

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Tuberkulosis (TBC) adalah penyakit menular melalui udara yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Infeksi kuman ini dimulai di paru-paru, menyebabkan nodul yang dikenal sebagai tuberkel, atau Ghon focii, yang merupakan bintik-bintik yang ditinggalkan oleh jaringan mati yang terinfeksi. Seiring waktu, penyakit ini dapat menyebar ke area di luar paru-paru dan area yang lebih besar dari jaringan paru-paru dapat mati, menyebabkan kavitas. Bakteri juga dapat menyebar ke organ lain, termasuk ginjal, otak, tulang belakang (Koo dan Miller, 2019).

Bentuk paling umum dari infeksi ini disebut penyakit TB paru aktif, yang berarti infeksi ada di paru-paru. Seseorang dengan penyakit TB paru aktif sering menderita batuk yang disertai nyeri terus-menerus, keringat malam, penurunan berat badan, dan demam. Jika tidak diobati, penyakit ini bisa berakibat fatal. Berbagai racun lingkungan dan obat-obatan yang bermanfaat secara klinis, dapat menyebabkan keracunan organ yang parah melalui aktivasi metabolisme hingga radikal bebas yang sangat reaktif termasuk superoksida dan spesies oksigen reaktif (Naggayi *et al*, 2015).

Terapi lini pertama pada penyakit TBC adalah Rifampisin, dalam kombinasi dengan Isoniazid (INH), Etambutol (ETB), dan Pirazinamid (PZA). Efek samping obat TBC yang mungkin muncul jika harus minum obat dalam waktu lama antara lain; hepatotoksisitas (Meulen *et al*, 2009), *disseminated intravascular coagulation* (DIC) (Guo dan Jian, 2017), nefrotoksisitas seperti nekrosis tubular akut dan nefritis intersitritial (IN), (Meulen *et al*, 2009), gangguan gastrointestinal seperti anoreksia, mual, muntah, ketidaknyamanan perut dan diare serta perdarahan saluran cerna bagian atas pernah dilaporkan Sar *et al*, (1990). Hubungan sebab dan akibat antara pengembangan erosi lambung hemoragik dan pemberian obat TBC dikonfirmasi oleh *rechallenge* dengan rifampisin (Zargar *et al*, 1990).

Stres oksidatif adalah salah satu kontributor utama terhadap perkembangan penyakit lambung. Lambung adalah organ pencernaan yang sangat sensitif dan rentan terkena patogen eksogen dari makanan, menanggapi hal ini lambung menginduksi stress oksidatif yang kemudian akan terjadi; 1. gangguan organik lambung berupa proses ulserogenik atau gastritis dan 2. gangguan fungsional berupa dyspepsia atau gastroparesis. Stress oksidatif pada lambung juga dapat memicu peningkatan spesies oksigen reaktif (ROS) yang menyebabkan berbagai kondisi yang merangsang produksi ROS tambahan atau penurunan pertahanan antioksidan (Suzuki, 2012).

Penyakit tukak lambung merupakan penyakit saluran pencernaan yang dapat menyebabkan kematian. Berdasarkan data Profil Kesehatan Indonesia (2008), kematian yang disebabkan penyakit saluran pencernaan pada tahun 2007 sebanyak 6.590 jiwa dan pada tahun 2008 terjadi peningkatan menjadi 6.825 jiwa (Ahmad dan Suseno, 2008). Penyakit tukak lambung ditandai dengan keluhan perut pedih di epigastrium, dimana masyarakat awam mengenal dengan istilah maag. (Hanafi *et al*, 2014).

Saat ini, tukak lambung menjadi suatu penyakit yang banyak diderita masyarakat dan dalam kondisi yang parah dapat menjadi penyebab kematian. Tukak lambung merupakan salah satu bentuk tukak peptik yang ditandai dengan rusaknya lapisan mukosa, bahkan sampai ke mukosa muskularis. Ketidak seimbangan antara faktor agresif dan protektif merupakan awal terjadinya tukak lambung. Hipersekresi asam lambung sebagai faktor agresif adalah kondisi patologis yang terjadi akibat sekresi HCl yang tidak terkontrol dari sel sel parietal mukosa lambung melalui pompa proton H⁺/K⁺-ATPase, sedangkan kerusakan lapisan mukus yang berfungsi

sebagai faktor protektif pada permukaan mukosa lambung dapat memperparah keadaan di atas (Saputri *et al*, 2008). Perdarahan gastrointestinal akut (GI) dapat menyebabkan keseluruhan, mulai dari yang ringan sampai yang mengancam jiwa. Ini memiliki insiden 100 kasus per 100.000 populasi per tahun dan tetap menjadi penyebab umum rawat inap dan konsultasi di antara ahli bedah perawatan akut. Perdarahan GI didefinisikan sebagai atas atau bawah, berdasarkan pada hubungan dengan ligamentum *Treitz*. Sumber perdarahan GI bagian atas proksimal ke ligamen *Treitz* dan dikaitkan dengan mortalitas 6% hingga 10%. Kematian seringkali didasarkan pada penyebab yang mendasari serta komorbiditas pasien (Feinman dan Haut, 2014).

Banyak tumbuhan diakui mengandung molekul pelindung yang akan memberikan perlindungan maksimum ke hati, ginjal, serta organ-organ lain dan praktis sangat sedikit atau tidak ada efek samping, akan diberikan selama fungsinya dalam tubuh. Sejumlah tumbuhan secara tradisional digunakan di berbagai negara untuk mitigasi obat atau gangguan organ yang diinduksi racun (Naggayi *et al*, 2015). Pohon pepaya adalah tanaman serba guna, selain rasanya nikmat, buah pepaya yang banyak mengandung zat gizi juga berkhasiat bagi tubuh serta menyehatkan tubuh. Selama beberapa dekade terakhir, banyak kemajuan telah dicapai sehubungan dengan aktivitas biologis dan aplikasi obat pepaya dan sekarang dianggap sebagai tanaman buah nutraceutical yang sangat berharga (Yogiraj *et al*, 2014). Limbah buah yang banyak pada pepaya seperti kulit dan biji dihasilkan setelah dikelolah dan dikonsumsi. Limbah ini, yang biasanya mencemari habitat kita, sebenarnya bisa dimanfaatkan. Buah-buahan, batang, daun, dan akar pohon pepaya dapat digunakan sebagai anthelmintik, gangguan saluran pencernaan, antiseptik, diuretik, pencahar, vermifuge, antiasthmatic, antirheumatic, rubefacient, tonic, poultice, dan sebagai obat untuk penyakit pembesaran hati, limpa, masalah kulit, dan pertumbuhan kanker. Sejumlah penelitian berdasarkan *in vivo* dan *in vitro* telah mengkonfirmasi kandungan berbagai unsur penting seperti vitamin A, E, C, dan kaya akan mineral seperti magnesium, potassium, asam pantotenat dan folat serta kaya akan serat, peran mereka dalam pencegahan penyakit melalui modulasi berbagai proses seperti anti-inflamasi, anti-diabetes, aktivitas imunomodulator dan aktivitas antioksidan pepaya menunjukkan peran dalam netralisasi generasi radikal bebas dan akhirnya mencegah pathogenesis suatu penyakit (Rahmani dan Aldebasi, 2015).

Biji pepaya kaya akan kandungan golongan polifenol, flavonoid, triterpenoid, tannin, saponin, alkaloid (Purwaningdyah *et al*, 2015), glikosida, gula pereduksi, steroid, protein, lemak (Naggayi *et al*, 2015), anthraquinones dan anthosianosides (Adeneye dan Olagunju, 2009). Fraksi etil asetat dari ekstrak biji pepaya memiliki aktivitas antioksidan terkuat, dan fraksi n-butanol memiliki aktivitas antioksidan terkuat kedua. Aktivitas DPPH dan aktivitas radikal bebas hidroksil dari fraksi etil asetat lebih kuat daripada asam askorbat dan natrium benzoat, masing-masing, yang menunjukkan bahwa komponen antioksidan dalam biji pepaya terutama terkonsentrasi dalam fraksi etil asetat dan fraksi n-butanol. Jumlah total fenolat dan flavonoid total dalam fraksi etil asetat adalah yang tertinggi di antara semua fraksi, dan dalam fraksi n-butanol menempati posisi kedua. Hasil Zhou *et al*, (2011) menunjukkan bahwa asam p-hidroksibenzoat dan asam vanili adalah konstituen utama dari fraksi etil asetat, menyumbang 75% dari total, sehingga dua senyawa berkontribusi terhadap aktivitas antioksidan dari fraksi etil asetat dari biji pepaya. Oleh karena itu, biji pepaya dan senyawa ini dapat digunakan sebagai antioksidan alami (Zhou *et al*, 2011), neproprotektif (Naggayi *et al*, 2015), dan kandungan yang kaya akan enzim papain isothiocyanate dan tannin (Kumar dan Sreeja, 2017) pada biji pepaya dapat diandalkan sebagai perlindungan pada saluran cerna (*anti-ulcerogenic activity*) (Oloyede *et al*, 2015), dan mengurangi produksi asam lambung secara signifikan (Kumar dan Sreeja, 2017).

Berdasarkan latar belakang obat TBC Rifampisin dan INH dengan dosis besar (50-100 mg/kgBB) dapat menyebabkan ulseratif pada lambung atau ulcus pepticum, dan biji buah papaya yang mengandung bahan antioksidan yang tinggi serta kaya akan enzim papain, mampu melindungi mukosa lambung dari luka. Maka ada keinginan yang semakin besar peneliti untuk melakukan penelitian *invivo* efek antiulkus ekstrak etanol biji papaya (EEBP) terhadap tikus yang diinduksi ulcus pepticum dengan obat TBC Rifampisin dan INH dosis tinggi (50 mg/kgBB). Dalam penelitian ini saya akan melakukan evaluasi uji perbandingan EEBP dengan tablet cimetidin, dengan melakukan pemeriksaan laboratorium Hb darah, pemeriksaan pH cairan lambung, dan melakukan uji histologi jaringan lambung pada semua kelompok eksperimen untuk melihat perubahan pada lambung akibat obat TBC.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah :

1. Apakah ekstrak etanol biji papaya (EEBP) memiliki efektifitas perlindungan terhadap lambung
2. Berapakah dosis efektif ekstrak etanol biji papaya (EEBP) yang mampu melindungi lambung dari tukak akibat obat TBC Rifampisin dan INH.
3. Apakah ekstrak etanol biji papaya (EEBP) dapat menunjukkan gambaran histologi lambung yang lebih bagus dibandingkan kelompok kontrol positif pada tikus yang diinduksi rifampisin dan INH.
4. Apakah ekstrak etanol biji papaya (EEBP) memiliki kandungan antioksidan dan zat aktif untuk perlindungan lambung melalui pemeriksaan fitokimia.
5. Antara Rifampicin dan INH, mana yang lebih ulcerogenic dan menyebabkan rendahnya kadar Hb darah.
6. Apakah obat TBC Rifampisin dan INH memiliki kadar pH cairan lambung lebih rendah ketimbang kelompok negatif yang tidak mendapatkan induksi dan terapi.
7. Apakah ekstrak etanol biji papaya (EEBP) dapat meningkatkan kadar Hb darah
8. Apakah ekstrak etanol biji papaya (EEBP) dapat menunjukkan warna dan jumlah cairan lambung lebih bagus dari kelompok kontrol positif.

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah:

1. Untuk mengetahui ekstrak etanol biji papaya (EEBP) memiliki efektifitas perlindungan lambung pada tikus yang diinduksi ulcus peptic dengan obat TBC Rifampisin dan INH dosis tinggi.
2. Mengetahui jumlah dosis efektif ekstrak etanol biji papaya (EEBP) yang mampu melindungi lambung pada tikus yang diinduksi ulcus pepticum dengan obat TBC Rifampisin dan INH dosis tinggi.
3. Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol biji papaya (EEBP) terhadap gambaran histologi lambung tikus yang diinduksi obat TBC Rifampisin dan INH dosis tinggi.
4. Mengetahui kandungan gizi pada ekstrak etanol biji papaya (EEBP) melalui pemeriksaan Fitokimia.
5. Mengetahui antara Rifampicin dan INH, mana yang lebih ulcerogenic melalui pemeriksaan histopatologis dan menyebabkan rendahnya kadar Hb darah.
6. Mengetahui perubahan kadar pH cairan lambung pada semua kelompok uji.
7. Mengetahui perubahan kadar Hb darah pada semua kelompok uji.

8. Mengetahui perubahan warna dan jumlah cairan lambung pada semua kelompok uji.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dalam penelitian ini adalah:

1. Pengembangan ekstrak etanol biji papaya (EEBP) menjadi salah satu sediaan herbal terstandar dengan efektifitas perlindungan terhadap mukosa lambung.
2. Menambah inventaris tanaman obat yang berkhasiat sebagai anti ulcerogenic.
3. Pengembangan ekstrak etanol biji papaya (EEBP) menjadi salah satu sediaan herbal terstandar dengan efektifitas perlindungan mukosa lambung.
4. Mengetahui kandungan zat gizi ekstrak etanol biji papaya (EEBP) serta dosis efektif untuk dapat melindungi saluran cerna.
5. Mengetahui diantara Rifampicin dan INH, manakah yang lebih ulcerogenic dan lebih berpengaruh pada penurunan kadar Hb darah.