

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Masalah

Probiotik adalah mikroorganisme hidup yang memberikan manfaat kesehatan bagi *host* apabila diberikan dalam jumlah yang adekuat (Guarner *et al.*, 2011). Pemberian probiotik terbukti dapat memperpendek durasi diare pada anak dengan diare infeksius (Allen *et al.*, 2010). Kesembuhan diare terkait erat dengan perbaikan epitel usus yang mengalami kerusakan. Pada penelitian dengan menggunakan tikus yang diberikan *Salmonella typhimurium*, pemberian 3 strain probiotik mengurangi skor kerusakan pada mukosa ileum, mengurangi inflamasi dan modulasi profil sitokin (Castillo *et al.*, 2013). Pemberian probiotik juga mencegah terjadinya diare terkait dengan pemberian antibiotika (Szajewska and Kolodziej, 2015). *Lactobacillus plantarum* IS strain 10506 dan 20506 terbukti menimbulkan efek perbaikan protein penyusun *brush border* usus yang diwakili oleh ekspresi *Galectin-4*, *Myosin-1a*, *Occludin* dan *ZO-1* (Ranuh, 2008). Sampai saat ini mekanisme percepatan kesembuhan diare baik preventif atau kuratif pada individu yang mendapatkan probiotik masih belum bisa dijelaskan.

Infeksi gastrointestinal merupakan salah satu infeksi yang sering terjadi pada anak. Manifestasi tersering dari infeksi gastrointestinal ini adalah diare. Diare sampai saat ini masih merupakan masalah kesehatan yang besar. Terapi diare sampai saat ini meliputi rehidrasi, pemberian nutrisi sesuai umur, antibiotika jika diperlukan dan pemberian zinc (Kadim *et al.*, 2009). Sampai saat ini, hanya pemberian zinc yang ditujukan untuk mengurangi sekresi epitel dan perbaikan

mukosa usus (Kulkarni *et al.*, 2012). Meskipun banyak usaha terapi yang telah dilakukan, diare masih merupakan masalah yang besar. Apabila mekanisme perbaikan kerusakan mukosa ini tidak segera mendapatkan kejelasan, maka usaha untuk melakukan percepatan perbaikan mukosa ini tidak dapat dilakukan.

Penelitian dengan menggunakan probiotik sudah banyak dilakukan, baik penelitian klinis dengan menggunakan pasien sebagai subyek maupun penelitian dengan menggunakan hewan coba. Pemberian probiotik pada kerusakan mukosa akibat colitis yang dimodelkan dengan pemberian DSS ternyata pemberian probiotik memperbaiki kerusakan mukosa. Perbaikan kerusakan mukosa ini ditentukan dengan menggunakan scoring histologist pada (Abdin and Saeid, 2008, Yoon *et al.*, 2014). Pemberian probiotik juga memperbaiki kerusakan mukosa secara skor histologist menggunakan pengecatan HE akibat infeksi *Salmonella typhimurium* (Castillo *et al.*, 2013). Perbaikan scoring histologist dengan pengecatan HE juga terbukti pada pemberian probiotik untuk memperbaiki kerusakan mukosa akibat radiasi (Ciorba *et al.*, 2012, Demirer *et al.*, 2006). Probiotik dan juga protein yang dihasilkan oleh probiotik yaitu p40 dan p75 terbukti dapat menurunkan apoptosis dan meningkatkan proliferasi. Penelitian ini menggunakan metode TUNEL untuk menentukan apoptosis dan PCNA untuk proliferasi (Yan *et al.*, 2007). Kontak probiotik dengan epitel menginduksi Hsp27 dan memperbaiki kerusakan mukosa akibat pemberian DSS 3% (Segawa *et al.*, 2011). Penelitian yang dilakukan oleh Ciorba mendapatkan bahwa pemberian probiotik dapat berpengaruh pada *mesenchymal stem cell* dengan melakukan migrasi ke arah kripte sehingga jumlahnya bertambah dan akan meningkatkan *survival* dari kripte. Migrasi ini tergantung dari TLR2 (Ciorba *et al.*, 2012).

Sampai saat ini mekanisme percepatan kesembuhan mukosa usus terkait dengan aktivasi, proliferasi dan maturasi sel punca intestinal baik preventif maupun kuratif pada individu yang mendapatkan probiotik masih belum bisa dijelaskan.

*Lactobacillus plantarum IS-10506* merupakan probiotik asli Indonesia yang berasal dari dadih, susu fermentasi dari Sumatera (Collado *et al.*, 2007a, Collado *et al.*, 2007b). Pemberian *Lactobacillus plantarum IS strain 10506* dan *20506* menimbulkan efek perbaikan protein penyusun *brush border* usus yang diwakili oleh ekspresi *Galectin-4*, *Myosin-1a*, *Occludin* dan *ZO-1* (Ranuh, 2008). Pemberian probiotik ini setelah kontak dengan epitel yang utuh akan mengaktifkan Hsp27 dan IL-10. Hsp27 dan IL-10 akan mempengaruhi niche. IL-10 sendiri akan mengaktifkan jalur JAK/STAT. Kedua hal ini akan mempengaruhi niche dan akan mengaktifkan sel stroma, sel paneth dan sel punca intestinal. Aktifnya sel punca ditandai dengan signaling untuk memulai proses proliferasi. Beberapa jalur signal yang aktif ini adalah jalur Wnt dan EGFR. Setelah proses proliferasi, maka akan diteruskan dengan diferensiasi dan maturasi. Semua proses akan berakhir dengan perbaikan kerusakan mukosa yang diganti dengan sel epitel yang baru. Oleh karena itu diperlukan penelitian untuk menjelaskan mekanisme proliferasi dan diferensiasi sel punca intestinal oleh probiotik *Lactobacillus plantarum IS-10506* untuk mempercepat regenerasi mukosa usus yang mengalami kerusakan akibat Lipopolisakarida *Escherichia coli O55:B55*.

## 1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana mekanisme aktivasi proliferasi dan maturasi sel punca intestinal oleh *Lactobacillus plantarum IS-10506* baik preventif atau kuratif untuk percepatan perbaikan mukosa usus akibat kerusakan sel epitel yang disebabkan LPS *E.coli O55:B5*.

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Menjelaskan mekanisme aktivasi proliferasi dan maturasi sel punca intestinal oleh *Lactobacillus plantarum IS 10506* baik preventif atau kuratif untuk percepatan perbaikan mukosa usus akibat kerusakan sel epitel yang disebabkan LPS *E.coli O55:B5*

### 1.3.2. Tujuan Khusus

1. Menganalisis pengaruh *Lactobacillus plantarum IS-10506* pada ekspresi Hsp27 akibat kerusakan mukosa usus setelah pemberian LPS *E.coli O55:B5*
2. Menganalisis pengaruh *Lactobacillus plantarum IS-10506* pada ekspresi IL-10 akibat kerusakan mukosa usus setelah pemberian LPS *E.coli O55:B5*
3. Menganalisis pengaruh *Lactobacillus plantarum IS-10506* pada proliferasi sel punca intestinal melalui aktivitas jalur JAK/STAT yang dicerminkan oleh ekspresi Stat5 akibat kerusakan mukosa usus setelah pemberian LPS *E.coli O55:B5*
4. Menganalisis pengaruh *Lactobacillus plantarum IS-10506* pada aktivasi sel punca intestinal yang dicerminkan oleh ekspresi Lgr5 dan Bmi1 akibat kerusakan mukosa usus setelah pemberian LPS *E.coli O55:B5*

5. Menganalisis pengaruh *Lactobacillus plantarum IS-10506* pada proliferasi sel punca intestinal melalui aktivitas jalur EGFR yang dicerminkan oleh ekspresi ERK akibat kerusakan mukosa usus setelah pemberian LPS *E.coli O55:B5*
6. Menganalisis pengaruh *Lactobacillus plantarum IS-10506* pada proliferasi sel punca intestinal melalui aktivitas jalur Wnt yang dicerminkan oleh ekspresi  $\beta$ -catenin akibat kerusakan mukosa usus setelah pemberian LPS *E.coli O55:B5*
7. Menganalisis pengaruh *Lactobacillus plantarum IS-10506* pada proliferasi sel punca intestinal yang dicerminkan oleh ekspresi Ki67 akibat kerusakan mukosa usus setelah pemberian LPS *E.coli O55:B5*
8. Menganalisis pengaruh *Lactobacillus plantarum IS-10506* pada diferensiasi sel punca intestinal ekspresi Hes1 akibat kerusakan mukosa usus setelah pemberian LPS *E.coli O55:B5*
9. Menganalisis pengaruh *Lactobacillus plantarum IS-10506* pada perbaikan mukosa usus akibat kerusakan mukosa usus setelah pemberian LPS *E.coli O55:B5* yang dicerminkan oleh ekspresi cytokeratin 20
10. Menganalisis pengaruh *Lactobacillus plantarum IS-10506* pada perbaikan mukosa usus akibat kerusakan mukosa usus setelah pemberian LPS *E.coli O55:B5* yang ditunjukkan oleh mukosa usus yang baik kembali dengan menggunakan pemeriksaan SEM (*Scanning Electron Microscope*), variabel Ki67 dan cytokeratin 20.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat Teoritis**

Diperoleh informasi mengenai mekanisme percepatan perbaikan epitel mukosa usus setelah pemberian *Lactobacillus plantarum* IS strain 10506 melalui proliferasi dan diferensiasi sel punca intestinal.

### **1.4.2 Manfaat Praktis**

Mendapatkan wawasan baru sebagai dasar ilmiah pemberian probiotik pada penderita dengan kerusakan mukosa usus.

