

TESIS

EFEK SUPLEMENTASI EKSTRAK BUAH DELIMA (*PUNICA GRANATUM L.*) TERHADAP MANIFESTASI KLINIS HIPERTENSI ARTERI PULMONAL PADA ANAK DENGAN PENYAKIT JANTUNG BAWAAN ASIANOTIK



Oleh :

**Audylia Hartono
NIM. 012115653159**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

TESIS

**EFEK SUPLEMENTASI EKSTRAK BUAH DELIMA
(*PUNICA GRANATUM L.*) TERHADAP MANIFESTASI KLINIS
HIPERTENSI ARTERI PULMONAL PADA ANAK DENGAN
PENYAKIT JANTUNG BAWAAN ASIANOTIK**

**AUDYLIA HARTONO
NIM 012115653159**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

LEMBAR PENGESAHAN

TESIS INI TELAH DISAHKAN
PADA TANGGAL, 16 NOVEMBER 2022

Oleh

Pembimbing Utama



Dr. Mahrus A. Rachman, dr., Sp.A(K)
NIP. 19591213 198802 1 001

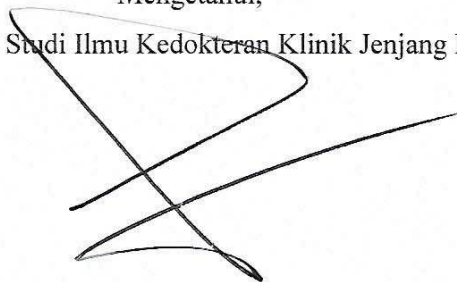
Pembimbing Kedua



Dr. Budi Utomo, dr., M.Kes.
NIP. 19650522 199702 1 001

Mengetahui,

Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister



Prof. Dr. Irwanto, dr., Sp.A(K)
NIP 19650227 199003 1 010

LEMBAR PENETAPAN PANITIA PENGUJI

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh Panitia Penguji
pada Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Pada tanggal November 2022

Panitia Penguji :

Ketua : Prof. Dr. Irwanto, dr., Sp.A(K)

Anggota : 1. Dr. Mahrus A. Rachman, dr., Sp.A(K)

2. Dr. Budi Utomo, dr., MS

3. Prof. Dr. Yudi Her Oktaviono, SpJP (K), dr., FIHA, FICA,
FASCC, FSCA

5. Dr. Risa Etika, dr., Sp.A(K)

Ditetapkan dengan Surat Keputusan
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
tentang Panitia Penguji Tesis

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Airlangga, penulis yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Audyilia Hartono, dr.

NIM : 012115653159

Program studi : Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister
Minat Studi Ilmu Kesehatan Anak

Departemen : Ilmu Kesehatan Anak

Fakultas : Kedokteran

Jenis karya : Tesis

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Airlangga Hak Bebas Royalti Non-eksklusif (*Non-exclusive Royalty Free Right*) atas karya ilmiah penulis yang berjudul: **Efek Suplementasi Ekstrak Buah Delima (*Punica granatum L.*) terhadap Manifestasi Klinis Hipertensi Arteri Pulmonal Pada Anak dengan Penyakit Jantung Bawaan Asianotik.**

Dengan Hak Bebas Royalti Non-eksklusif ini Universitas Airlangga berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir penulis selama tetap mencantumkan nama sebagai penulis/ pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta. Demikian pernyataan ini penulis buat dengan sebenarnya.

Dibuat di Surabaya

Pada 5 November 2022

Yang menyatakan,


Audyilia Hartono, dr.

KATA PENGANTAR

Saat ini tatalaksana hipertensi arteri pulmonal di negara berkembang masih menjadi tantangan tersendiri karena terbatasnya sarana dan prasarana untuk pembedahan dan kateterisasi jantung sehingga terapi farmakologis pada hipertensi arteri pulmonal sangat diperlukan untuk menurunkan mortalitas dan morbiditas penyakit. Pada kasus PJB 4-15% diantaranya berkembang menjadi hipertensi pulmonal. *The Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH (REVEAL)* melaporkan tingkat kelangsungan hidup dalam 1, 3, dan 5 tahun pada pasien HAP diperkirakan 96 +/- 4%, 84 +/- 5%, dan 74 +/- 6%.

Patogenesis terjadinya hipertensi arteri pulmonal meliputi dua mekanisme, yaitu vasokonstriksi dan *remodeling* vaskular paru. Saat ini terapi farmakologis standar pada anak dengan HAP PJB di Indonesia adalah golongan fosfodiesterase-5 [PDE-5] inhibitor (sildenafil) yang bekerja sebagai vasodilator. Oleh karena itu, masih diperlukan agen *anti-remodeling* yang bekerja sinergis dengan vasodilator tersebut untuk mencapai tekanan vaskular paru yang optimal. Penelitian terdahulu mengenai pemberian ekstrak buah delima masih dalam tahap uji efektifitas pada hewan coba. EBD terbukti memiliki efek antiinflamasi, *anti-remodeling*, dan vasodilatasi pada vaskular paru untuk memperbaiki manifestasi klinis HAP PJB pada anak dengan PJB asianotik.

Tesis ini disusun untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Magister Ilmu Kedokteran Klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan alternatif terapi tambahan bagi pasien anak dengan hipertensi arteri

pulmonal yang disebabkan penyakit jantung bawaan asianotik, yang dapat bekerja sinergis dengan terapi standar yang sudah ada.

Penulis

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kepada Tuhan YME yang telah memberikan rahmat dan karunia sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir ini sebagai salah satu persyaratan untuk menyelesaikan tesis ini sebagai salah satu persyaratan untuk menyelesaikan Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.

Terima kasih tak terhingga dan penghargaan setinggi-tingginya penulis ucapkan kepada pembimbing, **Dr. Mahrus A. Rahman, dr., Sp.A(K)** dan **Dr. Budi Utomo, dr., M. Kes.** yang telah meluangkan waktu untuk membimbing dan mengarahkan penulis dengan penuh perhatian, kesabaran, dan kesungguhan sejak pembuatan naskah usulan penelitian hingga penyelesaian tesis ini.

Pada kesempatan ini, penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. **Prof. Dr. H. Budi Santoso, dr., Sp.OG(K)**, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga saat ini dan **Prof. Dr. Soetojo, dr., SpU(K)** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan penulis menempuh Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.
2. **Dr. Joni Wahyuhadi, dr., Sp.BS(K)**, selaku Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya, dan **Harsono, dr., MPH.**, selaku Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas selama masa pendidikan serta memberikan kemudahan dalam melakukan penelitian.

3. **Dr. Muhammad Faizi, dr., Sp.A(K)**, selaku ketua Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah berkenan memberikan kesempatan kepada penulis untuk menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kesehatan Anak serta atas bimbingan, arahan, nasihat, dan motivasi kepada penulis.
4. **Prof. Dr. I Dewa Gede Ugrasena, dr., Sp.A(K)**, selaku Kepala Instalasi Rawat Inap (IRNA) Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah memberikan kesempatan untuk merawat pasien di IRNA Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya serta membimbing penulis dalam memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kesehatan Anak.
5. **Prof. Dr. Irwanto, dr., Sp.A(K)**, selaku Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister, dan **Dr. Aditiawarman, dr., Sp.OG(K)** selaku Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister yang sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan untuk belajar dan membimbing penulis dalam menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di Jenjang Magister bidang Ilmu Kesehatan Anak.
6. **Dr. Tarmono, dr., SpU(K)**, selaku ketua Komite Koordinasi Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo yang telah memberikan saya kesempatan dan fasilitas selama masa Pendidikan.
7. **Dr. Retno Asih Setyoningrum, dr., Sp.A(K)**, selaku Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Anak dan **Dr. Mahrus A. Rahman, dr., Sp.A(K)** selaku Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode sebelumnya,

yang telah memberikan kesempatan untuk belajar dan membimbing penulis dalam menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kesehatan Anak.

8. **Taufiq Hidayat, dr., Sp.A(K)**, selaku Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak dan **Dwiyanti Puspitasari, dr., DTM&H, MCTM(TP), Sp.A(K)**, selaku Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode sebelumnya, atas segala bimbingan selama penulis mengikuti pendidikan keahlian.
8. **Dr. Bagus Setyoboedi, dr., Sp.A(K)**, selaku Koordinator Penelitian dan Pengembangan Departemen Ilmu Kesehatan Anak dan **Prof. Dr. Irwanto, dr., Sp.A(K)**, selaku Koordinator Penelitian dan Pengembangan Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah mendukung konsep penelitian ini sehingga karya akhir ini dapat terwujud, serta atas saran dan kritik untuk perbaikan.
9. **Dr. Prastiya Indra Gunawan, SpA(K)** selaku dosen wali atas bimbingan, arahan, motivasi serta teladan bagi penulis selama menempuh pendidikan PPDS.
10. **Seluruh staf pengajar** di Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, yang telah membimbing dan membantu dalam menyelesaikan studi di Departemen Ilmu Kesehatan Anak.
11. **Seluruh rekan sejawat PPDS** Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga RSUD Dr. Soetomo Surabaya, terutama rekan PPDS seangkatan saya: **Rianda**

Azarina, dr., Nurani Widiанти, dr., Agniya Ali Fahmi Hikmat, dr., Deon Raditya Hibbattino, dr., Muhammad Ali Syahrin Mubarak, dr., Rasio Putra Utama, dr., Putri Permata Sari, dr., Tita Natalia Manurung, dr., Christina Silalahi, dr., Diah Ayu Pitaloka, dr., Irma Irawati Soelistiyo, dr., Sp.A, dan Valentina Nicolas, dr., Sp.A yang telah berjuang bersama-sama dalam suka dan duka dalam menempuh pendidikan spesialis anak, atas semua dukungan, bantuan, dan semangat kebersamaan, yang membuat kita semua kuat dan mampu menjalani pendidikan spesialis anak.

12. **Seluruh paramedis dan karyawan/ti** di Instalasi Rawat Jalan, Instalasi Rawat Inap, dan Instalasi Rawat Darurat RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah membantu penulis selama menempuh Pendidikan spesialis anak.
13. **Seluruh staf karyawan/ti dan sekretaris divisi serta bagian Pendidikan** di lingkungan Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala bantuan kepada para PPDS demi kelancaran pendidikan selama ini.
14. Pasien - pasien anak di RSUD Dr. Soetomo, terutama anak -anak dengan penyakit jantung bawaan yang telah menjadi guru terbaik bagi penulis selama menjalani pendidikan dokter spesialis anak dan telah memberikan sumbangsih besar bagi keilmuan kedokteran.
15. Kedua orang tua tercinta, Papi **Hartono Singgih, S.E.** dan Mami **Tresiawati, S.E.** serta mertua tercinta, Papa **Hertanto Purawihardja**, dan Mama **(Alm.) Hegarwati** atas pengasuhan, kasih sayang, pendidikan yang penulis terima sehingga dapat menyelesaikan karya ilmiah akhir pendidikan dokter spesialis anak.

16. Suami tercinta **Lettu Laut (K) dr. Andrea Hertanto** atas pintu maaf yang luas, waktu, kasih sayang, pengertian, pengorbanan, penghiburan, serta motivasi bagi penulis dalam menyelesaikan pendidikan magister dan spesialis anak.
17. Kedua adik kandung penulis **Novita Hartono, S.T., M.T.** dan **Mario Johan Hartono, S.I. Kom.**, saudara ipar penulis **Christine Purawihardja, S.E. dan Denis Purawihardja** serta seluruh keluarga besar yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu atas dukungan dan doa untuk kelancaran pendidikan penulis.
18. **Serta semua pihak** yang telah membantu penulis sampai menyelesaikan pendidikan magister dan spesialis anak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu.

Semoga penelitian ini bermanfaat bagi penulis, pembaca, maupun rekan sekalian. Peneliti juga berharap semoga hasil yang didapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu kedokteran, dan pada akhirnya bermanfaat bagi kesehatan anak Indonesia. Semoga Tuhan YME senantiasa melimpahkan rahmat, berkah, dan karunia-Nya kepada kita semua. Amin.

Penulis

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Airlangga, penulis yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Audyilia Hartono, dr.
NIM : 012115653159
Program studi : Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister
Minat Studi Ilmu Kesehatan Anak
Departemen : Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas : Kedokteran
Jenis karya : Tesis

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Airlangga Hak Bebas Royalti Non-eksklusif (*Non-exclusive Royalty Free Right*) atas karya ilmiah penulis yang berjudul: **Efek Suplementasi Ekstrak Buah Delima (*Punica granatum L.*) terhadap Manifestasi Klinis Hipertensi Arteri Pulmonal Pada Anak dengan Penyakit Jantung Bawaan Asianotik.**

Dengan Hak Bebas Royalti Non-eksklusif ini Universitas Airlangga berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir penulis selama tetap mencantumkan nama sebagai penulis/ pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta. Demikian pernyataan ini penulis buat dengan sebenarnya.

Dibuat di Surabaya
Pada 5 November 2022
Yang menyatakan,

Audyilia Hartono, dr.

RINGKASAN

Efek Suplementasi Ekstrak Buah Delima (*Punica Granatum L.*) terhadap Manifestasi Klinis Hipertensi Arteri Pulmonal pada Anak Dengan Penyakit Jantung Bawaan Asianotik

Audylia Hartono

Hipertensi arteri pulmonal (HAP) merupakan penyakit vaskular paru penyebab morbiditas dan mortalitas pada anak, serta merupakan tantangan dalam tatalaksana penyakit jantung bawaan. Patogenesis terjadinya hipertensi arteri pulmonal meliputi dua mekanisme, yaitu vasokonstriksi dan *remodeling* vascular. Saat ini terapi farmakologis standar di Indonesia adalah dengan obat golongan fosfodiesterase-5 [PDE-5] inhibitor (sildenafil) yang bekerja sebagai vasodilator. Ekstrak buah delima telah menunjukkan potensi sebagai agen anti-inflamasi dan antiproliferasi yang dapat menurunkan stress oksidatif, lipid peroksidase, dan pembentukan foam cells.

Penelitian ini adalah uji klinis acak terkontrol dengan pendekatan pre-test post-test kontrol grup. Pemilihan dengan metode acak sederhana, yang membandingkan klasifikasi fungsional hipertensi arteri pulmonal anak dengan penyakit jantung bawaan asianotik yang mendapat terapi standar hipertensi arteri pulmonal dan suplementasi ekstrak buah delima dengan yang mendapat terapi standar hipertensi pulmonal dan placebo. Penelitian dilakukan di Instalasi Rawat Jalan Kardiologi Anak Pusat Pelayanan Jantung Terpadu Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo selama bulan Februari-Oktober 2022. Semua data dilakukan uji normalitas dengan uji Kolmogorov-Smirnov. Perubahan manifestasi klinis hipertensi arteri pulmonal diuji menggunakan uji statistik Wilcoxon. Perbedaan manifestasi klinis diuji dengan uji Mann Whitney. Uji korelasi antara pemberian suplementasi ekstrak buah delima dengan manifestasi klinis hipertensi arteri pulmonal diuji dengan uji korelasi Spearman.

Hasil penelitian ini tidak didapatkan perbedaan data karakteristik dasar kedua kelompok uji dengan nilai $P > 0,05$ yang menunjukkan subjek penelitian homogen dan tidak didapatkan faktor perancu. Terjadi penurunan tekanan arteri pulmonalis secara signifikan ($P = 0,02$), namun tidak didapatkan perbedaan yang signifikan klasifikasi fungsional hipertensi arteri pulmonal pada subjek penelitian mendapatkan terapi standar dan placebo ($P = 1$). Terjadi penurunan rerata tekanan arteri pulmonalis, namun tidak signifikan pada analisis statistik ($P = 0,12$), serta tidak didapatkan perbedaan signifikan klasifikasi fungsional hipertensi arteri pulmonal setelah tiga bulan subjek penelitian mendapatkan terapi standar dan EBD ($P = 0,56$). Pada penelitian ini tidak terjadi perbedaan penurunan tekanan arteri pulmonalis pre-test dan post-test yang signifikan antara kelompok EBD dan placebo ($P = 0,44$), tidak

didapatkan perbedaan yang signifikan pada klasifikasi fungsional hipertensi arteri pulmonal pada kelompok terapi standar dan EBD dengan terapi standar dan plasebo ($P=0,55$). Pada penelitian ini didapatkan kenaikan berat badan subjek penelitian yang signifikan baik pada kelompok EBD ($p = 0,012$) dan kelompok Plasebo ($p = 0,005$). Penelitian ini juga menunjukkan adanya penurunan rerata laju nafas yang signifikan pada kelompok EBD ($p=0,017$) sedangkan pada kelompok placebo tidak didapatkan penurunan yang signifikan ($p = 0,361$). Laju nafas berkorelasi positif dengan klasifikasi fungsional hipertensi pulmonal ($p = 0,11$).

Penelitian ini menyimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan klasifikasi fungsional hipertensi arteri pulmonal pada pasien anak dengan hipertensi arteri pulmonal yang disebabkan penyakit jantung bawaan asiantik sebelum dan setelah mendapat terapi standar dan placebo, tidak terdapat perbedaan klasifikasi fungsional hipertensi arteri pulmonal pada pasien anak dengan hipertensi arteri pulmonal yang disebabkan penyakit jantung bawaan asiantik sebelum dan setelah mendapat terapi standar dan suplementasi ekstrak buah delima, tidak terdapat perbedaan klasifikasi fungsional hipertensi arteri pulmonal pada pasien anak dengan hipertensi arteri pulmonal yang disebabkan penyakit jantung bawaan asiantik yang mendapat terapi standar dan ekstrak buah delima dengan yang mendapatkan terapi standar dan placebo.

SUMMARY

Effects of Pomegranate Extract Supplementation (*Punica Granatum L.*) on Clinical Manifestations of Pulmonal Arterial Hypertension in Children with Acyanotic Congenital Heart Disease

Audylia Hartono

Pulmonary arterial hypertension (HAP) is a pulmonary vascular disease that causes morbidity and mortality in children, and is a challenge in the management of congenital heart disease. The pathogenesis of pulmonary arterial hypertension includes two mechanisms, vasoconstriction and vascular remodeling. Currently, the standard pharmacological therapy in Indonesia is with a phosphodiesterase-5 [PDE-5] inhibitor (sildenafil) which acts as a vasodilator. Pomegranate extract has shown potential as an anti-inflammatory and antiproliferative agent that can reduce oxidative stress, lipid peroxidase, and foam cell formation.

This study is a randomized controlled trial with a pre-test post-test control group approach. Study sample was selected by simple random sampling method, which compared the functional classification of pulmonary arterial hypertension in children with acyanotic congenital heart disease who received standard therapy of pulmonary arterial hypertension and pomegranate extract supplementation with those who received standard therapy of pulmonary hypertension and placebo. The research was conducted at the Pediatric Cardiology Outpatient Clinic Dr. Soetomo General Hospital during February-October 2022. Data distribution was tested using the Kolmogorov-Smirnov test. Changes in the clinical manifestations of pulmonary arterial hypertension were tested using the Wilcoxon statistical test. The differences in clinical manifestations were tested by Mann Whitney test. The correlation test between pomegranate extract supplementation and clinical manifestations of pulmonary arterial hypertension was tested by the Spearman correlation test.

The results of this study did not find differences in the basic characteristics of the two test groups ($P > 0.05$) which indicated that the research subjects were homogeneous and there were no confounding factors. There was a significant decrease in pulmonary arterial pressure ($P = 0.02$), but there was no significant difference in the functional classification of pulmonary arterial hypertension in placebo group ($P = 1$). There was a decrease in the mean pulmonary artery pressure, but not significant in statistical analysis ($P = 0.12$), and there was no significant difference in the functional classification of pulmonary arterial hypertension after three months of EBD supplementation ($P = 0.56$). In this study, there was no significant difference in pre-test and post-test reductions in pulmonary arterial pressure between the EBD and placebo groups ($P = 0.44$), there was no significant difference in the functional classification of pulmonary arterial hypertension in EBD group with placebo group ($P = 0.55$). In this study, it was found that the weight

gain of the study subjects was significant both in the EBD group ($p = 0.012$) and the placebo group ($p = 0.005$). This study also showed a significant decrease in the mean respiratory rate in the EBD group ($p = 0.017$) while in the placebo group there was no significant decrease ($p = 0.361$). Respiratory rate was positively correlated with the functional classification of pulmonary hypertension ($p = 0.11$).

This study concluded that there was no difference in the functional classification of pulmonary arterial hypertension in pediatric patients with acyanotic congenital heart disease before and after receiving standard and placebo therapy, there was no difference in the functional classification of pulmonary arterial hypertension in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension caused by acyanotic congenital heart disease before and after receiving standard therapy and pomegranate extract supplementation, there was no difference in the functional classification of pulmonary arterial hypertension in pediatric patients with acyanotic congenital heart disease who received standard therapy and pomegranate extract with those who received standard therapy and placebo.

ABSTRAK

Efek Suplementasi Ekstrak Buah Delima (*Punica Granatum L.*) terhadap Manifestasi Klinis Hipertensi Arteri Pulmonal pada Anak Dengan Penyakit Jantung Bawaan Asianotik

Audylia Hartono¹, Mahrus A. Rachman¹, Budi Utomo², Irwanto¹, Yudi Her Oktaviono³, Risa Etika¹

¹Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya-Indonesia; ²Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat – Kedokteran Pencegahan, Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Airlangga, Surabaya-Indonesia; ³Departemen Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya-Indonesia

Latar Belakang: Hipertensi arteri pulmonal (HAP) merupakan tantangan dalam tatalaksana penyakit jantung bawaan. Patogenesis terjadinya hipertensi arteri pulmonal meliputi vasokonstriksi dan remodeling vascular. Saat ini terapi farmakologis standar di Indonesia adalah dengan sildenafil yang bekerja sebagai vasodilator. Ekstrak buah delima berpotensi sebagai agen anti-inflamasi dan antiproliferasi yang diharapkan berperan sebagai anti-remodeling untuk menurunkan tekanan arteri pulmonalis.

Metode: Penelitian ini adalah uji klinis acak terkontrol ganda yang membandingkan klasifikasi fungsional hipertensi arteri pulmonal anak dengan penyakit jantung bawaan asianotik yang mendapat terapi standar hipertensi arteri pulmonal dan suplementasi ekstrak buah delima dengan yang mendapat placebo. Pengamatan dilakukan selama tiga bulan dan dilakukan evaluasi pre dan post-test untuk menilai perubahan manifestasi klinis pada kedua kelompok uji. Analisis statistik menggunakan uji Wilcoxon, Mann Whitney, dan uji korelasi Spearman.

Hasil: Terjadi penurunan tekanan arteri pulmonalis secara signifikan ($P = 0,02$), namun tidak didapatkan perbedaan klasifikasi fungsional hipertensi arteri pulmonal pada kelompok terapi standar dan placebo ($P = 1$). Tidak terjadi penurunan signifikan tekanan arteri pulmonal ($P = 0,12$), serta tidak didapatkan perbedaan signifikan klasifikasi fungsional hipertensi arteri pulmonal pada kelompok yang mendapatkan terapi standar dan EBD ($P = 0,56$). Tidak ada perbedaan penurunan tekanan arteri pulmonalis yang signifikan antara kelompok EBD dan placebo ($P = 0,44$), tidak didapatkan perbedaan yang signifikan pada klasifikasi fungsional hipertensi arteri pulmonal pada kelompok terapi standar dan EBD dengan terapi standar dan placebo ($P = 0,55$).

Kesimpulan: tidak terdapat perbedaan klasifikasi fungsional hipertensi arteri pulmonal pada pasien anak dengan hipertensi arteri pulmonal yang mendapat terapi standar dan ekstrak buah delima dengan yang mendapatkan terapi standar dan placebo.

Kata Kunci: Hipertensi arteri pulmonal, delima, sildenafil, penyakit jantung bawaan

ABSTRACT

Effects of Pomegranate Extract Supplementation (*Punica Granatum* L.) on Clinical Manifestations of Pulmonal Arterial Hypertension in Children with Acyanotic Congenital Heart Disease

Audylia Hartono¹, Mahrus A. Rachman¹, Budi Utomo², Irwanto¹, Yudi Her Oktaviono³, Risa Etika¹

¹Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya-Indonesia; ²Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat – Kedokteran Pencegahan, Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Airlangga, Surabaya-Indonesia; ³Departemen Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya-Indonesia

Background: Pulmonary arterial hypertension is a challenge in congenital heart disease management. PAH mechanism includes vasoconstriction and vascular remodelling. In Indonesia, sildenafil, which acts as a vasodilator, is the only standard treatment for PAH. Pomegranate extract could be an anti-inflammatory and anti-proliferative agent that can act synergically with sildenafil in reducing PAP.

Methods: This study was a randomized controlled clinical trial that compared the clinical manifestation of PAH in children with acyanotic congenital heart disease who received standard therapy for PAH and pomegranate extract supplementation with the placebo group. Observations were carried out for three months, and pre- and post-test evaluations were conducted to assess changes in clinical manifestations, including birthweight, systolic blood pressure, heart rate, respiratory rate, and oxygen saturation, in both test groups. Statistical analysis uses the Wilcoxon test, Mann-Whitney, and Spearman correlation test.

Results: There was a significant decrease in PAP (P 0.02), but there was no difference in the functional classification of PAH in placebo groups (P=1). There was no significant decrease in PAP (P 0.12), and no significant difference in the functional classification of PAH in the EBD group (P=0.56). There was no significant difference in PAP reduction between the EBD and placebo groups (P 0.44), and no significant difference in the functional classification of PAH in the placebo and EBD group (P = 0.55). There was a significant reduction in the respiratory rate in the pomegranate group (p = 0.017). Respiratory rate was positively correlated with the functional classification of PAH (p = 0.011).

Conclusion: There was a significant reduction in the respiratory rate in the pomegranate group that correlated with the functional classification of PAH.

Keywords: Pulmonary arterial hypertension, pomegranate, sildenafil, congenital heart disease, child death.

DAFTAR ISI

	Halaman
Sampul Depan	i
Sampul Dalam	ii
Lembar Pengesahan	iii
Lembar Penetapan Panitia Penguji	iv
Lembar Orisinalitas	v
Kata Pengantar	vi
Ucapan Terima Kasih	viii
Halaman Pernyataan Persetujuan Publikasi	xiii
Tugas Akhir untuk Kepentingan Akademis	xiii
Ringkasan	xiv
Summary	xvi
Abstrak	xviii
Abstract	xix
Daftar Isi	xix
Daftar Tabel	xxiii
Daftar Gambar	xxiv
Daftar Singkatan	xxv
 BAB 1 PENDAHULUAN	 1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan umum	4
1.3.2 Tujuan khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat teoritis	5
1.4.2 Manfaat praktis	6
 BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	 6
2.1 Definisi Hipertensi Arteri Pulmonal	6
2.2 Epidemiologi Hipertensi Arteri Pulmonal	6
2.3 Klasifikasi Hipertensi Arteri Pulmonal	8
2.4 Pathogenesis Hipertensi Arteri Pulmonal yang Disebabkan PJB	9
2.4.1 Gambaran hemodinamik penyakit jantung bawaan dengan pirau kiri ke kanan	9
2.4.2 Perubahan pada vaskular paru	11
2.5 Manifestasi Klinis Hipertensi Arteri Pulmonal	15
2.5.1 Metode klasifikasi fungsional (FC) hipertensi pulmonal pada anak	15
2.5.2 Pertumbuhan anak dengan HAP PJB	19
2.5.3 Perkembangan anak dengan HAP PJB	20
2.6 Diagnosis Hipertensi Arteri Pulmonal	21
2.7 Tatalaksana Hipertensi Arteri Pulmonal	22

2.7.1 Fosfodiesterase-5 [PDE-5] inhibitor	23
2.7.1.1 Struktur kimia.....	24
2.7.1.2 Farmakodinamik	24
2.7.1.3 Farmakokinetik	24
2.7.1.4 Dosis dan cara pemberian	25
2.7.1.5 Efek samping.....	26
2.7.2 Prostatiklin analog	26
2.7.2.1 Struktur kimia.....	26
2.7.2.2 Farmakodinamik	27
2.7.2.3 Farmakokinetik	28
2.7.2.4 Sediaan dan dosis	29
2.7.2.5 Efek samping.....	30
2.7.3 Suplementasi ekstrak buah delima	30
 BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS	36
3.1 Kerangka Konseptual	36
3.2 Hipotesis Penelitian.....	38
 BAB 4 METODE PENELITIAN.....	39
4.1 Desain Penelitian.....	39
4.2 Populasi dan Sampel Penelitian	40
4.2.1 Populasi penelitian	40
4.2.2 Sampel penelitian	40
4.2.2.1 Kriteria inklusi	40
4.2.2.2 Kriteria eksklusi	41
4.2.2.3 Kriteria putus uji	41
4.2.2.3 Teknik dan besar sampel	41
4.3 Identifikasi Variabel Penelitian.....	42
4.3.1 Variabel bebas.....	42
4.3.2 Variabel tergantung.....	42
4.4 Definisi Operasional.....	42
4.5 Tempat dan Waktu Penelitian	45
4.6. Pengumpulan Data	45
4.6.1 Sumber data.....	45
4.6.2 Bahan penelitian.....	45
4.6.3 Instrumen penelitian.....	46
4.7 Pengolahan Data.....	46
4.7.1 Pemeriksaan data.....	46
4.7.2 Pengelompokan data	46
4.7.3 Penyajian data	46
4.8 Analisis Data	46
4.9 Alur penelitian.....	48
4.10 Jadwal Kegiatan	49
4.11 Etik Penelitian	49
 BAB 5 HASIL PENELITIAN	50
5.1 Rekrutmen Subjek Penelitian.....	50

5.2 Karakteristik Subjek Penelitian.....	51
5.3 Efek pemberian terapi standar dan placebo pada pasien anak dengan hipertensi arteri pulmonal yang disebabkan penyakit jantung bawaan asianotik	53
5.4 Efek pemberian terapi standar dan EBD pada pasien anak dengan hipertensi arteri pulmonal yang disebabkan penyakit jantung bawaan asianotik	54
5.5 Perbandingan antara Efek Pemberian Terapi Standar dan EBD dengan Terapi Standar dan Placebo	55
5.6 Efek Samping Terapi Standar dan EBD.....	58
 BAB 6 PEMBAHASAN	 59
6.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	60
6.2 Efek Pemberian Terapi Standar pada Pasien Anak dengan Hipertensi Arteri Pulmonal yang Disebabkan Penyakit Jantung Bawaan Asianotik.....	62
6.3 Efek Pemberian Ekstrak Buah Delima pada Pasien Anak dengan Hipertensi Arteri Pulmonal yang Disebabkan Penyakit Jantung Bawaan Asianotik	64
6.4 Perbandingan antara Efek Pemberian Terapi Standar dan EBD dengan Terapi Standar dan Placebo	71
6.5 Efek Samping yang Terjadi Selama Penelitian Berlangsung.....	74
6.6 Kelemahan penelitian.....	75
 BAB 7 PENUTUP.....	 77
7.1 Kesimpulan	77
7.2 Saran.....	78
 Daftar Pustaka	 80
Lampiran	84

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2. 1 Klasifikasi fungsional hipertensi arteri pulmonal pada pasien dewasa (Adrian H. Chester, 2014)	15
Tabel 2. 2 Klasifikasi fungsional hipertensi pulmonal.....	17
Tabel 2. 3 Efek vasoprotektif berbagai komponen aktif tanaman delima.....	31
Tabel 5. 1 Karakteristik subjek penelitian.....	52
Tabel 5. 2 Efek pemberian terapi standar dan placebo	54
Tabel 5. 3 Efek pemberian terapi standar dan EBD	55
Tabel 5. 4 Perbandingan efek pemberian terapi standar dan EBD dengan terapi standar dan placebo	56
Tabel 5. 5 Perbandingan efek pemberian terapi standar dan EBD dengan terapi standar dan placebo terhadap tanda vital subjek penelitian.....	57
Tabel 5. 6 Analisis uji korelasi variabel penelitian yang memengaruhi klasifikasi fungsional hipertensi arteri pulmonal	57
Tabel 5. 7 Efek samping yang dilaporkan selama penelitian	58

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2. 1 Prevalensi hipertensi arteri pulmonalis (HAP) pada pasien dengan penyakit jantung bawaan.	7
Gambar 2. 2 Klasifikasi HAP-PJB; A. Sindrom <i>Eisenmenger's</i> ; B. HAP yang berhubungan dengan pirau sistemik ke pulmonal; C. HAP dengan defek kecil/koincidental; D. HAP setelah koreksi defek.	9
Gambar 2. 3 Keseimbangan produksi vasokonstriktor (endothelin-1) dan vasodilator (nitric oxide, prostasiklin)	12
Gambar 2. 4 Skema proses remodeling pembuluh darah pulmonal.....	14
Gambar 2. 5 Algoritma tatalaksana hipertensi arteri pulmonal pada anak	23
Gambar 2. 6 Efek berbagai dosis punicalagin terhadap (a) tekanan rerata arteri pulmonal /mPAP, (b) hipertrofi ventrikel kanan, dan (c) remodeling vaskular paru.....	34
Gambar 4. 1 Rancangan penelitian	39
Gambar 4. 2 Analisis data	47
Gambar 4. 3 Alur penelitian.....	48
Gambar 5. 1 Alur subjek penelitian	51

DAFTAR SINGKATAN

AP-window	<i>aortopulmonary window</i>
ASD	<i>atrial septal defect</i>
AVSD	<i>atrioventricular septal defect</i>
cAMP	<i>Cyclic Adenosine Monophosphate</i>
COX	<i>cyclooxygenase</i>
CT	<i>computed tomography</i>
EBD	Ekstrak buah delima
EKG	elektrokardiografi
ERA	<i>endothelin reseptor antagonis</i>
ES	<i>Eisenmenger' syndrome</i>
ET-1	<i>endothelin</i>
FC	<i>functional class</i>
FGF	<i>Fibroblast growth factor</i>
HAP	Hipertensi Arteri Pulmonal
IL-1b	Interleukin -1b
IL-6	Interleukin-6
IRJ	Instalansi rawat jalan
LPD	lembar pengumpul data
LV	<i>Left ventricle</i>
MCP-1	<i>Monocyte Chemoattractant Protein-1</i>
MMP-1	<i>Matrix metalloproteinase-1 (MMP-1)</i>
NGT	<i>nasogastric tube</i>
NO-cGMP	<i>Nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate</i>
PAP	<i>Pulmonary arterial pressure</i>
PAWP	<i>Pulmonary arterial wedge pressure</i>
PDA	<i>patent ductus arteriosus</i>
PDE-5	Fosfodiesterase-5
PGI ₂	prostasiklin
PPAR	<i>peroxisome proliferator- activated receptor</i>
PJB	Penyakit jantung bawaan
PVRI	<i>Pulmonary Vascular Resistance Index</i>
REVEAL	<i>The Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH</i>
RSUD	Rumah sakit umum daerah
TGA	<i>transposition of the great artery</i>
TGF- β	<i>Tumor growth factor-β</i>
TIMP-1	<i>Tissue Inhibitor of Metalloproteinase - 1</i>
TNF- α	<i>Tumor Necrosis Factor-Alfa</i>
USFDA	<i>United State Food Drug Andministration</i>
VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>
VIP	<i>Vasoactive Intestinal Peptide</i>
VSD	<i>ventricular septal defect</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>