

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Obstructive jaundice merupakan salah satu jenis *jaundice* yang masih menjadi tantangan (Vagholkar, 2020). Penyakit ini sering terjadi dan berdampak pada populasi yang cukup besar dengan morbiditas dan mortalitas yang cukup tinggi. *Obstructive jaundice* secara umum diklasifikasikan intrahepatik dan sumbatan ekstrahepatik (Coucke *et al.*, 2022). Obstruksi di saluran empedu mengakibatkan gangguan aliran empedu dari hati menuju kantung empedu yang biasanya berakhir pada usus halus. Etiologi obstruksi biliaris ekstrahepatik biasanya disebabkan oleh koledokolitiasis, kista koledokus, sindrom *Mirizzi*, striktura, kolangiosarkoma, kanker kaput pankreas, adenoma atau karsinoma ampula, infeksi, serta penyakit autoimun dan penyebab paling sering adalah koledokolitiasis, batu empedu, striktur biliaris, dan tumor ganas (Vagholkar, 2020; Coucke *et al.*, 2022).

Penelitian Alrashed *et al* mengestimasi kejadian *obstructive jaundice* sekitar 242 per 1000 kasus bedah pada wanita dan usia antara 22-35 tahun merupakan risiko tinggi dengan penyebab terbanyaknya adalah kanker pankreas dan koledokolitiasis (Alrashed *et al.*, 2018). Kanker pankreas ini menduduki peringkat 16 dari semua jenis kanker berdasarkan GLOBOCAN 2020. Jumlah kasus baru sebanyak 495.773 dengan mortalitas pada urutan ke-7 dari semua jenis kanker yaitu 466.003 kasus. Di Indonesia kejadian kanker pankreas sebanyak 5.781 kasus baru dan 5.690 kematian sedangkan insidensi koledokolitiasis ditemukan

sekitar 4,6-18,8% pasien yang menjalani kolesistektomi (WHO, 2020; WHO, 2021; McNicoll et al., 2020).

Kandungan aliran bilier seperti garam empedu dapat bergabung dengan lipopolisakarida (LPS) menjadi ikatan kompleks yang sulit diserap, IgA yang dihasilkan dapat menetralkan endotoksin dan membagi LPS menjadi subunit non-toksin dan polimer akan tetapi pada *obstructive jaundice* hal ini tidak terjadi (Yao et al., 2017). Hal ini mengakibatkan disfungsi sistem retikuloendotelial, penekanan sistem imun, perubahan struktur dan fungsi mukosa usus, kerusakan oksidatif dinding usus, blokade antibakterial, dan efek sekunder garam empedu berupa gangguan sirkulasi enterohepatik, bakteremia, dan endotoksemia (Sarac et al., 2015; Tian et al., 2019).

Perubahan struktur dan fungsi dari mukosa usus memberikan gambaran histologis usus berupa muskularis sirkularis, penurunan ketebalan mukosa dan ketinggian vili, serta terjadi edema di bawah epitel, kerusakan kontinuitas epitel dan hilangnya epitel mukosa parsial. Perubahan ini berperan penting dalam endotoksemia dan translokasi bakterial (Tian et al., 2019).

Peningkatan translokasi bakterial pada *obstructive jaundice* disebabkan oleh atenuasi fungsi imun dan respon inflamasi (Sarac et al., 2015). Endotoksin yang dihasilkan bakteri ketika masuk ke peredaran darah, dapat menstimulasi pembukaan kanal kalsium pada membran sel monosit, makrofag, granulosit, dan sel endotel sehingga menyebabkan influks kalsium yang berujung pada produksi *tumor necrosis factor (TNF)* berupa *TNF- α* , *interleukin (IL)* berupa *IL-1*, dan *IL-6*, *interferon- γ (IFN- γ)*, radikal bebas, prostaglandin, aktivator platelet yang menginduksi immunosupresi dan memperburuk cedera mukosa gastrointestinal.

Sumber sel *IL-6* berasal dari sel T, makrofag, dan fibroblast (Saleena *et al.*, 2023). Adanya parameter terbaru seperti *IL-32* yang menjadi parameter kerusakan hepar juga dapat teraktivasi akibat *obstructive jaundice*. Toleransi mukosa dalam menghadapi translokasi bakterial dan lingkungan yang tidak seimbang dengan aktivasi dan mengekspresikan *Toll-like receptors 2 (TLR2)* mukosa usus yang menginduksi aktivasi *nuclear factor - κ B (NF- κ B)* melalui jalur pensinyalan *TLRs/NF- κ B* yang akan mengeluarkan mediator inflamasi dan memperparah kerusakan mukosa usus serta translokasi bakterial (Tian *et al.*, 2019; Pavlidis *et al.*, 2018). Selain itu terdapat bukti yang menunjukkan bahwa sel stellata mengalami berbagai proses inflamasi karena merupakan penghasil utama protein matriks ekstraseluler pada parenkim hati. Sel stellata yang diteliti pada mencit menghasilkan desmin yang ketika diaktivasi juga mengekspresikan *smooth muscle alpha actin (α -SMA)* (Gibelli *et al.*, 2008).

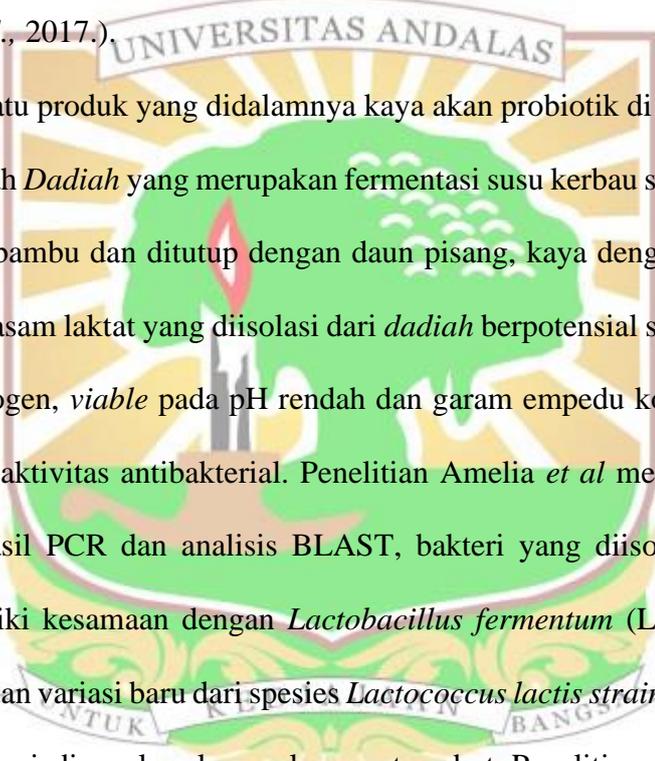
Penelitian membuktikan mencit dengan ligase saluran empedu (BDL) dapat mengaktivasi *HSC* dan mengekspresikan jalur *Wnt* yang menyebabkan pembentukan miofibroblas fibrogenik dan fibrosis hepatic melalui mekanisme *EMT*. Ketika *HSCs* teraktivasi, sel ini dapat berubah menjadi miofibroblas dan fibroblas yaitu sel efektor yang memproduksi protein matriks selama proses fibrosis. Sel efektor ini diatur oleh mikroRNA (*miR*)-29, *TNF- α* , *TGF- β* , dan *IL-17*. MikroRNA (*miR*)-29 merupakan nukleotida yang jika overekspresi dapat menekan secara signifikan transkrip endogen mRNA, sitokin proinflamasi, yang akhirnya menekan pembentukan fibrosis hepar. MikroRNA (*miR*)-29 berlebih juga dapat menekan peningkatan total bilirubin, *alanine transaminase*, dan *aspartate transaminase* yang meningkat pada gangguan hepar seperti fibrosis hepar.

Sedangkan, miofibroblas (MB) dan *Hepatic Stellate Cell (HSC)* dapat mengeluarkan kolagen dalam jumlah besar dan meningkatkan deposisi *extracellular matrix (ECM)* yang menyebabkan hipoksia pada parenkim hati dan merangsang angiogenesis. Mekanisme penyerta yaitu pembuluh darah baru yang belum matur mengalami peradangan hingga menyebabkan tingginya permeabilitas dan bocornya protein serum yang meningkatkan fibrosis pada hati (Shen *et al.*, 2019; Tag *et al.*, 2015; Lin *et al.*, 2018; Huang *et al.*, 2018).

Langkah efektif untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas *obstructive jaundice* dengan menjaga fungsi *barrier* intestinal sekaligus menurunkan permeabilitas intestinal yang selanjutnya akan menurunkan translokasi bakterial (Tian *et al.*, 2019). Penurunan translokasi bakterial secara signifikan pada limfa nodus mesentrium, limpa, dan kultur darah dihasilkan dari penggunaan probiotik (Shen *et al.*, 2019). Modulasi fungsi *barrier* intestinal dengan probiotik telah banyak diteliti (Pavlidis *et al.*, 2018). Pada beberapa studi, probiotik dapat menstimulasi imunitas dan meningkatkan IgA (Shen *et al.*, 2019). Probiotik merupakan salah satu jenis pangan fungsional yang sedang *trend* di kalangan masyarakat. Probiotik menurut *Food and Agriculture Organization (FAO)* dan *World Health Organization (WHO)* adalah bakteri asam laktat (BAL) hidup yang jika diberikan dalam jumlah yang adekuat dapat memberikan manfaat kesehatan pada *host*-nya (Tag *et al.*, 2015).

Probiotik memiliki efek anti-inflamasi dan mengurangi peradangan. Probiotik seperti *Lactobacillus plantarum*, *L. acidophilus*, *B. bifidum*, dan *L. bulgaricus* dapat menurunkan apoptosis epitel usus dan stress oksidatif, sekaligus memperkuat adesi intersel yang mendukung integritas mukosa sehingga

menurunkan translokasi bakteri. Probiotik diamati dapat merangsang imunitas, meningkatkan IgA, memberikan resistensi terhadap patogen seperti virus, *Clostridium*, dan *E. Coli*. Penggunaan probiotik pada obstruksi saluran empedu juga dapat mengurangi translokasi bakteri dan mengurangi perubahan patologis yang terjadi di hati dan ileum terminal sehingga terjadi penurunan parameter biokimia penyebab inflamasi seperti *IL-6*, *Nf-KB* *TNF α* dan lainnya secara signifikan dalam mengurangi patologi di hati dan ileum terminal (Shen *et al.*, 2019; Sarac *et al.*, 2015; Yao *et al.*, 2017.).

The logo of Universitas Andalas is a circular emblem. At the top, a banner reads "UNIVERSITAS ANDALAS". The center features a green tree with a red flame-like shape at its base. Below the tree, a banner contains the motto "UNTUK KEHIDUPAN BANGSA".

Salah satu produk yang didalamnya kaya akan probiotik di Sumatera Barat, Indonesia adalah *Dadiah* yang merupakan fermentasi susu kerbau secara tradisional menggunakan bambu dan ditutup dengan daun pisang, kaya dengan bakteri asam laktat. Bakteri asam laktat yang diisolasi dari *dadiah* berpotensi sebagai probiotik alami, non patogen, *viable* pada pH rendah dan garam empedu konsentrasi tinggi serta memiliki aktivitas antibakterial. Penelitian Amelia *et al* menyatakan bahwa berdasarkan hasil PCR dan analisis BLAST, bakteri yang diisolasi dari *dadiah* 99,99% memiliki kesamaan dengan *Lactobacillus fermentum* (Lin *et al.*, 2018). Penelitian temuan variasi baru dari spesies *Lactococcus lactis strain* D4 oleh Sukma (2017) dapat menjadi awal mula penelusuran tersebut. Penelitian sebelumnya juga menyatakan bahwa pemberian probiotik *Lactococcus* sp. maupun *dadiah* dapat berpotensi sebagai agen yang dapat mengurangi mediator inflamasi serta mengurangi kejadian fibrosis pada hepar (Delgado *et al.*, 2021; Sukma, 2017; Huang *et al.*, 2018). Namun dalam prakteknya, masih sangat sedikit terapi *obstructive jaundice* yang dikaitkan dengan peranan komposisi mikrobiota usus.

Masih belum ada kajian khusus mengenai pengaruh *Lactococcus lactis D4* pada probiotik *dadiah* terhadap mediator inflamasi (*IL-6*, *IL-32*, *Nf-KB*, dan α -*SMA*) pada tikus model *obstructive jaundice*. Oleh karena itu, penulis ingin mengetahui pengaruh *Lactococcus lactis D4* pada probiotik *dadiah* yang diberikan terhadap tikus *Rattus novergicus* galur *Wistar* model *obstructive jaundice*.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah ada pengaruh pemberian *Lactococcus lactis D4* terhadap ekspresi *Interleukin-6* pada tikus model *obstructive jaundice*.
2. Apakah ada pengaruh pemberian *Lactococcus lactis D4* terhadap ekspresi *Interleukin-32* pada tikus model *obstructive jaundice*.
3. Apakah ada pengaruh pemberian *Lactococcus lactis D4* terhadap ekspresi *Nuclear factor-kB (NF-kB)* pada tikus model *obstructive jaundice*.
4. Apakah ada pengaruh pemberian *Lactococcus lactis D4* terhadap ekspresi α -*SMA* pada tikus model *obstructive jaundice*.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis pengaruh *Lactococcus lactis D4* terhadap ekspresi *IL-6*, *IL-32*, *NF-kB*, α -*SMA* pada tikus model *obstructive jaundice*.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis pengaruh pemberian *Lactococcus lactis D4* terhadap ekspresi *Interleukin-6* pada tikus model *obstructive jaundice*.
2. Menganalisis pengaruh pemberian *Lactococcus lactis D4* terhadap ekspresi *Interleukin-32* pada tikus model *obstructive jaundice*.

3. Menganalisis pengaruh pemberian *Lactococcus lactis D4* terhadap ekspresi *Nuclear factor-kB* (NF-kB) pada tikus model *obstructive jaundice*.
4. Menganalisis pengaruh pemberian *Lactococcus lactis D4* terhadap ekspresi α -SMA pada tikus model *obstructive jaundice*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Pelayanan Kesehatan

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pilihan terapi dalam tatalaksana pada pasien *obstructive jaundice*.

1.4.2 Bagi Bidang Keilmuan

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan tambahan informasi mengenai efektifitas *dadiah* sebagai produk asli Minangkabau sebagai terapi pada pasien *obstructive jaundice*.

1.4.3 Bagi Pengembangan Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan data dan informasi sebagai dasar pemikiran dan data awal bagi peneliti lain untuk penelitian lebih lanjut tentang efektifitas *dadiah* pada pasien *obstructive jaundice*.

