

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Stres merupakan gangguan yang paling banyak dialami oleh manusia (Taylor, 2009). Sekitar 70-90% manusia merasa stres baik di tempat kerja maupun di luar tempat kerja dan sebanyak 8% pekerja mengalami stres kronis (WHO, 2014). Sekitar 300 juta orang di dunia mengalami stres (WHO, 2017). Sedangkan, sebuah survei yang dilakukan terhadap lebih dari 16 ribu orang pekerja profesional di seluruh dunia, menemukan bahwa lebih dari setengah pekerja di Indonesia, yakni sebanyak 64%, mengalami peningkatan stres dibandingkan tahun 2011 (Depkes, 2012). Stres merupakan pengalaman emosional negatif disertai dengan perubahan biokimia, fisiologi, kognitif, dan perilaku. Pengaruh stres terhadap tubuh dapat berasal dari berbagai jalur, terutama jalur HPA (*Hipothalamus-Pituitary-Adrenal*) axis (Guyton, 2007). Stres telah diketahui sebagai faktor risiko utama bagi depresi yang terbukti dapat mengganggu regulasi HPA-axis terhadap sistem imun (Kelly Doolin *et al*, 2017). Stres juga dapat berpengaruh melalui jalur SAM (*Sympathetic-Adrenal-Medullary*), salah satunya menimbulkan reaksi vasokonstriksi pada organ-organ intra abdominal, seperti lambung, sehingga aliran darah berkurang dan terjadi iskemik lokal serta timbul reaksi inflamasi akibat kerusakan sel (Lowrance SA *et al*, 2016; Kumar V. *et al*, 2014). Reaksi inflamasi ini diperantarai salah satunya oleh enzim *Cyclooxygenase-2* (COX-2). COX-2 merupakan enzim yang berperan utama dalam inflamasi dan pembentukan Prostaglandin E₂ (PGE₂) (Dixon, D.A. *et al.*, 2013). Pegagan mengandung bahan aktif *madecassoside* yang memiliki aktivitas anti-

inflamasi (Won JH, 2010).. Pada percobaan histologis terhadap hiperplasia sel, *madecassoside* mampu menghambat proliferasi sel limfosit, mengurangi enzim siklooksigenase, dan produksi prostaglandin yang berperan dalam pembentukan inflamasi (Li H *et al*, 2009). Namun pengaruh pemberian ekstrak etanol pegagan untuk mengurangi peningkatan ekspresi COX-2 mukosa lambung yang diinduksi stres kronik sampai saat ini belum diketahui.

Stres kronis sangat berhubungan dengan hiperaktivitas HPA-axis yang menyebabkan peningkatan kadar glukokortikoid (Li-Juan Zhu *et al*, 2014). Glukokortikoid meningkatkan regulasi *neuronal Nitric Oxide Synthase* (nNOS) yang kemudian mensintesis *Nitric Oxide* (NO) berlebih. Kadar NO berlebih pada hipokampus mengakibatkan terganggunya fungsi *glucocorticoide receptor* (GR) yang merupakan kunci dari umpan balik negatif HPA-axis sehingga aktivitas penekanan respon inflamasi berkurang (Li-Juan Zhu *et al*, 2014). Ketika sistem stres teraktivasi maka akan terjadi peningkatan respon inflamasi secara konstan (Kelly Doolin *et al*, 2017). Jalur inflamasi yang teraktivasi ditunjukkan dengan peningkatan kadar sitokin proinflamasi, terutama IL-6, IL-1 β , dan TNF- α yang jika terjadi terus-menerus dapat menimbulkan kerusakan jaringan (Marni N. Silverman *et al*, 2005). Di samping itu sistem saraf simpatis bertanggung jawab untuk menstimulasi simpatis baik secara langsung ataupun tidak langsung yaitu dengan aktivasi pelepasan katekolamin dari medula adrenal seperti epinefrin dan norepinefrin (Guyton, 2007). Hormon ini juga memberi efek kepada organ target dengan cara yang sama yaitu peningkatan nadi jantung, inhibisi fungsi sistem pencernaan, dan dilatasi pupil. Kedua cabang simpatis dan parasimpatis sistem saraf otonom yang diaktivasi secara terus menerus dan kronis akan menyebabkan terjadinya degenerasi dan disfungsi organ (Sherwood, 2011). Diharapkan pemberian ekstrak etanol pegagan sebagai antioksidan, antidepresan, dan antiinflamasi mampu mencegah kerusakan pada mukosa lambung yang dapat timbul akibat stres kronik.

Terapi stres saat ini bermacam-macam baik secara medikamentosa maupun nonmedikamentosa. Penggunaan obat sebagai terapi medikamentosa stres saat ini banyak menimbulkan efek samping seperti kecemasan dan insomnia yang mengganggu bahkan menambah buruk kondisi penderita (Julien RM, 2013). Salah satu obat standar (*drug of choice*) yang secara luas digunakan untuk mengatasi depresi akibat stres adalah Fluoxetin dikarenakan obat ini kurang menimbulkan efek antikolinergik dan sedasi (Arozai dan Gan, 2006). Namun, beberapa efek samping penggunaan obat ini masih dikhawatirkan akibat penggunaan obat golongan SSRI (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*) ini. Efek samping yang sering terjadi selain mual, juga terjadi penurunan libido dan fungsi seksual lainnya, kecemasan, insomnia, sakit kepala dan kelelahan (Zou YF, 2009). Oleh karena itu pemberian ekstrak etanol pegagan sebagai alternatif untuk mengurangi risiko efek samping penting diberikan

Berdasarkan landasan teori dan fakta yang telah diuraikan, penulis terdorong untuk melakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol pegagan terhadap ekspresi COX-2 mukosa lambung yang diinduksi stres imobilisasi kronik. Subjek penelitian ini adalah sediaan blok parafin yang berasal dari 36 ekor tikus yang telah diberi perlakuan ekstrak etanol pegagan dan stres imobilisasi selama 6 jam per hari. Penelitian ini merupakan lanjutan dari penelitian payung *research group for brain, degenerative disease, and cancer* FK UNS tentang manfaat ekstrak pegagan (*Centella asiatica L. urban*) sebagai antistres.

B. Perumusan Masalah

Adakah pengaruh pemberian ekstrak etanol pegagan (*Centella asiatica L urban*) terhadap ekspresi COX-2 mukosa lambung tikus (*rattus novergicus*) yang diinduksi stres imobilisasi kronik?

C. Tujuan Penelitian

Mengetahui pengaruh pemberian Ekstrak Etanol Pegagan (*Centella asiatica L. urban*) terhadap ekspresi COX-2 mukosa lambung tikus (*Rattus novergicus*) yang diinduksi stres imobilisasi kronik.

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Teoritis

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai pengaruh pemberian ekstrak etanol pegagan (*Centella asiatica L. urban*) terhadap ekspresi COX-2 mukosa lambung tikus (*Rattus novergicus*) yang diinduksi stres imobilisasi kronik.

2. Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai salah satu dasar untuk pengembangan ilmu pengetahuan mengenai manfaat ekstrak etanol pegagan sebagai antistres dan antiinflamasi.