

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kejadian penyakit lambung, terutama gastritis dan ulkus lambung, masih tinggi di berbagai negara. Gastritis adalah inflamasi pada mukosa lambung yang dapat berlanjut menjadi ulkus ataupun perforasi lambung.^{1,2} Penyebab utama dari penyakit lambung ini adalah pemakaian OAINS(24%) dan infeksi *Helicobacter pylori* (48%).² Amerika Serikat mencatat 500.000 kasus baru¹, 4 juta kasus kambuh penyakit ulkus lambung¹, dan angka kematian 15.000 pasien pertahun³, dimana 75% berusia 25 – 64 tahun³. Kasus ulkus lambung di Britania Raya mencapai 6-20% penduduk dan sebagian besar usia 55 tahun.³ Ulkus lambung merupakan penyebab kematian ke-10 usia 45-50 tahun di Indonesia⁴. Data RS Cipto Mangunkusumo Jakarta tahun 2005 menyebutkan sebanyak 70% dari 1192 pasien mengalami perdarahan saluran cerna bagian atas, dimana disebabkan penggunaan OAINS⁵.

Pengobatan gastritis dan ulkus lambung umumnya ditujukan untuk menghilangkan nyeri/keluhan, menyembuhkan ulkus, mencegah kekambuhan dan mencegah komplikasi³. Tujuan pengobatan ini dapat dicapai dengan cara memperbaiki keseimbangan antara faktor agresif (asam lambung dan pepsin) dan faktor pertahanan mukosa lambung (sekresi mukus, sekresi bikarbonat, aliran darah mukosa, regenerasi epitel dan prostaglandin).²

Penyembuhan gastritis maupun ulkus lambung merupakan proses yang kompleks dan saling terkait, dimana melibatkan mekanisme seluler maupun molekuler.⁶ Mekanisme molekuler ini melibatkan faktor-faktor pertumbuhan dan enzim *Cyclooxygenase(Cox)-2*, yaitu salah satu enzim yang mengkatalisis biosintesis prostaglandin dari substrat Asam Arakhidonat (AA), selain Cox-1. Cox-2 dapat menstimulasi angiogenesis pada proses penyembuhan ulkus lambung.^{6,7,8} Proses penyembuhan dimulai sejak 24 jam sampai 10 hari setelah terjadi inflamasi^{9,10}. Wooten¹¹ menunjukkan terdapat peningkatan Cox-2 pada mukosa lambung yang mengalami inflamasi dan erosi akibat OAINS. Ryo Hatazawa¹² menunjukkan bahwa peningkatan Cox-2 akan terjadi pada 24-48 jam pertama dan akan mencapai puncaknya pada 72 jam setelah ulkus, kemudian menurun hingga hari ke-14. Ekspresi Cox-2 ini seiring dengan penyembuhan ulkus lambung. Sedangkan Fidalgo¹³ juga menunjukkan adanya Cox-2 yang menstimulasi terbentuknya angiogenesis yang berperan dalam penyembuhan ulkus lambung.

Madu adalah salah satu bahan alami telah digunakan dalam pengobatan berbagai penyakit, diantaranya sebagai gastroprotektor. Madu dapat bermanfaat sebagai terapi pada dosis 1 gr/kgBB/hari^{14,15}. Penelitian Ali¹⁶ menunjukkan potensi proteksi madu dosis 0,312 g/kgBB yang dikombinasikan dengan sukralfat 0,250gr/kgBB sebesar 55-77%. Mahmood¹⁷ menunjukkan adanya potensi proteksi kombinasi ekstrak biji buah *Trigonella foenum grecum* dan madu terhadap kerusakan mukosa lambung. Penelitian Almazrooa dan Sulaiman¹⁸ menunjukkan

bahwa pemberian madu tanpa diencerkan secara intraluminal dapat memberikan perlindungan mukosa gaster lebih tinggi dibandingkan madu yang diencerkan. Sedangkan Suprijono⁴ menunjukkan pemberian madu oral pada dosis 75% memberikan pengaruh perbaikan yang signifikan terhadap gambaran histopatologi lambung.

Madu multiflora adalah madu yang bersumber dari bermacam-macam jenis bunga. Madu mengandung berbagai komponen antara lain karbohidrat (95%), yang tersusun atas fruktosa (38,0%), glukosa (30,3%), dan komponen lain yaitu asam organik, protein, asam amino, enzim, mineral, polifenol, vitamin, dan substansi yang memberikan aroma pada madu. Polifenol utama adalah *flavonoid* (misalnya *quercetin*, *luteolin*, *kaempferol*, *apigenin*, *chrysin*, *galangin*), dengan kandungan antara 60 dan 460 µg/100g madu^{19,20,21}. *Quercetin* menangkap radikal bebas pada mukosa yang mengalami inflamasi, menghambat *Hypoxia Induced Factor-prolyl hydroxylase (HIF-prolyl hydroxylase)*, dan mengaktivasi Cox-2. Peningkatan Cox-2 akan menginduksi *Hypoxia Induced Factor-1(HIF-1)* dan VEGF yang berperan pada penyembuhan ulkus lambung^{22,23}.

Penelitian mekanisme potensi madu multiflora dari Indonesia, terhadap ekspresi Cox-2 sebagai substansi yang berperan dalam memperbaiki kerusakan lambung akibat OAINS belum pernah dilakukan. Berdasarkan penelitian Djam'an²⁴, pemberian Aspirin selama 7 hari dapat mengakibatkan kerusakan mukosa lambung berupa erosi hingga ulserasi sejauh dua-pertiga tebal mukosa. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh madu dosis 1gr/kgBB/hari

selama 3 dan 7 hari terhadap skor gambaran histopatologi ekspresi Cox-2 lambung tikus galur wistar yang induksi aspirin dosis 90 mg selama 7 hari.

1.2 Rumusan Masalah

1.2.1 Rumusan Masalah Umum.

Adakah pengaruh madu multiflora (*Mel depuratum*) dosis 1gr/kgBB/hari selama 3 dan 7 hari terhadap skor gambaran histopalogi dan ekspresi Cox-2 lambung tikus wistar yang diinduksi Aspirin?

1.2.2 Rumusan Masalah Umum.

- a. Apakah terdapat perbedaan skor gambaran histopatologi lambung kelompok tikus wistar yang diinduksi Aspirin kemudian diberi madu multiflora (*Mel depuratum*) 1gr/kgBB/hari selama 3 dan 7 hari dengan kelompok tikus yang diinduksi Aspirin tanpa diberi madu.
- b. Apakah terdapat perbedaan skor ekspresi Cox-2 lambung kelompok tikus wistar yang diinduksi aspirin kemudian diberi madu multiflora (*Mel depuratum*) dosis 1 g/kgBB/hari selama 3 dan 7 hari dengan kelompok tikus wistar yang diinduksi Aspirin tanpa madu.
- c. Apakah terdapat hubungan antara skor gambaran histopatologi dengan ekspresi Cox-2 lambung tikus wistar yang diinduksi Aspirin.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Membuktikan pengaruh terapi madu multiflora (*Mel depuratum*) dosis 1 gr/KgBB/hari selama 3 dan 7 hari terhadap skor gambaran histopatologi dan ekspresi Cox-2 pada lambung tikus galur wistar yang diinduksi aspirin.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menganalisis perbedaan skor gambaran histopatologi lambung pada kelompok tikus wistar yang diinduksi aspirin kemudian diberi madu multiflora (*Mel depuratum*) dosis 1g/kgBB/hari selama 3 dan 7 hari dengan kelompok tikus wistar yang diinduksi Aspirin tanpa madu selama 3 dan 7 hari.
2. Menganalisis perbedaan skor ekspresi Cox-2 lambung kelompok tikus wistar yang diinduksi aspirin kemudian diberi madu multiflora (*Mel depuratum*) dosis 1 g/kgBB/hari selama 3 dan 7 hari dengan kelompok tikus wistar yang diinduksi Aspirin tanpa madu selama 3 dan 7 hari.
3. Menganalisis hubungan antara skor gambaran histopatologi dengan ekspresi Cox-2 lambung tikus wistar yang diinduksi Aspirin.

1.4 Manfaat Penelitian.

1. Penelitian ini dapat dijadikan dasar bagi penelitian pengembangan efektivitas madu multiflora sebagai salah satu terapi gastritis dan ulkus lambung.

2. Penelitian ini dapat dijadikan dasar pemberian terapi alternatif ataupun adjuvant pada gastritis dan ulkus lambung.

1.5 Keaslian Penelitian.

Penelitian – penelitian tentang madu dan Cox-2 yang menjadi dasar penyusunan usulan penelitian.

Tabel 1. Penelitian – penelitian madu dan Cox-2 sebelumnya.

NO	Peneliti, tahun	Judul	Persamaan	Perbedaan
1.	AA Mahmood, A sidik, I Salamah. 2005. ¹⁷	<i>Anti Ulcer and Gastroprotective Effects of Honey in Combination with Trigonella foenum grecum seeds extract on experimental gastric ulcer in rat</i>	Variabel yang diperiksa adalah gambaran histopatologi	<ul style="list-style-type: none"> • Induksi ulkus lambung yang digunakan adalah etanol. • Madu bersifat gastroprotektor.
2.	ATMM Swayeh 200. ¹⁶	Ali OA. <i>Honey potentiates the gastric protection effects of sucralfate against ammonia-induced gastric lesions in rats</i>	Variabel yang diperiksa adalah gambaran histopatologi.	<ul style="list-style-type: none"> • Induksi ulkus lambung yang digunakan adalah amonia intragastrik. • Madu bersifat gastroprotektor.
3.	Almazrooa, Sulaiman. 1999. ¹⁸	<i>Effects of Honey on Stress-Induced Ulcers in Rats</i>	Variabel yang diperiksa adalah gambaran histopatologi	<ul style="list-style-type: none"> • Induksi ulkus lambung dengan stress. • Madu bersifat gastroprotektor.
4.	Suprijono A, Trisnadi S, Negara HP, 201. ⁴	Pengaruh pemberian madu terhadap gambaran histopatologi lambung.	<ul style="list-style-type: none"> • Variabel yang diteliti adalah gambaran histopatologi. • Terapi yang digunakan adalah madu. 	<ul style="list-style-type: none"> • Induksi yang digunakan adalah indometasin.
5.	Wooten, 2008. ¹¹	<i>The Role of Cyclooxygenase (Cox-2) in the</i>	Variabel yang diteliti adalah gambaran histopatologi dan	<ul style="list-style-type: none"> • Induksi ulkus lambung yang digunakan adalah

		<i>Canine Proximal Gastrointestinal tract.</i>	ekspresi Cox-2.	panas.. • Terapi yang digunakan adalah OAINS.
6.	Hatazawa R, Tanaka A, Tanigami M et al. 2007. ¹²	<i>Cyclooxygenase-2/prostaglandin E2 accelerates the healing of gastric ulcers via EP4 receptors</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Variabel yang diteliti adalah gambaran histopatologi dan ekspresi dan Cox-2. • Waktu pemeriksaan variable 3 dan 7 hari 	<ul style="list-style-type: none"> • Induksi ulkus lambung yang digunakan adalah kauterisasi panas. • Terapi yang digunakan adalah OAINS. • Model tikus wild type.
7.	Fidalgo SS, Lacave MI, Illanes M. 2004 ¹³ .	<i>Angiogenesis, cell proliferation and apoptosis in gastric ulcer healing. Effect of a selective cox-2 inhibitor</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Variabel yang diperiksa yaitu Ekspresi bFGF, VEGF, proliferasi, apoptosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Induksi ulkus lambung yang digunakan adalah asam asetat intra lumen. • Terapi yang digunakan adalah ibuprofen dan refecoxib.
8.	Djam'an 2008 ²⁴ .	Q, Pengaruh air perasan daun Cyclea barbata Miers(Cincau hijau) terhadap konsentrasi HCl lambung dan gambaran histopatologik lambung tikus galur wistar yang diinduksi Acetylsalicylic acid.	<ul style="list-style-type: none"> • Variabel dan skor gambaran histopatologi lambung. • Dosis Aspirin yang digunakan untuk menginduksi kerusakan lambung 	<ul style="list-style-type: none"> • Bahan gastroprotektor yang digunakan adalah air perasan daun Cincau hijau.

Penelitian ini berbeda dengan penelitian terdahulu, penelitian ini menggunakan tikus wistar yang diinduksi Aspirin 90mg per oral. Dosis yang digunakan 1gr/kgBB/hari selama 3 dan 7 hari. Variable yang dinilai adalah skor gambaran histopatologi dan ekspresi Cox-2. Penilaian ekspresi Cox-2 dengan menggunakan imunohistokimia.