

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kejadian gangguan lambung di masyarakat akibat konsumsi aspirin dan OAINS (Obat Anti Inflamasi Non Steroid) jenis lain sebagai obat antitrombotik¹, antiinflamasi, analgesik dan antipiretik masih relatif tinggi¹⁻². dan menjadi salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas³. Aspirin dan OAINS lain dikenal sebagai penyebab utama tukak lambung selain *Helicobacter pylori*⁴⁻⁵. Di Indonesia sendiri belum ada angka pasti tentang gangguan saluran cerna atas akibat aspirin, namun menurut Profil Kesehatan Indonesia 2010, gastritis dan duodenitis menempati urutan ke-8 penyebab kematian (26,9/1000 pasien), dan urutan ke-3 penyebab pasien rawat inap di RSU di Indonesia⁶.

Obat – obat modern yang selama ini digunakan untuk tukak lambung sering kali dirasa mahal oleh masyarakat, memiliki efek samping, dan tidak mencegah kekambuhan³, sehingga perlu dicari alternatif terapi lain yang lebih aman dan efektif. Salah satu alternatif terapi adalah madu yang telah lama digunakan sebagai obat tradisional.

Madu telah lama digunakan sebagai obat tradisional oleh masyarakat di berbagai belahan dunia, baik sebagai obat tukak lambung, diare, nutrisi dan obat luar⁷⁻⁹. Menurut penelitian yang dilakukan Cholid¹⁰ dengan memakai madu sebagai terapi tambahan pada pasien balita diare, dapat mempercepat penyembuhan, sedang menurut penelitian Mahmood¹¹ yang menggunakan kombinasi madu 0,5 g/kgB dengan *Trigonella foenum*, dapat mencegah terjadinya ulkus gaster. Menurut Ali¹² yang mengkombinasikan madu 0,312 g/kgB dengan sukralfat 0,125 dan 0,250 g/kgB pada

tahun 2003 menduga madu memiliki kandungan *sucralfat-like substance* yang memiliki kemampuan gastroprotektor.

Menurut penelitian yang dilakukan Al Mazrooa¹³ dengan memberikan madu dosis bertingkat 1, 3, 5, 7, dan 14 ml/kg, pemberian madu intraluminal tanpa pengenceran pada waktu 30 menit sebelum induksi stress pada tikus, dapat melindungi mukosa gaster lebih baik dibandingkan madu yang diencerkan. Artikel yang ditulis Al Waili¹⁴ yang merangkum berbagai macam penelitian menyatakan luka pada kulit yang diterapi dengan madu menunjukkan edema dan nekrosis berkurang, serta infiltrasi polimorfonuklear dan mononuclear menjadi lebih sedikit. Sebaliknya terjadi peningkatan produksi faktor pertumbuhan, pertumbuhan jaringan granulasi, dan kepadatan pembuluh darah baru di dasar luka.

Madu memiliki aktivitas antioksidan yang berasal dari *flavonoid*, antara lain *pinobanksin*, *pinocembrin*, *quercetin*, *chrysin*, *galangin*, *luteolin* dan *kaempferol*¹⁵. Mekanisme kerja antioksidan tersebut dengan menangkap radikal bebas yang menyebabkan peroksidasi lipid membran sel, meningkatkan enzim COX-2, dan angiogenesis³. *Quercetin* menghambat *Hypoxia Induced Factor-prolyl hydroxylase* (*HIF-prolyl hydroxylase*), mengaktivasi dan stabilisasi *Hypoxia Induced Factor-1* (*HIF-1*) serta menginduksi VEGF pada mukosa yang mengalami inflamasi¹⁶.

Proliferasi berbagai macam tipe sel pada proses penyembuhan luka termasuk tukak lambung dikendalikan oleh berbagai macam faktor pertumbuhan, salah satunya adalah *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). Faktor pertumbuhan ini dihasilkan oleh beberapa tipe sel antara lain sel endotel, makrofag, sel otot polos, *fibroblast*, megakariosit dan sel neoplasma¹⁷⁻¹⁸, yang bersama *Fibroblast Growth Factor-2* (FGF-2) menimbulkan angiogenesis¹⁹ pada proses penyembuhan tukak lambung maupun penyembuhan luka secara umum. Fungsinya merangsang

proliferasi, diferensiasi, migrasi dan pertumbuhan pembuluh kapiler baru⁷. Seghezzi menemukan bahwa pemberian antibodi yang menetralkan VEGF dapat menghambat pertumbuhan kapiler yang hanya dirangsang oleh FGF-2 sebanyak 50-100%¹⁹. Menurut Ferrara, FGF-2 sendirian tidak cukup mampu melakukan angiogenesis secara normal¹⁹. Meskipun begitu, kapiler baru yang dihasilkan masih rapuh sehingga membutuhkan stabilisasi yang dilakukan oleh TGF β (*Transforming Growth Factor β*) dan PDGF (*Platelet Derived Growth Factor*)⁷.

Adanya gambaran histologis pertumbuhan kapiler baru pada peristiwa angiogenesis dan proliferasi fibroblast pada jaringan granulasi merupakan tanda terjadinya penyembuhan⁷. Proliferasi fibroblas dan sel endotel terjadi pada 1-3 hari pertama proses penyembuhan⁷. Pada proses penyembuhan tukak lambung, kepadatan kapiler tertinggi terjadi pada hari ke-4, dan terendah terjadi pada hari ke-7 seperti yang dinyatakan oleh Malara¹⁸. Sedangkan Dudar¹⁷ menyatakan peningkatan skor ekspresi VEGF pada tukak lambung sebanding dengan peningkatan pembentukan pembuluh darah kapiler baru yang tampak sebagai peningkatan kepadatan kapiler.

Penelitian madu asli Indonesia dalam membantu penyembuhan gangguan lambung dengan melihat skor ekspresi VEGF dan angiogenesisnya melalui kepadatan kapiler pada lambung, belum banyak diteliti. Pada penelitian ini, digunakan madu multiflora yang memiliki kadar *quercetin* 72,546% (sehingga relatif mudah ditemukan di masyarakat), dosis 1 g/kgB seperti yang dinyatakan oleh Bogdanov²⁰ selama 3 dan 7 hari. Untuk menginduksi gangguan lambung digunakan aspirin 90 mg selama 7 hari menggunakan metode yang digunakan Djam'an²¹, yang akan kami jelaskan pada BAB IV.

Rumusan masalah

1. Apakah terdapat perbedaan ekspresi VEGF pada lambung tikus Wistar yang diinduksi aspirin 90 mg, pada kelompok yang diberi madu multiflora dosis 1 g/kgB selama 3 dan 7 hari dibandingkan dengan kelompok nonperlakuan.
2. Apakah terdapat perbedaan kepadatan kapiler pada lambung tikus Wistar yang diinduksi aspirin 90 mg, pada kelompok yang diberi madu multiflora dosis 1 g/kgB selama 3 dan 7 hari dibandingkan dengan kelompok nonperlakuan.
3. Apakah terdapat hubungan antara ekspresi VEGF dengan kepadatan kapiler lambung tikus Wistar yang diinduksi aspirin 90 mg?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Membuktikan pengaruh pemberian madu multiflora dosis 1 g/kgB selama 3 dan 7 hari dapat meningkatkan ekspresi VEGF dan kepadatan kapiler hari pada lambung tikus galur wistar yang diinduksi aspirin 90 mg.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis perbedaan ekspresi VEGF pada lambung tikus Wistar yang diinduksi aspirin 90 mg pada kelompok yang diberi madu multiflora dosis 1 g/kgB selama 3 dan 7 hari dibandingkan dengan kelompok nonperlakuan.
2. Menganalisis perbedaan kepadatan kapiler pada lambung tikus Wistar yang diinduksi aspirin 90 mg pada kelompok yang diberi madu multiflora dosis 1 g/kgB selama 3 dan 7 hari dibandingkan dengan kelompok nonperlakuan.
3. Menganalisis hubungan antara ekspresi VEGF dengan kepadatan kapiler lambung tikus Wistar yang diinduksi aspirin.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Madu dapat diterapkan sebagai terapi tambahan pada gangguan lambung yang diinduksi oleh aspirin maupun obat-obat antiinflamasi non steroid lainnya.
2. Sebagai data awal untuk penelitian tentang madu selanjutnya. Karena masih banyak manfaat madu yang masih belum terungkap dalam penyembuhan berbagai macam penyakit khususnya gangguan lambung.

1.5 Keaslian Penelitian

Tabel 1 Beberapa penelitian yang berkaitan dengan madu dan gangguan lambung

| Nama Peneliti | Judul | Perbedaan | Persamaan |
|---|---|--|----------------------|
| Al Mazrooa, Sulaiman ¹³ Tahun 1999 | <i>Effects of honey on stress-induced ulcers in rats</i> | - variabel terikat: gambaran histopatologi dan indeks ulkus - induksi : stres - gastroproteksi | Variabel bebas: madu |
| ATMM Ali Swayeh OA Swayeh ¹² Tahun 2003 | <i>Honey potentiates the gastric protection effects of sucralfate against ammonia-induced gastric lesions in rat</i> | -variabel terikat :jumlah nonprotein sulfhidril dan indeks lesi lambung -induksi: amonia intragastrik | Variabel bebas: madu |
| AA Mahmood A Sidik, I Salmah ¹¹ Tahun 2005 | <i>Anti Ulcer and Gastroprotective Effects of Honey in Combination with Trigonella foenum grecum seeds extract on experimental gastric ulcer in rat</i> | -variabel terikat: gambaran histopatologi dan indeks ulkus - induksi etanol intragastrik | Variabel bebas: madu |
| Agus Suprijono Setyo Trisnadi Henri Perwira Negara ²³ Tahun 2011 | Pengaruh pemberian madu terhadap gambaran histopatologi lambung | Variabel terikat: derajat gastritis dan derajat tukak lambung Induksi: indometasin intragastrik | Variabel bebas: madu |

Pada umumnya, penelitian yang berkaitan dengan madu dan gangguan lambung bersifat gastroprotektif, diberikan sebelum gangguan lambung terjadi. Variabel terikat yang diteliti pada umumnya adalah indeks tukak lambung. Pada penelitian kami, madu diberikan setelah terjadi gangguan lambung, bersifat gastroterapi. Variabel terikat yang akan kami teliti adalah ekspresi VEGF dan kepadatan kapiler pada gangguan lambung.

Tabel 2. Penelitian sebelumnya tentang VEGF dan kepadatan kapiler pada gangguan lambung

| Nama Peneliti | Judul | Perbedaan | Persamaan |
|---|--|---|--------------------------------------|
| B. Malara J. Josko M. Tyrpien P. Malara K. Steplewska Tahun 2005 ¹⁸ | <i>Dynamics of changes in vascular endothelial growth factor (VEGF) expression and angiogenesis in stress induced gastric ulceration in rats</i> | Induksi :stress | Persamaan VEGF dan kepadatan kapiler |
| Dudar, D'Andrea, Stasi D, Perdonne, Wallace Tahun 2008 ¹⁷ | <i>A vascular endothelial growth factor mimetic accelerates gastric ulcer healing in an iNOS-dependent manner</i> | Induksi: kontak serosa lambung dengan asam asetat Variabel bebas: VEGF mimetic | Persamaan VEGF dan kepadatan kapiler |
| Takako A, Takashi O, Hattori Y, Suzuki T, Hosono K, Minamo T Tahun 2010 ²⁴ | <i>Role of microsomal prostaglandin E synthase-1 in the facilitation of angiogenesis and the healing of gastric ulcers</i> | Induksi:asam asetat Variabel bebas: microsomal prostaglandin E synthase-1 | Persamaan VEGF dan kepadatan kapiler |

Persamaan penelitian kami dengan penelitian-penelitian di atas adalah variabel terikat yaitu VEGF dan kepadatan kapiler pada gangguan lambung. Perbedaan dengan penelitian kami, induksi yang digunakan untuk menimbulkan kerusakan mukosa lambung adalah aspirin, dengan variabel bebas madu multiflora.