

**BAB 1****PENDAHULUAN****1.1 Latar Belakang Masalah**

Penyakit jantung reuma masih menjadi penyebab penyakit kardiovaskuler signifikan di dunia. Di negara maju sampai permulaan abad ke 21, masih menjadi problem medik dan *public health* karena mengenai anak (5-15 tahun) dan dewasa muda usia produktif dengan wanita lebih banyak dibanding pria. Penyakit jantung rematik (PJR) merupakan gejala sisa dari demam rematik akut yang disebabkan infeksi kuman Grup A beta *Hemoliticus* Streptokokus (GAS) di daerah faring (Kumar, 2013; Mendis, 2011). Infeksi GAS yang berulang setelah lima minggu akan menyebabkan lesi katup jantung yang progresif dan menetap (Otto, 2014; Marijon, 2008). Respon imun yang berlebihan terhadap epitop bakteri yang spesifik merupakan dasar dari patogenesis penyakit ini (Marijon, 2008).

Banyak faktor yang berpengaruh antara lain faktor sosial ekonomi yang rendah (lingkungan yang kurang sehat menyebabkan anak mengalami infeksi streptokokus grup A yang berulang), akses ke fasilitas kesehatan (terutama pencegahan dan pengobatan), faktor imunologi yang dimediasi genetik untuk penyakit autoimun, (Marijon, 2012; Guilherme, 2010) penduduk yang padat, golongan etnik tertentu, golongan HLA tertentu, daerah iklim sedang, daerah tropis beruaca lembab dan perubahan suhu yang mendadak, dimana permasalahan ini banyak pada negara sedang berkembang, termasuk di Indonesia. (Siregar, 2000) Prevalensi, di negara sedang berkembang berkisar antara 7,9 sampai 12,6 per 1000 anak sekolah dan relatif stabil. Di Indonesia tahun 1981-1990 didapati 0,3-0,8 diantara 1000 anak sekolah dan jauh lebih rendah dibandingkan negara berkembang lainnya. (Siregar, 2007) Data terakhir menyebutkan tahun 2008-2013 di Papua insidennya mencapai 6.84 per 10.000 dengan usia rata-rata  $39,6 \pm 12,5$  tahun. Data kependudukan Bureau 2008, sekitar 80-85 % dari anak muda usia 15 tahun (sekitar 2 miliar) tinggal di daerah endemik penyakit jantung rematik. (Marijon, 2012). prevalensi untuk usia dewasa, di Cina tahun 2002 didapatkan 186/100.000 atau sekitar 2 dari 1000 usia dewasa (Zhimin, 2006), di New Caledonia tahun 2014, prevalensi penyakit jantung reuma pada

usia 18-22 tahun sebesar 5,9 /1000 penduduk (Ledos, 2015), sedangkan di afrika selatan tahun 2006-2007, usia berkisar 32-56 dengan rata-rata 42 tahun (Sliwa, 2010).WHO, tahun 2001 menyebutkan angka mortalitas penyakit jantung reuma 0,5-8,2 per 100.000 penduduk di negara maju,di negara berkembang serta asia tenggara diperkirakan 7,6 per 100.000. (Siregar, 2007)

Penyakit jantung reumatik, sebagai penyebab *Mitral Valve Disease* (MVD), merupakan masalah kardiologi yang penting. Prevalensi di Mesir mencapai 18 per 10.000 populasi. Lesi katup tersering pada penyakit jantung reumatik berupa 90-95% *Mitral valve incompetence* (MI) dan *mitral stenosis* (MS), (Marijon, 2012) ,dan 20-25% melibatkan katup mitral dan aorta (multivalvuler) berupa *Aorta Incompetence* (AI) dan/ atau *Aorta Stenosis* (AS) serta *Tricuspid Incompetence* (TI). AI sering dihubungkan dengan MI, begitu juga TI yang dihubungkan dengan MS oleh karena tingginya tekanan pulmonal dan konsekuensi dilatasi ventrikel kanan. Penyebab primer kelainan katup trikuspid karena penyakit jantung reumatik sangat jarang sekali (Otto, 2014; Aurakzai, 2009) hal ini terlihat tidak ditemukan adanya lesi reumatik pada katup trikuspid<sup>3</sup>. Pada penyakit jantung reumatik, regurgitasi aorta lebih sering terjadi dibandingkan stenosis aorta(Otto, 2014). Penyakit jantung reumatik ini sering muncul gejala saat sudah ada komplikasi, contohnya aritmia (yang tersering fibrilasi atrial), emboli (stroke), gagal jantung, atau *infektive endocarditis*. (Marijon, 2012)

Mekanisme yang mendasari terjadinya penyakit jantung reumatik paska infeksi kuman streptokokus sangat kompleks dan belum sepenuhnya dipahami, pernyataan ini didukung oleh masih sedikit penelitian tentang ini. (Tandon, 2012; Blann, 2003) Beberapa faktor yang mempengaruhi meliputi predisposisi genetik, proses autoimun yang berhubungan dengan aktivasi sitokin pro inflamasi dan molekul mimikri, perubahan hemodinamik yang menyebabkan kerusakan endotel. (Guilberne, 2010; Blann 2003; Bonow, 2008) Perubahan hemodinamik tergantung beberapa faktor yaitu (1) berat dan ringannya obstruksi, (2) kecepatan aliran darah yang melewati katup yang terkena, (3) irama jantung dan frekuensi jantung, dan (4) resistensi pembuluh darah. (Darovic, 1995)

Molekul adesi seperti *Vascular Cell Adhesion Molecule-1* (VCAM-1) dan *P selectin* berpartisipasi aktif dalam proses interaksi sel inflamasi dengan endotel

(Adamopoulos, 2001). *P selectin* berperan dalam hal migrasi leukosit ke tempat inflamasi (Yetkin, 2004; Abbas, 2015) dan berpartisipasi dalam proses interaksi sel inflamasi dengan endotel yang mengaktivasi trombosit yang disertai trombosis pada penyakit kardiovaskuler termasuk penyakit jantung reumatik. *P selectin* dan VCAM-1 telah digunakan sebagai penanda non-invasif untuk evaluasi aktivasi platelet dan disfungsi endotel (Adamopoulos, 2001).

*Selectin* adalah molekul adesi pengikat karbohidrat yang terikat pada *fucosylated and sialylated glycoprotein ligands*, dan dijumpai pada sel endotel, leukosit dan trombosit. *Selectin* terlibat dalam perpindahan sel sistem imun alami, limfosit T dan trombosit. *Selectin* terlibat dalam *lymphocyte homing*, dan pada proses inflamasi akut dan kronis, termasuk inflamasi post-iskemik pada otot, ginjal dan jantung, inflamasi kulit, atherosclerosis, glomerulonefritis dan lupus eritematosus. *P selectin* merupakan bagian dari adesi molekul, berada di  $\alpha$  granula trombosit dan di *Weibel-Palade bodies* di sel endotel. *P-selectin* lah yang paling banyak menarik perhatian karena pada kondisi tertentu diekspresi oleh trombosit dan sel endotel (Lung, 2003), dan *P-selectin*, yang merupakan *selectin* terbesar, dengan massa 140 kDa, membentang kurang lebih 40 nm dari permukaan endotel. (Lung, 2003; Alfonso, 2013).

Penelitian mengenai molekul adesi lain dengan penyakit jantung reumatik pernah diteliti diantaranya keterlibatan VCAM-1 yang memediasi masuknya sel-sel radang ke dalam katup jantung dan selanjutnya menyebabkan lesi pada katup jantung (Cunningham, 2006; Hafez, 2013). Penelitian Hafez dan kawan-kawan menunjukkan kadar molekul adesi termasuk VCAM-1 meningkat signifikan pada pasien demam rematik akut bila dibandingkan orang sehat. Kadar VCAM-1 lebih tinggi ditemukan pada karditis berat bila dibandingkan dengan karditis sedang dan ringan. Kadar VCAM-1 juga lebih tinggi pada pasien dengan lesi katup residual (Hafez, 2013). Penelitian Zhang, Yetkin dan Chen menemukan kadar VCAM-1 meningkat secara signifikan pada penderita PJR bila dibandingkan orang normal (Yetkin, 2004; Zhang, 2005; Chen, 2004). *Vascular Cell Adhesion Molecule -1* dapat digunakan sebagai tanda masih progresifnya inflamasi dan infiltrasi seluler pada katup jantung (Bisno, 2001).

Penelitian yang mempelajari mengenai keterlibatan univalvuler atau multivalvuler akibat proses imun pada PJR sangat jarang sekali. Kadar VCAM-1 darah tepi

berhubungan dengan inflamasi dan timbulnya lesi pada katup jantung serta kemungkinan berhubungan juga dengan jumlah katup yang terlibat pada PJR.

Untuk *P selectin*, sudah ada beberapa studi yang menganalisa kadar *P selectin* darah tepi pada katup mitral atau aorta penyakit jantung reuma, diantaranya Cheng, 2004 dimana *P selectin* signifikan meningkat pada pasien dengan stenosis mitral sedang sampai berat dengan fibrilasi atrial. Chen, 2003 menyimpulkan peningkatan *P selectin* berhubungan dengan tingkat keparahan dari stenosis mitral. Topaloglu, 2007 dan Yetkin, 2003 menyebutkan terjadi penurunan *P selectin* pada pasien stenosis mitral yang telah menjalani prosedur *percutaneous mitral balloon valvuloplasty* (PMBV). Begitu juga untuk kasus katup aorta, Goldsmith, 2000 mengukur konsentrasi *P selectin* pada 61 pasien *moderate-severe aortic valve disease*, dimana terjadi peningkatan kadar *P selectin*. Dimitrow, 2009 meneliti tentang *P selectin* pada 75 pasien stenosis aorta dan didapatkan terjadi peningkatan kadar *P selectin* dua kali lipat dibanding kontrol. Akan tetapi sejauh peneliti membaca, penelitian yang menganalisa kadar *P selectin* darah tepi pada multivalvular masih belum ada. Berdasarkan data tersebut, peneliti ingin menganalisis perbedaan kadar *P selectin* darah tepi antara univalvular dan multivalvular pada penyakit jantung reumatik.

## 1.2 Rumusan Masalah

Apakah kadar *P selectin* darah tepi multivalvular lebih tinggi dari univalvular pada penyakit jantung reumatik

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan umum

Membuktikan adanya perbedaan antara kadar *P selectin* darah tepi pada multivalvular dan univalvular pada penyakit jantung reumatik.

### 1.3.2 Tujuan khusus

1. Membuktikan adanya perbedaan antara kadar *P selectin* darah tepi pada univalvular penyakit jantung reumatik dengan normal
2. Membuktikan adanya perbedaan antara kadar *P selectin* darah tepi pada multivalvular penyakit jantung reumatik dengan normal

3. Menganalisis perbedaan kadar P selectin darah tepi pada univalvular dan multivalvular pada penyakit jantung reumatik

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat teoritis**

Dapat menjadikan kadar P *selectin* darah tepi sebagai penambah pengetahuan mengenai aktivasi platelet pada penyakit jantung reumatik

### **1.4.2 Manfaat praktis**

1. Dapat menjadikan kadar P *selectin* darah tepi sebagai parameter diagnostik progresivitas penyakit jantung reumatik
2. Dapat menjadikan kadar P *selectin* darah tepi sebagai parameter evaluasi terapi penyakit jantung reumatik
3. Dapat menjadikan kadar P *selectin* darah tepi sebagai parameter prognostik penyakit jantung reumatik

