

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ulkus lambung adalah daerah eskoriasi pada lambung yang secara prinsip disebabkan oleh aktivitas pencernaan dari cairan lambung yang merusak permukaan membran mukosa (Pradhan *et.al*, 2013). Ulkus juga didefinisikan sebagai kerusakan mukosa dengan diameter kurang lebih 3 mm, dengan atau tanpa jaringan nekrosis di bagian tengah lesi pada lambung (Aro *et.al*, 2006). Ulkus lambung dapat disebabkan oleh berbagai faktor, seperti stres, merokok, kekurangan nutrisi dan agen berbahaya, termasuk non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAID) (Berenguer *et.al*, 2006) . NSAID adalah penyebab paling umum dari penyakit ulkus lambung pada pasien tanpa infeksi H. Pylori (Ramakrishnan *et.al*, 2007). Delapan puluh lima persen dari penderita dengan ulkus lambung, menunjukkan bahwa sebagian besar ulkus yang terjadi terkait dengan penggunaan obat-obatan antiinflamasi nonsteroid (NSAID) (Arroyo *et.al*, 2004). Gejala dominan dari ulkus lambung tanpa komplikasi adalah nyeri epigastrium, yang dapat disertai dengan gejala lain seperti kepenuhan, kembung, cepat kenyang, dan mual (Malfertheiner *et.al*, 2009).

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 (Malfertheiner *et.al*, 2009). Komplikasi ini adalah yang paling umum menyebabkan kematian dan indikasi yang paling umum untuk dilakukannya operasi (Ramakrishnan *et.al*, 2007).

Perforasi juga merupakan salah satu komplikasi namun kejadiannya lebih sedikit daripada perdarahan, dengan insiden sekitar 7-10 per 100 000 (Malfertheiner *et.al*, 2009). Pada pasien lansia, angka kematian dari perforasi dan manajemen yang dilaksanakan sekitar 30-50 % (Ramakrishnan *et.al*, 2007). Kondisi tersebut dapat terjadi karena penggunaan obat antiinflamasi jangka panjang, misal seperti NSAID.

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). Meskipun fakta bahwa NSAID juga diketahui membawa risiko yang signifikan untuk memberikan efek samping, terutama ke sistem gastrointestinal. Di dunia, sekitar 1-2% pengguna NSAID akan memunculkan gangguan pada saluran pencernaan bagian atas (termasuk ulkus lambung) setiap tahunnya, rata-rata kejadian 3-5 kali lebih tinggi dibandingkan dengan bukan pengguna NSAID (Targownik *et.al*, 2008).

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*, 2000). Prostaglandin (PG) memiliki peran penting dalam berbagai proses fisiologis dalam lambung, termasuk sekresi asam, produksi lendir dan aliran darah mukosa. Dalam fungsi normalnya, *cyclooxygenase* (COX) merupakan enzim kunci dalam produksi PG, ada dua isozim disebut COX-1 dan COX-2. COX-1 konstitutif dinyatakan terdapat dalam mukosa lambung normal dan menghasilkan PG yang memberikan efek sitoprotektif pada mukosa GI

dengan cara mengurangi sekresi asam lambung oleh sel parietal di lambung, meningkatkan aliran darah mukosa, dan merangsang sekresi mukus (Rao, 2008). Peran dari COX-2 ditandai dengan respon cepat dalam menanggapi berbagai rangsangan ketika terdapat keadaan patologis, memproduksi PG di area inflamasi (Takeeda *et.al*, 2004).

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 akan menyebabkan penekanan produksi dari prostaglandin yang berkontribusi terjadinya ulserasi lambung melalui penurunan sintesis dan sekresi lendir mukus, penghambatan sekresi bikarbonat, pengurangan aliran darah mukosa, perubahan struktur mikrovaskuler, dan peningkatan sekresi asam (Blandizzi, 2005). Penghambatan dari COX-1 ini memicu peningkatan sintesis leukotrien yang menyebabkan terjadinya respon inflamasi. Respon inflamasi akan secara otomatis memunculkan mediator pro inflamasi seperti TNF- α atau yang lainnya. Adanya mediator pro inflamasi berhubungan dengan penyebab teraktivasinya neutrofil (Becker, 2004).

Neutrofil berkontribusi pada patogenesis terjadinya cedera mukosa lambung dalam dua cara utama. Pertama, peran neutrofil pada endotel vaskular kemungkinan akan diaktifkan dan membebaskan oksigen yang diturunkan radikal bebas dimana *Reactive Oxygen Spesies* (ROS) juga memainkan peran penting dalam patogenesis pembentukan ulkus pada lambung yang disebabkan oleh NSAID. Kedua, peran neutrofil pada endotel vaskuler menyebabkan obstruksi kapiler sehingga terjadi penurunan aliran darah (Kim *et.al*, 2006).

Seperti dikatakan sebelumnya, ROS juga ikut andil dalam proses pembentukan ulkus. Dengan demikian, banyak perhatian difokuskan pada kandungan ROS, seperti radikal hidroksil (OH) dan oksigen singlet. ROS selanjutnya akan bereaksi dengan makromolekul yang dapat menyebabkan lipid peroksidase dalam membran. Kerusakan pada membran protein inilah menyebabkan terjadinya penurunan permeabilitas membran, kegiatan enzim, kerja reseptor, dan aktivasi sel (Odabasoglu, 2005). Kerusakan tersebut dapat diminimalisir salah satunya dengan cara sistem pertahanan antioksidan, termasuk enzim antioksidan, makanan, dan obat-obatan sangat penting dalam pencegahan efek negatif dari ROS (Bafna, 2004). Bentuk antioksidan enzimatik dan non-enzimatik, termasuk α -tokoferol, vitamin C, β -karoten dan vitamin A (Odabasoglu *et.al*, 2005).

Seledri (*Apium graveolens*) adalah salah satu bahan pangan yang memiliki kandungan antioksidan dan anti inflamasi berupa apigenin. Seledri adalah tumbuhan asli Eurasia dan tumbuh terutama di daerah-daerah pesisir. Seledri banyak dibudidayakan di zona beriklim sebagai tanaman yang penting dan sebagai sayuran yang populer (Jung *et.al*, 2011). Seledri mengandung zat aromatik dalam akar, batang dan daun. Sifat menyembuhkan dalam seledri melalui minyak esensial dan kandungan flavonoid, sebagian besar apiin dan apigenin (Kolarovic *et.al*, 2010). Beberapa studi telah menunjukkan apigenin memiliki berbagai fungsi yang bermanfaat, termasuk antiinflamasi, antikanker, antivirus, dan antioksidan (Yan *et.al*, 2014). Menurut penelitian dari Baananou *et.al*, (2013), dosis seledri yang efektif ialah 300 mg/kgBB pada tikus. Dosis ini memberikan acuan bagi peneliti untuk menentukan dosis lainnya.

Senyawa flavonoid, ditemukan di semua tumbuhan dengan sekitar 9000 struktur yang telah diidentifikasi sampai sekarang. Jenis flavonoid, seperti apigenin, luteolin dan quercetin telah dilaporkan menunjukkan aktivitas antiinflamasi (Tapas et.al, 2008). Dibandingkan dengan flavonoid lain (quercetin, kaempferol, luteolin, dan lain-lain), apigenin memiliki tingkat terendah dalam toksisitasnya (Yan, 2014). Apigenin, merupakan flavonoid yang banyak terdapat dalam buah-buahan dan sayuran, adalah agen non mutagenik kemopreventif (Watanabe et.al, 2007). Apigenin memiliki berbagai aktivitas farmakologi, termasuk hipotensi, anti-inflamasi, antispasmodic, dan antioksidan (Jin et.al, 2009).

Berdasarkan ulasan terkait ulkus lambung yang disebabkan oleh NSAID di atas, telah diketahui dapat menimbulkan respon negatif pada tubuh. Respon-respon negatif tersebut diantaranya ialah mual serta nyeri, di mana sesuai dengan diagnosa keperawatan yang ada (NANDA, 2012). Hal tersebut dapat menyebabkan penurunan nafsu makan sehingga membuat penurunan asupan nutrisi yang diperlukan oleh tubuh. Penyakit ini juga dapat menyebabkan komplikasi apabila tidak diobati dengan benar, salah satunya yang sering terjadi ialah perdarahan yang dapat mengakibatkan kematian. Dalam hal ini, maka diperlukan upaya untuk mencegah agar ulkus lambung tidak terjadi pada pengguna NSAID, mengingat ulkus lambung menyebabkan efek buruk. Tindakan-tindakan pencegahan tentunya sudah banyak ditemukan, salah satunya menurut penelitian dari Asokkumar et.al, (2014), yang menggunakan kombinasi obat famotidin dan asam galat untuk pencegahan ulkus lambung. Selain menggunakan obat-obatan, ulkus lambung juga dapat dilakukan pencegahan salah satunya dengan menggunakan bahan alam. Penelitian ini

memberikan inovasi berupa tindakan pencegahan ulkus lambung dengan menggunakan bahan alam yaitu tanaman seledri.

Berdasarkan ulasan di atas, tujuan penelitian ini adalah untuk menguji pengaruh pemberian oral ekstrak etanol daun seledri (*Apium graveolens*) terhadap pencegahan terjadinya ulkus lambung melalui parameter penurunan indeks ulkus.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah pemberian oral ekstrak etanol daun seledri (*Apium graveolens* L) dapat mencegah terjadinya ulkus lambung melalui penurunan indeks ulkus pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian secara oral dari ekstrak etanol daun seledri (*Apium graveolens* L) dalam mencegah ulkus lambung melalui penurunan indeks ulkus pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur indeks ulkus pada kelompok kontrol negatif tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar
2. Mengukur indeks ulkus pada kelompok kontrol positif tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar yang diinduksi indomethacin
3. Mengukur indeks ulkus pada kelompok perlakuan tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar dengan pemberian ekstrak etanol daun

seledri (*Apium graveolens L*) 200 mg/kgBB, 300 mg/kgBB, 400 mg/kgBB lalu diinduksi indomethacin

4. Membandingkan indeks ulkus pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar

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 terkait tentang tindakan pencegahan ulkus lambung menggunakan ekstrak etanol daun seledri.
2. Sebagai inovasi untuk mengembangkan potensi kandungan pada seledri dalam bidang kesehatan.