

KARYA AKHIR

**EFEK PEMBERIAN ROSUVASTATIN TERHADAP
PENGHAMBATAN DIFERENSIASI SEL INTERSTITIAL
KATUP KELINCI YANG DIINDUKSI OLEH *TRANSFORMING
GROWTH FACTOR- β 1* BERDASARKAN EKSPRESI α -
SMOOTH MUSCLE ACTIN**



Peneliti

Wisda Medika Valentidenta, dr.

NIM. 011818136303

Pembimbing

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

Dr. dr. Achmad Lefi, Sp.JP(K), FIHA, FASCC

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT JANTUNG DAN PEMBULUH DARAH
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA**

2022

**EFEK PEMBERIAN ROSUVASTATIN TERHADAP
PENGHAMBATAN DIFERENSIASI SEL INTERSTITIAL
KATUP KELINCI YANG DIINDUKSI OLEH *TRANSFORMING
GROWTH FACTOR- β 1* 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:

Wisda Medika Valentidenta, dr.

NIM 011818136303

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

2022

LEMBAR PENGESAHAN

Karya Akhir

Efek Pemberian Rosuvastatin terhadap Penghambatan Diferensiasi Sel Interstitial Katup Kelinci yang Diinduksi oleh *Transforming Growth Factor- β 1* berdasarkan Ekspresi α – *Smooth Muscle Actin*

Wisda Medika Valentidenta, dr.
011818136303

Karya akhir ini telah disetujui untuk diajukan pada tanggal 8 November 2022
Oleh:

Pembimbing

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



Dr. dr. Achmad Lefi, Sp.JP(K), FIHA



Mengetahui,

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


Dr. dr. Andrianto, Sp.JP(K)
NIP 19690326 200212 1008

**Ketua Departemen
Kardiologi dan Kedokteran Vaskular**


Prof. Dr. dr. Yudi Her Oktaviono, MM, Sp.JP(K)
NIP 19651008 199001 1001

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS
HASIL PENELITIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Wisda Medika Valentidenta, dr.

NIM : 011818136303

Judul Penelitian : **EFEK PEMBERIAN ROSUVASTATIN TERHADAP PENGHAMBATAN DIFERENSIASI SEL INTERSTITIAL KATUP KELINCI YANG DIINDUKSI OLEH *TRANSFORMING GROWTH FACTOR- β 1* 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, 2 November 2022

Yang membuat pernyataan,



Wisda Medika Valentidenta, dr.
NIM. 011818136303

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

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

Nama : Wisda Medika Valentidenta, dr.
NIM : 011818136303
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:

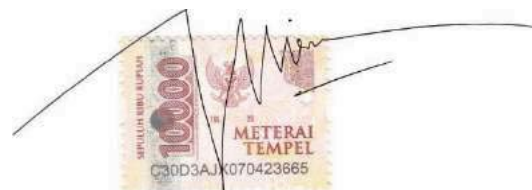
“Efek Pemberian Rosuvastatin terhadap Penghambatan Diferensiasi Sel Interstitial Katup Kelinci yang Diinduksi oleh Transforming Growth Factor- β 1 berdasarkan Ekspresi α – Smooth Muscle Actin”

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.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 2 November 2022

Yang membuat pernyataan,



Wisda Medika Valentidenta, dr
NIM 011818136307

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa atas berkat, rahmat dan anugerah-Nya sehingga karya akhir dengan judul “Efek Pemberian Rosuvastatin terhadap Penghambatan Diferensiasi Sel Interstitial Katup Kelinci yang Diinduksi oleh Transforming Growth Factor- β 1 berdasarkan Ekspresi α – 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. dr. Yudi Her Oktaviono, Sp.JP(K), MM dan Dr. dr. Achmad Lefi, 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 atas kesempatan untuk menempuh pendidikan, bimbingan serta bantuannya selama pendidikan.

2. 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
3. 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 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. 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. M. Rafdi Amadis, 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 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 Ni Putu Anggun Laksmi, dr., Muhammad Gani Ariftrianto, dr., Muhammad Dedy Pratama, dr., Aprilia Romdiyana, dr., Fatimah Azzahra, dr., Erlangga Diasmara Hargiyanto, dr.
dan Denisa Nugrahita Asmarani, dr. atas kerjasama, dukungan, motivasi dan semangat selama pendidikan.
12. Rekan satu tim penelitian saya IGN Iswan Ranuh, dr. dan Erlangga Diasmara Hargiyanto, dr.
13. Seluruh rekan-rekan PPDS-1 Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga khususnya atas segala kerjasama, bantuan dan semangat selama pendidikan.
14. Orang tua penulis: Ayah saya Hartono, dr., Ibu saya Sri Martini Batubara, drg. dan adik saya Evan Eska Meditasiliuka, dr. yang senantiasa mendoakan, memberi dukungan dan semangat selama masa pendidikan.
15. Istri tercinta penulis Dyah Peni Puspitasari, dr., dan anak tercinta penulis Kayla Ashalina Kardia atas kesabaran, kasih sayang, doa dan dukungan tak terhingga selama penulis menjalani Pendidikan

16. Mertua penulis Bapak Apt. Drs. Adi Suroso, M. Farm dan Ibu Prof. Dr. apt. Budi Suprpti, Msi yang senantiasa mendoakan, memberikan dukungan dan semangat selama masa Pendidikan.

17. 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, 2 November 2022

Yang membuat pernyataan,



Wisda Medika Valentidenta, dr
NIM. 011818136303

ABSTRAK

Efek Pemberian Rosuvastatin terhadap Penghambatan Diferensiasi Sel Interstitial Katup Kelinci yang Diinduksi oleh *Transforming Growth Factor-β1* berdasarkan Ekspresi α – *Smooth Muscle Actin*

Wisda Medika Valentidenta, Yudi Her Oktaviono, Achmad Lefi

Latar Belakang: Penyakit jantung rematik merupakan sekuele dari demam rematik akut yang masih merupakan masalah kesehatan masyarakat. Pemberian antibiotik jangka panjang pada proses peradangan kronis dengan inflamasi yang steril selain memiliki *compliance* yang jelek, juga berpotensi menimbulkan resistensi antibiotik. Pada penyakit jantung rematik, diferensiasi sel interstitial katup menjadi miofibroblas berperan penting dalam proses *remodelling* dan fibrosis katup. TGF- β 1 telah dibuktikan pada berbagai studi sebagai sitokin utama yang terlibat dalam induksi diferensiasi miofibroblastik. Pemberian rosuvastatin dengan mekanisme utama menghambat TGF- β 1 akan memberikan alternatif terapi sehingga proses fibrosis katup dapat diminimalisir.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan kemampuan penghambatan rosuvastatin terhadap diferensiasi sel interstitial katup menjadi miofibroblas

Metode: Penelitian ini merupakan in vitro laboratory experimental posttest only control group design. Kelinci New Zealand (*Oryctolagus cuniculus*) jantan berusia 12 minggu dilakukan ekstraksi katup jantung kemudian sel interstitial katup diisolasi. Sel interstitial katup diinduksi fibrosis dengan pemberian TGF- β 1 5 ng/ml kemudian diberikan perlakuan rosuvastatin dosis 10 μ M/L, 25 μ M/L, dan 50 μ M/L.

Hasil: Pada pewarnaan imusitokimia sel interstitial katup terinduksi TGF- β 1 didapatkan ekspresi α SMA 23474 (18452 - 25671) yang membuktikan adanya diferensiasi miofibroblas. Pemberian rosuvastatin dosis 10 μ M/L, 25 μ M/L, dan 50 μ M/L secara signifikan menurunkan ekspresi α SMA pada sel interstitial katup terinduksi TGF- β 1 (4.975 (4.08-13.4), 3.955 (2.88-6.82), 3.9 (2.36-5.01) ($p < 0.01$)). Perbandingan rosuvastatin dosis 10 μ M/L dengan 25 μ M/L dan dosis 10 μ M/L dengan 50 μ M/L didapatkan perbedaan yang signifikan dalam penurunan ekspresi α SMA ($p < 0.001$). Perbandingan rosuvastatin dosis 25 μ M/L dengan 50 μ M/L tidak didapatkan perbedaan yang signifikan dalam penurunan ekspresi α SMA ($p = 0.74$).

Kesimpulan: Rosuvastatin secara signifikan dapat menghambat diferensiasi miofibroblas pada sel interstitial katup yang diinduksi dengan TGF- β 1.

Kata Kunci: Sel interstitial katup, miofibroblas, α -Smooth Muscle Actin, rosuvastatin.

ABSTRACT

Effect of Rosuvastatin on Rabbit Valve Interstitial Cell Differentiation Induced by Transforming Growth Factor- β 1 Based on α – Smooth Muscle Actin Expression

Wisda Medika Valentidenta, Yudi Her Oktaviono, Achmad Lefi

Background: Rheumatic heart disease is a sequela of acute rheumatic fever which is still a public health problem. In rheumatic heart disease, the differentiation of valve interstitial cells into myofibroblasts plays an important role in the remodeling process and valve fibrosis. TGF- β 1 has been proven in various studies as the main cytokine involved in the induction of myofibroblastic differentiation. The administration of rosuvastatin with the main mechanism of inhibiting TGF- β 1 will provide alternative therapy so that the process of valve fibrosis can be minimized.

Objective: This study aims to prove Rosuvastatin's inhibitory ability on the differentiation of valve interstitial cells into myofibroblasts.

Methods: This study is an in vitro laboratory experimental post-test-only control group design. A New Zealand rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) male 12 weeks old heart valve was extracted, and interstitial valve cells were isolated. Valve interstitial cells were induced by fibrosis by administering TGF- β 1 5 ng/ml and then treated with Rosuvastatin at 10 μ M/L, 25 μ M/L, and 50 μ M/L.

Results: On immunohistochemical staining of TGF- β 1-induced valve interstitial cells, the expression of SMA 23474 (18452 - 25671) showed myofibroblast differentiation. Administration of Rosuvastatin at doses of 10 μ M/L, 25 μ M/L, and 50 μ M/L significantly decreased SMA expression in TGF-1-induced valve interstitial cells (4.975 (4.08-13.4), 3.955 (2.88-6.82), 3.9 (2.36- 5.01) ($p < 0.01$)). Comparing a rosuvastatin dose of 10 M/L with 25 M/L and a dose of 10 μ M/L with 50 μ M/L found a significant difference in the decrease in SMA expression ($p < 0.001$). Comparing the rosuvastatin dose of 25 μ M/L with 50 μ M/L did not find a significant difference in the decrease in SMA expression ($p = 0.74$).

Conclusion: Rosuvastatin can significantly inhibit myofibroblast differentiation in interstitial valve cells induced by TGF- β 1.

Keywords: Valve interstitial cells, myofibroblasts, α -Smooth Muscle Actin, rosuvastatin.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
PRASYARAT GELAR	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS.....	iv
PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	v
KATA PENGANTAR.....	vi
ABSTRAK.....	xi
<i>ABSTRACT</i>	xii
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR GAMBAR.....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xviii
DAFTAR SINGKATAN.....	xix
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang Masalah.....	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan Umum.....	5
1.3.2. Tujuan Khusus.....	5
1.4. Manfaat Penelitian	6
1.4.1. Manfaat Akademis	6
1.4.2. Manfaat Praktis.....	6
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1. Sel Interstitial Katup (<i>Valvular Interstitial Cell</i>)	7
2.1.1. Definisi 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)	12
2.1.2.4. <i>Activated Valvular Interstitial Cell</i> (aVIC)	13

2.1.2.5. <i>Osteoblastic Valvular Interstitial Cell (obVIC)</i>	15
2.2. Sifat Khusus Sel Interstitial Katup	16
2.2.1. Morfologi Sel Interstitial Katup	16
2.2.2. Penanda Spesifik VIC	17
2.3. Diferensiasi Sel Interstitial Katup	18
2.3.1. Diferensiasi Miofibroblastik.....	18
2.3.2. Diferensiasi Osteoblastik.....	19
2.4. Miofibroblas	21
2.4.1. Defenisi dan Karakteristik Miofibroblas	21
2.5. Patogenesis Fibrosis Katup pada Demam Rematik Akut	25
2.6. Patologi Perubahan Katup pada Penyakit Jantung Rematik	27
2.7. Sifat dan Peran Biokimia <i>Transforming Growth Factor- β1</i>	28
2.8. Matrik Ekstrasel Penyusun Katup	31
2.9. Fibrosis	32
2.10. Efek <i>In vitro</i> TGF- β 1 pada Fibroblas dan Miofibroblas	33
2.11. Rosuvastatin	34
2.12. Dosis rosuvastatin sebagai antifibrosis pada penelitian <i>in vitro</i>	37
2.13. Ekstrapolasi Dosis Hewan ke Manusia	37
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL	38
3.1. Kerangka Konsep	38
3.2. Keterangan Kerangka Konsep.....	39
3.3. Hipotesis Penelitian.....	40
BAB 4 METODOLOGI PENELITIAN	41
4.1. Rancangan dan Desain Penelitian	41
4.2. Tempat dan Waktu Penelitian	42
4.3. Sampel Penelitian.....	42
4.3.1. Besar Sampel Penelitian.....	42
4.4. Variabel Penelitian dan Defenisi Operasional	42
4.4.1 Variabel Independen.....	42
4.4.2. Variabel Independen.....	42
4.4.3. Variabel Eksperimental	42
4.4.4. Variabel Kontrol.....	42

4.5. Alat dan Bahan Penelitian.....	43
4.6. Prosedur Penelitian.....	45
4.7. Skema Penelitian.....	53
4.8. Analisa Data	54
BAB 5 HASIL PENELITIAN	56
5.1 Hasil Isolasi Sel Interstitial Katup	56
5.2 Ekspresi Penanda Sel Interstitial Katup.....	57
5.3 Ekspresi Penanda Miofibroblas	57
5.4 Analisis Kuantitas Penanda VIC dan Miofibroblas	58
5.4.1 Analisis Kuantitas Penanda Vimentin Sel Interstitial Katup.....	58
5.4.2 Analisis Kuantitas Penanda α -SMA Miofibroblas.....	59
5.5 Ekspresi dan Analisis Kuantitas Penanda α SMA pada Kelompok Perlakuan.....	60
5.6. Analisis Perbandingan Berbagai Dosis Rosuvastatin terhadap Kontrol dalam Penghambatan Diferensiasi Miofibroblastik berdasarkan Ekspresi α SMA.....	61
5.7. Analisis Uji Signifikansi antar Dosis Rosuvastatin dalam Penghambatan Diferensiasi Miofibroblastik berdasarkan Ekspresi α SMA.....	64
BAB 6 PEMBAHASAN	66
6.1 Hasil Isolasi dan Ekspresi Penanda Sel Interstitial Katup	66
6.2 Ekspresi Penanda α SMA Miofibroblas.....	67
6.3 Analisis Kuantitas Ekspresi α SMA Miofibroblas	69
6.4 Efek Rosuvastatin terhadap Penghambatan Diferensiasi Miofibroblastik berdasarkan Ekspresi α SMA.....	70
6.5 Dosis Rosuvastatin terhadap Penghambatan Diferensiasi Miofibroblastik berdasarkan Ekspresi α SMA.....	72
6.6 Keterbatasan Penelitian.....	73
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	75
7.1 Kesimpulan	75
7.2 Saran.....	76
DAFTAR PUSTAKA	78

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Klasifikasi jenis dan fungsi VIC.	10
Tabel 4.1. Variabel penelitian dan definisi operasional	43
Tabel 5.1. Rerata kuantitas ekspresi vimentin pada sel interstitial katup	58
Tabel 5.2. Rerata kuantitas ekspresi α SMA pada miofibroblas.	59
Tabel 5.3. Uji normalitas data dan <i>Mann-Whitney</i> kelompok paparan TGF β 1 dan kontrol.....	59
Tabel 5.4. Kuantitas ekspresi α SMA pada kelompok perlakuan	60
Tabel 5.5. Uji normalitas data dengan menggunakan <i>Kolmogorov-Smirnov</i>	61
Tabel 5.6. Uji <i>Kruskal-Wallis</i> rosuvastatin dan kontrol.....	61
Tabel 5.7. Uji <i>Post-hoc Mann-Whitney</i> rosuvastatin dan kontrol.....	62
Tabel 5.8. Uji <i>Kruskal-Wallis</i> antar dosis rosuvastatin.....	65
Tabel 5.9. Uji <i>Post-hoc Mann-Whitney</i> antar dosis rosuvastatin.....	65

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	14
Gambar 2.4. Morfologi VIC pada kultur	17
Gambar 2.5. Diferensiasi patologis sel interstitial katup	21
Gambar 2.6. Mikrograf elektron VIC dan miofibroblas	22
Gambar 2.7. Jalur aktivasi TGF- β 1/ Smad dan MAPK.....	25
Gambar 2.8. <i>Aschoff body</i>	27
Gambar 2.9. Penebalan daun katup, korda, dan fusi komisura	28
Gambar 2.10. <i>Fish mouth appearance</i> dan penebalan aparatus.....	28
Gambar 2.11. Peran TGF- β 1	31
Gambar 2.12. Referensi konversi dosis obat hewan ke manusia	37
Gambar 3.1 Kerangka konsep	38
Gambar 4.1. Skema penelitian	41
Gambar 4.2 Skema penelitian	53
Gambar 5.1. Morfologi sel interstitial katup.....	56
Gambar 5.2. Ekspresi vimentin pada sel interstitial katup.....	57
Gambar 5.3. Morfologi sel miofibroblas.....	58
Gambar 5.4. Perbandingan efek kelompok perlakuan terhadap kontrol.....	62
Gambar 5.5. Tampilan Mikroskop Cahaya dan Imunofloresensi	63

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Anggaran Penelitian	94
Lampiran 2 Analisis Hasil Uji Statistik	95
Lampiran 3 Surat Kelaikan Etik.....	103

DAFTAR SINGKATAN

α -SMA	: α -Smooth Muscle Actin
ALP	: Alkaline phosphatase
AMPK	: AMP-protein kinase
ANOVA	: Analysis of Variance
aVIC	: activated VIC
BMP	: Bone Morphogenetic Protein
CD	: Cluster of Differentiation
CBF α 1	: CBF-alpha-1
CTGF	: Connective tissue growth factor
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
FPP	: Farnesyl pyrophosphate
GGPP	: Geranylgeranyl-pyrophosphate
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>Lipopysaccharide</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>Diphospate/Monophospate</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	: <i>Valve Endothelial Cell</i>

VE Cadherin : *Vascular Epithelium Cadherin*
VIC : *Valvular Interstitial Cell*