

Tatalaksana Terkini Hipertensi Pulmoner pada Anak

Dyahris Koentartiwi^{1*}, Ardhanis Ramadhanti¹, Ervan Aditya Putra Chafid²

¹Divisi Kardiologi, Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, Jawa Timur, Indonesia

²Program Pendidikan Dokter Spesialis, Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, Jawa Timur, Indonesia
Email : dyahris08.fk@ub.ac.id

ABSTRAK

Hipertensi pulmoner (HP) merupakan suatu kondisi dimana terjadi peningkatan tekanan vaskular paru yang berkaitan dengan berbagai etiologi. Pada anak, sekitar 50% HP seringkali ditemukan pada pasien dengan penyakit jantung bawaan dengan *left-to-right shunt*, penyakit pulmonal, gangguan perkembangan paru serta idiopatik. Insiden HP pada anak secara umum dilaporkan sebesar 4-10 kasus per 1 juta anak per tahun. Terapi koreksi secara operatif atau kateterisasi masih menjadi pilihan utama untuk koreksi HP. Namun tingkat morbiditas dan mortalitas paska koreksi dilaporkan cukup tinggi. Oleh karena itu, beberapa studi terus mengkaji dan mengembangkan pilihan terapi untuk HP. Beberapa diantaranya adalah terapi vasodilator dengan PDE-5, CCB, analog prostasiklin dan inhalasi NO. Karena etiologi yang sangat kompleks dan belum banyak bukti klinis atau konsensus tentang tatalaksana HP pada anak, maka pemilihan terapi HP yang sesuai masih cukup sulit. Pada prinsipnya tujuan utama dari terapi HP adalah meningkatkan angka harapan hidup dan memfasilitasi pasien agar dapat melakukan aktivitas secara mandiri tanpa limitasi. Tujuan dari penulisan tinjauan kepustakaan ini adalah untuk membahas tentang tatalaksana terkini HP pada anak sehingga diharapkan dapat menambah pengetahuan dan referensi sebagai dasar praktis klinis tentang tatalaksana HP pada anak.

Kata Kunci: Penyakit Jantung Bawaan, Hipertensi Pulmoner, Anak, *Left-to-right Shunt*, Vasodilator

ABSTRACT

Pulmonary hypertension (PH) is a condition in which pulmonary vascular pressure increases and associated with diverse diseases or etiology. In children, 50% of PAH cases are caused by CHD, especially due to large left-to-right shunts. Another causes were developmental lung diseases and idiopathic PH. The estimated incidence of sustained PH in all categories was reported at 4–10 cases per million children per year. Corrective procedures by surgery or catheterization are the therapies of choice for reversible PH. Since morbidity

and mortality due to PAH after correction is high, many recent studies have been done on the evaluation in treatment option of PH. Several vasodilator therapy including sildenafil (Phosphodiesterase type 5 inhibitor), Calcium Channel Blocker, Prostacyclin Analogs and Nitric Oxide were recommendation therapy. Various etiologies and lack of consensus make it difficulty in management of PH. The ultimate goal of treatment should be improved survival and to facilitate normal activities of childhood without self-limitation. Therefore, this review was aimed to discuss about recent management of PH in children.

Keywords: *Congenital Heart Disease, Pulmonary hypertension, Children, Left-to-right shunt, Vasodilator*

I. PENDAHULUAN

Hipertensi pulmoner (HP) didefinisikan sebagai kumpulan kondisi klinis yang menunjukkan peningkatan abnormal pada tekanan sirkulasi pulmoner (McLaughlin *et al.*, 2015). Hipertensi pulmoner dikaitkan dengan beragam penyakit jantung, paru dan penyakit sistemik pada neonatus, bayi, dan anak serta masih menjadi salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas yang signifikan (Hansmann & Apitz, 2016). Hipertensi pulmoner terbaru didefinisikan sebagai rerata tekanan arteri paru (mPAP) > 20 mmHg (Thomas *et al.*, 2019).

Insiden HP pada anak secara umum dilaporkan sebesar 4-10 kasus per 1 juta anak per tahun (Frank & Ivy, 2020). Hipertensi pulmoner pada anak merupakan spektrum penyakit dengan etiologi yang sangat luas. Pada pasien anak, sekitar 50% HP seringkali ditemukan pada pasien dengan penyakit jantung bawaan dengan *left-to-right shunt*. Etiologi lain disebabkan karena penyakit pulmonal dan gangguan

perkembangan paru. Hipertensi pulmoner idiopatik bila penyebabnya tidak diketahui (Rosenzweig *et al.*, 2019).

Hingga saat ini terapi koreksi secara operatif atau kateterisasi masih menjadi pilihan utama untuk koreksi HP. Namun tingkat morbiditas dan mortalitas paska koreksi dilaporkan cukup tinggi yaitu 1-3% terutama pada pasien neonatus dan bayi. Oleh karena itu, beberapa studi terus mengkaji dan mengembangkan pilihan terapi untuk HP (Kuntartiwi *et al.*, n.d.) Beberapa diantaranya adalah *endothelin receptor antagonist (ERA)*, *prostacyclin*, *calcium-channel blocker (CCB)* dan *phosphodiesterase type 5 inhibitor (PDE5i)* (Frank & Ivy, 2020). Terapi kombinasi dua atau lebih agen dengan mekanisme yang berbeda seringkali digunakan sebagai terapi inisial (Frank & Ivy, 2020).

Pendekatan personal terapi HP pada pasien anak hingga saat ini masih cukup sulit karena spektrum etiologi yang beragam dan belum banyak bukti klinis yang mendukung (Kam & Ruiz, 2021).

Kemajuan terbaru dalam modalitas pengobatan, seperti inisiasi pengobatan dini, kombinasi terapi, obat-obatan yang ditargetkan, telah meningkatkan prognosis dan kualitas hidup pasien HP. Namun pengobatan HP anak tetap menantang dikarenakan sampai saat ini pengobatannya masih bergantung studi klinis pada dewasa dan pendapat dari ahli pediatrik (Olguntürk, 2020). Saat ini masih belum ada bukti terapi kombinasi HP pada anak lebih unggul dibandingkan monoterapi berdasarkan tingkat kelangsungan hidup (Gorenflo & Ziesenitz, 2021). Tujuan dari penulisan review ini adalah untuk mengetahui tatalaksana terbaru hipertensi pulmoner pada anak berdasarkan klasifikasi, pendekatan stratifikasi resiko dan algoritme pengobatan yang telah diperbarui, sehingga diharapkan dapat menambah pengetahuan dan referensi sebagai dasar praktis klinis tentang tatalaksana HP pada anak.

II. ETIOLOGI HIPERTENSI PULMONER PADA ANAK

Berdasarkan *European Heart Journal*, secara komprehensif hipertensi paru pada anak dibagi menjadi 5 kelompok sesuai dengan kesamaan presentasi klinis, temuan patologis, karakteristik hemodinamik dan strategi pengobatan (Rosenzweig *et al.*, 2019) yang dapat dilihat pada Tabel I. Etiologi HP pada anak cukup bervariasi. Menurut pengamatan

yang dilakukan oleh Rosenzweig *et al.*, 2019 di Amerika Serikat, penyakit jantung bawaan (PJB) merupakan penyebab yang paling sering ditemukan (56%), penyebab penyakit paru dan diikuti oleh HP idiopatik (42%). Beberapa kondisi klinis HP yang berkaitan dengan PJB antara lain *Eisenmenger's syndrome*, *left-to-right shunt*, HP koinsidensi dengan PJB, dan HP yang terjadi paska koreksi PJB (Simonneau *et al.*, 2013).

Pada anak dengan pasca bedah koreksi PJB, HP berat merupakan komplikasi yang sangat dikhawatirkan, dengan angka kejadian sekitar 2%. Trauma bedah yang mengakibatkan kerusakan endotel selanjutnya dapat meningkatkan reaktivitas pembuluh darah paru, sehingga stress pasca bedah dapat sangat meningkatkan tahanan vaskular paru (Simonneau *et al.*, 2013).

III. MANIFESTASI KLINIS DAN DIAGNOSIS HIPERTENSI PULMONER PADA ANAK

Gejala HP berhubungan dengan dekompensasi jantung kanan dan pada tahap lanjut terjadi penurunan curah jantung sistemik, sesak napas terutama pada saat melakukan aktifitas, nyeri dada, pucat atau sianosis, sinkop, *floppy episode* dan bersifat progresif. Sianosis bukanlah gejala spesifik HP dan hanya terjadi jika

terdapat pirau intrakardiak atau kelainan parenkim paru yang berkontribusi terhadap HP. Perlu ditelusuri apakah anak terdapat riwayat penyakit jantung bawan, penyakit

paru atau gangguan saluran napas, gejala refluks gastro-esofageal, sindrom *Down* atau gangguan tonus otot, dan riwayat tiroid (Park, 2021).

Tabel I. Hipertensi Pulmoner *European Heart Journal* (Galiè *et al.*, 2016)

| |
|---|
| 1. Hipertensi Arteri Pulmonalis |
| <ul style="list-style-type: none"> 1.1 Idiopatik 1.2 Diturunkan <ul style="list-style-type: none"> 1.2.1 Mutasi BMPR2 1.2.2 Mutasi lainnya 1.3 Terinduksi Obat & Toksin 1.4 Berhubungan dengan: <ul style="list-style-type: none"> 1.4.1 Penyakit Jaringan Ikat 1.4.2 Infeksi HIV 1.4.3 Hipertensi Portal 1.4.4 Penyakit Jantung Kongenital 1.4.5 Skistosomiasis |
| 1'. Penyakit Veno-Oklusif Pulmonal dan/atau Hemangiomas Kapiler Pulmonal |
| <ul style="list-style-type: none"> 1'.1 Idiopatik 1'.2 Diturunkan <ul style="list-style-type: none"> 1'.2.1 Mutasi EIF2AK4 1'.2.2 Mutasi lainnya 1'.3 Terinduksi Obat, Toksin, dan Radiasi 1'.4 Berhubungan dengan: <ul style="list-style-type: none"> 1'.4.1 Penyakit Jaringan Ikat 1'.4.2 Infeksi HIV |
| 1''. Hipertensi Pulmoner Persisten pada Neonatus |
| 2. Hipertensi Pulmoner Akibat Gangguan Jantung Kiri |
| <ul style="list-style-type: none"> 2.1 Disfungsi Sistolik Ventrikel Kiri 2.2 Disfungsi Diastolik Ventrikel Kiri 2.3 Gangguan Katup 2.4 Obstruksi Jalur Aliran Masuk/ Keluar Jantung Kiri Bawaan / Didapat dan Kardiomiopati kongenital 2.5 Stenosis Vena Pulmonal Bawaan/ Didapat |
| 3. Hipertensi Pulmoner Akibat Gangguan Paru-Paru dan/atau Hipoksia |

Tabel I. Hipertensi Pulmoner *European Heart Journal* (Galiè *et al.*, 2016)

| |
|--|
| 3.1 Penyakit Paru Obstruktif Kronis |
| 3.2 Penyakit Paru Interstitial |
| 3.3 Penyakit Paru lainnya dengan Gambaran Campuran Obstruktif dan Restriktif |
| 3.4 Gangguan Pernapasan saat Tidur |
| 3.5 Gangguan Hipoventilasi Aveolar |
| 3.6 Paparan Kronis terhadap Ketinggian |
| 3.7 Gangguan Paru Developmental |

| |
|--|
| 4. Hipertensi Pulmoner Tromboembolik Kronis dan Obstruksi Pulmonal lainnya |
|--|

| |
|--|
| 4.1 Hipertensi Pulmoner Tromboembolik Kronis |
| 4.2 Obstruksi Arteri Pulmonal lainnya: |
| 4.2.1 Angiosarkoma |
| 4.2.2 Tumor Intravaskular lainnya |
| 4.2.3 Arteritis |
| 4.2.4 Stenosis Arteri Pulmonal Kongenital |
| 4.2.5 Parasit (Hydatidosis) |

| |
|---|
| 5. Hipertensi Pulmoner dengan Mekanisme Tidak Jelas dan/atau Multifaktorial |
|---|

| |
|---|
| 5.1 Gangguan hematologis: Anemia Hemolitik Kronis, Gangguan Mieloproliferatif, Splenektomi |
| 5.2 Gangguan Sistemik : Sarkoidosis, Histiositosis Pulmonal, Limfangioleiomyomatosis, neurofibromatosis |
| 5.3 Gangguan Metabolik: Gangguan Penyimpanan Glikogen, Penyakit Gaucher, Gangguan Tiroid |
| 5.4 Lainnya: Mikroangiopati Trombotik Tumoral Pulmonal, Mikroangiopati, Mediastinitis Fibrosing, Gagal Ginjal Kronis (dengan/tanpa Dialisis), Hipertensi Pulmoner Segmental |

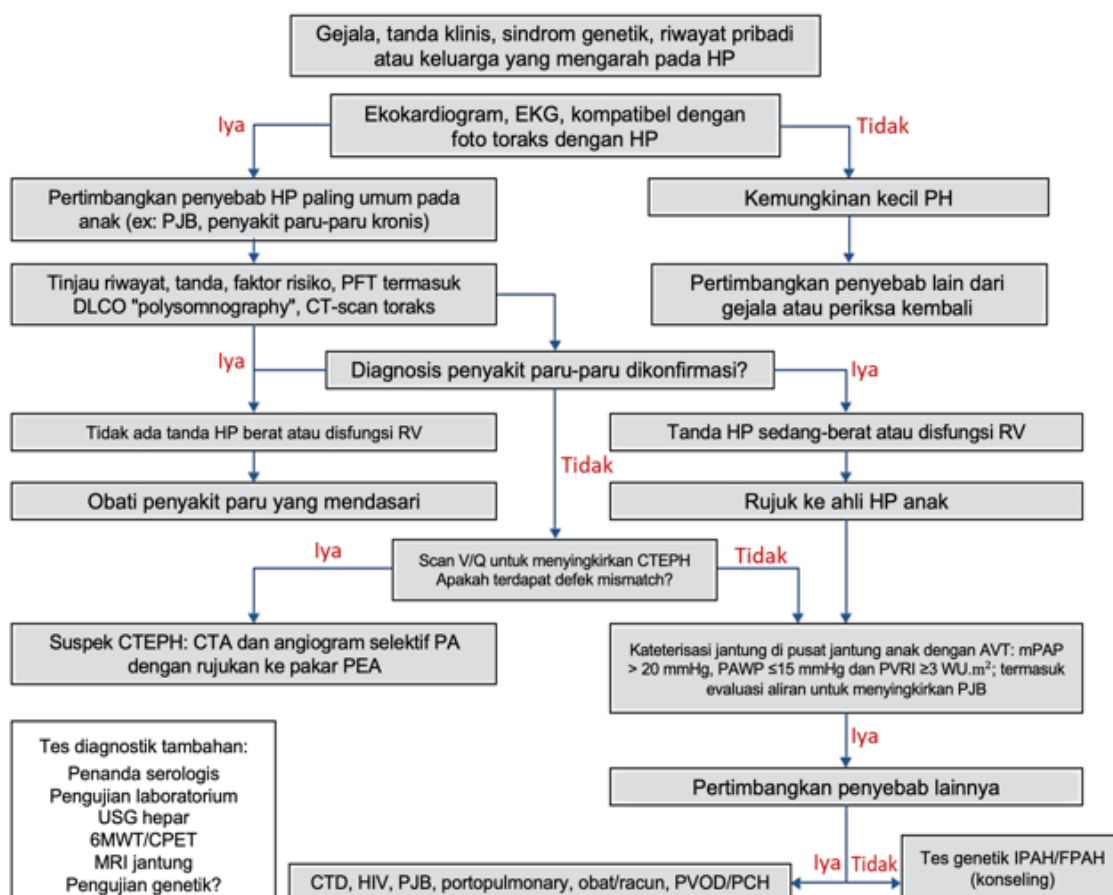
Pemeriksaan fisis pada HP dapat ditemukan adanya penurunan tanda vital, saturasi oksigen, tanda gagal jantung kanan, bising jantung, yaitu: sianosis dengan atau tanpa *clubbing*, distensi vena leher, murmur, S2 tunggal, atau *split* dengan P2 yang keras. Tanda-tanda gagal jantung sisi kanan hepatomegali, edema pergelangan kaki. Aritmia terjadi pada stadium lanjut (Frank & Ivy, 2020). EKG memberikan bukti penunjang terdapatnya HP, akan tetapi hasil EKG yang normal

tidak menyingkirkan kemungkinan diagnosis HP. Kelainan EKG yang dapat ditemukan antara lain Deviasi sumbu kanan dan RVH dengan atau tanpa "strain" terlihat pada HP berat, adanya P pulmonal, pemanjangan QTc, dan aritmia supraventrikular (Frank & Ivy, 2020).

Temuan foto thoraks pada pasien HP didapatkan ukuran jantung normal atau hanya sedikit membesar dengan atau tanpa pembesaran atrium kanan, dan pembuluh darah hilus yang melebar dengan lapang

paru. Pada eksaserbasi akut, edema paru dapat terlihat (Frank & Ivy, 2020). Pemeriksaan ekokardiografi dapat digunakan untuk menganalisis anatomi jantung, ukuran dan fungsi ventrikel, morfologi dan fungsi katup jantung, kelainan jantung bawaan, dan efusi perikardial. Ekokardiografi pada HP menunjukkan perubahan dimensi ruang jantung yaitu pembesaran ventrikel kanan dan atrium kanan, peningkatan rasio RV/LV, dan pada mode *Doppler* dapat diketahui perkiraan tekanan PA dengan mengukur velocity regurgitasi trikuspid (Beghetti *et al.*, 2014; Hansmann, 2017).

Kateterisasi jantung merupakan baku emas untuk diagnosis HP. Diagnosis ditegakkan bila mean PAP >25mmHg. Diagnosis HP ditegakkan bila terdapat resistensi vaskular paru > 3 unit Wood dengan *wedge* atau tekanan atrium kiri \leq 15 mmHg (Gorenflo & Ziesenitz, 2021; Kam & Ruiz, 2021). Secara umum diagnosis HP dilakukan dengan pendekatan eksklusi karena etiologi yang sangat beragam. Pedoman diagnosis telah disampaikan dalam *the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension 2022*. Algoritma diagnosis HP pada pasien anak dijelaskan pada Gambar 1.



Gambar 1. Algoritma Diagnosis Hipertensi Pulmoner pada Anak (Rosenzweig *et al.*, 2019)

IV. TATALAKASANA HIPERTENSI PULMONER PADA ANAK

Tujuan akhir tatalaksana pada HP adalah memperbaiki atau memperpanjang survival (kesintasan) dan mengusahakan peningkatan kualitas hidup agar anak dapat hidup senormal mungkin. Tatalaksana secara umum antara lain penghindaran atau pembatasan aktivitas berat, aktivitas isometrik, perjalanan ke tempat yang tinggi, suplementasi oksigen, menghindari obat vasokonstriktor (Park, 2021).

Pemberian obat-obatan sebagai terapi suportif seperti pemberian digitalis dan diuretik direkomendasikan apabila didapatkan manifestasi klinis gagal jantung kanan, namun pemberiannya harus sangat hati-hati. Tatalaksan terapi dengan warfarin sebagai antikoagulan jangka panjang direkomendasikan pada anak dengan diagnosis IPAH/HPAH, pasien dengan curah jantung yang rendah, pasien dengan pemakaian kateter *indwelling* jangka panjang dan pasien dengan status *hypercoagulable*. Untuk pemantauan target terapi pada anak dengan PAH yang rutin mendapat terapi warfarin adalah dengan pemeriksaan nilai INR, *international normalized ratio* antara 1,5 dan 2,0 karena adanya risiko komplikasi perdarahan. Terapi oksigen dapat diberikan pada anak dengan PAH yang mengalami hipoksemia dengan saturasi oksigen < 92%, terutama

yang berhubungan dengan penyakit respirasi (Albinni *et al.*, 2020).

Tatalaksana terkini dibagi menjadi obat-obatan selektif arteri paru dan obat-obatan baru untuk HP pada anak. Setelah HP terdiagnosis, *acute vasoreactive test* (AVT) dilakukan selama kateterisasi sebelum pemberian obat selektif arteri paru. Pada *acute responder* dapat menurunkan tekanan sebesar 10 – 40 mmHg pada PA, dan penurunan sebanyak 20% atau lebih pada rerata tekanan arteri paru atau PVR dengan *Cardiac Output* yang tetap atau meningkat. Vasodilator paru digunakan pada “*responder*”. Untuk *non-responder* atau yang tidak berespon terhadap AVT, vasodilator memiliki keberhasilan yang terbatas (Park, 2021).

Obat yang digunakan untuk meredakan vasokonstriksi paru dapat dibagi menjadi obat berbasis endotel dan otot polos (Park, 2021). Obat berbasis endotel bekerja pada mekanisme endotel yang menyebabkan vasokonstriksi atau menginduksi vasodilatasi seperti Inhalasi NO, penghambat *phosphodiesterase-5/PDE-5* (sildenafil, tadalafil), analog prostasiklin (epoprostenol, treprostinil, iloprost, beraprost), antagonis reseptor endothelin/ET (bosentan, sitaxsentan, ambrisentan). Sedangkan obat berbasis otot polos bekerja langsung pada otot polos seperti *calcium channel blocker* (CCB) (Frank & Ivy, 2020).

A. Untuk “Responder”

1. Untuk "acute responder" dengan HP primer yang diobati dengan CCB salah satunya adalah Nifedipin memiliki tingkat kelangsungan hidup masing-masing adalah 97% dan 81% pada 1 dan 10 tahun. Anak-anak yang bukan “Acute Responder” tetapi masih diobati dengan CCB memiliki tingkat kelangsungan hidup masing-masing 45% dan 29% pada 1 dan 4 tahun. CCB dikontraindikasikan pada anak-anak yang belum menjalani kateterisasi jantung dengan hasil tes AVT nonresponsive, pada pasien dengan disfungsi jantung kanan, serta pada pasien dengan risiko mengalami efek inotropik negatif CCB. Sayangnya, sebagian besar anak dengan PAH berat tidak berespon terhadap AVT, dan terapi selain CCB biasanya diperlukan. Efek samping utama adalah hipotensi sistemik. CCB tidak boleh digunakan pada AVT karena obat ini tidak bekerja melalui mekanisme endotel paru tetapi bekerja pada otot polos pembuluh darah. Oleh karena itu, mereka dapat menyebabkan penurunan curah jantung yang berbahaya atau penurunan tekanan arteri sistemik yang nyata. Obat CCB seperti Diltiazem menurunkan detak jantung, sehingga lebih sering digunakan pada anak kecil dengan detak jantung lebih tinggi. Verapamil

dikontraindikasikan karena efek inotropik negatifnya (Frank & Ivy, 2020).

2. Prostasiklin adalah vasodilator paru dan sistemik yang poten dengan aktivitas antiplatelet. Analog prostasiklin telah terbukti meningkatkan kualitas hidup dan kelangsungan hidup pada pasien dengan PPH, sindrom Eisenmenger, dan penyakit paru-paru kronis (Frank & Ivy, 2020).

a. Epoprostenol adalah prostasiklin sintetik yang hanya bisa diberikan secara intravena dan memiliki waktu paruh yang sangat singkat (3-5 menit) dan kurang stabil pada suhu ruangan (Lan *et al.*, 2018). Pemberian Epoprostenol menunjukkan peningkatan tingkat kelangsungan hidup dengan tingkat kelangsungan hidup 4 tahun sebesar 94% dibandingkan dengan 38% pada pasien yang tidak diobati. Trombosis, kerusakan pompa (dengan HP rebound), kemerahan, sakit kepala, mual, diare, dan ketidaknyamanan rahang dilaporkan sebagai komplikasi dan efek samping (Frank & Ivy, 2020).

b. Beberapa analog prostasiklin telah disetujui oleh US Food and Drug Administration yang dapat diberikan secara intravena atau subkutan (treprostinil), secara oral (beraprost),

ataupun melalui inhalasi (iloprost). Iloprost hanya digunakan pada anak besar dan remaja usia 8-18 tahun (Frank & Ivy, 2020).

3. Antagonis reseptor ET. Antagonis reseptor ET bosentan dan sitaxsentan telah digunakan pada PPH dan sindrom *Eisenmenger*. Dua reseptor, yaitu ETA dan ETB pada otot polos pembuluh darah diketahui memediasi vasokonstriksi, sedangkan reseptor ETB pada sel endotel menyebabkan pelepasan NO dan prostasiklin dan bertindak sebagai reseptor pembersihan ET-1 yang bersirkulasi. Efek samping antagonis ET termasuk peningkatan kadar aminotransferase hati, teratogenisitas, anemia, edema perifer, penurunan efektivitas agen kontrasepsi oral, dan efek pada kesuburan pria. Bosentan merupakan penghambat reseptor ET ganda (nonselektif) (Frank & Ivy, 2020). Bosentan oral disebutkan sebagai salah satu terapi kombinasi yang aman dan efektif digunakan bersama dengan sildenafil. Efek samping termasuk nyeri abdomen, muntah, perasaan lelah, gatal kulit, nyeri kepala, edema, hidung tersumbat, sakit lengan / tungkai, anemia, gangguan faal hati dan teratogenik. Sitaxsentan adalah antagonis reseptor ET-A (ETA) selektif. Peningkatan alanin transaminase dan aspartat transaminase merupakan efek

samping yang jarang terjadi (Durongpisitkul *et al.*, 2021; Frank & Ivy, 2020).

Sildenafil adalah inhibitor PDE, mencegah pemecahan siklik guanosin monofosfat (cGMP), mengakibatkan vasodilatasi paru. Diberikan secara oral, telah terbukti menjadi vasodilator paru yang poten dan selektif dengan efikasi yang sama dengan NO inhalasi pada pasien dewasa. Selain menurunkan mortalitas, penelitian terbaru menunjukkan bahwa pemberian sildenafil dapat mengurangi waktu ventilasi mekanik, pemakaian inotropik dan mengurangi waktu perawatan di rumah sakit (Frank & Ivy, 2020). Pada suatu studi didapatkan dosis yang lebih tinggi semakin meningkatkan angka kematian namun studi terbaru didapatkan bahwa perbedaan tingkat mortalitas antara dosis rendah dan dosis tinggi tidak signifikan. Efek samping yang dapat terjadi adalah Hipotensi sistemik, flushing, keluhan abdomen, eksaserbasi mimisan, priapisme, tuli pada prematur (Frank & Ivy, 2020).

B. Untuk “Nonresponder”

1. NO inhalasi dan IV terus menerus atau mungkin prostasiklin nebulasi
2. (prostaglandin I₂) dapat memberikan vasodilatasi paru selektif.
3. Septostomi atau septektomi atrium (baik dengan kateter atau pembedahan)

4. Tindakan transplantasi paru-paru. Transplantasi paru-paru atau jantung-paru (Frank & Ivy, 2020).

C. Obat-obatan terbaru

1. Inhalasi Nitrogliserin

Nitrogliserin Inhalasi nitrogliserin lebih murah dan mudah diberikan dibandingkan dengan inhalasi NO dan prostasiklin. Nitrogliserin dimetabolisme menjadi oksida nitrat, yang menghasilkan relaksasi otot polos di sel endotel vaskular, sehingga menyebabkan vasodilatasi. Nitrogliserin adalah obat yang aman dan tidak menghasilkan toksisitas berbeda dengan NO. Pada studi terbaru menunjukkan bahwa nitrogliserin bila diberikan melalui rute inhalasi secara signifikan menurunkan tekanan sistolik, diastolik dan rata-rata arteri pulmonalis serta PVRI tanpa efek signifikan pada hemodinamik sistemik (Ivy *et al.*, 2013).

Inhalasi NO efektif dalam menurunkan tekanan PA pada pasien dengan sindrom gangguan pernapasan dewasa, PPH, dan HP persisten pada bayi baru lahir. Setelah inhalasi, NO berdifusi dengan cepat melintasi membran kapiler-alveolar ke otot polos pembuluh darah paru di bawahnya untuk mengaktifkan guanylate cyclase yang larut. Enzim ini memediasi banyak efek biologis NO dan bertanggung jawab untuk konversi GTP menjadi cGMP. Peningkatan konsentrasi intraseluler cGMP

mengendurkan otot polos melalui beberapa mekanisme. Tindakan fisiologis cGMP terbatas pada area sintesisnya dengan hidrolisisnya menjadi GMP oleh siklik nukleotida fosfodiesterase (PDE) atau dengan mengeksponnya dari sel (Simonneau *et al.*, 2013).

2. Milrinone

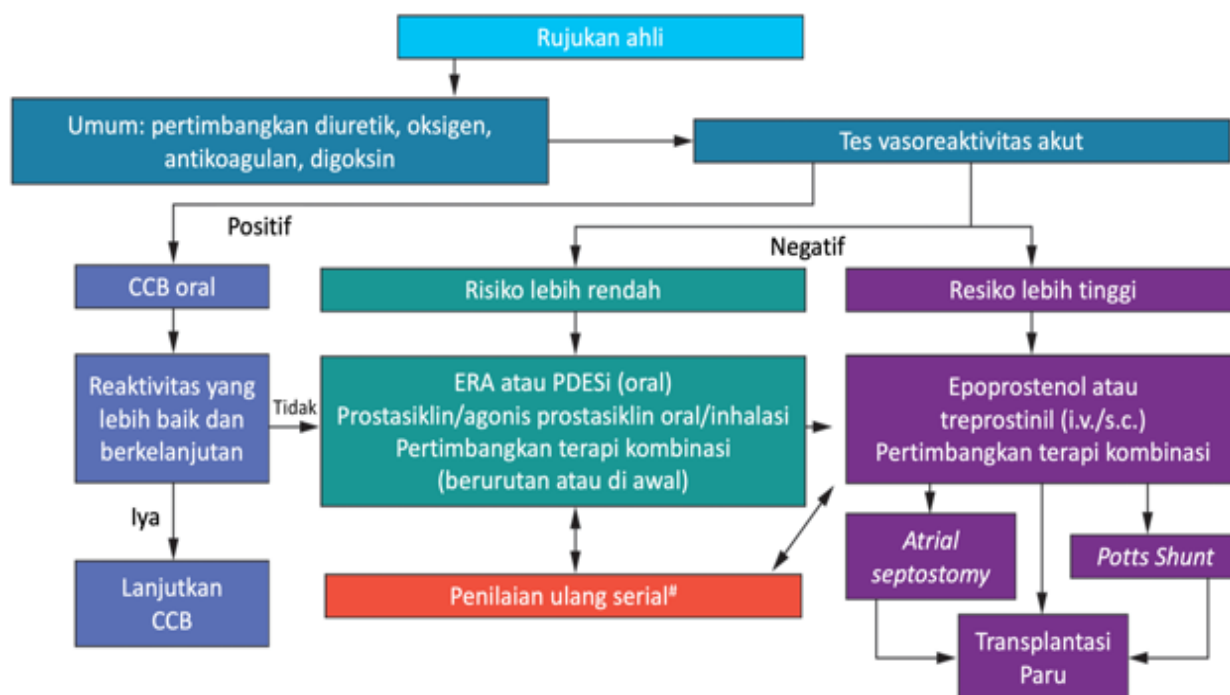
Milrinone adalah suatu kelas obat golongan penghambat fosfodiesterase. Fosfodiesterase adalah enzim yang menghidrolisis second messenger adenosin monofosfat (cAMP) dan guanosis monofosfat (cGMP), mengakhiri efeknya di berbagai jaringan. Ada beberapa enzim fosfodiesterase di seluruh tubuh. Fosfodiesterase III hadir dalam retikulum sarkoplasma jantung, otot polos di arteri dan vena. Milrinone selektif untuk fosfodiesterase III pada dosis rendah dan nonselektif pada dosis tinggi (Qasim & Jain, 2020). Di pembuluh darah, penghambatan PDE III mencegah metabolisme cGMP di otot polos dan menghasilkan vasodilatasi di arteri dan vena. Efek vasodilatasi terlihat dengan milrinone lebih kuat daripada agonis beta-2, termasuk dobutamin dan isoproterenol (Dobashi *et al.*, 2020).

V. UPDATE ALGORITMA HIPERTENSI PULMONAL PADA ANAK

Karena etiologi HP yang kompleks pada anak, algoritma tatalaksana HP pada anak telah diusulkan oleh WSPH *Paediatric Task Force in 2013*. Tujuan utama terapi adalah untuk meningkatkan angka harapan hidup dan untuk memfasilitasi aktivitas anak tanpa limitasi. Algoritma Tatalaksana Hipertensi Pulmoner Anak berdasarkan Konsensus WSPH ke-6 dapat dilihat pada Gambar 2.

Terapi dasar dengan diuretik, oksigen, antikoagulan dan digoksin harus

disesuaikan dengan individu. Pasien dengan respon positif *acute vasoreactivity testing (AVT)*, oral CCB dapat mulai diberikan. Pada pasien dengan perbaikan kondisi, CCB dapat dilanjutkan namun pada pasien dengan perburukan, terapi lain perlu dipertimbangkan. Pengalaman klinis menunjukkan bahwa CCB merupakan pilihan terapi untuk HP. Pada anak dengan respon negatif AVT atau gagal respon CCB, stratifikasi risiko perlu dipertimbangkan dalam pemilihan terapi, seperti yang terlihat pada Gambar 3 (Rosenzweig *et al.*, 2019).



Gambar 2. Algoritma Tatalaksana Hipertensi Pulmoner Anak berdasarkan Konsensus WSPH ke-6 (Rosenzweig *et al.*, 2019)

| Risiko lebih rendah | Penentu risiko | Resiko yang lebih tinggi |
|--|----------------------------------|---|
| Tidak | Bukti klinis kegagalan RV | Iya |
| Tidak | Perkembangan gejala | Iya |
| >350 | SMWT (>6 tahun) m | <350 |
| Normal | Pertumbuhan | Gagal tumbuh |
| I, II | WHO FC | III, IV |
| Peningkatan minimal | Serum BNP/NT-proBNP | Peningkatan signifikan Peningkatan level |
| | Ekokardiografi | Pembesaran RA/RV Penurunan ukuran LV Peningkatan rasio RV/LV Penurunan TAPSE RV FAC rendah Efusi perikardium |
| CI sistemik >3,0 L.min ⁻¹ .m ⁻² Saturasi vena sistemik >65% Vasoreaktivitas akut | Hemodinamik | CI sistemik <2,5 L.min ⁻¹ .m ⁻² mRAP >10 mmHg PVRI >20 WU.m ² Saturasi vena sistemik <60% PACI <0,85 mL. mmHg ⁻¹ .m ⁻² |

RV: right ventricle; 6MWT: 6-min walk test; WHO: World Health Organization; FC: Functional Class; BNP: brain natriuretic peptide; NT-proBNP: N-terminal pro-BNP; RA: right atrium; LV: left ventricle; FAC: fractional area change; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion; CI: cardiac index; mRAP: mean right atrial pressure; PVRI: pulmonary vascular resistance index; WU: Wood Units; PACI: pulmonary arterial compliance index.

Gambar 3. Determinan Stratifikasi Resiko pada Hipertensi Pulmoner Anak (Rosenzweig *et al.*, 2019).

VI. KESIMPULAN

Hipertensi pulmoner (HP) merupakan suatu kondisi dimana terjadi peningkatan tekanan vaskular paru yang berkaitan dengan berbagai etiologi. Prinsip terapi HP anak adalah meningkatkan angka harapan hidup dan memfasilitasi pasien agar dapat melakukan aktivitas secara mandiri serta meningkatkan angka harapan hidup. Tatalaksana HP terbaru yang direkomendasikan untuk anak-anak saat ini yaitu meliputi terapi vasodilator dengan inhibitor PDE-5, CCB, analog prostasiklin, inhalasi NO dan milrinon. Berbeda dengan tatalaksana HP sebelumnya, algoritma tatalaksana HP pada anak terbaru

disesuaikan dengan *low risk* atau *high risk* untuk menentukan terapi yang tepat. Pada kelompok *low risk* pilihan terapi menggunakan inhibitor PDE-5, agonis/inhalasi prostasiklin sedangkan pada kelompok *high risk* rekomendasi terapi yaitu menggunakan epoprostenol atau treprostinil. Kombinasi terapi telah terbukti aman dan efektif digunakan pada anak.

KONFLIK KEPENTINGAN

Seluruh penulis menyatakan bahwa tidak ada konflik kepentingan dalam penulisan review ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang telah mendukung dalam penulisan review ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Albinni, S., Marx, M., & Lang, I. M. (2020). Focused update on pulmonary hypertension in children—selected topics of interest for the adult cardiologist. In *Medicina (Lithuania)*, 56(9), 1-34. <https://doi.org/10.3390/medicina56090420>
- Beghetti, M., Puigdefabregas, J. W. B., & Merali, S. (2014). Sildenafil for the treatment of pulmonary hypertension in children. In *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 12(10), 1157-1184. <https://doi.org/10.1586/14779072.2014.958077>
- Dobashi, S., Watanabe, I., Nakanishi, R., Hisatake, S., Kiuchi, S., Kabuki, T., Oka, T., Fujii, T., & Ikeda, T. (2020). Comparing the effects of milrinone and olprinone in patients with congestive heart failure. *Heart and Vessels*, 35(6), 776-785. <https://doi.org/10.1007/s00380-019-01543-6>
- Durongpisitkul, K., Chungsomprasong, P., Vijarnsorn, C., Chanthong, P., Kanjanauthai, S., & Soongswang, J. (2021). Improved low-risk criteria scores for combination therapy of sildenafil and generic bosentan in patients with congenital heart disease with severe pulmonary hypertension: A prospective open label study. *JRSM Cardiovascular Disease*, 10(1), 1-6. <https://doi.org/10.1177/2048004020982213>
- Frank, B. S., & Ivy, D. D. (2020). Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension: Evaluation and Treatment. In *Current Treatment Options in Pediatrics*, 6(1), 12-28. <https://doi.org/10.1007/s40746-020-00186-4>
- Galiè, N., Humbert, M., Vachiery, J. L., Gibbs, S., Lang, I., Torbicki, A., Simonneau, G., Peacock, A., Vonk Noordegraaf, A., Beghetti, M., Ghofrani, A., Gomez Sanchez, M. A., Hansmann, G., Klepetko, W., Lancellotti, P., Matucci, M., McDonagh, T., Pierard, L. A., Trindade, P. T., ... Sirenko, Y. (2016). 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal*, 37(1), 67-119. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>
- Gorenflo, M., & Ziesnitz, V. C. (2021). Treatment of pulmonary arterial hypertension in children. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, 11(4), 1144-1159. <https://doi.org/10.21037/cdt-20-912>
- Hansmann, G. (2017). Pulmonary Hypertension in Infants, Children, and Young Adults. *J AM Coll Cardiol*, 69(20), 2551-2569.
- Hansmann, G., & Apitz, C. (2016). Treatment of children with pulmonary hypertension. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart*, 102, 67-105. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-309103>
- Ivy, D. D., Abman, S. H., Barst, R. J., Berger, R. M. F., Bonnet, D., Fleming, T. R., Haworth, S. G., Raj, J. U., Rosenzweig, E. B., Schulze Neick, I., Steinhorn, R. H., & Beghetti, M. (2013). Pediatric pulmonary hypertension. *Journal of the American*

- College of Cardiology*, 62(25) 117-126.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.028>
- Kam, C. W., & Ruiz, F. E. (2021). Opportunities and challenges of pharmacotherapy for pulmonary arterial hypertension in children. In *Pediatric Pulmonology*, 56(3), 593–613.
<https://doi.org/10.1002/ppul.25101>
- Kuntartiwi, D., Yanuarso, P. B., & Sastroasmoro, S. (n.d.) (2015). Sildenafil for pulmonary hypertension due to left-to-right shunt after corrective procedure. In *Paediatrica Indonesiana Original Article*, 55(5), 257-261.
- Lan, N., Massam, B., Kulkarni, S., & Lang, C. (2018). Pulmonary Arterial Hypertension: Pathophysiology and Treatment. *Diseases*, 6(2), 1-22.
<https://doi.org/10.3390/diseases6020038>
- McLaughlin, V. V., Shah, S. J., Souza, R., & Humbert, M. (2015). Management of pulmonary arterial hypertension. In *Journal of the American College of Cardiology*, 65(18), 1976–1997.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.03.540>
- Olguntürk, F. R. (2020). An update on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension. In *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 21(10), 1253–1268.
<https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1757071>
- Park, M. K. (2021). *PEDIATRIC CARDIOLOGY FOR PRACTITIONERS Seventh Edition*.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-68107-0.01001-7>
- Qasim, A., & Jain, S. K. (2020). Milrinone Use in Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn Practice Gaps. *Neoreview Journal of the American Academy of Pediatrics*, 21(3), 165-176.
<http://neoreviews.aappublications.org/>
- Rosenzweig, E. B., Abman, S. H., Adata, I., Beghetti, M., Bonnet, D., Haworth, S., Ivy, D. D., & Berger, R. M. F. (2019). Paediatric pulmonary arterial hypertension: Updates on definition, classification, diagnostics and management. *European Respiratory Journal*, 53(1) 1-18.
<https://doi.org/10.1183/13993003.01916-2018>
- Simonneau, G., Gatzoulis, M. A., Adata, I., Celermajer, D., Denton, C., Ghofrani, A., Gomez Sanchez, M. A., Krishna Kumar, R., Landzberg, M., Machado, R. F., Olschewski, H., Robbins, I. M., & Souza, R. (2013). Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(25), 34-41.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.029>
- Thomas, C. A., Anderson, R. J., Condon, D. F., Vinicio, V. A., (2019). Diagnosis and Management of Pulmonary Hypertension in the Modern Era: Insights from the 6th World Symposium. *Pulm Ther*, 6(1), 9-22.
<https://doi.org/10.6084/m9.figshare.10304645>.