

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Lambung

2.1.1. Fisiologi dan Sekresi Lambung

Lambung adalah perluasan organ berongga besar menyerupai kantung dalam rongga peritoneum yang terletak diantara esofagus dan usus halus. Dalam keadaan kosong, lambung menyerupai tabung bentuk J, dan bila penuh, berbentuk seperti buah pir raksasa. Lambung terdiri dari antrum kardial (yang menerima esofagus), fundus besar seperti kubah, badan utama atau korpus dan *pylorus* (Price *et. al.*, 2006). Lambung adalah bagian saluran cerna yang melebar dengan fungsi utama menambahkan cairan asam pada makanan yang masuk, mengubahnya melalui aktifitas otot menjadi massa kental (khimus) dan melanjutkan proses pencernaan yang telah dimulai dalam rongga mulut dengan menghasilkan enzim proteolitik pepsin. Lambung juga membentuk lipase lambung yang menguraikan trigliserida dengan bantuan lipase lingual (Junqueira *et al.*, 2007).

Mukosa lambung terdiri atas epitel permukaan, lamina propria, dan mukosa muskularis. Permukaan lumen mukosa ditutupi epitel selapis silindris. Epitel ini juga meluas ke dalam dan melapisi *foveola gastrica* yang merupakan invaginasi epitel permukaan. Di daerah fundus lambung, foveola ini tidak dalam dan masuk ke dalam mukosa sampai kedalaman seperempat tebalnya. Di bawah epitel permukaan terdapat lapisan jaringan ikat longgar, yaitu lamina propria, yang mengisi celah diantara kelenjar gastrika. Lapisan luar mukosa dibatasi selapis tipis otot polos yaitu mukosa muskularis yang terdiri atas lapisan sirkuler di dalam dan longitudinal di luar.

Berkas serat otot polos dan mukosa muskularis meluas dan terjulur ke dalam lamina propria diantara kelenjar lambung ke arah epitel permukaan (Junqueira *et al.*, 2007).

Submukosa adalah lapisan tepat dibawah mukosa muskularis. Pada lambung kosong, lapisan ini meluas sampai ke dalam lipatan atau *rugae*. Submukosa mengandung jaringan ikat tidak teratur yang lebih padat dengan lebih banyak serat kolagen dibandingkan dengan lamina propria. Muskularis mukosa tampak jelas pada sediaan lambung, terdiri atas dua lapis otot polos yaitu lapisan sirkular dalam dan longitudinal luar (Junqueira *et al.*, 2007). Mukosa lambung melindungi diri dari autodigesti melalui beberapa komponen, yaitu:

1. Sekresi mukus : merupakan lapisan tipis pada permukaan mukosa lambung.
2. Sekresi bikarbonat: merupakan sel sel epitel permukaan lambung yang mensekresi bikarbonat ke zona batas adhesi mukus, membuat pH mikrolingkungan netral pada perbatasan dengan sel epitel.
3. Pertahanan epitel: merupakan tautan interseluler yang menjadi pertahanan dari difusi balik ion hidrogen.
4. Aliran darah mukosa : suplai darah mukosa menyediakan oksigen, bikarbonat, dan nutrien untuk sel epitel.
5. Sintesis prostaglandin: produksi prostaglandin mempengaruhi banyak komponen lain dari pertahanan mukosa, antara lain merangsang produksi mukus dan bikarbonat yang akan menghambat sekresi asam sek parietal. Disamping itu, aksi vasodilatasi dari prostaglandin E dan I meningkatkan aliran darah mukosa. Obat yang menghambat sintesis prostaglandin, misalnya NSAIDs dan obat-obat yang serupa dengan aspirin seperti

paracetamol akan menurunkan *cytoprotection* dan memicu perlukaan mukosa lambung dan ulserasi.

Mukosa lambung memiliki fungsi melindungi lambung dari luka akibat asam lambung dan segera melakukan perbaikan apabila hal tersebut terjadi melalui jalur neural, endokrin, parakrin, dan autokrin. Asam lambung bermanfaat sebagai pelancar pencernaan protein, menekan pertumbuhan bakteri, dan penyerapan kalsium, zat besi, dan vitamin B12 (Hall dan Guyton, 2015).

2.2. Peradangan Lambung (Gastritis)

2.2.1. Gastritis Akut

Gastritis akut merupakan peradangan mukosa lambung yang disebabkan oleh iritan lokal seperti NSAID, kafein, alkohol, endotoksin bakteri. Bahan tersebut melekat pada epitel lambung dan menghancurkan lapisan mukosa pelindung, meninggalkan daerah epitel yang gundul (Price & Wilson, 2006).

Peradangan mungkin disertai perdarahan ke dalam mukosa, terdapat edema mukosa, infiltrat peradangan neutrofil dan terlepasnya epitel mukosa superfisial (erosi) (Robbins *et al.*, 2007).

2.2.2. Gastritis Kronis

Gastritis kronis didefinisikan sebagai peradangan mukosa kronis yang akhirnya menyebabkan atrofi mukosa dan metaplasia epitel (Robbins, 2007). Dinding lambung menjadi tipis dan mukosa mempunyai permukaan yang rata (Price & Wilson, 2006).

2.3. Ulkus Peptikum

2.3.1. Definisi dan Etiologi

Ulkus peptikum (UP) adalah kerusakan pada lapisan mukosa, sub mukosa sampai lapisan otot saluran cerna yang disebabkan oleh aktifitas pepsin dan asam lambung. Ulkus peptikum dapat mengenai esofagus sampai usus halus, tetapi kebanyakan terjadi pada bulbus duodenum (90%) dan kurvatura minor (Dodge, 2007). Bila terjadi di antara kardia dan pilorus disebut ulkus lambung dan bila terjadi pada daerah setelah pilorus disebut ulkus duodenum (Spiro, 2006). Ulkus peptikum sangat jarang terjadi pada bayi dan anak dibanding dewasa, namun insiden yang pasti belum diketahui. Pada kelompok anak, usia yang paling sering mengalami ulkus peptikum adalah 12-18 tahun, dimana laki-laki lebih banyak dibanding perempuan (Sondheimer *et al.*, 2003).

2.3.2. Patofisiologi

Patogenesis Ulkus Peptikum umumnya terjadi akibat sekresi asam yang berlebihan dan gangguan ketahanan / integritas mukosa, sehingga terjadi difusi balik ion H⁺ dari lumen usus masuk ke dalam mukosa (Djuwantoro, 2000). Mekanisme keseimbangan antara faktor agresif (perusak) dan faktor defensif (ketahanan mukosa) sangat penting untuk mempertahankan fungsi dan integritas saluran cerna. Faktor agresif yang utama adalah asam lambung dan pepsin. Faktor defensif yang berperan adalah *mucous barrier* (mukus dan bikarbonat), *mucosal resistance barrier* (resistensi mukosa), *microcirculation* (aliran darah mukosa) dan prostaglandin (Soemanto *et al.*, 2001).

Mekanisme kerja obat golongan *non-steroid* adalah melalui penghambatan prostaglandin (Tjay *et al.*, 2006). Prostaglandin diproduksi oleh mukosa lambung dan diduga mempunyai efek sitoprotektif dan mekanisme kerja utama prostaglandin adalah menghambat sekresi lambung (Katzung *et al.*, 2004). Hambatan sintesis prostaglandin menyebabkan sekresi asam yang berlebih, sehingga meningkatkan keasamannya yang berpotensi menimbulkan tukak (*ulcer*) (Mutschler, 1986).

Kerusakan mukosa lambung dapat disebabkan oleh etanol. Etanol atau yang dikenal sebagai alkohol di masyarakat telah menjadi masalah sosial (Brunton *et al.*, 2008). Etanol dapat meningkatkan produksi *Reactive Oxygen Species* dan menurunkan kadar antioksidan (Fernandez-Checa *et al.*, 2005), sehingga dapat merusak sawar mukosa lambung. Etanol cepat berpenetrasi ke dalam mukosa lambung dengan cara melepaskan radikal bebas dan meningkatkan permeabilitas mukosa sehingga memungkinkan difusi balik HCl (Suleyman *et al.*, 2001).

2.3.3. Tanda dan Gejala

Ulkus biasanya sembuh sendiri tetapi dapat timbul kembali. Nyeri dapat timbul selama beberapa hari atau minggu dan kemudian berkurang atau menghilang. Gejala bervariasi tergantung lokasi ulkus dan usia penderita. Contohnya anak dan orang tua biasanya tidak memiliki gejala yang sering atau tidak ada gejala sama sekali. Oleh karena itu ulkus biasanya diketahui ketika komplikasi terjadi. Hanya setengah dari penderita ulkus duodenum mempunyai gejala yang sama seperti perih, rasa seperti terbakar, nyeri, pegal, dan lapar. Rasa nyeri berlangsung terus-menerus dengan intensitas ringan sampai berat biasanya terletak di bawah sternum. Kebanyakan orang yang menderita ulkus duodenum, nyeri biasanya tidak terjadi ketika bangun

tidur tetapi timbul menjelang siang. Minum susu dan makan (yang menyangga keasaman PH lambung) atau meminum obat antasida dapat mengurangi nyeri, tapi mulai timbul kembali setelah 2 atau 3 jam kemudian. Nyeri yang dapat membangunkan orang ketika malam hari juga kadang terjadi. Seringkali nyeri timbul sekali atau lebih dalam sehari selama beberapa minggu dan hilang tanpa diobati. Namun, nyeri biasanya timbul kembali 2 tahun kemudian dan terkadang juga dalam beberapa tahun kemudian. Penderita biasanya akan belajar mengenai pola sakitnya ketika kambuh (biasanya terjadi ketika stres). Makan bisa meredakan sakit untuk sementara tetapi bisa juga malah menimbulkan sakit. Ulkus lambung terkadang membuat jaringan bengkak (edema) yang menjalar ke usus halus, yang bisa mencegah makanan melewati lambung. Blokade ini bisa menyebabkan kembung, mual, atau muntah setelah makan (Keshav, 2004).

2.3.4. Terapi Farmakologi Ulkus Peptikum

2.3.4.1 Antagonis Reseptor H₂

Antagonis Reseptor H₂ mengurangi sekresi asam lambung dengan cara berkompetisi dengan histamin untuk berikatan dengan reseptor H₂ pada sel parietal lambung. Bila histamin berikatan dengan H₂ maka akan dihasilkan asam. Dengan diblokirnya tempat ikatan antara histamin dan reseptor digantikan dengan obat-obat ini, maka asam tidak akan dihasilkan. Efek samping obat golongan ini yaitu diare, sakit kepala, kantuk, lesu, sakit pada otot dan konstipasi (Berardy *and* Lynda, 2005). Contoh obat seperti Simetidin, Ranitidine, Famotidin, Nizatidin (Lacy *et al*, 2008). Kemampuan antagonis reseptor H₂ menurunkan asam lambung disamping dengan toksisitas rendah merupakan kemajuan dalam pengobatan penyakit. Hasil dari

beberapa uji klinik menunjukkan obat-obat ini dapat menjaga gejala dengan efektif selama episode akut dan mempercepat penyembuhan ulkus duodenal (Ghosh dan Kinnear, 2003).

2.3.4.2 PPI (*Proton Pump Inhibitor*)

Mekanisme kerja PPI adalah memblokir kerja enzim KH ATPase yang akan memecah KH ATP akan menghasilkan energi yang digunakan untuk mengeluarkan asam dari kanalikuli serta parietal ke dalam lumen lambung. Pemakaian jangka panjang dapat menimbulkan kenaikan gastrin darah dan dapat menimbulkan tumor karsinoid pada tikus percobaan. Pada manusia belum terbukti gangguan keamanannya pada pemakaian jangka panjang (Tarigan, 2009). Penghambat pompa proton dimetabolisme hati dan dieliminasi di ginjal. Dengan pengecualian penderita disfungsi hati berat, tanpa penyesuaian dosis pada penyakit liver dan penyakit ginjal. Dosis Omeprazol 20-40 mg/hr, Lansoprazol 15-30 mg/hr, Rabeprazol 20 mg/hr, Pantoprazol 40 mg/hr dan Esomeprazol 20-40 mg/hr (Lacy *et al*, 2008). Inhibitor pompa proton memiliki efek yang sangat besar terhadap produksi asam. Omeprazol juga secara selektif menghambat karbonat anhidrase mukosa lambung, yang kemungkinan turut berkontribusi terhadap sifat suspensi asamnya (Parischa dan Hoogerwefh, 2008). Efek samping obat golongan ini jarang, meliputi sakit kepala, diare, konstipasi, muntah, dan ruam merah pada kulit. Ibu hamil dan menyusui sebaiknya menghindari penggunaan PPI (Lacy *et al*, 2008).

2.3.4.3 Analog Prostaglandin: Misoprostol

Mekanisme kerja mengurangi sekresi asam lambung, menambah sekresi mukus, sekresi bikarbonat dan meningkatkan aliran darah mukosa. Biasanya

digunakan sebagai penangkal terjadinya ulkus peptikum pada pasien yang menggunakan OAINS. Dosis 4 x 200mg atau 2 x 400 mg pagi dan malam hari. Efek samping diare, mual, muntah, dan menimbulkan kontraksi otot uterus sehingga tidak dianjurkan pada wanita yang bakal hamil (Tarigan, 2006). Misoprostol dapat menyebabkan eksaserbasi klinis (kondisi penyakit bertambah parah) pada pasien yang menderita penyakit radang usus, sehingga pemakaiannya harus dihindari pada pasien ini. Misoprostol dikontraindikasikan selama kehamilan, karena dapat menyebabkan aborsi akibat terjadinya peningkatan kontraktilitas uterus. Sekarang ini misoprostol telah disetujui penggunaannya oleh *United States Food and Drug Administration* (FDA) untuk pencegahan luka mukosa akibat NSAID (Parischa dan Hoogerwefh, 2008).

2.4. Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)

2.4.1. Definisi dan Pembagian NSAIDs

Obat anti inflamasi non-steroid atau OAINS merupakan obat dengan sediaan yang peresepannya paling luas, obat ini banyak digunakan untuk kasus-kasus nyeri inflamasi karena efeknya adalah mengurangi rasa nyeri dari tingkat ringan sampai sedang. OAINS mengandung bahan aktif yang secara farmakologi tidak homogen dan terutama bekerja menghambat produksi prostaglandin (Sala *et al.*, 2009). Umumnya OAINS dibagi berdasarkan struktur kimia, waktu paruh plasma dan selektifitas terhadap COX-1 dan COX-2. Sebagian besar OAINS dengan berapapun jumlah dosisnya, akan diabsorpsi di traktus gastrointestinal dan 90% obat akan berikatan dengan protein plasma, apabila protein plasma mengalami saturasi dengan obat,

konsentrasi obat yang aktif meningkat dengan cepat dibandingkan total konsentrasi obat. NSAIDs dimetabolisme di hati sedangkan metabolit inaktif dikeluarkan lewat empedu dan urin. Klasifikasi NSAIDs secara lengkap tampak pada Tabel 2.1

Tabel 2.1 Klasifikasi NSAIDs (IRA, 2014)

Obat	Waktu konsentrasi puncak (jam)	Waktu paruh (jam)	Dosis	Selektivitas
Salisilat				
Asipirin	0,5 – 1	0,3	Q 4-6 jam	COX1=COX2
Diflunisal	2-3	12	Q 8-12	TAD
Asam asetat				
Indometasin	1.5	2.5	Q 12 jam	COX1>COX2
Sulindac	8	13	Q 12 jam	Tad
Etodolac	1	7	Q 6-8 jam	COX1<COX2
Asam anthranilic				
Asam mefenamat	2-4	3-4	Q 6 jam	Tad
Sulfonanilida				
Nimelsulide	1-3	2-5	Q 12 jam	COX1<<COX2
Asam asetat heteroaryl				
Diklofenak	2-3	1-2	Q 8-12 jam	COX1<<COX2
Ketorolak	0,5-1	5	Q 4-6 jam	Tad
Asam arypropionat				
Ibuprofen	1-2	2	Q 6-8 jam	COX1>COX2
Naproxen	2	14	Q 12 jam	COX1>COX2
Ketoprofen	1-2	2	Q 6-8 jam	Tad
Asam Enolat				
Piroxicam	3-5	45-50	Qd	COX1>COX2
Meloxicam	5-10	15-20	Qd	COX1<COX2
Alkanone				

Nabumetone	4-5	24	Q 12-24 jam	COX1=COX2
Coxib				
Celecoxib	2-3	11	Q 12-24 jam	COX1<<COX2
Etoricoxib	2-3	15-22	Qd	COX1<<COX2

ad = tidak ada ada; q = setiap; qd = sekali sehari

Salah satu jenis OAINS yang sering digunakan untuk medikasi adalah indometasin. Indometasin merupakan golongan OAINS jenis non-selektif inhibitor. Derivat dari asam asetat ini kuat dan lebih sering menimbulkan efek samping, khususnya efek ulserogen. (IRA, 2014)

2.4.2. Farmakodinamik

Obat Anti Inflamasi *Non-Steroid* (OAINS) merupakan terapi farmakologi yang banyak digunakan untuk mengatasi nyeri pada penyakit-penyakit reumatik dan juga pada penyakit-penyakit lain seperti pada kanker, kelainan neurologik dan lain-lain. OAINS mempunyai efek analgesik, anti inflamasi, dan antipiretika karena strukturnya yang memiliki kemampuan untuk menghambat sintesis prostaglandin. Hambatan terhadap enzim prostaglandin terjadi pada level molekuler yang dikenal sebagai siklooksigenase (COX). Seperti diketahui terdapat dua isoform prostaglandin yang dikenal sebagai COX-1 dan COX-2. Isoform COX-2 akan mengalami peningkatan ekspresi pada keadaan inflamasi, sedangkan COX-1 yang konstitutif bersifat mempertahankan mukosa lambung dan trombosit dalam keadaan yang utuh. Pada OAINS tradisional memiliki mekanisme kerja yang tidak selektif dalam menghambat

kedua isoform COX-1 dan COX-2, sehingga efek sampingnya pada gastrointestinal meningkat dan salah satunya menyebabkan ulkus peptikum. (IRA, 2014)

2.4.3. Efek Samping

Pemakaian OAINS sering kali menimbulkan efek yang tidak diinginkan pada gastro intestinal karena mempunyai efek secara langsung yang mana secara alamiah obat ini merupakan bahan asam dan juga efek sistemik yang dapat menghambat sekresi mukus, bikarbonat dan prostaglandin. Efek samping berupa lesi pada gastrointestinal bagian atas baik peradangan maupun ulkus adalah komplikasi yang paling sering dijumpai pada penggunaan OAINS yang dimungkinkan karena hambatan terhadap COX-1. (IRA, 2014).

Tabel 2.2 Pengaruh NSAID (*Non-Steroid Anti Inflammatory Drug*) selektif dan non-selektif terhadap sistem organ (IRA, 2014)

Sistem organ		NSAID non selektif	Selektif COX 2
Gastrointestinal	Dispepsia	+	↓
	Ulkus GI	+	↓
	Kolitis	+	↓
	Pendarahan	+	↓
Renal	Hipertensi	+	+
	Retensi cairan dan garam	+	+
	Nefritis interstisial	+	+
	Nekrosis papilaris	+	+
	Gagal ginjal akut	+	+
Hepar	Peningkatan serum transaminase	+	+
Paru	Serangan asma	+	+

Kulit	Alergi sulfa	-	+ (celecoxib)
Kardiovaskular	Trombosis	-	+
Sistem Saraf pusat	Vertigo	+	+
	Disfungsi kognitif	-	+

2.5. *Sargassum sp.*

Rumput laut adalah makro alga yang hidup di laut maupun di air payau. Berdasarkan identifikasi penelitian terdapat sekitar 555 jenis rumput laut yang tumbuh di perairan Indonesia. Salah satu jenis alga yang banyak terdapat di Indonesia adalah jenis alga cokelat (Putri, 2011). *Sargassum sp.* adalah salah satu genus dari kelompok rumput laut cokelat yang merupakan genera terbesar dari famili *Sargassaceae* (Sugiono et al., 2014).

Sargassum sp. mengandung natrium alginat (Na-alginat), laminarin, *fucoidan*, selulosa, manitol dan mengandung antioksidan (polifenol), zat besi, iodium, vitamin C dan mineral seperti Ca, K, Mg, Na, Fe, Cu, Zn, S, P, Mn serta mineral-mineral lainnya. Kandungan gizi per 2gram bubuk kering *Sargassum sp.* adalah karbohidrat 17,835 %, protein 0,776 %, dan polifenol 24,58 % (491,5 mg). Selain itu *Sargassum sp* juga mengandung senyawa fitokimia seperti flavanoid, triterpenoid, tanin dan saponin yang dipercaya dapat dimanfaatkan sebagai bahan pengobatan herbal (Putri, 2011).

Kemampuan *Sargassum sp.* sebagai obat berhubungan dengan bidang farmakologi disebabkan adanya kandungan senyawa metabolit sekunder. Metabolit sekunder merupakan *bioactive substances* yang dikembangkan melalui berbagai penelitian untuk dijadikan obat alternatif. Studi Zhang dan kawan-kawan pada 2012 menyatakan bahwa *Sargassum* memiliki efek terhadap system imun dan aktivitas antioksidan. *Sargassum* terbukti memiliki efek proteksi terhadap *interleukin-2* (IL-2),

interleukin-4 (IL-4), *interleukin-10* (IL-10), menormalkan aktivitas enzim antioksidan, serta menghambat *lipid peroxidation* pada mukosa lambung (Zhang *et al.*, 2012). Studi lain menyatakan *Sargassum sp.* mengandung agen yang memiliki efek *anti-ulcer*, dengan cara menjaga volume serta keasaman dari cairan lambung, dan meningkatkan system pertahanan antioksidan mukosa lambung pada model hewan coba gastritis menggunakan ethanol (Raghavendran *et al.*, 2004). Studi dari Mori dan kolega menyatakan bahwa efek anti ulkus yang dimiliki oleh *Sargassum*, dicapai melalui pembentukan prostaglandin endogen (Mori *et al.*, 2006).