

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang Masalah

Penyakit gastritis merupakan salah satu masalah umum yang terjadi pada saluran pencernaan. Secara singkat hal ini disebabkan oleh rusaknya mekanisme pertahanan mukosa akibat ketidakseimbangan antara faktor protektif dan faktor agresif (perusak mukosa) seperti ketebalan lapisan mukosa lambung, konsentrasi bikarbonat, sekresi mukus, aliran darah pada lapisan mukosa, regenerasi sel, prostaglandin, dan sekresi asam-pepsin (asam lambung). Masalah ini terkadang diperparah faktor eksternal seperti merokok, minum alkohol, kortikosteroid, obat jenis *Non-Steroidal Antiinflammatory Drugs* (NSAIDs), stress, dan infeksi *Helicobacter pylori*. Sehingga pada akhirnya faktor-faktor tersebut menyebabkan terjadinya inflamasi pada membran mukosa lambung yang berhubungan dengan hilangnya integritas mukosa, pendarahan mukosa lambung, penurunan fungsi antioksidan mukosa lambung, apoptosis sel-sel mukosa lambung, penghambatan pembaharuan sel, dan migrasi sel lambung pada kerusakan epitel. (Kumar *et al*, 2014)

Prevalensi komplikasi pendarahan menunjukkan peningkatan selama beberapa tahun terakhir, terutama pada usia 65 tahun atau lebih. Pasien dengan perforasi serta pendarahan yang terus-menerus berisiko tinggi terhadap kematian (Sung *et al*, 2010). Secara keseluruhan angka mortalitas semenjak 30 hari mengalami perforasi pada ulkus lambung adalah 25,3%, pada usia lebih muda dari 65 tahun menjadi 34,2%, sedangkan pada usia lebih dari 65 tahun menjadi 49,5%-69,9%. Sehingga angka mortalitas perforasi ulkus lambung tertinggi pada usia 80 tahun ke atas. Selain itu, pendarahan ulkus lambung saja

dapat menyebabkan mortalitas dengan prevalensi yang lebih rendah dibanding perforasi ulkus lambung (Christensen *et al*, 2007). Salah satu penyebab utama terjadinya ulkus lambung adalah penggunaan obat *Non-Steroidal Inflammatory Drugs* (NSAIDs) jangka panjang (Lilihata & Syam, 2014).

Obat NSAIDs sering sekali diresepkan oleh dokter pada kasus klinis untuk mengurangi nyeri dan inflamasi (Yadav *et al*, 2012), pencegahan serta pengobatan penyakit jantung iskemik dan agen antineoplastic (Piazza *et al*, 2010). Seringkali tidak disadari bahwa sebenarnya komplikasi NSAIDs yang berhubungan dengan masalah saluran pencernaan sangat sering dan cukup serius (Yadav *et al*, 2012). 30 juta orang di dunia setiap tahunnya menggunakan NSAIDs untuk pengobatan nyeri maupun inflamasi. Lebih dari 111 juta resep untuk NSAIDs ditulis setiap tahunnya dan dijual secara bebas sebanyak 60% di USA (Conaghan, 2012). Penggunaan obat NSAIDs sangat berkontribusi dalam menyebabkan gangguan saluran pencernaan seperti menjadi salah satu faktor timbulnya ulkus dan memperlambat penyembuhan ulkus (Lanas *et al*, 2005). Mekanisme utama obat NSAIDs dalam menyebabkan ulkus lambung adalah berupa penghambatan terhadap *cyclooxygenase* (COX) didalam tubuh.

*Cyclooxygenase* (COX) terbagi dalam dua bentuk isoform yaitu, COX-1 dan COX-2. COX-1 terdapat paling banyak pada jaringan lambung dan berfungsi menjaga integritas mukosa lambung, sedangkan COX-2 berpartisipasi dalam proses inflamasi. Obat NSAID yaitu indometasin dapat menyebabkan injuri pada lambung karena adanya penghambatan COX-1 yang menyebabkan defisiensi prostaglandin pada mukosa lambung, sehingga terjadi jejas pada mukosa lambung (Matsui *et al*, 2011). Sintesis prostaglandin berfungsi sebagai penghambat sekresi asam lambung berlebih pada mukosa lambung (Matsui *et al*, 2011). Sintesis prostaglandin bukan merupakan satu-satunya faktor patogenetik terjadinya ulkus. *Reactive Oxygen Species* (ROS) juga berkontribusi dalam

menyebabkan kerusakan mukosa melalui produksi lipid peroksidasi dan kerusakan oksidasi. Efek samping lain dari obat NSAIDs adalah ditandai dengan penurunan aliran darah pada mukosa lambung, penurunan sekresi mucus bikarbonat, gangguan agregasi platelet, penurunan regenerasi sel epitel, dan peningkatan leukosit. Proses tersebut memberikan dampak klinis berupa nyeri epigastrik, mual dan muntah, serta kehilangan nafsu makan (Sinha *et al*, 2015).

Berbagai pengobatan antiulkus sudah dikembangkan cukup banyak dengan berbagai cara kerja antara lain antagonis reseptor H<sub>2</sub>, penghambat pompa proton, dan cytoprotectant. Obat-obatan tersebut pun sudah terbukti dalam penyembuhan luka ulkus lambung maupun pencegahan terhadap ulkus lambung. Akan tetapi hampir semua obat tersebut menimbulkan efek samping dan memiliki tingkat toksisitas yang cukup tinggi jikalau digunakan dalam jangka waktu yang lama (Sharma *et al*, 2014). Maka dari itulah pengembangan obat-obatan herbal diperlukan sebagai terapi alternatif gastroprotektif dan lebih aman digunakan dikarenakan bahan-bahan alaminya yang memiliki efek samping minimal bahkan tidak ada (Sharma *et al*, 2014).

Indonesia merupakan daerah beriklim tropis sehingga banyak tanaman yang tumbuh di negara ini. Kekayaan alam tumbuhan obat Indonesia terdiri atas 30.000 jenis tumbuhan dari total 40.000 jenis tumbuhan di dunia, dimana 940 jenis diantaranya merupakan tumbuhan berkhasiat obat, diantaranya bahkan dapat mengobati kanker, salah satunya adalah sirsak. Sirsak telah diteliti sejak tahun 1940an, kandungan fitokimia yang telah diteliti dari tanaman ini adalah *acetogenins*, alkaloid, *quinolines*, *isoquinolines*, tanin, *methanolic*, *coumarin*, *procyanidins*, flavonoid, *Acetaldehyde*, *Amyl-caproate*. Semua bagian dari tanaman sirsak ini dapat digunakan untuk pengobatan. Batang dan daun memiliki zat *annonaceous acetogenins* yang menunjukkan sitotoksik aktif melawan sel kanker. (Raintree Nutrition, 2004) Pada batang dan buah sirsak

memiliki zat pestisida, namun pada daun tidak ada. Daun sirsak juga sangat mudah untuk didapatkan dan digunakan dibandingkan dengan batang.

Tanaman sirsak banyak mengandung senyawa aktif yang penting bagi kesehatan baik penyembuhan maupun pencegahan penyakit. Salah satu bagian dari tanaman sirsak tersebut terdapat dalam daunnya. *Annonaceous acetogenins* merupakan kandungan penting dalam tanaman sirsak dan paling banyak terdapat dalam daun dan batang sirsak. Senyawa ini berperan penting sebagai antioksidan dan antiinflamasi terhadap sel-sel abnormal pada tubuh (Surhayadi dkk, 2014). Selain kandungan *acetogenin* yang bersifat antioksidan, juga terdapat kandungan senyawa *flavonoid*. *Flavonoid* termasuk senyawa fenolik alam yang potensial sebagai antioksidan dan mempunyai bioaktivitas sebagai obat. Flavonoid merupakan sekelompok besar antioksidan dan juga antiinflamasi bernama polifenol yang terdiri atas *antosianidin*, *biflavan*, *katekin*, *flavanon*, *flavon* dan *flavanolol* (Wientarsih dkk, 2012). Oleh karena itu pada penelitian ini dipilih daun sirsak untuk mengetahui efek antiinflamasi dan antioksidan dalam mengurangi lesi integritas epitel lambung pada tikus *Rattus norvegicus* strain wistar yang diinduksi indometasin.

## 1.2. Rumusan Masalah

Apakah pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata L.*) dapat mengurangi lesi integritas epitel lambung yang diamati secara mikroskopis pada tikus *Rattus norvegicus* strain wistar yang diinduksi oleh indometasin?

### 1.3. Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui pengaruh ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) dalam mengurangi lesi epitel lambung pada tikus *Rattus norvegicus* strain wistar yang diinduksi indometasin.
2. Untuk mengetahui dosis optimal ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) dalam mengurangi lesi epitel lambung tikus *Rattus norvegicus* strain wistar yang diinduksi indometasin.

### 1.4. Manfaat Penelitian

#### 1.4.1 Manfaat Akademik

1. Menambah wawasan ilmu pengetahuan sekaligus sebagai dasar untuk pengembangan penelitian selanjutnya dalam bidang kesehatan, khususnya pada pencegahan untuk menurunkan kejadian ulkus lambung.
2. Menambah daftar referensi tanaman sirsak (*Annona muricata* L.) dalam fungsinya sebagai antiinflamasi dan antioksidan, dibuktikan dengan mengurangi lesi integritas epitel lambung yang diamati secara mikroskopis pada tikus *Rattus norvegicus* strain wistar yang diinduksi indometasin.

#### 1.4.2 Manfaat Praktis

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

