

## BAB 6

### PEMBAHASAN

#### 6.1 Karakteristik Subyek Penelitian

Pada penelitian ini jenis kelamin pada bayi PPHN lebih banyak perempuan yaitu 16 bayi (53,3%) dibandingkan dengan laki-laki 14 bayi (46,7). Hal ini sesuai dengan penelitian Lasmono *et al* (2018) yang menjelaskan bahwa perempuan lebih banyak sebanyak 67% perempuan sedangkan sebanyak 33% adalah laki-laki (Lasmono *et al.*, 2018). Hasil penelitian ini juga sesuai dengan penelitian Mair *et al* (2014) yang menjelaskan kejadian hipertensi pulmonal perbandingannya adalah perempuan dengan laki-laki adalah 4:1 (Mair *et al.*, 2014). Serta pada penelitian Pugh dan Anna (2010) menjelaskan bahwa hipertensi arteri pulmonalis didominasi oleh perempuan telah dikenal selama beberapa dekade dan para peneliti berminat pada penelitian terkait efek hormon seks pada perkembangan penyakit hipertensi arteri pulmonalis (Pugh dan Anna, 2010).

Pasien PPHN lebih banyak perempuan dijelaskan dengan adanya beberapa hipotesa yakni estrogen yang mempengaruhi perkembangan penyakit vaskular paru dan testosteron dianggap memiliki efek protektif pada vaskular paru (Lasmono *et al.*, 2018). Hipotesis tersebut dijelaskan yaitu ventrikel kanan atau pembuluh darah paru dirusak oleh hormon estrogen dengan demikian dapat mempengaruhi perkembangan penyakit pembuluh darah paru ataupun respon ventrikel kanan menjadi terganggu karena mengalami kerusakan tersebut. Kemudian testosteron bermanfaat menjaga arteri pulmonalis dan ventrikel kanan dan kadar dari testosteron tersebut kadarnya lebih rendah pada wanita sehingga tidak cukup untuk perlindungan pada pembuluh darah paru (Pugh dan Anna, 2010).

Pada penelitian ini usia kehamilan pada bayi PPHN adalah aterm sebanyak 17 bayi (56,7%) sedangkan prematur sebanyak 13 bayi (43,3%). PPHN secara umum dianggap sebagai penyakit pada bayi cukup bulan atau aterm. Hal ini sesuai dengan penelitian Begum *et al* (2019) yang menjelaskan bahwa MAS merupakan faktor risiko yang signifikan terhadap kejadian PPHN pada usia kehamilan aterm. Faktor risiko MAS terhadap kejadian PPHN mekanisme adalah karena adanya peradangan paru dan hipoksia alveolar yang disebabkan surfaktan dinonaktifkan.

Hipoksia alveolar tersebut yang mengakibatkan vasokonstriksi paru, Obstruksi, gas terperangkap, paru-paru mengalami distensi serta peningkatan leukotrien, faktor pengaktif trombosit tromboksen juga bisa terjadi karena mekonium di jalan nafas. Hal-hal tersebut akhirnya juga bisa menyebabkan resistensi pembuluh darah paru sehingga tekanan sistolik arteri pulmonalis menjadi tinggi (Begum *et al.*, 2019). Hasil penelitian ini pada bayi PPHN sebagian jenis persalinan adalah besar adalah SC yakni sebanyak 25 pasien bayi PPHN (83,3%) sedangkan kelahiran spontan sebesar 5 pasien bayi PPHN (16,7%). Hal ini sesuai dengan penelitian Babooa, Shi dan Chen (2017) menjelaskan terus meningkatnya SC di dunia yang perlu memahami terkait hubungan antara *sectio caesaria* (SC) dengan PPHN. Hubungan antara SC dengan PPHN ada beberapa hal yang mempengaruhi yaitu produksi NO, cGMP endogen terbatas, sintesis CO dan kadar antioksidan yang lebih rendah pada bayi baru lahir. Serta SC menyebabkan risiko terjadinya RDS semakin meningkat hal-hal tersebut yang akhirnya tekanan arteri pulmonalis meningkat dan menyebabkan risiko PPHN pada bayi baru lahir meningkat. (Nair dan Satyan, 2015; Sharma *et al.*, 2015; Babooa, Wening dan Chao, 2017).

Rerata berat badan bayi PPHN pada penelitian ini adalah 2545 gram dengan SD adalah 622,05 dengan sampel sebanyak 30 pasien bayi PPHN. Hal ini sesuai dengan penelitian Begum *et al* (2019) yang menjelaskan bahwa karakteristik rerata berat badan pada bayi PPHN adalah 2598 gram dengan SD 760,35 (Begum *et al*, 2019). Hasil penelitian ini juga sesuai pada penelitian Al-lawama (2019) menjelaskan rerata berat badan bayi lahir pada PPHN adalah 2800 gram dengan SD adalah 467. Hal ini menjelaskan bahwa pada bayi PPHN rerata berat badannya berada pada nilai normal yakni lebih dari 2500 gram hal ini sesuai dengan kejadian PPHN dengan usia kehamilan adalah aterm atau cukup bulan (Al-lawama *et al.*, 2019).

Penelitian ini menjelaskan bahwa bayi PPHN sebagian besar mempunyai jantung bawaan sebanyak 29 bayi dan 1 bayi tidak dengan penyakit jantung bawaan. Dan sebagian besar penyakit jantung bawaan adalah ASD+PDA sebanyak 13 bayi (43,3%), ASD sebanyak 11 bayi (36,7%), PDA sebanyak 2 bayi (6,7%), PFO sebanyak 1 bayi (3,3%), PFO+ASD sebanyak 1 bayi dan VSD+ASD+PDA sebanyak 1 bayi (3,3%). Hal ini sesuai dengan jenis PJB berpengaruh terhadap

tingginya PASP sebelum terapi. Pirau dari kanan ke kiri mempengaruhi seberapa besar tekanan arteri pulmonalis. Defek ASD merupakan aliran dari kiri ke kanan dengan tekanan yang rendah mengakibatkan volume ventrikel kiri menjadi terbebani sehingga tidak langsung meningkatkan tekanan arteri pulmonalis. Namun pada VSD dan PDA merupakan aliran dari kiri ke kanan dengan tekanan yang tinggi mengakibatkan volume ventrikel menjadi terbebani sehingga mempengaruhi secara langsung tekanan arteri pulmonalis (Lasmono *et al.*, 2018). Begitu pula dengan PFO menyebabkan peningkatan tahanan vaskular paru dengan disertai disfungsi ventrikel kiri (Mathew dan Satyan, 2017). 1 bayi yang tidak memiliki jantung bawaan bisa disebabkan karena bayi tersebut menderita MAS hal ini sesuai dengan penelitian Rocha, Maria dan Hercilia (2012) menjelaskan bahwa Hubungan PPHN dengan adanya penyakit parenkim paru, MAS, dan RDS (Rocha, Maria dan Hercilia, 2012). Hubungan MAS terhadap kejadian PPHN mekanisme adalah karena adanya peradangan paru dan hipoksia alveolar yang disebabkan surfaktan dinonaktifkan. Hal tersebut menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah sehingga tekanan arteri pulmonalis tinggi (Begum *et al.*, 2019). Pada bayi PPHN dengan PJB memiliki rata-rata memiliki PASP yang lebih tinggi dibandingkan dengan PPHN tanpa PJB hal tersebut dikarenakan PJB membebani kerja dari ventrikel sehingga mempengaruhi tekanan sistolik arteri pulmonalis. Hal ini sesuai dengan penelitian Zavaleta, Maria dan Eulo (2015) menjelaskan bahwa pada hipertensi pulmonal dengan PJB memiliki PASP yang lebih tinggi dibandingkan yang non-PJB (Zavaleta, Maria dan Eulo, 2015).

Pada penelitian ini rerata tekanan arteri pulmonalis sebelum pemberian sildenafil oral adalah 51,13 mmHg dengan standar deviasi adalah 16,65. Dan rerata tekanan arteri pulmonalis sebelum pemberian sildenafil oral adalah 31,31 mmHg dengan standar deviasi adalah 8,71. Hal ini sesuai dengan penelitian Lasmono *et al* (2018) menyatakan rerata tekanan sistolik arteri sebelum terapi tinggi dan setelah terapi menunjukkan perbedaan yang signifikan setelah terapi pemberian sildenafil oral yaitu sebelum pemberian sildenafil reratanya 71,93 dengan SD 14,08 dan sesudah diberikan sildenafil rerata tekanan arteri sistolik adalah 57,20 dengan SD 16,06. Hal penelitian ini juga sesuai dengan penelitian Shrestha *et al* (2017) PASP grup yang diberikan pengobatan sildenafil turun dari

yang awalnya PASP 75,9 mmHg dengan SD 17,89 turun menjadi PASP 66,03 mmHg dengan SD 19,62. Kemudian pada penelitian Agha *et al* (2017) juga PASP sebelum terapi 61,7 mmHg dengan SD 7,1 turun secara signifikan hingga PASP 38,37 mmHg dengan SD 8,1 sesuai dengan hasil pada penelitian ini. Jadi rerata PASP saat sebelum terapi dan sesudah terapi sildenafil oral mengalami penurunan yang signifikan. (Shrestha *et al.*, 2017; Lasmono *et al.*, 2018).

Rerata lama perawatan pada bayi PPHN pada penelitian ini adalah 8,43 hari dengan standar deviasi 2,48 pada 30 pasien bayi PPHN di NICU. Durasi atau rata-rata lama perawatan bayi PPHN di penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya Agha *et al* (2017) yakni rata-rata 4,4 hari dengan standar deviasi 1,94 dengan dosis  $0,78 \pm 0,2$  mg/kg/6-12 jam. Hal ini terjadi kemungkinan karena perbedaan dosis yang diberikan kepada bayi selama perawatan di NICU serta pada penelitian ini selain mendapat terapi sildenafil bayi juga mendapat terapi dobutamin. Namun dibandingkan pada penelitian tersebut lama perawatan sildenafil pada penelitian ini dibandingkan terapi yang lain misalnya seperti dopamin atau midazolam saja yang hasilnya lebih dari 10 hari dan masih lebih sedikit lebih lama saat perawatan di NICU pada penelitian ini. (Agha *et al.*, 2017).

## **6.2 Pengaruh Pemberian Sildenafil Oral Terhadap Derajat Tekanan Arteri Pulmonalis**

Pada pasien PPHN didapatkan peningkatan signifikan dari ekspresi PDE5 di paru-paru sehingga mengalami kontraksi pembuluh darah paru yang mengakibatkan vasokonstriksi pembuluh darah paru sehingga PASP atau tekanan sistolik arteri pulmonalis menjadi lebih tinggi (Dodgen dan Hill, 2015). Pada literatur lain yaitu Lasmono *et al* (2018) menjelaskan bahwa fosfodiesterase (PDE) merupakan enzim yang mengkatalisis pembelahan hidrolitik ikatan 3 fosfodiester terhadap nukleotida siklik, meregulasi cGMP dan cAMP intrasel dengan mengkatalisis cGMP menjadi GMP. Fosfodiesterase-5 (PDE5) terdapat juga dalam banyak jaringan, tetapi kadar serta aktivitasnya pada pembuluh darah paru merupakan yang paling tinggi yaitu 15 kali dibandingkan dengan jaringan yang lain. Jadi pada arteri pulmonalis memiliki kadar Fosfodiesterase-5 (PDE5) yang tinggi dapat menyebabkan kontraksi pembuluh darah paru sehingga menyebabkan



vasokonstriksi arteri pulmonalis dan akhirnya terdapat peningkatan tekanan arteri pulmonalis (Lasmono, *et al.*, 2018).

Hasil data tabel 5.9 menjelaskan bahwa terdapat 27 pasien bayi PPHN derajatnya turun menjadi normal yang sebelumnya dari derajat ringan yaitu 7 bayi (23,3%), derajat sedang 16 bayi (53,3%) dan derajat berat 4 bayi turun menjadi normal sesudah diberikan sildenafil oral. Kemudian 1 pasien bayi sebelumnya derajat berat tetap derajat berat, 1 pasien bayi sebelumnya derajat berat menjadi derajat sedang dan 1 pasien bayi sebelumnya derajat berat menjadi derajat ringan. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian Prithviraj *et al* (2016) Semua bayi mengalami penurunan tekanan arteri paru yang signifikan pada semua bayi dengan ventilasi non-invasif untuk penyebab yang berbeda selama 3 hari dari pengobatan dengan sildenafil oral. Ada juga yang mengalami penurunan PaO<sub>2</sub> yang signifikan (Prithviraj, *et al.*, 2016). Pada hasil penelitian Lasmono *et al* (2018) menyebutkan bahwa 20 anak pada kelompok sildenafil setelah pemberian sildenafil oral memberikan perbaikan klinis berupa penurunan tekanan arteri pulmonalis dari rerata adalah 71,93 mmHg dengan SD 14,08 menjadi 57,20 mmHg, namun ada 1 anak mengeluh pusing (Lasmono, *et al.*, 2018).

Pada penelitian Prawira dan Piprim (2010) pada pasien anak dengan HP sekunder, sildenafil efektif memberikan perbaikan hemodinamik pembuluh darah paru dan pemberian sildenafil cukup mudah, minimal efek samping dan lebih murah dibanding terapi yang lain (Prawira dan Piprim, 2010). Dosis yang digunakan pada penelitian ini adalah 0,5 mg/kg/kali setiap 6 jam per sonde atau dengan menggunakan *Oral gastric Tube* (OGT) hal ini sesuai dengan Penelitian Prithviraj *et al* (2016) menjelaskan bahwa dosis awal pemberian sildenafil oral adalah 0,5 mg dan dosis maksimal pemberian 2 mg setelah evaluasi setiap 6 jam jika tidak responsif (Prithviraj, *et al.*, 2016). Hal ini sesuai dengan literatur lain yakni Lasmono *et al* (2018) juga menjelaskan bahwa yaitu dosis sildenafil 0,25-1 mg/kg/kali 4 kali sehari dapat menurunkan tekanan arteri pulmonalis (Lasmono, *et al.*, 2018)

Mekanisme yang terjadi adalah Sildenafil memiliki kandungan yaitu PDE-5 inhibitor dan memiliki kemampuan untuk menurunkan efek dari *nitrit oxide*(NO). NO merangsang otot polos yang ada pada pembuluh darah untuk relaksasi dan

vasodilatasi yang merupakan efek dari jalur *cyclic guanosine monophosphate* (c-GMP). Secara spesifik, NO mengikat dan mengaktifkan *guanylyl cyclase* yang ada di otot polos pembuluh darah paru. Enzim ini kemudian mengkatalisis dan mengkonversikan guanosine triphosphate menjadi c-GMP, yang bertindak sebagai second messenger mempengaruhi beberapa proses seluler sehingga mempengaruhi relaksasi otot polos. PDE-5 menghambat efek vasodilatasi dari NO dengan mendegradasi c-GMP dan diekspresikan secara selektif hanya di pembuluh darah paru-paru. Sildenafil menghambat PDE-5 yang terdapat arteri pulmonalis sehingga c-GMP yang seharusnya didegradasi menjadi 5 *Guanosine monophosphate* 5GMP tidak didegradasi menjadi substansi tersebut sehingga otot polos di pembuluh darah di paru yang awalnya mengalami vasokonstriksi menjadi otot polos di pembuluh darah di paru relaksasi dan vasodilatasi sehingga PASP atau tekanan sistolik arteri paru yang awalnya tinggi karena vasokonstriksi arteri paru tersebut menjadi relaksasi otot polos yang menyebabkan vasodilatasi sehingga membuat PASP menjadi turun secara signifikan (Dodgen dan Hill, 2015). Pada literatur Lasmono *et al* (2018) menjelaskan bahwa sildenafil yaitu inhibitor fosfodiesterasi 5 merupakan selektif vasodilator pulmonal yang dapat ditoleransi dan terdapat sedian oral. Jadi, sildenafil secara selektif menyebabkan relaksasi otot polos pembuluh darah paru vasodilatasi pembuluh darah paru. Selain vasodilatasi tersebut juga menghambat mitogenesis otot polos pada jalur transduksi signal NO-cGMP. Kemudian hasil penelitian in-vitro juga menjelaskan bahwa sildenafil meningkatkan produksi c-GMP serta BM 4 juga dapat menghambat proses proliferasi dari otot polos arteri pulmonalis (Lasmono, *et al.*, 2018).

Dari hasil penelitian ini terdapat satu data yang tidak mengalami penurunan tekanan sistolik arteri pulmonalis yang sebelum pemberian sildenafil oral derajat PASP-nya adalah berat dan setelah pemberian sildenafil oral derajat PASP tetap berada pada derajat berat. Hal ini bisa dikarenakan oleh penyakit jantung bawaan yang diderita oleh bayi tersebut yang mengalami VSD+ASD+PDA sesuai pada penelitian Zeng *et al* (2010) menjelaskan bahwa hipertensi arteri pulmonalis dengan ASD tingkat keparahannya lebih rendah dibandingkan dengan VSD dan PDA. Mekanisme yang berlaku adalah pasien dengan VSD atau PDA menderita

perbaikan vaskular yang parah sehingga menyebabkan kurang responsif terhadap rangsangan terapi vasodilator yang diberikan (Zeng *et al.*, 2011).

Hasil nilai  $p$  menunjukkan  $p=0,00$  ( $p<0,05$ ) menjelaskan penelitian ini signifikan  $H_0$  ditolak yang berarti sildenafil oral berpengaruh terhadap penurunan derajat PASP pada bayi PPHN di Rumah Sakit Siti Khodijah Muhammadiyah Cabang Sepanjang. Hal tersebut sesuai dengan penelitian-penelitian yang disebutkan sebelumnya dan mekanisme bekerja pada sildenafil sehingga menurunkan PASP seperti pada penelitian Lasmono *et al* (2018) menjelaskan 20 pasien terjadi penurunan PASP yang signifikan yang semula tinggi menjadi turun secara signifikan dengan penggunaan sildenafil oral dan penelitian Prawira dan Priprim (2010) menjelaskan sildenafil efektif untuk perbaikan hemodinamik pembuluh darah paru sehingga terjadi penurunan PASP (Prawira dan Priprim, 2010). Kemudian sesuai juga dengan hasil penelitian Shrestha (2017) menjelaskan PASP mengalami penurunan yang signifikan setelah pemberian sildenafil oral. Jadi, semua hasil dari penelitian-penelitian tersebut sesuai dengan hasil pada penelitian ini yaitu terdapat penurunan yang signifikan pada tekanan arteri pulmonalis setelah pemberian sildenafil oral (Dodgen dan Hill, 2015; Shrestha *et al.*, 2017).

### **6.3 Kelebihan, Kekurangan Penelitian dan Potensi Pengembangan**

Penelitian ini menggunakan ekokardiografi untuk memantau nilai PASP pada bayi PPHN dengan membandingkan hasil ekokardiografi sebelum dan sudah diberikan sildenafil oral pada bayi PPHN yang berada di NICU. Pada penelitian ini menggunakan pengelompokan derajat atau tingkat keparahan PASP yang masih belum banyak penelitiannya. Pada penelitian ini menggunakan ekokardiografi sehingga penelitian ini tidak invasif terhadap bayi sehingga tidak memberikan efek yang buruk pada bayi. Namun spesifitas dan akurasinya masih lebih bagus menggunakan kateterisasi karena merupakan standar yang baku untuk penegakan diagnosis hipertensi arteri pulmonalis serta perbedaan jangka waktu masing-masing tiap bayi berbeda. Kemudian pemberian sildenafil cukup mudah dalam pemberiannya, efek samping yang minimal dan murah namun Pemberian sildenafil dengan OGT juga bisa menyebabkan banyaknya sildenafil tidak sesuai dosis karena menempel pada selang OGT. Pemberiannya juga bersamaan dengan susu juga bisa

menyebabkan efektivitas dari sildenafil terpengaruhi karena efek interaksi dengan susu. ( Prithviraj, *et al.*, 2016; Lasmono *et al.*, 2018).

Kemudian lama jangka waktu ekokardiografi untuk setiap bayi berbeda-beda maka diperlukan penelitian lebih lanjut lagi dengan jangka waktu yang sama dan dengan jumlah sampel yang lebih besar pada setiap bayi PPHN yang berada di NICU. Penelitian lebih lanjut terkait progres ketika sesudah keluar dari NICU. Lama perawatan berdasarkan derajat PASP juga diperlukan penelitian lebih lanjut. Serta pemberian dosis yang diberikan juga bisa dilakukan penelitian lebih lanjut terkait dosis yang efektif dan rendah efek samping.

