BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Inflamasi

2.1.1 Definisi

Inflamasi merupakan suatu mekanisme proteksi tubuh terhadap gangguan dari luar. Inflamasi melibatkan berbagai reaksi kompleks di dalam pembuluh darah, komponen plasma, dan sel darah. Inflamasi dapat terjadi pada seluruh bagian tubuh seperti lambung, ginjal, otak, hati, dan lainnya. Akhiran –itis menandakan suatu inflamasi, gastritis (inflamasi pada lambung), hepatitis (inflamasi pada hepar), nephritis (inflamasi pada ginjal). Berbagai macam hal dapat menyebabkan inflamasi diantaranya adalah agen fisik, agen kimiawi, produk metabolisme tubuh, reaksi immunologis, kerusakan jaringan karena infeksi, dan nekrosis jaringan (Riede & Werner, 2004).

2.1.2 Sel Mediator Inflamasi

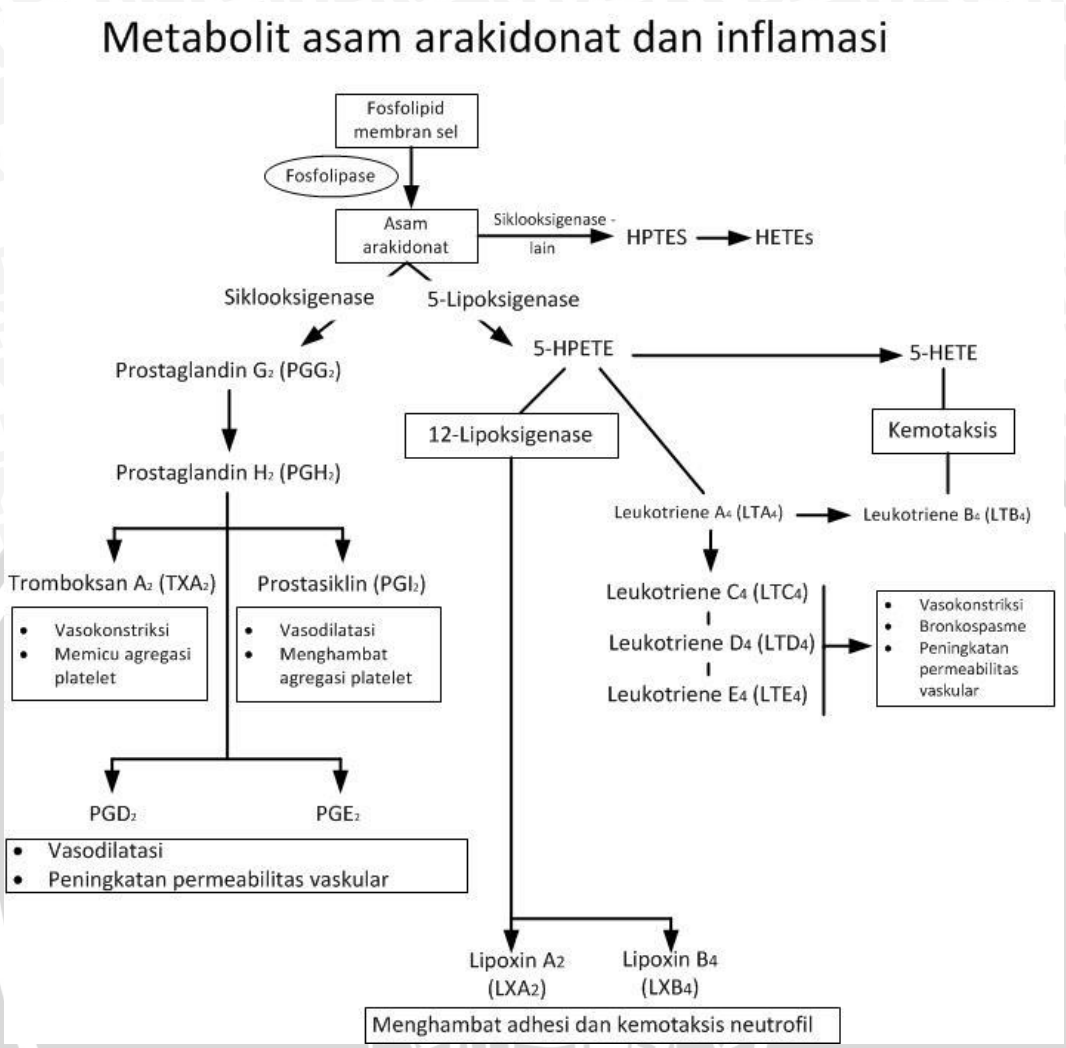
Secara harafiah mediator inflamasi berarti segala sesuatu yang dapat memicu suatu proses di dalam reaksi inflamasi. Mediator – mediator ini bereaksi satu sama lain membentuk suatu rangkaian (kaskade) dalam proses inflamasi. Beberapa mediator yang berperan dalam proses inflamasi antara lain adalah prostaglandin, histamin, serotonin, bradikinin, dan komplemen (Riede & Werner, 2004).

2.1.2.1 Prostaglandin

Prostaglandin merupakan salah satu mediator inflamasi yang dihasilkan dari jalur siklooksigenase (COX). Jalur ini dihasilkan dari pemecahan asam arakidonat menggunakan enzim fosfolipase A2 yang kemudian akan menjalani jalur lipooksigenase (LOX) atau siklooksigenase (COX). Terdapat 2 jalur COX yaitu COX-1 dan COX-2, dimana COX-1 memproduksi prostaglandin untuk melapisi lambung dan COX-2 memproduksi prostaglandin yang berperan dalam proses inflamasi (Kumar *et al.,* 2009).

Jalur COX-1 mengahasilkan PGE_2 yang berfungsi sebagai pelindung bagi mukosa lambung. PGE_2 bekerja dengan cara meningkatkan produksi mukus yang bersifat protektif terhadap lambung. Selain itu, PGE2 juga dapat mengurangi produksi sitokin-sitokin proinflamasi. Kedua hal di atas akan memberikan efek anti inflamasi dan mampu memperbaiki ulkus yang tercipta akibat proses inflamasi (Xian *et al.,* 2011; Zheng *et al.,* 2014).

Mekanisme jalur siklooksigenase inilah yang menjadi cara kerja obat anti inflamasi, seperti OAINS (Obat Anti Inflamasi Non Steroid) yang bekerja dengan cara menghambat enzim siklooksigenase sehingga prostaglandin tidak dihasilkan dan reaksi inflamasi yang merugikan tidak terjadi. Proses penghambatan yang tidak spesifik pada jalur siklooksigenase menyebabkan prostaglandin yang melapisi lambung juga terhambat sehingga asam lambung dapat langsung terpajan pada lapisan epitel lambung. Inilah efek samping yang sering timbul pada penggunaan OAINS non selektif. Hal ini dapat ditangani dengan penggunaan obat OAINS selektif yang hanya menghambat jalur COX-2 (Kumar *et al.,* 2009).



Gambar 2.1 Jalur metabolisme asam arakidonat. Asam arakidonat yang berasal dari fosfolipid sel membran yang dipecah oleh enzim fosfolipase. Senyawa ini akan memiliki 2 jalur perubahan melalui jalur siklooksigenase dan lipoksigenase (Kumar *et al.*, 2009).

2.1.2.2 Histamin

Histamin merupakan senyawa yang tersebar luas baik pada hewan, bakteri, tanaman, dan racun. Hampir semua jaringan mempunyai histamin. Sel mast adalah tempat penyimpanan utama dari histamin sehingga organ yang memiliki banyak sel mast juga memiliki kadar histamin yang tinggi. Histamin diproduksi melalui dekarboksilasi asam amino histidin dengan menggunakan enzim L-histidin dekarboksilase (Bronton *et al.*, 2006).

2.1.2.3 Serotonin

Serotonin merupakan regulator otot polos pada sistem kardiovaskular dan gastrointestinal. Serotonin juga merupakan pemicu agregasi platelet dan neurotransmiter pada sistem saraf pusat. Bahan dasar dari serotonin adalah asam amino triptofan. Pembentukan serotonin melalui serangkaian mekanisme dengan dibantu beberapa enzim di dalam prosesnya (Bronton *et al.,* 2006).

2.1.2.4 Bradikinin

Berbagai faktor, termasuk kerusakan jaringan, reaksi alergi, infeksi virus, dan berbagai reaksi inflamasi lainnya dapat mengaktivasi serangkaian mekanisme yang membentuk bradikinin di jaringan. Bradikinin bekerja secara lokal dengan cara memproduksi nyeri, vasodilatasi, dan meningkatkan permeabilitas vaskular (Bronton *et al.*, 2006).

2.1.2.5 Komplemen

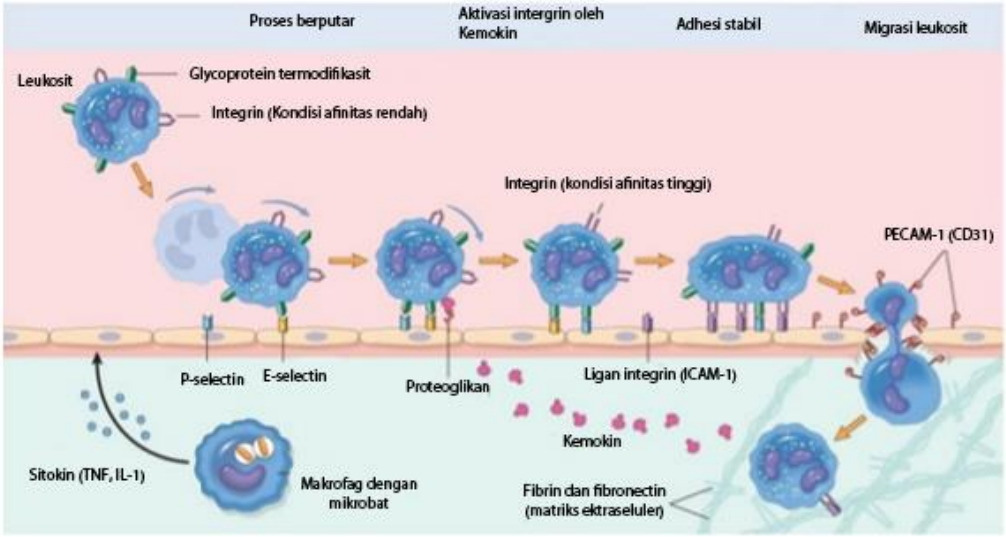
Sistem komplemen merupakan suatu sistem yang terdiri dari kira-kira 20 protein yang berbeda bekerja sama untuk menghancurkan patogen dan memberikan sinyal bagi sistem imun tubuh kita terhadap patogen tersebut. Sistem ini dapat ditemukan baik pada hewan maupun pada manusia. Pada manusia, protein komplemen mulai dibuat pada saat trimester pertama perkembangan fetus. Agar sistem komplemen dapat bekerja secara maksimal dalam mengeliminasi patogen, sistem ini harus teraktivasi terlebih dahulu. Terdapat tiga mekanisme aktivasi komplemen, yaitu: (1) jalur klasik; (2) jalur alternatif; (3) jalur lektin (Sompayrac, 2012; Owen *et al.,* 2013).

2.1.3 Inflamasi Akut

Inflamasi akut merupakan inflamasi yang terjadi segera setelah adanya rangsangan, tujuannya adalah untuk menurunkan konsentrasi agen berbahaya pada tempat gangguan. Hal ini diraih dengan cara meningkatkan permeabilitas vaskular. Karena permeabilitas vaskular meningkat maka leukosit dan protein bermigrasi ke tempat terjadinya gangguan (Riede & Wener, 2004). Inflamasi akut sering juga disebut inflamasi eksudatif karena banyak protein di jaringan ekstraselular di tempat gangguan terjadi (Kasper *et al.,* 2015).

Tiga hal utama yang dapat diamati para inflamasi akut dan terjadi secara berurutan : perubahan pada mirkosirkulasi, perubahan pada permeabilitas, dan transmigrasi leukosit. Permeabilitas yang meningkat menyebabkan cairan plasma menuju ke tempat gangguan. Proses migrasi cairan plasma mencapai tempat gangguan disebabkan karena kontraksi sel endotel dimana sel endotel membuka pori-pori yang ada di kapiler sebagai jalur migrasi cairan plasma. Sedangkan pada kasus nekrosis endotel, inflamasi yang terjadi menyebabkan pembengkakan pada sel endotel atau bahkan perubahan yang ireversibel pada endotel sehingga terjadi aliran plasma yang sangat banyak. Proses diakhiri dengan migrasi leukosit menuju tempat gangguan, proses migrasi ini di mediasi oleh berbagai macam sitokin diantaranya adalah PAF (*Platelet Activating Factor)*, TNF-α, IL-1, C5a yang menginduksi ekspresi *P-selectin, E-selectin, L-selectin* pada permukaan endotel sebagai tempat perlekatan leukosit. Tiga puluh menit kemudian, leukosit menempel sepenuhnya pada dinding endotel melalui reseptor baru yaitu ICAM-1 (*Intracellular Adhesion Molecule-1*) dan PECAM-1 (*Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule-1*) dan menyebabkan endotel berkontraksi

sehingga terdapat celah bagi leukosit untuk mencapai tempat gangguan (Riede & Wener, 2004; Rahmani *et al.*, 2012).



Gambar 2.2 Proses migrasi leukosit menuju tempat gangguan. Proses migrasi diawali dari perlekatan sel darah putih pada endotel yang diperantarai oleh selektin dan integrin. Setelah perlekatan dengan endotel, terjadi proses diapedesis hingga sel darah putih dapat sampai ke tempat tujuan (Kumar *et al.,* 2009).

2.1.4 Inflamasi Kronis

Inflamasi kronis terjadi jika respon inflamasi akut tidak berhasil memperbaiki seluruh kerusakan yang terjadi untuk memulihkan seperti kondisi pada awalnya dan juga dapat terjadi karena sumber primer (Rahmani *et al.*, 2012). Inflamasi kronis ditandai dengan infiltrasi sel mononuklear (makrofag, limfosit, dan sel plasma), destruksi jaringan, perbaikan yang melibatkan angiogenesis (pembentukan pembuluh darah baru), dan fibrosis (Kumar *et al.,* 2009).

2.2 Ulkus peptikum

2.2.1 Definisi

Ulkus adalah sebuah terganggunya integritas dari lapisan epitel yang dapat terjadi pada seluruh organ di tubuh, contohnya : kulit, epitel gaster, mukosa kolon, epitel vesika urinaria, dan lain sebagainya. Permukaan epitel menjadi nekrotik dan terkikis, sering kali karena inflamasi akut dan kronis. Ulserasi dapat disebabkan oleh toksik atau cedera traumatik, contohnya : ulkus peptikum atau mungkin akibat vaskulopati diabetik. Penyebab utamanya adalah inflamasi, terutama inflamasi kronis, namun inflamasi akut yang menjadi kronis juga dapat menyebabkan hal ini. Ulkus peptikum merupakan ulkus yang terjadi di dalam lambung dan / atau usus halus, sering kali bersifat kronis secara alamiah (Kasper *et al.,* 2015).

Ulkus peptikum adalah lesi yang hilang timbul dan paling sering didiagnosis pada orang dewasa usia pertengahan sampai lanjut, tetapi lesi ini mungkin sudah muncul sejak usia muda. Karakteristik ulkus bersifat rekuren dimana terdapat periode aktif beberapa minggu sampai bulan, kemudian dapat terjadi remisi. Hal ini menyebabkan pasien yang sudah dinyatakan sembuh masih dapat mengalami ulkus peptikum kembali. Epidemiologi penyakit pun sulit ditentukan karena banyak orang yang memiliki penyakit yang subklinis. Studi epidemiologi terbaik menunjukkan bahwa sekitar 2,5% laki-laki dan 1,5% perempuan di Amerika Serikat mengalami ulkus peptikum dan risiko seumur hidup mengalami penyakit ulkus peptikum adalah sebesar 10% (Kasper *et al.,* 2015). Penelitian lain menunjukkan bahwa prevalensi ulkus peptikum didunia bervariasi. Di Amerika Serikat diperkirakan bahwa terdapat 5-15% populasi yang mengalami ulkus dan hanya setengahnya yang mengetahui. Di Inggris sekitar 6-

20% penduduk menderita ulkus pada usia 55 tahun. Insiden ulkus peptikum lebih sering pada laki-laki dibanding perempuan dengan perbandingan 2 hingga 3 kali lipat. Prevalensi ulkus duodenum di Makassar mencapai 14% dan ulkus gaster mencapai 5% (Diandra, 2014; Wibhisono, 2014).

Ulkus pada lambung lebih sering terjadi pada usia lanjut dimana dilaporkan insiden terbesarnya adalah pada dekade ke-6. Hal ini diperkirakan karena ulkus lambung cenderung bersifat subklinis pada fase akut dan baru menimbulkan gejala nyata pada saat fase kronis. Mayoritas pasien dengan ulkus lambung adalah laki-laki. Sedangkan ulkus duodenum tidak memiliki demografi yang jelas (Anand, 2015).

2.2.2 Etiologi Ulkus Peptikum

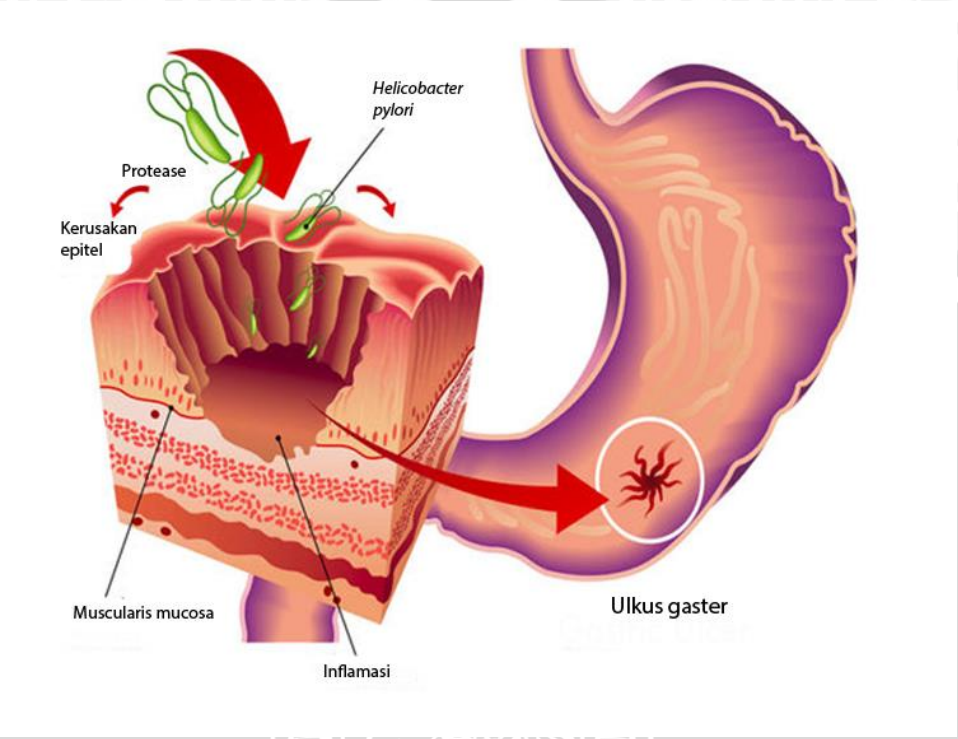
Ulkus peptikum dapat disebabkan oleh berbagai faktor, kebanyakan faktor tersebut tidak berdiri sendiri melainkan memiliki sifat adisi antara satu faktor dengan yang lainnya.

2.2.2.1 Infeksi *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori merupakan bakteri batang gram negatif dengan bentuk menyerupai spiral. Bakteri ini tumbuh pada media skirrow selama 3-6 hari setelah diinkubasi pada suhu 37 derajat celcius dengan suasana mikroaerofilik, bersifat katalase positif, oksidase positif, dan memiliki motilitas. *Helicobacter pylori* dikenal sebagai patogen yang berkaitan erat dengan penyakit ulkus peptikum (Brooks *et al.,* 2013).

Bakteri *Helicobacter pylori* bersama dengan obat-obatan bertanggung jawab sebagai penyebab kasus ulkus peptikum yang terbanyak. Mengecualikan pasien yang menggunakan obat-obatan, 61% dari ulkus duodenum dan 63% dari ulkus lambung memiliki tes positif bakteri *Helicobacter pylori* pada sebuah studi.

Walapun sangat sering menyebabkan ulkus peptikum, namun manifestasi gejala klinis ulkus peptikum yang disebabkan oleh *Helicobacter pylori* jarang menimbulkan gejala yang berat (Anand, 2015).



Gambar 2.3 Ilustrasi Infeksi *Helicobacter pylori* di lambung. Adanya reaksi inflamasi yang berkepanjangan pada lapisan mukosa akan menyebabkan terbentuknya ulkus lambung (Latham, 2015).

2.2.2.2 Obat-obatan

OAINS (Obat Anti Inflamasi Non Steroid) merupakan salah satu jenis obat-obatan yang dapat menyebabkan ulkus peptikum. Cara kerja obat ini dibahas pada bagian 2.3.1 (pengobatan dengan obat golongan OAINS). Secara singkat, obat ini mampu mengurangi lapisan pelindung mukosa pada lambung, hal ini menyebabkan asam yang disekresikan oleh sel parietal lambung langsung menyerang epitel lambung yang bermanifestasi sebagai nyeri di ulu hati. Sekitar

20-30% dari seluruh pasien dengan ulkus peptikum disebabkan oleh penggunaan obat-obatan OAINS (Bronton *et al*., 2006; Kautsar 2009).

2.2.2.3 Gaya Hidup

Perkembangan ulkus peptikum juga dapat dipengaruhi oleh berbagai gaya hidup. Studi menunjukkan bahwa perokok berat, penggunaan gula pada teh / kopi, tidak meminum kopi, dan mereka yang berasal dari kalangan ekonomi rendah merupakan faktor resiko untuk penyakit ulkus peptikum. Penelitian lain dilakukan oleh Rosenstock *et al* didapatkan faktor resiko ulkus peptikum adalah merokok dan penggunaan obat-obatan anti cemas seperti benzodiazepin, sedangkan aktifitas fisik diakui dapat memberi efek perlindungan pada penyakit ulkus peptikum (Suadicani *et al.,* 1999; Rosenstock *et al.*, 2003).

2.2.2.4 Stres

Stres merupakan salah satu faktor penyebab ulkus peptikum yang masih kontroversial dibandingkan dengan gaya hidup yang lainnya. Beberapa hal yang dapat menyebabkan stres, yaitu pengangguran, kerja > 40 jam per minggu, masalah ekonomi, kondisi mental, dan lainnya. Studi kohort yang dilakukan oleh Levenstein *et al* terhadap orang Denmark menunjukan bahwa stres memiliki peranan penting terhadap perkembangan penyakit ulkus peptikum. Stres bersifat independen dan aditif terhadap faktor risiko ulkus peptikum yang lainnya (Levenstein *et al.*, 2015).

2.2.2.5 Gangguan Fisiologis

Pasien dengan ulkus duodenum menunjukkan peningkatan pengeluaran *Basal Acid Output* (BAO) dan *Maximal Acid Output* (MAO). Kadar BAO lebih besar dari 15 mEq/h merupakan faktor risiko yang signifikan. Selain dari

peningkatan BAO dan MAO, peningkatan durasi pengosongan isi lambung juga didapati pada pasien dengan ulkus duodenum. Pengosongan isi lambung berkaitan dengan terpaparnya bagian proksimal duodenum dengan kadar asam yang tinggi, hal ini lah yang menyebabkan 95% kasus ulkus duodenum terletak pada bagian proksimal dari duodenum (Anand, 2015).

Perubahan suhu dan cuaca juga memberi dampak pada mukosa lambung dan menyebabkan kerusakan pada mukosa lambung serta fungsi perlindungannya. Pada suhu dingin yang ekstrim terdapat penurunan ekspresi protein *Heat Shock Protein* (HSP 70) dan juga pengurangan ketebalan lapisan mukosa dari lambung pada bagian antrum pada pasien dengan ulkus peptikum (Anand, 2015).

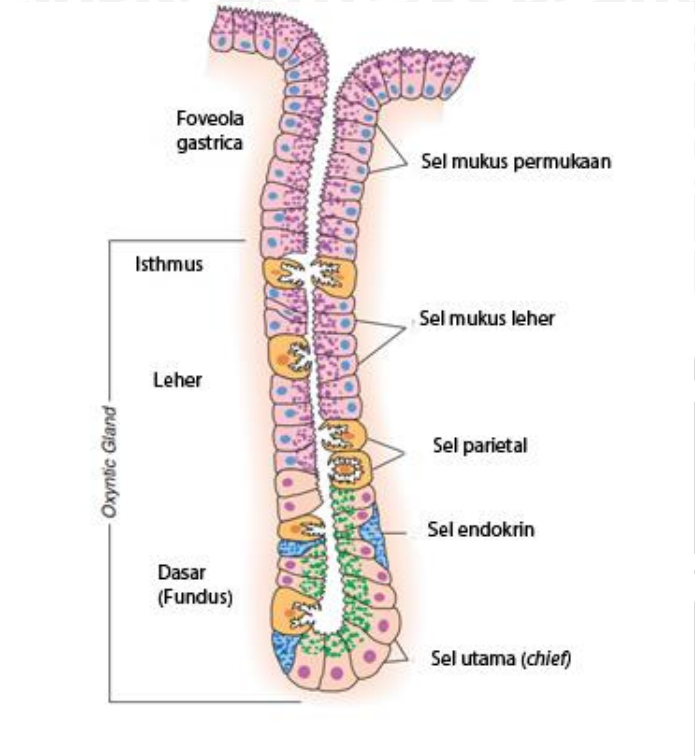
2.2.3 Patofisiologi dan Patogenesis Ulkus Peptikum

Ulkus peptikum merupakan defek pada mukosa duodenum dan lambung. Sel-sel epitel pada usus halus memproduksi suatu lapisan mukus yang dapat melindungi lambung dari paparan asam lambung. Sekresi mukus ini dipengaruhi oleh stimulasi kolinergik. Beberapa sel pada lambung juga memproduksi bikarbonat yang berperan sebagai *buffer* pada mukosa lambung. Prostaglandin tipe E (PGE) mempunyai peran penting dalam proteksi mukosa lambung, karena PGE meningkatkan produksi baik bikarbonat maupun lapisan mukus. Selain itu, regenerasi epitel lambung yang cepat dan aliran darah mukosa yang deras juga memberikan efek protektif bagi mukosa lambung. Regenerasi epitel lambung disebabkan oleh beberapa faktor pertumbuhan seperti EGF (*Epidermal Growth Factor)*, TGF (*Transforming Growth Factor)*-α, FGF (*Fibroblast Growth Factor)*. Aliran darah mukosa yang deras bermanfaat untuk menyapu ion hidrogen yang berdifusi balik ke dalam mukosa dari lumen dan untuk mempertahankan aktivitas

metabolik dan regeneratif yang tinggi. Protein HSP70 *(Heat Shock Protein)* berperan untuk mencegah denaturasi protein dan melindungi sel dari beberapa faktor seperti peningkatan temperatur, agen sitotoksik, dan stres oksidatif. Sel epitel juga mensekresikan *Trefoil factor family peptide* dan *cathelicidins* yang berperan sebagai proteksi sel dan regenerasi (Levenstein *et al.,* 2003; Anand, 2015).

Walaupun epitel lambung secara terus menerus terserang oleh berbagai agen berbahaya, termasuk diantaranya adalah HCL, pepsin, empedu, dan berbagai macam faktor eksogen lainnya, mekanisme-mekanisme di atas telah terbukti mampu memberikan perlindungan terhadap mukosa lambung dan secara cepat memperbaiki jaringan epitel yang rusak.

Asam lambung dan pepsinogen merupakan 2 faktor endogen utama yang dapat menimbulkan kerusakan pada mukosa lambung. Kedua zat tersebut memiliki peran dalam pencernaan protein, absorbsi besi, dan vitamin B12 serta membunuh bakteri yang tertelan oleh manusia. Asam lambung disekresikan oleh sel parietal lambung yang terletak di kelenjar oksintik dan diinhibisi oleh hormon somatostatin. Kondisi patologis terjadi pada saat lapisan mukus dan epitel rusak dan lapisan mukosa terpajan langsung dengan asam lambung (Anand, 2015; Kasper *et al.,* 2015).



Gambar 2.4 Sel-sel yang terdapat pada lambung. Secara garis besar kelenjar oksintik dibagi menjadi bagian *isthmus*, leher, dan dasar (fundus). Sel parietal dapat tersebar di seluruh daerah kelenjar oksintik (Gantulga, 2015).

Helicobacter pylori, sebagai agen etiologi penyebab ulkus peptikum memiliki sifat dan karakteristik cocok dengan kondisi lambung yang asam. Pada dasarnya organisme ini dapat dibunuh oleh asam lambung sama seperti lainnya, seperti *Vibrio cholerae* dan *Salmonella* Typhi. Bakteri ini tidak dapat hidup pada ph rendah, namun bakteri ini memiliki suatu enzim, yaitu urease. Urease adalah suatu enzim pada *Helicobacter pylori* yang mampu mengubah ion hidrogen pada pada asam lambung menjadi amonia yang tidak berbahaya bagi dirinya. Hal ini menjadi ciri khas dari *Helicobacter pylori* dan juga digunakan untuk diagnosis penyakit ini (Brooks *et al.*, 2013; Kasper *et al.*, 2015; Anand, 2015).

2.2.4 Tanda dan Gejala Ulkus Peptikum

Nyeri pada perut adalah keluhan utama pada berbagai macam gangguan pada sistem pencernaan termasuk pada ulkus peptikum. Nyeri pada ulkus duodenum biasanya terjadi 90 menit hingga 3 jam setelah makan dan dapat diredakan menggunakan antasida atau makanan, terkadang nyeri ini dapat membangunkan pasien pada saat tidur. Pada ulkus lambung, nyeri di presipitasi oleh makanan, hal ini tidak terjadi pada ulkus duodenum. Gejala penyerta lain juga terjadi pada ulkus lambung antara lain adalah *nausea* dan penurunan berat badan (Kasper *et al.*, 2015).

Gejala lain yang berkaitan dengan ulkus peptikum adalah : dyspepsia, perut terasa kembung, rasa tidak nyaman pada dada, batuk berdarah, dan buang air besar mengeluarkan darah. Pada kasus kronis dapat menyebabkan anemia, kelemahan hingga kesulitan bernafas (Anand, 2015).

2.2.5 Diagnosis Ulkus Peptikum

Diagnosis dari ulkus peptikum membutuhkan bukti terhadap adanya ulkus baik pada lambung maupun duodenum. Hal ini dapat dilakukan dengan menggunakan tes radiografi (menggunakan barium) maupun prosedur endoskopi. Selain itu juga harus dilakukan pemeriksaan terhadap bakteri *Helicobacter pylori*, mengingat bakteri ini ditemukan pada sejumlah pasien dengan penyakit ulkus peptikum. Diagnosis infeksi *Helicobacter pylori* dapat dilakukan dengan tes nafas urea menggunakan karbon aktif atau dengan deteksi antigen pada feses (Kasper *et al.*, 2015; Anand, 2015).

2.2.6 Tata Laksana Ulkus Peptikum

Banyak faktor yang mempengaruhi penyembuhan ulkus dan kemungkinan untuk kambuh. Faktor yang reversibel harus diidentifikasi seperti

infeksi *Helicobacter pylori*, penggunaan obat-obatan golongan OAINS, dan merokok. Penyembuhan ulkus tergantung dari ukuran ulkus. Ulkus lebih besar membutuhkan waktu penyembuhan yang relatif lebih lama bila dibandingkan dengan ulkus yang kecil (Kasper *et al.,* 2015).

Beberapa hal yang dilakukan untuk menyembuhkan ulkus peptikum, antara lain adalah pembedahan, antasida, antikolinergik, obat reseptor H2 antagonis, *Proton pump inhibitor (PPI)*, dan eradikasi bakteri *Helicobacter pylori* (Kasper *et al.*, 2015).

2.2.6.1 *Proton Pump Inhibitor*

Proton pump inhibitor (PPI) merupakan penghambat pompa proton (H+-K+ ATPase), hal ini menyebabkan ion H+ tidak dipompa kedalam lumen lambung. Contoh obat yang sering digunakan adalah omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, rabeprazole, pantoprazole. Semua obat PPI adalah obat yang tidak tahan terhadap asam sehingga pada umumnya sediaan dalam bentuk granul yang terlapisi (*enteric coated granule*) dalam kapsul lepas lambat (*sustained-release capsule*) (Kasper *et al.,* 2015).

Onset PPI bersifat cepat, dengan efek inhibisi maksimal asam berkisar antara 2 hingga 6 jam setelah pemberian dan dapat bertahan hingga 72-96 jam. Dengan pemberian berulang, inhibisi asam secara progresif akan terjadi. PPI sebaiknya diberikan sebelum makan karena membutuhkan suasana asam agar dapat bekerja secara maksimal. Efek samping yang mungkin terjadi adalah hipergastrinemia. Perlu diperhatikan juga bahwa pemberian PPI jangka panjang juga dapat meningkatkan kejadian infeksi *Clostridium difficile* (Kasper *et al.,* 2015).

2.2.6.2 Antasida

Walaupun antasida bukan obat yang utama digunakan untuk pengobatan ulkus peptikum, namun antasida dapat digunakan untuk meredakan gejala akibat ulkus peptikum secara cepat. Antasida bekerja dengan cara netralisasi hcl yang diproduksi lambung. Netralisasi asam pada lumen lambung menyebabkan obat ini tidak perlu mengalami absorbsi sistemik untuk menghasilkan efek. Antasida yang sering digunakan adalah sodium bikarbonat, kalsium karbonat, dan alumunium hidroskida. Sediaan normal dalam bentuk cairan suspensi atau tablet oral (Mejia & Kraft, 2011).

2.2.6.3 Sukralfat

Sukralfat merupakan garam kompleks yang tidak larut dalam air dan berubah menjadi bentuk pasta kental saat berada di dalam lumen lambung. Sukralfat bekerja dengan beberapa mekanisme, diantaranya adalah sebagai pelindung bagi ulkus agar tidak terus terpajan asam, merangsang pertumbuhan dengan cara berikatan pada faktor pertumbuhan, meningkatkan sintesis prostaglandin, stimulasi sekresi mukus dan bikarbonat, dan meningkatkan kemampuan pemulihan dari mukosa lambung (Kasper *et al.,* 2015).

2.3 Tanaman Nilam (*Pogostemon cablin*)

Tanaman nilam merupakan tanaman herbal lebat yang termasuk dalam famili tanaman *mint* dan tumbuh subur di Indonesia, Malaysia, dan Filipina. Daun tanaman ini bersifat halus, berbentuk seperti telur, berwarna hijau muda hingga hijau tua, panjangnya mencapai 3 inci, batang berbentuk kotak, dan dapat tumbuh hingga tingginya mencapai 60 hingga 90 sentimeter. Nilam tumbuh pada ketinggian 800-1000 meter diatas permukaan laut dan tumbuh subur pada daerah dengan iklim yang hangat dan lembab (Ramya *et al.*, 2013).

Tanaman ini merupakan komoditas ekspor bagi Indonesia di pasar perdagangan internasional, biasanya nilam diperdagangkan dalam bentuk minyak. Di Indonesia sendiri, ekspor minyak nilam mampu mencapai 1200 ton pertahun dengan nilai ekspor ± US $ 25 juta. Negara pengimpor minyak nilam dari Indonesia antara lain adalah Amerika, Perancis, Belanda, Jerman, Jepang, Singapura, Hongkong, Mesir, Saudi Arabia, dan lain-lain (Halimah & Zetra, 2011).

Di Indonesia ini nilam tersebar di tujuh provinsi di pulau Sumatra dan Jawa. Cuaca dan iklim Indonesia sangat mendukung pertumbuhan tanaman nilam walaupun hal ini belum dapat dimaksimalkan oleh rakyat Indonesia terbukti dari kurang efektifnya pemakaian lahan utuk budidaya nilam di Indonesia (Indrawanto & Mauludi, 2015).

2.3.1 Taksonomi *Pogostemon cablin*

Kingdom : Plantae
Subkingdom : Viridiplantae
Infrakingdom : Streptophyta
Superdivisi : Embryophyta
Divisi : Tracheophyta
Subdivisi : Spermatophyta
Kelas : Magnoliopsida
Superordo : Asteranae
Ordo : Lamiales
Famili : Lamiaceae
Genus : *Pogostemon*
Spesies : *Pogostemon cablin*

(a)

(b)

Gambar 2.5 Daun nilam dan tanaman nilam (a) Daun nilam, memiliki bentuk seperti telur, berwarna hijau muda hingga hijau tua, panjangnya 3 inci (b) Tanaman nilam, tanaman ini tumbuh pada ketinggian 800-1000m dan terutama tumbuh di pulau Jawa dan pulau Sumatra (Tropicals, 2015; Ditjenbun, 2016).

2.3.2 Karakteristik *Pogostemon cablin*

Tanaman nilam merupakan tanaman herbal dari golongan tanaman *mint* dengan ketinggian mencapai 60-90 sentimeter dengan karakteristik daun berwarna hijau dan merah. Tanaman ini tumbuh subur pada daerah tropis maupun subtropis pada daerah-daerah di Asia dan sekarang dibudidayakan secara besar-besaran di China, India, Thailand, Indonesia, Filipina, Malaysia, Afrika barat , dan Vietnam (Chakrapani *et al.*, 2013).

Nilam tumbuh subur pada ketingian 800 hingga 1000 meter diatas permukaan laut. Suhu yang hangat dan iklim yang lembab juga membantu pertumbuhan tanaman nilam. Curah hujan yang deras dan terdistribusi secara rata diantara 150-300 cm per tahunnya sangat baik bagi tanaman nilam. Ph yang dibutuhkan berkisar antara 5,5-7,5 untuk pertumbuhan yang baik (Ramya *et al.*, 2013).

2.3.3 Kandungan *Pogostemon cablin*

Tabel 2.1 Kandungan Kimia yang Didapatkan dari Daun *Pogostemon cablin* yang di hidrodistilasi (Buranthep *et al., 2006*).

Senyawa	Indeks kovat	%Area
Seskuiterpen		
δ – emelene	1339	T
β – patchoulene	1380	T
β – elemene	1391	0.33
Cis- thujopsepse	1429	0.25
Trans - caryophyllene	1418	2.24
α – guaiene	1439	7.22
γ – patchoulene	1441	3.89
α – humulene	1454	0.48
α- patchoulene	1456	2.27
Seychellene	1460	0.98
Valencene	1491	0.85
Germacrene D	1480	0.15
β - Selinene	1485	T
α- Selinene	1494	0.23
Viridiflorente	1493	1.91
Germacrene	1503	11.73
α-bulnesene	1505	0.86
7 - ep i- α – selinene	1517	0.17
Sekuiterpen teroksigenasi		
Longipinanol		T
Globulol		4.62
Patchouli alcohol		60.30
Senyawa lain		
1 – Octen -3 - ol		0.20

2.4 *Patchouli alcohol*

Patchouli alcohol merupakan sebuah *sesquiterpene* alkohol yang merupakan salah satu komponen penting dari minyak nilam. *Patchouli alcohol* ini didapat dengan cara fraksinasi bertingkat dari minyak nilam dan senyawa inilah yang memberikan aroma wangi dari minyak nilam. Kadar *patchouli alcohol* pada sebuah tanaman nilam berkisar antara 0,023% hingga 0.039%, sedangkan kadar *patchouli alcohol* pada minyak nilam sendiri adalah sekitar 21 hingga 39 persen. Senyawa ini telah banyak diteliti oleh para peneliti karena memiliki potensi yang hebat (Xian *et al.,* 2011).

Patchouli alcohol memiliki banyak fungsi di antaranya sebagai neuroprotektif, anti influenza, dan anti inflamasi. Efek anti inflamasi ini dihasilkan dari penurunan kadar TNF-α (*Tumor Necrosis Factor-Alpha*), Interleukin-1β, Interleukin-6, nitrit oksida, dan prostaglandin E_2 pada sel RAW264.7 yang diinduksi dengan LPS (Lipopolisakarida) (Xian *et al.,* 2011).

Secara spesifik, *patchouli alcohol* mampu meningkatkan kadar prostaglandin E_2 pada lambung. Hal ini merupakan efek yang berkebalikan akibat induksi indometasin yang menghambat jalur COX-1 dan sekaligus menurunkan kadar prostaglandin E_2. Pada jalur COX-1, susbtrat prostaglandin H2 (PGH2) akan dirubah menjadi PGE_2 oleh enzim *Cytosolic* PGE_2 *Synthase* (cPGES) (Tanioka *et al.,* 2003).

Penelitian lain juga telah membuktikan bahwa *patchouli alcohol* juga mampu menurunkan reaksi inflamasi pada model hewan coba yang diinduksi dengan senyawa lain (etanol dan ligasi pilorus). Pemberian *patchouli alcohol* pada tikus yang diinduksi etanol dapat mengurangi efek peningkatan TNF-α dan IL-6 serta meningkatkan jumlah IL-10 yang berkurang (Zheng *et al.,* 2014).

2.5 Induksi Gastritis pada Tikus

Pada penelitian ini digunakan tikus putih galur wistar jantan dengan berat kira-kira 200 gram dan usia 2-3 bulan. Penelitian ini menggunakan tikus karena lambung tikus mudah diinduksi untuk membentuk ulkus dengan menggunakan indometasin dan secara anatomi struktur lambung tikus mirip dengan manusia. Tikus yang digunakan adalah tikus jantan, selain karena tidak terdapat perbedaan antara lambung tikus jantan dengan betina, tikus jantan juga lebih muda ditemukan (Cokorde & Indraswari, 2004).