

Hubungan Ibuprofen terhadap Ulkus Gaster

Aulian Mediansyah¹, Soraya Rahmanisa²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Biologi Molekuler, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Diawali dari sindroma dispepsia yang berkembang menjadi gastritis lalu menjadi ulkus gaster bahkan dapat menjadi suatu perforasi pada saluran cerna. Tujuan dari penelitian ini ingin melihat efek dari obat anti inflamasi non steroid (OAINS) sebagai salah satu faktor penyebab ulkus gaster. Efek terperangkapnya OAINS dalam sel mukosa gaster dan efek sistemik melalui penghambatan siklooksigenase (COX) yang menyebabkan sintesis prostaglandin terhambat. Salah satunya adalah ibuprofen. Ibuprofen bersifat analgesik dengan daya anti inflamasi yang tidak terlalu kuat, sehingga menjadi pilihan dikalangan medis dalam penggunaannya. Efek samping yang tersering terjadi pada saluran gastrointestinal adalah induksi *gastroulcerative* yang terkadang disertai anemia sekunder akibat pendarahan saluran cerna hingga perforasi gastrointestinal.

Kata kunci: gaster, ibuprofen, ulkus gaster

Relationship of Ibuprofen with Gastric Ulcer

Abstract

Beginning from dyspeptic syndrome which develop to gastritis and gastric ulcer even to be a perforation of the gastrointestinal tract. The purpose of this study wanted to see effect non Steroid Anti Inflammatory Drugs (NSAID) are one of the causes of gastric ulcers. Trapping effect of NSAIDs on gastric mucosal cells and systemic effects through inhibition of cyclooxygenase (COX) which causes prostaglandin synthesis is inhibited. Non Steroid Anti Inflammatory Drug causes of gastric ulcers is ibuprofen. Ibuprofen is an anti-inflammatory analgesic with a power that is not too strong, so that the choice among medical in use. The most common side effects that occur in the gastrointestinal tract is sometimes accompanied by *gastroulcerative* induction, secondary anemia due to gastrointestinal bleeding gastrointestinal perforation.

Keywords: gaster, gastric ulcer, ibuprofen

Korespondensi: Aulian Mediansyah, alamat Jl. Flamboyan gang dahlia No. 1 Labuhan Dalam Bandar Lampung, HP 0813699119921, e-mail aulianmediansyah@gmail.com

Pendahuluan

Ulkus gaster merupakan luka terbuka dengan pinggir edema disertai indurasi dengan dasar ulkus ditutupi debris. Ulkus gaster adalah suatu tukak bulat atau semi bulat atau oval, ukuran >5 mm ke dalam submukosa pada mukosa lambung akibat terputusnya kontinuitas/integritas mukosa lambung. Sampai saat ini dikenal terdapat tiga penyebab utama ulkus peptik yaitu Obat Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS), infeksi kronis *H.pylori*, dan kondisi hipersekresi asam seperti *Zollinger-Ellison syndrome*. Kejadian ulkus gaster tersebar di seluruh dunia dengan prevalensi berbeda tergantung pada sosial ekonomi, demografi, dijumpai lebih banyak pada pria meningkat pada usia lanjut dan kelompok sosial ekonomi rendah dengan puncak dekade keenam.¹

Insidensi mengenai ulkus gaster semakin meningkat secara global. Data dari Amerika Serikat melaporkan 500.000 kasus

baru pertahun dengan 4 juta kasus lama. Berdasarkan data di Pusat Gastro–Hepatologi Surabaya/Divisi Gastroentero–Hepatologi, Departemen/SMF, Ilmu Penyakit Dalam FK. Unair–RSU Dr. Soetomo Surabaya, pada tahun 2004–2008 didapatkan dari hasil pemeriksaan endoskopi pada 7754 penderita, 278 penderita menderita ulkus di saluran cerna yang terdiri dari 169 (61%) ulkus gaster, 70 (25%) ulkus duodenum dan sisanya 39 (14%) kombinasi. Pasien mengeluh riwayat nyeri epigastrium (80– 90% penderita) keterkaitan dengan makanan bervariasi. Gejala bersifat ritmik dan periodik. Akan tetapi, sepuluh sampai 20% penderita ulkus tanpa menderita gejala sebelumnya. Patofisiologinya terdiri dari beberapa teori seperti faktor asam lambung (no acid no ulcer Schwarst 1910), Shay and sun: balance theory 1974, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), no HP no ulcer Warren and Marshall 1993.²

Obat anti inflamasi non steroid adalah salah satu faktor penyebab ulkus gaster. 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 PG-G2 terganggu. Ibuprofen berupa serbuk hablur putih hingga hampir putih, berbau khas lemah dan tidak berasa dengan titik lebur 75.0 – 77.5°C. Ibuprofen memiliki sifat tidak larut dalam air, sangat mudah larut dalam etanol, dalam metanol, dalam aseton, dan dalam *chloroform* serta sukar larut dalam etil asetat. Ibuprofen obat yang praktis, namun tidak larut dalam air. Jadi untuk mendapatkan sediaan peroral dalam bentuk cair dapat diformulasikan ke dalam bentuk sediaan suspensi. Suatu ibuprofen suspensi memerlukan bahan pensuspensi seperti natrosol HBR untuk meningkatkan viskositas dan memperlambat sedimentasi sehingga dapat menghasilkan suspensi yang stabil.³

Ibuprofen merupakan obat yang paling banyak digunakan sebagai analgesik, antipiretik dan anti inflamasi. Ibuprofen dosis terapi bekerja cepat. Efek samping yang tersering terjadi pada saluran gastrointestinal adalah induksi *gastroulcerative* yang kadang-kadang disertai anemia sekunder akibat pendarahan saluran cerna hingga perforasi gastrointestinal.⁴

Isi

Gaster merupakan organ campuran endokrin dan eksokrin pada traktus gastrointestinalis yang terletak diantara oesophagus dan duodenum.¹ Fungsi utama gaster adalah menyimpan makanan yang masuk dan menyalurkannya ke duodenum dengan kecepatan yang sesuai untuk pencernaan serta penyerapan yang optimal. Gaster juga berfungsi mensekresikan asam hidroklorida (HCl) dan enzim-enzim yang memulai pencernaan protein.⁴ Gaster merupakan daerah saluran pencernaan yang absorpsinya buruk karena tidak memiliki jenis vili yang khas dari membran absorpsi dan taut antara sel-sel epitel merupakan jaringan ikat padat. Di dalam gaster hanya ada beberapa zat yang sangat larut dalam lemak, seperti alkohol dan beberapa obat seperti ibuprofen, dapat diabsorpsi dalam jumlah kecil.⁵

Secara mikroskopis gaster terdiri atas tiga lapisan, yakni lapisan pre epitel, sel epitel permukaan, dan sub epitel dimana lapisan ini berfungsi untuk mempertahankan keadaan normal gaster. Yang mampu melakukan pemulihan dan bisa bertahan terhadap bahan-bahan yang merusak seperti asam gaster, pepsin, asam empedu, enzim pankreas, obat-obatan, dan bakteri.⁶

Sistem pertahanan pertama adalah lapisan mukus bikarbonat sebagai rintangan fisikokimia terhadap molekul seperti ion hidrogen. Mukus disekresi oleh sel epitel permukaan gastroduodenal, 95% terdiri atas air dan 5% terdiri atas lemak dan glikoprotein. Mukus berfungsi sebagai lubrikan yang bersifat fleksibel seperti gel dan melekat pada mukosa untuk mencegah difusi ion dan molekul seperti pepsin.⁷ Sementara itu, bikarbonat disekresi oleh sel epitel permukaan mukosa gastroduodenal kelapisan mukus sehingga terbentuk perbedaan pH sebesar 1-2 pada permukaan lumen gaster dan 6-7 pada permukaan sel epitel.⁸

Perbedaan pH dalam lapisan mukosa akan mempengaruhi ketahanan mukosa. Ketahanan mukosa gaster ditunjukkan oleh kemampuan epitel gaster mempertahankan. Perbedaan konsentrasi ion H⁺ dari lumen ke mukosa dalam kondisi fisiologis. Kondisi tersebut digambarkan sebagai difusi rendah ion H⁺ dari lumen ke mukosa untuk menjaga perbedaan potensial transmukosa lumen tetap negatif. Prostaglandin akan meningkatkan gradien pH sesuai dengan kemampuan proteksinya. Zona alkali pada permukaan mukosa akan mencegah asam mencapai permukaan mukosa.⁷

Sel epitel permukaan merupakan mekanisme pertahanan selanjutnya yang bekerja melalui pembentukan mukus, transportasi ionik sel epitel untuk mempertahankan pH intrasel, dan produksi bikarbonat serta ikatan antara epitel. Jika rintangan praepitel ditembus dan terjadi kerusakan epitel, sawar mukosa akan segera diperbaiki dalam satu jam. Sel epitel gaster yang berbatasan dengan daerah kerusakan akan bermigrasi untuk memulihkan daerah yang rusak (restitusi). Pada proses tersebut dibutuhkan sirkulasi darah yang baik dan lingkungan yang bersifat basa. Namun demikian, proses itu bukanlah suatu proses pembelahan sel. Beberapa faktor

pertumbuhan seperti *epidermal growth factor* (EGF), *transforming growth factor* (TGF)- α dan *basic fibroblast growth factor* (FGF) mengatur proses restitusi. Kerusakan yang lebih berat tidak dapat diperbaiki secara efektif oleh restitusi sehingga membutuhkan proliferasi sel. Regenerasi sel epitel diatur oleh PG dan *growth factors* seperti EGF dan TGF- α . Bersamaan dengan pembentukan sel epitel baru, terjadi angiogenesis dalam jaringan mikrovaskular yang rusak. FGF dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) penting dalam mengatur angiogenesis pada mukosa gaster.⁶

Prostaglandin memegang peranan utama dalam mekanisme pertahanan epitel gaster. Mukosa gaster mengandung prostaglandin berlimpah yang mengatur pelepasan bikarbonat mukosa dan mukus, menghambat sekresi sel parietal, dan berperan penting dalam mempertahankan aliran darah mukosa serta restitusi sel epitel. Sistem mikrovaskular dalam lapisan submukosa merupakan komponen utama sistem pertahanan subepitelial yang menyediakan bikarbonat (HCO_3^-) untuk menetralkan asam yang dihasilkan oleh sel parietal. Sistem mikrovaskular juga menyediakan mikronutrien, oksigen, dilusi, dan netralisasi dari difusi kembali asam lambung, serta mengeliminasi metabolik toksik, selain itu salah satu fungsi lainnya adalah sebagai penghasil nitrit oksida (NO). Nitrit oksida merupakan zat yang diproduksi oleh endotel kapiler melalui aktivitas *endothelium derived vascular relaxation factor*. Enzim NO sintetase yang terekspresi pada destruksi mukosa gaster diduga merupakan faktor penting dalam patogenesis iritasi gaster.⁷

Sampai saat ini terdapat tiga penyebab utama ulkus gaster yaitu NSAID, infeksi *H. Pylori*, dan kondisi hipersekresi asam seperti *Zollinger-Ellison syndrome*. Adanya infeksi *H. Pylori* atau penggunaan NSAID harus ditelusuri pada semua penderita dengan ulkus gaster. Ulkus gaster terjadi karena adanya ketidakseimbangan antara faktor agresif (asam, pepsin atau faktor-faktor iritan lainnya) dengan faktor defensif (mukus, bikarbonat, aliran darah). Sel parietal mengeluarkan asam lambung HCl, sel peptik atau zimogen mengeluarkan pepsinogen yang oleh HCl dirubah menjadi pepsin dimana HCl dan

pepsin adalah faktor agresif terutama pepsin dengan pH < 4 (sangat agresif terhadap mukosa lambung). Bahan iritan dapat menimbulkan defek barier mukosa dan terjadi difusi balik ion H^+ . Histamin terangsang untuk lebih banyak mengeluarkan asam lambung, kemudian menimbulkan dilatasi dan peningkatan permeabilitas pembuluh kapiler, kerusakan mukosa lambung, gastritis akut atau kronik, dan ulkus gaster. *Helicobacter pylori* dapat bertahan dalam suasana asam di lambung, kemudian terjadi penetrasi terhadap mukosa lambung, dan pada akhirnya *H. pylori* berkolonisasi di lambung. Kemudian kuman tersebut berpoliferasi dan dapat mengabaikan sistem mekanisme pertahanan tubuh. Pada keadaan tersebut beberapa faktor dari *H. pylori* memainkan peranan penting diantaranya urase memecah urea menjadi amoniak yang bersifat basa lemah yang melindungi kuman tersebut terhadap asam HCl.⁸

Golongan OAINS salah satunya adalah ibuprofen yang dapat menyebabkan luka pada gaster dengan dua cara yaitu, secara langsung atau iritasi topikal dari jaringan epitel dan menghambat sintesis prostaglandin yang berfungsi sebagai agen protektif gaster. Selain itu, terdapat beberapa mekanisme lain seperti histamine yang dikeluarkan, merangsang sekresi asam, dan pepsin lebih lanjut dan meningkatkan permeabilitas vaskuler terhadap protein. Mukosa menjadi edema dan sejumlah besar protein plasma dapat hilang. Mukosa kapiler dapat rusak dan mengakibatkan hemoragi intestinalis.^{6,7}

Ibuprofen merupakan derivat asam fenil propionat yang merupakan inhibitor non selektif *cyclooxygenase* (COX) yang dapat menghambat enzim COX 1 dan COX 2. Enzim COX 2 diduga bertanggung jawab untuk efek antiinflamasi NSAIDs, sedangkan enzim COX 1 bertanggung jawab untuk toksisitas gastrointestinal.⁹

Ibuprofen yang bersifat asam dan mempunyai sifat kohesif yang lebih besar daripada sifat adhesif, sehingga sulit kontak dengan zat lain terutama air dan mengakibatkan ibuprofen tidak mudah dibuat dalam bentuk sediaan tertentu. Disamping itu, salah satu efek samping ibuprofen dalam sediaan oral adalah menyebabkan *gastroulcerativ*). Ibuprofen diserap dengan mudah di dinding saluran pencernaan. Kadar

puncak dalam darah dicapai dalam waktu 1-2 jam setelah pemberian oral dengan waktu paruh eliminasi selama dua jam. Waktu paruhnya yang pendek menyebabkan pemberian dilakukan tiga kali sehari untuk mendapatkan efek terapi yang optimum.¹⁰

Gambaran klinis secara umum pasien ulkus gaster dengan mengeluh dispepsia. Dispepsia adalah suatu sindrom klinik beberapa penyakit saluran cerna seperti mual, muntah, kembung, nyeri ulu hati, sendawa, rasa terbakar, rasa penuh di ulu hati setelah makan, dan cepat merasakan kenyang. Pasien ulkus gaster menunjukkan ciri-ciri keluhan seperti nyeri ulu hati, rasa tidak nyaman pada perut dan disertai muntah. Rasa sakit dari ulkus gaster timbul setelah makan dan terdapat di sebelah kiri. Rasa sakit bermula pada satu titik, kemudian bisa menjalar ke daerah punggung. Meskipun demikian, rasa sakit saja tidak cukup untuk menegakkan diagnosis ulkus gaster, karena dispepsia juga bisa menimbulkan rasa sakit yang sama, juga tidak dapat ditentukan dengan lokasi rasa sakit di sebelah kiri atau kanan garis perut. Sedangkan tukak yang disebabkan oleh NSAID dan tukak pada usia lanjut biasanya tidak menimbulkan keluhan, hanya diketahui melalui komplikasinya yang berupa perdarahan dan perforasi.¹¹

Gambaran histopatologi dari iritasi atau erosi gaster adalah kehilangan integritas yang karakteristik dari mukosa gaster yang terbatas pada mukosa dan tidak meluas di bawah muskularis mukosa. Inflamasi bisa berupa hiperemi ringan dan edema yang disertai serbukan sel radang, limfosit, makrofag, polimorfonuklear, dan eosinofil pada lamina propria. Lesi yang sudah mencapai lapisan muskularis disebut ulkus. Sehingga ada hubungan antara penggunaan ibuprofen dengan kejadian ulkus gaster.⁵

Ringkasan

Gaster merupakan organ gastrointestinal yang secara mikroskopis gaster terdiri atas 3 lapisan, dimana lapisan ini berfungsi untuk mempertahankan keadaan normal gaster. Sistem pertahanan tersebut terdiri atas tiga lapisan yaitu preepitel, epitel dan subepitel.

Destruksi mukosa gaster diduga merupakan faktor penting dalam patogenesis iritasi gaster. Salah satu agen yang dapat

mengiritasi mukosa gaster yaitu obat golongan OAINS, salah satunya adalah ibuprofen.

Ibuprofen adalah turunan dari asam fenil propionat dari golongan OAINS. Ibuprofen tidak larut dalam air jadi, untuk mendapatkan sediaan peroral dalam bentuk cair dapat diformulasikan ke dalam bentuk sediaan suspensi. Suatu ibuprofen suspensi memerlukan bahan pensuspensi seperti *natrosol HBR* untuk meningkatkan viskositas dan memperlambat sedimentasi sehingga dapat menghasilkan suspensi yang stabil.

Ibuprofen yang memiliki analgetik-antipiretik ini bekerja dengan cara menghambat enzim COX pada biosintesis prostaglandin, sehingga konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin terganggu, sehingga menyebabkan iritasi pada lambung dan yang lebih parahnya dapat menyebabkan ulkus gaster apabila di konsumsi dalam jangka panjang.

Gambaran dari Iritasi atau erosi gaster adalah kehilangan integritas yang karakteristik dari mukosa gaster yang terbatas pada mukosa dan tidak meluas di bawah muskularis mukosa. Iritasi yang terus menerus tanpa adanya tata laksana akan menyebabkan ulkus pada 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 serbukan sel radang, limfosit, makrofag, polimorfonuklear (PMN), dan eosinofil pada lapisan permukaan dari lamina propria. Apabila proses ini tidak dihambat, akan terjadi terus menerus hingga pada lapisan muskularis. Lesi yang sudah mencapai lapisan muskularis disebut ulkus.

Simpulan

OAINS menghambat produksi prostaglandin dengan menghambat COX (siklooksigenase). Terhambatnya COX menyebabkan penurunan sekresi mukus dan bikarbonat, penurunan aliran darah mukosa, kerusakan vaskular, akumulasi leukosit dan penurunan *cell turnover*, yang pada akhirnya dapat menyebabkan kerusakan mukosa. Selain itu, terjadi peningkatan jumlah neutrofil

yang terlekat pada endotel vaskular yang cepat dan signifikan. Perlekatan neutrofil menyebabkan stasis aliran pada mikrovaskular dan kerusakan mukosa melalui iskemia dan pelepasan *oxygen derived free radicals and proteases*. Cedera topikal menginisiasi erosi inisiasi awal dengan mengganggu pertahanan mukosa epitel lambung. Akan tetapi, dengan absennya prostaglandin merupakan esensi pembentukan ulkus gaster dan duodenum. Studi pada mitokondria dan berbagai sel menunjukkan adanya akumulasi 'ion trapping' atau ion yang terjebak pada sel epitel lambung dengan fosforilasi oksidatif mitokondria yang tidak berpasangan dan inhibisi kerja rantai transpor elektron. Hal ini mengakibatkan tidak terjadinya pembentukan ATP intrasel, toksisitas Ca^{++} selular dan penumpukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) sebagai radikal bebas.

Daftar Pustaka

1. Rani A, Marcellus S, Ari FS. Buku Ajar Gastroenterologi Edisi 1. Jakarta: Interna Publishing; 2011.
2. Bram P, Fandy G, Nelly TW. Patofisiologi dan penanganan gastropati obat anti inflamasi nonsteroid. Manado: Bagian Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi; 2011.
3. Arianto A. Pembuatan kapsul obat golongan anti - inflamasi nonsteroid (ibuprofen) yang tidak mempunyai efek samping dalam lambung dan pengujian disolusi. J Komunikasi Penelitian USU. 2005; 17(5):49–55.
4. Febrianti RV, Wahyuningsih I. Ibuprofen-polivinilpirolidon (pvp) pada tikus putih jantan ulcerogenic effect of ibu profen-polyvinylpyrrolidone (pvp) solid dispersion in rats male. J Pharmacia. 2013; 3(2):29-36.
5. Tarigan P. Buku ajar ilmu penyakit dalam edisi IV. Jakarta: FKUI; 2006.
6. Junqueira L, Jose C. Histologi dasar edisi 10. Jakarta: EGC; 2007.
7. Guyton AC, Hall JE. Buku ajar fisiologi kedokteran edisi 11. Jakarta: EGC; 2011.
8. Sanusi, Iswan A. Tukak lambung. Dalam: Rani, Aziz, Simadibrata M, Syam AF, editors. Buku Ajar Gastroenterologi. Jakarta: Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam; 2011.
9. Neal MJ. At a glance farmakologi medis edisi 5. Jakarta: Erlangga; 2006.
10. Manan C. Gastropati obat antiinflamasi nonsteroid. Dalam: Rani AA, Manan C, Djojoningrat D, Simadibrata MK, Makmun D, AbdullahM, et al, editors. Dispepsia sains dan aplikasi klinik. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen IPD FKUI; 2005.
11. Rani AA, Fauzi A. Infeksi helicobacter pylori dan penyakit gastro-duodenal. Dalam: Sudoyo, Setiyohadi, Alwi, Setiati, editors. Ilmu penyakit dalam jilid I. Jakarta: FKUI; 2006. hlm. 329–331.