

TELAAH PUSTAKA

TELAAH PUSTAKA: SINDROM HEPATOPULMONAL
(ARTICLE REVIEW: HEPATOPULMONARY SYNDROME)

Yudith Yunia Kusmala¹

¹Departemen Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Achmad Yani,
Cimahi, Jawa Barat, Indonesia

Email korespondensi: yudith.yunia@lecture.unjani.ac.id

ABSTRAK

Sindrom hepatopulmonal (HPS) didefinisikan sebagai adanya defek oksigenisasi arterial yang diinduksi oleh vasodilatasi intra pulmonal akibat dari penyakit hepar lanjut. Sindrom ini ditandai oleh tiga gejala utama yaitu penyakit hepar yang lanjut, hipoksemia arteri (PO₂ arteri <70 mmHg atau gradien oksigen arteri-alveolar >20 pada udara ruangan) serta vasodilatasi intra pulmonal. Sindrom hepatopulmonal adalah salah satu komplikasi dari sirosis hepatis dan umumnya menunjukkan prognosis yang buruk. Prevalensi kejadian HPS pada sirosis bervariasi antara 4%-32 %. Makalah ini menjelaskan kriteria diagnosis, patogenesis, patofisiologi, diagnosis, diagnosis banding, pengelolaan dan prognosis sindrom hepatopulmonal. Saat ini HPS menjadi penting untuk dikenali dalam menentukan keberhasilan transplantasi hepar.

Kata kunci: hipoksemia, sindrom hepatopulmonal, sirosis hepatis, vasodilatasi intra pulmonal

ABSTRACT

Hepatopulmonary syndrome (HPS) is defined as the presence of an arterial oxygenation defect induced by intrapulmonary vasodilation resulting from advanced liver disease. This syndrome is characterized by three main symptoms, namely advanced liver disease, arterial hypoxemia (arterial PO₂ <70 mmHg or arterio-alveolar oxygen gradient >20 on room air), and intrapulmonary vasodilation. Hepatopulmonary syndrome is one of the complications of liver cirrhosis and generally has a poor prognosis. The prevalence of HPS in cirrhosis varies between 4% -32%. This paper describes the diagnostic criteria, pathogenesis, pathophysiology, diagnosis, differential diagnosis, management, and prognosis of hepatopulmonary syndrome. Currently, HPS is important to recognize in determining the success of liver transplantation.

Keywords: cirrhosis, hepatopulmonary syndrome, hypoxemia, intrapulmonary vasodilation

PENDAHULUAN

Sindrom hepatopulmonal adalah salah satu komplikasi dari sirosis hepatis dan umumnya menunjukkan prognosis yang buruk. Sindrom ini merupakan komplikasi vaskular pulmonal diakibatkan oleh penyakit liver berat ditandai oleh tiga gejala utama yaitu penyakit hepar yang lanjut, hipoksemia arteri (PO_2 arteri < 70mmHg dan peningkatan gradien oksigen arteri–alveolar >20 pada udara ruangan) serta adanya vasodilatasi intra pulmonal¹⁻⁶

Prevalensi kejadian HPS pada sirosis bervariasi antara 4%-47 %.¹⁻⁵ Salah satu konsep yang penting adalah terjadinya vasodilatasi intrapulmonal berhubungan dengan progresivitas dari disfungsi hepar, berkorelasi dengan vasodilatasi sistemik dan sirkulasi hiperdinamik. Hal ini terutama terjadi pada pasien sirosis dengan karakteristik skor Child-Plugh yang tinggi dan gradien vena hepatis yang tinggi atau pada *end stage liver disease*. Hipertensi portal merupakan faktor dominan yang dihubungkan dengan sindrom ini.^{7,8,9}

Makalah ini menjelaskan kriteria diagnosis, patogenesis, patofisiologi, diagnosis, diagnosis banding, pengelolaan dan prognosis sindrom hepatopulmonal ini.

PEMBAHASAN

Kriteria Diagnostik

Kriteria diagnosis untuk HPS seperti; 1. Adanya hipertensi portal 2. Gradien oksigen alveolar-arterial lebih atau sama dengan 15 mmHg 3. Pemeriksaan *transhorasic echocardiograph* dengan kontras memberikan hasil positif.^{1,2}

Patofisiologi

Analisis *post mortem* menunjukkan adanya vasodilatasi prekapiler *post* kapiler pulmonal dan hubungan langsung arteriovenosus.^{1,3,4} Vasodilatasi *pre* dan *post* kapiler vaskular pulmonal menyebabkan waktu transit darah menjadi menurun, *mixed venous* melintas begitu cepat bahkan langsung memasuki vena pulmonalis. Terdapat tiga faktor utama yang menyebabkan deoksigenisasi dari arteri ini yaitu: 1). Adanya '*ventilation-perfusion mismatching*', 2). *Intrapulmonary anatomical shunt* dan 3). Kegagalan difusi-perfusi (terjadi akibat peningkatan jarak difusi oksigen dari alveoli ke hemoglobin untuk melewati penebalan pembuluh darah).^{1,2,3,4,11}

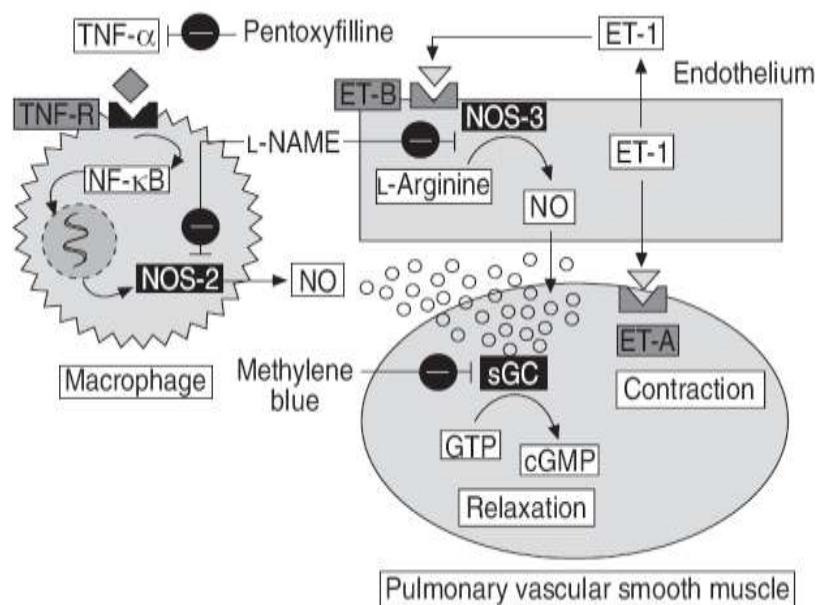
Abnormalitas vaskular ini lebih banyak terjadi pada daerah lapangan tengah dan bawah paru sehingga hipoksemia memberat saat berada pada posisi berdiri akibat dari efek gravitasi yang menghasilkan peningkatan aliran darah pada bagian bawah paru. Pada posisi ini terjadi peningkatan aliran darah melalui daerah–daerah yang beravasodilatasi atau melalui *shunt* yang menghasilkan

penurunan PaO₂ dibandingkan pada posisi berbaring (orthodeoxia). Hipoksemia yang berat (PaO₂ <55mmHg) merupakan faktor penentu yang kuat untuk menegakkan diagnosis sindrom hepatopulmonal.³

Patogenesis

Patogenesis pasti dari HPS ini diduga adanya 1). *hepatik injury* , 2.) hipertensi portal, 3). ketidakseimbangan antara vasodilator dan vasokonstriktor akibat ketidakmampuan bersihan terhadap substansi vasodilator akibat penyakit hepar atau sensitivitas abnormal pada *pulmonary vascular bed* terhadap kadar normal substansi vasodilator.^{3,7}

Pada kerusakan hepar terjadi peningkatan vasodilator *nitric oxide (NO)*, Hal ini terbukti karena penurunan tersebut menjadi kadar normal setelah dilakukan transplantasi hepar dan terdapat normalisasi saturasi oksigen. Pada HPS terjadi peningkatan protein *endothelial NO synthase (eNOS)* pada pembuluh alveolar pulmoner yang kecil dan terdapat peningkatan aktivitas basal NOS.^{2,3,5,11} NO ini memperantarai penurunan respons terhadap vasokonstriktor di arteri pulmoner intralobar. Terdapat korelasi positif antara peningkatan eNOS dan severitas abnormalitas pertukaran gas pada HPS.



Gambar 1 Kemungkinan interaksi antara oksida nitrat (NO), endothelin (ET-1) dan tumor nekrosis faktor (TNF alfa) dalam patogenesis HPS. cGMP : *cyclic guanosine monophosphate*; ET-A , ET-B ; *endothelin receptor A and B*; GTP : *Guanosine triphosphate*; L-NAME : *N-nitro-L-argininine methyl ester*; NF κB : *Nuclear factor-κ B*; NOS : *nitric oxide synthase*; sCG : *Soluble guanylyl* ; TNF-R ; *TNFα receptor*.⁵

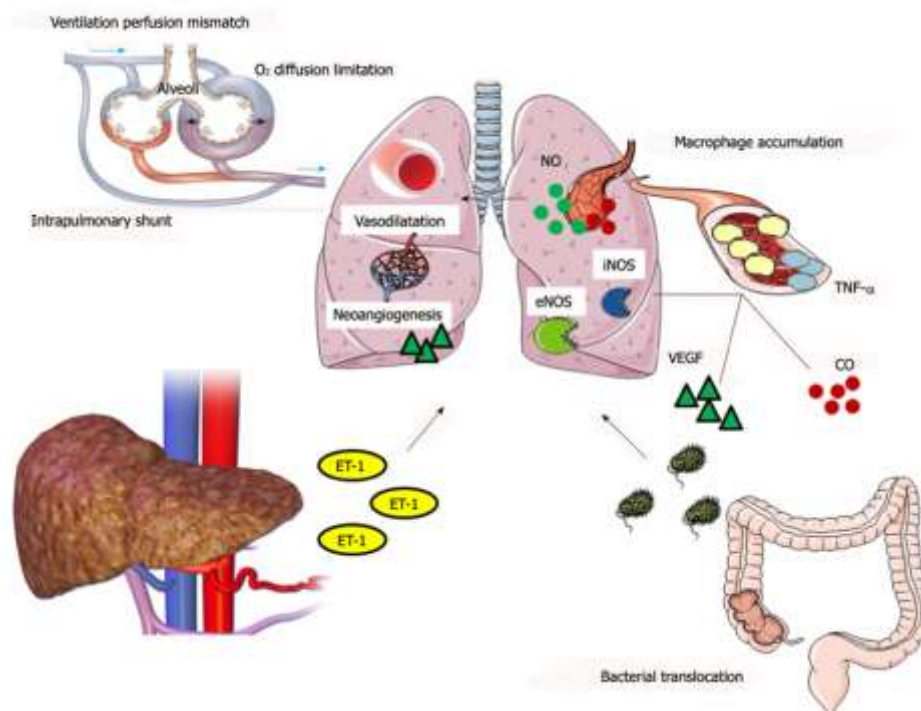
Dellclaux et al., menjelaskan terjadinya overproduksi NO baik pada *inducible* (NOS-2) dan yang *consecutive* (NOS-3) baik pada makrofag alveolar maupun pada endotel pulmonal. Pemberian suatu inhibitor sintesis pada NO sebagai target dan inhibitor cGMP terbukti dapat menurunkan NO. Contoh obat adalah NG-nitro-L-arginine methyl ester atau methylen blue intra vena yang bekerja menghambat Cgmp. Mekanismenya dapat dilihat pada gambar 1.

Sztrymf et al., mengeksplorasi tahap transduksi sinyal lebih jauh dari NO yaitu pada penelitian efek pentoxifylline, suatu inhibitor non spesifik dari TNF- α . Dikatakan bahwa sintesis NO oleh *enzyme inducible NOS-2* diregulasi pada tingkat transkripsi melalui beberapa aktivasi faktor-faktor transkripsi seperti *nuclear factor- κ B* dan *activator protein-1*, yang kedua-duanya distimulasi oleh TNF- α (Gambar 1).

Peningkatan endothelin-1 (ET-1) berhubungan dengan abnormalitas pertukaran udara baik pada hewan coba ataupun pada pasien sirosis. ET-1 meningkatkan efek vasodilator yang ditimbulkan oleh aktivitas eNOs dan subsekuen produksi NO lain pada sel-sel endothelial terutama NOS-3.⁵

Karbon monoksida (CO) dapat menyebabkan vasodilatasi dengan mengaktivasi cGMP melalui melalui aktivasi langsung *K_{Ca} channel*. CO dihasilkan selama degradasi heme oleh heme oxydase (HO) yang memiliki isoform bersifat *inducible* maupun *consecutive*. HO-1 merupakan *inducible* protein yang diekspresikan oleh beberapa jenis di paru seperti sel alveolar, epitel bronkhus dan sel inflamasi termasuk makrofag. Peningkatan produksi NO pada sirosis terbukti telah menginduksi upregulasi ekspresi HO-1 ini yang dikaitkan dengan peranannya dalam patogenesis HPS. Peningkatan protein pulmonal HO-1 dapat diakibatkan oleh adanya akumulasi makrofag intra vaskular pada stadium awal setelah dilakukan ligasi duktus biliaris saat sirosis dan perubahan hemodinamika belum begitu terganggu. Peningkatan produksi CO menyebabkan perburukkan HPS pada pertukaran gas. Meskipun demikian, mekanisme akumulasi makrofag pada vaskulatur pulmonal masih belum dapat diketahui dengan pasti, peningkatan TNF α dan diduga merupakan *trigerring factor*-nya.^{2,5}

Gambar 2 di bawah ini menggambarkan secara skematis patogenesis dari HPS.



Gambar 2 Gambaran skematik patogenesis dari HPS. Sirosis hepatis dan hipertensi portal menyebabkan sekresi endothelin -1 (ET1). Pengikatan ET-1 ke reseptornya mengaktifkan *endothelial nitric oxide synthethase* (eNOS), yang akan menghasilkan produksi yang berlebihan dari nitric oxide (NO), suatu vasodilator alamiah. Translokasi bakteri dan akumulasi makrofag pulmoner menghasilkan sitokin-sitokin inflamasi, seperti *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α), yang berkontribusi dalam vasodilatasi yang dimediasi NO melalui ekspresi yang ditingkatkan oleh *nitric oxide synthase* (iNOS). Karbon monoksida merupakan vasodilator paru lain yang diproduksi oleh peningkatan ekspresi heme oksigenase-1 (HO-1) diinduksi makrofag. Akumulasi makrofag paru dan peningkatan sirkulasi TNF- α memicu jalur faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) sehingga menyimpulkan dalam angiogenesis paru yang dimediasi VEGF. Darah vena campuran mengalir dengan cepat disebabkan sirkulasi hiperdinamik pada sirosis hati melalui kapiler yang melebar tanpa menyelesaikan pertukaran gas. Keterbatasan difusi oksigen (O₂) disebabkan molekul O₂ perlu melintasi jarak yang lebih jauh untuk mencapai pusat pembuluh darah yang melebar. Akibatnya, ada gangguan oksigenasi arteri karena ketidaksesuaian ventilasi perfusi didorong oleh paru kanan-ke-kiri langsung melalui komunikasi arteriovenosa.¹²

Selain vasodilatasi pulmonal yang diinduksi oleh produksi NO yang berlebih, angiogenesis juga mempunyai peranan penting pada mekanisme terjadinya HPS. Translokasi bakterial intestinal dan subsekuen dari endotoksemia akibat disfungsi hepar menyebabkan pengumpulan monosit dan aktivasi makrofag pada paru. Sel-sel inflamatori ini

bersama dengan sirkulasi TNF- α mengaktifkan vaskular *endothelial growth factor* (VEGF) berhubungan dengan angiogenesis. Hal ini ditandai dengan proliferasi otot polos arteri dan sel sel endothel.¹²

Manifestasi Klinis

Sebagian besar penderita mengalami gejala dan keluhan penyakit

hepar termasuk perdarahan gastrointestinal, varises esofagus, asites, palmar eritema, dan splenomegali. Gejala pulmonal meliputi: jari tabuh, platipneu, dan *orthodeoxia*. Platipneu adalah sesak yang diinduksi posisi tegak dan berkurang saat pasien dalam posisi berbaring. *Orthodeoxia* didefinisikan melalui peningkatan deoksigenasi pada posisi tegak dan berkurang pada posisi berbaring. *Orthodeoxia* terjadi pada 88 % SHP. Meskipun bukan menjadi gejala patognomonis untuk SHP, adanya gejala ini sangat sugestif adanya gangguan nafas dalam setting kelainan hepar^{2,3,11}.

Perkembangan HPS tidak mempunyai hubungan yang bersifat tunggal dengan tingkat berat penyakit hepar yang mendasari terutama dengan skor Child-Pugh, parameter fungsi hepar (waktu protrombin, albumin, bilirubin, tingginya enzim hepar), dan ascites (perdarahan gastrointestinal).^{2,11}

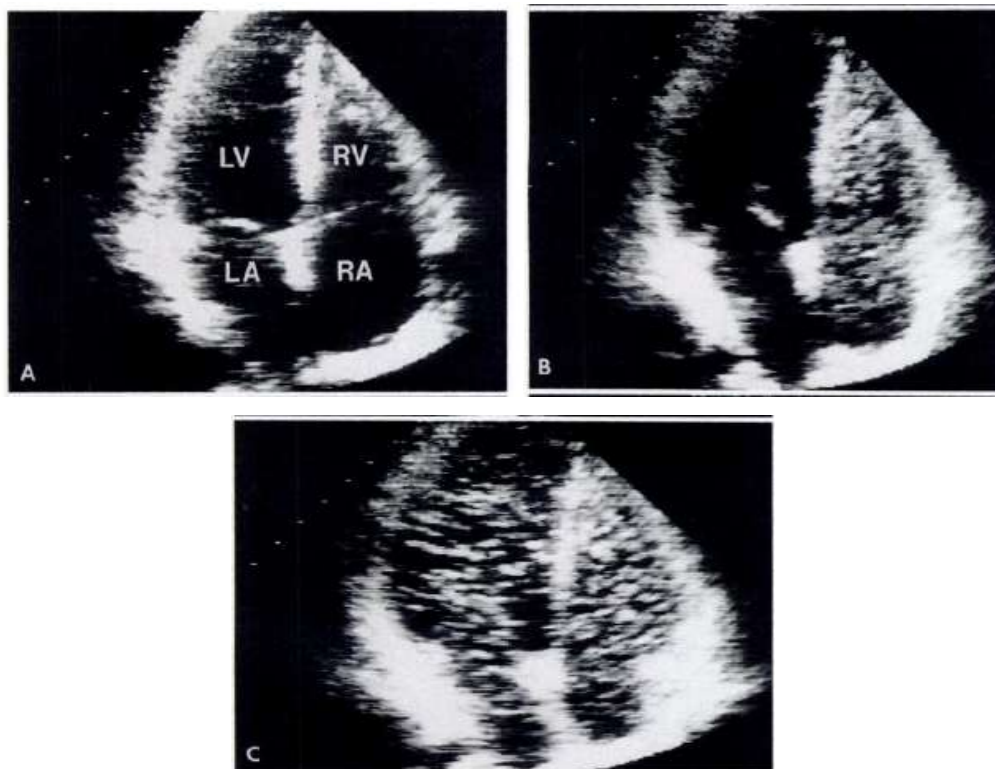
Hubungan HPS dengan varises esofagus, *cutaneus spider naevi*, dan *Cutaneus spider naevi* menandakan adanya suatu vasodilatasi sistemik maupun pulmonal. Hal ini berkaitan dengan

ditemukannya abnormalitas pertukaran gas, kurangnya produksi vasokonstriktor hipoksik sehingga spider naevi merupakan marker vasodilatasi intrapulmonal.¹¹

Diagnosis

Contras-enhanced two-dimensional transthoracic echocardiografi sangat berguna dalam mendiagnosis vasodilatasi pulmonal pada penyakit hepatoselular. Larutan normal saline yang dikocok memproduksi *microbubbles* yang diameternya lebih dari 10um. Larutan ini kemudian dimasukkan ke vena perifer di lengan saat dilakukan pemeriksaan *transthoracic echocardiografi*. *Microbubble* secara normal akan terperangkap di sirkulasi pulmonal dan kemudian diabsorpsi oleh alveoli dan tidak dapat melewati pembuluh kapiler normal. Jika terdapat dilatasi kapiler pulmonal pada HPS atau *arteriovenous shunting*, *microbubble* dapat dideteksi sebagai echogenesitas pada ruang jantung kiri.^{2,3,11,12}

Gambar 3 memperlihatkan sekuen pada pasien dengan gambaran ruang jantung kiri normal dan yang telah terjadi vasodilatasi pulmonal.



Gambar 3 (A) *Transthoracic echocardiography* gambaran ruang-ruang jantung yang normal³ (B) Tampak opasitas *microbubble* pada ruang jantung kanan.³ (C) Opasitas *microbubbles* yang muncul kemudian di ruang jantung kiri yang menandakan adanya vasodilatasi intrapulmonal.³

Modalitas diagnostik selain Echo adalah sidik perfusi menggunakan makroagregat albumin yang dilabel dengan Technetium 99. Makroagregat albumin ini mempunyai diameter yang lebih besar (> 20 mikron) dibandingkan dengan diameter vaskular paru yang normal (8-10 mikron) sehingga pada kondisi normal akan terbaca *uptake* yang besar pada paru akibat albumin yang terjebak pada *vascular bed* paru yang diameternya lebih kecil. Pada HPS *scanning* menunjukkan adanya *uptake* yang berlebih pada otak, ginjal atau pada keduanya.

Angiografi pulmonal merupakan pencitraan standar untuk menentukan abnormalitas vaskular pulmonal pada HPS. Metode ini merupakan metode yang paling invasif untuk menilai vasodilatasi intrapulmonal sehingga penggunaannya tidak luas lagi dibandingkan dengan metode lain.^{2,3,11}

Gambaran rontgen toraks pada HPS adalah normal tetapi pada beberapa penderita didapatkan perubahan interstitial bibasiler yang merefleksikan dilatasi vaskular pulmonal terutama pada basis paru. Kelainan rontgen toraks yang bisa didapatkan pada HPS meliputi efusi pleura (19,3%), peningkatan marking interstitial

(13,8%), dan peningkatan marking vaskular pulmonal (3,7%).

Kombinasi pengukuran SaO₂ pada saat berbaring dan saat tegak dengan menggunakan pulse oksimeter merupakan tes yang paling sederhana untuk mengidentifikasi adanya HPS pada pasien-pasien dengan penyakit hepar kronis.^{2,12}

CT scan konvensional tidak dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis dari HPS. Pada beberapa penelitian kecil,

CT menunjukkan dilatasi pulmonal perifer yang signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol.^{2,10}

Diagnosis Banding

Kelainan vaskular pulmonal diakibatkan oleh kelainan hepar ada dua bentuk yaitu HPS dan hipertensi portopulmonal. Keduanya menjadi suatu diagnosis banding dari HPS. Perbedaan keduanya dapat dilihat pada Tabel 2 di bawah ini.¹⁴

Tabel 1 Diagnosis banding HPS dan hipertensi portopulmonal

	HPS	Hipertensi portopulmonal
Definisi	Trias dari disfungsi hepar, peningkatan A-a gradien, dilatasi vaskular intrapulmonal (IPVD)	Belum ada kriteria yang jelas disepakati. PAP saat istirahat > 25, ekspirasi >30. PCWP < 15. Adanya portal hipertensi. Tidak adanya penyebab sekunder lain dari hipertensi pulmonal.
Demografi	8% pasien dengan penyakit hepar.	Prevalensi tertinggi pada <i>end stage liver disease</i> (3,5-12,5%)
Patofisiologi	Adanya IVPD khususnya di basal paru yang menyebabkan adanya <i>V/Q mismatch</i> dan <i>shunting</i> . IVPD disebabkan oleh kerusakan hepar. <ul style="list-style-type: none"> - kegagalan bersihan vasodilator - inhibisi thd vasokonstriktor - peningkatan produksi NO 	Mekanisme yang dipostulatkan : Substansi vasoaktif tidak bisa difilter akibat adanya kerusakan hepar sehingga menyebabkan : <ul style="list-style-type: none"> - Vasokonstriksi arteri pulmonal - Remodelling pembuluh pulmonal - Trombosis in situ pada pembuluh yang mengalami remodelling. Teori lain : <ul style="list-style-type: none"> - PE kronis dari sistem portal - Rendahnya SVR dan peningkatan CO → overload cairan di sirkulasi pulmonal
Diagnosis	Echo : Bubble study (+) Arteriogram pulmonal : jarang	Echo : peningkatan PAP Kateter jantung kanan : konfirm adanya hiopertensi pulmonal yang terisolasi. EKG : Aksis ke kanan, RVH, RAE Lain-lain : penyebab sekunder lain tersingkirkan : PFTs, HIV, ANA, sleep stydy, VQ, CT dll.
Penatalaksanaan	<ul style="list-style-type: none"> - Transplantasi hepar - Oksigen 	<ul style="list-style-type: none"> - Antikoagulan - Vasodilator : flolan, bosentan, CCB, NO - Transpantasi aman bila mPAP < 40

Dikutip dari: (Hepatopulmonary Syndrome vs Portopulmonary hypertension. Available at: http://medicine.ucsf.edu/housestaff/chiefe_cover_sheet/hps_pptn.pdf)

Hipertensi portopulmonal berhubungan dengan hipoksemia ringan akan tetapi jarang dengan hipoksemia berat dan sering tertukar dengan HPS.¹⁴ Pada hipertensi portopulmonal, obstruksi aliran ke dasar arteri pulmonal disebabkan oleh vasokonstriksi, proliferasi endotel dan otot polos, trombosis in situ, dan arteriopati pleksogenik. Peningkatan resistensi pembuluh darah paru untuk mengalir menyebabkan gagal jantung kanan dan berakibat kematian. Diagnosis dibuat dengan cara kateterisasi jantung kanan yang disesuaikan dengan kriteria hemodinamik paru.²

Staging

Tingkat beratnya HPS dapat menentukan *survival* dan menentukan waktu dan risiko untuk dilakukannya transplantasi hepar. Klasifikasi tingkat berat HPS didasarkan pada abnormalitas oksigenisasi yang dibagi dalam 4 stadium. Semakin berat HPS maka berat gejala klinisnya terutama berefek pada kualitas hidup dan kebutuhan untuk terapi spesifik seperti *long-term oksigen therapy* atau *embolotherapy*.²

Tabel 2 Tingkat berat HPS

Stage	PA-aO₂ oxigen gradient	Partial pressure of oxygent
<i>Mild</i>	≥ 15mmHg	≥ 80
<i>Moderate</i>	≥ 15mmHg	<80 - ≥ 60
<i>Severe</i>	≥ 15mmHg	<56 - ≥ 50
<i>Very Severe</i>	≥ 15mmHg	< 50

Pengelolaan

Hipoksemia pada pasien dengan sindrom hepatopulmonal memberikan respon pada pemberian suplemental oksigen 2-4 liter/menit melalui nasal kanul. Kebutuhan oksigen akan meningkat sehingga suplementasi oksigen transtrakheal. Pemberian suplemental

oksigen dapat digunakan dan terbukti berhasil pada beberapa pasien.

Intervensi obat pada sindrom ini didasarkan pada asumsi adanya substansi vasodilator pulmonal yang berlebihan (baik secara kuantitatif maupun fungsional) akibat terjadinya disfungsi hepar. Substansi yang dikaitkan dengan

vasodilatasi pulmonal ini antara lain; peptida vasoaktif intestin, glukagon, ferritin, estrogen, substansi P, dan oksida nitrat.

Almitrine bismesilat dapat meningkatkan vasokonstriksi pulmonal hipoksis pada pasien dengan PPOK dan pada penelitian binatang dengan dosis 50-100 mg peroral 2 kali sehari selama 3-5 minggu.

Prostaglandin F_{2α} secara intravena selama lebih dari 30 menit diikuti dengan pemberian indomethasin oral 75 mg/hari selama 6 hari berhasil memperbaiki hipoksia pada penderita yang mengalami vasodilatasi pulmonal. Prostaglandin F_{2α} bertindak sebagai vasokonstriktor pada *pulmonary vascular bed* dan indomethasin mensupresi pengeluaran ekskresi metabolit prostaglandin dari urine. Terdapat peningkatan perbaikan oksigenasi minimal sebesar 44 sampai 50 mmHg dan pengurangan gradien alveolar-arterial gradien (dari 81 sampai 76mmHg).^{1,2,3}

Menurut data terbaru penelitian, transplantasi hepar terbukti menunjukkan banyak perbaikan oksigenasi pulmonal. Kegagalan transplantasi hepar dalam meningkatkan oksigenasi berhubungan dengan keberhasilan transplantasi hepar terhadap adanya *hepatic rejection* setelah transplantasi.^{1,2,3,17,18} Saat ini dengan adanya peningkatan perawatan *post*

operatif yang semakin baik setelah transplantasi hepar, HPS merupakan salah satu indikasi untuk dilakukan transplantasi setelah melihat berbagai keberhasilan yang ada pada pasien-pasien dengan HPS.

Salah satu referensi mengungkapkan bahwa pemberian Norfoxacin dapat memperbaiki HPS. Produksi NO yang terinduksi oleh mediator lain (iNOS) oleh makrofag intra vaskular pulmonal bakteri usus pada sirkulasi pulmonal. Norfloxacin dapat menurunkan tingkat beratnya HPS dengan menurunkan iNos melalui mekanisme diatas.^{19,20}

Prognosis.

Mortality rate HPS adalah sekitar 41% setelah *follow up* rerata 2,5 tahun. Penelitian prospektif pada HPS menunjukkan bahwa HPS merupakan prediktor independen untuk prognosis yang buruk untuk *survival* dan mortalitas yang berhubungan dengan tingkat beratnya HPS.⁶

KESIMPULAN

HPS merupakan salah satu komplikasi dari penyakit hepar lanjut yang bersifat kronis. HPS merupakan salah satu indikasi dilakukannya transplantasi hepar pada pasien-pasien dengan sirosis. Vasodilatasi intrapulmonal serta gangguan perfusi paru merupakan penyebab utama terjadinya gangguan oksigen pada HPS.

Natural history, insidensi dan prevalensi dari HPS terutama pada pasien dengan penyakit hepar yang lanjut masih kontroversial. Berdasarkan hasil kesimpulan, semua aspek yang terkait di dalamnya masih memerlukan penelitian yang bersifat besar dan multisenter termasuk pengaruh dari pemberian terapi oksigen dalam jangka waktu lama.

Peranan beberapa mediator seperti NO dan *endothelin*, membuka peluang untuk dilakukan uji klinik untuk menghasilkan pendekatan terapi baru pada HPS.

KONFLIK KEPENTINGAN

Dalam penulisan telaah pustaka ini tidak terdapat konflik kepentingan dengan pihak manapun

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Dr. Prayudi SpPD-KP yang telah membantu penyusunan naskah tulisan ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Soulaïdopoulos S, Goulis I, Cholongitas E. Pulmonary manifestation of chronic liver disease: a comprehensive review. *Annals of Gastroenterology* (2020):33,237-247
2. Roisin RR, Krowska MJ, Herve Ph, Fallon MB. ERS Task Force : Pulmonary-Hepatic vascular Disorder (PHD). *Eur Respir J* 2004; 861-880.
3. Krowska MJ, Cortesse DA. Hepatopulmonary syndrome. Current concepts in diagnostic and therapeutic considerations. *Chest* 1994; 105: 1528-37.
4. Hira HS, Kumar J, Tyagi SK, Jain SK. A study of hepatopulmonary Syndrome among patients of cirrhosis of liver and portal hypertension. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2003 ; 45: 165-171.
5. Dinh-Xuan AT, Naeije. The hepatopulmonary syndrome: NO way out? *Eur Respir J*, 2004; 23: 661-662.
6. Wan YW, Lin HC. Recent Advance in Hepatopulmonary Syndrome. *J Chin Med Assoc*, Nov 2005; 68(11): 500-505.
7. Mulliga DC, Gish R, Krowka. *MELD exception for candidates with Hepatopulmonary Syndrome*. Available at; http://www.medicine.ucsf.edu/housestaff/chiefs_cover_sheets/hepatopulmonary.pdf.
8. Sherlock S. Dooley James. *Hepatocellular Failure*. In *Disease of the liver and Biliary System*. 10th eds. London. Black well Scientific .1997; p 73-77.

9. Schaiano TD, Bodenheimer HC. Complications of chronic liver disease. In: *Current Diagnosis & treatment in Gastroenterology*. Friedman SL, McQuaid KR, Grendell JH, eds. 2nd eds. New York. Mc Graw Hill. 2003 : p 661.
10. Meyer CA, White CS, Sherman KE. Disease of the Hepatopulmonary axis. *Radiographics* 2000; 20:687-698.
11. Lange PA & Stoller JK. The Hepatopulmonary Syndrome. *Annals of Int. Med.*, 1995; April; 122: 525-529.
12. Soulaïdopoulos S, Cholongitas E, Gianakoulas G, Vlachou M, Goulis I. Review article : Update current and emergent data on hepatopulmonary syndrome. *World j Gastroenterol* 2018 March 28; 24(12) : 1285-1298
13. Deibert P, Allgaier HP, Loesch S, Muller C, Olschewski M, Hamm H, et al. Hepatopulmonary Syndrome in patients with chronic liver disease : role of pulse oxymetry. *BMC gastroenterology* 2006,6:15.
14. Hepatopulmonary Syndrome vs Portopulmonary hypertension. Available at : http://medicine.ucsf.edu/housestaff/c-hiefe_cover_sheet/hps_pptn.pdf
15. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome versus portopulmonary hypertension: distinctions and dilemmas. *Hepatology*, 1997;25:1282-4.
16. Krowka MJ, Dickson R, Cortese. Hepatopulmonary syndrome. Clinical Observations and lack of theurapeutic response to Somatostatin analoque. *Chest*, 1993: 104:515-512.
17. StollerJK, Lange PA, Westveer MK, Carey WD, Vogt D and Henderson M. Prevalence and reversibility of the hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *West J Med* 1995; 163: 133-138.
18. Machigan VI, Fallon.MB. Hepatopulmonary Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2012;23:11-16
19. Rabiller A, Nunes H, Lebrec D, Tazi K, Wartski M, Dulmet E, et al. Prevention of Gram-Negative Translocation Reduces the severity of Hepatopulmonary Syndrome. *Am J Respir Crit Med*. Vol 166.pp 514-517.
20. Al Harbi A, Abdulla K, Al Abdulkareem A. Alghamdi, Al-Jahdali, H. Prevalence, Severity and Prognostic Effect of Hepatopulmonary Syndrome in Liver Transplant Candidates. *Annals of Transplantation*, 2016; 21: 180-184