BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ulkus peptikum merupakan suatu keadaan terjadinya kerusakan pada jaringan mukosa, submukosa hingga lapisan otot gaster dan duodenum, yang berhubungan dengan penggunaan Obat Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS).[1] Ulkus peptikum dapat terjadi pada setiap bagian saluran cerna, yang terpajan cairan asam lambung, tetapi paling sering pada antrum lambung dan bagian pertama duodenum.[2] Ulkus peptikum terjadi akibat ketidakseimbangan antara faktor iritan seperti pepsin dan asam lambung, dengan faktor pertahanan lambung seperti mukosa lambung, bikarbonat, mikrosirkulasi, sawar mukosa, dan prostaglandin.[3]

Penyakit ini adalah penyebab tersering untuk kunjungan ke dokter di seluruh dunia. Hal ini menyebabkan pengobatan pada lebih dari 3 juta orang, 190.000 rawat inap, dan 5000 kematian di Amerika Serikat setiap tahun. Faktor risiko untuk terjadinya ulkus adalah sekitar 10% pada pria dan 4% pada wanita. Sebagian besar pasien dengan ulkus peptikum mengeluh adanya rasa nyeri terbakar atau nyeri di epigastrium. Nyeri tersebut cenderung terjadi pada 1 sampai 3 jam setelah makan siang, terasa lebih nyeri pada malam hari, dan akan berkurang dengan pemberian alkali atau makanan. Gejala klinis lainnya dapat berupa mual, muntah, dan hematemesis berwarna seperti kopi.[2]

Ulkus peptikum sering berkaitan dengan infeksi *H.pylori* atau penggunaan OAINS.[2] Aspirin merupakan salah satu golongan OAINS yang paling banyak digunakan oleh masyarakat. Aspirin memiliki efek sebagai anti radang dengan menghambat biosintesis prostaglandin dari asam arakhidonat melalui penghambatan aktivitas enzim *cyclooxygenase* (COX).[4]

Pasien yang menderita ulkus peptikum sering mengalami keterlambatan pengobatan.[2] Bahkan tidak jarang pasien terkena komplikasi dari ulkus peptikum seperti pendarahan, perforasi, atau radang pada pankreas.[3] Hal tersebut dikarenakan

penderita jarang menyadari gejala tersebut. Setelah sembuh kecenderungan untuk mengalami tukak peptik tetap ada, sebagian besar dikarenakan infeksi berulang dari bakteri *H.pylori*.[2]

Pilihan terapi farmaklogi yang dapat diberikan bagi penderita tukak lambung adalah obat-obatan golongan antagonis reseptor H_2, anti muskarinik, golongan analog prostaglandin, golongan inhibitor pompa proton, serta pelindung mukosa lambung.[5] Obat-obatan tersebut dapat menimbulkan efek yang merugikan bagi tubuh, antara lain, diare, gangguan fungsi ginjal, mual, muntah, dan lain-lain.[6] Oleh karena itu, penggunaan dan permintaan terhadap obat tradisional semakin meningkat seiring tingginya kesadaran masyarakat untuk memanfaatkan kekayaan alam, diharapkan efek samping yang ditimbulkan oleh obat tradisional lebih kecil dibandingkan dengan obat modern.[7]

Di alam terdapat beberapa tanaman yang dapat digunakan untuk mengatasi tukak lambung, sehingga tingkat keparahan ulkus yang terdapat pada penderita tukak lambung dapat berkurang dan diobati. Beberapa sumber tanaman yang diyakini dapat menyembuhkan penyakit ulkus peptikum adalah papaya, bawang putih, daun jambu biji, daun kemangi, daun mangga, pare, dan lain-lain.[8] Diantara berbagai macam tanaman obat yang tersebar di alam, pepaya merupakan salah satu tanaman yang sangat mudah ditemukan di lingkungan sekitar.[7] Pepaya (*Carica papaya* L.*)* merupakan salah satu buah yang sangat dikenal oleh masyarakat Indonesia.[9] Tanaman tersebut dapat tumbuh dengan mudah di kebun dan halaman rumah dengan tanah yang memiliki kandungan air dan sinar matahari yang cukup.[7] Tanaman pepaya telah banyak digunakan oleh masyarakat sejak dulu.[9] Dan saat ini tanaman pepaya banyak diteliti, karena hampir seluruh bagian tanamannya dapat dimanfaatkan baik daun, getah, biji, akar, batang, dan buahnya.[10]

Pepaya banyak digunakan secara empiris sebagai diuretik, antelmitik, menyembuhkan penyakit akibat empedu, serta dispepsia dan kelainan pencernaan lainnya.[10] Daun pepaya dapat menjadi anti ulkus karena berfungsi sebagai antioksidan yang akan menangkal radikal bebas yang dapat merusak mukosa lambung.[9] Pepaya dapat menjadi antioksidan karena kandungan kimia pada daun pepaya terdiri atas antraquinon, alkaloid seperti karpain, tanin, flavonoid, vitamin

C, dan vitamin E yang memiliki aktivitas biologis yang luas.[11] Di antara kandungan pada daun pepaya tersebut, Flavonoid diduga sebagai salah satu zat aktif yang dapat mengatasi ulkus peptikum.[12] Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis efek gastroprotektif ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.*)* pada tikus Wistar jantan yang diinduksi oleh aspirin. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah terkait manfaat ekstrak daun pepaya untuk menangani tukak lambung.

1.2 Identifikasi Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang penelitian tersebut di atas, maka dibentuklah rumusan masalah sebagai berikut :

- Apakah ekstrak daun pepaya *(Carica papaya* L.*)* mencegah bertambahnya jumlah tukak pada lambung tikus Wistar jantan yang diinduksi oleh aspirin.
- Apakah ekstrak daun pepaya *(Carica papaya* L.*)* mencegah bertambahnya diameter tukak pada lambung tikus Wistar jantan yang diinduksi oleh aspirin.
- Apakah ekstrak daun pepaya *(Carica papaya* L.*)* mencegah bertambahnya kerusakan mukosa pada lambung tikus Wistar jantan yang diinduksi oleh aspirin.

1.3 Maksud dan Tujuan

- Maksud dari penelitian ini adalah untuk menganalisis efek ekstrak daun pepaya *(Carica papaya* L.*)* sebagai gastrokprotektor.
- Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisis efek gastroprotektif ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) dengan mengukur jumlah tukak, diameter tukak, dan kerusakan mukosa pada lambung tikus Wistar jantan yang diinduksi oleh aspirin.

1.4 Manfaat Karya tulis Ilmiah

1.4.1 Manfaat Akademis

Penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan dalam bidang farmakologi dan gastroenterologi tentang efek ekstrak daun pepaya *(Carica Papaya* L.*)* sebagai gastroprotektor pada tikus Wistar jantan yang diinduksi aspirin.

1.4.2 Manfaat Praktis

Penilitian ini dilakukan untuk mengetahui efek ekstrak daun pepaya *(Carica papaya* L.*)* sebagai gastroprotektor di masyarakat.

1.5 Kerangka Pemikiran / Landasan Teori dan Hipotesis Penelitian

1.5.1 Kerangka Pemikiran

Mukosa lambung yang normal akan menjaga keseimbangan antara faktor pelindung dan faktor iritan. Faktor pertahanan lambung adalah mukosa lambung, bikarbonat, mikrosirkulasi, sawar mukosa, dan prostaglandin.[3] Faktor iratan lambung adalah asam lambung, pepsin, garam empedu, penggunaan alkohol, penggunaan OAINS, dan infkesi oleh bakteri *H.pylori*.[13] Infeksi *H.pylori* dan penggunaan OAINS merupakan faktor iritasi utama yang dapat menyebabkan ulkus peptikum. Faktor risiko lain yang dapat menyebabkan ulkus peptikum adalah merokok, hiperkalsemia, mastositosis, golongan darah O (antigen dapat mengikat *H. pylori*), kopi, alkohol, serta stress.[3]

Ulkus yang disebabkan oleh penggunaan OAINS disebabkan karena iritasi bahan kimia secara langsung, atau juga inhibisi COX yang mencegah terjadinya sintesis prostaglandin. Hal ini dapat mengakibatkan hilangnya efek proteksi prostaglandin, yang antara lain meningkatkan sekresi bikarbonat dan meningkatkan perfusi vaskular.[2] Penggunaan OAINS juga diduga dapat menginduksi pembentukan sitokin proinflamasi dan memicu infiltrasi leukosit polimorfonuklear

pada mukosa lambung.[12] Infiltrasi leukosit ini menghasilkan radikal bebas yang akan menimbulkan kerusakan pada mukosa lambung.[13]

Mekanisme aspirin dalam merusak mukosa lambung dapat melalui dua cara, yaitu secara topikal dan secara sistemik.[4] Efek topikal terjadi karena aspirin memiliki sifat asam dan lipofilik, sehingga memudahkan obat masuk bersama H^+ dan terperangkap di dalam sel. Selanjutnya terjadi pembengkakan disertai proses inflamasi, dan akan terjadi kerusakan pada sel epitel tersebut.[14] Efek topikal dapat diikuti oleh efek sistemik dalam bentuk hambatan produksi prostaglandin melalui jalur COX-1 dan COX-2.[15] Hambatan sintesis prostaglandin dari COX-1 oleh aspirin dapat mempengaruhi faktor defensif mukosa lambung.[2] Penurunan kadar prostaglandin dari jalur COX-1 akan menurunkan produksi mukus yang menjaga mukosa dari faktor iritan. Saat produksi mukus melemah,difusi asam lambung serta terperangkapnya obat aspirin ke dalam mukosa mudah terjadi. Sehingga terjadilah efek topikal aspirin yang berakibat reaksi inflamasi.[16] Produksi prostaglandin dari jalur COX-1 juga mengganggu proses penyembuhan karena terhambatnya aliran darah. Hambatan sintesis prostaglandin dari jalur COX-2 juga dapat menginduksi adhesi neutrofil di sel endotel pembuluh darah. Proses ini terjadi karena naiknya kadar *tumor necrosis factor alpha* (TNF-α) akibat sintesis prostaglandin E_2 (PGE_2) yang menurun dari jalur COX-2. Kenaikan kadar TNF-α akan menginduksi pengeluaran molekul adhesi endotel yaitu *intercellular adhesion molecule 1* (ICAM-1) yang akan menambah melekat kuatnya neutrofil pada sel endotel sebelum masuk ke ruang ekstravaskuler.[17] Ekstravasasi neutrofil akan mengaktivasi neutrofil untuk melakukan fagositosis dan menimbulkan kerusakan mukosa melalui pembentukan oksigen radikal, nitrogen reaktif dan protease. Radikal bebas ini akan menginduksi lipid peroksidase yang akan mempengaruhi lemak tak jenuh pada dinding sel epitel melalui proses stres oksidatif dan akan berakibat gangguan permeabilitas dinding sel sehingga timbul kerusakan sel.[2]

Ekstrak daun pepaya mengandung berbagai senyawa yang memiliki aktivitas dan antioksidan. Senyawa aktif yang terdapat pada daun pepaya adalah enzim papain, karotenoid, alkaloid, tanin, monoterpenoid, fenolik, flavonoid, mineral, vitamin C, vitamin E, glukosinolat, dan karposida.[20] Aktivitas antioksidan ekstrak

Carica papaya L. yang diuji menggunakan metode *2,2-difenil-1-pikrilhidrazil* (DPPH) dinyatakan berhubungan dengan kadar flavonoidnya.[12] Flavonoid memperbaiki sirkulasi darah pada mukosa dan dapat meningkatkan pembentukan prostaglandin.[20] Flavonoid juga memiliki gugus hidroksil yang dapat mendonasikan elektron dan berperan sebagai penangkal radikal bebas.[12] Senyawa alkaloid memiliki kemampuan untuk menghentikan reaksi radikal bebas atau antioksidan secara efisien.[20] Tanin memiliki peranan sebagai sebagai astringen, anti bakteri dan antioksidan.[22] Vitamin C mempunyai sifat sebagai antioksidan yang dapat melindungi molekul-molekul yang sangat diperlukan oleh tubuh seperti protein, lipid, karbohidrat dan asam nukleat dari kerusakan oleh radikal bebas dan reaktif oksigen spesies.[20] Vitamin E dapat menjadi pertahanan pertama melawan oksigen perusak, lipid perosida, dan radikal bebas serta menghentikan reaksi berantai dari radikal bebas.[20] Aktivitas antioksidan dari ekstrak *Carica papaya* L. terbaik adalah pada ekstrak daun muda pepaya lalu diikuti oleh ekstrak buah mentah, ekstrak buah matang, dan ekstrak biji pepaya.[12]

1.5.2 Hipotesis Penelitian

- Ekstrak daun pepaya *(Carica papaya* L.*)* mencegah bertambahnya jumlah tukak pada lambung tikus Wistar jantan yang diinduksi aspirin.
- Ekstrak daun pepaya *(Carica papaya* L.*)* mencegah bertambahnya diameter tukak pada lambung tikus Wistar jantan yang diinduksi aspirin.
- Ekstrak daun pepaya *(Carica papaya* L.*)* mencegah bertambahnya kerusakan mukosa pada lambung tikus Wistar jantan yang diinduksi aspirin.