

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hipertensi arteri pulmonal (HAP) merupakan penyakit vaskular paru penyebab morbiditas dan mortalitas yang signifikan pada neonatus, bayi, dan anak, serta merupakan tantangan bagi klinisi sebagai bagian dari tatalaksana penyakit jantung bawaan. Tatalaksana definitif hipertensi arteri pulmonal yang disebabkan oleh penyakit jantung bawaan adalah pembedahan dan kateterisasi jantung untuk mengoreksi kelainan anatomi penyebabnya. Tatalaksana hipertensi arteri pulmonal di negara berkembang, masih menjadi tantangan tersendiri karena terbatasnya sarana dan prasarana kesehatan pendukung untuk pembedahan dan kateterisasi jantung sehingga terapi farmakologis pada hipertensi arteri pulmonal sangat diperlukan untuk menurunkan mortalitas dan morbiditas penyakit.(Hopper *et al.*, 2016)

Insiden HAP dilaporkan oleh *National Registries of United Kingdom* sebesar 0.48 kasus dari 1 juta anak pertahun. Penyakit jantung bawaan anak adalah penyebab kedua terbanyak terjadinya HAP. Pada kasus PJB 4-15% diantaranya berkembang menjadi hipertensi pulmonal dan sebanyak 5-10% diantaranya berkembang menjadi sindroma Eisenmenger's.(Ivy, 2016) *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%. Tingkat kelangsungan hidup menurun signifikan

pada penyakit jantung bawaan tanpa pirau, dan pada hipertensi arteri pulmonal yang menetap setelah pembedahan. (Hopper *et al.*, 2016; Ivy, 2016)

Patogenesis terjadinya hipertensi arteri pulmonal meliputi dua mekanisme, yaitu vasokonstriksi dan *remodeling* vaskular paru. Peningkatan aliran dan tekanan menuju vaskular paru pada pasien dengan PJB pirau kiri ke kanan menyebabkan penurunan produksi vasodilator seperti NO-cGMP dan prostasiklin (PGI₂) dan peningkatan kadar vasokonstriktor seperti endotelin (ET-1), Rho GTPases, dan tromboxan yang menyebabkan vasokonstriksi. Kerusakan di tingkat endotel menyebabkan degradasi matriks ekstraseluler (aktivasi elastase vaskular endogen dan matrix metalloproteinase), serta pelepasan FGF dan TGF- β . Faktor-faktor ini menginduksi hipertrofi dan proliferasi, serta menyebabkan hipertrofi sel otot polos. Kerusakan endothel juga menyebabkan aktivasi dari sitokin pro inflamasi (IL-6, IL-1b, MCP-1, and TNF-a) dan makrofag yang memicu *remodeling*, sampai terbentuknya lapisan neointima. Oleh karena itu, tatalaksana farmakologi yang adekuat pada HAP PJB harus meliputi agen vasodilator dan *anti-remodeling*. (Van Der Feen *et al.*, 2019)

Saat ini terapi farmakologis standar pada anak dengan HAP PJB di Indonesia adalah dengan obat golongan fosfodiesterase-5 [PDE-5] inhibitor (sildenafil) dan prostasiklin analog (beraprost) yang keduanya bekerja sebagai vasodilator pada vaskular pulmonal. Oleh karena itu, masih diperlukan agen *anti-remodeling* yang bekerja sinergis dengan kedua agen vasodilator tersebut untuk mencapai tekanan vaskular paru yang optimal. (Benedict *et al.*, 2007)

Penelitian mengenai ekstrak buah delima atau pomegranate atau *Punica granatum L.* telah menunjukkan potensi ekstrak buah delima sebagai agen anti-

inflamasi dan antiproliferasi yang dapat menurunkan stress oksidatif, lipid peroksidase, dan pembentukan *foam cells*. (Wang, 2018) Berdasarkan penelitian Mahrus AR, tahun 2016, EBD memiliki efek *anti-remodeling* dengan menghambat progresifitas fibrosis dalam tunika adventisia arteri pulmonalis pada tikus model HAP melalui hambatan pada ekspresi TGF- β 1, kolagen tipe I, dan peningkatan rasio MMP-1/TIMP-1. (Hidayat *et al.*, 2018) Penelitian terdahulu mengenai pemberian ekstrak buah delima dalam tatalaksana HAP PJB saat ini masih dalam tahap uji efektifitas pada hewan coba. EBD terbukti memiliki efek antiinflamasi, antiremodeling, dan vasodilatasi pada vaskular paru sehingga dapat dijadikan alternatif terapi yang bersifat sinergis dengan terapi medikamentosa yang telah ada saat ini. Namun, perlu dilakukan penelitian lanjutan pada manusia untuk mengetahui efek pemberian EBD sebagai tatalaksana HAP PJB dengan menilai perbaikan manifestasi klinis pasien dengan HAP PJB sebelum dan sesudah diberikan suplementasi ekstrak delima.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah ada perbedaan manifestasi klinis antara pasien anak dengan hipertensi arteri pulmonal yang disebabkan PJB asianotik yang mendapat terapi standar dan suplementasi ekstrak buah delima dengan dengan yang mendapat terapi standar dan placebo?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menganalisis efek suplementasi ekstrak buah delima (*Punica granatum L.*) terhadap manifestasi klinis pasien anak dengan hipertensi arteri pulmonal yang disebabkan PJB asianotik.

1.3.2 Tujuan khusus

- 1 Menganalisis perbedaan klasifikasi fungsional hipertensi arteri pulmonal pada pasien anak dengan hipertensi arteri pulmonal yang disebabkan penyakit jantung bawaan asianotik sebelum dan setelah mendapat terapi standar dan placebo.
- 2 Menganalisis perbedaan klasifikasi fungsional hipertensi arteri pulmonal pada pasien anak dengan hipertensi arteri pulmonal yang disebabkan penyakit jantung bawaan asianotik sebelum dan setelah mendapat terapi standar dan suplementasi ekstrak buah delima.
- 3 Menganalisis perbedaan klasifikasi fungsional hipertensi arteri pulmonal pada pasien anak dengan hipertensi arteri pulmonal yang disebabkan penyakit jantung bawaan asianotik yang mendapat terapi standar dan ekstrak buah delima dengan yang mendapatkan terapi standar dan placebo.
- 4 Menganalisis perbedaan berat badan pada pasien anak dengan hipertensi arteri pulmonal yang disebabkan penyakit jantung bawaan asianotik yang mendapat terapi standar dan ekstrak buah delima dengan yang mendapatkan terapi standar dan placebo.

- 5 Menganalisis perbedaan tekanan darah sistolik, pada pasien anak dengan hipertensi arteri pulmonal yang disebabkan penyakit jantung bawaan asianotik yang mendapat terapi standar dan ekstrak buah delima dengan yang mendapatkan terapi standar dan placebo.
- 6 Menganalisis perbedaan laju nadi, pada pasien anak dengan hipertensi arteri pulmonal yang disebabkan penyakit jantung bawaan asianotik yang mendapat terapi standar dan ekstrak buah delima dengan yang mendapatkan terapi standar dan placebo.
- 7 Menganalisis perbedaan laju nafas pada pasien anak dengan hipertensi arteri pulmonal yang disebabkan penyakit jantung bawaan asianotik yang mendapat terapi standar dan ekstrak buah delima dengan yang mendapatkan terapi standar dan placebo.
- 8 Menganalisis perbedaan saturasi oksigen perifer pada pasien anak dengan hipertensi arteri pulmonal yang disebabkan penyakit jantung bawaan asianotik yang mendapat terapi standar dan ekstrak buah delima dengan yang mendapatkan terapi standar dan placebo.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Sebagai referensi baru untuk mengetahui efek suplementasi ekstrak buah delima (*Punica granatum L.*) terhadap manifestasi klinis hipertensi arteri pulmonal yang disebabkan penyakit jantung bawaan pada anak.

1.4.2 Manfaat praktis

1. 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.
2. Memberikan alternatif terapi bagi tenaga medis dengan menggunakan suplementasi ekstrak buah delima (*Punica granatum L.*) untuk memperbaiki manifestasi klinis hipertensi arteri pulmonal yang disebabkan penyakit jantung bawaan pada anak.
3. Menjadi penelitian awal sebagai acuan untuk penelitian-penelitian serupa dengan skala yang lebih besar di kemudian hari.