

**PERBANDINGAN EFEK DURASI PAPARAN
OLMESARTAN 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:

**Alamanco Kardinov Kamardikan, dr.
NIM 011728136306**

Pembimbing :

**Prof. Dr. Yudi Her Oktaviono, dr, Sp.JP(K), M.M.
Bambang Herwanto, dr, Sp.JP(K)**

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

**PERBANDINGAN EFEK DURASI PAPARAN
OLMESARTAN 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:

**Alamanco Kardinov Kamardikan, dr.
NIM 011728136306**

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

LEMBAR PENGESAHAN

**PERBANDINGAN EFEK DURASI PAPARAN OLMESARTAN
TERHADAP PENGHAMBATAN DIFERENSIASI SEL INTERSTITIAL
KATUP KELINCI MENJADI MIOFIBROBLAS BERDASARKAN
EKSPRESI α - *SMOOTH MUSCLE ACTIN***

Alamanco Kardinov Kamardikan, dr.
NIM 011728136306

Karya akhir ini telah disetujui untuk diajukan pada tanggal 3 Agustus 2022

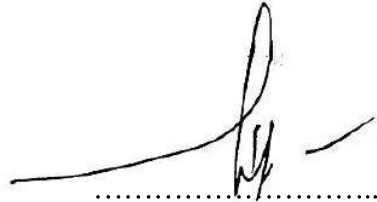
Oleh:

Pembimbing

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



Bambang Herwanto, dr, Sp.JP(K)



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 : Alamanco Kardinov Kamardikan, dr

NIM : 011728136306

Judul Penelitian : **PERBANDINGAN EFEK DURASI PAPARAN
OLMESARTAN 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, 18 Juli 2022

Yang membuat pernyataan,

A 10,000 Indonesian Rupiah stamp is shown, featuring the Garuda Pancasila emblem and the text 'METERAN TEMPEL'. A black ink signature is written over the stamp. The serial number '5A545AJX017204510' is visible at the bottom of the stamp.

Alamanco Kardinov Kamardikan, dr.
NIM. 011728136306

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

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

Nama : Alamanco Kardinov Kamardikan, dr.
NIM : 011728136306
Program Studi : Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah
Departemen : Kardiologi dan Kedokteran Vaskular
Fakultas : Kedokteran Universitas Airlangga
Jenis : Karya Akhir

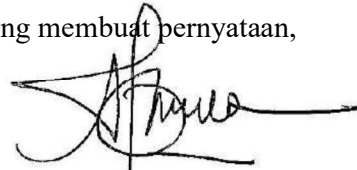
Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Airlangga Surabaya Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non – Exclusive Royalty Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul:

“Perbandingan Efek Durasi Paparan Olmesartan 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.

Surabaya, 18 Juli 2022

Yang membuat pernyataan,



Alamanco Kardinov Kamardikan, 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 Durasi Paparan Olmesartan 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 Prof. Dr. Yudi Her Oktaviono, dr, Sp.JP(K), MM dan Bambang Herwanto, dr., Sp.JP(K)., 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 Subagio, 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. Dr. 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 Pratano, 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., Denny Suwanto, dr. atas kerjasama, dukungan, motivasi dan semangat selama pendidikan.
12. Seluruh rekan-rekan PPDS-1 Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga khususnya atas segala kerjasama, bantuan dan semangat selama pendidikan.
13. Orang tua kandung penulis: Rudi Budi Santoso dan Novem Rini Astutik, serta ayah dan ibu mertua: Saiful Hidayat dan Nuke Purwanti, yang selalu memberi dukungan dan doa selama masa pendidikan. Teman seperjuangan sekaligus istri tercinta: dr. Lutvia Hidayati, Sp.A, serta anak tersayang kami: Muhammad Al Gibran Yusuf.
14. 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 Juli 2022

Alamanco Kardinov Kamardikan, dr.

NIM 011728136306

ABSTRAK

Perbandingan Efek Durasi Paparan Olmesartan Terhadap Penghambatan Diferensiasi Sel Interstitial Katup Kelinci Menjadi Miofibroblas Berdasarkan Ekspresi *Alpha Smooth Muscle Actin*

Alamanco Kardinov Kamardikan, Yudi Her Oktaviono, Bambang Herwanto

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 olmesartan sebagai agen yang bekerja sebagai inhibitor pada reseptor angiotensin II tipe 1 (AT1) 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 olmesartan paparan singkat 30 menit dibandingkan olmesartan paparan berkelanjutan 72 jam 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 olmesartan (100 nanomol/L) sebagai paparan singkat 30 menit dan paparan berkelanjutan 72 jam. 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 olmesartan baik pada paparan singkat 30 menit maupun paparan berkelanjutan 72 jam secara signifikan menurunkan diferensiasi miofibroblastik sel interstitial katup terinduksi TGF- β 1 yang ditandai dengan penurunan ekspresi α SMA pada kedua kelompok perlakuan jika dibandingkan kontrol (olmesartan paparan singkat 30 menit: 9.18 ± 2.25 , olmesartan paparan berkelanjutan 72 jam: 10.13 ± 0.69 , dan kontrol 22.29 ± 2.78 ; $p < 0.001$), namun tanpa perbedaan yang bermakna di antara kedua kelompok perlakuan ($p > 0.403$).

Kesimpulan : Olmesartan baik pada paparan singkat maupun berkelanjutan dapat menghambat diferensiasi sel interstitial katup menjadi miofibroblas berdasarkan

ekspresi α SMA, namun tanpa perbedaan efek inhibisi yang bermakna diantara keduanya.

Kata Kunci : Sel interstitial katup, miofibroblas, *α -Smooth Muscle Actin*, olmesartan paparan singkat 30 menit, olmesartan paparan berkelanjutan 72 jam.

ABSTRACT

Comparison of Olmesartan Exposure Duration in Rabbit's Valvular Interstitial Cell Inhibition into Myofibroblast based on α – Smooth Muscle Actin Expression

Alamanco Kardinov Kamardikan, Yudi Her Oktaviono, Bambang Herwanto

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 olmesartan as an antagonist of angiotensin II type 1 receptor (AT1) was able to inhibit SMAD dependent and MAPK/ERK pathway involved in VIC differentiation and attenuate valvular fibrosis.

Objective : To analyse the effect of olmesartan as short 30 minutes exposure duration compared to continuous 72 hours exposure duration 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 olmesartan (100 nanomol/L) as short 30 minutes exposure duration and as continuous 72 hours exposure duration. 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 : Olmesartan administration either, as short 30 minutes exposure duration or as continuous 72 hours exposure duration, were significantly reduced TGF- β 1-induced VIC differentiation into myofibroblast expressed by α SMA levels compared to control (short 30 minutes exposure duration: 9.18 ± 2.25 , as continuous 72 hours exposure duration: 10.13 ± 0.69 , and control 22.29 ± 2.78 ; $p < 0.001$), but without significant difference between the two treatment groups ($p 0.403$).

Conclusion : Olmesartan both on short and continuous exposure can inhibit the differentiation of valve interstitial cells into myofibroblasts based on the expression of α SMA, but without a significant difference in the inhibitory effect.

Keywords : Valvular interstitial cell, myofibroblast, α -Smooth Muscle Actin, olmesartan as short 30 minutes exposure duration, olmesartan as continuous 72 hours exposure.

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN.....	iv
KATA PENGANTAR	vi
ABSTRAK	xi
ABSTRACT	xii
DAFTAR ISI.....	xv
DAFTAR TABEL.....	xx
DAFTAR GAMBAR.....	xxi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxii
DAFTAR SINGKATAN... ..	xxiii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2. Tujuan Khusus.....	4
1.4. Manfaat Penelitian	5
1.4.1. Manfaat Akademis	5
1.4.2. Manfaat Praktis.....	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1. Sel Interstitial Katup (<i>Valvular Interstitial Cell</i>)	7

2.1.1. Defenisi 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)	12
2.1.2.3. <i>Progenitor Valvular Interstitial Cell</i> (pVIC)	13
2.1.2.4. <i>Activated Valvular Interstitial Cell</i> (aVIC)	14
2.1.2.5. <i>Osteoblastic Valvular Interstitial Cell</i> (obVIC)	16
2.2. Sifat Khusus Sel Interstitial Katup	17
2.2.1. Morfologi Sel Interstitial Katup	17
2.2.2. Marka Spesifik VIC.....	18
2.3. Diferensiasi Sel Interstitial Katup	19
2.3.1. Diferensiasi Miofibroblastik.....	19
2.3.2. Diferensiasi Osteoblastik.....	20
2.4. Miofibroblas.....	22
2.4.1. Defenisi dan Karakteristik Miofibroblas	22
2.5. Patogenesis Fibrosis Katup pada Demam Rematik Akut	26
2.6. Patologi Perubahan Katup pada Penyakit Jantung Rematik	28
2.7. Sifat dan Peran Biokimia <i>Transforming Growth Factor- β1</i>	30
2.8. Matrik Ekstrasel Penyusun Katup.....	33
2.9. Fibrosis.....	34
2.10. Efek In vitro TGF- β 1 pada Fibroblas dan Miofibroblas	36
2.11. Olmesartan	36

BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL	41
3.1. Kerangka Konsep	41
3.2. Keterangan Kerangka Konsep.....	42
3.3. Hipotesis Penelitian.....	43
BAB 4 METODOLOGI PENELITIAN.....	45
4.1. Rancangan dan Desain Penelitian	45
4.2. Tempat dan Waktu Penelitian	46
4.3. Sampel Penelitian.....	46
4.3.1. Besar Sampel Penelitian.....	46
4.4. Variabel Penelitian dan Defenisi Operasional	47
4.4.1 Variabel Independen.....	47
4.4.2. Variabel Independen.....	47
4.4.3. Variabel Eksperimental	47
4.4.4. Variabel Kontrol.....	47
4.5. Alat dan Bahan Penelitian.....	48
4.6. Prosedur Penelitian.....	49
4.7. Alur Penelitian	59
4.8. Analisa Data	60
BAB 5 HASIL PENELITIAN	62
5.1. Hasil Isolasi dan Ekspresi Penanda Sel Interstitial Katup	62
5.2. Ekspresi Penanda Miofibroblas.....	63
5.3. Analisis Kuantitas Penanda VIC dan Miofibroblas	65
5.3.1. Analisis Kuantitas Penanda Vimentin Sel Interstitial Katup	65

5.3.2. Analisis Kuantitas Penanda α SMA Miofibroblas	65
5.4. Ekspresi dan Analisis Kuantitas Penanda α SMA pada Kelompok Perlakuan Olmesartan Paparan Singkat 30 Menit dan Paparan Berkelanjutan 72 jam	67
5.5. Analisis Perbandingan Efek Olmesartan Paparan Singkat 30 Menit dan Olmesartan Paparan Berkelanjutan 72 Jam, terhadap Kontrol dalam Penghambatan Diferensiasi Miofibroblastik berdasarkan Ekspresi α SMA	68
BAB 6 PEMBAHASAN	71
6.1. Hasil Isolasi dan Ekspresi Penanda Sel Interstitial Katup	71
6.2. Ekspresi Penanda α SMA Miofibroblas.....	72
6.3. Analisis Kuantitas Ekspresi α SMA Miofibroblas	74
6.4. Analisis Ekspresi dan Kuantitas Penanda α SMA pada Kelompok Perlakuan Olmesartan Paparan Singkat 30 Menit dan Paparan Berkelanjutan 72 jam.....	76
6.5. Analisis Perbandingan Efek Olmesartan Paparan Singkat 30 Menit dan Olmesartan Paparan Berkelanjutan 72 Jam, terhadap Kontrol dalam Penghambatan Diferensiasi Miofibroblastik berdasarkan Ekspresi α SMA.....	80
6.6. Keterbatasan Penelitian	70
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	82
7.1 Kesimpulan	82
7.2 Saran.....	82

DAFTAR PUSTAKA	84
LAMPIRAN	98
Lampiran 1: Anggaran Penelitian	98
Lampiran 2: Analisis Hasil Uji Statistik	99
Lampiran 3: Surat Kelalihan etik	102

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Klasifikasi Jenis dan Fungsi VIC.....	10
Tabel 2.2. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	55
Tabel 5.1 Rerata Kuantitas Ekspresi Vimentin pada Sel Interstitial Katup	65
Tabel 5.2 Rerata Kuantitas Ekspresi α SMA pada Miofibroblas	66
Tabel 5.3 Uji Normalitas Data dan Mann-Whitney Kelompok Paparan TGF- β 1 dan Kontrol.....	66
Tabel 5.4 Kuantitas Ekspresi α SMA pada Kelompok Perlakuan	67
Tabel 5.5 Analisis Perbandingan Efek Olmesartan Paparan Singkat 30 Menit dan Paparan Berkelanjutan 72 Jam terhadap Kontrol.....	68
Tabel 5.6 Uji Post-Hoc Games-Howell	69

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	15
Gambar 2.4. Morfologi VIC pada Kultur.....	18
Gambar 2.5. Diferensiasi Patologis Sel Intertitial Katup	22
Gambar 2.6. Mikrograf Elektron VIC dan Miofibroblas	23
Gambar 2.7. Jalur Aktivasi TGF- β 1/ Smad dan MAPK.....	26
Gambar 2.8. <i>Aschoff Body</i>	28
Gambar 2.9. Penebalan daun katup, korda, dan fusi komisura	29
Gambar 2.10. <i>Fish mouth appearance</i> dan Penebalan Aparatus	29
Gambar 2.11. Peran TGF- β 1	32
Gambar 2.12. Jalur aktivasi angiotensin II- AT ₁ R/AT ₂ R	38
Gambar 5.1 Morfologi Sel Interstitial Katup	62
Gambar 5.2 Ekspresi Vimentin pada Sel Interstitial Katup	63
Gambar 5.3 Morfologi Sel Miofibroblas dan Ekspresi α SMA pada Imunositokimia dengan Induksi TGF- β 1 dan Kelompok Kontrol.....	65
Gambar 5.4. Ekspresi Imunofloresensi α SMA pada kelompok perlakuan dan kontrol dalam penelitian	70

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Anggaran Penelitian	98
Lampiran 2. Analisis Hasil Uji Statistik	99
Lampiran 3. Surat Kelaikan Etik.....	102

DAFTAR SINGKATAN

α -SMA	: α -Smooth Muscle Actin
ALP	: Alkaline phosphatase
Ang (1-7)	: Angiotensin (1-7)
ANOVA	: Analysis of Variance
AT1R	: Angiotensin II type 1 Receptor
aVIC	: activated VIC
BMP	: Bone Morphogenetic Protein
CD	: Cluster of Differentiation
CBF α 1	: CBF-alpha-1
DC	: Dendritic Cell
DMEM	: Dubelcco's Modified Eagle Medium
ECM	: Extracellular Matrix
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor
EMT	: Endothelial-to-Mesenchymal Transformation
ENPP1	: Ectonucleotide Pyrophosphatase/Phosphodiesterase
EPC	: Endothelial Progenitor Cell
ERK 1/2	: Extracellular-Signal-Regulated Kinase
FGF	: Fibroblast Growth Factor
FSP1	: Fibroblast-Specific Protein-1
FBS	: Fetal Bovine Serum
FITC	: Fluorescein isothiocyanate
FOXO1	: Forkhead Box O1
HA	: Hyaluronic Acid
HAS2	: Hyaluronan Synthase 2
HBSS	: Hank's Balanced Salt Solution
HMG-CoA	: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A
ICAM	: Intracellular Adhesion Molecule
LTBP	: Latent TGF- β -Binding Protein

IL	: <i>Interleukin</i>
JNK	: <i>Jun N-terminal kinase</i>
LAP	: <i>Latency-Associated Peptide</i>
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</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>
MRTF	: <i>Myocardin Related Transcription Factor</i>
MSX-2	: <i>Msh Homeobox 2</i>
NFκB	: <i>Nuclear Factor κB</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>
PPARγ	: <i>Peroxisome Proliferator Activated γ</i>
TNF-α	: <i>Tumor Necrosis Factor α</i>
RUN-X2	: <i>Runt-related transcription factor 2</i>
TLR	: <i>Toll-like receptors</i>
pVIC	: <i>progenitor VIC</i>
qVIC	: <i>quiescent VIC</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-β1	: <i>Transforming Growth Factor β1</i>
TIMP	: <i>Tissue Inhibitor of Metalloproteinase</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>

VEC : *Valve Endothelial Cell*
VE Cadherin : *Vascular Epithelium Cadherin*
VIC : *Valvular Interstitial Cell*