

BAB I

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). 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 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 dan Butany 2016).

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). Glucocorticoid dapat memberikan beberapa efek anti-aterosklerosis. Studi awal menunjukkan bahwa deksametason mengurangi keparahan aterosklerosis pada model kelinci percobaan (Makheja *et al.* 1989; Asai *et al.* 1993). Timbulnya aterosklerosis dipicu oleh mediator proinflamasi, yang menginduksi molekul adhesi dalam sel endotel dengan mengaktifkan MAPK, terutama p38 MAPK. Peningkatan regulasi DUSP1 (Dual-specificity phosphatase 1) yang diinduksi deksametason menyebabkan inaktivasi p38 MAPK dalam sel endotel yang dimediasi dari ekspresi E-selectin (Fürst *et al.* 2007).

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), namun hingga saat ini belum terdapat studi yang mempelajari efektifitas antifibrosis ARB dan steroid pada sel interstitial katup. Berdasarkan pertimbangan tersebut, penelitian ini

bertujuan untuk menilai efektifitas deksametason dan olmesartan 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 Olmesartan, Deksametason 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 Olmesartan, Deksametason 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 Olmesartan 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 Deksametason 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 kombinasi Olmesartan dan Deksametason 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 Olmesartan dan dehason 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).