

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Pembangunan kesehatan saat ini dihadapkan pada dua masalah yaitu penyakit menular dan penyakit tidak menular. Penyakit tidak menular semakin meningkat angka morbiditas dan mortalitasnya. Penyakit tidak menular banyak disebabkan oleh gaya hidup yang tidak sehat, kurang aktivitas fisik, pola makan yang tidak sehat, serta gangguan mental emosional (stres). Gangguan pencernaan yang disebabkan kerusakan pada lambung sering ditemukan dalam kehidupan sehari-hari namun gangguan pencernaan ini masih sering diabaikan. Penyakit tukak lambung atau *Peptic Ulcer Disease* (PUD) merupakan salah satu gangguan saluran pencernaan yang paling sering terjadi dan membutuhkan pengobatan yang lebih baik.

Berdasarkan WHO 2011, insiden tukak lambung di dunia sekitar 1,8-2,1 juta dari jumlah penduduk setiap tahun. Insiden tukak lambung di Asia Tenggara sekitar 583.635 dari jumlah penduduk setiap tahunnya. Prevalensi tukak lambung yang dikonfirmasi melalui endoskopis pada populasi di Shanghai sekitar 17,2% yang secara substansial lebih tinggi dari populasi di barat yang berkisar 4,1% dan bersifat asimtomatik.¹ Berdasarkan survey yang dilakukan di beberapa Negara seperti Eropa, Amerika, dan Australia angka kejadian penyakit saluran cerna sebesar 13-48%.² Berdasarkan penelitian yang dilakukan Amerika, *Peptic Ulcer Disease* mempengaruhi sekitar 4,5 juta orang setiap tahun dengan 20% disebabkan *Helicobacter pylori*. Sekitar

180.000 pasien dirawat di rumah sakit setiap tahun, dan sekitar 5000 orang meninggal setiap tahun.² Prevalensi tukak lambung pada laki-laki adalah 11-14% dan pada wanita adalah 8-11%.¹

Penelitian dan pengamatan yang dilakukan oleh Departemen Kesehatan RI angka kejadian tukak lambung di beberapa kota di Indonesia yang tertinggi mencapai 91,6% yaitu di kota Medan, lalu di beberapa kota lainnya seperti Jakarta 50%, Denpasar 46%, Palembang 35,5%, Bandung 32,5%, Aceh 31,7% Surabaya 31,2% dan Pontianak 31,2%.³ Tukak lambung merupakan penyakit gangguan pada saluran gastrointestinal dengan penyebab paling besar karena infeksi *Helicobacter pylori* yaitu sebesar 70%.⁴

Tukak lambung dapat menyebabkan komplikasi perdarahan pada saluran pencernaan, perforasi atau terbentuknya lubang pada dinding lambung, obstruksi usus, kekambuhan, kanker bahkan kematian.⁴ Pengobatan tukak ditujukan untuk meningkatkan kualitas hidup pasien, menghilangkan keluhan, menyembuhkan tukak, mencegah perdarahan, kekambuhan dan komplikasi.¹

Pencegahan terbentuknya tukak lambung diantaranya dengan cara pemberian obat yang dapat berfungsi sebagai *sitoprotektif* (pelindung mukosa). Beberapa obat yang digunakan dalam pengobatan tukak lambung adalah ranitidine, cimetidine, omeprazole, aluminium hidroksida, magnesium hidroksida dan sukralfat.⁵ Terapi pengobatan untuk tukak lambung tergantung dengan penyebabnya, dalam terapi tukak lambung diperlukan kombinasi obat. Untuk pengobatan yang disebabkan dari *H.pylori* memerlukan kombinasi dua jenis antibiotik dengan PPI (*Proton Pump Inhibitor*), sedangkan kombinasi

H₂ reseptor antagonis, PPI atau sukralfat dapat digunakan untuk terapi yang disebabkan NSAID (*Non Steroid Anti Inflammatory Drugs*).⁵ Namun penggunaan obat-obat tersebut contohnya seperti sukralfat ini memiliki risiko atau efek samping yang ditimbulkan dan perlu mendapat perhatian diantara reaksi yang tidak diinginkan yaitu kontipasi, insomnia, gatal-gatal, sakit perut, dan muntah.⁶ Contoh lainnya adalah ranitidine, BPOM telah menginformasikan bahwa pada tanggal 13 September 2019 *US Food and Drug Administration (US FDA)* dan *European Medical Agency (EMA)* mengeluarkan peringatan tentang adanya temuan cemaran *N-Nitrosodimethylamine (NDMA)* dalam kandungan ranitidine yang dapat menyebabkan karsinogen apabila dikonsumsi diatas ambang batas dalam jangka waktu yang lama.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Bagus (2016) di RS Keluarga Sehat Pati Tahun 2015 ditemukan kasus pada pasien yang menderita gangguan lambung (dispepsia, gastritis, tukak peptik) total 105 pasien, sebanyak 66 pasien memiliki kasus interaksi obat, diantaranya 34 pasien mengalami interaksi mekanisme farmakodinamik dan 32 pasien mengalami interaksi mekanisme farmakokinetik. Interaksi obat pada fase farmakodinamik sebanyak 10 pasien yaitu pada obat antasida dengan ondansentron sedangkan interaksi obat pada fase farmakokinetik sebanyak 7 pasien yaitu pada obat omeprazole dengan diazepam.⁷

Efek yang dikehendaki dan efek yang tidak dikehendaki merupakan hasil dari interaksi obat, dimana efek obat tersebut dapat berubah karena obat

lain, makanan atau minuman. Efek dari suatu obat yang tidak dikehendaki menghasilkan toksisitas atau efek samping karena meningkatnya kadar plasma dalam darah, maupun sebaliknya kadar obat dalam plasma menurun sehingga hasil terapi yang dicapai tidak optimal.⁸ Efek yang tidak dikehendaki dari interaksi obat dapat diminimalisir dengan cara memonitoring Pemantauan Terapi Obat (PTO) yang bertujuan untuk meningkatkan efektivitas terapi dan meminimalkan resiko Reaksi Obat yang Tidak Dikehendaki (ROTD).⁹ Oleh sebab itu, maka dibutuhkan pencarian obat yang lebih baik dengan memiliki toksisitas rendah namun memiliki aktivitas penghambatan asam lambung dan tukak yang poten. Obat bahan alam memiliki nilai terapeutik dengan toksisitas rendah sehingga aman digunakan sebagai terapi pengobatan.¹⁰

Keputusan Menteri Kesehatan RI Nomor 121/MEI/KES/SK/III/2008 bahwa dalam meningkatkan pelayanan kesehatan yang aman dengan medik herbal sebagai bagian dari pengobatan komplementer alternative.¹¹

Sejak zaman nenek moyang, masyarakat Indonesia sudah mengenal pengobatan dengan pengobatan tradisional yang dibuat dari tanaman berkhasiat. Produk tanaman atau produk alami memiliki peran penting dalam pencegahan dan pengobatan penyakit melalui aktifitas antioksidan, menghambat pertumbuhan bakteri dan modulasi jalur genetik. Pengelolaan bahan alami sebagai pengobatan, menjadi antusias diteliti karena efek samping yang rendah.¹² Indonesia memiliki beberapa tanaman obat yang digunakan untuk tukak lambung salah satunya adalah kulit batang mimba.

Mimba (*Azadirachta indica* A.Juss.) merupakan tumbuhan liar yang terdapat di hutan, tanah tandus, atau juga bisa ditemukan di tepi-tepi jalan. Tumbuhan ini tersebar di Negara tropis seperti Vietnam, Bangladesh, Pakistan, Srilanka, Myanmar dan Indonesia namun populasi tanaman ini terbanyak di India yaitu mencapai 14-16 juta pohon.¹³ Di Indonesia mimba banyak tumbuh di Lombok, Jawa Barat, Jawa Timur, Jawa Tengah, Nusa Tenggara Barat dan paling banyak di Bali. Mimba memiliki kegunaan sebagai penyembuhan penyakit kulit, antiinflamasi, antiarthritic, antipiretik, hipoglikemik, ulkus antigastrik, antijamur, antibakteri, antitumor, dan insektisida.¹⁴

Ekstrak air kulit batang mimba (*Azadirachta indica* A.Juss.) memiliki antisekresi yang kuat dan antitukak pada percobaan menggunakan hewan dan manusia.¹⁰ Aktivitas antisekresi terjadi melalui penghambatan H^+/K^+ -ATPase, sedangkan antisekresi terjadi akibat hambatan terhadap sekresi asam peptide encer, penghambatan deplesi mukus lambung, pencegahan kerusakan lapisan mukosa oksidatif yang disebabkan oleh penurunan kadar glutathion, peroksida lipid yang merupakan penyebab utama terjadinya lesi lambung.¹⁵ Senyawa glikosida fenol merupakan salah satu senyawa yang terkandung di dalam mimba dan memiliki aktivitas penghambatan sekresi dan aktivitas antiulcer.¹⁶

Dalam penelitian Raji Y, dkk, 2004 menunjukkan bahwa ekstrak kulit batang mimba (100-800 mg/kg secara peroral, 100-250mg/kg secara intraperitoneal) yang diberikan pada tikus, secara signifikan dapat

menginhibisi tukak lambung yang diinduksi dengan indometasin.¹⁷ Didukung dengan penelitian Bandyopadhyay U, dkk, 2002 bahwa pemberian dosis tunggal ekstrak kulit batang mimba 1 gr/kg dalam satu hari dan diaplikasikan dengan pemberian 0,6 gr/kg selama 15 hari tidak ditemukan efek toksisitas (dibawah LD50).¹⁵ Sehingga dapat ditoleransi dengan baik oleh tikus tanpa efek samping yang signifikan dan dapat dibuktikan bahwa ekstrak kulit batang mimba dapat menghambat asam kurang lebih ekuipaten terhadap ranitidine dan omeprazole.¹⁵ Pada uji klinik yang dilakukan Bandyopadhyay U, dkk, 2004 pemberian ekstrak kulit batang mimba pada pasien tukak lambung dalam sediaan kapsul dosis 30-60 mg dua kali sehari selama 10 minggu memberi efek penyembuhan hampir sempurna.¹⁸

Urgensi pada penelitian ini berdasar bahwa ranitidine dapat membantu mengurangi keasaman lumen lambung tetapi memiliki kandungan *N-Nitrosodimethylamine (NDMA)* diambang batas yang mengakibatkan karsinogen. Berdasarkan hasil-hasil penelitian telah membuktikan keberhasilan obat alami dari ekstrak kulit batang mimba (*Azadirachta indica*) memiliki kemampuan dalam penyembuhan tukak lambung. Namun, sejauh ini belum ada hasil penelitian yang menjelaskan aktivitas dan mekanisme aksi sediaan *fast disintegrating tablets* ekstrak kulit batang mimba (*Azadirachta indica*) sebagai gastroprotektor yang aman dikonsumsi. Diharapkan formulasi baru dalam sediaan *fast disintegrating tablets* dapat membuktikan sebagai gastroprotektor yang efektif dan dapat meningkatkan kemampuan bioaktif dalam ekstrak untuk berdifusi sehingga meningkatkan kemampuan pengganti

ranitidine sebagai gastroprotektor dengan menghambat indeks tukak, menurunkan kadar asam lambung, dan menghambat aktivitas COX.

Berdasarkan penelitian diatas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang Aktivitas dan mekanisme aksi sediaan *fast disintegrating tablets* dari ekstrak kulit batang mimba (*Azadirachta indica* A.Jus) sebagai gastroprotektor melalui aktivitas aksi anti tukak dan mekanisme aksi antiinflamasi.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut dapat di rumuskan beberapa masalah antara lain:

1. Prevalensi tukak lambung setiap tahun meningkat yang disebabkan karena masyarakat masih sering mengabaikan gangguan pencernaan ini. Kejadian tukak lambung menjadi salah satu masalah kesehatan masyarakat.
2. Tukak lambung dapat menjadi komplikasi seperti pendarahan dan perforasi apabila tidak melaksanakan terapi seperti terapi non medikamentosa (pola makan, stress) ataupun medikamentosa (obat sitoprotektor).
3. Pengobatan dengan bahan alam akan memberikan toksisitas rendah.
4. Pengobatan dengan menggunakan bahan alam seperti ekstrak kulit batang mimba (*Azadirachta indica* A.Juss) dalam sediaan *fast disintegrating tablet* belum pernah dilakukan penelitian.

Berdasarkan perumusan masalah dapat disusun rumusan masalah sebagai berikut:

a. Rumusan Masalah Umum

Apakah pemberian ekstrak kulit batang mimba (*Azadirachta indica* A.Juss), sediaan *fast disintegrating tablets*, tablet biasa, dan obat ranitidin memiliki perbedaan efektifitas sebagai gastroprotektor dengan mengkaji aktivitas antitukak dan mekanisme aksi antiinflamasi pada tikus putih jantan *Wistar*?

b. Rumusan Masalah Khusus

- i. Apakah perbedaan pemberian ekstrak kulit batang mimba (*Azadirachta indica* A. Juss) dan obat ranitidin berpengaruh terhadap efektifitas penurunan indeks tukak pada tikus putih jantan *wistar* sebagai gastroprotektor?
- ii. Apakah perbedaan pemberian *fast disintegrating tablets* dan tablet biasa dari ekstrak kulit batang mimba (*Azadirachta indica* A. Juss) berpengaruh terhadap efektifitas penurunan indeks tukak dan kadar asam lambung pada tikus putih jantan *wistar*?
- iii. Apakah perbedaan pemberian *fast disintegrating tablets* dari ekstrak kulit batang mimba (*Azadirachta indica* A. Juss) dan obat ranitidin berpengaruh terhadap efektifitas penurunan indeks tukak dan kadar asam lambung pada tikus putih jantan *wistar*?
- iv. Apakah perbedaan pemberian *fast disintegrating tablets*, tablet biasa dari ekstrak kulit batang mimba (*Azadirachta indica* A. Juss), dan obat

ranitidin dapat menurunkan indeks tukak dan kadar asam lambung mencapai lambung normal pada tikus putih jantan *wistar*?

- v. Apakah perbedaan pemberian *fast disintegrating tablets*, tablet biasa dari ekstrak kulit batang mimba (*Azadirachta indica* A. Juss), dan obat ranitidin dapat menurunkan ekspresi COX-2?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan perbedaan efektifitas ekstrak kulit batang mimba (*Azadirachta indica* A.Juss), sediaan *Fast Disintegrating Tablet*, tablet biasa, dan obat ranitidin sebagai gastroprotektor melalui aktivitas antitukak dan mekanisme aksi antiinflamasi pada tikus putih jantan *wistar*.

2. Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui perbedaan pemberian ekstrak kulit batang mimba (*Azadirachta indica* A.Juss) sebagai gastroprotektor.
- b. Untuk mengetahui perbedaan pemberian tablet *fast disintegrating* dan tablet biasa dari ekstrak kulit batang mimba (*Azadirachta indica* A. Juss) melalui penghitungan indeks tukak dan penurunan kadar asam lambung.
- c. Untuk mengetahui perbedaan pemberian *fast disintegrating tablet* dari ekstrak kulit batang mimba (*Azadirachta indica* A. Juss) dan obat ranitidin melalui penghitungan indeks tukak dan penurunan kadar asam lambung.

- d. Untuk mengetahui pemberian *fast disintegrating tablet*, tablet biasa dari ekstrak kulit batang mimba (*Azadirachta indica* A. Juss) dan obat ranitidin dapat menurunkan indeks tukak dan kadar asam lambung mencapai lambung normal
- e. Untuk mengetahui pemberian *fast disintegrating tablets*, tablet biasa dari ekstrak kulit batang mimba (*Azadirachta indica* A. Juss), dan obat ranitidin dapat menurunkan ekspresi COX-2

D. Manfaat Penelitian

1. Bagi Program Studi

Memberikan masukan dan informasi dalam rangka pengembangan program Studi Magister Epidemiologi mengenai pengobatan tradisional yang berkaitan dengan pencegahan dan pengendalian tukak lambung dalam sediaan tablet

2. Bagi Masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kemudahan masyarakat dalam melakukan terapi pengobatan dan tidak memberikan efek samping dalam penggunaannya

3. Bagi peneliti

Menambah wawasan bagi para peneliti dan menjadi referensi mengenai pengembangan mimba sebagai obat tradisional untuk gastroprotektor tukak lambung dan pembuatan *fast disintegrating tablet*.

E. Keaslian Penelitian

Tabel 1.1 Keaslian Penelitian

No	Judul Penelitian	Nama Peneliti	Desain	Tahun	Hasil
1	Formulasi sediaan granul mukodashif kombinasi ekstrak kulit batang mimba (<i>Azadirachta Indica A.Juss</i>) dan Kunyit (<i>Curcuma domestica Val</i>)	Khairunnisya	Eksperimen	2011	Formula dengan kombinasi HPMC dan Carbopol (2:1) memiliki daya mukodadhesif yang terbaik dengan pelekatan 98,67% pada uji biodhesif in vitro dan 38,00% pada uji wash off
2	Uji efektifitas gastroprotektor kombinasi ekstrak rimpang kunyit dan kulit batang mimba pada tikus putih jantan yang diinduksi dengan asetosal.	Dini Kusumaningtyas	Eksperimen	2010	Dosis kombinasi efektif yaitu ekstrak kunyit dengan dosis 50 mg/kg bb dan ekstrak kulit batang mimba dengan dosis 250 mg/kg dengan ditinjau dari indeks ulkus terkecil yang mendekati kelompok kontrol normal dengan nilai inhibisi ulkus 68,42%
3	Effect of <i>Azadirachta Indica</i> Extract on Gastric Ulceration and Acid Secretion in Rats	Raji Y, dkk	Eksperimen	2004	Ekstrak kulit batang mimba memiliki agen antiulcer yang bertindak melalui reseptor histamine H(2).

No	Judul Penelitian	Nama Peneliti	Desain	Tahun	Hasil
					Pemberian 800 mg/kg peroral menyebabkan 100% sitoproteksi terhadap indometasin (40mg/kg)
4	Clinical Studies on The Effect of Neem (<i>Azadirachta Indica</i>) Bark Extract on Gastric Secretion and Gastroduodenal Ulcer	Bandyopadhyay U, dkk	Eksperimen	2004	Ekstrak kulit batang mimba memiliki potensi terapi untuk mengendalikan hipersekresi lambung, gastroesofageal dan gastroduodenal dengan pemberian dosis 30-60 mg dua kali sehari selama 10 minggu yang diberikan langsung pada pasien dalam sediaan kapsul.
5	Gastroprotective Effect of Neem (<i>Azadirachta Indica</i>) bark extract: possible involvement of H(+)-K(+)-ATPase inhibition and Scavenging of Hydroxyl Radical.	Bandyopadhyay U, et al	Eksperimen	2002	Ekstrak kulit batang mimba memiliki potensi terapeutik untuk pengendalian hiperakiditas dan ulkus lambung. Pemberian dosis ekstrak 0,6 gr/kg setiap hari selama 15 hari ditoleransi dengan baik dan dibawah LD50.

Perbedaan penelitian ini dengan penelitian – penelitian terdahulu ialah metode yang digunakan dan sediaan formulasi pada penelitian dari

kulit batang mimba. Maka dari perbedaan penelitian ini dapat dilihat dari variabel independennya yaitu sediaan *fast disintegrating tablets* dari ekstrak batang mimba (*Azadirachta indica* A.Juss). Desain penelitian yang digunakan dalam penelitian ini ialah desain eksperimen sederhana atau *Post test only control group design*. Penelitian ini dilakukan di laboratorium terpadu Universitas Diponegoro, laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada dan laboratorium hewan coba Pusat Antar Universitas (PAU) Universitas Gadjah Mada.

F. Ruang Lingkup

1. Lingkup Keilmuan

Bidang ilmu yang diteliti adalah ilmu epidemiologi dalam pengendalian penyakit tidak menular (PTM) dan farmakoepidemiologi.

2. Lingkup Metode

Jenis penelitian ini adalah eksperimen sederhana (*true experiment design*) dengan rancangan penelitian *Post test only control group design*.

3. Lingkup Sasaran

Sediaan formulasi *fast disintegrating tablets* ekstrak kulit batang mimba (*Azadirachta indica* A.Juss) sebagai gastroprotektor dengan sasaran tikus putih jantan wistar dalam model tukak lambung.

4. Lingkup Waktu

Penelitian ini dilakukan pada bulan Oktober-Desember 2019

5. Lingkup Tempat

Penelitian ini akan dilakukan di beberapa laboratorium, yaitu :

- a. Laboratorium Ekologi dan Biosistematik Fakultas MIPA Universitas Diponegoro untuk melakukan determinasi kulit batang mimba (*Azadirachta indica* A.Juss)
- b. UPT Laboratorium Terpadu Universitas Diponegoro untuk melakukan proses ekstraksi kulit batang mimba (*Azadirachta indica* A.Juss)
- c. Laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada dalam proses pembuatan tablet cepat larut (*fast disintegrating tablets*)
- d. Laboratorium Hewan Coba Pusat Antar Universitas (PAU) Universitas Gadjah Mada dalam pelaksanaan perlakuan terhadap hewan coba.
- e. Laboratorium Fakultas Kedokteran Hewan (FKH) Universitas Gadjah Mada untuk pengujian dan pembacaan hasil preparat histopatologi organ lambung.