

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Kelahiran Bayi Prematur

##### 2.1.1 Prematur

Kelahiran prematur atau disebut juga *preterm* adalah kelahiran yang terjadi pada usia kehamilan 20-37 minggu yang dihitung mulai hari pertama haid terakhir (HPHT). Bayi prematur diklasifikasikan menjadi 3 kategori yaitu, bayi sangat prematur atau *very preterm* (28-<33 minggu), bayi premature sedang atau *moderately preterm* (33-<35 minggu) dan bayi prematur ambang batas atau *late preterm* (35-<37 minggu) (Harju *et al.*, 2014).

Kelahiran prematur memiliki resiko besar karena berkaitan dengan kurangnya organ-organ pada bayi lahir, seperti paru-paru, otak, gastrointestinal (Grzesiak *et al.*, 2018). Menurut data, kematian yang terjadi pada neonatus, 80% disebabkan oleh prematuritas, sedangkan 10% pada bayi yang selamat, dikatakan memiliki permasalahan jangka panjang (Sarwono, 2010). Dapat dikatakan bahwa, persalinan prematur memiliki resiko mortalitas dan morbiditas yang sangat tinggi bagi bayi (Yetti, 2013). Kejadian kelahiran bayi prematur di Indonesia diperkirakan 7 – 14% yaitu sekitar 459.200 – 900.000 bayi per tahun (Utami *et al.*, 2013).

##### 2.1.2 Etiologi

Penyebab pasti kelahiran prematur dapat diketahui dengan mudah, namun adapula yang tidak dapat dikenali dengan jelas. Beberapa faktor yang mempunyai pengaruh besar terhadap prematuritas dapat dikelompokkan menjadi 3 bagian, yaitu faktor ibu, faktor janin dan plasenta, serta faktor lain (Utami *et al.*, 2013)). Faktor kehamilan yang berpengaruh terhadap kelahiran prematur adalah :

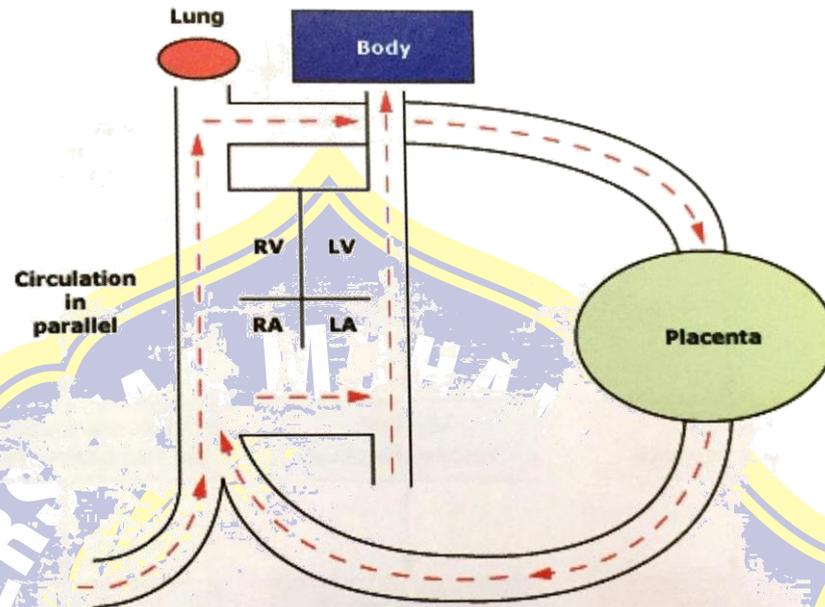
- a. Faktor Ibu
  1. Diabetes Melitus
  2. Hipertensi
  3. Preeklampsia
  4. Infeksi saluran kemih

5. Stress psikologik
  6. Infeksi
  7. Kelainan imunologi
  8. Pola hidup tidak sehat
- b. Faktor Janin dan Plasenta
1. Polihidromnion
  2. Gemeli
  3. Ketuban pecah dini (KPD)
  4. Perdarahan trimester awal
  5. Perdarahan antepartum
  6. Cacat bawaan janin
- c. Faktor Lain
1. Sosioekonomi (Sarwono, 2010).

### **2.1.3 Perubahan Proses Sirkulasi Fetus ke Neonatus Terganggu**

Pada bayi yang baru dilahirkan, oksigen masuk lalu alveoli membuka dan paru-paru mengembang, karena peningkatan tekanan oksigen, sehingga menurunkan tahanan ekstravaskuler paru dan tahanan arteri pulmonalis, mengakibatkan terjadinya vasodilatasi arteri pulmonalis. Melalui sistem ini maka terjadi penutupan *foramen ovale*, ditambah dengan adanya perubahan sintesis dan metabolisme vasoaktif prostaglandin 2 (PGE 2) mengakibatkan penutupan duktus arteriosus yang berefek pada penurunan tahanan arteri pulmonalis (PAP). Pada bayi dengan kelahiran cukup bulan, kontriksi penutupan duktus arteriosus telah terjadi pada 10-15 jam setelah kelahiran dan terjadi penutupan fungsional pada 72 jam setelah kelahiran, lalu pada 3-4 minggu terjadi penutupan secara anatomis (Guyton, 2014). Pada bayi dengan kelahiran prematur, proses tersebut tidak berjalan semestinya dan membutuhkan waktu yang relatif lebih lama, mekanisme penutupan duktus arteriosus bahkan bisa terjadi baru pada usia 4-12 bulan. Penutupan duktus arteriosus yang relatif lebih lama daripada bayi

dengan kelahiran normal menyebabkan resiko lebih tinggi mengalami penyakit jantung bawaan (Ontoseno, 2018).

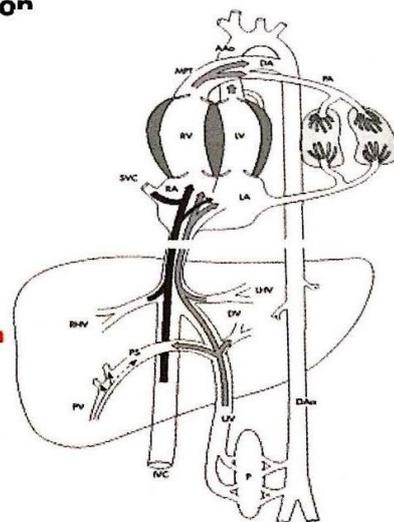


Gambar 2.1 Sirkulasi Darah Pada Fetus (Ontoseno, 2018)

## Transitional Circulation

**Dramatic changes in circulation<sup>n</sup>  
at the moment of birth and  
onwards :**

- **Air breath**
  - > lung expansion ->  $R_p \downarrow$
  - >  $PO_2 \uparrow$
  - > **ductus arteriosus and venosus closing**
- **Obliteration of placental circulation**
  - >  $R_s \uparrow \rightarrow Q_p \uparrow$
  - > **LA pressure  $\uparrow$**
  - > **PFO Closing**
  - > **IVC pressure  $\downarrow$**
  - > **PFO Closing**



Gambar 2.2 Perubahan Proses Sirkulasi Dari Fetus ke Neonatus (Ontoseno, 2018)

### 2.1.4 Masalah Bayi Lahir Prematur

Angka kelahiran bayi prematur cukup tinggi yaitu diperkirakan 7-14% atau sekitar 459.200 – 900.000 bayi per tahun, sedangkan resiko pada kelahiran prematur tidak hanya kematian, namun resiko jangka pendek dan jangka panjang (Utami *et al*, 2013). Permasalahan jangka pendek yang bisa saja terjadi yaitu *respiratory distress syndrome* (RDS), pendarahan intraventrikular dan periventrikular, sepsis, *necrotizing enterocolitis* (NEC), displasia bronko pulmonar, *patent ductus arteriosus* (PDA). Permasalahan jangka panjang yang mungkin terjadi adalah kealihan neurologis seperti *cerebral palsy*, retardasi mental, retinopati dan disfungsi neurobehavioral (Sarwono, 2010). Menurut data, bayi dengan kelahiran prematur memiliki kecenderungan 2 kali lipat menderita penyakit jantung bawaan (PJB) yang lebih besar daripada bayi yang lahir cukup bulan, 16% dari bayi yang lahir prematur menderita penyakit jantung bawaan (PJB). Bayi lahir prematur juga memiliki resiko 2,5 kali lebih besar menderita *patent ductus arteriosus* (PDA) dan *ventricular septal defect* (VSD), yang berhubungan langsung dengan kejadian *persistent pulmonary hypertension of the newborn or neonatus* (PPHN) (Ontoseno, 2018).

Resiko yang terlalu besar, membuat pilihan menunda kelahiran prematur adalah pilihan yang memberikan keuntungan lebih besar (Sarwono, 2010).

## 2.2 Persistent Pulmonary Hypertension of The Newborn (PPHN)

### 2.2.1 Definisi

*Persistent pulmonary hypertension of the newborn* (PPHN) atau disebut *persistent pulmonary circulation* adalah keadaan yang terjadi ketika resisten pembuluh darah paru (PVR) meningkat, yang menyebabkan hipoksemia berat (de Boode *et al.*, 2018). Hal ini termasuk ke komplikasi *cardio-respiratory* serius yang terjadi karena gangguan sirkulasi ketika masa transisi fetus ke neonatus (Buse *et al.*, 2018). Fenomena PPHN menyebabkan adanya pirau kanan ke kiri

melalui *patent foramen ovale* (PFO) atau *patent ductus arteriosus* (PDA). Jika tidak segera tertangani atau dengan terapi yang tidak adekuat, maka akan terjadi kematian neonatus (Park dan Chung, 2017). Menurut data, PPHN terjadi pada 1-2 per seribu bayi yang lahir hidup, bayi penderita PPHN didominasi ke dalam golongan prematur dan *postterm*. Selain kematian, pada bayi PPHN yang hidup juga mengalami berbagai macam komplikasi seperti terjadi gangguan neurologis, abnormalitas pembuluh darah, *bronchopulmonary dysplasia* (BPD) (de Boode *et al.*, 2018). Klasifikasi PPHN mencakup 3 kategori yaitu PPHN dengan tekanan ringan (PASP 36-45 mmHg), PPHN dengan tekanan sedang (PASP 45-60 mmHg), dan PPHN dengan tekanan berat (PASP > 60 mmHg) (de Boode *et al.*, 2018).

### 2.2.2 Etiologi

Etiologi yang menyebabkan PPHN adalah peningkatan tahanan vaskuler paru (PVR) sehingga mengakibatkan tekanan arteri pulmonalis meningkat, yang digambarkan dengan persamaan sebagai berikut :

$$PAP = PcWP + (PBF \times PVR)$$

Keterangan :

1. Pulmonary artery pressure (PAP)
2. Pulmonary blood flow (PBF),
3. Pulmonary vascular resistance (PVR)
4. Pulmonary capillary wedge pressure (PcWP)

Dalam keadaan normal, terjadi penurunan tahanan vaskuler paru dengan nilai PAP < 25mmHg (de Boode *et al.*, 2018).

Peningkatan PVR yang terjadi dalam PPHN dapat disebabkan oleh etiologi sebagai berikut :

- a. Gangguan perinatal akut yang menyebabkan vasokonstriksi vaskuler paru yaitu penyakit paru parenkim yaitu sindroma aspirasi mekonium (MAS), *respiratory distress syndrome* (RDS), pneumonia, hipoverilasi, hipoglikemia, sepsis, stress, hipotermia, asidosis, polisitemia, hiperkapnea, asidosis (Pieper *et al.*, 2014).

- b. PPHN idiopatik yang disebabkan karena kelainan *remodelling pulmonary vascularitation* seperti pemakaian *nonsteroidal anti-inflammatory drugs* (NSAID) seperti *naproxen, ibuprofen* pada saat kehamilan (Inatomi *et al.*, 2018).
- c. Tidak berkembang nya pembuluh darah paru (Hipoplasia *pulmonary vascular bed*) karena hernia diafragma bawaan, oligohidramnion, anhidramnion (Pieper *et al.*, 2014).

### 2.2.3 Faktor Resiko

Faktor Resiko yang dapat menyebabkan *persistent pulmonary hypertension of the newborn* (PPHN) dapat dibagi menjadi dua kelompok menurut umur kelahiran bayi tersebut, yaitu kelompok cukup bulan dan kelompok bayi prematur.

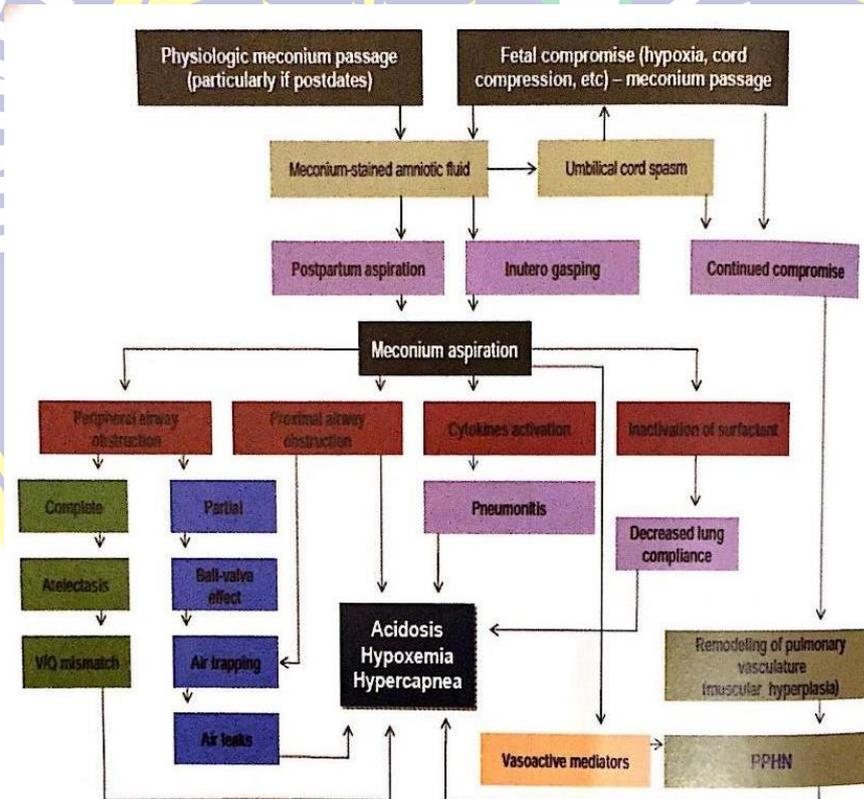
**Tabel 2.1** Tabel yang menunjukkan faktor resiko PPHN

<b>Bayi lahir cukup bulan dan bayi premature di ambang batas (PPHN)</b>	<b>Bayi prematur (PPHN)</b>
a. Gender (laki-laki)	a. <i>Bronchopulmonary dysplasia</i>
b. Genetik Africa atau Asia	b. Bayi lahir terlalu rendah bulan
c. Kehamilan dengan obesitas, diabetes, asma	c. Berat badan bayi lahir rendah
d. Riwayat kelahiran cesar	d. Sepsis
e. MAS	e. Oligohidramnion dan anhidramnion
f. Hipotermia	f. Terlalu lama dirawat di rumah sakit
g. Infeksi saat kehamilan	
h. Sress	
i. Polisitemia	
j. Trisomi 21	

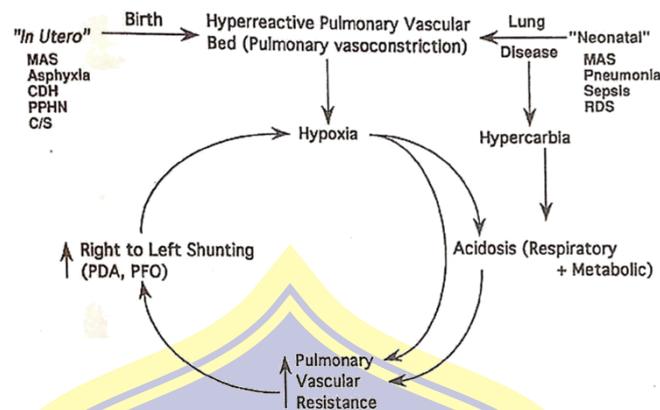
Sumber. (de Boode *et al.*, 2018)

## 2.2.4 Patofisiologi

*Persistent pulmonary hypertension of the newborn* (PPHN) dapat ditimbulkan oleh berbagai gejala yang mendasari sistem *cardio-respiratory*. Terjadi kegagalan proses adaptasi sistem sirkulasi darah dari fetus menuju ke neonatus, gangguan relaksasi pembuluh darah paru, serta adanya kelainan patologis menyebabkan hipoksia berat yang berujung pada kematian (El-Khuffash *et al.*, 2018). Ada beberapa kondisi yang menyebabkan proses tersebut, yaitu penyakit yang berkaitan dengan parenkim paru. PPHN timbul akibat adanya konstriksi pada pembuluh darah paru yang disebabkan oleh hipoksia alveolar, yang diperberat oleh hipoventilasi ataupun karena kelainan struktur parenkim paru yaitu *hyaline membrane disease* (HMD), dan *meconium aspiration syndrome* (MAS). Tahanan vaskuler paru akan tetap tinggi meskipun oksigenasi alveolus meningkat, dan melebihi tahanan vaskular sistemik.



**Gambar 2.3** Patofisiologi PPHN (Ontoseno, 2018)



**Gambar 2.4** Patofisiologi PPHN akibat MAS (Ontoseno, 2018)

## 2.2.5 Diagnosis

### 2.2.5.1 Riwayat Episode Antenatal

Penyebab tersering pada *persistent pulmonary hypertension of the newborn* (PPHN) adalah *meconium aspiration syndrome* (MAS), hampir terjadi pada 13% bayi lahir yang hidup. Aspirasi mekonium tidak hanya terjadi pada saat nafas pertama pada saat lahir, namun juga dapat terjadi aspirasi ketika di dalam uterus.

Pada idiopatik *persistent pulmonary hypertension of the newborn* (PPHN) didapatkan kontriksi duktus arteriosus di dalam uterus akibat tercemar obat-obat *non-steroid anti inflammatory drugs* (NSAID) yang dikonsumsi ibu saat masa kehamilan. Apabila terdapat riwayat konsumsi obat tersebut, maka diagnosa PPHN dapat dengan mudah ditegakkan (Ontoseno, 2018).

### 2.2.5.2 Periode Natal

Pada periode Natal didapatkan kondisi sebagai berikut :

1. Hipoksemia yang terjadi tidak sebanding dengan keparahan pada paru
2. Saat dilakukan ekokardiografi terlihat gambaran pirau kanan ke kiri yang berada pada *formaen ovale* dan *duktus arteriosus*

3. Didapatkan gejala penurunan pada fungsi jantung dengan frekuensi denyut jantung diatas nilai normal
4. Pemeriksaan fisik didapatkan tanda khas berupa takipnea, sianosis meski telah dilakukan pemberian oksigen ekstra, dan terdapat distress nafas (pernafasan cuping hidung dan suara *grunting*)
5. Bayi yang didapatkan gejala seperti diatas, harus segera dirawat di *neonatal intensive care unit* (NICU) (Hsu *et al.*, 2018)

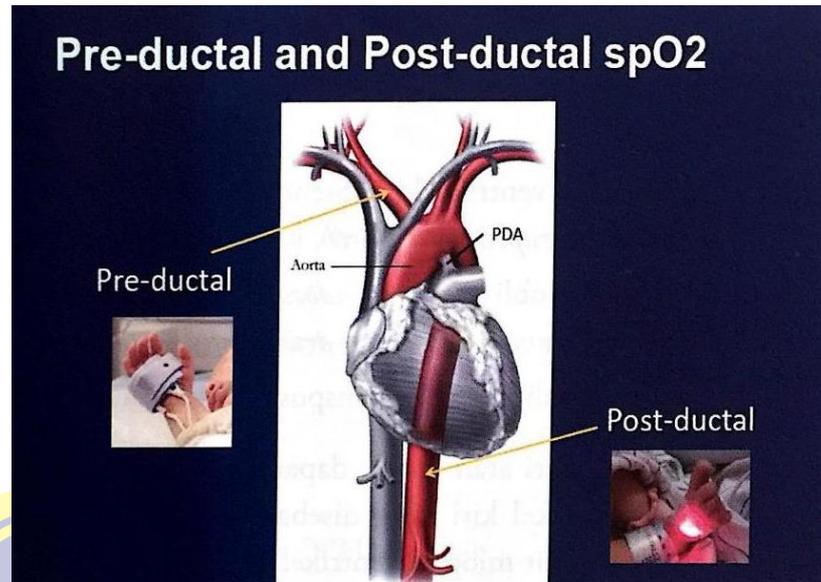
### 2.2.5.3 Periode Post Natal

Pada periode Natal didapatkan kondisi sebagai berikut :

1. Perbedaan saturasi pada preduktus dan postduktus dengan perbedaan saturasi minimal 10% tanpa terlihat kelainan strktural, telah menunjukkan bayi menderita PPHN.
2. Dari gambaran foto thoraks terlihat normal kecuali jika ada penyakit penyerta pada parenkim paru. Jantung dan timus terlihat normal, gambaran vaskularisasi paru terlihat normal.
3. Elektrokardiogram (EKG) tidak begitu khas Pemeriksaan ekokardiografi harus dilakukan untuk menyingkirkan dengan diagnosa penyakit jantung bawaan
4. Pemeriksaan doppler berwarna dilakukan untuk melihat regurgitasi katup trikuspidalis, pirau *foramen ovale* dan duktus (Lehenbauer *et al.*, 2018).

### 2.2.5.4 Kesulitan Penegakan Diagnosa PPHN

Kesulitan dalam penegakan diagnosa PPHN dikarenakan pemeriksaan klinis yang memiliki banyak keterbatasan, pemeriksaan saturasi oksigen pada pre duktus dan post duktus memiliki kesulitan sehingga harus dilakukan pemasangan *probe oxymetri* pada lengan kanan untuk menilai preduktus sedangkan kaki kanan dan kiri untuk menilai postduktus. Ekokardiografi memiliki keterbatasan karena tidak semua pusat pelayanan kesehatan memiliki fasilitas ini (Ontoseno, 2018)



**Gambar 2.5** Daerah penempatan *pulse oxymetri* (Ontoseno, 2018)

## 2.2.6 Ekokardiografi

### 2.2.6.1 Neonatologist performed echocardiography (NPE)

Ekokardiografi adalah alat yang paling penting dalam menentukan diagnosa penyakit, dan tatalaksana dalam kelainan jantung. Data didapat dengan melihat arah aliran darah dengan gelombang kontinu atau *continuous wave*, *pulsed wave*, doppler berwarna. Ekokardiografi dua dimensi menggunakan gelombang suara ultra. Tipe 3 dimensi (3D) dan 4 dimensi (4D) dapat digunakan untuk memperoleh gambaran yang lebih detail, yaitu untuk melihat fungsi dan struktur katup jantung. Ekokardiografi dapat digunakan mulai usia gestasi 18 minggu, sehingga dapat direncanakan proses kelahiran di pusat layanan kesehatan yang memiliki fasilitas lebih lengkap dalam menangani neonatus dengan penyakit jantung (Nelson, 2011).

Ketika terdapat kecurigaan klinis *persistent pulmonary hypertension of the newborn* (PPHN), dilakukan ekokardiografi untuk membedakan dengan penyakit jantung bawaan (PJB). NPE sangat bermanfaat karena dapat digunakan sebagai:

- a. Menentukan diagnosis dan menentukan derajat keparahan

- b. Menentukan kebutuhan terapi spesifik seperti (vasodilator paru-paru) dan terapi suportif (pilihan inotropik)
- c. Memantau respon neonatus untuk terapi

Setelah dilakukan penentuan diagnosis *persistent pulmonary hypertension of the newborn* (PPHN) dengan ekokardiografi, perjalanan klinis penyakit dan efek intervensi medis dapat dipantau menggunakan menggunakan NPE dengan penekanan pada:

- a. Tekanan arteri pulmonalis dan PVR
- b. Kinerja miokard
- c. Pirau melalui ductus arteriosus dan foramen ovale terbuka (de Boode *et al.*, 2018).

#### 2.2.6.2 Fetus Echocardiography

Tidak semua kelainan atau abnormalitas pada saat fetus dapat dideteksi dengan ekokardiografi, hal ini dikarenakan fetus mempunyai sistem sirkulasi yang unik, sehingga kelainan struktur jantung yang berat jarang memberikan gejala yang bisa dideteksi, hal ini dikarenakan karena plasenta mengambil alih tugas paru-paru dalam masa fetus serta struktur sirkulasi fetus seperti duktus arteriosus, *foramen ovale*, *ductus venosus*, berfungsi mempertahankan aliran darah sebelah distal sehingga perfusi pada fetus tetap normal (Gupta *et al.*, 2018).

#### 2.2.7 Tata Laksana

Tata laksana yang harus dilakukan ketika menghadapi bayi dengan *persistent pulmonary hypertension of the newborn* (PPHN) yaitu:

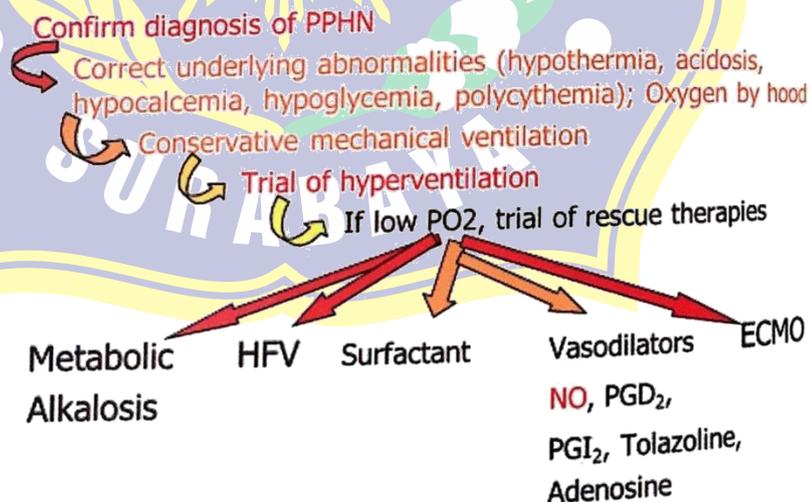
- a. Oksigen 100% harus diberikan pada bayi dengan sianosis sehingga menurunkan PVR yang tinggi, dan dipantau dengan *pulse oxymetri*
- b. Intubasi dan ventilasi mekanik diberikan ketika tidak ada respon yang berarti meski telah diberikan masker oksigen
- c. ECMO digunakan sebagai tatalaksana lanjut pada bayi dengan keadaan darurat yang gagal dengan tatalaksana konvensional

- d. Koreksi hipoglikemia dan hipokalsemia sangat penting sebagai fungsi normal miokardium
- e. Koreksi asidosis dengan oksigenasi yang kuat dengan mempertahankan PH di kisaran 7,40-7,55 dengan natrium bikarbonat (Said *et al*, 2018).

Terapi farmakologis digunakan dengan tujuan untuk meningkatkan tekanan darah sistemik, mengoptimalkan curah jantung, serta menurunkan tahanan perifer. Dengan obat-obatan sebagai berikut:

- a. Dopamin, Dobutamin dan Milrinon digunakan sebagai peningkat tekanan darah sistemik dan memperbaiki *cardiac output*
- b. Epinephrin digunakan sebagai peningkat tekanan darah sistemik dan memperbaiki *cardiac output* dan vasokonstriktor perifer yang kuat
- c. *Nitric Oxide* Inhalasi (iNO) sebagai vasodilator kuat
- d. Steroid digunakan untuk PPHN dengan MAS
- e. Sildenafil, efektif pada hewan coba dengan PPHN (Buse *et al.*, 2018).

## Current management



**Gambar 2.6** Algoritma tata laksana PPHN (Ontoseno, 2018)

### 2.2.8 Prognosis

Prognosis pada pasien PPHN mencakup dari 2 hal, yaitu pulmonary recovery dan neurologi. Pada pulmonary recovery, bayi dengan PPHN dengan terapi konvensional maupun menggunakan ECMO secara 85% tidak memiliki gejala sisa pada paru-paru (Ishida *et al.*, 2017). Sebagian besar bayi dengan PPHN memiliki neurodevelopmental yang normal, kecuali dengan *prolonged hyperventilation*, memiliki kemungkinan besar terhadap :

#### 1. Mortalitas

Jika pasien tidak diterapi dengan (iNO) maka memiliki prevalensi 10-40%, dan jika pasien terkena PPHN akibat dari MAS maka prevalensi mortalitas semakin tinggi

#### 2. Morbiditas

Lebih dari 20% mengalami *neurodevelopmental delay* dan 10-25% mengalami *hearing loss* (Buse. *et al.*, 2018)

### 2.3 Hubungan bayi lahir prematur dengan PPHN

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Steurer *et al* (2017), penelitian tersebut menjelaskan bahwa bayi prematur ambang batas atau *late preterm* memiliki resiko tertinggi terkena PPHN jika dibandingkan dengan kelompok usia yang lebih tinggi (Steurer *et al.*, 2017). Hal ini dapat dijelaskan karena pada bayi dengan kelahiran prematur, otot polos pembuluh darah pulmonal tidak berkembang sempurna seperti pada kelahiran bayi cukup bulan, serta terjadi penipisan pada pembuluh darah tersebut. Tekanan oksigen (O<sub>2</sub>) menurun, membuat tonus pembuluh darah semakin meningkat, padahal kenaikan tonus akan cepat diimbangi beberapa saat setelah kelahiran (Ontoseno, 2018). Sehingga menyebabkan *pulmonary vascular resistance* (PVR) meningkat lebih cepat jika dibandingkan dengan bayi lahir cukup bulan sehingga berakibat pirau kanan ke kiri yang melalui duktus arteriosus dan *foramen ovale*, yang ditandai dengan gejala klinis yaitu hipoksemia berat, asidosis sehingga memperberat vasokonstriksi arteria pulmonalis. Tonus pembuluh darah neonatus tetap tinggi karena disebabkan oleh

tekanan oksigen (O<sub>2</sub>) yang tetap rendah, mediator endotelin-1 (ET-), rendahnya produksi vasodilator seperti *prostacycline* (PGI<sub>2</sub>) dan *nitric oxide* (NO) (El-Khuffash *et al.*, 2018)

<b>Vasokonstriktor</b> (mempertahankan PVR tetap tinggi pada janin)	<b>Vasodilator</b> (menurunkan PVR pada masa transisi)
Norepinephrine	PGI <sub>2</sub> , PGD <sub>2</sub> , PGEI
α-adrenergic stimulation	Nitric oxide
Hypoxia	Cyclic GMP
Endothelin	Oxygen
Thromboxanes	Adenosine
Leukotrienes	ATP
Platelet activating factor	Bradykinin
PGF <sub>2α</sub>	

**Gambar 2.7** Bahan-bahan yang berperan terhadap *pulmonary vascular resistance* (PVR) (Ontoseno, 2018).

