

## BAB VI

### PEMBAHASAN

#### A. Karakteristik Subjek

Subjek penelitian 45,2% berjenis kelamin perempuan sedangkan sisanya 54,8% adalah laki-laki. Rentang usia subjek penelitian adalah 65 sampai 89 tahun (mean  $74,82 \pm 5,91$ ). Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan penelitian oleh Inoue (2014) yang mendapatkan bahwa prevalensi seropositif *H. pylori* lebih banyak pada laki-laki dibandingkan dengan perempuan (50,3 % versus 48,8 %) (Inoue *et al.*, 2014). Hasil penelitian ini sejalan dan sesuai dengan penelitian Zhu (2014) yang menyatakan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan prevalensi seropositif *H. pylori* antara kelompok laki-laki dan perempuan, dimana pada laki-laki 61,74% dan perempuan 64,47% ( $p = 0,026$ ) (Zhu *et al.*, 2014).

Subjek penelitian dengan *underweight* sebanyak 47 (50,5%), *normoweight* sebanyak 28 (30,1%), *overweight* 15 (16,1%) dan obesitas sebanyak 3 (3,2%). Xu (2017) menyatakan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara kenaikan BMI dengan seropositif *H. pylori* (Xu *et al.*, 2017). Penelitian ini tidak sesuai dengan penelitian Siddiqui (2018) yang menyatakan bahwa angka prevalensi *H. pylori* meningkat pada subjek dengan obesitas dimana BMI > 23.1 meningkatkan risiko infeksi *H. pylori* (OR 2,91, 95% CI 2,01-4,20) (Siddiqui *et al.*, 2018). *Helicobacter pylori* memicu *low-grade inflammation* yang akan menstimuli respons imun dari *host*, termasuk sekresi sitokin dari epitel gaster. *Helicobacter pylori* mengganggu keseimbangan *microbiome* dalam gaster. *Dysbiosis* ini akan mengganggu proses absorpsi berbagai nutrisi dalam tubuh lansia sehingga menyebabkan *underweight*.

Tingginya jumlah subjek dengan *underweight* merupakan indikasi diberikannya suplementasi. Suplementasi akan lebih memberikan hasil jika diberikan pada lansia dengan *underweight* dan tidak akan memberikan manfaat pada lansia dengan *normoweight*, *overweight* maupun obesitas (Milne *et al.*, 2006).

Karakteristik subjek sebelum perlakuan, meliputi indeks Ig G *H.pylori*, kadar COX 2, kadar fT3, kadar LDL, kadar HDL, kadar trigliserid dan kadar kolesterol total, menunjukkan data yang tidak sama antara ketiga kelompok perlakuan. Hal ini yang menyebabkan sebaran data tidak normal. Untuk itu data yang dilakukan analisis statistik adalah data selisih sebelum dan sesudah (delta) perlakuan.

## **B. Pendekatan Prinsip Ontologi**

### **1. Pengaruh Suplementasi Jamur Tiram Putih (*Pelurotus ostreatus*) terhadap penurunan indeks Ig G *Helicobacter pylori* pada lansia dengan seropositif *Helicobacter pylori***

Jamur tiram putih berperan sebagai prebiotik di dalam tubuh host. Kandungan jamur tiram putih yaitu  $\beta$ -glukan akan difermentasikan oleh flora normal usus sebagai makanannya dan menghasilkan *short chain fatty acids* (SCFAs) (Vitor dan Vale, 2011). Keberlangsungan flora normal usus akan semakin baik dan berkembang dengan adanya prebiotik jamur tiram putih.

*Short-chain fatty acids* (SCFAs) dan protein bakteriosin yang dihasilkan oleh mikrobiota usus bakteri *Lactic acid* ditengarai dapat menghambat pertumbuhan *H. pylori*. SCFAs seperti format, asetat, propionat, butirrat dan asam laktat sebagai hasil metabolisme  $\beta$ -glukan jamur tiram putih oleh mikrobiota usus berperan penting dalam menurunkan jumlah koloni *H. pylori in vitro* (Gibson dan Roberfroid, 2008; Carvalho dan Saad, 2013; Suchecka *et al.*, 2017) melalui

penghambatan enzim urease dari *H. pylori* oleh *Lactobacillus salivarius* dan *Lactobacillus casei* Shirota dengan memproduksi asam laktat dalam jumlah besar (Vitor dan Vale, 2011; Friedman, 2016).

Bakteriosin sendiri merupakan protein *lethal* bagi bakteri namun aman bagi manusia. Bakteriosin dihasilkan oleh mikrobiota usus, merupakan grup protein heterogen yang bervariasi dari peptida pendek terdiri dari 19-37 asam amino hingga peptida panjang dengan berat molekul 90.000 Da (Vitor dan Vale, 2011).

Penggunaan jamur tiram putih telah terbukti secara signifikan berpengaruh serokonversi terhadap infeksi *H.pylori* asimtomatik. Peranan jamur tiram putih sebagai prebiotik merupakan terobosan baru dalam rangka eradikasi infeksi *H.pylori*. Vitor (2011) menyebutkan bahwa langkah pendekatan eradikasi masa depan adalah mengandalkan kinerja mikrobiota usus sebagai lini pertahanan terhadap bakteri patogen *H.pylori*. Mikrobiota usus ditumbuhkan secara maksimal baik kualitas maupun kuantitas, dalam hal ini dengan menggunakan preparat probiotik. Peran prebiotik sendiri sebagai bahan makanan dan *energy booster* bagi mikrobiota usus sehingga meningkatkan baik kualitas maupun kuantitas mikrobiota usus. Jamur tiram putih memiliki kemampuan tinggi sebagai alternatif terapi untuk eradikasi *H.pylori* dengan dikombinasikan terapi konvensional PPI dan antibiotik (Gibson dan Roberfroid, 2008; Vitor dan Vale, 2011;Friedman, 2016).

## **2. Pengaruh Suplementasi Jamur Tiram Putih (*Pelurotus ostreatus*) terhadap peningkatan kadar *free* T3 (fT3) pada lansia dengan seropositif *H. pylori*.**

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa jamur tiram putih mampu sedikit meningkatkan kadar f T3 yang secara statistik tidak bermakna. Belum ada penelitian sebelumnya yang mengeksplorasi efek

jamur tiram putih terhadap kadar f T3.

Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan teori yang menyebutkan bahwa kondisi mikrobiota usus yang sehat akan meningkatkan fungsi hormon tiroid. Salah satu kandungan jamur tiram putih yaitu polisakarida  $\beta$ -glukan menjadi makanan bagi mikrobiota usus. Semakin banyak  $\beta$ -glukan akan mendukung pertumbuhan dan perkembangan mikrobiota usus. Jumlah mikrobiota usus yang berkembang membuat suasana dalam usus menjadi sehat. Hal ini akan meningkatkan fungsi hormon tiroid. Sebagaimana diketahui bahwa T4 merupakan bentuk hormon tiroid yang inaktif. Inaktif T4 akan dikonversi menjadi aktif T3 di dalam usus sebanyak 20 % (Cássia *et al.*, 2013; Mullur *et al.*, 2014; Kelderman-bolk, 2015). Kondisi usus yang sehat oleh karena mikrobiota yang berkembang dengan baik, membuat hormon T3 aktif meningkat dan dapat memberikan pengaruhnya terhadap tubuh.

Pemberian suplemen jamur tiram putih sebagai sumber  $\beta$ -glukan seharusnya mampu meningkatkan jumlah mikrobiota usus dan meningkatkan konversi T4 menjadi T3. Hasil penelitian ini tidak sesuai dikarenakan waktu pemberian yang singkat hanya 14 hari. Hasil pemeriksaan fT3 dari sebelum ke sesudah perlakuan sebenarnya mengalami peningkatan, namun belum bisa menyebabkan signifikansi yang nyata pada hasil uji statistik. Hasil ini dimungkinkan bisa menjadi bermakna apabila ditambah waktu pemberiannya.

### **3. Pengaruh Suplementasi Jamur Tiram Putih (*Pelurotus ostreatus*) terhadap penurunan kadar Cyclooxygenase 2 (COX 2) pada lansia dengan seropositif *H. pylori***

Penelitian ini didapatkan hasil kadar COX 2 serum menurun secara bermakna pada kelompok yang mendapatkan suplemen jamur

tiram putih 1000 mg dan jamur tiram putih 500mg. Pada kelompok placebo tidak didapatkan penurunan kadar *COX 2*. Perbedaan mean penurunan kadar *COX 2* dari sebelum ke sesudah intervensi secara statistik signifikan ( *Kruskal-Wallis* 67.43,  $p < 0.001$ ).

*Cyclooxygenase 2* merupakan mediator inflamasi yang dipicu salah satunya oleh *H. pylori*. LPS *H. pylori* melalui *Toll-like receptor 4* mengaktifasi berbagai mediator sekunder seperti *Mitogen-activated protein kinase (MAPK)*, *c-Jun N-terminal kinase (JNK)* dan *p38* (Sierra *et al.*, 2013; Vijayvergiya dan Vadivelu, 2015).

Lipopolisakarida mengaktifasi kaskade *MAPK* dan berhubungan dengan aktivasi *epidermal growth factor receptor (EGFR)* yang merupakan protein kunci pengatur proliferasi sel, difernsiasi, migrasi sel serta modulasi apoptosis (Sierra *et al.*, 2013).

Interaksi LPS dan *TLR 4 reseptor* sangat kompleks dan menghasilkan aktivasi intraseluler melalui *MyD88* dan jalur *TRIF*, menyebabkan aktivasi dan transkripsi dari *NFkB*, *AP-1*, peningkatan ekspresi *TNF-α* dan *IL 6* dengan hasil akhir berupa peningkatan ekspresi *COX 2* (Shen *et al.*, 2006; Wang *et al.*, 2015; Sierra *et al.*, 2013).

Jamur tiram putih (*P. ostreatus*) merupakan jamur pangan dengan banyak kandungan yang sangat bermanfaat untuk imuno modulator. Kandungan polisakarida jamur tiram putih terutama jenis β-glukan diyakini mempunyai potensi antiinflamasi (Oloke dan Adebayo, 2015; Minato *et al.*, 2017). Efek antiinflamasi dari β—glukan jamur tiram putih melalui pengambatan ekspresi *TNF-α*, penghambatan terhadap *NFkB* dan *AP-1* yang pada akhirnya menyebabkan *down regulate COX 2* (Wang *et al.*, 2015; Jesenak *et al.*, 2017).

Penelitian Taofiq (2017) menyebutkan kandungan terpenoid dan



phenol dari jamur tiram putih juga mempunyai efek anti inflamasi melalui penghambatan *NFkB* sehingga terjadi penekanan terhadap ekspresi *COX 2*. Polisakarida jamur tiram putih menghambat reson inflamasi yang dipicu oleh LPS melalui *Mitogen-Activated Protein Kinase* dan jalur *NFkB* ( Taofiq *et al.*, 2016;Taofiq *et al.*, 2017).

#### **4. Pengaruh Suplementasi Jamur Tiram Putih (*Pleurotus ostreatus*) terhadap penurunan kadar LDL pada lansia dengan seropositif *Helicobacter pylori***

Lovastatin merupakan inhibitor enzim *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme-A reductase (HMG CoA reduktase)* dan kompetitif inhibitor dalam biosintesis kolesterol, dimana lovastatin akan bersaing dengan *HMG CoA* untuk berikatan dengan *HMG CoA reduktase*, akibatnya *HMG CoA* tidak dapat diubah menjadi mevalonate maka sintesis kolesterol akan terhambat. Dari sekian banyak moleku statin yang berasal dari bahan alam adalah lovastatin dan mevastatin. *Pleurotus ostratus* mngandung lovastatin dengan konsentrasi yang tinggi yaitu 30µg/ml dg metode UV analisis, dan kadarnya adalah 43.3 ppm dengan metode HPLC ( Jones *et al.*, 2009; Pushpa *et al.*, 2016).

Penurunan kadar kolesterol oleh lovastatin jamur tiram putih, diharapkan akan menstimulasi pembentukan reseptor LDL. LDL akan terikat oleh reseptor LDL. Begitu LDL membentuk kompleks dengan terikat oleh reseptor LDL, maka akan didegradasi, sehingga kadar LDL akan menurun (Ernawati *et al.*, 2017).

Selain dari peran lovastatin dalam menurunkan kadar kolesterol, jamur tiram putih juga mengandung antioksidan flavonoid.( Ibrahim *et al.*, 2014; Adachi *et al.*, 2018). Antioksidan flavonoid bertugas untuk mengikat radikal bebas, termasuk radikal bebas *oxd-LDL*. Begitu antioksidan flavonoid mengikat radikla bebas *oxd-LDL*, akan

menyebabkan penurunan kadar LDL (Samarghandian *et al.*, 2011).

##### **5. Pengaruh Suplementasi Jamur Tiram Putih (*Pleurotus ostreatus*) terhadap peningkatan kadar HDL pada lansia dengan seropositif *Helicobacter pylori***

Kadar kolesterol total merupakan total kolesterol yang diangut oleh LDL maupun HDL. Pada infeksi *H. pylori* inflamasi yang ditimbulkan akan memicu berbagai sitokin inflamasi yang pada akhirnya berpengaruh dalam menurunkan kadar HDL. HDL merupakan salah satu faktor risiko terjadinya gangguan kardiovaskuler, semakin menurun kadar HDL akan semakin meningkatkan risiko terjadi gangguan kardiovaskuler (Ibrahim *et al.*, 2014; Ibrahim *et al.*, 2014 ; Adachi *et al.*, 2018).

Jamur tiram putih (*Pleurotus ostreatus*) mengandung berbagai komponen yang mampu mempengaruhi kadar lipid baik trigiserid maupun kolesterol. Lovastatin merupakan salah satu andungan yang mampu menghambat pembentukan kolesterol sehingga LDL akan menurun, sebaliknya dengan penurunan LDL akan meningatan HDL dalam rangka mengangut kolesterol di perifer untuk dibawa ke hati (Sayeed *et al.*, 2014;En *et al.*, 2016; Nikpour *et al.*, 2016).

Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Sayeed (2014) yang menyatakan bahwa jamur tiram putih secara signifikan mampu meningkatkan kadar HDL ( Sayeed *et al.*, 2014; En *et al.*, 2016; *et al.*, 2017). Hasil yang sama juga didapatkan oleh Alam (2011) yang menyatakan bahwa pemberian 5 % serbuk kering jamur tiram putih (*P.ostreatus*) pada mencit model hiperkolesterolemia, menunjukkan hasil yang signifikan berupa penurunan kadar kolesterol total, trigliserid dan LDL dalam sirkulasi darah. Peneliti lain berpendapat bahwa jamur tiram putih (*P.ostreatus*) mempunyai aktivitas antilipid dengan cara meningkatkan ekskresi lipid total dan kolesterol melalui feses, selain itu juga oleh peran dari mevinolin,

yaitu senyawa statin dalam jamur tiram putih yang menunjukkan aktivitas antihiperkolesterolemia. Lovastatin, obat untuk menurunkan kadar kolesterol yang telah disetujui oleh FDA tahun 1987 diproduksi oleh jamur tiram putih (*P.ostreatus*) bekerja melalui penghambatan aktivitas HMG-CoA reduktase di hepar, penghambatan absorpsi kolesterol dan memicu HDL dalam mengurangi produksi VLDL dari LDL (Anjana dan Savita, 2017).

Hasil peneltian ini tidak sesuai dengan hasil penelitian pada penderit HIV dengan hiperkolesterolemia sebagai akibat dari mendapatkan anti retrovirus, dimana hasilnya tida signifikan dalam meningkatkan kadar HDL (Abrams *et al.*, 2011a). Hal ini disebabkan oleh karena kondisi subjek penelitian yang berbeda. Penelitian Abrams, subjek penelitian sudah mengalami penurunan kadar oksidan dan lebih banyak radikal bebas sehingga semakin meningkatkan inflamasi yang terjadi. Jamur tiram puith dalam mempengaruhi kadar HDL tidak hanya melalui komponen lovastatin saja, tetapi juga melalui  $\beta$ -glukan yang akan bertindak sebagai antioksidan dalam menanggulangi reaksi inflamasi yang terjadi. Pada ahirnya pemebntuan kolesterol aan dihambat apabila picuan terhadap sitokin sitokin pro inflamasi juga dihambat. Lain halnya dengan subjek peneltiin pada penelitian Abrams yang sudah meningat radikal bebasnya dengan penurunan oksidan yang signifikan dalam tubuh, sehiingga  $\beta$ -glukan kurang mampu membendungnya (Alam *et al.*, 2011a; Minato *et al.*, 2017; Alam *et al.*, 2018)

#### **6. Pengaruh Suplementasi Jamur Tiram Putih (*Pelurotus ostreatus*) terhadap penurunan kadar trigliserid pada lansia dengan seropositif *H. pylori***

Peran jamur tiram putih dalam menurunkan kadar trigliserid masih belum jelas benar mekanismenya. Beberapa penelitian memberikan



hasil yang signifikan mengenai pengaruh jamur tiram putih dalam menurunkan kadar trigliserid ( Scharnagl *et al.*, 2004; Alam *et al.*, 2011a; Samarghandian *et al.*, 2011; Cristina dan Andrade, 2011; Alam *et al.*, 2018).

Hasil ini menunjukkan pengaruh jamur tiram putih yang signifikan menurunkan kadar trigliserid. Hasil ini sejalan dengan penelitian penelitian sebelumnya yang telah dilakukan.

Teori menyebutkan bahwa  $\beta$ -glukan yang berperan dalam dalam menurunkan kadar trigliserid dengan cara membentuk misel dengan asam empedu sehingga akan mengurangi absorpsi lemak dalam trigliserid ke dalam usus (Samarghandian *et al.*, 2011).

#### **7. Pengaruh Suplementasi Jamur Tiram Putih (*Pelurotus ostreatus*) terhadap penurunan kadar kolesterol pada lansia dengan seropositif *H. pylori***

Hasil penelitian Alam (2018) menunjukkan gambaran histologi jaringan hati mencit model hiperkolesterol yang diberikan terapi jamur tiram putih (*P. ostreatus*) hampir sama dengan mencit normal tanpa hiperkolesterol, mengindikasikan bahwa biosintesis kolesterol oleh hati dihambat oleh jamur tiram putih (Alam *et al.*, 2018). Penghambatan biosintesis kolesterol berhubungan dengan penurunan aktivitas *HMG-CoA*.

Efek hipokolesterolemik dari jamur tiram putih diperantarai oleh kinerja zat-zat dalam jamur yang saling mempengaruhi.  $\beta$ -glukan dengan polimerisasi derajat rendah membentuk 15-20% bahan kering, akan berinteraksi dengan asam empedu membentuk formasi misel yang akan mempengaruhi absorpsi kolesterol (Alam *et al.*, 2011b).

Lovastatin, kandungan dalam jamur tiram putih diyakini memiliki pengaruh antikolesterolemik akibat kompetitif inhibitor dengan enzim

*HMG Co-A, reduktase*, yaitu enzim yang berperan dalam mengubah *Acetyl Co-A* menjadi mevalonate yang diikuti dengan serangkaian proses dan berakhir dengan terbentuknya kolesterol. Hal ini sejalan dengan hasil penelitian ini bahwa pada kelompok jamur tiram putih 500 mg dan jamur tiram putih 1000mg menunjukkan adanya penurunan kadar kolesterol setelah konsumsi secara berturut-turut selama 14 hari ( $p < 0.001$ ).

### C. Pendekatan Prinsip Epistemologi

#### 1. Ig G *Helicobacter pylori*

Jamur tiram putih berperan sebagai prebiotik di dalam tubuh host. Kandungan jamur tiram putih yaitu  $\beta$ -glukan akan difermentasikan oleh flora normal usus sebagai makanannya dan menghasilkan *short chain fatty acids (SCFAs)* (Vitor dan Vale, 2011). Keberlangsungan flora normal usus akan semakin baik dan berkembang dengan adanya prebiotik jamur tiram putih.

*Short-chain fatty acids (SCFAs)* dan protein bakteriosin yang dihasilkan oleh mikrobiota usus bakteri *Lactic acid* ditengarai dapat menghambat pertumbuhan *H. pylori*. SCFAs seperti format, asetat, propionat, butirat dan asam laktat sebagai hasil metabolisme  $\beta$ -glukan jamur tiram putih oleh mikrobiota usus berperan penting dalam menurunkan jumlah koloni *H. pylori in vitro* (Gibson dan Roberfroid, 2008; Carvalho dan Saad, 2013; Suchecka *et al.*, 2017). melalui penghambatan enzim urease dari *H. pylori* oleh *L. salivarius* dan *L. casei* Shirota dengan memproduksi asam laktat dalam jumlah besar (Vitor dan Vale, 2011; Friedman, 2016).

Bakteriosin sendiri merupakan protein *lethal* bagi bakteri namun aman bagi manusia. Bakteriosin dihasilkan oleh mikrobiota usus, merupakan grup protein heterogen yang bervariasi dari peptida pendek

terdiri dari 19-37 asam amino hingga peptida panjang dengan berat molekul 90.000 Da (Vitor dan Vale, 2011).

Kandungan  $\beta$  glukukan jamur tiram putih memberikan harapan besar untuk menjadi preparat yang dapat digunakan untuk eradikasi infeksi *H.pylori*, terutama untuk kasus-kasus yang tidak memiliki indikasi diberikan terapi konvensional. Vitor (2011) menyebutkan bahwa dimasa depan pendekatan eradikasi *H.pylori* akan lebih memanfaatkan mikrobiota usus sebagai lini pertahanan dalam usus terhadap bakteri patogen seperti *H.pylori*. Mikrobiota usus dalam kuantitas dan kualitas yang seimbang mampu menekan bahkan membunuh bakteri *H.pylori*. Kuantitas mikrobiota usus dapat ditambah dengan preparat probiotik, sedangkan prebiotik sebagai bahan makanan dan *energy booster* bagi mikrobiota usus mampu meningkatkan kualitas dan kuantitas mikrobiota usus. Prebiotik akan menjadi preparat ampuh dalam eradikasi *H.pylori* dengan dikombinasikan terapi konvensional PPI dan antibiotika. Jamur tiram putih sebagai preparat prebiotik dengan kandungan  $\beta$  glukukan paling tinggi diantara jamur lainnya akan menjadi pilihan utama sebagai sumber prebiotik (Gibson dan Roberfroid, 2008; Vitor dan Vale, 2011; Friedman, 2016).

## 2. *Free T3 (FT3)*

Hormon tiroid terdiri dari T4 yang merupakan bentuk inaktif dan T3 yang merupakan bentuk aktif. Proses konversi T4 inaktif menjadi bentuk T3 aktif terjadi di hati, dan 20 % terjadi di usus (Heart, 2001; Mullur *et al.*, 2014).

Mikrobiota usus merupakan bakteri flora normal usus yang ditengarai memiliki peranan sangat penting dalam seluruh proses fisiologi tubuh dan mempengaruhi patogenesis berbagai penyakit.

Komposisi mikrobiota usus akan berubah tatkala terjadi infeksi oleh mikroorganisme asing maupun karena reaksi inflamasi non infeksi. Lipopolisakarida yang dihasilkan oleh dinding sel bakteri gram negatif termasuk *H. pylori* melalui TLR 4 akan memicu serangkaian proses inflamasi dengan sekresi sitokin sitokin pro inflamasi seperti IL-1 $\beta$ , IL 6, TNF- $\alpha$ , NFkB yang selanjutnya akan mempengaruhi suasana mikrobiota usus (Fiorini *et al.*, 2013; Suwarni *et al.*, 2017). Komposisi mikrobiota akan berubah bahkan berkurang jumlahnya. Hal tersebut berakibat mengganggu proses konversi T4 inaktif menjadi T3 aktif yang dapat dilihat dengan penurunan kadar T3 ( Bugdaci *et al.*, 2011;Carvalho dan Saad, 2013).

Koloni *H. pylori* dalam gaster akan menghasilkan enzim urease. Enzim urease ini akan menyebabkan peningkatan pH asam lambung sehingga asam lambung menjadi kurang asam, membuat *H. pylori* semakin mampu bertahan dalam gaster. Peningkatan pH cairan lambung akan membawa akibat penurunan jumlah mikrobiota usus dan perubahan komposisinya. Kondisi ini disebut dengan *dysbiosis*. Hal ini menyebabkan konversi T4 inaktif menjadi T3 aktif juga terganggu dan hasilnya berupa penurunan kadar T3 ( Yu dan Koenig, 2000; Mullur *et al.*, 2014; Kelderman-bolk, 2015; Beigneux *et al.*, 2019).

### 3. *Cyclooxygenase 2 (COX 2)*

Penelitian ini kadar COX 2 serum menurun secara bermakna pada kelompok yang diberikan suplementasi jamur tiram putih 1000 mg disusul suplementasi jamur tiram putih 500 mg. *Cyclooxygenase 2*

merupakan penanda spesifik untuk inflamasi kronik derajat rendah (*Low grade chronic inflammation*) oleh infeksi *H. pylori*.

Penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa  $\beta$ -glukan jamur tiram putih memacu aktivasi *natural killer cell* (NKs) serta menyebabkan *down regulation* ekspresi gen COX 2 pada klinikal trial baik pada hewan maupun manusia (Oloke dan Adebayo, 2015). Penelitian lain menyebutkan  $\beta$ -glukan jamur tiram putih menekan sekresi TNF- $\alpha$  dan IL 6 yang akhirnya menghambat ekspresi gen COX 2 (Elsayed *et al.*, 2014b) menurunkan NFkB (Pengkumsri *et al.*, 2016). Taofiq (2017) mengisolasi 2 komponen dari jamur tiram putih yaitu *cerevisterol* (CE) dan *ergosta-4,6,8(14),22-tetraen-3-one* yang mampu menekan ekspresi protein COX 2 pada sel line makropag (Taofiq *et al.*, 2017). Hasil penelitian senada juga diungkapkan oleh Jedinak (2011) Ekspresi COX 2 itu diatur oleh protein transkripsi AP-1, NFkB dan STAT 3. Jamur tiram putih menekan ekspresi COX 2 melalui penghambatan NFkB dan AP-1 oleh  $\beta$  glukukan (Jedinak *et al.*, 2011b).

#### 4. *Low Density Lipoprotein* (LDL)

*Low Density Lipoprotein* merupakan lipoprotein yang mengikat kolesterol dari hati menuju jaringan perifer. Proses biosintesis kolesterol di hati melibatkan enzim HMG Co-A reduktase. Lovastatin merupakan inhibitor enzim *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzymme-A reductase* (HMG CoA reduktase) dan kompetitif inhibitor dalam biosintesis kolesterol, dimana lovastatin akan bersaing dengan HMG CoA untuk berikatan dengan HMG CoA reduktase, akibatnya HMG CoA tidak dapat diubah menjadi mevalonate maka sintesis kolesterol akan terhambat. Dari sekian banyak molekul statin yang berasal dari bahan alam adalah lovastatin dan mevastatin. *Pleurotus ostreatus* mengandung lovastatin dengan konsentrasi yang tinggi yaitu 30 $\mu$ g/ml



dg metode UV analisis, da kadarnya adalah 43.3 ppm dengan metode HPLC ( Jones *et al.*, 2009; Pushpa *et al.*, 2016).

Penurunan kadar kolesterol oleh lovastatin jamur tiram putih, diharapkan akan menstimulasi pembentukan reseptor LDL. LDL akan terikat oleh reseptor LDL. Begitu LDL membentuk kompleks dengan terikat oleh reseptor LDL, maka akan didegradasi, sehingga kadar LDL akan menurun (Ernawati *et al.*, 2017).

Selain dari peran lovastatin dalam menurunkan kadar kolesterol, jamur tiram putih juga mengandung antioksidan flavonoid.( Ibrahim *et al.*, 2014; Adachi *et al.*, 2018) Antioksidan flavonoid bertugas untuk mengikat radikal bebs, termasuk radikal bebas *oxd-LDL*. Begitu antioksidan flavonoid mengikat radikla bebas *oxd-LDL*, akan menyebabkan penurunan kadar LDL (Samarghandian *et al.*, 2011).

## 5. *High Density Lipoprotein (HDL)*

Kadar kolesterol total merupakan total kolesterol yang diangkut oleh LDL maupun HDL. Infeksi *H. pylori* inflamasi yang ditimbulkan akan memicu berbagai sitoin inflamasi yang pada akhirnya berpengaruh dlam meurunkan kadar HDL. *High Density Lipoprotein* merupakan salah satu faktor risiko terjadinya gangguan kardiovaskuler, semakin menurun kadar HDL akan semakin meningkatkan risiko terjadi gangguan kardiovaskuler ( Ibrahim *et al.*, 2014; Ibrahim *et al.*, 2014; Adachi *et al.*, 2018).

Jamur tiram putih (*P. ostreatus*) mengandung berbagai komponen yang memapu mempengaruhi kadar lipid baik trigiserid maupun kolesterol. Lovastatin merupakan salah satu andungan yang mampu menghambat pembentukan kolesterol sehingga LDL akan menurun, sebaliknya dengan penurunan LDL akan meningkatkan HDL dalam rangka mengangkut kolesterol di perifer untuk dibawa ke hati (Sayeed *et al.*, 2014;En *et al.*, 2016; Nikpour *et al.*, 2016).

Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Sayeed tahun 2014 yang menyatakan bahwa jamur tiram putih secara signifikan mampu meningkatkan kadar HDL ( Sayeed *et al.*, 2014; En *et al.*, 2016; Mendes *et al.*, 2017).

Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan hasil penelitian pada penderita HIV dengan hiperkolesterolemia sebagai akibat dari mendapatkan anti retrovirus, dimana hasilnya tidak signifikan dalam meningkatkan kadar HDL (Abrams *et al.*, 2011a). Hal ini disebabkan oleh karena kondisi subjek penelitian yang berbeda. Penelitian Abrams, subjek penelitian sudah mengalami penurunan kadar oksidan dan lebih banyak radikal bebas sehingga semakin meningkatkan inflamasi yang terjadi. Jamur tiram putih dalam mempengaruhi kadar HDL tidak hanya melalui komponen lovastatin saja, tetapi juga melalui  $\beta$ -glukan yang akan bertindak sebagai antioksidan dalam menanggulangi reaksi inflamasi yang terjadi. Pada akhirnya pembentukan kolesterol akan dihambat apabila picuan terhadap sitokin sitokin pro inflamasi juga dihambat. Lain halnya dengan subjek penelitian pada penelitian Abrams yang sudah meningkatkan radikal bebasnya dengan penurunan oksidan yang signifikan dalam tubuh, sehingga  $\beta$ -glukan kurang mampu membendungnya (Alam *et al.*, 2011a; Minato *et al.*, 2017; Alam *et al.*, 2018).

## 6. Triglisericid

Peran jamur tiram putih dalam menurunkan kadar triglisericid masih belum jelas benar mekanismenya. Beberapa penelitian memberikan hasil yang signifikan mengenai pengaruh jamur tiram putih dalam menurunkan kadar triglisericid ( Scharnagl *et al.* 2004; Alam *et al.*,

2011a; Samarghandian *et al.*, 2011; Cristina dan Andrade, 2011; Alam *et al.*, 2018).

Teori menyebutkan bahwa  $\beta$ -glukan yang berperan dalam dalam menurunkan kadar trigliserid dengan cara membentuk misel dengan asam empedu sehingga akan mengurangi absorpsi lemak dalam trigliserid ke dalam usus (Samarghandian *et al.*, 2011).

## 7. Kolesterol Total

Gambaran histologi jaringan hati mencit model hiperkolesterol yang diberikan terapi jamur tiram putih (*P. ostreatus*) hampir sama dengan mencit normal tanpa hiperkolesterol, mengindikasikan bahwa biosintesis kolesterol oleh hati dihambat oleh jamur tiram putih (Alam *et al.*, 2018). Penghambatan biosintesis kolesterol berhubungan dengan penurunan aktivitas *HMG-CoA*.

Efek hipokolesterolemik dari jamur tiram putih diperantarai oleh kinerja zat-zat dalam jamur yang saling mempengaruhi.  $\beta$ -glukan dengan polimerisasi derajat rendah membentuk 15-20% bahan kering, akan berinteraksi dengan asam empedu membentuk formasi misel yang akan mempengaruhi absorpsi kolesterol (Alam *et al.*, 2011b).

Lovastatin, kandungan dalam jamur tiram putih diyakini memiliki pengaruh antikolesterolemik akibat kompetitif inhibitor dengan enzim HMG Co-A, reduktase, yaitu enzim yang berperan dalam mengubah Acetyl Co-A menjadi mevalonate yang diikuti dengan serangkaian proses dan berakhir dengan terbentuknya kolesterol.

Dislipidemia menurut *The National Cholesterol Education Program* (NCEP) ATP III *Guideline* ditegakkan berdasarkan kadar kolesterol > 200 mg/dl, kadar trigliserid > 200 mg/dl, kadar HDL < 40 mg/dl dan kadar LDL > 160 mg/dl serta VLDL > 30 mg/dl. Manifestasi klinis ini merupakan salah satu manifestasi ekstra gastrik dari infeksi

*Helicobacter pylori* (Scharnagl *et al.*, 2004; Aarabi *et al.*, 2010; Satoh *et al.*, 2010; Yap *et al.*, 2017; Ibrahim *et al.*, 2014a; Hassan *et al.*, 2017).

#### **D. Pendekatan Prinsip Axiology**

Berdasarkan prinsip *axiology*, secara keseluruhan manfaat hasil penelitian ini adalah pemberian suplementasi jamur tiram putih pada lansia dengan seropositif *H. pylori*, dapat menurunkan indek Ig G *H. pylori*. Serokonversi setelah suplementasi jamur tiram putih, memberikan pendekatan baru terhadap penanganan infeksi *H. pylori* dengan bahan yang aman dan murah serta banyak terdapat di bumi Indonesia. Pendekatan baru ini memberikan keuntungan terhadap populasi lansia, karena tidak ada efek samping, sehingga memberikan tambahan masalah bagi lansia.

Pengaruh terhadap penurunan kadar COX 2 membuktikan bahwa jamur tiram putih dapat digunakan sebagai anti inflamasi. Efek anti inflamasi ini juga bisa diterapkan pada kondisi inflamasi lain yang melibatkan COX 2 sebagai mediator inflamasinya.

Manfaat nyata yang dirasakan oleh responden atau subjek penelitian adalah perbaikan profil lipid menjadi lebih baik yang langsung dirasakan efeknya, berupa penurunan kadar LDL, peningkatan kadar HDL, penurunan kadar trigliserid dan penurunan kadar kolesterol total. Pengaruhnya dirasakan langsung lewat pengakuan responden yang merasakan badannya lebih enak dan kualitas hidup menjadi lebih baik.

Hasil penelitian ini lebih mendukung protokol penggunaan jamur tiram putih sebagai alternatif pendekatan baru dalam penatalaksanaan infeksi *H. pylori*.

Perbaikan profil lipid sebagai hasil penelitian ini memberikan manfaat klinis berupa menurunkan prevalensi aterosklerosis.

Aterosklerosis yang progresif akan meningkatkan risiko terjadinya stroke hemoragi dan jantung koroner, sehingga hasil penelitian ini bermanfaat klinis dalam menurunkan risiko stroke hemoragi dan jantung koroner.

#### **E. Nilai Kebaruan Penelitian**

##### **1. Ilmiah**

Pemahaman baru secara biomolekuler bahwa suplementasi jamur tiram putih berpengaruh terhadap penurunan manifestasi klinik akibat seropositif *H. pylori* yang ditunjukkan dengan adanya penurunan kadar COX 2, penurunan kadar LDL, peningkatan kadar HDL, penurunan kadar trigliserid, penurunan kadar kolesterol dan terpenting adalah menurunkan indeks Ig G *H. pylori*.

##### **2. Klinis**

###### **a. Solusi baru**

Kerangka konsep dan hasil penelitian ini merupakan solusi baru dengan penggunaan suplementasi jamur tiram putih, bahan alami dan aman dikonsumsi tanpa efek samping, sebagai alternatif pendekatan dalam menurunkan manifestasi klinik akibat infeksi *H. pylori* ditandai dengan penurunan indeks Ig G *H. pylori*. Penurunan indeks Ig G *H. pylori* ini dapat menurunkan kadar COX 2 sebagai parameter inflamasi serta memperbaiki profil lipid.

###### **b. Strategi baru**

Hasil penelitian ini memberikan suatu informasi dan dilanjutkan protokol bahwa suplementasi jamur tiram putih dapat digunakan sebagai alternatif pendekatan baru dalam penatalaksanaan infeksi *H. pylori* untuk mencegah atau mengurangi terjadinya dislipidemia sebagai manifestasi ekstra gastrik infeksi *H. pylori* serta mencegah gangguan sistemik lebih lanjut.

###### **c. Perspektif baru**



Hasil penelitian ini dapat digunakan, dikembangkan lebih lanjut dalam usaha mengurangi ataupun mengontrol manifestasi ekstragastrik infeksi *H. pylori* terutama dislipidemia berdasarkan patogenesis biomolekuler inflamasi.

d. Kondisi baru

Hasil penelitian ini menginformasikan kondisi lansia dengan seropositif *H. pylori* dengan manifestasi peningkatan COX 2 dan dislipidemia, menjadi lebih baik setelah mendapatkan suplementasi jamur tiram putih, sehingga kadar COX 2 menurun dan profil lipid terkoreksi baik serta kualitas hidup lansia menjadi lebih baik.

**F. Keterbatasan Penelitian**

1. Peneliti tidak melakukan determinasi jamur tiram putih, termasuk pemeriksaan kadar senyawa flavonoid, lovastatin dan  $\beta$ -glukan, sehingga tidak diketahui senyawa yang memberikan pengaruh terhadap Ig G *H.pylori*, biomarker inflamasi dan biomarker metabolik.
2. Suplementasi jamur tiram putih hanya mempengaruhi konversi T4 menjadi T3 di usus saja yaitu sebesar 20%, tetapi tidak dilakukan pemeriksaan kadar fT3 di organ lain.