

Penyakit Peptik dan Misoprostol

Mariana Raini dan Ani Isnawati

Puslitbang Biomedis dan Farmasi

Badan Litbang Kesehatan Depkes RI

e-mail: mariana_raini@litbang.depkes.go.id

Abstract

Peptic mucus synthesizes especially prostaglandine E₂ and I₂. Prostaglandine E₂ and I₂ can impede acid secretion and stimulate mucus and bicarbonate secretion. Misoprostol, a synthetic methyl ester analogue of prostaglandin is both a powerful inhibitor of gastric secretion and is able to protect the gastroduodenal mucosa from damage. Misoprostol and other prostaglandine derivatives can be alternative drug of peptic ulcer relapse because the methyl ester of prostaglandin exerts an antisecretion and protective effects on peptic mucus. The clinical effectiveness of misoprostol is comparable to cimetidine in short term treatment of peptic and duodenum ulcer as well as reducing duodenal ulcer relapse. Misoprostol may prevent gastrointestinal and peptic ulcer in long term treatment of Non Steroid Anti Inflammation Drug. The side effect of misoprostol is cervix maturation and uterotonic. This article describes misoprostol effectiveness on peptic and duodenum ulcer treatment.

Key Words : Misoprostol, Peptik ulcer, Sitoproteksi

Pendahuluan

Penyakit peptik dapat dikelompokkan menjadi *ulkus peptikum* (duodenum, lambung, esofagus, jejunum dan ileum) serta dispepsia non-ulkus baik dengan kelainan organik seperti gastritis, duodenum dan esofagitis maupun tanpa kelainan organik atau tidak terdeteksi¹.

Pada mukosa lambung dan duodenum ada keseimbangan antara faktor agresif /perusak dan faktor defensif (ketahanan mukosa). Mekanisme ini sangat penting untuk fungsi dan integritas mukosa. Faktor agresif utama adalah asam lambung dan pepsin yang mempunyai peran dominan bila terjadi hipersekresi seperti pada tukak duodenum. Sedangkan faktor ketahanan mukosa lambung (sitoproteksi) berperan untuk mempertahankan integritas mukosa

dan dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti :

1. Mukus (glikoprotein) dan bikarbonat (perintang mukus) yang berfungsi melindungi mukosa terhadap efek asam dan pepsin, empedu dan zat perusak luar seperti salisilat dan OAINS (Obat Anti Inflamasi Non Steroid) lain.
2. Resistensi mukosa yang ditentukan oleh regenerasi sel, potensial listrik membran mukosa dan kemampuan penyembuhan luka. Potensial listrik akan turun oleh empedu atau salisilat sehingga kemampuan proliferasi sel mukosa pada ulkus kronik rendah.
3. Aliran darah mukosa yang menjamin pasokan oksigen dan nutrisi cukup. Tiap penurunan baik lokal maupun sistemik akan menimbulkan anoksia sel, penurunan ketahanan mukosa dan mempermudah ulserasi.

4. Prostaglandin yang dihasilkan mukosa lambung dan duodenum penting untuk ketahanan mukosa (efek sitoprotektif) dengan meningkatkan sekresi mukus dan bikarbonat, mempertahankan pompa natrium, stabilitas membran sel dan meningkatkan aliran darah mukosa.

Pembentukan Tukak

Pada keadaan normal, asam lambung dan pepsin tidak merusak mukosa lambung dan duodenum, akan tetapi bila karena suatu sebab mukosa rusak (misalnya karena salisilat, empedu, iskemia) maka akan terjadi difusi balik ion hidrogen dari lumen masuk kedalam mukosa dan menimbulkan reaksi berantai yang menyebabkan kerusakan mukosa. Proses perusakan ini melalui reaksi-reaksi antara lain :

1. Pelepasan pepsin dalam jumlah besar dan masuknya ion natrium dan protein plasma ke dalam lumen.
2. Pelepasan histamin
3. Peningkatan sekresi asam lambung oleh sel parietal
4. Peningkatan permeabilitas kapiler, edema dan perdarahan
5. Rangsangan parasimpatik lokal yang menyebabkan sekresi asam lambung makin tinggi dan tonus muskularis mukosa naik sehingga kongesti vena makin hebat dan menimbulkan perdarahan. Lingkaran keadaan ini mengakibatkan kerusakan mukosa makin lanjut dan dapat terjadi erosi superfisial atau ulserasi.

Tukak Duodenum²

Hipersekresi merupakan satu dari faktor-faktor penyebab tukak duodenum. Selain itu, tukak duodenum dapat juga terbentuk karena tidak terjadi hipersekresi asam, hal ini dimungkinkan karena respons abnormal berlebihan terhadap rangsangan sub maksimal dari sel-sel sek-

retorik dengan massa normal atau respons dari sel-sel parietal dengan massa lebih besar dari normal. Bukti yang ada menunjukkan bahwa subyek tukak duodenum memiliki massa sel-sel sekretorik yang lebih besar dari pada orang normal. Tukak duodenum biasanya berhubungan dengan rasa sakit yang muncul 2 jam setelah makan, akan diperberat oleh makanan-makanan yang asam dan meningkatkan rasa nyeri seperti halnya (alkohol dan kopi). Akibat tukak ini, penderita dapat terbangun antara pukul 1-2 pagi hari serta melibatkan kerusakan mukosa yang umumnya pada bagian awal tukak duodenum dan berkaitan dengan reaksi peradangan. Paling banyak terjadi pada orang muda dan lebih dominan pada pria serta cenderung timbul dalam situasi stress. Penyakit ini bersifat kambuhan tetapi cenderung sembuh (meskipun tanpa pengobatan) dan dengan sendirinya berhenti untuk jangka waktu yang panjang.

Penatalaksanaan mencakup tindak menghindari stimulan atau iritan, makan sedikit tapi sering kecuali ada komplikasi yang memerlukan tindakan bedah. Pengobatan yang biasanya ditujukan untuk mengurangi sekresi asam lambung yaitu dengan cara menetralkan menggunakan antasida atau menurunkan sekresi dengan penyekat reseptor H_2 , muskarinik atau penghambat pompa proton maupun untuk meningkatkan proteksi mukosa lambung-duodenum. Proses ini tanpa mempengaruhi sekresi asam lambung (obat sitoproteksi) dengan analog prostaglandin, sukrafat dan bismutkoloidal atau karbenoksolondan setraksat serta sedatif-hipnotik pada stress yang meningkat.

Tukak Lambung³

Pada tukak lambung nyeri timbul 0,5 – 1 jam setelah makan, diperingan oleh alkali atau muntah. Tukak ini juga

berkaitan dengan reaksi peradangan. Dalam praktek gejalanya seringkali tumpang tindih dan sulit dibedakan antara tukak lambung dan duodenum, konfirmasi dengan endoskopi. Tukak pepylorus seperti tukak duodenum biasanya karena tingkat keasaman yang tinggi, sedangkan pada bagian lambung lain mungkin tingkat keasaman normal atau rendah. Biasanya terjadi pada usia pertengahan atau lebih tua dan dalam kelompok sosial ekonomi rendah serta merokok. Perubahan ketahanan mukosa dan refluks empedu mungkin berperan. Penatalaksanaan sama dengan tukak duodenum. Bagi perokok berhenti merokok dapat mempercepat penyembuhan.

Tukak Stress

Tukak lambung superfisial atau erosi mungkin terjadi pada luka bakar hebat, sepsis, luka kepala atau trauma ganda. Tukak ini biasanya melibatkan perdarahan dan fatal pada penyakit berat. Penatalaksanaan terbaik adalah mengatasi masalah medis yang mendasar dan pencegahan dengan antasida atau simetidin. Bila terjadi perdarahan meskipun menggunakan profilaksi maka vagotomi atau gastrektomi mungkin dibutuhkan.

Gastritis Erosif

Penggunaan aspirin, kortikosteroid, alkohol, dan OAINS dapat menimbulkan erosi gastrik atau memperberat tukak duodenum. Berbagai senyawa ini dapat merusak perintang mukosa dengan gejala rasa terbakar epigastrik dan kadang disertai mual.

Refluks esofagitis

Disebabkan oleh refluks isi lambung ke dalam esofagus yang dengan endoskopi mungkin tidak menunjukkan kelainan, bisa terjadi pada berbagai usia dan jenis kelamin (biasanya pada balita).

Gejalanya meliputi nyeri epigastrik, *heartburn*, regurgitasi dan lebih besar dari penderita bila penderita menekuk badannya atau pada tahap lanjut kehamilan. Makanan dan faktor lain yang menurunkan tonus sfinkter esofagus seperti: alkohol, coklat, dan rokok cenderung memperberat gejalanya.

Penatalaksanaan meliputi diet yang tidak menurunkan tonus sfinter esofagus atau meningkatkan sekresi asam lambung, puasa malam hari, elevasi kepala tempat tidur, penurunan bobot badan, penggunaan antasida, metoklopropamid dan penyekat reseptor H₂.

Peranan Prostaglandin ^{4,5}

Prostaglandin diduga mempunyai peranan penting untuk mempertahankan mukosa saluran cerna terhadap pengaruh sekitarnya. Banyak zat iritan yang didapatkan pada mukosa saluran cerna yang merusak epitel bila sekresi prostaglandin terganggu.

Prostaglandin seri A dan E telah diketahui sejak tahun 1967 dapat menghambat sekresi asam lambung dan dapat mencegah tukak peptik; selain itu prostaglandin baik pada manusia maupun binatang dapat meningkatkan sekresi mukus. Prostaglandin telah diyakini dapat mempertahankan integritas saluran cerna dengan cara regulasi sekresi asam lambung, sekresi mukus, bikarbonat dan aliran darah mukus.

Mekanisme Anti Tukak Peptik Prostaglandin

- Melalui sitoprotektif terhadap : sekresi asam lambung, sekresi bikarbonat dan aliran darah lambung
 - Inhibisi sekresi asam
- Hasil dari penelitian menunjukkan bahwa sekresi bikarbonat meningkat setelah pemberian PGE₂, sedangkan Prostaglandin E merupakan vasodi-

lator yang poten. Selain mempunyai sifat sitoprotektif, PGE1 dan PGE2 mempunyai efek menghambat sekresi lambung.

Pengobatan^{6,7,8,9}

Tujuan pengobatan pada ulkus peptikum adalah :

- Menghilangkan rasa nyeri dan menyembuhkan ulkus
- Mencegah kambuhnya ulkus dan terjadinya komplikasi.

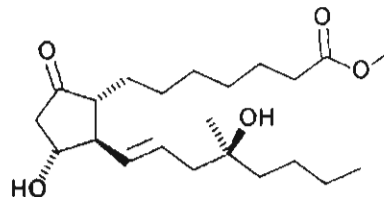
Berdasarkan patofisiologi, terapi ulkus peptikum ditujukan untuk menekan faktor agresif dan atau memperkuat faktor defensif. Hingga saat ini pengobatan masih ditujukan untuk mengurangi asam lambung dengan cara menetralkannya

dengan antasida atau mengurangi sekresinya. Adapun obat-obat antisekresi adalah: H2 bloker: simetidin, ranitidin, famotidin; muskarinik bloker: pirenzepin; penghambat pompa proton : omeprazol.

Obat lain yang digunakan untuk memperkuat mekanisme defensif mukosa lambung dan duodenum adalah obat sitoproteksi. Obat ini dapat di bagi dalam 2 kelompok yaitu :

1. Analog prostaglandin (PG)
Analog PGE1: misoprostol, rioprostil
Analog PGE2: enprostil, arbaprostil, timoprostil
2. Non prostaglandin, non proteksi lokal:
karbenoksolon, sukralfat, bismuth koloidal, setraksat

Misoprostol



Nama IUPAC : Metil 7- (1R,2R,3R)-3-hidroksi-2-[(S,E)-4-hidroksi-4-metoksi-1-enil]-5-oksosiklopentil]heptanoat

Gambar 2 : Struktur Molekul Misoprostol

Kapasitas beberapa analog prostaglandin untuk menekan tukak lambung merupakan sifat penting yang dimiliki oleh analog PG E₁ (rioprostil dan misoprostol) serta PG E₂ (enprostil, arbaprostil dan trimoprostil). Misoprostol merupakan analog prostaglandin E₁ yang pertama kali beredar yang dapat menghambat sekresi asam lambung dan mencegah luka lambung akibat berbagai senyawa dengan harapan bermanfaat untuk mencegah dan penatalaksanaan tukak

gastrointestinal¹⁰. Penggunaan per oral diabsorpsi cepat dan dimetabolisme menjadi asam bebas yang sama aktifnya dengan kadar plasma maksimal dicapai dalam waktu lebih kurang 30 menit. Ikatan dengan protein plasma tidak berarti, kadar plasma tidak banyak dipengaruhi oleh usia dan ekskresi ginjal sedikit sehingga tidak perlu penyesuaian dosis pada penderita gangguan ginjal⁵

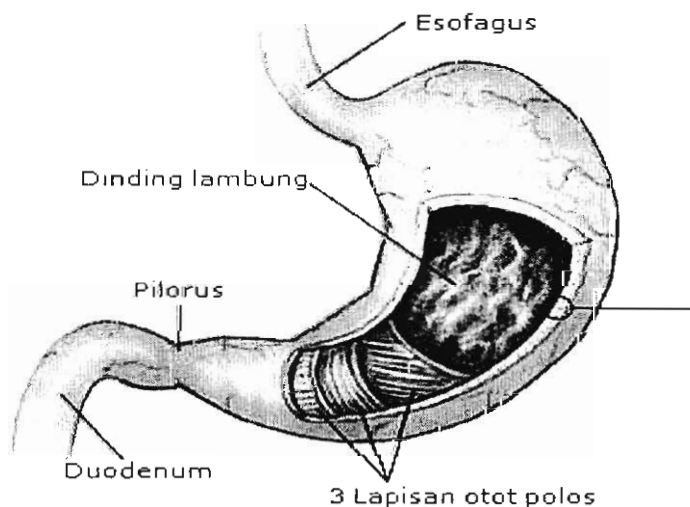
Misoprostol, (+)-metil-11 α ,16 dihidroksi-16 metil-9-oksoprost-13 Een-1-oat, dapat menghambat sekresi asam lambung baik secara basal maupun sebagai respons terhadap makanan, histamin, pentagastrin dan kopi melalui kerja langsung pada sel-sel parietal^{12,13} Perlindungan terhadap mukosa mungkin karena peningkatan sekresi mukosa atau bikarbonat. Misoprostol juga memelihara atau meningkatkan aliran darah mukosa dan sebagai respons terhadap iritan dapat memperbaiki resistensi selular, permeabilitas dan regenerasi.

Pada manusia dosis yang dibutuhkan untuk melindungi mukosa juga menghambat sekresi asam sehingga sulit untuk membedakan kemampuan obat untuk melindungi mukosa atau dengan kemampuan untuk menghambat sekresi asam.

Dosis harian 800 ug misoprostol dapat menghambat sekresi asam dan sama efektifnya dengan obat tukak lain. Seperti halnya pada tukak lambung sifat penyembuhan misoprostol pada tukak duodenum bergantung pada dosis dan mencerminkan inhibisi nyata ekskresi

asam. Pada penatalaksanaan tukak akut yang tidak berkaitan dengan terapi OAINS, misoprostol tidak lebih unggul dari pada terapi tukak lain dan efek sampingnya lebih sering sehingga tidak dianjurkan untuk pilihan pertama pada tukak lambung maupun duodenum. Tingkat kambuhan tukak duodenum yang lebih rendah pada misoprostol harus ditafsirkan hati-hati karena pemilihan kriteria yang berbeda, lama pengobatan dan tipe tukak yang disembuhkan tidak sama.

Pada pengguna aspirin atau sejenisnya, hasil endoskopi dan pengukuran kehilangan darah gastik atau fecal jelas menunjukkan bahwa kerusakan mukosa lebih cepat dan menonjol dalam lambung dari pada dalam duodenum. Kerusakan ini dianggap sebagai prekursor tukak lambung yang secara klinis penting dan biasanya lebih bersifat di permukaan. Berdasarkan data yang ada sekarang misoprostol tidak diperuntukkan bagi gejala-gejala akibat OAINS seperti halnya penggunaan rutin untuk pencegahan tukak endoskopik.



Gambar 3. Organ Lambung

Toleransi biasanya baik dan tidak memiliki efek utama terhadap susunan syaraf pusat atau sistem kardiovaskular. Meskipun pemakaian pada wanita hamil dan ibu menyusui serta bedah ginekologi tidak dibenarkan (kontraindikasi), namun karena efek pematangan serviks dan uterotoniknya misoprosol banyak disalahgunakan untuk aborsi ilegal dalam dekade 1980-an untuk kehamilan trisemester I dan II¹⁴.

Suatu contoh di Brazilia tahun 1990-an lebih kurang 70% wanita yang dirawat di RS dengan diagnosis berkaitan aborsi pernah menggunakan misoprostol¹⁵. Di Indonesia oknum dokter mengaku telah menggugurkan ratusan janin dengan menggunakan misoprostol dicampur dengan metil ergomtrin⁽¹⁰⁾. Misoprostol umumnya banyak digunakan untuk aborsi trisemester I kehamilan bersamaan dengan methotrexate¹⁷. Pematangan serviks dan induksi saat melahirkan dengan misoprostol bukan pilihan terapi karena efek sampingnya pada kontraktibilitas rahim dan denyut jantung fetus.

Dalam bidang obstetrik misoprostol digunakan untuk :

1. Induksi persalinan pada serotinus (kehamilan lebih dari 42 minggu) dan belum ada tanda-tanda akan melahirkan. Jika tidak diinduksi dikhawatirkan bayinya akan meninggal.
2. Induksi ibu hamil penderita diabetes mellitus, persalinan dibuat 38-39 minggu. Jika ditunggu sampai 40 minggu dikhawatirkan anaknya besar dan terjadi kesulitan persalinan.
3. Ibu hamil dengan penyakit pre-eklampsia, tekanan darah tinggi, dikhawatirkan makin tua usia kehamilan tekanan darah makin tinggi.
4. Ibu hamil yang anaknya meninggal dalam kandungan, ibu yang mengandung bayi cacat misal hydrocephalus dan lainnya.

Efek samping ringan yang utama antara lain diare, kram, mual, pusing dan sakit kepala. Frekuensi diare bervariasi dan lebih sering terjadi pada pemakaian dosis 2x 400 ug dari pada 4 x 200 ug sehari. Efek samping lain yang penting adalah peningkatan kontraktibilitas pada 4 x 200 ug sehari. Peningkatan kontraktibilitas rahim pada efek samping obat dapat menyebabkan keguguran sehingga tidak dianjurkan pada kehamilan atau keinginan untuk hamil dan serta perdarahan vagina pada wanita paska menopause. Efek samping ini pula yang perlu diwaspadai karena kemungkinan penyalahgunaannya untuk tujuan aborsi ilegal. Sediaan yang beredar di Indonesia dalam bentuk tablet dengan dosis 200 ug antara lain arthrotec^R, Cytotec^R dan Gastrul^R¹⁸.

Kesimpulan

Tindakan pertama penanganan tukak peptik adalah menghilangkan nyeri dan biasanya dicapai melalui istirahat, makan kecil tetapi sering dan penggunaan obat antasida.

Diduga faktor-faktor lain yang memperburuk seperti lelah, merokok atau alkohol, serta pemakaian rutin aspirin atau anti inflamasi perlu dipertimbangkan.

Misoprostol merupakan bahan efektif untuk penderita tukak lambung dan duodenum tetapi tidak lebih baik dari pada obat lain seperti antagonis reseptor H₂ serta memiliki profil efek samping lebih buruk. Oleh karena itu tidak boleh digunakan untuk terapi pilihan utama dan profilaksi klinis rutin tidak dibenarkan.

Efek samping misoprostol dalam bidang obstetrik dapat dimanfaatkan untuk induksi pada ibu hamil dengan serotinus, diabetes mellitus, penyakit pre-eklampsia, anak meninggal dalam kandungan, anak cacat misal hydrocephalus dan lainnya.

Daftar Rujukan

1. Daldiyono, Penatalaksanaan Gastritis dan Ulkus peptikum, Yayasan Penerbit iDI, Jakarta, 1993.
2. Pagliaro, A.M., and Pagliaro, L.A., Pharmacologic Aspects of Nursing, The C.V. Mosby Company, St. Louis, (1986) 830-832
3. Jones, F.A., et al, Clinical Gastroenterology, 2nd ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford and Edinburg, (1986):475, 483,499.
4. Robert A, Role of endogenous and exogenous prostaglandin mucosal protection, in Allen A, Flemstrom; G, Gamer A et al (eds): Mechanism of Mucosal Protection in the Upper Gastrointestinal tract, New York, Raven, 1984, 377-8
5. Konturek SJ, Gastric cytoprotection, Mt Sinai, *J. Med.*, 1982, 355-69
6. Berardi RR, Future trends in the treatment of peptic ulcer disease. *Pharm J*, 1986 (July):16872
7. Lam SK, An update on peptic ulcer treatment, *Med Progr* 1987 (July):2734
8. Tamawski A, Cytoprotective drugs : focus on antacids. *Drugs Invest* 1990; 2 (suppl): 1-6
9. Guslandi M, *Drugs of Today* 1988; 24(7):491507
10. Helms, R.A., et al, Textbook of Therapeutics- Drug and disease Management, 8th ed, Lippincott Silliams & Wilkinns, Philadelphia, 2006, p.1247
11. Gilman A.G., et al, The Pharmacological Basis of therapeutics, 10th ed, McGraw Hill Company, N.Y., (2001) : 1011-1012
12. Troy, D.B. et al, Remington-The Science and Practice of Pharmacy, 21th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005, p.1302
13. Walt, R.P., Misoprostol for the Treatment of Peptic Ulcer and Antiinflammatory-Drug-Induced-gastroduodenal Ulceration, *N.Engl.J.of Med.*, 327, 22, (1992): 1575-1579
14. Chong, YS, et al, Misoprostol: a quarter century use, abuse and creative misuse, *obstet Gynecol Surv.* 2004; 59(2):128-40
15. Costa, SH, Comercial availability of misoprostol and induced abortion in brazil, *Int J Gynaecol Obstet*, 1998; 63 Suppl 1:S131-9
16. Obat sapu jagad Pembunuh Janin, diunduh dari, <http://www.gatra.com/2006-0909/artikel.php?id=97713>. <http://www.gatra.com/20060909/artikel.php?id=97713>. <http://www.gatra.com/2006-09-09/artikel.php?id=97713>, tgl 15 Januari 2010.
17. Goldberg, A.B., et al, Misoprostol and Pregnancy, *N.Engl.J. of Med.*, 344, 1, (2001): 38-47
18. Ikatan Sarjana Farmasi Indonesia, ISO Indonesia, vol.40, jakarta, 2005.