

# Patogenesis Tukak Peptik

Julius

Laboratorium Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang

## PENDAHULUAN

Kemajuan pesat mengenai tukak lambung/duodenum terjadi pada masa 15 tahun terakhir ini, terutama dalam hal fisiologi dan mekanisme patogenesis sehingga menyebabkan kemajuan dalam hal pengobatan yang efektif dan rasional.

Berdasarkan survai epidemiologis didapatkan kira-kira 10% penduduk Eropa dan Amerika telah pernah mengalami tukak duodenum dan bertambah pada usia lanjut<sup>(1)</sup>, sedangkan tukak lambung lebih jarang dari tukak duodenum, kecuali di daerah Cina dan Jepang<sup>(2)</sup>. Perbandingan antara pria dan wanita didapatkan 2,2 : 1.

Pada permulaan abad 20 ini, tukak lambung lebih sering didapatkan seperti di Inggris, Eropa dan Amerika, tetapi sesudah itu terlihat tukak duodenum lebih banyak. Dua puluh tahun terakhir ini terlihat penurunan tukak duodenum sedangkan tukak lambung tidak. Keadaan ini mungkin disebabkan oleh penurunan tukak duodenum itu sendiri atau disebabkan oleh perbaikan pada sarana diagnostik atau pengobatan tukak duodenum lebih baik pada saat ini.

Sekarang telah dapat diterima pandangan bahwa tukak peptik dalam segala bentuknya disebabkan oleh ketidakseimbangan faktor agresif dan faktor defensif mukosa yang mempertahankan keutuhan mukosa. Faktor agresif yang penting adalah asam lambung yang disekresi oleh sel Parietal dan pepsin yang diproduksi oleh sel Zymogen. Sedangkan faktor defensif mukosa antara lain pembentukan dan sekresi mukus, sekresi bikarbonat, aliran darah mukosa, difusi kembali ion hidrogen pada epitel dan regenerasi epitel<sup>(1)</sup>.

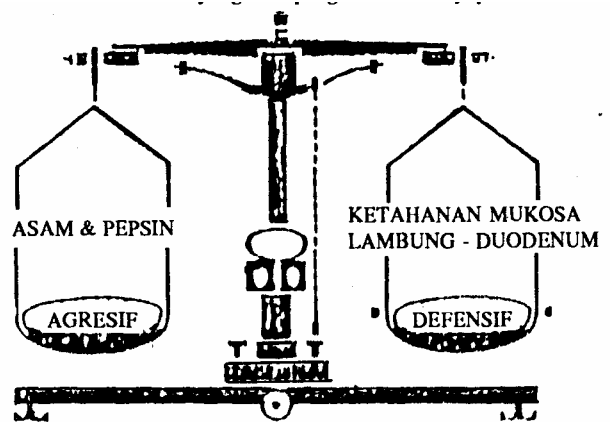
## PATOGENESIS TUKAK PEPTIK

Faktor yang mempengaruhi terjadinya erosi dan tukak pada saluran pencernaan bagian atas adalah perimbangan antara faktor agresif (asam dan pepsin) dan faktor pertahanan (defensif) dari mukosa.

*Dibacakan pada : Simposium Perkembangan Muiakhir Perlindungan Mukosa Lambung, Padang, 1992.*

Faktor pertahanan ini antara lain adalah pembentukan dan sekresi mukus, sekresi bikarbonat, aliran darah mukosa dan difusi kembali ion hidrogen pada epitel serta regenerasi epitel. Di samping kedua faktor tadi ada faktor yang merupakan faktor predisposisi (kontribusi) untuk terjadinya tukak peptik antara lain daerah geografis, jenis kelamin, faktor stress, herediter, merokok, obat-obatan dan infeksi bakteri (**Gambar 1**).

Gambar 1. Faktor-faktor yang mempengaruhi tukak peptik<sup>(1)</sup>



### Faktor Kontribusi

- Geografis
- Jenis kelamin
- Psikosomatik
- Herediter
- Merokok
- Obat-obatan
- Lain-lain

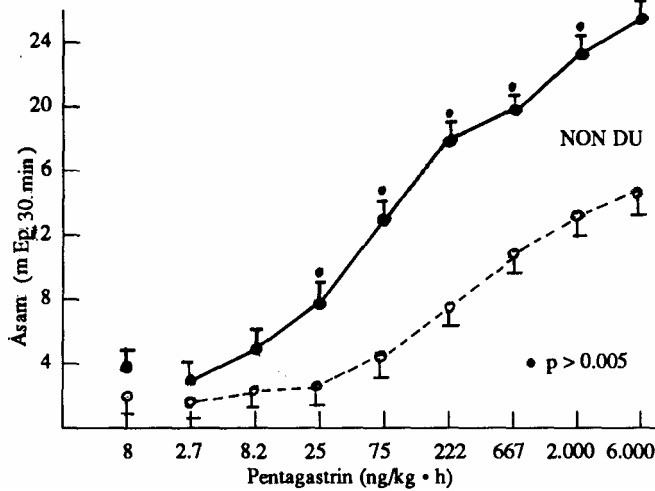
- Pembentukan dan sekresi mukus
- Sekresi bikarbonat
- Aliran darah mukosa
- Pembentukan "III Formation"
- regenerasi epitel

## FAKTOR AGRESIF

### Asam dan Pepsin

Peranan asam dan pepsin dalam hal patogenesis tukak peptik telah banyak dipelajari secara intensif. Peranan faktor

agresif untuk terjadinya tukak peptik secara jelas belum terungkap secara keseluruhan, walaupun pada penderita tukak duodenum peranan asam memegang peranan penting<sup>(3)</sup>, mungkin dengan kombinasi faktor lain seperti meningkatnya sekresi sel parietal, meningkatnya sekresi lambung seperti gastrin, asetilkolin atau histamin. Yang khas pada penderita tukak duodenum adalah peningkatan asam lambung pada keadaan basal<sup>(3)</sup> dan meningkatnya asam lambung pada stimulasi<sup>(4)</sup> atau lamanya peningkatan asam setelah makan<sup>(5)</sup>. Selain itu terlihat peningkatan motilitas di samping efek pepsin dan asam empedu yang bersifat toksik pada mukosa duodenum (**Gambar 2**).



Gambar 2. Pengeluaran asam lambung setelah pemberian Pentagastrin<sup>(6)</sup>

Tukak lambung berbeda dengan tukak duodenum karena abnormalitas asam tidak begitu memegang peranan penting, barangkali mekanisme pertahanan mukosa lebih penting (faktor defensif); antara lain gangguan motilitas lambung yang menyebabkan refluks empedu dari duodenum ke lambung, perlambatan pengosongan lambung<sup>(1)</sup>.

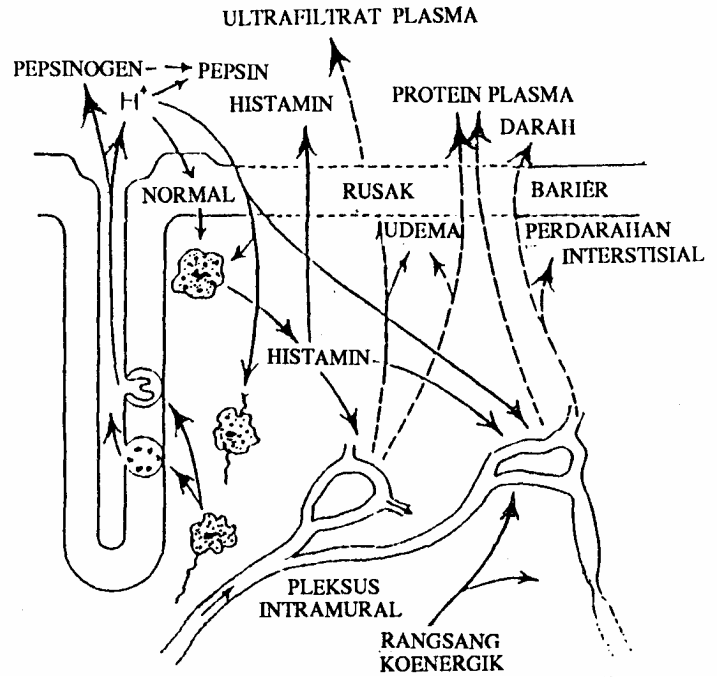
**MEKANISME PERTAHANAN MUKOSA (FAKTOR DEFENSIF)**

Dibanding dengan faktor agresif, maka gangguan faktor pertahanan mukosa lebih penting untuk terjadinya tukak peptik. Epitel saluran pencernaan mempertahankan integritasnya melalui beberapa cara, antara lain sitoproteksi seperti pembentukan dan sekresi mukus, sekresi bikarbonat dan aliran darah.

Di samping itu ada beberapa mekanisme protektif di dalam mukosa epitel sendiri antara lain pembatasan dan mekanisme difusi balik ion hidrogen melalui epitel, netralisasi asam oleh bikarbonat dan proses regenerasi epitel (**Gambar 3**).

Semua faktor tadi mempertahankan integritas jaringan mukosa saluran cerna; berkurangnya mukosa yang disebabkan oleh satu atau beberapa faktor mekanisme pertahanan mukosa akan menyebabkan timbulnya tukak peptik.

Jadi terlihat (a) bahwa untuk terjadinya tukak peptik selain



Gambar 3. Patofisiologi difusi balik asam melalui barier mukosa<sup>(6)</sup>

adanya faktor agresif (asam dan pepsin), yang lebih penting adalah integritas faktor pertahanan mukosa (defensif) saluran cerna; jika ini terganggu maka baru timbul tukak peptik.

**1. Pembentukan dan Sekresi Mukus**

Mukus menutupi lumen saluran pencernaan yang berfungsi sebagai proteksi mukosa.

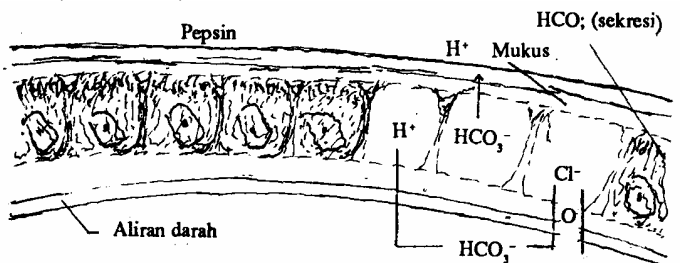
Fungsi mukus sebagai proteksi mukosa :

- a. Pelicin yang menghambat kerusakan mekanis (cairan dan benda keras).
- b. Barrier terhadap asam.
- c. Barrier terhadap enzim proteolitik (pepsin).
- d. Pertahanan terhadap organisme patogen.

Fungsi mukus selain sebagai pelicin, tetapi juga sebagai netralisasi difusi kembali ion hidrogen dari lumen saluran pencernaan<sup>(7)</sup>.

**2. Sekresi Bikarbonat**

Tempat terjadinya sistim bufer asam di lambung dan duodenum masih kontroversial, menurut pandangan sebelumnya netralisasi asam oleh bikarbonat terjadi di mukus<sup>(8)</sup> dan bikarbonat berasal dari sel epitel yang disekresi secara transport aktif (**Gambar 4**).



Gambar 4. Diagram epitel sel dan beberapa komponen proteksi mukosa<sup>(10,11)</sup>

Pandangan lain adalah bahwa efek sitoprotektif bikarbonat terjadi pada permukaan membran epitel<sup>(9)</sup>.

### 3. Aliran Darah Mukosa

Integritas mukosa lambung terjadi akibat penyediaan glukosa dan oksigen secara terus menerus dan aliran darah mukosa mempertahankan mukosa lambung melalui oksigenasi jaringan yang memadai dan sebagai sumber energi. Selain itu fungsi aliran darah mukosa adalah untuk membuang atau sebagai bufer difusi kembali dari asam.

### 4. Mekanisme Permeabilitas Ion Hidrogen

Proteksi untuk mencapai mukosa dan jaringan yang lebih dalam diperoleh dari resistensi listrik dan permeabilitas ion yang selektif pada mukosa. Pada binatang percobaan terlihat esofagus dan fundus lambung kurang permeabilitasnya dibanding dengan antrum lambung dan duodenum. Pergerakan ion hidrogen antar epitel dipengaruhi elektrisitas negatif pada lumen; kation polivalen ( $Ca^{++}$ ,  $Mg^{++}$  dan  $Al^{++}$ ) dapat menutupi tekanan listrik negatif dari ion hidrogen sehingga mempunyai efek pada pengobatan tukak peptik<sup>(10)</sup>.

### 5. Regenerasi Epitel

Mekanisme proteksi terakhir pada saluran cerna adalah proses regenerasi sel (penggantian sel epitel mukosa kurang dari 48 jam). Kerusakan sedikit pada mukosa (gastritis/duodenitis) dapat diperbaiki dengan mempercepat penggantian sel-sel yang rusak. Respons kerusakan mukosa (ulserasi) pada manusia belum jelas.

## PERANAN PROSTAGLANDIN

Prostaglandin barangkali 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<sup>(12)</sup>.

Prostaglandin seri A dan E telah diketahui sejak 1967 menghambat sekresi asam lambung dan dapat mencegah tukak peptik<sup>(13)</sup>; prostaglandin pada binatang dan manusia juga meningkatkan sekresi mukus. Prostaglandin telah diyakini mempertahankan integritas saluran cerna dengan cara regulasi sekresi asam lambung, sekresi mukus, bikarbonat dan aliran darah mukosa.

### Mekanisme Anti Tukak Peptik Dari Prostaglandin

a. Sitoprotektif :

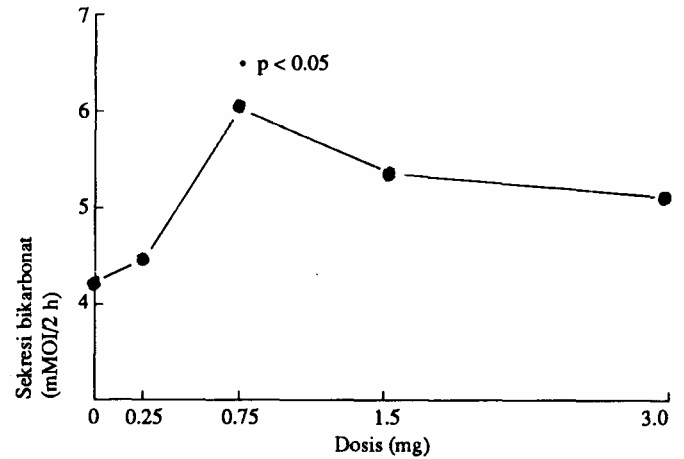
- Sekresi mukus.
- Sekresi bikarbonat.
- Aliran darah lambung.

b. Inhibisi sekresi asam.

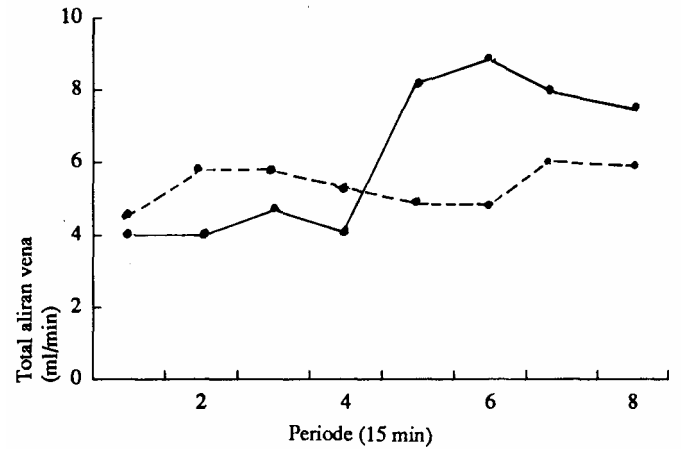
Pada penelitian ternyata sekresi bikarbonat meningkat setelah pemberian  $PGE_2$  (**Gambar 5**).

Prostaglandin E merupakan vasodilator yang poten (**Gambar 6**).

Selain mempunyai sifat sitoprotektif,  $PGE_1$  dan  $PGE_2$  mempunyai efek menghambat sekresi lambung (**Gambar 7**).



Gambar 5. Efek prostaglandin pada sekresi bikarbonat selama pemberian infus pentagastrin<sup>(14)</sup>

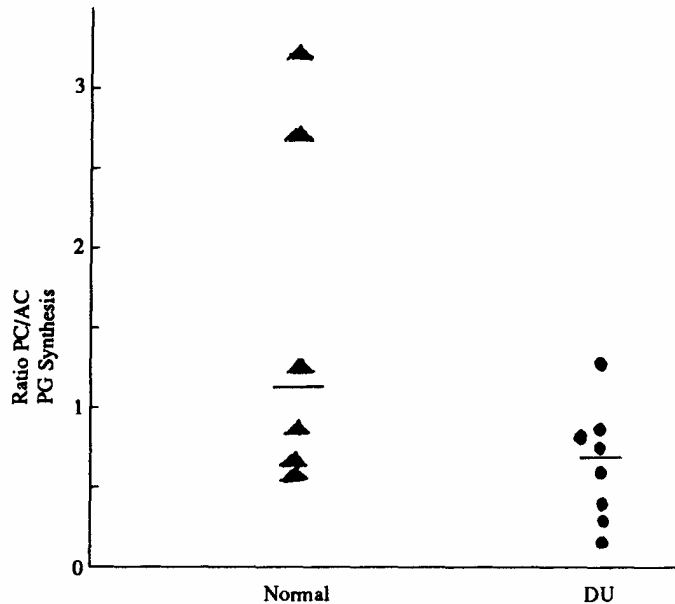


Gambar 6. Perubahan aliran darah setelah pemberian HCL isotonik dan prostaglandin<sup>(16)</sup>

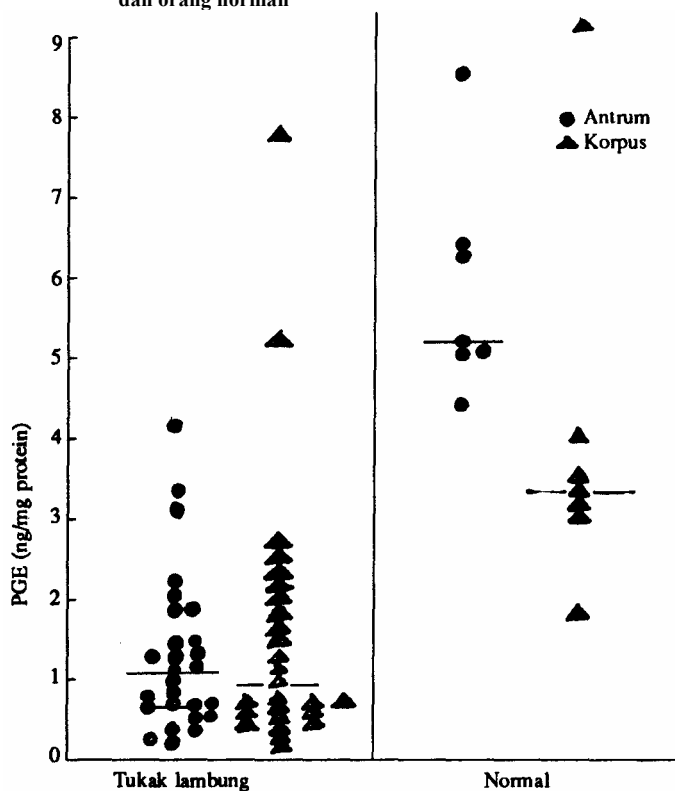
Dari penelitian klinis dengan berbagai macam sitoprotektif terlihat bahwa prostaglandin E sangat berfaedah mencegah efek toksik obat antiinflamasi non-steroid (menghambat sintesa prostaglandin) atau alkohol.

Pada suatu penelitian didapatkan aktivitas sintesa prostaglandin pada mukosa bulbus duodenum selama puasa lebih tinggi pada penderita tukak duodenum dari kontrol. Hasil rasio total prostaglandin setelah makan dan sebelum makan lebih rendah pada penderita tukak duodenum dari pada penderita normal (**Gambar 7**).

Pada suatu penelitian penderita dengan tukak lambung dan orang normal kadar prostaglandin jaringan di daerah antrum dan korpus lambung pada tukak lambung didapatkan lebih rendah dari orang normal (**Gambar 8**). Sedangkan pada tukak lambung yang sembuh didapatkan kadar prostaglandin jaringan lebih tinggi dari yang tidak sembuh<sup>(17)</sup>.



Gambar 7. Rasio PC/AC sintesa Prostaglandin pada tukak duodenum dan orang normal<sup>(16)</sup>

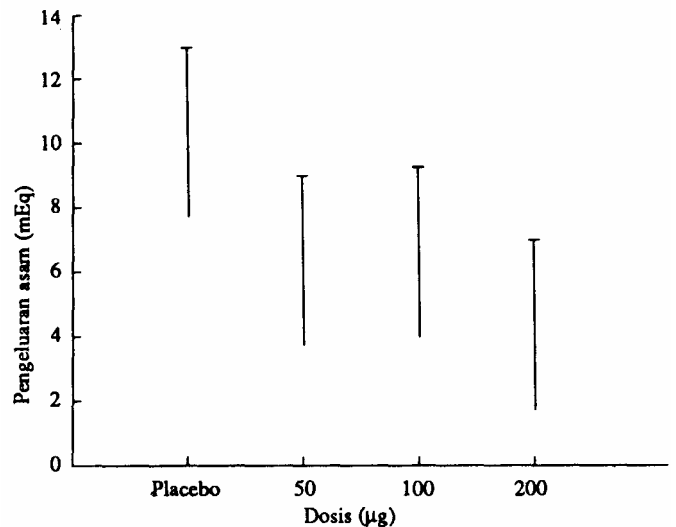


Gambar 8. Kadar prostaglandin dart mukosa lambung<sup>(17)</sup>

### FAKTOR KONTRIBUSI/PREDISPOSISI

Faktor kontribusi/predisposisi antara lain letak geografis, jenis kelamin, faktor psikosomatik, herediter, merokok, obat dan faktor lainnya.

Letak geografis mempengaruhi adanya tukak peptik dan mengenai jenis kelamin didapatkan pria lebih banyak pada tukak



Gambar 9. Perubahan asam lambung setelah pemberian prostaglandin<sup>(18)</sup>

peptik. Faktor psikosomatik sangat mempengaruhi timbulnya suatu tukak peptik dan secara umum dipercaya bahwa konflik dapat memegang peranan untuk timbulnya tukak peptik pada penderita yang mempunyai faktor predisposisi.

Faktor herediter: tukak peptik lebih sering terjadi 2–3 kali dari keluarganya yang mendapat tukak peptik dibanding dari populasi normal. Pada golongan darah O didapatkan 30–40% lebih sering dari golongan darah lainnya dan tukak peptiknya lebih sering di duodenum.

Pengaruh merokok terlihat pada penelitian epidemiologik; perokok lebih sering menderita tukak peptik (pria : wanita berbanding 2,6 : 1,6) dan juga memperpendek residif.

Obat-obat yang mempengaruhi timbulnya tukak peptik antara lain aspirin yang diketahui menghambat sintesis prostaglandin. Selain itu obat anti inflamasi non-steroid juga dapat merusak mukosa dan menghambat sekresi prostaglandin. Sekarang tidak terbukti bahwa terdapat hubungan antara infeksi *Campylobacter (Helicobacter pylori)* dengan gastritis dan ulkus peptikum<sup>(17,19)</sup>

### KESIMPULAN

Pada pengelolaan tukak peptik secara rasional dan efektif perlu dipahami patogenesis tukak peptik; antara lain :

1. Faktor agresif (asam dan pepsin).
2. Faktor defensif (pembentukan dan sekresi muk't's, sekresi bikarbonat, aliran darah mukosa, pembatasan permeabilitas ion hidrogen dan regenerasi epitel).
3. Faktor kontribusi/predisposisi (geografis, jenis kelamin, psikosomatik, herediter, merokok, obat dan lainnya).

### KEPUSTAKAAN

1. James E, Gigan MC. New developments in understanding peptic ulcer diseases Seale co. 1986.
2. Kasugai, T. Endoscopic Diagnosis in Gastroenterology. Igaku Shoin. Tokyo. 1982.

3. Kirkpatrick PM, Jr, Hirschowitz BI. Duodenal ulcer with unexplained marked basal gastric acid cytoprotection. *Gastroenterology* 79: 4-10 : 1980.
4. Isenberg JI, Grossman MI, Maxwell V, et al. Increased sensitivity to stimulation of acid secretion by pentagastrin in duodenal ulcel. *J Clin Invest* 55: 330-7: 1982.
5. Malagelada JR. Longstreth GF, Deering TB, et al. Gastric secretion and emptying after ordinary meals in duodenal ulcer *gastroenterology* 73: 989-94 : 1977.
6. Devenport HW. *Adigest on digestion*, Year book. Chicago 1978.
7. Allen A. The structure and function of gastrointestinal mucus, in Harmon JW (ed): *Basic mechanism of Gastrointestinal Mucosal Cell Injury and Protection*. Baltimore, Wiliams and Wilkins pp 351-67 : 1981.
8. Gamer A, Hurst BC. Gastric bicarbonate secretion and mucosal cell in the dog, in Harmon JW (ed): *Basic Mechanism of Gastrointestinal Mucosal Cell Injury and Protection*. Baltimore, Wiliam and Wilkins pp 273--89 : 1981.
9. Silen W, Kivilaakso E, Schiesel R et al. The cytoprotective effects of bicarbonate, in Harmon JW (ed): *Basic Mechanism of Gastrointestinal Mucosal Cell Injury and Protection*. Baltimore, Wiliam and Wilkins pp 265-72 : 1981.
10. Moody FG, Zalewsky CA. The gastric surface epithelial cell, in Hannan JW (ed): *Basic □ Mechanism of Gastrointestinal Mucosal Cell Injury and Protection*. Baltimore, Wiliam and Wilkins pp 373-89 : 1981.
11. Powell DW. Physiological concepts of epithelial barrier, in Allen A. Flemstorm G, Gamer A et al (eds): *Mechanism of Mucosal Protection in the Upper Gastrointestinal Tract*. New York, Raven Press. pp 1-6, 1984.
12. Robert A. Role of endogenous and exogenous prostaglandins in mucosal protection, in Allen A, Flemstorm G, Gamer A et al (eds): *Mechanism of Mucosal Protection in the Upper Gastrointestinal Tract*, New York, Raven pp 377-8 : 1984.
13. Konturek SJ. Gastric cytoprotection. *Mt Sinai J Med* 49: 355-69 : 1982.
14. Feldman M. Gastric bicarbonate secretion in humans. Effect of penis gastrin bethanecol, and 11, 16, 16 trimethyl prostaglandin E2. *J Clin Invest* 72: 295-303.
15. Cheung LY. Topical efforts of 16,16-dimethyl prostaglandin E2 on gastric blood flow in dogs. *Am J Physiol* 238: 514-9: 1980.
16. Ahlquist DA, Dozois RR, Zinmeister AR, et al. Duodenal prostaglandin synthesis and acid load in healed and duodenal ulcer diseases. *Gastro enterology* 1983, 85: 522-8.
17. Wright JP, Young GO, Klaf LI, et al. Gastric mucosal prostaglandin Elevel in patient with gastric ulcer disease and carcinoma. *Gastroenterology* 82: 263-7 : 1982.
18. Akdamar K, Agrawal N, Ertan A. Inhibition of nocturnal gastric secretion in normal human volunteeers by misoprostol 12: 902-4. 1982.
19. Wright NA. Role of mucosal cell renewal in mucosal protection in the gastrointestinal tract, in Allen A, Felmstrom G, Ganer A, et al (eds): *Mechanism of Mucosal Protection in the Upper Gastrointestinal Tract*, New York, Raven Press pp 15-20 : 1984.

