

Hubungan Konsumsi OAINS terhadap Gastritis

Fathan Muhi Amrulloh¹, Nurul Utami²

¹Mahasiswa, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Gastritis merupakan suatu inflamasi pada lapisan mukosa dan submukosa lambung. Secara histopatologi dapat ditemukan infiltrasi sel-sel radang pada lapisan tersebut. Gastritis terjadi akibat ketidakseimbangan antara faktor penyebab iritasi lambung atau disebut juga faktor agresif seperti HCl, pepsin, dan faktor pertahanan lambung dengan faktor defensif yaitu mukus bikarbonat. Penyebab ketidakseimbangan faktor agresif- defensif tersebut salah satunya adalah penggunaan obat-obatan golongan obat anti inflamasi non-steroid (OAINS). Obat ini adalah golongan obat yang digunakan untuk mengobati reumatoid arthritis, osteoarthritis, dan meredakan nyeri. Obat anti inflamasi non-steroid merusak mukosa lambung melalui 2 mekanisme utama yaitu topikal dan sistemik. Kerusakan mukosa secara topikal terjadi karena OAINS bersifat lipofilik dan asam, sehingga mempermudah *trapping* ion hidrogen masuk mukosa dan menimbulkan ulserasi. Efek sistemik OAINS lebih penting, yaitu kerusakan mukosa lambung terjadi akibat adanya produksi prostaglandin yang menurun. Prostaglandin khususnya prostaglandin E merupakan substansi sitoproteksi yang amat penting bagi mukosa lambung. Penurunan produksi prostaglandin E tersebut akan menyebabkan terbentuknya lesi akut mukosa lambung dengan bentuk ringan sampai berat.

Kata kunci: Gastritis, OAINS

The Relation of NSAID Consumption to Gastritis

Abstract

Gastritis is an inflammation in mucosal and submucosal layer of stomach. Histopathologically can be found infiltration of inflammatory cells in the layers. The factors that cause gastritis are imbalance of aggressive factors, such as HCl and pepsin, and defensive factors, such as bicarbonat mucous. This imbalance could be caused by consuming non steroid anti-inflammation drugs (NSAID). Non steroid anti-inflammation drugs are a class of drugs used to treat rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and pain. Non-steroidal anti-inflammatory drugs damage stomach mucosa through two main mechanisms, namely topical and systemic. Topical mucosal damage occurs because the characteristics of NSAID are lipophilic and acid, it easily makes hydrogen ions enter mucosal layer and trapped, so it cause mucosal ulceration. Systemic mucosal damage caused by decreasing prostaglandin production. Prostaglandins, especially Prostaglandin E is a substance that is important for citoprotection of the stomach mucosal. The decline in the production of prostaglandin E will cause the formation of acute Stomach mucosal lesions with mild to severe forms.

Keywords: Gastritis, NSAID

Korespondensi: Fathan Muhi Amrulloh, alamat Perumahan Villa Mutiara Blok C Kampung Baru Kedaton Bandar Lampung, HP 082176586615, email Fathanamrulloh@gmail.com

Pendahuluan

Gastritis merupakan suatu inflamasi pada lapisan mukosa dan submukosa lambung. Secara histopatologi dapat ditemukan infiltrasi sel-sel radang pada lapisan tersebut. Hampir 10 persen penduduk dunia menderita gastritis. Berdasarkan penelitian WHO, insiden gastritis di dunia mengalami peningkatan mencapai sekitar 1,8-2,1 juta jiwa per tahun. Sekitar empat juta penduduk Amerika Serikat mengalami gangguan asam lambung dengan tingkat mortalitas sekitar 15.000 orang per tahun, di Indonesia pada tahun 2009 tercatat 30.154 penderita gastritis yang menjalani rawat inap di rumah sakit, yang terdiri dari 12.378 orang laki-laki dan 17.396 orang perempuan. Epidemiologi gastritis di

Provinsi Lampung cukup tinggi yaitu sekitar 134.989 orang atau sekitar 20,92 persen penduduk.^{1,2,3}

Penyebab terjadinya gastritis adalah terjadinya ketidakseimbangan antara faktor agresif yaitu pepsin dan HCl dengan faktor defensif berupa mukus bikarbonat. Penyebab ketidakseimbangan faktor agresif-defensif yaitu adanya infeksi bakteri pada lambung, konsumsi obat anti-inflamasi non-steroid (OAINS), kortikosteroid, dan pola hidup yang buruk.^{4,5,6}

Obat anti inflamasi non-steroid (OAINS) adalah golongan obat yang digunakan untuk mengobati reumatoid arthritis, osteoarthritis, dan meredakan nyeri. Obat golongan ini merupakan suatu kelompok obat yang heterogen, bahkan

beberapa obatada yang berbeda secara kimia. Walaupun demikian, obat-obat ini ternyata mempunyai banyak persamaan dalam efek samping maupun efek terapi. Prototipe obat golongan ini adalah aspirin. Oleh karena itu, banyak golongan dalam obat ini sering disebut obat mirip aspirin.^{7,8,9}

Obat anti inflamasi non-steroid (OAINS) merusak mukosa lambung melalui 2 mekanisme, yaitu topikal dan sistemik. Kerusakan mukosa secara topikal terjadi karena OAINS bersifat lipofilik dan asam, sedangkan efek sistemik OAINS yaitu kerusakan mukosa yang terjadi akibat penurunan produksi prostaglandin secara bermakna.^{10,11}

Isi

Gastritis dapat terjadi akibat adanya ketidakseimbangan antara faktor penyebab iritasi lambung atau disebut juga faktor agresif (pepsin dan HCl) dan faktor defensif (mukus bikarbonat). Penyebab ketidakseimbangan faktor agresif-defensif tersebut antara lain adanya infeksi *Helicobacter pylori* yang merupakan penyebab tersering (30–60%), penggunaan obat-obatan golongan OAINS, obat-obat anti tuberkulosa, kortikosteroid, serta pola hidup dengan tingkat stres tinggi, minum kopi, alkoholisme, dan merokok.^{4,5,6}

Patofisiologi utama kerusakan lambung dan usus dua belas jari akibat penggunaan OAINS adalah gangguan fisiokimia pertahanan mukosa lambung dan inhibisi sistemik terhadap pelindung mukosa lambung melalui inhibisi aktivitas *cyclooxygenase* (COX) mukosa lambung. Obat anti inflamasi non-steroid (OAINS) dapat menghambat sintesis prostaglandin (PG) yang merupakan mediator inflamasi dan mengakibatkan berkurangnya tanda inflamasi. Meskipun demikian, prostaglandin khususnya prostaglandin E sebenarnya merupakan zat yang bersifat protektor untuk mukosa saluran cerna atas. Hambatan sintesis PG akan mengurangi ketahanan mukosa, dengan efek berupa lesi akut mukosa lambung dengan bentuk ringan sampai berat. Obat antiinflamasi non-steroid merusak mukosa lambung melalui 2 mekanisme utama yaitu topikal dan sistemik. Kerusakan mukosa secara topikal terjadi karena OAINS bersifat lipofilik dan asam, sehingga mempermudah *trapping* ion hidrogen masuk mukosa dan menimbulkan

ulserasi. Efek sistemik OAINS lebih penting yaitu kerusakan mukosa lambung terjadi akibat produksi prostaglandin yang menurun.^{7,8,9,10,11}

Prostaglandin merupakan substansi sitoproteksi yang sangat penting bagi mukosa lambung. Sitoproteksi itu dilakukan dengan cara menjaga aliran darah pada mukosa serta meningkatkan sekresi mukosa dan ion bikarbonat. Prostaglandin memperkuat sawar mukosa lambung dengan cara meningkatkan kadar fosfolipid mukosa lambung, sehingga hidrofobisitas permukaan mukosa meningkat, selanjutnya akan mengurangi difusi balik ion hidrogen. Manifestasi klinis gastritis bervariasi dari tanpa gejala, gejala ringan dengan manifestasi tersering yaitu *heartburn*, *dyspepsia*, *abdominal discomfort* dan mual, hingga gejala berat seperti tukak peptik, perdarahan, dan perforasi. Manifestasi klinis lain yang biasa dirasakan pasien adalah mengalami gangguan pada saluran pencernaan atas berupa nafsu makan menurun, perut kembung dan perasaan penuh di perut, muntah, mual dan bersendawa. Jika terdapat perdarahan aktif, dapat terjadi hematemesis dan melena.^{11,12,13}

Kerusakan pertahanan mukosa lambung terjadi akibat efek OAINS secara lokal. Beberapa OAINS bersifat asam lemah, sehingga bila berada dalam lambung yang lumennya bersifat asam (pH kurang dari 3), akan terbentuk partikel yang tidak terionisasi. Selanjutnya partikel obat tersebut akan mudah berdifusi melalui membran lipid ke dalam sel epitel mukosa lambung bersama dengan ion H^+ . Dalam epitel lambung, suasana menjadi netral sehingga bagian obat yang mengalami difusi akan terperangkap dalam sel epitel dan terjadi penumpukan obat pada lapisan epitel mukosa. Pada epitel tersebut selanjutnya terjadi ulserasi, pembentukan PG terhambat, dan terjadi proses inflamasi. Selain itu, adanya gangguan proses fosforilasi oksidatif di mitokondria dapat berakibat pada penurunan produksi *adenosine triphosphate* (ATP), peningkatan *adenosine monophosphate* (AMP), dan peningkatan *adenosine diphosphate* (ADP) dapat mengakibatkan kerusakan sel. Perubahan itu diikuti oleh kerusakan mitokondria, peningkatan produksi radikal oksigen, dan gangguan keseimbangan Na^+/K^+ , sehingga menurunkan ketahanan mukosa lambung. Kondisi ini memungkinkan penetrasi asam, pepsin, empedu, dan enzim

proteolitik dari lumen lambung ke mukosa dan menyebabkan nekrosis sel.^{14,15}

Penghambatan sistemik terhadap pelindung mukosa lambung terjadi melalui inhibisi aktivitas COX mukosa lambung. Prostaglandin berasal dari proses esterifikasi asam arakidonat pada membran sel mempunyai peran penting dalam memperbaiki dan mempertahankan integritas mukosa lambung. Enzim utama yang mengatur pembentukan prostaglandin adalah COX yang mempunyai dua bentuk enzim yaitu COX-1 dan COX-2, kedua enzim tersebut mempunyai karakteristik berbeda berdasarkan struktur dan distribusi jaringan. *Cyclooxygenase-1* yang berada pada lambung, trombosit, ginjal, dan sel endotelial mempunyai peranan penting dalam mempertahankan integritas fungsi renal, agregasi trombosit, dan integritas mukosa lambung. *Cyclooxygenase-2* yang diinduksi oleh rangsangan inflamasi tereksresi pada leukosit, makrofag, sel sinovial, dan fibroblas.^{15,16}

Pada jaringan inflamasi, OAINS memiliki efek menguntungkan melalui penghambatan COX-2 dan efek toksik melalui penghambatan COX-1 yang dapat menyebabkan disfungsi renal dan ulserasi mukosa lambung. Penghambat COX-2 selektif memiliki efek menguntungkan, yaitu menurunkan inflamasi jaringan dan mengurangi efek toksik pada saluran cerna. Namun demikian, golongan obat tersebut memiliki efek samping pada sistem kardiovaskular berupa peningkatan risiko stroke, kelainan sistem kardiovaskular, dan kematian mendadak. Efek samping tersebut berkaitan dengan efek antiplatelet yang minimal oleh penghambat COX-2 karena tidak memengaruhi tromboksan A₂ (TX-A₂). Tromboksan A₂ merupakan suatu agonis trombosit dan vasokonstriktor yang secara selektif menekan prostasiklin endotel.¹⁷

Sebagai konsekuensi inhibitor COX, sintesis leukotrien mengalami peningkatan melalui perubahan metabolisme arakidonat ke 5-*lipoxygenase* (5-LOX). Leukotrien terlibat dalam proses kerusakan mukosa lambung karena menyebabkan inflamasi dan iskemik jaringan. Meningkatnya ekspresi molekul adhesi seperti *intercellular adhesion molecule-1* oleh mediator-mediator proinflamasi menyebabkan aktivasi neutrofil-endotelial. Perlekatan neutrofil tersebut berkaitan dengan patogenesis kerusakan mukosa lambung melalui dua mekanisme utama, yaitu oklusi

mikrovaskular lambung oleh mikrotrombus yang menyebabkan penurunan aliran darah lambung dan iskemik sel serta peningkatan pelepasan radikal oksigen. Radikal bebas tersebut bereaksi dengan asam lemak tak jenuh mukosa lambung dan menyebabkan peroksidasi lemak serta kerusakan jaringan pada lambung. Obat antiinflamasi non-steroid juga memiliki efek lain seperti memperlambat penyembuhan, menurunkan angiogenesis, dan meningkatkan endostatin (faktor antiangiogenik) relatif terhadap *endothelial cell growth factor* (suatu faktor proangiogenik).^{18,19}

Ringkasan

Gastritis merupakan suatu inflamasi pada lapisan mukosa dan submukosa lambung. Penyebab terjadinya gastritis adalah faktor agresif dan defensif yang tidak seimbang. Salah satu penyebab ketidakseimbangan faktor agresif-defensif adalah konsumsi OAINS.

Obat antiinflamasi non-steroid adalah golongan obat yang digunakan untuk mengobati reumatoid arthritis, osteoarthritis, dan meredakan nyeri. Obat antiinflamasi non-steroid merusak mukosa lambung melalui 2 mekanisme yaitu topikal dan sistemik. Kerusakan mukosa secara topikal terjadi karena OAINS bersifat lipofilik dan asam, sedangkan efek sistemik yaitu melalui penghambatan COX-1 sehingga produksi PG terhambat.

Simpulan

Penggunaan OAINS sebagai obat penekan nyeri dapat mempengaruhi terjadinya gastritis melalui dua mekanisme yaitu mekanisme lokal dan sistemik. Pada mekanisme lokal gastritis terjadi karena OAINS bersifat lipofilik dan asam, sehingga mempermudah penangkapan ion hidrogen masuk mukosa lambung dan menimbulkan kerusakan. Pada mekanisme sistemik, gastritis terjadi karena kerusakan mukosa akibat produksi PG yang menurun secara bermakna, dimana PG khususnya PGE merupakan substansi sitoproteksi yang amat penting bagi mukosa lambung.

Daftar pustaka

1. Suwitra M. Pedoman diagnosis dan terapi ilmu penyakit dalam. Denpasar: Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam Fakultas

- Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah; 2013.
2. Djoyoningrat D. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Edisi ke-6. Jakarta: Interna Publishing; 2014.
3. Reihana. Profil kesehatan provinsi lampung. Bandar lampung: Dinas Kesehatan Provinsi Lampung; 2012.
4. Suyata, Bustami E, Bardiman S, Bakry F. A comparison of efficacy between rebamipide and omeprazole in the treatment of nsaid gastropathy. The Indonesian Journal of Gastroenterology Hepatology and Digestive Endoscopy. 2004; 5(3):89-94.
5. Lindseth GN.Gangguan lambung dan duodenum. Dalam: Price SA, Wilson LM. Patofisiologi: konsep klinis proses-proses penyakit. Edisi ke-6. Volume ke-1. Jakarta: EGC; 2002.
6. Tarigan P.Tukak gaster. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editor. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Edisi ke-4. Jilid1. Jakarta: Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam FKUI; 2006.
7. Tjay TH, Raharja K. Obat-obat penting. Jakarta: PT Gramedia; 2005.
8. Mary J. Farmakologi ulasan bergambar. Edisi Ke-2. Jakarta: Widya Medika; 2001.
9. ScheimanJM.Nonsteroidal antiinflammatory drug (nsaid)-induced gastropathy. Dalam: KimK, editor. Acute gastrointestinal bleeding; diagnosis and treatment. New Jersey: Humana; 2006. hlm. 75-93.
10. Becker JC, Domschke W, Pohl T. Current approaches to prevent nsaid-induced gastropathy – cox selectivity and beyond. NewYork: McGraw-Hill; 2004. hlm.587–600.
11. Simadibrata MK.Diagnosis of nsaid gastropathy and its complications. Dalam: Simadibrata MK, Abdullah M, SyamAF, editor. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen IPD FK UI; 2008. hlm. 7-85.
12. WenasNT.Patohysiology and prevention of nsaid gastropathy. Dalam: Simadibrata MK, Abdullah M, Syam AF, editor. Jakarta: Pusat Penerbitan departemen IPD FK UI; 2008. hlm. 4-83.
13. Valle JD.Peptic ulcer disease and related disorders. Edisi Ke-16. Dalam: KasperDL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editor. Harrison's principle of internal medicine.New York: McGraw-Hill. 2012. hlm.62-1746.
14. Blandizzi C. Clinical efficacy of esomeprazole in the prevention and healin of gastrointestinal toxicity associated with nsaid in elderly patients. Drugs Aging. 2008;25(1):197-208.
15. Bertouch J, Stiel D.Non-steroidal anti-inflammatory drugs. Dalam: Yeomans N, editor. NSAIDs and the gastrointestinal track. Edisi Ke-2. Sydney: Sydney NSW 2008.hlm. 6-17.
16. Risser A, Donovan D, Heintzman J, Page T.Nsaid prescribing precautions. Am Fam Physician. 2009;80(12):1371-8.
17. Sing G, Triadafilopoulos G.Appropriate choice of proton pump inhibitor therapy in the prevention and management of NSAID-related gastrointestinal damage. Int J Clin Pract. 2005;59(1):1210-7.
18. Scheiman JM, Cryer B. Panel discussion: treatment approaches to control gastrointestinal risk and balance cardiovascular risks and benefits: proposals and recommendations. Aliment Pharmacol Ther Symp Ser. 2005; 1(1):26-32.
19. Pelletie JM, Lajeunesse D, Reboul P, Pelletier JP.Therapeutic role of dual inhibitors of 5-lox and cox selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. Ann Rheum Dis. 2003;62(1):501-9.