

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang**

Penuaan adalah suatu proses menurunnya fungsi organ dan meningkatnya kepekaan tubuh terhadap serangan penyakit. Proses ini terjadi secara alami dan tidak dapat dihindari oleh siapapun. Penuaan dapat dikatakan sebagai ciri khusus yang dialami seseorang ketika ia memasuki usia lanjut. Menurut Laksmi *et al.* (2008) pada usia lanjut akan terjadi banyak perubahan baik secara fisik maupun mental, khususnya kemunduran dalam berbagai fungsi dan kemampuan yang pernah dimilikinya. Sesuai dengan Peraturan Menteri Sosial Republik Indonesia Nomor 19 Tahun 2012 tentang Pedoman Pelayanan Sosial Usia Lanjut, yang dimaksud dengan usia lanjut adalah seseorang yang telah mencapai usia 60 tahun ke atas. Hasil Sensus Penduduk tahun 2010 menunjukkan bahwa jumlah penduduk usia lanjut di Indonesia berjumlah 23,9 juta jiwa, meningkat sekitar 9,77% dari tahun 2006 yang sebanyak 18,9 juta jiwa (Hamid, 2007).

Usia lanjut merupakan faktor risiko dari beberapa penyakit, salah satunya adalah dispepsia. Dispepsia adalah nyeri kronik atau akut, atau ketidaknyamanan yang terpusat pada abdomen bagian atas (Taley dan Wakil, 2005). Sesuai dengan laporan gastroenterologi 40% pasien datang dengan keluhan dispepsia. Di daerah Asia Pasifik prevalensi dispepsia mencapai 10-20% dengan jumlah insiden yang sama antara pria dan wanita (Setyono *et al.*, 2006). Sedangkan di Indonesia, dispepsia berada pada peringkat ke-10 dengan proporsi 1,5% untuk kategori 10 jenis penyakit terbesar pada pasien rawat jalan di seluruh

rumah sakit. Tahun 2004, dispepsia menempati urutan ke-15 dari daftar 50 penyakit dengan pasien rawat inap terbanyak di Indonesia, dengan proporsi 1,3% dan menempati urutan ke-35 dari daftar 50 penyebab penyakit yang menyebabkan kematian dengan PMR (*polymyalgia reumatica*) 0,6% (Kusuma, 2011)

Dispepsia yang terjadi pada usia lanjut umumnya bukan karena sekresi asam lambung yang berlebih melainkan disebabkan oleh penurunan fisiologis lambung secara progresif. Fungsi fisiologis tersebut meliputi penurunan pada sekresi faktor sitoprotektif, proliferasi dan regenerasi sel, motilitas lambung dan *repaired system* pada lambung. Penurunan tersebut dapat meningkatkan risiko infeksi *Helicobacter pylori*, yang kemudian menyebabkan dispepsia dengan mengeluarkan enzim dan toksin berbahaya bagi lambung. Enzim urease yang dimiliki bakteri ini akan menghidrolisis urea menjadi bikarbonat dan amonia sebagai nutrisi bagi bakteri dan sekaligus menyebabkan lesi pada epitel lambung (Hegar, 2000). Sedangkan toksin yang dikeluarkan yaitu *cytotoxic-associated gene A* (*cagA*), akan merusak *strain* sel epitel lambung dan menyebabkan gastro atropi. Menurut Djojoningrat (2006), sel epitel yang dirusak adalah sel G pada antrum lambung. Kerusakan sel ini akan mengakibatkan produksi gastrin meningkat sehingga dapat menstimulasi sel parietal untuk mensekresi asam lambung dalam jumlah yang berlebih (Sudoyo *et al.*, 2006).

Untuk mengatasi dispepsia dapat dilakukan beberapa upaya pertolongan pertama yaitu terapi non farmakologi. Terapi non farmakologi yang dapat dilakukan adalah perubahan *lifestyle* dengan menerapkan pola makan yang teratur dan menghindari rokok, alkohol atau minuman yang mengandung kafein. Sedangkan untuk mengatasi

nyeri, obat yang umumnya digunakan pada dispepsia adalah obat golongan antasida, sukralfat, alginat, antagonis reseptor H<sub>2</sub> dan proton pump inhibitor. Antasida dan alginat umumnya digunakan untuk *self treatment* dispepsia akut. *Self treatment* tersebut akan menjadi tidak efektif ketika nyeri yang dirasakan menjadi semakin sering, oleh karena itu penggunaan obat yang dapat menekan produksi asam lambung seperti antagonis reseptor H<sub>2</sub> dan proton pump inhibitor (PPI) lebih direkomendasikan (NICE, 2004).

Antagonis reseptor H<sub>2</sub> dapat mengurangi sekresi asam lambung dengan memblokir histamin, hanya saja obat golongan ini juga mempengaruhi sistem saraf pusat yaitu menimbulkan malaise, pusing, vertigo, agitasi, depresi, dan halusinasi sehingga tidak aman jika dikonsumsi oleh pasien usia lanjut (Katzung, 2010). Sedangkan Proton pump inhibitor (PPI) bekerja dengan menghentikan secara langsung pompa asam ke dalam lambung yang distimulasi oleh sekresi histamin, gastrin dan asetilkolin (Schubert dan Peura, 2007). Mekanisme golongan obat ini adalah menghambat aktivasi adenilil siklase sehingga tidak terjadi peningkatan adenosin monofosfat siklase (cAMP) dan sekresi asam pada lambung berkurang. Oleh karena itu PPI memiliki efektivitas yang lebih tinggi untuk mengatasi dispepsia dibandingkan dengan obat lain sehingga saat ini beberapa *guideline*, salah satunya NICE (*National Institute of Clinical Excellence*), menggunakan PPI sebagai *first line therapy* (NICE, 2004).

Pada pasien usia lanjut, PPI juga menjadi *first line therapy* pada penyakit dispepsia dengan tingkat penyembuhan sebesar 80,8%. PPI memiliki *onset of action* sekitar 1-2 jam dengan rentang bioavailabilitas 60-90% dan rata-rata waktu paruh yang singkat yaitu satu jam.

(Robinson, 2004; Hunfeld, 2010). Waktu paruh yang relatif singkat dan tidak semua pompa proton dapat diaktifkan menyebabkan PPI membutuhkan 3 hari untuk mencapai tahap *steady state* inhibisi sekresi asam lambung pada  $\text{pH} > 4$  (Shin dan Kim, 2013). Pada tahap tersebut telah terjadi suatu keseimbangan antara inhibisi pompa proton dengan inaktivasi pompa proton. Obat golongan PPI yang direkomendasikan oleh NICE (*National Institute of Clinical Excellence*) adalah omeprazol/esomeprazol dan lansoprazol dengan lama penggunaan 4-8 minggu. Pada studi non US dinyatakan bahwa omeprazol efektif dapat menyembuhkan keluhan pada dispepsia fungsional dalam waktu 4 minggu. Sedangkan studi lain (US) menyatakan lansoprazol juga efektif menurunkan ketidaknyamanan pada abdomen bagian atas dalam waktu 8 minggu (Peura *et. al*, 2007). Omeprazol/esomeprazol dan lansoprazol memiliki onset penurunan asam lambung yang lebih cepat dibandingkan PPI yang lain. Berdasarkan sebuah penelitian, esomeprazol terbukti lebih poten dari pantoprazol dengan memberikan kontrol sekresi asam lambung yang lebih konsisten (Shi dan Klotz, 2008).

Pada penanganan dispepsia akibat infeksi *Helicobacter pylori* harus dilakukan *eradication therapy* dengan mengombinasikan PPI dengan dua antibiotik. Sebagian besar regimen dosis obat ini berhasil menurunkan 50-80% ulcer dengan efektivitas 70-90% yang tergantung pada tingkat resistensi pasien. Jika terjadi resistensi maka akan digunakan *quadruple therapy* yaitu dengan PPI, bismuth dan dua antibiotik (Chubineh dan Birk, 2012). Kombinasi PPI dan antibiotik yang sering digunakan untuk infeksi *Helicobacter pylori* adalah rabeprazol (selama 7-10 hari), lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, dan

esomeprazole (selama 10 hari) dengan amoksisilin 1 gram untuk dua kali sehari dan klaritromisin 500 mg untuk dua kali sehari (Taley dan Wakil, 2005).

Adapun hal-hal yang harus diperhatikan dalam penggunaan PPI dalam mencapai *outcome* yang diinginkan, salah satunya adalah waktu penggunaan. PPI yang diminum sesaat sebelum tidur tidak dapat mencapai efek inhibisi karena pada malam hari pompa proton tidak aktif. Oleh karena itu PPI sebaiknya diminum sekali sehari, 30-60 menit sebelum sarapan pagi dimana hampir 70% pompa protonnya aktif sehingga akan didapatkan *steady state* inhibisi sekresi asam lambung sebesar 66% (Shin dan Kim, 2013). Selain itu, lama penggunaan PPI pada pasien usia lanjut dengan dispepsia kronik juga sangat penting untuk diperhatikan. Berdasarkan *guideline* NICE (*National Institute of Clinical Excellence*), pasien dispepsia dengan terapi PPI jangka panjang yaitu lebih dari delapan minggu harus dilakukan evaluasi lebih lanjut. Penggunaan PPI jangka panjang dapat menyebabkan *rebound acid hypersecretion* yang dapat memicu kondisi hipergastrinemia pada lambung (Hunfeld, 2010). Setelah delapan minggu penggunaan PPI, sebaiknya dilakukan penurunan dosis terapi atau jika perlu dihentikan sehingga kondisi hipergastrinemia dapat dicegah. Oleh karena itu lama penggunaan PPI harus diperhitungkan dengan cermat agar sesuai dengan kebutuhan pasien terutama pada pasien usia lanjut yang mengalami dispepsia kronik.

PPI tergolong aman untuk terapi dispepsia jangka pendek pada usia lanjut dengan presentase pasien mengeluh mengalami konstipasi, diare, pusing dan flatulens hanya sebesar 10%. Menurut Lodato *et. al* (2010), efek samping berat yang dapat dialami pasien pada penggunaan

jangka panjang meliputi fraktur tulang, infeksi saluran cerna, defisiensi vitamin B12 dan hipomagnesia. Kondisi tersebut jarang terjadi pada terapi PPI jangka pendek namun risiko dapat meningkat jika terdapat obat lain yang dapat berinteraksi dengan PPI. Meskipun PPI memiliki waktu paruh yang singkat, obat ini masih dapat mengalami interaksi dengan obat-obat tertentu dengan jalur metabolisme yang sama. Metabolisme PPI dilakukan oleh enzim CYP450 hati yaitu CYP2C19 dan CYP3A4. Clopidrogel memiliki jalur metabolisme yang sama dengan PPI yaitu pada CYP2C19 sehingga terjadi inhibisi enzim oleh PPI dan risiko penyakit kardiovaskular yang lebih parah meningkat (Chubineh dan Birk, 2012). Selain itu, penurunan keasaman lambung akibat PPI juga dapat mempengaruhi bioavailabilitas obat seperti ketokonazol dan digoksin. Omeprazol dapat menghambat metabolisme diazepam dan fenitoin, akibatnya waktu paruh menjadi lebih panjang dan efek pada sistem saraf menjadi lebih lama. Lansoprazol dapat meningkatkan klirens teofilin sehingga obat cepat diekskresi dan efek terapi pun tidak dapat tercapai secara maksimal. Sedangkan rabeprazol dan pantoprazol tidak menunjukkan adanya interaksi obat yang signifikan (Katzung, 2010). Interaksi obat seperti yang dijelaskan di atas, dapat diperburuk dengan penurunan fisiologis pada pasien usia lanjut.

Penurunan fungsi fisiologis pada pasien usia lanjut dapat mempengaruhi farmakokinetik dan farmakodinamik obat dalam tubuh. Adanya perubahan fisiologis, penyakit penyerta, banyaknya obat yang diminum (polifarmasi) membuat pasien usia lanjut rentan mengalami *Drug Related Problem* (DRP). Pertimbangan khusus dan pemilihan terapi yang tepat dapat membuat upaya pengobatan mencapai efek



terapi yang diinginkan. Oleh karena itu diperlukan penelitian mengenai jenis obat, dosis, frekuensi dan waktu penggunaan, lama penggunaan, efek samping dan interaksi obat untuk memastikan ketepatan terapi pada pasien usia lanjut dengan dispepsia.

## 1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana profil penggunaan proton pump inhibitor pada pasien usia lanjut dengan dispepsia di Poli Geriatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengkaji profil penggunaan obat proton pump inhibitor pada pasien usia lanjut di Poli Geriatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengkaji jenis, dosis, frekuensi penggunaan, waktu penggunaan dan lama penggunaan obat dalam penggunaan proton pump inhibitor pada pasien usia lanjut di Poli Geriatri RSUD Dr. Soetomo
2. Mengidentifikasi *drug related problem* (DRP) pada penggunaan proton pump inhibitor di Poli Geriatri RSUD Dr. Soetomo Surabaya

## 1.4 Manfaat penelitian

### 1.4.1 Bagi Ilmu Pengetahuan

1. Dapat memberikan gambaran mengenai profil penggunaan proton pump inhibitor pada pasien usia lanjut dengan dispepsia

2. Dapat memberikan informasi terkait *drug related problem* (DRP) proton pump inhibitor pada pasien usia lanjut dengan dispepsia

#### 1.4.2 Bagi Institusi

1. Dapat digunakan sebagai sumber informasi untuk para tenaga medis dalam upaya pemberian terapi dispepsia pada pasien usia lanjut
2. Dapat digunakan sebagai bahan evaluasi untuk para tenaga medis dalam upaya mencegah dan menangani *drug related problem* (DRP) pada penggunaan proton pump inhibitor pada pasien usia lanjut dengan dispepsia

