

**EFEK KURKUMIN TERHADAP PENGHAMBATAN
PROSES MIOFIBROSIS SEL INTERSTITIAL KATUP
KELINCI BERDASARKAN EKSPRESI α - *SMOOTH*
*MUSCLE ACTIN***

**Karya Akhir untuk Mendapatkan Keterangan Keahlian di Bidang
Kardiologi dan Kedokteran Vaskular**



Peneliti:

**IGN Iswan Rahmadi Ranuh, dr
NIM 011728136307**

Pembimbing :

**Dr. J. Nugroho, dr, Sp.JP(K), FIHA
Dr. Achmad Lefi, dr, Sp.JP(K), FIHA**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
DEPARTEMEN KARDIOLOGI DAN KEDOKTERAN
VASKULAR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA
2022**

**EFEK KURKUMIN TERHADAP PENGHAMBATAN
PROSES MIOFIBROSIS SEL INTERSTITIAL KATUP
KELINCI BERDASARKAN EKSPRESI α - *SMOOTH*
*MUSCLE ACTIN***

KARYA AKHIR

**Untuk Mendapatkan Keterangan Keahlian pada
Program Pendidikan Dokter Spesialis-1
Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga**

Oleh :

**IGN Iswan Rahmadi Ranuh, dr.
NIM 011728136307**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
DEPARTEMEN KARDIOLOGI DAN KEDOKTERAN VASKULAR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA
2022
LEMBAR PENGESAHAN**

**EFEK KURKUMIN TERHADAP PENGHAMBATAN PROSES
MIOFIBROSIS SEL INTERSTITIAL KATUP KELINCI BERDASARKAN
EKSPRESI α - SMOOTH MUSCLE ACTIN**

IGN Iswan Rahmadi Ranuh, dr.

NIM. 011728136307

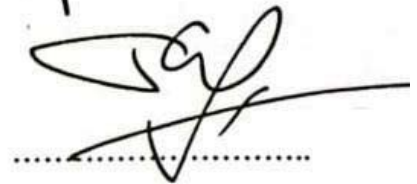
Karya akhir ini telah disetujui untuk diajukan pada tanggal 18 September 2022
Oleh:

Pembimbing

Dr. J. Nugroho, dr., Sp.JP(K), FIHA

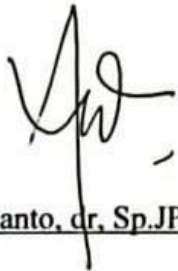


Dr. Achmad Lefi, dr., Sp.JP(K), FIHA



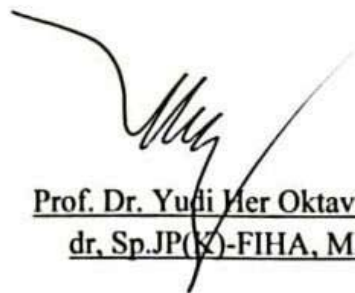
Mengetahui,

**Koordinator Program Studi
Ilmu Penyakit Jantung
dan Pembuluh Darah**



Dr. Andrianto, dr, Sp.JP(K)-FIHA

**Ketua Departemen
Kardiologi dan Kedokteran Vaskular**



Prof. Dr. Yudi Her Oktaviono,
dr, Sp.JP(K)-FIHA, MM

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS
HASIL PENELITIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : IGN Iswan Rahmadi Ranuh, dr

NIM : 011728136307

Judul Penelitian : **EFEK KURKUMIN TERHADAP
PENGHAMBATAN PROSES MIOFIBROSIS
SEL INTERSTITIAL KATUP KELINCI
BERDASARKAN EKSPRESI α - *SMOOTH
MUSCLE ACTIN***

Dengan ini menyatakan bahwa karya akhir ini adalah hasil karya saya sendiri dan benar keasliannya serta berasal dari data asli dan bukan hasil rekayasa. Apabila di kemudian hari penelitian ini mengandung plagiasi atau penjiplakan atau hasil karya orang lain, maka saya bersedia bertanggung jawab. Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tidak dipaksakan

Surabaya, 18 September 2022

Yang membuat pernyataan,



IGN Iswan Rahmadi Ranuh, dr.
NIM. 011728136307

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

Sebagai civitas akademik Universitas Airlangga Surabaya, saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : IGN Iswan Rahmadi Ranuh, dr.
NIM : 011728136307
Program Studi : Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah
Departemen : Kardiologi dan Kedokteran Vaskular
Fakultas : Kedokteran Universitas Airlangga
Jenis : Karya Akhir

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Airlangga Surabaya Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non – Exclusive Royalty Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul :

“Efek Kurkumin terhadap Penghambatan Proses Miofibrosis Sel Interstitial Katup Kelinci Berdasarkan Ekspresi *Alpha Smooth Muscle Actin*”

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non eksklusif ini, Universitas Airlangga Surabaya berhak menyimpan, mengalih media/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.

Surabaya, 18 September 2022

Yang membuat pernyataan,

A 10,000 Rupiah Indonesian postage stamp (Meterai Tempel) with a signature over it. The stamp features the Garuda Pancasila emblem and the text "METERAI TEMPEL" and "10000". The serial number "2E7DCAJX116302210" is visible at the bottom.

IGN Iswan Rahmadi Ranuh, dr

NIM 011728136307

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa atas berkat, rahmat dan anugerah-Nya sehingga karya akhir dengan judul “Efek Kurkumin terhadap Penghambatan Proses Miofibrosis Sel Interstitial Katup Kelinci Berdasarkan Ekspresi *Alpha Smooth Muscle Actin*” telah terselesaikan dengan baik. Penulis menyadari bahwa karya akhir ini tidak dapat terselesaikan dengan baik tanpa bantuan, bimbingan dan dorongan dari berbagai pihak. Kepada Dr. J. Nugroho, dr., Sp.JP(K)., FIHA dan Dr. Achmad Lefi, dr., Sp.JP(K)., FIHA selaku pembimbing karya akhir, pembimbing metodologi penelitian dan statistik serta sebagai koordinator penelitian, penulis ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas segala bimbingan, dukungan dan semangat yang telah diberikan untuk menyelesaikan penelitian ini. Pada kesempatan ini penulis juga menyampaikan terima kasih kepada yang terhormat:

1. Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE., MT, Ak., CMA selaku rektor Universitas Airlangga; Prof. Dr. dr. Soetojo, Sp.U(K) dan Prof. Dr. dr. Budi Santoso, Sp.OG(K) selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga; dr.H. Harsono dan Dr. dr. Djoni Wahyuhadi, Sp.BS(K) selaku direktur RSUD dr. Soetomo Surabaya atas kesempatan belajar yang diberikan. Muhammad Aminuddin, dr., Sp.JP(K)., FIHA., FAsCC selaku Kepala Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular FK Unair saat penulis memulai

pendidikan saat penulis memulai pendidikan atas kesempatan untuk menempuh pendidikan, bimbingan serta bantuannya selama pendidikan.

2. dr. Muhammad Aminuddin, Sp.JP(K) dan dr. Agus Subagjo, Sp.JP(K) selaku kepala Departemen Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah saat kami menempuh pendidikan dan Prof. Dr. Yudi Her Oktaviono, dr. Sp.JP(K), MM selaku kepala Departemen Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah saat ini atas kesempatan belajar yang diberikan
3. Andrianto, dr., Sp.JP(K), FIHA, FAsCC selaku Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah FK Unair pada saat ini atas kesempatan menempuh pendidikan, dan bimbingan serta bantuannya selama pendidikan.
4. Seluruh staf pengajar Program Studi Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga RSUD dr. Soetomo : Prof. Dr. R.M. Yogiarto, Sp.JP(K), Prof. Dr. dr. Djoko Soemantri, Sp.JP(K), Prof. Dr. dr. Budi Susetyo Pikir, Sp.JP(K), Prof. Dr. dr. Rochmad Romdhoni, Sp.JP(K), dr. RP. Soeharsohadi, Sp.JP(K), dr. Iswanto Pratanu, Sp.JP(K), dr. Esti Hindariati, Sp.JP(K), dr. Budi Baktijasa, Sp.JP(K), Dr. dr. I Gde Rurus Suryawan, Sp.JP(K), dr. Bambang Herwanto, Sp.JP(K), Dr. dr. Achmad Lefi, Sp.JP(K), Prof. Dr. dr. Yudi Her Oktaviono, Sp.JP(K), Dr. dr. J. Nugroho Eko P., Sp.JP(K), Dr. dr. Andrianto, Sp.JP(K), dr. Moh. Budiarto, Sp.JP(K), dr. M. Yusuf A, Sp.JP(K), Ph.D, Dr. dr. Meity Ardiana, Sp.JP(K), dr. Rosi Amrilla Fagi, Sp.JP(K), dr. Rerdin Julario, Sp.JP(K), dr. Aldhi Pradana, Sp.JP(K), dr. Nia Dyah Rahmianti, Sp.JP, dr. Ratih Rachmanyati Pasah, Sp.JP, dr. Alisia Yuana Putri, Sp.JP, dr. Nadya Lutfah, Sp.JP, dr. Anudya Kartika Ratri, Sp.JP,

dr. Rendra Mahardhika Putra, Sp.JP, dr. Suryo Ardi Hutomo, Sp.JP, dr. Dian Paramita K, Sp.JP, dr. Christian Pramudita B, Sp.JP, dr. Hendri Susilo, Sp.JP, dr. Irma Maghfirah, Sp.JP, dr. M. Rafdi Amadis, Sp.JP atas segala bimbingan, bantuan dan semangat yang diberikan selama pendidikan.

5. Dr. Purwati, dr., Sp.PD, FINASIM, selaku kepala Pusat Penelitian dan Pengembangan Stem Cell Universitas Airlangga Surabaya beserta jajaran staf dan teknisnya (Deya Karsari, drh., M.Si., dkk) yang telah memberikan saya kesempatan dan dukungan untuk melakukan penelitian di tempat tersebut, memberikan bantuan, dukungan, dan arahan untuk menyelesaikan karya akhir ini.
6. Ketua Departemen dan Seluruh Staf Pengajar Divisi Kardiologi Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD dr. Soetomo : Prof. Dr. dr. Teddy Ontoseno, Sp.A(K), Sp.JP, Dr. dr. Mahrus A. Rahman, Sp.A(K), dr. I Ketut Alit Utamayasa, Sp.A(K), dan dr. Taufiq Hidayat, Sp.A(K) yang telah banyak membimbing penulis selama masa pendidikan di Divisi Kardiologi Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak.
7. Ketua Departemen/SMF dan seluruh staf pengajar Ilmu Penyakit Dalam, Ilmu Penyakit Paru dan Kedokteran Respirasi, Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi, serta Anestesiologi dan Reanimasi beserta staf pengajar atas kesempatan belajar serta bimbingannya selama pendidikan.
8. Kepala Ruangan Rawat Inap PPJT, Poliklinik Jantung, ICCU, IDIK, IRD dan Ekokardiografi beserta seluruh staf paramedis RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan karyawan bagian Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah FK Unair

atas segala bimbingan, kerjasama, motivasi dan bantuannya selama pendidikan.

9. Seluruh karyawan Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular FK Unair – RSUD Dr. Soetomo, mbak Sri Rejeki, mbak Lita, Pak Donny, mbak Fita, mbak Anna, mbak Herlina, pak Tomo, pak Rin, pak Bambang (Alm.) atas segala bantuannya selama penulis menjalani pendidikan
10. Seluruh pasien yang telah dirawat maupun subyek penelitian atas ketulusan dan kerjasamanya, sekaligus menjadi guru bagi penulis selama pendidikan.
11. Rekan-rekan seangkatan penulis Kresna Nugraha Putra, dr., Yoga Alfian Noor, dr., Louisa Fadjri Kusuma Wardhani, dr., Ivana Purnamadewi, dr., Eka Prasetya Budi Mulia, dr., Ardianto Nandhiwardana, dr., Denny Suwanto, dr., Alamanco Kardinov Kamardikan, dr. atas kerjasama, dukungan, motivasi dan semangat selama pendidikan.
12. Rekan satu tim penelitian saya dr. Oryza Sativa, SpJP. dan Denny Suwanto, dr.
13. Seluruh rekan-rekan PPDS-1 Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga khususnya atas segala kerjasama, bantuan dan semangat selama pendidikan.
14. Orang tua penulis : ayah saya dr. IGM Reza Gunadi Ranuh Sp.A (K) yang selalu mengajarkan nilai-nilai positif dalam kehidupan, ibu saya dr. Ria Sylvia Husement SpM. (K), istri saya Fara Nadhia beserta anak-anak saya, serta kakak saya dr. IGNg Dodo Muliawan Ranuh SpOT beserta istri Nurani Widiyanti, dr.. dan IGM Aswin Rahmadi Ranuh, dr. beserta istri Hutari

Winursita yang senantiasa mendoakan, memberi dukungan dan semangat selama masa pendidikan.

15. Semua pihak yang tidak bisa disebutkan satu – persatu, yang turut membantu dan mendukung penulis selama menjalani pendidikan.

Penulis menyadari bahwa karya akhir ini masih banyak kekurangan, oleh karena itu diharapkan sumbang saran dan kritik dari semua pihak demi perbaikan di masa mendatang. Penulis berharap karya akhir ini dapat bermanfaat bagi masyarakat dan bagi perkembangan ilmu pengetahuan. Tidak lupa penulis memohon maaf yang sebesar-besarnya kepada semua pihak atas segala kekurangan dan kesalahan yang dilakukan selama menjalani pendidikan.

Surabaya, 18 September 2022



IGN Iswan Rahmadi Ranuh, dr.

NIM 011728136307

ABSTRAK

Efek Kurkumin terhadap Penghambatan Proses Miofibrosis Sel Interstitial Katup Kelinci Berdasarkan Ekspresi *Alpha Smooth Muscle Actin*

IGN Iswan Rahmadi Ranuh, J. Nugroho, Achmad Lefi

Latar Belakang : Penyakit katup jantung rematik merupakan gejala sisa pasca infeksi demam rematik akut yang ditimbulkan dari respon inflamasi terhadap bakteri streptokokus yang kemudian memicu kerusakan katup. Telah diketahui sebelumnya bahwa inflamasi yang berlangsung lama dan fibrosis yang berat menyebabkan disfungsi katup karena gangguan anatomis aparatus katup yang terdampak. Studi menunjukkan diferensiasi sel interstitial katup menjadi miofibroblas berperan penting dalam proses *remodelling* dan fibrosis katup. Pemberian, kurkumin dapat menghambat jalur SMAD *dependent* dan MAPK/ERK (*Mitogen-Activated Protein Kinase/ Extracellular signal-Regulated Kinases*) yang berperan dalam proses diferensiasi miofibroblastik sel interstitial katup sehingga proses fibrosis katup dapat diminimalisir.

Tujuan : Membuktikan kemampuan penghambatan kurkumin terhadap diferensiasi sel interstitial katup kelinci yang diinduksi oleh TGF- β 1 menjadi miofibroblas berdasarkan ekspresi α -SMA dibandingkan kontrol.

Metode : Penelitian ini merupakan *in vitro laboratory experimental posttest only control group design*. Sel interstitial katup diisolasi dari katup jantung kelinci New Zealand (*Oryctolagus cuniculus*), diinduksi fibrosis dengan pemberian TGF- β 1 5 ng/ml. Sel interstitial katup yang di-*pretreatment* dengan TGF- β 1 diberikan perlakuan kurkumin dosis rendah (20 nanoM/L) dan kurkumin dosis tinggi (50 nanoM/L). Penghambatan diferensiasi miofibroblastik diamati dengan metode imunositokimia berdasarkan ekspresi α SMA. Kemaknaan statistik dianalisis dengan uji statistik *one way* ANOVA dengan nilai $p < 0.05$ sebagai batas kemaknaan.

Hasil : Pemberian kurkumin dengan dosis rendah (20 nanoM/L) dan dosis tinggi (50 nanoM/L), secara signifikan menurunkan diferensiasi miofibroblastik sel interstitial katup terinduksi TGF- β 1 yang ditandai dengan penurunan ekspresi α SMA pada semua kelompok perlakuan kurkumin dosis rendah (20 nanoM/L) (1.40 ± 6.30) dan kurkumin dosis tinggi (50 nanoM/L) (1.40 ± 8.30).

Kesimpulan : Kurkumin dapat menghambat diferensiasi sel interstitial katup menjadi miofibroblas berdasarkan ekspresi α SMA.

Kata Kunci : Sel interstitial katup, miofibroblas, *α -Smooth Muscle Actin*, kurkumin.

ABSTRACT

Effect of Curcumin on Inhibition of Myofibrosis Process of Rabbit Valve Interstitial Cells Based on Alpha Smooth Muscle Actin Expression

IGN Iswan Rahmadi Ranuh, J. Nugroho, Achmad Lefi

Background : Rheumatic heart disease is a sequelae of acute febrile infection resulting from an inflammatory response to streptococcal bacteria which then triggers valve damage. It has been known previously that long-standing inflammation and fibrosis lead to valve dysfunction, anatomic disturbances of the valvular apparatus causing. Recent studies revealed that differentiation of valvular interstitial cell (VIC) into myofibroblasts played an important role in valvular remodelling and fibrosis. Our data showed that atorvastatin, olmesartan, resveratrol, and its combination were able to inhibit SMAD dependent and MAPK/ERK pathway involved in VIC differentiation and attenuate valvular fibrosis.

Objective : To analyze the effect of curcumin in inhibiting TGF- β 1- induced valvular interstitial cell differentiation into myofibroblast.

Methods: We conducted an in vitro laboratory experimental using posttest only control group design. Study was performed on in vitro cultured of VIC from New Zealand rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). Isolated valvular interstitial cell was pretreated using 5 ng/mL of TGF- β 1 and divided into groups of curcumin low dose (20 nanoM/L) and curcumin high dose (50 nanoM/L). Inhibition of myofibroblast differentiation was quantified by the expression of α SMA levels detected by immunofluorescence staining. The statistical significance was assessed by using one-way ANOVA for multiple-group comparisons, $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Result : Curcumin administration were significantly reduced TGF- β 1-induced VIC differentiation into myofibroblast expressed by α -SMA levels on group curcumin low dose (20 nanoM/L) (1.40 ± 6.30) and curcumin high dose (50 nanoM/L) (1.40 ± 8.30).

Conclusion : Curcumin attenuate valvular interstitial cell differentiation into myofibroblast based on α SMA expression.

Keywords : Valvular interstitial cell, myofibroblast, α -Smooth Muscle Actin, curcumin.

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN ORISINALITAS.....	iv
PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	v
KATA PENGANTAR.....	vi
ABSTRAK.....	xi
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xvii
DAFTAR GAMBAR.....	xviii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xix
DAFTAR SINGKATAN.. ..	xx
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang Masalah.....	1
1.2. Rumusan Masalah	5
1.3. Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan Umum.....	5
1.3.2. Tujuan Khusus.....	5
1.4. Manfaat Penelitian	6
1.4.1. Manfaat Akademis	6
1.4.2. Manfaat Praktis.....	6
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1. Sel Interstitial Katup (<i>Valvular Interstitial Cell</i>)	7

2.1.1. Definisi dan Karakterisasi Sel Interstitial Katup	7
2.1.2. Jenis Sel Interstitial Katup	8
2.1.2.1. Sel Progenitor Embrionik Endothelial/Mesenkimal.....	11
2.1.2.2. <i>Quiescent Valvular Interstitial Cell</i> (qVICs)	11
2.1.2.3. <i>Progenitor Valvular Interstitial Cell</i> (pVIC)	12
2.1.2.4. <i>Activated Valvular Interstitial Cell</i> (aVIC)	13
2.1.2.5. <i>Osteoblastic Valvular Interstitial Cell</i> (obVIC)	14
2.2. Sifat Khusus Sel Interstitial Katup	15
2.2.1. Morfologi Sel Interstitial Katup	15
2.2.2. Marka Spesifik VIC.....	16
2.3. Diferensiasi Sel Interstitial Katup	17
2.3.1. Diferensiasi Miofibroblastik.....	17
2.3.2. Diferensiasi Osteoblastik.....	18
2.4. Miofibroblas	19
2.4.1. Definisi dan Karakteristik Miofibroblas.....	19
2.5. Patogenesis Fibrosis Katup pada Demam Rematik Akut	22
2.6. Sifat dan Peran Biokimia <i>Transforming Growth Factor- β1</i>	24
2.7. Efek In vitro TGF- β 1 pada Fibroblas dan Miofibroblas	26
2.8. Kurkumin: Gambaran Farmakologi	27
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL	37
3.1. Kerangka Konsep	37
3.2. Keterangan Kerangka Konsep.....	38
3.3. Hipotesis Penelitian.....	40

BAB 4 METODOLOGI PENELITIAN	41
4.1. Rancangan dan Desain Penelitian	41
4.2. Tempat dan Waktu Penelitian	42
4.3. Sampel Penelitian.....	42
4.3.1. Besar Sampel Penelitian.....	42
4.4. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	42
4.4.1 Variabel Independen.....	42
4.4.2. Variabel Dependen	43
4.4.3. Variabel Eksperimental	43
4.4.4. Variabel Kontrol.....	43
4.5. Bahan dan Alat Penelitian.....	44
4.6. Prosedur Penelitian.....	46
4.7. Skema Penelitian.....	54
4.8. Analisis Data	56
BAB 5 HASIL PENELITIAN	58
5.1. Hasil Isolasi Sel Interstitial Katup	58
5.2. Ekspresi Penanda Sel Interstitial Katup	59
5.3. Ekspresi Penanda Miofibroblas.....	60
5.4. Analisis Kuantitas Penanda VIC dan Miofibroblas	61
5.4.1 Analisis Kuantitas Penanda Vimentin Sel Interstitial Katup.....	61
5.4.2 Analisis Kuantitas Penanda α SMA Miofibroblas.....	61
5.5. Ekspresi dan Analisis Kuantitas Penanda α SMA	
pada Kelompok Perlakuan	63

5.6. Analisis Perbandingan Efek Kurkumin Dosis Rendah dan Dosis Tinggi terhadap Kontrol dalam Penghambatan Diferensiasi Miofibroblastik berdasarkan Ekspresi α - SMA.....	64
BAB 6 PEMBAHASAN	68
6.1. Hasil Isolasi dan Ekspresi Penanda Sel Interstitial Katup	68
6.2. Ekspresi Penanda α SMA Miofibroblas.....	69
6.3. Analisis Kuantitas Ekspresi α SMA Miofibroblas.....	71
6.4. Efek Kurkumin terhadap Penghambatan Diferensiasi Miofibroblas berdasarkan Ekspresi α SMA.....	72
6.8. Keterbatasan Penelitian.....	75
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	76
7.1 Kesimpulan	76
7.2 Saran.....	76
DAFTAR PUSTAKA	78
LAMPIRAN	89

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Klasifikasi Jenis dan Fungsi VIC.....	10
Tabel 4.1. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	43
Tabel 5.1. Rerata Kuantitas Ekspresi Vimentin pada Sel Interstitial Katup	61
Tabel 5.2. Rerata Kuantitas Ekspresi α SMA pada Miofibroblas	62
Tabel 5.3 Uji Normalitas Data dan <i>Mann-Whitney</i> Paparan TGF- β 1 dan Kontrol	62
Tabel 5.4. Kuantitas Ekspresi α SMA pada Kelompok Perlakuan	63
Tabel 5.5. Analisis Efek Kurkumin terhadap Kontrol	64
Tabel 5.6. Uji <i>Post-Hoc Mann-Whitney</i>	65

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Struktur <i>Trilayered</i> Matriks Ekstrasel Katup	8
Gambar 2.2. Jenis Sel Interstitial Katup.....	9
Gambar 2.3. Stimulus Eksternal Aktivasi VIC dan Fungsi VIC.....	13
Gambar 2.4. Morfologi VIC pada Kultur.....	16
Gambar 2.5. Diferensiasi Patologis Sel Intertitial Katup	19
Gambar 2.6. Mikrograf Elektron VIC dan Miofibroblas	20
Gambar 2.7. Jalur Aktivasi TGF- β 1/ Smad dan MAPK.....	22
Gambar 3.1. Mekanisme Kurkumin Terhadap TGF- β	39
Gambar 4.1. Skema Penelitian	41
Gambar 5.1 Morfologi Sel Interstitial Katup	52
Gambar 5.2. Ekspresi Vimentin pada Sel Interstitial Katup	59
Gambar 5.3. Morfologi Sel Miofibroblas	61
Gambar 2.14. Perbandingan Efek Kelompok Perlakuan terhadap Kontrol	65
Gambar 2.15. Tampilan Mikroskop Cahaya dan Imunofloresensi	66

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Anggaran Penelitian	89
Lampiran 2 Analisis Hasil Uji Statistik	91
Lampiran 3 Surat Kelaikan Etik.....	97

DAFTAR SINGKATAN

15DPGJ2	: 15-deoxy-delta -12,14-Prostaglandin J2
ACE2	: <i>Angiotensin Converting Enzyme 2</i>
ADP	: <i>Adenosin Diphosphate</i>
ATP	: <i>Adenosin Triphosphate</i>
AT1R	: <i>Angiotensin II type 1 Receptor</i>
AP 1	: <i>Activator Protein 1</i>
α -SMA	: <i>α-Smooth Muscle Actin</i>
ALP	: <i>Alkaline phosphatase</i>
Ang (1-7)	: <i>Angiotensin (1-7)</i>
ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>
AT1R	: <i>Angiotensin II type 1 Receptor</i>
aVIC	: <i>activated VIC</i>
BAX	: <i>Bcl-2 Associated X-protein</i>
BMP	: <i>Bone Morphogenetic Protein</i>
CD	: <i>Cluster of Differentiation</i>
CBF α 1	: <i>CBF-alpha-1</i>
COX	: <i>Cyclooxygenase</i>
DC	: <i>Dendritic Cell</i>
DMEM	: <i>Dubelcco's Modified Eagle Medium</i>
ECM	: <i>Extracellular Matrix</i>
EGFR	: <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
EMT	: <i>Epithelial-Mesenchymal Transition</i>
ENPP1	: <i>Ectonucleotide Pyrophosphatase/Phosphodiesterase</i>
EPC	: <i>Endothelial Progenitor Cell</i>
ERK 1/2	: <i>Extracellular-Signal-Regulated Kinase</i>
FGF	: <i>Fibroblast Growth Factor</i>

FSP1	: <i>Fibroblast-Specific Protein-1</i>
FBS	: <i>Fetal Bovine Serum</i>
FITC	: <i>Fluorescein isothiocyanate</i>
FOXO1	: <i>Forkhead Box O1</i>
FPP	: <i>Farnesyl Pyrophosphate</i>
GGPP	: <i>Geranylgeranyl pyrophosphate</i>
HA	: <i>Hyaluronic Acid</i>
HAS2	: <i>Hyaluronan Synthase 2</i>
HBSS	: <i>Hank's Balanced Salt Solution</i>
HMG-CoA	: <i>3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A</i>
ICAM	: <i>Intracellular Adhesion Molecule</i>
LTBP	: <i>Latent TGF-β-Binding Protein</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
iNOS	: <i>inducible Nitric Oxide Synthase</i>
JNK	: <i>Jun N-terminal kinase</i>
LAP	: <i>Latency-Associated Peptide</i>
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
LOX-1	: <i>Lipoxygenase 1</i>
Lp(a)	: <i>lipoprotein small a</i>
LPS	: <i>Lipopolysaccharide</i>
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MCP	: <i>Monocyte Chemoattractant Protein</i>
M-CSF	: <i>Macrophage-Colony Stimulating Factor</i>
miRNA	: <i>micro RNA</i>
miR-17	: <i>micro RNA 17</i>
MK2	: <i>MAPK-Activated Protein Kinase-2</i>
MMP	: <i>Matrix Metalloproteinase</i>
MRTF	: <i>Myocardin Related Transcription Factor</i>
MSX-2	: <i>Msh Homeobox 2</i>
NF κ B	: <i>Nuclear Factor κB</i>
OCR	: <i>Oxygen Consumption Rate</i>

obVIC	: <i>osteoblastic VIC</i>
PPi/Pi	: <i>Diphosphate/Monophosphate</i>
PAI-1	: <i>Plasminogen Activator Inhibitor-1</i>
PDGF	: <i>Platelet-Derived Growth Factor</i>
PMC	: <i>Percutaneous Mitral Commisurotomy</i>
PML	: <i>Posterior Mitral Leaflet</i>
PPAR γ	: <i>Peroxisome Proliferator Activated γ</i>
TACE	: <i>TNF- α Converting Enzyme</i>
TLR	: <i>Toll Like Receptor</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor α</i>
RAGE	: <i>Receptor for Advanced Glycation End Product</i>
RANTES	: <i>Regulated upon Activation, Normal T Cell Expressed and Presumably Secreted</i>
RUN-X2	: <i>Runt-related transcription factor 2</i>
TLR	: <i>Toll-like receptors</i>
qPCR	: <i>quantitative Polymerase Chain Reaction</i>
pVIC	: <i>progenitor VIC</i>
qVIC	: <i>quiescent VIC</i>
SAPK	: <i>Stress-activated protein kinases</i>
Smad	: <i>Small mothers against decapentaplegic</i>
STAT	: <i>Signal Transducer and Activator of Transcription</i>
TAVR	: <i>Transcatheter Aortic Valve Replacement</i>
TBARS	: <i>Thiobarbituric Acid Reactive Substance</i>
TLR	: <i>Toll-like receptor</i>
TGF- β 1	: <i>Transforming Growth Factor β1</i>
TIMP	: <i>Tissue Inhibitor of Metalloproteinase</i>
VCAM1	: <i>Vascular Cellular Adhesion Molecule</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VEC	: <i>Valve Endothelial Cell</i>
VE Cadherin	: <i>Vascular Epithelium Cadherin</i>
VIC	: <i>Valvular Interstitial Cell</i>

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit katup jantung (VHD) memiliki beban penyakit yang diproyeksikan semakin meningkat dalam beberapa dekade mendatang dan menjadi salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas pada penyakit kardiovaskular di seluruh dunia. Prevalensi penyakit katup jantung sendiri rupanya berdampak pada sekitar 41 juta orang di seluruh dunia, dan angka ini terus meningkat di negara berkembang. Bercermin pada distribusi penyakit tersebut, penyakit jantung rematik tetap menjadi manifestasi paling umum dari VHD di seluruh dunia (Aluru *et al.* 2022).

Komposisi katup jantung itu terdiri atas sel endotel katup (VEC) dan sel interstisial katup (VIC) dan berfungsi untuk mempertahankan homeostasis katup dan integritas struktur selebaran. VIC, merupakan jenis sel yang paling banyak di katup jantung, memainkan peran kunci pada proses penyakit-penyakit katup jantung, salah satunya diferensiasi miofibrosis katup (Aikawa *et al.* 2006).

Sitokin mediator inflamasi berperan aktif dalam proses diferensiasi miofibrosis. *Transforming growth factor* (TGF)- β menjadi salah satu sitokin mediator inflamasi yang termasuk dalam superfamili besar dan memiliki peranan penting pada proses seperti proliferasi, penyembuhan luka, dan sintesis molekul matriks ekstraseluler (ECM) yang dimana akan terakumulasi dan berperan pada proses diferensiasi fibroblast. (Hocevar dan Howe 2000). Miofibroblas sendiri memiliki peranan dalam mediasi respon maladaptif terhadap cedera atau jejas yang