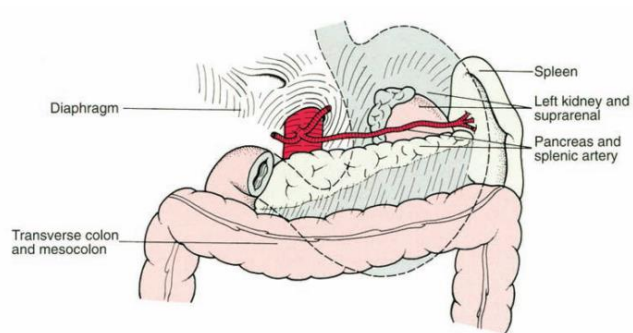


II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Gaster

2.1.1 Anatomi dan Fisiologi Gaster

Salah satu organ traktus gastrointestinal adalah gaster. Gaster terletak pada bagian *superior sinistra* rongga abdomen dibawah diafragma seperti terlihat pada gambar 1. Secara anatomi, gaster terdiri dari 3 bagian yaitu kardia, fundus, korpus, dan pilorus (Ellis, 2006).



Gambar 1. Letak gaster (Ellis, 2006)

Fungsi gaster diantaranya; absorpsi nutrisi seperti glukosa, sekresi asam klorida (HCl), produksi kimus, mencerna protein, produksi mukus dan produksi faktor intrinsik yaitu suatu glikoprotein yang disekresikan oleh

sel parietal. Secara histologis, terdapat beberapa kelenjar pada bagian gaster diantaranya:

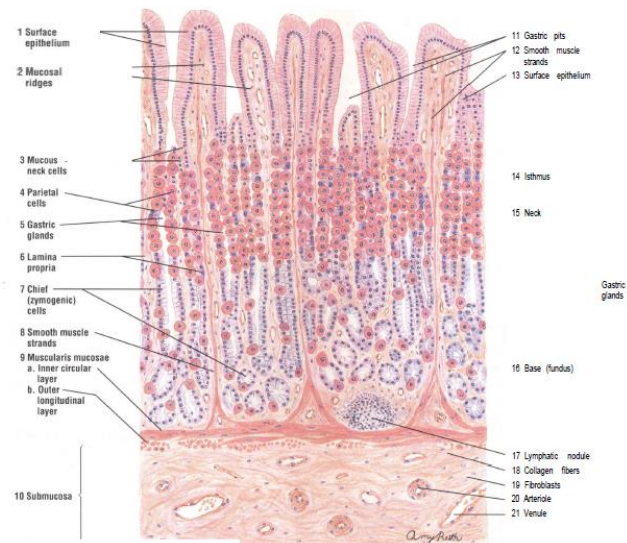
- a. Kelenjar kardia hanya mensekresi mukus
- b. Kelenjar fundus–korpus yang terdiri dari sel utama (*chief cell*) mensekresi pepsinogen, sel parietal mensekresi HCl dan faktor intrinsik, serta mensekresi mukus.
- c. Kelenjar pilorus terletak di antrum pilorus berfungsi untuk mensekresi mukus dan gastrin (Ellis, 2006).

Tahap fisiologis sekresi HCl pada mukosa gaster, terdiri dari 3 tahap diantaranya:

- a. Tahap yang diinisiasi dengan melihat, merasakan, membaui, dan menelan makan, yang dimediasi oleh aktivitas vagal disebut tahap sefalik.
- b. Tahap gastrik meliputi stimulasi reseptor regangan oleh otot pada gaster dan dimediasi oleh impuls vagal serta sekresi gastrin dari sel endokrin (sel G) di kelenjar–kelenjar antral. Sekresi Gastrin dipicu oleh asam amino dan peptida di lumen.
- c. Tahap intestinal terjadi setelah kimus menuju duodenum dan memicu sekresi enzim–enzim pencernaan yang di sekresi oleh pankreas, hepar, dan kandung empedu. (Guyton *et al.*, 2006).

2.1.2 Histologi Mukosa Gaster

Secara histologis, gaster terdiri dari beberapa lapisan yaitu tunika mukosa, submukosa, tunika muscularis, dan tunika serosa. Tunika mukosa memiliki 2 bagian yaitu bagian *foveolar superficial* dan bagian glandula. Bagian *foveolar* memiliki bentuk dan ukuran yang relatif seragam, meliputi sel-sel epitel yang juga melapisi lekukan berbentuk corong yang disebut sumuran gaster seperti terlihat pada gambar 2 (Eroschenko, 1996).



Gambar 2. Gambaran histologis mukosa gaster (Iizuka 2007).

Sel-sel epitel mukosa merupakan epitel kolumnar simpleks yang mensekresi lendir dan bersatu membentuk selubung sekretorik. Kelenjar-kelenjar gaster yang terletak di lamina propia tunika mukosa dan

bermuara ke dasar sumuran gaster terdiri dari kelenjar fundus, kelenjar korpus–fundus dan kelenjar pilorus. Setiap kelenjar tubulosa memiliki 3 bagian; korpus sebelah dalam, leher ditengah, dan isthmus di atas. Melalui isthmus, kelenjar terbuka ke dasar sumuran. Kelenjar korpus–fundus terdiri dari sel utama, sel parietal, sel mukosa leher, dan sel endokrin. Sel yang paling banyak adalah *chief cell* di korpus kelenjar korpus–fundus (Suprijono *et al.*, 2011).

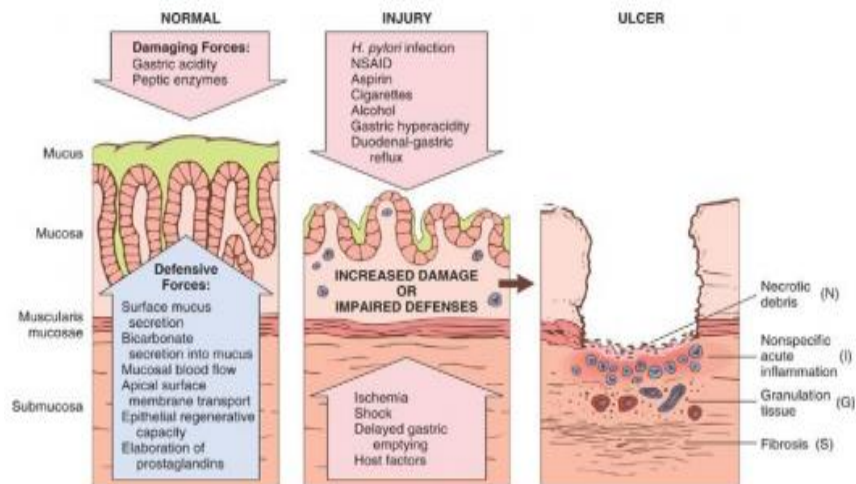
2.1.3 Pertahanan Mukosa Gaster

Pertahanan mukosa melindungi mukosa gaster dari autodigesti, yaitu:

- a) Sekresi mukus: lapisan tipis pada permukaan mukosa gaster. HCl dan pepsin di sekresikan dari kelenjar gaster melewati lapisan permukaan mukosa dan memasuki lumen gaster tanpa adanya kontak langsung dengan epitel mukosa gaster.
- b) Sekresi bikarbonat: epitel mukosa gaster mensekresi bikarbonat ke zona batas adhesi mukus, menyebabkan pH mikro–lingkungan netral pada zona batas adhesi mukus.
- c) Pertahanan epitel: rangkaian interseluler yang menjadi pertahanan dari difusi balik ion hidrogen.
- d) Vaskularisasi gaster: menyediakan oksigen, bikarbonat, dan nutrisi untuk epitel gaster (Wibhisono *et al.*, 2014).

2.1.4 Patogenesis Ulkus Gaster

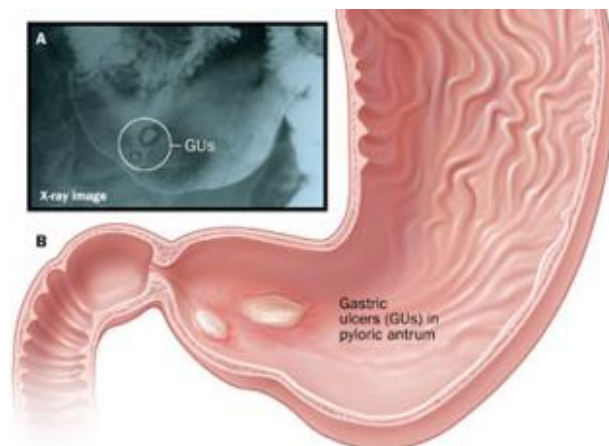
Faktor yang penting dalam pathogenesis ulkus gaster adalah efek iritatif dan destruktif yang ditimbulkan oleh Obat Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS). Salah satu jenis OAINS adalah Ibuprofen yang dapat menyebabkan iritasi pada gaster dengan 2 cara yaitu; secara langsung atau iritasi topikal dari jaringan epitel sekaligus menghambat sintesis prostaglandin. Terdapat beberapa mekanisme lain seperti histamin yang dapat menstimulasi sekresi HCl dan pepsin. Timbul reaksi inflamasi pada mukosa yang menjadi edema. Kapiler mukosa yang mengalami ekstrasvasasi, mengakibatkan hemoragi intestinalis dan perdarahan seperti pada gambar 3 (Agung *et al.*, 2013).



Gambar 3. Patogenesis Ulkus Gaster (Mutmainnah, 2008)

2.1.5 Morfologi Ulkus Gaster

Inflamasi yang terus menerus tanpa adanya terapi yang adekuat dapat menyebabkan iritasi atau erosi gaster, dimana terjadi kehilangan integritas dari mukosa gaster yang terbatas pada mukosa dan tidak mencapai lapisan muskularis gaster. Efek dari iritasi gaster dapat berupa hiperemi ringan dan edema disertai sekumpulan sel radang, limfosit, makrofag, polimorfonuklear (PMN), dan eosinofil pada lapisan permukaan dari lamina propria. Bahkan pada beberapa kasus dilaporkan terjadi pelepasan mukosa setempat. Apabila proses ini tidak dihambat, akan terjadi terus menerus hingga pada lapisan muskularis. Dan lesi yang sudah mencapai lapisan muskularis disebut ulkus (Goldie, 2013).



Gambar 4. Morfologi Ulkus Gaster (Mustaba *et al.*, 2012)

2.1.6 Penilaian Ulkus

Ulkus gaster dapat di deteksi dengan berbagai pemeriksaan. Diantaranya pemeriksaan radiologi berupa pemeriksaan barium *x-ray*, pemeriksaan pH nafas, endoskopi dan pemeriksaan histopatologi. Pada pemeriksaan ini akan didapatkan hasil seperti:

- a) Pada pemeriksaan barium *x-ray* akan didapatkan gambaran letak dari ulkus. Apakah ulkus masih berada di gaster atau sudah sampai duodenum. Dan dapat juga melihat luas dari ulkus.
- b) Pemeriksaan pH nafas tidak memberikan banyak informasi, hanya menjelaskan apakah terjadi peningkatan asam lambung sudah refluks sampai ke esofagus.
- c) Pemeriksaan yang paling spesifik adalah endoskopi. Alat endoskopi dilengkapi dengan kamera, alat untuk memasukkan udara ke dalam saluran cerna, serta lampu. Endoskopi akan dimasukkan ke saluran cerna, lalu setelah sampai gaster akan terlihat kondisi pada dinding saluran cerna.
- d) Sedangkan pemeriksaan histopatologi dilakukan untuk menilai gambaran histopatologi, dapat dikelompokkan dengan teknik skoring sebagai berikut:

0: Tidak ada nekrosis dan tidak ada sel radang

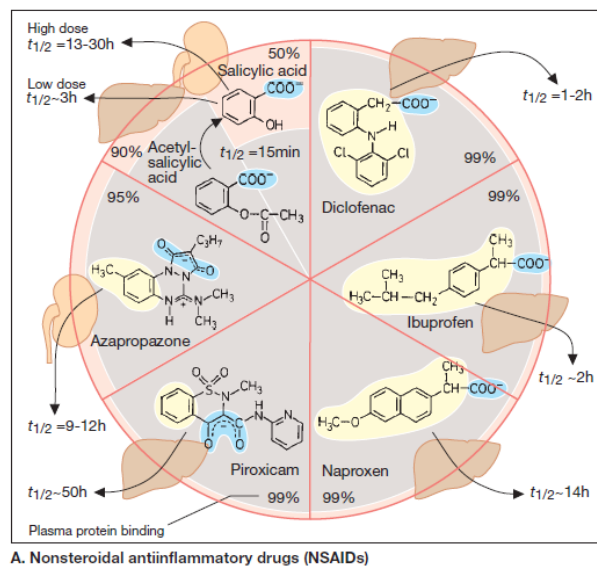
1: Terdapat nekrosis setempat (fokal) dan terdapat sel radang ringan

2: Nekrosis merata (difusa) dan sel radang menyebar (multifokal)

3: Perforasi (Mustaba *et al.*, 2012)

2.2 Ibuprofen

Ibuprofen merupakan golongan OAINS. Efek samping ibuprofen dalam sediaan oral salah satunya adalah iritasi pada gaster. Ibuprofen diserap dengan mudah di dinding saluran pencernaan. Kadar puncak ibuprofen zat aktif dalam darah dicapai dalam waktu 1–2 jam setelah pemberian oral, dapat dilihat pada gambar 5, dengan waktu paruh eliminasi selama dua jam. Karena memiliki waktu paruh yang pendek, pemberian ibuprofen dapat dilakukan tiga kali sehari untuk mendapatkan efek terapi yang optimum (Arianto, 2005).

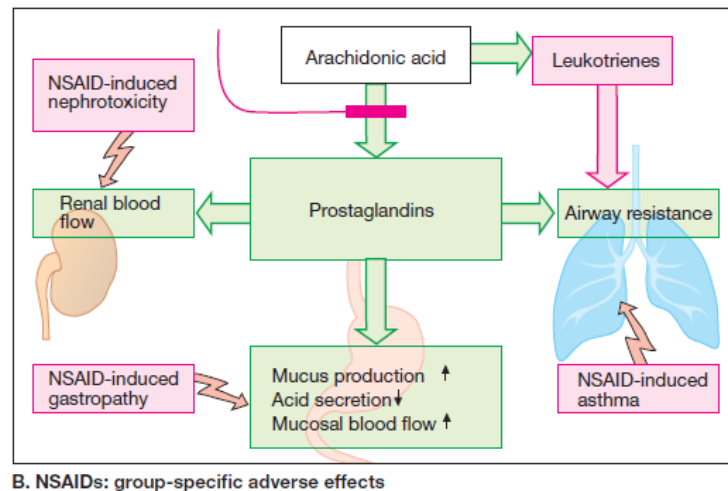


Gambar 5. Waktu paruh, struktur kimia, dan lokasi metabolisme ibuprofen (Hendradiana *et al.*, 2006).

Ibuprofen memiliki sifat tidak larut dalam air. Jadi untuk mendapatkan sediaan peroral dalam bentuk cair dapat diformulasikan ke dalam bentuk sediaan suspensi. Untuk membuat suatu sediaan suspensi, dibutuhkan bahan pensuspensi seperti natrosol HBR yang dapat meningkatkan viskositas dan memperlambat sedimentasi sehingga dapat menghasilkan suspensi yang stabil (Emilia *et al.*, 2011).

Ibuprofen adalah turunan dari asam fenil propionat dari golongan OAINS. Ibuprofen yang memiliki analgetik–antipiretik ini bekerja dengan cara menghambat enzim siklo–oksigenase pada biosintesis prostaglandin, sehingga konversi asam arakidonat menjadi Prostaglandin G2 (PG–G2) terganggu (Gosal *et al.*, 2012).

Ibuprofen memiliki efek samping diantaranya; gastrouleratif, diare, mual, pusing, kadang terjadi ruam pada kulit. Ulkus pada sistem gastrointestinal merupakan resiko tinggi pada pemberian dosis besar, seperti terlihat pada gambar 6 (Putra *et al.*, 2011).



Gambar 6. Efek samping OAINS (Febrianti *et al.*, 2013).

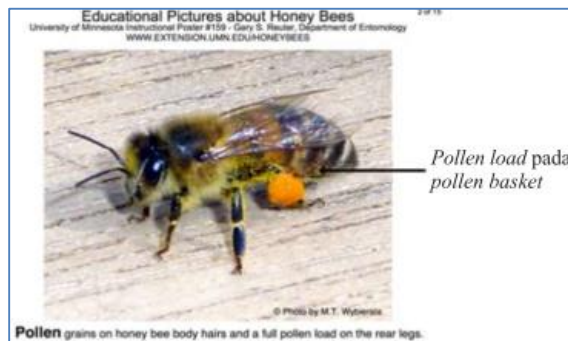
2.3 Madu *Bee pollen*

Di Indonesia, madu dipercaya masyarakat dapat menyembuhkan beberapa penyakit sejak dulu. Penyakit–penyakit yang dipercaya dapat disembuhkan oleh madu antara lain: luka (pasca pembedahan, penyakit saluran pernapasan bagian atas, penyakit paru (*TBC pulmonary*), penyakit jantung, penyakit pada saluran gastrointestinal, penyakit sistem hepatobilier, penyakit syaraf dan penyakit kulit. (Mutmainnah, 2008).

2.3.1 Cara Memperoleh Madu *Bee pollen*

Serbuk sari *pollen* merupakan sel gamet jantan pada bunga pollen yang merupakan sumber protein bagi lebah madu. Serbuk sari diambil oleh lebah madu pekerja pada saat mengunjungi bunga (Radam, 2011).

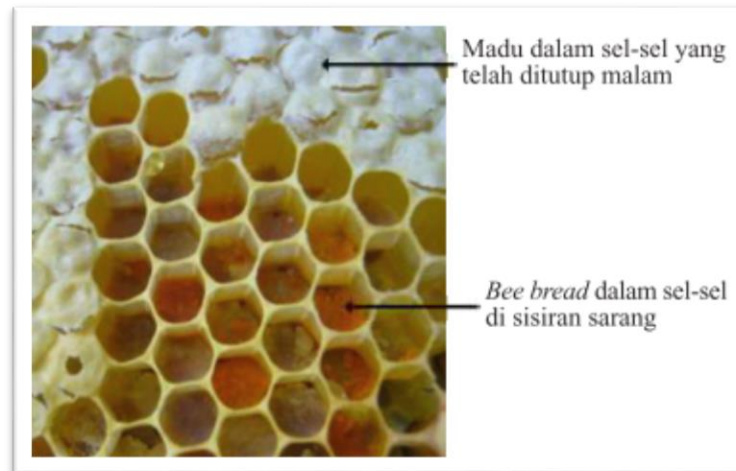
Dalam 12 bulan, 1 koloni lebah dapat mengkonsumsi 20–40 kg serbuk sari. Serbuk sari akan menempel pada permukaan tubuh lebah madu. Lebah madu akan mengumpulkan serbuk sari pollen di kedua kaki belakangnya (*corbiculata*) seperti terlihat pada gambar 7. Pada *corbiculata*, terbentuk suatu struktur yang disebut *pollen basket* untuk untuk mengumpulkan butir-butir serbuk sari. Serbuk sari yang terkumpul pada pollen basket disebut *pollen load* atau *pollen pellet* (Panel, 2011).



Gambar 7. *Pollen load* yang dibawa oleh lebah pekerja (Widowati, 2013).

Bee pollen merupakan *pollen load* yang sudah terkumpul. Bila *pollen load* dilepaskan pada sisiran sarang (*comb*), *pollen load* akan bercampur dengan madu. Campuran ini kemudian dimasukkan oleh lebah pekerja ke dalam

sel-sel berbentuk segi enam pada sisiran sarang dan serbuk sari ini disebut dengan *bee bread* seperti terlihat pada gambar 8 (Widowati, 2013).



Gambar 8. *Bee bread* dan madu dalam sel-sel di sisiran sarang (Widowati, 2013) .

2.3.2 Mekanisme Kerja Madu *Bee pollen* dalam Penyembuhan Ulkus Gaster

Madu *Bee pollen* terus dikembangkan karena komponennya yang terdiri dari madu hutan dan *Bee pollen* itu sendiri memiliki khasiat yang sangat baik untuk kesehatan. Madu hutan sendiri terbukti memiliki beberapa efek berupa efek antibakteri, antiinflamasi, dan antioksidan (Bukhari *et al.*, 2011).

Efek antibakteri pada madu bekerja dengan cara membuat kondisi lingkungan sekitarnya menjadi tidak mendukung untuk pertumbuhan bakteri baik untuk bakteri gram positif maupun negatif. Efek antiinflamasi langsung pada madu bekerja dengan cara meningkatkan kadar MDA dan

peroksidasi lipid yang dapat menurunkan jumlah sel-sel radang. Sedangkan efek antioksidan pada madu bekerja dengan cara, kandungan fenol pada madu dapat memblokir aktivitas ROS yang merupakan pembawa pesan umpan balik dari respon inflamasi (Molan, 2006).

Serbuk sari pada *pollen* memiliki kandungan vitamin dan mineral yang cukup lengkap yang dapat menunjang dari proses penyembuhan yang dilakukan oleh madu hutan diantaranya; vitamin B1, vitamin B2, vitamin B3, vitamin B5, vitamin B6, vitamin B9, vitamin C, vitamin E, seng (Zn), kalium (K), magnesium (Mg), fosfor (P), natrium (Na) dan cupri (Cu). Serta kandungan lain seperti flavonoid, fitosterol, fenilamin, lisin, falin, asam alfa-linoleik, dan polifenol. Diharapkan dengan adanya kombinasi dari madu hutan dan serbuk sari bunga *pollen* dalam bentuk madu *Bee pollen* dapat memberikan efek penyembuhan pada ulkus gaster secara optimal (Campos *et al.*, 2008).

2.3.3 Kandungan Madu *Bee pollen*

a. Karbohidrat

Karbohidrat terutama polisakarida seperti fruktosa, glukosa dan sukrosa terdiri dari sekitar 90% dari madu.

b. Serat kasar

Serat kasar memiliki kandungan yang bervariasi. Sebuah studi di Swiss melaporkan serat kasar berbeda antara 10 dan 13 g pada *Bee pollen*.

c. Protein

Pollen mengandung semua asam amino esensial. Tapi kandungan protein, tergantung dari asal botani madu, walaupun tidak ada perbedaan yang bermakna.

d. Lemak

Kandungan lemak juga tergantung dari asal botani madu. 3% dari total lipid pada madu adalah asam lemak bebas sekitar setengah dari seluruh kandungannya adalah asam oleat tak jenuh, (omega-6) linoleat dan linolenat (omega-3).

e. Komponen Mineral

Ada variasi tergantung pada jenis serbuk sari. Mineral utama adalah kalium. Kadar mineral juga tergantung dari asal bunga didapatkannya serbuk sari. Hal ini berlaku untuk kalium, magnesium, kalsium, mangan dan besi, sedangkan seng dan tembaga isi serbuk sari tampaknya lebih konstan, kandungan mineral pada madu *Bee pollen* tersaji pada tabel 1 (Bogdanov, 2015).

Tabel 1. Kandungan mineral pada madu *Bee pollen* (Bogdanov 2015).

Mineral	Kandungan Mineral/100mg
Potassium (K)	400–2000
Fosfor (P)	80–600
Kalsium (Ca)	20–300
Magnesium (Mg)	20–300
Zink (Zn)	3–25
Mangan (Mn)	2–11
Besi (Fe)	1.1–17
Cupri (Cu)	0.2–1.6
Selenium (Se)	0,05–0,005

f. Vitamin dan kandungan nutrisi lainnya

Ada kontribusi gizi yang signifikan dari sebagian besar vitamin hadir dalam serbuk sari: provitamin A, vitamin E (tokoferol), niacin, tiamin, asam folat dan biotin (Campos *et al.*, 2008).

Tabel 2. Kandungan vitamin dan nutrisi lain pada madu *Bee pollen* (Campos *et al.*, 2008).

Mineral	Kandungan /100mg
Absorbic acid (C)	7–56
β -karoten (provitamin A)	1–20
Tocopherol (vitamin E)	4–32
Niacin (B3)	4–14.4
Pyridoxin (B6)	0.2–0.7
Thiamin (B1)	0.6–1.3
Riboflavin (B2)	0.6–2.6
Pantothenic acid	0.5–2
Folic acid	0.3–1
Biotin (H)	0,05–0,07

2.4 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley*

Berbagai hewan berukuran kecil memiliki karakteristik tertentu yang relatif serupa dengan manusia, sementara hewan lainnya mempunyai kesamaan dengan aspek fisiologis metabolis manusia. Tikus putih galur *Sprague dawley* adalah salah satu strain tikus yang banyak digunakan untuk penelitian. Tikus *Sprague dawley* adalah tikus albino yang dihasilkan di tanah pertanian *Sprague dawley*. Tikus *Sprague dawley* lebih banyak dipilih karena lebih tahan terhadap perlakuan. Selain itu, tikus juga merupakan hewan omnivora, dan memiliki karakteristik fisiologis lebih mirip dengan manusia dibandingkan dengan hewan

coba lain seperti kelinci, serta dapat dikontrol dari segi asupan makanan untuk mengurangi terjadinya bias pada penelitian (Ridwan, 2013).

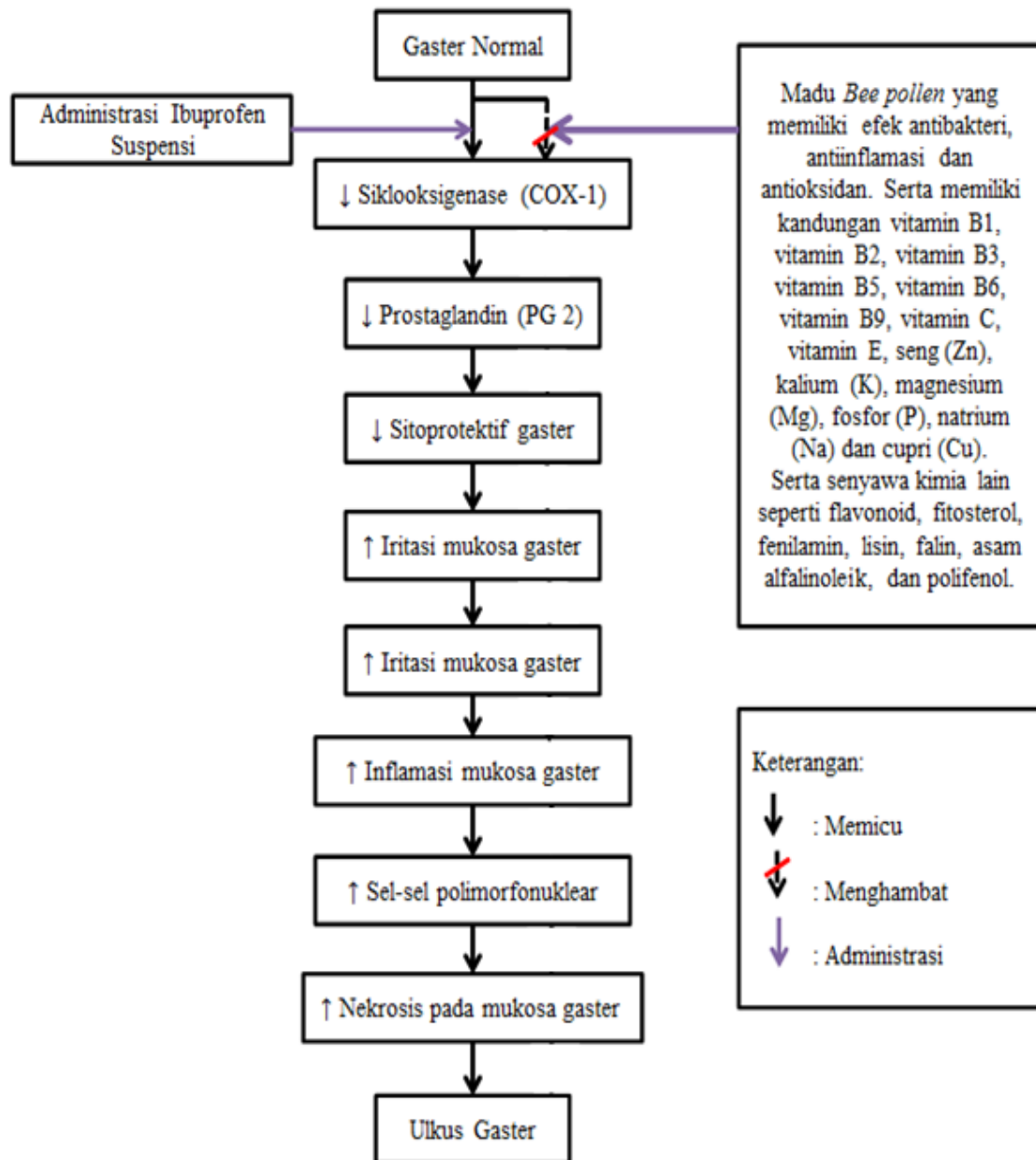
2.5 Kerangka Teori

Destruksi mukosa gaster diduga merupakan faktor penting dalam patogenesis iritasi gaster. Ibuprofen adalah salah satu OAINS yang dapat menyebabkan iritasi pada gaster dengan 2 cara yaitu; secara langsung atau iritasi topikal dari jaringan epitel dan menghambat sintesis prostaglandin. Selain itu, terdapat beberapa mekanisme lain seperti pelepasan senyawa histamin, sekresi asam dan pepsin yang tinggi serta peningkatan permeabilitas vaskuler terhadap protein. Hal tersebut menyebabkan terjadinya edema pada mukosa, peningkatan sel PMN dan hilangnya protein plasma dalam jumlah besar. Sehingga terjadi kerusakan mukosa pada kapiler yang menyebabkan perdarahan intestinal dan erosi pada mukosa gaster (Prasanti, 2006).

Pengobatan ulkus gaster di Indonesia terdiri atas pengobatan alternatif dan medikamentosa. Salah satu alternatif pengobatan ulkus gaster yang beredar di masyarakat yaitu dengan mengonsumsi madu. Jenis madu yang saat ini sedang dikembangkan adalah madu *Bee pollen*. Madu *Bee pollen* terus dikembangkan karena komponennya yang terdiri dari madu hutan dan *Bee pollen* itu sendiri memiliki khasiat yang sangat baik untuk kesehatan. Madu hutan sendiri terbukti memiliki beberapa efek berupa efek antibakteri, antiinflamasi, dan antioksidan. Efek antibakteri pada madu bekerja dengan cara membuat kondisi lingkungan

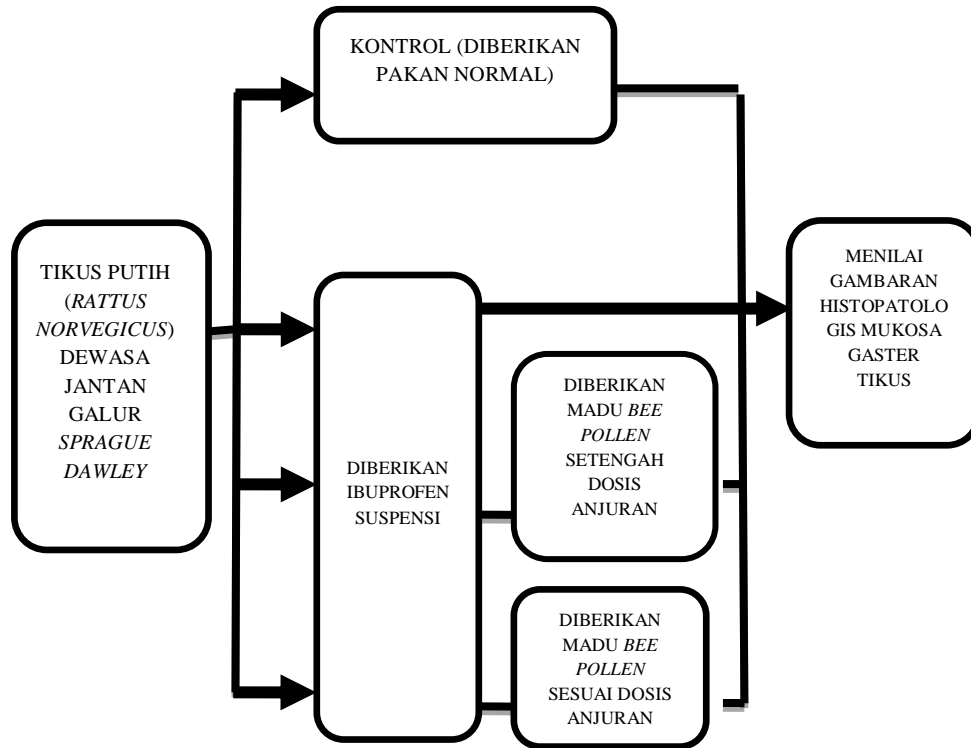
sekitarnya menjadi tidak mendukung untuk pertumbuhan bakteri baik untuk bakteri gram positif maupun negatif. Efek antiinflamasi langsung pada madu bekerja dengan cara meningkatkan kadar MDA dan peroksidasi lipid yang dapat menurunkan jumlah sel-sel radang. Sedangkan efek antioksidan pada madu bekerja dengan cara, kandungan fenol pada madu dapat memblok aktivitas ROS yang merupakan pembawa pesan umpan balik dari respon inflamasi (Campos *et al.*, 2008).

Menurut penelitian sebelumnya, *Bee pollen* memiliki kandungan vitamin dan mineral yang cukup lengkap yang dapat menunjang dari proses penyembuhan yang dilakukan oleh madu hutan diantaranya; vitamin B1, vitamin B2, vitamin B3, vitamin B5, vitamin B6, vitamin B9, vitamin C, vitamin E, seng (Zn), kalium (K), magnesium (Mg), fosfor (P), natrium (Na) dan cupri (Cu), serta kandungan lain seperti flavonoid, fitosterol, fenilamin, lisin, falin, asam alfa-linoleik, dan polifenol. Diharapkan dengan adanya kombinasi dari madu hutan dan serbuk sari bunga *pollen* dalam bentuk madu *Bee pollen* dapat memberikan efek penyembuhan pada ulkus gaster secara optimal, kerangka teori penelitian ini terangkum dalam gambar 9 (Bogdanov, 2015).



Gambar 9. Kerangka teori pengaruh madu terhadap gaster yang diinduksi ibuprofen.

2.6 Kerangka Konsep



Gambar 10. Kerangka konsep penelitian

2.7 Hipotesis

Madu *Bee pollen* memiliki pengaruh terhadap histopatologi gaster tikus putih jantan galur *Sprague dawley* yang diinduksi ibuprofen.