

DISERTASI

**MEKANISME KERJA EKSTRAK ETANOL DAUN *CAYRATIA TRIFOLIA* L
DALAM MENCEGAH DISFUNGSI ENDOTEL AKIBAT PAPARAN LPS
HELICOBACTER PYLORI PADA TIKUS *RATTUS NORVEGICUS* STRAIN
WISTAR JANTAN**



JUDYA SUKMANA

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

DISERTASI

**MEKANISME KERJA EKSTRAK ETANOL DAUN *CAYRATIA TRIFOLIA* L
DALAM MENCEGAH DISFUNGSI ENDOTEL AKIBAT PAPARAN LPS
HELICOBACTER PYLORI PADA TIKUS *RATTUS NORVEGICUS* STRAIN
WISTAR JANTAN**

JUDYA SUKMANA

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

**MEKANISME KERJA EKSTRAK ETANOL DAUN *CAYRATIA TRIFOLIA L*
DALAM MENCEGAH DISFUNGSI ENDOTEL AKIBAT PAPARAN LPS
HELICOBACTER PYLORI PADA TIKUS *RATTUS NORVEGICUS* STRAIN
WISTAR JANTAN**

DISERTASI

Untuk Memperoleh Gelar Doktor
Dalam Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran
pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan
Dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Akhir
Tahap 2 (Terbuka)

Hari : Selasa
Tanggal : 18 Oktober 2022
Pukul : 10.00 WIB

Oleh:

JUDYA SUKMANA
011517017319

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

LEMBAR PENGESAHAN

DISERTASI

**MEKANISME KERJA EKSTRAK ETANOL DAUN *CAYRATIA TRIFOLIA* L
DALAM MENCEGAH DISFUNGSI ENDOTEL AKIBAT PAPARAN LPS
HELICOBACTER PYLORI PADA TIKUS *RATTUS NORVEGICUS* STRAIN
WISTAR JANTAN**

YANG TELAH DISETUJUI

PADA TANGGAL 15 SEPTEMBER 2022

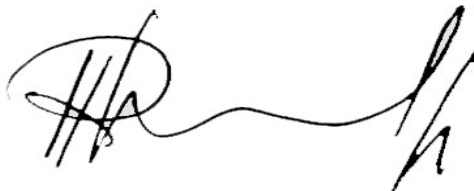
Oleh

Promotor



Prof. Dr. Endang Joewarini dr., SpPA(K).
NIP. 19490821 1977032001

Kopromotor



Prof. Dr. Widjiati, M.Si.,drh
NIP. 196209151990022001

**Disertasi ini telah diuji dan dinilai
oleh panitia penguji Ujian Tahap 1 (Tertutup)
pada tanggal 25 Agustus 2022**

Panitia Penguji :

Ketua : Prof. Dr. I Ketut Sudiana, Drs., M.Si

Anggota : 1. Prof. Dr. Endang Joewarini dr., SpPA(K)
2. Prof. Dr. Widjiati, M.Si.,drh
3. Prof. Dr. Siswandono MS., APT
4. Dr. Hari Basuki Notobroto dr.,M.Kes
5. Dr. Iswinarno Doso Saputro,dr.,SpBP (K)
6. Dr. I Gde Rurus Suryawan, dr., SpJP (K)
7. Dr. Karyono Mintaroem, dr., SpPA

Ditetapkan dengan Surat Keputusan
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Tentang Panitia Penguji Disertasi
Nomor : 415/UN3.1.1/HK/2022
Tanggal : 25 Agustus 2022

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini, saya:

Nama : Judya Sukmana
NIM : 011517017319
Program Studi: Doktor Ilmu Kedokteran
Alamat : Jl. Gayungsari Barat V/31-33 Surabaya (60235)
No.HP : 08123015753

Dengan ini menyatakan bahwa:

1. Disertasi saya ini adalah asli, benar-benar hasil karya sendiri, dan bukan hasil karya orang lain dengan mengatas-namakan saya, serta bukan hasil peniruan atau penjiplakan (*plagiatism*) hasil karya orang lain. Disertasi ini belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik di Universitas Airlangga, maupun di Perguruan Tinggi lainnya;
2. Dalam Disertasi ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar kepustakaan;
3. Pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya. Apabila di kemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar yang telah diperoleh karena karya tulis Disertasi ini, serta sanksi-sanksi lainnya sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku.

Surabaya, 15 September 2022
Yang membuat pernyataan



Judya Sukmana
NIM. 011517017319

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah, puji syukur saya panjatkan ke hadirat Allah SWT, Yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang, atas semua berkah, rahmat, taufiq dan hidayah-Nya sehingga disertasi ini dapat saya selesaikan. Disertasi ini dapat terselesaikan berkat bimbingan, semangat, dorongan, arahan, saran dan koreksi dari banyak pihak, oleh karena itu pada kesempatan ini saya menghaturkan terima kasih yang tulus serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada yang terhormat :

Prof. Dr. Endang Joewarini dr., SpPA (K), sebagai Promotor, yang dengan penuh perhatian, kesabaran, pengertian dan keikhlasan telah membimbing, memberikan dukungan, motivasi, arahan dan selalu meluangkan waktu untuk berdiskusi, memberikan koreksi serta memberikan wawasan yang luas kepada saya, sehingga disertasi ini dapat diselesaikan dengan baik.

Prof. Dr. Widjiati, M.Si., drh., sebagai Ko Promotor, yang dengan penuh perhatian, kesabaran, pengertian dan keikhlasan telah membimbing, memberikan dukungan, selalu meluangkan waktu untuk berdiskusi, serta memberikan saran dan wawasan yang luas untuk berdiskusi dan memberikan masukan pada disertasi ini.

Dengan selesainya disertasi ini, saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

Prof. Dr. Muhammad Nasih, SE., MT., Ak., CMA, selaku Rektor Universitas Airlangga beserta jajarannya, atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada saya untuk mengikuti pendidikan di Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Universitas Airlangga. Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp.OG(K), Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga; Dr. Achmad Chusnu R., dr., Sp.THT-KL(K)., FICS, Wakil Dekan 1; Dr. Hanik Badriyah Hidayati, dr., Sp.S(K)., Wakil Dekan II; Dr. Sulistiawati, dr., M.Kes., Wakil Dekan III, beserta seluruh jajaran atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti dan

menyelesaikan Program Doktor Pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Universitas Airlangga.

Prof. Dr. Hendy Hendarto, dr. Sp. OG(K), selaku Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Universitas Airlangga beserta jajarannya yang telah membantu, memberikan motivasi, dukungan dan semangat selama mengikuti dan menyelesaikan Program Doktor Pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Universitas Airlangga.

Rektor Universitas Hang Tuah Surabaya Bapak Prof. Dr. Ir. Supartono, M.M., CIQaR dan mantan Rektor Universitas Hang Tuah Surabaya Bapak Dr. Ir. Sudirman, SIP., SE., MAP., beserta seluruh jajaran pimpinan yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas untuk mengikuti pendidikan di Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Universitas Airlangga.

Seluruh sejawat Pimpinan di lingkup Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah, Djatiwidodo Edi P., dr., M.Kes., SpKI Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah; Sulantari, dr., Sp.T.H.T.K.L dan Sakti Hoetama, dr., SpU, mantan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah; Wienta Diarsvitri, dr., M.Sc., PhD., FISPH., FISC.M., Wakil Dekan I; Saptono Putro, dr., M.M.R.S., Wakil Dekan II; Dr. Herin Setianingsih, dr., M.Kes., Wakil Dekan III; beserta seluruh teman sejawat dosen dan tenaga kependidikan, atas segala dukungan dan kerjasama yang sangat baik dalam menjalankan tugas keseharian dan semangat serta motivasi yang diberikan kepada saya selama mengikuti pendidikan di Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Universitas Airlangga.

Seluruh tim penguji untuk disertasi ini Prof. Dr. Endang Joewarini dr., SpPA(K); Prof. Dr. Widjiati, drh., M.Si.; Prof. Dr. Siswandono, MS., Apt; Prof. Dr. I. Ketut Sudiana, Drs., M.Si; Dr. Hari Basuki Notobroto, dr., M.Kes; Dr. Iswinarno Doso Saputro, dr., SpBP-RE(K); Dr. I Gde Rurus Suryawan, dr., SpJP(K); selaku penguji atas saran, bimbingan, masukan yang berharga dan solusi yang terbaik serta waktu yang diberikan kepada saya

dalam menyelesaikan disertasi. Prof. Dr. Aulanni'am, drh., DES Wakil Rektor Bidang Akademik UB selaku penguji eksternal UDT tahap II dan Dr. Karyono Mintaroem, dr., SpPA, selaku penguji eksternal UDT tahap I dari bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, atas masukan, dan arahannya. Dr. Hari Basuki Notobroto, dr., M.Kes., selaku pembimbing statistik atas saran, masukan dan solusi yang diberikan.

Komite Kelaikan Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga, atas masukan dan arahan yang telah diberikan untuk kelancaran pelaksanaan penelitian disertasi ini. Staf Laboratorium Embriologi FKH Universitas Airlangga Surabaya atas semua bantuannya selama pelaksanaan pekerjaan penelitian disertasi ini.

Para dosen Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor yang sangat saya hormati, Prof. Dr. Yoes Prijatna Dachlan, dr.,M.Sc., SpParK; Dr. Theresia Indah Budhy S., drg., M.Kes.; Dr. Windhu Purnomo, dr., M.S, Prof.Soetjipto, dr., MS.; Prof. Dr. Harjanto JM, dr., AIFM (alm); Prof. Dr. Suhartono Taat Putra, dr., MS.; Prof. Retno Handajani, dr., MS., Ph.D; Prof. Dr. Indri Safitri, dr., MS; Prof. Dr. Suhartati, dr., MS; Siti Pariani,dr.,MS.,MSc., PhD; Dr. Sunarjo, dr.,MS.,MSc.; Dr. Hari Basuki Notobroto, dr., M.Kes.; Dr. Florentina Sustini, dr., MS.; Widodo LP, dr.MPH, PhD.; Dr.Gondo Mastutik, drh.,M.Kes dan segenap Dosen Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Universitas Airlangga yang telah memberikan pengetahuan dan ketrampilan yang sangat bermanfaat bagi disertasi ini.

Seluruh teman sejawat di bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah beserta tim dan staf atas segala dukungan, kerjasama, dan semangat yang diberikan kepada saya selama mengikuti pendidikan di Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Universitas Airlangga. Ucapan terima kasih secara khusus saya sampaikan kepada sejawat Dr. R. Varidianto Yudo Tjahyono, dr., M.Kes dan Dr. Dody Taruna, dr.,M.Kes yang banyak membantu dalam menyelesaikan disertasi serta memberikan dorongan dan semangat untuk segera menyelesaikan pendidikan ini. Ucapan terima kasih

saya sampaikan juga kepada teman-teman sejawat dosen Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah yang selalu mendorong, memberikan semangat serta selalu mengingatkan saya untuk segera menyelesaikan disertasi ini.

Para Kepala staf administrasi dan jajarannya di Tata Usaha Pasca Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Dr. Reny Itishom. M.Si.; Mbak Adhriyani, Mbak Fitriya, Mbak Mita dan kawan-kawan yang penuh kesabaran dan perhatian selalu membantu saya dalam kelancaran administrasi selama mengikuti pendidikan sampai selesainya penyusunan disertasi ini.

Seluruh teman-teman seperjuangan Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Universitas Airlangga angkatan 2015-2016 Kelas Paralel yang telah saling memberikan semangat, motivasi, dan kerjasama yang sangat baik dalam menyelesaikan pendidikan ini.

Secara khusus saya ingin menghaturkan rasa hormat dan terima kasih yang mendalam kepada kedua orang tua saya, Prof. H. Soegeng Soekamto, dr., MSc., PhD., SpPA (K) (alm) dan Ibu tercinta Hj. Wahyu Puspitawati serta kedua mertua saya Bapak H. Amat Setiawan dan Ibu Hj. Annie Warsini (alm) yang telah membimbing dan selalu mendoakan yang terbaik dengan kasih sayangnya, mendukung pendidikan terbaik bagi saya sehingga mencapai Pendidikan Doktor, untuk merekah penghargaan tertinggi atas pencapaian selama ini saya persembahkan. Kepada istri tercinta Ennie Nawang Wulandari, dr yang telah mengizinkan dan mendukung serta senantiasa menemani saya dengan penuh kesabaran, keikhlasan, ketulusan dan pengorbanan yang luar biasa sehingga saya dapat menyelesaikan semua jenjang pendidikan hingga jenjang Pendidikan Doktor ini. Untuk anak saya tercinta, Fildzah Arum Yudiani terima kasih atas cinta, doa, dukungan, semangat, pengertian dan kesabarannya selama saya menempuh Pendidikan Doktor ini.

Terima kasih saya ucapkan kepada semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah memberi saya motivasi, membantu kelancaran Pendidikan dan

pembuatan disertasi ini, semoga Allah SWT membalas sernua kebaikan dengan kebaikan dan barokah dalam kehidupan ini. Tidak lupa saya juga menyampaikan permohonan maaf yang dalam dan tulus kepada semua pihak atas segala kesalahan dan kekhilafan selama menempuh pendidikan. Semoga disertasi ini dapat bermanfaat bagi teman sejawat, tenaga medis serta masyarakat serta dapat memberikan sumbangsih untuk pengembangan di bidang Ilmu Kedokteran khususnya bidang Patologi Anatomi dan Patobiologi serta memberikan masukan dan wawasan baru bagi para sejawat sekalian. Semoga Allah SWT selalu melimpahkan rahmat, taufik dan hidayah-Nya kepada kita semua untuk senantiasa menimba dan mengamalkan ilmu yang bermanfaat dan selalu menjadikan kita sebagai hamba yang selalu bersyukur, Aamiin Ya Robbal Aalamiin.

RINGKASAN

**MEKANISME KERJA EKSTRAK ETANOL DAUN *CAYRATIA TRIFOLIA L*
DALAM MENCEGAH DISFUNGSI ENDOTEL AKIBAT PAPARAN LPS
HELICOBACTER PYLORI PADA TIKUS *RATTUS NORVEGICUS* STRAIN
WISTAR JANTAN**

Judya Sukmana

World Health Organization (WHO) pada tahun 2012 menunjukkan terjadi kematian 56,5 juta di seluruh dunia, 31% disebabkan oleh penyakit kardiovaskuler (17,5 juta) (Riskesdas, 2013). Dari seluruh kematian akibat penyakit kardiovaskuler, 7,4 juta (42,3%) di antaranya disebabkan oleh Penyakit Jantung Koroner (PJK) dan 6,7 juta (38,3%) disebabkan oleh stroke. Shmuely *et al* (2005) melaporkan kejadian kasus aterosklerosis aorta, 63% akibat terinfeksi gen terkait sitotoksik-A (CagA) positif *H. pylori*, 46,7% terkait dengan CagA-negatif *H. pylori* dan 29% tidak terinfeksi *H. pylori* yang memiliki ateroma pada aorta.

Beberapa penelitian telah mengidentifikasi prediktor aterosklerosis, berfokus pada efek inflamasi oleh agen infeksi seperti *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). (Yu *et al.*, 2017). *H. pylori* tidak hanya menyebabkan penyakit gastrointestinal tetapi juga dilaporkan bermanifestasi di ekstra gastrointestinal seperti penyakit kardiovaskular. Ameriso (2001) menyatakan bahwa *Deoxy Ribonucleic Acid* (DNA) *H. pylori* didapatkan pada 20 dari 38 plak ateroma. Penelitian di Korea menemukan pasien dengan stroke pembuluh darah besar lebih mungkin terinfeksi *H. pylori* (87,7%) daripada kontrol (60%) (Testerman, 2016)

Mekanisme aterosklerosis yang disebabkan oleh *H. pylori* adalah suatu proses peradangan. (Aksoy *et al.*, 2015). LPS memungkinkan persistensi *H. pylori* kronis yang menghasilkan peradangan kronis. LPS *H. pylori* dapat membentuk LPS-TLR4-myeloid differential protein-2 (MD-2) melalui aktivasi faktor nuklear B (Kumar *et al.*, 2011; Chmiela *et al.*, 2014), sehingga terjadi peningkatan pelepasan sitokin dan peningkatan aktivasi jalur pensinyalan pro-inflamasi (Slomiany *et al.*, 2017; Slomiany *et al.*, 2018; Baj *et al.*, 2021). LPS *H. pylori* memediasi pelepasan IL-8 dan IL-1 β dari makrofag, selanjutnya memediasi pelepasan sejumlah besar interleukin dan mediator imun seperti TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-10, IL-12, IL-18 dan protein kemotaktik monosit 1 (MCP- 1) (Shimoyama *et al.*, 2011; Baj *et al.*, 2021), molekul adhesi antar sel (ICAM-1) dan molekul adhesi sel vaskular (VCAM-1) (Russo, 2001; Consolazio, 2004; Maciorkowska, 2005).

TNF- α menginduksi endotel untuk mengekspresikan E-selektin, sedangkan sitokin IL-1 menginduksi endotel untuk mengekspresikan VCAM-1. (Li *et al.*, 2007; Libby *et al.*, 2009; Chmiela *et al.*, 2015). Infeksi bakteri juga meningkatkan pelepasan IL-8, sebagai *neutrophil chemotatic factor* (NCF), akan menarik PMN dalam sirkulasi mendekat permukaan endotel pembuluh darah. (Kaloorazi *et al.*, 2013; Jamkhanded *et al.*, 2016).

Penanganan infeksi *H. pylori*, saat ini menggunakan obat kombinasi antibiotika amoksisilin dan klaritromisin (72,3%) dengan obat lansoprazol. (Atharini *et al.*). Penggunaan antibiotik pada infeksi *H. pylori* menyebabkan penurunan tingkat sitokin (Consolazio, 2004). Untuk mencegah terjadinya proses inflamasi, di masyarakat menggunakan tanaman *Cayratia trifolia* L (*C. trifolia* L) (Siriwatanametanon *et al.*, 2010; Feriadi *et al.*, 2018). Antiinflamasi tanaman *C. trifolia* L ditunjukkan melalui kemampuan penghambatan aktivitas NF- κ B dan beberapa mediator proinflamasi sitokin seperti PGE₂, IL-6, IL-1 β dan TNF- α . Ekstrak etanol batang *C. trifolia* L memiliki efek antiinflamasi berdasarkan % sel darah merah yang tidak lisis, dimana konsentrasi 1000 ppm fraksi etil asetat memiliki efek antiinflamasi yang paling baik dengan % sel darah merah tidak lisis sebesar 91,81%, dan memiliki perbedaan bermakna dengan kontrol positif ($p < 0.05$) (Ilyas *et al.*, 2021). Namun mekanisme kerja ekstrak tanaman *C. trifolia* L terhadap pencegahan inflamasi yang menginduksi disfungsi endotel belum jelas.

Penelitian ini merupakan penelitian jenis *True Experimental Research* yang menggunakan Rancangan Acak Lengkap (*Completely Randomised Design*) untuk membuktikan ekspresi NF- κ B, TNF- α , IL-6, IL-8, E-selektin dan VCAM-1 lebih rendah pada *Rattus norvegicus* jantan yang dipapar LPS *H. pylori* tikus model disfungsi endotel setelah diberi ekstrak etanol daun *C. trifolia* L.

Penelitian dimulai dengan membagi tikus menjadi 4 kelompok. Kelompok K- yang diinduksi larutan garam fisiologis, kelompok K+ yang diinduksi LPS *H.pylori*, kelompok P1 yang diinduksi LPS *H.pylori* dan ekstrak etanol daun *C. trifolia* L 250 mg/kgBB, kelompok P2 yang diinduksi LPS *H.pylori* dan ekstrak etanol daun *C. trifolia* L 500 mg/kgBB. Dosis didapatkan dari penelitian literatur.

Hasil penelitian ini menunjukkan rerata ekspresi kadar NF- κ B kelompok LPS ($7,68 \pm 0,32$) lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok LPS + Ct 250 ($6,30 \pm 1,84$) & LPS + Ct 500 ($5,63 \pm 0,32$). Rerata ekspresi kadar TNF- α kelompok LPS ($7,43 \pm 0,51$) lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok LPS + Ct 250 ($7,20 \pm 1,22$) & LPS + Ct 500 ($6,40 \pm 0,68$). Rerata ekspresi kadar IL-6 kelompok LPS ($7,50 \pm 0,42$) lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok LPS + Ct 250 ($4,30 \pm 1,49$) & LPS + Ct 500 ($3,63 \pm 1,08$). Rerata ekspresi kadar

IL-8 kelompok LPS ($7,80 \pm 0,55$) lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok LPS + Ct 500 ($5,00 \pm 2,45$) & LPS + Ct 250 ($4,70 \pm 1,77$). Rerata ekspresi kadar E-selektin kelompok LPS ($5,95 \pm 0,30$) lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok LPS + Ct 500 ($3,30 \pm 1,30$) & LPS + Ct 250 ($2,80 \pm 0,57$). Rerata ekspresi kadar VCAM-1 kelompok LPS ($7,35 \pm 0,17$) lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok LPS + Ct 250 ($6,23 \pm 2,44$) & LPS + Ct 500 ($4,50 \pm 1,25$).

Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun *C. trifolia* L dosis 500 mg/kgBB membuktikan ekspresi NF- κ B, IL-6, IL-8, TNF- α , E-selektin dan VCAM lebih rendah pada *Rattus norvegicus* jantan yang dipapar LPS *H. pylori* tikus model disfungsi endotel setelah diberi ekstrak etanol daun *C. trifolia* L. Mekanisme kerja pemberian ekstrak etanol daun *C. trifolia* L mempengaruhi penurunan ekspresi NF- κ B, IL-6, TNF- α dan E-selektin secara signifikan. Pemberian ekstrak etanol daun *C. trifolia* L secara langsung juga mempengaruhi penurunan ekspresi IL-8 dan penurunan ekspresi VCAM-1.

SUMMARY

THE MECHANISM OF THE LEAF ETHANOL EXTRACT OF *CAYRATIA TRIFOLIA L* IN PREVENTS ENDOTHELIAL DYSFUNCTION DUE TO EXPOSURE OF LPS *HELICOBACTER PYLORI* IN MALE *RATTUS NORVEGICUS* STRAIN WISTAR

Judya Sukmana

The World Health Organization (WHO) in 2012 showed that 56.5 million deaths occurred worldwide, 31% of which were caused by cardiovascular disease (17.5 million) (Riskesdas, 2013). Of all deaths from cardiovascular disease, 7.4 million (42.3%) of them were caused by coronary heart disease (CHD) and 6.7 million (38.3%) were caused by stroke. Shmueli et al (2005) reported the incidence of cases of aortic atherosclerosis, 63% due to infection with the cytotoxic A-associated gene (CagA) positive *H. pylori*, 46.7% associated with CagA-negative *H. pylori* and 29% not infected with *H. pylori* who had atheroma of the aorta.

Several studies have identified predictors of atherosclerosis, focusing on the inflammatory effects of infectious agents such as *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). (Yu et al., 2017). *H. pylori* not only causes gastrointestinal disease but has also been reported to have extra gastrointestinal manifestations such as cardiovascular disease. Ameriso (2001) stated that Deoxy Ribonucleic Acid (DNA) *H. pylori* was found in 20 of 38 atheromatous plaques. Research in Korea found that patients with large vessel stroke were more likely to be infected with *H. pylori* (87.7%) than controls (60%) (Testerman, 2016).

The mechanism of atherosclerosis caused by *H. pylori* is an inflammatory process. (Aksoy et al., 2015). LPS enables chronic *H. pylori* persistence which results in chronic inflammation. LPS *H. pylori* can form LPS-TLR4-myeloid differential protein-2 (MD-2) through activation of nuclear factor B (Kumar et al., 2011; Chmiela et al., 2014), resulting in increased cytokine release and increased activation of pro-signaling pathways. -inflammation (Slomiany et al., 2017; Slomiany et al., 2018; Baj et al., 2021). *H. pylori* LPS mediates the release of IL-8 and IL-1 β from macrophages, further mediating the release of large amounts of interleukins and immune mediators such as TNF-, IFN- γ , IL-6, IL-10, IL-12, IL-18 and monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1) (Shimoyama et al., 2011; Baj et al., 2021), intercellular adhesion molecule (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule (VCAM-1) (Russo, 2001; Consolazio, 2004 ; Maciorkowska, 2005).

TNF- induces the endothelium to express E-selectin, whereas the IL-1 cytokine induces the endothelium to express VCAM-1. (Li et al., 2007; Libby et al., 2009; Chmiela et al., 2015). Bacterial infection also increases the release of IL-8, which is a neutrophil chemotactic factor (NCF), which attracts circulating PMNs to the endothelial surface of blood vessels. (Kaloorazi et al., 2013; Jamkhanded et al., 2016).

The treatment of *H. pylori* infection is currently using a combination of antibiotics, amoxicillin and clarithromycin (72.3%) with lansoprazole. (Atharini et al). The use of antibiotics in *H. pylori* infection causes a decrease in cytokine levels (Consolazio, 2004). To prevent the inflammatory process, the community uses *Cayratia trifolia* L (*C. trifolia* L) plants (Siriwatananametanon et al., 2010; Feriadi et al., 2018). Anti-inflammatory plant *C. trifolia* L was shown through the ability to inhibit the activity of NF- κ B and several proinflammatory cytokine mediators such as PGE₂, IL-6, IL-1 β and TNF- α . The ethanol extract of *C. trifolia* L stems has an anti-inflammatory effect based on the % of unlysed red blood cells, where the concentration of 1000 ppm ethyl acetate fraction has the best anti-inflammatory effect with the % of unlysed red blood cells of 91.81%, and has a significant difference with positive control ($p < 0.05$) (Ilyas et al., 2021). However, the mechanism of action of *C. trifolia* L plant extract on the prevention of inflammation that induces endothelial dysfunction is not yet clear.

This study is a True Experimental Research type using a Completely Randomized Design to prove that the expression of NF- κ B, TNF- α , IL-6, IL-8, E-selectin and VCAM-1 was lower in male *Rattus norvegicus* exposed to LPS *H. pylori* rat model of endothelial dysfunction after being given the ethanolic extract of the leaves of *C. trifolia* L.

The study began by dividing the rats into 4 groups. Group K- induced by physiological saline solution, group K+ induced by LPS *H. pylori*, group P1 induced by LPS *H. pylori* and ethanol extract of the leaves of *C. trifolia* L 250 mg/kgBW, group P2 induced by LPS *H. pylori* and ethanol extract of the leaves of *C. trifolia* L 500 mg/kgBW. Doses were obtained from literature research.

The results of this study showed that the mean expression of NF- κ B levels in the LPS group (7.68 0.32) was higher than the LPS + Ct 250 group (6.30 1.84) & LPS + Ct 500 (5.63 0.32). The mean expression of TNF- levels in the LPS group (7.43 0.51) was higher than the LPS + Ct 250 (7.20 1.22) & LPS + Ct 500 group (6.40 0.68). The mean expression of IL-6 levels in the LPS group (7.50 0.42) was higher than the LPS + Ct 250 (4.30 1.49) & LPS + Ct 500 (3.63 1.08) groups. The mean expression of IL-8 levels in the LPS group (7.80 0.55) was higher than the LPS + Ct 500 (5.00 2.45) & LPS + Ct 250 (4.70 1.77) groups. The mean

expression of E-selectin levels in the LPS group (5.95 0.30) was higher than the LPS + Ct 500 (3.30 1.30) & LPS + Ct 250 (2.80 0.57) groups. The mean expression of VCAM-1 levels in the LPS group (7.35 0.17) was higher than the LPS + Ct 250 (6.23 2.44) & LPS + Ct 500 (4.50 1.25) groups.

In this study, it can be concluded that the administration of the ethanolic extract of the leaves of *C. trifolia* L at a dose of 500 mg/kg BW proved that the expression of NF- κ B, IL-6, IL-8, TNF- α , E-selectin and VCAM was lower in male *Rattus norvegicus* exposed to LPS *H. pylori* rat model of endothelial dysfunction after being given ethanolic extract of *C. trifolia* L. leaves. The mechanism of action of administration of ethanolic extract of *C. trifolia* L. leaves significantly affected the decrease in the expression of NF- κ B, IL-6, TNF- α and E-selectins significantly. The administration of ethanolic extract of *C. trifolia* L leaves also directly affected the decrease in IL-8 expression and VCAM-1 expression.

ABSTRAK

**MEKANISME KERJA EKSTRAK ETANOL DAUN *CAYRATIA TRIFOLIA L*
DALAM MENCEGAH DISFUNGSI ENDOTEL AKIBAT PAPARAN LPS
HELICOBACTER PYLORI PADA TIKUS *RATTUS NORVEGICUS* STRAIN
WISTAR JANTAN**

Judya Sukmana

Latar Belakang : Kasus atherosklerosis akibat infeksi *H. pylori* mengalami peningkatan dan memainkan peran penting dalam proses inflamasi sehingga dapat menginduksi disfungsi endotel. Masyarakat menggunakan ekstrak tanaman *C. trifolia L* sebagai antiinflamasi tetapi mekanisme kerja ekstrak tanaman *C. trifolia L* terhadap pencegahan inflamasi dan disfungsi endotel belum jelas.

Tujuan : Menjelaskan mekanisme kerja ekstrak etanol daun *C. trifolia L* terhadap pencegahan peningkatan inflamasi dan disfungsi endotel akibat paparan LPS *H. pylori*.

Metode : *True Experimental Research* yang menggunakan desain penelitian *Completely Randomised Design*. Unit eksperimentalnya 32 tikus (*Rattus norvegicus*). Tikus dibagi 4 kelompok. Kelompok K- diinduksi larutan garam fisiologis, kelompok K+ diinduksi LPS *H.pylori*, kelompok P1 diinduksi LPS *H.pylori* dan ekstrak etanol daun *C trifolia L* 250 mg/kgBB, kelompok P2 diinduksi LPS *H.pylori* dan ekstrak etanol daun *C trifolia L* 500 mg/kgBB.

Hasil : Rerata ekspresi kadar NF- κ B kelompok LPS ($7,68 \pm 0,32$) lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok LPS + Ct 250 ($6,30 \pm 1,84$) & LPS + Ct 500 ($5,63 \pm 0,32$). Rerata ekspresi kadar TNF- α kelompok LPS ($7,43 \pm 0,51$) lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok LPS + Ct 250 ($7,20 \pm 1,22$) & LPS + Ct 500 ($6,40 \pm 0,68$). Rerata ekspresi kadar IL-6 kelompok LPS ($7,50 \pm 0,42$) lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok LPS + Ct 250 ($4,30 \pm 1,49$) & LPS + Ct 500 ($3,63 \pm 1,08$). Rerata ekspresi kadar IL-8 kelompok LPS ($7,80 \pm 0,55$) lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok LPS + Ct 500 ($5,00 \pm 2,45$) & LPS + Ct 250 ($4,70 \pm 1,77$). Rerata ekspresi kadar E-selektin kelompok LPS ($5,95 \pm 0,30$) lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok LPS + Ct 500 ($3,30 \pm 1,30$) & LPS + Ct 250 ($2,80 \pm 0,57$). Rerata ekspresi kadar VCAM-1 kelompok LPS ($7,35 \pm 0,17$) lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok LPS + Ct 250 ($6,23 \pm 2,44$) & LPS + Ct 500 ($4,50 \pm 1,25$).

Kesimpulan : Ekspresi NF- κ B, IL-6, IL-8, TNF- α , E-selektin dan VCAM-1 lebih rendah pada *Rattus norvegicus* jantan yang mengalami disfungsi endotel akibat paparan *H. pylori* setelah diberi ekstrak etanol daun *C. trifolia L*. Mekanisme kerja pemberian ekstrak etanol daun *C. trifolia L* mempengaruhi penurunan ekspresi NF- κ B, IL-6, TNF- α dan E-selektin secara signifikan. Pemberian ekstrak etanol daun *C. trifolia L* secara langsung juga mempengaruhi penurunan ekspresi IL-8 dan penurunan ekspresi VCAM-1.

Kata kunci : LPS *H. pylori*, NF- κ B, sitokin proinflamasi, *C. trifolia L*, disfungsi endotel

ABSTRACT

THE MECHANISM OF THE LEAF ETHANOL EXTRACT OF *CAYRATIA TRIFOLIA L* IN PREVENTS ENDOTHELIAL DYSFUNCTION DUE TO EXPOSURE OF LPS *HELICOBACTER PYLORI* IN MALE *RATTUS NORVEGICUS* STRAIN WISTAR

Judya Sukmana

Background: The cases of atherosclerosis caused by *H. pylori* infection have increased and play an important role in the inflammatory process that can cause endothelial dysfunction. People use *C. trifolia L* extract as an anti-inflammatory agent, but the mechanism of action of *C. trifolia L* extract in preventing inflammation and endothelial dysfunction is still unknown.

Objective: Mechanism of action of the ethanolic extract of *C. trifolia L* leaves in preventing increased inflammation and endothelial dysfunction caused by exposure to LPS *H. pylori*.

Methods: True Experimental Research that uses a Completely Randomized Design research design. The experimental unit was 32 rats (*Rattus norvegicus*). Rats were divided into 4 groups. Group K- was induced by physiological saline solution, group K+ was induced by LPS *H.pylori*, group P1 was induced by LPS *H.pylori* and ethanol extract of leaves *C trifolia L* 250 mg/kgBW, group P2 was induced by LPS *H.pylori* and ethanol extract of leaves *C trifolia L* 500 mg/kgBW.

Results: The mean expression of NF- κ B levels in the LPS group (7.68 0.32) was higher than the LPS + Ct 250 group (6.30 1.84) & LPS + Ct 500 (5.63 0.32). The mean expression of TNF- levels in the LPS group (7.43 0.51) was higher than the LPS + Ct 250 (7.20 1.22) & LPS + Ct 500 group (6.40 0.68). The mean expression of IL-6 levels in the LPS group (7.50 0.42) was higher than the LPS + Ct 250 (4.30 1.49) & LPS + Ct 500 (3.63 1.08) groups. The mean expression of IL-8 levels in the LPS group (7.80 0.55) was higher than the LPS + Ct 500 (5.00 2.45) & LPS + Ct 250 (4.70 1.77) groups. The mean expression of E-selectin levels in the LPS group (5.95 0.30) was higher than the LPS + Ct 500 group (3.30 1.30) & LPS + Ct 250 (2.80 0.57). The mean expression of VCAM-1 levels in the LPS group (7.35 0.17) was higher than the LPS + Ct 250 (6.23 2.44) & LPS + Ct 500 (4.50 1.25) groups..

Conclusion: Expression of NF- κ B, IL-6, IL-8, TNF- α , E-selectin and VCAM-1 were lower in male *Rattus norvegicus* who experienced endothelial dysfunction due to *H. pylori* exposure after being given ethanol extract of *C. trifolia L* leaves. The mechanism of action of the ethanol extract of the leaves of *C. trifolia L* significantly decreased the expression of NF- κ B, IL-6, TNF- α and E-selectin. The administration of ethanolic extract of *C. trifolia L* leaves also directly affected the decrease in IL-8 expression and VCAM-1 expression.

Keywords: LPS *H. pylori*, NF-B, proinflammatory cytokines, *C. trifolia L*, endothelial dysfunction

DAFTAR ISI

SAMPUL LUAR	i
SAMPUL DALAM	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
PENETAPAN PANITIA PENGUJI	v
SURAT PERNYATAAN	vi
UCAPAN TERIMA KASIH.....	vii
RINGKASAN.....	xii
SUMMARY.....	xv
ABSTRAK	xviii
ABSTRACT	xix
DAFTAR ISI	xx
DAFTAR TABEL	xxiii
DAFTAR GAMBAR.....	xxiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxv
DAFTAR SINGKATAN	xxvi
 BAB 1 PENDAHULUAN	 1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan umum.....	5
1.3.2 Tujuan khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian	6
 BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	 7
2.1 Tinjauan Tentang <i>C. trifolia</i> L.....	7
2.1.1 Klasifikasi tanaman <i>C. trifolia</i> L.....	8
2.1.2 Deskripsi tanaman <i>C. trifolia</i> L.....	8
2.1.3 Khasiat tanaman <i>C. trifolia</i> L.....	8
2.1.4 Kandungan tanaman <i>C. trifolia</i> L.....	9
2.1.5 Simplisia	15
2.1.6 Ekstraksi	17
2.2 Tinjauan Tentang <i>H. pylori</i>	18
2.2.1 Hubungan antara <i>H. pylori</i> dan penyakit jantung.....	20
2.2.2 Mekanisme patologis	21
2.2.3 LPS <i>H. pylori</i>	25
2.3 Tinjauan Tentang Disfungsi Endotel.....	28
2.3.1 Pemeriksaan fungsi endotel.....	30
2.3.2 Pemeriksaan biomarker.....	31
2.4 Tinjauan Tentang Penyakit Arteri Koroner	32
2.4.1 Mekanisme <i>atherogenesis</i>	33
2.5 Tinjauan Pengembangan Model Tikus <i>Rattus norvegicus</i> dari Infeksi <i>H. pylori</i>	36
 BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	 40
3.1 Kerangka Konseptual :	40
3.2 Hipotesis Penelitian.....	42

BAB 4 METODE PENELITIAN	43
4.1 Rancangan Penelitian	43
4.2 Unit Eksperimen, Replikasi dan Randomisasi	44
4.2.1 Unit eksperimen	44
4.2.2 Sampel penelitian	44
4.2.3 Replikasi	44
4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional Variabel	45
4.4 Materi Penelitian	47
4.4.1 Bahan penelitian	47
4.4.2 Alat penelitian	48
4.4.3 Metode pemeriksaan	48
4.5 Instrumen Penelitian	53
4.6 Tempat dan Waktu Penelitian	54
4.7 Prosedur Pelaksanaan Penelitian	54
4.8 Analisis Data	56
4.9 Alur Penelitian	57
BAB 5 HASIL PENELITIAN	58
5.1 Hasil Penelitian	58
5.1.1 Hasil nilai rerata dan standar deviasi pada masing-masing kelompok perlakuan	58
5.2 Efek LPS <i>H. pylori</i> Terhadap Disfungsi Endotel	59
5.2.1 Efek LPS <i>H. pylori</i> terhadap NF κ B	59
5.2.2 Efek LPS <i>H. pylori</i> terhadap TNF- α	60
5.2.3 Efek LPS <i>H. pylori</i> terhadap IL-6	61
5.2.4 Efek LPS <i>H. pylori</i> terhadap IL-8	62
5.2.5 Efek LPS <i>H. pylori</i> terhadap E-Selektin	63
5.2.6 Efek LPS <i>H. pylori</i> terhadap VCAM-1	64
5.2.7 Mekanisme disfungsi endotel akibat pemberian LPS <i>H. pylori</i>	64
5.3 Efek Ekstrak Etanol Daun <i>C. trifolia</i> Terhadap Pencegahan Disfungsi Endotel	66
5.3.1 Efek pemberian ekstrak etanol daun <i>C. trifolia</i> terhadap NF κ B dalam pencegahan disfungsi endotel	66
5.3.2 Efek pemberian ekstrak etanol daun <i>C. trifolia</i> terhadap TNF- α dalam pencegahan disfungsi endotel	68
5.3.3 Efek pemberian ekstrak etanol daun <i>C. trifolia</i> terhadap IL-6 dalam pencegahan disfungsi endotel	69
5.3.4 Efek pemberian ekstrak etanol daun <i>C. trifolia</i> terhadap IL-8 dalam pencegahan disfungsi endotel	71
5.3.5 Efek pemberian ekstrak etanol daun <i>C. trifolia</i> terhadap E-selektin dalam pencegahan disfungsi endotel	73
5.3.6 Efek pemberian ekstrak etanol daun <i>C. trifolia</i> terhadap VCAM-1 dalam pencegahan disfungsi endotel	75
5.3.7 Mekanisme pencegahan disfungsi endotel dengan pemberian <i>C. trifolia</i>	77
BAB 6 PEMBAHASAN	80
6.1 Efek LPS <i>H. pylori</i>	81
6.1.1 Efek LPS <i>H. pylori</i> terhadap NF κ B	83
6.1.2 Efek LPS <i>H. pylori</i> terhadap TNF- α	85
6.1.3 Efek LPS <i>H. pylori</i> terhadap IL-6	86
6.1.4 Efek LPS <i>H. pylori</i> terhadap IL-8	88
6.1.5 Efek LPS <i>H. pylori</i> terhadap E-Selektin	89
6.1.6 Efek LPS <i>H. pylori</i> terhadap VCAM-1	90

6.1.7 Mekanisme disfungsi endotel akibat pemberian LPS <i>H. pylori</i>	91
6.2 Efek Ekstrak Etanol Daun <i>C. trifolia</i> Terhadap Pencegahan Disfungsi Endotel.....	92
6.2.1 Efek pemberian ekstrak etanol daun <i>C. trifolia</i> terhadap NFκB dalam pencegahan disfungsi endotel.....	92
6.2.2 Efek pemberian ekstrak etanol daun <i>C. trifolia</i> terhadap TNF-α dalam pencegahan disfungsi endotel.....	92
6.2.3 Efek pemberian ekstrak etanol daun <i>C. trifolia</i> terhadap IL-6 dalam pencegahan disfungsi endotel.....	93
6.2.4 Efek pemberian ekstrak etanol daun <i>C. trifolia</i> terhadap IL-8 dalam pencegahan disfungsi endotel.....	94
6.2.5 Efek pemberian ekstrak etanol daun <i>C. trifolia</i> terhadap E-selektin dalam pencegahan disfungsi endotel.....	94
6.2.6 Efek pemberian ekstrak etanol daun <i>C. trifolia</i> terhadap VCAM dalam pencegahan disfungsi endotel.....	95
6.2.7 Mekanisme pencegahan disfungsi endotel dengan pemberian <i>C. trifolia</i>	96
6.2.8 Temuan baru	97
6.2.9 Keterbatasan penelitian	97
BAB 7 PENUTUP	98
7.1 Kesimpulan	98
7.2 Saran.	99
DAFTAR PUSTAKA	100
LAMPIRAN	120

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Kandungan senyawa pada tumbuhan lakum (<i>Cayratia trifolia</i> L.)	11
Tabel 2.2 Perbedaan antara endotel normal dan disfungsi endotel	30
Tabel 4.1 Definisi operasional variabel penelitian	46
Tabel 5.1 Hasil nilai rerata dan standar deviasi (SD) pada masing-masing kelompok.	59
Tabel 5.2 Uji statistik ekspresi NF κ B.....	60
Tabel 5.3 Uji statistik ekspresi TNF- α	61
Tabel 5.4 Uji statistik ekspresi IL-6.....	61
Tabel 5.5 Uji statistik ekspresi IL-8.....	62
Tabel 5.6 Uji statistik ekspresi E- selektin.....	63
Tabel 5.7 Uji statistik ekspresi VCAM-1	64
Tabel 5.8 Uji statistik ekspresi NF κ B.....	67
Tabel 5.9 Uji statistik ekspresi TNF- α	68
Tabel 5.10 Uji statistik ekspresi IL-6.....	70
Tabel 5.11 Uji statistik ekspresi IL-8.....	72
Tabel 5.12 Uji statistik ekspresi E-selektin.....	74
Tabel 5.13 Uji statistik ekspresi VCAM-1	76

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Tanaman <i>C. trifolia</i> L.....	7
Gambar 2.2 Kandungan kimia daun <i>C. trifolia</i> L	10
Gambar 2.3 <i>H. pylori</i>	18
Gambar 2.4 Patofisiologi Disfungsi Endotel	30
Gambar 3.1 Kerangka Konseptual.....	40
Gambar 4.1 Rancangan Penelitian.....	43
Gambar 4.2 Alur penelitian.....	57
Gambar 5.1 Perbandingan gambaran ekspresi NF κ B pada tunika intima aorta	59
Gambar 5.2 Perbandingan gambaran ekspresi TNF- α pada tunika intima aorta	60
Gambar 5.3 Perbandingan gambaran ekspresi IL-6 pada tunika intima aorta	61
Gambar 5.4 Perbandingan gambaran ekspresi IL-8 pada tunika intima aorta	62
Gambar 5.5 Perbandingan gambaran ekspresi E- selektin pada tunika intima aorta	63
Gambar 5.6 Perbandingan gambaran ekspresi VCAM-1 pada tunika intima aorta	64
Gambar 5.7 Model analisis jalur.....	65
Gambar 5.8 Perbandingan gambaran ekspresi NF κ B pada tunika intima aorta	66
Gambar 5.9 Rerata ekspresi NF- κ B antar kelompok perlakuan.....	67
Gambar 5.10 Perbandingan gambaran ekspresi TNF- α pada tunika intima aorta	68
Gambar 5.11 Rerata dan SD ekspresi TNF- α antar kelompok perlakuan	69
Gambar 5.12 Perbandingan gambaran ekspresi IL-6 pada tunika intima aorta	70
Gambar 5.13 Rerata dan SD ekspresi IL-6 antar kelompok perlakuan	71
Gambar 5.14 Perbandingan gambaran ekspresi IL-8 pada tunika intima aorta	72
Gambar 5.15 Rerata dan SD ekspresi IL-8 antar kelompok perlakuan	73
Gambar 5.16 Perbandingan gambaran ekspresi E-selektin pada tunika intima aorta	74
Gambar 5.17 Rerata dan SD ekspresi E- selektin antar kelompok perlakuan	75
Gambar 5.18 Perbandingan gambaran ekspresi VCAM-1 pada tunika intima aorta	76
Gambar 5.19 Rerata dan SD ekspresi VCAM antar kelompok perlakuan	77
Gambar 5.20 Model analisis jalur.....	78

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Keterangan Kelaikan Etik	120
Lampiran 2 Jurnal Publikasi	121
Lampiran 3 Keterangan Identifikasi Tanaman <i>C. trifolia</i> L dari Kebun Raya “Eka Karya” Bali	130
Lampiran 4 Hasil Ekstraksi Etanol 96% Daun Tumbuhan <i>C. trifolia</i> L	131
Lampiran 5 Teknik Pewarnaan Imunohistokimia.....	132
Lampiran 6 Protokol Pembuatan LPS <i>H. pylori</i>	135
Lampiran 7 Data Statistik	137
Lampiran 8 Foto Penelitian.....	161

DAFTAR SINGKATAN

AB	= <i>antibody</i>
AMI	= <i>acute miocard infark</i>
BB	= berat badan
BSA	= <i>bovine serum albumin</i>
CAD	= <i>coroner artery disease</i>
CagA	= <i>cytotoxin-associated protein</i>
CO ₂	= karbodioksida
CRP	= <i>C-reactive protein</i>
CVD	= <i>cardio vascular disease</i>
EDTA	= <i>ethylene diamine tetraacetic acid</i>
ELISA	= <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>
E-selectin	= <i>endothelial selectin</i>
ET-1	= <i>endothelin - I</i>
HDL-C	= <i>high-density lipoprotein cholesterol</i>
ICAM-1	= <i>interseuler cell adhesion molecule-1</i>
IFN- γ	= <i>interferon-gamma</i>
IKK	= <i>IκB kinase</i>
IL-1	= <i>interleukin-1</i>
IL-10	= <i>interleukin-10</i>
IL-12	= <i>interleukin-12</i>
IL-18	= <i>interleukin-18</i>
IL-1 β	= <i>interleukin-1β</i>
IL-2	= <i>interleukin-2</i>
IL-6	= <i>interleukin-6</i>
IL-8	= <i>interleukin-8</i>
I κ B	= <i>inhibitor of kappa B</i>
LDL	= <i>low-density lipoprotein</i>
LDL-C	= <i>low-density lipoprotein cholesterol</i>
LDL-Ox	= <i>oxidized low-density lipoprotein = small dense LDL</i>
LPS	= <i>lipopolisakarida</i>
L-selectin	= <i>leucocyte selectin</i>
MCP-1	= <i>macrofag chemotaxis protein-1</i>
MMP-9	= <i>matrix metalloproteinase-9</i>
MYD88	= <i>Myeloid differentiation primary response 88</i>
M ϕ	= <i>macrofag</i>
Na CMC	= <i>Carboxymethyl Cellulose Sodium</i>
NCF	= <i>neutrophyl chemotatic factor</i>
NF- κ B	= <i>nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B</i>
NO	= <i>nitric oxide</i>
O ₂	= oksigen
PAI-1	= <i>plasminogen activator inhibitor-1</i>

PAI-2	= <i>plasminogen activator inhibitor-2</i>
PBS	= <i>phosphate buffer saline</i>
PBST	= <i>phosphate buffer saline tween</i>
PCR	= <i>polymerase chain reaction</i>
PGE1	= <i>prostaglandin E2</i>
PJK	= <i>penyakit jantung koroner</i>
PMN	= <i>polymorphonuclear</i>
P-selectin	= <i>platelet selectin</i>
ROS	= <i>reactive oxygen species</i>
TC	= <i>trigliserida cholesterol</i>
TG	= <i>trigliserida</i>
TGF- β 1	= <i>transforming growth factor-β1</i>
Th1	= <i>T helper 1</i>
Th2	= <i>T helper 2</i>
TNF- α	= <i>tumor necrosis factor-alpha</i>
VacA	= <i>vacuolating cytotoxin</i>
VCAM-1	= <i>vascular cells adhesion molecule-1</i>
VEGF	= <i>vascular endothelial growth factor</i>
VWF	= <i>Von Willebrand Factors</i>