

**PERBANDINGAN EFEK ATORVASTATIN,
OLMESARTAN, DAN RESVERATROL TERHADAP
PENGHAMBATAN DIFERENSIASI SEL
INTERSTITIAL KATUP KELINCI MENJADI
MIOFIBROBLAS BERDASARKAN EKSPRESI α -
*SMOOTH MUSCLE ACTIN***

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



Peneliti:

**Denny Suwanto, dr
NIM 011728136305**

Pembimbing :

**Dr. Achmad Lefi, dr, Sp.JP(K), FIHA
Budi Baktijasa Dharmadjati, dr, Sp.JP(K), FIHA**

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

**PERBANDINGAN EFEK ATORVASTATIN,
OLMESARTAN, DAN RESVERATROL TERHADAP
PENGHAMBATAN DIFERENSIASI SEL
INTERSTITIAL KATUP KELINCI MENJADI
MIOFIBROBLAS 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 :
Denny Suwanto, dr.
NIM 011728136305**

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

LEMBAR PENGESAHAN

**PERBANDINGAN EFEK ATORVASTATIN, OLMESARTAN, DAN
RESVERATROL TERHADAP PENGHAMBATAN DIFERENSIASI SEL
INTERSTITIAL KATUP KELINCI MENJADI MIOFIBROBLAS
BERDASARKAN EKSPRESI *ALPHA SMOOTH MUSCLE ACTIN***

Denny Suwanto, dr.

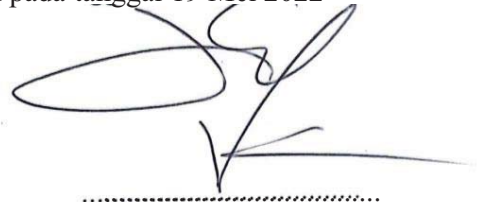
NIM. 011728136305

Karya akhir ini telah disetujui untuk diajukan pada tanggal 19 Mei 2022

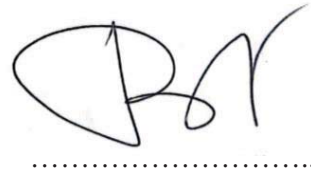
Oleh:

Pembimbing

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



Budi Baktijasa Dharmadjati , 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 : Denny Suwanto, dr

NIM : 011728136305

Judul Penelitian. : **PERBANDINGAN EFEK ATORVASTATIN,
OLMESARTAN, DAN RESVERATROL
TERHADAP PENGHAMBATAN
DIFERENSIASI SEL INTERSTITIAL KATUP
KELINCI MENJADI MIOFIBROBLAS
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, 9 Mei 2022

Yang membuat pernyataan,



Denny Suwanto, dr.
NIM. 011728136305

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

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

Nama : Denny Suwanto, dr.
NIM : 011728136305
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 :

“Perbandingan Efek Atorvastatin, Olmesartan, dan Resveratrol terhadap
Penghambatan Diferensiasi Sel Interstitial Katup Kelinci Menjadi Miofibroblas
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, 9 Mei 2022

Yang membuat pernyataan,



Denny Suwanto, dr

NIM 011728136305

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa atas berkat, rahmat dan anugerah-Nya sehingga karya akhir dengan judul “Perbandingan Efek Atorvastatin, Olmesartan, dan Resveratrol terhadap Penghambatan Diferensiasi Sel Interstitial Katup Kelinci Menjadi Miofibroblas 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. Achmad Lefi, dr., Sp.JP(K), FIHA dan Budi Baktijasa Dharmadjati, 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., IGN Iswan Rahmadi Ranuh, dr., Alamanco Kardinov Kamardikan, dr. atas kerjasama, dukungan, motivasi dan semangat selama pendidikan.
12. Rekan satu tim penelitian saya Oryza Sativa, dr., dan Ricardo A. Nugraha, 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 Riyanto yang selalu mengajarkan nilai-nilai positif dalam kehidupan, ibu saya Julida Leman, dan kakak serta adik-adik saya 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, 9 Mei 2022

Denny Suwanto, dr.

NIM 011728136305

ABSTRAK

Perbandingan Efek Atorvastatin, Olmesartan, dan Resveratrol terhadap Penghambatan Diferensiasi Sel Interstitial Katup Kelinci Menjadi Miofibroblas berdasarkan Ekspresi α – *Smooth Muscle Actin*

Denny Suwanto, Achmad Lefi, Budi Baktijasa Dharmadjadi

Latar Belakang : Penyakit jantung rematik merupakan sekuele terminal dari proses valvulitis demam reumatik akut. Profilaksis sekunder dengan antibiotik jangka panjang memiliki *compliance* yang rendah dan efektivitas yang kurang memuaskan. Studi menunjukkan diferensiasi sel interstitial katup menjadi miofibroblas berperan penting dalam proses *remodelling* dan fibrosis katup. Pemberian atorvastatin, olmesartan, resveratrol, dan kombinasinya 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 atorvastatin, olmesartan, resveratrol, dan kombinasinya 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 atorvastatin (10 uM/L), olmesartan (100 nanomol/L), resveratrol (50 μ M/L), dan kombinasinya. 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 atorvastatin, olmesartan, resveratrol, dan kombinasinya secara signifikan menurunkan diferensiasi miofibroblastik sel interstitial katup terinduksi TGF- β 1 yang ditandai dengan penurunan ekspresi α SMA pada semua kelompok perlakuan (atorvastatin 6823 ± 1735.3 , olmesartan 6683.7 ± 2795.05 , resveratrol 14164 ± 3411.73) dengan potensi penghambatan terbesar dimiliki oleh kelompok kombinasi dengan rerata penurunan ekspresi dibandingkan kontrol (5051.87 ± 1612.210 vs 22286.73 ± 2780.2 ; $p < 0.000$).

Kesimpulan : Atorvastatin, olmesartan, resveratrol, dan kombinasinya dapat menghambat diferensiasi sel interstitial katup menjadi miofibroblas berdasarkan ekspresi α SMA.

Kata Kunci : Sel interstitial katup, miofibroblas, α -*Smooth Muscle Actin*, atorvastatin, olmesartan, resveratrol.

ABSTRACT

Comparison of Atorvastatin, Olmesartan, and Resveratrol in Rabbit's Valvular Interstitial Cell Inhibition into Myofibroblast based on α – *Smooth Muscle Actin* Expression

Denny Suwanto, Achmad Lefi, Budi Baktijasa Dharmadjati

Background : Rheumatic heart disease are terminal sequelae of valvulitis in acute rheumatic fever. Current treatment of long term secondary antibiotic prophylaxis for rheumatic heart disease prevention, has a low compliance and unsatisfactory long term outcome. 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 atorvastatin, olmesartan, resveratrol, and its combination 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 atorvastatin (10 μ M/L), olmesartan (100 nanomol/L), resveratrol (50 μ M/L), and its combination. 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 : Atorvastatin, olmesartan, resveratrol, and its combination administration were significantly reduced TGF- β 1-induced VIC differentiation into myofibroblast expressed by α SMA levels (atorvastatin 6823 ± 1735.3 , olmesartan 6683.7 ± 2795.05 , resveratrol 14164 ± 3411.73). Combination of atorvastatin-olmesartan-resveratrol exhibit the most potent inhibition compared to control (5051.87 ± 1612.210 vs 22286.73 ± 2780.2 ; $p < 0.000$).

Conclusion : Atorvastatin, olmesartan, resveratrol, and its combination attenuate valvular interstitial cell differentiation into myofibroblast based on α SMA expression.

Keywords : Valvular interstitial cell, myofibroblast, α -Smooth Muscle Actin, atorvastatin, olmesartan, resveratrol.

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN ORISINALITAS.....	iv
PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	v
KATA PENGANTAR.....	vi
ABSTRAK.....	xi
DAFTAR ISI.....	xv
DAFTAR TABEL.....	xx
DAFTAR GAMBAR.....	xxi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxii
DAFTAR SINGKATAN.. ..	xxiii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang Masalah.....	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
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. Atorvastatin	27
2.9. Olmesartan	30
2.10. Resveratrol	33
2.10.1. Sumber dan Bentuk Molekul Resveratrol	33
2.10.2. Mekanisme Antifibrosis Resveratrol.....	34

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	42
4.1. Rancangan dan Desain Penelitian	42
4.2. Tempat dan Waktu Penelitian	44
4.3. Sampel Penelitian.....	44
4.3.1. Besar Sampel Penelitian	44
4.4. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	44
4.4.1 Variabel Independen.....	44
4.4.2. Variabel Dependen	45
4.4.3. Variabel Eksperimental	45
4.4.4. Variabel Kontrol.....	45
4.5. Bahan dan Alat Penelitian	47
4.6. Prosedur Penelitian	49
4.7. Skema Penelitian.....	57
4.8. Analisis Data	59
BAB 5 HASIL PENELITIAN	61
5.1. Hasil Isolasi Sel Interstitial Katup	61
5.2. Ekspresi Penanda Sel Interstitial Katup	62
5.3. Ekspresi Penanda Miofibroblas	63
5.4. Analisis Kuantitas Penanda VIC dan Miofibroblas	64

5.4.1 Analisis Kuantitas Penanda Vimentin Sel Interstitial Katup.....	64
5.4.2 Analisis Kuantitas Penanda α SMA Miofibroblas.....	64
5.5. Ekspresi dan Analisis Kuantitas Penanda α SMA	
pada Kelompok Perlakuan	66
5.6. Analisis Perbandingan Efek Atorvastatin, Olmesartan, dan Resveratrol	
terhadap Kontrol dalam Penghambatan Diferensiasi	
Miofibroblastik berdasarkan Ekspresi α SMA.....	67
BAB 6 PEMBAHASAN	72
6.1. Hasil Isolasi dan Ekspresi Penanda Sel Interstitial Katup	72
6.2. Ekspresi Penanda α SMA Miofibroblas.....	73
6.3. Analisis Kuantitas Ekspresi α SMA Miofibroblas	75
6.4. Efek Atorvastatin terhadap Penghambatan Diferensiasi Miofibroblas	
berdasarkan Ekspresi α SMA.....	77
6.5. Efek Olmesartan terhadap Penghambatan Diferensiasi Miofibroblas	
berdasarkan Ekspresi α SMA.....	80
6.6. Efek Resveratrol terhadap Penghambatan Diferensiasi Miofibroblas	
berdasarkan Ekspresi α SMA.....	83
6.7. Efek Kombinasi Atorvastatin-Olmesartan-Resveratrol terhadap	
Penghambatan Diferensiasi Miofibroblas berdasarkan Ekspresi α SMA ..	86
6.8. Keterbatasan Penelitian	88
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	89
7.1 Kesimpulan	89
7.2 Saran.....	89

DAFTAR PUSTAKA.....	91
LAMPIRAN.....	106

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Klasifikasi Jenis dan Fungsi VIC.....	10
Tabel 4.1. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	45
Tabel 5.1. Rerata Kuantitas Ekspresi Vimentin pada Sel Interstitial Katup	64
Tabel 5.2. Rerata Kuantitas Ekspresi α SMA pada Miofibroblas	65
Tabel 5.3 Uji Normalitas Data dan <i>Mann-Whitney</i> Paparan TGF- β 1 dan Kontrol	65
Tabel 5.4. Kuantitas Ekspresi α SMA pada Kelompok Perlakuan	66
Tabel 5.5. Analisis Perbandingan Efek Atorvastatin, Olmesartan, dan Resveratrol terhadap Kontrol	67
Tabel 5.6. Uji <i>Post-Hoc Mann-Whitney</i>	68

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 2.8. Mekanisme atorvastatin menghambat fibrogenesis	28
Gambar 2.9. Jalur aktivasi angiotensin II- AT ₁ R/AT ₂ R	32
Gambar 2.10. Struktur cis dan trans Resveratrol	34
Gambar 2.11. Interaksi PPAR γ dengan Jalur TGF- β 1/Smad.....	35
Gambar 2.12. Mekanisme Antifibrotik Resveratrol.....	36
Gambar 5.1. Morfologi Sel Interstitial Katup	61
Gambar 5.2. Ekspresi Vimentin pada Sel Interstitial Katup	62
Gambar 5.3. Morfologi Sel Miofibroblas	63
Gambar 5.4. Perbandingan Efek Kelompok Perlakuan terhadap Kontrol	69
Gambar 5.5 Tampilan Mikroskop Cahaya dan Imunofloresensi	70

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Anggaran Penelitian	106
Lampiran 2 Analisis Hasil Uji Statistik	108
Lampiran 3 Surat Kelaikan Etik.....	119

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 Oxyde 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>