

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 *Persistent Pulmonary Hypertension of The Newborn (PPHN)*

##### 2.1.1 Definisi

*Persistent Pulmonary hypertension of the newborn* atau disebut juga *persisten fetal circulation* adalah keadaan dimana meningkatnya tekanan dan tahanan vaskuler paru yang lebih tinggi dari tekanan dan tahanan vaskuler sistemik sehingga mengakibatkan adanya aliran darah dari kanan ke kiri (biasanya melalui duktus arteriosus dan atau foramen ovale ) yang biasanya ditandai dengan adanya hipoksemia berat, vasokonstriksi arteria pulmonalis yang diperberat oleh asidosis (Ontoseno, 2018).

Definisi hipertensi paru yang saat ini digunakan adalah *mean pulmonary artery pressure* mPAP > 25 mmHg dalam keadaan istirahat dengan kateterisasi jantung sebagai penentu atau dengan PASP > 35 mmHg. (Merlos, Julio, Gema, Patricia dan Vicente *et al.*, 2013; Koentartiwi, 2014).

##### 2.1.2 Epidemiologi

Angka kejadian kasus PPHN yaitu 2-6 dari 1000 kelahiran hidup atau sekitar 10% dari kematian bayi yang dikonfirmasi di NICU dan diiringi dengan 8-10% risiko morbiditas dan kematian (Prithviraj, *et al.*, 2016). Sumber lain mengatakan angka kejadian PPHN sekitar 0,34–6,8 per 1000 kelahiran hidup dan kematian mencapai 10-20% dari kasus (Hussain. *et al.*, 2017). Kemudian laporan di Amerika Serikat yang melibatkan 10 pusat penelitian tersier menyatakan bahwa insiden PPHN dilaporkan 1,9 per 1000 kelahiran hidup pada neonatus sedangkan di Inggris mencapai 0,43-6 per 1000 kelahiran hidup pada neonatus (Bendapudi *et al.*, 2015) sedangkan di Surabaya angka kejadiannya adalah 42 bayi per 1000 kelahiran hidup selama periode april sampai september pada tahun 2017 (Lasmono *et al.*, 2018).

##### 2.1.3 Etiologi PPHN

Etiologi yang menjadi penyebab terjadi PPHN adalah sebagai berikut:

### 1. Idiopatik PPHN

Gangguan relaksasi pembuluh darah intrapulmonar yang terjadi pada saat kelahiran tanpa disertai adanya penyakit parenkim paru merupakan penyebab dari idiopatik PPHN. Adanya perubahan histopatologi berupa peningkatan proliferasi otot polos pembuluh darah paru yang meluas. Salah satu mekanisme terjadinya idiopatik PPHN adalah disebabkan adanya penutupan dini duktus arteriosus dalam rahim sehingga memaksa darah melalui pembuluh darah yang sempit yang menyebabkan peningkatan stres dan perubahan bentuk (Mathew dan Satyan, 2017).

### 2. Transisi paru yang abnormal

Adanya abnormalitas masa transisi paru pada saat lahir misal dikarenakan asfiksia perinatal yang dapat menyebabkan hipoksemia, hiperkarbia dan asidosis metabolik, semua keadaan tersebut menyebabkan vasokonstriksi paru dan peningkatan aliran intra dan ekstra-paru. Penyempitan fisik pembuluh darah intrapulmonar yang selanjutnya akan menghambat aliran darah paru disebabkan oleh penurunan pembentukan alveolus dan volume paru-paru sehingga menyebabkan keadaan tersebut (Mathew dan Satyan, 2017).

### 3. Parenkim penyakit paru-paru

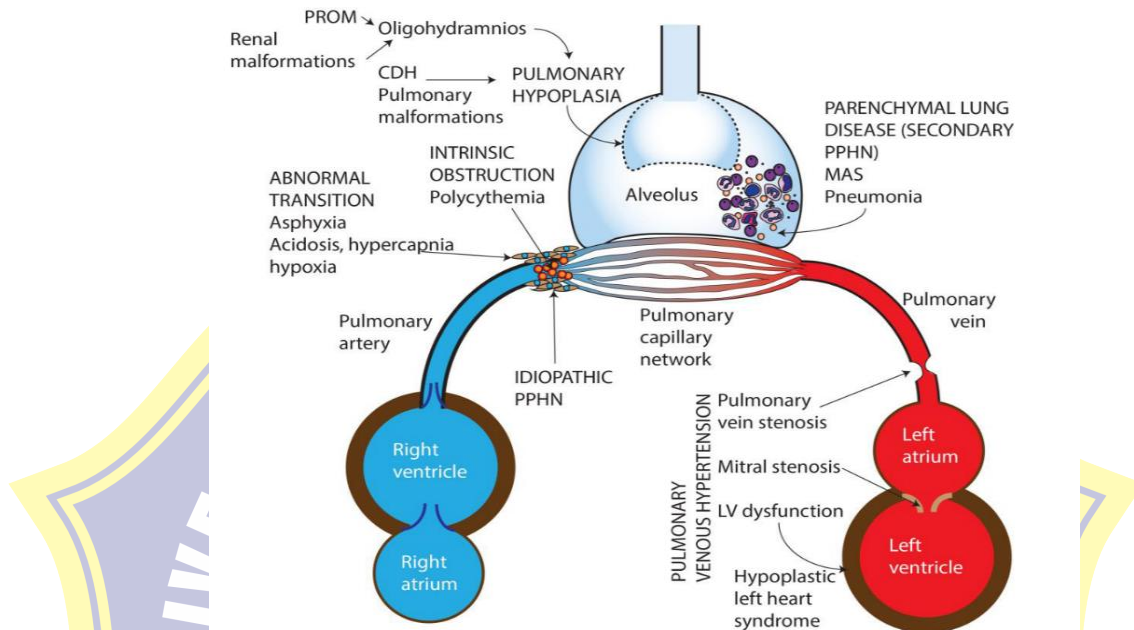
Penyakit parenkim paru yang disebabkan *Meconium Aspiration Syndrome* (MAS) dengan derajat variabel pneumonitis kimia, Sepsis dan pneumonia menginaktivasi surfaktan dan pelepasan mediator proinflamasi yang menyebabkan terjadinya peningkatan tekanan arteri paru yang disebabkan inaktivasi surfaktan dan pelepasan mediator inflamasi yang kemudian meningkatkan kadar vasokonstriktor seperti endotelin dan tromboksan (Mathew dan Satyan, 2017).

### 4. Hipoplasia paru

Hipoplasia paru sekunder, distrofi toraks atau oligohidramnion berkepanjangan (terjadi dari displasia ginjal atau prematur yaitu ketuban pecah dini), keadaan tersebut menyebabkan adanya gangguan parenkim paru dan gangguan perkembangan pembuluh darah paru (Mathew dan Satyan, 2017).

## 5. Hipertensi paru vena

Kondisi ini biasanya disertai dengan HRF dan dapat dibedakan secara klinis dari hipertensi arteri pada paru. Penurunan aliran darah dalam paru-paru disebabkan tekanan adanya tekanan balik dari aliran vena kedalam atrium kiri yang terganggu (Mathew dan Satyan, 2017).



**Gambar 2.1** Etiologi PPHN (Mathew dan Satyan, 2017)

### 2.1.4 Faktor Risiko PPHN

Faktor-faktor yang mempengaruhi terjadi PPHN adalah sebagai berikut:

#### 1. Paparan *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor* (SSRI) ibu

SSRI yang paling sering diresepkan adalah antidepresan, pemberian antidepresan dapat meningkatkan faktor risiko terjadinya PPHN terutama pada pemberian trisemester akhir, yang telah dilaporkan pada studi *case control* pada penelitian lain juga menunjukkan terjadinya peningkatan faktor risiko terjadinya PPHN pada bayi baru lahir yang terpapar oleh SSRI (Teng dan Tzong-Jin, 2013). Paparan SSRI pada janin dapat meningkatkan kadar serotonin (5-HT). Serotonin merupakan salah satu perangsang pertumbuhan dan proliferasi sel otot polos serta merupakan vasokonstriktor kuat (Delaney dan Cornfield, 2012).

#### 2. Paparan NSAID

Paparan NSAID pada saat dalam kandungan merupakan faktor risiko terjadinya PPHN yang disebabkan oleh tertutupnya duktus arteriosus pada

saat sebelum kelahiran. NSAID menghambat sintesis prostaglandin yang menyebabkan tertutupnya duktus arteriosus pada saat sebelum kelahiran (Teng dan Tzong-Jin, 2013).

### 3. Faktor genetik

Kurangnya Substrat untuk eNOS merupakan faktor genetik yang berpengaruh pada hubungan antara heterozigot T1405N genotip karbamoil fosfat sintase dengan kejadian PPHN (Teng dan Tzong-Jin, 2013)

### 4. Paparan asap antenatal

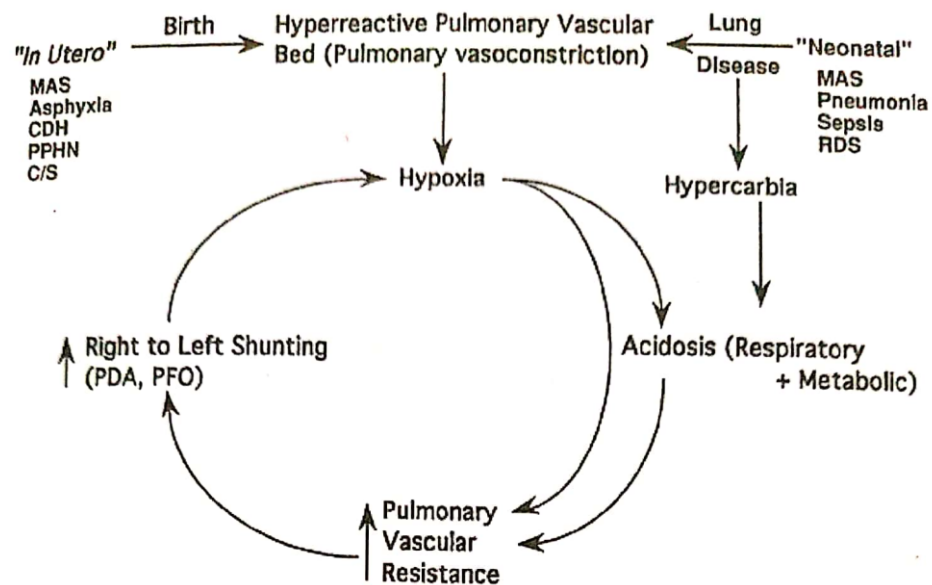
Merokok merupakan faktor yang secara tidak langsung mempengaruhi PPHN pada bayi. Paparan asap rokok pada bayi menunjukkan efek toksisitas pada perkembangan dan pematangan pembuluh darah terutama pada bayi prematur dan bayi yang berusia kurang dari 30 minggu karena paparan asap rokok menyebabkan vasokonstriksi dan proliferasi sel otot polos. Keadaan tersebut juga dijelaskan dalam sebuah studi yang menyatakan bahwa paparan asap rokok dapat menyebabkan perubahan secara anatomi dan fungsional paru ( Delaney dan Cornfield, 2012; Storme *et al.*, 2013)

#### 2.1.5 Patofisiologi PPHN

Pada saat *post natal* terjadi kegagalan penurunan pada resistensi vaskuler paru dan meningkatnya tekanan pada arteri pulmonalis dan bagian kanan jantung. Kejadian ini menyebabkan aliran darah kanan ke kiri pada jantung janin yang khas yaitu pada duktus arteriosus dan foramen ovale tetap sehingga mengakibatkan sianosis dan hipoksemia berat. Hipoksemia dan asidosis metabolik mempertahankan vasokonstriksi arteriol sehingga menyebabkan resistensi vaskular paru meningkat dan hal ini yang menyebabkan lingkaran setan pada kasus PPHN jika tidak cepat ditangani (Distefano dan Sciacca, 2015). Jika kondisi tekanan arteri pulmonalis tetap tinggi dan meningkatkan resistensi terhadap aliran darah yang melewati paru maka seiring dengan waktu, tekanan jantung kanan dapat menyebabkan hipertrofi dan dilatasi ventrikel kanan, regurgitasi trikuspid dan pembesaran atrium kanan. Kondisi tersebut menetap akan menyebabkan kegagalan

sistolik jantung kanan. kematian neonatus yang diakibatkan oleh hipoksemia berat (Ontoseno, 2018).

**Gambar 2.2** Patofisiologi PPHN (Ontoseno, 2018)



### 2.1.6 Diagnosis PPHN

Diagnosa PPHN terbagi sebagai berikut :

#### 1. Perinatal

Adanya riwayat distress perinatal atau meconium staining cairan amnion dapat membantu dalam pemeriksaan untuk menegakkan diagnosis PPHN. Karena pada PPHN penyebab tersering *meconium aspiration syndrome* (MAS), hampir 13% bayi lahir hidup dengan adanya penyulit berupa *meconium-stained fluid*, namun pada MAS angka kejadiannya hanya 5% (Ontoseno, 2018).

#### 2. Periode natal

- a. Beratnya kelainan pada paru yang tidak sebanding dengan adanya Hipoksemia.
- b. Saturasi yang berbeda antara preduktal dan postduktal >10% (atas pink dan bawah sianosis).
- c. Pada PPHN *Arterial blood gas* PaO<sub>2</sub>>100mmHg kriteria tersebut berbeda dengan PJB sianosis yaitu arteri radialis akan dan arteria umbilikal hasilnya beda >20mmHg.

- d. Neonatus disertai dengan PPHN pada pemeriksaan fisik ditemukan tanda yang khas dengan takipneu, sianosis tetap meskipun telah diberikan oksigen ekstra, disertai takipneu dan distres nafas (pernafasan cuping hidung serta *grunting*).
  - e. Pada pemeriksaan jantung hasilnya didapatkan peningkatan denyut jantung yang melebihi normal, terdengar suara S2 single dan keras atau bising *harsh systolic* yang disebabkan oleh regurgitasi katup trikuspidal serta adanya gejala penurunan fungsi jantung.
  - f. Bayi-bayi apabila didapatkan gejala-gejala diatas maka sebaiknya segera dikirimkan ke NICU.
  - g. Pemeriksaan ekokardiografi ditemukan adanya aliran darah dari kanan ke kiri pada foramen ovale atau duktus arteriosus (Ontoseno,2018).
3. Periode post natal

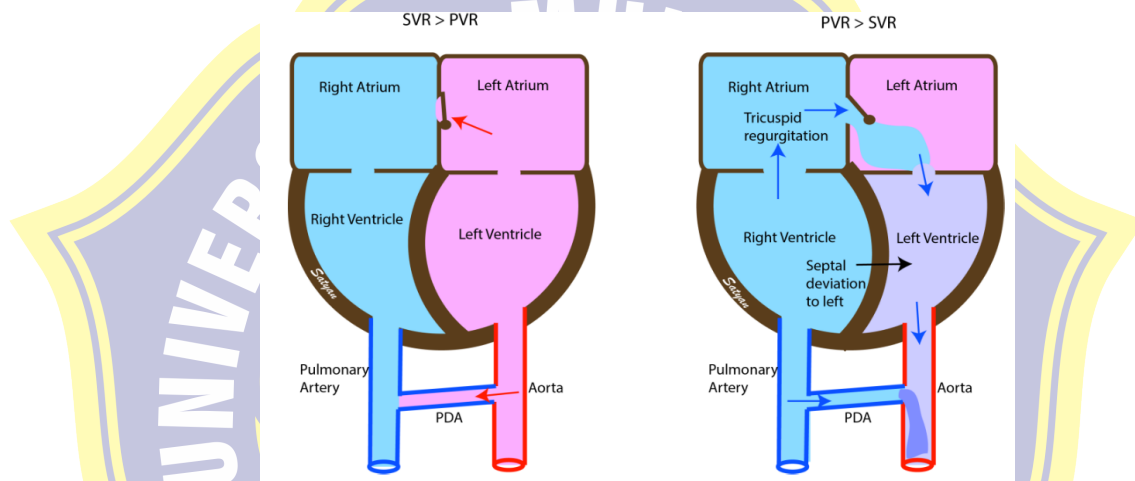
Pada bayi disertai dengan PPHN terdapat perbedaan saturasi preduktal dan postduktal atau dengan memonitor oksigen transkutan untuk menentukan adanya perbedaan minimal 10% namun tidak ditemukan kelainan struktural jantung. Foto thoraks biasanya normal atau disertai dengan penyakit parenkim paru. Gambaran pada jantung dan timus bisa normal ataupun sedikit membesar, begitu pula dengan gambaran vaskularisasi paru terlihat normal ataupun ada pembesaran. Elektrokardiogram pada PPHN tidak khas yaitu terlihat ventrikel kanan dominan yang normal untuk umur juga bisa tampak iskemia atau infark miokard (Ontoseno, 2018).

*Flattened/ displaced* atau *bilgen interventrivular septum*, yaitu aliran darah kanan ke kiri melalui foramen ovale atau PDA. Pada pemeriksaan dopler berwarna dilakukan untuk menentukan adanya regurgitasi katup trikuspidal, pirau intrakardiak (foramen ovale) ataupun ekstrakardiak (duktus arteriosus) (Ontoseno, 2018).

### 2.1.7 Ekokardiografi pada PPHN

Pemeriksaan Ekokardiografi sering digunakan untuk mendiagnosa dan menilai katup jantung. Pada prosedur ini yang digunakan adalah pemindai (*probe*)

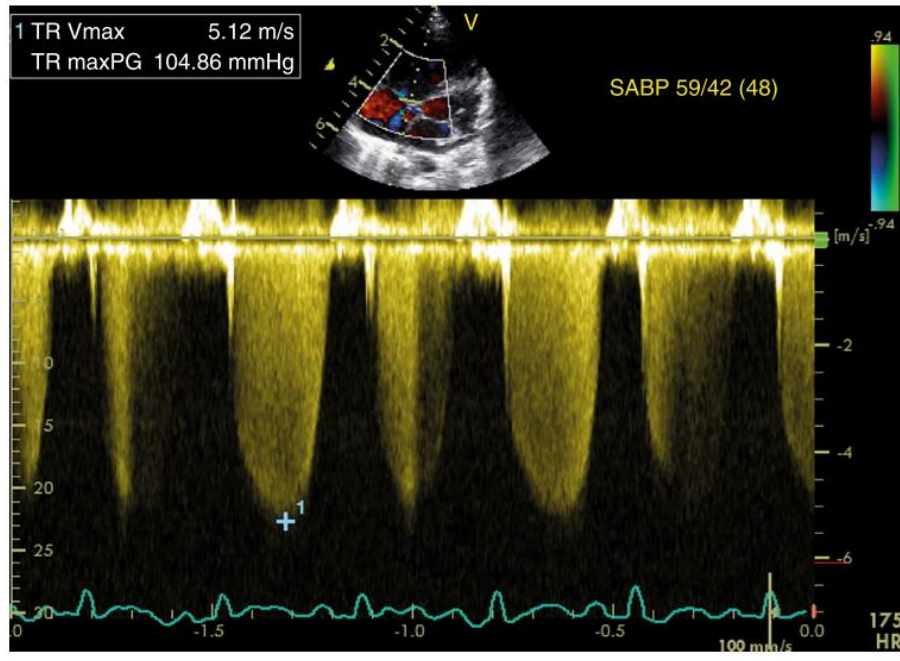
ultrasonik yang letakkan di dinding dada bagian depan (*Transthoracic Echocardiography*, TTE) . Gelombang ultrasonik yang dikeluarkan oleh pemindai kemudian dipantulkan kembali oleh permukaan jaringan yang ditangkap oleh pemindai. Semakin jauh jaringan maka pantulan balik (*echo*) yang diterima akan semakin lama untuk kembali ke pemindai dan bermacam-macam jaringan akan memantulkan gelombang yang bervariasi, membuat terbentuknya gambar. Biasanya gambaran ekokardiografi berupa 2D namun dengan perkembangan zaman, sekarang gambarannya berupa 3D (Evans, 2017). Ekokardiografi merupakan gold standar untuk PPHN dan menyingkirkan kasus kelainan struktural (Bendapudi *et al.*, 2015).



**Gambar 2.3** Ekokardiografi Gambaran Jantung Normal dan Gambaran Jantung PPHN (Mathew dan Satyan, 2017)

Pada PPHN ekokardiografi merupakan gold standar untuk mendiagnosis dan dapat menyingkirkan kelainan struktural lain. Regurgitasi trikuspid adalah insufisiensi katup trikuspid (tidak menutup dengan sempurna) pada keadaan sistolik, sehingga menyebabkan aliran balik ke atrium kanan. Tekanan ventrikel kanan maupun kecepatan regurgitasi trikusid dapat dihitung menggunakan persamaan Bernoulli yang dimodifikasi. Kecepatan yang paling banyak digunakan untuk pengukuran adalah tekanan sistolik puncak *right ventricle* RV dihitung dari kecepatan yang diukur dari kepastian kecepatan regurgitasi. (Bendapudi *et al.*, 2015; Jain dan McNamara, 2015; Nair dan Satyan, 2015; Firdaus *et al.*, 2016).

Regurgitasi trikuspid kemungkinan besar terjadi karena dilatasi anular, pergeseran apikal dari trikuspid dan perubahan geometri dari RV. Pada gambar 2.4 yaitu pemeriksaan ekokardiografi yang tampak gambaran insufisiensi paru (Koentartiwi, 2014).

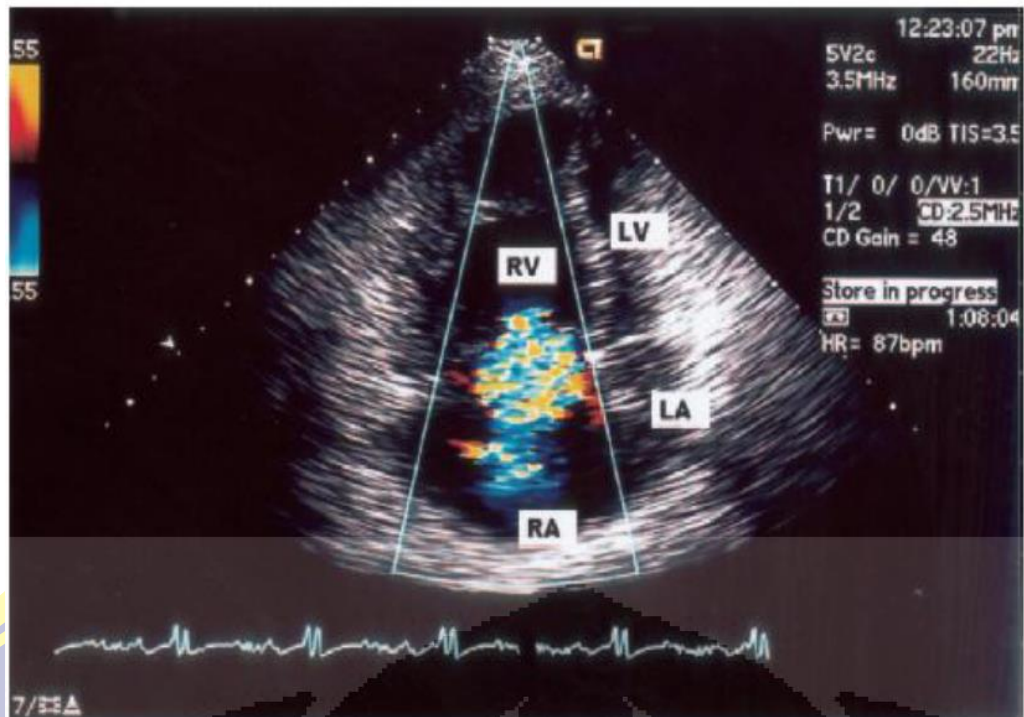


**Gambar 2.4** Estimasi PASP dari Kecepatan Maksimal Regurgitasi Trikuspid (de Boode *et al.*, 2018)

Sinyal doppler dari regurgitasi trikuspid tersebut, merupakan nilai dari perbedaan tekanan atrium kanan dan ventrikel kanan pada saat fase sistolik. Pengukuran kecepatan regurgitasi trikuspid menggunakan ekokardiografi ini cukup akurat pada hipertensi paru karena hampir 90% pada pasien hipertensi didapatkan kecepatan regurgitasi trikuspid meskipun derajatnya ringan. Kebenaran dari metode ini lebih baik dibandingkan dengan pengukuran tekanan arteri pulmonalis menggunakan kateterisasi jantung yang invasif. Kecepatan regurgitasi trikuspid normal adalah 2 m/s – 2,5 m/s. Dalam praktek sesungguhnya kecepatan maksimal regurgitasi trikuspid dan pengukuran tekanan dari atrium kanan yang menentukan tekanan sistolik dari arteri pulmonalis. Kecepatan maksimal

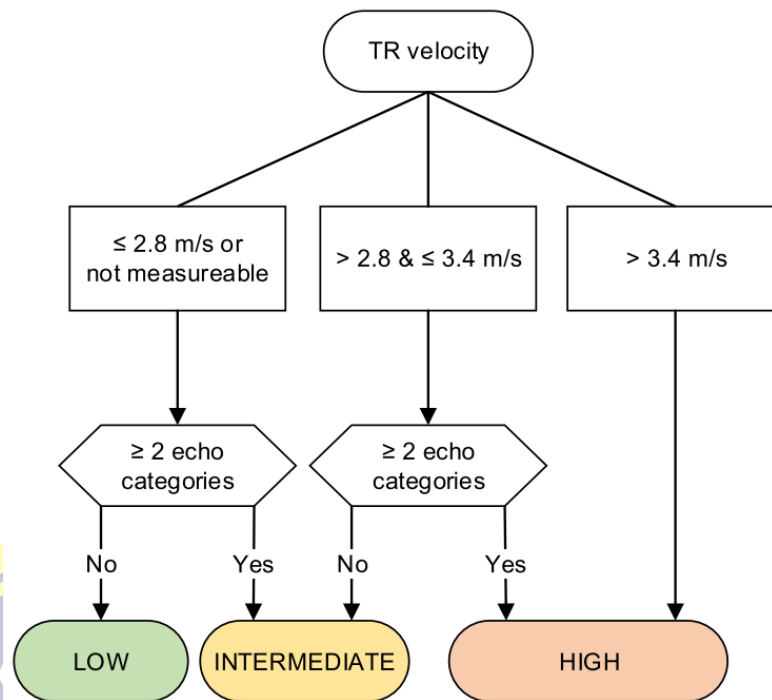


regurgitasi trikuspid adalah kecepatan terbesar aliran jet regurgitasi trikuspid (Koentartiwi, 2014).



**Gambar 2.5** Gambaran Ekokardiografi *Tricuspid Regurgitation* (Koentartiwi, 2014)

Pada Gambar 2.6 merupakan bagan untuk menilai kemungkinan hipertensi pulmonal menggunakan parameter yang diidentifikasi menggunakan 2 kategori atau lebih (ventrikel, arteri pulmonalis atau vena kava inferior dan atrium kanan) dan dihubungkan dengan kecepatan regurgitasi trikuspid. Jika  $TRV \leq 2,8$  m/s dan tapi dengan parameter tambahan yang lain atau  $TRV 2,9-3,4$  m/s dan dengan atau tanpa parameter tambahan maka kemungkinan besar hipertensi pulmonal dan  $\geq 3,4$  m/s dan dengan atau tanpa tambahan parameter maka probabilitas hipertensi pulmonal. Jadi  $\geq 3,4$  m/s, maka probabilitasnya ekokardiografi hipertensi pulmonal tinggi. Jika  $TRV$  adalah  $\leq 3,4$  m/s maka parameter ekokardiografi lainnya harus digunakan untuk mendiagnosa *pulmonary hypertension* parameter ini dibagi menjadi 3 kategori (Ventrikel, Arteri pulmonalis, IVC dan atrium kanan) setidaknya dua kategori berbeda diperlukan untuk menentukan probabilitas PH (Augustine *et al.*, 2018).



**Gambar 2.6** Parameter Probabilitas PH (Augustine *et al.*,2018)

**Tabel 2.1** Tanda-Tanda Ekokardiografi untuk Menilai Probabilitas PH (Augustine *et al.*,2018)

Ventrikel	Arteri pulmonalis	Inferior vena cava dan atrium kanan
Perbandingan diameter basal ventrikel kanan dan ventrikel kiri > 1.0	<i>acceleration time</i> (AT) Aliran dopler ventrikel kanan < 105 / cekungan mid sistolik	Inferior vena cava diameter > 21 mm dengan penurunan gagal nafas (, 50% dengan <i>sniff</i> dan < 20% <i>quite respiration</i> )
<i>Flattening</i> septum interventrikular (indeks eksentrisitas ventrikel kiri > 1,1 pada sistol atau keduanya)	Kecepatan <i>Pulmonary Regurgitation</i> (PR) akhir diastolik > 2,2m/s	Right atrial area (akhri sistolik)> 18 cm <sup>2</sup>
	PA diameter > 25 mm	

Tekanan arteri pulmonalis dapat diperkirakan dengan mengukur kecepatan maksimal regurgitasi trikuspid dengan menggunakan persamaan bernouli yang di modifikasi :

$$P = 4 \times V^2$$

P = *pressure gradient* (mmHg)

V = kecepatan peredaran darah (m/s) (de Boode *et al.*, 2018)

$$PASP = 4 \times V_{maxTR}^2 \times RAP$$

PASP = Tekanan sistolik arteri pulmonalis (mmHg)

V<sub>maxTR</sub> = kecepatan maksimal trikuspid regurgitasi (m/s)

RAP = tekanan atrium kanan (mmHg) (de Boode *et al.*, 2018)

RAP biasanya tidak diukur, nilai umumnya diasumsikan 3-5 mmHg. PASP dengan menggunakan pengukuran TR merupakan pemeriksaan yang dapat di jadikan sebagai acuan dan biasanya sesuai dengan tekanan yang diukur di lab kateter saat menggunakan gelombang doppler (de Boode *et al.*, 2018). Jadi, Tekanan sistolik arteri pulmonalis merupakan tekanan dari ventrikel kanan dari kecepatan regurgitasi trikuspid dan ditambahkan dengan tekanan atrium kanan (Augustine *et al.*, 2018).

Tekanan arteri paru yang normal pada bayi baru lahir akan turun secara bertahap dengan bertambahnya usia, terutama pada 24 jam pertama yang turun secara tajam dan selanjutnya turun secara bertahap. Setelah 72 jam setelah kelahiran, tekanan sistolik arteri pulmonalis bayi baru lahir (PASP 37±4,97 mmHg). Nilai batas normal PASP adalah ≤35 mmHg. Kemudian pembagian grup PASP menurut tingkat keparahannya yaitu ringan (PASP 36-45 mmHg), sedang (PASP 45-60) dan berat (PASP > 60 mmHg) (Main *et al.*, 2013; Merlos *et al.*, 2013; Kang *et al.*, 2016).

### 2.1.8 Tatalaksana PPHN

Tujuan utama pengobatan PPHN adalah sebagai berikut :

1. Menurunkan tekanan pembuluh darah paru
2. Mempertahankan tekanan darah sistemik
3. Menghentikan aliran darah dari kanan ke kiri
4. Meningkatkan saturasi oksigen arteriol dan pelepasan oksigen ke jaringan

5. Meninimalkan barotrauma (Ontoseno, 2018).

Terapi non-farmakologi PPHN adalah sebagai berikut :

#### 1. Oksigen

Oksigen dengan konsentrasi 100% harus pada bayi yang mengalami sianosis. Tekanan pembuluh darah paru yang tinggi disebabkan oleh vasokonstriksi karena hipoksemia dapat diturunkan dengan pemberian oksigen. Dalam waktu 10 menit efek pemberian oksigen harus dievaluasi dengan mengamati gas darah *postduktal* (Ontoseno,2018).

#### 2. Intubasi dan ventilasi mekanik

Apabila bayi tetap dalam keadaan hipoksemia walaupun telah diberikan oksigen masker atau PaO<sub>2</sub> sesuai batas yang dianjurkan setelah pemberian oksigen dengan konsentrasi 100% dalam waktu yang lama maka harus tetap dilakukan intubasi dan ventilasi mekanik. Mempertahankan oksigenasi yang adekuat dan hiperventilasi ringan merupakan tujuan dari terapi ventilasi. Batas yang harus dicapai pada awal pemberian adalah PaO<sub>2</sub><80 mmHg dan PaCO<sub>2</sub> antara 35-40 mmHg (Ontoseno,2018).

#### 3. ECMO

Membatasi baro-valotrauma paru-paru, mengatasi gagal jantung kanan serta efektivitas oksigenasi dan dekarboksilasi merupakan fungsi dari terapi ECMO. Indikasi penggunaan terapi ECMO adalah tetap terjadi hipoksemia meskipun manajemen medis sudah adekuat. Berikut merupakan indikasi penggunaan ECMO :

- a. Tekanan inspirasi pucak lebih besar dari 28 cm H<sub>2</sub>O tetapi SpO<sub>2</sub> preduktal kurang dari 80%(Pada ventilasi berisolasi frekuensi tinggi tekanan udara rata-rata lebih dari 15 cm H<sub>2</sub>O)
- b. Adanya kegagalan sirkulasi yang resisten pada manajemen yang sudah ada dan PPHN
- c. Kehamilan usia lebih dari 34 minggu
- d. Berat bayi baru lahir lebih dari 2 kg (Storme *et al.*, 2013).

#### 4. Koreksi Asidosis

Aspek terpenting dari terapi PPHN adalah koreksi asidosis. Setelah diberikan oksigenasi yang adekuat maka dilakukan koreksi asidosis.

Penurunan PaCO<sub>2</sub> disertai penurunan PVR merupakan efek fisiologis alkalosis. Tiga aspek yang dapat menyebabkan penurunan PVR yaitu hipoventilasi menyebabkan alkalosis, hipoperfusi yang menyebabkan koreksi asidosis, terapi metabolik dengan natrium bikarbonat, atau ketiganya dan ketiganya (Ontoseno, 2018).

#### 5. Abnormalitas metabolik lainnya

Aliran darah kanan ke kiri pada keadaan *cardiac output* yang jelek dapat disebabkan oleh abnormalitas metabolik. Kebutuhan energi bayi dapat berkurang apabila mempertahankan suhu lingkungan yang netral. Fungsi jantung juga dipengaruhi koreksi hipoglikemia dan hipokalsemia (Ontoseno, 2018).

#### 6. Curah jantung yang adekuat

Untuk memaksimalkan *mixed venous oxygen content* maka diperlukan curah jantung yang adekuat. Menghilang atau turunnya aliran darah kan ke kiri dapat terjadi apabila tekanan darah dalam keadaan optimal. Untuk mendapatkan *cardiac output* yang adekuat yang terpenting adalah resusitasi volume dan pemberian kardiotonik. Pada PPHN tekanan pulmonal mendekati sistemik maka tekanan darah sistemik harus dinaikkan menjadi 60-80 mmHg (sistolik) (Ontoseno, 2018).

#### 7. Polisitemia

Pada bayi PPHN dengan hematokrit >65% perlu diturunkan menjadi 40%-45% dengan menggunakan transfusi tukar parsial (Ontoseno, 2018).

Tujuan dari terapi farmakologi adalah untuk mengoptimalkan jantung, meningkatkan tekanan darah sistemik, dan menurunkan tahanan perifer adalah sebagai berikut :

##### 1. Dopamin, dobutamin dan milrinon

Pada terapi dopamin, dobutamin dan milrinon untuk meningkatkan tekanan darah sistemik dan memperbaiki *cardiac output* melalui stimulasi reseptor alfa dan beta adrenergik serta menurunkan aliran darah kanan ke kiri yang paling sering digunakan adalah dosis moderat (3-5mg/kg/menit) sampai dosis tinggi 6-20 mcg/kg/menit (Ontoseno, 2018).

## 2. Epinefrin

Epinefrin (0,03-0,1 mcg/kg/mnt) mempunyai fungsi utama yaitu untuk meningkatkan *cardiac output* dan vasokonstriksi perifer yang kuat yang menyebabkan tekanan darah sistemik meningkat, fungsi tersebut merupakan efek alfa dan beta adrenergik. Vasokonstriksi pulmonal dan peningkatan PVR merupakan efek dari terangsangnya reseptor alfa (Ontoseno, 2018).

## 3. Tolazoline ( Priscoline)

Terapi PPHN dengan hasil campuran yaitu merupakan antagonis alfa adrenergik, agonis histamin dan vasodilator langsung. Namun terapi ini tidak lagi diberikan karena memiliki komplikasi, misalnya hipotensi sistemik perdarahan gastrointestinal dan lain-lain (Ontoseno, 2018).

## 4. Inhaled Nitric Oxide

Tujuan utama terapi PPHN adalah vasodilatasi paru selektif. Inhaled NO (iNO) adalah disetujui FDA sebagai terapi vasodilator paru spesifik untuk PPHN, berdasarkan keamanan yang luas dan data efikasi dari uji coba terkontrol plasebo yang besar. Sangat cocok untuk pengobatan PPHN. Ini adalah vasodilator yang cepat dan kuat, dan karena NO adalah molekul gas kecil, itu dapat diberikan sebagai terapi inhalasi ke ruang udara yang mendekati tempat pembuluh darah paru. NO yang terhirup segera meningkatkan oksigenasi dan mengurangi kebutuhan akan dukungan ECMO pada bayi baru lahir dengan PPHN dan indeks oksigenasi lebih besar dari 25. Dosis awal yang tepat adalah 20 ppm; dosis yang lebih tinggi pada nonresponders tidak memperbaiki respons atau hasil segera dan pengobatan dengan dosis NO tinggi (80 ppm) meningkatkan risiko methemoglobinemia. Demikian pula, untuk bayi cukup bulan, bayi prematur dengan PPHN dini, terutama setelah ketuban pecah lama atau oligohidramnion, akan menunjukkan peningkatan oksigenasi yang bermakna setelah pengobatan dengan iNO (Kinsella *et al.*, 2016). Laporan terbaru menunjukkan bahwa penggunaan iNO berkisar antara 4% hingga 8% pada bayi yang sangat prematur (Steinhorn dan Abman, 2017). Apabila terapi iNO dihentikan kadang-kadang terlihat adanya *rebound pulmonary hypertension*. Selanjutnya, waktu paruhnya yang pendek menyebabkan terapi tersebut

tidak bisa digunakan jangka panjang. iNO merupakan terapi yang mahal dan sulit diberikan juga dipantau. Diketahui juga bahwa pada indeks oksigenasi (OI) > 25, iNO mengurangi penggunaan ECMO pada bayi dengan PPHN, tetapi tetap tidak mengubah angka mortalitas keseluruhan (Hussain. *et al.*, 2017).

#### 5. Prostaglandin

Pemberian terapi prostaglandin menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah paru melalui aktivasi adenilat siklase yang meningkatkan kadar c-AMP dalam sel otot polos pada pembuluh darah(Mathew dan Satyan, 2017).

#### 6. Steroid sistemik pascanatal

Steroid sistemik telah memiliki bukti bahwa mempunyai efek penurunan lama rawat inap dan ketergantungan oksigen pada MAS. Dalam model PPHN domba janin, telah terbukti meningkatkan oksigenasi dengan pemberian hidorkortison postnatal kemudian juga meningkatkan kadar c-GMP dan mengurangi kadar ROS. Hidrokortison menunjukkan peran potensial untuk terapi pada PPHN sesuai dengan data tersebut. bukti terbaru bahwa kelainan genetik pada PPHN yaitu kelaianan genetik pada jalur kortisol memberikan dasar lebih lanjut untuk mengeksplorasi peran steroid dalam PPHN (Nair dan Satyan, 2015).

#### 7. *Exogenous surfactant*

Pada kasus PPHN akibat MAS dan pneumonia terjadi inaktivasi surfaktan. Terapi *Exogenous surfactant* menurunkan tegangan permukaan paru yang menyebabkan beban pernafasan paru dan *compliance* paru meningkat (Ontoseno, 2018).

#### 8. Magnesium Sulfat

Pada bayi PPHN apabila semua terapi gagal maka terapi magnesium sulfat ini memiliki efek yang baik bagi bayi namun terdapat kendala apabila ada kontraindikasi maupun tidak tersedianya terapi ini ditempat. Magnesium menurunkan tekanan arteri pulmonalis melalui kadarnya yang tinggi (Ontoseno, 2018).

### 2.1.9 Prognosa PPHN

#### 1. *Pulmonary recovery*

Secara keseluruhan, pada PPHN dengan terapi yang adekuat dan pemakaian ECMO angka harapan hidup adalah sebesar 85%. Dan pada paru tidak didapatkan gejala sisa (Ontoseno, 2018).

#### 2. Neurologi

Pada bayi yang telah mengalami PPHN hampir semuanya bisa hidup dan mempunyai *neurodevelopment* normal. Pada bayi yang mengalami prolonged hiperventilasi terdapat pengecualian mempunyai prevalensi tinggi terjadi :

##### a. Kematian

1. Sebelum pemberian terapi iNO 10-40%
2. Pada etiologi tertentu seperti MAS kelangsungan hidup sangat tinggi (ontoseno,2018)

##### b. Kecacatan

1. Perkembangan sara terganggu hingga 20%
2. Saraf pendengaran terganggu 10-25%(ontoseno,2018). Penelitian di Belanda menyebutkan pendengaran terganggu mulai terlihat pada 3% dari anak-anak sekolah reguler (usia 4-18 tahun). Lima anak (14,3%) memiliki penglihatan yang terganggu, yaitu rabun jauh, miopia, dan strabismus. Pada 2-6% dari keseluruhan populasi anak-anak Belanda diamati mengalami tunanetra. Pada bayi PPHN morbiditas yang dapat terjadi adalah gangguan neurologi utama dan pendengaran dan visual yang terganggu (Roofthoof, Elema, Bergman dan Berger, 2011).

## 2.2 Sildenafil

### 2.2.1 Definisi Sildenafil

Sildenafil merupakan golongan inhibitor *Phosphodiesterase 5* (PDE-5). *Phosphodiesterase 5* adalah isomer *Phosphodiesterase* yang dominan di paru yang memetabolisir c-GMP. Sildenafil yang mendegradasi c-GMP menjadi GMP yang menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah (Susanto, 2011; Koentartiwi, 2014).



### 2.2.2 Nama kimia

1-[[3-(6,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl)Hpyrazolo[4,3d]pyrimidin-5-yl)-4ethoxyphenyl]sulfonyl]-4-methylpiperazine (Saragih, 2014).

### 2.2.3 Indikasi dan Kontraindikasi

Indikasi pemberian sildenafil untuk anak-anak berusia 1 tahun dan lebih dengan PPHN. Sildenafil tersedia dalam bentuk oral dan juga ada yang tersedia dalam bentuk injeksi yang biasanya diindikasikan untuk pengobatan orang dewasa dengan hipertensi arteri paru. Dosis sediaan untuk tablet yaitu 25mg, 50 mg dan 100mg yang biasanya diindikasikan mengobati disfungsi ereksi. Sildenafil oral diberikan pada anak-anak dan dosisnya sebesar 1mg/kg/hari pada NICU di daerah Kanada. Menurut Prithviraj dosis awal pemberian sildenafil oral adalah 0,5 mg dan dosis maksimal pemberian 2 mg setelah evaluasi setiap 6 jam jika tidak responsif. (Susanto, 2011; Prithviraj, *et al.*, 2016).

Kontraindikasi pemakaian sildenafil yaitu ada beberapa yaitu pasien pengguna semua jenis nitrat merupakan kontraindikasi absolut dari pemakaian sildenafil. Semua jenis preparat nitrat selama 24 jam penggunaan tidak boleh dikonsumsi. Kemudian kontraindikasi absolut selanjutnya adalah mild angina yang berulang setelah pemakaian sildenafil dan pasien disarankan sebaiknya pasien beralih pada misalnya penghambat beta yang merupakan preparat *non nitrat anti ischemic heart disease*. Begitu pula dengan halnya disarankan hanya menggunakan obat penghambat beta, Ca kanal bloker, narkotik, heparin dan aspirin yang boleh digunakan untuk pasien dijumpai *unstable angina* yang dijumpai pada pemakaian sildenafil. Pasien yang baru mengalami stroke atau infark miokard, tekanan darah kurang dari 90/55 mmHg, volume darah yang rendah, penyakit degeneratif retina, gagal jantung, dan kondisi atau obat-obatan yang menjadi penyebab waktu paru sildenafil menjadi lebih panjang (Susanto, 2011).

### 2.2.4 Efek Samping

Efek samping yang dilaporkan sampai sekarang adalah kerja sildenafil yang menghambat dari PDE 5 diberbagai jaringan yaitu berupa:

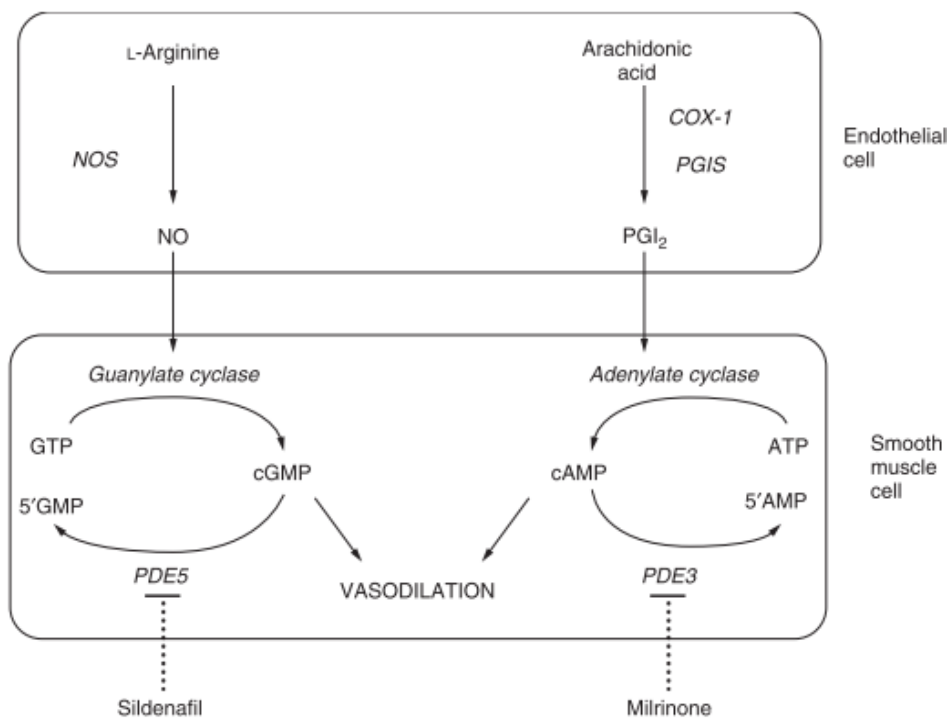
- a. Efek samping pada pembuluh darah yang menyebabkan vasodilatasi yaitu sakit kepala, *flushing*, *rhinitis* hipotensi dan hipotensi postural.

- b. Efek samping pada saluran pencernaan yaitu dispepsia dan rasa panas di epigastrium .
- c. Efek samping pada visual yaitu gangguan visus berupa penglihatan hijau kebiruan-biruan, silau dan penglihatan menjadi kabur. Gejala tersebut berlangsung selama 1-5 jam terutama pengobatan dosis yang tinggi karena efek samping tersebut dokter mata menyarankan untuk dosis yang diberikan tidak lebih dari 50 mg. Gangguan ini terjadi akibat selektivitas dari PDE 5 berbeda dengan 10 kali dibanding dengan PDE 6 yang banyak pada mata, oleh sebab itu pada pasien laki-laki yang menderita retinitis pigmentosa, penggunaan sildenafil harus dipertimbangkan dengan hati-hati.
- d. Efek samping pada otot rangka misal pada *multiple daily dose* didapatkan mialgia, namun sampai saat ini belum diketahui mengapa efek ini dapat timbul (Susanto, 2011).

## **2.3 Sildenafil pada PPHN**

### **2.3.1 Mekanisme Sildenafil pada PPHN**

Sildenafil memiliki kandungan yaitu PDE-5 inhibitor dan memiliki kemampuan untuk menurunkan efek dari *nitric oxide*(NO). NO merangsang otot polos yang ada pada pembuluh darah untuk relaksasi dan vasodilatasi yang merupakan efek dari jalur *cyclic guanosine monophosphate* (c-GMP). Secara spesifik, NO mengikat dan mengaktifkan *guanylyl cyclase* yang ada di otot polos pembuluh darah. Enzim ini kemudian mengkatalisis dan mengkonversikan guanosine triphosphate menjadi c-GMP, yang bertindak sebagai second messenger mempengaruhi beberapa proses seluler di dalam relaksasi otot polos. PDE-5 menghambat efek vasodilatasi dari NO dengan mendegradasi c-GMP dan diekspresikan secara selektif di pembuluh darah paru-paru. Sildenafil menghambat PDE-5 sehingga c-GMP tidak didegradasi menjadi 5 *Guanosine monophosphate* 5GMP sehingga otot polos di pembuluh darah di paru relaksasi dan sehingga otot polos di pembuluh darah di paru relaksasi dan vasodilatasi (Dodgen dan Hill, 2015).



**Gambar 2.7** Mekanisme Sildenafil (Steinhorn dan Abman, 2017)

### 2.3.2 Penelitian Terkait Pemberian Sildenafil pada Bayi PPHN

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh Dinakara Prithviraj *et al* (2016) terdapat 187 bayi yang dimasukkan dalam studi ini, 167 bayi dengan ventilasi invasif dan sisanya berada di CPAP. 32 bayi diasukkan dalam penelitian ini selama atau setelah masa studi penelitian ini meninggal dari berbagai penyebab yang terait dengan proses penyakit. Dari 22 bayi mengidap PPHN, 18% dengan asfiksia lahir, 54% dengan MAS, dan sisanya dengan sepsis/pneumonia. Semua bayi mengalami penurunan tekanan arteri pulmonalis yang signifikan pada semua bayi dengan ventilasi non-invasif untuk penyebab yang berbeda selama 3 hari dari pengobatan dengan sildenafil oral. Ada juga yang mengalami penurunan PaO<sub>2</sub> yang signifikan. Dosis awal pemberian sildenafil oral adalah 0,5 mg dan dosis maksimal pemberian 2 mg setelah evaluasi setiap 6 jam jika tidak responsif. (Prithviraj, *et al.*, 2016).

Sekitar 168 (89%) bayi dengan PPHN menggunakan ventilator, sekitar 19% bayi meninggal karena berbagai alasan. Efek samping dari penggunaan sildenafil seperti hipotensi berat atau pendarahan paru tidak didapatkan. Pada Grup 1 kasus dengan vasokonstriksi persisten berat (asfiksia, MAS, sepsis/ pneumonia atau

idiopatik), ada penurunan tekanan arteri paru yang signifikan. (Prithviraj, *et al*, 2016).

Dari hasil penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa sildenafil yang diberikan secara oral dapat menjadi pengobatan yang aman dan efektif untuk PPHN dengan menggunakan Ventilasi ataupun tidak dari etiologi yang berbeda (Prithviraj, *et al.*, 2016).

Pada Neonatology, Department of Pediatrics, UCSF Benioff Children's Hospital, University of California San Francisco memperkirakan dosis menengah berdasarkan perkilogram bayi hanya meresepkan 2-3 mg/kg dibagi 3-4 kali dalam sehari pada bayi hingga 10 kg (de Boode, W. P. *et al.*, 2018).

Berdasarkan penelitian Lasmono *et al* (2018) menyebutkan bahwa 20 anak pada kelompok sildenafil setelah pemberian sildenafil oral memberikan perbaikan klinis berupa penurunan tekanan arteri pulmonalis namun ada 1 anak mengeluh pusing (Lasmono *et al.*, 2018). Pada penelitian Prawira dan Piprim (2010) pada pasien anak dengan HP sekunder sildenafil efektif memberikan perbaikan hemodinamik pembuluh darah paru dan pemberian sildenafil cukup mudah, minimal efek samping dan lebih murah dibanding terapi yang lain (Prawira dan Pripim, 2010) Berdasarkan hasil penelitian Shrestha, Srivastava, Karki, Khatri, Pradhan (2017) PASP grup yang diberikan pengobatan sildenafil turun dari  $75,9 \pm 17,89$  mmHg turun menjadi  $66,03 \pm 19,62$  mmHg ( Shrestha, Srivastava, Karki, Khatri, Pradhan, 2017).