

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kasus demam rematik per tahun mencapai 300.000 hingga 500.000 kasus, dimana sekitar 60% diantaranya mengalami resolusi fase akut dengan berkembang menjadi penyakit jantung rematik yang hingga kini masih menjadi isu kesehatan masyarakat dengan prevalensi tahun 2015 mencapai 33.4 juta kasus dan mortalitas mencapai 319.400 (Watkins *et al.* 2017; Ordunez *et al.* 2019; Guilherme dan Kalil 2020). Penyakit jantung rematik merupakan sekuele post infeksi dari demam rematik akut akibat adanya respon imun tidak normal akibat faringitis oleh karena infeksi *group A β -hemolytic Streptococci* yang menyebabkan adanya kerusakan katup jantung (Passos *et al.* 2021).

Infeksi *group A β -hemolytic Streptococci* terlibat pada patogenesis demam rematik akut melalui antigen protein M. Protein M berinteraksi pada limfosit B menyebabkan Sel B teraktivasi yang menghasilkan antibodi yang dapat mengenali epitop dan mengaktifasi sel T. Adanya sel T yang teraktivasi dapat masuk kedalam katup menyebabkan pelepasan sitokin dan terjadi suatu proses inflamasi. Diantara banyaknya sitokin yang terlibat dalam proses inflamasi, ekspresi tinggi dari *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β) telah terbukti memiliki pengaruh pada terjadinya fibrosis katup (Passos *et al.* 2021). Paparan inflamasi kronis yang melibatkan TGF- β 1 pada sel interstitial katup akibat *cross reactivity* protein M akan mengakibatkan fibrosis dan distorsi arsitektur katup (Vaideeswar dan Butany 2016).

Transforming growth factor (TGF)- β menjadi salah satu sitokin mediator inflamasi yang termasuk dalam superfamili besar dan memiliki peranan penting pada proses seperti proliferasi, penyembuhan luka, dan sintesis molekul matriks ekstraseluler (ECM) yang dimana akan terakumulasi dan berperan pada proses diferensiasi fibroblast. (Hocevar dan Howe 2000). Miofibroblas sendiri memiliki peranan dalam mediasi respon maladaptif terhadap cedera atau jejas yang dimana akan menghasilkan akumulasi protein (ECM yang berlebihan. Elemen sistem imun bawaan juga berperan penting, memfasilitasi transdiferensiasi miofibroblas dan membersihkan jaringan yang rusak dari sel-sel apoptosis dan sisa-sisa ECM.

Pada beberapa studi terdahulu bahwa pada kondisi penyakit jantung rematik, TGF- β 1 telah terbukti memiliki peranan sebagai sitokin utama yang terlibat dalam induksi diferensiasi miofibroblastik (Lijnen *et al.* 2000; Petrov *et al.* 2002; Walker *et al.* 2004; Shao *et al.* 2006; Ogata *et al.* 2016). Paparan TGF- β 1 dapat menginduksi jalur pensinyalan SMAD dan MAPK dengan efek *downstream* berupa sintesis protein promiofibrosis (Attisano dan Wrana 2002; Pardali dan ten Dijke 2012), serta menyebabkan diferensiasi miofibroblastik, yang secara fungsional memiliki kemampuan merangsang sintesis ECM dua kali lipat lebih poten dibandingkan sel prekusornya sehingga berakibat miofibrosis katup (Lijnen *et al.* 2000; Vaideeswar dan Butany 2016). TGF- β 1 dipilih menjadi sitokin pada penelitian ini untuk menciptakan model peradangan pro fibrotik secara *in vitro*.

World health organization (WHO) merekomendasikan pemberian antibiotik jangka panjang sebagai pencegahan sekunder penyakit jantung rematik. Durasi pemberian antibiotik ini ditentukan oleh komplikasi karditis yang terjadi pada fase akut demam rematik serta usia penderita dengan durasi terpanjang pemberian

antibiotik dapat mencapai seumur hidup (Goyal dan Vijayvergiya 2016). Metode profilaksis antibiotik jangka panjang ini memiliki *compliance* yang rendah dari sisi penyedia layanan kesehatan dan pasien (Steer dan Carapetis 2009). Pemberian antibiotik jangka panjang pada proses peradangan kronis dengan inflamasi yang steril juga berpotensi menimbulkan resistensi antibiotik, sehingga bertentangan dengan prinsip pencegahan resistensi antimikroba. Rendahnya aplikabilitas dan manfaat pemberian profilaksis antibiotik jangka panjang ini pada praktik lapangan menyebabkan efektifitasnya menjadi rendah, sehingga peninjauan alternatif profilaksis penyakit jantung rematik dapat menjadi solusi (Kumar et al. 2020).

Intervensi pada tahap awal fase inflamasi dengan obat antifibrotik dapat menjadi harapan baru untuk memutus proses transformasi dari demam rematik akut menjadi kelainan katup pada penyakit jantung rematik. Paparan inflamasi kronis yang melibatkan TGF- β 1 pada sel interstitial katup yang terjadi akibat reaktivitas silang protein M streptokokus grup A, akan menginduksi aktivasi jalur pensinyalan Smad, *mitogen-activated protein kinase* (MAPK), dan *extracellular signal-regulated kinase 1/2* (ERK1/2) yang kemudian menghasilkan diferensiasi miofibroblastik, induksi sintesis matriks ekstraseluler yang berujung pada hasil akhir berupa fibrosis dan kelainan bentuk katup (Vaideeswar dan Butany 2016).

Inhibisi fibrogenesis melalui jalur TGF- β 1 dengan statin telah dipelajari pada berbagai sel, termasuk sel fibroblas paru (Kou *et al.* 2022), sel tubular ginjal (Hamasaki *et al.* 2012), hepatosit (Chong *et al.* 2015), dan fibroblas ventrikel (Du *et al.* 2020). Adanya efek pleiotropik statin yang melibatkan hambatan pada *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A* (HMG-CoA) *reductase* membuktikan adanya potensi sebagai antifibrotik melalui inhibisi pengiriman sinyal TGF- β 1 pada

fibroblas ventrikel manusia serta mengurangi interaksi ligand *oxidized* LDL (*low density lipoprotein*) dengan reseptornya pada permukaan sel interstitial katup dan meningkatkan ekspresi *peroxisome proliferator-activated γ* (PPAR γ) yang dapat menghambat aktivasi jalur TGF- β 1/Smad3 (Rutkovskiy *et al.* 2017; Du *et al.* 2020; Kou *et al.* 2022).

Salah satu statin yang memiliki interaksi ikatan yang kuat dan durasi penghambatan lebih lama pada HMG-CoA reduktase adalah rosuvastatin. Rosuvastatin memiliki *inhibitory concentration* dalam menghambat 50% aktifitas HMG-CoA reduktase lebih rendah daripada statin yang lain serta memiliki efek penurunan LDL-C yang paling efektif (Liao & Laufs 2005; Kou *et al.* 2022). Pada beberapa penelitian rosuvastatin memiliki efek dalam menekan proses fibrogenesis melalui inhibisi jalur TGF- β 1/Smad, aktivasi PPAR γ yang bersifat protektif terhadap fibrosis dan aktifitas HMG-CoA reductase.

Berdasarkan pertimbangan tersebut, penelitian ini bertujuan untuk menilai efektivitas rosuvastatin dalam menghambat fibrogenesis sel interstitial katup pada fase inflamasi tahap awal, sehingga dapat mencegah proses fibrosis katup pada fase akut dan pasien dapat terhindar dari sekuele jangka panjang.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah pemberian Rosuvastatin dibandingkan perlakuan kontrol dapat menghambat diferensiasi sel intersitial katup kelinci yang diinduksi oleh *Transforming Growth Factor- β 1* menjadi miofibroblas berdasarkan ekspresi α -smooth muscle actin ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Membuktikan efek Rosuvastatin dalam menghambat diferensiasi sel intersitial katup kelinci yang diinduksi oleh *Transforming Growth Factor- β 1* menjadi miofibroblas berdasarkan ekspresi α -smooth muscle actin.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Membuktikan kemampuan penghambatan Rosuvastatin dosis 10 μ M/L terhadap diferensiasi sel interstitial katup kelinci yang diinduksi oleh *Transforming Growth Factor- β 1* menjadi miofibroblas berdasarkan ekspresi α -smooth muscle actin dibandingkan kontrol.
2. Membuktikan kemampuan penghambatan Rosuvastatin dosis 25 μ M/L terhadap diferensiasi sel interstitial katup kelinci yang diinduksi oleh *Transforming Growth Factor- β 1* menjadi miofibroblas berdasarkan ekspresi α -smooth muscle actin dibandingkan kontrol.
3. Membuktikan kemampuan penghambatan Rosuvastatin dosis 50 μ M/L terhadap diferensiasi sel interstitial katup kelinci yang diinduksi oleh *Transforming Growth Factor- β 1* menjadi miofibroblas berdasarkan ekspresi α -smooth muscle actin dibandingkan kontrol.
4. Membuktikan adanya perbedaan yang signifikan pada masing-masing dosis Rosuvastatin yang diteliti (10 μ M/L, 25 μ M/L, dan 50 μ M/L) terhadap penghambatan diferensiasi sel interstitial katup kelinci yang diinduksi oleh *Transforming Growth Factor- 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 *Transforming Growth Factor- β 1* dalam menginduksi diferensiasi sel interstitial katup kelinci menjadi miofibroblas.
2. Menambah dasar pemahaman dan ilmu pengetahuan mengenai pengaruh pemberian Rosuvastatin 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).