

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Inflamasi

Inflamasi merupakan respon biologis yang kompleks dari jaringan pembuluh darah terhadap rangsangan bahaya termasuk patogen, iritan, atau kerusakan sel. Reaksi ini termasuk usaha perlindungan oleh organisme untuk menghilangkan rangsangan berbahaya dan juga awal dari proses penyembuhan atau perbaikan jaringan. Inflamasi akut ditandai dengan tanda-tanda klasik seperti edema, eritema/kemerahan, nyeri, panas, dan gangguan fungsi (Singh *et al.*, 2008).

Inflamasi akut adalah radang yang berlangsung relatif singkat, dari beberapa menit sampai beberapa hari, dan ditandai dengan eksudasi cairan dan protein plasma serta akumulasi leukosit neutrofilik yang menonjol. Inflamasi kronik berlangsung lebih lama (berhari-hari sampai bertahun-tahun) dan ditandai khas dengan influks limfosit dan makrofag disertai dengan proliferasi pembuluh darah dan pembentukan jaringan parut. Proses seluler dari inflamasi terdiri dari empat kategori berbeda yaitu perubahan pada aliran darah yang disebabkan oleh perubahan fungsi sel otot polos yang menyebabkan vasodilatasi, gangguan pada permeabilitas vaskuler disebabkan oleh kontraksi sitoskeletal pada sel endotel, migrasi leukosit fagositik menuju tempat inflamasi, dan adanya fagositosis. Perubahan awal proses inflamasi pada jaringan yang rusak melibatkan pelepasan bermacam-macam materi biologi aktif dari polimorfonuklear leukosit, enzim lisosom dan lainnya. Efek vaskuler terutama diperantarai oleh kinin, prostaglandin, dan amin vasoaktif (histamin) yang dilepas

oleh sel mast. Amin vasoaktif menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskuler memacu eksudasi plasma. Proses inflamasi melibatkan hubungan yang kompleks dari sel darah, pembuluh darah, dan sel jaringan yang terlibat (Mitchel *et al.*, 2007).

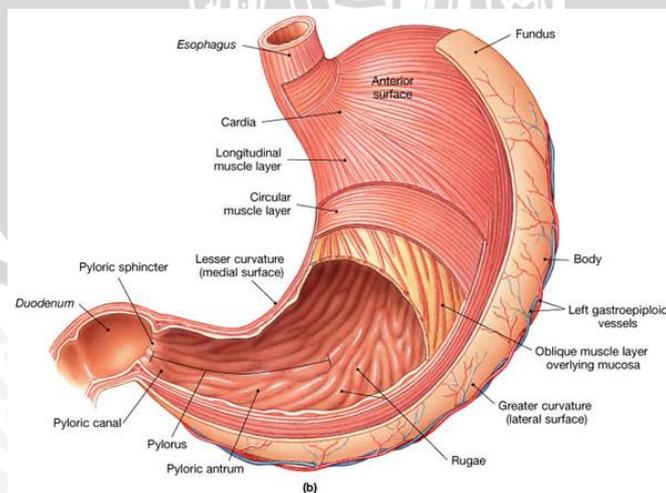
Produk yang dihasilkan dari metabolisme asam arakidonat (AA) mempengaruhi berbagai proses biologis, termasuk inflamasi dan hemostasis. AA merupakan suatu asam lemak jenuh ganda (*polyunsaturated fatty acid*) dengan 20 atom karbon (4 rantai ganda) yang terutama berasal dari asam linoleat makanan yang terdapat dalam tubuh, terutama dalam bentuk ester sebagai suatu komponen fosfolipid membrane sel. AA yang dilepaskan dari fosfolipid melalui sel fosfolipase yang telah diaktifkan oleh rangsang mekanik, fisik atau kimiawi, atau oleh mediator peradangan seperti C5a. Proses metabolisme AA terjadi melalui satu atau dua jalur utama, siklooksigenase yang mensintesis prostaglandin dan tromboksan, dan lipoksigenase yang mensintesis leukotrien dan lipoksin. Metabolit AA (eikosanoid) sebenarnya dapat memerantari setiap tahap peradangan, sintesisnya meningkat di tempat terjadinya respon peradangan, dan agen yang menghambat sintesisnya juga mengurangi inflamasi. Produk yang dihasilkan oleh jalur siklooksigenase mencakup prostaglandin (PGE_2), PGD_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$, prostasiklin (PGI_2), dan tromboksan A_2 (TXA_2), yang masing-masing dihasilkan oleh kerja suatu enzim spesifik yang memiliki distribusi jaringan yang terbatas. Pada endotel terdapat sintase prostasiklin, sehingga membentuk PGI_2 , suatu vasodilator dan inhibitor agregasi trombosit yang poten. PGD_2 merupakan metabolit utama jalur siklooksigenase dalam sel mast, bersama dengan PGE_2 dan $\text{PGF}_{2\alpha}$ menyebabkan vasodilatasi dan meningkatkan pembentukan edema. Prostaglandin juga berperan dalam patogenesis nyeri dan

demam pada inflamasi. PGE_2 membantu meningkatkan sensitivitas nyeri terhadap berbagai rangsang lainnya dan berinteraksi dengan sitokin yang menyebabkan edema (Mitchel *et al.*, 2007).

Lipoksigenase adalah enzim yang mengubah asam arakidonat menjadi leukotrien. Leukotrien mempunyai efek kemotaktik yang kuat terhadap eosinofil, neutrofil, dan makrofag serta meningkatkan bronkokonstriksi dan permeabilitas pembuluh darah. Kinin dan histamine juga dilepaskan pada tempat jaringan yang cedera, seperti trombosit dan produk leukosit lainnya. Perangsangan membran neutrofil menghasilkan radikal bebas yang diambil dari oksigen. Anion superoksida dibentuk oleh reduksi molekul oksigen yang dapat merangsang produksi molekul reaktif lain seperti hidrogen peroksida dan radikal hidroksil. Interaksi senyawa ini dengan asam arakidonat menghasilkan senyawa kemotaktik, sehingga melanjutkan proses peradangan (Mitchell *et al.*, 2007).

2.2 Anatomi dan Fisiologi Lambung

2.2.1 Anatomi Lambung



Gambar 2.1 Anatomi Lambung (Marieb, 2001)

Lambung dibagi menjadi beberapa bagian. Bagian *kardiak* (bagian yang kecil) atau *kardia* (“dekat dengan jantung”) mengelilingi *orificium cardiac* yang akan dilalui makanan bila masuk dari esophagus ke lambung. Bagian fundus merupakan bagian yang berbentuk kubah, terselip di bawah diafragma yang menonjol superolateral ke *kardia*. Bagian korpus adalah bagian pertengahan dari lambung. Bagian ini akan berlanjut ke bawah membentuk terowongan yang disebut sebagai bagian *pilorus*. Bagian *pilorus* yang terlebar dan yang lebih superior disebut antrum *pilorus* yang akan menyempit menjadi *kanalis pilorus* ketika berakhir pada *pilorus*. *Pilorus* akan berlanjut menuju duodenum (bagian pertama dari usus halus) melalui *sfincter pilorus* yang mengontrol pengosongan lambung (Marieb, 2001).

Permukaan lambung yang cembung di lateral disebut kurvatura mayor, dan yang cembung di sebelah medial disebut sebagai kurvatura minor. Dari dua kurvatura, membentang mesenterium yang disebut omentum, yang membantu menghubungkan lambung dengan organ pencernaan lain dan dinding tubuh. Omentum minus terbentang dari hati ke kurvatura minor yang nantinya akan menjadi peritoneum viseralis melapisi lambung. Omentum majus terbentang ke bawah dari kurvatura mayor lambung menutupi usus halus (Marieb, 2001).

Lambung mendapat banyak darah dari tiga cabang *arteria coeliaca* yang beranastomosis sehingga terbentuk kolateral yang baik, kecuali anastomosis antara lambung dan duodenum yang kurang baik. Vena dari lambung berjalan sesuai dengan arterinya dan bermuara pada vena porta hepatica. Pembuluh getah bening mengikuti perjalanan arteri sekitar kurvatura mayor dan kurvatura minor (Wibowo, 2009).

Lambung mendapat persarafan otonom baik parasimpatis maupun simpatis. Persarafan parasimpatis berasal dari nervus vagus kiri dan kanan, yang akibat perputaran semasa perkembangannya akan terdapat di anterior dan posterior lambung. Sekresi dari asam lambung yang berasal dari sel parietal sebagian besar diatur oleh nervus vagus. Untuk mengurangi sekresi asam lambung dapat dilakukan pemotongan nervus vagus. Pesarafan simpatis melalui nervus splenikus mayor dan ganglia coeliaca. Rasa nyeri dari lambung disalurkan melalui nervus splenikus mayor yang berhubungan dengan nervus spinalis segmenta *thoracicae* lima dan enam, sehingga rasa nyeri pada lambung dijalarkan dan terasa di daerah epigastrium (Wibowo, 2009).

2.2.2 Fisiologi Lambung

2.2.2.1 Sekresi Lambung

Selain sel-sel penyekresi mukus yang mengelilingi seluruh permukaan lambung, mukosa lambung mempunyai dua tipe kelenjar tubular yang penting: kelenjar oksintik (gastrik) dan kelenjar pilorik. Kelenjar oksintik merupakan kelenjar yang menyekresi asam hidroklorida, pepsinogen, faktor intrinsik dan mukus. Sedangkan kelenjar pilorik menyekresi mukus untuk melindungi mukosa pilorus, beberapa pepsinogen dan hormon gastrin. Kelenjar oksintik terletak pada bagian dalam korpus dan fundus lambung, meliputi 80% bagian proksimal lambung. Kelenjar pilorik terletak pada bagian antral lambung (Guyton, 2008).

Kelenjar oksintik yang khas terdiri dari 3 tipe sel, antara lain: (1) sel leher mukus (*mucous neck cell*), terutama menyekresi mukus namun juga beberapa pepsinogen; (2) sel peptik (*chief cell*), menyekresi sejumlah besar pepsinogen; (3) sel parietal, menyekresi asam hidroklorida dan faktor intrinsik (Guyton, 2008).

2.2.2.2 Pengaturan Sekresi Lambung

Neurotransmitter atau hormon-hormon dasar yang secara langsung merangsang sekresi kelenjar gaster adalah asetilkolin, gastrin dan histamin. Semua fungsi ini pertama kali bergabung dengan reseptor spesifik masing-masing pada sel sekretoris. Kemudian reseptor-reseptor tersebut mengaktifkan proses-proses sekretoris. Asetilkolin membangkitkan sekresi semua jenis sel sekretoris didalam kelenjar gaster, termasuk sekresi pepsinogen oleh sel-sel peptik, asam hidroklorida oleh sel-sel parietal dan mukus oleh sel mukus. Sebaliknya, gastrin dan histamin merupakan perangsang yang kuat untuk sekresi asam oleh sel parietal tetapi memiliki efek yang minimal terhadap jenis sel yang lain. Beberapa zat lain juga merangsang sel-sel sekretoris lambung, seperti asam amino, kafein, dan alkohol. Efek perangsangan zat ini bersifat ringan bila dibandingkan dengan asetilkolin, histamin, dan gastrin (Guyton, 2008).

Perangsangan sekresi lambung dapat ditimbulkan oleh sinyal yang berasal dari dalam otak, terutama dalam sistem limbic atau dalam lambung itu sendiri. Sinyal yang berasal dari dalam lambung dapat mengaktifkan dua jenis reflek, yaitu reflek vagovagal yang panjang yang dihantarkan ke otak kemudian kembali lagi ke lambung melalui nervus vagus. Reflek kedua yang timbul dari rangsangan lambung adalah reflek pendek yang berasal dari daerah setempat dan dihantarkan ke organ-organ yang lain melalui sistem saraf enterik setempat (Ganong, 2010).

Jenis perangsangan lain yang menimbulkan reflek pengeluaran asam lambung adalah peregangan lambung, perangsangan taktil pada mukosa lambung dan perangsangan kimiawi, khususnya asam-asam amino dan peptide yang dihasilkan dari protein makanan atau asam yang telah dieksresi oleh

kelenjar gaster. Sinyal saraf yang terbentuk dari rangsangan diatas juga menyebabkan mukosa dalam antrum lambung menyekresikan hormon gastrin oleh sel-sel G. Gastrin diabsorpsi dalam darah dan dibawa ke kelenjar oksintik di dalam korpus lambung, kemudian hormon tersebut merangsang sel-sel parietal untuk meningkatkan kecepatan sekresi asam klorida. Asam klorida yang terbentuk juga meningkatkan reflek enterik untuk mensekresi asam hidroklorida lebih lanjut dan sekresi enzim peptik lain (Ganong, 2010).

Salah satu neurotransmitter yang berperan penting dalam mengatur sekresi gastrin adalah histamin. Histamin merupakan suatu asam amino yang bekerja khusus pada reseptor untuk merangsang sekresi asam oleh sel parietal. Reseptor histamin pada sel parietal adalah jenis H2 dan bukan jenis H1. Sejumlah histamin dibentuk secara terus menerus di dalam mukosa lambung, baik sebagai respon terhadap asam didalam lambung maupun untuk penyebab yang lain. Peran terpenting histamin adalah apabila reseptor H2 dihambat oleh suatu obat yang tepat maka asetilkolin maupun gastrin tidak dapat menyebabkan sekresi asam (Wilmana, 2007).

2.2.2.3 Fase-fase Sekresi Asam Lambung

- Fase Sefalik

Fase sefalik terjadi sebelum makanan masuk dan terutama saat sedang makan. Dengan melihat, membaui, membayangkan atau mengecap makanan dapat merangsang timbulnya fase ini. Sinyal neurogenik berasal dari korteks serebri atau pusat nafsu makan di amigdala atau hipotalamus. Selanjutnya sinyal tersebut ditransmisikan melalui nukleus motorik dorsalis nervus vagus untuk kemudian menuju ke

lambung melalui nervus vagus. Fase ini menghasilkan sekitar 20% sekresi asam lambung (Guyton, 2008).

- Fase Gastrik

Fase ketika makanan masuk lambung yang akan merangsang reflek vagovagal yang panjang dari lambung ke otak dan kembali ke lambung, reflek enterik setempat dan mekanisme gastrin. Ketiga peristiwa tersebut kemudian menyebabkan terjadinya sekresi getah lambung selama beberapa jam ketika makanan berada di dalam lambung. Fase ini menghasilkan sekitar 70% sekresi asam lambung (Guyton, 2008).

- Fase Intestinal

Fase ini terjadi saat makanan berada di bagian atas usus halus, khususnya pada duodenum. Pada fase ini lambung terus menyekresi sejumlah kecil sekresi lambung (Guyton, 2008).

2.3 NSAIDs (*Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*)

2.3.1. Definisi

Obat antiinflamasi non steroid, atau yang dikenal dengan NSAID (*Non Steroidal Anti-inflammatory Drugs*) adalah suatu golongan obat yang memiliki khasiat analgesik (peredam nyeri), antipiretik (penurun panas), dan antiinflamasi (anti radang). Istilah "non steroid" digunakan untuk membedakan jenis obat-obatan ini dengan steroid, yang juga memiliki khasiat serupa. NSAID bukan tergolong obat-obatan jenis narkotika (Knights *et al.*, 2007).

Mekanisme kerja NSAID didasarkan atas penghambatan isoenzim COX-1 (*cyclooxygenase-1*) dan COX-2 (*cyclooxygenase-2*). Enzim COX ini berperan dalam memacu pembentukan prostaglandin dan tromboksan dari asam arakidonat. Prostaglandin berperan dalam proses inflamasi (Knights *et al.*, 2007).

Penggunaan NSAID yaitu untuk penanganan kondisi akut dan kronis dimana terdapat kehadiran rasa nyeri dan radang. Secara umum, NSAID diindikasikan untuk merawat gejala penyakit seperti *rheumatoid arthritis*, *osteoarthritis*, encok akut, nyeri haid, migrain dan sakit kepala, nyeri setelah operasi, nyeri ringan hingga sedang pada luka jaringan, demam, *ileus*, dan *renal colic* (Knights *et al.*, 2007).

Sebagian besar NSAID adalah asam lemah, dengan pKa 3-5, diserap baik pada lambung dan usus halus. NSAID juga terikat dengan baik pada protein plasma (lebih dari 95%), pada umumnya dengan albumin. Hal ini menyebabkan volume distribusinya bergantung pada volume plasma. NSAID termetabolisme di hati oleh proses oksidasi dan konjugasi sehingga menjadi zat metabolit yang tidak aktif, dan dikeluarkan melalui urin atau cairan empedu (Knights *et al.*, 2007).

2.3.2. Penggunaan NSAIDs dalam pengobatan

NSAIDs umumnya diberikan secara dini dimaksudkan untuk mengatasi rematik akibat inflamasi yang seringkali dijumpai walaupun belum terjadi proliferasi sinovial yang bermakna. Selain itu, NSAIDs juga memberikan efek analgesik yang sangat baik. NSAIDs terutama bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenasi sehingga menekan sintesis prostaglandin.

2.3.3. Efek samping NSAIDs pada pengobatan

Semua NSAIDs secara potensial umumnya bersifat toksik. Toksisitas NSAIDs yang umum dijumpai adalah efek sampingnya pada traktus gastrointestinalis, terutama jika NSAIDs digunakan bersama obat-obatan lain, alkohol, kebiasaan merokok, atau dalam keadaan stress. Usia juga merupakan

suatu faktor risiko untuk mendapatkan efek samping gastrointestinal akibat NSAIDs (Katzung, 2011).

Efek samping lain yang mungkin dijumpai pada pengobatan NSAIDs antara lain adalah reaksi hipersensitivitas, gangguan fungsi hati dan ginjal, serta penekanan system hematopoetik (Sudoyo, dkk, 2007). Efek samping yang dapat terjadi pada penggunaan NSAIDs antara lain:

1. Efek terhadap saluran cerna

Pada dosis yang biasa, efek samping utama adalah gangguan pada lambung (intoleransi). Gastritis yang timbul pada aspirin disebabkan oleh iritasi mukosa lambung oleh tablet yang tidak larut atau karena penghambatan prostaglandin pelindung. Perdarahan saluran cerna bagian atas yang berhubungan dengan penggunaan NSAIDs biasanya berkaitan dengan erosi lambung. Di lain pihak, dengan terapi yang tepat, ulkusnya sembuh, meskipun diberikan bersamaan. Muntah juga dapat terjadi sebagai akibat rangsangan susunan saraf pusat setelah absorpsi dosis besar NSAIDs.

2. Efek susunan saraf pusat

Dengan dosis yang lebih tinggi, penderita bisa mengalami "salisilisme" tinitus, penurunan pendengaran, dan vertigo yang reversibel dengan pengurangan dosis. Dosis salisilat yang lebih besar lain dapat menyebabkan hiperpnea melalui efek langsung terhadap medula oblongata. Pada kadar salisilat toksik yang rendah, bisa timbul respirasi alkalosis sebagai akibat peningkatan ventilasi. Kemudian asidosis akibat pengumpulan turunan asam salisilat dan depresi pusat pernapasan.

3. Efek samping lainnya

Dalam dosis harian 2 gram atau lebih kecil, biasanya meningkatkan kadar asam urat serum. Dapat menimbulkan hepatitis ringan yang biasanya asimtomatik, terutama pada penderita dengan kelainan yang mendasarinya seperti lupus eritematosus sistemik serta artritis rematoid juvenil dan dewasa. Dapat menyebabkan penurunan laju filtrasi glomerulus yang reversibel pada penderita dengan dasar penyakit ginjal, tetapi dapat pula (meskipun jarang) terjadi pada ginjal normal. Pada dosis biasa mempunyai efek yang dapat diabaikan terhadap toleransi glukosa. Sejumlah dosis toksik akan mempengaruhi sistem kardiovaskular secara langsung serta dapat menekan fungsi jantung dan melebarkan pembuluh darah perifer. Dosis besar akan mempengaruhi otot polos secara langsung. Reaksi hipersensitifitas bisa timbul setelah konsumsi pada penderita asma dan polip hidung serta bisa disertai dengan bronkokonstruksi dan syok. Dikontraindikasikan pada penderita hemofilia. Juga tidak dianjurkan bagi wanita hamil dan anak-anak (Katzung, 2011).

2.3.4 Patofisiologi Kerusakan Gastroduodenal oleh NSAIDs

Patofisiologi utama kerusakan gastroduodenal akibat NSAIDs adalah disrupsi fisiokimia pertahanan mukosa gaster dan inhibisi sistemik terhadap pelindung mukosa gaster melalui inhibisi aktivitas COX mukosa gaster. Kerusakan pertahanan mukosa terjadi akibat efek NSAIDs secara lokal. Beberapa NSAIDs bersifat asam lemah sehingga bila berada dalam lambung yang lumennya bersifat asam (pH kurang dari 3) akan berbentuk partikel yang tidak terionisasi. Dalam kondisi tersebut, partikel obat akan mudah berdifusi

melalui membran lipid ke dalam sel epitel mukosa lambung bersama dengan ion H^+ . Dalam epitel lambung, suasana menjadi netral sehingga bagian obat yang berdifusi terperangkap dan menumpuk di epitel mukosa. Akibatnya, epitel menjadi sembab, pembentukan PG terhambat, dan terjadi proses inflamasi. Selain itu, adanya *uncoupling of mitochondrial oxidative phosphorylation* yang menyebabkan penurunan produksi *adenosine triphosphate* (ATP), peningkatan *adenosine monophosphate* (AMP), dan peningkatan *adenosine diphosphate* (ADP) dapat menyebabkan kerusakan sel. Perubahan itu diikuti oleh kerusakan mitokondria, peningkatan pembentukan radikal oksigen, dan perubahan keseimbangan Na^+/K^+ sehingga menurunkan ketahanan mukosa lambung. Kondisi itu memungkinkan penetrasi asam, pepsin, empedu, dan enzim proteolitik dari lumen lambung ke mukosa dan menyebabkan nekrosis sel (Gosal *et al*, 2012).

Inhibisi sistemik terhadap pelindung mukosa gaster terjadi melalui penghambatan aktivitas COX mukosa gaster. Prostaglandin yang berasal dari esterifikasi asam arakidonat pada membran sel berperan penting dalam memperbaiki dan mempertahankan integritas mukosa gastroduodenal. Enzim utama yang mengatur pembentukan PG adalah COX yang memiliki dua bentuk yaitu COX-1 dan COX-2. Masing-masing enzim tersebut memiliki karakteristik berbeda berdasarkan struktur dan distribusi jaringan. COX-1 yang berada pada lambung, trombosit, ginjal, dan sel endotelial, memiliki peran penting dalam mempertahankan integritas fungsi ginjal, agregasi trombosit, dan integritas mukosa gastrointestinal. Sementara itu, COX-2 yang diinduksi oleh rangsangan inflamasi terekspresi pada makrofag, leukosit, fibroblas, dan sel sinovial (Gosal *et al*, 2012).

Pada jaringan inflamasi, NSAIDs memiliki efek menguntungkan melalui penghambatan COX-2 dan efek toksik melalui penghambatan COX-1 yang dapat menyebabkan ulserasi mukosa gastrointestinal dan disfungsi ginjal. Penghambat COX-2 selektif mempunyai efek menguntungkan dengan menurunkan inflamasi jaringan dan mengurangi efek toksik terhadap saluran cerna. Namun demikian, golongan tersebut memiliki efek samping pada sistem kardiovaskular berupa peningkatan risiko infark miokard, stroke, dan kematian mendadak. Efek samping tersebut berkaitan dengan efek antiplatelet yang minimal pada penghambat COX-2 karena tidak memengaruhi tromboksan A₂ (TX-A₂). TX-A₂ merupakan suatu agonis platelet dan vasokonstriktor serta secara selektif menyupresi prostasiklin endotel. Oleh karena itu, *Food and Drugs Administration* (FDA) telah menarik valdekoksib dan rofekoksib yang memiliki efek samping pada kardiovaskular dari pasaran. Selekoksisib adalah penghambat COX-2 dengan efek kardiovaskular paling minimal dan aman digunakan dengan dosis rendah 200 mg/hari (Gosal *et al*, 2012).

Sebagai konsekuensi penghambatan COX, sintesis leukotrien meningkat melalui perubahan metabolisme asam arakidonat ke jalur *5-lipoxygenase* (5-LOX). Leukotrien terlibat dalam proses kerusakan mukosa gaster karena menyebabkan iskemik jaringan dan inflamasi. Peningkatan ekspresi molekul adhesi seperti *intercellular adhesion molecule-1* oleh mediator proinflamasi menyebabkan aktivasi *neutrophil-endothelial*. Perlekatan neutrofil ini berkaitan dengan patogenesis kerusakan mukosa gaster melalui dua mekanisme utama: yaitu oklusi mikrovaskular gaster oleh mikrotrombus menyebabkan penurunan aliran darah gaster dan iskemik sel serta peningkatan pelepasan oksigen radikal. Radikal bebas tersebut bereaksi dengan asam lemak tak jenuh mukosa dan

menyebabkan peroksidasi lemak serta kerusakan jaringan. NSAIDs juga memiliki efek lain seperti menurunkan angiogenesis, memperlambat penyembuhan, dan meningkatkan endostatin (faktor antiangiogenik) relatif terhadap *endothelial cell growth factor* (suatu faktor proangiogenik) (Gosal *et al*, 2012).

2.4 Gastritis

Gastritis adalah peradangan atau inflamasi pada lapisan mukosa dan submukosa lambung. Bila peradangan terjadi di duodenum, maka disebut duodenitis. Gejalanya seperti mual, muntah, nyeri epigastrium, nafsu makan menurun, perut kembung akibat regangan lambung, dan kadang-kadang disertai kejang perut serta perdarahan. Sekumpulan gejala mual, muntah, nyeri epigastrium, dan perut kembung disebut sebagai sindrom dispepsia. Pada endoskopi, gastritis tampak sebagai perubahan warna mukosa lambung, sedangkan dalam gambaran radiologis gastritis tampak sebagai perubahan relief dari mukosa. Gastritis dapat bersifat akut dan kronis. Gastritis akut yang tidak diobati akan berkembang menjadi kronis, disertai dengan borok-borok luka pada dinding yang disebut tukak (ulkus) lambung. Gastritis memegang peranan penting sebagai faktor penyebab ulkus atau tukak dan karsinoma. Gastritis kronis dapat menyebabkan fungsi lambung terganggu. Kondisi ini akan mengurangi asupan makanan ke tubuh sehingga berat badan turun, penyerapan vitamin B12 ikut terganggu sehingga dapat menyebabkan anemia (Uripi, 2004).

Meningkatnya produksi asam lambung dan berkurangnya daya tahan dinding lambung terhadap pengaruh dari luar akan menimbulkan gastritis. Terdapat beberapa faktor yang dapat memicu penyakit ini, antara lain faktor makanan, obat-obatan atau zat kimia, dan faktor psikologis. Faktor makanan seperti penyimpangan cara makan, jenis makanan, dan jeda waktu makan dapat

menyebabkan gastritis. Meningkatnya cairan lambung disebabkan oleh makanan dan minuman seperti cuka, cabe, kopi, alkohol, dan makanan lain yang bersifat merangsang. Kebiasaan makan tidak teratur akan membuat lambung sulit untuk beradaptasi untuk mengeluarkan asam lambung. Jika hal ini berlangsung lama, produksi asam lambung akan berlebihan sehingga dapat mengiritasi dinding mukosa pada lambung (Persify, 2014).

Penyebab gastritis yang paling umum sebenarnya adalah infeksi bakteri *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Bakteri *H. pylori* adalah bakteri gram negatif yang bergerak dengan flagela. Infeksi bakteri ini termasuk infeksi yang umum terjadi pada manusia (Beyer, 2004). Prevalensi *H. pylori* di negara berkembang dilaporkan lebih tinggi dibanding negara maju. Di negara berkembang, prevalensi *H. pylori* berkisar antara 30-80% sedangkan di negara maju diperkirakan sebesar 10%. Bakteri *H. pylori* hidup secara berkoloni di bawah lapisan selaput lendir (mukosa) dinding bagian dalam lambung dan menghasilkan urea sehingga mampu bertahan dalam suasana asam. Fungsi selaput lendir pada lambung adalah untuk melindungi dinding lambung dari kerusakan akibat asam yang diproduksi lambung (Fardah A, Ranuh RG, dan Subijanto MS, 2006).

2.5 Ulkus Peptikum

2.5.1 Pengertian

Ulkus peptikum adalah suatu daerah ekskoriasi mukosa lambung atau usus yang terutama disebabkan oleh kerja pencernaan getah lambung atau sekresi usus halus bagian atas (Guyton, 2008). Kerusakan terjadi pada jaringan mukosa, submukosa sampai lapisan otot pada segmen saluran cerna yang berkaitan langsung dengan getah lambung. Ulkus peptikum sering terjadi pada jarak beberapa sentimeter dari pilorus. Selain itu, di sepanjang kurvatura minor

ujung antral lambung atau, yang lebih jarang, pada ujung bawah esofagus juga dapat terjadi ulkus peptikum (Guyton, 2008). Ulkus peptikum yang terjadi di perut disebut ulkus lambung (Ramakrishnan, 2007).

2.5.2 Epidemiologi

Di Amerika Serikat, 4,5 juta orang terkena ulkus peptikum setiap tahunnya. Namun, insiden ulkus peptikum telah menurun tiga sampai empat dekade terakhir. Prevalensi ulkus peptikum bergeser dari dominasi laki-laki menjadi sama pada laki-laki dan wanita. Data statistik internasional menunjukkan bahwa penyebab terbanyak ulkus peptikum adalah bakteri *H. pylori* dan NSAIDs. Prevalensi ulkus peptikum meningkat pada orang tua seiring peningkatan penggunaan NSAIDs (Anand, 2012). Di Indonesia sekitar 4 juta orang menderita ulkus peptikum dengan prevalensi 1.84% (US Census Bureau, 2004).

2.5.3 Etiologi

Penyebab dasar dari ulkus peptikum adalah ketidakseimbangan antara kecepatan sekresi getah lambung dan derajat perlindungan yang diberikan oleh sawar mukosa gastroduodenal dan netralisasi asam lambung oleh getah duodenum (Guyton, 2008). Penyebab khusus yang sering menyebabkan terjadinya ulkus peptikum pada manusia yaitu:

- 1) Infeksi bakteri *Helicobacter pylori*

Bakteri ini mampu melakukan penetrasi ke sawar mukosa baik dengan kemampuan fisiknya sendiri maupun dengan melepaskan enzim-enzim pencernaan bakterial yang mencairkan sawar. Akibatnya, getah asam kuat pencernaan yang disekresi oleh lambung dapat berpenetrasi ke dalam jaringan epitelium dan mencerna dinding gastrointestinal, sehingga terjadi ulkus peptikum (Guyton, 2008).

2) Penggunaan *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAIDs)

Obat-obatan ini dapat menyebabkan ulkus dengan merusak sawar mukosa yang melindungi saluran pencernaan dari asam lambung. NSAIDs juga dapat mengganggu pembekuan darah. Orang yang mengonsumsi NSAIDs untuk waktu yang lama, pada dosis tinggi atau keduanya, memiliki risiko lebih tinggi untuk mengembangkan ulkus. (Schafer, 2010).

Faktor lain yang merupakan predisposisi ulkus meliputi (1) merokok, diperkirakan karena peningkatan rangsangan saraf pada kelenjar penyekresi; dan (2) alkohol, karena alkohol cenderung merusak sawar mukosa (Guyton, 2008). Selain itu, faktor genetik, stress fisiologis, dan beberapa penyakit tertentu juga dapat menyebabkan ulkus terjadi (Anand, 2012).

2.5.4 Patofisiologi

Dalam kondisi normal, ada keseimbangan fisiologis antara sekresi asam lambung dan pertahanan mukosa gastroduodenal. Cedera mukosa dan ulkus peptikum terjadi ketika keseimbangan antara faktor agresif dan mekanisme defensif terganggu. Faktor agresif, seperti NSAID, *H. pylori*, alkohol, garam empedu, asam, dan pepsin, dapat mengubah pertahanan mukosa dengan memungkinkan difusi kembali ion hidrogen dan cedera sel epitel berikutnya (Anand, 2012).

2.5.5 Manifestasi Klinis

Ketidaknyamanan perut adalah gejala yang paling umum dari ulkus lambung dan ulkus duodenum. Ketidaknyamanan ini biasanya berupa nyeri tumpul atau terbakar di daerah antara pusar dan dada, terjadi ketika perut kosong (antara waktu makan atau pada malam hari), terasa reda sebentar dengan makan (dalam kasus ulkus duodenum) atau dengan meminum antasida

(di kedua jenis ulkus peptikum), berlangsung selama menit sampai jam, dan muncul dan hilang selama beberapa hari atau minggu (Ramakrishnan, 2007).

Gejala lain dari ulkus peptikum dapat mencakup penurunan berat badan, nafsu makan yang buruk, kembung, bersendawa, mual, dan muntah. Beberapa orang hanya mengalami gejala ringan atau tidak sama sekali (Ramakrishnan, 2007).

Pada saat terjadi gejala darurat, dokter harus segera dipanggil. Seseorang dikatakan mengalami gejala darurat jika memiliki salah satu dari gejala berikut:

- (1) sakit perut tajam, tiba-tiba, persisten, dan berat
- (2) feses berdarah atau hitam
- (3) muntah berdarah atau muntah yang terlihat seperti ampas kopi

Gejala darurat dapat menjadi tanda-tanda masalah serius, seperti (1) perdarahan (ketika asam atau ulkus peptikum memecah pembuluh darah), (2) perforasi (saat liang ulkus peptikum sepenuhnya menembus perut atau dinding duodenum), dan (3) obstruksi (ketika ulkus peptikum menyumbat jalan makanan yang mencoba untuk meninggalkan perut (Ramakrishnan, 2007).

2.6 Jintan Hitam (*Nigella sativa L.*)

2.6.1 Sejarah Jintan Hitam

Jintan hitam (*Nigella sativa L.*) adalah salah satu tanaman obat yang termasuk dalam famili *Ranunculaceae* dan umumnya tanaman ini tumbuh di Benua Eropa (tepatnya di dataran Eropa timur bagian tengah). Tanaman jintan hitam juga banyak ditemukan di sepanjang dataran negara Pakistan sampai dengan India dalam bentuk semak-semak tanaman. Jintan hitam dipercaya berasal dari daerah Mediterania, namun dikembangkan di berbagai belahan

dunia, termasuk Saudi, Afrika Utara, dan sebagian Asia termasuk pula Indonesia (Isnaini, 2010).

Tanaman ini dapat tumbuh di berbagai macam tempat namun paling baik ditanam di daerah yang beriklim panas dan kering karena akan berpengaruh pada kandungan nutrisinya. Salah satu hal yang membuat tanaman ini berbeda dengan tanaman lain adalah ia mampu menghambat sendiri pertumbuhan tanaman lain yang ada di sekitarnya terutama legumes (Savitri,2010).

2.6.2 Taksonomi Jintan Hitam



Gambar 2.2 Tanaman dan biji jintan hitam (Kökdil, 2006)

Kingdom : Plantae

Subkingdom : Tracheophyta

Superdivisi : Spermatophyta

Divisi : Magnoliophyta

Klas : Magnoliopsida

Subklas : Magnoliidae

Ordo : Ranunculales

Famili : Ranunculaceae

Genus : Nigella

Spesies : Nigella sativa L.

(Kökdil, 2006)

2.6.3 Morfologi Jintan Hitam

Nigella sativa atau Jintan hitam ini merupakan jenis tanaman perdu, tumbuh setinggi 35-50 cm, berbatang tegak, berkayu dan berbentuk bulat meniskus. Berbunga pada bulan Juli, kemudian bijinya matang pada bulan September (Kökdil, 2006).

1. Daun

Bentuk daunnya bulat telur berujung lancip. Di bagian permukaan daunnya terdapat bulu halus. Daunnya kadang-kadang tunggal atau bisa juga majemuk dengan posisi tersebar atau berhadapan.

2. Bunga

Bunganya menarik dengan warna biru pucat atau putih, dengan 5-10 mahkota bunga.

3. Buah

Buahnya keras seperti buah buni. Berbentuk besar, menggembung, berisi 3-7 unit folikel, masing-masing berisi banyak biji atau benih.

4. Biji

Bijinya berwarna hitam pekat, biji agak keras, berbentuk limas ganda dengan kedua ujungnya meruncing, limas yang satu lebih pendek dari yang lain, bersudut 3 sampai 4, panjang 1,5 mm sampai 2 mm, lebar lebih kurang 1 mm ; permukaan luar berwarna hitam kecoklatan, hitam kelabu sampai hitam, berbintik-bintik, kasar, berkerut, kadang-kadang dengan beberapa rusuk membujur atau melintang.

5. Akar

Akar Tunggang, coklat.

(Kökdil, 2006)

2.6.4 Kandungan Kimia Jintan Hitam

Bagian dari tanaman yang sering digunakan untuk pengobatan adalah bijinya. Biji jintan hitam mengandung lebih dari 100 nutrisi berharga yang terdiri dari 21% protein, 38% karbohidrat, 35% lemak dan minyak tanaman. Bahan aktif jintan hitam adalah *thymoquinone*, *nigellone*, dan *fixed oil*. Komposisi kimia jintan hitam menunjukkan (Basir, 1998) :

1. Lebih dari satu bahan aktif (*thymoquinone*, *nigellone*, dan *fixed oil*)
2. Komposisi nutrisi signifikan (misal: protein 20%)
3. Bahan lain dengan potensi farmasi dan industri (misal: asam linoleat, asam oleat, phenil alanin)

Kandungan *thymoquinone* pada jintan hitam memiliki efek gastroprotektif melalui beberapa mekanisme. Zat ini dapat meningkatkan kadar glutathione yang berperan sebagai kofaktor pembentukan prostaglandin pelindung mukosa lambung. *Thymoquinone* dapat menurunkan produksi leukotrien dan histamin yang merupakan faktor agresif pembentukan ulkus peptikum (Khalil, 2010).