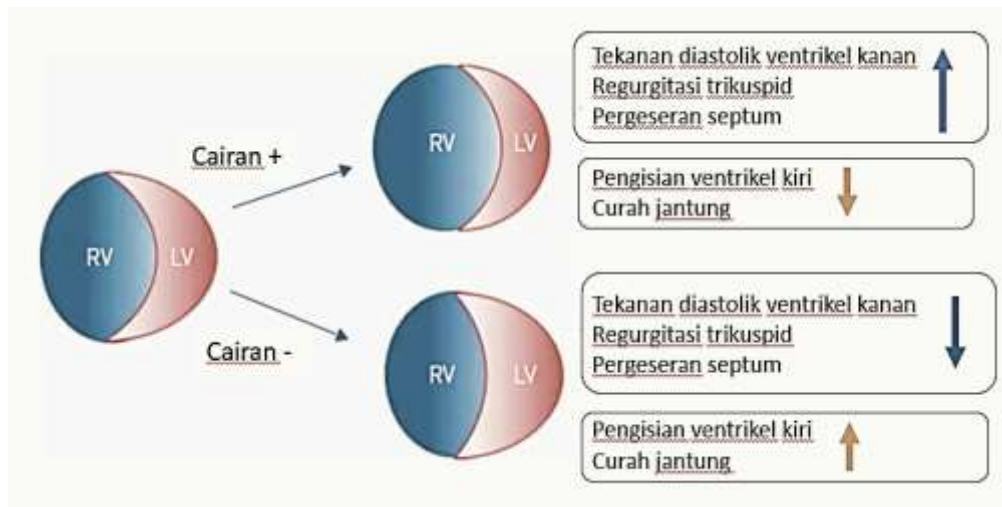
11.2.2 Identifikasi faktor pencetus

Infeksi, aritmia, anemia, disfungsi tiroid, emboli pulmoner, dan ketidakpatuhan pengobatan merupakan faktor pencetus yang sering di jumpai. Aritmia supraventrikular, terutama *atrial flutter* dan *atrial fibrillation* merupakan pencetus tersering dari gagal jantung kanan akut pada pasien Hipertensi pulmonal berat

11.2.3. Optimisasi volume

Penilaian status volume dilakukan pada penilaian klinis awal, apabila didapatkan status volume yang kurang dengan kombinasi penilaian estimasi tekanan atrium kanan, *fluid responsiveness* dan CVP, dapat dilakukan pemberian cairan. Sedangkan pada keadaan volume *overload*, target balans negatif harus dicapai dengan pemberian diuretik sebagai lini pertama untuk menurunkan *preload* ventrikel kanan. Terapi pengganti ginjal bila tidak respon dengan diuretik.

Gambar 11.4 Efek perubahan volum pada fungsi kardiak saat keadaan gagal jantung kanan



RV=right ventricle, LV= left ventricle, disadur dari Hoepfer et al. 2018. *Intensive care, right ventricular support and lung transplantation in patients with pulmonary hypertension.*

11.2.4 Inotropik

Meningkatkan curah jantung dan memperbaiki *ventriculo-arterial coupling* tanpa meningkatkan *afterload* VKa

- Dobutamine diinisiasi dosis rendah 2.5ug/kg/mnt. Dosis dobutamine yang tinggi >10ug/kg/mnt, memiliki efek vasokonstriksi tanpa meningkatkan curah jantung.
- Milrinone (phosphodiesterase-3 inhibitor) meningkatkan kontraktilitas miokard dan mengurangi *afterload* VKi, juga dapat menurunkan resistensi vaskular pulmoner.
- Levosimendan bekerja sebagai inotropik positif dan vasodilator Arteri Pulmonalis, terbukti lebih efektif daripada dobutamin untuk memperbaiki *ventriculo-arterial coupling* pada studi preklinis

11.2.5 Vasopressor

Vasopressor diberikan untuk mencapai tekanan perfusi ke serebral, organ organ lain terutama perfusi koroner VKa yang rentan mengalami iskemia karena sistem perfusi koroner VKa yang terjadi pada sistolik dan diastolik menjadi terganggu pada keadaan hipotensi.

11. 3. Tindakan intervensi non bedah pada hipertensi pulmonal

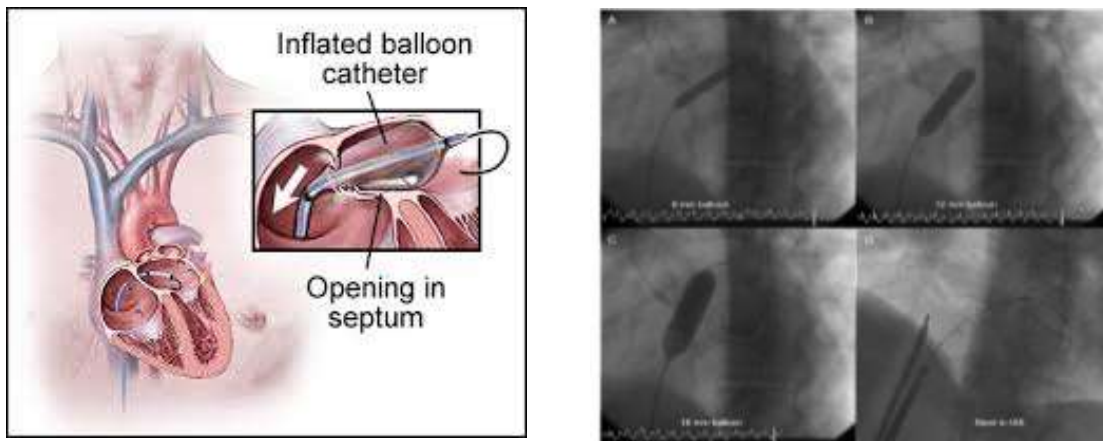
Balloon atrial septostomy (BAS)

Tindakan *BAS* merupakan tindakan membuat lubang (shunt) antara atrium kanan dengan atrium kiri dengan tujuan mendekomresi ruang jantung kanan dan meningkatkan *preload* VKi dan *cardiac output*, dapat memperbaiki transpor oksigen meskipun menurunkan saturasi oksigen arteri, serta menurunkan hiperaktivitas simpatis. Teknik yang direkomendasikan adalah dengan menggunakan balon dilatasi atrial septostomi secara gradual yang menghasilkan perbaikan hemodinamik dan simptom/keluhan dan memiliki risiko komplikasi lebih rendah dibandingkan *original blade technique*. Sebelum dilakukan tindakan *BAS*, diperlukan syarat syarat tertentu:

- *BAS* sebaiknya tidak dilakukan pada pasien dengan stadium akhir dimana tekanan atrium kanan (RAP) > 20 mmHg dan saturasi oksigen saat istirahat < 85% dengan udara ruangan.
- Pasien dalam terapi medikamentosa optimal, termasuk penggunaan obat inotropik sebelum tindakan *BAS*

BAS memberikan manfaat pada pasien gagal jantung kanan *NYHA* fungsional klas IV refrakter meskipun sudah mendapatkan terapi medikamentosa optimal dan dapat dipertimbangkan pada pasien yang sedang menunggu tindakan transplantasi paru yang tidak berespon baik dengan medikamentosa optimal atau ketika terapi medikamentosa tidak tersedia. Namun, dampak jangka Panjang, tindakan *BAS* belum tegak di penelitian klinik terandomisasi.

Gambar 11.5 Ilustrasi tindakan BAS (kiri), Tindakan BAS (kanan).



A-C: Atrial septostomy dengan dilatasi balon secara progresif. D: Pemasangan stent inter atrium. IAS, interatrial septum (kanan) Disadur dari Martin et al. 2016. *Use of Atrial Septostomy to Treat Severe Pulmonary Arterial Hypertension in Adults.*

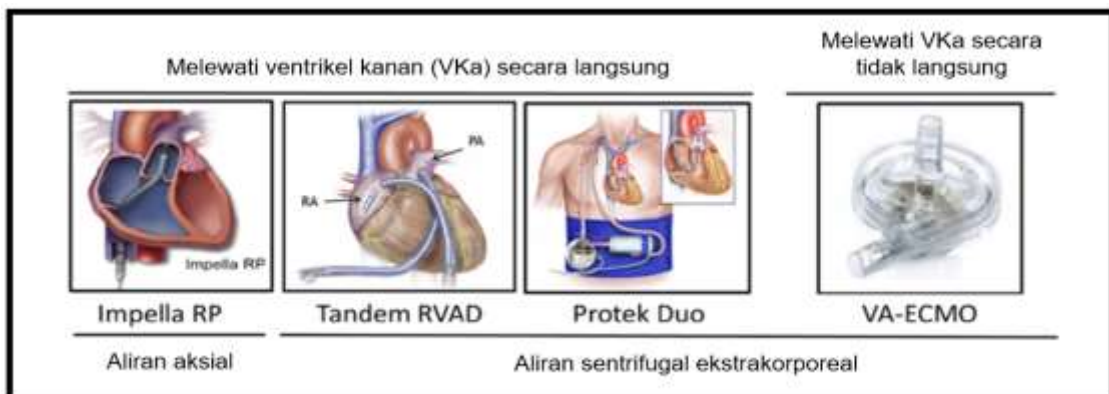
11.4. Alat Bantu Pendukung Sirkulasi Mekanik

Pada pasien dengan gagal jantung kanan dan Hipertensi pulmonal yang tidak respon dengan terapi atau dikatakan gejala refrakter, bantuan sirkulasi mekanik dapat merupakan pilihan, juga sebagai jembatan untuk transplan. Alat bantu sirkulasi mekanik untuk gagal VKa yaitu :

- *venoarterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO)*
- *TandemHeart (TandemLife, Pittsburgh, PA)*
- *Impella RP aliran aksial (Abiomed Inc, Danvers, MA)*

Alat-alat tersebut dapat dikategorikan berdasar mekanisme kerjanya apakah dengan jalan mem-bypass VKa secara langsung atau tidak langsung (Gambar 11.6).

Gambar 11.6 Alat Bantu Pendukung Sirkulasi Mekanik untuk Gagal Jantung VKa



Disadur dari Kapur et al. 2017. *Mechanical Circulatory Support Devices for Acute Right Ventricular Failure.*

11.4.1 Mekanisme kerja

Impella RP dan *TandemHeart RVAD* (TH-RVAD) bekerja dengan cara memindahkan darah dari atrium kanan ke Arteri Pulmonalis, sehingga secara langsung melewati ventrikel kanan. Sebaliknya, VA-ECMO bekerja dengan cara memindahkan dan memberikan oksigen pada darah yang berasal dari atrium kanan ke arteri femoralis, sehingga secara tidak langsung melewati ventrikel kanan. Akibatnya, sistem ini memiliki efek hemodinamik yang berbeda, tergantung pada apakah pasien memiliki gagal VKa terisolasi atau gagal biventrikular (Tabel 11.2).

RV-AMCS Device	Device Characteristics			Hemodynamic Effects				
	Inflow	Outflow	Flow Range, L/min	RAP, mm Hg	Mean PAP, mm Hg	PCWP or LVEDP, mm Hg	LV Afterload (MAP)	Native CO
Isolated RV failure								
Impella RP	RA	PA	2-4	↓	↑	↑	Δ	↑
TH-RVAD or Protek	RA	PA	2-4	↓	↑	↑	Δ	↑
VA-ECMO	RA	FA	2-6	↓	Δ↓	↓	↑↑	Δ↓
Biventricular failure								
Impella RP	RA	PA	2-4	↓	↑	↑↑	↑	Δ↑
TH-RVAD or Protek	RA	PA	2-4	↓	↑	↑↑	↑	Δ↑
VA-ECMO	RA	FA	2-6	↓	↑	↑↑	↑↑	Δ↓
Biventricular support devices (ie, Impella CP+RP)	RA	PA	2-4	↓	↑	Δ↓	Δ↑	↓↓
	LV	AO						

Tabel 11.2 Efek Hemodinamik Alat Pendukung Peredaran Darah Mekanik untuk Gagal

Jantung VKa, baik Gagal Jantung Kanan Terisolasi atau Gagal Biventrikular

AMCS = acute mechanical circulatory support; AO, aorta; CO, curah jantung; FA, arteri femoralis; LV, VKi; LVEDP, tekanan akhir diastolik VKi; MAP, tekanan arteri rata-rata; PA, Arteri Pulmonalis; PAP, tekanan Arteri Pulmonalis; PCWP, tekanan baji kapiler paru; RA, atrium kanan; RAP, tekanan atrium kanan; RV, ventrikel kanan; TH-RVAD, alat bantu VKATandemHeart; VA-ECMO, venoarterial extracorporeal membrane oxygenation; Δ, tidak ada perubahan; ↑ atau ↓, perubahan ringan hingga sedang; ↑↑ atau ↓↓, perubahan sedang hingga signifikan; Δ↑, tidak ada perubahan atau peningkatan ringan; dan Δ↓, tidak ada perubahan atau penurunan ringan. Disadur dari Kapur et al. 2017. *Mechanical Circulatory Support Devices for Acute Right Ventricular Failure*.

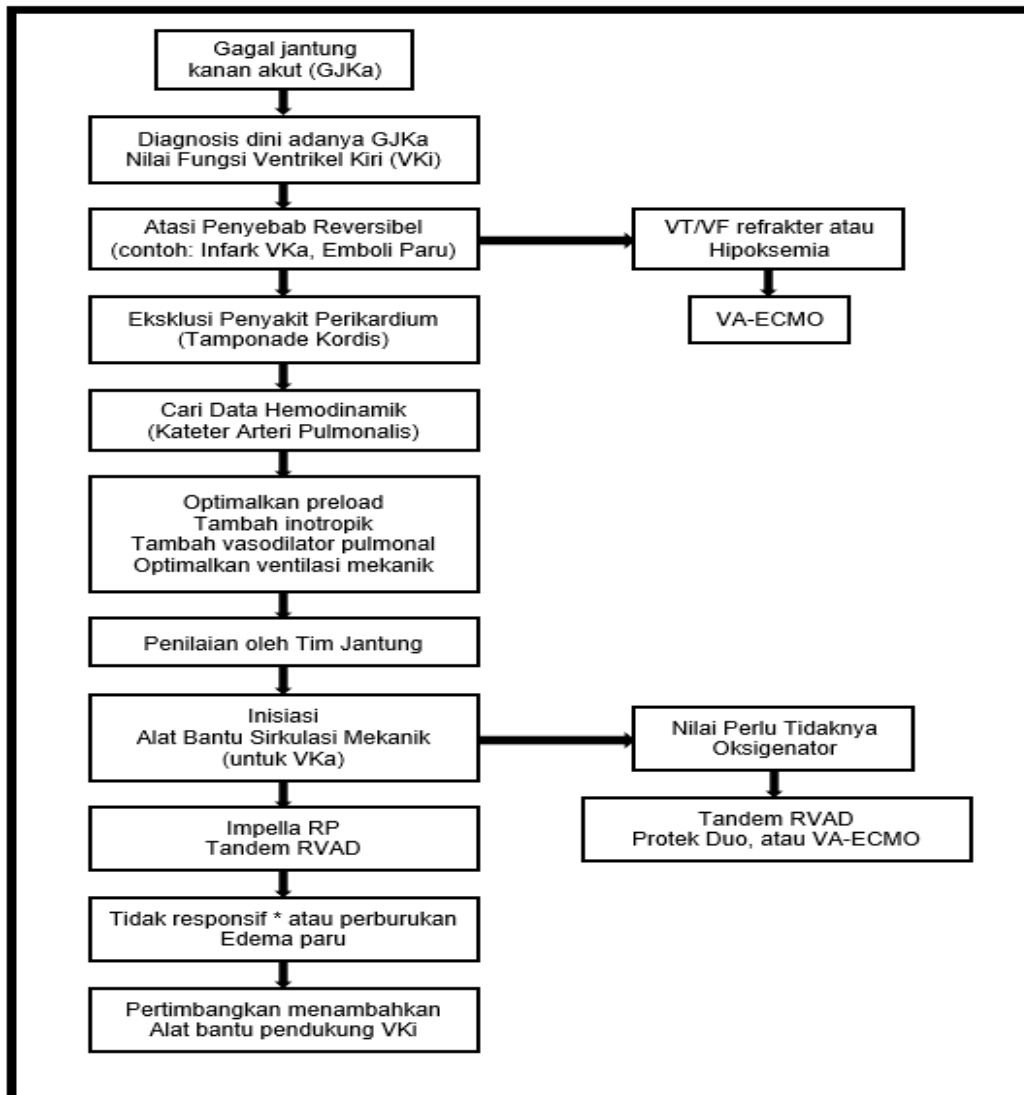
Untuk pasien dengan gagal jantung VKa terisolasi, penggunaan baik *Impella RP* ataupun TH-RVAD akan secara langsung mengurangi tekanan atrium kanan, meningkatkan tekanan rata-rata Arteri Pulmonalis, dan meningkatkan *preload* VKi. Dengan adanya fungsi VKi yang masih baik, curah jantung akan meningkat dan tekanan pengisian VKi akan meningkat atau tidak mengalami perubahan, dan *afterload* VKi juga tidak mengalami perubahan. Sebaliknya, VA-ECMO pada taPAH awal akan menurunkan tekanan atrium

kanan dan Arteri Pulmonalis dan menurunkan *preload* VKi. *Afterload* VKi akan sangat meningkat, akibatnya dengan fungsi VKi yang masih baik, maka curah jantung akan menetap atau menurun.

Untuk pasien dengan gagal biventrikular, penggunaan *Impella RP* atau TH-RVAD akan secara langsung mengurangi tekanan atrium kanan, meningkatkan tekanan rata-rata Arteri Pulmonalis, dan meningkatkan *preload* VKi. Dengan adanya fungsi VKi yang menurun dan apabila tanpa adanya alat pendukung VKi tambahan, maka curah jantung akan menetap atau hanya sedikit meningkat. Namun demikian, tekanan pengisian pada VKi akan meningkat secara signifikan, yang dapat menyebabkan edema paru, serta peningkatan pada *afterload* VKi. Sebaliknya, VA-ECMO akan menurunkan tekanan atrium kanan serta pada awalnya menurunkan tekanan Arteri Pulmonalis dan *preload* VKi. Namun, dengan fungsi VKi yang buruk, adanya peningkatan *afterload* VKi akan menyebabkan berkurangnya curah jantung dan meningkatkan tekanan pengisian VKi, sehingga dapat menyebabkan terjadinya edema paru dan peningkatan tekanan rata-rata pada Arteri Pulmonalis.

Alat bantu pendukung sirkulasi mekanik untuk saat ini yang tersedia di Indonesia adalah VA-ECMO dan *Intra Aortic Ballon Pump* (IABP). IABP selama ini banyak digunakan pada kasus gagal jantung ventrikel kanan, meskipun sebenarnya kurang sesuai. IABP mengembang selama fase diastolik, yang menyebabkan peningkatan aliran *retrograde* ke aorta dan meningkatkan tekanan arteri rata-rata, sehingga berpotensi meningkatkan perfusi koroner. Selama fase sistolik, IABP akan mengempis dan menghasilkan tekanan yang menyebabkan peningkatan aliran *anterograde*, yang akan diisi oleh darah yang dikeluarkan dari VKi. Akibatnya, penggunaan IABP akan mengurangi *afterload* VKi dan meningkatkan tekanan arteri rata-rata. Penggunaan IABP tidak secara langsung mendukung fungsi VKa dan secara teoritis hanya dapat mengurangi tekanan pengisian VKi, sehingga mengurangi *afterload* ventrikel kanan, yang mungkin tidak secara signifikan meningkatkan fungsi jantung pada kasus gagal VKa akut refrakter. IABP bukan merupakan pilihan utama pada kasus gagal jantung ventrikel kanan.

Gambar 11.7 Algoritma Penggunaan Alat Pendukung Sirkulasi Mekanik Akut pada Gagal Jantung Kanan



Vki, VKi; VKa, ventrikel kanan; RVAD, alat bantu ventrikel kanan; VA-ECMO, venoarterial extracorporeal membrane oxygenation; dan VT/VF, takikardia ventrikel/fibrilasi ventrikel. *Tidak responsif didefinisikan sebagai tekanan darah sistolik ditemukan menurun atau persisten <90 mmHg atau atau indeks jantung <2,2 yang membutuhkan ≥ 1 obat inotropik atau vasopresor untuk mencegah perburukan perfusi organ. Disadur dari Kapur et al. 2017. *Mechanical Circulatory Support Devices for Acute Right Ventricular Failure*.

11.6 Transplantasi Paru dan Jantung-Paru

Dengan penanganan optimal termasuk menggunakan alat bantu sirkulasi mekanis di perawatan intensif, kondisi kegagalan akut dari VKa akibat Hipertensi pulmonal dapat berlanjut menjadi gagal jantung kanan yang refrakter dan ireversibel, ditandai dengan syok kardiogenik serta gagal napas. Dalam kondisi

ini, upaya terakhir yang dapat dilakukan adalah transplantasi paru atau jantung-paru, yang sayangnya memang belum dapat dilakukan di Indonesia.

Transplantasi ini menjadi opsi terakhir yang dapat diupayakan, meskipun kondisi Hipertensi Arteri Pulmonal (PAH) juga merupakan prediktor tingginya angka kematian paska transplantasi bila dibandingkan dengan indikasi lain dari transplantasi jantung-paru.

Di beberapa negara yang berpengalaman melakukan transplantasi, dikembangkan sistem untuk mempersingkat waktu tunggu organ donor dengan menggunakan skoring prioritas seperti *lung allocation score* (LAS). Selain itu, dukungan alat bantu ekstrakoropreal (*extra corporeal life support/ECLS*) juga sangat penting sebagai upaya *bridging* menuju transplantasi. ECLS dapat dilakukan dengan pemasangan alat *extra corporeal membrane oxygenation* (ECMO) ataupun alat lain seperti *Novalung system (PA-LA device)* yang menghubungkan antara Arteri Pulmonalis dengan atrium kiri. *De Perrot* dkk melaporkan 6 pasien gagal jantung kanan refrakter akibat PAH menjalani ECLS sebagai *bridging* menuju transplantasi (2 dengan VA-ECMO dan 4 dengan PA-LA device), dan berhasil menurunkan kematian sampai 0% saat menunggu donor organ. Dari total 81 pasien yang dilaporkan dalam 11 publikasi menjalani ECLS (66 ECMO dan 15 PA-LA device), 77 di antaranya sebagai *bridging* menuju transplantasi; dan 72/77 (94%) berhasil menjalani transplantasi dengan 56/72 (78%) berhasil hidup dan keluar dari RS. Kriteria spesifik pasien yang menjadi kandidat transplantasi paru dijelaskan pada tabel 11.3.

Kriteria spesifik untuk rujukan transplantasi paru pada pasien dengan PAH	
Rujukan	Eligibel untuk transplantasi paru apabila tidak respon dengan medikamentosa
	ESC/ERS risiko menengah atau tinggi atau skor REVEAL >7 dan dengan terapi PAH yang sesuai
	Progresif atau Riwayat hospitalisasi dengan perburukan PAH
	Mebutuhkan terapi <i>prostacycline</i>
	Kecurigaan varian risiko tinggi seperti PVOD atau PCH, scleroderma, aneurisma Arteri Pulmonalis besar dan progresif.
	Disfungsi liver atau renal sekunder karena PAH atau komplikasi mengancam jiwa seperti hemoptisis.
	Daftar
Pasien sudah dievaluasi menyeluruh untuk transplantasi	
ESC/ERS risiko tinggi atau skor REVEAL >10 dengan terapi PAH yang sesuai, umumnya dalam terapi <i>prostacycline</i>	
Hipoksemia progresif, terutama pasien PVOD atau PCH	
Progresif namun buat fase terminal, disfungsi liver atau renal dikarenakan PAH atau komplikasi mengancam jiwa seperti hemoptisis.	

Tabel 11.3. Kriteria rujukan dan daftar pasien untuk transplantasi paru.

ESC :European Society of Cardiology; ERS : European Respiratory Society; REVEAL : Registry to evaluate jangka rendah dan jangka panjang manajemen PAH; PVOD : *pulmonary veno-occlusive disease*; PCH : *pulmonary capillary hemangiomatosis*. Disadur dari Hoepfer et al. 2019. *Intensive care, right ventricular support and lung transplantation in patients with pulmonary hypertension*.

11.6.1 Prosedur transplantasi, perawatan pasca transplantasi dan luaran klinis

Pada masa perioperatif transplantasi, pemahaman yang baik tentang perubahan patofisiologi setelah transplantasi dengan adaptasi terhadap strategi terapi sangat penting untuk dapat menurunkan disfungsi *graft* pasca operasi. Contohnya dengan membuat balans cairan negatif termasuk dengan penggunaan hemofiltrasi serta dukungan ECMO.

Pada pasien yang menjalani transplantasi, bisa dilakukan transplantasi bilateral kedua paru ataupun satu sisi paru. Keunggulan transplantasi kedua paru adalah pemulihan dari remodeling ventrikel yang lebih baik, namun dalam prosesnya diperlukan dukungan alat bantu mekanikal seperti ECMO. Modalitas ini dapat menurunkan kebutuhan akan transplantasi jantung bersamaan dengan paru, karena penyebab utama dari disfungsi *graft* pada pasien PAH bukanlah

residual PH, namun kegagalan VKi. Strategi yang sudah dilaporkan berhasil adalah: (1) Memperpanjang dukungan ECMO paska operasi dengan melakukan ekstubasi dari ventilasi mekanik dan melanjutkan ECMO sampai 3-7 hari; atau (2) memperpanjang ECMO paska operasi sampai hemodinamik stabil dan target balans cairan dapat tercapai. Kedua strategi ini dilaporkan memiliki angka kesintasan >90% dalam 1 tahun pertama paska operasi.

Ringkasan untuk transplantasi paru atau jantung-paru pada PAH:

- Evaluasi klinis berkala sangat penting untuk identifikasi kandidat dan waktu optimal untuk transplantasi.
- Sistem skor seperti REVEAL sangat membantu untuk evaluasi waktu merujuk ke pusat transplantasi. Kandidat yang potensial dapat dirujuk lebih awal bila masuk kategori risiko tinggi atau skor REVEAL >7
- Memasukkan ke daftar tunggu donor perlu segera dilakukan pada pasien risiko tinggi dengan skor REVEAL >10
- Transplantasi yang direkomendasikan adalah bilateral kedua paru
- Penggunaan alat bantu ECMO selama perioperatif transplantasi dapat menurunkan kebutuhan transplantasi jantung dengan memperbaiki remodeling ventrikel.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih juga diberikan kepada pihak berikut atas kontribusinya selama proses penulisan pedoman ini:

- dr. Andreas Hartanto Santoso
- dr. Muhammad Reyhan Hadwiono

Daftar Pustaka

Abdelwhab S, Elshinnawy S. Pulmonary Hypertension in Chronic Renal Failure Patients. *Am J Nephrol*. 2008;28(6):990–7.

Achcar ROD, Demura Y, Rai PR, Taraseviciene-Stewart L, Kasper M, Voelkel NF, et al. Loss of Caveolin and Heme Oxygenase Expression in Severe Pulmonary Hypertension. *Chest*. 2006;129(3):696–705.

Adir Y, Elia D, Harari S. Pulmonary hypertension in patients with chronic myeloproliferative disorders. *Eur Respir Rev*. 2015;24(137):400–10.

Adir Y, Humbert M. Pulmonary hypertension in patients with chronic myeloproliferative disorders. *Eur Respir J*. 2010;35(6):1396–406.

Alakhfash AA, Alqwaiee A, Alakhfash GA, Alhajjaj A, Almesned AA. Pulmonary hypertension associated with congenital heart disease; clinical decision scenario. *Respir Med case reports*. 2020 Nov 11;31:101286.

Al-Qadi M, LeVarge B, Ford HJ. Epidemiology, Pathogenesis, and Clinical Approach in Group 5 Pulmonary Hypertension. *Front Med*. 2021 Mar 25;7:616720.

Armanios M, Chen J-L, Chang Y-PC, Brodsky RA, Hawkins A, Griffin CA, et al. Haploinsufficiency of telomerase reverse transcriptase leads to anticipation in autosomal dominant dyskeratosis congenita. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005/10/24. 2005 Nov 1;102(44):15960–4.

Armstrong I, Billings C, Clayton S, Yorke J, Harries C, Kiely D. Assessing the financial impact of pulmonary hypertension: a survey by the UK Pulmonary Hypertension Association (PHA-UK). *Pulmonary hypertension*. European Respiratory Society; 2018.

Atichartakarn V, Angchaisuksiri P, Aryurachai K, Onpun S, Chuncharunee S, Thakkinstian A, et al. Relationship between hypercoagulable state and erythrocyte phosphatidylserine exposure in splenectomized haemoglobin E/ β -thalassaemic patients*. *Br J Haematol*. 2002;118(3):893–8.

Atkinson C, Stewart S, Upton PD, Machado R, Thomson JR, Trembath RC, et al. Primary Pulmonary Hypertension Is Associated With Reduced Pulmonary Vascular Expression of Type II Bone Morphogenetic Protein Receptor. *Circulation*. 2002;105(14):1672–8.

Austin ED, Cogan JD, West JD, Hedges LK, Hamid R, Dawson EP, et al. Alterations in oestrogen metabolism: implications for higher penetrance of familial pulmonary arterial hypertension in females. *Eur Respir J*. 2009/04/08. 2009 Nov;34(5):1093–9.

Austin ED, Hamid R, Ahmad F. Somatic Mutations in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(9):1094–6.

Austin ED, Newman JH, Loyd JE, Phillips JA. Heritable and Idiopathic Forms of Pulmonary Arterial Hypertension. Reference Module in Biomedical Sciences. Elsevier; 2014.

Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan S V, Budts W, Chessa M, Diller G-P, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2021;74(5):436.

Baumgartner H, De Backer J. The ESC Clinical Practice Guidelines for the Management of Adult Congenital Heart Disease 2020. *Eur Heart J*. 2020;41(43):4153–4.

Becker-Grünig T, Klose H, Ehlken N, Lichtblau M, Nagel C, Fischer C, et al. Efficacy of exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2013;168(1):375–81.

Behr J, Ryu JH. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2008;31(6):1357–67.

Bendayan D, Hod M, Oron G, Sagie A, Eidelman L, Shitrit D, et al. Pregnancy Outcome in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Receiving Prostacyclin Therapy. *Obstet Gynecol*. 2005;106(5):1206–10.

Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, Frost A, Frantz RP, Foreman AJ, et al. The REVEAL Registry Risk Score Calculator in Patients Newly Diagnosed With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2012;141(2):354–62.

Berthelot E, Montani D, Algalarrondo V, Dreyfuss C, Rifai R, Benmalek A, et al. A Clinical and Echocardiographic Score to Identify Pulmonary Hypertension Due to HFpEF. *J Card Fail*. 2017;23(1):29–35.

Blanco I, Tura-Ceide O, Peinado VI, Barberà JA. Updated Perspectives on Pulmonary Hypertension in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020 Jun 9;15:1315–24.

Bonham CA, Oldham JM, Gomberg-Maitland M, Vij R. Prostacyclin and oral vasodilator therapy in sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: a retrospective case series. *Chest*. 2015 Oct;148(4):1055–62.

Bonnin M, Mercier FJ, Sitbon O, Roger-Christoph S, Jaïs X, Humbert M, et al. Severe Pulmonary Hypertension during Pregnancy. *Anesthesiology*. 2005;102(6):1133–7.

Bonor J, Adams EL, Bragdon B, Moseychuk O, Czymmek KJ, Nohe A. Initiation of BMP2 signaling in domains on the plasma membrane. *J Cell Physiol.* 2012 Jul;227(7):2880–8.

Borlaug BA, Koepp KE, Melenovsky V. Sodium Nitrite Improves Exercise Hemodynamics and Ventricular Performance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(15):1672–82.

Borlaug BA, Melenovsky V, Koepp KE. Inhaled Sodium Nitrite Improves Rest and Exercise Hemodynamics in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Res.* 2016/07/25. 2016 Sep 16;119(7):880–6.

Bosch L, Lam CSP, Gong L, Chan SP, Sim D, Yeo D, et al. Right ventricular dysfunction in left-sided heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1664–71.

Braunwald E. Preface—Adapted from the First Edition. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* Elsevier; 2012. p. xix.

Broberg CS, Bax BE, Okonko DO, Rampling MW, Bayne S, Harries C, et al. Blood Viscosity and its Relationship to Iron Deficiency, Symptoms, and Exercise Capacity in Adults With Cyanotic Congenital Heart Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(2):356–65.

Caminati A, Cassandro R, Harari S. Pulmonary hypertension in chronic interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev.* 2013;22(129):292–301.

Chan L, Chin LMK, Kennedy M, Woolstenhulme JG, Nathan SD, Weinstein AA, et al. Benefits of intensive treadmill exercise training on cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Chest.* 2013 Feb 1;143(2):333–43.

Condon DF, Nickel NP, Anderson R, Mirza S, de Jesus Perez VA. The 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension: what's old is new. *F1000Research.* 2019 Jun 19;8:F1000 Faculty Rev-888.

CORTE TJ, WELLS AU, NICHOLSON AG, HANSELL DM, WORT SJ. Pulmonary hypertension in sarcoidosis: A review. *Respirology.* 2010;16(1):69–77.

D'Alonzo GE. Survival in Patients with Primary Pulmonary Hypertension. *Ann Intern Med.* 1991;115(5):343.

D'Alto M, Mahadevan VS. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Eur Respir Rev.* 2012;21(126):328–37.

D'Alto M, Romeo E, Argiento P, Motoji Y, Correra A, Di Marco GM, et al. Clinical Relevance of Fluid Challenge in Patients Evaluated for Pulmonary Hypertension. *Chest.* 2017;151(1):119–26.

de Jesus Perez V. Faculty Opinions recommendation of Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA).. Faculty Opinions – Post-Publication Peer Review of the Biomedical Literature. Faculty Opinions Ltd; 2014.

de Man FS, Handoko ML, Groepenhoff H, van 't Hul AJ, Abbink J, Koppers RJH, et al. Effects of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2009;34(3):669–75.

de Perrot M, Granton JT, McRae K, Cypel M, Pierre A, Waddell TK, et al. Impact of extracorporeal life support on outcome in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension awaiting lung transplantation. *J Hear Lung Transplant*. 2011;30(9):997–1002.

Dinarti LK, Anggrahini DW, Lilyasari O, Siswanto BB, Hartopo AB. Pulmonary Arterial Hypertension in Indonesia: Current Status and Local Application of International Guidelines. *Glob Heart*. 2021 Apr 20;16(1):23.

Dinarti LK, Hartopo AB, Kusuma AD, Satwiko MG, Hadwiono MR, Pradana AD, et al. The COngenital HeARt Disease in adult and Pulmonary Hypertension (COHARD-PH) registry: a descriptive study from single-center hospital registry of adult congenital heart disease and pulmonary hypertension in Indonesia. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020 Apr 7;20(1):163.

Drake KM, Zygmunt D, Mavrikakis L, Harbor P, Wang L, Comhair SA, et al. Altered MicroRNA processing in heritable pulmonary arterial hypertension: an important role for Smad-8. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011/09/15. 2011 Dec 15;184(12):1400–8.

Duarte AG, Thomas S, Safdar Z, Torres F, Pacheco LD, Feldman J, et al. Management of pulmonary arterial hypertension during pregnancy: a retrospective, multicenter experience. *Chest*. 2013 May;143(5):1330–6.

Duffels MGJ, Engelfriet PM, Berger RMF, van Loon RLE, Hoendermis E, Vriend JWJ, et al. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: An epidemiologic perspective from a Dutch registry. *Int J Cardiol*. 2007;120(2):198–204.

Eyries M, Montani D, Nadaud S, Girerd B, Levy M, Bourdin A, et al. Widening the landscape of heritable pulmonary hypertension mutations in paediatric and adult cases. *Eur Respir J*. 2018;53(3):1801371.

Fayyaz AU, Edwards WD, Maleszewski JJ, Konik EA, DuBrock HM, Borlaug BA, et al. Global Pulmonary Vascular Remodeling in Pulmonary Hypertension Associated With Heart Failure and Preserved or Reduced Ejection Fraction. *Circulation*. 2017/12/15. 2018 Apr 24;137(17):1796–810.

Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med*. 2001;345(20):1465–72.

Fonseca GHH, Souza R, Salemi VMC, Jardim CVP, Gualandro SFM. Pulmonary hypertension diagnosed by right heart catheterisation in sickle cell disease. *Eur Respir J*. 2011;39(1):112–8.

Fragoso CAV. Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Aging Populations. *COPD*. 2015/12/02. 2016;13(2):125–9.

Frogoudaki AA, Gatzoulis MA. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease. *Contin Cardiol Educ*. 2018;4(1):23–33.

Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, Gopalan D, Khanna D, Manes A, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Jan 24;53(1):1801904.

Frydman N, Steffann J, Girerd B, Frydman R, Munnich A, Simonneau G, et al. Pre-implantation genetic diagnosis in pulmonary arterial hypertension due to *BMPR2* mutation: Figure 1–. *Eur Respir J*. 2012;39(6):1534–5.

Fujiwara M, Yagi H, Matsuoka R, Akimoto K, Furutani M, Imamura S, et al. Implications of Mutations of Activin Receptor-Like Kinase 1 Gene (*ALK1*) in Addition to Bone Morphogenetic Protein Receptor II Gene (*BMPR2*) in Children With Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ J*. 2008;72(1):127–33.

Fukuda K, Date H, Doi S, Fukumoto Y, Fukushima N, Hatano M, et al. Guidelines for the Treatment of Pulmonary Hypertension (JCS 2017/JPCPHS 2017). *Circ J*. 2019;83(4):842–945.

Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation*. 1984;70(4):580–7.

Gabriels C, De Meester P, Pasquet A, De Backer J, Paelinck BP, Morissens M, et al. A different view on predictors of pulmonary hypertension in secundum atrial septal defect. *Int J Cardiol*. 2014;176(3):833–40.

Galambos C, Mullen MP, Shieh JT, Schwerk N, Kiehl MJ, Ullmann N, et al. Phenotype characterisation of *TBX4* mutation and deletion carriers with neonatal and paediatric pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;54(2):1801965.

Galiè N, Channick RN, Frantz RP, Grünig E, Jing ZC, Moiseeva O, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Jan 24;53(1):1801889.

Galiè N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, et al. Updated Treatment Algorithm of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25):D60–72.

Galiè 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(20):2148–57.

Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J-L, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009;34(6):1219–63.

Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2015;46(4):903–75 Haarman MG, Lévy M, Roofthoof MTR, Douwes JM, Vissia-Kazemier TR, Szezepanski I, et al. Upfront triple combination therapy in severe paediatric pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2020;57(1):2001120.

Galiè N, McLaughlin V V, Rubin LJ, Simonneau G. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Jan 24;53(1):1802148.

George MP, Champion HC, Pilewski JM. Lung transplantation for pulmonary hypertension. *Pulm Circ*. 2011;1(2):182–91.

Gheorghiade M, Greene SJ, Butler J, Filippatos G, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Effect of Vericiguat, a Soluble Guanylate Cyclase Stimulator, on Natriuretic Peptide Levels in Patients With Worsening Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *JAMA*. 2015;314(21):2251.

Ghofrani H-A, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):319–29.

Gopalan D, Delcroix M, Held M. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143):160108.

Grünig E, Ehlken N, Ghofrani A, Staehler G, Meyer FJ, Juenger J, et al. Effect of Exercise and Respiratory Training on Clinical Progression and Survival in Patients with Severe Chronic Pulmonary Hypertension. *Respiration*. 2011;81(5):394–401.

Grünig E, Lichtblau M, Ehlken N, Ghofrani HA, Reichenberger F, Staehler G, et al. Safety and efficacy of exercise training in various forms of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2012;40(1):84–92.

Grünig E, Maier F, Ehlken N, Fischer C, Lichtblau M, Blank N, et al. Exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Arthritis Res Ther*. 2012 Jun 18;14(3):R148–R148.

Guillevin L, Armstrong I, Aldrighetti R, Howard LS, Ryfstenius H, Fischer A, et al. Understanding the impact of pulmonary arterial hypertension on patients' and carers' lives. *Eur Respir Rev*. 2013;22(130):535–42.

Halank M, Humbert M, Gomez Sanchez M-A, Pittrow D, Hoeper M, Grünig E, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Real-life data from the EXPERT registry. 4.3 Pulmonary Circulation and Pulmonary Vascular Disease. European Respiratory Society; 2015.

Handa T, Nagai S, Miki S, Fushimi Y, Ohta K, Mishima M, et al. Incidence of Pulmonary Hypertension and Its Clinical Relevance in Patients With Sarcoidosis. *Chest*. 2006;129(5):1246–52.

Haw A, Palevsky HI. Pulmonary hypertension in chronic hemolytic anemias: Pathophysiology and treatment. *Respir Med*. 2018;137:191–200.

Hawkins A, Tulloh R. Treatment of pediatric pulmonary hypertension. *Vasc Health Risk Manag*. 2009/06/07. 2009;5(2):509–24.

Heresi GA, Platt DM, Wang W, Divers CH, Joish VN, Teal SA, et al. Healthcare burden of pulmonary hypertension owing to lung disease and/or hypoxia. *BMC Pulm Med*. 2017 Apr 11;17(1):58.

Herve P, Humbert M, Sitbon O, Parent F, Nunes H, Legal C, et al. PATHOBIOLOGY OF PULMONARY HYPERTENSION. *Clin Chest Med*. 2001;22(3):451–8.

Hoendermis ES, Liu LCY, Hummel YM, van der Meer P, de Boer RA, Berger RMF, et al. Effects of sildenafil on invasive haemodynamics and exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2015;36(38):2565–73.

Hoeper MM, Benza RL, Corris P, de Perrot M, Fadel E, Keogh AM, et al. Intensive care, right ventricular support and lung transplantation in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Jan 24;53(1):1801906.

Hoeper MM, Humbert M. The new haemodynamic definition of pulmonary hypertension: evidence prevails, finally! *Eur Respir J*. 2019;53(3):1900038.

Hoeper MM, Lam CSP, Vachiery J-L, Bauersachs J, Gerges C, Lang IM, et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a plea for proper phenotyping and further research†. *Eur Heart J*. 2016;ehw597.

Hoeper MM, Sosada M, Fabel H. Plasma coagulation profiles in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 1998;12(6):1446–9.

Hsu S, Kokkonen-Simon KM, Kirk JA, Kolb TM, Damico RL, Mathai SC, et al. Right Ventricular Myofilament Functional Differences in Humans With Systemic Sclerosis-Associated Versus Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 2018/01/19. 2018 May 29;137(22):2360–70.

Huber K, Beckmann R, Frank H, Kneussl M, Mlczoch J, Binder BR. Fibrinogen, t-PA, and PAI-1 plasma levels in patients with pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(4):929–33.

Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, Dorfmüller P, Klinger JR, Nicolls MR, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J*. 2019 Jan 24;53(1):1801887.

Humbert M, Labrune P, Simonneau G. Severe pulmonary arterial hypertension in type 1 glycogen storage disease. *Eur J Pediatr.* 2002;161(1):S93–6.

Ichinose F, Roberts JD, Zapol WM. Inhaled Nitric Oxide. *Circulation.* 2004;109(25):3106–11.

Ivy D, Frank BS. Update on pediatric pulmonary arterial hypertension. *Curr Opin Cardiol.* 2020;36(1):67–79.

Jaïs X, loos V, Jardim C, Sitbon O, Parent F, Hamid A, et al. Splenectomy and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax.* 2005/08/05. 2005 Dec;60(12):1031–4.

Jaïs X, Olsson KM, Barbera JA, Blanco I, Torbicki A, Peacock A, et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J.* 2012;40(4):881–5.

Jankowich MD, Rounds SIS. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: a review. *Chest.* 2012 Jan;141(1):222–31.

Jenkins D. Pulmonary endarterectomy: the potentially curative treatment for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2015;24(136):263–71.

Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, Cottin V, Costabel U, Harari S, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J.* 2009;35(1):14–26.

Kaemmerer H, Apitz C, Brockmeier K, Eicken A, Gorenflo M, Hager A, et al. Pulmonary hypertension in adults with congenital heart disease: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol.* 2018;272:79–88.

Kaemmerer H, Mebus S, Schulze-Neick I, Eicken A, Trindade PT, Hager A, et al. The adult patient with eisenmenger syndrome: a medical update after dana point part I: epidemiology, clinical aspects and diagnostic options. *Curr Cardiol Rev.* 2010 Nov;6(4):343–55.

Kalantari S, Gomberg-Maitland M. Group 5 Pulmonary Hypertension: The Orphan's Orphan Disease. *Cardiol Clin.* 2016 Aug;34(3):443–9.

Kalchier-Dekel O, Galvin JR, Burke AP, Atamas SP, Todd NW. Interstitial Lung Disease and Pulmonary Fibrosis: A Practical Approach for General Medicine Physicians with Focus on the Medical History. *J Clin Med.* 2018 Nov 24;7(12):476.

Kaldarárová M, Šimková I, Valkovičová T, Remková A, Neuschl V. Pulmonary thromboembolism in congenital heart defects with severe pulmonary arterial hypertension. *Cor Vasa.* 2013;55(2):e170–5.

Kapur NK, Esposito ML, Bader Y, Morine KJ, Kiernan MS, Pham DT, et al. Mechanical Circulatory Support Devices for Acute Right Ventricular Failure. *Circulation*. 2017;136(3):314–26.

Karampitsakos T, Tzouveleakis A, Chrysikos S, Bouros D, Tsangaris I, Fares WH. Pulmonary hypertension in patients with interstitial lung disease. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018;50:38–46.

Kawakami T, Ogawa A, Miyaji K, Mizoguchi H, Shimokawahara H, Naito T, et al. Novel Angiographic Classification of Each Vascular Lesion in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Based on Selective Angiogram and Results of Balloon Pulmonary Angioplasty. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9(10).

Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Jan 24;53(1):1801915.

King CS, Freiheit E, Brown AW, Shlobin OA, Venuto D, Nathan SD. Effects of Anticoagulation on Survival in Interstitial Lung Disease: An Analysis of the Pulmonary Fibrosis Foundation (PFF) Registry. B17. *ADVANCES IN ILD THERAPY*. American Thoracic Society; 2019.

King CS, Shlobin OA. The Trouble With Group 3 Pulmonary Hypertension in Interstitial Lung Disease. *Chest*. 2020;158(4):1651–64.

Kozlik-Feldmann R, Hansmann G, Bonnet D, Schranz D, Aplitz C, Michel-Behnke I. Pulmonary hypertension in children with congenital heart disease (PAH-CHD, PPHVD-CHD). Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by. *Heart*. 2016;102(Suppl 2):ii42–8.

Kradin RL. *Interstitial Lung Disease. Understanding Pulmonary Pathology*. Elsevier; 2017. p. 95–128.

Kreuter M, Herth FJF, Wacker M, Leidl R, Hellmann A, Pfeifer M, et al. Exploring Clinical and Epidemiological Characteristics of Interstitial Lung Diseases: Rationale, Aims, and Design of a Nationwide Prospective Registry--The EXCITING-ILD Registry. *Biomed Res Int*. 2015;2015:123876.

Krishnan U, Rosenzweig EB. *Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension in the Pediatric Age Group*. Pediatric and Congenital Cardiology, Cardiac Surgery and Intensive Care. Springer London; 2013. p. 2139–58.

Lahm T, Chakinala MM. *World Health Organization Group 5 Pulmonary Hypertension*. *Clin Chest Med*. 2013;34(4):753–78.

Lanzer P. *PanVascular Teams and Interdisciplinary Networks*. *PanVascular Medicine*. Springer Berlin Heidelberg; 2015. p. 4837–46.

Le Pavec J, Lorillon G, Jaïs X, Tcherakian C, Feuillet S, Dorfmueller P, et al. Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis-Associated Pulmonary Hypertension. *Chest*. 2012;142(5):1150–7.

Li JH, Safford RE, Aduen JF, Heckman MG, Crook JE, Burger CD. Pulmonary Hypertension and Thyroid Disease. *Chest*. 2007;132(3):793–7.

Löwe B, Gräfe K, Ufer C, Kroenke K, Grünig E, Herzog W, et al. Anxiety and Depression in Patients With Pulmonary Hypertension. *Psychosom Med*. 2004;66(6):831–6.

Lowe BS, Therrien J, Ionescu-Iltu R, Pilote L, Martucci G, Marelli AJ. Diagnosis of Pulmonary Hypertension in the Congenital Heart Disease Adult Population. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(5):538–46.

Mahadevan V, Asokan A. Pulmonary Capillary Wedge Pressure. *Postgraduate Topics in Anaesthesia*. Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd.; 2011. p. 107.

Mayer E. Techniques and Outcomes of Pulmonary Endarterectomy for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(7):589–93.

McGee M, Whitehead N, Martin J, Collins N. Drug-associated pulmonary arterial hypertension. *Clin Toxicol*. 2018;56(9):801–9.

Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S, Ghofrani S, Hoeper 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(14):1482–9.

Meyer S, McLaughlin V V, Seyfarth H-J, Bull TM, Vizza CD, Gomberg-Maitland M, et al. Outcomes of noncardiac, nonobstetric surgery in patients with PAH: an international prospective survey. *Eur Respir J*. 2012;41(6):1302–7.

Mikolasch TA, Garthwaite HS, Porter JC. Update in diagnosis and management of interstitial lung disease. *Clin Med (Northfield Il)*. 2016;16(Suppl 6):s71–8.

Mistry PK, Sirrs S, Chan A, Pritzker MR, Duffy TP, Grace ME, et al. Pulmonary hypertension in type 1 Gaucher's disease: genetic and epigenetic determinants of phenotype and response to therapy. *Mol Genet Metab*. 2002;77(1–2):91–8.

Miyamoto K, Inai K, Kobayashi T, Maeda J, Takatsuki S, Nakayama T, et al. Outcomes of idiopathic pulmonary arterial hypertension in Japanese children: a retrospective cohort study. *Heart Vessels*. 2021;36(9):1392–9.

Mohren M, Markmann I, Dworschak U, Franke A, Maas C, Mewes S, et al. Thromboembolic complications after splenectomy for hematologic diseases. *Am J Hematol*. 2004;76(2):143–7.

Montani D, Seferian A, Savale L, Simonneau G, Humbert M. Drug-induced pulmonary arterial hypertension: a recent outbreak. *Eur Respir Rev*. 2013;22(129):244–50.

Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, Elliott CG, Nichols WC, Soubrier F, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Jan 24;53(1):1801899.

Moser B, Jaksch P, Taghavi S, Muraközy G, Lang G, Hager H, et al. Lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension on intraoperative and postoperatively prolonged extracorporeal membrane oxygenation provides optimally controlled reperfusion and excellent outcome. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018 Jan 1;53(1):178–85.

Murali S, Kormos RL, Uretsky BF, Schechter D, Reddy PS, Denys B., et al. Preoperative pulmonary hemodynamics and early mortality after orthotopic cardiac transplantation: The Pittsburgh experience. *Am Heart J*. 1993;126(4):896–904.

Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, Esser D. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur Respir Rev*. 2012;21(126):355–61.

Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, Harari S, Martinez FJ, Olschewski H, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J*. 2019 Jan 24;53(1):1801914.

O'Leary JM, Assad TR, Xu M, Birdwell KA, Farber-Eger E, Wells QS, et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic kidney disease: invasive hemodynamic etiology and outcomes. *Pulm Circ*. 2017/06/29. 2017;7(3):674–83.

Oliveira RKF, Agarwal M, Tracy JA, Karin AL, Opatowsky AR, Waxman AB, et al. Age-related upper limits of normal for maximum upright exercise pulmonary haemodynamics. *Eur Respir J*. 2015;47(4):1179–88.

Olofsson CH, Bremme K, Forssell G, Ohqvist G. Cesarean section under epidural ropivacaine 0.75% in a parturient with severe pulmonary hypertension. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001;45(2):258–60.

Olson TP, Johnson BD, Borlaug BA. Impaired Pulmonary Diffusion in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2016 Jun;4(6):490–8.

Opitz CF, Hoepfer MM, Gibbs JSR, Kaemmerer H, Pepke-Zaba J, Coghlan JG, et al. Pre-Capillary, Combined, and Post-Capillary Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(4):368–78.

Orcholski ME, Yuan K, Rajasingh C, Tsai H, Shamskhou EA, Dhillon NK, et al. Drug-induced pulmonary arterial hypertension: a primer for clinicians and scientists. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2018/02/08. 2018 Jun 1;314(6):L967–83.

Packer M, Pitt B, Rouleau J-L, Swedberg K, DeMets DL, Fisher L. Long-Term Effects of Flosequinan on the Morbidity and Mortality of Patients With Severe Chronic Heart Failure. *JACC Hear Fail*. 2017;5(6):399–407.

Palii I, Vataman E, Vataman M. The monocentric, double-blind, placebo-controlled research of sildenafil impact in pediatric patients with secondary pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(suppl_1).

Pascall E, Tulloh RM. Pulmonary hypertension in congenital heart disease. *Future Cardiol*. 2018/05/24. 2018 Jul;14(4):343–53.

Pena TA, Villegas J, Grullon K, Soubani AO, Samavati L. Incidence and Outcome of Pulmonary Aspergillosis in Patients with Sarcoidosis. A102. NEW FINDINGS IN SARCOIDOSIS. American Thoracic Society; 2009.

Pepke-Zaba J, Hoeper MM, Humbert M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: advances from bench to patient management. *Eur Respir J*. 2012;41(1):8–9.

Pereszlenyi A. Bilateral lung transplantation with intra- and postoperatively prolonged ECMO support in patients with pulmonary hypertension. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2002;21(5):858–63.

Pieske B, Maggioni AP, Lam CSP, Pieske-Kraigher E, Filippatos G, Butler J, et al. Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction: results of the SOLuble guanylate Cyclase stimulator in heart failure patientS with PRESERVED EF (SOCRATES-PRESERVED) study. *Eur Heart J*. 2017 Apr 14;38(15):1119–27.

Pietra GG, Capron F, Stewart S, Leone O, Humbert M, Robbins IM, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12):S25–32.

Prawira Y, Yanuarso PB. Sildenafil Sebagai Pilihan Terapi Hipertensi Pulmonal Pascabedah Jantung Koreksi Penyakit Jantung Bawaan pada Anak. *Sari Pediatr*. 2016;11(6):456.

Preston IR, Klinger JR, Landzberg MJ, Houtchens J, Nelson D, Hill NS. Vasoresponsiveness of Sarcoidosis-Associated Pulmonary Hypertension. *Chest*. 2001;120(3):866–72.

Preston IR, Roberts KE, Miller DP, Sen GP, Selej M, Benton WW, et al. Effect of Warfarin Treatment on Survival of Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) in the Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management (REVEAL). *Circulation*. 2015 Dec 22;132(25):2403–11.

Prewitt AR, Ghose S, Frump AL, Datta A, Austin ED, Kenworthy AK, et al. Heterozygous null bone morphogenetic protein receptor type 2 mutations promote SRC kinase-dependent caveolar trafficking defects and endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension. *J Biol Chem*. 2014/11/19. 2015 Jan 9;290(2):960–71.

Price L, Bouillon K, Wort SJ, Humbert M. Drug- and Toxin-Induced Pulmonary Arterial Hypertension. *Pulmonary Vascular Disorders*. S. KARGER AG; 2012. p. 76–84.

Prins KW, Thenappan T. World Health Organization Group I Pulmonary Hypertension: Epidemiology and Pathophysiology. *Cardiol Clin*. 2016 Aug;34(3):363–74.

Pulmonary hypertension in orphan lung diseases. [cited 2021 Jun 6]. Available from: <https://www.ers-education.org/lr/show-details/?idP=111922>

Raines DE, Liberthson RR, Murray JR. Anesthetic management and outcome following noncardiac surgery in nonparturients with Eisenmenger's physiology. *J Clin Anesth*. 1996;8(5):341–7.

Rhodes CJ, Howard LS, Busbridge M, Ashby D, Kondili E, Gibbs JSR, et al. Iron Deficiency and Raised Hepcidin in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(3):300–9.

Rich S, Haworth SG, Hassoun PM, Yacoub MH. Pulmonary hypertension: the unaddressed global health burden. *Lancet Respir Med*. 2018;6(8):577–9.

Rich S, Seidlitz M, Dodin E, Osimani D, Judd D, Genthner D, et al. The Short-term Effects of Digoxin in Patients With Right Ventricular Dysfunction From Pulmonary Hypertension. *Chest*. 1998;114(3):787–92.

Rommel K-P, von Roeder M, Oberueck C, Latuscynski K, Besler C, Blazek S, et al. Load-Independent Systolic and Diastolic Right Ventricular Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction as Assessed by Resting and Handgrip Exercise Pressure–Volume Loops. *Circ Hear Fail*. 2018;11(2).

Rosenkranz S, Gibbs JSR, Wachter R, De Marco T, Vonk-Noordegraaf A, Vachiéry J-L. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2015/10/27. 2016 Mar 21;37(12):942–54.

Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, Beghetti M, Bonnet D, Haworth S, et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J*. 2019 Jan 24;53(1):1801916.

Rubin LJ, Badesch DB, Fleming TR, Galiè N, Simonneau G, Ghofrani HA, et al. Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: The SUPER-2 study. *Chest*. 2011;140(5):1274–83.

Ruiter G, Lankhorst S, Boonstra A, Postmus PE, Zweegman S, Westerhof N, et al. Iron deficiency is common in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2010;37(6):1386–91.

Ruiter G, Lanser IJ, de Man FS, van der Laarse WJ, Wharton J, Wilkins MR, et al. Iron deficiency in systemic sclerosis patients with and without pulmonary hypertension. *Rheumatology*. 2013;53(2):285–92.

Runo JR, Loyd JE. Primary pulmonary hypertension. *Lancet*. 2003;361(9368):1533–44.

SANDOVAL J, AGUIRRE JS, PULIDO T, MARTINEZ-GUERRA ML, SANTOS E, ALVARADO P, et al. Nocturnal Oxygen Therapy in Patients with the Eisenmenger Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(9):1682–7.

Savale L, Le Pavec J, Mercier O, Mussot S, Jaïs X, Fabre D, et al. Impact of High-Priority Allocation on Lung and Heart-Lung Transplantation for Pulmonary Hypertension. *Ann Thorac Surg*. 2017;104(2):404–11.

Savale L, Weatherald J, Jaïs X, Vuillard C, Boucly A, Jevnikar M, et al. Acute decompensated pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26(146):170092.

Schulze-Neick I, Beghetti M. Issues related to the management and therapy of paediatric pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2010;19(118):331–9.

Seferian A, Steriade A, Jaïs X, Planché O, Savale L, Parent F, et al. Pulmonary Hypertension Complicating Fibrosing Mediastinitis. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Nov;94(44):e1800–e1800.

Shi Y, Massagué J. Mechanisms of TGF- β Signaling from Cell Membrane to the Nucleus. *Cell*. 2003;113(6):685–700.

Shujaat A, Bajwa AA, Cury JD. Pulmonary Hypertension Secondary to COPD. *Pulm Med*. 2012/08/29. 2012;2012:203952.

Simonneau G, Channick R, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani H, Jansa P, et al. Effect of Macitentan on Long-term Outcomes in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH): Subanalysis of SERAPHIN Comparing Incident and Prevalent Patient Populations Not Treated With Background PAH-Specific Therapy. *Chest*. 2013;144(4):876A.

Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Jan 24;53(1):1801913.

Sitbon O. Acute Vasodilator Testing in PAH. *Adv Pulm Hypertens*. 2003;2(3):18.

Southgate L, Machado RD, Gräf S, Morrell NW. Molecular genetic framework underlying pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2019;17(2):85–95.

Thorne S, Nelson-Piercy C, MacGregor A, Gibbs S, Crowhurst J, Panay N, et al. Pregnancy and contraception in heart disease and pulmonary arterial hypertension. *J Fam Plan Reprod Heal Care*. 2006;32(2):75–81.

Tuder RM. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension. *Cell Tissue Res*. 2017Mar;367(3):643–9.

Tudorache I, Sommer W, Kühn C, Wiesner O, Hadem J, Fühner T, et al. Lung Transplantation for Severe Pulmonary Hypertension—Awake Extracorporeal Membrane Oxygenation for Postoperative Left Ventricular Remodelling. *Transplantation*. 2015;99(2):451–8.

Ungprasert P, Ryu JH, Matteson EL. Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment of Sarcoidosis. *Mayo Clin proceedings Innov Qual outcomes*. 2019 Aug 2;3(3):358–75.

Upton PD, Davies RJ, Trembath RC, Morrell NW. Bone morphogenetic protein (BMP) and activin type II receptors balance BMP9 signals mediated by activin receptor-like kinase-1 in human pulmonary artery endothelial cells. *J Biol Chem*. 2009/04/14. 2009 Jun 5;284(23):15794–804.

Vachiéry J-L, Adir Y, Barberà JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, et al. Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25):D100–8.

Vachiéry J-L, Delcroix M, Al-Hiti H, Efficace M, Hutyra M, Lack G, et al. Macitentan in pulmonary hypertension due to left ventricular dysfunction. *Eur Respir J*. 2018;51(2):1701886.

Van Aelst LNL, Čelutkienė J, Mebazaa A. Advanced heart failure: look right to prognosticate right!. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(5):573–5.

Van De Bruaene A, Delcroix M, Pasquet A, De Backer J, De Pauw M, Naeije R, et al. Iron deficiency is associated with adverse outcome in Eisenmenger patients. *Eur Heart J*. 2011;32(22):2790–9.

van der Feen DE, Bartelds B, de Boer RA, Berger RMF. Assessment of reversibility in pulmonary arterial hypertension and congenital heart disease. *Heart*. 2018;105(4):276–82.

van der Linde D, Konings EEM, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJM, et al. Birth Prevalence of Congenital Heart Disease Worldwide. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(21):2241–7.

van Thor MCJ, Snijder RJ, Kelder JC, Mager JJ, Post MC. Does combination therapy work in chronic thromboembolic pulmonary hypertension? *Int J Cardiol Hear Vasc*. 2020 Jun 3;29:100544.

Viethen T, Gerhardt F, Dumitrescu D, Knoop-Busch S, ten Freyhaus H, Rudolph TK, et al. Ferric carboxymaltose improves exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension and iron deficiency: A pilot study. *Int J Cardiol*. 2014;175(2):233–9.

Vonk Noordegraaf A, Westerhof BE, Westerhof N. The Relationship Between the Right Ventricle and its Load in Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(2):236–43.

Wang W, Hu X, Liao W, Rutahoile WH, Malenka DJ, Zeng X, et al. The efficacy and safety of pulmonary vasodilators in patients with Fontan circulation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pulm Circ*. 2018/07/04. 2019;9(1):2045894018790450–2045894018790450.

Weinstein AA, Chin LMK, Keyser RE, Kennedy M, Nathan SD, Woolstenhulme JG, et al. Effect of aerobic exercise training on fatigue and physical activity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med*. 2013/03/07. 2013 May;107(5):778–84.

Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-Term Oxygen Therapy Can Reverse the Progression of Pulmonary Hypertension in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am Rev Respir Dis*. 1985;131(4):493–8.

Wertz JW, Bauer PM. Caveolin-1 regulates BMPRII localization and signaling in vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;375(4):557–61.

Wolsk E, Bakkestrøm R, Thomsen JH, Balling L, Andersen MJ, Dahl JS, et al. The Influence of Age on Hemodynamic Parameters During Rest and Exercise in Healthy Individuals. *JACC Hear Fail*. 2017;5(5):337–46.

Wright SP, Esfandiari S, Gray T, Fuchs FC, Chelvanathan A, Chan W, et al. The pulmonary artery wedge pressure response to sustained exercise is time-variant in healthy adults. *Heart*. 2016;102(6):438–43.

Yang X, Long L, Southwood M, Rudarakanchana N, Upton PD, Jeffery TK, et al. Dysfunctional Smad Signaling Contributes to Abnormal Smooth Muscle Cell Proliferation in Familial Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ Res*. 2005;96(10):1053–63.

Zakynthinos E, Daniil Z, Papanikolaou J, Makris D. Pulmonary Hypertension in COPD: Pathophysiology and Therapeutic Targets. *Curr Drug Targets*. 2011;12(4):501–13.

Zhang L, Bai Y, Yan P, He T, Liu B, Wu S, et al. Balloon pulmonary angioplasty vs. pulmonary endarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2021;26(4):897–917.

Zijlstra WMH, Douwes JM, Ploegstra M-J, Krishnan U, Roofthoof MTR, Hillege HL, et al. Clinical classification in pediatric pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Pulm Circ*. 2016 Sep;6(3):302–12.



ISBN 978-623-6311-16-5 (PDF)



Secretariat Indonesian Heart Association
Heart House, Jl. Katalia Raya No 5
Kota Bambu Utara, Jakarta 11430 - INDONESIA
Phone: (62) (21) 568 1149 Ext. 101-104
Fax: (62) (21) 568 4220
Email: secretariat@inaheart.org
Website: www.inaheart.org