

## BAB I PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Ulkus peptikum merupakan penyakit yang sering terjadi pada saluran pencernaan, biasanya terjadi pada lambung dan bagian proximal duodenum (Atef *et al*, 2011). Berbagai agen yang berpotensi merugikan seperti asam, pepsin, asam empedu, bahan makanan, produk bakteri dan obat-obatan terlibat dalam pathogenesis pembentukan ulkus lambung, termasuk peningkatan asam lambung dan sekresi pepsin, penurunan aliran darah di lambung, penekanan generasi endogen prostaglandin, penghambatan pertumbuhan mukosa dan perubahan mobilitas lambung (Toma *et al*, 2005). Selain itu ulkus lambung dapat terjadi dari berbagai faktor seperti integritas mukosa, infeksi helicobacter pylori dan penggunaan nikotin atau non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) (Huang *et al*, 2002). NSAID juga merupakan faktor etiologi kedua yang paling umum untuk penyakit ini dan merupakan faktor utama terjadinya komplikasi dari ulkus peptikum (Rakesh *et al*, 2010).

Obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) adalah salah satu obat yang paling sering diresepkan di dunia (Dubois *et.al*, 2004). Non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAID) secara luas digunakan dalam pengobatan nyeri, demam dan peradangan (Odabasoglu *et.al*, 2006). NSAID memiliki efek samping yang merugikan ke saluran gastrointestinal (GI), termasuk pembentukan lesi lambung yang berpotensi menjadi ulkus lambung, dan gangguan penyembuhan ulkus lambung. Mengenai mekanisme NSAID dapat menyebabkan kerusakan lambung, defisiensi prostaglandin (PG) adalah penyebab utama pembentukan ulkus lambung akibat NSAID, namun telah

terbukti beberapa elemen ikut terlibat yaitu Hipermotilitas, neutrofil, radikal bebas, dan sebagainya (Takeuchi, 2012).

Komplikasi ulkus lambung yang parah dan paling sering terjadi adalah perdarahan, yang dilaporkan terjadi pada 50-170 per 100.000, dengan risiko tertinggi pada orang yang berusia dari 60 tahun (Peter *et.al*, 2009). Namun, perdarahan secara aktif pada ulkus cenderung mengalami perdarahan ulang dan mungkin perlu perawatan intensif. Komplikasi ini adalah yang paling umum menyebabkan kematian dan indikasi yang paling umum untuk dilakukannya operasi (Kalyanakrishnan *et.al*, 2007). Perforasi juga merupakan salah satu komplikasi namun kejadiannya lebih sedikit daripada perdarahan, dengan insiden sekitar 7-10 per 100 000 (Peter *et.al*, 2009). Beberapa bukti menunjukkan bahwa reaktif oksigen spesies (ROS) berperan dalam etiologi dan patogenesis gangguan sistem pencernaan seperti peradangan gastrointestinal dan ulkus lambung yang diinduksi indometasin (Repetto and Llesuy, 2002).

Mekanisme NSAID dalam menyebabkan terjadinya injuri mukosa lambung dan erosi, ulkus, perdarahan, serta perforasi lambung terutama melalui penghambatan enzim *cyclooxygenase* (COX) dan penekanan produksi dari prostaglandin (PG), yang merupakan media untuk perlindungan mukosa (Wallace *et al*, 2001). Pada situasi terpapar dengan NSAID, enzim COX-1 dan COX-2 akan mengalami penghambatan. Penghambatan enzim COX-2 akan menyebabkan efek antiinflamasi. Sedangkan penghambatan enzim COX-1 dapat menyebabkan ulkus lambung melalui penurunan sekresi mukus, penghambatan sekresi bikarbonat, pengurangan aliran darah mukosa, perubahan struktur mikrovaskuler, dan peningkatan sekresi asam pada



saluran gastrointestinal (Blandizzi, 2005). Penghambatan dari COX ini memicu peningkatan mediator proinflamasi seperti leukotrien yang menyebabkan terjadinya respon inflamasi. Adanya mediator proinflamasi menjadi penyebab meningkat dan teraktivasinya neutrofil (Becker, 2004). Penumpukan neutrofil berkontribusi pada patogenesis kerusakan mukosa lambung oleh dua mekanisme utama yaitu oklusi *microvessels* lambung oleh mikrotrombi menyebabkan berkurangnya aliran darah lambung dan kerusakan sel iskemik dan peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) (Wallace *et al*, 2001).

Reactive oxygen species (ROS) dapat bereaksi dengan asam lemak takjenuh pada mukosa yang menyebabkan lipid peroksidase dan kerusakan jaringan (Becker, 2004). Sebaliknya, sel-sel dapat melindungi diri terhadap efek merusak dari ROS dengan mengikat mereka melalui sistem pertahanan enzim, atau melalui antioksidan dalam komponen makanan (Turkey *et al*, 2009). Selain itu antioksidan yang terdapat pada komponen fenolik seperti *phenolic acids*, *phenolic diterpenes*, *anthocyanins*, *caumarins* dan *flavonoids* dapat menekan proses oksidatif (Yizhong *et al*, 2004; Fook and Kheng, 2009).

Pengobatan ulkus lambung umumnya didasarkan pada penghambatan sekresi asam lambung oleh *H2-blocker*, *Proton pump inhibitor* (PPI) dan *antimuscarinics*, serta terapi perlindungan mukosa dengan agen *carbenoxolone sodium*, *sulcrafate* dan prostaglandin analog dapat digunakan dimana agen-agen tersebut memiliki efek samping dan keterbatasan. Sementara itu berbagai laporan menunjukkan seringnya penggunaan obat untuk ulkus lambung yang berbahaya akibat interaksi dengan obat lain, efek samping, dan peningkatan kekambuhan selama terapi ulkus lambung (Atef *et al*, 2011). Pengembangan obat anti ulkus baru dan pencarian molekul baru

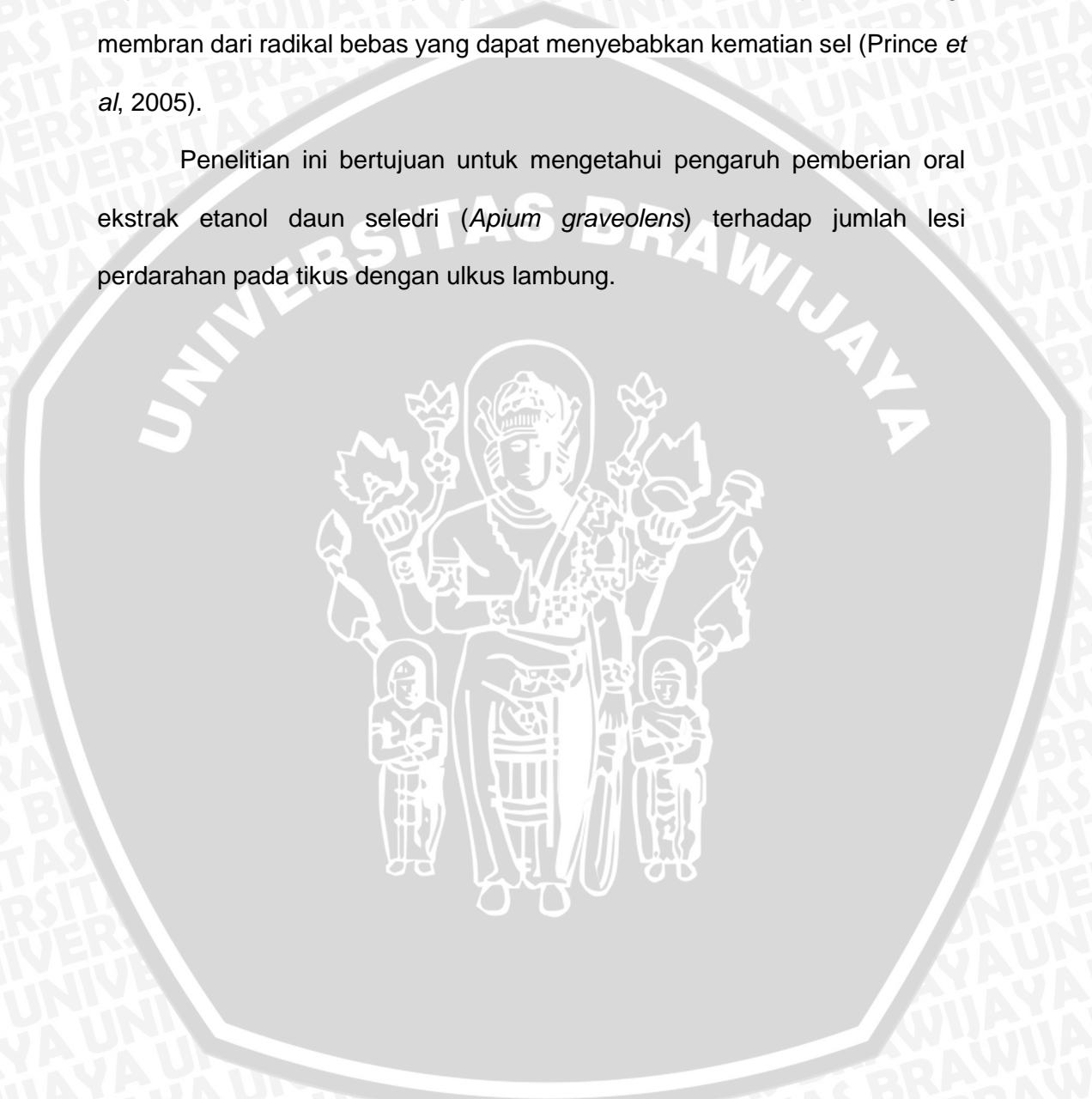
telah diperluas pada obat-obat herbal yang menawarkan perlindungan yang lebih baik dan penurunan kekambuhan. Tanaman obat memberikan cara yang efektif dan aman untuk mengelola penyakit. Banyak tanaman obat menunjukkan aktivitas anti ulkus dan berguna dalam pengobatan dan pencegahan ulkus lambung (Rupesh *et al*, 2011)

Pencegahan yang tepat terhadap ulkus peptikum sebagai efek samping dari penggunaan NSAID menjadi tanggung jawab bagi semua tenaga kesehatan, salah satunya perawat. Dalam hal ini usaha mencegah efek samping obat NSAID yaitu ulkus lambung diperlukan. Dengan meneliti bahan alami yang dapat menjadi obat alternative untuk mencegah terjadinya ulkus lambung akibat penggunaan NSAID. Salah satu bahan alami tersebut adalah seledri.

Seledri (*Apium graveolens L*) adalah obat herbal yang digunakan sebagai makanan, dan juga dalam pengobatan tradisional. Mengandung zat aromatik dalam akar, batang dan daun. Sifat penyembuhan seledri dapat berasal dari minyak esensial dan flavonoid, sebagian besar berupa *apiin* dan *apigenin* (Jovanka *et al*, 2010). Tiga flavonoid utama yaitu apigenin, luteolin, dan kaempferol telah diidentifikasi dalam seledri. Pada penelitian sebelumnya ekstrak daun seledri dapat digunakan sebagai anti inflamasi pada tikus dengan 300mg/kg berat badan tikus sebagai dosis efektif (Sameh *et al*, 2012). Apigenin merupakan flavonoid yang paling dominan pada spesies seledri, diikuti oleh luteolin dan kaempferol. Karena apigenin adalah flavonoid yang dominan dalam seledri yang mungkin menjadi faktor utama dan bertanggung jawab untuk aktivitas antioksidan flavonoid (Yang *et al*, 2010). Beberapa studi telah menunjukkan apigenin memiliki berbagai fungsi yang bermanfaat,

termasuk anti-inflamasi, antikanker, antivirus, antioksidan, dan menangkal radikal bebas (Jun *et.al*, 2014). Sebagai penangkal radikal bebas, apigenin dapat menurunkan level lipid peroksidasi (LPO) dan mampu melindungi membran dari radikal bebas yang dapat menyebabkan kematian sel (Prince *et al*, 2005).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian oral ekstrak etanol daun seledri (*Apium graveolens*) terhadap jumlah lesi perdarahan pada tikus dengan ulkus lambung.





## 1.2 Rumusan Masalah

Apakah pemberian ekstrak etanol daun seledri dapat mengurangi jumlah lesi perdarahan pada tikus yang diinduksi Indometasin ?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian secara oral dari ekstrak daun seledri (*Apium graveolens L*) dalam menurunkan jumlah lesi perdarahan pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menghitung jumlah lesi perdarahan pada kelompok kontrol tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar
2. Menghitung jumlah lesi perdarahan pada kelompok perlakuan tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar yang diinduksi indometasin
3. Menganalisis perbedaan jumlah lesi perdarahan pada kelompok perlakuan tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar yang diinduksi indometasin dengan pemberian ekstrak etanol daun seledri (*Apium graveolens L*) 200mg/kgBB, 300mg/kgBB, dan 400 mg/kgBB selama 5 hari sebelum induksi indometasin.

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Manfaat Akademis

Menambah wawasan ilmu pengetahuan sekaligus sebagai dasar untuk pengembangan penelitian selanjutnya dalam bidang kesehatan, khususnya pada tindakan pencegahan ulkus lambung.

### 1.4.2 Manfaat Praktis

1. Mengembangkan ilmu pengetahuan dalam bidang kesehatan sebagai alternatif untuk membantu pencegahan ulkus lambung menggunakan ekstrak etanol daun seledri.
2. Sebagai inovasi untuk mengembangkan potensi kandungan pada seledri dalam bidang kesehatan.