

NE	: Norepineprin
MAOI	: <i>Monoamine Oxidase Inhibitor</i>
PVN	: <i>Paraventricular nucleus</i>
CNS	: <i>Central nervous system</i>
PPI	: <i>Proton Pump Inhibitor</i>
CYP	: <i>Cytochrome</i>
IBS-D	: <i>Irritable Bowel Syndrome-Diarrhoea</i>
EPSPs	: <i>Slow Excitatory Postsynaptic Potentials</i>
GABA	: <i>Gamma Aminobutyric Acid</i>
SSP	: Sistem Saraf Pusat

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Peptic Ulcer Disease (PUD) atau tukak peptik adalah salah satu kelainan pada saluran pencernaan yang ditandai dengan adanya kerusakan mukosa yang meluas ke submukosa atau muskularis propria akibat adanya sekresi pepsin dan asam lambung. PUD paling sering terjadi pada lambung (*gastric ulcer*) dan duodenum proksimal (*duodenal ulcer*) serta jarang terjadi pada esofagus bagian bawah, duodenum distal, dan jejunum (Fazalda *et al.*, 2018; Kuna *et al.*, 2019). Menurut data terbaru *World Health Organization* (WHO) yang diterbitkan pada tahun 2017 diketahui jumlah kematian akibat *peptic ulcer* di Indonesia mencapai 1,04% yang diperoleh dari angka kematian 17.494 per 100,000 penduduk (WHO, 2019). Data tersebut mengalami peningkatan dari tahun 2011 yang menyebutkan bahwa jumlah kematian akibat *peptic ulcer* di Indonesia sebanyak 0,99% (WHO, 2011). Di Indonesia, berdasarkan profil kesehatan Indonesia tahun 2007, *gastric ulcer* dan *duodenal ulcer* berada di urutan ke-14 pola penyakit yang menyebabkan kematian untuk semua umur dengan proporsi kematian sebesar 1,7% (Depkes RI, 2009).

Patofisiologi *gastric ulcer* dipahami sebagai suatu ketidakseimbangan antara faktor agresif (seperti asam lambung, pepsin, leukotrin, maupun *Reactive Oxygen Species* (ROS)) dengan faktor protektif (seperti prostaglandin (PG), aliran darah mukosa, dan bikarbonat) (Berardi dan Welage, 2008; Ketuly *et al.*, 2013). Beberapa faktor *gastric ulcer* yang umum terjadi seperti infeksi *Helicobacter pylori*, penggunaan obat *Non Steroidal Anti Inflammatory Drug* (NSAID), dan stres (Berardi dan Welage, 2008) serta faktor resiko lain seperti konsumsi alkohol, merokok, obesitas,

dan konsumsi kopi dapat memberikan efek pada ketidakseimbangan antara faktor agresif dan protektif tersebut (Zatorski, 2017).

Bakteri *H. pylori* dapat menyebabkan terjadinya luka pada mukosa gastroduodenal melalui a) merusak mukosa secara langsung, b) adanya respon terhadap inflamasi, dan c) hypergastrinemia dan peningkatan sekresi asam lambung (Berardi dan Welage, 2008). Sedangkan obat-obat NSAID dapat menyebabkan kerusakan mukosa lambung melalui dua cara, yaitu secara lokal (iritasi langsung) dan sistemik (penghambatan sintesis prostaglandin) (Berardi dan Welage, 2008; Lanas dan Chan, 2017).

Penyebab lain *gastric ulcer* yang sering terjadi adalah stres. Stres dapat digambarkan sebagai kondisi kelainan mood, termasuk *anxiety* dan depresi (Bale, 2005). Stres dianggap penting dalam patogenesis pembentukan *ulcer*, baik stres fisik maupun stres psikologis (Moriya *et al.*, 2011). Menurut penelitian yang dilakukan Zhang *et al.* (2012), ada keterkaitan antara depresi dengan *ulcer*. Hal tersebut dibuktikan dengan hasil pengujiannya menunjukkan tingginya *index ulcer* pada tikus yang mengalami *Chronic Stress Depression* (CSD) dan *Chronic Psychological Stress Ulcer* (CPSU) dibanding tikus pada kelompok kontrol. Respon stres berhubungan dengan aktivasi HPA Axis. Adanya stres akan meningkatkan aktivasi dari *Hypothalamus-pituitary-adrenocortical* (HPA) Axis. Aktivasi HPA Axis tersebut menyebabkan sekresi *Corticotropin Releasing Hormon* (CRH) meningkat dan kelenjar pituitari merespon CRH dengan melepaskan *Adrenocorticotrophic hormone* (ACTH) untuk merangsang korteks adrenal melepaskan glukokortikoid lebih banyak (kortisol pada manusia atau kortikosteron pada rodent) dalam sirkulasi sistemik (Tanke, 2009; Konturek *et al.*, 2011). Kortisol akan menghambat fosfolipase A2, dimana hambatan pada fosfolipase A2 akan menurunkan sintesis prostaglandin (Klein-Nulend *et al.*, 1991). Salah satu peran penting prostaglandin dalam mukosa lambung adalah menjaga aliran darah yaitu sebagai vasodilator. Ketika sintesis

prostaglandin menurun karena stressor, maka terjadi penurunan vasodilatasi dan terjadi vasokonstriksi sehingga terjadi penurunan aliran darah pada mukosa lambung yang menyebabkan efek proteksi dari prostaglandin berkurang (Hoogerwerf dan Parischa, 2006) dan dapat meningkatkan resiko terjadinya *gastric ulcer*.

Beberapa penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa obat antidepresan memiliki efek dalam mengurangi terjadinya *gastric ulcer*. Antidepresan golongan *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor* (SSRI) yaitu Fluvoxamine dapat mengurangi *gastric ulcer* yang diinduksi stres dan dilihat melalui penurunan *ulcer area*, *ulcer index*, *ulcer score* serta parameter biokimia seperti penurunan *Lipid Peroxidation* (LPO) dan peningkatan *Catalase* (CAT), *Superoxide dismutase* (SOD) (Elsaed *et al.*, 2018). Selain itu, penelitian terbaru juga menunjukkan fluvoxamine dosis 50 mg/kg dan 100 mg/kg dapat menurunkan indeks *ulcer* dan perdarahan intraluminal serta meningkatkan ekspresi protein Hsp70, dimana protein ini merupakan salah satu marker pertahanan lambung. Peningkatan ekspresi protein Hsp70 tersebut terjadi karena adanya pengikatan reseptor sigma-1 oleh fluvoxamine yang dapat merusak ikatan reseptor sigma-1 dengan Hsp70 (Khotib *et al.*, 2019)

Pada hewan coba tikus, pemberian obat anti depresan golongan SSRI menurunkan kondisi stres melalui hambatan aktivasi HPA Axis, karena SSRI dapat memperbaiki kontrol umpan balik dengan cara meningkatkan jumlah dan fungsi *Mineralcorticoid receptor* (MR) terutama di *hippocampus* (Pariante *et al.*, 2004). Hambatan aktivasi HPA Axis tersebut ditunjukkan dengan penurunan kadar kortikosteron dan peningkatan sintesis prostaglandin pada jaringan lambung (Saxena dan Singh, 2011). Peningkatan prostaglandin yang terjadi dapat meningkatkan pertahanan mukosa lambung (Matsui *et al.*, 2011) dan menurunkan resiko *gastric ulcer*. Hasil ini diperkuat dengan adanya penelitian yang dilakukan oleh Ratnasari

(2015) dilaporkan bahwa pemberian SSRI Fluvoxamine 50 mg/kg dan 100 mg/kg *pre-treatment* memiliki efek gastroprotektif terhadap *gastric ulcer* yang diinduksi oleh stres dan NSAID yang ditandai dengan penurunan nilai indeks *ulcer* dan skor perdarahan intraluminal. Penelitian lain juga menunjukkan bahwa fluvoxamine terbukti menghambat terbentuknya *ulcer* pada lambung yang ditunjukkan dengan adanya penurunan nilai ratio *Bax/Bcl -2* di jaringan lambung, dimana *Bax/Bcl -2* berperan dalam proses apoptosis suatu jaringan (Fitriana, 2019).

Fluvoxamine merupakan salah satu obat antidepresan golongan SSRI yang bekerja dengan cara melakukan blokade pada *Serotonin transporter* (SERT), sehingga menyebabkan kadar serotonin ekstraseluler meningkat (Siesser *et al.*, 2013). Pada jaringan lambung, serotonin meningkat pada pemberian obat antidepresan SSRI secara intraperitoneal (Sokar *et al.*, 2016). Serotonin merupakan salah satu jenis neurotransmitter yang dapat ditemukan pada otak dan lambung (pelepasan melalui sel enterochromaffin). Serotonin memiliki banyak *type* reseptor (5-HT₁ – 5-HT₇), namun hanya beberapa yang tersebar dalam lambung yaitu antara lain 5-HT₁, 5-HT₃, 5-HT₄, dan 5-HT₇ (Ponti, 2004). Adanya aktivasi reseptor 5-HT₃ dapat meningkatkan aktivasi saraf vagus *gastrointestinal* yang diketahui dapat meningkatkan sekresi asam lambung dan dapat mempengaruhi terbentuknya *ulcer* (Guo *et al.*, 2012; Browning, 2015). Aktivasi vagus merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi sekresi asam lambung, dimana adanya aktivasi ini menyebabkan release asetilkolin yang bertindak pada reseptor muskarinik M₃ pada sel parietal. Selain itu, aktivasi pada *vagus nerve* juga menyebabkan pelepasan *pituitary adenylate cyclase activating polypeptide* (PACAP) yang menghasilkan release histamin dari ECL karena aktivitas spesifiknya terhadap reseptor PAC1. Release histamin oleh ECL mengaktifkan reseptor histamin H₂ pada sel parietal. Pengaktifan reseptor M₃ dan H₂ pada sel parietal tersebut merangsang sekresi HCl ke dalam lumen

dan dapat meningkatkan sekresi asam lambung (Phan *et al.*, 2015). Sehingga aktivasi pada reseptor 5-HT₃ dihambat dengan diberikannya antagonis reseptor 5-HT₃ yaitu ondansetron yang diharapkan dapat menurunkan sekresi asam lambung dan dapat sebagai *antiulcer*. Hasil tersebut diperkuat dengan adanya penelitian oleh (Ramesh *et al.*, 2009) yang menunjukkan pemberian antagonis reseptor 5-HT₃ yaitu ondansetron terbukti dapat menurunkan indeks *ulcer*, skor *ulcer* dan sekresi pepsin. Penelitian lain juga memberikan hasil yang sama, yaitu ondansetron dapat sebagai anti-ulcerogenic yang diamati melalui penurunan luka pada lambung (Kato *et al.*, 2012).

Berdasarkan data-data diatas, adanya hambatan pada reseptor serotonin yaitu 5-HT₃ yang juga sebagai anti-*ulcer* mungkin memiliki potensi dalam melindungi mukosa lambung oleh SSRI yang mekanismenya hingga saat ini belum diketahui secara pasti melibatkan reseptor serotonin *type* apa. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian apakah pemberian antagonis reseptor 5-HT₃ dapat mempengaruhi perlindungan mukosa lambung oleh SSRI pada hewan yang mengalami *gastric ulcer* karena induksi stres, yang diharapkan mampu memberikan informasi terkait mekanisme perbaikan mukosa lambung oleh SSRI.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana efek pemberian ondansetron dalam mempengaruhi perlindungan mukosa lambung oleh fluvoxamine pada hewan dengan *gastric ulcer* karena induksi stres?

1.3 Tujuan Penelitian

Untuk menganalisis efek pemberian ondansetron dalam mempengaruhi perlindungan mukosa lambung oleh fluvoxamine pada hewan dengan *gastric ulcer* karena induksi stres yang diamati melalui parameter indeks *area* dan perdarahan intraluminal.