

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). Penyakit jantung rematik juga menyebabkan sekuele yang serius dengan parameter morbiditas seperti 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).

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).

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. 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 $\frac{1}{2}$ (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).

Intervensi di tahap awal fase peradangan dengan menggunakan agen antifibrotik menjadi harapan baru untuk memutus jembatan transformasi demam rematik akut menjadi patologi katup pada penyakit jantung rematik. Paparan inflamasi kronis yang melibatkan 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, induksi sintesis matriks ekstraseluler yang berakibat fibrosis dan distorsi arsitektur katup (Vaideeswar dan Butany 2016).

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), myosit (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 Pirfenidone pada sel interstitial katup jantung. Mekanisme antifibrosis Pirfenidone yang paling menonjol adalah penghambatan TGF- β 1. Namun Pirfenidone juga memiliki efek penghambatan pada PDGF, IL-6, IL-1 β , IL-13, HSP47 dan TNF α . Berbagai jalur penghambatan inilah yang menjadi dasar bahwa Pirfenidone dapat digunakan sebagai obat anti fibrosis.

Berdasarkan pertimbangan tersebut, penelitian ini bertujuan untuk menilai efektifitas Pirfenidone 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

Apakah pemberian Pirfenidone 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 pemberian Pirfenidone 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 Pirfenidone dosis 100 μ M/L 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 Pirfenidone dosis 500 μ M/L 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 Pirfenidone dosis 1000 $\mu\text{M/L}$ terhadap diferensiasi sel interstitial katup kelinci yang diinduksi oleh TGF- β 1 menjadi miofibroblas berdasarkan ekspresi α -*smooth muscle actin* dibandingkan kontrol.
4. Membuktikan adanya perbedaan yang signifikan pada masing-masing dosis Pirfenidone yang diteliti (100 $\mu\text{M/L}$, 500 $\mu\text{M/L}$, dan 1000 $\mu\text{M/L}$) terhadap penghambatan diferensiasi sel interstitial katup kelinci yang diinduksi oleh TGF- β 1 menjadi miofibroblas berdasarkan ekspresi α -*smooth muscle actin*.

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 Pirfenidone 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)