

TESIS

**PENGARUH EKSTRAK BUAH DELIMA TERHADAP
KADAR *N-TERMINAL PRO BRAIN NATRIURETIC
PEPTIDE* DAN *ASYMMETRIC DIMETYLARGININE*
PADA HIPERTENSI ARTERI PULMONAL ANAK
DENGAN PENYAKIT JANTUNG BAWAAN
ASIANOTIK**



**Sari Yunita Sukmawati Noer
NIM. 011818116306**

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

TESIS

**PENGARUH EKSTRAK BUAH DELIMA TERHADAP
KADAR *N-TERMINAL PRO BRAIN NATRIURETIC
PEPTIDE* DAN *ASYMMETRIC DIMETHYLARGININE*
PADA HIPERTENSI ARTERI PULMONAL ANAK
DENGAN PENYAKIT JANTUNG BAWAAN
ASIANOTIK**

**Sari Yunita Sukmawati Noer
NIM. 011818116306**

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

TESIS

PENGARUH EKSTRAK BUAH DELIMA TERHADAP KADAR *N-TERMINAL PRO BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE* DAN *ASYMMETRIC DIMETHYLARGININE* PADA HIPERTENSI ARTERI PULMONAL ANAK DENGAN PENYAKIT JANTUNG BAWAAN ASIANOTIK

Untuk memperoleh Gelar Magister Kedokteran Klinik

Dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik

Pada Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

**Sari Yunita Sukmawati Noer
NIM. 011818116306**

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

HALAMAN PERSETUJUAN

USULAN PENELITIAN TESIS YANG TELAH DIUJI

PADA TANGGAL 7 Desember 2022

Oleh :

Pembimbing Utama



Dr. Mahrus A. Rahman, dr., Sp.A(K)

NIP. 19591213 198802 1 001

Pembimbing Kedua

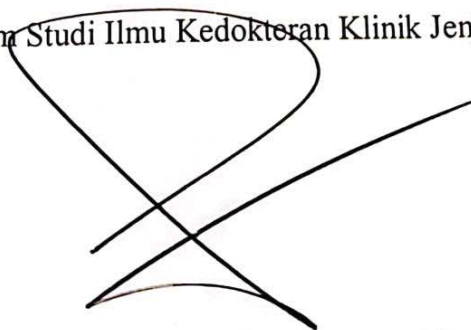


Dr. Budi Utomo, dr., MS

NIP. 19650522 199702 1 001

Mengetahui,

Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister



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

NIP 19650227 201601 6 101

HALAMAN PENETAPAN PANITIA PENGUJI TESIS

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Pada tanggal 7 Desember 2022

Panitia Penguji :

1. Dr. Mahrus A. Rachman, dr., Sp.A(K)
2. Dr. Budi Utomo, dr., M.Kes
3. Dr. Roedi Irawan, dr., M.Kes.,SpA(K)
4. Dr. Mira Irmawati, dr., SpA(K)
5. Dr. J.Nugroho Eko Putranto, dr., Sp.JP(K),FHA

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Sari Yunita Sukmawati Noer

NIM : 011818116306

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

Judul tesis : Pengaruh Ekstrak Buah Delima Terhadap Kadar *N-Terminal Pro Brain Natriuretic Peptide* Dan *Asymmetric Dimethylarginine* Hipertensi Arteri Pulmonal Pada Anak Dengan Penyakit Jantung Bawaan Asianotik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis saya ini adalah asli (hasil karya sendiri) dan bukan merupakan hasil peniruan atau penjiplakan (plagiarism) dari karya orang lain. Tesis ini belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik. Dalam tesis ini tidak terdapat pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dengan disebutkan nama pengarang dan ducantumkan didalam daftar pustaka. Demikian pernyataan ini dibuat tanpa paksaan dari pihak manapun, apabila pernyataan ini tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan norma dan peraturan yang berlaku di Universitas Airlangga.

Surabaya, 7 Desember 2022



Sari Yunita Sukmawati Noer

KATA PENGANTAR

Hipertensi arteri pulmonal (HAP) adalah kondisi patologis yang menjadi komplikasi yang sering terjadi pada penyakit jantung bawaan (PJB). HAP ditandai dengan peningkatan tekanan arteri pulmonalis, hipertrofi ventrikel kanan sebagai akibat dari proses remodeling pembuluh darah paru. Terapi HAP tepat yang saat ini sudah dikembangkan dari beberapa golongan obat vasodilator, telah terbukti dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas. Saat ini pengembangan alternatif terapi baru berbasis tanaman yang memiliki anti oksidan, antiinflamasi dan anti remodelling vaskular merupakan strategi potensial untuk pencegahan dan pengobatan HAP pada anak dengan penyakit jantung bawaan hingga menunggu dilakukan tindakan tutup defek. Buah delima (*Punica granatum L.*) adalah buah purba yang telah banyak dikonsumsi selama ribuan tahun dimana memberikan manfaat fisiologis bagi kesehatan dan memainkan peran penting dalam pencegahan penyakit atau memperlambat perkembangan penyakit kronis. Penelitian ini bertujuan pengaruh ekstrak buah delima terhadap kadar *N-terminal pro brain natriuretic peptide* (NT pro BNP) dan *asymmetric dimethylarginine* pada hipertensi arteri pulmonal anak dengan penyakit jantung bawaan asianotik. Pada penelitian ini digunakan NT pro BNP dan ADMA sebagai biomarker noninvasif untuk mengevaluasi pemberian intervensi.

Tesis ini disusun untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Magister Ilmu Kedokteran Klinis di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Hasil penelitian yang dicapai diharapkan dapat memberikan manfaat ekstrak buah delima sebagai alternatif terapi untuk anak dengan PJB yang mengalami HAP selama menunggu tindakan koreksi. Namun masih banyak keterbatasan sehingga saran dan kritik yang bersifat konstruktif akan kami terima guna perbaikan.

Penulis

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kepada Allah SWT yang telah memberikan berkah, karunia, dan hidayah-Nya, di saat yang tidak mudah, terutama di tengah masa pandemi COVID-19 ini, dan pernah terdampak langsung akibat COVID-19, saya dapat menyelesaikan tesis ini sebagai salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Magister Ilmu Kedokteran Klinik di Universitas Airlangga Surabaya. Terima kasih tak terhingga dan penghargaan yang setinggi-tingginya saya ucapkan kepada pembimbing saya **Dr. Mahrus A. Rahman, dr.Sp.A(K)** dan **Dr. Budi Utomo, dr., MS** yang telah meluangkan waktu untuk membimbing dan mengarahkan saya dengan penuh kesabaran, perhatian, kesungguhan, dan ketelitian sejak pembuatan naskah usulan penelitian hingga penyelesaian tesis ini.

1. Pada kesempatan ini, penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada: **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 Program Magister Ilmu Kedokteran Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
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. **Muhammad Faizi, dr., Sp.A(K)**, selaku ketua Departemen Ilmu Kesehatan Anak/RSUD Dr. Soetomo yang telah berkenan memberikan kesempatan kepada saya untuk menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kesehatan Anak serta atas bimbingan dan arahannya selama saya mengikuti pendidikan keahlian saya.
4. **Prof. Dr. Irwanto, dr., Sp.A(K)**, selaku Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister, dan **Dr. Aditiawarman, dr., SpOG(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.

5. **Prof. Dr. I Dewa Gede Ugrasena, dr., SpA(K)** selaku Kepala Instalasi Rawat Inap (IRNA) Anak RSUD Dr. Soetomo sekaligus sebagai dosen wali saya yang telah memberikan kesempatan untuk merawat pasien di IRNA Anak RSUD Dr. Soetomo serta membimbing penulis dalam memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kesehatan Anak.
6. **Dr. Retno Asih Setyoningrum, dr., SpA(K)**, selaku Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Anak dan **Dr. Mahrus A. Rahman, dr., SpA(K)**, selaku Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo periode sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan untuk belajar dan membimbing penulis dalam menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kesehatan Anak.
7. **Taufiq Hidayat, dr., SpA(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 periode sebelumnya, atas segala bimbingan selama penulis mengikuti pendidikan keahlian.
8. **Dr. Bagus Setyoboedi, dr., SpA(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 yang telah mendukung konsep penelitian ini sehingga tesis ini dapat terwujud, serta atas saran dan kritik untuk perbaikan.
9. **9. Dr. Roedi Irawan, dr., M.Kes. Sp.A (K)**, **Dr. Mira Irmawati, dr Sp.A(K)**, **Dr. Johaness Nugroho Eko Putranto, dr., SpJP(K)** selaku tim penguji, atas masukan, saran, dan kritik yang sangat berharga sejak awal pembuatan usulan penelitian, hingga penyelesaian tesis ini.
10. **Dr. Tarmono, dr., Sp.U(K)**, selaku ketua Komite Koordinasi Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr.

Soetomo Surabaya yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas selama masa menempuh pendidikan keahlian.

11. **Seluruh staf pengajar** di Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah membimbing dan membantu dalam menyelesaikan studi di bagian Ilmu Kesehatan Anak.
12. **Seluruh rekan sejawat PPDS** Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo, terutama rekan PPDS seangkatan saya: **RR. Ade Ratna Ayu Vitariana, dr., Rizaldo Bagoes Dinatha, dr., Hartantyo Kusuma, dr., Susanti Rahmayani, dr., Yunita Puspitasari dr., SpA Med.klin, Mellisa Kristanti Hosea dr. SpA Med.klin, Fina Yusriy Yana dr., Muhammad Rizki Darmawan Mustakim dr. SpA Med.klin, Pinansia Finska Poetri dr., dan** saudara seperjuangan saya **Audylia Hartono, dr.** yang telah berjuang bersama-sama dalam suka dan duka dalam menyelesaikan penelitian dan menempuh pendidikan magister dan spesialis anak, atas semua dukungan, bantuan, dan semangat kebersamaan, yang membuat kita semua kuat dan mampu menjalani pendidikan spesialis anak.
13. **Seluruh paramedis dan karyawan/ti** di Instalasi Rawat Jalan, Instalasi Rawat Inap, dan Instalasi Rawat Darurat yang telah membantu saya selama menempuh pendidikan magister dan spesialis anak.
14. **Seluruh staf karyawan/ti dan sekretaris divisi serta bagian Pendidikan** di lingkungan Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo, atas segala bantuan kepada para PPDS demi kelancaran pendidikan selama ini.
15. **Kepala laboratorium riset RS Khusus infeksi dr. Yessy Puspitasari SpPK(K), dan Staf Pranata laboratorium Nurul Fatimah S.Si** yang telah mengizinkan saya untuk melakukan penelitian di wilayah kerja RSKI serta bersedia terlibat dalam penelitian ini dan telah memberikan sumbangsih besar bagi penelitian ini dan bagi keilmuan kedokteran.
16. Orang tua saya tercinta, papa **Bapak Nazar Noer** dan Almarhumah Ibu Sutilah atas kasih sayang, pengertian, pengorbanan, dukungan, dan doa yang

tiada putusnya dalam setiap langkah penulis dalam menyelesaikan pendidikan magister an spesialis anak. Kedua kakak saya, Deny Narendra Noer, ST dan Dekky Aprilianto Noer, SE beserta seluruh keluarga besar yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu. Saya sangat bersyukur memiliki keluarga yang senantiasa suportif. memberikan dukungan, dan doa sehingga saya dapat berkembang dan menyelesaikan pendidikan ini.

17. Suami saya tercinta **Khamid Wijaya S.Si dan PT Wijaya Noer Bestari** atas segala dukungan, kesabaran, bantuan, pengertian, dan do'anya yang selalu menyertai dan menguatkan saya selama proses pendidikan magister dan spesialis anak. Kedua putri, saya tercinta **Khansa Syelviasya Wijaya Noer dan Naylyla Najwa Wijaya Noer**, yang selalu menjadi semangat serta motivasi bagi saya selalu belajar dan bekerja sebaik mungkin serta memberikan doa yang terbaik selama menempuh pendidikan.
18. **Serta semua pihak** yang telah membantu saya sampai lulus pendidikan dokter spesialis anak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu. Semoga penelitian ini bermanfaat bagi penulis, pembaca, maupun rekanrekan sekalian. Peneliti juga berharap semoga hasil yang didapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu kedokteran, dan pada akhirnya bermanfaat bagi kesehatan anak Indonesia. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmat, berkah, dan karunia-Nya kepada kita semua. Aamiin YRA.

Penulis

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademik Universitas Airlangga, saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Sari Yunita Sukmawati Noer

NIM : 011818116306

Program studi : Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister
Minat Studi 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 saya yang berjudul:

Pengaruh Ekstrak Buah Delima Terhadap Kadar *N-Terminal Pro Brain Natriuretic Peptide* Dan *Asymmetric Dimethylarginine* Hipertensi Arteri Pulmonal Pada Anak Dengan Penyakit Jantung Bawaan Asianotik

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

Dibuat di Surabaya

Pada 7 Desember 2022

Yang menyatakan,



Sari Yunita Sukmawati Noer, dr.

RINGKASAN

Hipertensi arteri pulmonal (HAP) didefinisikan tekanan arteri pulmonal rata-rata (mPAP) lebih dari 25 mmHg yang diukur melalui kateterisasi jantung kanan. saat istirahat. HAP suatu kondisi patologis yang menjadi komplikasi dari penyakit jantung bawaan asianotik (PJB). Prevalensi HAP disebabkan PJB asianotik 4-15% (Rosenzweig *et al.*, 2019). HAP memiliki prognosis buruk dengan perkiraan kematian antara 25%-60% dalam lima tahun setelah diagnosis ditegakkan (Farhat *et al.*, 2019). Penelitian medis dan ilmiah di bidang HAP dengan PJB secara bertahap menjadi global, inklusif dan kolaboratif selama beberapa tahun terakhir. Pengembangan strategi pengobatan baru HAP masih terus dikembangkan untuk mencegah remodeling vaskular (Giannakoulas, 2016). Penggunaan bahan alami dari tanaman dipelajari dan dikembangkan saat ini sebagai alternatif terapi baru pada HAP. Ekstrak buah delima merupakan salah satu buah yang memiliki kandungan antioksidan kuat. Ekstrak buah delima (EBD) memiliki kandungan senyawa aktif yang bersifat vaskuloprotektif yang telah dibuktikan pada percobaan hewan coba (Rahman A, 2016). Penelitian ini bertujuan pengaruh ekstrak buah delima terhadap kadar *N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT pro BNP)* dan *Asymmetric dimethylarginine (ADMA)* hipertensi arteri pulmonal pada anak dengan penyakit jantung bawaan asianotik.

Jenis penelitian ini adalah uji quasi eksperimental yang tersamar ganda dengan pendekatan *pre-test post-test* kontrol kelompok. Studi ini melakukan pengukuran dan menganalisis kadar ADMA dan NT Pro BNP pada pasien anak dengan penyakit jantung bawaan yang mengalami HAP. Pada penelitian ini kelompok sampel terbagi kelompok pasien yang mendapat terapi standar hipertensi arteri pulmonal dan placebo, dan kelompok yang mendapat terapi standar dan ekstrak buah delima. Sampel penelitian adalah anak usia 1 bulan – 10 tahun penyakit jantung bawaan asianotik yang terjadi hipertensi arteri pulmonalis yang telah mendapatkan terapi standar hipertensi arteri pulmonal dan memenuhi kriteria inklusi. Penelitian ini dilakukan dalam kurun waktu bulan Februari 2022 sampai dengan Oktober 2022. Analisis univariat dilakukan guna melihat karakteristik anak berdasarkan usia, jenis kelamin, jenis defek, tekanan arteri pulmonalis antar

kelompok. Data dianalisis dengan analisis bivariat guna menentukan homogenitas dengan menggunakan uji *Chisquare test* dan *Mann Whitney test* dengan nilai interval kepercayaan 95 %. Semua data dilakukan uji Normalitas dengan uji *Kolmogorov-Smirnov*. Perubahan kadar ADMA dan NT pro BNP setelah intervensi pada masing-masing kelompok diuji menggunakan uji statistik Wilcoxon dan *Paired t test*. Perbedaan kadar NT pro BNP dan ADMA pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol diuji dengan *Mann Whitney test*.

Hasil penelitian didapatkan subjek penelitian sebanyak 30 pasien, yang terbagi atas 15 kelompok placebo dan 15 kelompok EBD. Subjek berjenis kelamin laki laki sebanyak 46,7% dan perempuan sebesar 53,3%. Rata-rata usia pada kelompok placebo 49 bulan, sedangkan usia pada kelompok EBD 58 bulan. Mayoritas subjek memiliki defek pada jantung berupa VSD sebesar 43,3% dan tekanan arteri pulmonal yang berat sebesar 50%. 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. Terdapat penurunan kadar NT pro BNP secara signifikan pada kedua kelompok dengan penurunan lebih tinggi pada kelompok EBD ($p = 0,008$). Terdapat penurunan kadar ADMA secara signifikan pada kelompok placebo ($p = 0,41$). Tidak terdapat perbedaan kadar NT pro BNP dan ADMA pada kelompok placebo dan kelompok EBD sebelum dan setelah diberikan intervensi dengan masing masing nilai $p = 0,330$ dan $p = 0,885$. Untuk mencapai efek vaskuloprotektif pada HAP - PJB pada manusia diperlukan penelitian yang lebih mendalam terkait durasi pemberian EBD pada manusia dalam waktu lebih panjang. Penggunaan novel biomarker yang lebih spesifik berbasis patofisiologi HAP dapat diteliti lebih lanjut dikombinasikan dengan parameter hemodinamik lainnya.

SUMMARY

Pulmonary arterial hypertension (PAH) defines as an elevation of mean pulmonary artery pressure (mPAP) at rest more than 25 mmHg, measured by the right heart catheterization. PAH is a pathological condition, which serves as one of the complications of acyanotic congenital heart disease (CHD). The prevalence of PAH due to acyanotic CHD is reported to be 4-15% (Rosenzweig et al., 2019). However, in 5 years after diagnosis, PAH has a poor prognosis with 25-60% chance of morbidity (Farhat et al., 2019). For these reasons, medical and scientific research of PAH has eventually become international, inclusive and collaborative over the past few years. New approaches for HAP treatments are still developing, due to prevent vascular remodelling (Giannakoulas, 2016). Natural ingredients of plants have been considered as one of the alternative therapy in HAP right now. Pomegranate is a fruit that is believed to contain strong antioxidants. Its extract is discovered to have active vasculoprotective compounds in animal models experiments, which can be a potential alternative treatment in PAH (Rahman A, 2016). This study aimed to prospectively investigate the effect of pomegranate extract on N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT pro BNP) and asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels in children with PAH due to acyanotic congenital heart disease.

This study was a double blind, quasi-experimental study with the approach of pre-test, post-test and a control group. NT pro BNP and ADMA levels were measured in this study. There were two groups, i.e., placebo group and pomegranate extract group. The sample population of the study were children with age range of 1 month to 10 years old, with PAH due to acyanotic congenital heart disease in PAH-specific standard treatment. This study was executed from February 2021 to October 2022. Univariate analysis was assessed in order to see the characteristics of children based on age, gender, type of defect, pulmonary artery pressure between groups. While, bivariate analysis was performed to determine homogeneity with Chi-square test and Mann Whitney test alongside 95% confidence interval. Kolmogorov-Smirnov test was used to see data normality. NT pro BNP and ADMA level shifts of each group after the

intervention were tested with Wilcoxon test and Paired-T test. Mann Whitney test was performed to show the comparison and difference in levels of NT pro BNP and ADMA of both groups.

Thirty patients were divided into two groups, with 15 patients each group. The cohort was predominantly female (53,3%) with a mean age of each group, i.e. placebo group was 49 months, and pomegranate extract group was 58 months. VSD (43,3%) and severe pulmonary artery pressure (50%) were mostly the form of heart defect of the patients. The results of this study found no differences in the basic characteristic data of the two test groups with a P value > 0.05 which indicated that the study subjects were homogeneous and no confounding factors were found. There was a significant decrease in NT pro BNP levels in both groups with a higher reduction in the EBD group ($p = 0.008$). There was a significant decrease in ADMA levels in the placebo group ($p = 0.41$). There was no difference in the levels of NT pro BNP and ADMA in the placebo group and the EBD group before and after the intervention was given with $p = 0.330$ and $p = 0.885$, respectively. To achieve a vasculoprotective effect on HAP-CHD in humans, more in-depth research is needed regarding the duration of EBD administration in humans in a longer time. The use of novel biomarkers that are more specific based on the pathophysiology of HAP can be studied further in combination with other hemodynamic parameters.

ABSTRAK

**PENGARUH EKSTRAK BUAH DELIMA TERHADAP KADAR N-
TERMINAL PRO BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE DAN ASYMMETRIC
DIMETHYLARGININE PADA HIPERTENSI ARTERI PULMONAL ANAK
DENGAN PENYAKIT JANTUNG BAWAAN ASIANOTIK**

Sari Yunita Sukmawati Noer ¹, Mahrus A Rahman ¹, Budi Utomo ¹,
Roedi Irawan ¹, Mira Irmawati ¹, Johanes Nugroho Eko Putranto²,

¹Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya – Indonesia; ²Departemen Ilmu Kedokteran Komunitas, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya – Indonesia. ³Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Airlangga, Surabaya – Indonesia

Latar belakang: Hipertensi arteri pulmonal (HAP) merupakan komplikasi dari penyakit jantung bawaan asiantoik (PJB) dan mempunyai prognosa yang buruk. Pengembangan strategi pengobatan baru HAP termasuk pemanfaatan bahan alami dari tanaman telah dibuktikan secara *in vitro* dapat mencegah dan memperbaiki remodeling vaskular pada HAP.

Tujuan penelitian: Menganalisis pengaruh ekstrak buah delima terhadap (EBD) terhadap hipertensi arteri pulmonal anak dengan penyakit jantung bawaan asiantoik dengan menggunakan *terminal pro brain natriuretic peptide* (NT pro BNP) dan *asymmetric dimethylarginine* (ADMA) sebagai biomarker non invasif. metode: penelitian ini adalah uji quasi eksperimental yang tersamar ganda dengan pendekatan *pre-test post-test* kontrol kelompok pada anak 1bulan-10 tahun di IRJ Kardiologi Anak Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo pada bulan Februari- Oktober 2022 dan telah memenuhi kriteria inklusi. Analisis dengan uji *Wilcoxon dan Mann Whitney* dengan interval kepercayaan 95 %.

Hasil: Subjek penelitian 30 subjek, terdiri dari 15 subjek kelompok placebo dan kelompok EBD 15 subjek. . Subjek berjenis kelamin laki laki sebanyak 46,7% dan perempuan sebesar 53,3%. Rata-rata usia pada kelompok placebo 49 bulan, sedangkan usia pada kelompok EBD 58 bulan. Terdapat penurunan kadar NT pro BNP secara signifikan lebih tinggi pada kelompok EBD ($p = 0,008$). Terdapat penurunan kadar ADMA secara signifikan pada kelompok placebo ($p = 0,41$). Perbedaan kadar NT pro BNP dan ADMA pada kelompok placebo dan kelompok EBD sebelum dan setelah diberikan intervensi tidak menunjukkan perbedaan signifikan dengan masing masing nilai $p = 0,330$ dan $p = 0,885$.

Kesimpulan : Pemberian EBD tidak memberikan pengaruh pada kadar NT pro BNP dan kadar ADMA pada anak HAP dengan PJB.

Kata kunci: Congenital heart disease, pulmonary artery hypertension, terminal pro brain natriuretic peptide, asymmetric dimethylarginine, Punica Granatum

ABSTRACT

EFFECT OF POMEGRANATE EXTRACT ON *N-TERMINAL PRO BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE* AND *ASYMMETRIC DIMETHYLARGININE* LEVELS IN CHILDREN WITH PULMONARY ARTERY HYPERTENSION IN ACYANOTIC CONGENITAL HEART DISEASE

Sari Yunita Sukmawati Noer 1, Mahrus A Rahman 1, Budi Utomo 1,
Roedi Irawan 1, Mira Irmawati 1, Johanes Nugroho Eko Putranto2,

1Pediatrics Department, Faculty of Medicine Airlangga University,
Surabaya – Indonesia; 2Community Medicine Department, Faculty of Medicine
Airlangga University, Surabaya – Indonesia. 3Faculty of Public Health Airlangga
University, Surabaya – Indonesia

Background: Pulmonary arterial hypertension (PAH) is one of the complications due to acyanotic congenital heart disease which has a poor prognosis. New treatment approach developments with the use of natural ingredients from plants has been demonstrated in vitro, to prevent and improve vascular remodelling in PAH.

Objective: This study aimed to prospectively analyze the effect of pomegranate extract on N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT pro BNP) and asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels in children with PAH in acyanotic congenital heart disease.

Method: This study is a double blind, quasi-experimental text with pre-test, post-test and control group approach to children aged 1 month to 10 years old in Outpatient Department of Pediatric Cardiology Department/Pediatrics Department RSUD Dr. Soetomo in the period of February-October 2022, alongside met the inclusion criteria. Data was analysed using Wilcoxon and Mann-Whitney test with 95% CI.

Result: The study cohort included 30 subjects, with 15 subjects in the placebo group and 15 subjects in pomegranate extract group. The study was predominantly female (53,3%) with a mean age of each group, i.e. placebo group was 49 months, and pomegranate extract group was 58 months. There was a significantly higher decrease in NT pro BNP levels in the EBD group ($p = 0.008$). There was a significant decrease in ADMA levels in the placebo group ($p = 0.41$). As for the difference of NT pro BNP and ADMA level changes after the intervention in place and pomegranate extract group did not show a significant difference ($p = 0.330$; $p = 0.885$, respectively).

Conclusion: No significant effect towards NT pro BNP and ADMA levels found with giving pomegranate extract to children with PAH due to acyanotic CHD.

Keywords: Congenital heart disease, pulmonary artery hypertension, terminal pro brain natriuretic peptide, asymmetric dimethylarginine, Punica Granatum.

DAFTAR ISI

	Halaman
SAMPUL LUAR	i
SAMPUL DALAM.....	ii
SAMPUL UNTUK MEMPEROLEH GELAR MAGISTER	iii
HALAMAN PERSETUJUAN.....	iv
HALAMAN PENETAPAN PANITIA PENGUJI TESIS	v
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	vi
KATA PENGANTAR	vii
UCAPAN TERIMA KASIH	viii
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	xii
RINGKASAN	xiii
SUMMARY	xv
ABSTRAK	xvii
ABSTRACT	xviii
DAFTAR ISI.....	xix
DAFTAR TABEL.....	xxii
DAFTAR GAMBAR.....	xxiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xxv
 BAB 1 PENDAHULUAN.....	 1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
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.....	5
BAB 2 TINJAUAN KEPUSTAKAAN.....	6
2.1 Hipertensi Arteri Pulmonal.....	6
2.1.1 Definisi dan epidemiologi.....	6
2.1.2 Klasifikasi.....	7
2.1.3 Patofisiologi hipertensi arteri pulmonal pada penyakit jantung bawaan asianotik.....	9
2.1.4 Penegakkan diagnostik.....	15
2.1.5 Tatalakasana.....	19
2.2 Ekstrak Buah Delima sebagai Terapi Alternatif HAP.....	29
2.3 Indikator Evaluasi Terapi HAP.....	37
2.3.1 <i>N terminal segment pro brain natriuretic peptide</i> (NT-pro BNP).....	40
2.3.2 <i>Asymmetric dimethylarginine</i> (ADMA).....	48

BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESA PENELITIAN.....	54
3.1 Kerangka Konsep.....	54
3.2 Keterangan Kerangka Konseptual.....	55
3.3 Hipotesis Penelitian.....	56
BAB 4 METODE PENELITIAN.....	57
4.1 Desain Penelitian.....	57
4.2 Populasi, Besar Sampel, dan Teknik Pengambilan Sampel.....	58
4.2.1 Populasi penelitian.....	58
4.2.2 Sampel penelitian.....	59
4.2.2.1 Kriteria inklusi.....	59
4.2.2.2 Kriteria eksklusi.....	59
4.2.2.3 Kriteria putus uji.....	60
4.2.2.4 Teknik dan besar sampel.....	60
4.3 Identifikasi Variabel Penelitian.....	61
4.3.1 Variabel bebas.....	61
4.3.2 Variabel antara.....	61
4.3.3 Variabel tergantung.....	61
4.4 Definisi Operasional.....	62
4.5 Tempat dan Waktu Penelitian.....	64
4.6 Prosedur Pengambilan dan Pengumpulan Data.....	65
4.6.1 Sumber data.....	65
4.6.2 Bahan penelitian.....	65
4.6.3 Instrumen penelitian.....	65
4.7 Pengolahan dan Analisis Data.....	65
4.8 Alur Penelitian.....	67
4.9 Prosedur Penelitian.....	68
4.10 Etik Penelitian.....	68
BAB 5 HASIL DAN ANALISIS.....	69
5.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	71
5.2 Hasil Pengukuran Kadar NT pro BNP pada Pasien Anak Hipertensi Arteri Pulmonal dengan Penyakit Jantung Bawaan Asianotik	73
5.3 Hasil Pengukuran Kadar ADMA pada Pasien Anak Hipertensi Arteri Pulmonal dengan Penyakit Jantung Bawaan Asianotik	74
5.4 Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Delima terhadap Kadar NT pro BNP pada Pasien Anak Hipertensi Arteri Pulmonal dengan Penyakit Jantung Bawaan Asianotik.....	74
5.5 Pengaruh Pemberian Intervensi terhadap Kadar ADMA pada Pasien Anak Hipertensi Arteri Pulmonal dengan Penyakit Jantung Bawaan Asianotik	75
5.6 Perbedaan Kadar NT pro BNP dan ADMA Sebelum dan Setelah Intervensi pada Setiap Kelompok dengan Hipertensi Arteri Pulmonal Anak dengan Jantung Bawaan Asianotik.....	76

BAB 6 PEMBAHASAN.....	78
6.1 Karakteristik Subjek.....	78
6.2 Hasil Pengukuran NT Pro BNP pada Pasien Anak Hipertensi Arteri Pulmonal dengan Penyakit Jantung Bawaan Asianotik	79
6.3 Hasil Pengukuran Kadar ADMA pada Pasien Anak Hipertensi Arteri Pulmonal dengan Penyakit Jantung Bawaan Asianotik	81
6.4 Pengaruh Ekstrak Buah Delima terhadap Kadar NT Pro BNP pada Hipertensi Arteri Pulmonal Anak dengan Penyakit Jantung Bawaan Asianotik.....	83
6.5 Pengaruh Ekstrak Buah Delima terhadap ADMA pada Hipertensi Arteri Pulmonal Anak dengan Penyakit Jantung Bawaan Asianotik.....	87
6.6 Perbedaan Kadar NT Pro BNP dan ADMA setelah Intervensi pada Kelompok EBD dan Kelompok Placebo pada Hipertensi Arteri Pulmonal Anak dengan Penyakit Jantung Bawaan Asianotik	91
6.7 Kelemahan Penelitian	95
BAB 7 KESIMPULAN.....	96
7.1 Kesimpulan	96
7.2 Saran	96
Daftar Pustaka	97
Lampiran	107

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Klasifikasi fungsional hipertensi arteri pulmonal	17
Tabel 2.2 Komponen utama dari bagian buah delima.....	31
Tabel 2.3 Kadar NT-Pro-BNP normal pada bayi, anak, dan remaja usia <18 tahun.....	43
Tabel 4.1 Definisi operasional.....	62
Tabel 5.1 Distribusi karakteristik subjek penelitian.....	71
Tabel 5.2 Karakteristik laboratorium pada kelompok placebo dan EBD.....	73
Tabel 5.3 Kadar NT pro BNP pada kelompok placebo dan perlakuan EBD	74
Tabel 5.4 Kadar ADMA pada kelompok kontrol dan perlakuan	74
Tabel 5.5 Pengaruh EBD terhadap kadar NT pro BNP pada kedua kelompok	75
Tabel 5.6 Pengaruh EBD terhadap kadar ADMA pada kedua kelompok.....	76
Tabel 5.7 Perubahan kadar NT pro BNP antara kelompok kontrol dan kelompok EBD.....	77
Tabel 5.9 Perubahan kadar ADMA antara kelompok kontrol dan kelompok EBD.....	77

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Klasifikasi HAP-PJB	9
Gambar 2.2 Skematik patologi hipertensi arteri pulmonal.....	11
Gambar 2.3 Patogenesis hipertensi arteri pulmonal.....	14
Gambar 2.4 Algoritma tatalaksana hipertensi arteri pulmonal pada anak....	21
Gambar 2.5 Diagram skematik dari biologi vaskular endotel.....	22
Gambar 2.6 Target molekular buah delima.....	32
Gambar 2.7 Efek berbagai dosis punicalagin	33
Gambar 2.8 Efek berbagai dosis punicalagin pada perubahan vaskular paru tikus putih	34
Gambar 2.9 Skema sistem <i>peptida natriuretic</i>	43
Gambar 2.10 Hubungan antara penanda serum dan parameter fungsional....	48
Gambar 2.11 Sintesis dan metabolisme <i>asymmetric dimethylarginine</i> (ADMA)	52
Gambar 3.1 Kerangka konsep	54
Gambar 4.1 Rancangan penelitian.....	57
Gambar 4.2 Alur penelitian.....	67
Gambar 5.1 Subjek penelitian	70

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1	Form <i>information for consent</i> 107
Lampiran 2	Pernyataan persetujuan mengikuti penelitian 114
Lampiran 3	Lembar persetujuan tindakan medis 115
Lampiran 4	Lembar pengunduran diri 116
Lampiran 5	Lembar pengumpul data 117
Lampiran 6	Tabel pengumpul data 122
Lampiran 7	Analisis statistik..... 124
Lampiran 8	Sertifikat Zat Aktif Ekstrak Buah Delima 137

DAFTAR SINGKATAN

ADMA	<i>Asymmetrical dimethyl-L-arginine</i>
AS	<i>Atrial Septostomi</i>
ASD	<i>Atrial septal defect</i>
AVSD	<i>Atrioventricular defect</i>
CCB	<i>Calcium channel blocker</i>
<i>Camp</i>	<i>Cyclic Adenosine monophosphate</i>
<i>cGMP</i>	<i>Cyclic Guanosine monophosphate</i>
EA	<i>Ellagic acid</i>
EBD	<i>Ekstrak buah delima</i>
Enos	<i>Endothelial nitric oxide synthase</i>
ELK1	<i>ETS domain-containing protein-1</i>
ERA	<i>Endothelin reseptor antagonis</i>
ESC	<i>The European Society of Cardiology</i>
ES	<i>Eisenmenger syndrome</i>
ETs	<i>Ellagitannis</i>
HAP	<i>Hipertensi arteri pulmonal</i>
HIF 1 α	<i>Hypoxia-inducible factor 1-alpha</i>
MMP1	<i>Matriks metalloproteinase1</i>
<i>Mrna</i>	<i>Mesenger ribonucleic acid</i>
p38-MAPK	<i>Mitogen-activated protein kinase</i>
MMA	<i>Mono methylarginine</i>
NO	<i>Nitric oxide</i>
NT pro BNP	<i>N terminal Segment pro Brain Natriuretic Peptide</i>
PAP	<i>Pulmonary arterial pressure</i>
PDA	<i>Patent ductus arteriosus</i>
PDE-5	<i>Fosfodiesterase-5 inhibitor</i>
PPARs	<i>Peroxisome proliferator activated receptor</i>
p-CREB	<i>The cyclic-AMP response element-binding protein</i>
PGI2	<i>Prostaglandin</i>
PVRI	<i>Pulmonary vascular resistance index</i>
PRMT	<i>Protein arginine methyltransferases</i>
RVSP	<i>Right ventricular systolic pressure</i>
SDMA	<i>Symmetric dimetilarginin</i>
SOD	<i>Symmetric dimetilarginin</i>
<i>TGFβ</i>	<i>Transforming growth factor beta</i>
TNF- α	<i>Tumor necrosis factor-alpha</i>
TNF- α	<i>Transforming growth factor beta response element</i>
TMP1	<i>Tissue inhibitor of metalloproteinase1</i>
USFDA	<i>United state food drug administration</i>
VSD	<i>Ventricular septal defect</i>
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
WHO-FC	<i>The World Health Organization functional class</i>