



ARTIKEL PENELITIAN—RESEARCH ARTICLE

# Kadar VCAM-1 Darah Tepi dan Wilkins Score pada Stenosis Mitral Penyakit Jantung Rematik

Romi Ermawan<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Staf Pengajar Bagian Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram – RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat

\*Korespondensi:  
romi.ermawan@gmail.com

## Abstrak

**Latar belakang:** *Vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1) adalah suatu protein penting dalam progresivitas kerusakan katup mitral pada penyakit jantung rematik. Untuk mengukur kerusakan katup mitral dikenal suatu sistem penilaian bernama *Wilkins Score*, yang terdiri atas kategori gangguan mobilitas katup, penebalan katup, kalsifikasi katup dan penebalan sub-valvular. Penelitian ini menganalisis kadar VCAM-1 darah tepi dan *Wilkins Score* pada penderita stenosis mitral penyakit jantung rematik.

**Metode:** Studi analitik-observasional ini menggunakan desain *cross sectional*. Sampel 45 penderita stenosis mitral penyakit jantung rematik dikumpulkan secara *consecutive sampling*. Dilakukan pemeriksaan kadar VCAM-1 darah tepi melalui akses vena tepi, dan dilakukan pemeriksaan ekokardiografi untuk menilai *Wilkins Score* serta parameter terkait lainnya. Sebagai pembandingan dikumpulkan juga data 22 subyek normal.

**Hasil:** Rerata *Wilkins Score* penderita stenosis mitral penyakit jantung rematik adalah  $9,09 \pm 1,81$ . Rerata kadar VCAM-1 darah tepi penderita dan subyek normal, yaitu  $1.155,3 \pm 328,8$  ng/mL dan  $605,5 \pm 100,4$  ng/mL. Terdapat perbedaan kadar VCAM-1 darah tepi yang bermakna diantara kedua kelompok ( $p < 0,001$ ). Didapatkan korelasi positif yang bermakna antara kadar VCAM-1 darah tepi dan gangguan mobilitas katup ( $p < 0,001$ ,  $r = +0,522$ ), penebalan katup ( $p < 0,001$ ,  $r = +0,583$ ), kalsifikasi katup ( $p < 0,001$ ,  $r = +0,538$ ), penebalan sub-valvular ( $p < 0,001$ ,  $r = +0,647$ ), dan *Wilkins Score* ( $p < 0,001$ ,  $r = +0,841$ ).

**Kesimpulan:** Terdapat korelasi positif yang bermakna antara kadar VCAM-1 darah tepi dan *Wilkins Score* pada stenosis mitral penyakit jantung rematik.

**Kata Kunci:** VCAM-1, *Wilkins Score*, Stenosis Mitral, Penyakit Jantung Rematik

## PENDAHULUAN

Penyakit jantung rematik adalah suatu penyakit yang melibatkan kerusakan katup jantung dan disebabkan oleh suatu respon imun lambat yang abnormal terhadap infeksi kuman streptokokus beta hemolitikus grup A.<sup>1</sup> Penyakit ini diawali oleh penyakit demam rematik akut yang memberikan komplikasi non supuratif dan umumnya terjadi pada masa kanak-kanak.<sup>1,2</sup> Data-data statistik yang ada mendukung penyakit jantung rematik sebagai masalah kesehatan di negara manapun. Insidensi penyakit jantung rematik di seluruh dunia berkisar 0.5-11 per 1.000 individu.<sup>3</sup> Data lain menyebutkan insidensi di seluruh dunia mencapai 15.6 juta kasus, dimana

terdapat 282.000 kasus baru setiap tahun dengan kematian sebanyak 233.000 kasus setiap tahun.<sup>4,5</sup> Penyakit ini juga mempengaruhi kualitas hidup dan pertumbuhan ekonomi di suatu negara. Data WHO mencatat jumlah *disability-adjusted life-years lost* sebesar 5.2 juta per tahun di seluruh dunia, dan merupakan penyebab utama kematian dan disabilitas kardiovaskuler pada anak dan dewasa muda di negara-negara berkembang.<sup>1</sup>

Kerusakan jantung permanen yang paling sering ditimbulkan oleh penyakit jantung rematik adalah penyakit jantung katup dengan manifestasi stenosis mitral.<sup>6,7</sup> Stenosis mitral adalah suatu obstruksi pengisian ventrikel kiri setinggi katup mitral sebagai akibat dari abnormalitas struktur aparatus katup mitral, yang menghambat

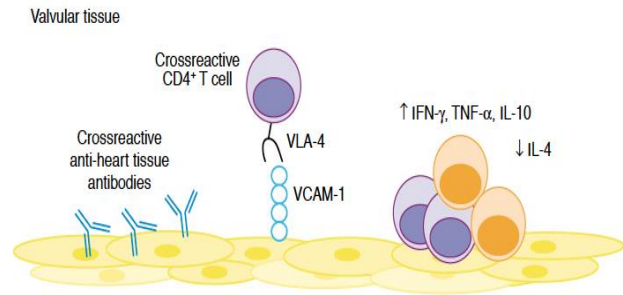
pembukaan katup yang optimal saat fase diastolik. Stenosis mitral murni terjadi pada 40% penderita penyakit jantung rematik, dengan riwayat pernah mengalami demam rematik pada 60% penderita. Rasio wanita berbanding pria adalah 2:1 pada stenosis mitral murni.<sup>6</sup>

*Vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1) adalah suatu protein yang merupakan molekul adhesi transmembran dari kelompok Ig gene superfamily.<sup>8,9,10,11</sup> Komponen ekstraselulernya terdiri atas 6-7 partikel immunoglobulin.<sup>11</sup> Ligand utamanya adalah integrin *very late antigen-4* (VLA4,  $\alpha 4/\beta 1$ ) yang berikatan dengan Ig pertama dan keempat pada sel limfosit dan monosit.<sup>9,11,12</sup> VCAM-1 diekspresikan oleh sel endotelium vaskuler dibawah pengaruh stimulus inflamasi.<sup>11</sup> Ekspresi VCAM-1 diinduksi oleh berbagai *tissue vascular bed* karena suatu *injury* maupun stress melalui berbagai sitokin pro inflamasi.<sup>8,9</sup> Ekspresi VCAM-1 sering ditemui pada penderita penyakit aterosklerosis dan banyak bukti yang mengarah pada peningkatan kadar VCAM-1 berkorelasi dengan destabilisasi plak aterosklerotik.<sup>8,11</sup>

VCAM-1 juga memegang peranan penting dalam memediasi respon imun dan inflamasi non-aterosklerosis. Interaksi VCAM-1 dengan VLA-4 ikut bertanggung jawab atas penyakit-penyakit inflamasi kronis seperti sklerosis multipel, inflammatory bowel disease, artritis rematoid, asma, psoriasis, penolakan transplan dan alergi.<sup>9,13,14</sup> Beberapa penelitian membuktikan dengan memblokir atau menghambat interaksi VCAM-1 dengan VLA-4 ternyata memberikan efek terapi terhadap berbagai penyakit autoimun dan kelainan inflamasi.<sup>15,16</sup>

Produksi *cross reactive autoantibodies* dalam jumlah besar oleh sel limfosit B merupakan proses yang penting pada penumpukan antibodi dan komplemen di jaringan katup jantung.<sup>17</sup> Autoantibodi tersebut bereaksi dengan endotelium katup, menyebabkan inflamasi yang membuat katup rentan terhadap infiltrasi dan serangan sel limfosit T. Katup jantung merupakan sebuah struktur yang avaskuler, sehingga jalan satu-satunya sel-sel inflamasi untuk masuk ke dalam struktur katup adalah melalui endotelium permukaan katup.<sup>3,17</sup> Reaksi inflamasi pada endotelium katup tersebut melalui peranan sitokin TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  dan IFN- $\gamma$  akan meningkatkan

ekspresi VCAM-1.<sup>18</sup> Seperti yang ditunjukkan Gambar 1.



**Gambar 1.** Peran VCAM-1 Dalam Memediasi Infiltrasi Sel Limfosit T Ke Dalam Katup Jantung<sup>20</sup>

VCAM-1 inilah yang kemudian memediasi sel limfosit T CD4+ dan CD8+ untuk melakukan adhesi dan infiltrasi masuk ke dalam katup menembus endotelium permukaan katup.<sup>3,17,19,20,21</sup>

Subset sel limfosit CD4+ Th1 mengakibatkan inflamasi dan cedera sel, sedangkan subset sel limfosit sitotoksik CD8+ merupakan faktor penting dalam proses destruksi jaringan katup jantung.<sup>17</sup> Destruksi tersebut akan membawa katup jantung pada keadaan deformitas dan malfungsi, yang kemudian merangsang neovaskularisasi jaringan katup.<sup>17,21</sup> Apabila terjadi suatu reinfeksi streptokokus grup A maka akan menyebabkan infiltrasi sel lebih mudah melalui aliran darah melalui jaringan yang sudah mengalami neovaskularisasi tersebut.<sup>21</sup>

Tanda patognomonik penyakit jantung rematik adalah adanya *Aschoff Body* yaitu suatu lesi granulomatosa di sepanjang daerah koaptasi katup jantung yang terdiri atas sel limfosit B dan T, makrofag, sel-sel mononuklear, sel-sel multinuklear dan leukosit PMN.<sup>19,20</sup> Infiltrasi limfosit ke dalam katup jantung dapat membentuk *Aschoff Body* pada katup yang merupakan ciri dari lesi inflamasi kronik. Selanjutnya *Aschoff Body* akan mengekspresikan sitokin seperti IL-1 dan TNF yang bisa menyebabkan reaksi imunologis lebih lanjut.<sup>17</sup> Proses radang tersebut dan penumpukan fibrin pada *valvular cusp* mengakibatkan fusi dari komisura katup, pemendekan *chordae tendineae*, dan perubahan morfologi katup. Selama beberapa tahun kedepan, penebalan katup dan kalsifikasi akan terjadi, gerakan leaflet mitral menjadi restriktif, dan mengakibatkan terjadinya stenosis mitral.<sup>7,19</sup> Sebagai akhirnya, begitu penyakit katup menjadi kronik, protein integral yang mendukung



fungsi anatomis seperti vimentin, laminin, collagen dan protein lainnya akan terpapar terhadap sistem imun dan penyebaran epitop autoantigen lebih luas akan terjadi.<sup>19</sup>

Katup mitral yang normal terdiri atas 2 kuspis, yaitu kuspis anterior berbentuk semisirkuler yang menyusun sepertiga lingkaran annular, dan kuspis posterior berbentuk semilunar yang terdiri atas tiga bagian daun katup. Secara histologis, katup mitral yang normal terbentuk dari 3 lapisan. Lapisan fibrosa melapisi katup mitral hingga ke *chordae tendineae* dan ujung muskulus papilaris. Lapisan ventrikularis melapisi katup mitral sisi ventrikuler, tersusun atas jaringan elastis dan dilapisi oleh satu lapis sel endotelium. Lapisan spongiosa melapisi katup mitral sisi atrial, tersusun atas proteoglikans, sel mesenkimal, serat elastis dan kolagen, juga mengandung sel otot jantung yang merupakan kelanjutan dari miokardium atrial.<sup>22,23,24</sup>

Studi-studi histopatologis menunjukkan penyebab utama stenosis mitral karena penyakit jantung rematik adalah jejas paska inflamasi. Pada daun katup mitral terjadi fibrosis, kalsifikasi, ossifikasi dan neovaskularisasi, terkadang disertai infiltrat inflamasi kronik yang prominen dalam bentuk *Aschoff Nodule* yang sering dijumpai pada muskulus papilaris dan *atrial appendage*. Pada spesimen katup mitral yang diperiksa secara mikroskopik, perubahan struktur yang mendasari adalah degenerasi fibrinoid jaringan kolagen. Jaringan ikat interstisial terlihat mengalami edema dan mengandung banyak eosinofil, disertai fragmentasi dan disintegrasi serat kolagen.<sup>22,23,24,25</sup>

Struktur katup jantung normal dalam keadaan non-inflamasi adalah avaskuler dan tipis. Struktur yang tipis ini memungkinkan terjadinya suplai nutrisi secara difusi. Ketika terjadi neoangiogenesis maka terjadi pula peningkatan ketebalan dan kepadatan katup. Adanya neovaskularisasi ini menggambarkan proses rematik yang berulang dengan dilepaskannya *growth factor* angiogenik seperti *fibroblast growth factor*, *vascular endothelial growth factor* dan *transforming growth factor-β* yang diproduksi oleh *mast cell*.<sup>26</sup>

Kalsifikasi katup pada proses rematik merupakan suatu proses inflamasi seluler yang teratur dan berhubungan dengan ekspresi osteoblastik dan neoangiogenesis. Studi-studi

menunjukkan bahwa kalsifikasi katup merupakan *amorphous basophilic areas* yang luas dan dikelilingi oleh sejumlah jaringan fibrotik. Perubahan ini bervariasi, mulai dari dilatasi vaskuler dengan sedikit sel plasma dan limfosit, sampai dengan infiltrasi seluler yang padat termasuk sejumlah sel PMN. Kalsifikasi katup jantung merupakan suatu proses yang aktif, dimana sel-sel lokal mensekresi osteopontin, yaitu suatu protein yang menyebabkan pembentukan tulang. Timbunan kalsium, neoangiogenesis dan inflamasi tersebut menunjukkan gambaran histologi yang relevan yang berujung pada kalsifikasi katup mitral.<sup>26,27</sup> Akhirnya dari semua perubahan histopatologis rematik pada katup mitral tersebut, akan terjadi penebalan daun katup, kalsifikasi dan retraksi, kalsifikasi perianular dengan terbatasnya gerakan anular, fusi daun katup, penebalan *chordae*, pemendekan dan fusi papilaris, yang berujung dengan terjadinya stenosis mitral.<sup>22</sup>

Ekokardiografi memegang peranan utama dalam menegakkan diagnosis stenosis mitral, meliputi konfirmasi diagnosis, kuantifikasi severitas dan konsekuensi klinisnya, dan analisis katup secara anatomis. Sedangkan untuk mengukur severitas stenosis mitral, dipergunakan 4 parameter hemodinamik yaitu *mitral valve area by planimetry* (cm<sup>2</sup>), *mitral valve area by pressure half-time* (cm<sup>2</sup>), *mean pressure gradient* (mmHg) dan *pulmonary artery pressure* (mmHg).<sup>7</sup> Selain parameter tersebut, terdapat parameter yang luas digunakan dalam menentukan severitas stenosis mitral berdasarkan tinjauan anatomi dan fungsional bernama *Wilkins Score*.<sup>6,7,28</sup>

*Wilkins Score* merupakan sebuah sistem penilaian untuk memprediksi keberhasilan *percutaneous transluminal mitral commissurotomy* (PTMC) dan pertama kali diajukan oleh Gerard T Wilkins dan rekan-rekan pada tahun 1988. Sistem penilaian ini menghubungkan karakteristik struktur katup mitral melalui pemeriksaan ekokardiografi dengan hasil PTMC yang optimal, dimana semakin kecil derajat deformitas katup maka semakin besar kemungkinan hasil PTMC yang optimal, demikian juga sebaliknya. Melalui penelitian yang dilakukan oleh Wilkins, *et al.* dibuktikan juga besarnya ukuran orifisium stenosis mitral tidak selamanya berbanding lurus dengan hasil PTMC yang optimal, sehingga diperlukan penilaian parameter-parameter anatomi dan fungsional katup mitral



meliputi gangguan mobilitas katup mitral, penebalan katup mitral, kalsifikasi katup mitral, dan penebalan subvalvuler katup mitral, dengan nilai berskala 1-4 untuk setiap kategori dan memiliki skor total 4-16, yang tercantum pada **Tabel 1**.

**Tabel 1.** Kuantifikasi Severitas Stenosis Mitral Berdasarkan *Wilkins Score*<sup>6,7,28</sup>

Grade	Mobility	Thickening	Calcification	Subvalvular Thickening
1	Highly mobile valve with only leaflet tips restricted	Leaflets near normal in thickness (4-5 mm)	A single area of increased echo brightness	Minimal thickening just below the mitral leaflets
2	Leaflet mid and base portions have normal mobility	Midleaflets normal, considerable thickening of margins (5-8 mm)	Scattered areas of brightness confined to leaflet margins	Thickening of chordal structures extending to one-third of the chordal length
3	Valve continues to move forward in diastole, mainly from the base	Thickening extending through the entire leaflet (5-8 mm)	Brightness extending into the mid-portions of the leaflets	Thickening extended to distal third of the chords
4	No or minimal forward movement of the leaflets in diastole	Considerable thickening of all leaflet tissue (>8-10 mm)	Extensive brightness throughout much of the leaflet tissue	Extensive thickening and shortening of all chordal structures extending down to the papillary muscles

The total score is the sum of the four items and ranges between 4 and 16.

Apabila penderita memiliki skor total < 9 maka besar kemungkinan hasil PTMC akan optimal, sedangkan jika skor total > 11 maka besar kemungkinan hasil PTMC suboptimal. Pada penelitian ini tidak bisa memprediksi hasil PTMC dengan skor total 9-11.<sup>28</sup>

Saat ini selain untuk memprediksi keberhasilan PTMC, *Wilkins Score* juga dimanfaatkan untuk menilai severitas stenosis mitral pada penyakit jantung rematik. Meskipun demikian sistem penilaian ini tetap memiliki keterbatasan. Analisis ekokardiografi dilakukan berdasarkan penilaian kualitatif katup mitral dan aparatusnya, meskipun kemudian penilaian tersebut dikonversikan dalam bentuk skor. Kemudian dapat juga terjadi perbedaan hasil penilaian diantara observer untuk masing-masing parameter tersebut. Meskipun demikian, variabilitas interobserver dan intraobserver pada observer yang sudah berpengalaman adalah rendah.<sup>28</sup>

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan studi analitik observasional dengan menggunakan desain *cross sectional*.<sup>29</sup> Penelitian dilakukan di Ruang Ekokardiografi RSUD dr.Soetomo Surabaya pada 16 Desember 2013 sampai dengan 28 Maret 2014.

Populasi penelitian adalah pasien dengan stenosis mitral penyakit jantung rematik yang berobat ke Poli Jantung atau yang sedang menjalani

rawat inap di Ruang Camelia RSUD dr.Soetomo Surabaya.<sup>30</sup> Pengambilan sampel penelitian dilakukan secara *consecutive sampling*, dimana semua subyek yang datang dan memenuhi kriteria pemilihan dimasukkan dalam penelitian sampai jumlah sampel yang diperlukan terpenuhi.<sup>30</sup> Kriteria inklusi sampel meliputi: bersedia untuk berpartisipasi dalam penelitian dan menandatangani surat pernyataan *informed to consent*, menderita stenosis mitral penyakit jantung rematik, dan laki-laki atau perempuan yang berusia diatas 15 tahun. Sedangkan kriteria eksklusi sampel meliputi: pernah menjalani *percutaneous transluminal mitral commissurotomy* (PTMC), pernah menjalani pembedahan jantung *mitral valve repair/replacement* (MVR), menderita penyakit jantung koroner, menderita penyakit diabetes melitus, menderita penyakit hipertensi, menderita penyakit obesitas, menderita penyakit alergi dan autoimun, memiliki kadar LDL-C yang tinggi (>130 mg/dL), merokok, berusia lanjut ( $\geq 60$  tahun), sedang hamil, atau menderita penyakit keganasan. Setelah dilakukan perhitungan sampel dengan menggunakan tingkat kesalahan tipe I sebesar 5% (1.64), kesalahan tipe 2 sebesar 10% (1.28), dan  $r = 0.5$ , maka didapatkan  $N=31.28$  sampel, dibulatkan menjadi 32 sampel.

Variabel independen penelitian ini adalah kadar VCAM-I darah tepi (skala rasio), sedangkan variabel dependen adalah gangguan mobilitas katup mitral (skala ordinal), penebalan katup mitral (skala ordinal), kalsifikasi katup mitral (skala ordinal), penebalan subvalvuler katup mitral (skala ordinal), dan *Wilkins Score* (skala ordinal). Variabel perancu meliputi penyakit aterosklerosis, penyakit alergi-autoimun, dan penyakit keganasan.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang ditentukan pada penelitian ini, didapatkan jumlah sampel penelitian sebanyak 45 responden penderita stenosis mitral penyakit jantung rematik dan 22 responden subyek normal. Karakteristik penderita tercantum pada **Tabel 2**. Sedangkan karakteristik hasil ekokardiografi sampel tercantum pada **Tabel 3**.



**Tabel 2.** Karakteristik Penderita Stenosis Mitral Penyakit Jantung Rematik (n=45)

Umur (tahun), mean $\pm$ SD (rentang)		41,16 $\pm$ 9,11 (22-59)
Kategori usia, n (%)	20 - 29 tahun	5 (11,1)
	30 - 39 tahun	14 (31,1)
	40 - 49 tahun	19 (42,2)
	50 - 59 tahun	7 (15,6)
Jenis kelamin, n (%)	Laki-laki	10 (22,2)
	Perempuan	35 (77,8)
Asal penderita, n (%)	Poli jantung	36 (80,0)
	Ruang jantung	9 (20,0)
Lama keluhan (tahun), mean $\pm$ SD (rentang)		3,98 $\pm$ 1,96 (1-7)
EKG, n (%)	Sinus	7 (15,6)
	Fibrilasi atrial	38 (84,4)
CTR (%), mean $\pm$ SD (rentang)		61,98 $\pm$ 5,28 (53-78)
NYHA FC, n (%)	II	41 (91,1)
	III	3 (6,7)
	IV	1 (2,2)

CTR: cardio-thoracic rate, NYHA FC: New York Heart Association Functional Class, EKG: elektrokardiografi

**Tabel 3.** Karakteristik Ekokardiogram Penderita Stenosis Mitral Penyakit Jantung Rematik (n=45)

MVA by Planimetry (cm <sup>2</sup> ), mean $\pm$ SD (rentang)		0,78 $\pm$ 0,27 (0,3-1,4)
MVA by PHT (cm <sup>2</sup> ), mean $\pm$ SD (rentang)		0,75 $\pm$ 0,24 (0,3-1,3)
MV mean PG (mmHg), mean $\pm$ SD (rentang)		12,58 $\pm$ 4,31 (5,22-26,03)
Wilkins Score, mean $\pm$ SD (rentang)		
Skor gangguan mobilitas katup mitral		2,49 $\pm$ 0,55 (1-3)
Skor penebalan katup mitral		2,27 $\pm$ 0,75 (1-3)
Skor kalsifikasi katup mitral		2,11 $\pm$ 0,53 (1-3)
Skor penebalan sub-valvular		2,22 $\pm$ 0,74 (1-4)
Skor total		9,09 $\pm$ 1,81 (5-12)
Klasifikasi Wilkins Score, n (%)		
$\leq$ 8		13 (28,9)
$>$ 8		32 (71,1)
Est RAP (mmHg), mean $\pm$ SD (rentang)		10,44 $\pm$ 3,67 (5-20)
Hipertensi Pulmonalis, n (%)		
Ringan		12 (26,7)
Sedang		16 (35,6)
Berat		17 (37,8)
Est PASP (mmHg), mean $\pm$ SD (rentang)		74,49 $\pm$ 22,34 (30,38-118,85)
Trombus LA, n (%)		
Tidak ada		40 (88,9)
Ada		5 (11,1)
LASEC, n (%)		
Tidak ada		26 (57,8)
Ada		19 (42,2)
Diameter LA (cm), mean $\pm$ SD (rentang)		4,84 $\pm$ 1,19 (2,24-8,80)
Keterlibatan lesi katup aorta, n (%)		
Tidak		22 (48,9)
Ya		23 (51,1)





Lesi katup mitral, n (%)	
Stenosis mitral murni	22 (48,1)
Stenosis-insufisiensi mitral	23 (51,1)

Est: estimation, MVA: mitral valve area, PHT: pressure-half time, PG: pressure gradient, MV: mitral valve, RAP: right atrial pressure, PASP: pulmonary arterial systolic pressure, LA: left atrial, LASEC: left atrial spontaneous echo contrast

Terdapat perbedaan rerata kadar VCAM-I darah tepi yang cukup besar antara penderita stenosis mitral penyakit jantung rematik dan subyek normal, yaitu  $1.155,3 \pm 328,8$  ng/mL berbanding  $605,5 \pm 100,4$  ng/mL. Untuk melihat kemaknaan perbedaan diantara kedua kelompok tersebut, dilakukan uji komparasi secara statistika. Pengujian diawali dengan menguji normalitas distribusi sebaran data kadar VCAM-I darah tepi menggunakan uji Kolmogorov-Smirnov dengan hasil sebaran data berdistribusi normal. Lalu dilakukan uji komparasi T-Dua-Sampel-Bebas pada dua kelompok tersebut dan didapatkan hasil perbedaan kadar VCAM-I darah tepi yang bermakna antara penderita stenosis mitral

penyakit jantung rematik dan subyek normal ( $p < 0,001$ ). Kadar VCAM-I darah tepi tersebut tercantum pada **Tabel 4**.

Dilakukan pengujian korelasi secara statistika antara kadar VCAM-I darah tepi dan Wilkins Score menggunakan uji korelasi non-parametrik Spearman, dan didapatkan hasil korelasi positif yang bermakna antara kadar VCAM-I darah tepi dan gangguan mobilitas katup mitral ( $p < 0,001$ ,  $r = +0,522$ ), penebalan katup mitral ( $p < 0,001$ ,  $r = +0,583$ ), kalsifikasi katup mitral ( $p < 0,001$ ,  $r = +0,538$ ), penebalan sub-valvular ( $p < 0,001$ ,  $r = +0,647$ ), dan Wilkins Score ( $p < 0,001$ ,  $r = +0,841$ ). Hasil analisis statistika tercantum pada **Tabel 5**.

**Tabel 4.** Kadar VCAM-I Darah Tepi (ng/mL)

Grup	n	Mean $\pm$ SD (rentang)	p
Penderita	45	$1.155,3 \pm 328,8$ (761,1-2.220,0)	< 0,001
Subyek normal	22	$605,5 \pm 100,4$ (469,9-811,9)	

Nilai normal: 349-991 ng/mL, uji komparasi T-Dua-Sampel-Bebas

**Tabel 5.** Hasil Analisis Uji Korelasi antara Kadar VCAM-I Darah Tepi dan Wilkins Score

		Gangguan mobilitas katup mitral	Penebalan katup mitral	Kalsifikasi katup mitral	Penebalan sub-valvular	Wilkins Score
Kadar VCAM-I darah tepi	r	+0,522	+0,583	+0,538	+0,647	+0,841
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
	n	45	45	45	45	45

Uji korelasi Spearman

Penelitian ini mengambil populasi penderita stenosis mitral penyakit jantung rematik yang belum mengalami suatu tindakan intervensi apapun pada katupnya, sehingga tindakan PTMC dan MVR dimasukkan sebagai kriteria eksklusi. Hal ini dilakukan agar deformitas katup yang sebenarnya dapat dinilai secara obyektif menggunakan Wilkins Score. Beberapa faktor yang berpotensi meningkatkan aktivitas dan kadar VCAM-I juga

berusaha dikendalikan dengan memasukkan penyakit jantung koroner, diabetes melitus, hipertensi, obesitas, alergi dan penyakit autoimun, kadar LDL yang tinggi, merokok dan penyakit keganasan sebagai kriteria eksklusi. Hal ini dilakukan agar analisis kadar VCAM-I benar-benar hanya terkait oleh penyakit jantung rematik.

Penderita yang terjaring secara umum memiliki status penyakit yang sudah berat. Hal ini ditandai dengan sebagian besar penderita sudah



jatuh ke dalam kelainan irama fibrilasi atrial, sudah mengalami kardiomegali, memiliki derajat stenosis mitral yang berat, sudah terjadi gangguan hemodinamik dengan rerata nilai MV mean PG yang tinggi, dan sudah mengalami dilatasi atrium kiri. Disamping itu, kasus-kasus stenosis mitral yang terjaring sebagian besar harus ditangani dengan strategi pembedahan karena memiliki nilai *Wilkins Score* >8. Lesi katup yang ditemui juga tidak hanya melibatkan katup mitral murni saja, akan tetapi setengah dari keseluruhan kasus melibatkan katup aorta, sehingga strategi intervensi perkutan seperti PTMC sudah tidak mendapatkan tempat lagi.

Setidaknya terdapat tiga hal yang menjelaskan terjadinya homogenitas severitas katup yang berat tersebut. Pertama, hal ini menilik tempat penelitian yang dilakukan di RSUD dr. Soetomo yang merupakan rumah sakit bertipe A dan sebagai pusat rujukan tertinggi di Indonesia Bagian Timur. Sehingga jenis kasus yang diterima merupakan kasus terminal yang sudah tidak tertangani di fasilitas pelayanan kesehatan primer maupun sekunder. Kedua, kurang optimalnya penanganan yang dilakukan oleh fasilitas pelayanan kesehatan primer maupun sekunder sebelumnya. Hal ini dapat terkait dengan keterbatasan berbagai faktor yang kompleks, seperti jumlah tenaga kesehatan, pengetahuan dan keterampilan tenaga kesehatan, sampai dengan jumlah sarana dan prasarana penunjang kesehatan. Meskipun demikian, jika berbagai faktor kompleks tersebut diatasi, sepertinya tidak begitu banyak menekan angka penyakit ini. Ini disebabkan penyakit jantung rematik merupakan penyakit yang sangat membutuhkan strategi intervensi maupun pembedahan, sehingga kasus ini merupakan kasus untuk fasilitas kesehatan tersier. Ketiga, keterlambatan penderita dalam menyadari penyakitnya dan memeriksakan diri ke tenaga kesehatan. Hal ini terkait dengan tingkat pendidikan masyarakat dan dikenal-tidak-nya penyakit jantung rematik.

VCAM-1 merupakan suatu protein adhesi transmembran yang ekspresinya akan meningkat dalam keadaan inflamasi. Sejauh ini banyak sekali literatur membuktikan besarnya peran VCAM-1 pada penyakit aterosklerosis. Untuk menyingkirkan pengaruh aterosklerosis terhadap VCAM-1, sejumlah penyakit aterosklerosis beserta

faktor-faktor risikonya disingkirkan terlebih dahulu dalam kriteria eksklusi. Ternyata dalam teknis penelitian, menyingkirkan faktor-faktor risiko aterosklerosis pada penderita stenosis mitral penyakit jantung rematik relatif mudah. Bahkan bisa dikatakan terdapat kecenderungan penderita stenosis mitral penyakit jantung rematik memiliki kondisi yang bertentangan dengan faktor-faktor risiko aterosklerosis. Hal ini menjadi nilai diagnostik yang sangat penting jika akan memanfaatkan pemeriksaan VCAM-1 pada penderita penyakit jantung rematik, karena klinisi tidak akan terlalu bersusah payah menyingkirkan faktor-faktor resiko aterosklerosis.

Infiltrasi sel limfosit T CD4+ dan CD8+ yang dihasilkan oleh mekanisme *molecular mimicry* ke dalam katup merupakan kejadian imun terpenting yang bertanggung jawab atas terjadinya kerusakan katup jantung pada penyakit jantung rematik. Literatur menyebutkan, untuk menembus masuk ke dalam katup jantung yang merupakan suatu struktur avaskuler, dibutuhkan suatu protein adhesi transmembran yaitu VCAM-1 yang memediasi infiltrasi sel-sel radang tersebut. Peran VCAM-1 menjadi sangat penting karena rangkaian peristiwa imun selanjutnya sangat tergantung oleh aktivitas dan kadar VCAM-1. Sehingga aktivitas dan kadar VCAM-1 akan meningkat pada penderita penyakit jantung rematik.<sup>2,4,21,31,32,33,34</sup> Berbeda halnya dengan populasi normal yang tidak mengalami mekanisme *molecular mimicry*, tidak terbentuk sel limfosit T CD4+ dan CD8+ yang spesifik terhadap katup jantung, sehingga tidak ada rangsangan ekspresi VCAM-1 pada endotelium katup jantung. Dengan kata lain aktivitas dan kadar VCAM-1 tidak akan setinggi pada penderita penyakit jantung rematik.

Untuk membuktikan kajian literatur tersebut, pada penelitian ini dilakukan analisis kadar VCAM-1 darah tepi. Pemilihan akses darah tepi vena dilakukan karena selain pengambilan sampel mudah dilakukan dan dengan mudah dapat diaplikasikan oleh para klinisi di lapangan, penelitian-penelitian lainnya terkait VCAM-1 pada penyakit jantung rematik juga dilakukan dengan akses yang sama. Penelitian ini berhasil membuktikan bahwa terdapat perbedaan kadar VCAM-1 darah tepi yang bermakna antara penderita stenosis mitral penyakit jantung rematik dan subyek normal. Hasil ini memperkuat temuan



yang diperoleh Yetkin, *et al.* pada penelitiannya yang menyebutkan bahwa terdapat peningkatan ekspresi VCAM-I, ICAM-I dan E-selectin yang bermakna pada penderita stenosis mitral penyakit jantung rematik dibandingkan pada subyek normal.<sup>35</sup> Sehingga disimpulkan bahwa VCAM-I memang berperan penting dalam patogenesis stenosis mitral penyakit jantung rematik.

Subset sel limfosit CD4+ Th1 yang berhasil masuk ke dalam katup jantung selanjutnya akan menyebabkan inflamasi dan cedera sel, sedangkan subset sel limfosit sitotoksik CD8+ akan menyebabkan destruksi jaringan katup jantung. Selanjutnya akan terjadi rentetan perubahan histologis pada katup jantung khususnya katup mitral dengan severitas yang terus berjalan secara kronik.<sup>2,4,21,31,32,33,34</sup> Severitas ini secara anatomis maupun fungsional bisa digambarkan derajatnya oleh suatu sistem skoring bernama *Wilkins Score*. Sehingga antara sel limfosit T CD4+ dan CD8+ yang spesifik terhadap katup jantung, aktivitas dan kadar VCAM-I dan tingginya nilai *Wilkins Score* memiliki hubungan sebab akibat yang linier.

Penelitian ini juga berhasil membuktikan bahwa terdapat korelasi positif yang bermakna antara kadar VCAM-I darah tepi dan *Wilkins Score* beserta keempat komponennya. Kekuatan korelasi yang didapat adalah positif sedang untuk gangguan mobilitas katup mitral, penebalan katup mitral, dan kalsifikasi katup mitral. Kekuatan korelasi positif kuat didapatkan pada penebalan sub-valvular, sedangkan kekuatan korelasi positif sangat kuat didapatkan pada *Wilkins Score* secara total. Temuan ini menunjukkan bahwa kadar VCAM-I darah tepi berkorelasi positif secara bermakna terhadap derajat severitas stenosis mitral penyakit jantung rematik.

Berdasarkan hasil penelitian ini, pemeriksaan kadar VCAM-I darah tepi berpotensi memiliki peranan penting dalam penatalaksanaan stenosis mitral penyakit jantung rematik. Berdasarkan kekuatan korelasi tersebut, selain bermanfaat dalam hal diagnostik, kadar VCAM-I darah tepi juga mampu memperkirakan derajat severitas stenosis mitral penyakit jantung rematik. Tidak hanya itu, VCAM-I berpotensi menjadi suatu titik tangkap terapi yang baru dalam memodifikasi progresivitas kerusakan katup pada penyakit jantung rematik, sekaligus dapat dimanfaatkan sebagai suatu parameter evaluasi

terapi. Disamping itu, dengan mengetahui seberapa tinggi kadar VCAM-I darah tepi pada penderita stenosis mitral penyakit jantung rematik, maka dapat diprediksikan bagaimana prognostik penderita tersebut dan pilihan strategi apakah yang sesuai diantara PTMC ataupun pembedahan.

Disamping temuan-temuan diatas, terdapat satu hal yang belum terungkap mengenai peran VCAM-I pada penyakit jantung rematik. Apabila katup mitral sudah mengalami destruksi akan dilanjutkan oleh proses neovaskularisasi jaringan katup, sehingga jaringan katup yang semula avaskuler akan menjadi jaringan yang vaskuler. Seharusnya peran VCAM-I menjadi menurun pada keadaan kronik mengingat infiltrasi sel limfosit T CD4+ dan CD8+ ke dalam jaringan katup dapat melalui akses pembuluh darah neovaskularisasi selain melalui akses transmembran endotelium katup. Dan mengingat penelitian ini dilakukan pada penderita penyakit jantung rematik yang kronik dengan rerata severitas katup yang berat, bisa dipastikan para penderita sudah mengalami neovaskularisasi jaringan katup yang bermakna. Akan tetapi kadar VCAM-I masih tetap tinggi pada penderita dan meningkat secara linier mengikuti tingginya nilai *Wilkins Score*. Setidaknya terdapat tiga kemungkinan yang bisa diusulkan. Pertama, infiltrasi sel limfosit T CD4+ dan CD8+ melalui jalur transmembran endotelium memang merupakan jalur utama infiltrasi dibandingkan melalui jalur pembuluh darah neovaskularisasi. Kedua, terdapat suatu peristiwa imunologis yang melibatkan VCAM-I pada penyakit jantung rematik yang menyebabkan aktivitas dan kadar VCAM-I masih tetap tinggi, dan peristiwa ini belum terungkap secara imunologi. Ketiga, faktor *shear stress* terhadap endothelium rongga atrium kiri yang dapat disebabkan oleh tekanan atrium kiri yang tinggi maupun fibrilasi atrial yang diakibatkan oleh stenosis mitral, sehingga menyebabkan disfungsi endothelium yang meningkatkan aktivitas dan kadar VCAM-I.

Masih membahas tentang *shear stress*, irama fibrilasi atrial juga mampu memberikan suatu *shear stress* terhadap endothelium katup mitral dan atrium kiri karena turbulensi aliran darah yang dihasilkannya. Hal ini didukung oleh Chen, *et al.* dalam penelitiannya yang membuktikan bahwa ekspresi VCAM-I dan ICAM-I meningkat secara bermakna pada penderita penyakit jantung rematik





dengan fibrilasi atrial dibandingkan dengan penderita non-fibrilasi atrial.<sup>36</sup>

Karena data-data yang tersedia masih hanya tertuju pada faktor *shear stress* sebagai penyebab, maka penulis pun berpendapat bahwa faktor inilah yang paling bisa menjelaskan masih tingginya kadar VCAM-I darah tepi pada penderita stenosis mitral penyakit jantung rematik fase kronik. Hal ini juga didukung oleh karakteristik penderita pada penelitian ini yaitu memiliki rerata MV mean PG yang tinggi dan didominasi oleh kelainan irama fibrilasi atrial.

Semua temuan yang didapatkan pada penelitian ini menunjukkan bahwa aktivitas dan kadar VCAM-I tinggi pada penderita stenosis mitral penyakit jantung rematik dan berkorelasi dengan derajat severitas deformitas katup mitral yang dihasilkannya. Kadarnya bahkan masih tinggi meskipun penelitian ini dilakukan pada responden penyakit jantung rematik yang kronik. Sehingga penulis berkeyakinan bahwa proses inflamasi dan autoimun yang terjadi pada penderita penyakit jantung rematik khususnya stenosis mitral adalah suatu proses yang terus berlanjut, belum berhenti dan berjalan secara progresif meskipun fase akut demam rematik telah lama terlampaui.

## KESIMPULAN

Terdapat perbedaan kadar VCAM-I darah tepi yang bermakna antara penderita stenosis mitral penyakit jantung rematik dan subyek normal. Lalu terdapat korelasi positif yang bermakna antara kadar VCAM-I darah tepi dan gangguan mobilitas katup mitral pada stenosis mitral penyakit jantung rematik, antara kadar VCAM-I darah tepi dan penebalan katup mitral pada stenosis mitral penyakit jantung rematik, antara kadar VCAM-I darah tepi dan kalsifikasi katup mitral pada stenosis mitral penyakit jantung rematik, antara kadar VCAM-I darah tepi dan penebalan subvalvuler katup mitral pada stenosis mitral penyakit jantung rematik, dan antara kadar VCAM-I darah tepi dan *Wilkins Score* pada stenosis mitral penyakit jantung rematik.

Pemeriksaan kadar VCAM-I darah tepi dapat dipertimbangkan sebagai suatu pemeriksaan penunjang tambahan pada penderita stenosis mitral penyakit jantung rematik disamping pemeriksaan penunjang standar yang sudah ada, untuk memberikan tambahan nilai diagnostik,

parameter evaluasi terapi, nilai prognostik dan pertimbangan pemilihan strategi terapi dalam penatalaksanaan stenosis mitral penyakit jantung rematik.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, Jouven X. Rheumatic heart disease. *Lancet*. 2012;379:953–64.
2. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: report of a WHO expert consultation. Geneva: World Health Organization; 2001. 13–18 p. (923).
3. Guilherme L, Kalil J, Cunningham MW. Molecular mimicry in the autoimmune pathogenesis of rheumatic heart disease. *Autoimmunity*. 2006;39(1):31–9.
4. Guilherme L, Kalil J. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: cellular mechanisms leading autoimmune reactivity and disease. *J Clin Immunol*. 2010;30:17–23.
5. Carapetis JR. Rheumatic heart disease in Asia. *Circulation*. 2008;118:2748–53.
6. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, Leon AC de, Faxon DP, Freed MD, et al. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (writing committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). *Circulation*. 2008;118(15):e523–661.
7. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(1):1–23.
8. Singh RJR, Mason JC, Lidington EA, Edwards DR, Nuttall RK, Khokha R, et al. Cytokine stimulated vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) ectodomain release is regulated by TIMP-3. *Cardiovasc Res*. 2005;67(1):39–49.
9. Ulyanova T, Scott LM, Priestley GV, Jiang Y, Nakamoto B, Koni PA, et al. VCAM-1 expression in adult hematopoietic and nonhematopoietic cells is controlled by tissue-inductive signals and reflects their developmental origin. *Blood*. 2005;106(1):86–94.
10. Cybulsky MI, Iiyama K, Li H, Zhu S, Chen M, Iiyama M, et al. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis. *J Clin Invest*. 2001;107(10):1255–62.
11. Fotis L, Giannakopoulos D, Stamogiannou L, Greece A. Intercellular cell adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in children. Do they play a role in the progression of atherosclerosis? *Hormones*. 2012;11(2):140–6.
12. Braun M, Pietsch P, Schrör K, Baumann G, Felix SB. Cellular adhesion molecules on vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Res*. 1999;41(2):395–401.
13. Yusuf-Makagiansar H, Anderson ME, Yakovleva TV, Murray JS, Siahaan TJ. Inhibition of LFA-1/ICAM-1 and VLA-4/VCAM-1 as a therapeutic approach to



- inflammation and autoimmune diseases. *Medicinal Research Reviews*. 2002;22(2):146–67.
14. Ulbrich H, Eriksson EE, Lindbom L. Leukocyte and endothelial cell adhesion molecules as targets for therapeutic interventions in inflammatory disease. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2003;24(12):640–7.
  15. Foster CA. VCAM-1/ $\alpha$ 4-integrin adhesion pathway: Therapeutic target for allergic inflammatory disorders. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1996;98(6, Part 2):S270–7.
  16. McMurray RW. Adhesion molecules in autoimmune disease. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 1996;25(4):215–33.
  17. Cunningham MW. Autoimmunity and molecular mimicry in the pathogenesis of post-streptococcal heart disease. *Frontiers in Bioscience*. 2003;8:s533–43.
  18. Nilsson J. Cytokine and smooth muscle cells in atherosclerosis. *Cardiovasc Res*. 1993;27:1184–90.
  19. Artola RT, Mihos CG, Santana O. The immunology of mitral valve stenosis. *International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research*. 2011;3:1–8.
  20. Guilherme L, Faé K, Oshiro SE, Kalil J. Molecular pathogenesis of rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Expert Reviews in Molecular Medicine*. 2005;7(28):1–14.
  21. Tandon R. Rheumatic fever pathogenesis: approach in research needs change. *Annals of Pediatric Cardiology*. 2012;5(2):169–78.
  22. Van der Bel-kahn J, Becker AE. The surgical pathology of rheumatic and floppy mitral valves. Distinctive morphologic features upon gross examination. *Am J Surg Pathol*. 1986;10(4):282–92.
  23. Olson LJ, Subramanian R, Ackermann DM. Surgical pathology of the mitral valve: a study of 712 cases spanning 21 years. *Mayo Clin Proc*. 1987;62(1):22–34.
  24. Schoen FJ, Padera RFJ. Cardiac surgical pathology. In: Cohn LH, Edmunds LHJ, editors. *Cardiac surgery in the adult*. New York: McGraw-Hill Companies; 2003. p. 119–85.
  25. Rashed M, Nagm M, Ragab N. Clinical and histopathologic study of surgically excised mitral valves in children. *The Internet Journal of Pathology*. 2006;5(2).
  26. Rajamannan NM, Nealis TB, Subramaniam M. Calcified rheumatic valve neoangiogenesis is associated with vascular endothelial growth factor expression and osteoblast-like bone formation. *Circulation*. 2005;111:3296–301.
  27. Mazzone A, Epistolato MC, De Caterina R, Storti S. Neoangiogenesis, T-lymphocyte infiltration, and heat shock protein-60 are biological hallmarks of an immunomediated inflammatory process in end-stage calcified aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(9):1670–6.
  28. Wilkins GT, Weyman AE, Abascal VM, Block PC, Palacios IF. Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: an analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilatation. *Br Heart J*. 1988;60(4):299–308.
  29. Alatas H, Karyomanggolo WT, Musa DA, Boediarso A, Oesman IN, Idris NS. *Desainpenelitian*. In: Sastroasmoro S, Ismael S, editors. *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis*. 4th ed. Jakarta: SagungSeto; 2011. p. 104–27.
  30. Sastroasmoro S. *Pemilihansubyek penelitian*. In: Sastroasmoro S, Ismael S, editors. *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis*. 4th ed. Jakarta: SagungSeto; 2011. p. 88–101.
  31. Ellis NMJ, Li Y, Hildebrand W, Fischetti VA, Cunningham MW. T cell mimicry and epitope specificity of cross-reactive T cell clones from rheumatic heart disease. *The Journal of Immunology*. 2005;175:5448–56.
  32. Guilherme L, Cury P, Demarchi LMF, Coelho V, Abel L, Lopez AP, et al. Rheumatic heart disease: proinflammatory cytokines play a role in the progression and maintenance of valvular lesions. *Am J Pathol*. 2004;165(5):1583–91.
  33. Sampaio RO, Fae' KC, Demarchi LMF, Pomerantzeff PMA, Aiello VD, Spina GS, et al. Rheumatic heart disease: 15 years of clinical and immunological follow-up. *Vascular Health and Risk Management*. 2007;3(6):1007–17.
  34. Roberts S, Kosanke S, Terrence Dunn S, Jankelow D, Duran CM, Cunningham MW. Pathogenic mechanisms in rheumatic carditis: focus on valvular endothelium. *J Infect Dis*. 2001;183(3):507–11.
  35. Yetkin E, Erbay AR, <eri M, Turhan H, Balci M, Çehreli S, et al. Levels of circulating adhesion molecules in rheumatic mitral stenosis. *American Journal of Cardiology*. 2001;88(10):1209–11.
  36. Chen L-P, Liu H, Huang Y, Zhang X-Y, Alexander RE, Cheng L. Expression of NFkappaB, ICAM1, and VCAM1 in rheumatic heart disease with atrial fibrillation. *Anal Quant CytolHistol*. 2013;35(5):249–52.