

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Erosi mukosa dan submukosa lambung adalah keadaan lambung mengalami inflamasi, atau dikenal sebagai gastritis (Hirlan, 2017). Gastritis merupakan gangguan kesehatan yang sering ditemukan dalam kehidupan sehari-hari. Bila gastritis tidak ditangani secara optimal dan berjalan kronis, gastritis akan berkembang menjadi tukak peptik yang dapat mengakibatkan komplikasi perdarahan, perforasi gaster, peritonitis dan bahkan kematian (Hirlan, 2017; Swierzewsky, 2015).

Data dari Ditjen Bina Upaya Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI tahun 2010, gastritis merupakan penyakit yang masuk dalam posisi kelima dari sepuluh besar penyakit rawat inap dan posisi keenam pasien rawat jalan di rumah sakit. Tingginya angka kejadian gastritis di Indonesia merupakan masalah yang perlu mendapat perhatian (KEMENKES, 2013). Angka kejadian gastritis di Indonesia 40,8%, atau 274.396 kasus dari seluruh angka kesakitan (Novitasary dkk., 2017)

Badan penelitian kesehatan dunia, *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2012, mengadakan riset pada beberapa negara di dunia dan mendapatkan hasil persentase angka kejadian gastritis di dunia, diantaranya Inggris 22%, China 31%, Jepang 14,5%, Kanada 35%, dan Perancis 29,5%. Di dunia, insidens gastritis sekitar 1,8 juta dari jumlah penduduk setiap tahun. Insidens terjadinya gastritis di Asia Tenggara sekitar 583.635 dari jumlah penduduk setiap tahunnya. Prevalensi gastritis yang dikonfirmasi melalui endoskopi pada populasi di Shanghai sekitar 17,2% yang secara substantial lebih tinggi daripada populasi di barat yang berkisar 4,1% dan bersifat asimtomatik (Lin *et al.*, 2013 at Tamasse 2017).

Obat-obatan *nonsteroidal anti-inflammatory drug* (NSAID) atau obat anti inflamasi non steroid (OAINS) merupakan salah satu penyebab gastritis yang sangat penting. Penyebab lain gastritis adalah infeksi (*Helicobacter pylori*, *calicivirus*, *cytomegalovirus*), stres, pola makan (diet rendah serat, konsumsi alkohol, dan makanan yang meningkatkan asam lambung), serta pasien *immune compromised* (Hirlan 2017; Swierzewsky 2015).

Penelitian menunjukkan bahwa 52,1% pasien pengguna terapi NSAID menyebabkan kerusakan mukosa lambung berupa ulkus (Surya dkk., 2020). Pada data yang lain menyebutkan bahwa 70% pasien dengan terapi NSAID jangka panjang, pada gambaran endoskopi terjadi erosi mukosa, ulserasi, dan perdarahan sub epitel. (Fong & McAlindon 2021; Seo *et al.*, 2019). Penggunaan aspirin dosis rendah/*low dose aspirin* (LDA) sangat sering diresepkan untuk kepentingan terapi, 5-10% dari peresepan global/dunia (McEvoy *et al.*, 2021). Berdasarkan penelitian dengan terapi LDA jangka panjang didapatkan, adanya kerusakan mukosa gastroduodenal terjadi pada 49 pasien (51,6%) (Ari dkk., 2016). Efek samping terapi NSAID dapat lebih berat lagi, yaitu terjadinya perdarahan saluran cerna (Jui Luo *et al.*, 2019; Nagata *et al.*, 2016; Petersen *et al.*, 2019; Rodriguez *et al.*, 2016)

Efek terapi NSAID dapat menghambat sintesis prostaglandin. Penghambatan sintesis prostaglandin, melalui jalur enzim *Cyclooxygenase* (COX). Peran COX-1 adalah untuk sekresi mukus dan bikarbonat serta memperbaiki aliran darah mukosa. Jika COX-1 dihambat mengakibatkan iskemia jaringan. Peran COX-2 memperbaiki penyembuhan luka dan menghambat lekosit adheren. Adhesi lekosit ini mengakibatkan peningkatan kadar neutrofil, *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan produksi *Nitric Oxyde* (NO). (Lavie *et al.*, 2017; Wallace & Fiorucci, 2003; Wallace & Vong, 2008).

Aktivitas *Reactive Oxygen Species* (ROS), mengakibatkan kerusakan membran sel, ditandai dengan pembentukan *malon dialdehyde* (MDA). *Malon dialdehyde* (MDA) adalah hasil akhir dari peroksidase lemak dalam tubuh, yang menunjukkan adanya proses oksidasi dalam membran sel. Peningkatan kadar MDA dapat melalui proses enzimatik dan nonenzimatik, serta konsentrasi yang tinggi di dalam plasma dan urin, merupakan alasan untuk menjadikan MDA sebagai penanda stres oksidatif (Ayala, *et al.*, 2014; Bohn, 2019).

Sel yang mengalami iskemia, membran sel akan lisis, sehingga mengaktifkan fagositosis oleh makrofag, dengan melepaskan sitokin proinflamasi. Makrofag yang matur berupa monosit. Ketika monosit migrasi ke perifer, berdiferensiasi menjadi makrofag klasik-M1 (proinflamasi) dan makrofag alternatif-M2 (antiinflamasi). Salah satu contoh sitokin proinflamasi adalah *interleukin-8* (IL-8), sedangkan yang termasuk sitokin antiinflamasi adalah *interleukin-10* (IL-10) (Sudiana, 2017). Iskemia juga dapat memicu *Hypoxia-inducible factor-1 alpha* (HIF-1 α), yang dapat mempengaruhi aktivitas *nuclear factor kappa B* (NF κ B) (Imtiyaz *et al.*, 2010; Uden *et al.*, 2008; Watts & Walmsley, 2019).

Kelebihan IL-8 dibandingkan dengan yang lain adalah dapat menjadi faktor kemotaksis, fagositosis, angiogenesis, pelepasan superoksida dan menarik netrofil. Sekresi IL-8 dapat meningkat karena adanya kerusakan mukosa gaster (Kan *et al.*, 2017; Sudiana, 2017; Vaillant & Curie, 2020)

Makrofag-M1, pada inflamasi mengekspresikan *toll like receptor* (TLR) yang mengatur pola kerusakan sel terkait dengan *damage associated molecule patterns* (DAMPs). Bila DAMPs mengikat TLR, terjadi aktivasi MyD-88, yang pada akhirnya dapat mengaktifkan *nuclear factor kappa B* (NF κ B) translokasi ke inti untuk menginduksi DNA melakukan sintesis pada sitokin proinflamasi (Sudiana, 2017).

Saat terjadi erosi mukosa atau ulkus, sitokin pro inflamasi, mengaktifkan fibroblas lokal, sel endotelial, dan sel epitel. Sel-sel tersebut bergerak menuju jaringan untuk berdiferensiasi dan memperbaiki jaringan yang rusak. Hal ini merupakan proses remodeling pertumbuhan granulasi jaringan dan generasi pembuluh darah baru melalui angiogenesis dan faktor pertumbuhan *basic fibroblast growth factor* (bFGF), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *platelet derived growth factor* (PDGF), *transforming growth factor- β* (TGF- β) dan *angiopoietins* (Fornai *et al.*, 2011; Li Zhao *et al.*, 2013). *Fibroblast growth factor* (FGF) termasuk golongan peptida yang berperan penting dalam perkembangan homeostasis, dan proses perbaikan pada beberapa jaringan dan sistem organ, termasuk sistem gastrointestinal (Danopoulos *et al.*, 2017; Prudovsky, 2021).

Mukosa gaster yang erosi atau luka karena NSAID, sebenarnya dapat sembuh (*healing*) sendiri. Hal ini terjadi melalui proses yang kompleks dan perlu waktu 40-150 hari untuk sampai terjadi fase maturasi, setelah terpapar luka (Fornai *et al.*, 2011). Proses *healing* dapat dihambat adanya peningkatan aktivitas dari *matrix metalloproteinase* (MMP), yang mengakibatkan kerusakan *extracellular matrix* (ECM) dan membran basal. Jenis MMP yang terdapat di saluran cerna adalah MMP-2 dan MMP-9, khususnya MMP-9 yang merupakan bagian dari kolagen tipe IV. Aktivitas MMP-9, dapat dihambat oleh *tissue inhibitors of metalloproteinase-1* (TIMP-1). Ekspresi TIMP-1 terjadi 72 jam setelah MMP-9 mendegradasi matriks dan melisiskan jaringan (Ganguly & Swarnakar, 2009; Liu *et al.*, 2015).

Proses *healing* juga dapat melalui peningkatan aktivitas *neutrophil chemotacting factor* (NCF). Sehingga akan terjadi migrasi sel dan reepitelisasi dari erosi mukosa. Reepitelisasi akan semakin kuat dengan adanya ikatan antar sel epitel oleh adanya *tight junction*, yang berfungsi sebagai penghalang untuk mencegah

kembalinya difusi asam dan pepsin (Fornai *et al.*, 2011). *Tight junction* adalah protein membran plasma, yang terdiri dari claudin dan occludin. Keduanya mempunyai peran penting pada *tight junction*, terutama occludin yang mempunyai peran lebih, dalam menjaga agar antar sel epitel tetap stabil (Lee *et al.*, 2018). Occludin juga terbukti telah mengalami regulasi yang baik pasca transkripsi dan berperan juga mencegah terjadinya inflamasi saluran cerna (Singh *et al.*, 2020).

Pengelolaan gastritis, sesuai dengan patomekanisme yang menjadi penyebabnya. Menurut pedoman klinik *American College of Gastroenterology (ACG)* dan *Canadian Association of Gastroenterology (CAG)* tahun 2017, ada beberapa terapi yang direkomendasikan. Terapi tersebut adalah *proton pump inhibitor (PPI)*, prokinetik, *tricyclic antidepressant (TCA)*, psikoterapi, dan eradikasi *H. pylori* (Moayyedi *et al.*, 2017).

Perkembangan terakhir, terapi PPI tidak direkomendasikan untuk pemakaian jangka panjang, kecuali untuk kasus *barrett esophagus*, esofagitis grade C dan D, atau ada riwayat perdarahan ulkus lambung (Bytzer 2018; Farrel *et al.*, 2017). Efek samping terapi PPI jangka panjang dapat menyebabkan kejadian berikut: menurunkan jumlah eritrosit dan leukosit, serta berpotensi mengakibatkan anemia defisiensi besi; meningkatkan risiko terjadinya osteoporosis, dan meningkatkan insidensi atrofi gaster yang berisiko terjadinya *precancer* (Fattahi *et al.*, 2019; Kaczmarczyk *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2017).

Fenomena tersebut di atas, menjadi dasar pertimbangan adanya terapi tambahan atau alternatif pada erosi mukosa gaster, terutama yang disebabkan oleh pemberian NSAID. Salah satu terapi tersebut adalah terapi oksigen hiperbarik (OHB). Terapi OHB dilakukan melalui pendekatan 3 hipotesis, yaitu: hipotesis redoks, iskemia prekondisi, dan teori hormesis (Suryokusumo, 2015). Konferensi Konsensus

Eropa ke-10 tentang terapi oksigen hiperbarik, membuat rekomendasi bahwa terapi oksigen hiperbarik dapat diberikan pada keracunan karbonmonoksida, fraktur terbuka, *osteoradionecrosis* sesuai dengan *evidence level B*. Masih ada beberapa indikasi terapi oksigen hiperbarik dengan *evidence level C* (Mathieu *et al.*, 2017).

Penelitian pendahuluan pada tikus model erosi mukosa gaster yang diinduksi aspirin, didapatkan perbaikan erosi mukosa gaster pada gambaran histopatologi, setelah diberikan terapi OHB 2,4 ATA, selama 10 hari, masing-masing 3x30 menit, dengan istirahat 5 menit (Ilmawan dkk., 2020). Dosis aspirin 30 mg/kgBB yang diberikan selama 10 hari sudah cukup untuk menginduksi terjadinya erosi mukosa gaster. Dosis ini sudah sering digunakan pada beberapa penelitian, untuk membuat tikus model erosi mukosa gaster (gastritis) (Hummel *et al.*, 2017; Nanlohy dkk., 2013; Sundalangi dkk., 2016). Namun, yang masih jadi pertanyaan adalah bagaimana mekanisme perbaikan erosi mukosa gaster tersebut dapat terjadi? Serta apakah terapi OHB 2,4 ATA, selama 5 hari sudah cukup untuk memperbaiki erosi mukosa gaster?

1.2 Rumusan Masalah

Mekanisme perbaikan erosi mukosa gaster pasca terapi oksigen hiperbarik pada tikus Wistar model erosi mukosa gaster yang diinduksi NSAID masih belum jelas. Berdasarkan fenomena di atas, dirumuskan permasalahan sebagai berikut :

1. Apakah terapi OHB 2,4 ATA menurunkan kadar MDA pada tikus Wistar model erosi mukosa gaster yang diinduksi NSAID?
2. Apakah terapi OHB 2,4 ATA menurunkan ekspresi NFκB pada tikus Wistar model erosi mukosa gaster yang diinduksi NSAID?
3. Apakah terapi OHB 2,4 ATA menurunkan ekspresi IL-8 pada tikus Wistar model erosi mukosa gaster yang diinduksi NSAID?

4. Apakah terapi OHB 2,4 ATA meningkatkan ekspresi IL-10 pada tikus Wistar model erosi mukosa gaster yang diinduksi NSAID?
5. Apakah terapi OHB 2,4 ATA menurunkan ekspresi MMP-9 pada tikus Wistar model erosi mukosa gaster yang diinduksi NSAID?
6. Apakah terapi OHB 2,4 ATA meningkatkan ekspresi FGF pada tikus Wistar model erosi mukosa gaster yang diinduksi NSAID?
7. Apakah terapi OHB 2,4 ATA meningkatkan ekspresi *occludin* pada tikus Wistar model erosi mukosa gaster yang diinduksi NSAID?
8. Apakah terapi OHB 2,4 ATA mengakibatkan perbaikan erosi mukosa gaster pada tikus Wistar model erosi mukosa gaster yang diinduksi NSAID?
9. Apakah mekanisme perbaikan erosi mukosa gaster tikus Wistar model erosi mukosa gaster yang diinduksi NSAID pasca terapi OHB 2,4 ATA, berhubungan dengan penurunan kadar MDA; penurunan ekspresi NfκB, IL-8, dan MMP-9; serta peningkatan ekspresi IL-10, FGF, dan occludin?
10. Apakah terapi OHB 2,4 ATA selama 5 hari (5 siklus) sudah dapat memberikan perbaikan erosi mukosa gaster pada tikus Wistar model erosi mukosa gaster yang diinduksi NSAID?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan dan menganalisis mekanisme perbaikan erosi mukosa gaster pasca terapi oksigen hiperbarik 2,4 ATA, selama 3x30 menit, pada tikus Wistar model erosi mukosa gaster yang diinduksi NSAID.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menganalisis pengaruh terapi OHB 2,4 ATA terhadap penurunan kadar MDA pada tikus Wistar model erosi mukosa gaster yang diinduksi NSAID.
2. Menganalisis pengaruh terapi OHB 2,4 ATA terhadap penurunan ekspresi NF κ B pada tikus Wistar model erosi mukosa gaster yang diinduksi NSAID.
3. Menganalisis pengaruh terapi OHB 2,4 ATA terhadap penurunan ekspresi IL-8 pada tikus Wistar model erosi mukosa gaster yang diinduksi NSAID.
4. Menganalisis pengaruh terapi OHB 2,4 ATA terhadap peningkatan ekspresi IL-10 pada tikus Wistar model erosi mukosa gaster yang diinduksi NSAID.
5. Menganalisis pengaruh terapi OHB 2,4 ATA terhadap penurunan ekspresi MMP-9 pada tikus Wistar model erosi mukosa gaster yang diinduksi NSAID.
6. Menganalisis pengaruh terapi OHB 2,4 ATA terhadap peningkatan ekspresi FGF pada tikus Wistar model erosi mukosa gaster yang diinduksi NSAID.
7. Menganalisis pengaruh terapi OHB 2,4 ATA terhadap peningkatan ekspresi occludin pada tikus Wistar model erosi mukosa gaster yang diinduksi NSAID.
8. Menganalisis pengaruh terapi OHB 2,4 ATA terhadap perbaikan erosi mukosa gaster pada tikus Wistar model erosi mukosa gaster yang diinduksi NSAID
9. Membuktikan bahwa mekanisme perbaikan erosi mukosa gaster tikus Wistar model erosi mukosa gaster yang diinduksi NSAID pasca terapi OHB 2,4 ATA, berhubungan dengan penurunan kadar MDA, penurunan ekspresi NF κ B, IL-8, dan MMP-9, serta peningkatan ekspresi IL-10, FGF, dan occludin.
10. Membuktikan terapi OHB 2,4 ATA selama 5 hari sudah dapat memberikan perbaikan erosi mukosa gaster pada tikus Wistar model erosi mukosa gaster yang diinduksi NSAID.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjelaskan mekanisme perbaikan erosi mukosa gaster yang diinduksi NSAID pasca terapi OHB.

1.4.2 Manfaat praktis

1. Secara umum penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi baru tentang perbaikan pengelolaan penderita yang mengalami erosi mukosa gaster.
2. Sebagai dasar penelitian lebih lanjut, eksperimen terapi OHB untuk memperbaiki erosi mukosa gaster.