



TESIS

**PREVALENS PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIK EKSASERBASI
DENGAN KOMORBID HIPERTENSI PULMONER :
TINJAUAN SISTEMATIK DAN META-ANALISIS**

***PREVALENCE RATE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE
EXACERBATION WITH PULMONARY HYPERTENSION COMORBIDITY :
SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS***

YANI OKTAVIANI

C185181003



**DEPARTEMEN PULMONOLOGI DAN ILMU KEDOKTERAN RESPIRASI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
RUMAH SAKIT WAHIDIN SUDIROHUSODO
MAKASSAR
2022**

**PREVALENS PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIK EKSASERBASI
DENGAN KOMORBID HIPERTENSI PULMONER : TINJAUAN SISTEMATIK DAN
META-ANALISIS**

TESIS

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar Spesialis 1

Program Studi

Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi

Disusun dan diajukan oleh

YANI OKTAVIANI

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
DEPARTEMEN PULMONOLOGI DAN ILMU KEDOKTERAN RESPIRASI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
RUMAH SAKIT WAHIDIN SUDIROHUSODO
MAKASSAR
2022**

TESIS

PREVALENS PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIK EKSPASERBASI DENGAN KOMORBID HIPERTENSI PULMONER : TINJAUAN SISTEMATIK DAN META-ANALISIS

YANI OKTAVIANI

C185181003

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 27 Oktober 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama



Dr.dr. Muh Ilyas, Sp.PD,K-P, Sp.P(K)
NIP. 196507231997031003

Pembimbing Pendamping



Prof.dr. Faisal Yunus, Ph.D, Sp.P(K)
NIP. 195107081986031001

Pembimbing Pendamping



dr. Nirwana Fitriani Walenna, Ph.D
NIP. 198805202019032014

Ketua Program Studi Pulmonologi dan
Kedokteran Respirasi



Dr.dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K)
NIP. 19720617 2000 12 2 001

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK(K)
NIP. 19680530 199603 2 001

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama mahasiswa : **Yani Oktaviani**

NPM : **185181003**

Program studi : Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi

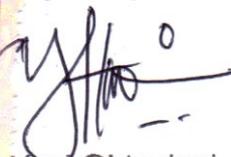
Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul “Prevalens penyakit Paru Obstruktif Kronik Eksaserbasi dengan Komorbid Hipertensi Pulmoner : Tinjauan sistematis dan Meta-analisis” adalah benar karya saya dengan arahan komisi pembimbing (Dr. dr. Muh. Ilyas, Sp.PD, K-P, Sp.P (K) sebagai pembimbing utama serta Prof. Dr. Faisal Yunus, Ph.D, Sp.P (K) dan dr. Nirwana Fitriani Walenna, Ph.D sebagai Pembimbing pendamping). Karya Ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi manapun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini.

Dengan ini saya melimpahkan hal cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, Oktober 2022

Yang menyatakan




Yani Oktaviani
C185181003

UCAPAN TERIMAKASIH

Puji syukur kepada Allah SWT karena rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan usulan penelitian ini. Penulisan usulan penelitian ini dilakukan untuk memenuhi syarat dalam menempuh Pendidikan Dokter Spesialis Tahap I pada Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, maka sulit untuk menyelesaikan usulan penelitian ini. Oleh karena itu penulis mengucapkan terima kasih kepada

1. **Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, M.A**, selaku Rektor Universitas Hasanuddin sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan di Universitas Hasanuddin, dan **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc**, selaku Rektor Universitas Hasanuddin saat ini.
2. **Prof. dr. Budu M, Ph.D, Sp.M (K), M.Med.Ed**, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis melanjutkan studi di Program Pendidikan Dokter Spesialis di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dan **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes.,Sp.PD-KGH, Sp.GK (K)** selaku Dekan Fakultas kedokteran Universitas Hasanuddin saat ini.
3. **dr. Uleng Bahrun, Sp.PK (K),Ph.D** selaku Manager PPDS Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan kepada penulis melanjutkan studi di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. **Dr. dr. A. M. Takdir Musba, Sp.An-KMN** sebagai Manager

Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin saat ini.

4. **Dr.dr. Nur Ahmad Tabri Sp.PD, K-P, Sp.P (K)**, sebagai Ketua Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNHAS sebelumnya, atas bimbingan, dukungan dan motivasi untuk menjalani pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. **Arif Santoso, Ph.D, Sp.P (K)** sebagai ketua Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Universitas Hasanuddin saat ini.
5. **Dr. dr. Muhammad Ilyas, Sp.PD, K-P, Sp.P (K)** sebagai Ketua Program Studi Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNHAS sebelumnya, atas bimbingan, dukungan dan motivasi untuk menjalani pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. **Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P (K)** sebagai Ketua Program Studi Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Universitas Hasanuddin saat ini.
6. **Dr. dr. Muh. Ilyas, Sp.PD, K-P, Sp.P (K)** sebagai pembimbing I sekaligus Pembimbing akademik yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis pada waktu penyusunan usulan penelitian dan memotivasi untuk menyelesaikan penelitian ini.
7. **Prof. Dr. Faisal Yunus, Ph.D, Sp.P (K)** sebagai pembimbing II yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis pada waktu penyusunan dan memotivasi untuk menyelesaikan usulan penelitian ini.

8. **dr. Nirwana Fitriani Walenna, Ph.D** sebagai pembimbing III yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis pada waktu penyusunan dan memotivasi untuk menyelesaikan usulan penelitian ini.
9. **Dr. dr. Nur Ahmad Tabri, Sp.PD, K-P, Sp.P (K), dr. Arif Santoso, Ph.D, Sp.P(K)** dan **Bulkis Natsir, Sp.P (K)** sebagai penguji atas saran, koreksi dan masukannya demi kesempurnaan tesis ini.
10. Penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya penulis sampaikan kepada staf pengajar **Dr. dr. Erwin Arief, Sp.P (K), Sp.PD, K-P, Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD, K-P, Sp.P (K), Dr. dr. Jamaluddin Madolangan, Sp.P (K), FAPSR, dr. Edward Pandu Wiriansyah, Sp.P (K), Dr. dr. Nurjannah Lihawa, Sp.P (K), dr. Sitti Nurisyah, Sp.P (K), dr. Harry Akza Putrawan, Sp.P (K)** atas segala bimbingan dan pengarahan yang sangat berguna selama penulis mengikuti pendidikan di Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNHAS.
11. **dr. Faqi Nurdiansyah Hendra** yang telah meluangkan waktu dalam memberikan arahan, bantuan dan masukan selama penyusunan tesis ini.
12. **Darmawangsa (Wawan), S.Kom**, serta staf administrasi lainnya yang telah banyak membantu administrasi dan kelengkapan pembuatan tesis ini.
13. Orang tua dan keluarga besar yang telah memberikan dukungan moral maupun material serta teman-teman PPDS Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Universitas Hasanuddin yang telah banyak membantu dalam penyelesaian penelitian ini.
14. Teman – teman angkatan saya **dr. Ardito Adi Pratama**, dan **dr. Ikhsan Budi** yang telah berjuang bersama selama PPDS.

Tesis ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis sangat mengharapkan masukan, saran dan perbaikan terhadap tesis ini. Penulis pun menyampaikan permohonan maaf yang tulus kepada semua pihak atas segala kekhilafan dan kesalahan yang diperbuat. Semoga ilmu yang penulis dapat selama proses pendidikan dapat bermanfaat untuk sesama dan semoga Allah Subhanahu Wa Ta'ala mencurahkan rahmat dan karunia-Nya kepada kita semua. Amin.

Penulis

Yani Oktaviani

ABSTRAK

YANI OKTAVIANI. Prevalens Penyakit Paru Obstruktif Kronik Eksaserbasi dengan Komorbid Hipertensi Pulmoner : Tinjauan Sistematis dan Meta-Analisis (Dibimbing oleh Dr. dr. Muh Ilyas, Sp.PD, K-P, Sp.P (K), Prof. Dr. Faisal Yunus, Ph.D, Sp.P (K) dan dr. Nirwana Fitriani Walenna, Ph.D).

Latar belakang penelitian: Jantung dan paru merupakan dua organ yang saling berhubungan, Jika terdapat keadaan patologis pada salah satunya maka dapat mengganggu fungsi lainnya. Salah satu penyakit paru yang paling sering dijumpai adalah Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK). Kelainan kardiovaskular merupakan morbiditas dan mortalitas pada PPOK. Hipertensi pulmoner merupakan komorbid pada PPOK yang berhubungan dengan kejadian infeksi saluran napas dan merupakan faktor risiko terjadinya eksaserbasi pada PPOK.

Metode dan hasil penelitian: Penelitian ini dilakukan dengan cara pencarian literatur di database Pubmed dan Google scholar, setelah dilakukan eksklusi sesuai eligibilitas didapatkan enam studi yang dilakukan meta analisis. *Pooled prevalens* PPOK eksaserbasi dengan komorbid hipertensi pulmoner adalah 40,7% (95%CI:29,7%-52,3%), $I^2=99,93\%$, $Q=7573,154$, $p<0,001$. Dua studi berbasis di Asia, dua studi di Eropa, dua studi di Amerika. Prevalens PPOK eksaserbasi dengan komorbid hipertensi pulmoner berdasarkan analisis subgroup *World Health Organization* (WHO) didapatkan pada *region* Asia 66,7%(95%CI:0,0%-100%), *region* Eropa 65,1%(95%CI:0,0%-100%), *region* Amerika Utara 10,4%(95%CI:10,8%-11,0%), dan *region* Amerika Selatan 3,6%(95%CI:4,0%-4,4%) dengan heterogenitas statistik sangat bermakna ($I^2=99,93\%$, $Q=7573,154$, $p=0,001$). Usia pasien PPOK yang mengalami eksaserbasi dengan komorbid hipertensi pulmoner diatas 60 tahun (62-72, 75 ± 2), berdasarkan studi penelitian didapatkan jenis kelamin bervariasi antara laki- laki dan perempuan ($n=2121$ (97,5%) vs $n=55$ (2,55)), ($n=26591$ (38,86%) vs $n=41838$ (61,14%)), ($n=116$ (64,1%) vs $n=65$ (35,9%)), dan ($n=8$ (50%) vs $n=8$ (50%)). Berdasarkan *Global Initiative Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) lebih banyak didapatkan pada GOLD 3 dan 4. Kejadian gagal jantung kanan yang didapatkan pada studi adalah $n=6$ (37,5%).

Kata kunci: Penyakit Paru Obstruktif Kronik eksaserbasi, hipertensi pulmoner, prevalens

ABSTRACT

YANI OKTAVIANI. Prevalence Rate of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation with Pulmonary Hypertension Comorbidity : Systematic Review and Meta-Analysis (Supervised by: Dr. dr. Muh Ilyas, Sp.PD, K-P, Sp.P (K), Prof. Dr. Faisal Yunus, Ph.D, Sp.P (K) and dr. Nirwana Fitriani Walenna, Ph.D)

Intrdoduction: Heart and lungs are two interconnected organs, if there is a pathological condition in one of them it can interfere with other functions. One of the most common lung diseases is Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Cardiovascular disorders are a major cause of morbidity and mortality in COPD. Pulmonary hypertension is a comorbidity in COPD that is associated with the incidence of respiratory tract infections and is a risk factor for exacerbations of COPD.

Method and Result: This research was conducted by searching the literature in the Pubmed and Google scholar databases, after being excluded according to eligibility, six studies were carried out meta-analyses. The pooled prevalence of exacerbating COPD with comorbid pulmonary hypertension was 40.7% (95%CI:29.7%-52.3%), $I^2=99.93\%$, $Q=7573,154$, $p<0.001$. Two studies based in Asia, two studies in Europe, two studies in America. The prevalence of exacerbating COPD with comorbid pulmonary hypertension based on subgroup analysis of the World Health Organization (WHO) was found in the Asian region 66.7% (95% CI: 0.0%-100%), the European region 65.1% (95% CI: 0,0%-100%), North America region 10.4%(95%CI:10.8%-11.0%), and South America region 3.6%(95%CI:4.0%-4,4%) with very significant statistical heterogeneity ($I^2=99.93\%$, $Q=7573,154$, $p=0.001$). The age of COPD patients who experienced exacerbations with comorbid pulmonary hypertension was above 60 years (62-72, 75 ± 2), based on research studies, gender varied between men and women ($n=2121$ (97.5%) vs. $n=55$ (2,55)), ($n=26591$ (38.86%) vs $n=41838$ (61.14%)), ($n=116$ (64.1%) vs $n=65$ (35.9%)) , and ($n=8$ (50%) vs. $n=8$ (50%)). Based on the Global Initiative Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), the incidence of right heart failure in the study was $n=6$ (37.5%).

Keyword: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, pulmonary hypertension, prevalence

DAFTAR ISI

| | Halaman |
|---|----------------|
| HALAMAN SAMPUL | i |
| HALAMAN JUDUL | ii |
| HALAMAN PENGESAHAN | iii |
| PERNYATAAN PERSETUJUAN | iv |
| PERNYATAAN KEASLIAN | v |
| UCAPAN TERIMA KASIH | vi |
| ABSTRAK | viii |
| DAFTAR ISI | x |
| DAFTAR TABEL | xiii |
| DAFTAR GAMBAR | xiv |
| | |
| BAB I PENDAHULUAN | 1 |
| 1.1.1. Latar Belakang Penelitian | 1 |
| 1.1.2. Rumusan masalah | 5 |
| 1.1.3. Tujuan Penelitian | 5 |
| 1.1.4. Manfaat Penelitian | 5 |
| | |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA | 7 |
| 2.1. Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) | 7 |
| 2.1.1. Definisi Penyakit PPOK | 7 |
| 2.1.2. Etiologi PPOK | 7 |
| 2.1.3. Faktor Risiko PPOK | 9 |

| | |
|--|----|
| 2.1.4. Patologi, Patogenesis, dan Patofisiologi PPOK | 10 |
| 2.1.5. Diagnosis PPOK | 13 |
| 2.2. Hipertensi Pulmoner | 16 |
| 2.2.1. Epidemiologi Hipertensi Pulmoner | 17 |
| 2.2.2. Faktor Risiko Hipertensi Pulmoner | 18 |
| 2.2.3. Hipertensi Pulmoner Akibat PPOK | 19 |
| 2.2.4. Hubungan Patofisiologi antara PPOK dengan Hipertensi Pulmoner | 19 |
| 2.2.5. Hipertensi Pulmoner Secara Hemodinamik | 23 |
| 2.2.6. Pemeriksaan Penunjang | 25 |
| 2.2.7. Prinsip Tatalaksana Hipertensi Pulmoner pada Pasien PPOK | 29 |
| 2.2.9. Tatalaksana | 30 |
| 2.3. Kerangka Teori | 39 |
| BAB III METODE PENELITIAN | 40 |
| 3.1. Desain penelitian | 40 |
| 3.2. Waktu Penelitian | 40 |
| 3.3. Tahapan Tinjauan Sistematis | 40 |
| 3.4. Populasi Penelitian | 41 |
| 3.5. Sintesis dan Analisis Data | 42 |
| 3.6. Kelayakan Etik | 42 |
| BAB IV HASIL PENELITIAN | |
| 4.1. Pemilihan Penelitian | 43 |
| 4.2. Karakteristik Penelitian | |
| 4.2.1 Usia Pasien PPOK Eksaserbasi dengan Komorbid HP | 45 |
| 4.2.2 Jenis Kelamin Pasien PPOK Eksaserbasi dengan Komorbid HP | 46 |

| | | |
|------------------------------------|--|-----------|
| 4.2.3 | Jumlah Perokok pada Pasien PPOK Eksaserbasi dengan Komorbid HP | 47 |
| 4.2.4 | GOLD pada Pasien PPOK Eksaserbasi dengan Komorbid HP | 48 |
| 4.3 | Kejadian Gagal Jantung Kanan | 48 |
| 4.4 | Prevalens PPOK Eksaserbasi dengan Komorbid HP | 49 |
| 4.5 | Analisis Subgrup | 50 |
| 4.5.1 | <i>World Health Organization (WHO) Region</i> | 50 |
| 4.5.2 | Desain Penelitian | 52 |
| BAB V PEMBAHASAN | | 55 |
| BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN | | 64 |
| LAMPIRAN | | |
| DAFTAR PUSTAKA | | |

DAFTAR TABEL

| | Halaman |
|---|----------------|
| Tabel 1. Klasifikasi Hemodinamik HP pada PPOK | 24 |
| Tabel 2. Karakteristik populasi | 44 |
| Tabel 3. Karakteristik usia | 46 |
| Tabel 4. Karakteristik jenis kelamin | 46 |
| Tabel 5. Jumlah Perokok | 47 |
| Tabel 6. Klasifikasi GOLD | 48 |
| Tabel 7. Kejadian Gagal Jantung Kanan | 49 |
| Tabel 8. Prevalensi PPOK Eksaserbasi dengan Komorbid HP | 47 |
| Tabel 9. Subgrup <i>World Health Organization</i> (WHO) Region | 49 |

DAFTAR GAMBAR

| | Halaman |
|---|----------------|
| Gambar 1. Langkah penggunaan alat penilaian derajat PPOK | 15 |
| Gambar 2. Remodeling lapisan arteri pulmoner pada hipertensi pulmoner | 21 |
| Gambar 3. Potensial menjadi hipertensi pulmoner berat | 22 |
| Gambar 4. Skema PPOK menyebabkan hipertensi pulmoner | 22 |
| Gambar 5. Hubungan patofisiologi antara PPOK dan hipertensi pulmoner | 23 |
| Gambar 6. Risiko kematian akibat hipertensi pulmoner dan PPOK | 25 |
| Gambar 7. Diagram alur diagnosis dan tatalaksana HP akibat PPOK | 36 |
| Gambar 8. <i>Ballon Pulmonary Angioplasty (BPA)</i> | 37 |
| Gambar 9. <i>Pulmonary Endarterectomy (PEA)</i> | 38 |
| Gambar 10. Alur PRISMA 2020 | 44 |
| Gambar 11. <i>Forest Plot</i> Prevalensi PPOK Eksaserbasi dengan Komorbid HP | 49 |
| Gambar 12. <i>Forest Plot World Health Organization (WHO) Region</i> | 51 |
| Gambar 13. <i>Forest Plot Design Study</i> | 53 |

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG PENELITIAN

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) sebagai penyakit paru yang dapat dicegah dan diobati, ditandai dengan hambatan aliran udara yang menetap dan persisten. PPOK bersifat progresif disertai peningkatan respon inflamasi yang kronik pada paru dan saluran pernapasan terhadap gas atau partikel yang berbahaya. Dalam sebuah telaah sistematis dan meta analisis pada 28 negara tahun 1990 dan 2004 serta penelitian dari Jepang disebutkan bahwa prevalens PPOK lebih tinggi diderita pada perokok dan bekas perokok dibanding bukan perokok, dengan odibanding wanita. *The Latin American Project for the Investigation of Obstructive Lung Disease* (PLATINO) memperkirakan prevalens PPOK meningkat bertahap sesuai umur, tertinggi usia > 60 tahun. Inflamasi pada saluran napas pasien PPOK merupakan modifikasi dari respons inflamasi saluran napas terhadap iritasi kronik seperti asap rokok.¹⁵

Jantung dan paru merupakan dua organ yang saling berhubungan, sehingga apabila terdapat keadaan patologis pada salah satunya maka akan mengganggu fungsi yang lainnya. Salah satu penyakit paru yang paling sering dijumpai adalah PPOK. Penyakit ini dikarakteristikkan dengan hambatan aliran udara pernapasan yang persisten, progresif dan berhubungan dengan respon inflamasi kronik akibat partikel atau gas toksik di saluran napas. *Global initiative for chronic obstructive lung disease* (GOLD) mengestimasi bahwa penyakit ini akan meningkatkan posisinya

dari urutan ke-6 menjadi urutan ke-3 penyebab kematian di seluruh dunia pada tahun 2020.⁴

Saat ini PPOK diketahui sebagai salah satu kondisi yang memiliki peran dalam memperburuk fungsi jantung. Hal ini tidak dapat disangkal sejak penyakit ini diketahui memiliki faktor risiko yang sama seperti merokok, usia tua serta gaya hidup yang buruk. Selain memiliki faktor risiko yang sama untuk penyakit kardiovaskular, perjalanan penyakit ini sendiri juga dapat menimbulkan komplikasi kardiovaskular. Begitu pula sebaliknya, adanya kelainan kardiovaskular tidak diragukan lagi sebagai kontributor morbiditas dan mortalitas pada PPOK. Komplikasi akibat PPOK yang paling sering dijumpai pada sistem kardiovaskular adalah hipertensi pulmoner. Peningkatan tekanan arteri pulmoner dilaporkan terjadi pada 20% hingga 90% pasien PPOK dan didapati peningkatan tekanan arteri pulmoner rata-rata 0,4 – 0,6 mmHg pertahunnya. Beberapa penelitian terdahulu telah menunjukkan bahwa hipertensi pulmoner dapat menentukan prognosis pasien PPOK.²

Secara epidemiologi, hipertensi pulmoner adalah penyakit yang termasuk jarang ditemukan, dengan angka prevalens di seluruh dunia hanya sebesar 20-70 juta orang. Meskipun angka prevalensnya relatif rendah, penyakit ini tetap menjadi satu masalah kesehatan akibat beberapa faktor permasalahan yang hingga kini masih menjadi perhatian baik bagi petugas kesehatan maupun pasien. Strategi pendeteksian dan penatalaksanaan hipertensi pulmoner yang efektif dan efisien sangat 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 hipertensi pulmoner pada praktek klinis sehari-hari.¹

Hipertensi sistemik berbeda dengan hipertensi pulmoner. Hipertensi pulmoner adalah tekanan darah tinggi yang terjadi pada arteri di paru. Tekanan arteri paru ini menggambarkan tekanan yang dibutuhkan oleh jantung untuk memompa darah menuju paru sehingga terjadi pertukaran oksigen. Hal ini berbeda dengan hipertensi sistemik yang sudah lazim dikenal dimana tekanan darah yang diukur menggambarkan tekanan yang dibutuhkan untuk mengalirkan darah dari jantung ke seluruh tubuh. Tekanan arteri paru dalam keadaan normal jauh lebih rendah dari tekanan darah sistemik. Tekanan yang dikatakan normal berkisar 20 mmHg saat beristirahat. Apabila tekanan arteri paru ini melebihi 25 mmHg saat beristirahat atau melebihi 30 mmHg saat beraktivitas, maka dikatakan mengalami hipertensi pulmoner. hipertensi pulmoner termasuk hipertensi yang bersifat lokal. Berbeda dengan hipertensi sistemik yang memiliki dampak komplikasi atau kerusakan pada hampir semua organ tubuh, hipertensi paru hanya menyerang organ lokal, yaitu jantung dan paru.²⁷

Kelainan pada Elektrokardiografi (EKG) sering ditemukan pada hipertensi pulmoner derajat berat. Akan tetapi, tidak ditemukannya kelainan pada EKG bukan berarti diagnosis hipertensi pulmoner 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 QT *corrected* (QTc). Ekokardiografi Merupakan salah satu modalitas pencitraan kardiovaskular dengan metode yang bersifat non invasif, cepat, portabel dan akurat untuk mengevaluasi fungsi dan anatomi jantung. Sensitivitas sebesar 83% serta spesifisitas sebesar 72%

dalam mendeteksi hipertensi pulmoner. Sensitivitas dan spesifisitas yang baik tersebut menegaskan bahwa ekokardiografi dapat digunakan dalam skrining, menegaskan diagnosis kelainan jantung dan mengevaluasi perburukan jantung pada penderita PPOK. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk menemukan perubahan temuan ekokardiografi pada penderita PPOK.¹⁵

Pada beberapa referensi membahas ditemukannya pembesaran ventrikel kanan pada ekokardiografi sekitar 30%, dan dengan hipertensi pulmoner sekitar 19%. Pada jurnal lainnya juga membahas bahwa hipertensi pulmoner lebih sering terjadi pada pasien dengan PPOK berat yaitu sekitar 33%. Selain itu ditemukan kejadian rata - rata eksaserbasi pertahun lebih besar pada PPOK dengan hipertensi pulmoner daripada pasien PPOK tanpa hipertensi pulmoner. Pada beberapa penelitian juga menyebutkan angka kematian pasien PPOK dengan hipertensi pulmoner berat secara signifikan lebih buruk, dimana kelangsungan hidup 1 tahun adalah 70% dan kelangsungan hidup 3 tahun adalah 33%, sedangkan angka kematian pasien PPOK dengan hipertensi pulmoner ringan sampai sedang kelangsungan hidup 1 tahun adalah 83% dan kelangsungan hidup 3 tahun adalah 55%.^{27,28}

Tatalaksana yang diperlukan bergantung pada tipe hipertensi pulmoner yang dimiliki. Sampai saat ini belum ada terapi untuk menyembuhkan hipertensi pulmoner. Hal yang dapat dilakukan adalah mengontrol gejala dan memperlambat progresivitas penyakit. Mengobati penyakit yang mendasari dapat membantu dalam tatalaksana kondisi hipertensi pulmonernya. Bila tidak dikontrol dengan baik, penderita dapat cepat mengalami gagal jantung hingga kematian. Akan tetapi, dengan tatalaksana yang sesuai, seseorang dengan hipertensi pulmoner akan memiliki kualitas hidup yang baik.^{27,28}

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang maka rumusan masalah yang diajukan adalah bagaimana prevalens angka kejadian hipertensi pulmoner pada PPOK berdasarkan pendekatan tinjauan sistematik dan meta-analisis.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui gambaran prevalens angka kejadian hipertensi pulmoner pada PPOK berdasarkan pendekatan tinjauan sistematik dan meta-analisis.

1.3.2 Tujuan Khusus

Mengetahui karakteristik usia, jenis kelamin, merokok, klasifikasi PPOK berdasarkan GOLD, ekokardiografi, adanya gagal jantung kanan dan pengelompokan subgroup berdasarkan WHO pada pasien PPOK eksaserbasi dengan komorbid hipertensi pulmoner.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang prevalens PPOK eksaserbasi dengan komorbid hipertensi pulmoner, sehingga dapat digunakan sebagai acuan untuk tinjauan sistematik dan meta-analisis selanjutnya.

1.4.2 Manfaat Bagi Institusi

Dengan mengetahui prevalens angka kejadian Hipertensi Pulmoner pada PPOK eksaserbasi dengan komorbid hipertensi pulmoner, diharapkan dapat menjadi referensi untuk edukasi dan tatalaksana PPOK terutama dengan komorbid hipertensi pulmoner yang lebih baik.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK)

2.1.1. Definisi

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) adalah penyakit paru yang dapat dicegah dan diobati, ditandai dengan hambatan aliran udara yang menetap dan persisten. PPOK bersifat progresif dan disertai peningkatan respon inflamasi yang kronik pada paru dan saluran pernapasan terhadap gas atau partikel yang berbahaya. Dalam sebuah telaah sistematis dan meta analisis pada 28 negara antara tahun 1990 dan 2004 serta penelitian dari Jepang disebutkan bahwa prevalens PPOK lebih tinggi diderita pada perokok dan bekas perokok dibanding bukan perokok, dengan usia > 40 tahun lebih banyak dibanding < 40 tahun, dan prevalensi pria lebih tinggi dibanding wanita. *The Latin American Project for the Investigation of Obstructive Lung Disease* (PLATINO) memperkirakan prevalensi PPOK meningkat bertahap sesuai umur, tertinggi usia > 60 tahun. Inflamasi pada saluran napas pasien PPOK merupakan modifikasi dari respons inflamasi saluran napas terhadap iritasi kronik seperti asap rokok.¹⁵

2.1.2. Etiologi

Sifat PPOK adalah multifaktorial dengan asap rokok menjadi penyebab utama 80% sebagai faktor risiko. Keterbatasan aliran udara pada perokok terjadi lebih cepat dibanding bukan perokok yang ditandai dengan penurunan volume ekspirasi detik pertama (VEP1). Faktor risiko lainnya dapat berasal dari pejamu yaitu genetik

defisiensi α 1 antitripsin, jalan napas dan perkembangan paru. Asap rokok, polusi udara dalam dan luar ruangan, debu kerja atau bahan kimia, infeksi, status sosio ekonomi yang berhubungan dengan diet rendah ikan, sayur, buah yang mengandung antioksidan merupakan faktor risiko dari pajanan luar.¹

Bronkitis kronik adalah suatu keadaan klinik batuk kronik produktif selama 3 bulan dalam setahun dan berlangsung paling sedikit 2 tahun berturut-turut serta penyebab batuk kronik lain disingkirkan. Pada emfisema terjadi perubahan spesifik anatomi jalan napas berupa pelebaran abnormal yang permanen jalan napas bawah yaitu bronkus terminal disertai kerusakan alveoli sehingga terjadi ketidak seragaman ruang udara respirasi yaitu bentuk asinus dan komponennya terganggu bahkan hilang. Keadaan ini menyebabkan daya elastik paru menghilang sehingga terjadi keterbatasan aliran udara ekspirasi dan akhirnya terjadi hiperinflasi.¹

Kelainan utama fungsi paru akibat keterbatasan aliran udara adalah penurunan VEP1 dari 30 ml per tahun pada dewasa normal menjadi 60 ml per tahun. Selain itu faktor - faktor yang berpengaruh pada perjalanan dan perburukan PPOK antara lain: faktor genetik , usia dan jenis kelamin, pertumbuhan dan perkembangan paru, pajanan terhadap partikel, gas berbahaya, faktor sosial ekonomi, asma dan hipereaktivitas saluran napas, bronkitis kronis, infeksi berulang di saluran napas. Berdasarkan beberapa penelitian dan referensi menyatakan bahwa faktor risiko utama PPOK antara lain merokok, polutan didalam, diluar dan polutan di tempat kerja, selain itu ada juga faktor risiko lain yaitu genetik, gender, usia, konsumsi alkohol dan kurang aktivitas fisik.²

2.1.3. Faktor Risiko

1. Genetik

Faktor genetik berperan yang telah diteliti adalah defisiensi berat herediter α -1 anti tripsin, inhibitor sirkulasi mayor serin protease. Meskipun defisiensi α -1 anti tripsin relevan terhadap sebagian kecil populasi di dunia, hal tersebut menggambarkan hubungan antara gen dan lingkungan yang mengarah kepada PPOK.

2. Usia dan jenis kelamin

Studi epidemiologi telah membuktikan PPOK lebih sering diderita oleh lansia, namun belum jelas apakah proses menjadi tua akan mengakibatkan PPOK atau usia merefleksikan jumlah paparan kumulatif kehidupan. Kebanyakan studi menunjukkan prevalens dan mortalitas lebih besar pada laki-laki dibanding wanita, mungkin menggambarkan perubahan pola merokok.

3. Paparan partikel berbahaya

Paparan partikel ini dapat diperoleh dari merokok, paparan pekerjaan maupun polusi udara. Perokok memiliki prevalens yang tinggi menimbulkan gejala respirasi dan abnormalitas fungsi paru, penurunan fungsi *Forced Expiratory Volume in 1 Second* (FEV1) yang tinggi setiap tahun, dan angka mortalitas PPOK yang tinggi dibanding non perokok. Paparan pekerjaan termasuk debu organik dan inorganik, agen kimia dan asap merupakan faktor resiko yang lebih kecil.

4. Status sosio-ekonomi

Kemiskinan merupakan faktor resiko untuk PPOK tetapi komponen yang berperan masih belum jelas. Ditemukannya bukti yang kuat bahwa risiko perkembangan PPOK berbanding terbalik dengan status sosio-ekonomi.

5. Asma dan bronkhitis kronik

Dalam suatu laporan *cohort longitudinal* dari *Tucson Epidemiological Study of Airway Obstructive Disease*, orang dewasa menderita asma memiliki kecenderungan 12 kali lipat risiko mendapat PPOK dan bronkhitis kronis berhubungan dengan meningkatnya kecenderungan PPOK.

6. Infeksi saluran napas berulang

Infeksi saluran napas baik disebabkan bakteri maupun virus berperan dalam patogenesis dan progresivitas PPOK. Kolonisasi bakteri menyebabkan inflamasi jalan napas yang berperan dalam menimbulkan eksaserbasi. Riwayat infeksi saluran napas berat saat anak dapat menyebabkan penurunan fungsi paru dan meningkatkan gejala respirasi saat dewasa. Penyebab keadaan ini kemungkinan disebabkan infeksi berat pada anak menimbulkan hiperreaktivitas bronkus yang merupakan faktor risiko PPOK.²

2.1.4. Patologi, Patogenesis, dan Patofisiologi PPOK

Perubahan patologis karakteristik pada PPOK ditemukan disaluran napas, parenkim paru dan vaskular paru. PPOK ditandai dengan obstruksi aliran udara dan respon inflamasi abnormal. Terjadi respon imun bawaan dan adaptif paparan jangka panjang terhadap partikel dan gas berbahaya, terutama asap rokok. Beberapa mekanisme utama terjadi PPOK, yaitu adanya proses inflamasi kronik pada saluran

napas, stres oksidatif, gangguan keseimbangan antara proteolitik dan anti proteolitik. Inflamasi kronik dari saluran napas karena masuknya sel inflamasi ke paru sebagai respon terhadap asap rokok. Beberapa sel inflamasi seperti makrofag, neutrofil, sel T CD8+ telah diketahui berperan dalam proses inflamasi pada saluran napas pasien PPOK.¹⁶

Stres oksidatif mempunyai peran penting pada PPOK. Stres oksidatif selanjutnya akan mempengaruhi keseimbangan antara proteolitik dan anti proteolitik melalui aktivasi protease dan menonaktifkan antiproteinase. Gangguan keseimbangan antara proteolitik dan anti proteolitik pada paru, mengakibatkan kerusakan parenkim paru sehingga terjadi emfisema. Peningkatan aktivitas proteolitik ini merupakan konsekuensi dari respons inflamasi, yaitu pelepasan enzim proteolitik oleh sel inflamasi seperti makrofag dan netrofil atau juga karena faktor genetik yaitu defisiensi α 1-antitripsin. Respons inflamasi pada pasien PPOK selain melibatkan kekebalan bawaan (neutrofil, makrofag, eosinofil, sel mast, *natural killer cells*, dan sel dendritik) dan kekebalan adaptif (limfosit T dan B), tetapi juga ada aktivasi terhadap sel-sel struktural seperti sel epitel alveolar, sel endotel dan fibroblas.¹⁶

Hambatan aliran udara yang progresif memburuk merupakan perubahan fisiologi utama pada PPOK yang disebabkan perubahan saluran napas secara anatomi di bagian proksimal, perifer, parenkim, dan vaskularisasi paru dikarenakan adanya suatu proses peradangan atau inflamasi yang kronik dan perubahan struktural pada paru. Dalam keadaan normal radikal bebas dan antioksidan berada dalam keadaan dan jumlah yang seimbang, sehingga bila terjadi perubahan pada kondisi dan jumlah ini maka akan menyebabkan kerusakan di paru. Radikal bebas mempunyai peran besar menimbulkan kerusakan sel dan menjadi dasar dari berbagai

macam penyakit paru. Paparan terhadap faktor pencetus PPOK yaitu partikel *noxious* yang terhirup bersama dengan udara akan memasuki saluran pernafasan yang mengendap dan terakumulasi. Partikel tersebut mengendap pada lapisan mukus yang melapisi mukosa bronkus sehingga menghambat aktivitas silia.¹⁶

Akibatnya pergerakan cairan yang melapisi mukosa berkurang dan menimbulkan iritasi pada sel mukosa sehingga merangsang kelenjar mukosa. Kelenjar mukosa akan melebar dan terjadi hiperplasia sel goblet sampai produksi mukus yang akan berlebih. Produksi mukus yang berlebihan menimbulkan infeksi serta menghambat proses penyembuhan, keadaan ini merupakan suatu siklus yang menyebabkan terjadinya hipersekresi mukus. Manifestasi klinis yang terjadi adalah batuk kronis yang produktif. Dampak lain yang ditimbulkan partikel tersebut dapat berupa rusaknya dinding alveolus. Kerusakan yang terjadi berupa perforasi alveolus yang kemudian mengakibatkan bersatunya alveolus satu dan yang lain membentuk *abnormal large-space*.¹⁶

Selain itu, terjadinya modifikasi fungsi antiprotease pada saluran pernafasan yang berfungsi untuk menghambat neutrofil, menyebabkan timbulnya kerusakan jaringan interstitial alveolus. Seiring dengan terus terjadinya iritasi di saluran pernafasan maka semakin lama akan menyebabkan erosi epitel hingga terbentuknya jaringan parut pada saluran napas. Selain itu juga dapat menimbulkan metaplasia dan penebalan lapisan skuamosa yang dapat menimbulkan stenosis dan obstruksi irreversibel dari saluran napas. Walaupun tidak begitu terlihat seperti pada penderita penyakit asma, namun pada PPOK juga dapat terjadi hipertrofi otot polos dan hiperaktivitas bronkus yang menyebabkan masalah gangguan sirkulasi udara pada sistem pernafasan.¹⁶

Pada bronkitis kronis akan terdapat pembesaran kelenjar mukosa bronkus, metaplasia sel goblet, inflamasi saluran pernapasan, hipertrofi otot polos serta distorsi yang diakibatkan fibrosis. Sedangkan pada emfisema ditandai oleh pelebaran rongga udara distal bronkiolus terminal, yang disertai dengan kerusakan dinding alveoli yang menyebabkan berkurangnya daya renggang elastisitas paru. Terdapat dua jenis emfisema yang relevan terhadap penyakit PPOK, yaitu emfisema pan-asinar dan emfisema sentri-asinar. Pada jenis pan-asinar kerusakan pada asinar bersifat difus dan dihubungkan dengan proses penuaan serta pengurangan luas permukaan alveolus. Pada jenis sentri-asinar kelainan terjadi di bronkiolus dan daerah perifer asinar, yang banyak disebabkan oleh asap rokok.¹⁶

2.1.5. Diagnosis

Klasifikasi Keparahan Hambatan Aliran Udara pada PPOK

GOLD 1 Derajat ringan $VEP1 \geq 80\%$ prediksi

GOLD 2 Derajat sedang $50\% \leq VEP1 < 80\%$ prediksi

GOLD 3 Derajat berat $30\% \leq VEP1 < 50\%$ prediksi

GOLD 4 Derajat sangat berat $< 30\%$ nilai prediksi

Dikutip dari (4)

Diagnosis PPOK menurut Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2022 dapat dipertimbangkan bila terdapat gejala sesak napas, batuk kronik atau produksi sputum, riwayat infeksi saluran napas bawah berulang dan atau riwayat terpajan faktor risiko penyakit. Spirometri digunakan untuk menilai hambatan aliran udara persisten apabila didapatkan $VEP1/KVP < 0.70$. Tujuan utama penilaian PPOK adalah menentukan hambatan aliran udara, dampak penyakit terhadap status kesehatan pasien, risiko eksaserbasi, rawat inap atau kematian yang berguna untuk

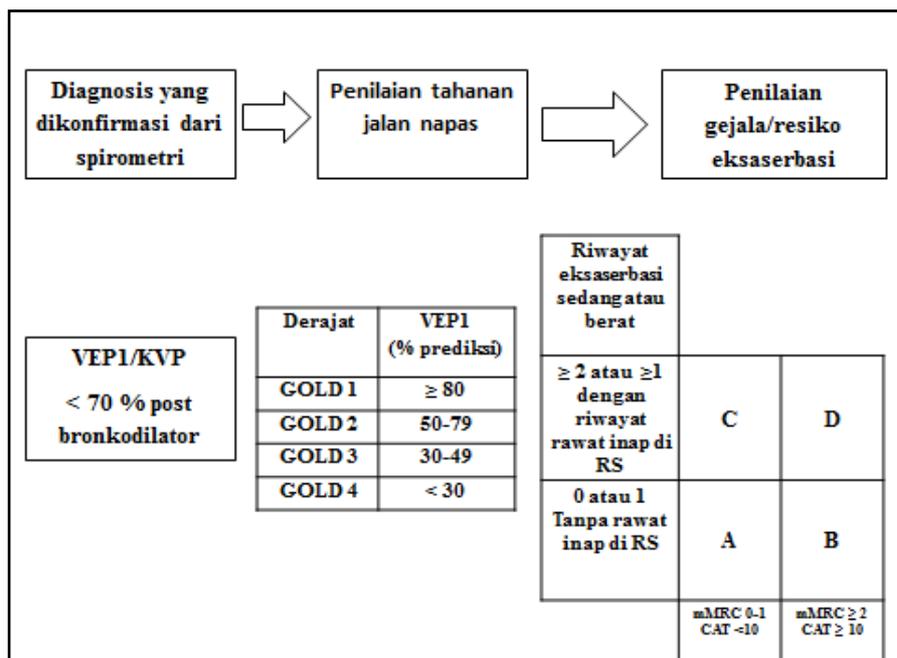
penentuan terapi. GOLD 2022 membagi PPOK berdasarkan hambatan aliran berat hambatan aliran udara yang dinilai berdasarkan hasil spirometri.⁴

Saat ini PPOK memiliki gejala yang beragam tidak hanya sesak napas saja oleh karena itu direkomendasikan menggunakan cara yang sederhana yaitu kuesioner *modified British Medical Research Council (mMRC)* dan *Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assesment Test (CAT)* dinilai cukup edkuat untuk memprediksi resiko mortalitas. Skor CAT merupakan alat ukur yang terdiri atas 8 pertanyaan dengan nilai 0 - 40 yang berhubungan dengan status kesehatan pasien. CAT dibuat untuk dapat digunakan secara luas disertai terjemahan berbagai macam bahasa yang tervalidasi. Skor CAT dapat mengukur dampak simptomatik PPOK tetapi tidak dapat digunakan untuk membagi pasien berdasarkan keparahan penyakit untuk kepentingan pengobatan. Pasien PPOK dikelompokkan berdasarkan penilaian gejala, klasifikasi spirometri dan faktor risiko riwayat frekuensi eksaserbasi dengan alat penilaian derajat PPOK atau *ABCD Assesment Tool*.⁴

Pengelompokan pasien PPOK sebagai berikut :

Kelompok A: pasien dengan resiko rendah, gejala kurang, riwayat eksaserbasi 0-1 per tahun, tanpa rawat inap karena eksaserbasi dan nilai CAT < 10 atau mMRC 0-1. Kelompok B: pasien dengan resiko rendah, gejala bertambah, riwayat eksaserbasi 0-1 per tahun, tanpa rawat inap karena eksaserbasi dan nilai CAT \geq 10 atau mMRC \geq 2. Kelompok C: pasien dengan resiko tinggi, gejala kurang dan riwayat eksaserbasi \geq 2 kali per tahun, atau riwayat ekserbasi \geq 1 kali per tahun dengan rawat inap karena eksaserbasi dan nilai CAT < 10 atau mMRC 0-1. Kelompok D: pasien dengan resiko tinggi , gejala bertambah, riwayat eksaserbasi 2 kali per tahun, atau riwayat ekserbasi \geq 1 kali per tahun dengan rawat inap karena eksaserbasi dan nilai CAT \geq 10 atau mMRC \geq 2.⁴

Edukasi, berhenti merokok, obat-obatan, rehabilitasi medik, terapi oksigen, ventilasi mekanik dan nutrisi adalah tatalaksana PPOK secara umum. Tujuan terapi PPOK stabil adalah mengurangi gejala, meningkatkan toleransi latihan, memperbaiki status kesehatan, mencegah progresifitas penyakit, mencegah dan mengobati eksaserbasi dan mengurangi mortalitas. Hal penting dari edukasi adalah menyesuaikan keterbatasan aktivitas dan mencegah kecepatan perburukan fungsi paru. Edukasi merupakan hal penting dalam pengelolaan jangka panjang PPOK. Tujuan edukasi PPOK adalah mengenal perjalanan penyakit dan pengobatan, melaksanakan pengobatan yang maksimal, mencapai aktivitas optimal dan meningkatkan kualitas hidup.



Gambar.1 Langkah penggunaan alat penilaian derajat PPOK

Dikutip dari (4)

Terapi oksigen diberikan pada PPOK stabil derajat berat dengan gagal napas kronik yang diberikan pada saat tidur atau aktivitas selama 15 jam setiap hari dengan nasal kanul 1-2 Liter/menit. Ventilasi mekanis diberikan pada PPOK yang mengalami

gagal napas akut pada saat eksaserbasi. Terapi oksigen diberikan pada PPOK stabil derajat berat dengan gagal napas kronik yang diberikan pada saat tidur atau aktivitas selama 15 jam setiap hari dengan nasal kanul 1-2 Liter/menit. Ventilasi mekanis diberikan pada PPOK yang mengalami gagal napas akut pada saat eksaserbasi.¹⁶ Obat-obatan digunakan berdasarkan derajat PPOK berupa bronkodilator yang diberikan tunggal atau dikombinasi, anti inflamasi, antibiotik bila eksaserbasi, mukolitik, antioksidan dan obat lain dengan antiinflamasi potensial. PPOK terjadi hipoksemia progresif berkepanjangan. Berhenti merokok adalah satu-satunya intervensi yang paling efektif dalam mengurangi risiko berkembangnya PPOK dan memperlambat progresivitas penyakit.¹⁶

2.2. Hipertensi Pulmoner

Hipertensi Pulmoner adalah peningkatan *mean Pulmonary Arterial Pressure* (mPAP) > 20 mmHg saat istirahat, sesuai dengan *the 6th World Symposia on Pulmonary Hypertension*. Hipertensi pulmoner diklasifikasikan menjadi 5 grup sesuai dengan patofisiologi, penyebab dan respon tatalaksana. Salah satu grup hipertensi pulmoner adalah akibat penyakit paru dan hipoksia atau hipertensi pulmoner grup 3. Munculnya hipertensi pulmoner pada kelompok ini biasanya berhubungan dengan peningkatan mortalitas dan morbiditas dari penyakit yang mendasarinya, yaitu penyakit paru obstruktif kronik, penyakit paru interstisial, penyakit paru kombinasi restriktif dan obstruktif, penyakit gangguan napas saat tidur, penyakit hipoventilasi alveolar dan paparan kronis pada ketinggian. Secara umum, angka-angka epidemiologi hipertensi pulmoner tidak diketahui dengan pasti. Penelitian di Inggris melaporkan prevalens hipertensi pulmoner sebesar 97 kasus/1.000.000 populasi dengan rasio perempuan banding pria 1 : 8.⁶

Amerika Serikat melaporkan angka kematian hipertensi pulmoner berdasarkan usia berkisar antara 4,5-12 kasus/100.000 populasi. Berdasarkan data registri besar, hipertensi pulmoner akibat penyakit jantung kiri atau hipertensi pulmoner grup 2 mempunyai prevalens yang tertinggi dibandingkan hipertensi pulmoner grup lain. Hipertensi arteri pulmoner atau hipertensi pulmoner grup I mempunyai estimasi prevalens terendah 15 kasus/1.000.000 populasi dewasa, sedangkan estimasi insidensi terendah 2,4 kasus/1.000.000/tahun populasi dewasa. Di Eropa, prevalens hipertensi arteri pulmoner berkisar antara 15-60 kasus/1.000.000 populasi dengan insidensi 5-10 kasus/1.000.000/tahun. Di Indonesia, baik hipertensi pulmoner maupun hipertensi arteri pulmoner belum mempunyai data prevalens dan insidensi yang terdokumentasi dengan baik.¹⁶

2.2.1. Epidemiologi

Registri dari salah satu rumah sakit pusat rujukan jantung di Indonesia menunjukkan bahwa prevalens dan insidensi hipertensi arteri pulmoner terbanyak adalah akibat penyakit jantung bawaan pada dewasa. Data terbaru menunjukkan kenaikan insidensi hipertensi arteri pulmoner pada kelompok usia dewasa, dengan usia rata - rata saat diagnosis antara 50-65 tahun. Hipertensi pulmoner grup 2 dan grup 3 mempunyai insidensi dan prevalens terkait penyakit yang mendasarinya, yaitu penyakit jantung kiri dan penyakit paru kronik. Belum ada data yang pasti tentang insidensi dan prevalens hipertensi pulmoner grup ini. Pada kasus hipertensi pulmoner akibat tromboemboli kronik atau *Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension* (CTEPH), prevalens 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 prevalens maupun insidensinya.⁸

2.2.2. Faktor Risiko Hipertensi Pulmoner

1. Riwayat keluarga:

Jika terdapat dua atau lebih anggota keluarga pada satu garis keturunan dengan hipertensi pulmoner, maka risiko seseorang menderita hipertensi pulmoner akan meningkat.

2. Obesitas dan riwayat *Obstructive Sleep Apnea*

Obesitas sendiri bukan merupakan faktor risiko, namun obesitas dengan riwayat *Obstructive Sleep Apnea* (OSA) dapat meningkatkan risiko hipertensi pulmoner.

3. Jenis kelamin

Hipertensi pulmoner ditemukan 2,5 kali lebih tinggi pada wanita dibandingkan pria.

4. Penyakit lain

Penyakit jantung bawaan, penyakit paru, penyakit hepar, dan kelainan jaringan lunak dapat meningkatkan risiko hipertensi arteri pulmoner, hipertensi pulmoner juga dilaporkan memiliki prevalens lebih tinggi pada pasien dengan gangguan jantung kiri, dengan perkiraan 25-83%.

5. Usia

Prevalens hipertensi pulmoner juga ditemukan meningkat seiring dengan usia.⁹

2.2.3. Hipertensi Pulmoner Akibat Penyakit Paru Obstruktif Kronik

Hipertensi pulmoner adalah kelainan patofisiologi pada pembuluh darah paru yang dapat melibatkan berbagai kondisi klinis dan dapat menjadi komplikasi dari penyakit kardiovaskular dan respirasi. Hipertensi pulmoner ditandai dengan peningkatan tekanan rata – rata arteri pulmoner *mean Pulmonary Artery Pressure* (mPAP) di atas normal, yaitu > 20 mmHg dan *Pulmonary Vascular Resistance* (PVR) di atas normal, pada kondisi istirahat. Gangguan jantung kronik sering dijumpai seiring memberatnya PPOK, selain memiliki faktor risiko yang sama seperti merokok, peningkatan usia, inaktivitas fisik dan inflamasi sistemik. Hal ini juga akan meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas pasien PPOK. Adanya gangguan jantung juga berkontribusi dalam memberatnya PPOK, menjadi penyebab tersering pasien di rawat inap dan sering mengakibatkan kematian.¹⁷

2.2.4. Hubungan Patofisiologi antara PPOK dengan Hipertensi Pulmoner

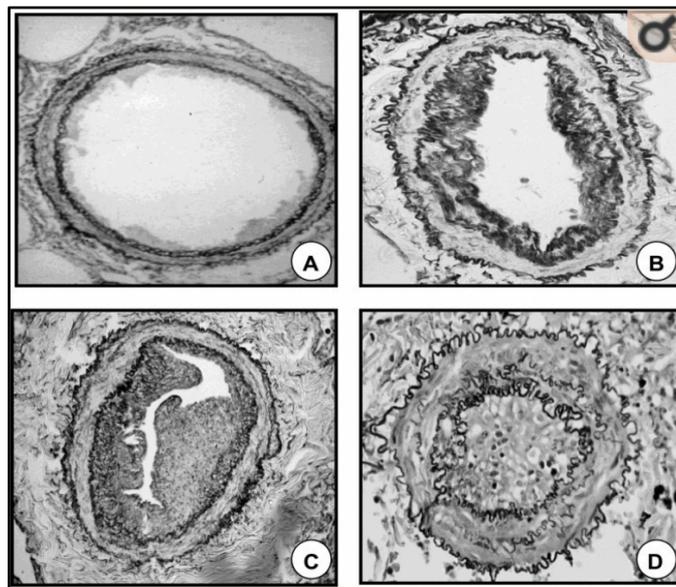
Patofisiologi hipertensi pulmoner melibatkan proses remodeling pada pembuluh darah pulmoner, mulai dari arteri pulmoner utama, arteri lobaris, arteri segmentalis arteri distalis, arteriola pulmonari, kapiler sampai ke vena pulmonari post kapiler. Proses lesi remodeling tersebut berlangsung secara bertahap dan dalam berbagai derajat keparahan lesi. Pada sistim arteri, proses remodeling meliputi: 1). akumulasi sel-sel abnormal pada endotel dan lapisan intima (fibrosis intima, lesi trombotik dan lesi fleksiform), otot polos arteri pulmonari (hipertrofi atau hiperplasi otot polos dan infiltrasi fibroblas), dan lapisan adventisia (fibrosis adventisia), 2). berkurangnya atau hilangnya densitas arteriola pulmonari prekapiler, dan 3). infiltrasi perivaskular oleh sel-sel inflamasi yang berlebihan (limfosit B dan T, sel mast, sel dendritik, makrofag dan sebagainya).²⁴

Hipertensi pulmoner sering terjadi pada PPOK, peningkatan tekanan arteri pulmoner biasanya ringan hingga sedang. Banyak studi yang membuktikan adanya hipertensi pulmoner memiliki dampak negatif terhadap kelangsungan hidup pasien PPOK. Penilaian hipertensi pulmoner secara non invasif pada PPOK dengan menggunakan elektrokardiogram, ekokardiogram dan *Brain Natriuretic Peptide* (BNP) telah menunjukkan hasil yang bertolak belakang antara beratnya hipertensi pulmoner dengan keberlangsungan hidup pasien. Hipoksia kronik memegang peranan penting dalam patogenesis kelainan kardiovaskular pada PPOK dan menginduksi remodeling pembuluh darah. Vasokonstriksi pembuluh darah yang dicetuskan oleh hipoksia dan inflamasi kronik akan menyebabkan perubahan struktural pada arteri pulmoner.¹⁸

Penebalan pada tunika intima dan tunika media terjadi pada arteri pulmoner kecil, disertai dengan hipertrofi dan hiperplasia pada sel di lapisan intima. Disfungsi endotel arteri pulmoner juga ditemui pada PPOK, sejalan dengan defisiensi *nitric oxide synthase* dan *prostacyclin synthase* sebagai mediator vasodilatasi. Peningkatan *vascular endothelial growth factor* ditemukan pada jaringan paru dan berkorelasi dengan derajat penebalan intima. Peningkatan sel-sel inflamasi di dinding pembuluh darah juga berkorelasi dengan penebalan dinding arteri pulmoner, sama halnya dengan relaksasi abnormal pada pembuluh darah. Hiperinflasi dinamik akibat terperangkapnya udara pada PPOK akan menyebabkan kompresi dinamik pada arteri pulmoner serta mengganggu *recoil elastic* paru.²⁰

Proses remodeling yang terjadi pada hipertensi pulmoner akibat PPOK yaitu: (1) vasokonstriksi arteria pulmonari sebagai mekanisme protektif terhadap hipoksia alveolar. Proses ini menyebabkan vasokonstriksi pulmoner dan meningkatkan *Pulmonary Vascular Resistance* (PVR), (2) remodeling pembuluh darah pulmoner

melalui proliferasi sel otot polos longitudinal pada arteri dan arteriola pulmonari dan neovaskularisasi arteriola pulmonari yang menyebabkan kekakuan (*stiffening*), (3) gangguan fungsi endotel yaitu meningkatkan pelepasan agen vasokonstriksi dan penurunan agen vasodilator, (4) inflamasi yang menyebabkan infiltrasi sitokin pada dinding arteria pulmonari 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.²²



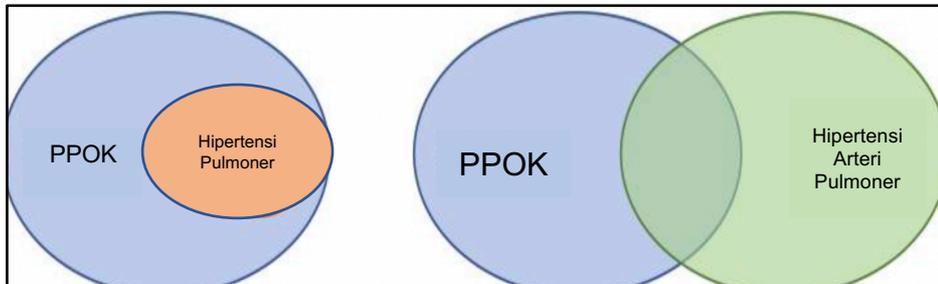
Gambar 2. Remodeling lapisan arteri pulmoner pada hipertensi pulmoner

Keterangan : Terjadi remodeling lapisan arteri pulmoner pada pasien hipertensi pulmoner.

- A. Lapisan arteri pulmoner tanpa PPOK
- B. Lapisan intima pada arteri pulmoner yang mengalami remodeling sedang pada pasien PPOK dengan hipertensi pulmoner ringan.
- C. Lapisan intima pada arteri pulmoner yang mengalami remodeling besar pada pasien PPOK dengan hipertensi pulmoner berat.

D. Arteri pulmonalis menunjukkan hipertrofi otot yang menonjol pada pasien dengan hipertensi arteri pulmoner.

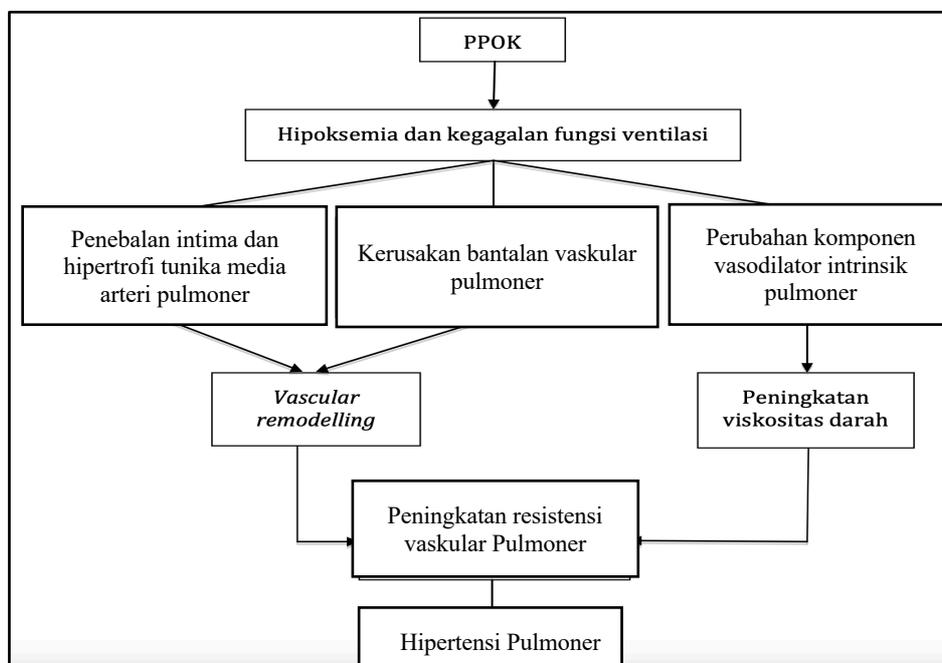
Dikutip dari (3)



Gambar 3. Potensial menjadi hipertensi pulmoner berat

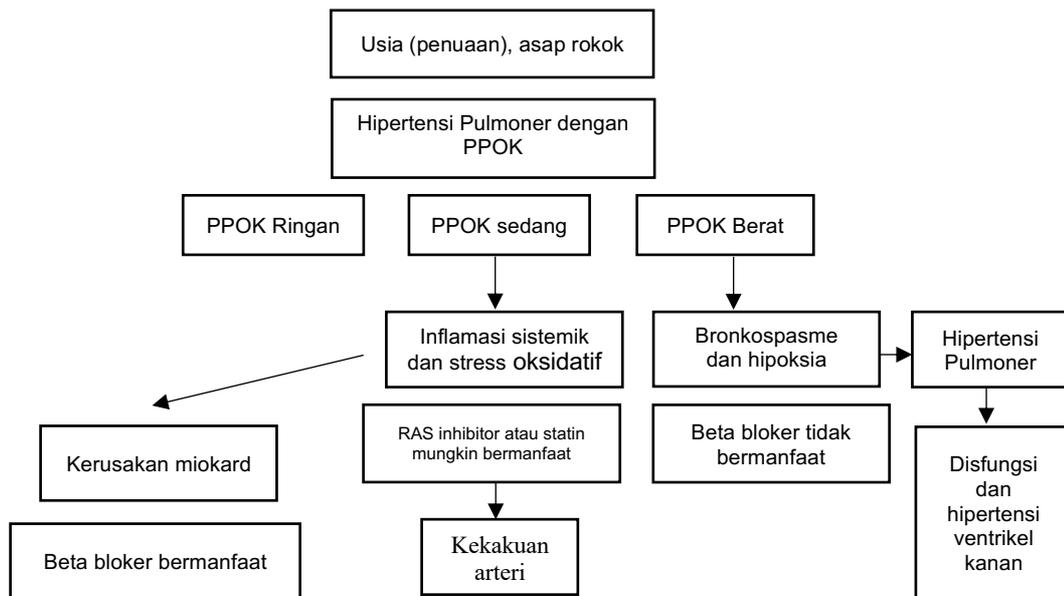
Keterangan : Secara hipotesis, pada pasien PPOK, hipertensi pulmoner berat dapat terjadi sebagai akibat dari bentuk agresif penyakit pembuluh darah paru karena PPOK atau karena ada hipertensi arteri pulmoner yang menyertai.

Dikutip dari (3)



Gambar 4. Skema PPOK menyebabkan hipertensi pulmoner

Dikutip dari (18)



Gambar 5. Hubungan patofisiologi antara PPOK dan Hipertensi pulmoner

Dikutip dari (3)

2.2.5. Hipertensi Pulmoner Secara Hemodinamik

Hipertensi pulmoner secara hemodinamik yaitu peningkatan *mean Pulmonary Arterial Pressure* (mPAP) > 20 mmHg melalui *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. Namun, peningkatan mPAP > 20 mmHg saja tidak bisa digunakan untuk menentukan kondisi klinis khusus yang mendasari proses patofisiologi hipertensi pulmoner. Hal ini disebabkan karena peningkatan mPAP mempunyai berbagai penyebab, antara lain peningkatan *Cardiac Output* (CO), pirau jantung dari kiri ke kanan, peningkatan *Pulmonary Artery Wedge Pressure* (PAWP) pada penyakit jantung kiri, kondisi hiperviskositas dan *Pulmonary Vascular Disease* (PVD) akibat perubahan remodeling pada arteri pulmoner distalis atau arteriola.

Dengan demikian selain mPAP, mengikutsertakan parameter *Pulmonary Vascular Resistance* (PVR) pada definisi hipertensi pulmoner dapat memberikan gambaran karakteristik patofisiologi dan lebih bermakna secara klinis. Nilai PVR merupakan hasil perhitungan dari formula: $(mPAP-PAWP)/CO$, sehingga penilaian PVR dapat membedakan kenaikan mPAP akibat PVD secara pre kapiler, akibat kenaikan PAWP atau kenaikan CO secara post kapiler atau kombinasi dari keduanya. Sehingga secara hemodinamik, berdasarkan ketiga parameter tersebut, yaitu mPAP, PVR dan PAWP, maka definisi hipertensi pulmoner dibagi menjadi 3 yaitu: hipertensi pulmoner pre kapiler, hipertensi pulmoner post kapiler terisolasi, dan kombinasi dari hipertensi pulmoner pre dan post kapiler.^{3,9}

| | |
|---------------------------------------|---|
| PPOK tanpa Hipertensi Pulmoner | mPAP < 21 mmHg mPAP 21 – 24 mmHg dengan PVR < 3 WU |
| PPOK dengan Hipertensi Pulmoner | mPAP 21 – 24 mmHg dengan PVR >/ 3WU mPAP 24 – 34 mmHg |
| PPOK dengan Hipertensi Pulmoner Berat | PAP >/ 35 mmHg PAP >/ 25 mmHg dengan kardiak indeks </2,0 L/m/m ² |

Tabel 1. Klasifikasi hemodinamik hipertensi pulmoner pada PPOK

Dikutip dari (3)

| Risiko dan kematian akibat Hipertensi Pulmoner |  |  |  |  |
|--|---|---|--|---|
| | PPOK tanpa Hipertensi Pulmoner | PPOK dengan Hipertensi Pulmoner pasca-kapiler | "Sebanding" Hipertensi Pulmoner ringan- | Vaskular pulmoner Fenotip |
| FEV ₁ | ↓↓ / ↓↓↓ / ↓↓↓↓ | ↓↓ / ↓↓↓ / ↓↓↓↓ | ↓↓↓ / ↓↓↓↓ | ↓ |
| DLCO | N / ↓ | ↓ | ↓ / ↓↓ | ↓↓↓ |
| 6MWT CPET | ↓ | ↓ | ↓ / Keterbatasan ventilasi | ↓ / Keterbatasan Kardiovaskular |
| PaO ₂ | N / ↓ | N / ↓ | ↓↓ / ↓↓↓ / ↓↓↓↓ | ↓↓ / ↓↓↓ / ↓↓↓↓ |
| Pulmonary hemodynamics | mPAP ≤20 mmHg or mPAP 21-24 mmHg & PVR <3 WU | mPAP >20 mmHg PAWP >15 mmHg | mPAP 21-24 mmHg & PVR ≥3 WU or mPAP 25-34 mmHg | mPAP 25-34 mmHg & CI <2.5 L/min/m ² or mPAP ≥35 mmHg |

Gambar 6. Risiko kematian akibat hipertensi pulmoner dan PPOK

Dikutip dari (3)

2.2.6. Pemeriksaan penunjang

1. Elektrokardiografi

Kelainan pada Elektrokardiografi (EKG) sering ditemukan pada hipertensi pulmoner derajat berat. Akan tetapi, tidak ditemukannya kelainan pada EKG bukan berarti diagnosis hipertensi pulmoner tersingkir. Kelainan EKG yang dapat ditemukan, antara lain P pulmonal, *right axis deviation*, hipertrofi ventrikel kanan, strain ventrikel kanan, *right bundle branch block*, dan pemanjangan QT *corrected* (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.²⁶

2. *High Resolution Computed Tomography* (HRCT) dan X-Ray Toraks

Pembesaran atrium dan ventrikel kanan juga terdapat pada beberapa kasus hipertensi pulmoner yang sudah lanjut. Dengan radiologi ini dapat melihat pembesaran arteria pulmonari atau ventrikel kanan, serta membantu penegakan diagnosis diferensial hipertensi pulmoner jika terdapat tanda penyakit paru pada hipertensi pulmoner grup 3 atau kongesti vena pulmonari akibat kelainan jantung kiri pada hipertensi pulmoner grup 2. Seperti EKG, hasil rontgen toraks yang normal tidak dapat eksklusi adanya hipertensi pulmoner.^{11,13}

3. Laboratorium dan Imunologi

Pemeriksaan darah kurang berperan dalam penegakan diagnosis hipertensi pulmoner, tetapi dapat membantu membedakan jenis hipertensi pulmoner serta mengetahui ada tidaknya komplikasi pada organ lain. 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 trombofilia dan *Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension* (CTEPH) sebaiknya diperiksa parameter untuk koagulopati dan trombofilia, seperti antikardiolipin antibodies, lupus antikoagulan dan anti- β 2-glikoprotein antibodi.²¹

4. Tes Fungsi Paru dan Analisis Gas Darah

Tes fungsi paru harus mencakup kapasitas total paru dan *Diffusing capacity of the Lung for Carbon Monoxide* (DLCO). Mayoritas pasien dengan hipertensi arteri pulmoner didapatkan komponen restriktif ringan. Penurunan DLCO yang nyata yaitu < 60% prediksi atau hipoksemia berat saat aktivitas menandakan adanya penyakit oklusi vena atau hemangiomatosis pada kapiler paru.²¹

5. Uji Latih Kardiopulmoner

Bersifat non invasif dan merupakan tes pengukuran hemodinamik. Uji latih ini dapat mengukur derajat hipoperfusi relatif dari paru terhadap sirkulasi sistemik yang terjadi saat latihan pada pasien dengan hipertensi pulmoner, menentukan derajat keparahan dari keterbatasan latihan, serta menilai respon terapi. Uji latih kardiopulmoner 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 hipertensi arteri pulmoner namun tidak bergejala, tetapi dapat digunakan untuk menilai kapasitas latihan pada pasien yang telah terdiagnosis hipertensi arteri pulmoner dan menentukan prognosis.¹⁸

6. Ekokardiografi

Merupakan salah satu modalitas pencitraan kardiovaskular dengan metode yang bersifat non invasif, cepat, portabel dan akurat untuk mengevaluasi fungsi dan anatomi jantung. Sensitivitas sebesar 83% serta spesifisitas sebesar 72% dalam mendeteksi hipertensi pulmoner. Sensitivitas dan spesifisitas yang baik tersebut menegaskan bahwa ekokardiografi dapat digunakan dalam skrining,

menegakkan diagnosis kelainan jantung dan mengevaluasi perburukan jantung pada penderita PPOK. Ekokardiografi memiliki berbagai modalitas dalam menilai fungsi dan anatomi jantung. Dengan modalitas 2 dimensi, *M mode*, *colour Doppler*, *tissue Doppler* maupun *pulse wave Doppler*.

Penilaian jantung dengan mengkombinasikan keseluruhan modalitas tersebut dapat memberikan hasil yang baik. Penilaian pada penderita PPOK yang mengalami keterlibatan jantung antara lain adalah pembesaran ruang jantung kanan seperti dilatasi atrium, hipertrofi ventrikel atau dilatasi ventrikel disertai regurgitasi katup trikuspid, peningkatan tekanan sistolik arteri pulmoner, disfungsi ventrikel kanan, abnormalitas gerakan septum interventrikel, gangguan diastolik dan hipertrofi ventrikel kiri serta beratnya hipertensi pulmoner. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk menemukan perubahan temuan ekokardiografi pada penderita PPOK.¹⁴

7. Kateterisasi jantung kanan

Dinamakan juga *Right Heart Catheterization* (RHC) menjadi standar baku untuk menegakkan diagnosis hipertensi pulmoner secara hemodinamik. Pada hipertensi pulmoner akibat penyakit paru dan atau hipoksia, RHC tidak dilakukan pada semua pasien. Pemeriksaan ini dilakukan pada kondisi tertentu, yaitu: (1) kecurigaan hipertensi pulmoner berat, (2) bila manajemen pasien akan terpengaruh oleh hasil RHC seperti 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.¹⁰

2.2.7. Prinsip Tatalaksana Hipertensi Pulmoner pada Penyakit Paru Obstruktif

Kronik

Tinjauan kepustakaan oleh Finks *et al* menyebutkan beberapa prinsip penting terkait tatalaksana hipertensi pulmoner pada pasien PPOK yang harus diperhatikan, yaitu :

1. Pasien dengan PPOK dan hipertensi pulmoner secara umum memiliki komorbid penyakit kardiovaskular, misalnya gagal jantung dan penyakit arteri koroner. Oleh karena itu, evaluasi dan skrining terhadap penyakit tersebut sebaiknya dilakukan rutin.
2. Penelitian mengenai tatalaksana hipertensi pulmoner pada pasien PPOK sampai saat ini jumlahnya terbatas, tetapi rekomendasi tatalaksana tetap harus mempertimbangkan risiko efek samping pada paru.
3. Secara garis besar, pemberian *Angiotensin Converting Enzyme inhibitors* (ACEi), *Angiotensin Receptor Blockers* (ARB), *Calcium Channel Blocker* (CCB), dan diuretik merupakan pilihan awal untuk tatalaksana hipertensi pada pasien PPOK. Dengan syarat penambahan obat antihipertensi tersebut tetap dapat mengontrol gejala PPOK.
4. Secara umum, target pengendalian tekanan darah pada pasien PPOK adalah <130/80 mmHg. Pada pasien yang belum tercapai target tekanan darahnya, perlu dikaji berbagai faktor risiko yang mungkin membuat pengendalian tekanan darah lebih sulit dilakukan, seperti obesitas, eksaserbasi PPOK yang sering, serta masalah psikososial maupun depresi yang dapat menurunkan kepatuhan terhadap pengobatan.⁶

Tatalaksana yang diperlukan bergantung pada tipe hipertensi pulmoner yang dimiliki. Belum ada terapi yang bisa langsung menyembuhkan hipertensi pulmoner. Hal yang bisa diperbuat adalah mengontrol gejala dan memperlambat progresivitas penyakit. Pada hipertensi pulmoner tipe 2, 3, dan 4, mengobati penyakit yang mendasari dapat membantu dalam tatalaksana kondisi hipertensi pulmonernya. Bila tidak dikontrol dengan baik, penderita dapat cepat mengalami gagal jantung hingga kematian. Akan tetapi, dengan tatalaksana yang sesuai, seseorang dengan hipertensi pulmoner akan memiliki kualitas hidup yang baik.⁶

2.2.8. Tatalaksana

1. Terapi Oksigen

Terapi yang telah menunjukkan hasil yang cukup menguntungkan untuk kelangsungan hidup pasien PPOK dengan hipertensi pulmoner adalah penggunaan terapi oksigen jangka panjang. Penelitian yang dilakukan oleh *the Medical Research Council* (MRC) menunjukkan bahwa penggunaan 15 jam terapi oksigen setiap harinya pada pasien PPOK dengan PaO₂ istirahat < 55 mmHg atau < 59 mmHg dan tanda gagal ventrikel kanan atau dengan polisitemia mengurangi 5 tahun angka kematian dari kisaran 67% menjadi 45% dibanding dengan pasien tanpa terapi oksigen. Mekanisme bagaimana terapi oksigen dapat meningkatkan kelangsungan hidup belum diketahui secara jelas; terdapat 2 hipotesis: (1) terapi oksigen mengurangi vasokonstriksi dan menurunkan resistensi vaskular paru yang kemudian meningkatkan isi sekuncup ventrikel kanan; (2) meningkatkan kadar oksigen arteri dan meningkatkan hantaran oksigen ke jantung, otak dan organ vital yang lain.⁵

Indikasi penggunaan terapi oksigen (di rumah) adalah : (a) $PaO_2 \leq 55\text{mmHg}$ atau $SaO_2 \leq 88\%$; (b) PaO_2 55-59 mmHg disertai salah satu dari edema yang disebabkan oleh gagal jantung kanan; atau didapatkan P pulmoner pada EKG atau eritrositosis dimana hematokrit $> 56\%$. Namun untuk terapi oksigen jangka panjang ini, selain memerlukan biaya yang cukup mahal, efek samping berupa retensi CO_2 dan luka bakar dapat terjadi, terutama pada pasien yang masih merokok. Tingkat kepatuhan pasien juga masih bervariasi, sekitar 45 hingga 70%. Ventilasi bertekanan positif untuk pasien dengan *Obesity Hypoventilation Syndrome* (OHS) dan *Obstructive Sleep Apneu* (OSA). Penanganan pasien hipertensi pulmoner pada pasien dengan OHS dan OSA adalah untuk mengatasi penyakit yang mendasarinya.⁵

Beberapa penelitian menjelaskan perbaikan signifikan pada tekanan arteri pulmoner diterapi *Continous Positive Airway Pressure* (CPAP) yang efektif. Penurunan nilai *Pulmonary Arterial Pressure* (PAP) yang terjadi setelah terapi CPAP dihubungkan dengan perbaikan fungsi endotelial pulmoner dengan eliminasi hipoksemia intermiten. Sementara data terbaru menunjukkan perbaikan pada pasien dengan hipertensi pulmoner dengan terapi CPAP, perbaikan secara klinis justru belum jelas terutama pada pasien dengan hipertensi pulmoner ringan hingga sedang yang diamati pada pasien OSA tanpa ada kelainan pulmoner atau kelainan jantung sebelumnya.¹⁹

2. Nitrit Oksida

Nitrit oksida (NO) yang dihasilkan oleh oksigen dan L-arginin memfasilitasi relaksasi otot polos dan menurunkan resistensi pembuluh darah pulmoner. Karena NO sangat gampang berikatan dengan hemoglobin, efek ini hanya

terbatas pada paru tanpa peningkatan dalam vasodilatasi sistemik. Inhalasi NO digunakan untuk perbaikan hemodinamik dan kapasitas latihan pada hipertensi pulmoner sekunder. *Pulsed inhalation* campuran NO dan oksigen, saat dibandingkan dengan *Long Term Oxygen Therapy* (LTOT) pada pasien PPOK stabil dengan hipertensi pulmoner, didapatkan perbaikan mPAP dan PVR. Namun terapi ini cukup mahal, sulit secara logistik, dan dihubungkan dengan methemoglobinemia, sehingga jarang diterapkan.⁸

3. Penghambat PDE-5.

Enzim PDE-5 *catabolises cyclic Guanosine Monophosphate* (c-GMP). Sebagai pembawa pesan sekunder NO yang memberikan efeknya pada sel otot polos arteri pulmoner. Dengan menghambat enzim penghambat PDE-5 ini, meningkatkan konsentrasi c-GMP pada otot polos pembuluh darah arteri pulmoner diikuti stimulasi NO yang kemudian menghasilkan efek vasodilatasi. Sildenafil, suatu penghambat PDE-5, dapat menjadi pilihan dibandingkan dengan agen vasodilator lainnya., terutama pada pasien dengan PPOK berat, hipertensi pulmoner dan fungsi ventrikel kanan yang buruk, karena efek hemodinamik yang lebih selektif pada sirkulasi pulmoner. Penghambatan PDE-5 dengan sildenafil mengurangi peningkatan PAP dan remodeling vaskular saat diberikan sebelum terjadi hipoksia yang berat dan saat diberikan sebagai terapi selama terjadinya hipoksia akibat hipertensi pulmoner.⁸

4. Vasodilator

Vasodilator seperti nitrat, hidralazin, antagonis kalsium, agonis alfa adrenergik, ACEi dan prostaglandin sampai saat ini belum direkomendasikan

pemakaiannya secara rutin. Rubin menemukan pedoman untuk menggunakan vasodilator bila didapatkan 4 respon hemodinamik sebagai berikut: (1) resistensi vaskular paru diturunkan minimal 20%; (2) curah jantung meningkat atau tidak berubah; (3) tekanan arteri pulmoner menurunkan atau tidak berubah; (4) tekanan darah sistemik tidak berubah secara signifikan. Kemudian dilakukan evaluasi setelah 4 atau 5 bulan untuk menilai apakah keuntungan hemodinamik di atas masih menetap atau tidak.³

Antagonis reseptor *Endothelin Receptor Antagonis* (ERA). Ekspresi berlebihan reseptor - reseptor ini dapat ditemukan pada arteri pulmoner perokok dibandingkan dengan pasien yang tidak merokok. Bosentan, suatu antagonis reseptor endotelin nonselektif, telah menunjukkan kerja yang mengurangi ekspresi endotelin reseptor yang berlebihan dan dipertimbangkan sebagai terapi pilihan pada pasien PPOK dengan hipertensi pulmoner. Penelitian lainnya menunjukkan hasil yang maksimal dalam tes berjalan 6 menit pada pasien - pasien PPOK dengan penggunaan bosentan jangka panjang, yaitu selama 13 sampai 18 minggu, dan tanpa disertai efek samping dan tanpa perubahan penggunaan oksigen.²¹

Prostacyclin merupakan suatu vasodilator yang disekresi oleh sel endotelian. Berbagai bentuk *prostacyclin* telah lama digunakan sebagai terapi pasien dengan hipertensi pulmoner dengan tingkat keberhasilan yang cukup bervariasi. Penelitian terbaru mengenai efek Prostaglandin E1 (PGE1) intravena menunjukkan penurunan resistensi vaskular pulmoner dengan meningkatkan *cardial output* (CO) namun dihubungkan dengan memburuknya *V/Q mismatch* dan meningkatkan hipoksemia. Prostaglandin inhalasi, yang

pengiriman lokalnya menargetkan hanya area paru yang sistem ventilasinya baik, mengurangi *V/Q mismatch* dengan distribusi sistemik dan efek samping yang minimal. Penelitian yang dilakukan oleh Park menunjukkan perbaikan kapasitas latihan yang cukup signifikan pada pasien PPOK stabil dengan hipertensi pulmoner yang diterapi dengan bosentan, sildenafil dan beraprost selama 6 minggu. Secara umum efek vasodilator spesifik pada hipertensi pulmoner tipe 3 masih kontroversi dengan tidak adanya hasil yang cukup signifikan yang ditunjukkan dalam perbaikan baik mortalitas ataupun perburukan klinis menurut waktu.²⁴

Calcium Channel Blockers (CCB). Sebagai vasodilator non selektif, telah lama digunakan sebagai terapi untuk hipertensi pulmoner. Namun penggunaannya masih diperdebatkan, karena dapat memperburuk *V/Q mismatch*, kurangnya efektivitas pada penggunaan jangka panjang dan tingginya kejadian efek samping seperti edema tungkai, sakit kepala dan kemerahan pada wajah. Penelitian terbaru mengenai felodipine, kalsium *channel bloker dihidropiridine non selektif*, secara signifikan memperbaiki hemodinamik pulmoner pada pasien dengan PPOK dan efek samping yang minimal.²⁵

5. *Angiotensin Converting-Enzyme Inhibitors* (ACEi) dan *Angiotensin Receptor Blockers* (ARB)

Pemberian ACEi dan ARB harus mempertimbangkan keuntungan dan kerugian pada pasien dengan PPOK. Pedoman *American Heart Association* melaporkan kedua obat tersebut dapat menurunkan risiko komplikasi kardiovaskular dan serebrovaskular pada populasi umum. Suatu penelitian kohort retrospektif yang dilakukan pada pasien PPOK dengan berbagai faktor risiko kardiovaskular,

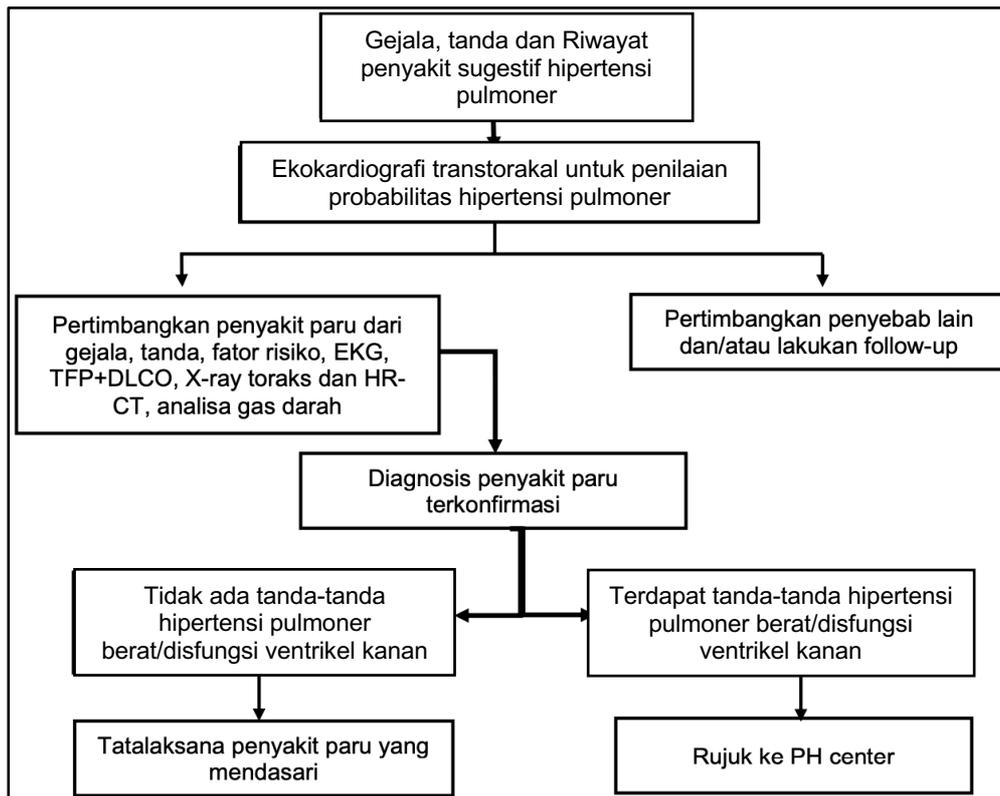
melaporkan bahwa penggunaan ACEi maupun ARB dapat memiliki efek protektif, baik pada sistim kardiovaskular sekitar 95% dan respiratorik 95% pada pasien PPOK. Berbeda dengan diuretik, pemberian ACEi dan ARB dapat meningkatkan kadar kalium sehingga dapat menurunkan risiko hipokalemia terkait penggunaan terapi agonis reseptor beta 2, sehingga dapat dijadikan pilihan pada pasien yang memiliki risiko terjadinya hipokalemia.

6. Statin

Selain efek menurunkan kadar kolesterol dan sebagai imunomedulator, statin juga diketahui dapat memperbaiki hipertensi pulmoner pada pasien PPOK. Pada penelitian *double-blind* uji plasebo dan kontrol yang dilakukan pada 53 pasien PPOK dengan hipertensi pulmoner yang diterapi dengan pravastatin selama 6 bulan, didapatkan perbaikan yg signifikan pada kapasitas latihan, skor sesak dan tekanan pulmoner.²¹

7. Riociguat

Riociguat merupakan stimulator *soluble Guanylate Cyclase* (sGC), suatu molekul yang berikatan dengan NO dan menstimulasi cGMP. Dengan profil keamanan yang cukup baik dan memperbaiki kapasitas latihan, gejala serta hemodinamik pulmoner pada pasien hipertensi arteri pulmoner dan hipertensi pulmoner tromboembolik kronik.²¹



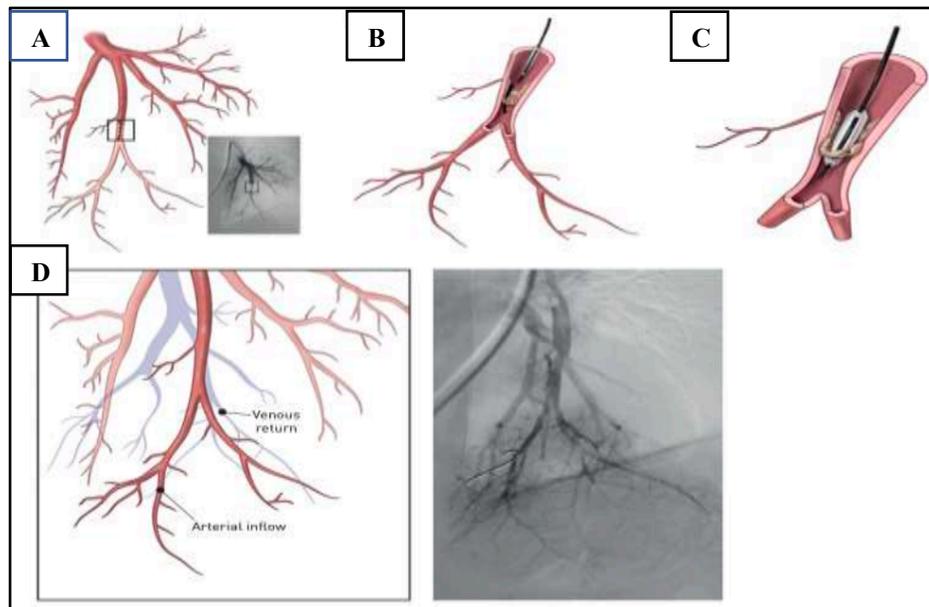
Gambar 7. Diagram alur diagnosis dan tatalaksana Hipertensi Pulmoner akibat PPOK

Dikutip dari (8)

8. *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 pulmoner berulang setelah *Pulmonary Endarterectomy*. Pada pasien yang *inoperable*, maka BPA menjadi pilihan yang utama. 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.¹²



Gambar 8. *Ballon Pulmonary Angioplasty (BPA)*

a) Angiografi paru, menunjukkan stenosis subsegmen ke-10 arteri segmental pada 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 *Pulmonary Endarterectomy (PEA)*, material fibrosis tidak dibuang dari arteri, tetapi didesak ke dinding pembuluh darah.

Dikutip dari (12)

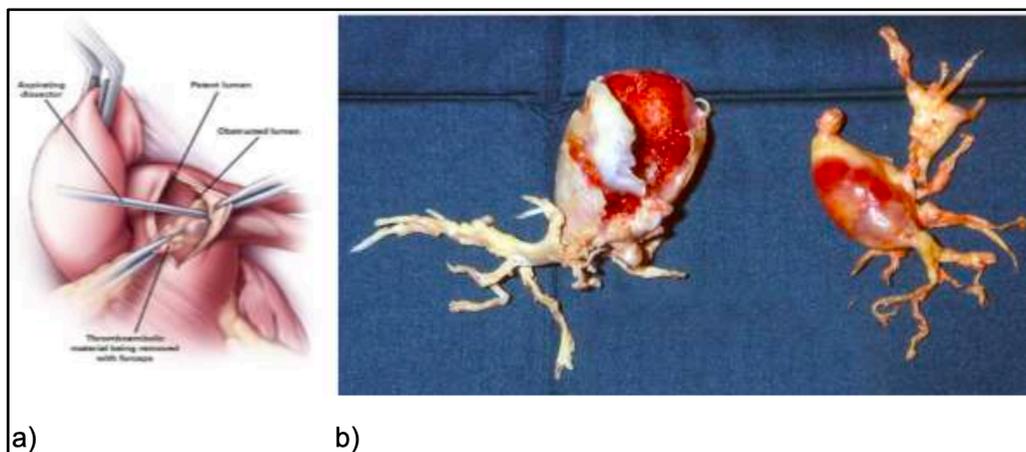
9. *CT Pulmonary Angiography (CTPA)*

Penelitian terbaru kini menunjukkan *CT Pulmonary Angiography (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%. CTPA beresolusi tinggi dapat menampilkan parenkim paru dan mengidentifikasi emfisema, penyakit bronkus, penyakit paru interstisial, infark, malformasi, struktur vaskular paru, serta adanya tromboemboli di vaskular paru.⁷

10. Pembedahan dengan *Pulmonary Endarterectomy* (PEA)

Pembedahan PEA dikerjakan dengan menghentikan seluruh sirkulasi dan dalam kondisi hipotermia 18-20 derajat *celcius*, sehingga bagian distal cabang arteri pulmonari dapat terlihat jelas. Insisi arteri *pulmonary intrapericardial* dilakukan tanpa membuka pleura. Waktu yang dibutuhkan biasanya kurang dari 40 menit.



Gambar 9. *Pulmonary Endarterectomy* (PEA)

a.) Lapang pandang intralumener arteri pulmonari ketika *Pulmonary Endarterectomy*, b.) Material tromboembolik yang diambil dari arteri pulmoner kanan dan kiri

Dikutip dari (20)

Kerangka Teori

