

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Konstipasi secara luas didefinisikan sebagai perilaku buang air besar yang menimbulkan ketidaknyamanan ditandai dengan buang air besar yang jarang serta sulitnya defekasi akibat gangguan yang terjadi pada saluran pencernaan (Andrews *et al.*,2011). Menurut *National Institute of Health*, Konstipasi merupakan kondisi dimana buang air besar dengan tinja yang keras, kering dan kecil, yang membuat terasa sakit dan sulit untuk dikeluarkan (NIH, 2013). Konstipasi dapat muncul dari interaksi sejumlah besar patofisiologi yang mendasari, faktor gaya hidup dan obat-obatan (Kumar *et al.*,2014). Faktor- faktor yang menyebabkan konstipasi diantaranya yaitu diet rendah serat, kurangnya aktivitas fisik, pengaruh obat-obatan, perubahan gaya hidup, sering menunda-nunda keinginan untuk buang air besar, gangguan neurologi dan metabolisme, masalah pada saluran cerna serta gangguan fungsi saluran cerna (NIH, 2013). Penyebab konstipasi lainnya yaitu penggunaan antikolinergik, antasida yang mengandung Alumunium atau kalsium serta obat golongan opioid (Schumacher *et al.*,2013).

Salah satu obat golongan opioid yang dapat menyebabkan konstipasi yaitu morfin. Morfin merupakan salah satu analgesik opioid yang digunakan untuk terapi nyeri sedang hingga nyeri berat (kanker). Prevalensi pasien kanker yang diterapi morfin dan mengalami efek samping konstipasi berkisar 23% hingga lebih dari 90% (Rumman *et al.*, 2016). Diantara 100 pasien rawat jalan dengan kondisi nyeri kronis non-kanker yang diterapi menggunakan morfin selama 1 tahun dengan dosis ekivalen morfin sebesar 127,5 mg mengalami konstipasi sebesar 46,9%

pasien (Tuteja *et al.*, 2010). Hasil survei pada 322 pasien yang diterapi analgesik opioid secara peroral di Amerika Serikat dan Eropa menunjukkan bahwa sebanyak 81% pasien mengalami efek samping konstipasi (Bell *et al.*, 2009). Penggunaan morfin hanya sekali dengan dosis 10 mg IV atau 30 mg PO atau penggunaan sebesar 0,3-10 mg/kgBB terbukti dapat menimbulkan efek samping berupa konstipasi (Benyamin *et al.*, 2008; Mori *et al.*, 2013). Dosis yang diperlukan untuk menimbulkan efek samping konstipasi pada mencit yaitu sebesar 2,92 mg/kg BB sedangkan dosis yang diperlukan untuk menimbulkan efek analgesik lebih besar, yaitu sebesar 6,63 mg/kgBB. Oleh karena itu, dapat disimpulkan penggunaan morfin untuk terapi nyeri dapat dipastikan akan menimbulkan efek samping konstipasi (Mori *et al.*, 2013). Konstipasi yang diinduksi oleh morfin lebih sering dikenal dengan sebutan *Opioid Induced Constipation* (OIC). Secara sistemik terjadinya OIC disebabkan oleh aktivasi reseptor μ opioid pada saluran cerna dan sistem saraf pusat. Aktivasi reseptor μ opioid pada saluran cerna menyebabkan menurunnya kontraksi dan tonus otot usus yang mengakibatkan waktu transit feses di usus menjadi lama. Menurunnya kontraksi otot usus akan mengurangi dorongan pada feses sehingga absorpsi air oleh usus mengalami peningkatan dan massa feses menjadi lebih kering. (Kumar *et al.*, 2014). Selain itu juga, Morfin memicu peningkatan serotonin oleh sel enterokromafin. Serotonin di reuptake oleh *5HT Reuptake Transporter* (SERT) ke intrasel yang selanjutnya mengaktifkan $PPAR\gamma$. $PPAR\gamma$ yang aktif menyebabkan jumlah ekspresi AQP3 meningkat, sehingga timbul efek berupa konstipasi (Kon *et al.*, 2015).

Menurut *World Health Organization* dalam *Palliative Care : Symptom Management and End of Life Care* ada dua jenis terapi untuk menangani OIC yaitu terapi farmakologi dan terapi non farmakologi.

Terapi farmakologi dengan memberikan kombinasi laksatif pelunak feses seperti dokusat dan laksatif stimulan seperti bisakodil. Sedangkan untuk terapi non farmakologi dapat dilakukan dengan meningkatkan konsumsi air putih dan mengkonsumsi makanan yang kaya akan serat seperti buah-buahan dan sayur-sayuran (WHO, 2015). Laksatif stimulan seperti bisakodil memiliki mekanisme yaitu merangsang peningkatan kontraksi usus melalui refleks enterik (Kumar *et al.*, 2014). Bisakodil dosis 5-15 mg direkomendasikan oleh *World Health Organization* untuk mengatasi konstipasi yang diinduksi oleh opioid (WHO, 2015).

Selain untuk merangsang peningkatan kontraksi usus melalui refleks enterik, laksatif bisakodil diduga mempunyai efek osmotik karena menurunkan pengangkutan air dari sisi luminal ke vaskular akibat menurunnya ekspresi AQP3 pada sel-sel epitel mukosa kolon (Ikharasi *et al.*, 2016). Aquaporin (AQP) adalah protein integral yang memiliki peran dalam regulasi homeostatis air pada saluran cerna. Terdapat tiga belas jenis AQP, yaitu AQP0 sampai AQP12 yang ada pada berbagai organ tubuh. AQP yang ada pada usus besar yaitu AQP1, AQP3, AQP4, AQP7, AQP8, AQP10 dan AQP11 yang memiliki fungsi sebagai pengontrol kadar air pada feses (Zhu *et al.*, 2016). AQP3 banyak diekspresikan pada sel-sel epitel mukosa usus besar baik pada manusia maupun pada mencit (Ikarashi *et al.*, 2011). Pada usus besar manusia AQP4 terdapat pada membran basolateral sel epitel vili kolon distal, pada hewan coba AQP4 diekspresi di sistem saraf enterik kolon mencit dan tikus (King, 1996 ; Thi *et al.*, 2008).

Pemberian morfin dapat menyebabkan konstipasi ditunjukkan dengan kadar air feses yang lebih rendah daripada kelompok kontrol normal salin (Mori *et al.*, 2013). Kadar air feses secara bertahap menurun dengan meningkatnya ekspresi AQP3 dan level terendah diamati 5 jam setelah pemberian morfin (Kon *et al.*, 2015). Pengamatan *colonic bead*

expulsion bertujuan untuk menilai motilitas usus dengan mengamati waktu pengeluaran bead. Kondisi konstipasi pada mencit ditandai dari waktu *colonic expulsion*, makin lama *bead* keluar dari rektum mencit menandakan makin tinggi keadaan konstipasi yang dialami mencit tersebut (Widihadiningtyas, 2015).

Berdasarkan latar belakang tersebut maka dilakukan studi penelitian untuk mengamati efek laksatif stimulan bisakodil dalam menurunkan ekspresi transporter AQP3 dan AQP4 pada mencit jantan galur Balb/c. Perlakuan dilakukan selama 7 hari, dimulai pada hari pertama diberikan morfin, kemudian dilanjutkan dengan pemberian bisakodil pada hari ketiga sampai hari ketujuh pada kondisi konstipasi yang telah diinduksi morfin. Parameter yang diamati pada penelitian ini, yaitu parameter kadar air feses dan *colonic bead expulsion* pada hari kedua pemberian morfin, hari ketiga dan hari ketujuh pemberian morfin + bisakodil serta mengamati ekspresi mRNA AQP-3 dan AQP-4 pada hari ketiga dan hari ketujuh pemberian morfin + bisakodil.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana efek bisakodil dalam mempengaruhi ekspresi AQP3 dan AQP4 pada pemberian terapi bisakodil mencit konstipasi yang diinduksi morfin ?
2. Bagaimana efek bisakodil dalam mempengaruhi parameter *colonic bead expulsion* pada pemberian terapi bisakodil mencit konstipasi yang diinduksi morfin ?
3. Bagaimana efek bisakodil dalam mempengaruhi parameter kadar air feses pada pemberian terapi bisakodil mencit konstipasi yang diinduksi morfin ?

1.3 Tujuan

1. Tujuan umum

Menganalisis efek bisakodil dalam memengaruhi ekspresi AQP3 dan AQP4 pada pemberian terapi bisakodil mencit konstipasi yang diinduksi morfin.

2. Tujuan khusus

Menganalisis keterkaitan antara ekspresi AQP-3 dan AQP-4 di kolon dengan kadar air pada feses serta parameter *colonic bead expulsion* pada mencit dengan konstipasi yang diinduksi morfin dan di terapi bisakodil.

1.4 Manfaat

1. Dapat diperoleh penjelasan mengenai efek bisakodil dalam mempengaruhi ekspresi AQP3 dan AQP4 pada pemberian terapi bisakodil mencit konstipasi yang diinduksi morfin.
2. Dapat diperoleh penjelasan mengenai efek bisakodil pada parameter *colonic bead expulsion* dan kadar air feses pada pemberian terapi bisakodil mencit konstipasi yang diinduksi morfin.