

**IN VITRO PERBANDINGAN PEMBERIAN
OLMESARTAN DAN DEKSAMETASON TERHADAP
KADAR α -SMOOTH MUSCLE ACTIN (α -SMA)
PADA PENGHAMBATAN
TRANSDIFERENSIASI SEL INTERSTITIAL KATUP
YANG DIINDUKSI OLEH $TGF-\beta 1$ MENJADI
MIOFIBROBLAS**

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



Peneliti:

**Ardianto Nandiwardhana, dr
NIM 011728136309**

Pembimbing :

**Raden Mohammad Budiarto, dr, Sp.JP(K), FIHA
Dr. J. Nugroho Eko Putranto, dr, Sp.JP(K), FIHA**

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

**IN VITRO PERBANDINGAN PEMBERIAN
OLMESARTAN DAN DEKSAMETASON TERHADAP
KADAR α -SMOOTH MUSCLE ACTIN (α -SMA)
PADA PENGHAMBATAN
TRANSDIFERENSIASI SEL INTERSTITIAL KATUP
YANG DIINDUKSI OLEH TGF - β 1 MENJADI
MIOFIBROBLAS SECARA**

KARYA AKHIR

**Untuk Mendapatkan Keterangan Keahlian pada
Program Pendidikan Dokter Spesialis-1
Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga**

**Oleh :
Ardianto Nandiwardhana, dr.
NIM 011728136309**

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

LEMBAR PENGESAHAN

In Vitro Perbandingan Pemberian Olmesartan dan Dekسامetason terhadap Kadar α -smooth muscle actin (α -sma) pada Penghambatan Transdiferensiasi Sel Interstitial Katup yang Diinduksi oleh $TGF-\beta 1$ Menjadi Miofibroblas

Ardianto Nandiwardhana, dr.
NIM. 011728136309

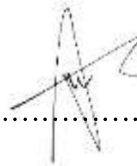
Oleh:

Pembimbing

Raden Mohammad Budiarto, dr Sp.JP(K), FIHA



Dr. J. Nugroho Eko Putranto, dr, Sp.JP(K), FIHA



Mengetahui,

**Koordinator Program Studi
Ilmu Penyakit Jantung dan
Pembuluh Darah**



Dr. Andrianto, dr., Sp.JP(K)

**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 : Ardianto Nandiwardhana, dr.

NIM : 011728136309

Judul Penelitian : **IN VITRO PERBANDINGAN PEMBERIAN OLMESARTAN DAN DEKSAMETASON TERHADAP KADAR α -SMOOTH MUSCLE ACTIN (α -SMA) PADA PENGHAMBATAN TRANSDIFERENSIASI SEL INTERSTITIAL KATUP YANG DIINDUKSI OLEH $TGF-\beta 1$ MENJADI MIOFIBROBLAS**

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, 20 Juli 2022

Yang membuat pernyataan,



Ardianto Nandiwardhana, dr.

NIM. 011728136309

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

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

Nama : Ardianto Nandiwardhana, dr.
NIM : 011728136309
Program Studi : Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah
Departemen : Kardiologi dan Kedokteran Vaskular
Fakultas : Kedokteran Universitas Airlangga
Jenis : Karya Akhir

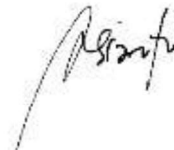
Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Airlangga Surabaya Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non – Exclusive Royalty Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul :

“In Vitro Perbandingan Pemberian Olmesartan dan Deksametason terhadap
Kadar α -smooth muscle actin (α -sma) pada Penghambatan
Transdiferensiasi Sel Interstitial Katup yang Diinduksi oleh $TGF-\beta 1$
Menjadi Miofibroblas”

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, 20 Juli 2022
Yang membuat pernyataan,



Ardianto Nandiwardhana, dr
NIM 011728136309

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa atas berkat, rahmat dan anugerah-Nya sehingga karya akhir dengan judul “In Vitro Perbandingan Pemberian Olmesartan dan Deksametason terhadap Kadar *α -smooth muscle actin (α -sma)* pada Penghambatan Transdiferensiasi Sel Interstitial Katup yang Diinduksi oleh *TGF- β 1* Menjadi Miofibroblas” telah terselesaikan dengan baik. Penulis menyadari bahwa karya akhir ini tidak dapat terselesaikan dengan baik tanpa bantuan, bimbingan dan dorongan dari berbagai pihak. Kepada Raden Mohammad Budiarto, dr Sp.JP(K), FIHA dan Dr. Johannes Nugroho Eko Putranto, 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. Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini.
2. Lembaga Pengelola Dana Pendidikan (LPDP) yang telah mendukung penuh saya selama menempuh studi di kampus ini, baik secara finansial maupun pencapaian saya dalam hal akademik dan non-akademik.
3. 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 atas kesempatan untuk menempuh pendidikan, bimbingan serta bantuannya selama pendidikan.

4. 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
5. 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.
6. 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. Johanes Nugroho Eko Putranto 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.

7. Dr. Purwati, dr., Sp.PD, FINASIM, selaku kepala Pusat Penelitian dan Pengembangan Stem Cell Universitas Airlangga Surabaya beserta jajaran staf dan teknisinya (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.
8. 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.
9. 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.

10. 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.
11. 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
12. Seluruh pasien yang telah dirawat maupun subyek penelitian atas ketulusan dan kerjasamanya, sekaligus menjadi guru bagi penulis selama pendidikan.
13. 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., Denny Suwanto, dr., IGN Iswan Rahmadi Ranuh, dr., Alamanco Kardinov Kamardikan, dr. atas kerjasama, dukungan, motivasi dan semangat selama pendidikan.
14. Rekan satu tim penelitian saya Denny Suwanto, dr., dan Erlangga Diasmara, dr.
15. Seluruh rekan-rekan PPDS-1 Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga khususnya atas segala kerjasama, bantuan dan semangat selama pendidikan.
16. Istri penulis Ferina Oktariani Tariza dan putri penulis Kallaleia Myaree Ariashara tercinta yang menjadi motivasi utama dan senantiasa memberikan semangat dalam pengerjaan tesis ini

17. Orang tua penulis : ayah saya Toto Widiyanto dan ibu saya Reni Kusumowardhani yang selalu mengajarkan nilai-nilai positif dalam kehidupan, dan kakak saya Ardianto Bangkit Riyadi serta adik saya Ardiyanto Aga Surya yang senantiasa mendoakan, memberi dukungan dan semangat selama masa pendidikan.
18. 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, 20 Juli 2022



Ardianto Nandiwardhana, dr.

NIM 011728136309

ABSTRAK

In Vitro Perbandingan Pemberian Olmesartan dan Deksametason terhadap Kadar α -smooth muscle actin (α -sma) pada Penghambatan Transdiferensiasi Sel Interstitial Katup yang Diinduksi oleh $TGF-\beta 1$ Menjadi Miofibroblas

Ardianto Nandiwardhana, Raden Mohammad Budiarto, J. Nugroho Eko Putranto

Latar Belakang : Penyakit jantung rematik merupakan komplikasi lanjut dari peradangan katup yang disebabkan oleh demam rematik. Profilaksis sekunder jangka panjang dengan antibiotik memiliki kepatuhan yang buruk dan kemanjuran yang tidak memuaskan. Penelitian telah menunjukkan bahwa diferensiasi sel interstitial katup menjadi fibroblas memainkan peran penting dalam remodeling katup dan fibrosis. Pemberian deksametason, olmesartan dan kombinasinya dapat menghambat jalur yang bergantung pada SMAD dan MAPK/ERK (*Mitogen-Activated Protein Kinase/Extracellular Signaling Regulatory Kinase*) yang berperan dalam diferensiasi inti fibroblas sel interstitial sehingga fibrosis katup dapat diminimalkan.

Tujuan : Membandingkan potensi penghambatan deksametason, olmesartan dan kombinasinya terhadap diferensiasi sel interstitial katup kelinci yang diinduksi $TGF-\beta 1$ menjadi fibroblas berdasarkan ekspresi α -SMA dibandingkan dengan kontrol.

Metode : Penelitian ini adalah *in vitro laboratory experimental posttest only control group design*. Sel interstitial katup diisolasi dari katup jantung kelinci New Zealand (*Oryctolagus cuniculus*), yang diinduksi fibrosis menggunakan $TGF-\beta 1$ 2,5 ng/ml. Sel-sel interstitial katup yang diberi perlakuan sebelumnya dengan $TGF-\beta 1$ diberikan dengan deksametason (0,1 uM/L), olmesartan (100 nanomol/L) dan kombinasinya. Penghambatan diferensiasi fibroblas diamati dengan imunositokimia berdasarkan ekspresi α -SMA. Signifikansi statistik dianalisis dengan uji statistik *one-way ANOVA* dengan $p < 0,05$ sebagai batas signifikansi.

Hasil : Pemberian deksametason, olmesartan, dan kombinasinya secara signifikan mengurangi diferensiasi miofibroblas yang diinduksi $TGF-\beta 1$ dalam sel katup interstitial yang ditandai dengan penurunan ekspresi α -SMA pada semua kelompok perlakuan (deksametason 6823 ± 1735.3 , olmesartan 6683.7 ± 2795.05). Kapasitas penghambatan tertinggi didapatkan pada kelompok kombinasi, dengan penurunan ekspresi rerata dibandingkan dengan kontrol ($5051,87 \pm 1612,210$ vs $22286,73 \pm 2780,2$; $p < 0,000$).

Kesimpulan : Deksametason, olmesartan, dan kombinasinya secara signifikan mengurangi diferensiasi sel interstisial katup kelinci menjadi miofibroblas berdasarkan ekspresi α -SMA. Potensi terbesar adalah efek gabungan deksametason dan olmesartan, sedangkan deksametason dan olmesartan memiliki potensi yang serupa.

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

ABSTRACT

In Vitro Comparison of Dexamethasone and Olmesartan on α – Smooth Muscle Actin Expression in Valvular Interstitial Cell Inhibition induced by TGF- β 1 into Myofibroblast

Ardianto Nandiwardhana, Raden Mohammad Budiarto, J. Nugroho Eko Putranto

Background : Rheumatic heart disease is a late complication of valvular inflammation caused by rheumatic fever. Long-term secondary prophylaxis with antibiotics has poor adherence and unsatisfactory efficacy. Studies have shown that the differentiation of valvular interstitial cells (VIC) into fibroblasts plays an important role in valvular remodeling and fibrosis. Administration of dexamethasone, olmesartan and their combination can inhibit SMAD-dependent pathways and MAPK/ERK (Mitogen-Activated Protein Kinase/Extracellular Signaling Regulatory Kinase) which play a role in the differentiation of interstitial cell to minimize valvular fibrosis.

Objective : To analyze the effect of dexamethasone, olmesartan, 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 2,5 ng/mL of TGF- β 1 and divided into groups of dexamethasone (0,1 uM/L), olmesartan (100 nanomol/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 : Dexamethasone, olmesartan, and its combination administration were significantly reduced TGF- β 1-induced VIC differentiation into myofibroblast expressed by α -SMA levels (dexamethasone 6823 ± 1735.3 , olmesartan 6683.7 ± 2795.05). Combination of dexamethasone and olmesartan exhibit the most potent inhibition compared to control (5051.87 ± 1612.210 vs 22286.73 ± 2780.2 ; $p < 0.000$).

Conclusion : Dexamethasone, olmesartan, and the combination can significantly reduce the differentiation of rabbit valve interstitial cells into myofibroblasts based on the expression of α -SMA. The greatest potential is the combined effect of dexamethasone and olmesartan, while dexamethasone and olmesartan have the same potential.

Keywords : Valvular interstitial cell, myofibroblast, α -Smooth Muscle Actin, dexamethasone, olmesartan

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN ORISINALITAS.....	iv
PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	v
KATA PENGANTAR.	vi
ABSTRAK	xi
ABSTRACT	xiii
DAFTAR ISI	xv
DAFTAR TABEL	xix
DAFTAR GAMBAR.....	xx
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxi
DAFTAR SINGKATAN..	xxii
BAB I 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.....	4
1.4. Manfaat Penelitian	5
1.4.1. Manfaat Akademis	5
1.4.2. Manfaat Praktis.....	6
BAB II 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	35
2.11. Deksametason	36

2.12. Olmesartan	39
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL.....	44
3.1. Kerangka Konsep	44
3.2. Keterangan Kerangka Konsep.....	45
3.3. Hipotesis Penelitian.....	46
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN.....	48
4.1. Rancangan dan Desain Penelitian	48
4.2. Tempat dan Waktu Penelitian	49
4.3. Sampel Penelitian.....	49
4.3.1. Besar Sampel Penelitian.....	49
4.4. Variabel Penelitian dan Defenisi Operasional	50
4.4.1 Variabel Independen.....	50
4.4.2. Variabel Independen.....	50
4.4.3. Variabel Eksperimental	50
4.4.4. Variabel Kontrol.....	50
4.5. Alat dan Bahan Penelitian.....	51
4.6. Prosedur Penelitian.....	53
4.7. Alur Penelitian	56
4.8. Analisa Data	57
BAB V	58
5.1 Hasil Isolasi Sel Interstitial Katup	58
5.2 Ekspresi Penanda Sel Interstitial Katup	59
5.3 Ekspresi Penanda Miofibroblas.....	60

5.4	Analisis Kuantitas Penanda VIC dan Miofibroblas	61
5.4.1	Analisis Kuantitas Penanda Vimentin Sel Interstitial Katup	61
5.4.2	Analisis Kuantitas Penanda α -SMA Miofibroblas.....	61
5.5	Ekspresi dan Analisis Kuantitas Penanda α -SMA pada Kelompok Perlakuan.....	62
5.6	Analisis Perbandingan Efek Deksametason dan Olmesartan terhadap Kontrol dalam Penghambatan Diferensiasi Miofibroblastik berdasarkan Ekspresi α -SMA	63
BAB VI		68
PEMBAHASAN		68
6.1	Hasil Isolasi dan Ekspresi Penanda Sel Interstitial Katup.....	68
6.2	Ekspresi Penanda α -SMA Miofibroblas.....	69
6.3	Analisis Kuantitas Ekspresi α -SMA Miofibroblas.....	71
6.4	Efek Deksametason terhadap Penghambatan Diferensiasi Miofibroblastik berdasarkan Ekspresi α -SMA	72
6.5	Efek Olmesartan terhadap Penghambatan Diferensiasi Miofibroblastik berdasarkan Ekspresi α -SMA	75
6.6	Efek Kombinasi Deksametason-Olmesartan terhadap Penghambatan Diferensiasi Miofibroblastik berdasarkan Ekspresi α -SMA	79
6.7	Keterbatasan Penelitian	80
BAB VII		82
KESIMPULAN DAN SARAN		82
7.1	Kesimpulan.....	82
7.2	Saran.....	82
DAFTAR PUSTAKA		84
LAMPIRAN		109

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Klasifikasi Jenis dan Fungsi VIC.....	10
Tabel 4.1. Variabel Penelitian dan Defenisi Operasional	50
Tabel 5.1. Rerata Kuantitas Ekspresi Vimentin pada Sel Interstitial Katup	61
Tabel 5.2. Rerata Kuantitas Ekspresi α -SMA pada Miofibroblas.....	62
Tabel 5.3. Uji Normalitas Data dan Mann-Whitney Paparan TGF- β 1 dan Kontrol	62
Tabel 5.4. Kuantitas Ekspresi α -SMA pada Kelompok Perlakuan	63
Tabel 5.5. Analisis Perbandingan Efek Deksametason dan Olmesartan terhadap Kontrol	64
Tabel 5.6. Uji Post-Hoc Mann-Whitney Ekspresi dan Analisis Kuantitas Penanda α -SMA pada Kelompok Perlakuan	64

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.....	17
Gambar 2.5. Diferensiasi Patologis Sel Intertitial Katup	21
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. Mekanisme Deksametason Menginhibisi Fibrogenesis	37
Gambar 2.13. Jalur aktivasi angiotensin II- AT ₁ R/AT ₂ R	40
Gambar 5.1. Morfologi Sel Interstitial Katup	58
Gambar 5.2. Ekspresi Vimentin pada Sel Interstitial Katup	59
Gambar 5.3. Morfologi Sel Miofibroblas	60
Gambar 5.4. Perbandingan Efek Kelompok Perlakuan terhadap Kontrol	65
Gambar 5.5 Tampilan Mikroskop Cahaya dan Imunofloresensi	67

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Anggaran Penelitian	109
Lampiran 2 Analisis Hasil Uji Statistik	111
Lampiran 3 Surat Kelaikan Etik.....	121

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	: Epithelial-Mesenchymal Transition
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	: Jun N-terminal kinase
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*