

Hipertensi Pulmoner Terkait Penyakit Paru (Hipertensi Pulmoner Tipe 3)

Dwi Anggita^{1,2*}, Muzakkir Amir³, Irawaty Djaharuddin²

¹Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia, Makassar, Indonesia

²Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

³Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskuler, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

*Corresponding Author. E-mail: dwi.anggita@umi.ac.id, Mobile number: +62 82290386414

ABSTRAK

Latar belakang: Hipertensi pulmoner adalah penyakit fatal dari berbagai etiologi yang diperkirakan memengaruhi lebih dari 100 juta orang di seluruh dunia. Penyakit ini didefinisikan secara hemodinamik sebagai tekanan rata-rata arteri pulmonalis ≥ 25 mmHg saat istirahat.

Isi: Hipertensi pulmoner menyebabkan berbagai kondisi dan komplikasi klinis terutama gangguan pada sistem kardiovaskular dan respirasi. Hipertensi pulmoner akibat penyakit paru-paru dan/atau hipoksia yang merupakan klasifikasi tipe 3 adalah salah satu bentuk HP yang sering terjadi. Berbagai penyakit paru dan keadaan hipoksia telah lama dikenal sebagai keadaan yang menginduksi perubahan sistem vaskular pulmoner melalui berbagai mekanisme yang belum sepenuhnya dimengerti.

Kesimpulan: Mekanisme patologi hipertensi pulmoner terkait penyakit paru kronis, seperti penyakit paru obstruktif kronik, penyakit paru interstitial, penyakit paru campuran pola restriksi dan obstruksi, gangguan pernapasan saat tidur, gangguan hipoventilasi alveolar, paparan lama terhadap ketinggian dan kelainan perkembangan paru adalah adanya remodeling pembuluh darah disertai disfungsi endotel diakibatkan hipoksia kronik.

Kata kunci: Hipertensi pulmoner, hipoksia, penyakit paru kronik



Published by :
Fakultas Kedokteran
Universitas Muslim Indonesia
Phone:
+62822 9333 0002

Address:
Jl. Urip Sumoharjo Km. 5 (Kampus II UMI)
Makassar, Sulawesi Selatan.
Email:
medicaljournal@umi.ac.id

Article history:

Received: 17 Juli 2024
Accepted: 21 Oktober 2024
Published: 13 Januari 2025

ABSTRACT

Background: Pulmonary hypertension is a fatal disease of various etiologies which is estimated to affect more than 100 million people worldwide. The disease is defined hemodynamically as a mean pulmonary artery pressure ≥ 25 mm Hg at rest.

Content: Pulmonary hypertension causes a variety of conditions and clinical complications, especially disorders of the cardiovascular and respiratory systems. Pulmonary hypertension due to lung disease and/or hypoxia which is classified as type 3 is one of the most common forms of HP. Pulmonary diseases and hypoxic states have long been recognized as conditions that induce changes in the pulmonary vascular system through various mechanisms that are not fully understood.

Summary: Pathological mechanism of pulmonary hypertension related to chronic lung disease, such as chronic obstructive pulmonary disease, interstitial lung disease, mixed restriction and obstructive pulmonary disease, sleep breathing disorder, alveolar hypoventilation disorder, long exposure to heights and abnormalities of lung development is the presence of vascular remodeling blood flow accompanied by endothelial dysfunction resulting in chronic hypoxia.

Keywords: Pulmonary hypertension; hypoxia; chronic lung disease

PENDAHULUAN

Hipertensi Pulmoner (HP) adalah kelainan yang menyebabkan berbagai kondisi dan komplikasi klinis terutama gangguan pada sistem kardiovaskular dan respirasi. Pada HP terjadi gangguan hemodinamik yang ditandai dengan peningkatan dari rerata tekanan arteri pulmoner (mPAP) ≥ 25 mmHg pada saat istirahat yang diukur menggunakan kateterisasi jantung kanan. Namun, harus dapat dibedakan dengan istilah terbaru saat ini, yaitu hipertensi arteri pulmoner (HAP) yang secara hemodinamik dibedakan oleh hipertensi pulmoner prekapiler yaitu, mPAP ≥ 25 mm Hg dengan normal *pulmonary artery wedge pressure* (PAWP) ≤ 15 mm Hg dan dengan peningkatan *pulmonary vascular resistant* (PVR), $PVR > 240 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$.¹⁻³

Tabel 1. Klasifikasi HP tipe 3^{3,4}

- | |
|---|
| Hipertensi pulmoner yang berhubungan dengan gangguan pada sistem pernapasan atau hipoksemia |
| 3.1 Penyakit paru obstruktif kronik |
| 3.2 Penyakit paru interstitial |
| 3.3 Penyakit paru campuran pola restriksi dan obstruksi |
| 3.4 Gangguan pernapasan saat tidur |
| 3.5 Gangguan hipoventilasi alveolar |
| 3.6 Paparan lama terhadap ketinggian |
| 3.7 Kelainan perkembangan paru |

Klasifikasi HP saat ini membaginya menjadi lima kategori besar berdasarkan proses mekanisme secara umum. Hipertensi paru akibat penyakit paru-paru dan/atau hipoksia yang merupakan klasifikasi tipe 3 (Tabel 1) adalah salah satu bentuk HP yang sering terjadi. Berbagai penyakit paru dan keadaan hipoksia telah lama dikenal sebagai keadaan yang menginduksi perubahan sistem vaskular pulmoner melalui berbagai mekanisme yang belum sepenuhnya dimengerti.^{2,5}

Hipertensi pulmoner sering mempersulit perjalanan penyakit pasien yang memiliki penyakit paru kronis (PPK). HP terkait PPK (HP-PPK) selalu dikaitkan dengan penurunan kemampuan fungsional, gangguan kualitas hidup, kebutuhan oksigen yang lebih besar, dan peningkatan risiko kematian. Etiologi HP-PPK sangat kompleks dan multifaktorial, dengan perbedaan gejala sisa patogenik dari berbagai bentuk PPK. Evaluasi hemodinamik keparahan HP harus disesuaikan dalam tingkat penyakit paru yang mendasarinya, yang paling baik diukur melalui kombinasi penilaian fisiologis paru dan pencitraan.^{6,7}

GEJALA DAN DIAGNOSIS HIPERTENSI PULMONER

Gejala kardinal dari setiap bentuk hipertensi pulmoner adalah dispnea saat latihan yang bersifat progresif, sering disertai dengan kelelahan. Gejalanya tidak spesifik, sehingga sering terjadi penundaan diagnosis selama berbulan-bulan atau bahkan bertahun-tahun sejak timbulnya gejala. Dengan perkembangan penyakit, gejala menjadi lebih buruk dan gejala baru muncul, misalnya sesak napas saat membungkuk (bendopnea) dan sinkop, yang terakhir terutama selama atau segera setelah aktivitas fisik. Pada pasien dengan hipertensi pulmoner, sinkop yang sering bahkan dengan aktivitas ringan jelas menunjukkan adanya keadaan yang mengancam jiwa terkait dengan kematian yang tinggi.^{1,8}

Beberapa pasien juga mengeluhkan batuk kering, mual dan muntah saat aktivitas berat. Gejala muncul saat istirahat jika pasien sudah terjadi HP berat. Jika terjadi dekompensasi jantung, tekanan pengisian jantung kanan meningkat, dengan tiga kelainan khas, yaitu kongesti vena servikal, asites, dan edema. Edema pada tungkai dan distensi abdomen terjadi pada pasien yang sudah mengalami gagal jantung kanan akibat HP. Selain itu keluhan batuk darah dapat terjadi akibat ruptur atau hipertrofi dari arteri bronkial. Beberapa pasien juga mengeluhkan suara serak yang mungkin disebabkan karena kompresi dari nervus laryngeal recurrent kiri oleh arteri pulmonalis yang mengalami dilatasi. Mengi disebabkan karena kompresi saluran napas besar. Nyeri dada juga dapat terjadi pada pasien HP karena kompresi dari arteri koroner utama. Jika terjadi ruptur pada arteri pulmonalis maka dapat terjadi gejala tamponade jantung.^{1,2}

PATOFISIOLOGI HIPERTENSI PULMONER AKIBAT PENYAKIT PARU

Hipertensi pulmoner adalah sindrom yang disebabkan karena hambatan aliran darah yang melalui sirkulasi arteri pulmoner, peningkatan resistensi vaskular yang akhirnya berujung pada gagal jantung kanan. Penyebab utama dari peningkatan resistensi vaskular karena remodeling dari pembuluh darah. Remodeling pembuluh darah tersebut akibat dari peningkatan proliferasi sel dan penurunan apoptosis, meskipun vasokonstriksi berlebihan memiliki peranan utama dari penyebab HP, yaitu sekitar 20% kasus HP.^{2,9}

Temuan umum pada pasien dengan hipertensi arteri pulmonal berbeda dengan yang terlihat pada pasien HP dengan gangguan paru. Hipoksia kronis terlibat sebagai stimulus paling penting untuk remodeling vaskular pada pasien dengan HP disertai penyakit paru. Remodeling vaskular melibatkan perubahan pada ketiga tingkat dinding pembuluh darah: adventitia, media, dan intima (sisi luminal). Oleh karena itu, pada tingkat seluler, prosesnya akan melibatkan fibroblas, sel otot polos, dan sel endotel. Sel perantara dan *pericyte* adalah sel-sel yang masing-masing terdapat dalam pembuluh kecil yang sebagian berotot dan tidak berotot; sel-sel ini menonjol dalam proses remodeling dan dapat distimulasi untuk berdiferensiasi dan berkembang biak dalam berbagai kondisi normal dan abnormal.⁹

Disfungsi endotel adalah hal yang umum terjadi pada hipertensi pulmoner. Terjadi peningkatan dan produksi dari vasokonstriktor atau komponen mitogenik seperti endothelin dan thromboxane, serta penurunan produksi dari vasodilator seperti prostasiklin. Peningkatan fibrinopeptida dan *plasminogen activator inhibitor-1* menyebabkan penurunan jaringan aktivasi plasminogen sehingga dapat meningkatkan kemungkinan koagulasi. Jejas pada endothel menyebabkan sel otot polos pada pembuluh darah berikatan dengan mitogen sirkulasi dan *growth factors* yang dapat menstimulasi proliferasi.^{2,9}

Endotelin adalah vasokonstriktor kuat. Peningkatan kadar endotelin-1 dalam plasma dapat memprediksi beratnya HP. Saat ini dikenal terapi HP dengan inhibitor endotelin-1 salah satu jenisnya adalah ambrisentan. Selain itu pada HP juga diketahui terjadi penurunan dari nitrit oksida (NO) yang merupakan vasodilator dan inhibitor dari aktivasi platelet. Penurunan nitrit oksida disebabkan karena penurunan *nitric oxide synthetases* (NOS). NO dimediasi oleh *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP) yang biasanya diinaktivasi oleh fosfodiesterase (PDE). Diketahui bahwa PDE-5 diproduksi cukup banyak oleh paru. Karena itu, pengobatan dengan PDE-5 inhibitor (contoh: sildenafil) cukup rasional dalam tatalaksana HP.^{2,9}

Patomekanisme HP pada PPOK

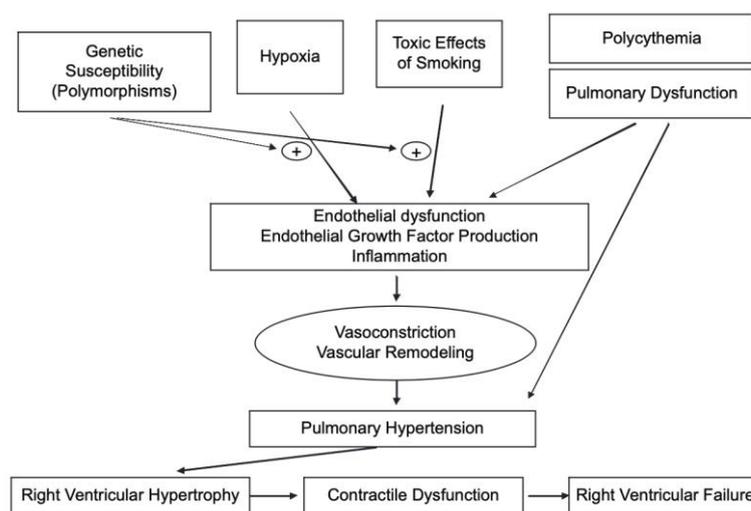
Mekanisme patofisiologis yang mendasari perkembangan HP pada PPOK masih kurang dipahami. Dipercaya bahwa urutan perubahan yang menyebabkan HP dimulai pada tahap awal penyakit dengan gangguan fungsi endotel pada pembuluh paru. Pada PPOK, gangguan endotel dapat disebabkan oleh produk asap rokok, yang mewakili faktor pemicu awal untuk perubahan vaskular paru. Produk yang terkandung

dalam asap rokok memainkan peran penting dalam inisiasi perubahan sel endotel paru. Namun, perubahan ini tidak cukup untuk menjelaskan perkembangan HP, dan bahkan kurang untuk menjelaskan mengapa beberapa pasien dengan PPOK dapat mengalami HP yang parah.^{5,10}

Mekanisme lain seperti penurunan permukaan pembuluh darah pulmonal, hilangnya parenkim, *air-trapping*, mekanisme paru abnormal, dan hipoksia alveolar dapat terjadi dan mendorong perkembangan HP pada PPOK. Hipoksemia diketahui penyebab HP, tetapi hubungan antara PAP dan PO₂ arteri (PaO₂) memiliki variabilitas yang besar, menunjukkan bahwa harus ada faktor tambahan yang menjelaskan perkembangan HP pada PPOK.^{5,10}

Disfungsi endotel pada HP-PPOK dikaitkan dengan gangguan pelepasan agen vasodilatasi turunan endotelium (nitrat oksida, prostasiklin) dan peningkatan ekspresi faktor pertumbuhan. Merokok menginduksi remodeling arteri pulmonal, yang selanjutnya dapat ditingkatkan oleh hipoksia kronis. Hipoksia menginduksi kerusakan sel endotel, menyebabkan pelepasan molekul seperti endotelin yang menyebabkan vasospasme dan proliferasi sel otot polos di sekitarnya. Meskipun tahap awal remodeling vaskular akibat paparan asap rokok atau paparan hipoksia awal masih bisa menjadi proses yang reversibel, peradangan persisten dan hipoksia kronis tampaknya sebagian besar ireversibel. Setelah dinding arteri pulmonalis telah terjadi perubahan, lapisan intima menebal dan neointima berbentuk, sehingga perbaikan kembali dari remodeling pembuluh darah paru tidak bisa terjadi.^{5,10}

Kekakuan pembuluh darah meningkat karena deposisi serat elastis dan kolagen yang lebih tinggi. Ini menghasilkan peningkatan PVR dengan peningkatan PAP selanjutnya. Pengurangan kecil pada diameter arteri pulmonal kecil yang berubah dapat menyebabkan peningkatan PVR yang signifikan.^{5,10}



Gambar 1. Patofisiologi peningkatan PAP akibat PPOK

Patomekanisme HP pada Penyakit Paru Interstitial

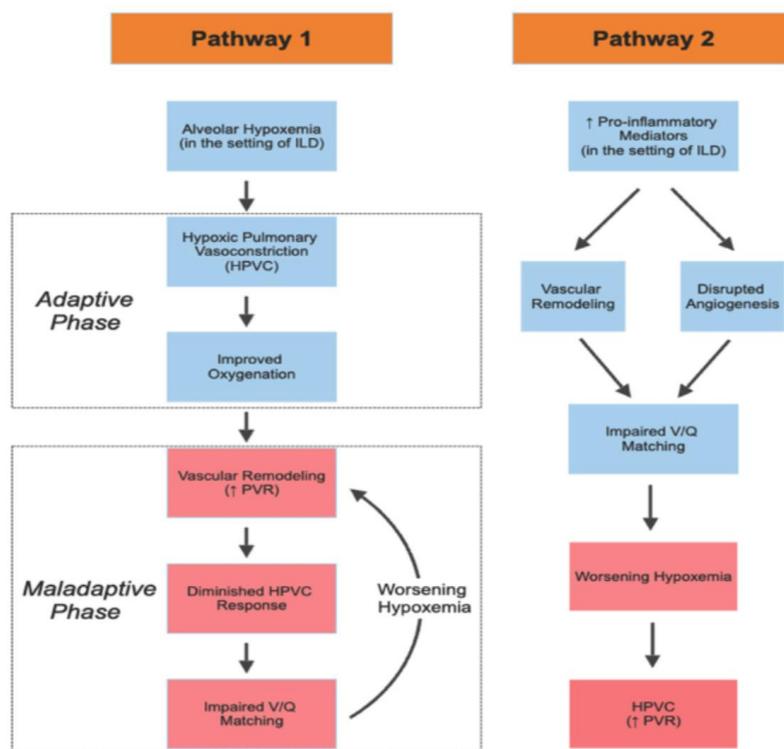
Mekanisme yang mendasari perkembangan PH-ILD sangat rumit, tumpang tindih, dan tidak sepenuhnya dipahami. Pada pasien yang sehat, resisten vaskular paru tergolong rendah. Vaskuler paru

mengakomodasi perubahan curah jantung selama latihan melalui vasodilatasi dan peningkatan kapasitas terutama pada tingkat kapiler. Destruksi parenkim akibat fibrosis menyebabkan penurunan jumlah pembuluh darah paru dan juga mengganggu kemampuan vasodilatasi, yang keduanya dapat meningkatkan PVR. Hipoksemia juga berkontribusi terhadap perkembangan hipertensi pulmoner. Vasokonstriksi paru hipoksia terjadi sebagai respons terhadap hipoksemia alveolar, hipoksemia arteri pulmonal, hiperkapnia, atau acidemia. Vasokonstriksi paru umumnya reversibel dengan oksigen tambahan; namun, episode hipoksemia yang berkelanjutan atau berulang dapat menyebabkan remodeling pembuluh darah paru, yang tidak sepenuhnya reversibel.^{11,12}

Jika mekanisme yang disebutkan di atas semata-mata bertanggung jawab untuk perkembangan PH-ILD, tingkat keparahan penyakit paru parenkim harus berkorelasi dengan penyakit pembuluh darah paru, namun tingkat keparahan penyakit paru restriktif yang diukur dengan tes fungsi paru tidak memprediksi keberadaan atau tingkat keparahan hipertensi pulmoner, sehingga dapat dikatakan mekanisme lain mungkin berperan. Gangguan pada angiogenesis dapat menyebabkan penurunan vaskularisasi pada area fibrotik dan hipervaskularisasi pada area nonfibrotik.¹¹⁻¹³

Peningkatan leukotrien profibrogenik *tumor necrosis factor- α* (TNF α), *platelet-derived growth factor* dan *fibroblast growth factor* dapat mendorong baik fibrogenesis dan remodeling vaskular. Akhirnya, kelebihan produksi endotelin-1 dan gangguan jalur oksida nitrat juga dapat menyebabkan peningkatan PVR dan remodeling vaskular. Mekanisme yang menyimpang ini mungkin ada pada banyak pasien dengan PF-ILD. Oleh karena itu, orang mungkin berspekulasi bahwa perkembangan PH-ILD yang parah bukanlah akibat dari kerusakan parenkim dan vasokonstriksi vaskuler paru, tetapi lebih kepadacermiran dari gangguan pada hormon vasoaktif yang mirip dengan yang ditemukan di PAH. Jika ini benar, PH-ILD yang parah dapat merespons terapi vasodilator paru dengan lebih kuat. Peran komorbiditas tidak boleh diabaikan dan keberadaan atau kecurigaan hipertensi pulmoner harus mendorong pencarian kondisi yang berkontribusi, seperti apnea tidur obstruktif, gagal jantung dan mungkin juga penyakit tromboemboli.^{11,12,14}

Mekanisme perjalanan perubahan paru pada penyakitILD, dapat secara singkat di lihat pada Gambar 2. Terlihat jalur 1 menunjukkan mekanisme yang diusulkan di mana hipoksemia alveolar memicu vasokonstriksi paru hipoksia. Awalnya adaptif, mekanisme ini meningkatkan oksigenasi dengan mengalihkan aliran darah paru ke daerah yang berventilasi lebih baik. Seiring waktu, proses ini berlanjut ke fase remodeling vaskular maladaptif, menyebabkan vasokonstriksi paru hipoksia dan secara keseluruhan memperburuk rasio ventilasi/perfusi (V/Q), berkembang menjadi siklus remodeling vaskular dan oksigenasi yang memburuk. Jalur 2 menunjukkan jalur yang diusulkan di mana mediator pro-inflamasi dalam kondisiILD meningkatkan remodeling vaskular (terlepas dari hipoksemia alveolar) dan secara lokal menghambat angiogenesis, yang akhirnya berkembang menjadi hipoksemia yang memburuk dan peningkatan PAP melalui vasokonstriksi paru hipoksia.¹⁵



Gambar 2. Patofisiologi peningkatan PAP akibat penyakit paru interstitial¹⁵

Patomekanisme HP pada Gangguan Pernapasan Terkait Tidur

Pasien dengan OSA, di dapatkan rerata PAP meningkat selama tidur dibanding saat terjaga. OSA mengarah pada serangkaian upaya inspirasi melawan obstruksi total saluran udara bagian atas. Itu berlangsung dari 10 detik hingga 2 menit dengan tekanan pleura yang semakin negatif hingga -60 mmH₂O tepat sebelum dimulainya kembali ventilasi. Peristiwa pernapasan terkait tidur ini menghasilkan hipoksemia, hiperkapnia, perubahan tekanan intratoraks, dan gairah pasca-apnoe yang terkait dengan lonjakan simpatik. Semua fenomena ini berpotensi memodifikasi PAP karena perubahan tonus pembuluh darah dan curah jantung.^{16,17}

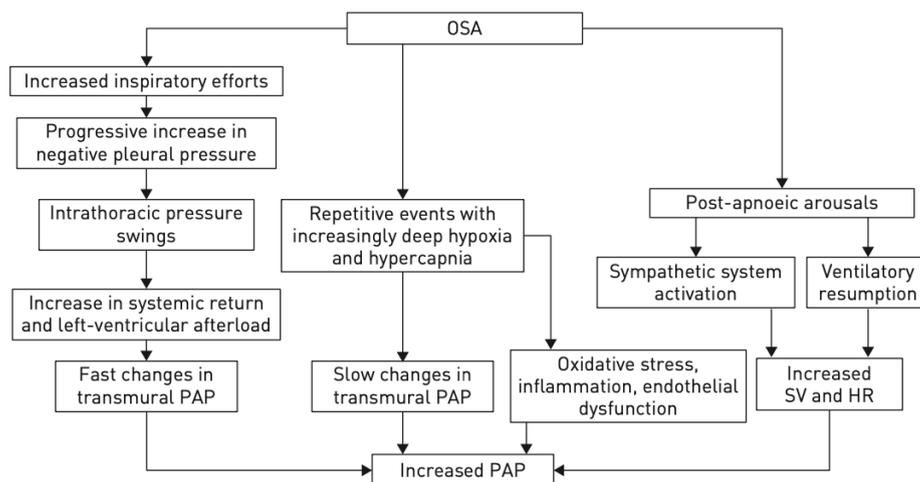
Berbeda dengan sirkulasi sistemik, ventrikel kanan dan pembuluh darah pulmonal mengalami tekanan eksternal yang sama (tekanan intratoraks) dan, dengan demikian, hanya PAP transmural yang dapat secara akurat mengkarakterisasi afterload ventrikel kanan dan tekanan vaskular yang melebar. Hal ini konsisten dengan rekomendasi umum untuk merekam PAP pada subjek yang terjaga pada akhir ekspirasi ketika tekanan intratoraks mendekati tekanan atmosfer. Hal ini juga dikonfirmasi oleh kecenderungan PAP intravaskular yang berbeda dibandingkan dengan PAP transmural selama apnea obstruktif. Pengukuran seperti itu dapat dilakukan dengan mengambil tekanan esofagus sebagai patokan awal nol alih-alih tekanan atmosfer, yang memungkinkan deskripsi tiga fase selama apnea: fase satu tanpa aliran udara, normoxaemia dan PAP stabil; fase dua tanpa aliran udara, hipoksemia progresif dan peningkatan PAP; dan fase tiga dengan kembalinya ventilasi, desaturasi lebih lanjut selama bagian pertama fase ini dan PAP tertinggi.^{16,18}

Pencatatan saturasi oksigen yang diukur dengan oksimetri nadi (SpO₂) menunjukkan osilasi yang teratur dan relatif kecil selama rangkaian peristiwa pernapasan obstruktif, yang berhubungan dengan puncak HP yang kecil dan cepat. Perubahan PAP yang cepat ini tidak sesuai dengan waktu yang dibutuhkan untuk penyempitan arteri pulmonal hipoksia akut, yang lebih lama. Namun, ketika apnea meluas dan menghasilkan hipoksemia yang dalam, PAP meningkat sekitar 15-20 mmHg dan tidak kembali ke nilai sebelumnya setelah peristiwa pernapasan berakhir. Dengan demikian, dua pola perubahan PAP transmural diamati: perubahan cepat dan perubahan cepat plus lambat. Perubahan yang cepat sesuai dengan perubahan tekanan inspirasi yang berlebihan pada tekanan intrathoraks akibat oklusi jalan napas, yang menyebabkan peningkatan aliran balik vena sistemik yang signifikan dan peningkatan afterload ventrikel kiri yang signifikan. Perubahan lambat pada PAP transmural ditandai dengan peningkatan bertahap pada PAP transmural setelah setiap siklus apnoe. Mereka terjadi ketika SpO₂ tidak dikembalikan ke nilai awal, menyebabkan lebih banyak hipoksemia setelah setiap apnea sebelumnya. Perubahan PAP yang lambat ini berkorelasi baik dengan perubahan SpO₂ dan ini cocok dengan pengamatan PAP tertinggi selama periode malam hari ketika apnea dan hipopnea adalah yang paling parah, dengan nilai SpO₂ terburuk. Dengan demikian, peningkatan PAP kemudian kompatibel, setidaknya sebagian, dengan vasokonstriksi paru hipoksik akut. Intensitas vasokonstriksi paru hipoksik bervariasi dari satu orang ke orang lain, sebagaimana dibuktikan oleh variabilitas peningkatan PAP untuk penurunan SpO₂ yang sebanding dan efek variabel pemberian oksigen pada penurunan PAP selama apnea obstruktif.¹⁶

Karbon monoksida menurun selama fase obstruksi karena penurunan stroke volume dan penurunan denyut jantung. Selama ventilasi dimulai kembali, baik stroke volume dan frekuensi jantung meningkat tajam, berkontribusi terhadap peningkatan PAP. Perlu dicatat bahwa tekanan arteri sistemik secara bersamaan mengalami peningkatan yang signifikan karena mengalami aktivasi oleh sistem saraf simpatik, yang efeknya terbatas pada sirkulasi paru. Studi yang lebih lama menunjukkan bahwa PAWP berkontribusi pada peningkatan PAP selama kejadian pernapasan obstruktif terkait tidur. Bahkan, kontribusinya dapat diabaikan.^{16,18}

Hiperkapnia dan asidosis dapat terjadi selama siklus apnea pada pasien dengan OSA yang menyebabkan desaturasi yang parah dan berkepanjangan. Asidosis berpotensi membuat vasokonstriksi paru hipoksia tetapi mungkin tidak memainkan peran utama. Selain itu, rangsangan berulang yang menyebabkan peningkatan tajam tekanan darah sistemik tidak menunjukkan efek yang signifikan pada PAP.^{16,17}

Singkatnya, apnea obstruktif dan hipopnea menyebabkan interaksi patofisiologi kompleks yang menghasilkan peningkatan PAP sementara. Semakin banyak SpO₂ yang menurun selama peristiwa pernapasan nokturnal ini, semakin banyak PAP yang meningkat. Namun, faktor lain selain penurunan SpO₂ tampaknya mengintervensi, seperti variasi CO dan hiperkapnia.^{16,17}



Gambar 3. Patofisiologi peningkatan PAP akibat OSA¹⁶

Patomekanisme HP pada Dataran Tinggi

Diketahui bahwa daerah dataran tinggi memiliki konsentrasi oksigen yang lebih rendah dibandingkan dengan daerah dataran rendah. Data penelitian menunjukkan bahwa stimulus hipoksia menyebabkan vasokonstriksi paru dan peningkatan resistensi pembuluh darah paru. Respons fisiologis ini merupakan fenomena penting yang bertujuan untuk mengurangi perfusi area paru yang berventilasi buruk dan mendistribusikan lebih banyak aliran darah ke zona yang lebih teroksigenasi. Stimulus hipoksia juga menyebabkan remodeling vaskular pada tingkat arteri dan vena pulmonal kecil, yang biasanya tidak memiliki sel otot polos. Namun, hipoksia tampaknya merangsang proliferasi sel otot polos dari miofibroblast lokal. Perubahan vaskular ini bertahan bahkan setelah kembali ke normoksia, menunjukkan bahwa perubahan morfologis ini memainkan peran penting dalam peningkatan tekanan arteri pulmonal.^{19,20}

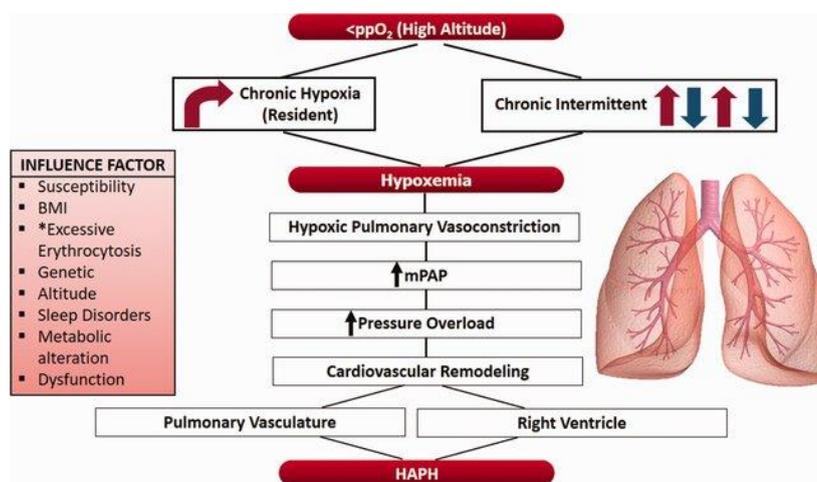
Pada tingkat molekuler, hipoksia mengubah aktivitas saluran ion. Lebih khusus lagi, hipoksia menurunkan aktivitas saluran kalium dan memodulasi aktivitas saluran kalsium, yang menyebabkan peningkatan kalsium intraseluler. Perubahan ini pada gilirannya menambah proliferasi sel otot polos, mengurangi apoptosis sel otot polos dan mengubah aktivitas sel endotel paru, mendukung produksi zat vasokonstriktor seperti endotelin, tromboksan A dan lain-lain.^{19,20}

Nitrit oksida (NO) adalah vasodilator utama dari sirkulasi pulmonal dan diyakini terjadinya penurunan kadar NO merupakan penyebab terjadinya HP.²¹ Telah ditunjukkan bahwa inhalasi NO dapat mengurangi resistensi pembuluh darah paru pada pasien edema paru di dataran tinggi. Terlepas dari itu, dari data ilmiah menunjukkan bahwa genetika berperan dalam kerentanan terhadap HP pada dataran tinggi.^{19,20}

Penting untuk diingat bahwa faktor lain dapat berkontribusi pada perkembangan HP tinggi pada orang yang tinggal di dataran tinggi. Sebagai contoh, wanita pramenopause memiliki risiko HP di dataran tinggi yang lebih rendah dibandingkan dengan laki-laki. Pengamatan ini dapat dijelaskan dengan efek

stimulasi hormon seks wanita pada dorongan ventilasi. Pada suatu penelitian mengatakan bahwa penduduk asli Tibet telah menambah ventilasi, yang diyakini melindungi terhadap perkembangan HP pada dataran tinggi.^{19,20}

Singkatnya, rangsangan hipoksia menyebabkan peningkatan vasokonstriksi arteri pulmonal dan remodeling vaskular melalui perubahan aktivitas saluran ion. Remodeling vaskular termasuk proliferasi sel otot polos di vaskuler paru dan penurunan apoptosis sel-sel ini. Selain itu, juga memodulasi aktivitas biokimia endotel paru dengan pergeseran ke arah produksi zat seperti endotelin-1. Peran predisposisi genetik tampaknya penting untuk perkembangan penyakit, tetapi tidak sepenuhnya dipahami saat ini. Faktor lain dan komorbiditas juga dapat memainkan beberapa peran dalam keadaan tertentu.^{19,20,22}



Gambar 4. Patofisiologi peningkatan PAP pada dataran tinggi²²

Patomekanisme PH pada Kelainan Perkembangan Paru

Alveologenesis dan perkembangan mikrovaskular berjalan bersama dalam fase pertumbuhan paru antenatal dan neonatal. Bayi dengan kelainan perkembangan paru, lahir dengan hipoplasia paru dan/atau imaturitas struktural akibat kehamilan yang disertai cacat lahir janin, prematuritas atau oligo/anhidramnion, memiliki perjalanan klinis awalnya diperumit oleh gangguan pertukaran gas dengan berbagai derajat penurunan fungsi paru dan peningkatan tekanan arteri pulmonal (PAP). Bayi baru lahir yang membutuhkan ventilasi mekanis dan paparan hiperoksia untuk mempertahankan ventilasi yang memadai dan pemberian oksigen berisiko mengalami cedera paru dan henti pertumbuhan. Kemudian diikuti perkembangan parenkim paru abnormal dan displastik, disertai dengan perkembangan dan remodeling vaskular displastik.²³

Dengan demikian, peningkatan PAP yang mempersulit perjalanan klinis bayi ini dapat bersifat akut dan kronik. Fisiologi sirkulasi pulmonal dipengaruhi oleh hipoplasia vaskular, tonus dan reaktivitas vaskular pulmonal yang abnormal, dan remodeling vaskular pulmonal, yang semuanya merupakan komponen penting dari penyakit vaskular paru.²³

Bronchopulmonary dysplasia didefinisikan sebagai pemberian oksigen yang lama pada bayi yang lahir pada usia kehamilan kurang dari 32 minggu. Gangguan perkembangan paru selama tahap kanalikuli

atau sakular menghasilkan unit pernapasan dan vaskular yang disederhanakan secara signifikan. Postnatal, perkembangan lanjutan paru dipengaruhi secara negatif oleh hipoksia alveolar, hiperoksia, dan ventilasi tekanan positif. Hipoksia alveolar dikenal sebagai pemicu vasokonstriksi, yang dapat meningkatkan resistensi vaskular dan tekanan arteri, secara regional di dalam paru. Untuk bayi prematur, toksisitas oksigen dan barotrauma dikombinasikan dengan komorbiditas, seperti infeksi/sepsis, paparan kortikosteroid jangka panjang, disfungsi ventrikel kiri dan kiri-ke-kanan intrakardiak shunt, selanjutnya mengganggu perkembangan unit pernapasan.²³

Hernia diafragma kongenital adalah diskontinuitas perkembangan diafragma yang memungkinkan organ abdomen mengalami herniasi ke dalam rongga dada dengan reduksi sekunder pada ruang toraks untuk memungkinkan perkembangan paru normal, mempengaruhi 1 dari 2000–5000 kelahiran hidup. Mirip dengan BPD, saluran udara dan pembuluh darah paru mendapat efek ganda. Efek pertama dikaitkan dengan kelainan perkembangan parenkim paru dan pembuluh darah selama embriogenesis dan yang kedua terkait dengan kompresi eksternal oleh hernia organ abdomen yang menyebabkan penghambatan pertumbuhan dan pematangan. Penangkapan yang dihasilkan dalam perkembangan alveolar, yang setidaknya sebagian independen dari kompresi mekanis organ perut bagian atas, menyebabkan berkurangnya area permukaan pertukaran gas, dan berkurangnya pembuluh darah paru dengan hiperplasia medial dan adventisia dari arteri paru dan perluasan lapisan otot ke dalam arteriol kecil. Kelainan ini mempengaruhi kedua paru.²³

Patomekanisme HP pada Kelainan Hipoventilasi Alveolar

Patogenesis PH pada pasien dengan hipoventilasi alveolar masih belum jelas. Hipoksia dapat menyebabkan peningkatan PAP, tetapi perbedaan antar individu dalam vasokonstriksi paru akut telah dilaporkan. Meskipun karbon dioksida (CO₂) dan asidosis mempengaruhi vasokonstriksi paru, tidak semua pasien dengan hipoventilasi dan hiperkapnia berkembang menjadi PH. Prevalensi tinggi arteri pulmonal dan hipertensi vena pulmonal dilaporkan pada pasien obesitas dalam studi otopsi. Korelasi positif antara berat badan dan PAP pada OSA menggaris bawahi kemungkinan pengaruh obesitas pada hemodinamik paru. Namun, PH tidak terjadi pada semua pasien obesitas. Tingkat dampak fungsional PH pada pasien dengan hipoventilasi masih belum diketahui.²⁴

PENILAIAN DAN DEFINISI HP AKIBAT PENYAKIT PARU KRONIS

Ekokardiografi adalah modalitas awal untuk diagnosis HP noninvasif pada PPOK dan penyakit parenkim paru difus. Kadar plasma BNP atau prohormon N-terminal BNP meningkat pada PPOK berat dan HP terkait DPLD, tetapi kurang sensitif pada HP sedang dan dapat dikacaukan oleh kelainan jantung kiri. Namun demikian, tingkat BNP ditemukan sangat memprediksi kematian pada populasi campuran penyakit parenkim paru difus.^{25–27}

Kateterisasi jantung kanan merupakan standar baku untuk diagnosis HP, harus dilakukan pada pasien dengan penyakit paru kronis ketika 1) evaluasi untuk transplantasi paru dianggap perlu; 2) perburukan klinis dan pembatasan olahraga progresif tidak sesuai dengan gangguan ventilasi; 3) kelainan pertukaran gas progresif tidak sesuai dengan gangguan ventilasi; 4) penilaian prognostik akurat yang dianggap penting; 5) HP parah dicurigai dengan tindakan noninvasif dan terapi lebih lanjut atau dimasukkan dalam uji klinis atau pendaftar sedang dipertimbangkan; dan 6) ada kecurigaan disfungsi sistolik/diastolik ventrikel kiri dan kategorisasi tekanan oklusi arteri pulmonalis dapat mengubah penatalaksanaan. Inhalasi iloprost dan NO telah terbukti mengurangi mPAP dan PVR pada HP-IPF dan HP-PPOK, tetapi saat ini tidak ada data yang valid untuk mendukung penggunaan rutin pengujian vasodilator akut pada pasien penyakit paru dengan HP.²⁵⁻²⁷

Menggabungkan RHC dengan tes olahraga di IPF, PAP sistolik yang diukur dengan ekokardiografi berkorelasi dengan serapan O₂ puncak, ambang anaerobik, denyut O₂ puncak, dan ekuivalen ventilasi untuk CO₂, menunjukkan bahwa HP memiliki dampak negatif pada kapasitas olahraga. Pada PPOK, tes olahraga dapat membedakan antara habisnya cadangan pernapasan yang disebabkan oleh keterbatasan aliran udara dan habisnya cadangan sirkulasi yang disebabkan oleh HP, sebagaimana dirinci dalam teks berikut.^{25,26,28}

Penggunaan istilah HP pada penyakit paru (HP pada tipe 3) pada hakekatnya didasarkan pada asumsi bahwa proses remodeling parenkim yang mendasari terjadinya hipoksia menyebabkan hilangnya fungsi dasar dari vaskular dan dengan demikian meningkatkan PVR. Di luar dari itu, tingkat keparahan HP berhubungan dengan tingkat kelainan parenkim paru. Konstelasi seperti itu dapat mencerminkan fakta bahwa: 1) penyakit parenkim kronis merupakan pemicu proses remodeling vaskular progresif, berkembang secara independen dari gangguan fungsi paru; atau 2) PH muncul secara kebetulan pada pasien dengan penyakit paru pada tahap tertentu tetapi terlepas dari latar belakang komorbiditas ini. Namun, mengingat fakta bahwa kehilangan hanya >80% dari struktur paru normal akan memprovokasi PH, hampir semua nilai PAP >25 mm Hg dapat dianggap tidak proporsional.²⁵⁻²⁸

PENATALAKSANAAN HP AKIBAT PENYAKIT PARU KRONIS

Penyakit paru-paru yang mendasari harus diobati sesuai dengan pedoman saat ini. Dalam pedoman ini, tidak ada tindakan terapeutik yang berfokus pada komponen vaskular penyakit, kecuali pengobatan oksigen jangka panjang. Pada pasien PPOK dengan nilai tekanan parsial oksigen dalam darah arteri (PaO₂) <60 mm Hg, pengobatan oksigen jangka panjang meningkatkan harapan hidup, yang mungkin terkait dengan keterlambatan perkembangan PH.²⁵

Pada penyakit parenkim paru difus, terapi oksigen jangka panjang biasanya direkomendasikan untuk mempertahankan saturasi oksigen arteri >90%; namun, rekomendasi ini tidak didukung oleh percobaan terkontrol.²⁵

Terapi vasoaktif pada fibrosis paru

Setiap vasodilator dapat memperburuk pertukaran gas pada pasien dengan penyakit paru karena gangguan vasokonstriksi hipoksia, yang mengalihkan aliran darah paru dari segmen paru yang terkena dampak lebih serius ke segmen paru yang kurang serius. Namun, vasodilator lebih disukai mengakses area paru fibrotik yang berventilasi dan teroksigenasi lebih baik karena cara distribusinya (iloprost inhalasi, treprostinil, atau oksida nitrat) atau dapat meningkatkan vasodilatasi normoksik (fosfodiesterase 5 inhibitor sildenafil), yang mungkin menguntungkan dalam hal ini. Namun, tidak ada studi jangka panjang yang menggunakan prostanoid pada HP terkait fibrosis paru. Pada IPF, *nonselective endothelin receptor antagonist* (ERA) bosentan dapat ditoleransi dengan baik, tetapi gagal untuk meningkatkan titik akhir yang telah ditentukan sebelum waktu terjadinya perburukan fibrosis paru dalam percobaan fase III.²⁵

Temuan pra-klinis dan klinis mendukung pandangan bahwa antagonis reseptor endotelin dan penghambat fosfodiesterase 5 memiliki kapasitas antiproliferatif yang nyata dalam pembuluh darah paru selain efek vasodilasinya. Bidang ini saat ini diperluas dengan penggunaan stimulator langsung dan aktivator siklase guanilat terlarut, bekerja bahkan di lokasi dengan sumbu NO yang tidak aktif dan mengerahkan potensi vasodilatasi dan antiproliferatif paru yang kuat dalam model eksperimental PH.²⁵

Terapi vasoaktif pada PPOK

Pada PPOK, vasodilatasi paru tanpa penurunan pertukaran gas lebih banyak menantang daripada fibrosis paru yang disebabkan oleh adanya area rasio ventilasi/perfusi yang rendah. Prostanoid inhalasi dapat secara akut mengurangi mPAP dan PVR sambil mempertahankan pertukaran gas di HP-PPOK; namun, uji klinis jangka panjang belum dilaporkan. Pada pasien PPOK dengan HP ringan, bosentan menyebabkan kerusakan pertukaran gas dengan kurangnya peningkatan serapan oksigen puncak, kapasitas olahraga, dan kualitas hidup dalam uji coba terkontrol acak kecil. Dalam 1 uji coba kecil, peningkatan kapasitas latihan setelah pengobatan pasien HP-PPOK dengan bosentan dilaporkan. Data yang kuat untuk efek ERA pada hemodinamik paru dan toleransi olahraga pada HP-PPOK masih kurang.²⁵

Pemberian sildenafil jangka pendek pada HP-PPOK meningkatkan hemodinamik tetapi memperburuk pertukaran gas. Pengobatan sildenafil selama satu bulan pada pasien PPOK tanpa PH tidak mempengaruhi hasil tes jalan 6 menit dan puncak VO₂ tetapi memperburuk oksigenasi arteri dan kualitas hidup. Uji coba terkontrol acak baru-baru ini dari sildenafil yang ditambahkan ke rehabilitasi paru juga gagal menunjukkan peningkatan toleransi olahraga pada pasien PPOK tanpa PH berat. Sebaliknya, 1 uji coba terkontrol acak kecil melaporkan penurunan PAP, disertai dengan peningkatan 6MWD, setelah penggunaan sildenafil jangka panjang pada pasien dengan HP-PPOK berat. Dengan demikian, pasti ada kekurangan bukti efek menguntungkan jangka panjang dari sildenafil pada pasien PPOK dengan tidak adanya PH parah, sedangkan dampak agen ini pada PH-PPOK berat masih belum terselesaikan.²⁵

KESIMPULAN

Hipertensi pulmoner berkontribusi terhadap morbiditas banyak pasien dengan gangguan paru-paru dan berkaitan dengan prognosis yang lebih buruk. Sebagian besar perubahan yang terlihat pada pasien dengan HP yang disertai gangguan paru adalah karakteristik dari perubahan yang dijelaskan dengan hipoksia kronik serta adanya kecenderungan perbaikan dari hipoksemia. Hipertensi pulmoner terjadi hambatan aliran darah yang melalui sirkulasi arteri pulmoner, peningkatan resistensi vaskular yang akhirnya berujung pada gagal jantung kanan. Penyebab utama dari peningkatan resisten vaskular karena remodeling dari pembuluh darah. Remodeling pembuluh darah tersebut akibat dari peningkatan proliferasi sel dan penurunan apoptosis, meskipun vasokonstriksi berlebihan memiliki peranan utama dari penyebab HP. Hipoksia kronis terlibat sebagai stimulus paling penting untuk remodeling vaskular pada pasien dengan HP disertai penyakit paru. Disfungsi endotel adalah hal yang umum terjadi pada HP. Terjadi peningkatan dan produksi dari vasokonstriktor atau komponen mitogenik seperti endothelin dan thromboxane, serta penurunan produksi dari vasodilator seperti prostasiklin. Selain itu pada HP juga diketahui terjadi penurunan dari nitrit oksida yang merupakan vasodilator dan inhibitor dari aktivasi platelet.

Konflik Kepentingan

Tidak ada.

Sumber Dana

Tidak ada.

Ucapan Terima Kasih

Tidak ada.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hoepfer MM, Ghofrani H-A, Grünig E, et al. Pulmonary hypertension. *Dtsch Arztebl Int* 2017;114(5):73.
2. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Hipertensi Pulmoner, Pedoman Diagnosis Dan Penatalaksanaan Di Indonesia. (Rasmin M-PAC-SD-AMF. ed). Perhimpunan Dokter Paru Indonesia: Jakarta; 2018.
3. Kovacs G, Dumitrescu D, Barner A, et al. Definition, clinical classification and initial diagnosis of pulmonary hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol* 2018;272:11–19.
4. Sysol JR, Machado RF. Classification and pathophysiology of pulmonary hypertension. *Continuing Cardiology Education* 2018;4(1):2–12.
5. Blanco I, Tura-Ceide O, Peinado VI, et al. Updated perspectives on pulmonary hypertension in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020;1315–1324.
6. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *European Respiratory Journal* 2019;53(1).
7. Thomas CA, Anderson RJ, Condon DF, et al. Diagnosis and management of pulmonary hypertension in the modern era: insights from the 6th world symposium. *Pulm Ther* 2020;6:9–22.

8. Yaghi S, Novikov A, Trandafirescu T. Clinical update on pulmonary hypertension. *Journal of Investigative Medicine* 2020;68(4):821–827.
9. Kalani C, Garcia I, Ocegueda-Pacheco C, et al. The Innovations in Pulmonary Hypertension Pathophysiology and Treatment: What are our Options! *Curr Respir Med Rev* 2018;14(4):189–203.
10. Atta ME, Khalil YM, Abd-Elhameed A, et al. Physiological predictors of resting pulmonary hypertension associated with COPD: a retrospective analysis. *The Egyptian Journal of Bronchology* 2023;17(1):11.
11. King CS, Nathan SD. Pulmonary hypertension due to interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2019;25(5):459–467.
12. Gaikwad AV, Eapen MS, McAlinden KD, et al. Endothelial to mesenchymal transition (EndMT) and vascular remodeling in pulmonary hypertension and idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Rev Respir Med* 2020;14(10):1027–1043.
13. Dhont S, Zwaenepoel B, Vandecasteele E, et al. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease: an area of unmet clinical need. *ERJ Open Res* 2022;8(4).
14. Collum SD, Amione-Guerra J, Cruz-Solbes AS, et al. Pulmonary hypertension associated with idiopathic pulmonary fibrosis: current and future perspectives. *Can Respir J* 2017;2017(1):1430350.
15. Haynes ZA, Chandel A, King CS. Pulmonary Hypertension in Interstitial Lung Disease: Updates in Disease, Diagnosis, and Therapeutics. *Cells* 2023;12(19):2394.
16. Adir Y, Humbert M, Chaouat A. Sleep-related breathing disorders and pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 2021;57(1).
17. Sharma S, Stansbury R, Hackett B, et al. Sleep apnea and pulmonary hypertension: a riddle waiting to be solved. *Pharmacol Ther* 2021;227:107935.
18. Sun W-L, Wang J-L, Jia G-H, et al. Impact of obstructive sleep apnea on pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J (Engl)* 2019;132(11):1272–1282.
19. Mirrakhimov AE, Strohl KP. High-altitude pulmonary hypertension: an update on disease pathogenesis and management. *Open Cardiovasc Med J* 2016;10:19.
20. Wang T, Hou J, Xiao W, et al. Chinese medicinal plants for the potential management of high-altitude pulmonary oedema and pulmonary hypertension. *Pharm Biol* 2020;58(1):815–827.
21. Lan NSH, Massam BD, Kulkarni SS, et al. Pulmonary arterial hypertension: pathophysiology and treatment. *Diseases* 2018;6(2):38.
22. Brito J, Siques P, Pena E. Long-term chronic intermittent hypoxia: a particular form of chronic high-altitude pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2020;10(1_suppl):5–12.
23. Varghese NP, Tillman RH, Keller RL. Pulmonary hypertension is an important co-morbidity in developmental lung diseases of infancy: Bronchopulmonary dysplasia and congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Pulmonol* 2021;56(3):670–677.
24. Held M, Walthelm J, Baron S, et al. Functional impact of pulmonary hypertension due to hypoventilation and changes under noninvasive ventilation. *European Respiratory Journal* 2014;43(1):156–165.
25. Seeger W, Adir Y, Barberà JA, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25S):D109–D116.
26. Mandras SA, Mehta HS, Vaidya A. Pulmonary Hypertension: A Brief Guide for Clinicians. In: *Mayo Clinic Proceedings Elsevier*; 2020; pp. 1978–1988.
27. Krompa A, Marino P. Diagnosis and management of pulmonary hypertension related to chronic respiratory disease. *Breathe* 2023;18(4).
28. Kovacs G, Bartolome S, Denton CP, et al. Definition, classification and diagnosis of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 2024;64(4).