

Diagnosis dan Tata Laksana Enteropati akibat Obat Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS)

Radhiyatam Mardhiyah¹, Achmad Fauzi², Ari Fahrial Syam²

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

²Divisi Gastroenterologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

ABSTRAK

Obat anti inflamasi non steroid (OAINS) merupakan salah satu golongan obat yang paling banyak dan paling sering diresepkan di Indonesia. Meskipun mampu mengurangi gejala inflamasi, penggunaan OAINS juga menimbulkan gangguan dalam mekanisme pertahanan mukosa saluran pencernaan. Kerusakan mukosa saluran pencernaan akibat OAINS tidak hanya dialami lambung, namun juga dialami oleh usus halus yang disebut enteropati. Namun demikian, enteropati akibat OAINS masih belum mendapat perhatian yang besar.

Kata kunci: enteropati, OAINS, obat anti inflamasi non steroid, NSAID

PENDAHULUAN

Obat anti inflamasi non steroid (OAINS) merupakan salah satu golongan obat yang paling banyak dan paling sering diresepkan di Indonesia maupun di negara-negara lain.¹ Penggunaan OAINS dapat berlangsung dalam waktu yang panjang. Sebab, obat ini digunakan sebagai pereda gejala inflamasi pada pasien-pasien dengan penyakit inflamasi kronik seperti osteoarthritis dan artritis reumatik.²

Sebagai akibat dari mekanisme kerjanya, OAINS tidak hanya memberikan manfaat dalam mengurangi gejala inflamasi, namun juga menimbulkan gangguan dalam mekanisme pertahanan mukosa saluran pencernaan. Perdarahan saluran cerna akibat konsumsi OAINS pertama kali dilaporkan oleh Douthwaite dan Lintott³ pada tahun 1938.³ Sejak saat itu, telah banyak dilakukan studi-studi untuk mengevaluasi kerusakan saluran pencernaan yang diakibatkan oleh OAINS.⁴

Di Eropa dan Amerika Serikat, OAINS merupakan penyebab utama perdarahan saluran cerna dengan total hampir 50% dari seluruh kasus perdarahan saluran cerna.^{1,2,5} Di Indonesia sendiri, penyebab utama perdarahan saluran cerna bagian atas adalah pecahnya varises esofagus yaitu lebih dari 30% dari seluruh kasus perdarahan saluran cerna bagian atas. Sementara itu, perdarahan saluran cerna atas yang disebabkan oleh gastropati OAINS hanya sekitar 20%.⁶

Pada tahun 1993, Bjarnason dkk⁷ menemukan bahwa akibat dari OAINS tidak hanya mengenai lambung tapi juga mukosa usus halus yang lebih distal. Kerusakan usus halus yang signifikan didapatkan pada lebih dari

50% pasien yang mengkonsumsi OAINS dalam jangka panjang. Pada sebagian pasien kerusakan tersebut hanya didapatkan perendoskopi tanpa menimbulkan keluhan yang signifikan.⁷ Namun, meski telah diketahui sejak lebih dari dua dekade, kerusakan usus halus akibat OAINS masih belum mendapat perhatian yang besar.^{5,8}

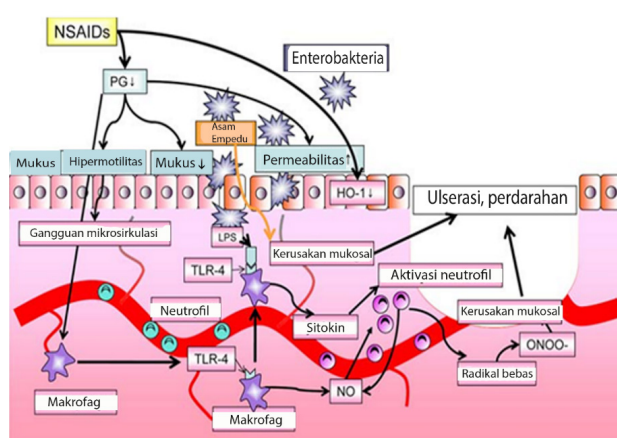
Ada beberapa sebab mengapa studi-studi mengenai enteropati OAINS masih belum mendapat perhatian besar. Pertama, deteksi gastropati lebih mudah dilakukan dibandingkan deteksi enteropati.² Hal ini disebabkan karena area yang mengalami kerusakan pada enteropati berada pada posisi yang lebih jauh dari jangkauan endoskopi yang biasa dilakukan yaitu esofagogastroduodenoskopi (EGD). Pada beberapa penelitian yang telah dilakukan, enteropati OAINS dapat juga dialami oleh pasien-pasien yang mengkonsumsi OAINS dalam jangka pendek, ataupun pada pasien yang juga mengkonsumsi obat-obatan pelindung mukosa.^{4,9}

Kedua, enteropati OAINS seringkali tidak menimbulkan gejala yang signifikan ataupun tidak menimbulkan gejala sama sekali. Beberapa keluhan yang didapatkan pada pasien dengan enteropati OAINS juga tidak spesifik dan dapat ditemukan pada pasien-pasien dengan penyakit gastrointestinal lainnya.^{2,8} Selain itu, beberapa studi terkini menunjukkan bahwa obat-obatan yang bersifat sebagai gastroprotektor seperti antagonis reseptor H₂ dan inhibitor pompa proton memberikan efek samping pada bagian distal dari usus halus, dan juga sebagian usus besar.^{2,10,11}

Tulisan ini akan membahas enteropati OAINS sebagai suatu entitas penyakit yang berbeda dengan gastropati OAINS, namun masih belum mendapat banyak perhatian dari praktisi kesehatan.

PATOGENESIS ENTEROPATI OAINS

Meskipun hingga kini patogenesis terjadinya enteropati OAINS masih belum diketahui secara pasti, secara umum diduga terdapat beberapa faktor yang berkontribusi terhadap terjadinya kerusakan mukosa usus halus dan mengakibatkan terjadinya enteropati OAINS (Gambar 1).



Gambar 1. Mekanisme terjadinya enteropati OAINS.¹³

Peran Inhibisi Prostaglandin pada Patogenesis Enteropati OAINS

OAINS menghambat pembentukan prostaglandin H₂ (PGH₂) dengan menghambat aktivitas siklooksigenase (*cyclooxygenase*, selanjutnya disingkat COX). PGH₂ merupakan prekursor dari seluruh PG dan sub tipe tromboksan. Mekanisme inhibisi ini berperan penting dalam aksi anti-inflamasi dari OAINS. Dengan menghambat produksi PG (terutama PGE₂ dan PGI₂), OAINS menghambat aktivitas vasodilatasi dan nyeri dari kaskade inflamasi.²

Sekitar tahun 1970, diketahui bahwa terdapat lebih dari satu bentuk isoform dari COX. Selanjutnya pada tahun 1990, kedua isoform ini berhasil dipisahkan dan saat ini dikenal dengan nama COX-1 dan COX-2. COX-1 berkontribusi terutama terhadap inflamasi, sedangkan COX-2 berkontribusi terutama untuk berbagai fungsi fisiologis, termasuk sebagai pertahanan mukosa.¹⁴ Namun demikian, berbeda dengan gastropati, inhibisi COX bukan mekanisme utama terjadinya enteropati OAINS.^{2, 4, 5, 13, 15}

Meski sintesis PG di usus halus mengalami supresi akibat OAINS, ulserasi dan perdarahan tidak selalu

terjadi seperti di lambung. Pada studi yang dilakukan pada tikus, didapatkan bahwa OAINS akan meningkatkan permeabilitas epitel usus halus, namun hal ini tidak dapat memprediksi terbentuknya ulkus.² Studi-studi yang dilakukan menunjukkan bahwa obat-obatan golongan inhibitor COX-2 selektif mengakibatkan efek yang lebih ringan dari pada OAINS konvensional pada gastropati OAINS, namun tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada kerusakan usus halus antara kedua golongan OAINS tersebut.^{2, 4, 5, 13, 15}

Sebagai contohnya adalah pada penelitian yang dilakukan oleh Maiden¹⁶ yang membandingkan efek penggunaan jangka panjang OAINS konvensional dengan obat inhibitor COX-2 selektif melalui endoskopi kapsul. Hasil yang didapat dari penelitian prospektif ini melaporkan bahwa enteropati didapatkan pada 50% pasien yang mengonsumsi inhibitor COX-2 selektif dan pada 62% pasien yang mengonsumsi OAINS konvensional. Namun demikian, hasil tersebut tidak berbeda secara signifikan.¹⁶

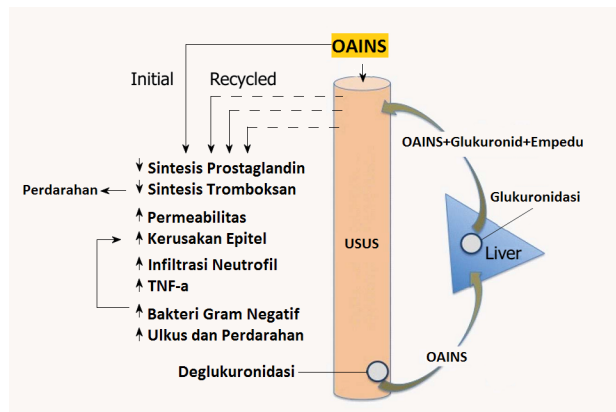
Kerusakan Mitokondria pada Patogenesis Enteropati OAINS

Hipotesis lain yaitu penggunaan OAINS selain menyebabkan inhibisi COX juga menyebabkan kerusakan mitokondria. Fosfolipid pada permukaan membran sel dirusak secara langsung oleh OAINS, akibatnya terjadi kerusakan mitokondria. Kerusakan pada mitokondria akan menyebabkan berkurangnya pembentukan energi dalam sel dan terbentuknya radikal bebas. Hal ini mengakibatkan kegagalan integritas sel dalam pertahanan diri dan meningkatkan permeabilitas terhadap benda asing. Bukti ini memberikan penjelasan mengapa terjadi kerusakan pada hampir seluruh epitel usus halus.^{2, 8}

Meski demikian, hipotesis ini tidak dapat menjelaskan terjadinya lokalisasi ulkus pada jejunum dan ileum, baik pada binatang maupun pada manusia. Pada penelitian yang dilakukan oleh Fujimori⁹ dengan endoskopi kapsul, didapatkan bahwa area yang mengalami perubahan mukosa terdapat pada seluruh bagian usus halus namun ulkus terlokalisasi pada jejunum distal dan ileum.⁹ Masih diperlukan studi-studi lain untuk membuktikan kebenaran hipotesis ini.

Peran Empedu dan Sirkulasi Enterohepatik pada Patogenesis Enteropati OAINS

Karakteristik penting dari OAINS yang juga berhubungan dengan patogenesis enteropati OAINS adalah reabsorpsinya di ileum dan sekresinya kembali ke duodenum melalui sirkulasi enterohepatik.⁴



Gambar 2 Peran empedu dan sirkulasi enterohepatik pada patogenesis enteropati OAINS.²

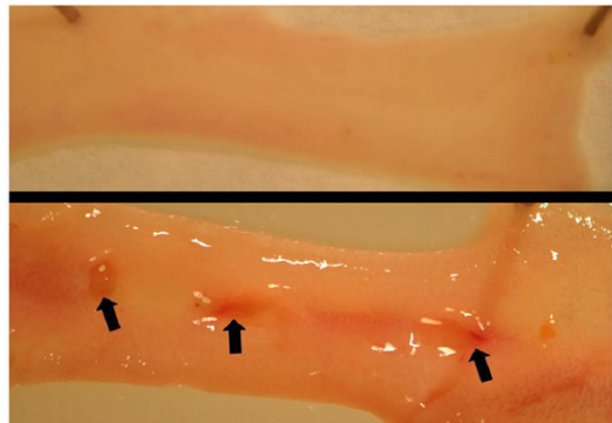
Sejumlah studi menunjukkan bahwa kombinasi antara OAINS dengan empedu akan memperberat kerusakan pada usus halus.^{17,18} Ketika OAINS memasuki sirkulasi enterohepatik, epitel usus akan kembali mengalami paparan terhadap OAINS maupun empedu. Hal ini tidak terjadi pada OAINS yang tidak mengalami resirkulasi. Sementara itu, studi pada tikus mendapatkan bahwa kerusakan mukosa usus lebih ringan dibandingkan dengan OAINS yang mengalami resirkulasi.^{4, 8, 17, 18}

Meski demikian, hipotesis ini juga memiliki kelemahan. Jika faktor empedu dan sirkulasi enterohepatik merupakan mekanisme utama terjadinya enteropati OAINS, dapat diperkirakan bahwa ulkus akan paling berat ditemukan di area di mana terdapat konsentrasi empedu yang paling tinggi disertai OAINS, yaitu di sekitar sfingter Oddi. Sedangkan ulkus dan kerusakan paling banyak didapatkan di bagian yang lebih distal.^{2, 4} Sehingga dipikirkan terdapat mekanisme lain yang berkontribusi terhadap terbentuknya enteropati OAINS.

Peran Obat-obatan Golongan Inhibitor Pompa Proton pada Patogenesis Enteropati OAINS

Untuk mengurangi efek samping dari OAINS, sering kali obat-obatan golongan inhibitor pompa proton (*Proton Pump Inhibitor*, PPI) juga dikonsumsi oleh pasien. Meskipun telah diketahui bahwa obat golongan PPI dapat mengurangi derajat kerusakan dan perdarahan dari lambung, belum ada bukti yang mendukung bahwa konsumsi obat golongan PPI akan memberi manfaat terhadap usus halus dan pencegahan enteropati.²

Beberapa penelitian menggunakan hewan uji telah dilakukan untuk melihat efek pemberian OAINS dibandingkan dengan PPI. Pada tikus yang diberikan OAINS, didapatkan bahwa tingkat kerusakan dan perdarahan di usus halus justru lebih rendah dibandingkan dengan



Gambar 3. Tampilan makroskopis jejunum dari tikus yang mendapatkan OAINS (naproxen) saja (atas), dan dari tikus yang juga mendapatkan PPI (omeprazole) selain OAINS (bawah)¹¹

tikus yang diberi obat golongan PPI selain OAINS. Pada percobaan yang dilakukan oleh Wallace,¹¹ didapatkan bahwa kerusakan usus halus tampak secara nyata pada tikus yang diberi OAINS (naproxen ataupun celecoxib) bersama dengan PPI (omeprazole maupun lansoprazole).¹¹

Belum ada penelitian yang difokuskan pada efek PPI terhadap populasi bakteri enterik yang berhubungan dengan enteropati OAINS. Namun demikian, beberapa studi telah membahas dalam penelitian mengenai efek PPI pada mukosa usus. Berdasarkan penelitian tersebut, diketahui bahwa penggunaan PPI menyebabkan pengurangan bakteri enterik yang berperan dalam mekanisme pertahanan mukosa.¹¹

Pada penelitian yang sama oleh Wallace,¹¹ didapatkan bahwa penggunaan omeprazole selama sembilan hari berakibat pada peningkatan bakteri aerobik yang signifikan, baik gram negatif maupun gram positif di jejunum. Hasil studi juga mendapatkan bahwa proporsi Actinobacteria secara signifikan lebih rendah pada tikus yang mendapatkan PPI bersamaan dengan OAINS dibandingkan dengan tikus yang hanya mendapatkan OAINS. Sementara itu, administrasi bakteri *Bifidobacteria* pada tikus yang telah mengalami kerusakan mukosa usus halus akan mengembalikan kondisi mukosanya meskipun proses ini membutuhkan waktu.¹¹

Peran Bakteri pada Patogenesis Enteropati OAINS

Telah banyak penelitian yang menunjukkan bahwa terdapat peran bakteri dalam patogenesis terjadinya enteropati OAINS. Namun demikian, masih belum jelas apakah bakteri berperan sebagai penyebab primer kerusakan jaringan maupun penyebab sekunder yang memperberat kerusakan jaringan dan menghambat proses penyembuhan.⁴ Salah satu bukti yang mendukung peran bakteri sebagai penyebab primer

adalah hasil penelitian yang menunjukkan bahwa pada tikus yang dikolonisasi dengan bakteri gram negatif akan mengalami enteropati OAINS yang berat. Hal ini dialami oleh tikus yang awalnya tidak mengalami atau hanya mengalami sedikit enteropati meskipun mendapatkan administrasi OAINS.² Namun, administrasi OAINS sendiri dapat mempengaruhi populasi bakteri enterik dan menjadi penyebab terjadinya enteropati OAINS.⁴

Pada berbagai penelitian^{4, 11, 19, 20}, diketahui bahwa administrasi OAINS berpengaruh terhadap penurunan populasi bakteri enterik. Bakteri yang mengalami penurunan tersebut diantaranya *Bifidobacter adolescentis* dan *Lactobacillus acidophilus*. Sementara itu, jumlah bakteri gram negatif seperti *Enterococcus faecalis*, *Clostridium*, *Bacteroides* dan *Escherichia coli* mengalami peningkatan.

Peran bakteri sebagai penyebab sekunder dalam patogenesis enteropati OAINS adalah melalui mekanisme reseptor endotoksin bakteri. Mekanisme tersebut mengakibatkan kerusakan jaringan yang semakin parah dan menghambat proses penyembuhan ulkus.⁴ Efek ini mungkin berhubungan dengan aktivasi netrofil pada mikrosirkulasi mukosa, yang telah diketahui berkontribusi secara signifikan pada proses ulserasi.^{2, 4}

PENEGAKAN DIAGNOSIS ENTEROPATI OAINS

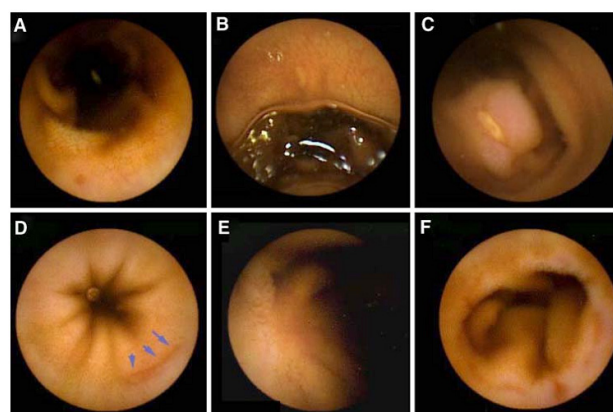
Sebagian besar kasus enteropati OAINS tidak menimbulkan gejala khusus. Keluhan yang disampaikan pasien biasanya diare dan nyeri perut. Bila enteropati telah berlangsung cukup lama dan menimbulkan ulkus yang cukup berat, dapat menyebabkan perdarahan saluran cerna yang mengakibatkan keluhan buang air besar berwarna hitam. Selain itu, bila perdarahan telah berlangsung cukup lama hingga mengakibatkan anemia, keluhan dapat berupa lemas.^{5, 8, 13, 21} Enteropati yang diakibatkan OAINS menyebabkan anemia dan perdarahan saluran cerna meskipun tidak selalu berat dan biasanya bukan perdarahan akut.^{8, 21}

Sampai saat ini deteksi dan penegakan diagnosis enteropati OAINS masih cukup sulit dan tidak praktis. Berbagai penelitian telah dilakukan untuk menemukan metode baru dalam penegakan diagnosis enteropati OAINS, sehingga penggunaan endoskopi dalam penegakkan diagnosis enteropati OAINS dapat dikurangi. Selain itu, dapat juga digunakan berbagai metode yang dilakukan dalam penegakan diagnosis sebelum teknik endoskopi. Hal tersebut mengingat metode-metode tersebut berkembang dengan baik dan tersedia secara luas saat ini.^{2, 4, 21} Metode tersebut meliputi pengukuran permeabilitas usus halus dengan gula atau dengan radioaktif berukuran

molekul kecil, pengukuran pendarahan dengan eritrosit berradioaktif dan pengukuran marker leukosit di usus halus (baik secara radiografi maupun di feses). Hal ini didasarkan pada pengetahuan bahwa kerusakan usus halus akibat OAINS dapat berupa peningkatan permeabilitas usus halus, hingga perubahan makroskopis seperti striktur yang menyerupai diafragma, ulserasi, perforasi, perdarahan, hingga kematian jaringan.^{2, 21}

Seluruh metode di atas dapat memberi informasi yang bermanfaat, namun tidak satupun yang dapat menjadi baku emas dalam mendeteksi dan menentukan derajat keparahan enteropati OAINS. Hingga kini, endoskopi saluran cerna merupakan metode yang dianggap sebagai baku emas penegakan diagnosis enteropati OAINS. Dengan endoskopi kapsul video (*video capsule endoscopy* atau VCE) dan enteroskopi balon ganda, kini kerusakan usus halus akibat OAINS dapat divisualisasi secara langsung.^{2, 21}

Temuan endoskopi pada enteropati OAINS meliputi striktur yang menyerupai diafragma yang telah dilaporkan oleh berbagai studi. Selain striktur, OAINS juga mengakibatkan stenosis ileum dengan penyempitan basalis. Gambaran ini sangat khas untuk enteropati OAINS sehingga disebut '*diaphragm disease*'. *Diaphragm disease* ditandai dengan proyeksi mukosa seperti septa berbentuk konsentrik, tipis (2-4 mm) dan berjumlah banyak, menyempitkan lumen serta tanpa keterlibatan pembuluh darah.²¹ Ketika terjadi penyempitan lumen usus, terjadi pula obstruksi usus halus pada sekitar 15% pasien yang mengkonsumsi OAINS.⁸ Hal ini berhubungan dengan dosis obat dan jangka waktu konsumsi OAINS tersebut. Secara umum, striktur serupa diafragma ini disebut sebagai temuan endoskopi yang khas untuk enteropati OAINS.¹³ Gambaran striktur serupa diafragma dan temuan endoskopi lain pada enteropati OAINS dapat dilihat pada Gambar 4.



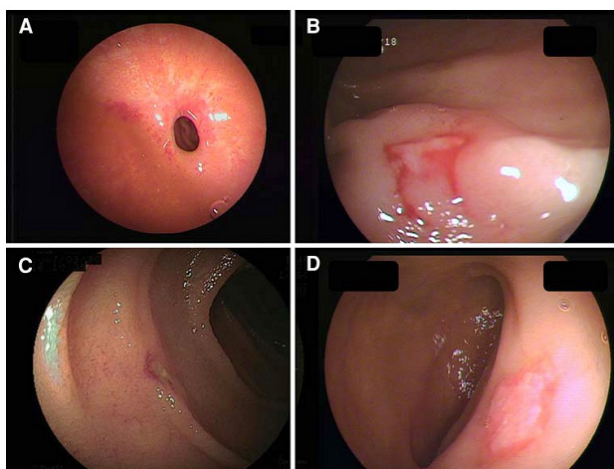
Gambar 4. Gambar dari endoskopi kapsul video pada enteropati OAINS. A: titik merah. B: mucosal break kecil. C: mucosal break besar. D: skar linier. E: skar dengan konversi. F: striktur diafragma.¹³

Kerusakan mukosa usus halus yang berhubungan dengan OAINS hingga kini hanya dapat dideskripsikan dengan terminologi nonspesifik seperti edema, eritema, perdarahan mukosa, erosi dan ulserasi. Maiden dkk¹⁶ mengklasifikasikan temuan endoskopi pada enteropati OAINS menjadi lima kelompok: (1) *reddened fold*, (2) *denuded area*, (3) titik merah, (4) *mucosal break*, dan (5) perdarahan. Sementara itu, Graham membaginya menjadi (1) titik merah, (2) erosi kecil, (3) erosi besar dan (4) ulkus.²² Berbeda dengan endoskopi biasa, enteroskopi balon ganda memiliki keuntungan dalam kemampuannya untuk mengobati perdarahan secara langsung.

Penegakan diagnosis dengan endoskopi saluran cerna memiliki kelebihan dan kekurangan. Kelebihannya yaitu memiliki kemampuan untuk mengambil sampel jaringan untuk pemeriksaan histopatologi atau sitologi.^{4, 21} Kekurangannya adalah memakan waktu dan termasuk modalitas diagnosis yang invasif.

Enteroskopi sebagai modalitas penegakan diagnosis enteropati OAINS tidak cocok digunakan untuk skrining. Sebab, enteroskopi memakan waktu dan biaya. Deteksi enteropati OAINS juga dipersulit dengan lokalisasi anatomis yang tidak pasti, penentuan derajat keparahan yang masih subjektif dan belum ada standar baku serta kemiripan temuan dengan kelainan usus halus yang lainnya.²¹

Visualisasi secara lengkap dari mukosa usus halus selama enteroskopi juga mungkin kurang baik jika waktu yang digunakan kurang adekuat. Sebuah studi melaporkan bahwa dibutuhkan hingga sekitar dua sampai tiga jam untuk dapat mengamati kerusakan mukosa akibat enteropati OAINS dengan baik dan seksama.²¹



Gambar 5 Enteroskopi balon ganda pada enteropati OAINS. A: Striktur. B-D: Ulkus.¹³

Seringkali deteksi enteropati OAINS juga terjadi setelah komplikasi yang cukup serius seperti obstruksi,

perforasi maupun perdarahan dan tampak secara klinis.²

²¹ Perforasi yang diakibatkan oleh OAINS, meskipun tidak sering, memiliki risiko kejadian yang sama tingginya dengan perdarahan biasa. Perforasi ini pernah dilaporkan pada pasien yang mengonsumsi indometasin.⁸

TATA LAKSANA ENTEROPATI OAINS

Berbeda dengan gastropati OAINS yang memiliki beberapa pilihan terapi sebagai pencegahan dan perlindungan bagi pasien, belum ada terapi yang terbukti sebagai pencegahan dan penatalaksanaan enteropati OAINS. Obat golongan PPI dapat bermanfaat pada gastropati OAINS, namun seperti yang telah dibahas sebelumnya, penggunaan obat-obatan golongan PPI justru akan memperberat enteropati OAINS.²

1. Misoprostol

Telah diketahui bahwa inhibisi COX-1 akibat OAINS akan mengakibatkan terganggunya katalisasi produksi prostaglandin. Hal tersebut merupakan salah satu dasar dari patogenesis kerusakan mukosa saluran cerna. Berdasarkan hal tersebut, pemberian prostaglandin diyakini dapat memberi manfaat dalam pencegahan dan pengobatan gastropati OAINS pada manusia melalui pencegahan perubahan permeabilitas usus dan inflamasi.²³

Misoprostol adalah analog sintetik dari prostaglandin. Obat ini memiliki efek protektif terhadap mukosa dan dapat menekan efek samping saluran cerna dari OAINS. Namun, studi terkait hal tersebut memiliki beberapa kekurangan seperti *open label*, tidak memiliki control maupun skala yang kecil.² Efek samping dari penggunaan misoprostol diantaranya adalah diare, nyeri perut, sakit kepala dan konstipasi.⁸

2. Sulfasalazine

Sulfasalazine mengurangi inflamasi dan mencegah perdarahan yang diakibatkan oleh OAINS. Manfaat *sulfasalazine* dalam pengobatan ileitis atau pada pasien dengan ulkus gaster dalam pengobatan artritis reumatoid yang mendapat pengobatan OAINS jangka panjang telah diketahui. Namun, perannya pada enteropati OAINS masih belum jelas. Selain itu, studi yang berfokus pada topik ini masih sangat terbatas sehingga manfaatnya masih belum dapat dipastikan.^{2, 8}

3. Metronidazole

Metronidazole adalah antibiotik yang digunakan untuk mengobati patogen anaerob. Obat ini dapat menurunkan inflamasi usus halus yang diakibatkan oleh

OAINS, namun tidak mempengaruhi permeabilitas dari usus halus. Mekanisme *metronidazole* sebagai terapi enteropati OAINS adalah melalui aksinya terhadap mikroba yang sensitif terhadap *metronidazole*. Mikroba ini merupakan kemoatraktan utama untuk neutrofil pada enteropati OAINS. Efek yang dihasilkan tidak didapatkan melalui aksinya secara langsung pada bakteri, melainkan melalui inhibisi dari fosforilasi oksidatif pada mitokondria dari sel-sel di usus halus. Efek dari *metronidazole* ini tidak didapatkan dari antibiotik lain.

4. *Rebamipide*

Rebamipide adalah obat sitoprotektor turunan *quinolinone* yang dapat menstimulus sekresi mukus dan sintesis prostaglandin. *Rebamipide* juga memiliki efek anti-inflamasi dan antioksidan melalui inhibisi produksi superoksida dan penekanan aktivitas mieloperoksidase.^{8, 24} Obat ini telah digunakan secara luas sebagai pengobatan untuk ulkus gaster dan gastritis akut. Penggunaan *rebamipide* didasarkan pada perannya dalam meningkatkan nilai prostaglandin dan sebagai anti radikal bebas dengan menekan mediator inflamasi.

Rebamipide telah terbukti memberi manfaat dalam pengobatan dan pencegahan gastropati OAINS pada manusia maupun hewan.²³ Beberapa studi menunjukkan bahwa pada subjek yang mendapatkan *rebamipide*, kerusakan mukosa usus halus lebih sedikit dibandingkan pada pasien yang hanya mendapatkan plasebo. Modalitas diagnostik yang digunakan pada studi ini adalah endoskopi kapsul.²⁴

Suatu uji klinis telah dilakukan oleh Chitapanarux²⁵ yang menilai manfaat *rebamipide* pada pasien artritis reumatoid dan osteoarthritis. Hasil uji ini mendapatkan bahwa *rebamipide* terbukti memiliki manfaat yang setara dengan misoprostol dalam pencegahan ulkus saluran cerna yang diakibatkan oleh OAINS. Studi lainnya juga melaporkan bahwa *rebamipide* cukup bermanfaat dalam mengurangi kerusakan mukosa usus halus pada pasien yang mendapatkan terapi OAINS.²³

5. Probiotik

Seperti yang telah disampaikan sebelumnya, dari berbagai studi yang telah dilakukan diketahui bahwa terdapat perubahan dalam jumlah dan jenis bakteri enterik dalam enteropati OAINS. Hal ini mengarahkan pada studi lebih lanjut mengenai manfaat dari probiotik sebagai terapi untuk enteropati OAINS.

Studi pada tikus yang dilakukan oleh Syer²⁶ menunjukkan bahwa administrasi *Lactobacillus acidophilus*

dan *Bifidobacteria adolescentis* pada tikus yang telah mendapat OAINS akan menurunkan tingkat keparahan enteropatinya. Hal ini ditandai dengan berkurangnya jumlah dan derajat keparahan ulkus. Temuan yang serupa telah lebih dulu dilaporkan oleh Kinouchi.²

Terdapat dua uji klinis pada manusia yang cukup meyakinkan mengenai manfaat probiotik pada enteropati OAINS. Penelitian acak tersamar ganda dengan kontrol plasebo telah dilakukan Montalto²⁷ dengan seluruh subjek penelitian mendapatkan OAINS selama empat hari. Probiotik yang digunakan pada penelitian ini adalah *Lactobacilli* (*L. casei*, *L. Plantarum*, *L. acidophilus* dan *L. bulgaricus*), *Bifidobacteria* (*B. longum*, *B. breve* dan *B. infantis*) dan *Streptococcus salivaris thermophilus*. Hasil studi mendapatkan adanya kenaikan nilai kalprotektin pada kontrol yang hanya mendapat plasebo, sedangkan pada subjek yang mendapat probiotik tetap pada nilai normal. Kalprotektin sendiri merupakan tes yang sederhana dan praktis untuk menunjukkan inflamasi melalui feses atau sebagai penanda enteropati OAINS.

Sementara pada studi yang dilakukan oleh Endo²⁸, didapatkan penurunan yang signifikan pada temuan endoskopi *mucosal break* pada subjek yang mendapatkan *L. casei* setelah tiga bulan, dibandingkan dengan kontrol yang mendapatkan plasebo. Seluruh subjek mendapatkan aspirin selama lebih dari tiga bulan. Selanjutnya, dilakukan penilaian dengan menggunakan endoskopi kapsul untuk mengevaluasi kondisi mukosa usus halus setelah pemberian probiotik (*L. casei*) atau plasebo.

Penggunaan Inhibitor Selektif COX-2

Perkembangan obat golongan inhibitor selektif COX-2 diyakini dapat mengurangi komplikasi yang ditimbulkan oleh OAINS. Namun, hal ini baru dapat dibuktikan pada gastropati OAINS, sedangkan studi mengenai efektivitasnya pada enteropati OAINS masih perlu dibuktikan.

Pada sebuah studi besar (CONDOR: *Celecoxib versus Omeprazole and Diclofenac in patients with Osteoarthritis and Rheumatoid arthritis*)²⁹ yang membandingkan efek terhadap saluran cerna dari penggunaan obat golongan inhibitor selektif COX-2 dengan *diclofenac* yang dikombinasikan dengan *omeprazole*, didapatkan bahwa temuan endoskopi luka saluran cerna lima kali lebih sering didapatkan pada pasien yang mengkonsumsi *diclofenac* yang dikombinasikan dengan *omeprazole*. Namun, pada studi ini tidak dinyatakan dengan jelas mengenai akibatnya pada kerusakan mukosa usus halus.

Beberapa studi melaporkan bahwa pada konsumsi jangka pendek, gejala-gejala enteropati tidak didapatkan

pada pasien yang mengkonsumsi obat golongan inhibitor selektif COX-2 dibandingkan dengan pasien yang mengkonsumsi OAINS.^{30,31} Meskipun demikian, didapatkan efek yang sama antara konsumsi obat golongan inhibitor selektif COX-2 dengan OAINS pada konsumsi lebih dari tiga bulan.^{16, 31}

Penggunaan OAINS Generasi Baru

Perkembangan pengetahuan terbaru yang didapatkan mengenai patogenesis dari enteropati OAINS memberikan kemungkinan untuk menciptakan OAINS jenis baru yang tidak memberikan efek samping terhadap usus halus.

Pendekatan yang digunakan dalam usaha menciptakan obat golongan OAINS baru adalah dengan menggunakan *co-drug*. Contoh dari *co-drug* adalah OAINS penghasil nitrik oksida (NO) dan OAINS penghasil hidrogen sulfida (H₂S). Supresi dari sintesis NO atau H₂S terbukti menurunkan ketahanan saluran cerna dari efek kerusakan yang ditimbulkan oleh OAINS dan memperlambat proses penyembuhan ulkus.²

NO dapat memberikan efek protektif terhadap mukosa saluran cerna dengan menjaga mekanisme pertahanan yang diintervensi oleh inhibitor COX, seperti aliran darah dan sekresi mukus dan bikarbonat. Selain itu, NO mengurangi perlekatan antara neutrofil dengan endotel yang merupakan salah satu mekanisme utama dalam kerusakan mukosa usus halus akibat OAINS.^{2,24} Saat ini telah terdapat golongan obat baru yang bernama *cyclooxygenase-inhibiting NO donors* (CINODs). Dalam sebuah studi pada hewan uji yang dilakukan oleh Blackler³², penggunaan CINODs menunjukkan peningkatan nilai nitrit plasma/nitrat dan pengurangan yang signifikan dalam kerusakan mukosa saluran cerna. Meski demikian, masih diperlukan penelitian dalam skala yang lebih besar mengenai manfaatnya pada manusia.²⁴

H₂S merupakan mediator endogen yang menekan perlekatan leukosit pada endotel sehingga menghambat sintesis sitokin proinflamasi. Obat golongan donor H₂S dapat meningkatkan ketahanan mukosa dan mempercepat proses penyembuhan ulkus. Meskipun obat golongan ini belum terbukti meningkatkan toleransi mukosa usus halus,²⁴ namun telah terbukti memiliki efek anti inflamasi yang lebih tinggi dibandingkan obat asalnya seperti *naproxen*, *indometasin* dan *aspirin*.^{2, 24}

PENCEGAHAN

Sampai saat ini belum ada pilihan obat yang direkomendasikan sebagai pencegahan enteropati OAINS.

Metode paling sederhana yang dapat dilakukan adalah penghentian atau pembatasan konsumsi OAINS tersebut.

Seperti telah disebutkan sebelumnya, obat golongan inhibitor pompa proton yang biasanya diresepkan bersama OAINS hanya terbukti bermanfaat bagi gastropati OAINS dan tidak untuk enteropati OAINS. Bahkan, studi-studi yang telah dilakukan menunjukkan bahwa insidensi kerusakan mukosa usus halus pada pasien yang mendapat OAINS tetap tinggi (55–75%) meskipun telah mendapatkan obat golongan inhibitor pompa proton.^{9,16,22,31}

Beberapa obat yang digunakan sebagai pilihan terapi enteropati OAINS seperti *misoprostol*, *rebamipide* dan *sulfasalazine* belum terbukti mengurangi risiko kejadian enteropati pada pasien yang mendapatkan OAINS dalam jangka lama. Meskipun demikian, peran probiotik dalam pencegahan enteropati OAINS telah banyak diteliti. Diantaranya, pada suatu studi skala kecil, administrasi probiotik terbukti mengembalikan ketahanan mukosa usus halus dan mengurangi risiko enteropati OAINS.⁴

Belakangan ini banyak golongan obat yang sedang dikembangkan sebagai pencegahan kerusakan mukosa saluran cerna akibat OAINS. Namun, sebagian besar obat-obatan ini belum diteliti dalam skala besar. Selain itu, hal terpenting adalah belum banyak studi yang berfokus pada kerusakan usus halus yang lebih distal.⁴ Oleh karena itu, masih diperlukan studi-studi skala besar yang berfokus pada tata laksana kerusakan mukosa usus halus yang lebih distal dan pencegahannya.

SIMPULAN

Enteropati OAINS selama ini belum mendapat perhatian sebesar gastropati OAINS dikarenakan sulitnya penegakan diagnosis dan belum adanya terapi yang terbukti bermanfaat dalam tata laksana enteropati OAINS. Sampai saat ini, mekanisme terjadinya enteropati OAINS masih belum diketahui dengan jelas meskipun terdapat beberapa teori seperti inhibisi prostaglandin, kerusakan mitokondria serta peran bakteri dan penggunaan obat golongan inhibitor pompa proton. Baku emas untuk penegakan diagnosis enteropati OAINS adalah endoskopi saluran cerna. Meskipun belum terbukti melalui studi yang besar, berbagai modalitas terapi telah direkomendasikan untuk tata laksana enteropati OAINS, seperti *misoprostol*, *metronidazole*, *sulfasalazine*, *rebamipide*, probiotik, inhibitor selektif COX-2 dan OAINS generasi baru.

DAFTAR PUSTAKA

- Endo H, Sakai E, Higurashi T, Yamada E, Ohkubo H, Iida H, et al. Differences in the severity of small bowel mucosal injury based on the type of aspirin as evaluated by capsule endoscopy. *Dig Liver Dis*. 2012;44(10):833-8.
- Wallace JL. Mechanisms, prevention and clinical implications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-enteropathy. *World J Gastroenterol*. 2013;19(12):1861-76.
- Douthwaite AH, Lintott SAM. Gastroscopic observation of the effect of aspirin and certain other substances on the stomach. *Lancet*. 1938;2(12):1222-5.
- Wallace JL. NSAID gastropathy and enteropathy: distinct pathogenesis likely necessitates distinct prevention strategies. *Br J Pharmacol*. 2012;165(1):67-74.
- McCarthy DM. GI bleeding: problems that persist. *Gastrointest Endosc*. 2009;70(2):225-8.
- Syam AF, Abdullah M, Makmun D, Simadibrata MK, D Djojonigrat, Manan C, et al. The causes of upper gastrointestinal bleeding in the national referral hospital: Evaluation on upper gastrointestinal tract endoscopic result in five years period. *Indonesian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Digestive Endoscopy*. 2005;6(3):71-4.
- Bjarnason I, Hayllar J, MacPherson AJ, Russell AS. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology*. 1993;104(6):1832-47.
- Park SC, Chun HJ, Kang CD, Sul D. Prevention and management of non-steroidal anti-inflammatory drugs-induced small intestinal injury. *World J Gastroenterol*. 2011;17(42):4647-53.
- Fujimori S, Gudis K, Takahashi Y, Seo T, Yamada Y, Ehara A. Distribution of small intestinal mucosal injuries as a result of NSAID administration. *Eur J Clin Invest*. 2010;40(6):504-10.
- Satoh H, Amagase K, Takeuchi K. Exacerbation of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal lesions by antisecretory drugs in rats: The role of intestinal motility. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012;343(2):270-7.
- Wallace JL, Syer S, Denou E, Palma GD, Vong L, McKnight W, et al. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. *Gastroenterology*. 2011;141(4):1314-22.
- Tortora GJ, Derrickson B. The Digestive System. In: Roesch B, editor. *Principles of Anatomy and Physiology*. 13 ed: John Wiley and Sons; 2012. p. 995-1006.
- Higuchi K, Umegaki E, Watanabe T, Yoda Y, Morita E, Murano M, et al. Present status and strategy of NSAIDs-induced small bowel injury. *J Gastroenterol*. 2009;44(2):879-88.
- Wallace JL, Devchand PR. Emerging roles for cyclooxygenase-2 in gastrointestinal mucosal defense. *Br J Pharmacol*. 2005;145(3):275-82.
- Fujimori S, Gudis K, Takahashi Y, Seo T, Yamada Y, Ehara A. Distribution of small intestinal mucosal injuries as a result of NSAID administration. *Eur J Clin Invest*. 2010;40(6):504-10.
- Maiden L, Thjodleifsson B, Seigal A, Bjarnason I, Scott D, Birgisson S, et al. Long-term effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective agents on the small bowel: a cross-sectional capsule enteroscopy study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(9):1040-5.
- Dial EJ, Darling RL, Lichtenberger LM. Importance of biliary excretion of indomethacin in gastrointestinal and hepatic injury. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008(8 pt 2);23:e384-9.
- Zhou Y, Dial EJ, Doyen R, Lichtenberger LM. Effect of indomethacin on bile acid-phospholipid interactions: implication for small intestinal injury induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010;298(5):G722-31.
- Dalby AB, Frank DN, Amand AL, Bendele AM, Pace NR. Culture-independent analysis of indomethacin-induced alterations in the rat gastrointestinal microbiota. *Appl Environ Microbiol*. 2006;72(10):6707-15.
- Kato N, Mashita Y, Kato S, Mitsufuji S, Yoshikawa T, Takeuchi K. Sildenafil, an inhibitor of phosphodiesterase subtype 5, prevents indomethacin-induced small-intestinal ulceration in rats via a NO/cGMP-dependent mechanism. *Dig Dis Sci*. 2009;54(11):2346-56.
- Davies NM, Saleh JY, Skjold NM. Detection and prevention of NSAID-induced enteropathy. *J Pharm Pharmaceut Sci*. 2010;3(1):137-55.
- Graham DY. Efficient identification and evaluation of effective *Helicobacter pylori* therapies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(2):145-8.
- Fujimori S, Takahashi Y, Seo T, Gudis K, Ehara A, Kobayashi T, et al. Prevention of Traditional NSAID-Induced Small Intestinal Injury: Recent Preliminary Studies Using Capsule Endoscopy. *Digestion*. 2010;82(3):167-72.
- Lim YJ, Chun HJ. Recent advances in NSAIDs-induced enteropathy therapeutics: new options, new challenges. *Gastroenterology Research and Practice*. 2013;2013:1-7.
- Chitapanarux T, Praisontarangkul OA, Lertprasertsuke N. An open-labeled study of rebamipide treatment in chronic gastritis patients with dyspeptic symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Dig Dis Sci*. 2008;53(11):2896-903.
- Syer SD, McKnight W, Aucouturier A, Martin R, Langella P, Wallace JL. Bifidobacteria exert a protective effect against NSAID-induced enteropathy that is dependent on lactate production. *Gastroenterology*. 2012;142(5):S-489.
- Montalto M, Gallo A, Curigliano V, D'Onofrio F, Santoro L, Covino M, et al. Clinical trial: the effects of a probiotic mixture on non-steroidal anti-inflammatory drug enteropathy - a randomized, double-blind, cross-over, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(2):209-14.
- Endo H, Higurashi T, Hosono K, Sakai E, Sekino Y, Iida H, et al. Efficacy of *Lactobacillus casei* treatment on small bowel injury in chronic low-dose aspirin users: a pilot randomized controlled study. *J Gastroenterol*. 2011;46(7):894-905.
- Chan FKL, Lan A, Scheiman J, Berger MF, Nguyen H, Goldstein JL. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9736):173-9.
- Bjarnason I, Takeuchi K. Intestinal permeability in the pathogenesis of NSAID-induced enteropathy. *J Gastroenterol*. 2009;44(Suppl 19):23-9.
- Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, Gralnek IM, Aisenberg J, Bhadra P, et al. Small bowel mucosal injury is reduced in healthy subjects treated with celecoxib compared with ibuprofen plus omeprazole, as assessed by video capsule endoscopy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(2):1211-22.
- Blackler R, Syer SD, Bolla M, Ongini E, Wallace JL. Gastrointestinal-sparing effects of novel NSAIDs in rats with compromised mucosal defence. *PLoS ONE*. 2012;7(4):1-6.