

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Landasan Teori

1. *Helicobacter pylori*

a. Definisi

Helicobacter pylori adalah bakteri gram negatif, berbentuk batang, memiliki spiral, berflagela, mikroaerofilik dan berkoloni di gaster (Budzyński dan Klopocka, 2014). *Helicobacter pylori* menghasilkan enzim urease. Enzim ini memecah urea dalam lambung menjadi karbondioksida dan amoniak. Karbondioksida sangat dibutuhkan untuk pertumbuhan bakteri ini. Amoniak merupakan basa kuat yang mampu meningkatkan pH asam lambung. Peningkatan pH asam lambung membantu dan mendukung pertumbuhan *H. pylori* (Zhu *et al.*, 2014; Li *et al.*, 2016).

Helicobacter pylori menginfeksi manusia sejak lebih dari 58.000 tahun yang lalu, hingga berhasil dikultur oleh Marshall dan Warren pada tahun 1983 (Pilotto dan Franceschi, 2014). Penghargaan Nobel dalam kategori fisiologi atau medical diberikan kepada Barry J. Marshall dan J. Robin Warren tahun 2005 (Kusters *et al.*, 2006). WHO dan *International Agency for Research on Cancer (IARC)* menetapkan *H. pylori* sebagai karsinogen kelas 1 pada tahun 1994 (Zhu *et al.*, 2014a; Marcos-pinto *et al.*, 2015; Li *et al.*, 2016).

Helicobacter pylori didapatkan melalui kontak langsung, meskipun jalur transmisi masih belum jelas benar, namun kontak langsung manusia ke manusia baik jalur oral ke oral ataupun fecal-oral merupakan jalur transmisi yang paling sering terjadi (Zhu *et al.*, 2014; Siddiqui *et al.*, 2018; Darnindro dan Syam, 2013). Faktor risiko infeksi *H. pylori* antara lain usia, rendahnya tingkat pendidikan, sosial

ekonomi dan lebih banyak terjadi pada negara-negara berkembang seperti Indonesia (Darnindro dan Syam, 2013; Zhu *et al.*, 2014; Pilotto dan Franceschi, 2014; Siddiqui *et al.*, 2018; Brigitte *et al.*, 2018).

Helicobacter pylori menginfeksi kurang lebih 50% penduduk dunia, angka prevalensi lebih tinggi pada negara berkembang yaitu 80% (Zhu *et al.*, 2014) daripada negara maju (Chattopadhyay *et al.*, 2012; Vollan *et al.*, 2012; Kim *et al.*, 2016; Popescu *et al.*, 2017). Bakteri didapatkan mulai pada bayi usia 6 bulan hingga anak-anak berusia 5 tahun (Pilotto dan Franceschi, 2014; Liou *et al.*, 2017; Siddiqui *et al.*, 2018), diperkirakan 80% anak dibawah usia 10 tahun di negara berkembang terinfeksi *H.pylori* (Darnindro dan Syam, 2013). Konsensus Nasional Penatalaksanaan Dispepsia dan Infeksi *H.pylori* memberikan data prevalensi *H. pylori* pada pasien dispepsia yang menjalani endoskopi di rumah sakit, yaitu tahun 2011 sebesar 55% di Makasar. Prevalensi infeksi *H. pylori* di Yogyakarta sebesar 30,6%, di Surabaya. sebesar 23,5%, dan di Solo sebesar 51,8% (Simadibrata *et al.*, 2014). Prevalensi *H. pylori* di Nusukan Surakarta tahun 2017 berdasarkan pemeriksaan serologi didapatkan sebesar 41,6% (Suwarni *et al.*, 2017).

Keseluruhan kasus seropositif *H.pylori* hanya 10-20% saja yang memunculkan manifestasi klinik, selebihnya asimtomatik (Vollan *et al.*, 2012; Li *et al.*, 2016; Liou *et al.*, 2017). *Helicobacter pylori* asimtomatik akan berlangsung persisten dan kronik sepanjang hidup host (Satoh *et al.*, 2010; Kim *et al.*, 2016; Teng *et al.*, 2017). *Long-persistent H.pylori* akan menimbulkan *low-grade chronic inflammation* sehingga terjadi manifestasi ekstra gastric dari seropositif *H.pylori*, yang terutama terjadi pada lansia (Satoh *et al.*, 2010; Pilotto dan Franceschi, 2014; Cizginer *et al.*, 2014; Testerman dan Morris, 2014; Suwarni *et al.*, 2017).

b. Faktor Virulensi

Bakteri *H. pylori* masuk ke dalam tubuh *host*, berkoloni, dan memunculkan berbagai respons inflamasi dan imunologi dikarenakan faktor virulensi dan produk-produk bakteri yang dihasilkannya. Produk dan faktor virulensi *H. pylori* memastikan lingkungan sekitar sangat nyaman untuk mendukung pertumbuhan dan perkembangan *H. pylori* (Nagase *et al.*, 2011; Torres *et al.*, 2012; de Reuse *et al.*, 2013; Testerman dan Morris, 2014; Fasciana *et al.*, 2015; Li *et al.*, 2016). Faktor virulensi tersebut adalah :

1) *Cytotoxin-associated gene A* (CagA)

Cytotoxin-associated gene A adalah faktor virulensi yang paling utama dari *H. pylori*, yang mempengaruhi kolonisasi bakteri ini di gaster serta mempengaruhi derajat keparahan dari proses infeksi (Sahara *et al.*, 2012; Vilar *et al.*, 2014). *Cytotoxin-associated gene A* tidak banyak berfungsi pada media isolasi. *Helicobacter pylori* strain dengan CagA positif akan menunjukkan inflamasi yang lebih besar dan meningkatkan risiko terjadinya ulkus peptikum dan keganasan baik pada manusia maupun pada hewan coba (Karlsson *et al.*, 2012; Dunne *et al.*, 2014). *Cytotoxin-associated gene A* menginduksi *IL-8* dan *Th 1* serta berbagai sitokin pro inflamasi yang akan mempengaruhi fisiologi *host* (Papadacos *et al.*, 2013; Michalkiewicz *et al.*, 2015).

2) *Vacuolating Cytotoxin* (VacA)

Vacuolating cytotoxin merupakan faktor virulensi yang sesuai namanya memiliki kemampuan untuk membentuk *vacuol* dalam jumlah besar di sel *host*. Tidak seperti CagA, maka VacA akan dilepaskan secara langsung tanpa harus adesi dengan sel *host* (Marcos-pinto *et al.*, 2015). *Vacuolating cytotoxin A* masuk dalam mitokondria dan menyebabkan disfungsi mitokondria yang akhirnya terjadi kematian apoptosis sel (Kusters *et al.*, 2006; Yahiro *et al.*,

2012) *Vacuolating cytotoxin A* dihubungkan dengan inflamasi gaster dan ulserasi duodenum akibat aktifitas sitotoksiknya (Miftahussurur *et al.*, 2015)

Vacuolating cytotoxin A mengganggu fungsi barier dari sel epitel yang berakibat kekurangan nutrisi yang sangat berbahaya seperti besi, nikel dan asam amino (de Reuse *et al.*, 2013). Semua strain *H. pylori* mempunyai VacA, namun tidak semua VacA berfungsi sama tergantung *polimorphisme* yang terjadi (Jones *et al.*, 2011; Kim *et al.*, 2015).

Vacuolating cytotoxin A juga berperan dalam menghindari respons imun yang berlebihan oleh host, dengan cara membentuk megasome dengan neutrofil dan hidup didalamnya. *Vacuolating cytotoxin A* mempunyai peran terhadap kelangsungan *H.pylori* dalam tubuh *host* dengan menghambat fagositosis *H.pylori* (Lina *et al.*, 2014).

3) *Blood group antigen binding adhesion (BabA)* dan *Sialic acid binding Adhesion (SabA)*

Helicobacter pylori mengkode 2 varian *sialic acid-binding adhesin* yaitu *Blood group antigen binding adhesion* dan *Sialic acid binding adhesion*. *Blood group antigen binding adhesion* terikat pada *Lewis b* yang merupakan grup antigen pada sistem golongan darah ABO dan berada di sel darah merah juga sel epitel tertentu (*Le^b*) Aktivitas BabA lebih sering pada strain *H. pylori* dengan CagA positif. *Blood group antigen binding adhesion binding Le^b* berperan dalam pemutusan formasi DNA *double stranded* pada sel *host* dan memicu mutasi gen yang mengarah pada keganasan (Inoue *et al.*, 2014; Kim *et al.*, 2015). Adesi ke sel *host* melalui BabA meningkatkan kemampuan perangkat sekresi tipe IV untuk kontak dengan *host* (Hage *et al.*, 2015). Hal ini akan meningkatkan respons inflamasi menjadi semakin hebat. *Blood group antigen binding*

adhesion secara langsung mempengaruhi patologi *H. pylori* dengan peningkatan kemampuan adesi pada *host* (Kusters *et al.*, 2006).

Sialic acid binding adhesion berperan selama inflamasi kronis dan tahap atropi. *Sialic acid binding adhesion* bertanggung jawab berikatan dengan *sialylated glycoprotein Le^x* (Talib dan Mofarji, 2011). *Sialic acid binding adhesion* terikat pada *Lewis A antigen sLe^x* dan *sLe^a*. *SabA* lebih poten dalam memicu respons inflamasi. *Sialic acid binding adhesion* dihubungkan dalam patologi keganasan pada gaster, *SabA* mempengaruhi derajat inflamasi serta manifestasi klinik yang terjadi (Unemo *et al.*, 2005; Yousefi *et al.*, 2015).

4) *Outer Membran Proteins (OMPs)*

Helicobacter pylori memiliki kurang lebih 30 *outer membran protein* yang berperan dalam proses adesi ke sel epitel *host*. Tidak semua *outer membran protein* telah diketahui fungsinya (Vollan *et al.*, 2012). *Outer membran protein* diantaranya adalah *adherence-associated lipoprotein A (AlpA)*, *adherence-associated lipoprotein B (AlpB)*, *outer membrane inflammatory protein A (OipA)*, *Helicobacter outer membrane B (HomB)* dan *Helicobacter outer membrane protein Z (HopZ)* (Oleastro dan Ménard, 2013). Beberapa studi menyebutkan selain sebagai *pivot point* dalam menyerang dan *adhesi* epitel gaster, *OipA* berperan dalam mekanisme pertahanan terhadap lingkungan asam dalam gaster yang tidak menguntungkan bagi *H. pylori* (Matsuo *et al.*, 2017). *Outer inflammatory protein A* berperan dalam pelepasan *IL-8* melalui p13K/Akt, namun perannya dalam inflamasi masing kontroversial (Oleastro dan Ménard, 2013).

5) Lipopolisakarida

Lipopolisakarida (LPS) merupakan produk *H. pylori* sebagai aktivator sitokin inflamasi (Peristiowati *et al.*, 2010). Lipopolisakarida *H. pylori* mampu menghambat sel NK dan PMN dalam mekanisme fagositosis (Mnich *et al.*, 2015).

Lipopolisakarida *H.pylori* memicu TLR 4, yang menstimuli aktivasi mediator sekunder seperti *mitogen-activated protein kinase* (MAPK), *extracellular signal-regulated kinase*, *c-Jun N-terminal kinase* (JNK) dan *p38 kinase* mempengaruhi ekspresi gen NOS dan COX 2. Aktivasi MAPK hasil induksi LPS, berhubungan dengan aktivasi *epidermal growth factor receptor* (EGFR), merupakan protein kunci dalam mengatur proliferasi sel, diferensiasi sel, migrasi sel dan modulasi atau apoptosis sel (Vijayvergiya dan Vadivelu, 2015). Interaksi LPS dengan TLR 4 sangat spesifik, *high-afinity* dan terjadi tidak hanya di makrofag, namun juga di semua sel di seluruh tubuh (Saad *et al.*, 2016).

Aktivasi NFkB ditengarai juga dipengaruhi oleh LPS *H.pylori* dan selanjutnya akan memicu ekspresi dari TNF α dan IL 1 β (Oleastro dan Ménard, 2013; Ibrahim *et al.*, 2014).

6) *Peptidoglycan*

Peptidoglycan (PG) merupakan faktor virulensi yang penting pada bakteri *H.pylori*. *Peptidoglycan* terdiri dari rantai *glycan* bergantian dengan β -1,4-linked *N-acetylglucosamine* (GlcNac) dan *N-acetylmuramic acid* (MurNac) yang bersilangan melalui rantai pendek peptida (Wang *et al.*, 2009).

Helicobacter pylori setelah menempel pada epitel dinding gaster, *H.pylori* akan menyuntikkan protein efektor bakteri yaitu CagA dan PG ke dalam sitoplasma sel epitel gaster melalui jonjot sistem T4SS (*a needle-like pilus device*) yang menghubungkan sel epitel gaster dan bakteri *H.pylori* (Oleastro dan Ménard, 2013; Marcos-pinto *et al.*, 2015). *Peptidoglycan* intraseluler dikenali oleh Nod1 yang merupakan faktor kunci dalam pengenalan dan aktivasi respons inflamasi pada epitel gaster (Kusters, *et al.*, 2006), terutama aktivasi transkripsi TNF α dan IL 8 (Marcos-pinto *et al.*, 2015). Masih menurut

Marcos-pinto (2015) peningkatan kadar *TNF α* menyebabkan stimuli pelepasan *NFkB*, diikuti dengan peningkatan ekspresi *IL 6* dan *COX 2*.

7) *Flagellin*

Flagellin merupakan komponen protein dari flagela bakteri yang digunakan untuk pergerakan dan kolonisasi. *Helicobacter pylori* mengandalkan lima atau enam kutub flagela yang dibuat dari 2 bahan subunit yaitu *Fla A* *Fla B*, yang memungkinkan untuk bergerak dalam mukus gaster dan kontraksi peristaltik (Kusters *et al.*, 2006; Lina *et al.*, 2014).

Flagellin sangat penting untuk menyatukan flagela dan pergerakannya (Schott *et al.*, 2011). *Flagellin* akan mengaktifkan reseptor permukaan sel dan reseptor intraseluler seperti *toll-like receptors 5 (TLR5)*. Sitokin seperti *TNF α* akan disekresikan selama masa pengenalan patogen, yang akan memicu produksi dan upregulasi dari kemokin dan penempelan molekul (Wu dan Hymowitz, 2009).

Qian (2012) menyebutkan bahwa setelah *flagellin* mengaktivasi dan dikenali oleh *TLR5*, akan memicu peningkatan aktivasi dan fosforilasi *p38*. Peningkatan fosforilasi *p38* akan menimbulkan peningkatan degrasi *IkB α* . Sebagaimana diketahui *IkB α* adalah inhibitor *NFkB*, bloking translokasi nukleus, *DNA binding* dan fosforilasi *NFkB*. Degradasi *IkB α* akan menurunkan inhibisi terhadap *NFkB*, menyebabkan fosforilasi komponen aktif *NFkB (p65)*, hingga terjadi translokasi *NFkB* ke nukleus (Qian *et al.* 2012).

c. Patogenesis

Helicobacter pylori masuk dalam gaster, bergerak dan bertahan terhadap kontraksi peristaltik dengan flagelanya. *Helicobacter pylori* melakukan penempelan pada epitel dinding gaster melalui faktor virulensinya seperti *BabA*, *SabA* dan *Outer membrane protein*,

memungkinkan *H.pylori* menempel pada epitel dinding gaster (Talib dan Mofarji, 2011; Hage *et al.*, 2015; Matsuo *et al.*, 2017).

Helicobacter pylori harus bertahan dalam lingkungan gaster dengan kondisi keras dan keasaman kuat, dengan menghasilkan urease (Dunne *et al.*, 2014). Urease adalah enzim yang akan diubah menjadi amoniak untuk meningkatkan pH dalam lambung (Vollan *et al.*, 2012), sehingga memungkinkan *H.pylori* dapat bergerak dengan bebas dan menempel pada tempat yang sesuai untuk akhirnya berkoloni dalam gaster (Popescu *et al.*, 2017).

Helicobacter pylori menempel pada epitel dinding gaster, membentuk sebuah *Type IV Secretory System*, *T4SS* (a needle-like device), kemudian menyuntikkan faktor faktor virulensi seperti *CagA*, *VacA*, *peptidoglycan* maupun *flagellin* (Ruggiero dan Censini, 2014; Kalaf *et al.*, 2013). *Cytotoxin associated gene-A* sendiri tidak selalu ada pada semua strain *H.pylori*. *Helicobacter pylori* dengan *CagA* positif paling banyak menyerang pada Negara Eropa dan Amerika, sedangkan *H.pylori* dengan *CagA* negatif banyak ditemui pada negara-negara di Asia dan Afrika. (Kalaf *et al.*, 2013). *Cytotoxin associated gene-A* (*CagA*) memfasilitasi *H.pylori* dapat berkoloni di gaster melalui merusak *gap junction*, polaritas sel dan modulasi jalur signal untuk memicu proliferasi (Li *et al.*, 2016).

Helicobacter pylori juga merangsang pengeluaran *Vacuolating cytotoxin A* (*VacA*) dan *neutrophil activating protein* (*HP-NAP*) (Sahara *et al.*, 2012). *Vacuolating cytotoxin A* (*VacA*) menyebabkan pelepasan *cytochrome C* dan apoptosis sel melalui destabilisasi mitokondria (Li *et al.*, 2016). *Neutrophil activating protein* (*HP-NAP*) merekrut netropil dan monosit, ekstrasvasasi dan membuat kerusakan jaringan dengan menghasilkan *ROIs* (*Reaktif Oksigen Intermediate*) (Unemo *et al.*, 2005). *Vacuolating cytotoxin* (*VacA*) dan *ROIs* (*Reaktif Oksigen Intermediate*) menyebabkan kerusakan jaringan yang

lebih besar hingga hilangnya perlindungan mukus (Karlsson *et al.*, 2012; Ruggiero dan Censini, 2014).

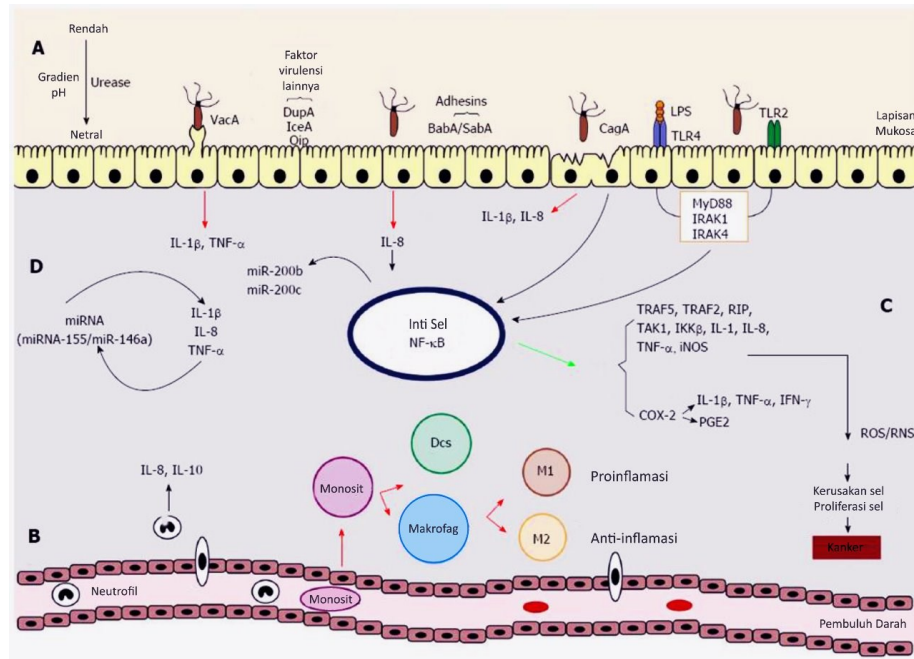
Helicobacter pylori mengeluarkan kompleks *MHC-II* yang menyebabkan peningkatan aktifitas neutrofil sehingga menyebabkan kemotaktik faktor dan menyebabkan inflamasi (Kusters *et al.*, 2006; Mnich *et al.*, 2015). *Helicobacter pylori* juga menyebabkan pengeluaran *IL-1 β* , *IL 2*, *IL 6*, *IL 8*, *IL 12* dan *TNF- α* (Karin *et al.*, 2006; Michalkiewicz *et al.*, 2015). *IL 8* memegang peran utama dalam aktivasi *Th0*, *Th1* dan *Th2* (Papadacos *et al.*, 2013).

Helicobacter pylori menginduksi ekspresi COX 2, suatu enzim katalisator penting yang berperan dalam konversi asam arakidonat menjadi Prostaglandin. *Helicobacter pylori* meningkatkan ekspresi COX 2 melalui aktivasi *epidermal growth factor receptor (EGFR)* (Sierra *et al.*, 2013) . *Cyclooxygenase 2* bersama dengan *NFkB* bertanggung jawab dalam patogenesis manifestasi ekstragastrik infeksi *H. pylori* termasuk hubungannya dengan hipotiroid dan sindroma metabolik (Karlsson *et al.*, 2012; Vilar *et al.*, 2014; Testerman dan Morris, 2014).

Cyclooxygenase 2 mempengaruhi tirosit untuk menghasilkan *IL-6* yang menyebabkan kadar *Thyroid-stimulating hormone (TSH)* meningkat sedangkan *fT4 (Thyroxine)* dan *fT3* menurun. Hipotiroid ini akan menyebabkan dislipidemi yaitu hipertrigliserida, penurunan HDL dan peningkatan LDL melalui penurunan reseptor LDL, penurunan *CETP*, sehingga terjadi penurunan transport kolesterol ester dari HDL2 ke VLDL maupun IDL (Ota *et al.*, 2012; Jin dan Teng, 2014; Nasif *et al.*, 2016; Chen *et al.*, 2018).

Helicobacter pylori menjadi penyebab karsinoma gaster dengan menginduksi *COX-2* yang bekerja sebagai karsinogenesis melalui peningkatan angiogenesis, menghambat apoptosis, meningkatkan invasi sel dan menstimulasi proliferasi sel. *Cyclooxygenase 2* juga

menginduksi pelepasan *vascular endothelial growth factor (VEGF)* yang akan memacu angiogenesis dan menurunkan imunitas sel kanker (Fajrin, 2013; Vilar *et al.*, 2014).



Gambar. 2.1 Patogenesis *Helicobacter pylori* (Testerman dan Morris, 2014).

d. Manifestasi Klinik

1) Intra Gastrik

a) Dispepsia

Dispepsia didefinisikan sebagai rasa tidak nyaman yang berasal dari daerah abdomen bagian atas. Rasa tidak nyaman tersebut dapat berupa salah satu atau beberapa gejala berikut yaitu : nyeri epigastrium , rasa terbakar epigastrium, rasa penuh setelah makan, cepat kenyang, rasa kembung pada saluran cerna atas, mual, muntah dan sendawa. Untuk dispepsia fungsional, keluhan tersebut di atas harus berlangsung selama tiga bulan terakhir dengan awitan gejala enam bulan sebelum diagnosis ditegakkan (Miwa *et al.*, 2012).

Ulkus merupakan salah satu penyebab dispepsia. *H. pylori* merupakan bakteri penyebab utama, walaupun berbagai studi meta-analisis menyebutkan bahwa infeksi *H. pylori* tidak mesti harus ada kerusakan gaster atau biasa disebut dispepsia non ulkus. Pada kondisi ini penanganannya dengan meniadakan gejala yang ada. Pengobatan *H. pylori* tidak selalu diikuti dengan hilangnya gejala, namun dapat menurunkan risiko ulkus peptikum dan karsinoma Gaster (Simadibrata *et al.*, 2014; Testerman dan Morris, 2014; Jiang dan Li 2016 ; Liou *et al.*, 2017).

Di Indonesia, prevalensi infeksi *H.pylori* pada pasien dispepsia fungsional (non ulkus) sebanyak 20-40% dengan berbagai metode diagnostik (pemeriksaan serologi, kultur, dan histopatologi) (Darnindro dan Syam, 2013). Data lain menyebutkan bahwa prevalensi infeksi *H.pylori* pada pasien dengan dispepsia fungsional bervariasi 39-87 % (Simadibrata *et al.*, 2014).

b) Gastritis

Helicobacter pylori sebagai penyebab 70%-85% kasus gastritis dan penyebab 90%-95% ulkus duodenum tahun 2012. Angka prevalensi ulkus yang tidak disebabkan oleh *H. pylori* semakin meningkat seiring peningkatan penggunaan *NSAID* (Simadibrata *et al.*, 2014; Torres *et al.*, 2017).

Gastritis akut sering diiringi oleh dispepsia, mual, muntah dan muncul pada awal infeksi. Gastritis akut berakibat pada seluruh lambung dan mempengaruhi penurunan sekresi asam lambung. Perekrutan netrofil pada awal infeksi oleh *H. pylori* masuk ke dalam lamina propria dan sel epitel. Kerusakan sel berakibat terbentuknya formasi *reactive oxygen species (ROS)* serta produk netrofil yang lain. Kondisi akut ini segera berlanjut menjadi kronis ketika netrofil digantikan perannya oleh limfosit (Singh *et al.*, 2002; Baek *et al.*, 2004).

Gastritis kronis terbagi menjadi antrum gastritis, korpus gastritis dan difus. Pada antrum gastritis sekresi asam normal, cenderung berisiko menjadi ulkus duodenum, namun kecil kemungkinan berlanjut menjadi karsinoma. Korpus gastritis lebih banyak terjadi proses keganasan dan berlanjut menjadi karsinoma. Difus gastritis terjadi gangguan sekresi asam (Darnindro dan Syam, 2013; Simadibrata *et al.*, 2014; Miftahussurur dan Yamaoka, 2016).

c) Kanker gaster

Patogenesis terjadinya karsinoma bermula dari gastritis, kemudian diikuti atropi gaster, dan progresivitas terjadi hingga metaplasia, displasia, dan akhirnya karsinoma. *H. pylori* juga banyak dihubungkan dengan pembentukan *MALT-Lymphoma* dan didukung oleh beberapa studi, akan tetapi patogenesis yang pasti masih belum jelas benar (Karin *et al.*, 2006; Delgado-rosado *et al.*, 2011; Queiroz *et al.*, 2012; Zhang *et al.*, 2012; Libanez *et al.*, 2014; Vaidya dan Panchal, 2015).

2) Ekstra Gastrik

a) Anemia Defisiensi Besi

Beberapa studi menyebutkan bahwa infeksi *H. pylori* berhubungan dengan anemia defisiensi besi. Diduga adanya persaingan dalam perebutan nutrisi besi antara tubuh host dan *H. pylori*. *H. pylori* sangat membutuhkan ion besi dan zinc untuk kelangsungan hidupnya dalam sel epitel host (Testerman dan Morris, 2014; Budzyński dan Kłopotcka, 2014).

Teori lain menyebutkan bahwa infeksi *Helicobacter pylori* dapat menginduksi beberapa sitokin pro inflamasi seperti *TNF α* serta dapat menginduksi terjadinya defisiensi besi (Wu dan Hymowitz, 2009; Javed, 2014).

b) Kardiovaskuler

Helicobacter pylori banyak dihubungkan dengan kejadian penyakit-penyakit kardiovaskuler (*CVD*) dan aterosklerosis oleh

beberapa studi. *Helicobacter pylori* dipercaya mampu meningkatkan biomarker dari *CVD* seiring dengan kenaikan derajat respons inflamasi dari *H. pylori*. Selain kenaikan dari profil lipid LDL kholesterol, juga terjadi kenaikan ketebalan carotid intima, penurunan aktivitas serum *paraxonase-1* dan peningkatan risiko kejadian penyakit pembuluh darah perifer (Testerman dan Morris, 2014; Vijayvergiya dan Vadivelu, 2015).

Dislipidemia yang ditandai dengan kenaikan *LDL* dan trigiseride serta penurunan *HDL* merupakan hasil dari pelepasan *TNF α* dan *IL-6* yang menyebabkan penurunan *LDL* reseptor serta penurunan *Cholesterol Ester Transport Protein (CETP)* sehingga terjadi penurunan transport kolesterol (Javed, 2014; Hassan *et al.*, 2017; Yap *et al.*, 2017).

Patogenesis infeksi *H. pylori* dengan atherosklerosis masih banyak memunculkan perdebatan. Banyak teori yang dikemukakan seperti peningkatan biomarker athrosklerosis yaitu *C-reactive protein (CRP)* dan teori imunologi. Patogen infeksi yang persisten seperti *H.* dapat menyebabkan respons imun di dalam tubuh hostnya dan merangsang patogenesis dari aterosklerosis (Singh *et al.*, 2002; Karin *et al.*, 2006; Vijayvergiya dan Vadivelu, 2015).

Beberapa penelitian seroepidemiologi membuktikan bahwa infeksi dapat menginisiasi dan mendorong aterogenesis. Patogen aterogenik memicu terjadinya inflamasi kronik sehingga berakibat pada dikeluarkannya berbagai macam sitokin pro inflamasi seperti *IL-1*, *IL-6*, dan *TNF-α*. *IL-6* merangsang hepatosit membentuk protein fase akut seperti *C-reactive protein (CRP)* dan fibrinogen (Kusters *et al.*, 2006; Karin *et al.*, 2006; Vijayvergiya dan Vadivelu, 2015).

c) Autoimun

Penelitian terakhir ini perhatian banyak ditujukan pada penyakit autoimun, terutama dalam hubungannya dengan kelenjar endokrin. *H.*

pylori mempunyai andil dalam menyebabkan gangguan hormon endokrin, salah satu diantaranya adalah penyakit autoimun pada *thyroid*, *Grave's disease*. Banyak penelitian yang mencoba memberikan bukti nyata bahwa *H. pylori* sebagai faktor kausatif dari penyakit *thyroid autoimun* (Bassi *et al.*, 2012; Smyk *et al.*, 2014; Testerman dan Morris, 2014; Choi *et al.*, 2017).

Studi menyebutkan bahwa terjadi penurunan kadar serum *T3* dan *TSH* pada pasien dengan infeksi *H. pylori* dibandingkan dengan yang tidak terinfeksi *H. pylori* (Papamichael *et al.*, 2009; Bassi *et al.*, 2012; Fiorini *et al.*, 2013; Shen *et al.*, 2013; Suwarni *et al.*, 2017).

Diduga *H. pylori* memiliki homolog dengan *thyroid peroksiase* yang dapat memicu respons autoimun dengan pembentukan autoantibodies. Studi menunjukkan bahwa terjadi penurunan kadar autoantibodi terhadap *thyroid peroksiase* pada semua responden dengan infeksi *H. pylori* yang mendapatkan pengobatan untuk eradikasi dibandingkan yang tidak mendapatkan pengobatan (Papamichael *et al.*, 2009; Bassi *et al.*, 2012; Shen *et al.*, 2013; Fiorini *et al.*, 2013; Choi *et al.*, 2017).

d) Aterosklerosis

Patomekanisme pembentukan aterosklerosis adalah inflamasi, disfungsi endotel, hiperkoagulasi, pengendapan garam kalsium fosfat dan pembentukan plak. Inflamasi telah lama dipercayai sebagai predisposisi terjadinya aterosklerosis. Infeksi *H.pylori* yang terjadi secara kronis menyebabkan peningkatan *TNF α* dan *IL-6*. Peningkatan sitokin proinflamasi ini menyebabkan pembentukan ROS yang berlebihan, hingga terjadi disfungsi endotel dan pada akhirnya terjadi aterosklerosis. *TNF α* dan *IL-6* juga meningkatkan risiko hiperkoagulasi sehingga meningkatkan pembentukan aterosklerosis.

e. Pemeriksaan

Pemeriksaan terhadap *H. pylori* terbagi menjadi metode invasif dan non invasif berdasarkan cara mendapatkan sampel pemeriksaan. Metode invasif menggunakan endoskopi untuk mengumpulkan sampel jaringan gaster untuk kemudian dilakukan pemeriksaan histologi, *rapid urease test*, *PCR* atau kultur (Ahmed *et al.*, 2005; Darnindro dan Syam, 2013; Simadibrata *et al.*, 2014; Miftahussurur dan Yamaoka, 2016).

Metode non invasif meliputi *urea breath test*, fecal antigen dan serologi. Masing-masing jenis pemeriksaan memiliki tujuan dan target sendiri-sendiri. Pemilihan jenis pemeriksaan tergantung dari indikasi dan untuk tujuan apa pemeriksaan dilakukan. Semua pemeriksaan memiliki kelebihan dan kekurangan masing-masing (Darnindro dan Syam, 2013; Simadibrata *et al.*, 2014; Miftahussurur dan Yamaoka, 2016). Pemeriksaan terhadap *H.pylori* pada lansia dan diperuntukkan keperluan epidemiologi paling disarankan adalah pemeriksaan serologi terutama Ig G (Miftahussurur dan Yamaoka, 2016).

f. Terapi

Terapi utama dari infeksi *H. pylori* adalah kombinasi *triple drugs*, PPI, Amoxicillin dan clarithromycin. Terapi tambahan berupa penambahan probiotik seperti *Lactobacillus* sangat bagus dalam meningkatkan keberhasilan eradikasi (Simadibrata *et al.*, 2014; Cizginer *et al.*, 2014; Ruggiero dan Censini, 2014).

Peningkatan kasus resistensi antibiotik menjadikan kekhawatiran dimana tercatat angka 17,1% resistensi claritromisin di tahun 2013 dan meningkat menjadi 25% di tahun 2015 (Zendedel *et al.*, 2013; Fasciana *et al.*, 2015). Kondisi ini menjadi pertimbangan untuk segera menemukan obat baru dalam rangka eradikasi *H. pylori* karena kegagalan eradikasi akan menjadikan risiko manifestasi ekstra gastrik

dan keganasan meningkat akibat inflamasi kronis derajat rendah. Vaksinasi untuk *H.pylori* juga belum efektif dan memadai (Ruggiero dan Censini, 2014).

Tabel 2.1. Regimen Terapi Eradikasi *Helicobacter pylori* (K Simadibrata *et al.*, 2014).

Obat	Dosis	Durasi
Lini pertama :		
PPI	2 x 1	7-14 hari
Amoksisilin	1000 mg (2 x 1)	
Klaritromisin	500 mg (2 x 1)	
Di daerah yang diketahui resistensi klaritromisin >20%		
PPI	2 x 1	7- 14 hari
Bismut subsalisilat	2 x 2 tablet	
Metronidazole	500 mg (3 x 1)	
Tetrasiklin	250 mg (4 x 1)	
Jika Bismut tidak ada		
PPI	2 x 1	7-14 hari
Amoksisilin	1000 mg (2 x 1)	
Klaritromisin	500 mg (2 x 1)	
Metronidazole	500 mg (3 x 1)	
Lini Kedua : Golongan obat ini dipakai bila gagal dengan rejimen yang mengandung klaritromisin		
PPI	2 x 1	7-14 hari
Bismut subsalisilat	2 x 2 tablet	
Metronidazole	500 mg (3 x 1)	
Tetrasiklin	250 mg (4 x 1)	
PPI	2 x 1	7-14 hari
Amoksisilin	1000 mg (2 x 1)	
Levofloksasin	500 mg (2 x 1)	
Lini Ketiga : jika gagal dengan rejimen lini kdua. Bila memungkinkan, pilihan ditentukan berdasarkan uji resistensi dan/atau perubahan klinis.		
PPI	2 x 1	7-14 hari
Amoksisilin	1000 mg (2 x 1)	
Levofloksasin	500 mg (2 x 1)	
Rifabutin		

Keterangan :

Terapi infeksi *H. pylori* terbagi dalam 3 lini. Lini pertama diberikan PPI, Amoksisilin dan Klaritromisin dengan dosis sesuai pada tabel selma 7 sampai 14 hari. Akan tetapi apabila terdapat bukti bahwa terdapat resistensi Klaritromisin maka pengobatan ini pertama menggunakan PPI, Bismut subsalisilat, metronidazole dan tetrasiklin sesuai dosis pada tabel selama 7 sampai 14 hari. Apabila di daerah tersebut tidak didapatkan bismut, maka terapi yang diberikan adalah

PPI, amoksisilin, klaritromisin dan metronidazole.

Lini kedua dipakai apabila pengobatan gagal menggunakan klaritromisin. Terapi lini kedua menggunakan PPI, Bismut subsalisilat, metronidazole dan tetrasiklin dengan dosis sesuai tabel di atas selama 7 sampai 14 hari. Akan tetapi bila tidak ada bismut maka menggunakan PPI, amoksisilin dan levofloksasin dengan dosis sesuai tabel di atas selama 7 sampai 14 hari.

Pengobatan lini ketiga dipakai apabila gagal dengan pengobatan lini kedua. Pilihan didasarkan pada uji resistensi dan perubahan klinis. Lini ketiga menggunakan PPI, amoksisilin, levofloksasin dan rifabutin dengan dosis sesuai tabel di atas selama 7 sampai 14 hari.

PPI yang digunakan antara lain rabeprazole 20 mg, lansoprazole 30 mg, omeprazole 20 mg, pantoprazole 40 mg, esomeprazole 40 mg. Terapi sekuensial dapat diberikan sebagai lini pertama apabila tidak ada data resistensi klaritromisin. Terapi sekuensial menggunakan PPI dan amoksisilin selama 5 hari diikuti PPI, klaritromisin dan nitroimidazole (tinidazole) selama 5 hari.

2. *Cyclooxygenase-2 (COX 2)*

a. Definisi

Cyclooxygenase juga dikenal sebagai *prostaglandin H synthase* merupakan enzim yang mengkatalisa konversi asam arachidonat menjadi prostaglandin. *Cyclooxygenase* akan muncul sebagai respons terhadap berbagai stimuli seperti hormon, mitogen, sitokin, mediator inflamasi yang lain maupun *growth factor*. Terdapat 3 isoform *Cyclooxygenase* yaitu *COX-1*, *COX-2* dan *COX-3*. Gen *COX-1* terletak di kromosom 9q dan mengkode protein 66-kDa. Gen *COX-2* terdapat di kromosom 1 dan mengkode protein 70kDa yang 61% homolog dengan produk *COX-1* (Narumiya, 2007; Zarghi dan Arfaei, 2011; Ota *et al.*, 2012).

b. Metabolisme dan Patofisiologi

Cyclooxygenase-1 merupakan bentuk dasar yang diperkirakan menjadi *housekeeping gene* dengan level yang selalu stabil pada hampir semua jaringan. Tugas utamanya adalah menjaga fungsi fisiologi seperti *cytoprotection*, *vascular homeostasis* dan menjaga

fungsi ginjal yang dimediasi oleh prostaglandin serta menjaga fungsi normal platelet yang dimediasi oleh thromboxane (Narumiya, 2007; Zarghi dan Arfaei, 2011).

Cyclooxygenase-2 adalah bentuk yang dihasilkan akibat stimuli. Pada jaringan normal tidak akan terekspresi. Biasanya akan mengalami *overexpression* pada keganasan. Produksi *COX-2* dipicu oleh endotoksin bakteri, sitokin seperti *TNF α* , mitogen misalnya *phorbol ester* dan *growth factor* contohnya *epidermal growth factor (EGF)*. Produksinya dihambat oleh sitokin anti inflamasi yaitu *IL-10* (Sierra *et al.*, 2013; Sulastri dan Azhar, 2014).

Individu dengan seropositif *H.pylori* akan mengekspresikan *COX 2* lebih tinggi dibandingkan dengan yang seronegatif *H. pylori* (Shen *et al.*, 2006). Peningkatan ekspresi *COX 2* akibat proses inflamasi kronik akan meningkatkan *IL-6* sehingga terjadi disfungsi tiroid dengan ditandai penurunan kadar T3 (Krawczyk-rusiecka dan Lewiński, 2010; Mancini *et al.*, 2016).

3. Hormon Tiroid

a. Definisi

Secara anatomi kelenjar tiroid terdiri atas sel-sel epitel folikel tempat sintesis hormon tiroid dan melepaskannya dalam sirkulasi. Dua hormon tiroid utama yang dihasilkan oleh kelenjar tiroid adalah tiroksin (T4) dan triiodotironin (T3). Sintesis dan sekresi hormon tiroid diatur oleh sistem *negative-feedback* yang melibatkan hipotalamus, hipofise dan kelenjar tiroid yang dikenal *hypothalamus-hipophyse-thyroid axis*. *Thyrotropin releasing hormon* atau *TRH* adalah tripeptida yang disintesis di *nukleus paraventriculus hipotalamus*. *Thyroid releasing hormone* ditranspor lewat akson ke *hipophyse anterior*, kemudian melekat pada *TRH reseptore*. *Thyroid releasing hormone* akan menstimuli pelepasan *TSH* oleh hipofise

anterior. Baik *TRH* dan *TSH* diatur secara negatif oleh hormon tiroid (Heart, 2001; Iwen dan Brabant, 2013; Mancini *et al.*, 2016).

Thyroid stimulating hormone yang dihasilkan *hipophyse anterior* adalah regulator utama sintesis dan sekresi hormon tiroid. *Thyroid stimulating hormon* juga berperan penting dalam pertumbuhan dan perkembangan kelenjar tiroid. *Thyroid stimulating hormon* akan terikat pada *TSH reseptor*. Aktivasi *TSH reseptor* baik oleh *TSH* maupun oleh antibodi pada *Grave's disease* akan menyebabkan peningkatan *cMP intraseluler* dan menstimuli *protein kinase*, *thyroglobulin* dan *thyroid peroksidase* untuk memacu sintesis hormon tiroid (Mullur *et al.*, 2014; Suh dan Kim, 2015; Mancini *et al.*, 2016).

b. Patofisiologi

Hormon tiroid utama meliputi *T3* dan *T4*. Hormon *T4* disekresikan dalam jumlah lebih banyak, namun hormon *T3* merupakan bentuk yang aktif. Fungsi utama hormon *T3* dan *T4* adalah mengendalikan aktivitas metabolik seluler, yang mempercepat proses metabolisme. Hormon tiroid *T3* mempunyai aktivitas metabolik yang lebih besar. *T3* di dalam darah terikat dengan *thyroxine binding globulin (TBG)* sebanyak 38-80%, prealbumin 9-27% dan albumin 11-35%. Sisanya sebanyak 0,8% ada dalam bentuk bebas yang disebut *free T3*. Kadar *free T3* untuk menentukan beratnya kelainan tiroid. Kadar *free T3* adalah 0.3 ng/dl sampai 1,5 ng/dl.

Regulasi metabolisme lipid terutama tergantung pada kerjasama *fT3*, *TRB* dan reseptor hormon pada sel (Heart, 2001; Mullur *et al.*, 2014). *Free T3* mengatur sintesis kolesterol melalui mekanisme yang kompleks. *Free T3* menstimuli transkripsi gen *LDL-R* yang menghasilkan kenaikan *uptake* kolesterol dan mempengaruhi sintesis kolesterol. Jalur ini memerlukan perantara gen *SREBP-2*.

Pada kondisi hipotiroid atau *subklinik hipotiroid* dimana *T3* dan *T4* menurun adalah *LDL* meningkat, *HDL* normal atau menurun, Trigliserida meningkat. Profil lipid yang abnormal ini berhubungan dengan kadar *TSH* yang meningkat tinggi (Jin dan Teng, 2014; Suh dan Kim, 2015). Pada kondisi ini sering didapatkan tidak ada nodul atau gejala hipotiroid yang nyata.

Pada kondisi hipertiroid dimana *T3* dan *T4* meningkat, profil lipid menunjukkan total kolesterol menurun, *LDL* menurun, *HDL* menurun, sementara trigliserid normal atau menurun, sedangkan *oxi-LDL* meningkat (Heart, 2001; Mullur *et al.*, 2014).

Menurut *American Thyroid Association and European Thyroid Association*, pembagian fungsi tiroid adalah sebagai berikut :

- 1) *Subclinic hyperthyroid*
Kadar TSH < 0.35 mIU/L
- 2) *Euthyroid*
Kadar TSH $0.35 - 4.5$ mIU/L
- 3) *Mild subclinic hypothyroid*
Kadar TSH $4.5 - 9.9$ mIU/L dengan kadar FT4 normal
- 4) *Marked subclinic hypothyroid*
Kadar TSH $10 - 20$ mIU/L dengan kadar FT4 normal
- 5) *Overt hypothyroid*
Kadar TSH > 4.5 mIU/L dengan kadar FT4 < 10.3 pmol/L

(Heart, 2001; Iwen dan Brabant, 2013; Mullur *et al.*, 2014; Gyawali *et al.*, 2015).

4. Profil Lipid

a. Definisi

Tiga jenis lipid ditemukan di dalam darah kita yaitu kolesterol, trigliserida dan fosfolipid. Sifat lipid yang susah larut dalam lemak, maka perlu dibuat bentuk yang terlarut. Untuk itu dibutuhkan suatu

zat pelarut yaitu suatu protein yang dikenal dengan nama apoprotein atau apolipoprotein. Jenis apoprotein adalah Apo A, Apo B, Apo C, dan Apo E. Ikatan antara lipid dan apoprotein disebut lipoprotein (Bender, 2014; Yap *et al.*, 2017).

Lipoprotein terdiri dari kolesterol baik bebas maupun ester, trigliserida, fosfolipid dan apoprotein. Lipoprotein berbentuk *sferik*, mempunyai inti trigliserida, dan kolesterol ester, dikelilingi fosfolipid dan kolesterol bebas. Setiap lipoprotein berbeda dalam ukuran, densitas, komposisi lemak dan komposisi apoprotein. Hasil ultrasentrifugasi dapat dibedakan jenis lipoprotein yaitu *high density lipoprotein (HDL)*, *Low density lipoprotein (LDL)*, *very low density lipoprotein (VLDL)*, dan kilomikron (Haque *et al.*, 2016).

Trigliserida merupakan lemak utama dalam tubuh. Trigliserida utamanya berasal dari makanan, selain itu juga dapat disintesis di hati dari bahan gliserol. Trigliserida berfungsi sebagai sumber asam lemak dan membentuk lipid di jaringan adiposa. Trigliserida ditransport sebagai komponen lipoprotein. Trigliserida dihidrolisis dalam jaringan adiposa, dan melepaskan asam lemak bebas (FFA) yang akan digunakan sebagai sumber energi (Lu *et al.*, 2015).

Bahan makanan merupakan sumber yang sedikit mengandung fosfolipid. Fosfolipid merupakan bagian dari lipoprotein. Fosfolipid digunakan tubuh sebagai komponen yang membentuk membran dari lipoprotein (Jin dan Teng, 2014).

Kolesterol merupakan satu-satunya steroid dalam tubuh yang dapat diukur konsentrasinya. Kolesterol sebagian disintesis secara endogen dari asetil KoA melalui β hidroksi, β glutamil KoA serta sebagian besar di produksi oleh hati. Kolesterol digunakan oleh tubuh untuk membentuk komponen utama membran sel, serta sebagai prekursor hormon steroid, asam empedu dan vitamin D (Iwen dan Brabant,

2013).

Gangguan profil lipid akan meningkatkan risiko terjadinya aterosklerosis yang sekaligus meningkatkan risiko stroke hemoragi dan jantung koroner. *Low Density Lipoprotein* merupakan bahan utama pembentukan plak, sehingga peningkatan kadar LDL dalam darah akan meningkatkan pembentukan plak yang merupakan patomekanisme terjadinya aterosklerosis.

b. Metabolisme

Metabolisme lipoprotein dapat dibagi menjadi tiga jalur yaitu jalur endogen, jalur eksogen dan jalur *reverse cholesterol transport*. Jalur eksogen dan jalur endogen berhubungan dengan metabolisme kolesterol LDL dan trigliserida, sedangkan jalur *reverse cholesterol transport* khusus berhubungan dengan metabolisme kolesterol HDL (Mullur *et al.*, 2014).

1) Jalur Metabolisme Eksogen

Makanan berlemak yang kita konsumsi terdiri dari trigliserida dan kolesterol. Selain kolesterol yang berasal dari makanan, dalam usus juga terdapat kolesterol dari hati yang diekskresi bersama empedu ke usus halus. Baik lemak di usus halus yang berasal dari makanan, maupun yang berasal dari hati disebut lemak eksogen. Trigliserida dan kolesterol dalam usus halus akan diserap ke dalam enterosit mukosa usus halus. Trigliserida akan diserap sebagai asam lemak bebas sedangkan kolesterol sebagai kolesterol. Di dalam usus halus, asam lemak bebas akan diubah lagi menjadi trigliserid, sedangkan kolesterol akan mengalami esterifikasi menjadi kolesterol ester dan keduanya bersama dengan fosfolipid dan apoprotein akan membentuk lipoprotein yang dikenal dengan kilomikron (Iwen dan Brabant, 2013).

Kilomikron masuk ke dalam aliran darah. Trigliserid dalam

kilomikron akan mengalami hidrolisis oleh enzim *lipoprotein lipase* yang berasal dari endotel mejadi asam lemak bebas (FFA). Asam lemak bebas dapat disimpan sebagai trigliserid kembali di jaringan lemak (adiposa), tetapi bila terdapat dalam jumlah yang banyak sebagian akan diambil oleh hati, menjadi bahan untuk pembentukan trigliserid hati. Kilomikron yang sudah kehilangan sebagian besar trigliserid akan menjadi kilomikron *remnant* yang mengandung kolesterol ester dan akan dibawa ke hati (Singh *et al.*, 2002).

2) Jalur Metabolisme Endogen

Trigliserid dan kolesterol yang disintesis di hati dan disekresi ke dalam sirkulasi sebagai lipoprotein VLDL. Apoprotein yang terkandung dalam VLDL adalah apolipoprotein B100. Dalam sirkulasi, trigliserid dalam VLDL akan mengalami hidrolisis oleh enzim *lipoprotein lipase* dan VLDL berubah menjadi IDL yang juga akan mengalami hidrolisis dan berubah menjadi LDL. Sebagian dari VLDL, IDL dan LDL akan mengangkut kolesterol ester kembali ke hati (Iwen dan Brabant, 2013).

Low density lipoprotein adalah lipoprotein yang paling banyak mengandung kolesterol. Sebagian dari kolesterol dalam LDL akan dibawa ke hati dan jaringan steroidogeni lainnya seperti kelenjar adrenal, testis dan ovarium yang mempunyai reseptor untuk kolesterol LDL. Sebagian lagi dari kolesterol LDL akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh reseptor *scavenger-A (SR-A)* di makrofag dan akan menjadi sel busa (*foam cell*). Makin banyak kadar kolesterol-LDL dalam plasma, makin banyak yang akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh sel makrofag. Jumlah kolesterol yang akan dioksidasi tergantung dari kadar kolesterol yang terkandung dalam LDL (Rice *et al.*, 2002). Beberapa keadaan akan mempengaruhi tingkat oksidasi, seperti :

- a) Meningkatnya jumlah LDL kecil padat (*small dense LDL*)

b) Kadar kolesterol HDL. Kadar kolesterol HDL yang semakin tinggi akan bersifat protektif terhadap oksidasi LDL.

3) Jalur *reverse cholesterol transport*

High density lipoprotein dilepaskan sebagai partikel kecil miskin kolesterol yang mengandung Apo A, C dan E serta disebut dengan HDL *nascent*. *High density lipoprotein nascent* berasal dari usus halus dan hati, mempunyai bentuk gepeng dan mengandung Apo A1. *High density lipoprotein nascent* akan mendekati makrofag untuk mengambil kolesterol yang tersimpan di makrofag. Setelah mengambil kolesterol dari makrofag, HDL *nascent* akan berubah menjadi HDL dewasa dan berbentuk bulat. Agar dapat diambil oleh HDL *nascent*, kolesterol bebas di bagian dalam dari makrofag harus dibawa ke permukaan membran sel makrofag oleh suatu transporter yang disebut *adenosine triphosphate-binding cassette transporter-1 (ABC-1)* (Rampengan, 2015).

Kolesterol bebas diambil dari sel makrofag. Kolesterol bebas akan diesterifikasi menjadi kolesterol ester oleh enzim *lecithin cholesterol acyltransferase (LCAT)*. Sebagian kolesterol ester yang dibawa oleh HDL akan mengambil dua jalur. Jalur pertama ialah ke hati dan ditangkap oleh *scavenger receptor class B type I (SR-B1)*. Jalur kedua adalah kolesterol ester dalam HDL akan ditukarkan dengan trigliserid dari VLDL dan IDL dengan bantuan CETP. Dengan demikian fungsi HDL sebagai penyerap kolesterol dari makrofag mempunyai dua jalur yaitu langsung ke hati dan jalur tidak langsung melalui VLDL dan IDL untuk membawa kolesterol kembali ke hati (Rampengan, 2015; Ibrahim *et al.*, 2014b).

c. Pemeriksaan

Metode pemeriksaan trigliserid yang banyak dilakukan adalah metode enzimatik kolorimetri (GPO-PAP) dengan spektrofotometri.

Pemeriksaan trigliserid dengan spektrofotometri memiliki tingkat kesalahan yang lebih kecil karena dapat dikontrol. Prinsip pemeriksaan trigliserid menggunakan metode GPO-PAP adalah trigliserid akan dihidrolisis dengan enzimatis menjadi gliserol dan asam lemak bebas, dengan lipase khusus yang akan membentuk kompleks warna yang dapat diukur absorbansinya menggunakan spektrofotometer (Kwiterovich, 2004).

Pemeriksaan kolesterol LDL, HDL dan kolesterol total menggunakan metode enzimatis kolorimetrik (CHOD-PAP). Metode ini merupakan metode standart yang ditetapkan oleh WHO. Prinsip pemeriksaan kolesterol total menggunakan metode ini adalah kolesterol ester diurai menjadi kolesterol dan asam lemak menggunakan enzim kolesterol esterase. Kolesterol yang terbentuk kemudian diubah menjadi *cholesterol-3-one* dan hidrogen peroksida oleh enzim kolesterol oksidase. Hidrogen peroksida yang terbentuk beserta fenol dan *4-aminophenazone*, oleh peroksidase diubah menjadi zat yang berwarna merah. Intensitas warna yang terbentuk sebanding dengan konsentrasi kolesterol total dan dibaca dengan spektrofotometer (Kwiterovich, 2004).

Faktor-faktor yang mempengaruhi kadar profil lipid dalam darah adalah (Rampengan, 2015) :

- 1) Konsumsi alkohol
- 2) Merokok
- 3) Aktivitas fisik

5. Lanjut Usia (Lansia)

a. Definisi

Lanjut usia atau lansia merupakan kelanjutan usia dewasa antar usia 65 tahun hingga tutup usia. Lansia merupakan fase menurunnya kemampuan fisik dan akal, yang dimulai dengan adanya perubahan

dalam hidup (Suchard *et al.*, 2015).

Penuaan merupakan proses perubahan biologis nyata yang memiliki dinamika tersendiri dan sebagian besar diluar kontrol manusia. Namun, hal ini juga tergantung pada setiap persepsi masing-masing individu tentang usia tua. Pada masa ini terjadi kehilangan kemampuan jaringan secara perlahan untuk memperbaiki diri, mengganti dan mempertahankan fungsi normalnya sehingga lebih rentan terhadap penyakit dan tidak dapat memperbaiki kerusakan yang dideritanya (Alvis dan Hughes, 2016).

Healthy aging adalah pemeliharaan dan peningkatan kondisi mental, sosial dan fisik dalam keadaan baik dan berfungsi pada lansia. Kondisi ini merupakan suatu capaian hasil kerja sama antara komunitas yang aman, usaha besar besaran untuk peningkatan kesehatan dan kemampuan, serta penggunaan sarana kesehatan dan program yang mendukung hal tersebut untuk meminimalisir terjadinya penyakit pada lansia (Fontana *et al.*, 2013).

Batas usia untuk lansia adalah 65 tahun pada kebanyakan negara berkembang, bahkan negara maju seperti Inggris menetapkan batas umur yang sama. Sedangkan untuk negara Eropa menetapkan usia di atas 60 tahun sebagai batas lansia. Pembagian lansia menurut WHO dibagi menjadi *young old* usia 65-74 tahun, *old-old* usia 75 sampai 84 tahun dan *oldest old* usia di atas 85 tahun (Orimo *et al.*, 2006).

b. Fisiologi penuaan

Proses menua adalah suatu proses menghilangnya secara perlahan-lahan kemampuan jaringan untuk memperbaiki diri, mengganti dan mempertahankan fungsi normalnya sehingga tidak dapat bertahan terhadap infeksi dan memperbaiki kerusakan yang diderita.

Proses ini terjadi secara terus menerus dalam kehidupan yang ditandai dengan perubahan-perubahan :

- 1) Anatomi
- 2) Fisiologi
- 3) Biomekanis dalam tubuh sehingga mempengaruhi fungsi sel
- 4) Terjadi penurunan kemampuan untuk mempertahankan homeostasis.

Penuaan normal mengarah pada proses penurunan normal yang semua manusia akan mengalaminya, seperti penurunan massa tulang, osteoarthritis dan katarak. Sebaliknya ada yang disebut dengan penyakit yang berhubungan dengan penuaan, tapi tidak disebabkan oleh penuaan, serta tidak terjadi pada semua orang, misalnya demensia, hipotiroidisme, stroke, dan gagal jantung (Dai *et al.*, 2015).

Penuaan secara biologis digambarkan adanya konstiksi secara progresif pada sistem organ homeostatik. Penurunan fungsi masing-masing organ dimulai pada dekade ketiga dan progresif setelahnya, namun bervariasi dalam hal kecepatan untuk masing-masing individu. Penurunan fungsi organ ini bersifat mandiri dan tidak tergantung pada sistem organ lain, namun dipengaruhi oleh faktor genetik, diet, lingkungan dan kebiasaan pribadi (Alvis dan Hughes, 2016).

Pengaruh penuaan pada farmakokinetik suatu obat, meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme dan eliminasinya, juga mempengaruhi farmakodinamiknya yaitu respons terhadap obat yang dikonsumsi. Lansia juga rentan terjadi reaksi obat-makanan, obat-penyakit, dan obat-obat, akibat dari akumulasi kondisi medis kronis yang membutuhkan terapi medikamentosa yang terus menerus (Ubert *et al.*, 2017).

Lansia memerlukan perhatian yang lebih intens dibandingkan dengan usia lebih muda karena adanya penumpukan penyakit, ketidakmampuan atau kelemahan dan efek samping obat. Kondisi ini

ditambahn dengan penurunan fungsi fisiologik yang membuat lansia semakin rentan dari gangguan lingkungan, patologis maupun akibat farmakoterapi (Bondi *et al.*, 2013).

Deteksi dengan pemeriksaan parameter untuk mengetahui fungsi organ sangat penting dilakukan secara rutin pada lansia. Parameter metabolik seperti glukosa darah, profil lipid dan hormon yang berkaitan dengan fungsi metabolik. Hal ini untuk memastikan progresifitas penurunan fungsi metabolik dapat dipantau untuk meminimalisir munculnya penyakit metabolik (Fontana *et al.*, 2013; Clements *et al.*, 2017).

Sistem imun secara tidak langsung dapat turut mempengaruhi terjadinya proses menua. Hal ini dapat dipahami, karena sebagian besar patogenesis penyakit-penyakit apalagi penyakit infeksi adalah akibat adanya respons imun yang tidak adekuat terhadap rangsangan faktor ekstrinsik. Seperti sistem organ pada umumnya, proses menua dialami pula oleh sistem imun sistemik dan sistem imun seluler, yaitu pada organ-organ limfoid serta sel-sel imunokompeten. Berbagai produk sel-sel imunokompeten (misalnya imunoglobulin, komplemen, sitokin, kemokin dan lain-lain, yang mengalami proses menua dapat mengalami perubahan baik dalam kualitas dan atau kuantitasnya. Kondisi ini menyebabkan lansia rentan menjadi kronik apabila terkena infeksi (Putri *et al.*, 2014; Prada, 2014).

6. Jamur Tiram Putih (*Pleurotus ostreatus*)

a. Taksonomi

Jamur tiram putih masuk dalam *kingdom fungi*. Berikut adalah taksonomi dari jamur tiram putih :

<i>Kingdom</i>	: <i>Fungi</i>
<i>Kelas</i>	: <i>Homobasidiomycetes</i>
<i>Ordo</i>	: <i>Agaricales</i>

Famili : *Tricholomataceae*

Genus : *Pleurotus*

Spesies : *Pleurotus ostreatus*

(Patel *et al.*, 2012; Alananbeh *et al.*, 2014; Deepalakshmi dan Mirunalini, 2014).

b. Karakteristik dan Morfologi Jamur Tiram Putih

Jamur pangan (*edible mushroom*) merupakan salah satu sumber pangan fungsional yang mempunyai cita rasa dan nutrisi tinggi (Deepalakshmi dan Mirunalini, 2014; Barba *et al.*, 2016). Salah satu jenis jamur pangan yang mudah dibudidayakan dan sudah dikenal masyarakat adalah jamur tiram putih (*P. ostreatus*). Jamur tiram putih (*P. ostreatus*) merupakan jamur kayu dengan kemampuan adaptasi yang tinggi terhadap lingkungan (Bhattacharjya *et al.*, 2015; Azhari dan Khaerati, 2016; Pérez-martínez *et al.*, 2017).

Jamur ini disebut tiram atau *oyster mushroom* karena bentuk tudungnya sedikit membulat, lonjong dan melengkung seperti cangkang tiram (Anjana dan Savita, 2017). Permukaan tudung jamur tiram licin, agak berminyak jika lembab tepiannya bergelombang. Diameter tudung mencapai 3-25 cm, tebalnya 0.5 -2.0 cm, yang tumbuh di daerah dingin biasanya tudungnya lebih tebal dibandingkan dengan yang tumbuh di daerah lebih panas (Pérez-martínez *et al.*, 2017).

Jamur tiram putih dapat hidup pada daerah yang bersuhu antara 10°C sampai 32°C. Artinya jika suhu lebih rendah dari 10°C dan lebih tinggi dari 32°C, maka jamur tiram tumbuh kurang baik. Lokasi ideal jamur adalah 800m dpl dan RH 60-90%. Walaupun kebanyakan jamur tiram dapat tumbuh baik pada kisaran suhu 25-30°C, namun kondisi pertumbuhan optimum dicapai pada suhu 16-22°C (Carbonero *et al.*, 2012; Süfer *et al.*, 2016).

Jamur tiram memiliki spora berbentuk batang berukuran 8-11x3-4 μm serta miselia berwarna putih yang bisa tumbuh cepat. Dijumpai hampir sepanjang tahun di hutan pegunungan daerah sejuk. Siklus hidupnya terbagi atas seksual dan aseksual sebagaimana reproduksinya. Reproduksi seksual melalui penyatuan 2 jenis hifa yang bertindak sebagai gamet jantan dan betina membentuk zigot kemudian tumbuh menjadi primordia dewasa. Reproduksi aseksual melalui spora (Patel *et al.*, 2012; Barba *et al.*, 2016).



Gambar 2.2 Jamur Tiram Putih (*Pleurotus ostreatus*)
(Deepalakshmi and Mirunalini, 2014)

c. Kandungan kimia Jamur Tiram Putih

Jamur tiram memiliki kandungan air dan kalori yang rendah. Nilai kalori 151 J pada 100 gram jamur tiram segar. Aroma jamur tiram putih tergantung pada kandungan asam amino, nukleotida dan beberapa elemen lain seperti nitrogen, fosfor, sulfur, besi dan zink (Patel *et al.*, 2012; Ziarati dan Ghasemynezhad-Shanderman, 2014).

Penduduk yang mengonsumsi sereal sebagai bahan pangan pokok, atau penduduk yang hidup di daerah dengan kandungan mineral di tanah tidak seimbang, sering kali menyebabkan kurangnya nutrisi esensial dalam pola dietnya. Ditambah lagi dengan gangguan pada metabolisme, pola tidur, temperatur tubuh akan menyebabkan

berbagai penyakit. Potensi bioakumulasi nutrisi pada fungi kaya akan elemen dan mineral esensial yang akan mencegah berbagai penyakit di atas, telah banyak diteliti baik pada miselium maupun pada daging buahnya (Deepalakshmi dan Mirunalini, 2014).

Pleurotus ostreatus memiliki rasa dan aroma yang unik, selain itu juga kaya akan protein, serat, karbohidrat, mineral, vitamin serta rendah lemak. Pada prinsipnya tidak ada perbedaan kandungan nutrisi pada jamur tiram putih hasil biakan secara komersial maupun yang liar. Perbedaan sedikit terdapat pada komposisi kimiawi dari *P. ostreatus* tergantung pada tempat tumbuh, strain dan proses ekstraksi (Deepalakshmi dan Mirunalini, 2014; Anjana dan Savita, 2017).

Banyak hasil riset yang mengupas mengenai kandungan nutrisi jamur tiram putih. Semua laporan menyebutkan kandungan nutrisi diperiksa dalam berat kering daging jamur. Pada tubuh jamur tiram putih mengandung kira-kira 100 komponen bioaktif. Dinding sel jamur kaya akan polisakarida *non-starch* dimana beta glukukan sebagai komponen paling utama dan *phenolik* seperti asam *protocatechuik*, asam *gallik*, asam *homogentisat*, *rutin*, *myricetin*, *chlorogenic acid*, *naringin*, *alpha tocopherol*, *gamma tocopherol*, asam askorbat dan beta karoten. Tidak diragukan lagi jamur tiram putih adalah makanan sehat yang kaya akan protein, lemak, karbohidrat, vitamin dan mineral namun rendah kalori dan rendah lemak (Carbonero *et al.*, 2012; Patel *et al.*, 2012; Jeena *et al.*, 2014).

Tabel 2.2 Kandungan Nutrisi Jamur Tiram Putih (*P. ostreatus*)
(Deepalakshmi dan Mirunalini, 2014).

Nutrisi	Kandungan dalam gr / 100 gr berat jamur kering
Kalori	201,6 kalori
Karbohidrat	37-48
Beta glukon	32-42
Serat	24-31
Protein	17-42
Lemak	0,5-5
Mineral	4-10
Vitamin piridoksin	0,014
Thiamin	0,019-0,02
Riboflavin	0,018-0,05
Niacin	0,3-0,65
Asam folat	0,003-0007
Asam Askorbat	0,28-0,35

Keterangan :

Jamur Tiram putih mengandung 201.6 kalori setiap 100 gram jamur tiram putih kering. Kandungan karbohidrat dalam jamur tiram putih total adalah 37-48 gram dalam setiap 100 gram jamur tiram putih kering. Serat merupakan bagian dari karbohidrat terkandung sebesar 24-31 gram setiap 100 gram jamur tiram putih kering. Beta glukon merupakan bagian dari karbohidrat dengan kadar 32,35 – 42 gram dalam setiap 100 gram jamur tiram putih kering.

Kandungan Protein dalam tiram putih total adalah 17-42 gram setiap 100 gram jamur tiram putih kering. Kandungan lemak total dalam jamur tiram putih sebesar 0,5-5 gram dalam setiap 100 gram jamur tiram putih kering. Kandungan vitamin paling tinggi adalah Niacin 0.3 -0.65 gram dalam setiap 100gram jamur tiram putih kering, asam askorbat atau vitamin C 0.28- 0.35 gram dalam setiap 100gram jamur tiram putih kering, thiamin 0.019 - 0.02 gram dalam setiap 100 gram jamur tiram putih kering, riboflavin 0.018 – 0.051 gram dalam setiap 100gram jamur tiram putih kering, pyridoksin 0.0143 gram dalam setiap 100gram jamur tiram putih kering, dan asam folat 0.003 – 0.007 gram dalam setiap 100gram jamur tiram putih kering. Kandungan mineral total jamur tiram putih sebesar 4 – 10 gram tiap 100 gram jamur tiram putih kering.

Kandungan jamur tiram putih lengkap dengan vitamin dan mineral membuat jamur tiram putih sebagai sumber pangan yang bergizi tinggi. Kandungan lemak yang rendah membuat jamur tiram putih bisa dikonsumsi oleh penderita obesitas dan dislipidemia. Kandungan gula yang rendah namun tinggi serat memungkinkan jamur tiram putih dapat dikonsumsi dengan aman oleh penderita diabetes melitus (Sayeed *et al.*, 2014).

d. Fungsi dan Manfaat Jamur Tiram Putih

Beberapa penelitian telah berhasil membuktikan berbagai manfaat dan fungsi dari jamur tiram putih. Manfaat dan fungsi jamur tiram putih tidak lepas dari kandungan bahan aktif dalam jamur tiram putih. Beberapa manfaat dan fungsi jamur tiram putih adalah sebagai berikut

1) Antibakteri

Karacsonyi dan Kuniak berhasil mengisolasi ekstrak alkalin β -D Glukan dari buah jamur tiram putih (*P. ostreatus*). Beta glukan ini yang kemudian disebut pleuran dapat meningkatkan ketahanan mencit terhadap infeksi bakteri melalui mekanisme lisis membran sel bakteri, inhibisi sintesis protein, menghasilkan enzim proteolitik dan mencegah penempelan bakteri. Potensi antimikrobal jamur tiram putih (*P. ostreatus*) terhadap bakteri gram positif maupun gram negatif menjadikannya berpotensi sebagai antibiotik *broadspektrum* (Deepalakshmi & Mirunalini, 2014). Masih menurut Deepalakshmi dan Mirunalini (2014) menyatakan berhasil membuat biosintesis nanopartikel menggunakan beta glukan jamur tiram putih (*P. ostreatus*) dan menunjukkan zona penghambatan maksimal terhadap bakteri gram positif.

2) Antioksidan

Stres oksidatif merupakan faktor utama dari berbagai progresifitas penyakit-penyakit degeneratif seperti kanker dan hepatotoksitas (Bondi *et al.*, 2013). Antioksidan dalam jamur tiram putih (*P.*

ostreatus) telah dibuktikan dalam banyak studi penelitian. Kandungan bioaktif dalam jamur tiram putih (*P. ostreatus*) seperti beta glukukan mampu menghambat dan memperlambat proses oksidatif tersebut. Beta glukukan jamur tiram putih (*P. ostreatus*) mempengaruhi ekspresi gen katalase dan menurunkan insiden pembentukan radikal bebas oleh induksi protein oksidasi pada mencit yang menua. Hal ini berarti beta glukukan jamur tiram putih (*P. ostreatus*) mampu mencegah terjadinya penyakit-penyakit akibat penuaan yang berhubungan dengan radikal bebas (Jeena *et al.*, 2014; Kong *et al.*, 2016; Ali *et al.*, 2016).

3) Antikanker

Manfaat jamur tiram putih (*P. ostreatus*) dalam menghambat pertumbuhan sel-sel kanker telah banyak dieksplorasi dalam penelitian-penelitian. Fungsi ini hasil kerja dari kandungan bioaktif Beta glukukan dalam jamur tiram putih (*P. ostreatus*) yang dapat membentuk struktur helikal. Struktur tersebut dapat mempengaruhi aktivasi sel imun dan berpotensi sebagai anti tumor pada mencit model. Potensi biologi ini berhubungan dengan eksplorasi struktur molekulnya (Patel *et al.*, 2012; Albeituni dan Yan, 2013; Schwartz dan Hadar, 2014).

4) Imunomodulator

Komponen immunomodulator dengan sitotoksitas rendah akan meningkatkan kemampuan dan efektivitas kemoterapi konvensional dan radioterapi pada pasien kanker, untuk membangun kekebalan imun dan menurunkan toksisitas (Ramberg *et al.*, 2010; Ali *et al.*, 2016). Banyak dilakukan penelitian untuk membuktikan efek immunomodulatori β glukukan, walaupun mekanisme pasti masih belum jelas (Milos *et al.*, 2012; Enshasy dan Hatti-Kaul, 2013; Wang *et al.*, 2015; Oloke dan Adebayo, 2015). Hasil studi menyimpulkan bahwa β

glukan meningkatkan komponen selular dalam sistem imun (Pasnik *et al.*, 2017; Jesenak *et al.*, 2017).

5) Antiinflamasi

Jamur tiram putih (*P. ostreatus*) memperlihatkan bukti sebagai anti inflamasi yang potensial melalui kemampuannya dalam menghambat pelepasan *NFkB* dan *AP-1* (Jedinak *et al.*, 2011; Raiten *et al.*, 2015). Penghambatan ini mencegah pelepasan sitokin pro inflamasi. *COX 2* merupakan hasil induksi *NFkB* dengan berbagai efeknya terhadap proses inflamasi seperti peningkatan prostaglandin yang dilepaskan. Efek pada target organ seperti kelenjar tiroid, uterus maupun organ lain akan memberikan manifestasi klinis yang sangat beragam (Ota *et al.*, 2012; Wang *et al.*, 2015). Jamur tiram putih (*P. ostreatus*) mampu menghambat pelepasan *COX 2* sehingga mencegah manifestasi klinis akibat inflamasi baik akut maupun kronik (Schwartz dan Hadar, 2014; Elsayed *et al.*, 2014).

e. Dosis dan Toksisitas

Penelitian-penelitian yang telah dilakukan berkaitan dengan pemberian ekstrak jamur tiram putih baik sebagai terapi maupun suplementasi pada responden manusia, dosis yang dipakai bervariasi begitupun dengan lama pemberian juga bervariasi (Patel *et al.*, 2012).

Studi yang dilakukan oleh Jesenak (2017) pada anak-anak balita berumur kurang dari 4 tahun, pemberian suspensi jamur tiram putih dengan dosis 10 mg ekstrak jamur tiram putih dalam 1 ml sirup per kg BB anak dan diberikan selama 3 bulan (Jesenak *et al.*, 2017; Pasnik *et al.*, 2017).

Penelitian lain untuk mengetahui efek antidiabetik dari ekstrak jamur tiram putih diberikan dosis 50 mg/kgBB pada responden dewasa muda dengan diabetes melitus tipe 2. Suplementasi diberikan selama 2 minggu, kemudian bebas 2 minggu dan diberikan lagi 2

minggu lalu berhenti 2 minggu (Sayeed *et al.*, 2014). Penelitian lain untuk mengetahui efek antihiperlipidemik pada responden penderita HIV digunakan dosis 1 gram/hari selama 2 bulan (Abrams *et al.* 2011b).

Belum pernah ada laporan mengenai efek samping maupun toksisitas dari suplementasi ekstrak jamur tiram putih selama pemberian pada responden manusia (Ramberg *et al.*, 2010; Patel *et al.*, 2012; Milos *et al.* 2012; Enshasy dan Hatti-Kaul, 2013; Sayeed *et al.*, 2014; Jesenak *et al.*, 2017; Pasnik *et al.*, 2017).

7. Pengaruh suplementasi Jamur Tiram Putih (*Pleurotus ostretus*) terhadap Biomarker Serologi (*Ig G H.pylori*), Biomarker Inflamasi (COX 2) dan Biomarker Metabolik (fT3, LDL, HDL, Trigliserid dan Kolesterol Total) pada Lansia dengan Seropositif *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori merupakan bakteri gram negatif, aerofilik berflagel dan berkoloni di gaster manusia, sebelumnya telah menarik perhatian ilmuwan dengan kemampuannya yang luar biasa mempengaruhi secara sistemik dalam tubuh host. Bakteri *H. pylori* masuk ke dalam gaster manusia, dan mampu mempengaruhi pH lambung dengan menghasilkan enzim urease yang merombak ureum menjadi amoniak. Nilai pH lambung akan meningkat seiring produksi amoniak ini. Kondisi basa ini membuat lingkungan sekitar menjadi nyaman untuk pertumbuhan dan perkembangan *H. pylori* (Kusters *et al.*, 2006; Karlsson *et al.*, 2012; Budzyński dan Kłopocka, 2014; Testerman dan Morris, 2014).

Prevalensi infeksi *H. pylori* meningkat sesuai pertambahan usia dimana infeksi ini didapat ketika usia remaja. Insidensi *H.pylori* pada bayi usia 6 bulan hingga remaja tahun adalah 80 %, sedangkan insidensi *H. pylori* pada dewasa hingga lansia adalah 0.5% (Darnindro dan Syam, 2013). Prevalensi *H.pylori* di Solo sebesar 51.8% tahun

2011 dan 41.6% di Kelurahan Nusukan Kecamatan Banjarsari Solo (Simadibrata *et al.*, 2014; Suwarni *et al.*, 2017).

Rendahnya jumlah kasus infeksi *H. pylori* yang terdeteksi dan diterapi, dikarenakan hanya sekitar 15-20% saja dari seluruh seropositif *H. pylori* yang memunculkan gejala. Hal ini menyebabkan 80% kasus seropositif *H. pylori* asimtomatik akan persisten seumur hidup. Pengobatan *H. pylori* yang relatif mahal, memerlukan waktu lama, dengan tingkat kepatuhan yang rendah, menyebabkan meningkatnya angka kegagalan eradikasi yaitu 20-25%, juga akan berakhir menjadi persisten seumur hidup (Ruggiero and Censini 2014). Kasus resistensi antibiotik yang juga tinggi yaitu resisten klaritromisin 17,6% (Fasciana *et al.*, 2015), metronidazole 64% dan amoksisilin 9,8% (Zendedel *et al.*, 2013), menyebabkan infeksi *H. pylori* tidak tertangani dengan tuntas dan berakhir persisten seumur hidup (Popescu *et al.*, 2017).

Infeksi *H. pylori* yang persisten akan memicu terjadinya *low grade chronic inflammation* serta memunculkan manifestasi ekstragastrik *H. pylori* yaitu sindroma metabolik, salah satunya adalah gangguan profil lipid (Sayilar *et al.*, 2015; Vafaeimanesh *et al.*, 2016; Chen *et al.*, 2018). Respons inflamasi akibat *H. pylori* merupakan hasil dari respons imun *host* yang dikendalikan oleh bakteri itu sendiri agar tidak terlalu berlebihan, sehingga bakteri dapat menetap dan bertahan dalam tubuh *host* seumur hidup, apabila tidak diterapi (Torres *et al.*, 2017). *H. pylori* mampu menghindari sistem imun alamiah dengan berbagai cara, yaitu menghindari deteksi oleh *TLRs*, menghambat signal sel dendrit, menghindari fagositosis oleh makrofag bahkan apoptosis makrofag (Lina *et al.*, 2014), dan membuat respons imun *host* tetap terpelihara dengan derajat rendah menyebabkan *low grade chronic inflammation* (Popescu *et al.*, 2017; Torres *et al.*, 2017).

Manifestasi ekstragastrik dari infeksi *H. pylori* merupakan hasil

serangkaian reaksi inflamasi kronik sebagai akibat dari produk bakteri sebagai faktor virulensi. Produk bakteri *H. pylori*, seperti *LPS* dikenali melalui *TLR 4* dan *TLR 2* sedangkan *peptidoglycan* melalui *NOD*, keduanya memicu pelepasan *NFkB* dan *AP-1* melalui *IL-1*, *IL-2*, *TNF α* dan *IFN γ* (Sierra *et al.*, 2013; Testerman dan Morris, 2014; Leyva-lópez *et al.*, 2016). *Flagelin* melalui *TLR 5*, menghambat *I κ B* sehingga *NFkB* akan terlepas. Hal ini akan memicu pelepasan pro inflamasi sitokin seperti *TNF α* dan *IL-1 β* (Kusters *et al.*, 2006; Budzyński dan Kłopocka, 2014; Torres *et al.*, 2017), juga akan menginduksi makrofag untuk menghasilkan *COX 2* dan *induced NOS (iNOS)*. *Cyclooxygenase 2* bertanggung jawab untuk pembentukan prostaglandin, sedangkan *iNOS* berhubungan dengan sintesis *NO*. *Helicobacter pylori* melalui *TNF α* , *IL-1 β* dan *COX 2* akan memicu pelepasan sitokin lain seperti *IL-6* dan *chemokines (IL-8, MCP-1)*. Sitokin lainnya seperti *IL-10* (sebagai sitokin anti inflamasi), *IL-4* dan *IL-3* bersama sama akan menurunkan signal pro inflamasi (Michalkiewicz *et al.*, 2015; Li *et al.*, 2016; Popescu *et al.*, 2017).

Cyclooxygenase 2 merupakan enzim katalisator pada proses perubahan asam arachidonat menjadi prostaglandin baik *PGE 2* maupun *PGF2*. *Cyclooxygenase 2* meningkat ekspresinya pada seropositif *H. pylori*, memicu produksi *IL 6* dan mempengaruhi fungsi kelenjar tiroid (Krawczyk-rusiecka dan Lewiński, 2010; Mullur *et al.*, 2014; Mancini *et al.*, 2016; Suwarni *et al.*, 2017).

Sel tirosit kelenjar tiroid akan terganggu karena kenaikan pelepasan *IL-6*, ditandai dengan penurunan kadar hormon *T3* dan *fT3* (Mullur *et al.*, 2014; Mancini *et al.*, 2016; Suwarni *et al.*, 2017). Kadar hormon *T3* dan *T4* yang merupakan komponen utama hormon tiroid akan menurun kadarnya akibat tidak dapat terikat pada reseptornya. Hal ini akan memberikan umpan balik negatif ke hipofise anterior untuk menghasilkan TSH lebih tinggi. Hormon *T3*

merupakan hormon tiroid bentuk aktif, *fT3* adalah bagian dari hormon T3 yang bergerak bebas dan tidak terikat. Penurunan kadar *fT3* tanpa adanya pembentukan nodul tiroid disebut dengan *subklinik hipotiroid* (Bassi *et al.*, 2012; Shen *et al.*, 2013; Mullur *et al.*, 2014; Choi *et al.*, 2017; Suwarni *et al.*, 2017).

Penurunan kadar T3 berimbas pada gangguan metabolisme lipid, karena hormon T3 bertanggung jawab dalam mengatur homeostasis lipid dalam hati. Hormon T3 menstimuli HMG-CoA reduktase dan *sterol response element binding protein* (SREBP2). *Sterol response element binding protein 2* adalah faktor transkripsi yang mengatur metabolisme glukosa, sintesis asam lemak, dan metabolisme kolesterol. Hormon T3 menginduksi SREBP 2 dan memodulasi ekspresi LDL-R. Penurunan T3 akibat *H.pylori* dapat menyebabkan supresi SREBP 2 dan penurunan ekspresi LDL reseptor (LDL-R), sehingga ambilan LDL oleh jaringan perifer dan hati lebih sedikit, akibatnya kadar LDL serum meningkat. Hormon T3 bertanggung jawab dalam mengatur kerja HMG-CoA reduktase, merupakan enzim yang mengubah mevalonat, molekul prekursor dalam sintesis endogen kolesterol dalam hati. Penurunan kadar T3 akan menurunkan HMG-CoA, sehingga sintesis kolesterol endogen menurun, akan menurunkan aktivitas reseptor LDL, dan menurunkan ambilan LDL oleh jaringan dan hati, maka ekskresi kolesterol oleh hati juga menurun. Hasilnya adalah peningkatan kadar LDL, penurunan HDL, peningkatan trigliserida dan peningkatan kolesterol total (Waring *et al.*, 2012; Bassi *et al.*, 2012; Jin dan Teng, 2014; Gyawali *et al.*, 2015; Pandian *et al.*, 2016).

Pengobatan infeksi *H. pylori* konvensional hanya diberikan pada individu dengan manifestasi klinik infeksi *H.pylori* yang dibuktikan dengan hasil pemeriksaan histopatologi gaster. Individu dengan seropositif *H.pylori* asimtomatik tidak mempunyai indikasi untuk

pemberian terapi konvensional, maka akan berakhir menjadi persisten seumur hidup. Individu dengan seropositif *H.pylori* berisiko terjadi manifestasi ekstrasistik karena terjadi *low grade chronic inflammation* (Testerman dan Morris, 2014; Popescu *et al.*, 2017; Zhu *et al.*, 2014b; Torres *et al.*, 2017), juga menjadi sumber penularan bagi sekitarnya. Lingkaran infeksi *H.pylori* ini harus diputuskan, mengingat jumlah kasus asimtomatik 4 x lipat lebih banyak dari kasus yang terindikasi dapat diterapi. Hal ini merupakan alasan diperlukannya alternatif baru dalam penatalaksanaan *H.pylori* terutama untuk kasus seropositif *H.pylori* yang asimtomatik (Fasciana *et al.*, 2015; Ruggiero dan Censini, 2014; Cizginer *et al.*, 2014).

Jamur tiram putih menjadi objek penelitian yang banyak diteliti ilmuwan pada dekade terakhir ini. Beberapa penelitian telah membuktikan manfaat dan khasiat jamur tiram putih (*P. ostreatus*) baik sebagai imunomodulatori, maupun manfaatnya sebagai antiinflamasi (Enshasy dan Hatti-Kaul, 2013; Oloke dan Adebayo, 2015; Ali *et al.*, 2016). Jamur tiram putih (*P. ostreatus*) menunjukkan aksinya dalam penghambatan *NFkB* yang pada akhirnya menghambat ekspresi *COX 2*, penghambatan *TNF- α* , dan penghambatan *IL-6*. Flavonoid adalah salah satu bioaktif jamur tiram putih (*P. ostreatus*) yang berperan dalam menghambat ekspresi *COX 2*, sehingga mencegah pelepasan *IL 6* serta menghambat penurunan fungsi tiroid (Jeena *et al.*, 2014; Leyva-lópez *et al.*, 2016).

β Glucan jamur tiram putih (*P. ostreatus*) berpotensi sebagai imunomodulator, antikanker dan prebiotik (Deepalakshmi dan Mirunalini, 2014; Milos *et al.*, 2012). Prebiotik adalah bahan yang berperan sebagai makanan untuk flora normal usus (*gut microbiota*) atau sebagai *energy booster* bagi *microbiome* (Gibson dan Roberfroid, 2008; Friedman, 2016). β Glucan adalah bagian polisakarida serat yang tidak diserap oleh usus manusia, namun akan diuraikan oleh

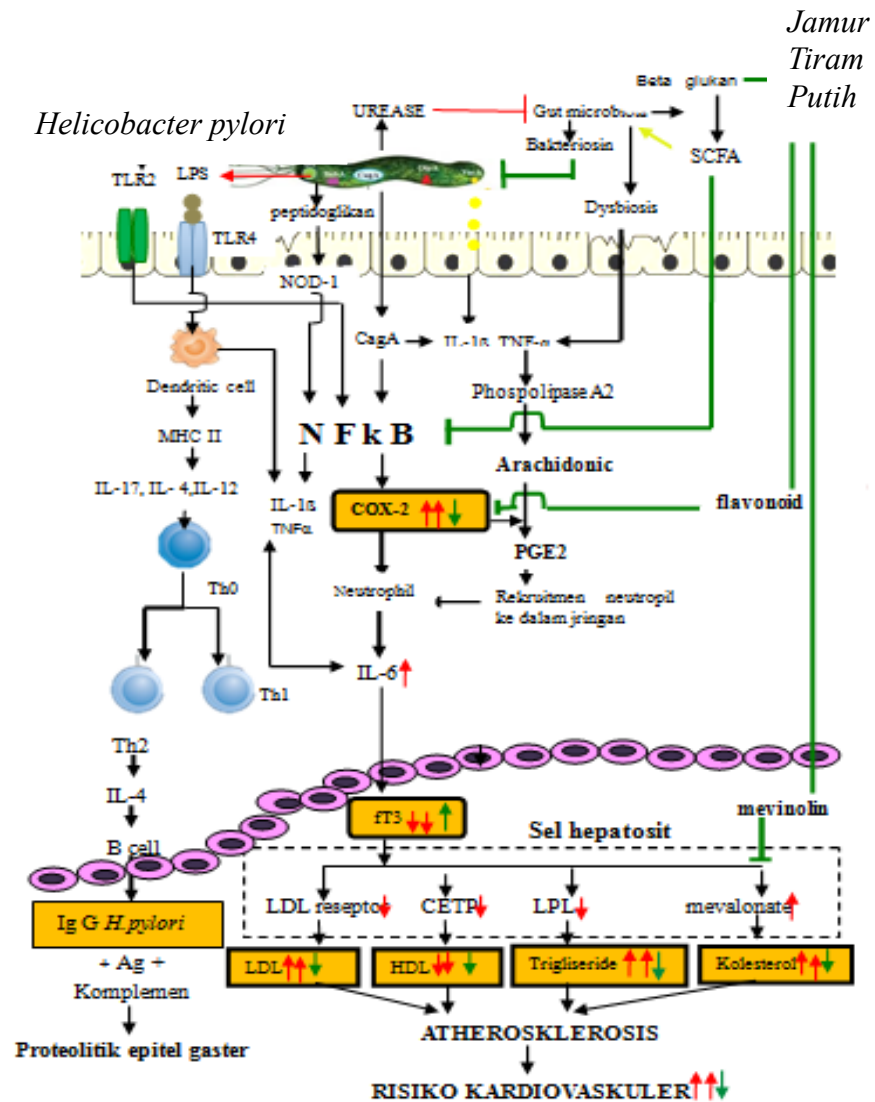
flora normal menjadi asam-asam lemak rantai pendek atau *short chain fatty acid (SCFA)* (Saad *et al.*, 2016). Prebiotik dipercaya merupakan alternatif lain dalam penanganan *H.pylori* (Park *et al.*, 2013; Vitor dan Vale, 2011).

Prebiotik dari jamur tiram putih, yaitu β glukukan merupakan *energy booster* mikrobiota usus terutama *Lactobacillus Sp*, *Bifidobacterium Sp*, dan *Bacillus Sp*. Mikrobiota usus terutama dalam gaster mengalami gangguan pertumbuhan hingga berkurang jumlahnya akibat infeksi *H.pylori*. Enzim urease yang dihasilkan oleh *H.pylori* membuat peningkatan pH asam lambung untuk kepentingan pertumbuhan *H.pylori*, namun membunuh banyak sekali mikrobiota usus yang disebut dengan dysbiosis. Keadaan ini meningkatkan reaksi inflamasi yang terjadi. Kehadiran β glukukan jamur tiram putih sebagai prebiotik, akan diuraikan oleh mikrobiota dan meningkatkan pertumbuhan mikrobiota dalam usus. Peningkatan jumlah mikrobiota usus dan menghambat kehidupan *H.pylori* secara signifikan dengan cara menghambat enzim urease *H.pylori*, sehingga pH asam lambung dipertahankan tetap rendah. Lingkungan yang asam ini tidak sesuai untuk pertumbuhan *H.pylori*. Peningkatan jumlah mikrobiota usus juga akan menghasilkan bakteriosin yang mampu membunuh sampai ke akar *H.pylori*, yang merupakan prinsip eradikasi *H. pylori* (Vitor dan Vale, 2011; D. H. Kim *et al.*, 2016).

Mevinolin atau lovastatin merupakan statin bagian dari polisakarida. Mevinolin dari jamur tiram putih (*P. ostreatus*) meningkatkan ekskresi total lipid dan kolesterol melalui feses. Lovastatin obat antikolesterol yang telah disetujui oleh FDA tahun 1987 diproduksi dari jamur tiram putih (*P. ostreatus*). Studi terbaru menunjukkan bahwa konsumsi jamur tiram putih (*P. ostreatus*) dapat menurunkan kadar Trigliserid, LDL, total kolesterol (Patel *et al.*,

2012; Giavasis, 2014; Anjana dan Savita, 2017).

B. Kerangka Teori



Gambar 2.3. Patomekanisme molekuler hipotiroid dan dislipidemia pada infeksi *H. pylori* dan peranan suplemen jamur tiram putih (*P. ostreatus*) terhadap ekspresi COX 2 dan profil lipid.

Keterangan gambar :



Memicu/meningkatkan

Menghambat



Meningkat (oleh *Helicobacter pylori*)



Menurun oleh suplementasi jamur tiram putih (*Pleurotus ostreatus*)



Menurun (oleh *Helicobacter pylori*)



Meningkat oleh suplemen jamur tiram putih (*Pleurotus ostreatus*)



Sumber energi bagi mikrobiota



Variabel yang diukur/diperiksa (Variabel terikat)

