

# Efektivitas Preventif Omeprazol Terhadap Efek Samping Tukak Lambung Antiinflamasi Non Steroid (Asetosal) pada Tikus Galur Wistar Betina

Joseph Iskendarso Sigit, Ribkah, \*Andreas Andaja Soemardji

Kelompok Keilmuan Farmakologi - Farmasi Klinik, Sekolah Farmasi,  
Institut Teknologi Bandung, Jalan Ganesha 10 Bandung 40132

## Abstrak

Obat antiinflamasi non steroid (OAINS) memiliki efek samping utama dalam penggunaan berulang, yaitu tukak lambung. Penggunaan OAINS dengan dosis tinggi (dosis anti rematik artritis) meningkatkan resiko terkenanya tukak lambung. Pemberian obat anti tukak lambung seperti omeprazol dapat mengobati dan mencegah tukak lambung. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas preventif omeprazol terhadap efek samping tukak lambung OAINS, asetosal pada dosis anti rematik artritis. Efektivitas preventif omeprazol ditentukan secara *in vivo* pada tikus galur Wistar betina. Tikus dibagi menjadi kelompok yang mendapat OAINS uji (asetosal) pada dosis anti rematik artritis saja dan kelompok yang mendapat omeprazol sebagai terapi preventif, kemudian diberikan asetosal pada dosis anti rematik artritis. Perlakuan diberikan selama tujuh hari, kemudian tukak lambung yang terjadi dievaluasi menggunakan skor jumlah tukak, keparahan tukak dan persen kejadian tukak lambung, dan dibandingkan antar kelompok perlakuan secara statistik. Dihitung indeks tukak tiap kelompok untuk menilai tingkat tukak lambung yang terjadi. Hasil penelitian menunjukkan, efektivitas preventif omeprazol terhadap efek samping tukak lambung dari asetosal adalah sebesar 10,68 % .

**Kata kunci:** OAINS, asetosal, efek samping, indeks tukak.

## Abstract

Non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) have prominent side effect in repeated use, peptic ulcer. Indication of NSAIDs in high dose (rheumatic arthritis' dose) increase the risk of peptic ulcer. Administration of antipeptic ulcer medicine-omeprazol could prevent and healing peptic ulcer. The aim of this study was to observe the effectivity of omeprazol's prevention to peptic ulcer side effect of NSAIDs, asetosal in rheumatic arthritis' dose. The effectivity of omeprazol's prevention determined *in vivo* in female Wistar rats. Rats were divided into group given asetosal only in rheumatic arthritis's dose and group given omeprazol preventively then asetosal in rheumatic arthritis's dose. Treatment be given for seven days, then formed peptic ulcer could be evaluated by scoring of ulcer amount and ulcer severity formed and then the datas of the difference between two groups are evaluated statically. Ulcer index each group were determined for determining ulcer damage. The results showed that the effectivity of omeprazol's prevention to peptic ulcer side effect of acetosal as an peptic ulcer inhibition was 10.68 %.

**Keywords:** NSAID, acetosal, adverse effect, ulcer index.

## Pendahuluan

Obat-obat antiinflamasi non steroid (OAINS) merupakan jenis obat yang banyak dipakai di seluruh dunia sebagai analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi. Penggunaan OAINS memiliki tujuan klinik utama untuk pengobatan gangguan musculoskeletal, seperti rematik artritis dan osteoarthritis (Brunton 2005). Pada penyakit tersebut, OAINS mampu meng-hilangkan rasa sakit dan pembengkakan pada sendi-sendi yang sakit atau radang. Asetosal merupakan obat pertama yang digunakan untuk indikasi ini. Pemberian dosis OAINS untuk tujuan klinik musculoskeletal ini lebih besar dari penggunaan dosis OAINS pada umumnya. Pemberian dosis tinggi meningkatkan resiko terkenanya perdarahan saluran cerna bagian atas dan perforasi atau tukak lambung/peptik (Brunton 2005).

OAINS memiliki mekanisme kerja dalam menghambat kerja enzim siklooksigenase. Enzim siklooksigenase mengkatalisa pembentukan prostaglandin yang berperan dalam pembengkakan dan rasa sakit dari rematik artritis (Brunton 2005). Dengan menghambat enzim siklooksigenase, OAINS dapat mengurangi pembengkakan dan rasa sakit serta meningkatkan fungsi sendi hari demi hari. Terhambatnya pembentukan prostaglandin juga dapat menimbulkan efek samping pada saluran pencernaan, khususnya pada lambung. Saat prostaglandin dihambat, sekresi mukosa yang berfungsi sebagai proteksi lambung terhadap asam lambung dan enzim akan menurun. Efek samping dari kejadian tersebut adalah dispepsia, perdarahan, tukak lambung atau tukak peptik, dan perdarahan yang terus-menerus akan mengakibatkan anemia yang dapat mengancam nyawa orang. Oleh karena itu, perlu adanya penanganan khusus terhadap efek samping pada lambung tersebut.

\*Penulis korespondensi. E-mail: andre@fa.itb.ac.id

Administrasi OAINS bersama dengan obat anti tukak lambung sudah banyak diterapkan di klinik. Obat anti tukak lambung yang saat ini dipercaya memiliki efektivitas penanganan tukak lambung yang terbaik adalah obat golongan inhibitor pompa proton, misalnya omeprazol. Golongan inhibitor pompa proton dapat menekan sekresi asam lambung karena memblok tahap akhir sekresi asam lambung (Katzung 2003; Brunton 2005). Pemberian obat anti tukak lambung, omeprazol, dapat mengobati dan mencegah tukak lambung (Katzung 2003). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas preventif omeprazol terhadap efek samping tukak lambung asetosal pada dosis anti rematik artritis.

## Percobaan

### Bahan

Sediaan farmasetik berupa tablet asetosal dan omeprazol. CMC-Na, NaCl 0,9 %, kloroform, air suling dan pakan tikus laboratorium.

### Alat

Kandang tikus, meja bedah untuk tikus, benang kasur, alat bedah, sonde oral, suntikan, kaca pembesar, mistar, mortar, stamper, sudip, spatula, pipet tetes, gelas ukur, gelas kimia, papan *styrofoam*, jarum pentul.

### Hewan Uji

Tikus galur Wistar betina diperoleh dari Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung, dengan bobot sekitar 200 gram dan usia 2-3 bulan. Hewan diaklimasi selama 2 minggu sebelum penelitian.

### Penyiapan Bahan

Penyiapan suspensi untuk pemberian oral asetosal, kalium diklofenak, meloksikam, dan omeprazol dengan CMC-Na 0,5 %. Sediaan farmasetik berupa tablet digerus sampai halus homogen, sediaan kapsul dibuka cangkangnya lalu dikeluarkan isinya dan digerus sampai halus dan homogen. Kemudian serbuk yang diperoleh disuspensi

### Penentuan Dosis Obat

Dosis obat asetosal, kalium diklofenak dan meloksikam pada tikus ditentukan berdasarkan dosis oral pada orang dewasa (dosis untuk rematik artritis) yang dikonversi menjadi dosis pada tikus yaitu adalah 405 mg/kg berat badan tikus untuk asetosal. Dosis omeprazol juga ditentukan berdasarkan dosis pada orang dewasa (40 mg/70 kg berat badan) yang dikonversi menjadi dosis pada tikus yaitu 3,6 mg/kg berat badan tikus.

## Metodologi (Vogel 2002)

### Penelitian Pendahuluan

Penelitian pendahuluan dilakukan untuk memastikan adanya efek samping tukak lambung pada tikus galur Wistar betina yang diberikan asetosal selama 7 hari sekali sehari. Disamping itu penelitian pendahuluan ini juga untuk memvalidasi metode yang digunakan apakah benar atau tepat untuk mengevaluasi adanya efek samping tukak lambung dan upaya preventifnya.

Hewan dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok kontrol positif dan kelompok kontrol. Kelompok kontrol positif merupakan tikus normal yang diberikan suspensi asetosal (dengan CMC-Na 0,5%) secara oral pada dosis anti rematik artritis, sedangkan kelompok kontrol merupakan tikus normal yang diberikan larutan pembawa CMC-Na 0,5%.

Sebelum perlakuan, hewan dipuasakan selama 1 hari dengan tetap diberikan minum. Perlakuan (pemberian oral asetosal) diberikan selama 7 hari, kemudian pada hari ke delapan hewan dikorbankan dengan cara dislokasi tulang leher sesuai bioetika pengorbanan hewan uji. Lambung tikus diambil kemudian dinding lambung dicuci dengan NaCl 0,9% hingga bersih. Mukosa dan submukosa dikikis untuk dapat melihat dinding lambung dengan jelas (Moriga et al. 1980) lalu direntangkan di atas *styrofoam*. Tukak yang terbentuk diamati, bila perlu dibantu dengan kaca pembesar. Data kedua kelompok dibandingkan, lalu diolah secara statistik dengan ANOVA satu arah ( $p < 0,05$ ).

### Penelitian Efektivitas Preventif Tukak Lambung

Dalam penelitian tahap ini dievaluasi efektivitas preventif omeprazol terhadap tukak lambung yang ditimbulkan oleh pemberian asetosal. Hewan dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu 1 kelompok uji (dengan terapi preventif omeprazol) dan 1 kelompok kontrol positif (tanpa terapi preventif omeprazol). Kelompok uji diberikan suspensi omeprazol terlebih dahulu di pagi hari, setelah itu diberikan suspensi asetosal dan meloksikam) di siang hari, sekali sehari selama 7 hari berturut turut. Sementara itu kelompok kontrol positif hanya diberikan suspensi asetosal saja. Kedua kelompok tetap diberi pakan selama tujuh hari perlakuan. Pada hari ke delapan, hewan dikorbankan dengan cara dislokasi tulang leher berdasarkan bioetika tata cara pengorbanan hewan uji .

### Penentuan Indeks Tukak dan Persen Inhibisi

Indeks tukak merupakan sistem penilaian numerik yang digunakan untuk menilai tukak yang terjadi. Indeks Tukak (IT) dihitung berdasarkan keparahan tukak dan jumlah tukak. Penilaian berdasarkan jumlah tukak (J) dilakukan sebagai berikut (Bancroft dan Cook 1984).

**Tabel 4.** Penilaian Berdasarkan Jumlah Tukak (J)

Keadaan Lambung	Nilai/Skor
Normal (tidak ada tukak)	1
Timbul kemerahan	1,5
Timbul bintik perdarahan	2
Ada tukak terhitung sejumlah 1-3	3
Ada tukak terhitung sejumlah 4-6	4
Ada tukak terhitung sejumlah 7-9	5
Ada tukak terhitung sejumlah >9 atau perforasi	6

**Tabel 5.** Penilaian Berdasarkan Keparahan Tukak (K)

Keadaan Lambung	Nilai/Skor
Normal (tidak ada tukak)	1
Timbul kemerahan	1,5
Ada bintik perdarahan atau ada tukak dengan panjang < 0,5 mm	2
Ada tukak dengan panjang 0,5-1,5 mm	3
Ada tukak dengan panjang 1,6-4,0 mm	4
Ada tukak dengan panjang >4,0 mm	5
Sudah ada perforasi	6

Rata-rata skoring keparahan dan jumlah tukak yang diperoleh pada tiap kelompok, dievaluasi secara statistik dengan ANOVA satu arah ( $p < 0,05$ ). Harga indeks tukak (IT) ditentukan dengan rumus sebagai berikut.

$$IT = J + K + 0,1 \%I$$

Keterangan:

IT: Indeks tukak

J : rata-rata skor jumlah tukak tiap kelompok perlakuan

K: rata-rata skor keparahan tukak tiap kelompok perlakuan

%I: persentase hewan yang terkena tukak dalam tiap kelompok perlakuan

Persen inhibisi tukak merupakan gambaran dari efektivitas preventif dari omeprazol terhadap efek samping tukak lambung oleh OAINS uji. Persen inhibisi ditentukan dengan cara sebagai berikut.

$$\text{Persen Inhibisi Tukak} = \frac{(KP - U)}{KP} \times 100\%$$

Keterangan:

KP: Indeks Tukak Kontrol Positif (tanpa Omeprazol %)

U: Indeks Tukak Uji (yang diberikan Omeprazol)

## Hasil Penelitian dan Pembahasan

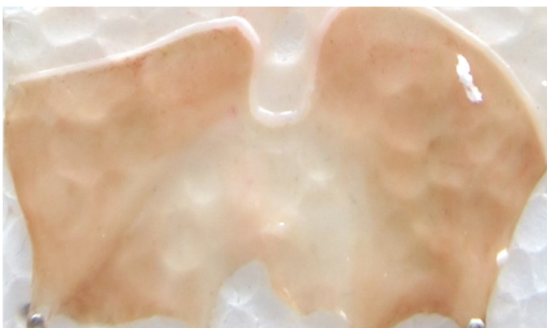
Pada penelitian ini digunakan obat-obat AINS yang dapat memberikan efek samping tukak lambung. Mekanisme obat-obatan ini dalam menimbulkan tukak lambung adalah dengan menghambat pembentukan prostaglandin ( $PGI_2$  dan  $PGE_2$ ). Kerja penghambatan sintesis prostaglandin khususnya pada lambung mengakibatkan penurunan sekresi mukus yang protektif terhadap lambung. Indikasi OAINS pada dosis tinggi untuk antiinflamasi terutama digunakan untuk penyakit rematik. Semakin tinggi dosis yang diberikan mengandung resiko kemungkinan terkena tukak lambung yang lebih besar kepada pasien. Oleh karena itu, dipilih dosis untuk rematik arthritis yang banyak digunakan untuk menimbulkan tukak lambung kepada hewan percobaan.

Tukak lambung yang terbentuk dapat berupa daerah kemerah-merahan, bintik perdarahan, tukak yang nyata dengan panjang/diameter tertentu dan sampai bentuk perforasi. Keadaan tukak yang terjadi diberi nilai/skor terhadap keparahan dan jumlah tukak serta persentase terjadinya tukak pada tiap individu hewan pada tiap kelompok. Skor keparahan tukak dan jumlah tukak rata-rata diolah bersama persentase terjadinya tukak untuk memperoleh indeks tukak (IT) suatu kelompok perlakuan yang menggambarkan tingkat keadaan tukak oleh masing-masing perlakuan. Dengan nilai Indeks Tukak ini dibandingkan keadaan tukak antara kelompok perlakuan tanpa terapi preventif obat antitukak dengan kelompok yang diberikan terapi preventif omeprazol.

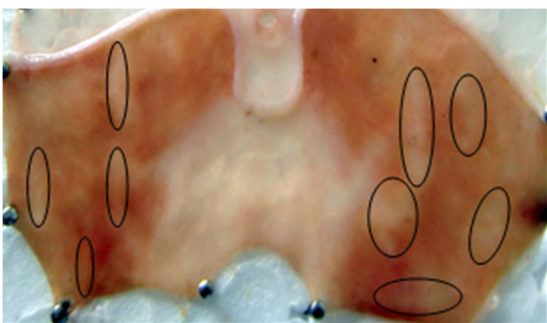
Untuk memvalidasi metode yang digunakan terlebih dahulu dilakukan penelitian pendahuluan. Penelitian ini menggunakan suspensi asetosal sebagai kontrol positif (tanpa terapi preventif omeprazol) untuk menimbulkan efek samping tukak lambung pada tikus. Asetosal dengan dosis anti rematik dianggap dapat mewakili OAINS yang memiliki mekanisme yang serupa dalam menimbulkan tukak lambung. Untuk kontrol (normal) digunakan larutan pembawa yang mengandung CMC-Na 0,5%. Sebagai kontrol digunakan larutan pembawa untuk mengetahui adanya pengaruh peningkatan kualitas tukak lambung.

Berdasarkan hasil pengamatan dan pengolahan data penelitian pendahuluan ini (Tabel 3), terdapat perbedaan bermakna ( $P < 0,05$ ) pada parameter jumlah tukak yang dihasilkan suspensi asetosal rata-rata skor 4,67, sedangkan kelompok kontrol yang hanya diberikan pensuspesi, larutan CMC-Na 0,5% memiliki rata-rata skor 1,5. Suspensi asetosal menghasilkan tukak, sedangkan larutan CMC-Na 0,5% hanya menimbulkan sedikit kemerahan.

Demikian pula dengan parameter keparahan tukak antara kelompok kontrol positif (perlakuan asetosal saja) dan kontrol (tanpa perlakuan asetosal) terdapat perbedaan bermakna ( $p < 0,05$ ), seperti pada Tabel 3. Suspensi asetosal menghasilkan keparahan tukak dengan rata-rata skor 4,67, sedangkan larutan CMC-Na 0,5 % memiliki rata-rata skor hanya 1,5. Hal ini membuktikan pemberian oral asetosal menghasilkan tukak yang cukup parah, sementara larutan CMC-Na 0,5 % tidak menimbulkan tukak, namun memberikan sedikit kemerahan pada lambung, seperti terlihat pada Gambar 1 dan 2.



**Gambar 2.** Lambung tikus galur Wistar betina tanpa perlakuan asetosal (kontrol).



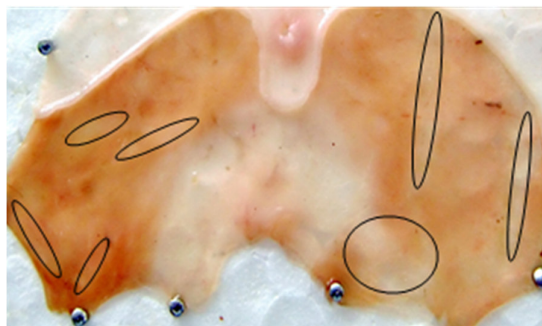
**Gambar 3.** Lambung tikus galur Wistar betina setelah perlakuan oral asetosal selama 7 hari sekali sehari.

Berdasarkan pengolahan data secara statistik dengan ANOVA satu arah ( $p < 0,05$ ), terdapat perbedaan secara bermakna keparahan tukak dan jumlah tukak antara kelompok kontrol positif dan kelompok kontrol. Indeks tukak kontrol positif adalah 19,34, sedangkan Indeks Tukak kelompok kontrol hanya 3,0. Dari hasil penelitian pendahuluan ini, didapat bahwa OAINS (diwakili asetosal) dapat menimbulkan efek samping tukak lambung pada dosis rematik dan tukak yang terbentuk dapat diamati dengan jelas dengan Indeks Tukak (IT) 19,34 lebih besar daripada kelompok kontrol yang tidak diberikan asetosal (IT = 3,0), seperti terlihat pada Tabel 3 .

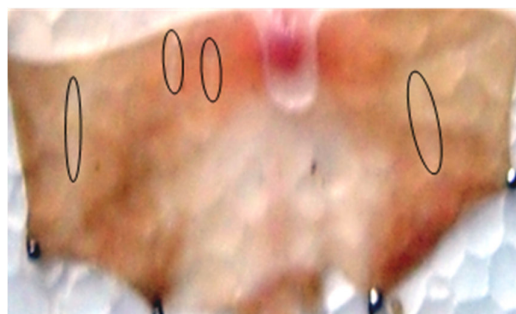
Hasil penelitian efektivitas omeprazol dalam menekan efek samping asetosal dengan dosis antirematik dapat dilihat pada Tabel 4.

Dari segi jumlah tukak yang terbentuk terdapat perbedaan bermakna ( $p < 0,05$ ) antara rata-rata skor jumlah tukak kelompok asetosal ( $5,6 \pm 0,548$ ) dengan dan rata-rata skor jumlah tukak yang diberi preventif omeprazol ( $3,8 \pm 0,838$ ). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian omeprazol secara preventif dapat mengurangi jumlah tukak lambung yang dihasilkan sebagai efek samping asetosal. Berdasarkan keparahan tukak yang terjadi, dilihat dari rata-rata skor kelompok asetosal adalah  $5 \pm 0,00$ , sementara kelompok yang diberi omeprazol adalah  $4,6 \pm 0,548$ . Terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok secara statistik dengan ANOVA satu arah ( $p < 0,05$ ). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian omeprazol secara preventif dapat mengurangi keparahan tukak, namun hasilnya tidak sebesar dalam mengurangi jumlah tukak akibat efek samping asetosal.

Perbedaan jumlah tukak dan keparahan tukak lambung tikus oleh kedua perlakuan dapat jelas terlihat dengan membandingkan Gambar 3 dan 4.



**Gambar 4.** Lambung tikus galur Wistar betina setelah perlakuan asetosal saja.



**Gambar 5.** Lambung tikus galur Wistar betina setelah perlakuan omeprazol dan asetosal.

**Tabel 6.** Rataan Skor Jumlah Tukak dan Keparahan Tukak Lambung Tikus akibat Pemberian Oral Asetosal

Kelompok Perlakuan	Jumlah Tukak (J)	Keparahan Tukak (K)	Tikus bertukak (% I)	Indeks Tukak (IT)
Asetosal 405 mg/kg bb	4,67±0,577*	4,67±0,577*	100	19,34
Kontrol (CMC 0,5%)	1,5±0,0	1,5±0,0	0	3,0

Keterangan: \* = berbeda secara bermakna ( $p < 0,05$ ) terhadap kontrol; Asetosal diberikan sehari sekali selama 7 hari.

**Tabel 7.** Rataan Skor Jumlah Tukak, Keparahan Tukak, dan Indeks Tukak Lambung Tikus akibat Pemberian Oral Omeprazol dan Asetosal

Kelompok Perlakuan	Jumlah Tukak (J)	Keparahan Tukak (K)	Tikus bertukak (% I)	Indeks Tukak (IT)
Asetosal (405 mg/kg bb)	5,6±0,548	5,0±0,0	100	20,6
Omeprazol (3,6 mg/kg) & Asetosal (405 mg/kgbb)	3,8±0,838*	4,6±0,548*	100	18,4

Keterangan: \* = berbeda secara bermakna ( $p < 0,05$ ) terhadap kelompok asetosal. Efektivitas preventif omeprazol dinyatakan dengan Kemampuan Inhibisi Tukak = 10,68%.

Dari persen kejadian tukak kelompok asetosal dengan kelompok yang diberi omeprazol secara preventif tidak terdapat perbedaan (100% terjadi tukak) seperti terlihat pada Tabel 4 diatas. Hal ini menunjukkan bahwa omeprazol tidak mengurangi kejadian tukak individu tikus dengan pemberian asetosal, namun menekan tukak yang terbentuk. Indeks tukak yang dihasilkan oleh kelompok yang diberi asetosal adalah 20,6, lebih besar dari kelompok yang diberikan omeprazol (18,4) disamping asetosal. Persen inhibisi tukak sebagai ukuran efektifitas preventif omeprazol terhadap efek samping tukak lambung asetosal adalah 10,68%.

Untuk mengetahui tingkat efektifitas preventif dari omeprazol, dilakukan perbandingan indeks tukak kelompok yang diberikan asetosal dan omeprazol dengan indeks tukak kelompok yang diberi asetosal saja tanpa diberikan omeprazol. Persentase preventif sebagai inhibisi terjadinya tukak menggambarkan kemampuan obat uji (omeprazol) dalam menghambat pembentukan tukak dibandingkan dengan kontrol positif atau tanpa terapi preventif oleh asetosal, sebagai penginduksi efek samping tukak lambung. Berdasarkan hasil perhitungan persen inhibisi ditunjukkan efektifitas preventif omeprazol terhadap efek samping tukak lambung dari asetosal adalah sebesar 10,68. Berdasarkan data literatur, dari penelitian secara klinis, asetosal menimbulkan efek samping tukak lambung yang tinggi melalui sifat keasamannya dengan efek iritasi lokal (langsung) dan penekanan prostaglandin sebagai senyawa pelindung lambung.

Kerja preventif omeprazol tergantung pada besar efek samping yang terjadi pada lambung. Kerja omeprazol adalah sebagai inhibitor pompa proton menekan sekresi asam, sedangkan efek samping asetosal disamping sifat keasamannya juga menekan sintesa

prostaglandin. Prostaglandin (PGE2 dan PGI2) yang disintesa oleh mukosa gastrik beraksi sitoprotektif, menstimulasi sekresi mucus dan bikarbonat melindungi mukosa lambung sehingga penekanan prostaglandin akan menurunkan sifat protektif mukosa lambung khususnya terhadap asam. Dengan demikian menekan efek samping dari asetosal dimungkinkan lebih efektif menggunakan peningkat ketahanan mukosa lambung atau pelapis mukosa lambung seperti sukralfat atau analog prostaglandin seperti misoprostol (Craig dan Stitzel 2004).

## Kesimpulan dan Saran

### Kesimpulan

Efektivitas preventif omeprazol terhadap tukak lambung sebagai efek samping pemberian OAINS asetosal adalah 10,68%. Hasil penelitian ini mendasari secara ilmiah penggunaan omeprazol terapi preventif terjadinya tukak lambung sebagai efek samping penggunaan asetosal pada terapi rheumatoid artritis jangka lama.

### Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai dosis optimum omeprazol dalam mencegah efek samping tukak lambung akibat penggunaan asetosal dan OAINS lain khususnya dalam dosis sebagai antirematik, dan dengan jangka waktu pemberian yang lebih lama. Penelitian efek protektif dengan obat anti tukak yang bekerja melindungi mukosa lambung dan analog prostaglandin untuk menekan efek samping NSAID jangka panjang perlu untuk dilakukan.

## **Daftar Pustaka**

Brunton LL, 2005, Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics eleventh edition, McGraw-Hill Medical, United States of America, 683-692, 967-973, 978-980.

Bancroft JD, Cook HC, 1984, Manual of Histological Techniques, Churchill Livingstone, New York.

Craig CR, Stitzel RE (Eds), 2004, Modern Pharmacology with Clinical Applications, 6th Ed. Lippincott William & Wilkins, Tokyo, 477-82.

Katzung BG, 2003, Basic and Clinical Pharmacology ninth edition, McGraw-Hill Medical, New York.

Moriga M, Aono M, Murakami M, Uchino H, 1980, The Role of Gastric Mucosal Hexosamine in Asetosal-Induced Ulcers, Gastroenterol. Jpn. 15(1): 1-6

Vogel, HG (Eds), 2002, Drug Discovery and Evaluation Pharmacological Assays, Springerlink, Germany, 302.