

Sindrom Hepatopulmoner

Kowiy Akbar, Isnu Pradjoko

Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr Soetomo

ABSTRACT

Hepatopulmonary syndrome (HPS) is an important complication of liver disease on pulmonary organ; characterized by the triad of liver disease, pulmonary vascular dilatation, and oxygenation defect. Clinical signs and symptoms include dyspnea, platypnea, orthodeoxia, cyanosis, and clubbing finger. The underlying pathophysiology involves abnormal vasodilation and angiogenesis in the pulmonary vascular bed, which leads to ventilation-perfusion mismatch, diffusion limitation to oxygen exchange, and arteriovenous shunting. This disorder is thought to be linked to liver cell injury, which stimulates release of endothelin-1 and results in increased expression of endothelin receptors on pulmonary endothelial cells, leading to upregulation of endothelial-nitric-oxide-synthase (eNOS) and subsequent increased production of nitric oxide (NO), ultimately causing vasodilation. Laboratory studies to establish diagnosis includes blood gas analysis and echocardiography, supported by radiology and pulmonary vascular catheterization. Despite accumulated knowledge about the pathogenesis of HPS, currently there is still no established medical therapy, and liver transplantation remains the definitive treatment for this syndrome. Supportive therapy consists of long term oxygen administration to prevent desaturation and alleviate dyspnea.

Key words: *hepatopulmonary syndrome, hypoxemia, livercirrhosis*

PENDAHULUAN

Kelainan paru pada penderita dengan penyakit liver telah lama diketahui namun penelitian yang terkait masih jarang ditemukan. Patofisiologi yang mendasari biasanya terkait dengan timbulnya kelainan sistem vaskuler paru pada penyakit liver. Komplikasi vaskular ini dapat dibagi ke dalam dua jenis, yaitu sindrom hepatopulmoner (HPS: *hepatopulmonary syndrome*) dan hipertensi portopulmoner (PPHTN: *portopulmonary hypertension*). Kondisi tersebut biasanya ditandai dengan adanya dispnea dan tidak mudah dibedakan dengan penyebab dispnea yang lain pada penderita dengan penyakit liver lanjut (misalnya anemia, asites, hidrotorak hepatic, kelemahan otot, dan penyakit paru obstruktif kronis).¹ HPS dan PPHTN sendiri mempunyai perbedaan prevalensi, patomekanisme, konsekuensi klinis, dan terapi.

HPS didefinisikan sebagai suatu komplikasi penyakit liver yang menyebabkan vasodilatasi dan defek oksigenasi pada arteri intrapulmoner, tanpa adanya penyakit kardiopulmoner intrinsik. Ketidadaan penyakit kardio pulmoner tersebut perlu diperhatikan dalam diagnosis HPS, karena gejala yang ditimbulkan dapat juga disebabkan oleh penyakit jantung atau paru primer. HPS sebagian besar

mengenai penderita usia dewasa, tetapi juga bisa terjadi pada anak-anak.²

Hubungan antara penyakit liver dan kelainan paru pertama kali didokumentasikan pada tahun 1884 oleh Fluckiger di rumah sakit Dr Kussmaul di Strassburg yang melaporkan seorang wanita dengan penyakit sirosis liver berat, sianosis perifer, dan jari tabuh (*clubbing finger*). Autopsi pada penderita tersebut yang dilakukan oleh Profesor von Recklinghausen menunjukkan suatu dilatasi difus dari pembuluh darah intrapulmoner. Pada tahun 1935, Snell melaporkan tiga penderita sirosis yang mengalami penurunan saturasi arteri. Pada tahun 1977, Kennedy dan Knudsen pertama kali menggunakan istilah sindroma hepatopulmoner, dengan mengambil analogi sindroma hepatorenal, untuk mendeskripsikan kumpulan gejala hipoksemia, vasodilatasi intrapulmoner, dan penyakit liver. Sherlock mendefinisikan sindrom ini sebagai kondisi hipoksemia arterial (ditandai dengan $\text{PaO}_2 < 80$ mmHg) pada penderita dengan sirosis liver yang tidak menderita penyakit kardiopulmoner.³

Tujuan dari makalah ini adalah membahas lebih jauh tentang sindrom hepatopulmoner, yang merupakan salah satu penyebab gangguan pernapasan pada penderita penyakit liver, serta mengingat prevalensinya yang lebih tinggi

dibandingkan kelainan vaskuler paru terkait kerusakan liver yang lain, seperti hipertensi portopulmoner.

Perubahan Struktur PATOFISIOLOGI

Tanda dari perubahan vaskular pulmoner pada HPS adalah dilatasi pembuluh darah pada tingkat prekapiler, kapiler dan postkapiler. Perubahan anatomis dari struktur mikrovaskular pulmoner pada penderita sirosis dan HPS pertama kali didokumentasikan pada tahun 1956 oleh Rydell dan Hoffbauer, yang pada pemeriksaan post mortem mengidentifikasi sejumlah anastomosis intrapulmoner pada penderita dengan sirosis dan sianosis. Beberapa tahun setelahnya, Berthelot dkk menggunakan injeksi gelatin mikroopak untuk menunjukkan dilatasi cabang perifer kecil dari arteri pulmonalis pada tingkat prekapiler dan kapiler dari paru dan adanya spider nevi di pleura.⁴

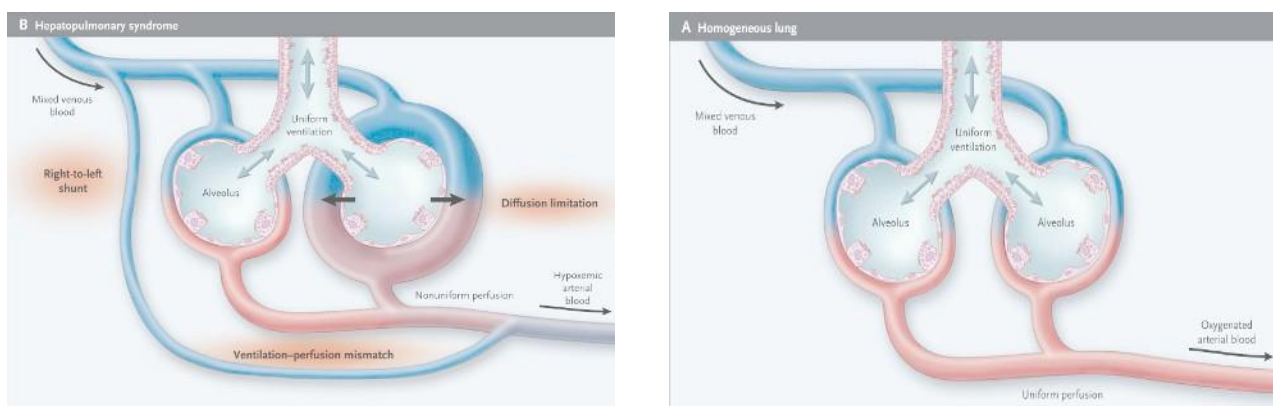
Perubahan Fungsional

Beberapa mekanisme telah diajukan untuk menjelaskan terjadinya hipoksemia pada HPS: ketidakcocokan (mismatch) ventilasi-perfusi (lemahnya vasokonstriksi hipoksik pulmoner, yang terjadi pada sekitar 30% penderita dengan penyakit liver lanjut diduga merupakan penyebab utama), peningkatan shunt intrapulmoner, dan penurunan difusi oksigen dari alveoli ke kapiler. Kontribusi relatif dari tiga faktor tersebut bervariasi. Stadium ringan HPS berhubungan dengan ketidakcocokan ventilasi-perfusi dan terbentuknya shunt intrapulmoner tapi jarang dengan penurunan difusi, sedangkan pada HPS berat ketiga faktor tersebut dapat terjadi bersamaan. Mekanisme penurunan difusi pada HPS diperkirakan karena adanya dilatasi dan peningkatan diameter kapiler pulmoner (15-500 μ m), sehingga molekul oksigen dari alveoli tidak bisa berdifusi ke bagian tengah pembuluh darah yang terdilatasi untuk mengoksigenasi hemoglobin pada eritrosit di bagian tersebut. Perburukan difusi ini dicerminkan dengan

penurunan nilai kapasitas difusi (DLCO) pada penderita sindrom hepatopulmoner. Suplementasi oksigen dapat memperbaiki kondisi penderita karena menyebabkan peningkatan tekanan oksigen yang cukup untuk secara parsial mengatasi gangguan difusi ini. Walaupun volume darah kapiler sepertinya meningkat akibat dilatasi, gangguan difusi oksigen bisa menjadi lebih buruk oleh karena tingginya cardiac output (biasa disebut sirkulasi hiperdinamik yang ditemukan pada 30-50% penderita dengan sirosis liver) yang memperpendek waktu transit eritrosit.⁵

Patogenesis

Mekanisme sindrom hepatopulmoner terutama berhubungan dengan vasodilatasi intrapulmoner dan deoksigenasi arterial. Peningkatan produksi nitrat oksida(NO) intrapulmoner dianggap memainkan peranan penting dalam patogenesis vasodilatasi intrapulmoner pada penderita sirosis hepatis dengan HPS. Level NO yang diproduksi ditemukan berkorelasi dengan keparahan penyakit liver, perubahan difusi gas dan hemodinamik, serta perbaikan gejala setelah transplantasi liver. Pada hewan percobaan dengan HPS, di mana sirosis diinduksi dengan ligasi duktus empedu, ditemukan peningkatan endothel-nitric-oxyde-synthase (eNOS) dan inducible-nitric-oxyde-synthase (iNOS), ekspresi NO-synthase, dan peningkatan produksi NO di paru. Penghambatan NOS oleh N^G-nitro-L-arginin metil ester(L-NAME) mencegah perburukan hipoksemia pada tikus yang menderita HPS, dengan demikian hal ini mendukung peran patogenesis dari NO. Metilen biru, suatu agen oksidasi yang memblokir stimulasi guanilat siklase oleh NO, dapat memperbaiki hipoksemia (melalui reduksi shunt intrapulmoner) dan sirkulasi hiperdinamik pada hewan coba dengan sirosis dan HPS berat. Pengamatan pada hewan selanjutnya menunjukkan bahwa peningkatan eNOS disebabkan oleh peningkatan produksi dan pelepasan endothelin-1 oleh liver. Sedangkan peningkatan ekspresi iNOS distimulasi oleh



Gambar1. Mekanisme Hipoksemia Arterial Pada Sindrom Hepatopulmoner⁶

Keterangan Gambar:

- A : Paru normal, dimana tidak terjadi gangguan ventilasi dan perfusi
 B : Sindroma hepatopulmoner, dimana terjadi gangguan difusi akibat dilatasi abnormal kapiler paru serta ventilation perfusion mismatch akibat adanya shunting abnormal intrapulmoner.

kenaikan level dari sitokin (seperti TNF- α dan interleukin-6) serta endotoksin, yang disebabkan oleh translokasi bakteri (akibat kegagalan barrier usus yang terjadi pada lebih dari 70% tikus yang sirosis). Penekanan iNOS oleh *pentoxifylin* mengurangi produksi NO, dan pencegahan translokasi bakteri oleh antibiotik profilaksis memperbaiki tingkat keparahan HPS pada tikus percobaan.⁷

MANIFESTASI KLINIS

Pada banyak penderita, gejala dan tanda klinis dari penyakit liver kronis akan nampak. Ini termasuk tanda seperti perdarahan gastrointestinal, varises esofagus, asites, eritema palmaris, hepatomegali, splenomegali, dan ikterus. Spider nevi pada kulit ditemukan dengan jumlah yang signifikan pada penderita HPS, dan hal ini dapat dianggap sebagai tanda dermatologis yang menunjukkan adanya vasodilatasi intrapulmoner. Gejala dan tanda yang lebih spesifik ke sistem respirasi yaitu dyspnea (pada aktivitas maupun pada saat istirahat), platypnea, ortodeoksia, sianosis dan jari tabuh (*clubbing finger*) (Lihat Gambar 2; adanya



Gambar 2. Manifestasi klinis penderita HPS⁹

sianosis, jari tabuh (*clubbing finger*), dan penggunaan oksigen jangka panjang melalui trakeostomi). Sangat khas namun tidak patognomonis adalah platypnea, yaitu peningkatan dyspnea pada saat berdiri tegak dan dyspnea berkurang pada posisi tidur telentang, dan ortodeoksia (penurunan SaO₂ > 5% atau PaO₂ \geq 4 mmHg dari posisi telentang ke posisi berdiri tegak).⁸

PEMERIKSAAN PENUNJANG

Echokardiografi Transthorakal dengan Kontras

Teknik ini merupakan alat skrining kualitatif yang sensitif dan non invasif untuk mengetahui vasodilatasi intrapulmoner sehingga termasuk dalam standar baku diagnosis. Pemeriksaan ini memiliki metode yang mudah dilakukan yaitu dengan menggunakan kontras berupa normal saline biasa yang diagitasi (10 mL dikocok tangan) sehingga tercipta buih kecil (*microbubble*) dengan diameter 90 μ m, yang akan diinjeksikan ke vena perifer di ekstremitas atas. Pada orang sehat, buih kecil yang tercipta oleh agitasi terjebak di kapiler pulmoner dan secara aman direabsorpsi sehingga tidak tampak pada atrium kiri. Buih kecil yang dideteksi di atrium kanan dan penampakan langsung di atrium kiri menandakan adanya *shunt* intrakardial kanan-kiri, di mana penampakan lebih lanjut di bilik kiri jantung (setelah lebih dari tiga siklus jantung, sesuai dengan waktu perjalanan sirkulasi pulmoner) menunjukkan adanya vasodilatasi intrapulmoner yang definitif. Teknik ini menunjukkan hasil yang lebih sensitif dibandingkan hasil *scanning* perfusi paru untuk pendeteksian vasodilatasi intrapulmoner, sehingga bisa digunakan sebagai alat skrining pilihan pertama untuk HPS.¹⁰

Echokardiografi Transesofagus

Echokardiografi transesofagus bisa menjadi pengganti echokardiografi transtoraks dengan sensitivitas yang lebih



Gambar 3. Gambaran Echokardiografi Transthorakal dengan Kontras Microbubble pada Sindrom Hepatopulmoner¹⁰

Keterangan Gambar:

- Gambaran ekokardiogram sebelum pemberian cairan *saline* dengan kontras *microbubble* udara, tidak tampak opasifikasi di keempat ruang jantung.
- Gambaran ekokardiogram sesaat setelah pemberian cairan *saline* dengan kontras *microbubble* udara, tampak opasifikasi di atrium kanan dan ventrikel kanan
- Gambaran ekokardiogram lima siklus kardiak setelah pemberian kontras, tampak opasifikasi di atrium kiri yang menunjukkan bahwa *microbubble* berhasil melewati sistem kapiler pulmoner yang terdilatasi secara abnormal pada sindrom hepatopulmoner.

baik untuk mendeteksi vasodilatasi intrapulmoner. Hal tersebut dikarenakan padamemotode ini bisa memperlihatkan pergerakan kontras memasuki atrium kiri jantung dari vena pulmonalis, sehingga dapat membedakan *shunt* intrapulmoner pada HPS dengan *shunt* intrakardiak. Meskipun demikian, metode ini lebih invasif, membutuhkan kondisi sedasi pada beberapa pasien, dan menimbulkan resiko perdarahan pada penderita dengan varises esofagus. Echo transesofagus masih belum direkomendasikan sebagai metode skrining dan diagnosis rutin.¹¹

Scanning Perfusi Paru

Derajat dilatasi vaskular yang terjadi pada HPS bisa diketahui secara kuantitatif menggunakan albumin makroagregasi ^{99m}Tc-technetium yang diinjeksi dan berfungsi sebagai penanda. Pada individu yang sehat, mayoritas dari albumin yang dilabeli (berdiameter 20-60 μ m) terjebak di kapiler intrapulmoner (dengan diameter 8-15 μ m). Pada penderita dengan vasodilatasi intrapulmoner, penanda radioaktif tersebut dapat melewati kapiler paru sehingga sampai ke organ ekstrapulmoner, seperti otak, ginjal dan liver, sehingga rasio level penanda tersebut di ekstra pulmoner dibandingkan dengan di paru dapat dihitung. Pada individu yang sehat, nilai rasio tersebut adalah 3-6 %, sedangkan pada penderita dengan HPS rasio tersebut meningkat menjadi 10-71%. Kelemahan dari metode ini adalah ketidakmampuan untuk membedakan antara *shunt* intrakardiak dengan vasodilatasi intrapulmoner. Sebagai tambahan, sensitivitasnya lebih rendah daripada echokardiografi transtoraks dalam mendeteksi HPS.¹²

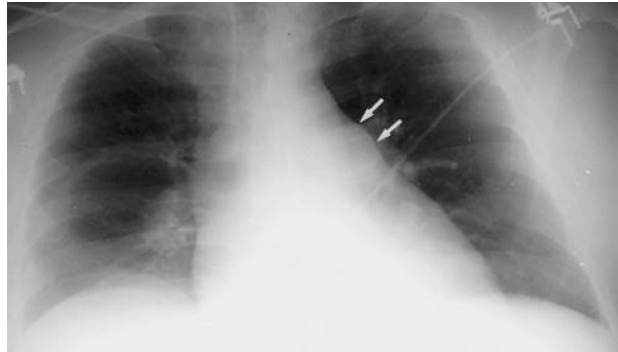
Tes Perfusi Paru dan Analisis Gas Darah

Satu-satunya parameter untuk mengetahui fungsi difusi paru yang abnormal pada HPS adalah pengukuran nilai kapasitas difusi (DLCO), di mana terjadi penurunan nilai DLCO.¹³

Analisis gas darah arterial selama istirahat, di mana penderita menghirup udara ruangan tanpa suplementasi oksigen digunakan untuk mengetahui diagnosis dan tingkat keparahan HPS. Pengukuran PaO₂ saja untuk menilai oksigenase arterial bisa dibawah perkiraan derajat keparahan karena adanya hiperventilasi yang umum terjadi pada penderita sirosis. Perbedaan tekanan oksigen alveolar-arterial (AaDO₂) lebih akurat karena metode tersebut juga mempertimbangkan tekanan parsial karbondioksida, yang rendah akibat hiperventilasi. Tingkat keparahan HPS dibagi sebagai berikut: ringan (PaO₂ \geq 80 mmHg), sedang (PaO₂ < 80- \geq 60 mmHg), berat (PaO₂ < 60- \geq 50 mmHg) dan sangat berat (PaO₂ < 50 mmHg); dengan catatan nilai AaDO₂ \geq 15 mmHg. Nilai PaO₂ < 65 mmHg saat istirahat memiliki nilai prediktif tinggi (*positive predictive value* = 100%) untuk diagnosis HPS pada penderita sirosis yang tidak disertai penyakit kardiopulmoner primer.¹⁴

Radiografi Dada

Radiografi dada sangat sering tidak khas. Kadang-kadang terlihat gambaran peningkatan *interstitial marking* di bagian bawah paru, seperti pada gambar 4 terlihat



Gambar 4. Gambaran foto thorax pada seorang penderita HPS

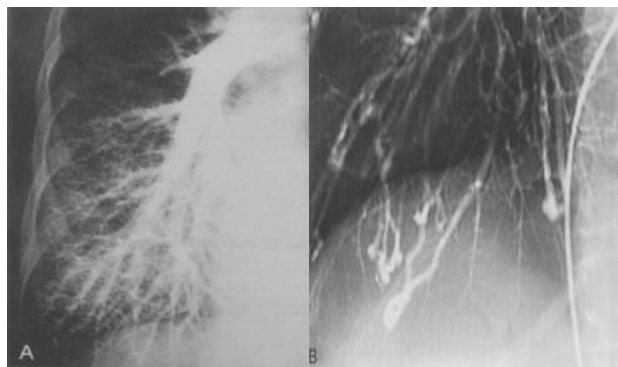
opasitas pada paru kanan bagian bawah serta pelebaran arteri pulmonalis (tanda panah).¹⁵

Angiografi Pulmoner

Krowka dkk mendemonstrasikan dua pola angiografik (Lihat Gambar 5): tipe I (difus) dan tipe II (fokal). Pola tipe I merupakan pola yang paling sering (85%) yang dapat berupa abnormalitas minimal yang dicirikan dengan pembuluh darah normal atau abnormalitas vaskular arteri difus yang jelas pada jenis yang *advanced*. Tipe II biasanya berupa adanya arteriovenous *shunt* fokal dan berhubungan dengan buruknya respon terhadap pemberian 100% oksigen (PaO₂ < 300 mmHg). Pemeriksaan angiografi pulmoner sebaiknya dipertimbangkan pada penderita HPS yang mempunyai respon buruk terhadap oksigen 100%, di manaterapi embolisasi untuk mengatasi arteriovenous *shunt* dapat dikerjakan.¹⁶

Computed Tomography(CT) Scanning

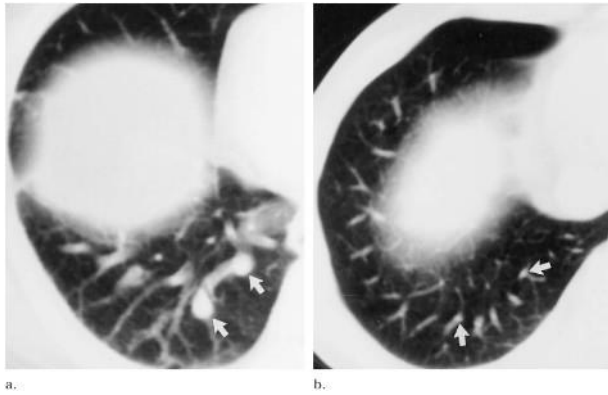
High resolution CT Scan (HRCT) dapat mendukung diagnosis dengan menunjukkan adanya dilatasi pembuluh pulmoner perifer, seperti pada gambar 6 didapatkan Pada penderita HPS didapatkan pembuluh pulmoner perifer yang lebih lebar dibandingkan orang normal (tanda panah)¹⁷



Gambar 5. Dua Tipe Gambaran Angiografi Pulmoner pada HPS¹⁶

Keterangan Gambar 5:

- Tipe I jenis *advanced* yang ditandai abnormalitas vaskular arteri difus (*spongy/blotchy appearance*)
- Tipe II yang ditandai *shunt* arteriovenous fokal



Gambar 6. Perbandingan CT Scan thorax pada penderita HPS (a) dengan orang normal (b).

Dari berbagai tanda dan gejala yang ditemukan baik dari pemeriksaan fisik maupun pemeriksaan penunjang, dapat dibuat suatu kriteria diagnosis sindrom hepatopulmoner yang di rangkum dalam tabel berikut ini.

DIAGNOSIS BANDING

HPS dan Komorbiditi Kardiopulmoner

Penderita dengan sirosis liver sering didapatkan juga menderita penyakit kardiogenik dan pulmoner (seperti penyakit paru obstruksi kronis, fibrosis paru, efusi pleura,

penyakit arteri koroner, gagal jantung kongestif), dan HPS bisa terjadi bersama penyakit kardiopulmoner primer. Kontribusi HPS terhadap deoksigenasi arterial pada penyakit kardiorespirasi primer sangat sulit dibuktikan dan membutuhkan teknik investigasi tambahan, seperti teknik eliminasi gas inert multipel (MIGET: *multiple inert gas elimination technique*) yang belakangan ini menjadi metode yang paling akurat. Bagaimanapun, MIGET tidak bisa digunakan untuk pemeriksaan rutin di banyak pusat medis. 99m *technetium scan* relatif spesifik untuk vasodilatasi intrapulmoner yang berhubungan dengan HPS. Sebagai tambahan, echo-kontras juga sangat spesifik.¹⁹

HPS dan PPHTN

Manifestasi gangguan vaskuler paru pada kelainan hati yang tersering adalah sindrom hepatopulmoner (HPS) dan hipertensi portopulmoner. Perbandingan antara keduanya dapat dilihat pada tabel berikut ini.

TATALAKSANA

Transplantasi Liver Ortotopik

Sejak tahun 1990 beberapa kasus dilaporkan menunjukkan perbaikan lengkap dari HPS setelah dilakukan transplantasi liver ortotopik (OLT: *ortotopic liver transplantation*), di mana PaO_2

Tabel 1. Kriteria Diagnosis pada Sindrom Hepatopulmoner

18

Variabel	Kriteria
Defek oksigenasi	$\text{PaO}_2 < 80$ mmHg atau $\text{AaDO}_2 \geq 15$ mmHg pada udara ruangan
Dilatasi vaskuler paru	Temuan positif <i>microbubbles</i> di atrium kiri pada pemeriksaan ekokardiografi dengan kontras atau <i>uptake</i> abnormal zat kontras radioaktif di otak ($> 6\%$) pada pemeriksaan <i>scanning</i> perfusi paru
Penyakit liver	Hipertensi portal dengan atau tanpa disertai sirosis
Derajat keparahan:	
Ringan	$\text{AaDO}_2 \geq 15$ mmHg, $\text{PaO}_2 \geq 80$ mmHg
Sedang	$\text{AaDO}_2 \geq 15$ mmHg, PaO_2 60 - 79 mmHg
Berat	$\text{AaDO}_2 \geq 15$ mmHg, PaO_2 50 - 59 mmHg
Sangat Berat	$\text{AaDO}_2 \geq 15$ mmHg, $\text{PaO}_2 < 50$ mmHg (< 300 mmHg dengan oksigen 100%)

Tabel 2. Persamaan dan perbedaan sindrom hepatopulmoner (HPS) dan hipertensiportopulmoner (PPHTN)²⁰

	HPS	PPHTN
Penyebab	Hipertensi portal hepatic dan non hepatic, penyakit liver tanpa hipertensi portal	Hipertensi portal hepatic dan non hepatic
Patologi/ patofisiologi	vasodilatasi kapiler dan pre/post kapiler pulmoner	vasokonstriksi pulmoner, proliferasi tunica intima, hipertrofi tunica media
Prevalensi pada sirosis	5-32%	0,5-4%
Gejala	dispnea, platipnea, spider naevi	dispnea saat aktivitas, nyeri dada, edema perifer, sinkop
Analisis Gas Darah	hipoksemia, ortodeoksia	hipoksemia pada stadium lanjut
Radiografi dada	biasanya normal (terjadi peningkatan <i>interstitial marking</i> pada sekitar 14% kasus)	tanda hipertensi pulmoner (pelebaran arteri pulmonalis)
Echo-kontras	opasifikasi lambat ($> 3-6$ siklus jantung) di atrium kiri	biasanya negatif
Kardiak output	meningkat	tetap sampai menurun
PVR (Pulmonary Vascular Resistance)	menurun	meningkat
Transplantasi Liver	Perbaikan pada $> 80\%$ pasien	Hanya diindikasikan pada derajat ringan sampai sedang

kembali pada batas normal. Saat ini hampir semua transplantasi liver dilakukan secara ortotopik, di mana organ liver resipien diangkat dan diganti liver donor. Transplantasi secara heterotopik, dimana liver resipien tidak diangkat sudah jarang dikerjakan. Perbaikan lengkap HPS telah diobservasi pada >80% pasien, namun waktu yang diperlukan untuk mencapai oksigenasi arterial normal bervariasi antara 2 minggu sampai lebih dari 14 bulan. HPS sekarang dianggap sebagai indikasi OLT pada banyak pusat medis, terutama pada populasi pediatrik. Penderita dengan HPS berat ($\text{PaO}_2 < 50 \text{ mmHg}$) mempunyai mortalitas postoperasi yang lebih tinggi (30%). Pada beberapa studi terakhir menunjukkan bahwa $\text{PaO}_2 \leq 50 \text{ mmHg}$ saja atau disertai fraksi *shunt* $\geq 20\%$ (hasil skanning perfusi paru) merupakan prediktor terkuat dari mortalitas post operasi.²¹

Pengobatan Farmakologis

Sejumlah kecil percobaan klinis telah dilakukan, diantaranya meliputi penggunaan analog somatostatin (octreotide), indometasin, NO synthase inhibitor, almitrine, metilen biru, dan propanolol. Namun belum ada studi yang mendemonstrasikan perbaikan konsisten pada oksigenasi arterial dengan terapi medikamentosa.²²

Embolisasi

Embolisasi *coi* telah dilaporkan dapat memperbaiki oksigenasi arterial pada suatu kasus dengan hasil angiografik pulmoner berupa HPS tipe II.²³

Shunt Intrahepatik Portosistemik Transjugular

Secara teori, bisa diusahakan pengurangan hipertensi portal untuk memperbaiki HPS. Pada laporan terkini, empat kasus menunjukkan efek menguntungkan dari pembuatan *shunt* intrahepatik *portosistemik transjugular* (TIPS) pada HPS. Namun ada juga kasus lain yang melaporkan bahwa tidak ada perbaikan pada penderita HPS setelah dilakukan intervensi ini. Sampai saat ini belum ada data dari studi prospektif terkini yang bisa digunakan untuk menarik kesimpulan.²⁴

Terapi Oksigen Jangka Panjang

Penderita HPS dengan hipoksemia berat ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$) saat istirahat seharusnya mendapatkan terapi oksigen aliran rendah jangka panjang yang berkelanjutan. Meskipun demikian, tidak ada data yang bisa digunakan untuk mengetahui efikasi terapi ini.²⁵

PROGNOSIS

Penderita dengan sirosis dan HPS memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan tanpa HPS. Meski

setelah penderita menjalani transplantasi liver, HPS tetap berhubungan dengan buruknya prognosis. Calon penderita untuk transplantasi liver seharusnya di saring untuk HPS dan penderita hipoksemik dengan HPS sebaiknya diprioritaskan pada daftar tunggu transplantasi.²⁶

KESIMPULAN

Diagnosis HPS sebaiknya dipertimbangkan pada setiap penderita dengan penyakit liver yang disertai dyspnea dan deoksigenasi arterial tanpa adanya penyakit kardiopulmoner primer. Prevalensi HPS pada penderita sirosis relatif tinggi (sekitar 5-32%) dengan mortalitas yang juga tinggi. Patofisiologi sindrom ini ditandai oleh vasodilatasi difus intrapulmoner atau kadang oleh *shunt* arteri-vena. Perubahan fungsional yang diakibatkan adalah *mismatch* ventilasi/perfusi, peningkatan *shunt* kanan-kiri, dan gangguan difusi. Peningkatan produksi nitrat oksida tampaknya merupakan mediator utama untuk vasodilatasi. Diagnosis terutama didasarkan pada analisis gas darah (penurunan tekanan oksigen arteri disertai peningkatan perbedaan tekanan oksigen alveolar-arterial) dan konfirmasi adanya vasodilatasi pulmoner oleh pemeriksaan echokardiografi kontras atau hasil skanning makroagregasi albumin *99m technetium*. Terapi yang telah terbukti efektivitasnya sampai saat ini hanya transplantasi liver. Penelitian saat ini berfokus pada mediator yang berperan pada vasodilatasi intrapulmoner seperti NO dan hemooksigenase.

DAFTAR PUSTAKA

1. John E. Fitzgerald, MD. The Hepatopulmonary Syndrome. Lesson 8. Volume 13.
2. Mokhashi MS. Hypoxaemia - Think of the Liver! Every internist should be aware of the hepatopulmonary syndrome. Postgrad Med J. 1999; 295: 75-77
3. Roisin RR. The hepatopulmonary syndrome: new name, old complexities. Thorax 1992; 47: 897-902
4. Roisin RR. The hepatopulmonary syndrome: The paradigm of liver - induced hypoxaemia In Bailere, s: Clinical Gastro Enterology. Vol 11/2 June 1997
5. Krowa MJ. Hepatopulmonary syndromes. Gut. 2000; 46: 1-4
6. Sherlock S, Doeley J. Disease of the liver and Biliary system. 10th edition. Oxford. Blackwell Sci Publ. 1997
7. Iwakiri Y, Groszmann R. The Hyperdynamic Circulation of Chronic Liver Diseases: From the Patient to the Molecule.
8. Rollan MJ, et al. Value of contrast echocardiography for the diagnosis of hepatopulmonary syndrome. Eur J Echocardiogr. 2007; 10: 408-410
9. Leung A. Case 63: Hepatopulmonary Syndrome. Radiology 2003; 229: 64-67
10. Lee K, Shin W. Hepatopulmonary Syndrome in Eight Patients: Comparison of the Central and Peripheral Vasculature. Radiology. 1999; 211: 549-553
11. Murray K, Carithers R. Evaluation of the Patient for Liver Transplantation. Hepatology. 2005; 6: 1407-1432
12. Casey S, et al. Recurrence of Hepatopulmonary Syndrome in a Patient With Noncirrhotic Portal Hypertension. Hepatology. 2013; 12: 2205-2206.

13. Battaglia S, *et al.* Resolution of Gas Exchange Abnormalities and Intrapulmonary Shunting Following Liver Transplantation. *Hepatology*.1997; 25: 1228-1232
14. Gomez F, Barbera J, Roca Jchiba T. Effects of Nebulized NG-nitro-L-arginine Methyl Ester in Patients With Hepatopulmonary Syndrome. *Hepatology*.2006; 43: 1084-1091
15. Schenk P, Fuhrmann V. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut*. 2002; 51: 853-859
16. Khabbaza J, Krasuski R. Intrapulmonary Shunt Confirmed by Intracardiac Echocardiography in the Diagnosis of Hepatopulmonary Syndrome. *Hepatology*.2013; 58: 1514-1515
17. Chiba T, Ohi R. Nitric Oxide in Hepatopulmonary Syndrome. *Hepatology*.1998; 27: 1450-1451
18. Fallon M, Abram G. Pulmonary Dysfunction in Chronic Liver Disease. *Hepatology*.2000;32: 859-865
19. Swanson K, Krowka M. Natural History of Hepatopulmonary Syndrome: Impact of Liver Transplantation. *Hepatology*.2005; 41: 1122-1129
20. Sztrymf B, Rabiller A. Prevention of hepatopulmonary syndrome and hyperdynamic state by pentoxifylline in cirrhotic rats. *Eur Respir J*. 2004; 23: 752-758
21. Rolla G, Bucca C. Methylene Blue In The Hepatopulmonary Syndrome. *N Engl J Med*. 1994; 330: 1685
22. Naejie R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly*. 2003; 133: 163-169.
23. Krowka M. Hepatopulmonary Syndrome Versus Portopulmonary Hypertension: Distinctions and Dilemmas. *Hepatology*.1997; 25: 1282-1284
24. Lima B, Franca A, Filho A. Frequency, Clinical Characteristics, and Respiratory Parameters of Hepatopulmonary Syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2004; 79: 42-48
25. Gomez F, Palli G. Frequency, Clinical Characteristics, and Respiratory Parameters of Hepatopulmonary Syndrome. *Hepatology*.2004; 40: 660-666
26. Krowka M. Hepatopulmonary Syndrome: Recent Literature and Implications for Liver Transplantation. *Liver Transplantation*. 2000; 6: S31-S35