

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

*Peptic Ulcer Disease* (PUD) adalah kondisi terjadinya erosi mukosa pada dinding lambung di lapisan submukosa atau lebih dalam dan juga pada lapisan duodenum. Terdapat 2 jenis *peptic ulcer disease* yaitu *gastric ulcer* dan *duodenal ulcer* (Teja *et al.*, 2018). Faktor-faktor pencetus terjadinya *peptic ulcer* terutama yaitu *Helicobacter Pylori* (H.Pylori), *Non Steroid Antiinflammatory Drug* (NSAID), peningkatan sekresi asam lambung dan penyebab lainnya seperti stres, merokok, makanan pedas dan kekurangan nutrisi. *Peptic Ulcer* juga disebabkan oleh ketidakseimbangan atau perbedaan antara faktor agresif dan faktor defensif. Faktor-faktor agresif seperti pepsin, *reflexive bile*, leukotrien (LT), *reactive oxygen species* (ROS) dan faktor defensif seperti mukosa lambung, prostaglandin, Nitric Oxide (NO), sekresi bikarbonat, resistensi mukosa, aliran darah mukosa, antioksidan non-enzimatik dan beberapa *growth factor* (Silva, 2011).

Data epidemiologi menunjukkan bahwa *peptic ulcer* merupakan kondisi yang relatif umum terjadi di seluruh dunia, dengan kejadian tahunan mulai dari 0,10% hingga 0,19% untuk *peptic ulcer* yang didiagnosis dokter dan dari 0,03% hingga 0,17% untuk *peptic ulcer* yang didiagnosis selama rawat inap (Tiwari *et al.*, 2016). Menurut data WHO (2017), kematian yang disebabkan oleh *Peptic Ulcer Disease* (PUD) di Indonesia mencapai 17.494 atau 1,04% dari total kematian. Indonesia menempati peringkat ke-14 dunia untuk penyakit *peptic ulcer* dengan angka kematian yang berdasarkan usia adalah 9,56 per

100.000 penduduk. Studi yang dilakukan di Indonesia, di antara 550 pasien dengan dispepsia yang menjalani pemeriksaan endoskopi diperoleh hasil yang menderita gastritis (44,7%), duodenitis (6,5%), *peptic ulcer* (3,6%), dan ulkus duodenum (8,2%) (Simadibrata dan Adiwinata, 2017).

Stress menjadi hal yang sering terjadi pada masyarakat dunia saat ini. Stress digambarkan sebagai kondisi gangguan mood, termasuk kecemasan dan depresi (Bale, 2005). Depresi dapat meningkatkan resiko terjadinya *peptic ulcer*, dimana kemungkinan terjadinya *peptic ulcer* pada populasi yang didiagnosa mengalami depresi 9,47% lebih tinggi dibandingkan populasi yang tidak mengalami depresi. Pasien dengan depresi memiliki resiko mengalami *peptic ulcer* dengan mekanisme yang mungkin dapat dikaitkan dengan HPA axis (Hsu *et al.*, 2015). HPA axis terkait erat dengan stres, terbukti dari adanya gangguan pada HPA axis pasien yang mengalami depresi (Hsu *et al.*, 2015).

Saraf vagus merupakan sistem persyarafan yang mempengaruhi transmisi saraf monoaminergik, aktivitas HPA axis, proses neurotropik di otak, serta peradangan sentral dan perifer. Saraf vagus memainkan peran sentral dalam regulasi sekresi asam lambung dan rilis gastrin. Pemotongan saraf vagus (vagotomi) menghasilkan penghambatan sekresi asam basal dan post prandial masing-masing 85 persen dan 50-60 persen. (Debasa dan Carvajal, 1995).

*Selective Serotonin Reuptake Inhibitor* (SSRI) adalah golongan antidepresan yang paling banyak digunakan untuk pengobatan depresi. SSRI menghasilkan efek terapeutik dengan memblokir transporter serotonin (SERT) yang menghasilkan peningkatan kadar serotonin (5-HT) ekstraseluler (Siesser *et al.*, 2013). Obat antidepresan SSRI

memiliki efek penghambatan perkembangan *ulcer* pada lambung bila diberikan sebelum perlakuan stres. Hal tersebut ditandai dengan hasil gambaran histopatologi yang membaik, berkurangnya indeks *ulcer* dan perdarahan intraluminal serta peningkatan permeabilitas vaskular yang signifikan jika dibandingkan dengan kelompok kontrol masing-masing model (Saxena dan Shingh, 2011). Fluvoxamine, salah satu antidepresan golongan SSRI, dosis 50 mg/kg dan 100 mg/kg dapat menurunkan *ulcer area* dan perdarahan intraluminal pada mencit yang diinduksi stres selama 6 jam atau dengan pemberian NSAID (Khotib *et al.*, 2019). Namun sebaliknya, pemberian fluvoxamine 100 mg/kg setelah terjadinya *gastric ulcer (post-treatment)* pada hewan coba justru menghambat perbaikan mukosa lambung. Hambatan tersebut dilihat berdasarkan parameter gambaran histologi lambung, *ulcer area* dan perdarahan intraluminal (Islamiyah, 2017).

Reseptor 5-HT<sub>3</sub> diekspresikan dalam sel-sel imun termasuk monosit, sel T, dan sel dendritik, juga *macrophage-like synovial cells*, dimana sel-sel tersebut berperan terhadap pengeluaran mediator inflamasi yang menunjukkan adanya kerusakan sel pada proses peradangan (Kato, 2013). Sehingga, terdapat keterkaitan antara reseptor 5-HT<sub>3</sub> dengan proses inflamasi tersebut, dibuktikan dengan menggunakan antagonis selektif reseptor 5-HT<sub>3</sub> yaitu ondansetron, dimana selain sebagai antiemetik juga memiliki efek sebagai antiulcer pada saluran pencernaan yang ditandai dengan penurunan asam lambung dan pepsin yang berperan sebagai faktor agresif pada *ulcer* dan juga melalui penurunan mediator pro-inflamasi seperti iNOS, TNF- $\alpha$ , MCP-1, MIP-2 (Kato *et al.*, 2012; Ye *et al.*, 2018; Ramesh *et al.*, 2009). Namun, studi lain menunjukkan aktivasi reseptor 5-HT<sub>3</sub> menunjukkan adanya perbaikan pada kerusakan lambung karena

peningkatan dari sekresi mukus melalui stimulasi *serotonergic terminal* pada mukosa gastroduodenal yang berperan dalam pengeluaran serotonin dari EC sel (Debnath dan Guha, 2007; Debnath *et al.*, 2011).

Berdasarkan data-data di atas menunjukkan kemungkinan terdapat keterkaitan antara aktivasi reseptor 5-HT<sub>3</sub> oleh serotonin terhadap perlambatan perbaikan *gastric ulcer* dengan pemberian antidepresan SSRI yang meningkatkan pelepasan serotonin bila diberikan pasca perlakuan stres, dimana dengan adanya aktivitas antiulcer dari antagonis reseptor 5-HT<sub>3</sub> diduga dapat menurunkan efek perlambatan perbaikan *ulcer* tersebut. Akan tetapi, sampai saat ini belum ada penelitian yang menghubungkan efek pemberian antagonis reseptor 5-HT<sub>3</sub> dan antidepresan fluvoxamine terhadap perbaikan mukosa lambung. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian mengenai efek pemberian antagonis reseptor 5-HT<sub>3</sub> dan antidepresan fluvoxamine terhadap perbaikan mukosa lambung dengan *gastric ulcer* yang diinduksi stres.

## 1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah:

Bagaimana efek pemberian antagonis reseptor 5-HT<sub>3</sub> terhadap perbaikan mukosa lambung oleh SSRI pada hewan dengan *gastric ulcer* yang diinduksi stres?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dilakukan penelitian ini adalah untuk menganalisis efek pemberian antagonis reseptor 5-HT<sub>3</sub> terhadap perbaikan mukosa lambung oleh SSRI pada hewan dengan *gastric ulcer* yang diinduksi

stres dilihat dari parameter *ulcer* area (mm<sup>2</sup>), dan perdarahan intraluminal.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran mengenai efek pemberian antagonis reseptor 5-HT<sub>3</sub> terhadap perbaikan mukosa lambung oleh SSRI pada hewan dengan *gastric ulcer* yang diinduksi stres.