

## TINJAUAN PUSTAKA

### Terapi Inhalasi Pada Tatalaksana Hipertensi Pulmonal

**Yudi Hadinata, I Made Adi Parmana**

SMF Anestesi dan Perawatan Intensif Paska Bedah  
Rumah Sakit Jantung dan Pembuluh Darah Harapan Kita

#### Abstrak

Hipertensi pulmonal didefinisikan sebagai kelompok penyakit dengan karakteristik peningkatan resistensi pembuluh paru yang dapat menyebabkan gagal jantung kanan. Ketika kondisi tersebut tidak ditangani maka dapat menyebabkan perburukan kondisi hingga kematian. Kemajuan dalam pemahaman patofisiologi terkait dengan kondisi tersebut memberikan kesempatan bagi praktisi untuk mengobati pasien hipertensi pulmonal, yang dapat menurunkan angka mortalitas dan morbiditas, serta meningkatkan kualitas hidup pasien. Vasodilator paru yang ideal untuk digunakan bersifat spesifik untuk sirkulasi paru, bebas dari efek samping, murah, dan nyaman untuk dilakukan. Pemberian vasodilator melalui inhalasi merupakan salah satu strategi yang efektif untuk mengurangi tekanan arteri pulmonal dan juga menghindari efek samping sistemik seperti hipotensi. Tinjauan pustaka ini akan mengulas tentang terapi perioperatif hipertensi pulmonal dengan menggunakan vasodilator inhalasi.

**Kata Kunci:** Hipertensi pulmonal, inhalasi vasodilator pulmonal, vasodilator pulmonal

### Inhalation Therapy In Pulmonary Hypertension Management

#### Abstract

Pulmonary hypertension is defined as a group of diseases characterized by a progressive increase of pulmonary vascular resistance leading to right ventricular failure. When the condition is untreated this may lead to potentially devastating disease and premature death. The remarkable improvements for the understanding of the pathology associated with the condition provides an opportunity for practitioner to treat patients with pulmonary hypertension, thereby improving overall mortality, morbidity, and quality of life associated with the disease. The ideal pulmonary vasodilator for perioperative use which should be highly specific for the pulmonary circulation, free of side effects, inexpensive, and convenient to implement. Administration of vasodilators via inhalation is an effective strategy for reducing pulmonary artery pressure while avoiding systemic side effects such as hypotension. This paper will review on the perioperative therapy of pulmonary hypertension using inhaled vasodilators.

**Key words:** Pulmonary hypertension, inhaled pulmonary vasodilator, pulmonary vasodilator

---

**Korespondensi:** Yudi Hadinata, dr., SpAn, SMF Anestesi dan Perawatan Intensif Paska Bedah/ Rumah Sakit Jantung dan Pembuluh Darah Harapan Kita Jakarta, Jl. Let. Jend. S. Parman Kav. 87, Jakarta 11420, *Mobile* 081333133389, *Email* Hadinata.yudi@yahoo.com

## Pendahuluan

Hipertensi arteri pulmonal adalah suatu keadaan patologis dimana didapatkan peningkatan resistensi tekanan vaskular paru. Hipertensi arteri pulmonal dapat bersifat idiopatik, herediter, atau berhubungan dengan beberapa kondisi kelainan seperti penyakit jaringan ikat, penyakit jantung kongenital, hipertensi portal, infeksi HIV, dan paparan terhadap racun atau obat. Semua kondisi tersebut diatas memiliki karakteristik peningkatan tekanan arteri pulmonal dan pada kasus yang progresif akan disertai dengan gagal jantung kanan dan dapat menyebabkan kematian. Mortalitas pasien dengan hipertensi arteri pulmonal tanpa diterapi memiliki angka harapan hidup 1 tahun, 3 tahun, dan 5 tahun sebesar 68%, 48%, dan 34%. Kualitas hidup pasien dengan hipertensi arteri pulmonal juga akan terganggu dengan keterbatasan aktifitas fisik serta fungsi sosialnya.<sup>1</sup>

Pemberian terapi vasodilator untuk hipertensi pulmonal secara intravena dan oral pada perawatan perioperatif dan rawat intensif tidak bersifat secara selektif pada arteri pulmonal karena rute pemberiannya yang dapat memengaruhi kondisi sistemik. Pemberian obat vasodilator secara inhalasi dapat menjadi terapi yang lebih spesifik terhadap arteri pulmonal paru dan mengurangi efek samping sistemik seperti kondisi hipotensi yang tidak diharapkan.<sup>2,3</sup>

## Definisi Hipertensi Pulmonal

Hipertensi pulmonal didefinisikan sebagai peningkatan tekanan rerata arteri pulmonal diatas 25 mmHg pada saat kondisi istirahat yang dievaluasi melalui kateterisasi jantung kanan. Hipertensi pulmonal juga didefinisikan sebagai peningkatan tekanan rerata arteri pulmonal diatas 30 mmHg pada saat kondisi *exercise*, akan tetapi pada pertemuan berkelanjutan simposium *Dana Point*, California di tahun 2008 telah merevisi hal tersebut dan menggunakan angka tekanan rerata pulmonal >25 mmHg saat istirahat sebagai definisi hipertensi pulmonal.<sup>4</sup>

Terminologi *pulmonary arterial hypertension* (PAH) pada grup hipertensi pulmonal dikategorikan secara hemodinamik dengan pengukuran *pulmonary artery wedge pressure*

(PAWP)  $\leq 15$  mmHg dan resistensi tahanan paru *pulmonary vascular resistance* (PVR)  $> 3$  woods unit tanpa disertai penyebab lain pre kapiler hipertensi pulmonal seperti penyakit paru atau lainnya.<sup>4</sup>

## Klasifikasi Hipertensi Pulmonal

Hipertensi Pulmonal diklasifikasikan menjadi 5 kategori berdasarkan etiologinya yaitu hipertensi arteri pulmonal, hipertensi pulmonal karena penyakit jantung kiri, hipertensi pulmonal yang berhubungan dengan kelainan paru, hipertensi pulmonal karena penyakit thrombosis kronis atau emboli, dan hipertensi pulmonal karena mekanisme multi-faktorial yang belum jelas.<sup>4,5</sup>

## Epidemiologi Hipertensi Pulmonal

Pada tahun 1981 di Amerika dilakukan pendataan pasien hipertensi pulmonal melalui *National Institute of Health* (NIH). Dari hasil studinya didapatkan angka kejadian PAH primer sebesar 1–2 : 1.000.000 kasus. Dalam perkembangannya, seiring dengan kemajuan pemahaman terhadap hipertensi pulmonal dan kemampuan diagnostik, setelah 25 tahun kemudian didapatkan angka insiden sebesar 5–52 : 1.000.000 kasus. Lebih lanjut juga diketahui bahwa idiopatik PAH bisa terjadi baik pada jenis kelamin laki-laki maupun wanita di semua usia. Selama perkembangan kanak-kanak angka insidennya sama, akan tetapi setelah menginjak masa pubertas diketahui bahwa frekuensinya lebih sering didapatkan pada wanita dengan rasio 2:1.<sup>4</sup>

## Patogenesis Hipertensi Pulmonal

Pada kondisi normal sirkulasi pulmonal berada pada tekanan yang rendah dengan kapasitas kapiler paru yang tinggi. Kapasitas kapiler paru pada individu yang sehat dapat mengakomodasi perubahan hingga 4 kali curah jantung dengan sedikit perubahan pada tekanan arteri pulmonal yang dikarenakan kemampuan distensi pembuluh darah paru dan ekspansi pembuluh darah paru yang normalnya tertutup pada saat kondisi istirahat. Diketahui bahwa peningkatan aliran darah ke paru yang melebihi dari 70% dari kapasitas kapiler paru baru akan menyebabkan perubahan peningkatan tekanan pulmonal arteri paru dengan pengukuran pada saat istirahat.

**Tabel 1 Definisi Hipertensi Pulmonal**

Definisi	Karakteristik	Kelompok Pasien
Hipertensi pulmonal	Rerata tekanan arteri pulmonal $\geq 25$ mmHg	Semua kelompok
Hipertensi pulmonal pre Kapiler	Rerata tekanan arteri pulmonal $\geq 25$ mmHg Pulmonary artery wedge pressure $\leq 15$ mmHg	1. Hipertensi arteri pulmonal 3. Hipertensi pulmonal karena penyakit paru 4. Hipertensi pulmonal pada tromboemboli kronis 5. Hipertensi pulmonal oleh sebab lain
Hipertensi pulmonal post kapiler	Rerata tekanan arteri pulmonal $\geq 25$ mmHg Pulmonary artery wedge pressure $\leq 15$ mmHg	2. Hipertensi pulmonal karena penyakit jantung kiri 5. Hipertensi pulmonal oleh sebab lain
Hipertensi pulmonal post kapiler <i>isolated</i>	<i>Gradient</i> tekanan diastolik $< 7$ mmHg dan/atau PVR $\leq 3$ Woods unit	5. Hipertensi pulmonal oleh sebab lain
Kombinasi hipertensi pulmonal pre dan <i>post</i> kapiler	<i>Gradient</i> tekanan diastolik $\geq 7$ mmHg dan/atau PVR $> 3$ Woods unit	

Dikutip dari: Galie N, dkk.<sup>4</sup>

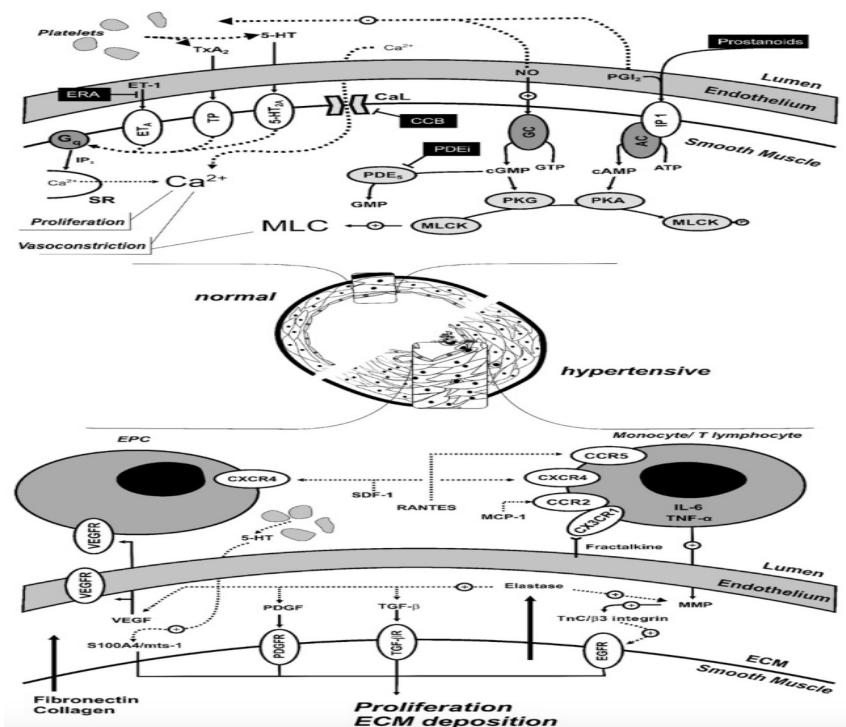
Umumnya patofisiologi dari hipertensi arteri pulmonal dikaitkan dengan kondisi vasokonstriksi arteri pulmonal, *remodelling* dinding pembuluh darah arteri pulmonal dengan penebalan pada tunika intima, hipertrofi tunika media, dan

pada kasus yang lebih lanjut dapat terjadi pembentukan trombus. Disfungsi endotel yang dikaitkan dengan ekspresi berlebih *Endhotelin-1* (ET-1) dapat mengurangi pembentukan *nitric oxide* dan *Prostacyclin* (Pgl<sub>2</sub>) yang bersifat

**Tabel 2 Klasifikasi Hipertensi Pulmonal**

Hipertensi arteri pulmonal	Idiopatik Familial Kelainan dengan hipertensi arteri pulmonal (Penyakit kolagen, pirau paru, hipertensi portal, HIV, toxin, obat, lain-lain) Kelainan vena/kapiler paru Hipertensi pulmonal persisten pada neonatus
Hipertensi pulmonal karena penyakit jantung kiri	Penyakit pada atrium kiri atau ventrikel kiri Hemangiomas kapiler pulmonal
Hipertensi pulmonal karena penyakit paru	Penyakit paru obstruktif kronis Penyakit interstisial paru Gangguan napas saat tidur Kelainan hipoventilasi alveolar Paparasi lama pada ketinggian Kelainan perkembangan paru
Hipertensi Pulmonal karena trombosis kronis / penyakit emboli	Obstruksi tromboemboli arteri pulmonal proksimal Obstruksi tromboemboli arteri pulmonal distal Emboli pulmonal non trombotik
Hipertensi pulmonal oleh sebab lain	Sarcoidosis, histiositosis X, limfangiomatosis, kompresi pembuluh darah pulmonal (adenopati, tumor, fibrosis mediastinitis)

Dikutip dari: Mark S.<sup>6</sup>



Gambar 1 Mekanisme Biomolekuler Hipertensi Pulmonal

Dikutip dari: Andre P.<sup>7</sup>

vasodilator sehingga pembuluh darah cenderung untuk mengalami vasokonstriksi. Ekspresi yang berlebih dari pembentukan tromboksan (TxA<sub>2</sub>) juga akan menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah paru. Semua mekanisme yang disebutkan di atas akan memberikan efek akhir terganggunya fungsi vasodilatasi arteri pulmonal paru dan menyebabkan pembuluh darah arteri pulmonal paru mengalami vasokonstriksi serta remodeling. Beberapa hal penting yang dikaitkan dengan proses remodeling adalah perubahan ekspresi kanal kalium pada endothel dan peningkatan ekspresi mediator inflamasi chemokines. Beberapa faktor lain yang dikaitkan terhadap patofisiologi hipertensi pulmonal adalah kadar serotonin, Platelet derived Growth Factor (PDGF), Fibroblast growth factor (FGF), Epidermal Growth Factor (EGF), Hypoxia inducible factor-1 Alpha (HIF-1), dan Nuclear Factor Activating T Lymphocyte (NFAT).<sup>7,8</sup>

**Terapi Hipertensi Pulmonal**

Tujuan terapi pada pasien dengan hipertensi pulmonal adalah untuk meningkatkan angka

keselamatan, mengurangi keluhan klinis, serta memperbaiki kualitas hidup pasien. Target terapi medikasi pada pasien dengan kasus hipertensi pulmonal dan gagal jantung kanan melibatkan 3 jalur utama. Pertama melalui jalur donor Nitric Oxide (NO). Kedua melalui jalur stimulasi Adenylate Cyclase (AC). Ketiga melalui jalur penghambatan phosphodiesterase (PDE).<sup>5</sup>

**Donor Nitric Oxide**

Endothel Nitric Oxide Synthase (eNOS) berperan penting dalam regulasi tonus vaskuler pulmonal dan sistemik. eNOS di dalam tubuh akan menggunakan prekursor asam amino L-arginine sebagai substrat untuk pembentukan NO yang akan berdifusi secara bebas dari endotel kapiler masuk ke dalam aliran darah atau berdifusi pada sel otot polos vaskuler disekitarnya. Di dalam darah, NO akan mengoksidasi molekul Ferum (Fe) pada hemoglobin dan secara cepat mengalami inaktivasi. Pada sel otot polos vaskuler, NO dapat berinteraksi dengan gugus heme sGC Soluble Guanylate Cyclase (sGC) untuk menstimulasi konversi Guanosine Triphosphate (GTP) menjadi

*Cyclic Guanosine Monophosphate* (cGMP). Selanjutnya cGMP akan berinteraksi dengan protein kinase untuk menghasikan efek relaksasi pada miofilamen otot halus vaskuler. Salah satu terapi utama pada pasien hipertensi pulmonal adalah inhalasi NO (iNO) yang secara mudah berdifusi melalui alveolus menuju sel otot polos untuk menstimulasi sGC. *Sodium Nitroprusside* (SNP) dan *Nitroglycerin* (NTG) menstimulasi sGC setelah melalui beberapa mekanisme reaksi kimia yang akan melepaskan NO.<sup>8</sup>

### Stimulasi *Adenylate Cyclase*

*Adenylate cyclase* merupakan enzim yang penting pada jalur transduksi kimia dalam tubuh. Kerja enzim *adenylate cyclase* pada otot polos vaskuler diatur oleh stimulasi dan inhibisi dari reseptor transmembran *G-protein-coupled* (*G stimulation* dan *G inhibition*). Prostaglandin sebagai prostaglandin endogen akan berikatan pada reseptor prostanoid tipe IP dan mengaktifasi *G stimulation* (Gs) yang selanjutnya akan menstimulasi enzim *adenylate cyclase* untuk mengkonversi *Adenosine triphosphate* (ATP) menjadi *Cyclic Adenosine Monophosphate* (cAMP). cAMP akan bereaksi dengan protein kinase untuk menimbulkan efek relaksasi pada otot polos vaskuler.<sup>8</sup>

### Inhibisi Enzim *Phosphodiesterase*

Enzim *phosphodiesterase* merupakan kelompok enzim yang mengatur tonus otot polos vaskuler dengan cara menghidrolisis enzim *cyclic Guanosine monophosphate* (cGMP) dan *cyclic Adenosine monophosphate* (cAMP) menjadi GMP (*Guanosine monophosphate*). Dengan berkurangnya kadar cGMP dan cAMP, maka PDEs akan cenderung untuk meningkatkan tonus vaskuler. Kedua enzim PDE3 dan PDE5 terdapat pada otot polos vaskuler dan dapat menjadi target untuk terapi hipertensi pulmonal.<sup>8</sup>

### Terapi Inhalasi Hipertensi Pulmonal

#### Inhalasi *Nitric Oxide* (iNO)

iNO akan secara mudah melewati sawar alveoli-kapiler paru dan menstimulasi secara langsung sGC pada otot polos vaskuler di sekitar alveoli paru. Dikarenakan inaktivasi yang cepat iNO oleh hemoglobin yang ada di sirkulasi darah,

maka iNO tidak memiliki efek pada jaringan pembuluh darah di luar paru. iNO dapat menghasilkan efek vasodilatasi pembuluh darah pulmonal pada konsentrasi 5 hingga 40 ppm (*parts permillion*), dengan hasil akhir penurunan resistensi tahanan pulmonal (PVR), penurunan tekanan darah di pulmonal (PAP), dan penurunan beban akhir jantung kanan (RV *afterload*), tanpa menimbulkan hipotensi sistemik. Perubahan tersebut diatas yang disertai dengan perbaikan dari perfusi koroner jantung kanan akan memberikan perbaikan pada kontraktilitas jantung kanan. iNO dapat memperbaiki oksigenasi paru dengan peningkatan aliran darah pada area paru yang mendapatkan ventilasi dengan baik.<sup>9</sup>

Inhalasi *nitric oxide* pada kasus perioperatif digunakan untuk menurunkan tekanan PVR dan membantu menjaga kontraktilitas jantung kanan. Pada kasus operasi katup mitral yang disertai hipertensi pulmonal berat, penggunaan inhalasi *nitric oxide* secara signifikan mengurangi PVR, meningkatkan indeks jantung, mengurangi pemakaian medikasi vasoaktif sistemik, dan menurunkan lama perawatan intensif paska operasi. Gagal jantung kanan juga diketahui merupakan komplikasi yang dapat timbul pada pasien dengan pemasangan *Left Ventricular Assist Device* (LVAD) dan berkorelasi dengan angka morbiditas serta mortalitas yang lebih tinggi. Penggunaan inhalasi *nitric oxide* pada kasus tersebut dapat mengurangi *pulmonary arterial pressure* (PAP) dan meningkatkan aliran darah pada pasien LVAD. Pada kasus pasien kritis di *Intensive Care Unit* (ICU) dengan syok sirkulasi karena gagal jantung kanan, pemberian inhalasi *nitric oxide* diketahui dapat meningkatkan curah jantung dan saturasi oksigen *mixed vein*.<sup>9,10</sup>

#### *Sodium Nitroprusside* (SNP)

*Sodium nitroprusside* yang diberikan secara intravena akan menyebabkan vasodilatasi sistemik dan pembuluh darah pulmonal. Penggunaan *sodium nitroprusside* intravena untuk menurunkan tekanan darah pulmonal biasanya membutuhkan vasokonstriktor tambahan untuk menjaga kondisi tekanan arteri. Pemberian *sodium nitroprusside* secara inhalasi dapat menurunkan tekanan arteri pulmonal serta meningkatkan oksigenasi tanpa memengaruhi

hemodinamik sistemik pada populasi pasien pediatrik yang mengalami hipoksia karena gagal napas.<sup>6</sup>

Efek dari pemberian dosis tunggal nebulisasi *sodium nitroprusside* memiliki waktu paruh yang cepat sehingga untuk mempertahankan efek vasodilatasi pulmonalnya diperlukan dosis pengulangan yang sering. Toksisitas yang dapat terjadi selama pemberian *sodium nitroprusside* merupakan manifestasi klinis dari toksisitas senyawa *cyanide*, toksisitas *thiocyanate* atau *methemoglobinemia*. Toksisitas tersebut dapat terjadi bila *sodium nitroprusside* diberikan dalam dosis yang besar dan waktu yang lama. Pemberian harian *sodium nitroprusside* dengan dosis 0,5 uq/kg/menit pada umumnya dinilai aman, sementara pemberian dengan dosis di atas 2 uq/kg/menit akan meningkatkan resiko terjadinya toksisitas *cyanide*.<sup>11,12</sup>

### Nitroglycerin

Nitroglycerin merupakan obat vasodilator vena dan arteri yang menstimulasi sGC melalui mekanisme donor *nitric oxide* yang dikatalisasi enzim *aldehyde dehydrogenase*. Pemberian NTG secara inhalasi memiliki efek hemodinamik yang bertahan selama 20 menit. Mandal, dkk. melaporkan data penelitian yang membandingkan pemberian intravena *nitroglycerin* dengan pemberian secara inhalasi pada dosis 2.5 uq/kg/menit selama 10 menit pada populasi pasien paska operasi katup mitral dan aorta, hasilnya menunjukkan dengan kedua teknik tersebut terdapat penurunan tekanan rerata arteri pulmonal (mPAP) sebesar 20 persen dari nilai awal dan penurunan indeks tahanan vaskular paru (PVRI) sebesar 25%, akan tetapi hanya teknik pemberian intravena yang secara bermakna dapat menurunkan nilai tekanan vena sentral (CVP), tekanan oklusi arteri pulmonal (PCWP), tekanan rerata arteri (MAP), dan indeks tahanan pembuluh darah sistemik (SVRI).<sup>13</sup>

Singh, dkk. melakukan percobaan dengan membandingkan efek pemberian inhalasi NTG (50 uq/kg), inhalasi *milrinone* (50 uq/kg), dan inhalasi oksigen 100% pada populasi pasien anak-anak dengan pirau jantung kiri ke kanan yang disertai peningkatan nilai mPAP (>30 mmHg) pada kasus kateterisasi jantung kanan.

Pada kelompok percobaan inhalasi NTG dan *milrinone* didapatkan penurunan nilai mPAP sebesar 15% dan penurunan PVRI sebesar 70%, sementara parameter hemodinamik yang lain dalam batas stabil. Dari penelitian tersebut juga didapatkan hasil bahwa pemberian fraksi oksigen 100% memiliki nilai efikasi yang lebih baik bila dibandingkan dengan nebulisasi NTG dengan campuran gas oksigen 50%, sementara *milrinone* memiliki hasil yang sedikit lebih baik bila dibandingkan dengan perlakuan fraksi oksigen 100%.<sup>14</sup>

### Inhalasi Nitrite

*Nitric oxide* endogen dalam tubuh akan mengalami metabolisme menjadi senyawa *nitrate* (NO<sub>3</sub><sup>-</sup>), dan *nitrite* (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>). *Nitrate* dan *nitrite* selanjutnya dapat dibentuk kembali menjadi *nitric oxide* melalui mekanisme yang berbeda dari jalur klasik *arginine-NO synthase*, dan mekanisme ini terjadi pada kondisi hipoksia yang dikatalisasi oleh enzim *deoxyhemoglobin*, *deoxymyoglobin*, dan *xanthine oxidoreductase*. Terapi *nitrite* untuk hipertensi pulmonal telah diselidiki pada hewan coba yang memberikan hasil bahwa inhalasi *nitrite* dapat bersifat selektif untuk vasodilator pulmonal.<sup>15</sup>

Preparat *alkyl nitrite* dapat melepaskan NO melalui jalur *aldehyde dehydrogenase*. Muehlschlegel dkk. meneliti pemberian inhalasi *amyl nitrate* pada hewan coba yang diinduksi menjadi hipertensi pulmonal dengan pemberian *thromboxane* dan didapatkan penurunan mPAP (50%), PVRI (92%) serta perbaikan dari curah jantung dan tekanan rerata arteri.<sup>16</sup>

### Inhalasi Prostanoid

Prostasiklin merupakan prostaglandin alami yang berasal dari asam arakidonat. Prostasiklin dapat meningkatkan kadar intraselular cAMP, yang menyebabkan relaksasi otot polos pembuluh darah. Prostasiklin juga memiliki efek antiplatelet dan menekan proliferasi sel-sel otot polos. Saat ini terdapat tiga analog prostasiklin yang telah disetujui oleh FDA untuk pengobatan PAH, yaitu *Epoprostenol*, *iloprost*, dan *treprostinil*. *Epoprostenol*, merupakan prostanoid yang pertama kali dikembangkan, sifatnya tidak stabil dan memiliki paruh 3–6 menit. Prostanoid analog

baru seperti *iloprost* memiliki waktu paruh yang lebih lama 20–30 menit, sedangkan *treprostinil* memiliki waktu paruh hingga 4 jam. Inhalasi *treprostinil* yang diberikan sebanyak 4 kali sehari bisa menjadi terapi inhalasi yang nyaman dibandingkan dengan golongan prostanoid *iloprost* karena frekuensi pemberiannya 6 hingga 9 kali sehari terkait masa kerja obatnya.<sup>17,18</sup>

Inhalasi prostanoid telah digunakan pada pasien dengan *Acute lung injury* (ALI) dan gagal napas akut untuk meningkatkan pertukaran gas serta meningkatkan aliran darah ke daerah paru yang terventilasi dengan baik. Pemberian inhalasi *iloprost* pada populasi pasien pediatrik menunjukkan data bahwa penggunaannya bisa ditoleransi dengan baik dan aman walaupun dosis yang digunakan bervariasi. Studi retrospektif lainnya pada populasi pasien pediatrik telah menunjukkan bahwa *iloprost* aman untuk digunakan sebagai obat transisi dari penggunaan inhalasi *nitric oxide* tanpa efek samping yang berarti secara hemodinamik.<sup>17,19</sup>

#### Inhalasi Phosphodiesterase Inhibitor

*Milrinone* merupakan obat penghambat *phosphodiesterase-3* yang biasanya diberikan secara intravena pada beberapa operasi jantung untuk memperbaiki fungsi jantung ventrikel kiri dan kanan, akan tetapi terkadang penggunaannya disertai dengan penurunan tekanan darah sistemik. Singh dkk. melaporkan dalam penelitiannya mengenai perlakuan inhalasi *milrinone*, NTG, dan pemberian oksigen konsentrasi 100% pada 35 pasien yang memiliki kelainan jantung kongenital asiantotik dengan pirau jantung kiri ke kanan. Dari data penelitian tersebut didapatkan bahwa pada kelompok inhalasi *milrinone* didapatkan penurunan sebesar 15% untuk parameter rerata tekanan arteri pulmonal (mPAP) dan indeks tahanan vaskuler paru (PVRI). Efek terhadap hemodinamik yang terjadi karena inhalasi *milrinone* terlihat pada menit ke 10 setelah inhalasi dan durasinya bertahan hingga 30 menit sebelum kembali ke nilai awal. Pada penelitian tersebut digunakan dosis nebulisasi *milrinone* 2 mg selama 10 menit dan didapatkan penurunan mPAP sebesar 13%, penurunan *gradient transpulmonal* (TPG) sebesar 29%, serta penurunan resistensi vaskuler paru (PVR) sebesar 25% pada kandidat

calon transplantasi jantung yang dilakukan studi kateterisasi jantung kanan.<sup>14,16</sup>

*Sildenafil* merupakan golongan penghambat *phosphodiesterase-5* yang bekerja dengan cara menurunkan metabolisme cGMP menjadi GMP. Peningkatan kadar GMP selanjutnya akan menyebabkan relaksasi otot polos pembuluh darah paru. *Sildenafil* dapat berperan sebagai vasodilator vaskuler paru yang selektif bila diberikan secara inhalasi, akan tetapi data mengenai penelitian tersebut masih sedikit. Pada uji hewan coba dengan hipertensi pulmonal didapatkan bahwa pemberian secara inhalasi *sildenafil* dosis 10 mg dan 30 mg dapat menurunkan tekanan arteri paru sebesar 21% dan 26%.<sup>20</sup>

#### Simpulan

Hipertensi pulmonal ditandai dengan peningkatan resistensi pulmonal paru yang dapat menyebabkan gagal jantung kanan. Kondisi tersebut bila tidak ditangani maka dapat menyebabkan perburukan hingga kematian. Pemberian vasodilator paru merupakan salah satu strategi yang efektif untuk mengobati hipertensi pulmonal. Vasodilator paru yang ideal sebaiknya bersifat selektif terhadap pembuluh darah paru dan tidak mengakibatkan vasodilatasi sistemik. Teknik pemberian vasodilator paru dengan cara inhalasi diharapkan dapat menurunkan resiko hipotensi sistemik. Metode pemberian vasodilator paru secara inhalasi juga perlu mempertimbangkan kemudahan aplikasinya serta faktor biaya dibandingkan dengan terapi konvensional yang sudah ada saat ini seperti *nitric oxide*. Penggunaan inhalasi prostanoid, PDE inhibitor, serta donor NO dapat menjadi alternatif terapi dengan mempertimbangkan kemudahan aplikasinya pada masing-masing institusi dan dengan mengutamakan keselamatan pasien.

#### Daftar Pustaka

1. Keogh AM, McNeil KD, Wlodarczyk J, Gabbay E, Williams TJ. Quality of life in pulmonary arterial hypertension: Improvement and maintenance with bosentan. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26(2):181–7.
2. Hensley FA, Martin DE, Gravlee GP. *Cardiac anesthesia*, edisi ke-5. Philadelphia: Lippincott

- Williams&Wilkins;2013,414–6.
3. Riza C, Cindy EB, I Made AP, Prieta A. Anestesia jantung kongenital. Bandung: Aksara bermakna;2014,352–6.
  4. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, dkk. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal*.2016;37:67–119.
  5. Jean LV, Edward A, Frederick AM, Patrick MK, Mitchell PF. Textbook of critical care, edisi ke-6. Philadelphia: Saunders;2011,433–7.
  6. Mark S, Siobal RRT. Pulmonary vasodilators. *Respiratory care*. 2007;52(7):885–99.
  7. Andre PL, Dulce F, Tiago HC, Adelino F, Leite M. Current pathophysiological concepts and management of pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*.2012;155(3):350-361.
  8. Nicholas SH, Ioana RP, Kari ER. Inhaled therapies for Pulmonary Hypertension. *Respir care* 2015;60(6):794-805.
  9. Fernandes JL, Sampaio RO, Brandão CM, Accorsi TA, Cardoso LF, Spina GS, dkk. Comparison of inhaled nitric oxide versus oxygen on hemodynamics in patients with mitral stenosis and severe pulmonary hypertension after mitral valve surgery. *Am J Cardiol*.2011;107:1040–5.
  10. Patel ND, Weiss ES, Schaffer J, Ullrich SL, Rivard DC, Shah AS, dkk. Right heart dysfunction after left ventricular assist device implantation: A comparison of the pulsatile HeartMate I and axial-flow HeartMate II devices. *Ann Thorac Surg*.2008;86(3):832–40.
  11. Moffett BS, Price JF. Evaluation of sodium nitroprusside toxicity in pediatric cardiac surgical patients. *Ann Pharmacother*.2008;42:1600–4.
  12. Lionel HO, Bernard JG. Drugs for the heart, edisi ke-7. Philadelphia: Elsevier Inc;2009,175–8.
  13. Mandal B, Kapoor PM, Chowdhury U, Kiran U, Choudhury M. Acute hemodynamic effects of inhaled nitroglycerine, intravenous nitroglycerine, and their combination with intravenous dobutamine in patients with secondary pulmonary hypertension. *Ann Card Anaesth*.2010;13:138–44.
  14. Singh R, Choudhury M, Saxena A, Kapoor PM, Juneja R, Kiran U. Inhaled nitroglycerin versus inhaled milrinone in children with congenital heart disease suffering from pulmonary artery hypertension. *J Cardiothorac Vasc Anesth*.2010;24:797–801.
  15. Lundberg JO, Weitzberg E, Gladwin MT. The nitrate-nitrite-nitric oxide pathway in physiology and therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*.2008;7:156–67.
  16. Muehlschlegel JD, Lobato EB, Kirby DS, Arnaoutakis G, Sidi A. Inhaled amyl nitrite effectively reverses acute catastrophic thromboxane-mediated pulmonary hypertension in pigs. *Ann Card Anaesth*.2007;10:113–20.
  17. Waxman AB, Zamanian RT. Pulmonary arterial hypertension: New insights into the optimal role of current and emerging prostacyclin therapies. *Am J Cardiol*.2013;111:1A–16A.
  18. Khan TA, Schnickel G, Ross D, Bastani S, Laks H, Esmailian F, dkk. A prospective, randomized, crossover pilot study of inhaled nitric oxide versus inhaled prostacyclin in heart transplant and lung transplant recipients. *J Thorac Cardiovasc Surg*.2009;138(6):1417–24.
  19. Dzierba AL, Abel EE, Buckley MS, Lat I. A review of inhaled nitric oxide and aerosolized epoprostenol in acute lung injury or acute respiratory distress syndrome. *Pharmacotherapy*.2014;34:279–90.
  20. Aubin MC, Laurendeau S, Mommerot A, Lamarche Y, Denault A, Carrier M, dkk. Differential effects of inhaled and intravenous sildenafil in the prevention of the pulmonary endothelial dysfunction due to cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Pharmacol*.2008;51:11–7.