

SKRIPSI

**EFEK PEMBERIAN BUSPIRON INTRAPERITONEAL
DAN INTRASEREBROVENTRIKULER TERHADAP
HAMBATAN PERBAIKAN MUKOSA LAMBUNG OLEH
FLUVOXAMINE PADA MENCIT DENGAN *GASTRIC
ULCER* YANG DIINDUKSI STRES**



WURI KASIH JAYENDRATI

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN FARMASI PRAKTIS
SURABAYA**

2022

SKRIPSI

**EFEK PEMBERIAN BUSPIRON INTRAPERITONEAL
DAN INTRASEREBROVENTRIKULER TERHADAP
HAMBATAN PERBAIKAN MUKOSA LAMBUNG OLEH
FLUVOXAMINE PADA MENCIT DENGAN *GASTRIC
ULCER* YANG DIINDUKSI STRES**



WURI KASIH JAYENDRATI

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN FARMASI PRAKTIS
SURABAYA**

2022

Lembar Pengesahan

**EFEK PEMBERIAN BUSPIRON INTRAPERITONEAL
DAN INTRASEREBROVENTRIKULER TERHADAP
HAMBATAN PERBAIKAN MUKOSA LAMBUNG OLEH
FLUVOXAMINE PADA MENCIT DENGAN GASTRIC
ULCER YANG DIINDUKSI STRES**

SKRIPSI

Dibuat Untuk Memenuhi Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Farmasi Pada
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga

2022

Oleh :

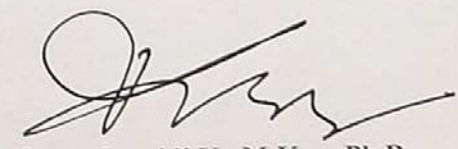
Wuri Kasih Jayendrati
NIM. 051811133140

Skripsi ini telah disetujui oleh :

Pembimbing Utama


Apt. Mahardian R., M.Sc., Ph.D.
NIP. 19810314 200501 1002

Pembimbing Serta


Prof. apt. Junaidi K., M.Kes., Ph.D
NIP. 19701022 199512 1001

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Wuri Kasih Jayendrati

NIM : 051811133140

adalah mahasiswa Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, menyatakan dengan sesungguhnya bahwa Naskah Tugas Akhir/Skripsi yang saya tulis dengan judul:

Efek Pemberian Buspiron Intraperitoneal dan Intracerebroventrikuler terhadap Hambatan Perbaikan Mukosa Lambung oleh Fluvoxamine pada Mencit dengan *Gastric Ulcer* yang Diinduksi Stres

adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa isi Naskah Skripsi ini merupakan hasil plagiasi, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 09 Agustus 2022

Yang membuat pernyataan,



Wuri Kasih Jayendrati

NIM 051811133140

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Wuri Kasih Jayendrati

NIM : 051811133140

menyatakan bahwa demi kepentingan perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui abstrak Skripsi yang saya tulis dengan judul:

Efek Pemberian Buspiron Intraperitoneal dan Intracerebroventrikuler terhadap Hambatan Perbaikan Mukosa Lambung oleh Fluvoxamine pada Mencit dengan *Gastric Ulcer* yang Diinduksi Stres

untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Universitas Airlangga untuk kepentingan akademik, sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 09 Agustus 2022

Yang membuat pernyataan,



Wuri Kasih Jayendrati

NIM 051811133140

KATA PENGANTAR

Puji Syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkat, kasih, dan kemurahan yang terus melimpah dan selalu menyertai sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Efek Pemberian Buspiron Intraperitoneal dan Intraserebroventrikuler terhadap Hambatan Perbaikan Mukosa Lambung oleh Fluvoxamine pada Mencit dengan Gastric Ulcer yang Diinduksi Stres” guna memenuhi syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga. Bukanlah hal yang mudah untuk menyelesaikan penulisan skripsi ini tanpa dukungan berupa bantuan, bimbingan, masukan, dan doa dari berbagai pihak. Oleh sebab itu, penulis ingin mengucapkan dan menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak apt. Mahardian Rahmadi, S.Si., M.Sc., Ph.D. selaku dosen pembimbing utama yang telah memberikan waktu, motivasi, semangat, dan telah membimbing dengan penuh kesabaran selama proses penyusunan skripsi ini hingga selesai.
2. Prof. apt. Junaidi Khotib, S.Si., M.Kes., Ph.D. selaku dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga dan pembimbing serta yang telah memberikan motivasi, semangat, dan bimbingan selama proses penyusunan skripsi ini.
3. Prof. Dr. Moh. Nasih. S.E., M.T., Ak., CMA selaku Rektor Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan untuk menuntut ilmu dan mengikuti pembelajaran di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
4. Bapak apt. Bambang Subakti Zulkarnain, S.Si., M.Clin.Pharm. dan Ibu apt. Dinda Monika N. R., S.Farm., M.Farm.Klin. selaku dosen penguji yang telah memberikan masukan berupa kritik dan saran demi perbaikan skripsi ini.
5. Bapak Drs. apt. Sumarno, Sp.FRS selaku dosen wali yang telah membimbing dan memberikan motivasi selama menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
6. Seluruh dosen yang telah mendidik dan membagikan ilmunya, serta staf dan pegawai di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah membantu dan memfasilitasi selama proses pembelajaran.
7. Bapak Joko Susilo, Ibu Suci Rahayu, Mbak Niken Mawari Pangestika, dan Dik Jenar Puspajati sebagai keluarga atas dukungan yang tiada hentinya, baik moral

maupun materi, yang meskipun jauh namun tetap selalu memberikan semangat, motivasi, kekuatan, dan doa selama menempuh pendidikan di perguruan tinggi.

8. Teman-teman Farmasi angkatan 2018, khususnya kelas D atau Flakkadabez, terutama Evelyn, Becca, Vandra, Sienny, Desi, Leo, Bagus, dan Aldo yang selalu menemani, menjadi tempat cerita, menjadi teman jalan-jalan, dan saling menolong selama menjalani kehidupan di kampus.
9. Teman-teman PD Pharma yang selalu mengajak beribadah dan mengingatkan untuk tetap menjalin hubungan dekat dengan Tuhan selama menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
10. Teman-teman skripsi biomedik, terutama Cladita yang selalu menemani, menguatkan, dan menolong selama proses penelitian di laboratorium hingga penyelesaian skripsi.
11. Kakak tingkat yang telah memberikan nasihat dan membantu selama proses perkuliahan, terutama Mbak Anggi sebagai kakak skripsi di topik *ulcer* yang telah banyak menolong selama proses penelitian.
12. Keluarga besar, teman-teman ADESA, Gereja, KKN, serta teman-teman SD, SMP, dan SMA yang telah menemani dan memberikan banyak kenangan indah semasa sekolah yang turut menjadi penyemangat bagi penulis dalam menuntut ilmu di perguruan tinggi.
13. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah memberi dukungan, semangat, dan doa dalam menempuh pendidikan di universitas dan dalam menyelesaikan skripsi.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih memiliki banyak kekurangan. Oleh karena itu, kritik dan saran dari pembaca akan sangat membantu dan penulis akan menerima dengan hati terbuka. Penulis juga memohon maaf yang sebesar-besarnya apabila ada kesalahan baik dalam penulisan maupun dalam perkataan dan perbuatan. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan, khususnya di bidang kerfarmasian.

Penulis

RINGKASAN

Efek Pemberian Buspiron Intraperitoneal dan Intraserebroventrikuler terhadap Hambatan Perbaikan Mukosa Lambung oleh Fluvoxamine pada Mencit dengan *Gastric Ulcer* yang Diinduksi Stres

Wuri Kasih Jayendrati

Gastric ulcer merupakan luka atau lesi yang disebabkan oleh asam pada saluran pencernaan yang terdapat pada lambung. Hipersekresi asam yang terjadi dapat memicu *gastric ulcer* bersama dengan faktor lain, salah satunya adalah stres. Adanya stres akan mengaktivasi HPA Axis yang kemudian dapat menurunkan sintesis prostaglandin dan menyebabkan peningkatan risiko terjadinya *gastric ulcer*. Pemberian SSRI fluvoxamine setelah induksi stres dapat menghambat perbaikan mukosa lambung yang mengalami *gastric ulcer* akibat stres. Fluvoxamine dapat meningkatkan serotonin, yang merupakan salah satu jenis neurotransmitter yang dapat ditemukan pada otak dan lambung serta memiliki beberapa reseptor serotonin. Salah satu reseptor serotonin yang ada di lambung adalah reseptor 5-HT_{1A}. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pemberian kombinasi SSRI fluvoxamine bersama dengan buspiron dosis rendah dapat menunjukkan efek agonis reseptor 5-HT_{1A} dan pada pemberian buspiron dosis tinggi memberikan efek antagonis reseptor 5-HT_{1A} pada patologi lambung akibat stres dengan rute pemberian intraperitoneal. Akan tetapi, masih belum diketahui efek agonis parsial 5-HT_{1A} buspiron pada otak, sehingga perlu dilakukan penelitian terkait efek pemberian buspiron secara langsung pada otak (intraserebroventrikuler) dan dibandingkan dengan rute sistemik (intraperitoneal) terhadap perbaikan mukosa lambung pada *gastric ulcer* yang diinduksi stress diamati dari parameter perdarahan intraluminal dan indeks *ulcer*.

Penelitian ini menggunakan mencit jantan spesies *Mus musculus* berusia dua sampai tiga bulan dengan berat badan 20-30 gram. Model stres yang digunakan adalah *water immersion restrain stress* selama 6 jam. Obat yang diberikan adalah SSRI fluvoxamine secara peroral dengan dosis 100 mg/kg. Buspiron diberikan secara intraperitoneal dengan dosis 0,1 mg/kg; 0,3 mg/kg; 10 mg/kg; 30 mg/kg dan secara intraserebroventrikuler dengan dosis 0,02 µg/kg; 0,06 µg/kg; 2 µg/kg; 6 µg/kg. Obat tersebut diberikan secara monoterapi dan kombinasi dengan pemberian buspiron setelah induksi stres dan pemberian fluvoxamine 30 menit setelah induksi stres. Lambung hewan coba akan diamati pada jam ke-0 dan 18 setelah induksi stres.

Hasil penelitian menunjukkan terbentuknya *ulcer* pada kelompok yang diinduksi stres diamati pada jam ke-0 yang signifikan ($p < 0,0001$) jika dibandingkan kelompok normal. Kelompok kontrol 18 jam berbeda signifikan ($p < 0,0001$) jika dibandingkan dengan kelompok kontrol 0 jam dan tidak berbeda signifikan ($p > 0,05$) dibandingkan kelompok normal. Pemberian fluvoxamine 100 mg/kg secara monoterapi yang diamati

pada jam ke-18 setelah induksi stres menunjukkan penurunan indeks *ulcer* yang signifikan ($p<0,0001$) jika dibandingkan dengan kelompok kontrol 0 jam. Akan tetapi, terjadi peningkatan indeks *ulcer* yang signifikan ($p<0,01$) jika dibandingkan dengan kelompok kontrol 18 jam. Pemberian obat kombinasi fluvoxamine dan buspiron secara IP yang diamati 18 jam setelah induksi stres menunjukkan penurunan indeks *ulcer* yang signifikan ($p<0,0001$) dibandingkan dengan kelompok kontrol 0 jam. Namun jika dibandingkan dengan kontrol 18 jam, hanya kombinasi fluvoxamine dengan buspiron dosis 0,3 mg/kg saja yang berbeda signifikan ($p<0,0001$). Pemberian obat kombinasi fluvoxamine dan buspiron secara ICV pada pengamatan 18 jam setelah induksi stres menunjukkan penurunan indeks *ulcer* yang signifikan ($p<0,0001$) jika dibandingkan dengan kelompok kontrol 0 jam, kecuali pada dosis pemberian 0,06 $\mu\text{g/kg}$. Jika pemberian kombinasi secara ICV dibandingkan dengan kontrol 18 jam, terjadi peningkatan indeks *ulcer* yang signifikan ($p<0,0001$) pada keempat dosis yang diberikan. Berdasarkan hasil tersebut, dapat disimpulkan bahwa kerja fluvoxamine diperantarai oleh reseptor 5-HT_{1A} baik secara langsung pada pusat (otak) maupun secara sistemik (lambung).

ABSTRACT

Effects of Intraperitoneal and Intracerebroventricular Administration of Buspirone on Inhibition of Gastric Mucosal Repair by Fluvoxamine in Mice with Stress-Induced Gastric Ulcers

Wuri Kasih Jayendrati

Gastric ulcer is a disease characterized by damage in the gastric mucosa which appears as erosion or ulcer. Stress is one of the factors that can cause gastric ulcers. This study aims to analyze the effect of giving buspirone by intracerebroventricular (ICV) and intraperitoneal (IP) injections as a partial agonist 5-HT_{1A} receptor in influencing the inhibition of gastric mucosal repair by fluvoxamine in animals with stress-induced gastric ulcer. This study used male mice of the species *Mus musculus* that divided into twelve groups. Water immersion restrain stress method was used to induce gastric ulcers. The drug used for therapy is the partial agonist 5-HT_{1A} receptor buspirone by intraperitoneal (0.1 mg/kg; 0.3 mg/kg; 10 mg/kg; 30 mg/kg) and by intracerebroventricular (0.02 µg/kg; 0.06 µg/kg; 2 µg/kg; 6 µg/kg) and also SSRI fluvoxamine at a dose of 100 mg/kg. Buspirone was given right after stress induction and fluvoxamine as oral 30 minutes after stress induction. Stomach of experimental animals will be observed at 0 and 18 hours after stress induction. The results showed that the combination drug administration was observed 18 hours after stress induction, showed a significant decrease in ulcer index except the group given buspirone at a dose 0.06 µg/kg by intracerebroventricular injection. In the observation of intraluminal bleeding scores, a significant decrease only shown in the group given buspirone at a dose of 30 mg/kg by intraperitoneal injection.

Keywords: gastric ulcer, stress, fluvoxamine, buspirone, intracerebroventricular

DAFTAR ISI

Lembar Pengesahan.....	Error! Bookmark not defined.
KATA PENGANTAR.....	v
RINGKASAN	vii
ABSTRACT.....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 Tinjauan tentang Lambung	4
2.2 Tinjauan tentang <i>Gastric Ulcer</i>	6
2.3 Tinjauan tentang Parameter <i>Gastric Ulcer</i>	9
2.4 Tinjauan tentang Stres	10
2.5 Tinjauan tentang Obat Antidepresan.....	12
2.6 Tinjauan tentang Serotonin.....	15
2.7 Tinjauan tentang Buspiron.....	17
2.8 Tinjauan tentang Hewan Coba.....	17
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL	22

3.1	Alur Kerangka Konseptual	22
3.2	Uraian Kerangka Konseptual.....	23
3.3	Hipotesis	24
BAB IV METODE PENELITIAN		25
4.1	Jenis Penelitian.....	25
4.2	Alat Penelitian.....	25
4.3	Bahan Penelitian	25
4.4	Subjek Penelitian.....	26
4.5	Protokol Penelitian	26
4.6	Variabel Penelitian	31
4.7	Prosedur Penelitian.....	31
4.8	Analisis Data.....	34
4.9	Etik Penelitian	34
BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....		35
5.1	Induksi Gastric <i>Ulcer</i> dengan Metode Water Immersion Restrain Stress.....	35
5.2	Pengaruh Pemberian Kombinasi Obat Fluvoxamine dan Buspiron terhadap <i>Gastric Ulcer</i> pada Mencit yang diinduksi Stres	38
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN		43
6.1	Kesimpulan	43
6.2	Saran.....	43
DAFTAR PUSTAKA.....		44
LAMPIRAN.....		51

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
II.1 Persyaratan Kandang Hewan Coba	18

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
2.1 Anatomi lambung	4
2.2 Suplai persarafan vagal pada lambung	5
2.3 Histologi lambung	6
2.4 Jalur aktivasi HPA Axis	11
2.5 Metode Induksi WIRS	12
2.6 Cara <i>handling</i> hewan coba mencit	18
2.7 Pemberian obat secara intraperitoneal	20
2.8 Lokasi pemberian obat secara intraserebroventrikuler	21
3.1 Alur kerangka konseptual	22
4.1 Alur kerangka operasional	29
4.2 <i>Timeline</i> perlakuan pada hewan	30
5.1 Indeks <i>ulcer</i> pada lambung mencit	35
5.2 Perdarahan intraluminal pada lambung mencit	36
5.3 Representasi kerusakan lambung tiap kelompok mencit	37

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1 Sertifikat Uji Kelaikan Etik	52
2 Lembar pengambilan data perdarahan intraluminal	53
3 Analisis data <i>Kruskal-Wallis</i> dilanjutkan <i>Dunn's post hoc test</i> parameter perdarahan intraluminal	55
4 Lembar Pengambilan Data Indeks <i>Ulcer</i>	61
5 Analisis data <i>one-way</i> ANOVA dilanjutkan <i>Tukey's post hoc test</i> parameter indeks <i>ulcer</i>	63

DAFTAR SINGKATAN

5-HIAA	:	5-Hydroxyindoleacetic acid
5-HT	:	5-Hydroxytryptamine
ACTH	:	<i>Adenocorticotrophic hormone</i>
ATP	:	<i>Adenosine triphosphate</i>
AVP	:	<i>Arginine vasopressin</i>
cAMP	:	<i>Cyclic Adenosine Monophosphate</i>
CEA	:	<i>Central amygdalar nucleus</i>
COX	:	Siklooksigenase
CRF	:	<i>Corticotropin-releasing factor</i>
CRH	:	<i>Corticotropin-releasing hormone</i>
ECL	:	<i>Enterochromaffin-like cell</i>
EGF	:	<i>Epidermal growth factor</i>
EP1	:	<i>E prostanoid receptor 1</i>
EP2	:	<i>E prostanoid receptor 2</i>
EP3	:	<i>E prostanoid receptor 3</i>
EP4	:	<i>E prostanoid receptor 4</i>
FGF	:	<i>Fibroblast growth factor</i>
GABA	:	<i>Benzodiazepine-gamma aminobutyric acid</i>
GPCR	:	<i>G protein-coupled receptor</i>
GRP	:	<i>Gastrin releasing peptide</i>
GSH	:	<i>Glutathione</i>
HPA axis	:	<i>Hypothalamic pituitary adrenal axis</i>
HSP70	:	<i>Heat shock protein 70</i>
IP	:	Intraperitoneal

ICV	: <i>Intracerebroventricular</i>
MALT	: <i>mucosa associated lymphoid tissue</i>
MAO	: <i>Monoamine oxidase</i>
MAOI	: <i>Monoamine oxidase inhibitor</i>
mRNA	: <i>Messenger ribonucleic acid</i>
NO	: Nitrogen oksida
NSAID	: <i>Non Steroid Antiinflammatory Drug</i>
PG	: Prostaglandin
PO	: Per oral
PVN	: <i>Paraventricular nucleus</i>
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
SERT	: <i>Serotonin reuptake transporter</i>
SRMD	: <i>Stres-related mucosal damage</i>
SSRI	: <i>Selective serotonin reuptake inhibitor</i>
TGF	: <i>Transforming growth factor</i>
VEGF	: <i>Vascular endothelial growth factor</i>
WIRS	: <i>Water immersion restrain stress</i>