

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hipertensi arteri pulmonal (HAP) merupakan komplikasi tersering yang dapat terjadi pada penyakit jantung bawaan (PJB) asianotik pada anak dengan mekanisme terjadinya proses remodeling vaskular paru. Pengembangan strategi pengobatan baru HAP masih terus dikembangkan untuk mencegah remodeling vaskular. Berbagai jenis obat-obatan vasodilator dari kelas yang berbeda telah dipergunakan pada pasien hipertensi arteri pulmonal. Penggunaan bahan alami dari tanaman dipelajari dan dikembangkan saat ini sebagai alternatif terapi pada HAP. Ekstrak buah delima merupakan salah satu buah yang memiliki kandungan antioksidan kuat. Ekstrak buah delima (EBD) memiliki kandungan senyawa aktif punicalagin, yang bersifat vaskuloprotektif yang telah dibuktikan pada percobaan hewan coba. Beberapa penelitian *in vivo* telah dilakukan guna mengetahui efek EBD sebagai anti fibrosis, anti inflamasi, efek vasodilator yang dilakukan pada hewan coba, namun masih sangat terbatas adanya penelitian yang dilakukan kepada manusia (Viuda-Martos *et al.*, 2010).

Data demografi menunjukkan peningkatan jumlah pasien PJB pada anak. Perkiraan prevalensi PJB asinotik adalah sekitar 6 hingga 10 per 1.000 kelahiran hidup dan 4-15% pasien dengan PJB asianotik akan berkembang menjadi HAP (Rosenzweig *et al.*, 2019). Meskipun kemajuan signifikan dalam pengobatan, HAP memiliki prognosis buruk dengan perkiraan kematian antara 25% - 60% dalam lima tahun setelah diagnosis ditegakkan (Farhat *et al.*, 2019). HAP yang

disebabkan PJB asianotik disebabkan adanya celah antar ventrikel, antar atrium, antar arteri yang menyebabkan terjadi peningkatan aliran darah dan tekanan pada pembuluh darah paru yang menginduksi terjadinya remodeling vaskular lapisan dinding arteri pulmonalis Selanjutnya mengakibatkan kegagalan ventrikel kanan dan kematian (Hansmann, 2017). Pada HAP terjadi kerusakan pembuluh darah paru dan hilangnya fungsi barier endotel yang menginduksi aktivasi sitokin proinflamasi (IL-6, IL-1b, MCP-1, and TNF-a) dan menyebabkan degradasi matriks ekstraseluler (*matriks metaloproteinase*) serta pelepasan faktor pertumbuhan (*fibroblast growth factor and transforming growth factor- β*) yang menginduksi hipertrofi, proliferasi sel otot polos vaskuler paru serta penurunan mediator vasoaktif *nitric oxide* (NO), prostasiklin dan peningkatan ekspresi *endothelin-1* sebagai vasokonstriktor.

Hingga saat ini terapi dengan basis patobiologi HAP masih terus dikembangkan guna menurunkan tekanan arteri pulmonal untuk selanjutnya dilakukan terapi koreksi menutup defek dilakukan. Berbagai jenis obat-obatan vasodilator dari kelas yang berbeda telah dipergunakan pada pasien hipertensi arteri pulmonal seperti penghambat aktifitas reseptor endothelin-1, inhibitor fosfodiasterase-5, *nitric oxide* (NO) dan prostaglandin analog (PGI₂). Ekstrak buah delima (EBD) memiliki banyak kandungan senyawa aktif yang bersifat vaskuloprotektif yang telah dibuktikan pada percobaan hewan coba. Buah delima mengandung *elagic acid*, *ellagitannin*, *punicic acid*, *flavonoid*, *anthocyanidin*, *anthocyanin*, *estrogenic flavonoid* dan *flavon* yang berfungsi sebagai antioksidan yang bekerja menangkap radikal bebas dan mengurangi stres oksidatif dan peroksidasi lemak serta memperbaiki fungsi sel endotel (Viuda-Martos *et al.*,

2010). EBD juga mempunyai sifat anti inflamasi melalui hambatan pada enzim siklooksigenase yang berperan pada pembentukan prostaglandin dari asam arakidonat dan lipoksigenase yang berperan pada pembentukan leukotrien dari asam arakidonat. Penelitian lain menunjukkan EBD memiliki efek anti remodeling vaskular 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).

Berbagai metode noninvasif telah dikembangkan untuk menilai evaluasi terapi HAP. Biomarker sebagai salah satu metode non invasif pada HAP yang dikembangkan guna menilai keberhasilan terapi HAP. *European Society of Cardiology Guidelines* mengungkapkan belum terdapat penanda spesifik saat ini yang digunakan dalam HAP. Hingga saat ini NT-proBNP menjadi satu-satunya biomarker yang banyak digunakan secara luas dalam uji klinis (Colvin *et al.*, 2014). NT-proBNP berkorelasi dengan disfungsi miokard dan memberikan informasi prognostik pada saat diagnosis dan tatalaksana lanjut. NT-proBNP memiliki sensitivitas 100% dan spesifisitas 94% dalam menentukan progresivitas dan mortalitas pada HAP (Van Albada *et al.*, 2008). Sedangkan, *Asymmetrical dimethyl-L-arginine* (ADMA) adalah suatu biomarker yang saat ini mulai banyak digunakan sebagai penanda terjadinya HAP pada manusia. Dalam sebuah studi oleh Sanli *et al.*, konsentrasi ADMA meningkat pada pasien dengan HAP yang disebabkan penyakit jantung bawaan. Terdapat korelasi antara pengukuran kadar ADMA dengan parameter hemodinamik paru, sehingga biomarker ADMA dapat bermanfaat dalam evaluasi keparahan penyakit, penilaian terapi, dan stratifikasi risiko pada pasien dengan HAP (Sanli *et al.*, 2012).

Saat ini penelitian manfaat EBD sebagai terapi alternatif HAP dengan evaluasi terapi penggunaan biomarker sangat terbatas pada manusia, sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut guna mengetahui efektivitas EBD pada HAP dengan memanfaatkan biomarker sebagai indikator evaluasi terapi HAP.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah ekstrak buah delima dapat mempengaruhi kadar NT-proBNP dan ADMA hipertensi arteri pulmonalis pada anak dengan penyakit jantung bawaan asianotik?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menganalisis pengaruh ekstrak buah delima terhadap kadar NT-proBNP dan kadar ADMA pada hipertensi arteri pulmonalis anak dengan penyakit jantung bawaan asianotik.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menganalisis pengaruh ekstrak buah delima terhadap kadar NT-pro BNP pada hipertensi arteri pulmonal anak dengan penyakit jantung bawaan asianotik.
2. Menganalisis pengaruh ekstrak buah delima terhadap kadar ADMA pada hipertensi arteri pulmonal anak dengan penyakit jantung bawaan asianotik.
3. Menganalisis perbedaan kadar NT pro BNP dan ADMA sebelum dan setelah pemberian EBD dan placebo pada hipertensi arteri pulmonal anak dengan penyakit jantung bawaan asianotik.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Dapat menjadi pustaka baru mengenai pengaruh ekstrak buah delima terhadap perubahan kadar NT pro BNP dan ADMA pada hipertensi arteri pulmonal pada anak dengan penyakit jantung bawaan asianotik.

1.4.2 Manfaat praktis

1. Ekstrak buah delima dapat menjadi terapi alternatif HAP pada pasien dengan PJB asianotik selama menunggu operasi koreksi.
2. Pemeriksaan kadar NT pro BNP dan ADMA dapat digunakan untuk mengevaluasi hasil terapi HAP pada anak.