

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Lambung Manusia¹²

II.1.1. Anatomi Lambung Manusia

Lambung merupakan bagian dari tractus gastrointestinal diantara esophagus dan duodenum. Organ ini adalah saluran pencernaan yang mengalami dilatasi pada beberapa bagiannya yaitu: fundus, curvatura major dan antrum pyloricum. Sesuai dengan bentuk dan anatominya mempunyai fungsi sebagai penampung makanan, proses digesti (pencernaan) dan bagian kecil proses absorpsi misalnya alkohol.

II.1.2. Sistem Arteri Lambung

Perdarahan lambung berasal dari arteri gastrica sinistra yang berasal dari truncus coeliacus, arteri gastric dekstra yang dilepaskan dari arteri hepatica, arteri gastroepiploica cabang dari arteri gastricaduodenalis, arteri gastroepiploica cabang dari arteri gastricaduodenalis, arteri gastro-omentalis yang berasal dari arteri splenica, dan arteri gastrica breves berasal dari distal arteri splenica.

II.1.3. Sistem Vena Lambung

Vena-vena lambung mengikuti arteri-arteri yang sesuai dalam hal letak dan lintasan. Vena gastrica dekstra dan vena-vena gastrica sinistra mencurahkan isinya ke dalam vena porta hepatis, dan vena gastrica breves dan vena gastro-

omentalis membawa isinya ke vena splenica yang bersatu dengan vena mesentrika superior untuk membentuk vena porta hepatis. Vena gastromentalis dekstra bermuara dalam vena mesentrica superior.

II.1.4. Sistem Limfe Lambung

Pembuluh limfe lambung mengikuti arteri sepanjang *curvatura mayor* dan *curvatura gastric minor*. Pembuluh-pembuluh ini menyalurkan limfe dari permukaan *ventral* dan permukaan *dorsal* lambung kedua *curvatura* tersebut untuk dicurahkan ke dalam *nodi lymphoidei gastroepiploici* yang tersebar ditempat tersebut. Pembuluh eferen dari kelenjar limfe ini mengikuti arteri besar ke *nodi lymphoidei coeliaci*. Persarafan lambung parasimpatis berasal dari *truncus vagalis anterior* dan *truncus vagalis posterior* serta cabangnya. Persarapan simpatis berasal dari segmen medula spinalis T6-T9 melalui *plexus coeliacus* dan disebarkan melalui *plexus* sekeliling *arteria gastrica* dan *arteria gastromentalis*.

II.2. Anatomi Lambung Tikus¹³

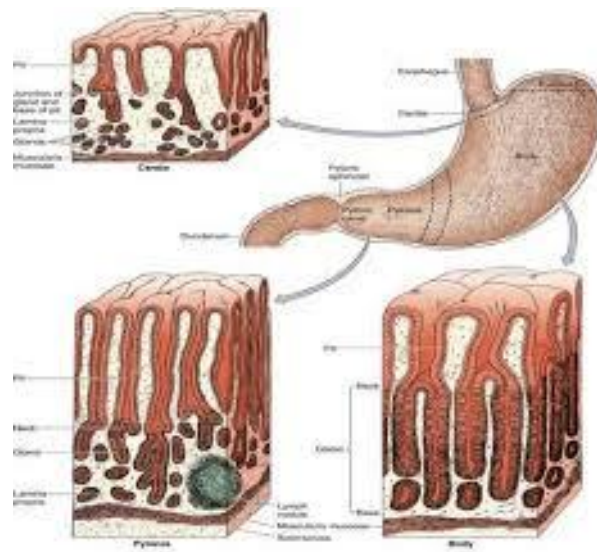
Tikus memiliki satu lambung (monogastric) terletak di sisi kiri rongga abdomen dan berbatasan dengan hati. Lambung dan organ pencernaan lainnya terikat ke rongga tubuh bagian dorsal oleh mesenterium yang kaya pembuluh darah. Mesenterium yang mengikat lambung pada kurvatura mayor disebut omentum.

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. 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 sel 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 lambung. Dibawah lapisan tersebut terdapat kelenjar pilorus.

II.3. Histologi Lambung¹⁴

Lambung adalah organ endokrin-eksokrin campuran yang mencerna makanan dan mensekresi hormon. Lambung adalah bagian saluran cerna yang melebar dengan fungsi utama menambahkan cairan asam pada makanan yang masuk, mengubahnya melalui aktifitas otot menjadi massa kental (khimus) dan melanjutkan proses pencernaan yang telah dimulai dalam rongga mulut dengan menghasilkan enzim proteolitik pepsin. Lambung juga membentuk lipase lambung yang menguraikan trigliserida dengan bantuan lipase lingual.



Gambar 1. Potongan lambung.¹⁴

Pada pemeriksaan mikroskopis dapat dibedakan menjadi empat daerah : kardia, fundus, korpus dan pilorus. Bagian fundus dan korpus memiliki struktur mikroskopis yang identik, sehingga secara histologi hanya ada tiga daerah. Mukosa dan submukosa lambung yang tidak diregangkan tampak makanan, maka lipatan ini akan merata.

II.3.1. Mukosa

Mukosa lambung terdiri atas epitel permukaan, lamina propia, dan mukosa muskularis. Permukaan lumen mukosa ditutupi epitel selapis silindris. Epitel ini juga meluas kedalam dan melapisi foveola gastrica yang merupakan invaginasi epitel permukaan. Di daerah fundus lambung, foveola ini tidak dalam dan masuk kedalam mukosa sampai kedalaman seperempat tebalnya. Di bawah epitel permukaan terdapat lapisan jaringan ikat longgar, yaitu lamina propia, yang

mengisi celah diantara kelenjar gastrika. Lapisan luar mukosa dibatasi selapis tipis otot polos yaitu mukosa muskularis yang terdiri atas lapisan sirkuler didalam dan longitudinal diluar. Berkas serat otot polos dan mukosa muskularis meluas dan terjulur ke dalam lamina propria diantara kelenjar lambung ke arah epitel permukaan.

II.3.2. Kardia

Kardia adalah sabuk melingkar sempit selebar 1,5-3cm pada peralihan antara esofagus dan lambung. Lamina propria nya mengandung kelenjar kardia tubular simpleks atau bercabang. Bagian terminal kelenjar ini banyak sekali bergelung dan sering dengan lumen lebar. Hampir semua sel sekresi menghasilkan mucus dan lisozim, tetapi terlihat beberapa sel parietal (yang menghasilkan HCL). Struktur kelenjar ini serupa dengan kelenjar kardia bagian akhir esofagus.

II.3.3. Fundus dan Korpus

Lamina propria di daerah ini terisi kelenjar lambung. Penyebaran sel-sel epitel pada kelenjar lambung tidak merata. Bagian leher terdiri atas sel-sel pra kembang dan sel mukosa leher, sedangkan bagian dasar kelenjar mengandung sel parietal (*oksitik*), sel zimogen (*chief cell*) dan sel enteroendokrin. Sel parietal berupa sel bulat atau berbentuk piramid, dengan satu inti bulat ditengah, dengan sitoplasma yang sangat eosinofilik dan membentuk kanalikulus intraseluler.

II.3.4. Pylorus

Kelenjar pylorus lambung adalah kelenjar mukosa tubular bercabang atau bergelung. Kelenjar ini mengeluarkan mukus dan cukup banyak lisozim. Sel gastrin (G) yang melepaskan gastrin, tersebar diantara sel-sel mukosa dari kelenjar pylorus. Gastrin yang merangsang pengeluaran asam oleh sel parietal dari kelenjar lambung. Sel enteroendokrin lain (sel D) mengeluarkan somatostatin yang menghambat pelepasan hormon lain termasuk gastrin.

II.3.5. Lapisan Lain Dari Lambung

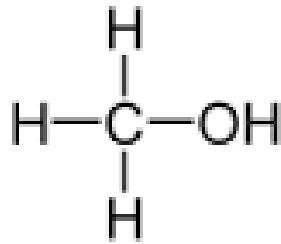
Submukosa adalah lapisan tepat dibawah mukosa muskularis. Pada lambung kosong, lapisan ini meluas sampai ke dalam lipatan atau rugae. Submukosa mengandung jaringan ikat tidak teratur yang lebih padat dengan lebih banyak serat kolagen dibandingkan dengan lamina propria. Muskularis mukosa tampak jelas pada sediaan lambung, terdiri atas dua lapis otot polos yaitu lapisan sirkular dalam dan longitudinal luar.

II.4. Metanol

II.4.1. Pengertian Metanol

Methanol (metyl alcohol ; carbinol ; alcohol kayu) diperoleh dari distilasi destruktif kayu, merupakan alkohol yang paling sederhana dengan rumus kimia CH_3OH , memiliki berat molekul 32,04. Metanol memiliki titik didih $64,5^\circ\text{C}$, bersifat ringan, mudah menguap, tidak berwarna dan mudah terbakar. Dalam bidang industri metanol digunakan sebagai bahan tambahan pada bensin, bahan

pemanas ruangan, pelarut industri pada larutan mesin fotocopy, serta bahan makanan untuk bakteri yang memproduksi protein. Dalam rumah tangga paling sering dijumpai dalam bentuk “canned heat” atau cairan pembersih kaca mobil.^{1,2}



Gambar 2. Metanol

II.4.2. Farmakodinamik Metanol^{15,16}

Metabolisme utama metanol di dalam tubuh manusia berlangsung di hepar. Enzim Alkohol Dehidrogenase mengoksidasi metanol menjadi formaldehid, kemudian formaldehid oleh enzim Formaldehid Dehidrogenase akan diubah menjadi asam format. Perubahan metanol menjadi formaldehid berlangsung cepat, akan tetapi perubahan dari formaldehid menjadi asam format berlangsung lambat. Hal ini dapat menjelaskan alasan terjadinya gejala laten pada waktu antara tertelan metanol dan efeknya.

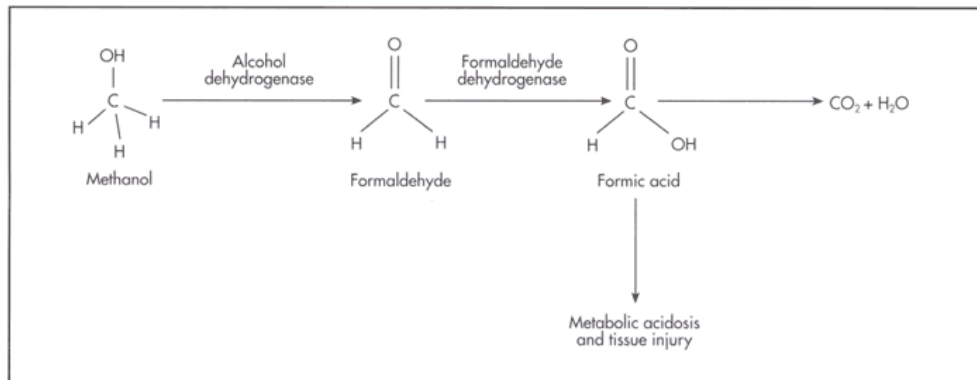
Proses selanjutnya asam format akan diubah menjadi 10-formil tetrahidrofolat oleh enzim 10 formil tetrahidrofolat sintase, kemudian 10-formil tetrahidrofolat dioksidasi dengan bantuan enzim 10-formil tetrahidrofolat dehidrogenase menjadi CO₂ dan H₂O. Metabolisme asam format berlangsung

sangat lama, sehingga apabila terakumulasi dalam tubuh dapat menyebabkan asidosis metabolik.

Secara normal, tubuh dapat memetabolisme 10 gms metanol murni. jika dikonsumsi berlebihan, konsentrasi methanol dalam darah akan meningkat dan orang tersebut akan mulai menunjukkan keluhan dan gejala keracunan alcohol, kecuali orang tersebut telah mengalami toleransi terhadap metanol. Metanol dalam jumlah yang maksimum yaitu 300 ml metanol murni, dapat dimetabolisme dalam tubuh dalam 24 jam. Keracunan metanol dapat menyebabkan gangguan pada hepar dan ginjal.

Metanol sebenarnya tidak beracun. Toksisitas yang terjadi pada metanol disebabkan oleh hasil oksidasi yaitu berupa formaldehid dan terutama asam format yang merupakan zat beracun bagi tubuh.

Metanol dapat menyebabkan keracunan melalui dua mekanisme. Pertama metanol yang telah masuk kedalam tubuh baik melalui, menelan menghirup atau diserap melalui kulit dapat menekan saraf pusat seperti yang terjadi pada keracunan etanol. Kedua methanol beracun setelah mengalami pemecahan oleh enzim alcohol dehidrogenase di hati menjadi asam format dan formaldehida. Dosis yang berbahaya dapat terjadi bila seseorang terpapar terus menerus terhadap uap metanol atau cairan metanol tanpa menggunakan pelindung. Dosis yang mematikan adalah 100-125 ml (4fl oz) atau 14 gr/kgBB biasa disebut *Lethal Dose (LD)*.



Gambar 3. Metabolisme Metanol

II.4.3. Farmakokinetik Metanol¹⁷

a. Absorpsi

Metanol dapat diabsorpsi ke dalam tubuh melalui saluran pencernaan, kulit, saluran pernafasan yaitu paru-paru dan didistribusikan ke dalam cairan tubuh. Kecepatan absorpsi dari metanol tergantung dari beberapa faktor, dua faktor yang paling berperan adalah konsentrasi metanol dan ada tidak nya makanan dalam saluran cerna. Metanol dalam bentuk larutan lebih lambat diserap dibanding dengan metanol yang murni dan adanya makanan dalam saluran cerna terutama lemak dan protein akan memperlambat absorpsi metanol dalam saluran cerna. Setelah diabsorpsi, metanol didistribusi ke seluruh jaringan dan cairan tubuh kecuali jaringan lemak dan tulang, disini konsentrasi metanol paling rendah.

b. Distribusi

Setelah diabsorpsi, metanol didistribusikan ke seluruh jaringan dan cairan tubuh kecuali jaringan lemak dan tulang. Metanol didistribusikan secara luas dalam cairan tubuh dengan volume distribusi 0,6L/kg. Hal inilah yang menunjukkan bahwa organ mata mengalami gangguan yang sangat besar walaupun metanol yang masuk kedalam tubuh relatif kecil. Setelah diabsorpsi metanol akan didistribusikan secara cepat pada jaringan tubuh dan kadar puncaknya dalam darah dapat tercapai 30-90 menit setelah paparan.

c. Ekskresi

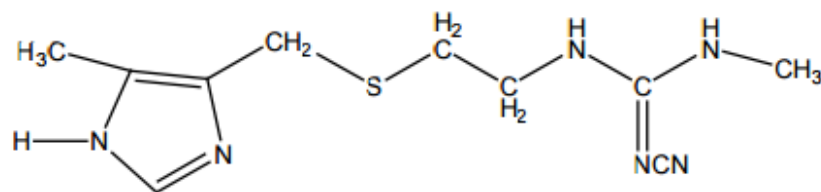
Metanol dapat dikeluarkan dengan membuat muntah dan dalam jumlah kecil diekskresikan melalui pernafasan, keringat, dan urin. Sekitar 3% dari metanol diekskresikan melalui paru atau diekskresikan melalui urin. Metanol diekskresikan secara lambat dari dalam tubuh. Metanol diekskresikan dan masih bisa didapatkan didalam tubuh selama 4 hari setelah pemberian dosis tunggal. Apabila kadarnya dalam darah rendah, waktu paruh metanol adalah 2-3 jam. Pada intoksikasi ringan, waktu paruh antara 14-20 jam. Namun apabila kadar dalam darahnya meningkat sampai melebihi 300 mg/ml (intoksikasi berat) waktu paruhnya menjadi 27 jam (24-30). Jika keadaan ini terjadi maka sejumlah besar metanol akan dieliminasi dalam bentuk yang tidak berubah melalui paru dan ginjal. Selama terapi dengan etanol, waktu paruh metanol menjadi 30-52 jam.

II.5. Ranitidin

II.5.1. Pengertian Ranitidin

Ranitidin merupakan antagonis histamin dari reseptor H₂ dimana sebagai antagonis histamin, ranitidin dikenal lebih potensial daripada cimetidine dalam fungsinya untuk menghambat sekresi asam lambung pentagastrin-stimulated. Fungsi ini dikarenakan antagonis histamin dari reseptor histamin H₂ ini bekerja untuk menghambat sekresi asam lambung.^{18,19}

Rumus struktur



Gambar 4. Ranitidin

II.5.2. Farmakodinamik Ranitidin

Menghambat reseptor histamin H₂ secara selektif dan reversibel. Perangsangan dari reseptor histamin H₂ ini akan merangsang sekresi asam lambung sehingga dengan adanya ranitidin sebagai antagonis dari reseptor histamin ini, maka akan terjadi penghambatan sekresi asam lambung. Selain itu ranitidin ini juga mengganggu volume dan kadar pepsin cairan lambung. Reseptor histamin ini terdapat pada sel parietal di lambung yang mensekresi asam lambung. Adanya histamin akan mengaktifkan pompa proton (H⁺ / K⁺ + ATPase) yang

akan membentuk cAMP dan merangsang sel parietal untuk mensekresi HCl / asam lambung. Dengan adanya antihistamin (ranitidin), maka jumlah cAMP intrasel akan berkurang sehingga sekresi asam lambung oleh sel parietal dapat dihambat.¹⁸

Ranitidin ini kurang efektif untuk ulkus peptikum karena penekanan sekresi asam lambungnya tidak pada daerah basal dari lambung sehingga penggunaannya biasanya untuk menghambat sekresi asam lambung akibat dari prangsangan obat muskarinik, stimulasi vagus, atau gastrin. Efek samping ranitidin untuk reseptor H2 lainnya tidak begitu penting.

a. Posologi

Ranitidin tersedia dalam bentuk tablet 150 mg dan larutan suntik 25 mg/ml, dengan dosis 50 mg IM atau IV 6-8 jam. Ranitidin bekerja untuk waktu lama (8 – 12 jam). Dosis yang dianjurkan 2 kali 150 mg/hari.²⁰

b. Indikasi

Ranitidin diindikasikan untuk tukak peptik. Penghambatan 50% sekresi asam lambung dicapai bila kadar ranitidin plasma 100ng/ml. Tetapi yang lebih penting adalah efek penghambatannya selama 24 jam. Ranitidin 300 mg/hari menyebabkan penurunan 70% sekresi asam lambung, sedangkan terhadap sekresi asam lambung malam hari sebesar 90%. Ranitidin juga mempercepat penyembuhan tukak lambung dan tukak duodenum. Pada sebagian besar pasien pemberian obat-obat tersebut sebelum tidur dapat mencegah kekambuhan tukak

duodeni bila obat diberikan sebagai terapi pemeliharaan. Akan tetapi manfaat terapi pemeliharaan dalam pencegahan tukak lambung selama lebih dari satu tahun belum jelas diketahui. AH2 sama efektif dengan pengobatan intensif dengan antasid untuk penyembuhan awal tukak lambung dan duodenum. Untuk refluks esofagitis seperti halnya dengan antasid antagonis reseptor H2 menghilangkan gejalanya tetapi tidak menyembuhkan lesi. Pada penggunaan jangka panjang respons pasien kadang-kadang dilaporkan berkurang, tetapi makna klinis fenomena ini masih menunggu studi lebih lanjut. Terhadap tukak peptikum yang diinduksi oleh obat AINS, AH2 dapat mempercepat penyembuhan tetapi tidak dapat mencegah terbentuknya tukak. Pada pasien yang sedang mendapat AINS antagonis reseptor H2 dapat mencegah kekambuhan tukak duodenum tetapi tidak bermanfaat untuk tukak lambung. AH2 juga bermanfaat untuk hipersekresi asam lambung pada sindrom Zollinger-Ellison. Dalam hal ini mungkin lebih baik digunakan ranitidin untuk mengurangi kemungkinan timbulnya efek samping obat akibat besarnya dosis simetidin yang diperlukan, Ranitidin juga mungkin lebih baik dari simetidin untuk pasien yang mendapat banyak obat (terutama obat-obat yang metabolismenya dipengaruhi oleh simetidin), pasien yang resisten terhadap simetidin, pasien yang tidak tahan efek samping simetidin dan pada pasien usia lanjut.

c. Efek samping

Penggunaan ranitidin dapat menimbulkan gejala somnolen, letargi, gelisah, bingung, disorientasi, agitasi, halusinasi dan kejang. Gejala-gejala tersebut hilang/membaik bila pengobatan dihentikan. Ranitidin juga bisa mengakibatkan gangguan SSP ringan (kebingungan, delirium, halusinasi, bicara tidak jelas, dan sakit kepala), mungkin karena sukarnya melewati sawar darah otak. Pemberian ranitidin IV sesekali mengakibatkan bradikardi dan efek kardi toksik lain terutama pada pasien manula.

II.5.3. Farmakokinetik Ranitidin²⁰

a. Absorpsi

Diabsorpsi secara oral dengan bioavailabilitas ranitidin sekitar 50% sama dengan pada pemberian intravena, akan meningkat pada pasien dengan penyakit hati. Namun pada sumber lain juga dikatakan bahwa ranitidin memiliki bioavailabilitas 88%.

b. Distribusi

Ranitidin didistribusi secara luas di dalam tubuh termasuk ASI dan plasenta. Dengan kadar puncak dalam plasma yang dicapai dalam 1-3 jam penggunaan 150 mg ranitidin oral. 15% dari ranitidin akan terikat oleh protein plasma.

c. Metabolisme

Metabolisme lintas pertama terjadi di hati dalam jumlah yang cukup besar setelah pemberian oral.

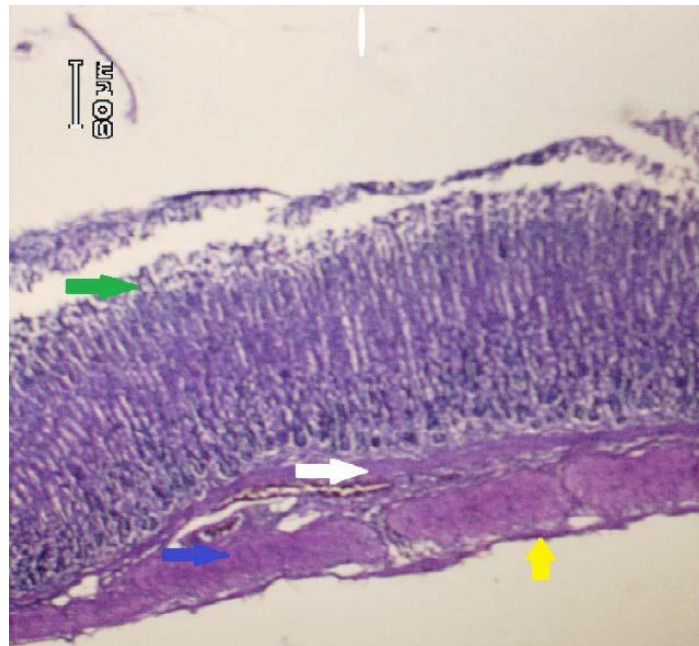
d. Ekskresi

70% ranitidin diekskresi dalam bentuk asalnya di ginjal terutama melalui urine dengan $t_{1/2}$ yang pendek yaitu sekitar 1,7-3 jam pada orang dewasa, dan memanjang pada orang tua dan pasien gagal ginjal. Pada pasien dengan penyakit hati, $t_{1/2}$ dari ranitidin juga akan memanjang namun tidak signifikan perpanjangan waktu paruh pada pasien gagal ginjal.

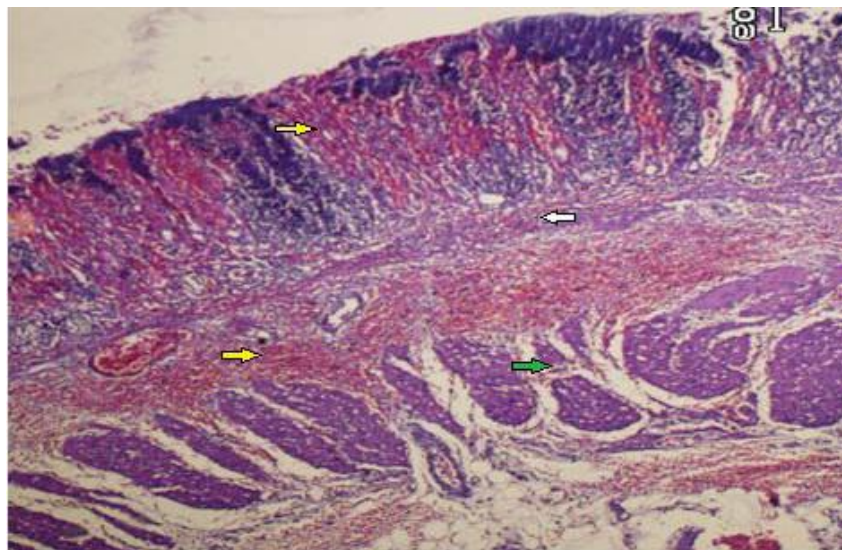
II.6. Gambaran Histopatologi Lambung Tikus Pasca Pemberian Metanol

Gaster merupakan tempat absorpsi utama metanol sehingga kemungkinan organ ini mengalami kerusakan sangat besar. Toksisitas metanol dapat timbul karena efek sistemik dan lokal dari metanol. Patogenesis tersering timbulnya efek toksik dari metanol adalah terjadinya iritasi pada mukosa.²¹

Derajat beratnya iritasi, tergantung respon mukosa yang bervariasi dari deskuamasi sel permukaan, vasodilatasi dan edema lamina propria, sampai erosi dan perdarahan. Erosi merupakan daerah yang kehilangan sebagian mukosa, kebalikan dari ulserasi di mana yang hilang seluruh tebal mukosa.²²



Gambar 5. Histologi Gaster Normal.²³



Gambar 6. Gambaran mikroskopik lambung tikus wistar yang diberikan perlakuan metanol konsentrasi 60% dan mati pada hari ke-6. tampak lapisan mukosa mengalami peradangan (panah putih) sampai ke lapisan serosa, mengalami perdarahan (panah kuning), dan terdapat nekrosis (panah hijau) di beberapa tempat.²³

II.7. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Gambaran Histopatologi Gaster

II.7.1. Konsumsi Obat

NSAID dan aspirin merupakan penyebab utama gastritis akut. Kejadian ini sering disertai erosi mukosa dan perdarahan gastrointestinal yang disebut gastritis erosif akut. NSAID dan aspirin juga merupakan penyebab utama ulkus peptik bagi penderita yang tidak terinfeksi *H. Pylori*. Pengguna obat NSAID dan aspirin mempunyai resiko empat kali lebih besar menderita komplikasi ulkus seperti pendarahan dibanding yang bukan pengguna. NSAID dan aspirin mengganggu lapisan protektif gaster dengan menghambat aktivitas siklooksigenase dan menurunkan kadar prostaglandin mukosa.^{7,22,24}

Obat-obatan lain yang mempunyai pengaruh terhadap mukosa gaster yaitu digitalis, yodium, antibiotik spektrum luas, dll. Patogenesis yang dihasilkan berupa radang akibat iritasi mukosa.^{25,26} Kortikosteroid dosis tinggi dan penggunaan berulang juga meningkatkan pembentukan ulkus.⁷

II.7.2. Infeksi

Infeksi oleh *Helicobacter pylori* adalah penyebab utama ulkus peptikum di negara berkembang dan hampir semua ulkus selain yang disebabkan NSAID.²⁷ Organisme ini bukan komensal biasa karena menyerang sel permukaan, menyebabkan deskuamasi sel yang dipercepat, dan menimbulkan respon sel radang kronis dan polimorfonuklear pada mukosa gaster.²⁸

H.pylori berkoloni di mukosa bagian dalam dan memperlemah sistem pertahanan dengan mengurangi ketebalan dari lapisan mukosa dan dengan mengganggu aliran darah mukosa. *H. Pylori* juga mempercepat proliferasi jaringan limfoid di mukosa gaster yang menjadi prekursor limfoma gaster.^{7,27}

Organisme lain yang sering menyebabkan infeksi pada gaster yaitu *Helicobacter helmanii*, *Treponema pallida*, *Streptococcus sp*, *Staphylococcus sp*, *Proteus sp*, *Clostridium sp*, *E. Coli* dan *Candida albicans*.²⁸

II.7.3. Diet

Sebuah studi kohort di Kesehatan Masyarakat Harvard menemukan bahwa diet tinggi serat berhubungan dengan penurunan resiko ulkus peptikum. Peneliti menemukan bahwa dalam jangka waktu enam tahun, terjadi penurunan risiko sebesar 45% ulkus peptikum pada orang dengan konsumsi tinggi serat dibandingkan dengan orang yang tidak. Namun, konsumsi tinggi serat tidak mempunyai efek terhadap kecepatan penyembuhan ulkus.²⁹

Dalam studi kohort yang sama, diet vitamin A (dari makanan dan suplemen) berhubungan dengan risiko rendah ulkus peptikum. Jika dibandingkan dengan pengonsumsi vitamin A dengan dosis rendah maka terjadi penurunan risiko sebesar 54%.³⁰

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa konsumsi teh hijau secara teratur akan menurunkan risiko terjadi gastritis sebesar 50% sedangkan mengonsumsi makanan yang dapat mengiritasi lambung seperti makanan pedas, asam, berlemak akan meningkatkan faktor risiko terjadi gastritis.^{31,32}

II.7.4. Habitasi

II.7.4.1. Konsumsi kafein

Diet makanan dan minuman tertentu dapat mempengaruhi mukosa gaster. Minuman yang mengandung kafein seperti kopi dan teh akan menyebabkan radang akibat iritasi mukosa. Kafein juga akan menyebabkan eksfoliasi sel epitel permukaan.^{22,24}

II.7.4.2. Merokok

Penelitian epidemiologi menunjukkan bahwa kebiasaan merokok berkaitan erat dengan kejadian ulkus peptikum. Teori mekanisme terjadinya ulkus peptikum masih banyak diperdebatkan. Salah satu penelitian eksperimental mengungkapkan bahwa kebiasaan merokok meningkatkan aktivitas xantin oksidase, leukotrien, produksi nitrit oksida dan infiltrasi neutrofil di mukosa gaster. Penelitian lain berpendapat bahwa kebiasaan merokok akan mengurangi aliran darah, produksi prostaglandin, proliferasi sel epitel, dan neovaskularisasi di jaringan.^{7,33,34}

II.7.4.3. Konsumsi etanol

Pengaruh konsumsi etanol terhadap gaster akan meningkatkan sekresi lambung dan merubah sawar mukosa, dengan demikian akan meningkatkan risiko terjadinya gastritis. Perdarahan gastrointestinal akut sering disebabkan oleh gastritis karena alkohol. Suatu studi telah menunjukkan peranan radikal bebas sebagai etiologi pembentukan ulkus yang diinduksi etanol. Adanya HCl dan

etanol dapat menyebabkan lesi ulseratif dan meningkatkan lipid peroksidase di mukosa gaster dengan deplesi yang nyata pada antioksidan endogen.⁶

Konsumsi alkohol belum terbukti menyebabkan ulkus peptik secara langsung tetapi sirosis alkoholik berhubungan dengan peningkatan insiden ulkus peptik.⁷

II.7.5. Usia

Usia merupakan variabel yang paling penting berkaitan dengan prevalensi infeksi *H. pylori*. Semakin tua seseorang maka semakin besar kemungkinan terinfeksi *H.pylori*.³⁵

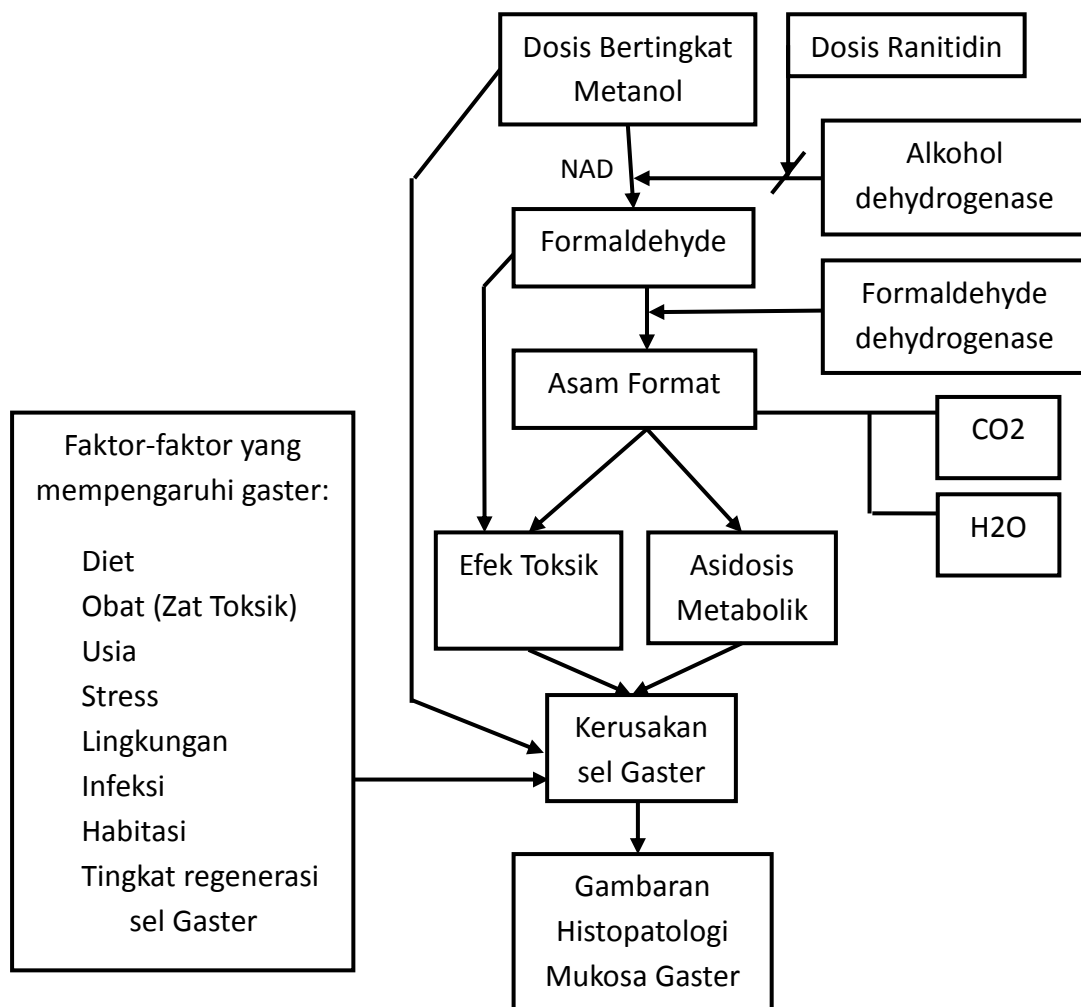
Pada orang tua terjadi penipisan lapisan lambung dan produksi mukus yang berkurang seiring dengan penambahan umurnya. Faktor ini menyebabkan orang tua mempunyai risiko terjadinya gastritis.^{35,36}

II.7.6. Tingkat regenerasi sel gaster

Sel gaster merupakan sel labil yang mampu berproliferasi dengan cepat dengan atau tanpa rangsangan. Sel-sel epitel yang hidup atau viable, yang berada pada tepi luka dengan cepat akan mengadakan proliferasi untuk mengadakan regenerasi mukosa yang rusak. Kemampuan ini disebabkan karena sel gaster yang hilang diganti dari kumpulan sel tunas yang ada dalam kelompok sel labil. Pada waktu sel tunas ini dalam proses pembelahan mitosis, suatu sel anak berkembang sesuai jalur differensiasi yang sesuai dengan keinginan dan fungsi jaringan. Satu sel yang lain tetap tinggal sebagai sel yang mempunyai sifat sel tunas.

Sel gaster yang mengalami ulserasi dapat sembuh spontan dalam waktu 24-48 jam bila rangsangan dihentikan. Bila rangsangan terus-menerus diberikan maka kemampuan regenerasi sel gaster tidak mampu mengimbangi kerusakan yang terjadi sehingga memperlama terjadinya sembuh spontan.²²

II.7. Kerangka Teori

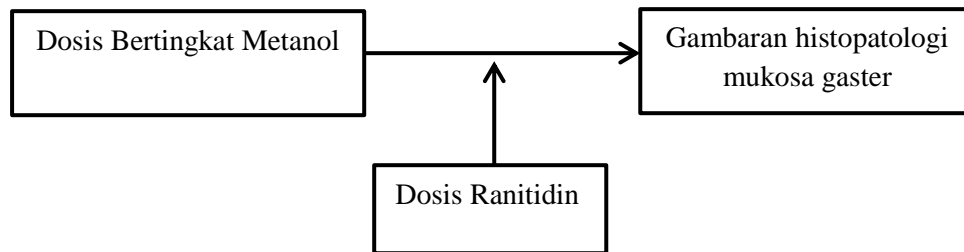


Gambar 7. Kerangka Teori

Keterangan :

- a. Pengaruh obat ditiadakan dalam penelitian, karena pada penelitian ini tidak memberikan paparan dan manipulasi obat yang mengganggu fungsi organ.
- b. Pengaruh diet ditiadakan dalam penelitian ini karena semua tikus diberi makanan dan minuman yang sama (ad libitum) sehingga tidak didapatkan perbedaan yang bermakna.
- c. Pengaruh usia ditiadakan dalam penelitian ini karena tikus yang dipilih sebagai sampel berusia sama yaitu antara 2 sampai 3 bulan.
- d. Pengaruh lingkungan ditiadakan dalam penelitian ini karena tikus yang dipilih sebagai sampel dipelihara pada tempat (kandang) yang sama.
- e. Pengaruh stres ditiadakan dalam penelitian karena sulit untuk mengukur tingkat stres psikologi tikus. Pada penelitian ini semua tikus diperlakukan sama dan diamati dari awal penelitian sampai akhir sehingga dianggap memiliki tingkat stres psikologis yang sama.
- f. Tingkat regenerasi sel gaster juga ditiadakan karena waktu terminasi yang bersamaan sehingga waktu setelah perlakuan hingga terminasi sama. Dengan demikian gaster langsung diambil dan belum sempat beregenerasi.

II.8. Kerangka Konsep



Gambar 8. Kerangka Konsep

II.9. Hipotesis

II.9.1. Hipotesis Mayor

Pemberian ranitidin akan mengurangi jumlah sel gaster tikus wistar yang nekrosis akibat intoksikasi metanol dosis bertingkat.

II.9.2. Hipotesis Minor

1. Tingkat kerusakan gaster tikus wistar kelompok perlakuan (metanol dosis bertingkat + ranitidin) lebih besar dibandingkan dengan tingkat kerusakan gaster tikus wistar kelompok kontrol negatif (tidak diinduksi metanol maupun ranitidin).
2. Tingkat kerusakan gaster tikus wistar kelompok perlakuan (metanol dosis bertingkat + ranitidin) lebih kecil dibandingkan dengan tingkat kerusakan gaster tikus wistar kelompok kontrol positif (metanol dosis bertingkat tanpa ranitidin).
3. Dosis maksimal metanol yang dapat dihambat oleh ranitidin dengan dosis 30 mg/kg intraperitoneal *single dose* adalah dosis letal (LD-100) metanol yaitu 14 g/kgBB.