

PATOFISIOLOGI GASTROPATI NSAID

Salomo Garda Utama Simanjuntak¹, Jekson Martiar Siahaan²

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam, ²Departemen Fisiologi

Fakultas Kedokteran Universitas Methodist Indonesia

e-mail: Salomo_gu@yahoo.co.id¹, jekson.siahaan.sked@gmail.com²

ABSTRACT

NSAIDs are first line therapy for arthritis and widely used in cases of trauma, postoperative pain and other aches. But in the use of NSAID drugs whether it is needed as an analgesic or as an anti-inflammatory all have more or less side effects on the gastrointestinal. The occurrence of side effects of NSAIDs on the gastrointestinal tract can be caused by the direct toxic effects of NSAIDs on the gastric mucosa so the mucosa becomes damaged. While the systemic effect is due to the ability of NSAIDs to inhibit the work of COX-1 which catalyzes the formation of prostaglandins. Prostaglandins in the gastrointestinal mucosa function to maintain mucosal integrity, regulate blood flow, mucous secretion, bicarbonate, epithelial proliferation, and mucosal resistance to damage. The clinical spectrum of NSAID gastropathy includes a wide range of clinical conditions, ranging from the mildest form of gastrointestinal discontrol. Endoscopically mucous congestion will occur, small erosions sometimes accompanied by bleeding

Keywords : *Gastropaty NSAID, NSAID*

1. PENDAHULUAN

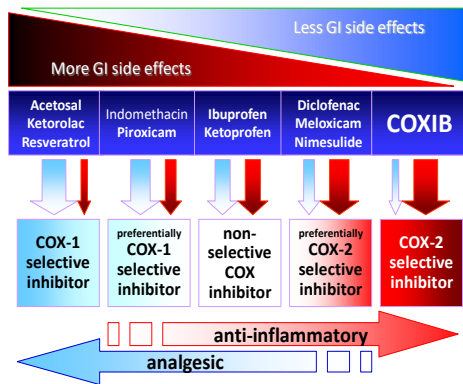
Lambung merupakan organ yang berfungsi menerima makanan dan minuman, menggiling, mencampur dan mengalirkan makanan ke dalam duodenum. Mukosa lambung dapat mengalami gangguan akibat semua jenis makanan, minuman dan obat-obatan secara kontak langsung ataupun sistemik¹.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) merupakan salah satu obat-obatan yang dapat mengganggu mukosa lambung dan obat yang paling sering diresepkan. Mayoritas penggunaan NSAID meningkat sesuai dengan meningkatnya usia dan pada penyakit-penyakit yang berhubungan dengan osteoarthritis, rematik arthritis dan kelainan musculoskeletal. Dimana target dari penanganan nyeri adalah menghilangkan nyeri, peningkatan *functional capacity* dan memperbaiki kualitas hidup.

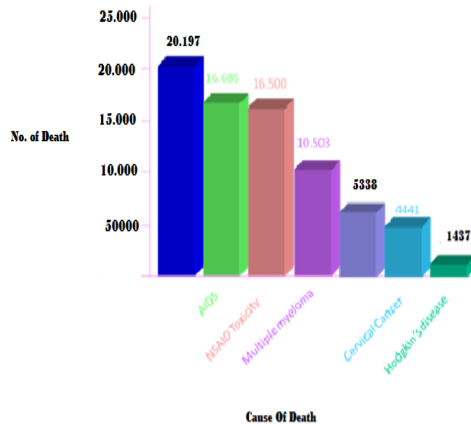
Gastrointestinal side effect akibat NSAID dapat berupa dispepsia, ulkus peptikum dan perdarahan saluran cerna. Obat ini sebagai lini pertama dalam pengobatan arthritis dan digunakan secara luas pada kasus trauma, nyeri pasca pembedahan dan nyeri-nyeri yang lain.

Sebagian besar efek samping NSAID pada saluran cerna bersifat ringan dan *reversible* – hanya sebagian kecil yang menjadi berat yakni tukak peptik, perdarahan saluran cerna dan perforasi. Resiko untuk mendapatkan efek samping NSAID tidak sama untuk semua orang.

Sekitar 20% pasien yang mendapat NSAID akan mengalami *dyspepsia*^{1,2}. Sementara, lambung dilindungi terhadap faktor iritan oleh lapisan mukosa pertahanan lambung². Namun dalam pemakaian obat-obatan NSAID, baik digunakan sebagai analgetik atau sebagai anti inflamasi semuanya mempunyai efek samping terhadap gastrointestinal seperti yang dijelaskan pada gambar 1³.



Gambar 1. Efek samping golongan NSAID terhadap gastrointestinal



Gambar 2. Grafik Penyebab kematian di USA

2. TINJAUAN PUSTAKA EPIDEMIOLOGI

Kelompok usia tua ≥ 65 tahun merupakan populasi tertinggi mencapai 10-20% memakai NSAID setiap hari, penelitian di Alberta Canada menunjukkan 27% pasien usia tua mendapat peresepan NSAID sedangkan Tennessee (USA), 40% penderita usia lanjut menerima sekurang-kurangnya satu NSAID setiap tahun. Pada penelitian dengan membandingkan 2 populasi dengan usia ≥ 65 tahun, pemakaian obat-obatan untuk mencegah ulkus peptikum atau menghilangkan dyspepsia hamper dua kali lipat pada pemakai NSAID (20-26%) regular dibanding tidak pemakai NSAID (11%).

Banyak studi menunjukkan bahwa NSAID meningkatkan resiko komplikasi ulkus peptikum 2-3 kali lipat dan pada beberapa populasi berbeda diperkirakan 15-35% penyebab ulkus peptikum disebabkan NSAID. Di UK tiap tahun diperkirakan 30.000 gangguan gastrointestinal yang serius diakibatkan oleh NSAID dan diperkirakan 12.000 pasien terpaksa dirawat dirumah sakit dan menyebabkan 1.200 kematian. Di USA diperkirakan lebih dari 40.000 penderita tiap tahun dirawat di rumah sakit dan menyebabkan 3.000 kematian pada penderita lanjut usia yang disebabkan oleh pemakaian NSAID seperti dijelaskan pada tabel 1^{4,5}.

Beberapa tahun yang lalu Departemen Kesehatan RI melarang produksi sejumlah merek jamu yang ternyata dicampur dengan NSAID dan bahkan dicampur dengan kortikosteroid yang sering dipakai oleh masyarakat untuk mengatasi keluhan-keluhan rematik, sakit badan atau pegal linu³.

Anatomi Gaster

Epitel gaster terdiri dari rugae yang mengandung *gastric pits*/lekukan berukuran mikroskopis. Setiap rugae bercabang menjadi empat atau lima kelenjar gaster dari sel-sel epitel khusus. Susunan kelenjar tergantung letak anatominya. Kelenjar di daerah cardia terdiri dari <5% kelenjar gaster mengandung mucus dan sel-sel endokrin. Sebagian terbesar kelenjar gaster (75%) terletak didalam mukosa mengandung sel-sel leher mukosa, parietal, chief, endokrin dan sel enterokromafin. Kelenjar pilorik mengandung mucus dan sel-sel endokrin (termasuk sel-sel gastrin) dan didapati di daerah antrum³.

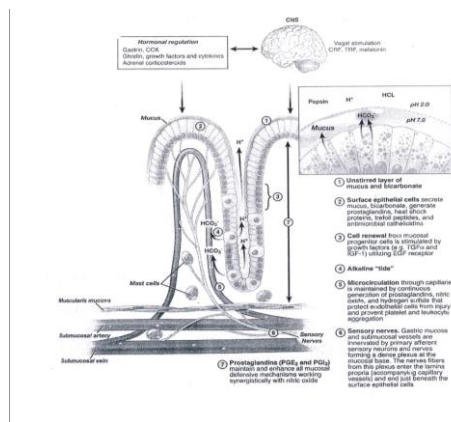
Sel parietal biasanya didapati di daerah leher atau isthmus atau kelenjar oksintik. Sel parietal yang tidak terangsang, punya sitoplasma tubulovesikel dan kanalikuli intraseluler³.

Mekanisme Pertahanan Mukosa Lambung

Didalam kondisi normal integritas mukosa lambung adalah melalui mekanisme pertahanan (*defence mechanism*) yang terdiri dari:

- Faktor Pre Epithelial (Mukus, Bikarbonat, *Phospholipid Barrier*)
- Epithelial Barrier (*Surface Epithelial Cell*, Bikarbonat, Mukus, Fosfolipid, *Trefoil Peptides*, *Prostaglandin PGs*, and *Heat Shock Proteins*), jaringan dibawahnya terdiri dari *progenitor cells* (*Growth Factors*, *PGE2* dan *Surfifin*), selanjutnya *blood flow* merupakan mukosal mikro facials dan endothelial barrier berisi sensori innervasi, prostaglandin (PGs) dan *Nitric Oxide*^{6,7}.

Mekanisme pertahanan mukosa lambung digambarkan pada gambar 3.



Gambar 3. Mekanisme pertahanan lambung

Local Gastric Mucosal Defense Mechanisms

Mekanisme pertahanan membuat mukosa lambung untuk bertahan terhadap paparan berulang faktor-faktor perusak dengan pengaturan PH, osmolalitas dan temperature, termasuk mekanisme pertahanan lokal dan mekanisme hormonal⁷.

Barrier Mukus-Bikarbonat-Fosfolipid.

Barrier Mukus-bikarbonat-fosfolipid merupakan lini terdepan atau "*first line mucosal Defense*". Barrier ini terdiri dari mukus gel, bikarbonat dan surfaktan fosfolipid yang melapisi permukaan mukosa. Pada lapisan ini terdapat bikarbonat yang disekresi ooleh sel-sel epitel untuk mempertahankan lingkungan yang netral (PH 7) pada permukaan sel-sel epitel dan

mencegah penetrasi pepsin dan proses proteolitik^{7,8}.

Mukus disekresi dari permukaan sel-sel epitel dan mengandung air (95%) dan musin (5%) glikoprotein. Struktur dari musin yaitu MUC2, MUC5AC, MUC5B dan MUC6. Pada lambung MUC5AC didapatkan pada sel-sel permukaan epitel kardia, fundus dan antrum. Dan MUC6 didapatkan pada sel-sel fundus dan kelenjar antral. Mukus juga disekresi bersama *low molecular weight trefoil factor family peptides* (TFFs) yang memegang peranan dalam pengumpulan dan membungkus musin⁶.

Sekresi mukus distimulasi oleh hormon-hormon gastrointestinal termasuk gastrin dan sekretin. Bahan ulserogenik seperti aspirin dan empedu menyebabkan hilangnya mukus dan lapisan fosfolipid menyebabkan difusi kembali asam lambung dan kerusakan mukosa⁶.

Sekresi bikarbonat untuk keseimbangan, bersama lapisan mukus membuat gradient PH pada permukaan epitel gaster dan duodenum dan merupakan pertahanan mukosa melawan asam lumen. Barrier Mukus bikarbonat adalah satu-satunya barrier preepitel antara lumen dan epitel. Ketika barrier itu dirusak oleh penyakit, maka mekanisme pertahanan berikutnya akan muncul termasuk netralisasi asam intraseluler, perbaikan epitel secara cepat dan pemeliharaan dan distribusi peredaran darah mukosa^{7,8}

Permukaan Sel Epithelial

Pertahanan mukosa berikutnya disusun oleh lapisan tersusun sel-sel epitel permukaan yang mensekresi mukus dan bikarbonat dan membangkitkan protein PGs, TFFs dan cathelicidins. Karena adanya fosfolipid pada permukaan, sel-sel menjadi hidrofobik, mengusir asam dan *water-soluble* zat-zat perusak. Saling berhubungan dengan kuat, sel-sel epitel permukaan merupakan barrier yang mencegah difusi asam dan pepsin. Sel-sel epitel permukaan secara metabolik dan elektrik bergabung dengan "*gap junction*". *Heat shock protein* dibangkitkan oleh sel-sel epitel gaster merespon stress seperti peningkatan temperature stres oksidatif dan zat sitotoksik. *Heat shock protein* melindungi denaturasi protein dan melindungi sel-sel daripada kerusakan. Aktivasi dari *heat shock*

protein merupakan salah satu respon mekanisme proteksi mukosa antacid hydroalcalite. *Heat shock Proteins* respons terhadap stres seperti peningkatan temperatur, oxidative stres dan toxic agent. Katelisinidin and Bethadefesins adalah suatu kationik peptida yang berperan sebagai defensif sistem pada permukaan mukosa untuk mencegah kolonisasi bakteri dan dapat mempercepat penyembuhan ulkus^{7,8}.

Continuous cell renewal dari sel-sel mukosa progenitor.

Continuous cell renewal dari sel-sel mukosa progenitor memelihara integritas struktur mukosa. Epitel secara terus menerus diperbaharui oleh sel-sel progenitor yang memungkinkan pemindahan sel-sel permukaan yang rusak atau menua.pemindahan sempurna epitel permukaan gaster memakan waktu 3-7 hari⁶.

Proliferasi sel pada sel-sel progenitor dikontrol oleh *growth factor*. Reseptor *growth factor* utama mengekspresikan sel-sel progenitor gaster adalah *epidermal growth factor receptor* (EGF-R), dan factor mitogenic utama yang mengaktifasi reseptor ini adalah *transforming growth factor a* (TGF-a) dan *insulin-like growth factor-1*^{6,8}

Alkaline tide.

Alkaline tide terjadi karena stimulasi sel parietal yang mensekresi asam hidroklorida ke dalam lumen glandula gaster beramaan dengan sekresi bikarbonat kedalam interstitium dan lumen berdekatan dengan pembuluh darah kapiler^{6,7}.

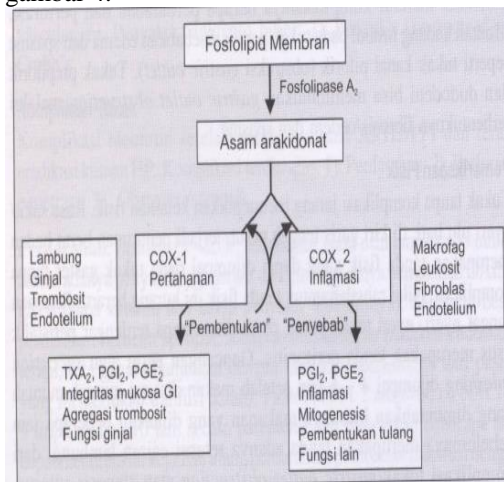
Mikrosirkulasi mukosa.

Mikrosirkulasi mukosa esensial untuk mengantarkan oksigen dan nutrisi dan menyingkirkan zat-zat toksik. Ketika mukosa gaster terekspos dengan zat iritan atau difusi asam kembali, terjadi peningkatan aliran darah di mukosa. Peningkatan ini membuat pembersihan dan atau dilusi dari asam yang berdifusi ulang dan atau zat berbahaya. Respon ini seperti sangat penting untuk pertahanan mukosa karena pembersihan melalui mekanisme retriksi aliran darah menyebabkan kemerahan akibat nekrosis.

Microvessel potensial untuk vasodilator seperti *nitric oxide* (NO) dan prostasiklin (PGI2) dimana memproteksi kerusakan mukosa serta menghambat fase konstriktor seperti leukotrin, C4, Tromboksan A2 dan endotelin Sel Epitel permukaan^{7,8}.

Generasi PGE2 dan PGI2 yang kontinyu.

Generasi PGE2 dan PGI2 yang kontinyu oleh mukosa sangat penting untuk memelihara kekuatan mukosa dan menjaga dari zat-zat ulserogenik dan nekrotik. Hampir semua mekanisme pertahanan mukosa distimulasi dan atau di fasilitasi oleh PGs. PGs menghinibisi sekresi asam, menstimulasi mukus, bikarbonat dan sekresi fosfolipid, meningkatkan aliran darah mukosa dan mempercepat perbaikan epitel dan penyembuhan mukosa. PGs juga menghinibisi aktivasi sel mast dan leukosit dan perlekatan platelet ke endotel vaskuler^{7,8} mekanisme pembentukan PGE2 dan PGI2 dapat dilihat pada gambar 4.



Gambar 4. Skema pembentukan prostaglandin E2 (PGE2) dan Prostacyclin (PGI2)⁴

Faktor pertahanan mukosa gastroduodenal Epitel gaster mengalami iritasi terus menerus oleh 2 faktor perusak⁴:

1. Perusak endogen (HCL, pepsinogen /pepsin dan garam empedu);
2. Perusak eksogen (obat-obatan, alkohol dan bakteri

Sistem pertahanan mukosa gastroduodenal terdiri dari 3 rintangan yakni : pre epitel, epitel, post epitel / sub epitel. Lapisan pre epitel berisi mucus- bikarbonat bekeja sebagai rintangan fisikokemikal terhadap molekul seperti ion hydrogen, mucus yang disekresi sel epitel permukaan mengandung 95% air dan campuran lipid dengan glikoprotein. Mucin, unsur utama glikoprotein dalam ikatan dengan fosfolipid , membentuk lapisan penahan air/hidrofobik dengan asam lemak yang muncul keluar dari membran sel. Lapisan mukosa yang tidak tembus air merintang difusi ion dan molekul seperti pepsin. Bikarbonat memiliki kemampuan mempertahankan perbedaan PH yakni pH 1-2 didalam lumen lambung dengan pH 6-7 didalam sel epitel. Sekresi bikarbonat dirangsang oleh Ca⁺, prostaglandin cholinergic dan keasaman lumen^{3,5}.

Sel epitel permukaan adalah pertahanan kedua dengan kemampuan^{3,5} :

- menghasilkan mukus
- transportasi ionik sel epitel serta produksi bikarbonat yang dapat mempertahankan pH intraseluler (pH 6-7)
- intracellular tight junction

Bila pertahanan pre epitel dapat ditembus oleh faktor agresif maka sel epitel yang berbatasan dengan daerah yang rusak berpindah/ migrasi memperbaiki kerusakan/ restitusi. Kerusakan berat yang tidak dapat diperbaiki melalui proses restitusi dilaksanakan melalui proliferasi sel. Regenerasi sel epitel diatur oleh prostaglandin dan TGF α ^{3,5}.

Prostaglandin yang banyak ditemukan pada mukosa lambung dihasilkan dari metabolisme asam arakidonat memegang peran sentral pada pertahanan dan perbaikan sel epitel lambung, menghasilkan mukus-bikarbonat, menghambat sekresi sel parietal, mempertahankan sirkulasi mukosa dan restitusi sel epitel⁶.

Fisiologi sekresi gaster

HCl dan pepsin produk yang paling utama yang dapat menimbulkan kerusakan mukosa lambung. Sekresi asam basal dalam pola sirkadia, tertinggi terjadi pada malam hari dan terendah pada pagi hari. Faktor kolinergik melalui nervus vagus dan faktor histaminergik

melalui sumber lokal digaster mempengaruhi produksi asam basal tersebut. Sekresi asam akibat perangsangan dihasilkan dalam tiga fase yang berbeda tergantung sumber rangsang (sefalik, gastrik dan intestinal).^{3,4}

Penglihatan, penciuman dan rasa dari makan merupakan komponen fase sefalik melalui perangsangan nervus vagus. Fase gastrik terjadi pada saat makanan masuk kedalam lambung, komponen sekresi adalah kandungan makanan yang terdapat di dalamnya (asam amino dan amino bentuk lain) yang secara langsung merangsang sel G untuk melepaskan gastrin yang selanjutnya mengaktivasi sel-sel parietal melalui mekanisme langsung maupun mekanisme tidak langsung. Peregangan dinding lambung memicu pelepasan gastrin dan produksi asam^{3,4}.

Fase terakhir (intestinal) sekresi asam lambung dimulai pada saat makanan masuk kedalam usus dan diperantarai oleh adanya peregangan usus dan pencampuran kandungan makanan yang ada^{3,4}.

Beberapa cara untuk menghambat sekresi asam juga berlangsung bersamaan. Somatostatin, suatu hormon gastrointestinal yang dilepaskan sel-sel endokrin didapati pada mukosa gaster (sel-sel D) dalam rangka merespon HCl. Somatostatin dapat menghambat produksi asam melalui mekanisme langsung (sel-sel parietal) maupun tidak langsung (menurunkan pelepasan histamine dari sel-sel seperti enterokromafin (ECL) dan menimbulkan pelepasan gastrin melalui sel-sel G). Faktor rangsang tambahan yang dapat mengimbangi sekresi asam, antara lain neural (sentral dan perifer) dan hormonal (sekretin dan kolesistokinin). Dalam keadaan fisiologi fase-fase tersebut berlangsung secara bersamaan^{3,4,5}.

3. PEMBAHASAN NSAID

Obat anti inflamasi nonsteroid (NSAID) adalah penyebab utama morbiditas dan mortalitas penyakit gastrointestinal. Obat ini banyak dipergunakan oleh pasien baik diperoleh melalui resep dokter maupun membeli sendiri di toko-toko obat. Pemakaian obat anti inflamasi nonsteroid ini dimulai dengan Aspirin sejak tahun 1899 dan sejak 2 dekade terakhir ini

pemakaian obat ini meningkat secara dramatik, hal ini disebabkan oleh meningkatnya kelompok usia lanjut, pemasaran yang agresif dari perusahaan farmasi serta indikasi penggunaan NSAID di bidang kardiologi dan neurologi^{1,7}.

Terjadinya efek samping NSAID terhadap saluran cerna dapat disebabkan oleh efek toksik langsung NSAID terhadap mukosa lambung sehingga mukosa menjadi rusak. Sedangkan efek sistemik disebabkan kemampuan NSAID menghambat kerja COX-1 yang mengkatalisis pembentukan prostaglandin. Prostaglandin pada mukosa saluran cerna berfungsi menjaga integritas mukosa, mengatur aliran darah, sekresi mukus, bikarbonat, proliferasi epitel, serta resistensi mukosa terhadap kerusakan^{6,9}.

Patogenesis NSAID memicu kerusakan gaster : sintesis prostaglandin dan peran COX-1 dan COX-2 pada pertahanan mukosa gaster.

COX-1 dan COX-2 merupakan enzim kunci untuk biosintesis PGs. COX-1 secara umum terdapat di beberapa jaringan, dimana COX-2 hanya sedikit dan tidak ada di kebanyakan jaringan tapi secara cepat terinduksi merespon *growth factor* dan sitokin. COX-1 yang berperan dalam sintesa PG, sebagian besar bertanggung jawab pada memelihara kekuatan mukosa gaster. Kerusakan gaster diperkirakan berhubungan dengan inhibisi produksi PG mukosa gaster oleh COX-1. Anggapan ini lebih lanjut didukung oleh fakta bahwa COX-2, tidak menghambat COX-1 pada dosis terapi, tidak mempengaruhi produksi PG mukosa. Tetapi inhibitor selektif COX-1 (SC-560) juga tidak menyebabkan kerusakan hebat pada lambung, walaupun menghambat produksi PG pada mukosa gaster. Sebaliknya kombinasi pemberian inhibitor selektif COX-1 dan COX-2 menyebabkan kerusakan mukosa. Data ini menentang anggapan bahwa hanya COX-1 yang memegang peranan pemeliharaan di lambung^{4,6,8}.

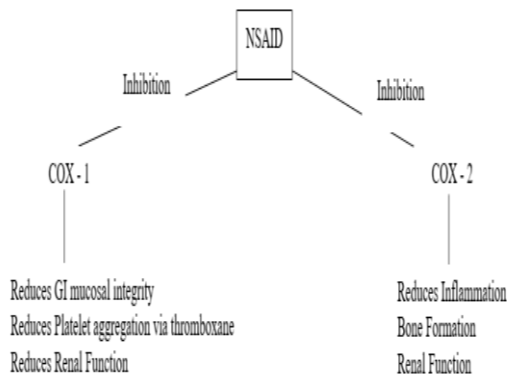
Untuk mengurangi efek samping NSAID pada saluran cerna dapat dilakukan beberapa hal seperti meminum NSAID bersamaan dengan *proton pump inhibitor* (PPI), misoprostol (analog prostaglandin), histamine-2 reseptor antagonis (H2 *reseptor antagonis*), dan memilih NSAID spesifik inhibitor COX-2^{2,5,8}.

PATOFISIOLOGI

Efek samping NSAID pada saluran cerna tidak terbatas pada lambung. Efek samping pada lambung memang yang paling sering terjadi. NSAID merusak mukosa lambung melalui 2 mekanisme, yakni *topical* dan *sistemik*. Kerusakan mukosa secara topical terjadi karena NSAID bersifat asam dan lipofilik, sehingga mempermudah *trapping* ion hydrogen masuk ke dalam mukosa dan menimbulkan kerusakan. Efek sistemik NSAID tampaknya lebih penting, yaitu kerusakan mukosa terjadi akibat produksi prostaglandin menurun. NSAID secara bermakna menekan prostaglandin.^{9,10}

Seperti diketahui, prostaglandin merupakan substansi sitoprotektif yang amat penting bagi mukosa lambung. Efek sitoproteksi ini dilakukan dengan cara menjaga aliran darah mukosa, meningkatkan sekresi mukosa dan ion bikarbonat, dan meningkatkan epithelial defense. Aliran darah mukosa yang menurun menimbulkan adhesi netrofil pada endotel pembuluh darah mukosa dan memacu lebih jauh proses imunologis. Radikal bebas dan protease yang dilepaskan akibat proses imunologis tersebut akan merusak mukosa lambung seperti dijelaskan pada gambar 5^{7,10}.

Kerusakan mukosa akibat hambatan produksi prostaglandin pada penggunaan NSAID melalui 4 tahap, yaitu^{4,8,11}: Menurunnya sekresi mukus dan bikarbonat, terganggunya sekresi asam dan proliferasi sel-sel mukosa, berkurangnya aliran darah mukosa dan kerusakan mikrovaskuler yang diperberat oleh kerjasama platelet dan mekanisme koagulasi. Endotel vaskuler secara terus menerus menghasilkan vasodilator prostaglandin E dan I, yang apabila terjadi gangguan atau hambatan (COX-1) akan timbul vasokonstriksi sehingga aliran darah menurun yang menyebabkan nekrose epitel. Hambatan COX-2 menyebabkan peningkatan perlekatan leukosit PMN pada endotel vaskuler gastroduodenal dan mesenterik, dimulai dengan pelepasan protease, radikal bebas oksigen sehingga memperberat kerusakan epitel dan endotel. Perlekatan leukosit PMN menimbulkan statis aliran mikrovaskuler, iskemia dan berakhir dengan kerusakan mukosa/tukak peptik^{5,10,12}.



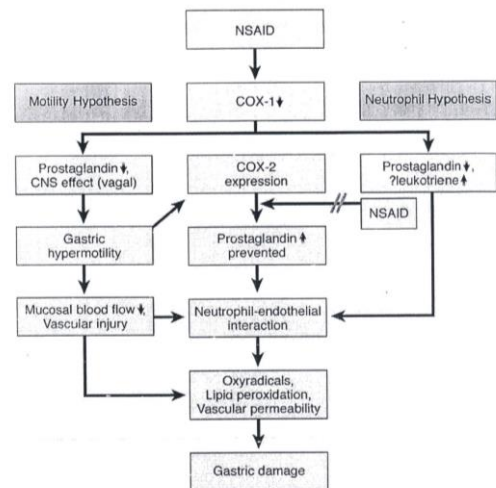
Gambar 5. Mekanisme NSAID melalui COX (Keypoint)

Sebagian besar penyakit di bidang reumatologi ditandai dengan adanya inflamasi sebagai respon tubuh terhadap adanya kerusakan jaringan dan inflamasi tersebut akan menimbulkan rasa nyeri. Nyeri juga merupakan keluhan yang paling sering dijumpai dan yang mendorong seorang pasien untuk berobat pada dokter. Pada proses inflamasi dilepaskan sejumlah mediator inflamasi seperti prostaglandin, bradikinin, leukotrien, interleukin, histamine, serotonin, tumor nekrosis factor alfa dan lain-lain. NSAID bekerja terutama dengan cara menghambat pembentukan prostaglandin dan leukotrien, sehingga dapat mencegah/mengurangi terjadinya inflamasi. Disamping itu ada juga NSAID yang bekerja menghambat bradikinin^{2,4,10}.

Prostaglandin mempunyai fungsi utama mengatur proses fisiologis serta sebagai mediator nyeri dan inflamasi. Prostaglandin G₂ (PGG₂) merupakan yang pertama dibentuk dari asam arakidonat dan sangat tidak stabil. Selanjutnya PGG₂ ini akan direduksi oleh enzim siklooksigenase (COX) menjadi prostaglandin H₂ (PGH₂) dan pada akhirnya akan dikonversi lagi menjadi prostaglandin D₂ (PGD₂), prostaglandin I₂ (PGI₂), prostaglandin E₂ (PGE₂), prostaglandin F₂ (PGF₂) dan tromboksan A₂ (TxA₂) oleh enzim isomerase.

Jenis prostaglandin yang akan terbentuk tergantung dari jenis jaringan, karena setiap jaringan mempunyai enzim isomerase yang berbeda. Misalnya pada platelet akan membentuk tromboksan A₂, sedangkan PGI₂ dibentuk oleh sel endotel pembuluh darah^{2,7,12}.

Efek terapeutik dan efek samping yang timbul akibat penggunaan NSAID berkaitan dengan aktivitas obat tersebut yang menghambat aktivitas enzim (COX) dalam sintesis prostaglandin, seperti dijelaskan pada gambar 6. Enzim siklooksigenase bekerja mengubah asam arakidonat menjadi prostaglandin (PG), disamping itu juga ada enzim lipooksigenase yang juga merubah asam arakidonat menjadi leukotrien (LT). asam arakidonat sendiri berasal dari membrane fosfolipid yang dihidrolisis oleh enzim fosfolipase A₂^{2,6,9,11}.

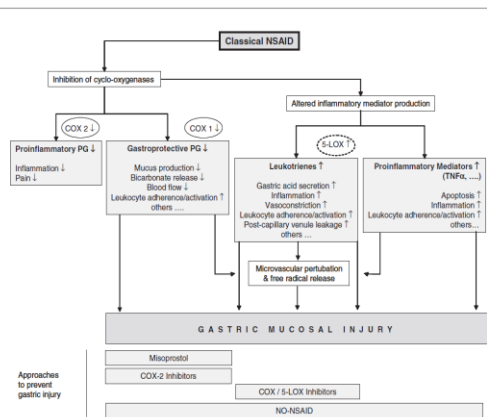


Gambar 6. Kerusakan gaster diakibatkan dihambatnya enzim COX-1 dan COX-2

Enzim COX-1 merupakan bentuk konstitutif dan terutama banyak diekspresikan pada sebagian besar jaringan, platelet, ginjal dan mukosa lambung, bertanggung jawab untuk proteksi mukosa lambung, regulasi aliran darah di ginjal serta agregasi trombosit. Sementara enzim COX-2 terutama diekspresikan pada jaringan yang mengalami inflamasi dan berperan terhadap rangsangan yang terjadi akibat proses inflamasi seperti oleh sitokin proinflamasi,

faktor pertumbuhan dan liposakarida bakteri. Disamping itu juga COX-2 juga diekspresikan pada sel endotel dan otot polos pembuluh darah, sel podosit intraglomerular, pada ovarium dan uterus serta pada tulang, yang mengatur peran fisiologis organ tersebut. Enzim COX-1 dan COX-2 juga dijumpai pada jaringan sinovium pasien rheumatoid arthritis dan osteoarthritis^{4,6,9}.

Dengan demikian COX-1 dan COX-2 mempunyai fungsi yang saling tumpang tindih dan berperan penting dalam menjaga homeostatis tubuh. Enzim COX-1 aktivitasnya relatif konstan dalam menjaga fungsi homeostatis tubuh, sebaliknya enzim COX-2 aktivitasnya dapat meningkat menjadi 10-80 kali lipat selama proses inflamasi dan proses patologis lainnya. Perbedaan lainnya adalah, enzim COX-1 banyak terdapat pada retikulum endoplasma, sedangkan enzim COX-2 sebanyak 80-90% terdapat pada membrane nucleus^{3,4,8}. Kerusakan mukosa gaster akibat inhibisi COX dapat dilihat pada gambar 7.



Gambar 7. Patofisiologi kerusakan mukosa gaster²

Mekanisme NSAID dalam hal membuat kerusakan pada GI tract :

1. Perdarahan saluran cerna akibat Inhibisi tromboxan dan produksi dari platelet selanjutnya menghambat agregasi platelet dan meningkatkan *bleeding time*.
2. Gangguan pada pertahanan mukosa dan perbaikannya : Dengan menghambat sintesis prostaglandin yang menyebabkan penurunan mukus dan

sekresi bikarbonat serta menimbulkan vaso konstriksi.

3. Mengganggu perbaikan mukosa lambung : Inhibisi dari mekanisme perbaikan mukosa lambung yang mengakibatkan menghambat sel proliferasi, meningkatkan apoptosis dan menghambat angiogenesis.
4. Pembentukan erosi gastrointestinal dan ulkus Akibat iritasi topikal yang mengakibatkan peningkatan gastrointestinal permeabilitas, penurunan gel hidrofobisitas, terganggunya oksidatif post proliferasi pada mitokondria.
5. Timbul gangguan atau *damage* pada pembuluh darah akibat peningkatan adhesi molekul, akumulasi dari leukosit dan kerusakan dari sel endothel

Adapun faktor resiko NSAID menyebabkan gastritis dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 1. Faktor Resiko NSAID untuk memicu Kerusakan GI

Umur > 65 years	Merokok
Sedang mengkonsumsi prednison	Dosis NSAID bertambah
Pemakai NSAID – menyebabkan efek GI pernah dirawat di RS akibat gangguan GI	konsumsi NSAID jangka panjang tingkat keparahan penyakit komorbid
Riwayat penyakit ulkus peptic	Adanya penyakit komorbid
Sedang mengkonsumsi antikoagulan	Status fungsional buruk
Minum alkohol berlebihan	

Diagnosis Gastropati NSAID

Spektrum klinis gastropati NSAID meliputi suatu keadaan klinis yang bervariasi sangat luas, mulai yang paling ringan berupa keluhan gastrointestinal discontrol. Secara endoskopik akan dijumpai kongesti mukosa, erosi-erosi kecil kadang-kadang disertai perdarahan. Lesi seperti ini dapat sembuh sendiri. Kemampuan mukosa mengatasi lesi-lesi ringan akibat rangsang kimiawi sering disebut adaptasi mukosa. Lesi yang lebih berat dapat berupa erosi dan tukak

multiple, perdarahan luas, dan perforasi saluran cerna^{1,9,12}.

Secara endoskopis dapat dikenali dengan skor Lanza seperti pada gambar 8.



Gambar 8. Skor lanza

Skor lanza menilai kerusakan berupa erosi, ulkus dan perdarahan mukosa sebagai berikut:

Grade 0 = Normal

Grade 1 = one submucosal hemorrhage or superficial ulceration

Grade 2 = more than one submucosal hemorrhage or superficial ulceration, but not numerous or widespread

Grade 3 = numerous areas with submucosal hemorrhages or superficial ulceration

Grade 4 = widespread involvement of the stomach, with submucosal hemorrhage or superficial ulceration, invasive ulcer of any size

DAFTAR PUSTAKA

- Wallace JL, Vong L. NSAID-induced gastrointestinal damage and the design of GI-sparing NSAIDs. *Current opinion in investigational Drugs* 2008 (11):1151-1156
- Wallace JL. How do NSAIDs cause ulcer disease? *Bailliers Clinical Gastroenterology*; vol 14, No1. pp. 147-159, 2000.

- Tarigan P. Tukak Gaster. In: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, dkk, eds. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jakarta. Penerbit InternaPublishing. 2009. p 640-6
- Valle JD. Peptic ulcer disease and related disorders. In: Fauci AS, Braunwald E. Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, et al, *Harrison's principles of internal medicine*, 16th, vol 1. New York: Mc Graw Hill inc; 2008. P.1649;1-7
- Ji KY, Hu FL. Interaction or relationship between *Helicobacter pylori* and non steroidal anti-inflammatory drugs in upper gastrointestinal diseases. *World J gastroenterol* 2006;12(24):3789-3792
- Al Mofleh IA, Al Rashed RS. Nonsteroidal, anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal injuries and related Adverse Reactions : Epidemiology, Pathogenesis and management. *The Saudi Journal of Gastroenterology* 2007 13(3):107-13.
- Tourkey JM . Gastric Ulcer's diseases pathogenesis, complications and strategies for Prevention. *Webmedcentral GASTROENTEROLOGY* 2011;2(3):WMC001684
- Hernandez-Diaz S, Rodriguez LAG. Steroids and Risk of Upper Gastrointestinal Complications. *Am J Epidemiol* vol 153, No.11, 2001
- Carr DB, Francia MB. Non-steroidal antiinflammatory Agents- Benefits and New Developments for Cancer Pain. *Touch briefing* 2008
- Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced Ulcers. *The American journal of Gastroenterology* vol 93, No11, 1998.
- Becker JC, Domschke W, Pohle T. Current approaches to prevent NSAID-induced Gastropathy-cox selectivity and Beyond. *Br j Clin Pharmacol*;58(6):587-600.
- Classen M, Tytgat GNJ, Lightdale CJ. in : gastric ulcer. *Gastroenterological endoscopy*. 2010;505-509
- Sinha M, Gautam L, Shukla PK, Kaur P, Sharma S, Singh TP. Current perspectives in NSAID-induced gastropathy. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:258209.

14. Kim SG, Jung HK, Lee HL, Jang JY, Lee H, Kim CG, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea, 2013 revised edition. J Gastroenterol Hepatol. 2014;29:1371–86.
15. Chung WC, Jeon EJ, Kim DB, et al. Clinical characteristics of *Helicobacter pylori*-negative drug-negative peptic ulcer bleeding. World J Gastroenterol 2015;21:8636–8643.
16. Iijima K, Kanno T, Koike T, Shimosegawa T. *Helicobacter pylori*-negative, non-steroidal anti-inflammatory drug: negative idiopathic ulcers in Asia. World J Gastroenterol 2014;20:706–713.
17. Malfertheiner P. The intriguing relationship of *Helicobacter pylori* infection and acid secretion in peptic ulcer disease and gastric cancer. Dig Dis 2011;29:459–464.