

BAB I**PENDAHULUAN****1.1 Latar Belakang**

Peptic Ulcer Disease (PUD) adalah lesi atau luka yang disebabkan oleh asam pada saluran pencernaan yang biasanya terletak pada perut atau duodenum proksimal. *Peptic ulcer* ditandai dengan kerusakan mukosa yang meluas sampai ke submukosa dan muskularis propria (Narayanan *et al.*, 2018). *Ulcer* yang terjadi di lambung disebut *gastric ulcer* (Lanas dan Chan, 2017). Patofisiologi *gastric ulcer* terjadi karena adanya ketidakseimbangan antara faktor agresif, yaitu asam lambung dan pepsin, serta faktor protektif yang terdiri dari prostaglandin, aliran darah mukosa, dan bikarbonat (Ketuly *et al.*, 2013). *Gastric ulcer* terjadi akibat hipersekresi asam lambung bersama dengan faktor makanan atau stres. Faktor risiko yang dapat memicu terjadinya *gastric ulcer* adalah infeksi *Helicobacter pylori*, penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID), dan stres (Søreide *et al.*, 2015). Prevalensi penyakit *gastric ulcer* diperkirakan sebesar 5-10% dari populasi global (Lanas dan Chan, 2017).

Stres didefinisikan sebagai respon nonspesifik tubuh terhadap setiap perubahan (Selye, 1936). Stres dapat berupa stimulus apa pun yang mengganggu keseimbangan internal tubuh, yaitu homeostasis fisiologis yang menimbulkan respon fisiologis yang melibatkan sistem perifer dan pusat melalui pelepasan glukokortikoid dari korteks adrenal melalui aktivasi *hypothalamic-pituitary-adrenal* (HPA) axis (Chrousos, 2009; Richman *et al.*, 1996). Tubuh merespons stres dengan pengaturan diri, proses alostatik yang bertujuan mengembalikan sistem kritis ke titik setel. Proses pengaturan diri ini mencakup beberapa komponen perilaku dan fisiologis. Neuron di nukleus paraventrikuler (PVN) hipotalamus melepaskan dua neurohormon, CRF dan *arginine vasopressin* (AVP), ke dalam pembuluh darah yang menghubungkan hipotalamus dan kelenjar hipofisis (contohnya darah portal hipofisis). Kedua hormon tersebut merangsang kelenjar hipofisis anterior untuk memproduksi dan mensekresikan *adrenocorticotrophic hormone* (ACTH) ke dalam sirkulasi umum. ACTH, akan menginduksi sintesis dan pelepasan glukokortikoid dari kelenjar adrenal, yang terletak di atas ginjal. Glukokortikoid utama pada manusia adalah kortisol. Aktivasi hipotalamus dari sumbu HPA dimodulasi oleh berbagai sistem persinyalan otak (neurotransmitter).

Dengan demikian, sistem saraf pusat (SSP) dan sistem hormon (endokrin) saling berhubungan erat untuk koordinasi aktivitas glukokortikoid (Stephens dan Wand, 2012). Kortisol merupakan inhibitor prostaglandin melalui mekanisme hambatan terhadap pelepasan asam arakidonat (Klein-Nulend *et al.*, 1991).

Serotonin merupakan neurotransmitter yang bekerja melalui reseptor membran pada saraf pusat dan saraf tepi (Hannon dan Hoyer, 2008). Reseptor serotonin yang diketahui ada pada saluran pencernaan atau lambung adalah 5-HT₁, 5-HT₃, 5-HT₄, dan 5-HT₇. Ada dugaan bahwa serotonin terlibat dalam patofisiologi beberapa masalah klinis seperti gangguan fungsional usus, gangguan lambung, diare karsinoid, hingga emesis akibat induksi kemoterapi (De Ponti, 2004).

Pada beberapa penelitian, ditemukan ada hubungan antara obat antidepresan dengan kemungkinannya memberikan efek kepada *gastric ulcer*. SSRI bekerja secara khusus memblokir SERT untuk meningkatkan neurotransmisi 5-HT (Feighner, 1999). Peningkatan konsentrasi 5-HT ekstraseluler akan diikuti masuknya 5-HT ke dalam saluran pencernaan oleh stimulasi vagal, selanjutnya subtipe reseptor 5-HT tertentu akan memodulasi sekresi asam lambung (Fuller, 1994). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa 5-HT atau serotonin bekerja secara terpusat merangsang sekresi asam lambung yang kemungkinan besar dimediasi melalui jalur vagal. Hal ini menyebabkan SSRI dapat menimbulkan perdarahan lambung akibat asam lambung meningkat yang mengarah pada potensi efek ulserogenik (Andrade *et al.*, 2010). Pemberian fluvoxamine, salah satu antidepresan golongan SSRI, setelah induksi stres diketahui dapat memberikan efek penghambatan perbaikan mukosa lambung pada hewan coba dengan *gastric ulcer* yang diinduksi stres (Islamiyah, 2017; Alnizar, 2019; Hanaratri, 2020; Kusuma, 2021).

Salah satu reseptor serotonin pada saluran cerna, yaitu reseptor 5-HT_{1A}, bertindak sebagai penghambat eksitator postsinaps di pleksus myenterik (Hannon dan Hoyer, 2008). Reseptor 5-HT_{1A} terlibat dalam regulasi tonus lambung pada manusia, menyebabkan penurunan tonus pada rangsangan reseptor 5-HT_{1A} yang dibuktikan dengan relaksasi lambung dengan pemberian agonis reseptor 5-HT_{1A} sumatriptan dan buspiron (Tack *et al.*, 1999). Stimulasi 5-HT_{1A} di postsinaps menyebabkan hambatan pelepasan asetilkolin (Dietrich and Kilbinger, 1996), sehingga menurunkan sekresi asam lambung dan pepsin (Farré *et al.*, 1995).

Buspiron merupakan agonis parsial dari reseptor 5-HT_{1A} yang bekerja melalui mekanisme penurunan aktivitas neuron serotonergik pada reseptor 5-HT_{1A} somatodendritik (Peroutka, 1988; Wilkinson *et al.*, 1987). 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 (Kusuma, 2021). 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 (intracerebroventrikuler) dan dibandingkan dengan rute sistemik (intraperitoneal) terhadap perbaikan mukosa lambung pada *gastric ulcer* yang diinduksi stres.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana efek pemberian Buspiron secara intraperitoneal dan intracerebroventrikuler terhadap hambatan perbaikan mukosa lambung oleh Fluvoxamine pada mencit dengan *gastric ulcer* yang diinduksi stres?

1.3 Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui efek pemberian Buspiron secara intraperitoneal dan intracerebroventrikuler terhadap hambatan perbaikan mukosa lambung oleh Fluvoxamine pada mencit dengan *gastric ulcer* yang diinduksi stres dilihat dari parameter indeks *ulcer* dan perdarahan intraluminal.

1.4 Manfaat Penelitian

Dapat memberikan gambaran mengenai efek pemberian Buspiron secara intraperitoneal dan intracerebroventrikuler terhadap hambatan perbaikan mukosa lambung oleh Fluvoxamine pada mencit dengan *gastric ulcer* yang diinduksi stres dilihat dari parameter indeks *ulcer* dan perdarahan intraluminal.