

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Gastritis adalah proses inflamasi pada lapisan mukosa dan submukosa lambung dan secara histopatologi dapat dibuktikan dengan adanya infiltrasi sel- sel radang pada daerah tersebut (Valle, 2008).

Penyakit ini sering terjadi. Sekitar empat juta penduduk Amerika Serikat mengalami gangguan asam lambung dengan tingkat mortalitas sekitar 15.000 orang per tahun. Angka kejadian gastritis dari hasil penelitian yang dilakukan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tercatat, Jakarta mencapai 50%, Denpasar 46%, Palembang 35,3%, Bandung 32,5%, Aceh 31,7%, dan Pontianak 31,2% (Kemkes RI, Profil Kesehatan Indonesia, 2009). Pada tahun 2009 tercatat 30.154 penderita gastritis yang mengalami rawat inap di rumah sakit di Indonesia, yang terdiri dari 12.378 orang adalah laki-laki dan 17.396 orang perempuan (Ritias, dkk., 2000).

Gastritis terjadi akibat ketidakseimbangan antara faktor penyebab iritasi lambung atau disebut juga faktor agresif seperti HCl, pepsin, dan faktor pertahanan lambung atau faktor defensif yaitu adanya mukus bikarbonat. Penyebab ketidakseimbangan faktor agresif-defensif antara lain adanya infeksi *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) yang merupakan penyebab yang paling sering (30–60%), penggunaan obat-obatan yaitu obat golongan *Antiinflamasi Non-Steroid* (OAINS), kortikosteroid, obat-obat anti tuberkulosa serta pola hidup dengan tingkat stres tinggi, minum alkohol, kopi, dan merokok (Ritias, dkk., 2000).

Asetosal atau Aspirin merupakan obat OAINS, memiliki efek sebagai analgesik, antipiretik, antiinflamasi, dan antiagregasi platelet yang saat ini penggunaannya sudah digantikan oleh OAINS yang baru. Namun sampai saat ini aspirin dengan dosis rendah merupakan antiplatelet yang sering digunakan untuk pasien dengan penyakit jantung koroner maupun pada hipertensi berat untuk mencegah *stroke*. Aspirin sebagai antiplatelet digunakan jangka panjang yang

sering menimbulkan gastritis. Kondisi ini akhirnya dapat menurunkan kepatuhan pasien terhadap pengobatan (Frust, Ulrich, 2007).

Pasien gastritis sering mengeluhkan rasa sakit ulu hati, rasa terbakar, mual, dan muntah. Hal ini sering mengganggu aktivitas pasien sehari-hari yang pada akhirnya menyebabkan produktivitas dan kualitas hidup pasien menurun. Komplikasi gastritis sering terjadi bila penyakit tidak ditangani secara optimal. Terapi yang tidak optimal menyebabkan gastritis berkembang menjadi ulkus peptikum yang pada akhirnya mengalami komplikasi perdarahan, peritonitis, bahkan kematian (Valle, 2008).

Pengobatan gastritis meliputi terapi konservatif dan medikamentosa. Terapi konservatif meliputi perubahan pola hidup, mengatasi stres, tidak merokok, berhenti minum alkohol, atau kopi. Terapi medikamentosa atau terapi farmakologis adalah terapi yang menggunakan obat – obatan. Terapi farmakologis meliputi obat – obatan yang menetralkan keasaman lambung seperti antasida, obat yang dapat mengurangi produksi asam lambung yaitu Antagonis Histamin-2 (AH<sub>2</sub>), *Proton Pump Inhibitor* (PPI), obat yang meningkatkan faktor defensif lambung yaitu Agonis Prostaglandin atau Sukralfat dan Antibiotik untuk eradikasi *H.pylori* (McQuaid, 2007).

Pasien yang mendapat terapi aspirin seperti penyakit jantung koroner atau mendapat terapi kombinasi anti tuberkulosa, disertai penambahan obat-obat untuk mengatasi gangguan lambung akan pula menurunkan kepatuhan pasien akibat bertambahnya jumlah obat yang diminum. Pada pasien tersebut, obat tradisional dapat merupakan pilihan alternatif (McQuaid, 2007).

Obat tradisional adalah ramuan bahan alam yang berasal dari tumbuhan, hewan, mineral, atau campuran bahan-bahan tersebut yang secara tradisional telah digunakan untuk pengobatan berdasarkan pengalaman. Khasiat obat tradisional sampai saat ini hanya didasarkan pada pengalaman empiris saja, sehingga diperlukan pendekatan ilmiah untuk membawa obat tradisional tersebut ke dalam praktek kedokteran dan pelayanan formal yaitu melalui penelitian (Kelompok Kerja Ilmiah Phyto Medica, 1993).

Kedelai (*Glycine max*) merupakan salah satu obat tradisional yang digunakan untuk terapi gangguan lambung. Bagian kedelai yang digunakan adalah bagian bijinya. Biji kedelai merupakan sumber protein, vitamin, mineral, lemak, dan serat yang paling baik. Sebagai bahan pangan, kedelai dapat diolah menjadi beragam bentuk, seperti tempe, tahu, kecap, tauco, minyak, dan susu kedelai (Shanmugasundaram, 1993).

Susu kedelai akhir – akhir ini dikenal sebagai alternatif minuman sehat karena kandungan proteinnya yang hampir setara dengan susu sapi dan manfaatnya bagi kesehatan. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa konsumsi kedelai berkontribusi menurunkan insidensi penyakit jantung koroner, aterosklerosis, diabetes tipe 2, menurunkan risiko kanker kolon dan prostat, serta mengurangi gejala pada masa menopause. Sedangkan secara empiris, susu kedelai diyakini dapat menyembuhkan penyakit ginjal, anemia, rematik, diare, hepatitis, hipertensi, memperlambat proses penuaan, memperlhalus kulit, dan mengatasi gangguan gaster. Secara empiris susu kedelai digunakan oleh masyarakat untuk mengatasi gangguan lambung. Susu kedelai secara rutin diminum sehari 2 kali 1 gelas (Wijayakusuma, 2007).

Kadar protein kedelai yang tinggi dapat menjadi *buffer* asam yang dapat menetralkan HCl lambung (Alada, *et al.*, 2005). Beberapa senyawa yang terkandung dalam kedelai diketahui memiliki efek melindungi mukosa gaster. Asam amino glisin dapat menurunkan sekresi HCl lambung dan melindungi mukosa gaster (Tariq, Al Mountaery, 1997). Isoflavin genistein dapat melindungi mukosa gaster dari kerusakan dengan menghambat proses inflamasi dan menurunkan sekresi HCl lambung (Takekawa, *et al.*, 2006). Asam linoleat adalah prekursor prostaglandin yang berperan dalam perlindungan mukosa (Hoffman, *et al.*, 1998). Kandungan lesitin dan fosfatidilkolin kedelai dapat memperkuat sawar mukus hidrofobik sebagai salah satu pelindung mukosa. Sedangkan vitamin E adalah antioksidan yang dapat melindungi sel dari kerusakan akibat radikal bebas (Fesharaki, *et al.*, 2007).

Beberapa penelitian menggunakan aspirin sebagai zat penginduksi gastritis pada hewan coba. Hal ini disebabkan aspirin bekerja menghambat enzim

siklooksigenase 1 dan 2 sehingga kadar prostaglandin (PG) menurun. Penurunan prostaglandin yaitu  $\text{PGI}_2$  dan  $\text{PGE}_2$  akan menyebabkan peningkatan kadar asam lambung sebagai faktor agresif sedangkan penurunan  $\text{PGE}_2$  dan  $\text{PGF}_2$  dan penurunan kadar mukus sebagai faktor proteksi. Penggunaan aspirin mengakibatkan peningkatan sekresi asam lambung dan berkurangnya sekresi mukus lambung sehingga dapat terjadi iritasi pada laisan mukosa lambung. (Mateos-aparicio, *et al.*, 2009).

Mekanisme kerja aspirin adalah menghambat enzim siklooksigenase, baik siklooksigenase 1 maupun siklooksigenase 2. Enzim siklooksigenase 1 berfungsi mengubah asam arakidonat menjadi prostaglandin pada jaringan fisiologis sehingga terbentuklah prostasiklin ( $\text{PGI}_2$ ), prostaglandin  $\text{E}_2$  ( $\text{PGE}_2$ ), dan prostaglandin  $\text{F}_2$  ( $\text{PGF}_2$ ). Prostasiklin berfungsi menghambat sekresi asam lambung. Prostaglandin  $\text{E}_2$  ( $\text{PGE}_2$ ) dan prostaglandin  $\text{F}_2$  ( $\text{PGF}_2$ ) berfungsi merangsang sintesis mukus, sekresi bikarbonat, dan peningkatan aliran darah ke mukosa di lambung. Inhibisi sintesis prostaglandin dapat mengganggu pertahanan dan perbaikan mukosa (Frustr, Ulrich, 2007).

Berdasarkan pengalaman empiris serta potensi fitofarmaka yang dimiliki oleh susu kedelai, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian eksperimental untuk mengetahui efek susu kedelai (*glycine max*) dalam menurunkan mencegah kenaikan kadar HCl lambung tikus model gastritis. Untuk itu peneliti membandingkan dengan salah satu obat yang bekerja menghambat sekresi asam lambung yaitu omeprazole.

## 1.2 Identifikasi Masalah.

Berikut identifikasi masalah yang menjadi dasar karya tulis ilmiah ini:

1. Apakah pemberian susu kedelai (*Glycine max*) memiliki efek menurunkan kadar HCl lambung tikus model gastritis.
2. Apakah susu kedelai (*Glycine max*) memiliki efek yang sama dengan omeprazole terhadap proteksi dilihat dari penurunan kadar HCl lambung tikus model gastritis.

### 1.3 Maksud dan Tujuan Penelitian

Maksud dari penelitian ini adalah membuktikan efek pemberian susu kedelai (*Glycine max*) dalam menghambat kenaikan kadar HCl lambung tikus model gastritis.

Tujuan dari penelitian ini adalah menganalisis efek perbandingan susu kedelai (*Glycine max*) dengan omeprazole terhadap proteksi gastritis dilihat dari penurunan kadar HCl lambung tikus model gastritis.

### 1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini dibagi menjadi dua yaitu manfaat akademis dan manfaat praktis. Manfaat akademis yang didapat dari penelitian ini antara lain:

1. Memberikan informasi ilmiah kepada kalangan medis mengenai efek susu kedelai dalam menurunkan kadar HCl lambung.
2. Sebagai masukan kepada para peneliti di bidang medis untuk dapat melakukan pengembangan dan penelitian lebih lanjut mengenai khasiat susu kedelai dalam menurunkan kadar HCl lambung.

Sedangkan untuk keperluan praktis, penelitian ini dapat memberikan informasi kepada masyarakat umum mengenai khasiat susu kedelai sebagai salah satu bahan alternatif gastroprotektif yang berpotensi untuk mengobati gastritis walaupun masih dalam batas penelitian kepastian pada hewan coba.

### 1.5 Kerangka Pemikiran

Gastritis merupakan proses inflamasi pada lapisan mukosa dan submukosa lambung dan secara histopatologi dapat dibuktikan dengan adanya infiltrasi sel-sel radang pada daerah tersebut. Proses inflamasi ini diakibatkan adanya gangguan keseimbangan faktor agresif yaitu terjadi peningkatan asam lambung atau HCl lambung dan faktor defensif yaitu penurunan kadar mukus (Valle, 2008).

Pemakaian aspirin dengan dosis rendah sampai saat ini sebagai antiplatelet untuk jangka panjang sering menimbulkan gastritis. Aspirin merupakan asam organik lemah. Pada lingkungan lumen gaster yang asam ( $\text{pH} < 2,5$ ), aspirin

berada dalam bentuk tidak terionisasi yang secara bebas berdifusi melewati membran sel mukosa. Pada lingkungan intrasel yang memiliki pH relatif lebih basa daripada lumen, aspirin akan terionisasi menjadi ion  $H^+$  dan gugus asam bermuatan negatif. Dalam bentuk ini, aspirin kehilangan kemampuannya berdifusi melewati membran sel dan akhirnya terperangkap di dalam sel mukosa, efek ini dikenal sebagai *ion trapping*. Hal ini menyebabkan kerusakan intrasel secara langsung. Selain itu aspirin mengubah sifat hidrofobik lapisan sawar mukus sehingga mudah ditembus oleh asam lambung. Mekanisme ini merupakan mekanisme lokal aspirin dalam menginduksi gastritis (McQuaid, 2007).

Efek sistemik dalam menginduksi gastritis adalah dengan cara menginhibisi enzim siklooksigenase yang mengakibatkan penurunan prostaglandin, yaitu prostaglandin  $E_2$  ( $PGE_2$ ) dan prostasiklin ( $PGI_2$ ). Dalam keadaan Fisiologis  $PGI_2$  menghambat sekresi asam lambung, sedangkan  $PGE_2$  menstimulasi sekresi mukus pelindung di saluran cerna. Dengan menghambat produksi prostaglandin, aspirin mempengaruhi ketiga komponen pelindung mukosa (Valle, 2008).

Biji kedelai mengandung kadar protein tinggi dan asam amino penyangga asam yang dapat menetralkan HCl lambung. Selain itu, beberapa senyawa yang terkandung dalam kedelai diketahui memiliki efek melindungi mukosa gaster. Asam amino glisin memiliki efek anti ulkus melalui inhibisi sekresi asam gaster (Tariq, Al Moutaery, 1997). Asam linoleat merupakan prekursor prostaglandin E dan menstimulasi pembentukan prostaglandin pada gaster dan duodenum sehingga meningkatkan pelindung mukosa (Hoffman, *et al.*, 1998). Lesitin dan fosfolipid merupakan komponen membran sel dan sawar mukus. Lesitin mempercepat perbaikan dan regenerasi sel, sedangkan fosfotidilkolin memperkuat sawar mukus dan mempertahankan sifat hidrofobiknya. Isoflavin dan vitamin E dikenal sebagai antioksidan yang dapat menangkal kerusakan jaringan akibat radikal bebas. Selain sebagai antioksidan isoflavin dan genistein juga menghambat proses inflamasi, sekresi gastrin histamin, dan HCl lambung pada model gastritis (Fesharaki, dkk., 2006).

Omeprazole merupakan basa lemah (pKa 4-5) yang bersifat lipofilik (mudah larut dalam lemak) dan setelah diabsorpsi di usus halus dapat segera melewati

membran lemak ke kompartemen yang asam (contohnya pada sel parietal kanalukuli). Setelah itu *prodrug* terprotonasi dan menjadi molekul aktif, *kation thiofilik sulfonamid* akan bereaksi dengan  $H^+/K^+ ATPase$  membentuk ikatan kovalen disulfida dan menonaktifkan enzim tersebut secara irreversibel (McQuaid, 2007).

Farmakodinamik dari omeprazole yaitu mampu menghambat baik sekresi asam lambung pada saat makan ataupun puasa. Obat ini memblok tahap akhir dari sekresi asam lambung yaitu memblok reseptor  $H^+/K^+ ATPase$  berbeda dengan  $H_2$  reseptor antagonis. Menurut penelitian, Omeprazolee juga dapat menghambat enzim karbonik anhidrase yang dapat menyebabkan vasokonstriksi (McQuaid , 2007).

## 1.6 Hipotesis

Berikut adalah hipotesis yang digunakan pada penelitian ini

1. Susu kedelai (*Glycine max*) dapat menurunkan kadar HCl lambung pada tikus model gastritis.
2. Susu kedelai (*Glycine max*) memiliki efek yang sama dengan omeprazole.

## 1.7 Metodologi

Penelitian ini adalah eksperimental laboratorik dengan rancangan pemilihan sampel acak lengkap sampel dibagi atas 4 kelompok.

Pada penelitian ini dilakukan uji pemberian susu kedelai pada tikus jantan model gastritis untuk menganalisis pengaruhnya terhadap HCl lambung.

## 1.8 Lokasi dan waktu Penelitian

Penelitian ini mengambil tempat di Laboratorium Farmakologi Klinik Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung. Penelitian dilakukan dalam kurun waktu Desember 2011 – Juni 2012.

### 1.9 Tahap Rencana Kegiatan/ Tahap Kegiatan

Berikut ditampilkan tabel rencana/tahap kegiatan tiap bulan yang dilakukan untuk menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.

	RENCANA KEGIATAN	BULAN KE						
		1	2	3	4	5	6	7
1	<b><u>PERSIAPAN</u></b>							
	- Penentuan topik dan judul	✓						
	- Penelusuran pustaka dan teori	✓	✓					
	- Pembuatan usulan penelitian		✓	✓	✓			
	- Pengadaan alat-alat			✓				
	- Administrasi perizinan							
2	<b><u>PELAKSANAAN</u></b>							
	- Pengumpulan data			✓				
	- Pengerjaan di laboratorium			✓				
3	<b><u>PENGOLAHAN DATA</u></b>							
	- Analisis data						✓	
	- Konsultasi pembimbing	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
4	<b><u>PENYUSUNAN LAPORAN</u></b>							
	- Menulis draft laporan	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	- Penyusunan laporan akhir							✓