

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

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. Shmuelly *et al* (2005) melaporkan kejadian kasus aterosklerosis aorta, 63% akibat terinfeksi 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, dengan publikasi baru yang berfokus pada efek inflamasi agen infeksi seperti *Chlamydia Pneumoniae* dan *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). (Yu *et al.*, 2017). *H. pylori* tidak hanya menyebabkan tukak lambung, gastritis, gejala dispepsia dan adenokarsinoma lambung, juga dilaporkan berhubungan dengan banyak manifestasi ekstra gastrointestinal seperti penyakit hematologis, dermatologis dan penyakit kardiovaskular. Suatu hipotesis menyatakan *H. pylori* secara tidak langsung berperan pada timbulnya aterosklerosis akibat patogen tersebut secara permanen terdapat di gastrointestinal (Lamb, 2013). Ameriso (2001) menyatakan bahwa *Deoxy Ribonucleic Acid* (DNA) *H. pylori* didapatkan pada 20 dari 38 plak ateroma dan tidak didapatkan pada arteri karotid normal. Prevalensi infeksi *H. pylori* secara signifikan lebih tinggi pada pasien *ischemic heart disease* (IHD) dibandingkan kontrol (subyek yang tidak memiliki riwayat IHD dan hasil elektrokardiografi (EKG) normal) dengan OR 2,8 (95% CI, 1,3 s.d. 7,4; $P < 0,001$) (Pasceri, 1998). Studi lain menunjukkan hubungan positif antara Cag-A *H. pylori* strain positif dengan penyakit vaskular seperti stroke (Vijayvergiya & Vadivelu., 2015). Penelitian di Korea menemukan bahwa pasien dengan stroke pembuluh

darah besar lebih mungkin terinfeksi *H. pylori* (87,7%) daripada kontrol (60%) (Testerman, 2016). Prevalensi infeksi *H. pylori* dan status Cag-A secara signifikan lebih tinggi di antara pasien dengan AMI daripada kontrol (masing-masing 66 vs 20% dan 75,7 vs 30%) (Khodaii *et al.*, 2011; Sharma *et al.*, 2015). Mekanisme aterosklerosis yang disebabkan oleh *H. pylori* adalah suatu proses peradangan. (Aksoy *et al.*, 2015). Lipopolisakarida (LPS) *H. pylori* memainkan peran penting dalam induksi respon inflamasi lokal dan sistemik. LPS memungkinkan persistensi *H. pylori* kronis yang secara signifikan berkontribusi pada induksi respons inflamasi pejamu, menghasilkan peradangan kronis.

LPS *H. pylori* dapat membentuk multimer LPS-TLR4-myeloid differential protein-2 (MD-2) melalui aktivasi faktor nuklear B (Kumar *et al.*, 2011; Chmiela *et al.*, 2014), sehingga mendorong peningkatan lebih lanjut 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, LPS memediasi pelepasan sejumlah besar interleukin dan mediator imun seperti TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-10, IL-12, IL-18, epitelial peptida pengaktif neutrofil 78 (EPA-78) dan protein kemotaktik monosit 1 (MCP- 1) (Shimoyama *et al.*, 2011; Baj *et al.*, 2021), faktor koagulan - fibrinogen, trombin dan molekul adhesi terlarut seperti molekul adhesi antar sel (ICAM-1), 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 LPS juga meningkatkan pelepasan IL-8, sebagai *neutrophil chemotatic factor* (NCF), akan menarik polimorfonuklear (PMN) dalam sirkulasi mendekat permukaan endotel pembuluh darah. (Kaloorazi *et al.*, 2013; Jamkhanded *et al.*, 2016). Makrofag dan neutrofil kemudian mengekspresikan butiran *myeloperoxidase* dan

metalloproteinase-9 (MMP-9). (Tayebjee *et al.*, 2004; Chmiela *et al.*, 2015). *MMP-9* yang diturunkan makrofag, menghidrolisis atau mendegradasi komponen matriks ekstraseluler seperti elastin dan kolagen yang diekspresikan oleh sel fibroblast, sehingga menyebabkan destabilisasi plak aterosklerotik. (Sheikine *et al.*, 2004; Chmiela *et al.*, 2015). Kerusakan matriks ekstraseluler memicu regenerasi yang mengakibatkan monosit atau makrofag mengekspresikan TGF β untuk menginduksi fibroblast merangsang ekspresi kolagen tipe-I dan kolagen tipe-IV sehingga menimbulkan penebalan dinding pembuluh darah, mengakibatkan aterosklerosis. (Robbins, 2010). TGF β juga menghambat ekspresi *MMP-9*. (Ramesh *et al.*, 2002; Purwanto *et al.*, 2011).

Untuk menangani infeksi *H. pylori* pada 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). Pemberian obat ini juga menyebabkan bakteri mati tetapi antigen yang masuk tubuh akan menginduksi terjadinya disfungsi endotel. Upaya mengatasi gangguan endotel yang diinduksi LPS *H. pylori* belum optimal, oleh karena itu bila penanganan inflamasi yang diinduksi oleh LPS *H. pylori* tidak mendapatkan perhatian maka akan mengalami peningkatan. 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 prosentase sel darah merah yang tidak lisis, dimana konsentrasi 1000 ppm fraksi etil asetat memiliki efek antiinflamasi yang paling baik dengan prosentase 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.

Berdasarkan hal tersebut maka peneliti berupaya mengeksplorasi tanaman obat di Indonesia untuk mencegah terjadinya disfungsi endotel.

Pada penelitian ini, peneliti memakai model hewan coba tikus *Rattus norvegicus* jantan yang diinduksi LPS *H. pylori*, berdasarkan latar belakang tersebut diharapkan dapat membuktikan efek *C. trifolia L* terhadap pencegahan ekspresi mediator proinflamasi dan pencegahan disfungsi endotel.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah yang diajukan adalah :

1. Apakah ekspresi NF- κ B pada aorta jantung *Rattus norvegicus* jantan yang dipapar LPS *H. pylori* tikus model disfungsi endotel setelah diberi ekstrak etanol daun *C. trifolia L* lebih rendah daripada yang tidak diberi ekstrak etanol daun *C. trifolia L*?
2. Apakah ekspresi IL 6 pada aorta jantung *Rattus norvegicus* jantan yang dipapar LPS *H. pylori* tikus model disfungsi endotel setelah diberi ekstrak etanol daun *C. trifolia L* lebih rendah daripada yang tidak diberi ekstrak etanol daun *C. trifolia L*?
3. Apakah ekspresi IL 8 pada aorta jantung *Rattus norvegicus* jantan yang dipapar LPS *H. pylori* tikus model disfungsi endotel setelah diberi ekstrak etanol daun *C. trifolia L* lebih rendah daripada yang tidak diberi ekstrak etanol daun *C. trifolia L*?
4. Apakah ekspresi TNF- α pada aorta jantung *Rattus norvegicus* yang dipapar LPS *H. pylori* tikus model disfungsi endotel setelah diberi ekstrak etanol daun *C. trifolia L* lebih rendah daripada yang tidak diberi ekstrak etanol daun *C. trifolia L*?
5. Apakah ekspresi E-selektin pada aorta jantung *Rattus norvegicus* jantan yang dipapar LPS *H. pylori* tikus model disfungsi endotel setelah diberi ekstrak etanol

daun *C. trifolia L* lebih rendah daripada yang tidak diberi ekstrak etanol daun *C. trifolia L*?

6. Apakah ekspresi VCAM-1 pada aorta jantung *Rattus norvegicus* jantan yang dipapar LPS *H. pylori* tikus model disfungsi endotel setelah diberi ekstrak etanol daun *C. trifolia L* lebih rendah daripada yang tidak diberi ekstrak etanol daun *C. trifolia L*?
7. Bagaimanakah mekanisme kerja ekstrak etanol daun *C. trifolia L* dalam pencegahan peningkatan inflamasi dan disfungsi endotel akibat paparan LPS *H. pylori* pada aorta jantung *Rattus norvegicus* jantan?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menjelaskan mekanisme kerja ekstrak etanol daun *C. trifolia L* dalam pencegahan peningkatan inflamasi dan disfungsi endotel akibat paparan LPS *H. pylori* pada aorta jantung *Rattus norvegicus* jantan.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Membuktikan ekspresi NF- κ B pada aorta jantung *Rattus norvegicus* jantan yang dipapar LPS *H. pylori* setelah diberi ekstrak etanol daun *C. trifolia L* lebih rendah daripada yang tidak diberi ekstrak etanol daun *C. trifolia L*.
2. Membuktikan ekspresi IL-6 pada aorta jantung *Rattus norvegicus* jantan yang dipapar LPS *H. pylori* setelah diberi ekstrak etanol daun *C. trifolia L* lebih rendah daripada yang tidak diberi ekstrak etanol daun *C. trifolia L*.
3. Membuktikan ekspresi IL-8 pada aorta jantung *Rattus norvegicus* jantan yang dipapar LPS *H. pylori* setelah diberi ekstrak etanol daun *C. trifolia L* lebih rendah daripada yang tidak diberi ekstrak etanol daun *C. trifolia L*.

4. Membuktikan ekspresi TNF- α pada aorta jantung *Rattus norvegicus* jantan yang dipapar LPS *H. pylori* setelah diberi ekstrak etanol daun *C. trifolia L* lebih rendah daripada yang tidak diberi ekstrak etanol daun *C. trifolia L*.
5. Membuktikan ekspresi E-selektin pada aorta jantung *Rattus norvegicus* jantan yang dipapar LPS *H. pylori* setelah diberi ekstrak etanol daun *C. trifolia L* lebih rendah daripada yang tidak diberi ekstrak etanol daun *C. trifolia L*.
6. Membuktikan ekspresi VCAM pada aorta jantung *Rattus norvegicus* jantan yang dipapar LPS *H. pylori* setelah diberi ekstrak etanol daun *C. trifolia L* lebih rendah daripada yang tidak diberi ekstrak etanol daun *C. trifolia L*.
7. Menjelaskan mekanisme kerja ekstrak etanol daun *C. trifolia L* dalam pencegahan peningkatan inflamasi dan disfungsi endotel akibat paparan LPS *H. pylori* pada aorta jantung *Rattus norvegicus* jantan.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Mendapatkan penjelasan tentang mekanisme ekstrak etanol daun *C. trifolia L* terhadap pencegahan peningkatan inflamasi paparan LPS *H. pylori* yang menginduksi disfungsi endotel.

1.4.2 Manfaat praktis

Mendapatkan sumber informasi ilmiah tentang efek ekstrak etanol daun *C. trifolia L* di Indonesia terhadap pencegahan proses inflamasi dan disfungsi endotel pembuluh darah akibat paparan LPS *H.pylori*.