

Farmakologi dan Penggunaan Terapi Obat-obat Sitoproteksi

Arini Setiawati

Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

PENDAHULUAN

Ketidakseimbangan antara faktor-faktor agresif (asam dan pepsin) dan faktor-faktor defensif (resistensi mukosa) pada mukosa lambung-duodenum menyebabkan terjadinya gastritis, duodenitis, ulkus lambung dan ulkus duodenum⁽¹⁾. Asam lambung yang bersifat korosif dan pepsin yang bersifat proteolitik merupakan dua faktor terpenting dalam menimbulkan kerusakan mukosa lambung-duodenum⁽²⁾. Faktor-faktor agresif lainnya adalah garam empedu, obat-obat ulserogenik (aspirin dan anti-inflamasi nonsteroid lainnya, kortikosteroid dosis tinggi), merokok, etanol, bakteri, leukotrien B₄ dan lain-lain^(1,3,4).

Faktor-faktor yang merupakan mekanisme proteksi mukosa lambung-duodenum adalah sawar mukus bikarbonat, sawar mukosa, aliran darah mukosa dan regenerasi mukosa. Mekanisme proteksi mukosa lambung-duodenum terhadap kerusakan oleh faktor-faktor agresif ini disebut dengan istilah sitoproteksi. Meskipun mekanisme sitoproteksi ini belum diketahui secara pasti, ada bukti bahwa prostaglandin endogen memegang peranan penting⁽¹⁻⁵⁾.

Mukus, yang disekresi oleh sel-sel goblet dan kelenjar Brunner, berupa gel kental yang lengket dan tidak larut dalam air, yang melapisi seluruh permukaan mukosa lambung-duodenum secara merata dengan ketebalan 5–10 kali tinggi sel mukosa. Fungsinya untuk memberikan perlindungan mekanis pada epitel lambung-duodenum, untuk mengurangi difusi ion hidrogen dan pepsin dari lumen. Mukus merupakan polimer yang mengandung 4 sub-unit glikoprotein. Degradasi mukus oleh pepsin atau zat mukolitik menyebabkan lapisan mukus berkurang tebalnya. Sebaliknya, prostaglandin menambah tebal mukus. Ion bikarbonat disekresi oleh sel-sel epitel permukaan lambung dan duodenum proksimal, berdifusi melalui lapisan gel mukus ke arah lumen. Fungsinya untuk menetralkan asam lambung yang berdifusi masuk dari lumen. Akibatnya terdapat gradien pH dari

lumen (pH 2) ke permukaan sel epitel (pH 7-8). Lapisan mukus dengan bikarbonat ini disebut sawar mukus bikarbonat.

Sawar mukosa terdiri dari membran apikal sel-sel epitel permukaan dan *right-junction* antar sel, yang ditutup dengan lapisan fosfolipid yang hidrofobik, sehingga merupakan sawar yang tidak dapat ditembus oleh ion hidrogen dari lumen. Tetapi sawar ini bisa dirusak oleh berbagai zat seperti garam-garam empedu, obat-obat ulserogenik, alkohol dan lain-lain sehingga ion hidrogen dapat berdifusi balik dari lumen ke jaringan mukosa dan menyebabkan kerusakan mukosa. Regenerasi mukosa dimulai dari proliferasi sel di zone proliferasi yang kemudian bermigrasi ke permukaan untuk menggantikan sel-sel epitel permukaan yang rusak. Proses reepitelisasi ini berjalan dengan cepat asal terlindung dari suasana asam yang merusak sel-sel tersebut.

Aliran darah mukosa, memegang peranan vital dalam proteksi mukosa karena fungsinya membawa oksigen, zat-zat makanan dan bikarbonat ke epitel permukaan dan menyingkirkan ion hidrogen yang menembus sawar mukus bikarbonat dan sawar mukosa. Aliran darah mukosa yang kurang telah terbukti merupakan faktor yang penting dalam menyebabkan kerusakan mukosa. Dalam hal ini, kurangnya oksigen dan zat-zat makanan yang dibawa ke epitel permukaan menyebabkan terganggunya berbagai mekanisme sitoproteksi (produksi mukus dan bikarbonat, sawar mukosa yang utuh, regenerasi mukosa yang cepat). Di samping itu, kurangnya ion bikarbonat hidrogen yang dibawa dan ion hidrogen yang disingkirkan dari epitel permukaan memudahkan terjadinya kerusakan mukosa. Mukosa duodenum lebih peka terhadap kurangnya aliran darah dibanding mukosa lambung. Sebaliknya, peningkatan aliran darah mukosa telah terbukti dapat melindungi mukosa dari kerusakan zat-zat perusak seperti garam empedu dan aspirin^(2,3).

PENGOBATAN

Tujuan pengobatan ulkus peptikum adalah :

1. Menghilangkan rasa nyeri dan menyembuhkan ulkus.
2. Mencegah kambuhnya ulkus dan mencegah terjadinya komplikasi.

Berdasarkan patofisiologinya, terapi farmakologik ulkus peptikum ditujukan untuk menekan faktor-faktor agresif dan/atau memperkuat faktor-faktor defensif. Sampai saat ini pengobatan ditujukan untuk mengurangi asam lambung, yakni dengan cara menetralkannya dengan antasida atau mengurangi sekresinya dengan obat-obat antisekresi yakni :

1. H₂ bloker : simetidin, ranitidin, famotidin, nizatidin.
2. Muskarinik bloker : pirenzepin.
3. Penghambat pompa proton (H⁺/K⁺ ATPase) : omeprazol⁽⁵⁻⁷⁾.

Oleh karena asam memecah molekul pepsinogen yang inaktif menjadi pepsin yang aktif serta memberikan pH yang dibutuhkan untuk aktivitas pepsin (aktivitas pepsin sangat menurun pada pH lebih dari 4 dan pepsin menjadi inaktif pada pH netral atau alkalis), maka dengan mengurangi asam, kedua faktor agresif yang utama ini (asam dan pepsin) dapat diatasi⁽²⁾.

Akhir-akhir ini, pengobatan ulkus peptikum mulai ditujukan untuk memperkuat mekanisme defensif mukosa lambung duodenum, yakni dengan obat-obat sitoproteksi. Obat sitoproteksi – bermula dari prostaglandin – didefinisikan sebagai obat yang dapat mencegah atau mengurangi kerusakan mukosa lambung atau duodenum oleh berbagai zat ulserogenik atau zat penyebab nekrosis, tanpa menghambat sekresi atau menetralkan asam lambung^(6,8). Jadi obat sitoproteksi dapat mencegah kerusakan mukosa lambung yang *acid-mediated* (misalnya aspirin) maupun yang *acid-independent* (misalnya oleh alkohol). H₂ bloker tidak termasuk obat sitoproteksi yang efektif untuk mencegah kerusakan mukosa yang *acid-mediateci*⁽⁸⁾.

Selanjutnya akan dibahas berbagai obat sitoproteksi yang telah mapan (*established*) efek sitoproteksinya pada manusia maupun penggunaan kliniknya sebagai anti ulkus. Obat-obat ini dapat dibagi dalam 2 kelompok⁽⁹⁾ :

1. Analog prostaglandin (PG)
 - Analog PGE₁: misoprostol, rioprostil.
 - Analog PGE₂ : enprostil, arbaprostil, trimoprostil
2. Non-prostaglandin, semuanya dengan proteksi lokal
 - Karbenoksolon
 - Sukralfat
 - Bismuth koloidal
 - Setraksat⁽¹⁰⁾.

1. Analog prostaglandin

Karena konsep sitoproteksi berasal dari studi eksperimental yang mempergunakan prostaglandin, maka prostaglandin (PG) alamiah maupun sintetik menjadi prototip obat sitoproteksi. Oleh karena PG alamiah dipecah dalam waktu beberapa detik, maka dibuat PG sintetik (analog PG) yang cukup stabil agar dapat digunakan sebagai obat. Banyak analog PG yang telah disintesis, tetapi baru ada 5 analog PG yang telah diteliti manfaat kliniknya untuk pengobatan ulkus peptikum (lihat di atas) dan beberapa di antaranya telah dipasarkan (di luar negeri). Selain efek sitopro-

teksis (pada dosis kecil maupun besar), PG juga mempunyai efek antisekresi (pada dosis besar). Jadi PG pada dosis kecil hanya menimbulkan efek sitoproteksi dan antisekresi. Efek sitoproteksi PG berhubungan dengan besarnya dosis.

Mekanisme sitoproteksi mencakup^(3,6,7) :

- 1) PGE dan PGI meningkatkan aliran darah mukosa lambung duodenum (vasodilatasi, sedangkan PGF₂ vasokonstriksi).
- 2) PGE meningkatkan sekresi mukus lambung-duodenum.
- 3) PGE meningkatkan sekresi bikarbonat lambung-duodenum (tidak semua PG).
- 4) PGE memperkuat sawar mukosa lambung duodenum dengan meningkatkan kadar fosfolipid mukosa sehingga meningkatkan hidrofobisitas permukaan mukosa dan dengan demikian mencegah/mengurangi difusi balik ion hidrogen.
- 5) PGE menyebabkan hiperplasia mukosa lambung duodenum (terutama di antara antrum lambung), terutama dengan memperpanjang daur hidup sel-sel epitel yang sehat (terutama sel-sel di permukaan yang memproduksi mukus), tanpa meningkatkan aktivitas proliferasi^(11,12).

Dengan demikian terjadi proteksi zone proliferasi mukosa oleh PG, yang penting untuk regenerasi mukosa. Bila zone masih utuh, maka bila terjadi kerusakan sel-sel epitel permukaan (misalnya pada erosi), segera terjadi penggantian sel-sel baru hasil proliferasi sel-sel di zone tersebut yang kemudian bermigrasi ke permukaan. Tetapi bila zone ini telah rusak/tidak ada (mis. pada ulkus), mekanisme sitoproteksi PG tidak dapat menyembuhkan.

Hasil berbagai uji klinik menunjukkan bahwa :

- 1) Analog PGE efektif untuk menyembuhkan ulkus bila digunakan dalam dosis tinggi, yakni dosis sitoproteksi dan anti sekresi, tetapi efektifitasnya umumnya inferior bila dibandingkan dengan H₂ bloker, baik dalam mempercepat kesembuhan atau menghilangkan rasa nyeri, kecuali rioprostil yang mempunyai efektivitas sebanding dengan H₂ bloker dan dapat diberikan sekali sehari^(9,13-16).
- 2) Dalam dosis rendah, yakni dosis yang diperkirakan mengurangi sekresi asam lambung, obat-obat ini memperlihatkan efek sitoproteksi, yakni dapat mencegah kerusakan dan mengurangi perdarahan mukosa lambung duodenum akibat pemberian alkohol, aspirin atau obat-obat anti inflamasi nonsteroid (NSAID) lainnya; tetapi tidak efektif untuk menyembuhkan ulkus⁽⁷⁾. Untuk pencegahan kerusakan lambung inipun diperlukan dosis tinggi, yakni dosis anti ulkus agar mendapatkan hasil yang maksimal⁽¹⁷⁾. Misalnya pada penggunaan misoprostol untuk mencegah terjadinya ulkus lambung akibat pemberian NSAID pada penderita astero-arthritis), dosis anti ulkus 200 µg 4 x sehari menurunkan insiden ulkus lambung dari 21,7% (pada kelompok plasebo) menjadi 1,7% dalam 3 bulan, sedangkan insidens ulkus lambung pada kelompok misoprostol 100 µg 4 x sehari masih 5,6%.

NSAID tampaknya lebih banyak disertai ulkus lambung daripada ulkus duodenum. Hal ini terlihat dari prevalensi ulkus lambung pada penderita yang menggunakan NSAID secara kronik (terutama penderita arthritis) yang sangat tinggi, yakni antara 9–22%, tetapi kurang konsisten dengan ulkus duodenum⁽¹⁹⁾.

3) Efek samping yang sering timbul dengan analog PGE adalah diare (biasanya ringan dan hanya sementara), yang berhubungan dengan besarnya dosis karena merupakan akibat efek PG meningkatkan sekresi cairan di usus halus. Insidensi diare antara 5–34% dengan misoprostol dan antara 5–55% dengan enprostil pada dosis anti-ulkus. Rionrostil lebih jarang menimbulkan diare dibandingkan PG lainnya. PG juga menimbulkan nyeri abdomen (10-20%), mungkin akibat kerjanya meningkatkan kontraksi otot polos usus. Selain itu ada efek samping yang serius yakni misoprostol dapat menginduksi kontraksi uterus sehingga tidak boleh diberikan pada wanita hamil. Enprostil juga meningkatkan kontraksi uterus, tetapi tidak menyebabkan aborsi pada dosis yang digunakan. Sedangkan rioprostil tampaknya tidak mempunyai efek kontraksi uterus, tetapi hal ini perlu konfirmasi lebih lanjut^(7,9,13-16).

Bahwa analog PG yang mempunyai efek sitoproteksi dan anti sekresi ternyata tidak lebih efektif dibandingkan dengan H₂ bloker yang hanya mempunyai efek antisekresi dalam menyembuhkan ulkus, memang mengherankan; mungkin hal ini disebabkan oleh :

1) Istilah sitoproteksi berasal dari percobaan pada tikus, dimana pemberian PG mencegah/mengurangi kerusakan epitel lambung dan mencegah stasis sirkulasi. Mencegah kerusakan tidak sama dengan proses penyembuhan. Proses penyembuhan membutuhkan regenerasi sel-sel mukosa yang rusak, dan proses ini berjalan dengan spontan dan cepat asal tidak terpapar pada suasana asam yang merusak sel-sel tersebut. Sedangkan pencegahan kerusakan mukosa oleh PG melalui hiperplasia sel-sel mukosa yang sehat dan berbagai mekanisme lain telah disebut sebelumnya. Tanpa aktivitas anti sekresi, tampaknya PG tidak dapat mengaktifkan proses regenerasi sel yang dibutuhkan untuk penyembuhan ulkus. Ini berarti bahwa efek sitoproteksi dari PG tidak ikut berperan/minimal dalam proses penyembuhan ulkus sehingga penyembuhan ulkus oleh analog PG bergantung pada aktivitas anti sekresinya.

2) Misoprostol dan enprostil adalah penghambat sekresi asam lambung dengan kekuatan sedang. Potensi anti sekresi misoprostol kira-kira sebanding dengan simetidin dan potensi enprostil kira-kira terletak di antara simetidin dan ranitidin¹⁸. Sedangkan penyembuhan ulkus dan hilangnya rasa nyeri tampaknya bergantung pada penghambatan asam lambung.

Oleh karena analog PG yang ada sekarang ini umumnya inferior dalam efektivitas (kecuali rioprostil) dan menimbulkan banyak efek samping (diare, nyeri abdomen, sifat abortifasien), maka analog PG yang sekarang ini tidak dapat menggantikan H₂ bloker untuk menjadi pilihan utama untuk menyembuhkan ulkus peptikum⁽¹⁷⁾.

Meskipun efek sitoproteksi tidak dapat diandalkan untuk penyembuhan ulkus, tetapi dari efek ini diharapkan 3 hal, yakni :

1) Analog PG diharapkan berguna untuk mencegah kerusakan saluran cerna akibat pemberian obat ulserogenik secara kronik. Ini telah terbukti untuk misoprostol, yang ternyata bermanfaat untuk mencegah terjadinya ulkus lambung akibat pemberian NSAID pada penderita osteoarthritis. Tetapi sebagaimana telah

disebutkan di atas, hasil yang terbaik diperoleh dengan dosis misoprostol sebagai anti ulkus". Untuk penggunaan ini, tidak diketahui apakah analog PG lebih efektif dibanding H₂ bloker, karena belum ada perbandingan langsung. Tetapi, pada studi eksperimental, telah ditunjukkan bahwa misoprostol dalam dosis anti sekresi yang sebanding dengan simetidin ternyata jauh lebih efektif dalam mengurangi kerusakan lambung akibat pemberian etano180% intragastrik maupun pemberian tolmetin (suatu NSAIDY)^(4,17). Hal ini menunjukkan bahwa efek sitoproteksi dari analog PG juga ikut berperan dalam mencegah kerusakan lambung tersebut, di samping efek antisekresinya.

2) Analog PG dapat memperpanjang masa remisi ulkus yang disembuhkan dengan obat ini. Masa remisi ulkus duodenum setelah sembuh dengan misoprostol dibanding dengan simetidin dan hasil meta-analisis terlihat bahwa untuk penderita dengan ulkus yang kronik, masa remisinya tidak berbeda antara misoprostol dengan simetidin tetapi untuk penderita tanpa riwayat ulkus sebelumnya, masa remisinya lebih panjang dengan misoprostol dibanding dengan simetidin⁽¹³⁾. Efek misoprostol terhadap masa remisi ulkus lambung belum jelas⁽¹⁴⁾. Angka kekambuhan ulkus duodenum setelah rioprostil tidak berbeda bermakna dengan simetidin⁽²⁰⁾. Untuk enprostil, belum ada data mengenai efeknya terhadap masa remisi ulkus⁽¹⁵⁾.

3) Merokok diharapkan tidak mempengaruhi penyembuhan ulkus oleh analog PG. Merokok merupakan faktor risiko terjadinya ulkus, memperlambat penyembuhan ulkus dan mempercepat kambuhnya ulkus peptikum. Merokok tidak mempengaruhi sekresi asam basal lambung dan pepsin, tetapi meningkatkan sekresi akibat stimulasi dengan pentagastrin. Merokok menghambat sintesis PGE₂ di mukosa lambung tetapi tidak mempengaruhi produksi PG di mukosa duodenum. Merokok nampaknya mengurangi efektivitas obat-obat antisekresi tetapi tidak mempengaruhi efektivitas obat-obat sitoproteksi. Penyembuhan ulkus duodenum oleh misoprostol, umumnya tidak dipengaruhi oleh merokok⁽²¹⁾. Demikian juga dengan penyembuhan ulkus duodenum oleh enprostil^(13,21) maupun rioprostil⁽²⁰⁾ tampaknya juga tidak dipengaruhi oleh merokok. Diperkirakan pada perokok dengan ulkus duodenum, merokok menghambat pelepasan PG di duodenum terhadap rangsangan asam, meskipun produksi PG basal tidak dipengaruhi⁽²²⁾. Untuk penyembuhan ulkus lambung, pengaruh rokok tidak konsisten⁽²¹⁾.

Selanjutnya untuk pengobatan jangka panjang mencegah kambuhnya ulkus duodenum, enprostil dengan dosis setengah dari dosis untuk menyembuhkan ulkus (35 µg malam hari) menghasilkan kekambuhan 2 kali lipat dari ranitidin setelah 1 tahun (62% versus 29%). Tetapi pada dosis enprostil 70 µg malam hari (sama dengan dosis untuk menyembuhkan ulkus), angka kekambuhan sama dengan ranitidin (juga dalam dosis penyembuhan, 300 µg malam hari) setelah 6 bulan (29% vs 31%). Mengingat efek samping enprostil yang relatif tinggi, maka obat ini tidak dapat dianjurkan untuk pengobatan jangka panjang mencegah kambuhnya ulkus⁽¹⁵⁾.

2. Non prostaglandin : obat sitoproteksi dengan proteksi lokal.

a. Karbenoksolon, suatu derivat asam glikonizinat sintetik, adalah obat sitoproteksi dengan proteksi lokal yang pertama dipasarkan. Mekanisme kerjanya mencakup : stimulasi sekresi mukus, stabilisasi membran sel dan mempercepat regenerasi sel-sel epitel permukaan yang rusak (mekanisme sitoproteksi, sebagian melalui peningkatan kadar PG di mukosa akibat penghambatan deaktivasi), aktivasi anti peptik (sebagai yang membentuk sawar lokal). Dengan dosis 200-300 mg sehari, obat ini sebanding efektivitasnya dengan simetidin dalam mempercepat penyembuhan ulkus lambung dan duodenum. Tetapi efek samping sistemiknya (retensi garam dan air, edema, hipertensi, hipokalemia) yang potensial membahayakan menyebabkan obat ini sekarang telah ditinggalkan (*obsolete*)^(8,10).

b. Sukralfat adalah garam aluminium dari sukrose sulfat. Pada suasana asam (perut kosong), obat ini membentuk pasta kental secara selektif mengikat pada ulkus (berupa kompleks yang stabil antara molekul obat dengan protein pada permukaan ulkus, yang tahan hidrolisis oleh pepsin) dan berlaku sebagai barrier yang melindungi ulkus terhadap difusi asam, pepsin dan garam empedu (proteksi lokal). Sukralfat juga mempunyai efek sitoproteksi pada mukosa lambung melalui 2 mekanisme yang terpisah, yakni (a) melalui pembentukan PG endogen dan (b) efek langsung meningkatkan sekresi mukus^(24,25). Efek sitoproteksi ini tidak memerlukan suasana asam⁽²⁶⁾.

Sukralfat sebanding efektivitasnya dengan simetidin dalam menyembuhkan ulkus lambung maupun ulkus duodenum. Untuk ulkus duodenum, sukralfat (4 g/hari diberikan 4 x 1 g atau 2 x 2 g pada perut kosong) dan simetidin (1 g/hari atau 4 x 300 mg) memberikan kecepatan penyembuhan yang sebanding (> 70% setelah 4 minggu)⁽²⁴⁾. Penyilangan penderita yang belum sembuh selama 4 minggu lagi, kembali memberikan laju kesembuhan yang tidak berbeda (sekitar 70%). Ini menunjukkan bahwa masing-masing obat dapat menyembuhkan sebagian besar penderita yang belum sembuh dengan obat sebelumnya⁽⁷⁾. Kombinasi simetidin dengan sukralfat bersifat sinergistik dan mempercepat penyembuhan ulkus⁽⁹⁾. Pada perokok, sukralfat memberikan laju kesembuhan yang lebih tinggi dibandingkan simetidin. Hal ini mungkin berkaitan dengan sifat sitoproteksi dari sukralfat. Di samping itu, penderita yang disembuhkan dengan simetidin lebih cepat kambuh dibanding penderita yang sembuh dengan sukralfat, demikian juga di antara penderita yang perokok. Pada umumnya masa remisi setelah pengobatan dengan sukralfat 2 x lebih panjang dibanding dengan simetidin. Hal ini mungkin berkaitan dengan efek sitoproteksi dari sukralfat^(7,22,24). Suatu studi lain yang meneliti angka kekambuhan pada penderita ulkus duodenum, prepilorus dan lambung setelah sembuh dengan simetidin atau sukralfat, ternyata angka kekambuhan setelah 12 bulan tidak berbeda antara kedua obat, tetapi ada perbedaan dalam efek merokok. Merokok mempengaruhi angka kekambuhan dan masa remisi setelah terapi dengan simetidin, tetapi tidak mempengaruhi hasil terapi dengan sukralfat⁽²⁸⁾. Sukralfat 2 g sehari lebih efektif dari plasebo dan sebanding dengan simetidin untuk terapi jangka panjang mencegah icambuhnya ulkus duodenum⁽⁹⁾.

Untuk ulkus lambung, sukralfat (4 g/hari, diberikan 4 x 1 g pada perut kosong) dan simetidin (1 g/hari atau 4 x 300 mg) memberikan kecepatan penyembuhan yang sebanding (sekitar 70-80% setelah 6-8 minggu). Sukralfat 2 g sehari (sekali malam hari) lebih efektif dari plasebo untuk mengurangi kambuhnya ulkus lambung^(9,27).

Sukralfat (4 x 1 g sehari pada perut kosong) ternyata efektif untuk mengurangi kerusakan mukosa lambung dan gejala-gejala saluran cerna akibat penggunaan NSAID⁽²⁹⁾.

Karena mengandung aluminium, sukralfat menyebabkan konstipasi ringan pada 2-10% penderita, dan dapat menimbulkan toksisitas aluminium pada penderita gagal ginjal. Kerugiannya yang utama adalah cara pemberiannya; biasanya 4 x sehari, terutama pada ulkus lambung, serta tidak diberikan bersama antasida ataupun makanan^(9,23,24).

c. Bismuth koloidal adalah garam bismuth koloidal dari asam sitrat. Seperti sukralfat, obat ini pada pH asam (< 5) membentuk lapisan pelindung yang selektif di dasar ulkus (berupa kompleks bismuth glikoprotein) dan bertindak sebagai barrier terhadap difusi asam, pepsin dan empedu. Obat ini juga mempunyai efek sitoproteksi pada mukosa lambung melalui pembentukan PG endogen. Baru-baru ini ditemukan efek tambahan, yakni bakterisidal terhadap *Campylobacter pylori*, yang sering ditemukan di mukosa lambung (daerah antrum) dan metaplasia lambung di duodenum pada sebagian besar penderita ulkus peptikum (lebih banyak pada ulkus duodenum dari pada ulkus lambung), Kolonisasi *C. pylori* pada mukosa lambung berhubungan erat dengan gastritis, tetapi peranannya dalam etiologi ulkus belum jelas, karena (a) kuman tersebut jarang ditemukan pada ulkusnya sendiri; (b) kuman ini masih terdapat di daerah antrum dalam densitas yang sama dengan sebelum pengobatan walaupun ulkusnya telah sembuh dengan H₂ bloker, sukralfat atau analog PGE; (c) setelah ulkus sembuh dan kuman ini dibasmi dengan garam bismuth, penderita tetap remisi meskipun *C. pylori* telah berkolonisasi kembali; (d) sukralfat tidak mempengaruhi kuman ini, tetapi masa remisinya juga panjang^(6,7,9,30-32). Salah satu kemungkinan mekanisme kerja *C. pylori* dalam menimbulkan gastritis dan ulkus peptikum adalah mencernakan lapisan mukus dengan enzim-enzim protease dan glikosilhidrolase yang dihasilkan oleh kuman ini⁽³³⁾.

Bismuth koloidal (120 mg 4 x sehari atau 240 mg 2 x sehari pada perut kosong) juga sebanding efektivitasnya dengan simetidin untuk menyembuhkan ulkus duodenum maupun ulkus lambung. Bahkan obat ini dapat menyembuhkan ulkus duodenum yang resisten terhadap simetidin 1,6 g/hari. Di samping itu obat ini menghasilkan masa remisi yang lebih panjang setelah disembuhkan ulkus duodenumnya dibanding dengan H₂ bloker. Hal ini dihubungkan dengan kemampuan garam bismuth ini untuk membasmi *C. pylori*, tetapi mungkin juga karena efek sitoproteksinya^(6,7,9,23,30).

Merokok nampaknya tidak mempengaruhi angka kesembuhan ulkus peptikum yang diobati dengan bismuth koloidal. Demikian juga angka kekambuhan setelah terapi dengan obat ini tampaknya tidak dipengaruhi oleh rokok^(22,30).

Bismuth bersifat neurotoksik (ensofalopati), terutama bila diberikan pada penderita dengan riwayat gagal ginjal. Selain itu dapat terjadi pewarnaan (hitam) pada lidah, gigi dan feses yang reversibel. Juga dapat terjadi konstipasi dan melena. Oleh karena itu, obat ini tidak boleh digunakan dalam terapi jangka panjang. Obat ini diberikan 2-4 kali sehari, tidak boleh bersama antasida, susu ataupun makanan, selama tidak lebih dari 8 minggu dan dengan interval minimal 2 bulan. Untuk eradikasi *C. pylori*, yang disertai dengan angka kekambuhan yang lebih rendah, obat ini harus diberikan 4 kali sehari^(9,23,30).

d. Setraksat, yang merupakan ester dari asam traneksamat, adalah salah satu obat untuk proteksi mukosa lambung yang bekerja lokal meningkatkan aliran darah mukosa atau memperbaiki mikrosirkulasi mukosa di tepi ulkus dan di mukosa yang bebas ulkus. Obat ini juga meningkatkan pembentukan PG endogen di mukosa, meningkatkan produksi mukus dan menghambat difusi balik ion hidrogen sehingga menghambat konversi pepsinogen menjadi pepsin. Akibatnya terjadi percepatan regenerasi sel-sel mukosa, dengan demikian percepatan penyembuhan ulkus, mungkin akibat peningkatan suplai darah ke tepi ulkus^(10,34-37).

Setraksat (200 mg 4 x sehari sesudah makan dan sebelum tidur atau 400 mg 2 kali sehari) lebih efektif dibanding dengan plasebo untuk penyembuhan ulkus lambung maupun duodenum dalam waktu 8 minggu⁽³⁸⁻⁴⁰⁾. Kombinasi setraksat dan simetidin lebih efektif dibanding simetidin saja untuk penyembuhan ulkus dalam waktu 4 maupun 8 minggu⁽³⁴⁾. Dalam dosis 200 mg 2-3 x sehari, setraksat lebih efektif dibanding dengan antasid atau plasebo untuk terapi jangka panjang untuk mencegah kambuhnya ulkus lambung maupun duodenum selama 6-13 bulan^(34,41,42). Angka kekambuhan ulkus (lambung atau duodenum) setelah 6 bulan sembuh dengan setraksat lebih rendah dibandingkan dengan simetidin (8% vs 17,2%) dan tidak berbeda bermakna dengan kombinasi simetidin dan setraksat (10,7%)⁽⁴³⁾.

Setraksat (200 mg 4 x sehari) bersama antasid lebih efektif dibandingkan antasid saja untuk menyembuhkan gastritis akut (erosif dan hemoragik) dalam waktu 2 minggu⁽⁴⁴⁾. Setraksat sendiri lebih cepat/lebih efektif untuk menyembuhkan gastritis akut maupun kronik dibanding antasid⁽⁴⁵⁾ atau plasebo⁽⁴⁶⁾. Pemberian setraksat (200 mg 4 x sehari) bersama NSAID selama 2 minggu pada penderita osteoartritis ternyata dapat mengurangi kerusakan mukosa lambung maupun duodenum (hiperemi, erosi dan ulkus) akibat NSAID. Efek setraksat bermakna untuk lambung, tetapi tidak bermakna untuk duodenum⁽⁴⁷⁾.

Efek samping setraksat ringan dan praktis hanya berupa gangguan saluran cerna, yang paling sering hanyalah konstipasi ringan pada 1-2% penderita.

RINGKASAN DAN KESIMPULAN

Berdasarkan patofisiologinya, pengobatan ulkus maupun gastritis dapat ditujukan untuk menekan faktor-faktor agresif atau memperkuat faktor-faktor defensif mukosa lambung duodenum. Sampai sekarang pengobatan terutama ditujukan untuk mengurangi asam lambung dan dalam kelompok obat-obat ini,

H₂ bloker pada saat ini merupakan obat standar karena efektivitas, keamanan dan kepraktisan penggunaannya dalam terapi jangka panjang untuk mencegah kambuhnya ulkus.

Tetapi akhir-akhir ini pengobatan ulkus mulai ditujukan untuk memperkuat mekanisme defensif, yakni dengan obat-obat sitoproteksi. Ada 2 kelompok yakni (1) Analog prostaglandin obat sitoproteksi dengan anti sekresi, yakni misoprostol, enprostil dan rioprostil, dan (2) Non-prostaglandin (obat sitoproteksi dengan proteksi lokal), yakni sukralfat, bismuth koloidal dan setraksat. Untuk terapi jangka pendek menyembuhkan ulkus, hanya sukralfat, bismuth koloidal dan rioprostil yang sebanding dengan H₂ bloker (sukralfat juga sebanding keamanannya), tetapi sukralfat dan bismuth tidak praktis penggunaannya. Obat-obat sitoproteksi mempunyai keuntungan dibandingkan dengan H₂ bloker, yakni memberi masa remisi yang lebih panjang (kelompok PG belum jelas) dan angka kesembuhan serta angka kekambuhan yang tidak dipengaruhi oleh merokok (setraksat belum jelas). Kedua efek ini dikaitkan dengan sifat sitoproteksi (untuk bismuth koloidal dihubungkan juga dengan sifat bakterisidalnya terhadap *Campylobacter pylori*. Efek lain yang juga dikaitkan dengan sitoproteksi adalah efektivitas misoprostol, setraksat dan sukralfat untuk mengurangi kerusakan mukosa saluran cerna, terutama lambung, akibat pemberian kronik NSAID. Untuk terapi jangka panjang mencegah kambuhnya ulkus, sukralfat dan setraksat sudah mapan penggunaannya. Garam bismuth tidak boleh dipergunakan karena toksisitasnya, sedangkan kelompok PG tampaknya tidak dianjurkan.

Analog PG yang ada sekarang pada umumnya inferior dibanding H₂ bloker untuk terapi jangka pendek menyembuhkan ulkus, baik efektivitas (kecuali rioprostil) maupun efek sampingnya; tetapi penyembuhan ulkus duodenum oleh analog PG tampaknya tidak dipengaruhi oleh merokok. Efek obat-obat ini pada masa remisi masih belum jelas. Sedangkan untuk terapi jangka panjang, tampaknya analog PG tidak dapat dianjurkan. Tetapi analog PG efektif untuk mencegah/mengurangi kerusakan mukosa lambung oleh NSAID.

Setraksat sangat aman, tetapi efektivitasnya mungkin tidak sebaik H₂ bloker, terutama untuk penyembuhan ulkus duodenum. Obat ini memberikan masa remisi yang lebih panjang dari H₂ bloker, tetapi belum diketahui apakah efek terapinya dipengaruhi oleh merokok. Setraksat juga efektif untuk terapi jangka panjang mencegah kambuhnya ulkus, untuk mempercepat penyembuhan gastritis dan untuk mengurangi kerusakan mukosa lambung oleh NSAID. Obat ini diberikan 2-4 x sehari, tetapi tidak tergantung pada waktu makan.

Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa :

1. Efek sitoproteksi saja, tanpa adanya efek lain, tidak cukup untuk menyembuhkan ulkus.
2. Efek sitoproteksi dapat memperpanjang masa remisi ulkus, tetapi untuk analog PG masih belum jelas.
3. Efek sitoproteksi berguna bagi perokok, karena efek ini bisa mengatasi efek merokok terhadap kesembuhan dan kekambuhan ulkus, tetapi untuk analog PG terhadap ulkus lambung tidak jelas, sedangkan untuk setraksat tampaknya masih belum diteliti.

4. Obat sitoproteksi berguna untuk mencegah atau mengurangi kerusakan lambung akibat pemberian kronik NSAID (kecuali garam bismuth). Meskipun untuk PG masih digunakan dosis sitoproteksi + anti sekresi, untuk hasil yang terbaik tampaknya efek sitoproteksinya ikut berperan.
5. Obat sitoproteksi, karena mekanisme kerjanya yang berbeda, dapat digunakan untuk mengobati ulkus yang resisten terhadap H₂ bloker (analog PG) dan setraksat (belum diketahui).
6. Obat sitoproteksi, mengingat ketintangannya dalam memperpanjang remisi pada perokok, mungkin dapat dipikirkan untuk menjadi alternatif dari H₂ bloker untuk menjadi pilihan pertama dalam pengobatan ulkus.
7. Kombinasi obat terhadap faktor agresif dengan obat sitoproteksi diharapkan akan memberikan efek yang sinergistik dalam menyembuhkan ulkus. Ini telah terbukti pada kombinasi simetidin dengan sukralfat dan kombinasi simetidin dengan setraksat. Analog PGE yang ada sekarang tidak memberikan efek yang lebih baik karena efek sitoproteksinya mungkin tidak ikut berperan/minimal dalam proses penyembuhan ulkus.

KEPUSTAKAAN

1. Sontag SI. Prostaglandins in peptic ulcer disease : An overview of current status and future directions. *Drugs* 1986; 32: 445-57.
2. Mc Guigan JE. Peptic ulcer. Dalam : Petersdorf RG, Adams RD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Martin JB, Wilson JD, ed. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Ed 10. New York : Mc Graw-Hill International, 1983 : 1697-712.
3. Shorrock CJ, Rees RDW. Overview of gastroduodenal mucosal protections. *Am J Med* 1988; 84 (suppl 2A): 25-34.
4. Bright-Azare P, Habte T, Yirgou B, Benjamin J. Prostaglandins, H₂ receptor antagonists and peptic ulcer disease. *Drugs* 1988; 35 (suppl 3): 1-9.
5. Berardi RR. Future trends in the treatment of peptic ulcer disease. *Pharm J* 1986 (July): 168-72.
6. Weir DG. Peptic ulceration. *BMJ* 1988; 296: 195-200.
7. Lam SK. An update on peptic ulcer treatment. *Med Progr* 1987 (July): 27-34.
8. Tamawski A. Cytoprotective drugs : focus on antacids. *Drugs Invest* 1990; 2 (suppl): 1-6.
9. Guslandi M. Cytoprotective drugs for peptic ulcer. *Drugs of Today* 1988; 24(7): 491-507.
10. Arakawa T, Kobayashi K. Topically active mucosal agents in protection of the gastric mucosa : focus on drugs from Japan. *Drugs Invest* 1990; 2 (suppl 1): 32.
11. Tytgat GNJ, Offerhaus GJA, Van Minnen AJ, Evens V, Hensen Logmans SC, Samson G. Influence of oral 15 (R)-15-methyl Prostaglandin E₂ on human gastric mucosa. *Gastroenterology* 1986; 90 (5, pan 1): 1111-20.
12. Halter F, Inauen W, Schurer-Maly CC, Koelz HR. Effect of indomethacin, prostaglandins and omeprazole on healing of experimental gastric ulcers. *Drug Invest* 1990; 2 (suppl 1): 27-30.
13. Penston JG, Wonnley KG. H₂-receptor antagonists vs prostaglandins : in peptic ulcer disease. *Med Progr* 1989 (Oct): 13-25.
14. Monk JP, Clissold SP. Misoprostol : a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in the treatment of peptic ulcer disease. *Drugs* 1987; 33: 1-30.
15. Goa KL, Monk JP, Enprostil : a preliminary review of its pharmacodynamic pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in the treatment of peptic ulcer disease. *Drugs* 1987; 34: 539-59.
16. Dammann HG, Walter TA, Muller P, Simon B. Night-time rioprostil versus ranitidin in duodenal ulcer healing. *Lancet* 1986; 2: 335-6.
17. Hawkey CJ, Walt RP. Prostaglandins for peptic ulcer : a promise unfulfilled. *Lancet* 1986; 2: 1084-7.
18. Graham DY, Agrawal NM, Roth SH. Prevention of NSAID induced gastric ulcer with misoprostol : multi centre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 198, 2:L 1277-80.
19. Hawkey CJ. Nonsteroidalantiinflammatory drugs and peptic ulcer. *BMJ* 1990; 300: 278-84.
20. Maggilio F, Ohmeiss H. *Gastroenterology* 1988. 95: 256.
21. Lam SK. Prostaglandins, smoking, duodenal ulcers. *Lancet* 1987; 1: 212-3.
22. Gulandi M. How does smoking harm the duodenum ? *BMJ* 1988; 1: 311.
23. Piper DW, Stiel D. Site protective agents for peptic ulcer. *Med Progr* 1986 (August) : 11-3.
24. Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Sucralfate : a review of its pharmacodynamic and therapeutic use in peptic ulcer disease. *Drugs* 1984; 27: 1984-109.
25. Lam SK, Sabesin SM. Acid, cytoprotection, and peptic ulcer. *Am J Med* 1987; 83 (suppl 3B): 1-3.
26. Danesh BJ, Duncan A, Russell RI. Is an acid pH medium required for the protective effect of sucralfate against mucosal injury? *Am J Med* 1987; 83 (suppl 3B): 11-3.
27. Marsk IN, Girdwood AH, Wright JP, dkk. Nocturnal dosage regimen of sucralfat in maintenance treatment of gastric ulcer. *Am J Med* 1987; 83 (suppl 3B): 95-8.
28. Glise H, Carling L, Haalerbaeck B, dkk. Relapse rate of healed duodenal, prepyloric, and gastric ulcers treated either with sucralfate or cimetidin. *Am J Med* 1987; 83 (suppl 3B): 105-9.
29. Caldwell JR, Roth SH, Wu WC, dkk. Sucralfate treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced gastrointestinal symptoms and mucosal damage. *Am J Med* 1987 : 74-82.
30. Wagstaff AJ, Benfield P, Monk JP. Colloidal bismuth subcitrate : a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic use in peptic ulcer disease. *Drugs* 1988; 36: 132-57.
31. Homick RB. Peptic ulcer disease : a bacterial infection ? *N Engl J Med* 1987; 316 (25):60.
32. Arakawa T, Tanaka K. Association of *Helicobacter pylori* with gastritis, duodenitis and peptic ulcer diseases. *Drugs Invest* 1990 2 (suppl 1) : 60.
33. Nakajima M, Tanaka N, Kuyawama H. Digestion of human gastric mucus by extracellular enzymes of *Helicobacter pylori*. *Drugs Invest* 1990; 2 (suppl 1) : 60.
34. Miyake T. Defense mechanism of the gastroduodenal ulcer its therapy, with special reference to mucosal blood flow (Extended Abstr). Dalam : Cetraxate Satellite Symposium, 7th Asian Pacific Congress of Gastroenterology, Tokyo : Excerpta Medics, 1985 : 36-43.
35. Murakami M, Nakamura N. Effect of cetraxate on mucosal blood flow (Extended Abstr). Dalam : Pustaka 34 : 10-2.
36. Kawano S. Gastric mucosal hemodynamics and gastric ulcer (Extended Abstr). Dalam : Pustaka 34 : 13-6.
37. Kobayashi K. Difference in relapse rates of gastric ulcer after treatment with cimetidine plus cetraxate (Extended Abstr). Dalam : Pustaka 34 : 19-22.
38. Miyoshi A, Okuhara T, Kishimoto S, dkk. Clinical efficacy evaluation of cetraxate against peptic ulcer. *Jap Arch Int Med* 1977; 24(4): 105.
39. Vanasin B. A placebo-controlled double-blind study of cetraxate in the treatment of gastric ulcer (from 1980-1984) (Extended Abstr). Dalam Pustaka 34 : 17-8.
40. Yu JY, Wang TH, Wang CY, Chen RRL, Sung JL. Therapeutic effect of intraxate on duodenal ulcer : a double blind test. *I Formosan Med Assoc* 1981; 80: 442-8.
41. Wang CY. Long term maintenance treatment with cetraxate in chronic duodenal ulcer (Extended Abstr). Dalam: Pustaka 34 : 27-8.
42. Phomphutukul K, Prisonsarangkoon O, Klunklin K. The use of cetraxate in the treatment and maintenance therapy of gastric ulcer. Dalam : *Jurnal Simposium Gastritis dan Tukak Peptik*.
43. Nagamachi Y. What's new in the pharmacology of cetraxate ? Extended Abstr. Dalam : Pustaka 34:6-9.
44. Kim BS. A clinical trial on cetraxate in acute gastritis in Korea Extended Abstr. Dalam : Pustaka 34 : 32-5.
45. Yamagata S. Therapeutic effect of cetraxate against acute gastritis and acute exacerbation of chronic gastritis Extended Abstr. Dalam : Pustaka 34: 29-31.

46. Hadi S, Abdurachman SA, Julianto W. A clinical trial of cetraxate on gastric patients. Satellite Symposium of Cetraxate, 5th APCDE-8th APCGE. Seoul, 1-13 October 1988.

47. Adnan HM, Daud R, Kusmadi. Kemampuan perlindungan mukosa lambung oleh obat sitoprotektif. Dalam : Pustaka 42.

Kalender Kegiatan Ilmiah

December 7-9, 1992

**Third Western Pacific Congress on
Chemotherapy and Infectious Diseases**

Nusa Dua, Bali, INDONESIA

Secr.: Clinical Pharmacology Unit

Dr. Cipto Mangunkusumo Hospital/

University of Indonesia

Jalan Diponegoro 71

Jakarta 10002 INDONESIA

TOPICS

- Current knowledge of Infections in the Western Pacific area.
- Recent progress in antimicrobial chemotherapy.
- Impact of resistance to antimicrobial agents.
- Advances in rapid diagnostic microbiology.
- Immunotherapy in infectious diseases.
- Extended experience in Austro – Asian AIDS.
- A focus on nosocomial infections.
- How to cope with paediatric problems in infections.
- Sexually transmitted diseases update.
- Dengue and viral disease progress.
- Diagnosis and therapy of mycotic infections.
- Malaria and current prophylaxis in parasitic diseases.
- Failure analysis of antimicrobial treatment.
- Views on today's and tomorrow vaccines.
- The present approach to the septicemias.
- Problems and update of respiratory tract infections.
- Typhoid fever and salmonellosis.

