

# BAB I

## PENDAHULUAN

### **I.1. Latar Belakang Penelitian**

Penyakit ulser lambung atau *peptic ulcer disease* (PUD) adalah lesi pada lapisan mukosa lambung yang disebabkan oleh kerja pepsin dan asam lambung. Prevalensi PUD meningkat sebesar 25,82% dari tahun 1990 hingga 2019 (Xie *et al.*, 2022). Pada saat ini, lebih dari 10% populasi dunia menderita PUD kronik (Kuna *et al.*, 2019). Angka mortalitas akibat PUD pada tahun 2016 di Asia Tenggara adalah 270.814 kasus. Diprediksi laju mortalitas ini akan meningkat sebesar 1,3 kali pada tahun 2030, dan 1,8 kali pada tahun 2045 (WHO, 2018). Faktor risiko utama PUD adalah penggunaan obat AINS (anti inflamasi non steroid) yang terus menerus dan infeksi *Helicobacter pylori* ( Dhahab *et al.*, 2013; Kuna *et al.*, 2019). Faktor penyebab PUD lainnya yaitu merokok, stres kronis, dan usia lebih dari 60 tahun (Dinesh dan Bhaskar, 2019).

Eradikasi untuk PUD disesuaikan dengan penyebab kejadiannya. PUD yang diakibatkan oleh *H. pylori* dapat diatasi dengan pemberian antibiotik, sedangkan yang disebabkan oleh gangguan keseimbangan asam lambung atau rusaknya sel epitel dapat diberikan terapi antasida, penghambat pompa proton (PPP), penghambat reseptor H<sub>2</sub>, analog prostaglandin, dan pelapis mukosa lambung (Ramakrishnan dan Salinas, 2007). Namun obat sintesik dapat menyebabkan efek samping apabila dikonsumsi dalam jangka waktu yang panjang atau diberi dalam

dosis besar. Konsumsi jangka panjang obat golongan PPP dapat menimbulkan hipomagnesemia dan nefritis interstisial (Johnson dan Iv, 2013). Obat golongan penghambat reseptor H<sub>2</sub> juga memiliki efek samping berupa sakit kepala, kantuk, kelelahan, sakit perut, sembelit atau diare (Nugent dan Terrell, 2019). Dari uraian tersebut penting untuk dilakukan upaya dalam mencari alternatif dalam mengobati PUD dengan bahan alami baik bersumber dari tumbuhan maupun dari hewan. Salah satu produk bahan alam yang berpotensi sebagai alternatif dalam pencegahan maupun pengobatan PUD, misalnya kitin yang memiliki sifat yang nontoksik, *biodegradable* dan *biocompatible* ( Anitha *et al.*, 2014; Singh *et al.*, 2017; Patil dan Nanduri, 2017). Pemberian kitin dua kali sehari pada dosis 400 mg/kgBB dapat mengecilkan area ulser (38%) dan meningkatkan indeks regenerasi mukosa (47%). Kitin dapat diabsorpsi setelah berubah bentuk menjadi oligosakarida oleh enzim kitinase yang disekresikan oleh bakteri intestinal dan lisozim di dalam cairan intestinal. Oligosakarida diabsorpsi dari intestinal pada akhirnya terhidrolisis menjadi bentuk monosakarida, N-asetil D-glukosamin dan D-glukosamin, dan mungkin dimanfaatkan untuk membentuk jaringan granulasi dan angiogenesis pada bagian yang mengalami ulser. Kitin efektif dalam mencegah ulser yang diinduksi oleh HCl-etanol melalui aktivitas antioksidannya, yaitu mempertahankan aktivitas enzim antioksidan dan kadar *glutathion* (Ito *et al.*, 2000). Sebuah studi menggunakan model tikus yang diinduksi organ lambungnya dengan 1,5 mL HCl 0,15 M dalam etanol 70% v/v memperlihatkan bahwa kitin dapat mensintesis kolagen saat menyembuhkan luka. Sintesis kolagen diuji dengan pengukuran aktivitas prolil hidrosilase pada jaringan granulasi tikus.

Kitin pada konsentrasi tinggi (10 mg/mL) dapat menginduksi sintesis kolagen yang stabil pada proses awal penyembuhan luka (Kojima *et al.*, 2004); (Singh *et al.*, 2017). Ulser lambung berkaitan dengan proses peradangan. Peradangan berhubungan dengan pensinyalan NF- $\kappa$ B (*nuclear factor  $\kappa$ B*). NF- $\kappa$ B adalah faktor transkripsi yang terdapat di hampir semua jenis sel dan merupakan titik akhir dari serangkaian peristiwa sinyal transduksi yang diprakarsai oleh berbagai rangsangan yang terkait banyak proses biologis seperti peradangan, kekebalan, diferensiasi, pertumbuhan sel, tumorigenesis dan apoptosis (Nawrocka *et al.*, 2020). Kitin yang diperoleh dari tulang sotong dapat menyembuhkan luka bakar pada tikus. Mekanisme penyembuhan luka dari kitin tulang sotong adalah menekan produksi sitokin pro inflamasi IL8 (Lim *et al.*, 2015). Pemberian kitin tulang sotong juga memperlihatkan adanya peningkatan jumlah perpindahan fibroblast menuju area luka. Dugaan peningkatan IL8 akibat pemberian kitin akan mempercepat proses penyembuhan luka. Mekanisme terkait penyembuhan ulser lambung melalui jalur NF- $\kappa$ B p65 belum banyak dilakukan. Oleh karena itu, ekspresi NF- $\kappa$ B p65 dipilih sebagai parameter yang diukur dalam penelitian ini

Kitin, poli ( $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)-N-asetil-D-glukosamin), merupakan polisakarida alami dengan jumlah paling besar kedua setelah selulosa (Younes dan Rinaudo, 2015). Kitin dapat ditemukan pada berbagai jenis hewan krustasea, serangga, moluska ataupun jamur, namun persentase tertinggi adalah pada jenis kepiting yaitu 72% (Arbia *et al.*, 2013)

Kitin memiliki struktur yang kompak, tidak larut pada banyak pelarut dan sedikit mengembang pada larutan asam (Roy *et al.*, 2017). Jenis kitin yang banyak terkandung di dalam hewan krustasea adalah  $\alpha$ -kitin, sedangkan  $\beta$ -kitin dapat ditemukan pada diatom, tinta dan kutikula cumi-cumi (Chawla *et al.*, 2014). Sebagai negara yang memiliki wilayah laut yang luas, Indonesia memiliki potensi besar dalam memanfaatkan sumber daya alam yang berasal dari laut. Pendapatan Domestik Bruto (PDB) di bidang perikanan, setiap tahun terjadi peningkatan. Data terakhir menunjukkan bahwa PDB perikanan tahun 2019 meningkat 5,7% dibandingkan tahun sebelumnya (Kementerian Kelautan dan Perikanan RI, 2020). Produksi rajungan di wilayah Jawa Barat pada tahun 2018 mencapai 8.423,89 ton atau 5,127% dari produksi total di seluruh Indonesia, limbah berupa cangkang sejumlah 40-60% dari total berat rajungan (Rochima, 2015). Pada krustasea, kitin terikat dalam senyawa kompleks dengan protein dan kalsium karbonat membentuk cangkang keras. Interaksi antara kitin dan protein sangat kuat, oleh karena itu, untuk memisahkan kitin diperlukan dua tahap, yaitu deproteinasi untuk memisahkan protein dan demineralisasi untuk memisahkan kalsium karbonat (Younes dan Rinaudo, 2015).

Proses deproteinasi pada serbuk cangkang krustasea dapat dilakukan menggunakan natrium hidroksida (NaOH), natrium karbonat ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ), natrium bikarbonat ( $\text{NaHCO}_3$ ), kalium hidroksida (KOH), kalium karbonat ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ), kalsium hidroksida ( $\text{Ca}(\text{OH})_2$ ), natrium sulfit ( $\text{Na}_2\text{SO}_3$ ), natrium bisulfit ( $\text{NaHSO}_3$ ), kalsium bisulfit ( $\text{CaHSO}_3$ ), natrium fosfat ( $\text{Na}_3\text{PO}_4$ ), serta natrium

sulfida ( $\text{Na}_2\text{S}$ ), namun pereaksi yang paling banyak digunakan adalah NaOH. Reaksi demineralisasi dapat dilakukan menggunakan asam klorida (HCl), asam nitrit ( $\text{HNO}_3$ ), asam sulfat ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ), asam asetat ( $\text{CH}_3\text{COOH}$ ), dan asam format ( $\text{HCOOH}$ ), namun HCl encer merupakan asam yang paling sering dipilih (Younes dan Rinaudo, 2015). Cangkang rajungan yang didemineralisasi dengan HCl 1N perbandingan 1:15 (b/v) dan selanjutnya dideproteinasi dengan NaOH 1N perbandingan 1:15 menghasilkan kitin sebanyak 20,24% (Ahyat *et al.*, 2017).

Penggunaan asam dan basa dalam proses pembuatan kitin dapat berdampak buruk bagi lingkungan, sehingga dibutuhkan pendekatan lain dalam penggunaan pelarut yang lebih ramah lingkungan. NADES merupakan jenis pelarut berasal dari alam yang dapat digunakan di berbagai bidang kimia terutama fungsinya dalam mengekstrak atau mensintesis senyawa (Dai *et al.*, 2013). Penggunaan NADES pada pembuatan kitin dari kulit udang menghasilkan kitin dengan kualitas unggul. Metode ekstraksi dengan menggunakan NADES pada kulit udang ini juga dinilai lebih cepat, efisien, dan aman. NADES yang digunakan adalah kolin klorida dan asam malat (Huang *et al.*, 2018). Dari latar belakang di atas perlu dilakukan penelitian terkait aktivitas anti ulser lambung dan toksisitas akut dari kitin yang diekstraksi dari rajungan dengan menggunakan pelarut NADES dikarenakan belum pernah dilakukan penelitian ini sebelumnya.

## **I.2. Rumusan Masalah**

Rumusan masalah dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Dapatkah campuran pelarut organik NADES (kolin klorida dan asam malat) digunakan untuk mengekstraksi kitin dari cangkang rajungan dan apakah jenis isomer kitin yang diperoleh?
2. Bagaimana kadar proksimat dan kandungan logam ekstrak kitin dari cangkang rajungan dan apakah memenuhi syarat SNI?
3. Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak kitin dan serbuk cangkang rajungan selama 14 hari terhadap parameter kerusakan organ lambung tikus yang diinduksi etanol secara makroskopis dan mikroskopis?
4. Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak kitin dan serbuk cangkang rajungan selama 14 hari terhadap penghambatan ekspresi NF- $\kappa$ B p65 di dalam lambung tikus yang diinduksi etanol?
5. Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak kitin dosis tunggal 500, 1000, 2000, 4000 dan 6000 mg/kgBB terhadap jantung, paru-paru, hati, dan ginjal mencit betina galur BALB/ c?

### **I.3. Tujuan Penelitian**

Tujuan penelitian yang akan dilakukan adalah sebagai berikut:

1. Mendapatkan ekstrak kitin dari limbah cangkang rajungan menggunakan campuran pelarut organik NADES (kolin klorida dan asam malat) serta mengidentifikasi jenis isomer kitin tersebut
2. Mendapatkan data proksimat dan kadar logam ekstrak kitin dari cangkang rajungan.

3. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kitin dan serbuk cangkang rajungan selama 14 hari dalam menurunkan parameter kerusakan organ lambung tikus yang diinduksi etanol secara makroskopis dan mikroskopis.
4. Mengetahui mekanisme antiulser lambung pada pemberian ekstrak kitin dan serbuk cangkang rajungan selama 14 hari melalui penghambatan ekspresi NF- $\kappa$ B p65 di dalam lambung tikus yang diinduksi etanol.
5. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kitin dosis tunggal 500, 1000, 2000, 4000 dan 6000 mg/kgBB terhadap jantung, paru-paru, hati, dan ginjal mencit betina galur BALB/c.

#### **I.4. Kegunaan Penelitian**

##### **I.4.1. Aspek teoritis**

Secara teoritis hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi data untuk penelitian selanjutnya mengenai efektifitas menggunakan pelarut NADES, maupun aktivitas dan mekanisme anti ulser kitin, serta keamanan penggunaan kitin dari cangkang rajungan.

##### **I.4.2. Aspek praktis**

Aspek praktis penelitian ini diharapkan manfaat kepada masyarakat luas untuk mengolah cangkang rajungan menjadi bentuk yang lebih bernilai ekonomis tinggi dan memberikan informasi tentang manfaat kitin sebagai anti ulser lambung.