

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ulkus peptikum adalah eksavasasi (area berlubang) yang terbentuk dalam dinding mukosa lambung, pilorus, duodenum, atau esophagus. Ulkus peptikum disebut juga ulkus lambung, duodenal, atau esophageal tergantung lokasinya (Malfertheiner *et al.*, 2009; Najm., 2011).

Ulkus peptikum masih merupakan masalah kesehatan yang penting, dengan insidensi di Amerika Serikat, adalah 4 juta setiap tahunnya. Di Indonesia ditemukan prevalensi ulkus duodenum sebanyak 14 % dan ulkus gaster sebanyak 5 %. Ulkus peptikum paling sering ditemukan antara usia 45-65 tahun dengan kecenderungan semakin tua usia, prevalensi semakin meningkat dengan didominasi laki-laki lebih banyak dari perempuan. Endoskopi yang dilakukan pada 550 pasien dispepsia dalam beberapa rumah sakit di Indonesia pada Januari 2003 sampai April 2004, didapatkan 6,5% kasus dengan ulkus gaster. Sekitar 20-30 % dari prevalensi ulkus terjadi akibat pemakaian obat anti inflamasi non steroid (OAINS) yang digunakan secara kronis pada penyakit- penyakit seperti osteoarthritis (Marcellus Simadibrata K dkk., 2014).

Aspirin termasuk golongan obat OAINS dengan kandungan utama asam asetil salisilat, yang berfungsi sebagai analgetik, antipiretik, dan anti inflamasi. Aspirin sering digunakan untuk sebagai obat anti trombotik. Penggunaan aspirin dapat menimbulkan efek samping ulkus peptikum hipersensitifitas pada aspirin, gangguan pendarahan, dan kelainan fungsi hati berat. Dalam penelitian, aspirin sering digunakan untuk menginduksi timbulnya ulkus peptikum (Wang *et al.*, 2011). OAINS, obat ini menghambat kerja enzim siklooksigenase (COX) pada asam arakidonat, sehingga menekan produksi prostaglandin. Kerusakan mukosa akibat hambatan prostaglandin melalui 3 tahap: (1) penurunan sekresi mukus dan bikarbonat, (2) gangguan sekresi asam dan proliferasi sel-sel mukosa, (3) berkurangnya aliran darah mukosa (Kumar *et al.*, 2015).

Ulkus peptikum dapat disebabkan oleh kerusakan oksidatif pada lipid, protein dan sistem pertahanan antioksidan, selain itu ulkus peptikum dapat disebabkan oleh ketidakseimbangan faktor agresi dan faktor proteksi. Mukus merupakan salah satu faktor proteksi lambung. Obat-obat yang mampu menghambat perkembangan tukak memiliki sifat aktivitas antioksidan, meningkatkan sekresi PGE₂, meningkatkan sekresi mukus lambung dan faktor pertumbuhan yang mampu mempercepat penyembuhan tukak lambung. Pengobatan ulkus peptikum di pelayanan dokter umum maupun spesialis menggunakan obat-obatan kimia seperti antasida (Al(OH)₃ dan Mg(OH)₂), H₂ bloker (Ranitidin, Cimetidin) dan PPI (Omeprazole, Lansoprazole, Pantoprazole). Penggunaan obat ini dalam jangka panjang menimbulkan efek samping seperti hipergastrinemia, hepatitis, nefritis akut, ginekomastia, diare, konstipasi, mual, dan muntah (Odou *et al.*, 1999; Gomez *et al.*, 1999; Orlando., 2007). Selain penggunaan obat kimia, obat herbal biasa digunakan oleh masyarakat Indonesia sebagai alternatif untuk mengobati ulkus peptikum. Obat-obatan herbal yang sudah pernah digunakan untuk pengobatan ulkus peptikum ialah: *essensial oils* dari jeruk nipis *Citrus aurantium L. (Rutaceae)* oleh Polo *et al.* pada tahun 2012, pisang klutuk, daun salam (Setiawan Dalimartha, 2008), dan daun pisang oleh Mellisa pada tahun 2015.

Lemon merupakan varietas lain dari genus citrus dan merupakan tanaman asli Asia Tenggara (Manner *et al.*, 2006). Jeruk lemon memiliki banyak manfaat bagi tubuh manusia seperti menjaga daya tahan tubuh, dan memenuhi kebutuhan vitamin dan mineral. Jeruk lemon belum banyak digunakan karena kurang dikenal oleh masyarakat. Dari hasil penelitian satu buah jeruk lemon mampu memenuhi kebutuhan vitamin C yang diperlukan oleh tubuh dalam satu hari, dan jeruk lemon juga mengandung polifenol seperti: *flavonoids*, *coumarins*, *d-lemonene*, tanin, fenol yang berfungsi sebagai antioksidan yang dapat membantu proses regenerasi sel (Molina *et al.*, 2010).

Senyawa tertentu di alam terutama yang mengandung senyawa *terpene* mempunyai aktifitas antiulserogenik (Lewis and Handsen, 1991). Kulit buah jeruk *citrus* mengandung banyak *monoterpene* yang menyusun *essensial oils* terutama

dalam bentuk *d-limonene* (Chevalier., 1996; Sun., 2007). Berdasarkan hasil penelitian sebelumnya pada essential oil buah jeruk nipis *Citrus aurantium L. (Rutaceae)* sebagai penyembuhan ulkus yang dilakukan oleh Polo *et al.*, menunjukkan bahwa pemberian ekstrak buah jeruk nipis memberikan efek yang signifikan terhadap penyembuhan ulkus lambung. Penelitian menggunakan buah jeruk lemon untuk penyembuhan ulkus belum pernah dilakukan sebelumnya. Hal ini mendorong penulis untuk melakukan penelitian, untuk mengetahui efek lemon sebagai gastroprotektif.

1.2 Identifikasi masalah

1. Apakah jus buah jeruk lemon memiliki efek gastroprotektif terhadap ulkus peptikum pada tikus Wistar jantan yang diinduksi aspirin dengan mencegah kerusakan pada mukosa lambung.
2. Apakah jus buah jeruk lemon memiliki efek gastroprotektif terhadap ulkus peptikum pada tikus Wistar jantan yang diinduksi aspirin dengan meningkatkan produksi mukus lambung.

1.3 Maksud dan Tujuan

1.3.1 Maksud Penelitian

Maksud dari penelitian ini adalah untuk menjadikan jus buah jeruk lemon sebagai obat alternatif untuk pencegahan terjadinya ulkus lambung.

1.3.2 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk menilai efek pemberian jus buah jeruk lemon (*Citrus limon* (L.) Burm.f.) untuk mencegah ulkus peptikum dengan mencegah kerusakan pada mukosa lambung dan meningkatkan produksi mukus lambung.

1.4 Manfaat Karya Tulis Ilmiah

1.4.1 Manfaat Akademis

Manfaat akademis dari percobaan ini adalah untuk memperluas pengetahuan tanaman obat khususnya bidang farmakologi mengenai efek gastroprotektif jus buah jeruk lemon.

1.4.2 Manfaat Praktis

Manfaat praktis penelitian diharapkan dapat memberikan informasi masyarakat mengenai manfaat jus buah jeruk lemon dalam mencegah terjadinya ulkus peptikum.

1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis Penelitian

1.5.1 Kerangka Pemikiran

Ulkus peptikum disebabkan oleh ketidakseimbangan faktor agresi dan faktor proteksi lambung. Meningkatnya faktor agresi, menurunnya faktor proteksi, atau keduanya, dapat menyebabkan kerusakan pada mukosa lambung yang dapat berakhir sebagai ulkus peptikum. Faktor proteksi lambung antara lain: mukus lambung, bikarbonat, vaskularisasi, NO (*nitric oxide*), dan prostaglandin E₂ (PGE₂), faktor agresi: pepsin, HCl, *Helicobacter pylori*, OAINS, dan radikal bebas (Morales *et al.*, 2010; Kumar *et al.*, 2011). Aspirin merupakan zat iritan untuk menginduksi timbulnya ulkus peptikum karena efek antiprostaglandin. Prostaglandin E₂ (PGE₂) berfungsi meningkatkan produksi mukus lambung, merangsang produksi bikarbonat, dan meningkatkan vaskularisasi dengan merangsang angiogenesis (Keun Kim *et al.*, 2007). Penggunaan aspirin meningkatkan *intercellular adhesion molekul-1* yang akan mengaktifkan neutrofil. Neutrofil akan menempel ke pembuluh darah dan jaringan menyebabkan

obstruksi kapiler dan penurunan GMBF (*Gastric Mucosal Blood Flow*) yang merupakan faktor predisposisi kerusakan mukosa.

Jeruk lemon mengandung: *d-limonele*, flavonoid, fenol, asam sitrat, dan vitamin C. Efek gastroprotektif jeruk lemon (*Citrus limon* (L.) Burm. f.) terdapat pada kandungan *d-limonele* yang bekerja secara tidak langsung melalui meningkatkan produksi prostaglandin E₂ (PGE₂). PGE₂ akan merangsang angiogenesis yang meningkatkan *Gastric Mucosal Blood Flow*, peningkatan *Gastric Mucosal Blood Flow* ini memasok nutrisi dan oksigen yang cukup untuk proses pembelahan sel dan kelenjar yang mengakibatkan pertumbuhan dari kelenjar mukus, pertumbuhan kelenjar mukus ini meningkatkan produksi mukus (Morales *et al.*, 2010). Peningkatan produksi PGE₂ meningkatkan produksi bikarbonat yang bersifat basa dan berfungsi untuk menetralkan asam lambung, produksi bikarbonat juga menyebabkan mukus bersifat basa. Mukus yang bersifat kental dan basa berperan penting dalam melindungi mukosa lambung dari asam lambung dan enzim proteolitik (Hall *et al.*, 2011).

Pemberian aspirin dan zat iritan mengakibatkan proses inflamasi. Proses inflamasi menghasilkan ROS sebagai radikal bebas yang dapat merusak keutuhan mukosa lambung. Kandungan asam sitrat, asam askorbat (vitamin C), fenol, dan flavonoid dalam jeruk lemon berperan sebagai antioksidan dengan cara mendonorkan ion hidrogen dan menetralkan radikal bebas (Keun Kim *et al.*, 2007; Morales *et al.*, 2009). Vitamin C dalam jeruk lemon berperan dalam produksi kolagen sehingga memperkuat mukosa lambung (Monila *et al.*, 2010).

1.5.2 Hipotesis Penelitian

- Jus buah jeruk lemon memiliki efek gastroprotektif terhadap ulkus peptikum pada tikus Wistar jantan yang diinduksi aspirin dengan mencegah kerusakan pada mukosa lambung.
- Jus buah jeruk lemon memiliki efek gastroprotektif terhadap ulkus peptikum pada tikus Wistar jantan yang diinduksi aspirin dengan meningkatkan produksi mukus lambung.