

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### A. Latar Belakang Masalah

*Helicobacter pylori* adalah bakteri gram negatif yang menginfeksi dan berkoloni di gaster manusia. *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) menyebabkan manifestasi klinik klasik berupa gastritis, atrofi gaster dan ulkus peptikum. Keseluruhan seropositif *H.pylori* hanya 20 % saja yang memunculkan manifestasi klinik klasik, selebihnya adalah asimtomatik. Seropositif *H. pylori* yang asimtomatik akan menjadi persisten seumur hidup, karena tidak ada indikasi untuk pengobatan (Pilotto dan Lfertheiner, 2002; Qian *et al.*, 2012; Pilotto dan Franceschi, 2014; Cizginer *et al.*, 2014).

Hasil studi menyebutkan bahwa prevalensi infeksi *H. pylori* kurang lebih 80% pada penduduk Asia terutama di negara-negara berkembang dan 50% pada penduduk di negara-negara maju (Kusters *et al.*, 2006; Budzyński dan Kłopocka, 2014; Testerman dan Morris, 2014). Prevalensi *H.pylori* di negara maju saat ini semakin menurun, sebaliknya meningkat di negara-negara berkembang. Hasil Konsensus Nasional Penyakit Dalam menunjukkan data prevalensi infeksi *H. pylori* tahun 2011 sangat bervariasi di berbagai daerah di Indonesia. Sebagai contoh, kota Makasar dan Surakarta memiliki prevalensi sebesar 55%, dan 51,8%, sedangkan prevalensi di kota Surabaya sebesar 23,5% (Simadibrata *et al.*, 2014; Darnindro dan Syam, 2013; Suwarni *et al.*, 2017). Prevalensi infeksi *H. pylori* tertinggi didapatkan pada usia lanjut yaitu 41,6%, sedangkan angka insidensi infeksi *H.pylori* pada usia muda dan lansia sangat kecil sekali yaitu 0,5% pertahun, mengisyaratkan bahwa infeksi didapatkan saat usia kanak-kanak dan persisten hingga usia lanjut (Pilotto dan Franceschi, 2014; Testerman dan Morris, 2014; Cizginer *et al.*, 2014).

Lina (2014) menyebutkan kemampuan *H.pylori* dalam menghindari respons imun oleh *host* baik *innate immune* maupun *adaptive immune*, dengan menekan respons imun di satu sisi dan disisi lain memelihara respons imun dari *host* selalu dalam derajat rendah. Kondisi ini menyebabkan terjadinya *low grade inflammation* yang persisten dan kronik. *Low grade chronic inflammation* yang persisten akan memicu terjadinya manifestasi *ekstragastric* dari infeksi *H.pylori* (Testerman dan Morris, 2014; Budzyński dan Kłopocka, 2014; Pilotto dan Franceschi, 2014).

Manifestasi ekstragastrik *H.pylori* berhubungan dengan peningkatan ekspresi protein *cyclooxygenase 2 (COX 2)*, sehingga kadarnya terukur meningkat dalam darah (Shen *et al.*, 2006; Sierra *et al.*, 2013). Peningkatan kadar *COX 2* menyebabkan pembentukan prostaglandin meningkat serta menyebabkan peningkatan perekrutan neutrofil ke dalam jaringan. Hasilnya berupa pelepasan IL-6 yang berlebihan. Sel sel tirosit akan menjadi hipofungsi, maka terjadi penurunan kadar hormon tiroid (Shen *et al.*, 2013; Fiorini *et al.*, 2013; Suwarni *et al.*, 2017). Hormon tiroid merupakan hormon yang bertanggung jawab terhadap metabolisme dalam tubuh termasuk metabolisme lipid. Pengaruh penurunan kadar hormon tiroid, T3 terhadap metabolisme lipid berhubungan dengan penurunan LDL reseptor, penurunan LPL dan penurunan transport kolesterol, yang berakibat pada peningkatan kadar LDL, peningkatan kadar trigliserid dan kolesterol serta penurunan kadar HDL. Gangguan profil lipid ini disebut dislipidemia (Aarabi *et al.*, 2010; Ibrahim *et al.*, 2014; Suh dan Kim, 2015) dan merupakan faktor risiko terjadinya *cardiovascular disease* (Testerman dan Morris, 2014; Kim *et al.*, 2016). Dislipidemia merupakan predisposisi terjadinya aterosklerosis (Ibrahim *et al.*, 2014; Vijayvergiya dan Vadivelu, 2015) dan meningkatkan risiko terjadinya penyakit kardiovaskuler (Ibrahim *et*

*al.*, 2014; Moutar *et al.*, 2016; Hassan *et al.*, 2017; Adachi *et al.*, 2018; Chen *et al.*, 2018).

Lansia adalah seseorang yang berusia lebih dari 65 tahun (Orimo *et al.*, 2006; Singh dan Bajorek, 2014) dan lansia merupakan kelompok umur dengan risiko tertinggi terjadi manifestasi ekstragastrik *H.pylori* (Pilotto dan Franceschi, 2014; Testerman dan Morris, 2014; Torres *et al.*, 2017). Hal ini disebabkan infeksi *H. pylori* pada lansia sebagian besar merupakan hasil dari infeksi *H. pylori* yang persisten *low grade chronic inflammation* dengan asimtomatik, sehingga tidak mendapatkan terapi sejak awal (Pilotto dan Franceschi, 2014; Shan *et al.*, 2017). Dislipidemia, suatu gangguan profil lipid yang ditandai dengan peningkatan kadar LDL, penurunan kadar HDL, peningkatan kadar trigliserida dan peningkatan kadar kolesterol total, dapat terjadi pada lansia dengan seropositif *H. pylori* yang asimtomatik. (Aarabi *et al.*, 2010; Satoh *et al.*, 2010; Ibrahim *et al.*, 2014; Moutar *et al.*, 2016; Yap *et al.*, 2017; Hassan *et al.*, 2017; Adachi *et al.*, 2018; Haeri *et al.*, 2018). Dislipidemia merupakan faktor risiko terjadinya aterosklerosis maupun penyakit kardiovaskuler, maka lansia dengan seropositif *H. pylori* asimtomatik akan berisiko lebih tinggi terjadi aterosklerosis maupun penyakit kardiovaskuler (Jin dan Teng, 2014; Suh dan Kim, 2015; Beigneux *et al.*, 2019).

Penatalaksanaan infeksi *H.pylori* berdasarkan Konsensus Nasional Penyakit Dalam membutuhkan minimal 3 kombinasi obat (*triple therapy*) dengan waktu terapi 7-14 hari (Simadibrata *et al.*, 2014). Tingginya kasus resistensi antibiotika klaritromisin sebesar 17,6%, metronidazole 64 % dan amoksisilin 10 % (Zendedel *et al.*, 2013; Fasciana *et al.*, 2015), diduga menjadi sebab angka kegagalan eradikasi yang tinggi yaitu 20% (Ruggiero dan Censini, 2014; Budzyński dan Kłopocka, 2014). Vitor (2011) menjelaskan bahwa

peningkatan resistensi antibiotik, rendahnya kepatuhan pasien, tingginya angka kejadian efek samping dari terapi konvensional serta tingginya biaya pengobatan konvensional infeksi *H. pylori* menjadi pertimbangan untuk mencari pendekatan sekunder terhadap infeksi *H. pylori* yaitu prebiotik.

Vitor (2011) menyebutkan bahwa probiotik merupakan alternatif dalam terapi infeksi *H. pylori*, Vitor juga menyebutkan bahwa SCFA dan bakteriosin merupakan hasil metabolisme  $\beta$ -glukan dalam prebiotik oleh mikrobiota usus. *Short Chain Fatty Acid* berperan dalam menghambat enzim urease oleh *H. pylori* sehingga mengganggu kehidupan *H.pylori*. Bakteriosin disebutkan sebagai penghambat langsung dengan membunuh *H.pylori* (Vitor dan Vale 2011).

Jamur tiram putih (*Pleurotus ostreatus*) adalah jamur *edible* yang banyak dikonsumsi dan dibudidayakan di Indonesia, memiliki berbagai peran sebagai prebiotik, antikanker, antiinflamasi, antibakteri, imunomodulator dan antilipid (Schneider *et al.*, 2011; Alam *et al.*, 2011; Alam *et al.*, 2018). Elsayed *et al.* (2014) menyatakan bahwa  $\beta$ -glukan dari *Pleurotus ostreatus* menunjukkan respons anti inflamasi pada tikus model kolitis akut, yang menurut Jedinak (2011) melalui penghambatan produksi *TNF- $\alpha$* , *IL 6* dan *IL 12* melalui inhibisi NFkB dan *activating protein-1 (AP-1)*. Penelitian lain menyebutkan bahwa kandungan ergosterol peroxide yang tinggi pada *Pleurotus ostreatus* secara *in vitro* mampu menghambat enzim *COX 2* hingga 92% (Diyabalanage *et al.*, 2009).

Ozdal (2019) melalui penelitian *in vitro* menyimpulkan bahwa *P.ostreatus* mempunyai efek anti bakterial yang sangat poten terhadap penghambatan pertumbuhan *H.pylori* melalui produksi SCFA dan bakteriosin. Penelitian yang mengungkap peran jamur tiram putih

terhadap profil lipid masih inkonsistensi. Penelitian oleh Alam (2011) menyimpulkan bahwa suplemen 5% jamur tiram putih (*P. ostreatus*) mampu menurunkan secara signifikan kadar kolesterol total, kadar trigliserida, dan kadar LDL pada tikus model hiperkolesterolemia. Hasil berbeda ditunjukkan oleh Abrams (2011), bahwa pemberian *P.ostreatus* tidak dapat menurunkan kadar kolesterol bebas, kadar trigliserid dan kadar LDL, hanya terjadi peningkatan sedikit kadar HDL yang secara statistik tidak bermakna.

Berdasarkan uraian di atas, penulis tertarik melakukan penelitian dengan judul “Pengaruh Suplementasi *Simplisia* Jamur Tiram Putih (*Pleurotus ostreatus*) terhadap Serokonversi, Biomarker Inflamasi, dan Metabolik pada Lansia dengan Seropositif *Helicobacter pylori*”. Penelitian ini dilakukan hanya pada responden dengan seropositif *H. pylori* asimtomatik.

#### **B. Kebaruan dan Keaslian Penelitian**

Kebaruan dan keaslian penelitian dapat dilihat dari beberapa penelitian yang sudah dilakukan antara lain :

1. Deepalaksmi dan Mirunalini tahun 2014 meneliti tentang kandungan jamur tiram putih (*P. ostreatus*) yang memiliki efek *nuraceutical* dan *phytomedicine*.
2. Patel *et al.*, tahun 2012 menyimpulkan efek *P. ostreatus* sebagai antiinflamasi, antikanker, antioksidan, antimikroba, antivirus, antidiabetik dan antikolesterol.
3. Elsayed *et al.*, tahun 2014 menyatakann bahwa  $\beta$ -glukan dari *P. ostreatus* menunjukkan respons anti inflamasi pada tikus model kolitis akut.
4. Jedinak *et al.*, tahun 2011 menyatakan bahwa efek antiinflamasi *P. ostreatus* melalui penghambatan produksi *TNF- $\alpha$* , *IL 6* dan *IL 12* melalui inhibisi NFkB dan *activating protein-1 (AP-1)*, yang diteliti pada *cell line* makrofag.



5. Diyabalanage *et al.*, tahun 2009 menyebutkan bahwa kandungan ergosterol peroxide yang tinggi pada *Pleurotus ostreatus* secara *in vitro* mampu menghambat enzim COX 2 hingga 92%.
6. Taofiq *et al.*, tahun 2017 berhasil mengisolasi 2 komponen bioaktif dari jamur tiram putih (*Pleurotus ostreatus*) yaitu *cerevisterol* (CE) dan *ergost-4,6,8(14),22-tetraen-3-one*, yang mampu menekan ekspresi protein COX 2 pada *cell line* makrofag
7. Ozdal *et al.*, tahun 2019 melalui penelitian *in vitro* menyimpulkan bahwa *Pleurotus ostreatus* mempunyai efek anti bakterial yang sangat poten terhadap penghambatan pertumbuhan *H.pylori*
8. Alam *et al.*, tahun 2011 pemberian suplemen 5% jamur tiram putih (*Pleurotus ostreatus*) mampu menurunkan secara signifikan kadar kolesterol total, kadar trigliserida, dan kadar LDL pada tikus model hiperkolesterolemia.
9. Abrams *et al.*, tahun 2011 penelitiannya terhadap penderita HIV yang mendapatkan terapi antiretrovirus, bahwa pemberian *Pleurotus ostreatus* dengan dosis 1 gram/hari, tidak dapat menurunkan kadar kolesterol bebas, kadar trigliserid dan kadar LDL, hanya terjadi peningkatan sedikit kadar HDL yang secara statistik tidak bermakna. Hasil penelitian masih inkonsistensi, sehingga masih memerlukan penelitian lebih lanjut.

Kebaruan penelitian ini dari penelitian yang telah dilakukan sebelumnya adalah pada pengaruh serokonversi dari *P. ostreatus* serta pengaruh terhadap hormon tiroid yaitu *free T3* . Penelitian ini untuk mengetahui efek antiinflamasi dari *P. ostreatus* melalui parameter COX2 yang pertama kali dilakukan pada responden manusia. Penelitian ini dilakukan dalam rangka untuk menengahi inkonsistensi hasil penelitian sebelumnya mengenai pengaruh *P. ostreatus* terhadap kadar LDL, HDL, trigliserida dan kolesterol total.

### C. Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat pengaruh suplementasi jamur tiram putih (*P. ostreatus*) terhadap serokonversi Ig G *H. pylori* pada lansia dengan seropositif *H. pylori* ?
2. Apakah terdapat pengaruh suplementasi jamur tiram putih (*P. ostreatus*) terhadap kadar COX 2 serum (biomarker inflamasi) pada lansia dengan seropositif *H. pylori* ?
3. Apakah terdapat pengaruh suplementasi jamur tiram putih (*P. ostreatus*) terhadap kadar fT3, kadar LDL, kadar HDL, kadar trigliserid dan kadar kolesterol total (biomarker metabolik) pada lansia dengan seropositif *H. pylori* ?

### D. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum  
Menganalisis dan membuktikan secara imunopatologi pengaruh suplementasi jamur tiram putih (*P.ostreatus*) terhadap serokonversi Ig G *H. pylori* (biomarker serologi ), kadar COX-2 (biomarker inflamasi), kadar fT3 dan profil lipid (biomarker metabolik) pada lansia dengan seropositif *H. pylori*.
2. Tujuan Khusus
  - a. Menganalisis dan membuktikan pengaruh suplementasi jamur tiram putih (*P. ostreatus*) terhadap serokonversi Ig G *H. pylori* sebagai biomarker serologi pada lansia dengan seropositif *H. pylori*.
  - b. Menganalisis dan membuktikan pengaruh suplementasi jamur tiram putih (*P. ostreatus*) terhadap kadar COX 2 sebagai biomarker inflamasi pada lansia dengan seropositif *H. pylori*.
  - c. Menganalisis dan membuktikan pengaruh suplementasi jamur tiram putih (*P. ostreatus*) terhadap kadar hormon FT3, kadar LDL, kadar HDL, kadar trigliserida dan kadar kolesterol total sebagai biomarker metabolik pada lansia dengan seropositif *H. pylori*.

## E. Manfaat Penelitian

### 1. Manfaat Teoritis

- a. Memberikan landasan ilmiah untuk melengkapi, mengembangkan dan memperdalam pato mekanisme molekuler infeksi *H. pylori* dan pengaruhnya terhadap hormon tiroid dan profil lipid.
- b. Memberikan landasan ilmiah untuk melengkapi, mengembangkan dan memperdalam pato mekanisme molekuler suplementasi jamur tiram putih (*P. ostreatus*) terhadap serokonversi Ig G *H. pylori*, kadar COX 2, kadar FT3, kadar LDL, kadar HDL, kadar trigliserida dan kadar kolesterol total pada seropositif *H. pylori*, sehingga dapat menjelaskan mekanisme jamur tiram putih (*P. ostreatus*) dalam pencegahan gangguan metabolik akibat seropositif *H. pylori*.

### 2. Manfaat Praktis

- a. Sebagai dasar pengelolaan, pengembangan dan pemanfaatan jamur tiram putih (*P. ostreatus*) sebagai pendekatan alternatif yang murah dan aman dalam penatalaksanaan seropositif menuju serokonversi *H. pylori*.
- b. Sebagai dasar pengelolaan, pengembangan dan pemanfaatan jamur tiram putih (*P. ostreatus*) sebagai pendekatan alternatif dalam menanggulangi gangguan profil lipid pada seropositif *H. pylori*.