

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit jantung rematik merupakan sekuele dari demam rematik akut yang masih merupakan masalah kesehatan masyarakat yang signifikan dengan prevalensi mencapai 33.4 juta kasus dan mortalitas hingga 319.400 pada tahun 2015 (Watkins *et al.* 2017; Ordunez *et al.* 2019; Guilherme dan Kalil 2020). Sekuele ini memiliki angka kesakitan per tahun hidup (*Age-standardised Disability Adjusted Life Years*) sebesar 118.7 per 100.000 populasi. Setiap tahunnya terdapat sebanyak 300.000 hingga 500.000 kasus demam rematik, namun sebanyak 60% mengalami resolusi fase akut dengan progresi menjadi penyakit jantung rematik (Watkins *et al.* 2017; Karthikeyan dan Guilherme 2018). Penyakit jantung rematik melibatkan katup mitral pada 50-60% kasus, lesi multivalvular dan campuran ditemukan pada 20%, dengan patologi yang sering ditemukan adalah stenosis (34% mitral; 9% aorta).

Pada tingkat patologi, fibrosis luas komponen katup menjadi penyebab utama disfungsi katup pada penyakit jantung rematik. Fibrosis katup ini telah dibuktikan oleh Lis Y dkk yang menunjukkan terdapat peningkatan kandungan kolagen, proteoglikan, dan elastin secara signifikan pada katup reumatik dibandingkan katup yang sehat (Lis *et al.* 1987). Paparan inflamasi kronis yang diinduksi dengan TGF- β 1 pada sel interstitial katup akibat *cross reactivity* protein M streptokokus grup A, menginduksi aktivasi jalur pensinyalan Smad, *mitogen-activated protein kinase* (MAPK), dan *extracellular signal-regulated kinase* 1/2

(ERK1/2) akan menyebabkan diferensiasi miofibroblastik, yang secara fungsional memiliki kemampuan induksi sintesis matriks ekstraseluler dua kali lipat lebih poten dibandingkan sel prekusornya sehingga berakibat fibrosis katup (Lijnen *et al.* 2000; Vaideeswar dan Butany 2016).

Pada penyakit jantung rematik, TGF- β 1 telah dibuktikan pada berbagai studi sebagai sitokin utama yang terlibat dalam induksi diferensiasi miofibroblastik (Lijnen *et al.* 2000; Petrov *et al.* 2002; Walker *et al.* 2004; Shao *et al.* 2006; Ogata *et al.* 2016b). Paparan TGF- β 1 dapat menginduksi jalur pensinyalan SMAD dan MAPK dengan efek *downstream* berupa sintesis protein profibrosis serta diferensiasi sel (Attisano dan Wrana 2002; Pardali dan ten Dijke 2012). TGF- β 1 dipilih menjadi sitokin pada penelitian ini untuk menciptakan model peradangan pro fibrotik secara *in vitro*.

WHO merekomendasikan pemberian antibiotik jangka panjang sebagai pencegahan sekunder penyakit jantung rematik. Durasi pemberian antibiotik ini ditentukan oleh komplikasi karditis yang terjadi pada fase akut demam rematik serta usia penderita dengan durasi terpanjang pemberian antibiotik dapat mencapai seumur hidup (Goyal dan Vijayvergiya 2016). Metode profilaksis antibiotik jangka panjang ini memiliki *compliance* yang rendah dari sisi penyedia layanan kesehatan dan pasien (Steer dan Carapetis 2009). Pemberian antibiotik jangka panjang pada proses peradangan kronis dengan inflamasi yang steril juga berpotensi menimbulkan resistensi antibiotik, sehingga bertentangan dengan prinsip pencegahan resistensi antimikroba. Metanalisis oleh Manyeba J dkk yang menginklusi 9 studi dengan total sampel 3008 orang menemukan pemberian

profilaksis antibiotik jangka panjang dengan penisilin mengurangi rekurensi demam reumatik (RR 0.45, 95% CI 0.22 – 0.92), menurunkan kejadian tonsilofaringitis streptokokal (RR 0.84, 95% CI 0.72 - 0.92), namun tidak menunjukkan manfaat terhadap *all cause mortality* (RR1.23 CI 0.78 – 1.94) (Manyemba dan Mayosi 2002). Rendahnya aplikabilitas dan manfaat pemberian profilaksis antibiotik jangka panjang ini pada praktik lapangan menyebabkan efektifitasnya menjadi rendah, sehingga peninjauan alternatif profilaksis penyakit jantung rematik dapat menjadi solusi (Kumar *et al.* 2020).

Intervensi di tahap awal fase peradangan dengan mengambat diferensiasi sel interstitial katup menjadi miofibroblas menggunakan agen antifibrotik menjadi harapan baru untuk memutus jembatan transformasi demam rematik akut menjadi patologi katup pada penyakit jantung rematik. Efek pleiotropik statin menunjukkan potensi antifibrotik melalui penghambatan pensinyalan TGF- β 1 pada fibroblas ventrikel manusia dan penurunan interaksi ligand *oxidized* LDL (*low density lipoprotein*) dengan reseptornya di permukaan sel interstitial katup (Rutkovskiy *et al.* 2017; Du *et al.* 2020). Efek antifibrotik *angiotensin receptor blocker* (ARB) ditunjukkan melalui antagonisme pada reseptor angiotensin II tipe I (AT1R) terhadap pajanan Ang II lokal pada jaringan yang mengalami inflamasi, sehingga terjadi inhibisi pertumbuhan miofibroblas serta induksi sintesis matriks ekstrasel (Yang *et al.* 2005). Resveratrol, suatu polifenol alami menunjukkan efek antifibrotik yang signifikan melalui aktivasi reseptor *peroxisome proliferator-activated γ* (PPAR γ). Dominansi aktivasi PPAR γ dapat menghambat aktivasi jalur

TGF- β 1/Smad3 dan aksis TGF- β 1/STAT3/FOXO1 sehingga menghambat diferensiasi miofibroblas dan sintesis matriks ekstrasel (Chen *et al.* 2018).

Penghambatan fibrogenesis melalui jalur TGF- β 1 dengan menggunakan berbagai agen telah diteliti pada sel alveolar paru (Guzy 2020), sel glomerulus ginjal (Isaka 2018), hepatosit (Masuda *et al.* 2020), miosit (Parichatikanond *et al.* 2020), dan fibroblas ventrikel (Peng *et al.* 2010; Zhou *et al.* 2015), namun hingga saat ini belum terdapat studi yang mempelajari efektifitas antifibrosis statin, ARB, dan resveratrol pada sel interstitial katup. Berdasarkan pertimbangan tersebut, penelitian ini bertujuan untuk menilai efektifitas atorvastatin, olmesartan, dan resveratrol dalam menghambat fibrogenesis pada sel interstitial katup di tahap awal fase peradangan, sehingga proses fibrosis katup dapat dicegah pada fase akut penyakit dan pasien dapat terhindar dari sekuele jangka panjang.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah pemberian Atorvastatin, Olmesartan, Resveratrol, dan kombinasinya dibandingkan perlakuan kontrol dapat menghambat diferensiasi sel intersitial katup kelinci yang diinduksi oleh TGF- β 1 menjadi miofibroblas berdasarkan ekspresi α -*Smooth Muscle Actin* ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Membuktikan efek Atorvastatin, Olmesartan, Resveratrol, dan kombinasinya dalam menghambat diferensiasi sel intersitial katup kelinci

yang diinduksi oleh TGF- β 1 menjadi miofibroblas berdasarkan ekspresi α -*Smooth Muscle Actin*.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Membuktikan kemampuan penghambatan atorvastatin terhadap diferensiasi sel interstitial katup kelinci yang diinduksi oleh TGF- β 1 menjadi miofibroblas berdasarkan ekspresi α -*Smooth Muscle Actin* dibandingkan kontrol.
2. Membuktikan kemampuan penghambatan olmesartan terhadap diferensiasi sel interstitial katup kelinci yang diinduksi oleh TGF- β 1 menjadi miofibroblas berdasarkan ekspresi α -*Smooth Muscle Actin* dibandingkan kontrol.
3. Membuktikan kemampuan penghambatan resveratrol terhadap diferensiasi sel interstitial katup kelinci yang diinduksi oleh TGF- β 1 menjadi miofibroblas berdasarkan ekspresi α -*Smooth Muscle Actin* dibandingkan kontrol.
4. Membuktikan kemampuan penghambatan kombinasi atorvastatin, olmesartan, dan resveratrol, terhadap diferensiasi sel interstitial katup kelinci yang diinduksi oleh TGF- β 1 menjadi miofibroblas berdasarkan ekspresi α -*Smooth Muscle Actin* dibandingkan kontrol.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

1. Menambah dasar pemahaman dan ilmu pengetahuan mengenai peran TGF- β 1 dalam menginduksi diferensiasi sel interstitial katup kelinci menjadi miofibroblas.
2. Menambah dasar pemahaman dan ilmu pengetahuan mengenai pengaruh pemberian atorvastatin, olmesartan, dan resveratrol dalam menghambat diferensiasi sel interstitial katup kelinci menjadi miofibroblas.
3. Menambah dasar pemahaman dan ilmu pengetahuan mengenai pengaruh pemberian intervensi farmakologi dalam menghambat proses fibrosis pada tahap seluler.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Sebagai bahan pertimbangan untuk terapi antifibrosis pada pasien dengan proses akut peradangan katup.
2. Memberikan sarana informasi dalam hal intervensi farmakologis terapi antifibrosis katup pada bidang penyakit jantung struktural sehingga dapat dijadikan acuan untuk penelitian selanjutnya (*in vivo* ataupun uji klinis).