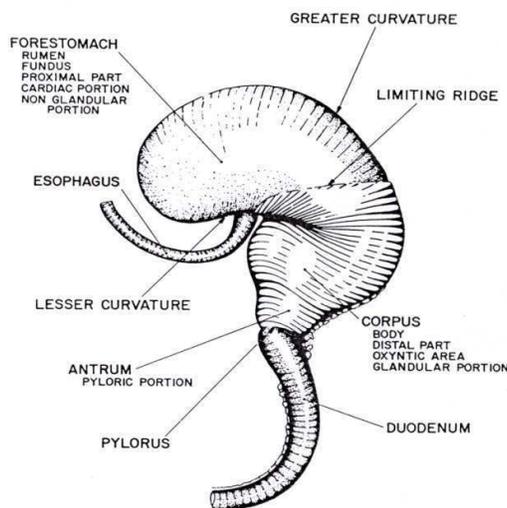


2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi Lambung Tikus

Tikus memiliki satu lambung (*monogastric*) terletak di sisi kiri rongga abdomen dan berbatasan dengan hati. Lambung dan organ pencernaan lainnya terikat ke rongga tubuh bagian dorsal oleh mesenterium yang kaya pembuluh darah. Mesenterium yang mengikat lambung pada bagian kurvatura mayor disebut omentum.¹⁰

Lambung tikus terbagi menjadi 2 bagian, sisi glandular dan sisi lambung depan non-glandular yang berdinding tipis. Kedua bagian tersebut dibatasi oleh sebuah jembatan (*ridge*) yang sekaligus melapisi pintu masuknya esofagus. (Gambar 1) Struktur lambung ini mencegah terjadinya muntah pada tikus. Sisi lambung depan non-glandular memiliki lipatan mukosa yang menyerupai mukosa lumen dan dilapisi oleh sel epitel skuamosa bertingkat dan berperan sebagai *reservoir*. Sisi glandular lambung (korpus) memiliki karakteristik adanya sumur lambung yang dilapisi oleh epitel kolumnar selapis. Kelenjar lambung terdiri dari sel parietal dan *chief cell*/sel zimogen. Bagian pilorus lambung tikus dilapisi oleh epitel kolumnar selapis yang juga melapisi perpanjangan sumur labung. Dibawah lapisan tersebut terdapat kelenjar pilorus.¹¹



Gambar 1. Anatomi lambung tikus

Sumber: Baker Henry J., Lindsey J. Russell, Weisbroth Steven H.. *The laboratory rat vol. 1 biology and diseases*. USA: Academic Press, 1979. p 78-9.

Fig. 3. This is a schematic drawing of the rat stomach. The correct name for each portion of the stomach is shown in large type with the various synonyms listed beneath. [Redrawn from Robert (131).]

2.2 Histofisiologi Lambung

Lambung merupakan organ gabungan eksokrin dan endokrin yang mencernakan makanan dan sekresi hormone. Fungsi lambung antara lain adalah tempat untuk menyimpan makanan yang kemudian disalurkan ke usus halus dengan kecepatan tertentu. Lambung mensekresikan HCL dan enzim-enzim yang mencerna protein.¹²

Pada inspeksi makro lambung memiliki 4 regio, yakni : kardia, fundus, korpus dan pilorus. Permukaan lambung ditandai oleh adanya peninggian atau lipatan yang dinamakan *rugae*. Saat lambung terisi oleh makanan, lipatan-lipatan ini menjadi rata.^{13,14}

Mukosa lambung dibentuk oleh sel epitel permukaan. Beberapa dari sel epitel permukaan ini menginvasi lamina propria di bawahnya untuk membentuk *gastric pit* (sumur lambung). Lamina propria dari lambung terdiri dari jaringan ikat jarang, sel otot polos, dan sel limfoid. Lapisan mukosa dan lapisan submukosa di bawahnya dipisahkan oleh lapisan sel otot polos yang disebut lapisan muskularis mukosa.^{13,14}

Setiap hari lambung mensekresi kurang lebih 2 liter cairan. Sel-sel yang bertanggung jawab untuk sekresi adalah: 1) mukosa oksintik yang melapisi korpus dan fundus, dan 2) daerah kelenjar pilorik. Pada dinding mukosa oksintik terdapat 3 jenis sel sekretorik yaitu sel mukus leher yang mengeluarkan mukus encer, sel utama yang menghasilkan prekursor enzim pepsinogen, dan sel parietal yang mengeluarkan HCl dan faktor intrinsik. Mukus yang dihasilkan oleh sel mukus leher berfungsi sebagai sawar protektif melalui (1) sifat lubrikasinya melindungi mukosa lambung dari cedera mekanis, (2) melapisi dinding lambung sehingga melindungi dari *self-digestion* oleh kerja pepsin, (3) sifat mukus yang alkali melindungi dinding lambung dari cedera asam dengan menetralisasi HCl.¹³⁻¹⁵

Selain itu, terdapat sel endokrin khusus, yaitu sel G yang terletak di daerah kelenjar pylorus. Sel ini berfungsi menghasilkan gastrin ke dalam darah. Setelah kembali ke mukosa oksintik, gastrin akan merangsang sel utama dan sel parietal sehingga terjadi peningkatan sekresi getah lambung.¹³⁻¹⁵

2.3 Ulkus Lambung

2.3.1 Definisi

Dalam perspektif histologis, ulkus merupakan hilangnya sel epitel yang mencapai atau menembus muskularis mukosa, dengan diameter kedalaman > 5 mm. ulkus dibedakan dengan erosi, dimana erosi berukuran lebih kecil (< 5 mm) dan lebih superfisial. Mukosa superfisial hanya memiliki pembuluh kapiler, sehingga erosi hanya dapat menyebabkan perdarahan ringan, tidak mungkin sampai menyebabkan perdarahan yang signifikan, adanya jaringan parut, atau perforasi seperti ulkus.¹⁶

Bila ulkus mengenai otot dan menyebabkan kerusakan otot, maka akan terbentuk jaringan fibrosis, dan akan meninggalkan lekukan. Pada ulkus yang aktif dan terbentuk sempurna dapat terdapat lapisan pada permukaannya berupa exudat purulent, bakteri, atau debris nekrosis. Jaringan fibrosis yang terbentuk akan menggantikan dinding otot dan memanjang ke subserosa. Pada tepinya muskularis mukosa menyatu dengan muskularis eksterna. Dapat terlihat adanya penebalan pembuluh darah yang diakibatkan oleh proliferasi fibrosa subendotelial, dan hipertrofi berkas saraf.¹⁶



Gambar 2 : penampakan ulkus peptikum kronik. Tampak lapisan otot luar telah rusak total. Tampak adanya *overhanging mucosa* dan *sloping mucosa*.

Sumber: Valle JD, Chey WD, Scheiman JM. *Acid peptic disorder*. Dalam: Yamada T, et.al. *Yamada's Textbook of Gastroenterology 4th Ed*. USA: Lippincott Williams & Wilkins. 2003

2.3.2 Mekanisme Terjadinya Ulkus

2.3.2.1 Faktor pertahanan mukosa gastro duodenal

Ada dua penyebab utama terbentuknya ulkus; (1) produksi mukus yang terlalu sedikit, atau (2) terlalu banyak asam yang diproduksi atau dikirimkan ke saluran cerna.^{4,16-18}

Epitel lambung mengalami iritasi terus-menerus oleh 2 faktor perusak:

1. perusak endogen (HCl, pepsinogen/pepsin dan garam empedu)
2. perusak eksogen (obat-obatan, alkohol dan bakteri)

Untuk menangkal iritasi terdapat sistem pertahanan mukosa gastro duodenal yang mempertahankan keutuhan dan memperbaiki mukosa lambung bila timbul kerusakan. Sistem ini terdiri dari 3 lapisan yakni pre epitel, epitel dan post epitel.¹ Sistem ini terdiri dari faktor pre-epitelial (*mucus-bicarbonate-phospholipid "barrier"*), epitel permukaan (sel epitel permukaan yang dihubungkan oleh *tight junctions* dan *generating bicarbonate*, mukus, fosfolipid, peptida trefoil, prostaglandin, dan *heat shock proteins*), perbaruan sel (proliferasi dari sel progenitor yang diregulasi oleh faktor pertumbuhan dan PGE₂), aliran darah melalui mikrovaskular mukosa, sistem pertahanan endotelial, inervasi sensorik, PG dan NO. Pengosongan lambung serta volume lambung juga berperan penting dalam pertahanan mukosa lambung.¹⁵⁻¹⁸

Lapisan pre epitel berisi mukus-bikarbonat yang bekerja sebagai rintangan fisikokemikal terhadap molekul seperti ion hidrogen. Mukus yang disekresi sel epitel permukaan mengandung 95% air dan campuran lipid dengan glikoprotein. Mukus membentuk lapisan penahan air/hidrofobik dengan asam lemak yang muncul keluar dari membran sel. Lapisan mukosa yang tidak tembus air merintang difusi ion dan molekul seperti pepsin. Bikarbonat memiliki kemampuan mempertahankan perbedaan pH yakni pH 1-2 di dalam lumen lambung dengan pH 6-7 di dalam sel epitel. Sekresi mukus distimulasi oleh hormon gastrointestinal (gastrin dan secretin), prostaglandin E₂, dan agen kolinergik. Aspirin dan garam empedu memecah gel mukus dan lapisan fosfolipid yang akan menyebabkan difusi balik asam dan kerusakan mukosa.¹⁸

Lapisan mukus bikarbonat merupakan pelindung pre-epitelial utama antara lumen dan epitel.^{4,18}

Sel epitel permukaan adalah pertahanan kedua dengan kemampuan:

- menghasilkan mukus
- transportasi ionik sel epitel serta produksi bikarbonat yang dapat mempertahankan pH intraselular (pH 6-7)
- *intracellular tight junction*

Bila pertahanan pre epitel dapat ditembus oleh faktor agresif maka sel epitel yang berbatasan dengan daerah yang rusak akan bermigrasi memperbaiki kerusakan. Proses ini disebut restitusi. Proses ini bukan pembelahan sel dan memerlukan sirkulasi darah yang baik dan lingkungan yang alkali. Beberapa faktor pertumbuhan seperti: EGF, FGF, TGF α berperan dalam membantu proses restitusi.¹⁷

Kerusakan berat yang tidak dapat diperbaiki melalui proses restitusi dilaksanakan melalui proliferasi sel. Proliferasi sel diatur oleh prostaglandin, FGF, dan TGF α . Setelah terjadi proliferasi akan terbentuk pembuluh darah baru pada area kerusakan. FGF dan VEGF memegang peranan penting dalam proses pembentukan pembuluh darah ini.¹⁸

Sistem mikrovaskular yang baik di dalam lapisan submukosa lambung adalah faktor penting dari pertahanan atau perbaikan sistem subepitel. Sirkulasi yang baik dapat menghasilkan bikarbonat untuk menetralkan HCl yang disekresi sel parietal, memberikan asupan mikronutrien dan oksigen serta membuang hasil metabolik toksik.¹⁸ Gangguan pada aliran darah menghasilkan metabolisme anaerobik dan menyebabkan *oxygen-free radicals* yang mengawali peroksidasi lipid dan kerusakan dari sel mukosa.¹⁸

Prostaglandin yang banyak ditemukan pada mukosa lambung, dihasilkan dari metabolisme asam arakidonat memegang peran penting pada pertahanan dan perbaikan sel epitel lambung, menghasilkan mukus-bikarbonat, menghambat sekresi sel parietal, mempertahankan sirkulasi mukosa dan restitusi sel epitel.¹⁶

NO merupakan vasodilator lokal yang poten pada sistem pertahanan mukosa lambung. Dalam jumlah minimum NO berfungsi untuk

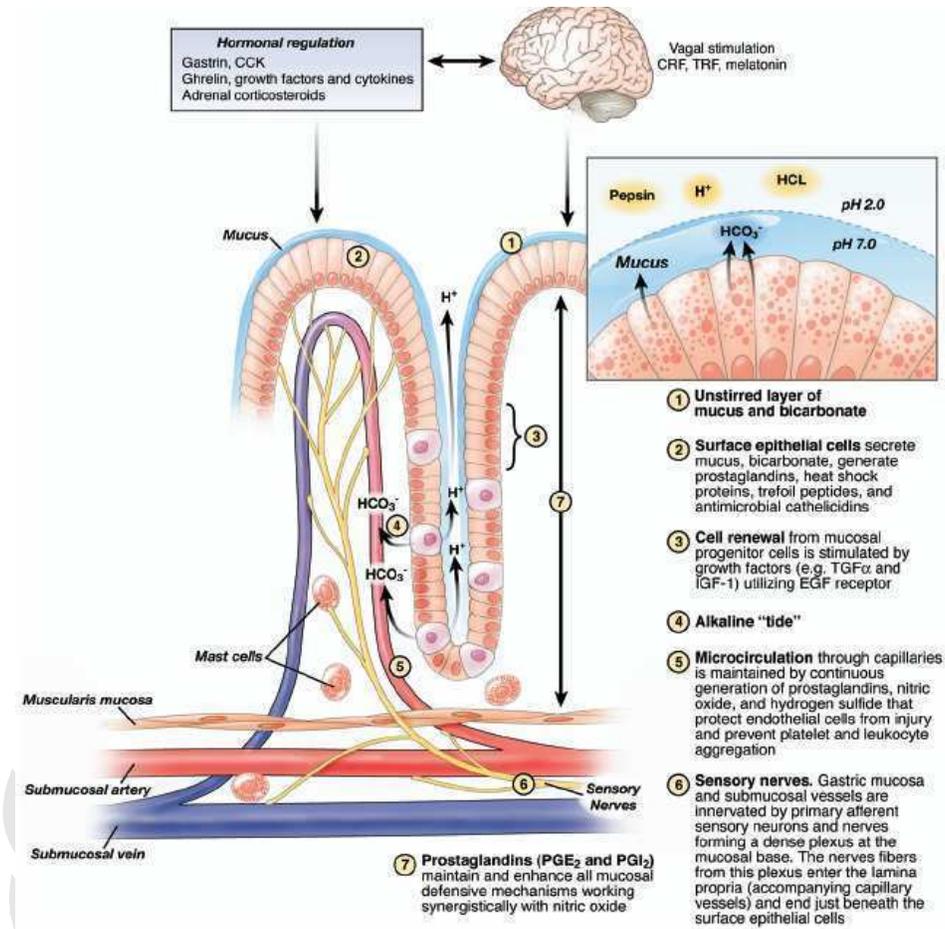
mempertahankan perfusi dari mukosa lambung. Bila jumlah berlebihan, NO dapat mengakibatkan kerusakan pada lambung karena efek anti inflamasinya.^{16, 18}

2.3.3. Mekanisme Gastroproteksi Neurogenik

Hiperemia dan gastroproteksi dimediasi oleh pelepasan CGRP dari serat saraf aferen dan pembentukan NO. CGRP membantu menjaga integritas mukosa lambung dengan melindungi endotel vaskular dari cedera. Pada kondisi terjadi hipersekresi asam lambung yang dapat mencederai lambung, CGRP mampu menghambat pengeluaran asam lambung sehingga kerusakan lambung tidak terjadi. Akumulasi asam pada lumen lambung menginduksi serat saraf nosiseptif melepaskan CGRP, yang melalui aktivasi reseptor CGRP₁, memfasilitasi pelepasan somatostatin dan menurunkan pelepasan gastrin, histamin, dan asetilkolin, sehingga pengeluaran asam lebih lanjut dapat dihambat.⁹

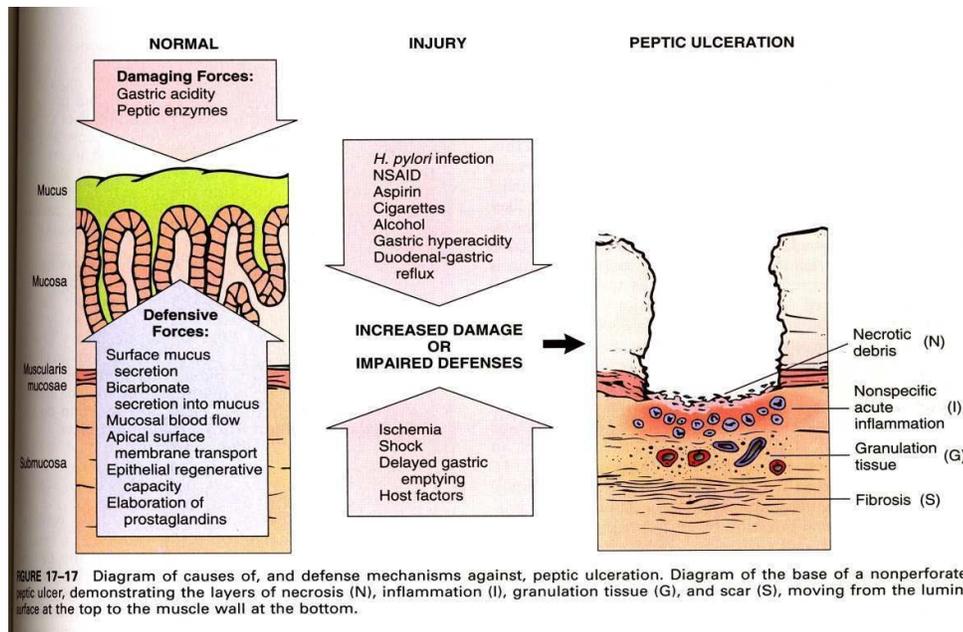
Pada kondisi yang mengancam mukosa lambung, serat-serat saraf aferen melepaskan CGRP sebagai transmitter utama, mengaktifkan NO sebagai messenger kedua, yang kemudian akan menginisiasi reaksi-reaksi yang memperkuat pertahanan mukosa lambung, dan membantu perbaikan mukosa yang terluka.⁹

Aferen-aferen kemosensitif merespon berbagai zat kimia, termasuk asam, mediator-mediator inflamasi (histamin, bradikinin, prostanoïd), juga messenger imunologis (IL-1). Aferen-aferen kemonosiseptif akan mengumpulkan aliran darah ke lambung, sehingga memperlancar penghantaran bikarbonat ke permukaan epitel dan lapisan mukus di atasnya, memfasilitasi pembuangan faktor-faktor yang menyebabkan perlukaan, dan meningkatkan pertahanan dan perbaikan mukosa.⁹



Gambar 3. Faktor pertahanan pada lambung

Sumber: Laine L, Takeuchi K, Tarnawski A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. *Gastroenterology* 2008;135:41-60.



Gambar 4. Diagram penyebab, mekanisme defense, dan ulkus peptikum

Sumber: Kumar, Abbas, Fausto. *Robbins and Cotran: Pathologic basis of disease, 7th ed. China: Elsevier Saunders, 2005.*

2.3.4 Mekanisme Penyembuhan Ulkus

Mekanisme penyembuhan ulkus pada lambung merupakan suatu proses kompleks yang melibatkan migrasi sel, proliferasi, reepitelisasi, angiogenesis, dan deposisi matriks yang selanjutnya akan membentuk jaringan parut. Proses ini di kontrol oleh *growth factor*, *transcription factor*, dan sitokin.^{8,20}

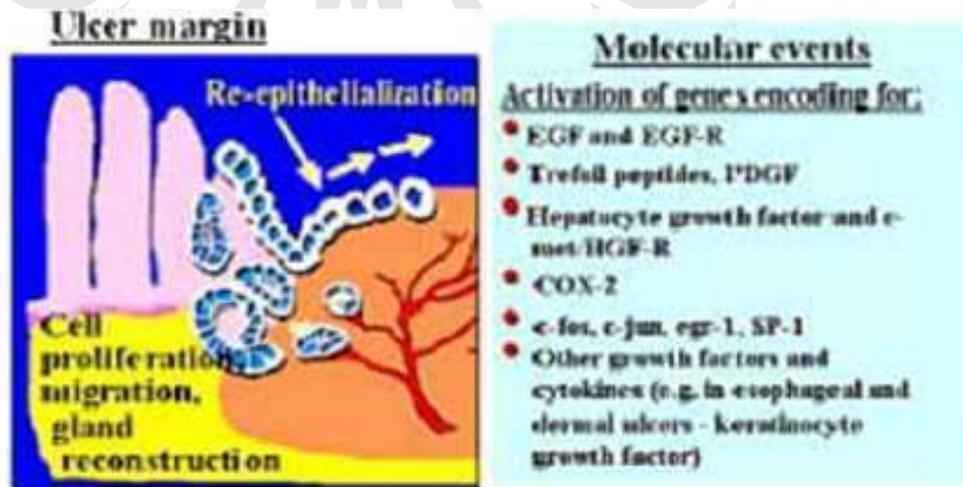
2.3.4.1 Aktivitas Seluler dan Molekuler di Tepi Ulkus

Secara histologis, ulkus terdiri atas dua struktur utama : tepi ulkus dan jaringan granulasi pada dasar ulkus. Tepi ulkus terbentuk oleh mukosa jaringan sekitar ulkus yang tidak mengalami nekrosis. Komponen ini merupakan komponen sel epitelial. Jaringan granulasi pada dasar ulkus merupakan komponen jaringan ikat yang terdiri dari fibroblas, makrofag, dan sel endotel yang berproliferasi membentuk pembuluh darah mikro.^{8,20}

Mukosa dari tepi ulkus membentuk suatu zona penyembuhan. Sel-sel epitel yang membatasi kelenjar dari tepi ulkus berdediferensiasi, mengekspresikan reseptor epidermal faktor pertumbuhan (EGF-R) dan aktif berproliferasi. Proliferasi sel dimulai pada hari ke-3 setelah pembentukan

ulkus. Proliferasi penting dalam penyembuhan ulkus karena proses ini menyuplai sel-sel epitel yang penting untuk reepitelisasi permukaan mukosa dan rekonstruksi kelenjar lambung. Sel-sel ini bermigrasi dari tepi ulkus ke jaringan granulasi untuk mereepitelisasi dasar ulkus. Selain itu, sel-sel epitel dari dasar tepi ulkus membentuk tabung (*tube*) yang terdiri dari *ulcer-associated cell lineage*, yang menginvasi jaringan granulasi, bermigrasi menuju ke permukaan, bercabang dan bertransformasi menjadi kelenjar lambung di jaringan parut ulkus.^{8,20}

Faktor pertumbuhan merupakan stimulus utama untuk proliferasi, pembelahan, migrasi, dan reepitelisasi sel. Faktor pertumbuhan utama dihasilkan oleh platelet, makrofag dan jaringan yang terluka. Selain itu, ulserasi sendiri menginduksi sel mukosa yang membatasi ulkus untuk mengkode gen faktor pertumbuhan (seperti EGF, bFGF, HGF, VEGF dan PDGF) dan COX2. Faktor pertumbuhan ini diproduksi secara lokal, mengaktifkan proliferasi dan migrasi sel epitel melalui jalur autokrin dan parakrin.^{8,20}



Gambar 5. Proliferasi, migrasi dan rekonstruksi kelenjar sel dan reepitelisasi mukosa lambung.

Sumber: Tarnawski AS. *Cellular and molecular mechanisms of ulcer healing. Digestive Diseases and Sciences* 2005; 50; S24-S33.

2.3.4.2 Re-epitelisasi

Reepitelisasi merupakan migrasi sel-sel epitel dari tepi ulkus untuk memulihkan kontinuitas epitel. Proses ini penting karena epitel yang kontinu berperan sebagai sawar yang melindungi jaringan granulasi dari luka mekanik dan kimia, atau infeksi.^{8,20}

2.3.4.3 Proses Transduksi Sinyal yang Terjadi pada Mukosa Ulkus Selama Proses Penyembuhan

Studi *in vivo* terhadap ulkus lambung pada tikus mendemonstrasikan bahwa ulserasi memicu overekspresi EGF dan reseptornya (EGF-R) di sel-sel epitel tepi ulkus.^{8,20}

2.3.4.4 Kejadian Selular dan Molekular Pada Jaringan Granulasi: Angiogenesis

Jaringan granulasi berkembang di dasar ulkus dalam waktu 48-72 jam setelah ulserasi. Jaringan granulasi terdiri dari sel-sel jaringan ikat yang berproliferasi, misalnya makrofag, fibroblas, dan sel-sel endotel yang berproliferasi. Jaringan granulasi ini berasal dari pembentukan pembuluh kapiler baru (angiogenesis). Migrasi fibroblas ke jaringan granulasi dan proliferasinya dirangsang oleh faktor pertumbuhan: TGF β , PDGF, EGF, FGF dan sitokin. TNF α dan IL-1 yang berasal dari sel-sel inflamasi, mengaktifkan sel endotel dan makrofag. Jaringan granulasi menyuplai sel-sel jaringan ikat (mensintesis matriks ekstraseluler) untuk memulihkan lamina propria dan pembuluh kapiler.^{8,20}

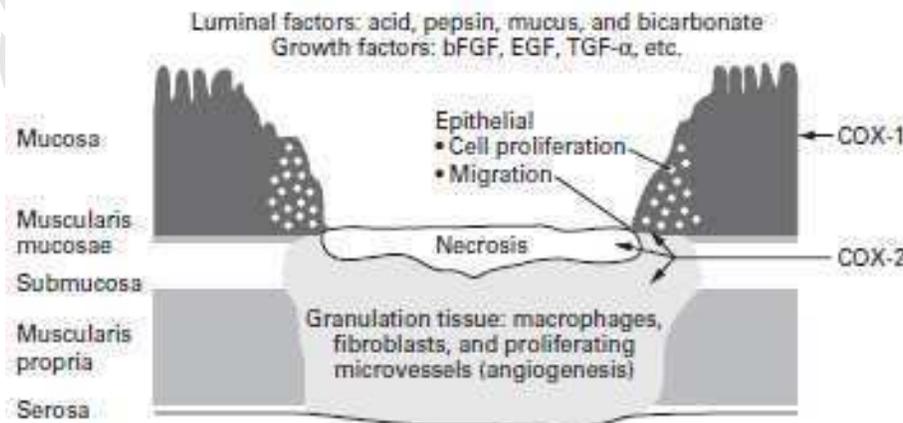
2.3.4.5 Angiogenesis

Pembentukan pembuluh kapiler baru dari pembuluh yang sudah ada – penting untuk penyembuhan ulkus gastroduodenal kronik. Angiogenesis diatur oleh faktor-faktor angiogenik (misalnya VEGF), dan faktor-faktor antiangiogenik (misalnya endostatin). Ketidakseimbangan produksi faktor-faktor angiogenik dan antiangiogenik dapat mengganggu angiogenesis dan proses penyembuhan. Di sisi lain, peningkatan produksi faktor angiogenik

dapat mempercepat proses penyembuhan ulkus. Faktor angiogenik diantaranya bFGF, VEGF, PDGF, angiopoietins dan mungkin faktor pertumbuhan dan sitokin, termasuk IL-1 dan tumor necrosis factor-alpha (TNF- α). VEGF adalah regulator penting dalam angiogenesis. Reseptor dari VEGF terdapat pada sel endotel. Pengikatan VEGF pada reseptornya akan memicu proliferasi dan migrasi sel endotel serta pembentukan pembuluh darah.^{8,20}

2.3.4.6 Remodeling Jaringan

Penggantian jaringan granulasi dengan jaringan parut terjadi bersamaan dengan perubahan komposisi dari matriks ekstraselular. Faktor pertumbuhan yang menstimulasi sintesis kolagen dan komponen jaringan ikat lain juga mempengaruhi sintesis dan aktivasi dari metalloproteinase (enzim yang mendegradasi komponen matriks ekstraselular). Hasil akhir dari proses sintesis yang diimbangi dengan degradasi matriks ekstraselular adalah remodelling dari jaringan ikat.^{8,20-22}



Gambar 6. Proses penyembuhan ulkus dan faktor-faktor yang mempengaruhinya.^{21,22}

Penyembuhan ulkus dicapai melalui pengisian defek mukosa oleh sel-sel yang bermigrasi dari tepi ulkus dan jaringan ikat, termasuk mikrovaskular yang berasal dari jaringan granulasi. Kecepatan dan kualitas penyembuhan ulkus terutama tergantung dari (1) migrasi dan proliferasi sel-sel epitel pada bagian tepi ulkus, (2) angiogenesis pada dasar ulkus (ulcer bed), (3) maturasi

dan kontraksi jaringan granulasi pada dasar ulkus, dan (4) kualitas remodeling struktur epitel dan mesenkim pada fase akhir proses penyembuhan.²²

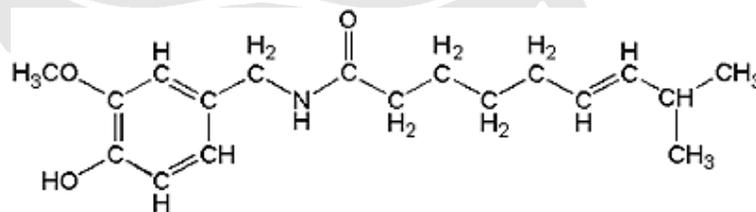
Pada mukosa lambung yang intak, cyclooxygenase 1 (COX-1) merupakan isoform COX yang dominan. Namun, selama proses penyembuhan ulkus, ekspresi cyclooxygenase 2 (COX-2) sangat meningkat pada repair zone penyembuhan ulkus.²²

2.4 Capsaicin

2.4.1 Definisi

Capsaicin merupakan alkaloid yang memiliki kelarutan tinggi di dalam alkohol namun rendah di dalam air. Selain itu, capsaicin dianggap sebagai minyak, dan dengan sifat lipofiliknya, capsaicin juga memiliki kelarutan dalam lemak. Hal ini yang menjadi dasar, dengan meminum susu, dapat mengurangi sensasi ‘terbakar’ yang dihasilkan oleh cabai. Capsaicin memiliki titik leleh pada 62 - 65 °C dan titik didih 210-220 °C.²³

Capsaicin memiliki rumus struktur kimia N-(4-hidroksi-3-metoksibenzil)-8-metil-trans-6-nonenamid. Capsaicin dapat juga dirumuskan dengan rumus kimia 8-metilnon-6enoil-4hidroksi-3-metoksibenzilamid atau trans-8-metil-N-vanilil-6-nonenamid atau asam isodekanoat vanilamid. Capsaicin memiliki rumus molekul $C_{18}H_{27}NO_3$ dengan berat molekul 305.41 g/mol.²³



Gambar 7. Struktur kimia capsaicin

Cabai (genus *Capsicum*) adalah satu-satunya tanaman yang mengandung capsaicin, berasal dari Amerika Selatan. Capsaicin memiliki beberapa keuntungan bagi kesehatan manusia. Zat ini berperan dalam membantu pasien dengan beberapa kondisi seperti tukak lambung. Capsaicin juga berperan sebagai obat pencernaan, meningkatkan sekresi saliva dan asam lambung serta meningkatkan aktivitas saluran cerna. Studi terakhir juga menemukan, bahwa

capsaicin berperan menjaga zat karsinogen untuk tidak terikat pada DNA, sehingga meningkatkan potensi obat antikanker.²³

Saat ini, penggunaan terbaik capsaicin adalah sebagai penghilang sakit topikal (*topical painkiller*). Mekanismenya adalah capsaicin menimbulkan sensasi panas yang selanjutnya akan merangsang saraf nyeri untuk berhenti melepaskan mediator nyeri.²⁴⁻²⁶

2.4.2 Aksi Pada Mukosa Lambung

Sifat capsaicin yang larut dalam lemak memudahkan capsaicin menembus taut kedap yang dibentuk oleh membran epitel yang melapisi mukosa lambung. Pada mukosa lambung terdapat ujung saraf bebas neuron aferen yang mempunyai reseptor capsaicin atau sering disebut sebagai reseptor *vanilloid*. Rangsangan capsaicin pada ujung saraf ini menimbulkan rasa perih dan panas.⁹

Neuron aferen primer yang sensitif terhadap capsaicin dan ujung-ujung sarafnya mengekspresikan TRPV-1/VR-1 reseptor vanilloid. Stimulasi terminal saraf kemoreseptif ini oleh H⁺ dan bradikinin, dll, akan diikuti oleh pelepasan takinin, somatostatin, dan CGRP (Calcitonin-gene related peptide) yang akan meningkatkan produksi NO yang berfungsi untuk meningkatkan ketahanan mukosa lambung dan membantu proses penyembuhan ulkus.⁹

Dinding arteri pada lambung menerima serat peptidergik ini dalam jumlah yang banyak, dan capsaicin menimbulkan vasodilatasi neurogenik yang diikuti peningkatan aliran darah mukosal. Hiperemia yang disebabkan neuropeptida sensorik dari CGRP neurokinin A dengan NO terlibat dalam *neuron-mediated gastroprotection*.⁹

Pada dosis yang relatif kecil (dosis eksitatorik) capsaicin memberikan pengaruh yang baik bagi mukosa lambung yaitu terjadi peningkatan aliran darah mukosa lambung, peningkatan sekresi mukus, dan peningkatan sekresi HCO₃⁻. Namun pada dosis yang besar (dosis neurotoksis) capsaicin justru mengakibatkan kerusakan neuron aferen yang berperan dalam menjaga keutuhan mukosa lambung.⁹ Dosis eksitatorik peroral berkisar antara 0,25 –

0,5 mg/kg berat badan, sedangkan dosis neurotoksik adalah lebih besar dari 100 mg/kg berat badan.²⁵

Pada dosis eksitatorik, capsaicin berikatan dengan reseptor VR1 dan menimbulkan reaksi pembukaan kanal kation. Pembukaan kanal ini mengakibatkan terjadinya influks ion calcium (Ca^{2+}) dan kemudian terjadi depolarisasi membran. Apabila depolarisasi membran yang terjadi melampaui nilai ambang batas rangsang maka timbul aksi potensial di sepanjang neuron aferen. Aksi potensial inilah yang akan menyebabkan tercetusnya pelepasan CGRP dari ujung saraf bebas.²⁶

Dosis neurotoksik capsaicin dapat merusak neuron yang terdapat pada ganglion akar spinal. Pada masa neonatal dosis neurotoksik capsaicin mengakibatkan penghentian transport aksonal NGF (*Neonatal Growth Factor*) dari perifer ke pusat. Hal ini menyebabkan terjadinya kematian sel-sel saraf. Pada saat dewasa dosis neurotoksik capsaicin mengakibatkan influks Ca^{++} intrasel yang berlebihan sehingga menimbulkan kerusakan neuron.²⁶

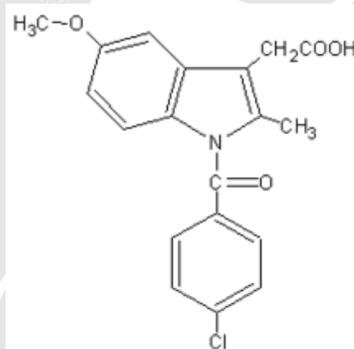
Mukosa lambung membutuhkan pasokan darah yang adekuat untuk mempertahankan keutuhannya. Apabila jumlah pasokan darah mengalami penurunan (hipoperfusi) maka mukosa lambung cenderung akan mengalami nekrosis dan terjadi tukak. Pasokan darah yang adekuat ini dipengaruhi oleh adanya *nitric oxide* (NO) yang secara endogen disintesis dari arginin dan oksigen oleh enzim *Nitric Oxide Synthase* (NOS) yang terdapat pada endotel pembuluh darah, saraf, dan makrofag.²⁶

Capsaicin merupakan suatu zat yang dapat meningkatkan pembentukan NO. Zat ini bekerja dengan merangsang neuron aferen pada mukosa lambung. Rangsangan tersebut akan mencetuskan pengeluaran CGRP (calcitonin-gene related peptide) yang berperan dalam proses pembentukan NO.⁹ Perangsangan oleh capsaicin ini mengakibatkan produksi NO yang memadai sehingga aliran darah mukosa tetap terjaga dan terhindar dari proses nekrosis yang diakibatkan oleh hipoperfusi darah ke jaringan.⁹

2.5 Obat Anti Inflamasi Non-Steroid (OAINS)

Obat antiinflamasi nonsteroid (AINS) memiliki aktivitas antiinflamasi, analgesik dan antipiretik. Prinsip efek terapeutik obat AINS yaitu kemampuannya dalam menghambat produksi prostaglandin. Enzim pertama pada jalur pembentukan prostaglandin yaitu *cyclooxygenase* (COX). Enzim ini terdapat dalam dua bentuk yaitu *cyclooxygenase-1* (COX-1) dan *cyclooxygenase-2* (COX-2). COX-1 merupakan isoform yang ditemukan pada banyak sel dan jaringan normal. COX-1 menghasilkan prostaglandin yang memelihara fungsi organ, melindungi integritas mukosa lambung, dan menghasilkan tromboksan derivat platelet yang berperan dalam agregasi platelet dan vasokonstriksi. Sitokin dan mediator inflamasi yang terdapat selama respon inflamasi menyebabkan produksi COX-2. COX-2 menghasilkan prostaglandin yang memediasi nyeri dan inflamasi.^{6,18, 28-30}

2.5.1 Indometasin



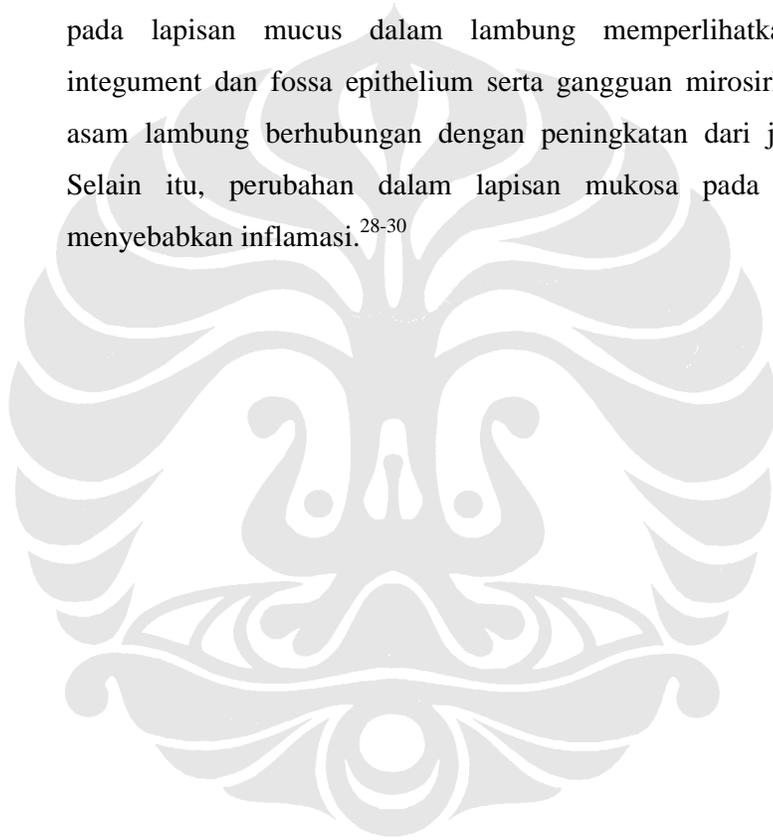
Gambar 8. Struktur kimia Indometasin

Indometasin merupakan turunan indol metilat yang memiliki efek analgesik perifer maupun sentral. Indometasin mengurangi pembentukan prostaglandin dengan menghambat enzim siklooksigenase (COX) secara non-selektif. OAINS ini mempunyai 2 mekanisme yang dapat memperkuat efek analgesik dan antiinflamasi. Pertama, seperti halnya dengan kolkisin, indometasin menghambat motilitas leukosit polimorfonuklear. Kedua, seperti salisilat, indometasin melepaskan fosforilasi oksidatif pada mitokondria kartilago.¹⁶

Absorpsi indometasin setelah pemberian oral cukup baik yaitu 92-99 % terikat pada protein plasma dengan waktu paruh plasma kira-kira 2-4 jam.

Metabolismenya terjadi di hati serta diekskresi dalam bentuk asalnya maupun dari metabolit melalui urin dan empedu. Efek samping saluran cerna berupa nyeri abdomen, diare, perdarahan lambung dan pankreatitis. Indometasin juga dapat mengakibatkan agranulositosis, anemia aplastik dan trombositopenia serta vasokonstriksi pembuluh koroner. Dosis indometasin yang lazim ialah 2-4 kali 20mg sehari.¹⁷

Aplikasi tunggal dari indometasin pada dosis 60 mg per kilogram berat badan dapat mengakibatkan aksi ulserogenik pada 100% kasus. Perubahan pada lapisan mucus dalam lambung memperlihatkan distrofi dalam integument dan fossa epithelium serta gangguan mirosirkulasi. Peningkatan asam lambung berhubungan dengan peningkatan dari jumlah sel parietal. Selain itu, perubahan dalam lapisan mukosa pada usus halus dapat menyebabkan inflamasi.²⁸⁻³⁰



2.6 Kerangka Konsep

