

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 (Guilherme & Kalil, 2020; Ordunez et al., 2019; Watkins et al., 2017). 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 akut dan sebanyak 60% di antaranya mengalami resolusi fase akut dengan progresi menjadi penyakit jantung rematik (Karthikeyan & Guilherme, 2018; Watkins et al., 2017). 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).

Efektifitas jangka panjang tindakan pembedahan katup mitral baik *mitral valve replacement* maupun *mitral valve repair* belum menunjukkan hasil yang memuaskan dengan kesintasan pada tahun kesepuluh sebesar 62% pada kelompok *mitral valve replacement* dan 46% pada kelompok *mitral valve repair* (Thourani et al., 2003). Sementara pada individu yang menjalani *percutaneous mitral commissurotomy* studi kohort prospektif yang dilakukan oleh Bouleti *et al* pada 163

pasien, menunjukkan kesintasan pada tahun ke-20 sebesar 68%, pada tahun ke-20 hanya sebesar 16% pasien yang tidak memerlukan reintervensi (Bouleti et al., 2013).

Berdasarkan paparan data diatas, penggunaan komisurotomi dan operasi penggantian atau perbaikan katup sebagai terapi standar yang tersedia saat ini, menunjukkan rendahnya efektifitas jangka panjang tindakan intervensi katup. Hal ini disebabkan karena tindakan intervensi dengan menggunakan pembedahan (*repair* atau *replacement* katup) dan tindakan minimal invasif (*Percutaneous Mitral Commisurotomy/ PMC* dan *Transcatheter Aortic Valve Replacement/ TAVR*) secara praktis hanya terfokus pada daun katup serta anulusnya saja, padahal proses patologi juga terjadi pada struktur penunjang daun katup pada tingkat seluler terutama fibrosis pada aparatus subvalvular dan *remodelling* miokardial ventrikel maupun atrial akibat pajanan *pressure/ volume overload* dan inflamasi kronis (Yankah et al., 2011).

Intervensi di tahap awal fase akut peradangan dengan menggunakan agen antifibrotik menjadi harapan baru untuk memutus jembatan transformasi demam rematik akut menjadi patologi katup pada penyakit jantung rematik. Pajanan 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 & Butany, 2016). *Angiotensin receptor blocker* (ARB)

merupakan salah satu agen yang memiliki efek antifibrotik 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 (Dulyx et al., 2005).

Stenosis katup merupakan proses terminal respon inflamasi dari fase akut penyakit katup. Berbagai metode tatalaksana stenosis katup secara pembedahan maupun metode minimal invasif telah dikembangkan untuk mengatasi stenosis katup, akan tetapi keterbatasan dalam aspek kemanfaatan jangka panjang, kesintasan, seleksi pasien, serta komplikasi menyebabkan limitasi aplikasi metode ini. 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). Penelitian terakhir oleh Suwanto D et al. menunjukkan efektifitas antifibrosis ARB pada sel interstitial katup (Suwanto, Denny et al. 2022), namun dalam studi tersebut belum menjelaskan perbandingan efek durasi paparan ARB terhadap penghambatan diferensiasi sel interstitial katup jantung menjadi miofibroblas. Berdasarkan pertimbangan tersebut, penelitian ini bertujuan untuk menilai perbandingan durasi paparan olmesartan terhadap efek inhibisi 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 durasi paparan olmesartan yang berbeda memberikan perbedaan efek inhibisi terhadap 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 durasi paparan olmesartan 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 olmesartan dengan paparan singkat 30 menit 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 dengan paparan berkelanjutan 72 jam 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 olmesartan dengan paparan singkat 30 menit dibandingkan dengan paparan berkelanjutan 72 jam

terhadap 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 olmesartan dan durasi paparannya 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. Menjelaskan metode in vitro terkait durasi paparan pemberian olmesartan yang paling efektif dalam menghambat proses miofibrogenesis sel interstitial katup kelinci yang diinduksi oleh TGF- β 1. Sehingga diharapkan dapat menjadi acuan selanjutnya dalam

menentukan dosis efektif dan dosis toksik olmesartan pada VIC katup kelinci.

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).