

BAB I**PENDAHULUAN****1.1 Latar belakang**

Peptic ulcer adalah gangguan pada saluran pencernaan yang umumnya terletak di lambung atau duodenum proksimal, dan ditandai dengan erosi mukosa dengan defek yang meluas ke submukosa atau muskularis propria (Kuna L., *et al.* 2019). *Gastric ulcer* adalah penyakit yang banyak diderita oleh manusia di seluruh dunia. Ini terjadi di situs di mana epitel mukosa terkena faktor agresif seperti: asam dan pepsin (Kamar S. S., *et al.*, 2020). Sekitar 10% populasi dunia menderita penyakit ini dan 1% di antaranya lebih mungkin berkembang menjadi kanker; akibatnya, tukak lambung telah diklasifikasikan sebagai penyakit prakanker oleh WHO (Liu, J., *et al.*, 2021). Tukak lambung merupakan penyakit saluran pencernaan dengan angka prevalensi yang tinggi. Berdasarkan data World Health Organization tahun 2017 sebanyak 17.494 kematian atau 1,04% dari total kematian di Indonesia disebabkan oleh *peptic ulcer*. Sedangkan *gastric ulcer* dapat mempengaruhi 4 juta orang di dunia per tahun (Khotib *et al.*, 2019)

Patofisiologi *gastric ulcer* terjadi ketika faktor agresif lebih besar daripada faktor protektif. Faktor agresif meliputi kelainan motilitas lambung, asam lambung, pepsin, leukotriene, alkohol, NSAID maupun ROS (Reactive Oxygen Species) sedangkan faktor protektif atau pelindung termasuk produksi bikarbonat, prostaglandin, aliran darah mukosa (Ketuly *et al.*, 2013; Silva dan de Sousa, 2011). *Helicobacter pylori* dan obat antiinflamasi nonsteroid merupakan beberapa penyebab penyakit *gastric ulcer*, ada juga yang menyatakan bahwa salah satu penyebab utama terjadinya *gastric ulcer* adalah kondisi stres (stres-related mucosal damage) (DiPiro, 2015).

Stres adalah bahaya/risiko akut terhadap homeostasis yang merangsang respons alostatik atau adaptif. Stres mempengaruhi fungsi saluran cerna baik dalam dampak jangka pendek maupun jangka panjang (Bhatia V and Tandon R. K., 2005). Stres adalah aspek umum dari kehidupan yang menghasilkan gangguan fisiologis dan perilaku yang mendalam dan dapat menyebabkan banyak gangguan kejiwaan, termasuk depresi dan gangguan stres pasca-trauma (de Kloet *et al.*, 2005). Paparan stres memicu aktivasi sistem saraf, endokrin dan perilaku untuk mendorong adaptasi fisiologis dan mempertahankan homeostasis (Herman *et al.*, 2003). Stres fisiologis memicu aktivasi *Hipotalamus-Pituitary-Adrenal* (HPA) axis, yang terdiri dari hipotalamus, kelenjar pituitari, dan

kelenjar adrenal, mengatur respons adaptif tubuh terhadap stres (Joseph D., 2017). Aktivasi HPA axis memicu neuron di nukleus paraventricular (PVN) hipotalamus untuk melepaskan *Corticotropin - Releasing Hormone* (CRH), yang merangsang kelenjar hipofisis anterior untuk memproduksi dan mensekresi *Adrenocorticotrophic Hormone* (ACTH) (Konturek P., 2011). Sebagai tanggapan, ACTH menginduksi sintesis dan sekresi glukokortikoid (kortisol pada manusia dan kortikosteron pada hewan pengerat), mineralokortikoid (aldosteron), dan androgen adrenal, yang dilepaskan dari korteks adrenal ke dalam sirkulasi darah (Joseph D., 2017). ACTH pada korteks adrenal melepaskan kortisol yang meningkatkan sekresi pepsin dan asam lambung. Kortisol menghambat fosfolipase A2 dan menyebabkan penurunan sintesis prostaglandin (Klein-Nulend J, 1991). Salah satu peran penting prostaglandin dalam mukosa lambung adalah menjaga aliran darah yaitu sebagai vasodilator. Ketika sintesis prostaglandin menurun karena stresor, 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*.

Banyak penelitian tentang *gastric ulcer*, telah membuktikan bahwa obat antidepresan dapat menurunkan efek dari *gastric ulcer* dengan mengurangi sekresi histamine dari sel mast, menghambat sekresi asam lambung dan blokade reseptor leukotriene (Dursun, 2009). Salah satu antidepresan yang dipergunakan yaitu *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor* (SSRI) bekerja dengan cara menghambat transporter serotonin presinaps di sistem saraf (Debattista, 2012). Dalam penelitian pre-treatment dengan antidepresan SSRI memberikan efek penurunan *ulcer*, sebagaimana dibuktikan melalui hasil histopatologi yang membaik, adanya penurunan indeks *ulcer* dan pendarahan intraluminal serta peningkatan permeabilitas vaskular secara signifikan bila dibandingkan dengan kelompok kontrol pada masing-masing model (Saxena dan Singh, 2011; Ji *et al.*, 2012). SSRI memberikan efek terapeutik dengan memblokir Serotonin Reuptake Transporter (SERT), yang dapat meningkatkan kadar serotonin (5-HT) ekstraseluler (Vahid-Ansari *et al.*, 2019). Serotonin adalah neurotransmitter monoamine yang bekerja melalui reseptor di sistem saraf pusat dan sistem saraf tepi. Selain saraf, serotonin juga bekerja pada jaringan non-saraf seperti darah, saluran pencernaan, endokrin, sensorik, dan sistem kardiovaskular (Hannon & Hoyer, 2008). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Salam (2004) serotonin dalam otak kemungkinan berperan dalam mengaktivasi saraf vagus sehingga pelepasan serotonin di otak akibat stres akan

meningkatkan sekresi asam lambung yang meningkatkan risiko *gastric ulcer*. Saraf vagus adalah saraf ekstrinsik otonom yang menyediakan konektivitas dua arah antara lambung dan otak, yang terdiri dari serabut saraf aferen yang bertugas menyampaikan informasi sensorik dari lambung ke sistem saraf pusat, dan eferen parasimpatis membawa informasi motorik ke otot-otot lambung dari nucleus motoric dorsal (Beckett *et al.*, 2017). Melalui kerja serotonin secara sentral, SSRI dapat menimbulkan perdarahan pada lambung karena keasaman lambung meningkat yang dapat mengarah pada efek ulserogenik (Andrade *et al.*, 2010). Serotonin memiliki banyak tipe, yakni 5-HT₁ hingga 5-HT₇, pada lambung ditemukan tipe serotonin 5-HT₁, 5-HT₃, 5-HT₄, dan 5-HT₇ (De Ponti, 2004). Serotonin yang terdapat di lambung dikeluarkan oleh sel enterokromafin saluran pencernaan yang akan mengaktifasi berbagai jenis reseptor 5-HT dan memodulasi berbagai peranan pada saluran cerna (Gershon, 2013).

Fluvoxamine merupakan salah satu golongan antidepresan SSRI yang bekerja dengan cara menghambat SERT, sehingga terjadi peningkatan serotonin ekstraseluler. Pemberian fluvoxamine dapat mengurangi stres oksidatif melalui mekanisme penurunan atrofi mukosa, regenerasi kelenjar, dan peningkatan sekresi mukus (Elsaed *et al.*, 2018). Antidepresan fluvoxamine diketahui dapat memberikan efek menghambat perbaikan mukosa lambung pada hewan coba dengan *gastric ulcer* yang diinduksi stres. Mekanisme untuk menghambat pembentukan tukak di lambung yang ditunjukkan dengan penurunan nilai rasio Bax/Bcl-2 di jaringan lambung, meningkatkan ekspresi protein Hsp70 (salah satu penanda pertahanan lambung), pengurangan nilai index *ulcer* dan nilai perdarahan intraluminal (Ratnasari, 2015; Fitriana, 2019; Khotib *et al.*, 2019).

Reseptor 5-HT_{1A} adalah reseptor metabotropik *Gi/o-coupled* (Hannon and Hoyer, 2008). Aktivasi reseptor ini akan menginaktivasi adenil siklase yang dapat menurunkan cAMP (*cyclic adenosine-monophosphate*), sehingga terjadi hambatan sekresi pepsin dan asam lambung (Farre *et al.*, 1995). Reseptor 5-HT_{1A} terdapat di pleksus myenterik dan circular muscle di antrum, korpus dan fundus lambung (Youn *et al.*, 2015). 5-HT_{1A} di pleksus myenterik akan menghambat eksitator postsinaps (Hannon dan Hoyer, 2008). Hal tersebut memungkinkan adanya keterlibatan reseptor 5-HT_{1A} dalam regulasi tonus lambung pada manusia, akan terjadi penurunan tonus pada rangsangan reseptor 5-HT_{1A}, aktivasi reseptor 5-HT_{1A} juga menyebabkan relaksasi lambung (De Ponti, 2004; Boeckxstaens *et al.*, 2006).

Salah satu obat yang bekerja pada reseptor 5-HT_{1A} adalah Buspirone. Buspiron adalah agonis parsial dari reseptor 5-HT_{1A}, yang menghasilkan peningkatan fungsi

reseptor (Peroutka, 1988). Agonis buspiron memberikan perlindungan terhadap mukosa lambung dengan menurunkan sekresi asam lambung dan pepsin serta meningkatkan sekresi mukus lambung (Glavin, 1995). Buspirone bekerja dengan menurunkan aktivitas saraf serotonergik pada efek agonis parsial reseptor 5-HT_{1A} somatodendritik (Wilkinson *et al.*, 1987). Obat parsial agonis pada dosis rendah dapat berikatan dengan reseptor dan menimbulkan efek meski tidak sebesar senyawa full agonist (Katzung, 2012). Dari beberapa penelitian yang telah dilakukan pemberian buspirone pada dosis rendah memberikan efek agonis reseptor 5-HT_{1A}, sedangkan pemberian buspiron dosis tinggi memberikan efek antagonis reseptor 5-HT_{1A} pada patologi lambung akibat stres (Sullivan, Henke dan Ray, 1988; Ogawa, Hara dan Takaki, 1993). Seperti hasil penelitian sebelumnya, pada rute intraperitoneal di mana buspiron dosis rendah pada pre-treatment sebagai agonis reseptor 5-HT_{1A} dan buspiron dosis tinggi diberikan pre-treatment sebagai antagonis 5-HT_{1A} pada lambung yang diinduksi stres. Dalam penelitian pre-treatment, buspiron dosis rendah (0,3 mg/kg dan 1,0 mg/kg) menghasilkan perbaikan yang signifikan pada ulserasi, sedangkan buspiron pada dosis yang lebih tinggi (10,0 mg/kg dan 30,0 mg/kg) menghasilkan ulkus yang lebih parah. Sedangkan pada post-treatment efeknya berlawanan dengan pre-treatment (Kusuma, 2021; Septiana, 2021).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Dewaandika (2020), menunjukkan pemberian fluvoxamine dengan rute intraserebroventrikuler (lokal pada otak) dan intraperitoneal dapat menurunkan *gastric ulcer* hewan yang diinduksi stres, namun penurunan oleh pemberian secara intraperitoneal lebih besar dibandingkan dengan rute intraserebroventrikuler. Hal ini menunjukkan kedua rute tersebut sama - sama bekerja melalui mekanisme pusat peningkatan serotonin oleh fluvoxamine, namun kemungkinan ada mekanisme pada lambung yang terlibat. Pemberian secara Intraserebroventrikuler memungkinkan obat untuk dapat memasuki sistem saraf pusat (otak) tanpa melalui sistemik. Tujuan pemberian obat dengan rute Intraserebroventrikuler adalah untuk membypass *blood brain barrier* dan mekanisme lain yang membatasi distribusi obat ke otak (Cook *et al.*, 2009). Ramesh *et al.* (2009) pernah meneliti reseptor 5HT₃ yang diberikan secara ICV, menunjukkan pemberian antagonis serotonin reseptor 5-HT₃ secara intraserebroventrikuler dapat memberikan efek gastroprotektif. Namun hingga saat ini belum diketahui apakah efek *antiulcer* dari reseptor 5HT yang lain juga dipengaruhi langsung oleh efeknya di otak. Sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut pada kemungkinan reseptor 5-HT lain yang diberikan secara intraserebroventrikuler dapat berperan dalam perbaikan mukosa lambung pada hewan coba yang mengalami *gastric*

ulcer akibat stres, yakni reseptor 5-HT_{1A}. Dan juga perlu dilakukan penelitian untuk melihat pengaruh efek rute pemberian 5-HT_{1A} langsung pada otak (ICV) dan membandingkannya dengan rute sistemik (IP) pada *gastric ulcer* yang diinduksi stres.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah pemberian obat parsial agonis 5HT_{1A} Buspirone melalui rute intraserebroventrikuler pada dosis rendah akan meningkatkan efek gastroprotektif pada mencit dengan *gastric ulcer* yang diinduksi stres?
2. Apakah pemberian obat parsial agonis 5HT_{1A} Buspirone melalui rute intraserebroventrikuler pada dosis tinggi dapat menurunkan efek gastroprotektif pada mencit dengan *gastric ulcer* yang diinduksi stres?
3. Bagaimana pemberian Buspiron dosis rendah dan tinggi melalui rute sistemik (IP) dibandingkan dengan pemberian melalui rute ICV terhadap perbaikan mukosa lambung pada mencit dengan *gastric ulcer* yang induksi stres?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Menganalisis apakah pemberian Buspiron pada dosis rendah secara injeksi intraserebroventrikuler dapat meningkatkan efek proteksi mukosa lambung oleh fluvoxamine pada mencit dengan *gastric ulcer* yang diinduksi stres.
2. Menganalisis apakah pemberian Buspiron pada dosis tinggi secara injeksi intraserebroventrikuler dapat menurunkan efek gastroprotektif pada mencit dengan *gastric ulcer* yang diinduksi stres.
3. Membandingkan bagaimana efek gastroprotektif dari Buspiron pada dosis rendah dan tinggi yang diberikan secara sistemik (IP) dengan Buspiron yang diberikan secara intraserebroventrikuler (ICV) pada mencit dengan *gastric ulcer* yang diinduksi oleh stres.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran mengenai efek pemberian agonis parsial reseptor 5-HT_{1A} (Buspiron) pada dosis rendah dan dosis tinggi yang diberikan secara intraserebroventrikuler (ICV) terhadap perbaikan mukosa lambung oleh SSRI fluvoxamine pada hewan dengan *gastric ulcer* yang diinduksi stres. Dan juga dapat memberikan informasi mengenai efek pemberian Buspiron secara sentral maupun perifer pada hewan dengan *gastric ulcer* yang diinduksi stres.