

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sistem Kardiovaskuler pada PPHN

Kardiovaskular adalah sistem organ pertama yang berfungsi dalam perkembangan manusia. Dimana terjadi pembentukan pembuluh darah dan sel darah yang dimulai pada minggu ketiga dan bertujuan menyuplai oksigen dan nutrien dari Ibu kepada embrio. Saat akhir minggu ketiga, tabung jantung mulai berdenyut. Hingga minggu keempat dan kelima, jantung berkembang menjadi organ empat serambi. Dan pada tahap akhir masa embrio, perkembangan jantung sudah lengkap (Azhibekov, *et al*, 2013).

Terjadi perubahan fisiologis pada bayi baru lahir di peredaran darah, yaitu setelah bayi itu lahir akan terjadi proses pengantaran oksigen ke seluruh jaringan tubuh, maka terdapat perubahan, yaitu pada atrium jantung, foramen ovale menjadi menutup, dan penutupan duktus arteriosus antara arteri paru dan aorta. Oleh karena itu, pada bayi dengan kelainan kongenital terdapat salah satu kelainan adanya peningkatan dramatis dalam darah, aliran di paru menurun, dan kemudian pembalikan pirau di foramen ovale dan duktus arteriosus. Kegagalan transisi paru fisiologis ini biasa menyebabkan sindrom PPHN (Guyton, 2016).

2.2 Definisi PPHN

Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn (PPHN) adalah kumpulan gejala akibat kegagalan proses adaptasi sistem kardiopulmonal masa janin ke neonatal. PPHN merupakan gejala yang khas ditandai dengan hipertensi pulmonal yang berat sehingga menyebabkan hipoksemia yang refrakter dan pirau kanan ke kiri di luar paru, perfusi paru yang tidak adekuat, distres napas dan asidosis bahkan gagal napas (Ontoseno, 2014).

2.3 Etiologi PPHN

Berdasarkan etiologi, PPHN dapat dikategorikan ke dalam tujuh kelompok besar :

1. Idiopatik adanya penyakit paru-paru dan Qp menurun karena renovasi
2. Pembuluh darah yang abnormal yang mengarah ke vasokonstriksi paru.
3. Transisi abnormal pada asfiksia lahir-perinatal, RDS, dan takipnea transien baru lahir (TTN) yang mengakibatkan vasodilatasi paru terganggu saat lahir.
4. Gangguan parenkim (juga dikenal sebagai “PPHN sekunder”), seperti sindrom aspirasi mekonium (MAS) dan pneumonia.
5. Abnormal paru, pengembangan-paru hipoplasia karena oligohidramnion sekunder untuk disfungsi ginjal / anomali atau pecah membran berkepanjangan, atau bawaan hernia diafragmatika (CDH) dan malformasi paru lainnya.
6. Obstruksi intravaskular akibat hiperviskositas-polisitemia.
7. Hipertensi pulmonal pada bayi prematur di tahap awal RDS.
8. Hipertensi vena paru.

(Mathew, B. and Satyan L., 2017)

2.4 Epidemiologi PPHN

Data epidemiologi pada bayi dengan PPHN terbatas. Studi di California menunjukkan hasil melalui identifikasi faktor-faktor yang terkait dengan PPHN. Didapatkan hasil, insiden PPHN adalah 0,18% (3.277/1.781.156 kelahiran hidup). Infeksi penyebab paling umum (30,0%). Satu tahun kematian adalah 7,6%; bayi dengan bawaan anomali pada saluran pernafasan memiliki angka kematian tertinggi (32,0%). Faktor risiko independen terkait dengan PPHN termasuk usia kehamilan <37 minggu, ras kulit hitam, besar dan kecil usia kehamilan, sudah ada Ibu dan diabetes gestasional, obesitas, dan usia lanjut, jenis kelamin perempuan, etnis Hispanik, dan beberapa kehamilan yang protektif terhadap PPHN (Steurer, A.M, *et al.*, 2017).

2.5 Faktor Risiko PPHN

Tabel 2.1 Risk Factors For The Development of PPHN. Sumber: Pulmonary circulation, 2012

Risk factors for the development of PPHN	
Structural lung and heart disease	Congenital diaphragmatic hernia Congenital cystic adenomatous malformation Alveolar capillary dysplasia Pulmonary hypoplasia Congenital heart defects In utero ductus arteriosus closure
Perinatal clinical predictors	Postmaturity Non-vertex presentation Fetal distress Cesarean section Asphyxia Twin-twin transfusion Placental abruption Intrauterine growth restriction
Postnatal factors	Sepsis Inflammation Oxidative stress
Antenatal drug exposure	ASA/NSAIDS SSRIs Cigarette Smoking
Maternal health	Body mass index Asthma Diabetes mellitus Urinary tract infection

	Preeclampsia
Race and gender	Black or Asian Male

2.6 Karakteristik Bayi dengan PPHN

2.6.1 Perubahan Hemodinamik pada saat Lahir

Dengan proses kelahiran maka selain tangisan pertama bayi, dipotongnya tali pusat, lepasnya plasenta juga terjadi berbagai peristiwa sebagai berikut:

Tangisan pertama menyebabkan penurunan dramatis tahanan vaskuler paru sehingga separuh dari curah kedua ventrikel tidak lagi mengalir ke plasenta namun ke paru. Aliran darah ke paru akan meningkat 8 sampai 10 kali lipat, sehingga meningkatkan tekanan di atrium kiri dan menyebabkan penutupan one-way flap valve of the foramen ovale.

Penurunan tahanan vaskuler paru ini akan terus berlanjut sampai 2 sampai 3 bulan sampai pada level yang dipertahankan sampai usia dewasa. Dengan demikian tahanan vaskuler paru akan menjadi jauh lebih rendah dari tahanan vaskuler sistemik, hal ini mengakibatkan pada awalnya terjadi perubahan aliran darah yang melalui duktus yang kemudian diikuti penutupan duktus secara fungsional. Walaupun dalam beberapa bulan secara anatomis duktus masih terbuka. Dengan demikian setelah 2 sampai 3 bulan pertama lengkap sudah proses adaptasi sistem kardiopulmonal neonatal (Ontoseno, 2018)

2.6.2 Penyebab PPHN

Menurut Prof. Dr. Teddy Ontoseno, PPHN sering disertai penyebab dasar / kontributor, yaitu :

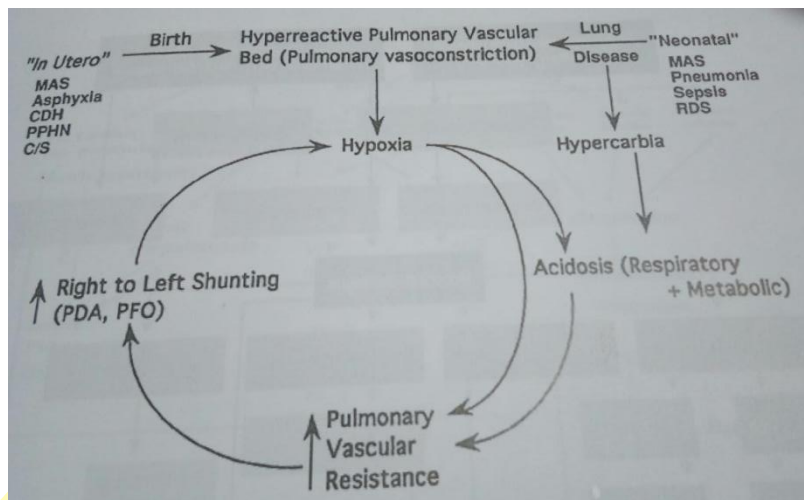
- A. Vasokonstriksi vaskuler paru akut akibat gangguan perinatal akut berupa:
 - a. Hipoksia Alveolar karena penyakit parenkim paru yaitu *respiratory distress syndorme* (RDS) atau pneumonia
 - b. Hipoventilasi karena asfiksia atau gangguan neurologis
 - c. Hipotermi
 - d. Hipoglikemia

- e. Asidosis
 - f. Polisitemia
- B. PPHN idiopatik sering dengan gambaran roentgenologis paru yang normal (*clear-lung PPHN* atau *black-lung PPHN*) dan tidak ditemukan penyakit parenkim paru. Murni suatu kelainan vaskuler yaitu kelainan remodeling *pulmonary arterial bed*, akibat stres sekunder menahun *in utero* atau pemakaian NSAID (ibuprofen atau naproxen), atau SSRI (*Selective serotonin- reuptake inhibitor*) pada kehamilan semester kedua dan ketiga.

Terjadi lingkaran setan, hipoksemia merupakan terutama $< 40-45$ torr, merupakan vasokonstriktor arteria pulmonalis yang paten, CO_2 merupakan juga berperan, hipokapnea (<30 torr) vasokonstriktor arteria pulmonalis yang poten juga. Asidosis memperberat vasokonstriksi, begitu pirau kanan kekiri meningkat, akan menurunkan PO_2 dan pH serta meningkatkan PCO_2 .

- C. PPHN sering sebagai akibat terjadi konstiksi struktur yang normal dari pembuluh darah paru oleh karena hipoksia alveolar akibat hipoventilasi atau kelainan parenkim paru yaitu *hyaline membrane disease* (HMD) atau *meconium aspiration syndrome* (MAS).
- D. Hipolasia pulmonary vascular bed, akibat kompresio organ visera abdomen ke paru pada hernia diafragma kongenital. Sering disertai oligohidramnion (Ontoseno, 2014).

2.7 Patofisiologi PPHN



Gambar 2.1 Patofisiologi PPHN. Sumber: Penyakit Jantung pada Anak, 2018

Terjadinya hipoksia dan hiperkarbia memperberat asidosis (metabolik dan respiratorik) menimbulkan lingkaran setan pada PPHN. Tahanan vaskuler paru tetap tinggi walaupun terjadi ekspansi paru dan oksigenasi alveoli yang meningkat sering disertai tahanan vaskuler sistemik (SVR) yang normal atau menurun. Terlepasnya plasenta menyebabkan peningkatan tahanan vaskuler sistemik, seharusnya tahanan vaskuler paru akan menurun, namun pada PPHN tetap tinggi bahkan melebihi tahanan vaskuler sistemik. Fenomena ini mengakibatkan tetap teriadinya aliran darah (pirau) dari kanan ke kiri melalui foramen ovale dan duktus arteriosus, sehingga aliran darah ke paru tetap rendah dan tekanan oksigen arteri menurun. Bilamana situasi ini tidak segera berubah maka akan terjadi kematian neonatus akibat hipoksemia berat. PPHN merupakan kumpulan gejala yang khas ditandai dengan hipertensi pulmonal yang berat sehingga menyebabkan hipoksemia yang refrakter dan pirau kanan ke kiri diluar paru, perfusi paru yang tidak adekuat, distress nafas dan asidosis bahkan gagal nafas (Ontoseno, 2018).

2.8 Diagnosis PPHN

Pada diagnosis PPHN, berikut keadaan yang sering ditemui

1. Pemeriksaan klinis banyak keterbatasannya
2. Pemeriksaan kadar oksigen pre-duktal dan post-duktal mudah dilakukan, namun ada keterbatasan. Hasil pengukuran kadar oksigen yang normal pada lengan kanan dan rendah pada arteri umbilikalis atau lengan kiri atau kedua tungkai akan tidak didapatkan pada PPHN dengan pirau kanan ke kiri di tingkat atrium yang dominan, atau kombinasi PDA yang disertai koartasio aorta juga didapatkan differential cyanosis. Untuk menghindari ini probe oxymetri harus ditempatkan pada lengan kanan (preduktal), kalau lengan kiri bisa pre-duktal atau post-duktal, dan kaki kanan atau kiri (postduktal).
3. Pemeriksaan ekokardiografi adalah diagnosis definitif namun, tidak semua pusat kesehatan mempunyai fasilitas ini.
 - a. Perjalanan klinis dari penyakitnya dan respons terhadap pengobatan masih merupakan sarana diagnostik yang penting bila tidak ada fasilitas yang memadai.
 - b. Diagnosis berikut perlu diperhatikan dengan teliti.
 1. Abnormalitas struktur kardiovaskular yang disertai pirau kanan ke kiri pada level duktus atau atrium:
 - a. Obstruksi aliran balik vena pulmonalis: TAPVD infradiafragmatik, sindrom hipoplastik ventrikel kiri (HLHS), *cor triatriatum*, stenosis mitral kongenital.
 - b. Penyakit miopati LV: endokardial fibroelastosis, penyakit Pompe's
 - c. Obstruksi jalan keluar ventrikel kiri: stenosis aorta kritical, stenosis aorta supraavalvar, *interrupted aortic arch*, koartasio aorta.
 - d. Pirau kiri ke kanan obligatori: *Endocardial cushion defect*, *AV malformation*, *hemitruncus*, *coronary artery fistulae*.
 - e. Miscellaneous: anomali Ebstein, transposisi arteri besar.
 2. Disfungsi LV atau RV dapat disertai pirau kanan ke kiri. Disfungsi LV yang disebabkan oleh iskemia, atau obstruksi oleh penyakit miopati LV, atau obstruksi jalan keluar LV, dapat bermanifestasi pirau kanan ke kiri pada duktus. Disfungsi ventrikel kanan dapat disertai dengan pirau kanan

ke kiri di atrium akibat turunnya komplains diastolik dan meningkatnya tekanan akhir diastolik. Diagnosis tersebut harus dibedakan dengan PPHN yang disebabkan oleh abnormalitas pembuluh darah paru. Tanda yang lebih mengarah ke primer penyakit jantung daripada PPHN adalah sebagai berikut: kardiomegali, nadi lemah, perbedaan nadi ekstremitas atas dan bawah, edema paru, bising jantung derajat 3+, tekanan O₂ arteri (PaO₂) yang tetap < 40 mmHg. Saturasi oksigen kurang dari keadaan normal, dimana rentang normal nya 95%-100%.

Menurut Prof. Dr. Teddy Ontoseno, keadaan tersebut dipengaruhi oleh riwayat tertentu pada periode berikut:

1. Riwayat periode antenatal

Penyebab tersering PPHN adalah MAS, hampir 13 % bayi lahir hidup terjadi penyulit berupa meconium-stained fluid, tapi hanya 5 % terjadi MAS. Dulu diduga aspirasi mekonium terjadi pada tarikan nafas pertama saat lahir, namun data terakhir menunjukkan bahwa kejadian aspirasi cairan mekonium sudah terjadi saat di dalam uterus. Oleh karena itu sangat penting untuk membantu menegaskan diagnosis PPHN bila ada riwayat distres perinatal atau *meconium staining* cairan amnion.

Pada idiopatik PPH, didapatkan konstiksi duktus arteriosus di dalam uterus akibat tercemar obat-obat NSAID selama semester ketiga. Oleh karena itu bila ada riwayat Ibu mengkonsumsi NSAID selama kehamilan semester ketiga atau SSRI (Selective serotonin reuptake inhibitors) terutama pada semester kedua, hal ini sangat membantu menegaskan diagnosa PPHN. Pada autopsi khas didapatkan penebalan/hiperplasi otot polos vaskuler paru bahkan sampai ke arteri intra-acinar.

2. Periode natal

- a. Hipoksemia yang tidak sebanding dengan beratnya kelainan pada paru.
- b. Perbedaan saturasi > 10% preduktal dan postduktal (atas pink, bawah sianosis).

- c. *Arterial blood gas* pada PPHN PaO₂ > 100 mmHg (beda dengan PJB sianosis) arteria radialis kanan dan arteria umbilikalis beda > 20 mmHg.
- d. Pemeriksaan fisik neonatus dengan PPHN khas ditandai dengan takipnea, sianosis walaupun sudah dengan pemberian oksigen ekstra, disertai takipneu dan distres nafas (pernafasan cuping hidung dan suara *grunting*).
- e. Pemeriksaan jantung di dapatkan frekuensi denyut jantung yang melebihi nilai normal, terdengar suara S2 *single* dan keras atau bising *harsh systolic* oleh karena regurgitasi katub trikuspidal. Terdapat gejala penurunan fungsi jantung.
- f. Bilamana mendapatkan bayi dengan gejala-gejala tersebut diatas maka sebaiknya segera harus dikirim ke Neonatal intensive care unit (NICU)
- g. Ekokardiografi terdapat pirau kanan ke kiri pada *foramen oval* atau duktus arteriosus.

3. Periode post natal

Perbedaan saturasi preduktal dan postduktal, atau monitor oksigen transkutan untuk menentukan adanya pirau kanan ke kiri pada duktus. Adanya perbedaan minimal 10% (differential cyanosis) tanpa adanya kelainan struktural jantung menunjukkan adanya PPHN. Tidak adanya pirau kanan ke kiri pada duktus tidak menyingkirkan PPHN dengan pirau kanan ke kiri di atrium. Saturasi preduktal lebih tinggi bila piraunya pada duktus arteriosus).

Foto thoraks biasanya normal atau menunjukkan penyakit parenkim paru yang menyertai. Gambaran jantung dan timus normal atau sedikit membesar, gambaran vaskularisasi paru normal atau menurun.

Elektrokardiogram tidak khas, menunjukkan dominan ventrikel kanan yang normal untuk umurnya, kadang menunjukkan iskemia atau infark miokard.

Pemeriksaan ekokardiografi harus dilakukan pada setiap bayi dengan sianosis yang belum jelas penyebabnya, untuk menyingkirkan penyakit

jantung bawaan. Visualisasi anatomi vena pulmonalis cukup sulit bila terdapat pirau kanan ke kiri ekstrapulmonal.

Flattened / displaced atau *bulged interventricular septum*, pirau kanan ke kiri melalui PDA atau *foramen ovale*.

Pemeriksaan dopler berwarna untuk menentukan adanya regurgitasi katup trikuspidal, pirau intrakardiak (*foramen ovale*) atau ekstrakardiak (duktus). Tanda PPHN lain yang dapat dilihat adalah septum atrium yang datar atau deviasi ke atrium kiri. Tekanan arteri pulmonalis dapat diperkirakan dengan *dopler CW* dari regurgitasi trikuspid.

Pemeriksaan ekokardiografi diperlukan sebelum pemberian terapi iNO, untuk menyingkirkan adanya lesi obstruksi jantung kiri (*interrupted aortic arch, a hypoplastic left ventricle, critical aortic stenosis*) Kondisi-kondisi seperti ini membutuhkan tetap terbukanya duktus untuk mempertahankan sirkulasi sistemik (*ductus dependent systemic circulation*), oleh karena itu kontra indikasi pemberian iNO.

2.8.1 Ekokardiografi pada Bayi dengan PPHN

Ekokardiografi sering kali digunakan untuk mendiagnosa dan menilai kelainan katup jantung. Ekokardiografi dan gas darah arteri adalah tes diagnostik yang paling umum digunakan untuk menilai tingkat keparahan PPHN (EL-Khuffash *et al.*, 2018.).

Prosedur ini menggunakan pemindai (probe) ultrasonik, yang diletakkan di dinding dada bagian depan (transthoracic echocardiography, TTE). Gelombang ultrasonik yang dihasilkan oleh probe dipantulkan kembali oleh permukaan jaringan dan ditangkap kembali oleh probe. Pantulan balik (echo) dari jaringan yang jauh perlu waktu lebih lama untuk kembali ke probe dan bermacam macam jaringan memantulkan gelombang secara bervariasi, membuat terbentuknya gambar. Biasanya ekokardiografi menunjukkan gambar 2D namun saat ini telah berkembang gambar 3D.

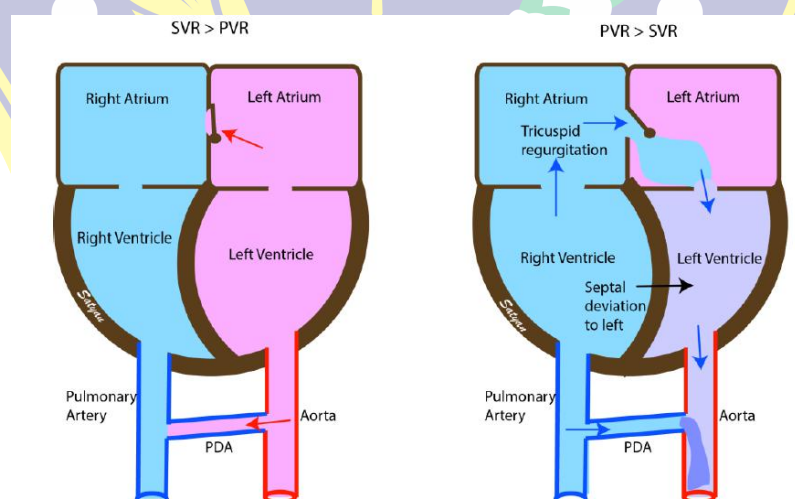
Keunggulan ekokardiografi untuk pemeriksaan jantung di antaranya:

1. Prosedur tidak invasif, tidak nyeri, dan tidak berbahaya.
2. Dapat digunakan untuk menilai pergerakan jantung dan katup.

3. Dapat digunakan untuk mengukur kecepatan darah (menggunakan fenomena Doppler) dan menilai keparahan stenosis dari percepatan darah yang melewati katup.
4. Dapat digunakan untuk menentukan ukuran dan fungsi ventrikel pada penilaian gagal jantung.
5. Dapat digunakan untuk melihat pangkal aorta dan efusi perikard.

Kerugiannya termasuk di antaranya adanya tulang rusuk dan paru (karena volume udara di dalamnya) tidak dapat menghantarkan gelombang ultrasonik, jadi harus digunakan lokasi tertentu (windows). Sebagian besar pemeriksaar masih dilakukan dari depan dada, namun jika diperlukan, probe esofagus dapat digunakan untuk transoesophageal echocardiography (TOE) (Evans, J.D.W., 2017)

Hipertrofi ventrikel kanan, deviasi septum interventrikular ke kiri, trikuspid regurgitasi (TR) dan kanan ke kiri atau shunting dua arah di foramen ovale paten (PFO) dan patent ductus arteriosus (PDA) adalah temuan kardinal ekokardiografi di PPHN. Tekanan sistolik ventrikel kanan dapat diperkirakan dengan menggunakan persamaan Bernoulli dimodifikasi sebagai $4v^2 +$ tekanan atrium kanan, di mana v = maksimal kecepatan jet TR dalam m/s. Perubahan tekanan arteri paru, fungsi miokard dan darah flow pola di duktus dan foramen ovale dapat dipantau dari waktu ke waktu oleh ekokardiografi. Echocardiograms dapat menilai respon terapi pada bayi dengan PPHN.



Gambar 2.2 : Ekokardiografi pada bayi normal (kiri) dan pada bayi PPHN (kana). Sumber: MDPI Journal, 2017

Segera setelah melahirkan tekanan dalam ruang sisi kiri jantung lebih tinggi daripada di kanan dan pirau janin dibalik. Shunt interatrial dan shunt seluruh patent ductus arteriosus (PDA) yang kiri ke kanan. Pada bayi dengan PPHN tekanan tetap tinggi di atrium kanan dan ventrikel dengan hak untuk shunt kiri di tingkat atrium dan pada PDA menyebabkan desaturasi (karena shunt interatrial) dan diferensial sianosis (karena PDA). Ada hipertrofi ventrikel kanan dengan menggebug septum interventrikular ke regurgitasi kiri dan trikuspid. resistensi pembuluh darah SVR-sistemik, PVR-paru resistensi pembuluh darah (Mathew, B. dan Satyan L., 2017).

2.9 Tatalaksana PPHN

Tujuan utama pengobatan PPHN adalah ;

1. Menurunkan tahanan vaskuler paru
2. Mempertahankan tekanan darah sistemik
3. Menghentikan pirau kanan ke kiri
4. Meningkatkan saturasi oksigen arteriole dan pelepasan oksigen arteriole dan pelepasan ke jaringan.
5. Meminimalkan barotrauma.

Tatalaksana awal bayi dengan PPHN mencakup koreksi semua faktor yang menyebabkan vasokonstriksi seperti hipotermia, hipoglikemia, hipokalsemia, anemia, dan hipovolemia. Koreksi asidosis adalah standard walaupun pemakaian bahan alkalinisasi kontroversi. Fungsi jantung harus dioptimalkan dengan penambahan volume dan inotropik (dobutamine, dopamine, dan milrinone) untuk meningkatkan curah jantung dan transport oksigen sistemik. Tujuan ventilasi mekanik adalah untuk mencapai volume paru optimal sama dengan atau diatas kapasitas residual fungsional memberi kontribusi hipoksemia dan resistensi pembuluh darah paru yang tinggi pada bayi dengan PPHN (Ontoseno, 2018).

2.9.1 Strategi Tatalaksana PPHN

Menurut Prof. Dr. Teddy Ontoseno dalam bukunya, strategi tatalaksana PPHN terdiri dari:

- a. Oksigen
- b. *Hyperventilation*

- c. *Gentle ventilation*
- d. *Alkali infusion*
- e. *Intravenous vasodilators*
- f. *Inotropes*
- g. *Surfactant*
- h. *High-frequency ventilation*
- i. *Inhaled nitric oxide*
- j. ECMO

2.9.2 Terapi Farmakologi PPHN

Terapi ditujukan untuk mengoptimalkan curah jantung, tekanan darah sitemik menjadi meningkat, dan tahanan perifer dapat menurun. Efek relative obat-obat perlu diperhatikan, karena tidak ada vasodilator parenteral yang selektif untuk paru.

Dalam memilih obat atau kombinasi obat-obat terbaik untuk bayi tertentu harus memperhatikan diagnosis lain yang menyertai atau diagnosis banding, mengetahui patogenesis pirau kanan ke kiri, sangat membantu.

Adapun beberapa obat yang dapat diberikan seperti:

1. Dopamine, Dobutamin dan Milrinion
 2. Epinephrine
 3. Tolazoline (Priscoline)
 4. Prostaglandin E1 (PGE1), I2 (PGI1), dan D2 (PGD2)
 5. Nitric Oxide Inhalasi
- (Ontoseno, 2018)

2.9.3 Pemberian Terapi Inotropik

Kontraktilitas adalah kekuatan kontraksi untuk setiap panjang serabut otot jantung dan ditentukan oleh banyaknya Ca^{2+} yang masuk kedalam sel selama fase plato (fase 3) dari potensial aksi jantung. Faktor yang memengaruhi kontraktilitas disebut faktor inotropik. Contoh inotropik positif dan negatif yaitu:

A. Inotropik positif

1. Katekolamin: *noradrenaline/norephinepherine* dikeluarkan oleh saraf simpatis dan mengikat reseptor β_1 , pada-otot jantung sehingga meningkatkan cAMP, membuka kanal Ca^{2+} tipe L dan meningkatkan

kalsium yang masuk ke dalam sel selama fase plato dari potensial aksi. Katekolamin juga meningkatkan aktivitas retikulum sarkoplasma (SR) Ca^{2+} -ATPase, meningkatkan masuknya kembali Ca^{2+} ke dalam retikulum sarkoplasma dan meningkatkan ketersediaan jumlah Ca^{2+} yang akan dilepaskan untuk potensial aksi berikutnya.

2. Agonis beta (seperti dobutamin): sama seperti mekanisme di atas.
3. Penghambat fosfodiesterase (seperti milrinone): obat-obatan golongan ini menghambat pemecahan cAMP dan meningkatkan pembukaan kanal Ca^{2+} tipe L.
4. Ca^{2+} sensitizers (seperti levosimendan): obat golongan ini meningkatkan sensitifitas protein kontraktil terhadap Ca^{2+} , meningkatkan kekuatan kontraksi untuk tiap Ca^{2+} yang berada di dalam sel. Namun obat ini sudah tidak dianjurkan dipakai sekarang.
5. Glikosida kardiak: digoxin adalah penghambat $\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$ -ATPase sehingga mempunyai efek inotropik positif. Dengan menghambat enzim tersebut $[\text{Na}^{+}]$ di dalam miosit akan meningkat sehingga menurunkan gradien pengeluaran Ca^{2+} mengakibatkan peningkatan jumlah $[\text{Ca}^{2+}]$ dalam sel.

B. Inotropik negatif

1. Penyekat beta (seperti propranolol): menghambat aktivitas katekolamin pada reseptor β_1 .
2. Penyekat kanal Ca^{2+} (seperti verapamil dan diltiazem): menghambat kanal Ca^{2+} tipe L pada otot ventrikel, menurunkan Ca^{2+} yang masuk ke dalam sel.
3. Hipoksia

Meskipun stimulasi simpatis menyebabkan peningkatan kontraktilitas, stimulasi parasimpatis tidak dapat menurunkan kontraktilitas karena inervasi parasimpatis ke miokard ventrikel sangat sedikit (Evans, J.D.W., 2017).

Hipotensi sistemik karena resistensi pembuluh darah sistemik rendah atau disfungsi ventrikel kiri adalah umum pada bayi dengan PPHN. Disfungsi ventrikel kanan dan kegagalan terjadi karena peningkatan afterload pada bayi dengan PPHN parah. Mengoptimalkan cardiac output dengan ekspansi volume yang

memadai dan dukungan inotropik penting untuk mencapai pertukaran gas yang optimal dan pengiriman oksigen sistemik.

1. Di hadapan hipotensi sistemik tanpa disfungsi jantung, agen pilihan yang dopamin, norepinefrin dan vasopressin (dukungan pressor).
2. Ketika hipotensi sistemik dikaitkan dengan disfungsi jantung, epinephrine atau kombinasi dopamin / vasopressin dan milrinone adalah agen pilihan.
3. Di hadapan tekanan darah sistemik stabil dan disfungsi jantung, milrinone adalah agen pilihan.
4. Studi dalam model domba dari PPHN telah menunjukkan peningkatan tekanan arteri paru dan penurunan aliran darah paru setelah diberi dopamin. Dalam domba kontrol dengan pembuluh darah paru normal, dopamin meningkatkan tekanan darah sistemik dengan peningkatan relatif kecil tekanan arteri paru. Sebaliknya, anak-anak domba dengan pembuluh darah paru direnovasi dan PPHN disebabkan oleh ligasi duktus antenatal, dopamin, terutama pada dosis $> 10 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{menit}$, menghasilkan peningkatan yang lebih besar dalam tekanan arteri paru.
5. Penggunaan dobutamin sering dikaitkan dengan penurunan tekanan darah sistemik yang mengakibatkan eksaserbasi kanan ke kiri shunting dan desaturasi sistemik. Dobutamin menyebabkan peningkatan kebutuhan oksigen miokard yang dapat memperburuk disfungsi miokard pada PPHN.

Mempertahankan (fisiologis) tekanan darah sistemik yang memadai menurun desaturasi oksigen sistemik dengan mengurangi paru untuk shunt sistemik melalui duktus arteriosus. Ini adalah praktek umum untuk meningkatkan tekanan darah sistemik ke tingkat supraphysiological atas tekanan arteri paru untuk mencegah kanan-ke-kiri shunting dan desaturasi.

Menurut Setiawati, (2013) menuliskan bahwa jenis inotropik lain yang digunakan untuk pengobatan gagal jantung adalah dopamin dan dobutamin I.V., dan penghambat fosfodiesterase I.V.

- A. Dopamin dan dobutamin termasuk jenis obat inotropik, sering digunakan pada gagal jantung yang parah, kerjanya guna menunjang sirkulasi dalam jangka pendek. Adanya stimulasi reseptor dopamin D1 dan reseptor β adrenergik di sel otot jantung. Dopamine digunakan terbatas pada pengobatan

pasien dengan kegagalan sirkulasi kardiogenik. Dobutamin merupakan β agonis yang terpilih untuk pasien gagal jantung dengan disfungsi sistolik.

- B. Penghambat Fosfodiesterase I.V., jenisnya yaitu inamrinon (dulu disebut amrinon) dan milrinon. Inamrinon dan milrinon merupakan penghambat fosfodiesterase kelas II (PDE3) yang digunakan sebagai penunjang sirkulasi jangka pendek pada gagal jantung yang parah. Akan tetapi, saat kedua jenis tersebut digunakan dapat menimbulkan peningkatan mortalitas (mempercepat kematian). sehingga indikasinya hanya untuk penggunaan jangka pendek pada gagal jantung tahap akhir dengangejala-gejala yang refrakter terhadap obat-obat lain.

2.9.4 Terapi Dobutamin

Dobutamin merupakan campuran rasemik yang menstimulasi reseptor β_1 dan β_2 . Di samping itu enansiomer (-) adalah suatu α agonis. Pada kecepatan infus yang menghasilkan efek inotropik positif pada manusia. Efek adrenergik β_1 di miokard dominan, dan menghasilkan peningkatan curah jantung dengan hanya sedikit peningkatan denyut jantung. Dobutamin termasuk agonis β_1 selektif yang paling luas digunakan pada pasien dengan gagal jantung (Katzung, Betram G., 2012).

Pada pembuluh darah, efek α agonis (vasokonstriksi) dari enansiomer (-) diantagonisasi oleh efek β_2 agonis (vasodilatasi) dari rasemai, sehingga resistensi sistemik biasanya sedikit menurun. Dobutamin tidak menstimulasi reseptor dopamin. Dobutamin mempunyai efek lebih banyak inotropik dari pada kronotropik pada jantung melalui rangsangan β_1 adrenergik.

Dosis pemberian dobutamin untuk bayi pada PPHN sama dengan pemberian dopamin. Dosis rendah 1-2 mcg/kg/menit, dan dosis lebih tinggi (>10 mcg/kg/menit) (Ontoseno,2018). Dobutamin hanya diberikan secara intravena. Dosis dobutamin dengan dosis rendah: inotrope (β_1 agonist) 2,5-5 μ g/kg/menit, dosis tinggi sebabkan *afterload reduction* (α_2 agonist) >10 μ g/kg/menit (Pang, Diana. dan Carcillo, JA., 2017).

Efek samping utama adalah takikardia berlebihan dan aritmia pada pasien dengan penyakit arteri koronaria cukup signifikan, yang memerlukan penurunan dosis. demikian juga takifilaksis yang menyertai pemakaian setiap stimulan β .

Infus dobutamin intermiten mungkin bermanfaat bagi sebagian pasien dengan gagal jantung kronik.

2.9.5 Pemantauan PPHN

- A. Evaluasi Neurologi Jangka Panjang
 - a. Setelah recovery, evaluasi terhadap CNS injury dengan pemeriksaan CT scan atau MRI otak.
 - b. Pemantauan ketat tumbuh kembang secara umum dan neurologi.
 - c. Pemeriksaan automated sensorineural hearing test sebelum pasien pulang dan pemantauan ketat sampai umur 2 tahun.
 - d. Pemantauan terhadap gangguan belajar
- B. Nutrisi

Semua bayi setelah recovery dari PPHN sering disertai gangguan minum sampai beberapa minggu bila perlu dengan pemasangan *Nasogastric (NG) feeding*, *speech therapists* sangat membantu terbentuknya pola makan yang normal.

2.10 Prognosa PPHN

1. Pulmonary recovery

Secara menyeluruh, survival rate bayi dengan PPHN sebesar 85% dengan terapi yang adekuat termasuk pemakaian ECMO. Tidak ada gejala sisa pada paru (Ontoseno, 2018).

2. Neurologi

Hampir semua bayi yang bisa hidup setelah mengalami PPHN mempunyai neurodevelopment normal. Kecuali yang dengan prolonged hyperventilation mempunyai prevalensi tinggi terhadap

A. Mortality

- a. 10-40% before the advent of iNO
- b. Survival is very high for selected causes of PPHN (e.g. MAS)

B. Morbidity

C. Neurodevelopment delay

- a. Up to 20% in older studies

D. Sensory neural hearing loss

a. -10-25%

Pendekatan yang optimal untuk pengelolaan PPHN masih kontroversial. Masa depan kualitas tinggi tekontrol secara acak studi modalitas terapi ada dan baru diperlukan untuk mengembangkan kuat, pedoman berbasis bukti untuk pengelolaan PPHN. Setelah keluar dari NICU, bayi dengan PPHN menjamin jangka panjang menindaklanjuti karena dapat berisiko cacat pada perkembangan saraf dan kondisi kesehatan kronis (Ontoseno, 2018).

