

BAB II

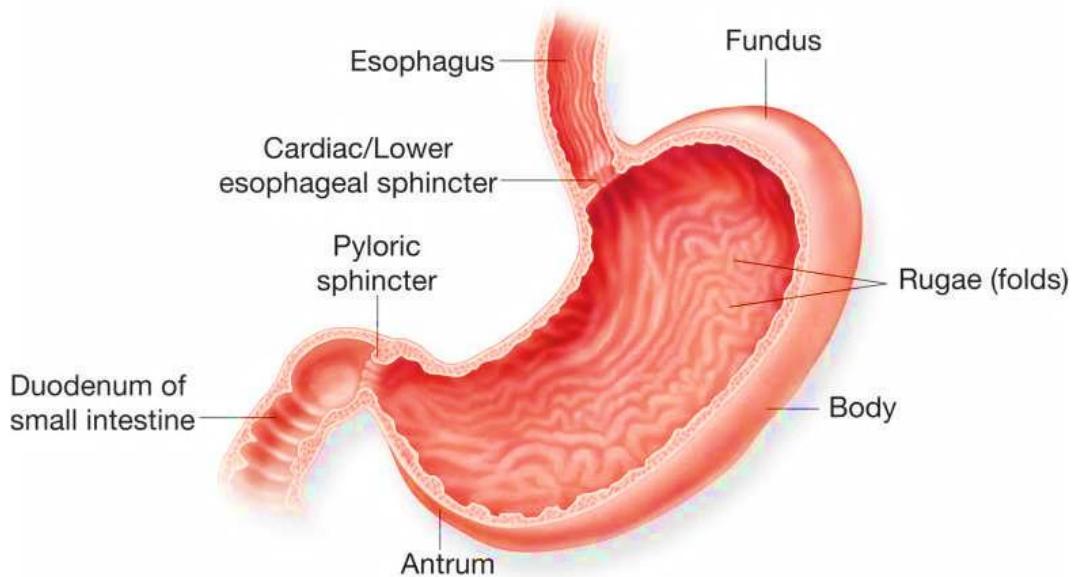
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi Lambung

Lambung adalah bagian dari saluran pencernaan yang dapat mekar paling banyak. Terletak terutama di daerah epigastrik, dan sebagian di sebelah kiri daerah hipokondriak dan umbilical. Lambung terdiri dari bagian atas, yaitu *fundus*, batang utama atau *corpus*, dan bagian bawah yang horizontal, yaitu *antrum pilorik*. Lambung berhubungan dengan usofagus melalui orifisium atau kardia, dan dengan duodenum melalui orisium pilorik. Lambung terletak dibawah diafragma, di depan pankreas. Dan limpa menempel pada sebelah kiri *fundus* (Pearce : 2016).

Struktur lambung terdiri atas empat lapisan (Pearce : 2016) :

1. Lapisan peritoneal luar yang merupakan lapisan serosa.
2. Lapisan berotot yang terdiri atas tiga lapis, yaitu :
 - a. Serabut longitudinal, yang tidak dalam dan bersambung dengan otot osofagus.
 - b. Serabut sirkuler, yang paling tebal dan terletak di pilorus serta membentuk otot sfingter dan berada dibawah lapisan pertama.
 - c. Serabut oblik, yang terutama dijumpai pada fundus lambung dan berjalan dari orifisium kardiak, kemudian membelok ke bawah melalui kurvatura minor (lengkung kecil).



Gambar 2.1 Bagian -bagian lambung (Pearce : 2016)

Dibagian atas lambung juga terdapat otot melingkar lain, yakni sfingter kerongkongan – lambung (katup gastro – oesophagus). Sfingter tersebut bekerja sebagai katup yang berfungsi menyalurkan makanan hanya ke satu jurusan yaitu usus (Pearce : 2016).

2.2 Fisiologis Asam Lambung

Mukosa lambung mempunyai satu lapis epitel silinder yang berlekuk – lekuk (*foveolae gastricae*), tempat bermuaranya kelenjar lambung yang spesifik. Kelenjar pada daerah kardia dan pilorus hanya memproduksi lendir, sedangkan kelenjar pada daerah korpus dan fundus memproduksi lendir, asam klorida dan enzim proteolitik (Mutschler : 1991).

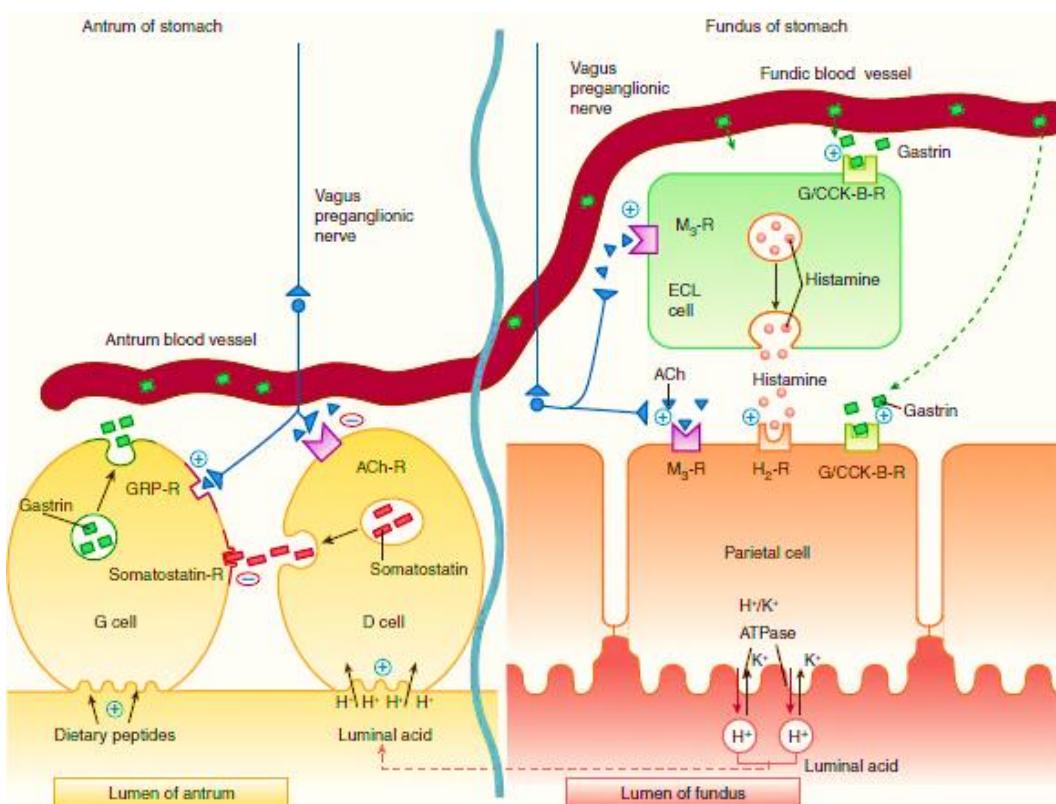
Pada kelenjar korpus dan fundus ditemukan tiga jenis sel (Indijah : 2016), yaitu :

1. Sel utama (*chief cells*) di mukosa fundus mensekresi prekursor enzim pepsinogen.
2. Sel-sel parietal terdapat di dinding mukosa mukosa fundus dan korpus yang melalui histamine melepaskan asam lambung dan hormon intrinsik faktor. Sel-sel fundus lainnya membentuk pula hormon lapar ghrelin.
3. Sel-sel G terdapat di mukosa antrum dan mengeluarkan hormon lambung gastrin yang akan disekresi bila dinding lambung tertekan oleh makanan. Alkohol dan kopi juga dapat menstimulir sekresi gastrin melalui efek langsung terhadap mukosa lambung. Hormon gastrin berfungsi merangsang sekresi getah lambung, khususnya HCl dan pepsinogen dan pula menstimulir fungsi – fungsi motorik lambung. Di lokasi ini terdapat pula sel – sel mukus yang mensekresi lendir.

Mukus terdiri dari glikoprotein (mucin) dan berfungsi melindungi epitel lambung terhadap efek buruk asam empedu dan obat – obat yang menstimulir seperti alkohol, aspirin dan AINSs. Prostaglandin menstimulir sekresi mukus, sedangkan somatostatin yang diproduksi sel – sel D pankreas akibat tekanan makanan pada dinding lambung, menghambat pelepasan gastrin dan histamine, sehingga sekresi asam lambung juga dihambat (Indijah : 2016).

Getah mukosa lambung yang terdiri dari HCl, pepsin dan lendir sekresinya juga dipicu oleh stimulasi nervus vagus dan diproduksinya

asetilkolin pada saat orang melihat atau mencium makanan. HCl berfungsi membantu pencernaan, mengaktifkan pepsinogen menjadi pepsin dan membunuh kuman yang tertelan bersama makanan. Lendir berfungsi sebagai suatu rintangan mekanis pada permukaan lambung dan duodenum proksimal, lendir bersifat tahan asam dan tahan pepsin (Indijah : 2016).



Gambar 2.2 Skematik Fisiologis Sekresi Ion H⁺ (Katzung : 2012)

Sel parietal mengandung reseptor untuk gastrin (CCK-B), histamine (H₂), dan asetilkolin (muskarinik, M₃). Jika asetilkolin (dari syaraf pascaganglion vagus) atau gastrin (dibebaskan dari sel G antrum ke dalam darah) berikatan dengan reseptor di sel parietal maka akan terjadi peningkatan kalsium sitosol, yang pada gilirannya merangsang protein

kinase yang merangsang sekresi asam lambung dari H^+/K^+ -ATPase (pompa proton) di permukaan kanali kulus (Katzung : 2012).

Didekat sel parietal terdapat sel – sel endokrin usus yang dinamakan *enterochromaffin-like cells* (sel ECL). Sel ECL juga memiliki reseptor terhadap gastrin dan asetilkolin, yang merangsang pengeluaran histamine. Histamin berikatan dengan reseptor H_2 di sel parietal, menyebabkan aktifasi adenilil siklase, yang meningkatkan adenosine monofosfat siklik (cAMP) dan mengaktifkan berbagai protein kinase yang merangsang sekresi asam oleh pompa proton. Pada manusia, dipercaya bahwa efek utama gastrin pada sekresi asam lebih diperantarai secara tidak langsung melalui pelepasan histamine dari sel ECL daripada melalui stimulasi langsung terhadap sel parietal. Sebaliknya, asetilkolin menyebabkan stimulasi poten langsung pada sel parietal (Katzung : 2012).

2.3 Tukak Lambung

Bila mukosa lambung sering kali atau dalam waktu yang cukup lama bersentuhan dengan aliran balik getah duodenum yang bersifat alkalis, peradangan (gastritis) sangat mungkin terjadi dan akhirnya malah berubah menjadi tukak lambung. Hal ini disebabkan karena mekanisme penutupan pylorus tidak bekerja dengan sempurna, sehingga terjadi refluks tersebut. Mukosa lambung yang dikikis oleh garam-garam empedu dan *lysolesitin* (dengan kerja detergents), berakibat timbul luka-luka mikro,

sehingga getah lambung dapat meresap ke jaringan-jaringan dalam (Indijah : 2016).

Penyebab lain adalah hipersekresi asam sehingga dinding lambung dirangsang secara kontinu dan akhirnya dapat terjadi gastritis dan tukak. Sekresi yang berlebihan bisa merupakan efek samping dari suatu tukak usus yang agak jarang disebabkan oleh suatu tumor di pankreas (*gastrinom* atau *sindrom zolinger-Ellison*) dengan pembentukan gastrin dan yang menstimulasi produksi asam (Neal : 2012).

Gastritis juga dapat dipicu oleh turunnya daya tangkis mukosa, yang dalam keadaan sehat sangat tahan terhadap sifat agresif HCl – pepsin. Selain sekresi HCl berlebihan keutuhan dan daya regenerasi sel-sel mukosa dapat diperlemah oleh obat AINSs, analgetik antiradang, kortikosteroid, dan alkohol kadar tinggi (Indijah : 2016).

Selain gastritis masih banyak faktor lain memegang peranan pada terjadinya tukak lambung-usus. Hanya sekitar 20% dari semua tukak terjadi di lambung (*ulcus ventriculi*), bagian terbesar (2-3 kali) terjadi di usus duabelas jari (*ulcus duodeni*). Tukak lambung-usus sering menghinggapi orang berusia 20-50 tahun (terutama lansia), empat kali lebih banyak terjadi pada pria daripada wanita serta 90% tukak lambung dan 100% tukak usus disebabkan oleh infeksi kuman *Helicobacter pylori*. Faktor stres, ketegangan psikis dan emosional juga bisa menjadi pemicu terjadinya gastritis dengan produksi kortisol yang berlebihan (Indijah : 2016).

H. pylori adalah kuman gram negatif yang mengikat diri pada bagian dalam selaput lendir dan memproduksi urease yang merubah urea menjadi ammonia dan air. Amonia bersifat menetralkan asam lambung dan toksik bagi mukosa. Tempat-tempat yang rusak tersebut tidak dilindungi oleh barrier mukus dan dapat dikikis oleh HCl dan pepsin. Akibatnya adalah reaksi peradangan reaksi peradangan mukosa kronis baik itu gastritis maupun duodenitis (Mutschler : 1991).

Pada permulaan gejala tukak lambung berupa perasaan terbakar dan perih di lambung 15-60 menit setelah makan. Pada tukak usus rasa nyeri terbakar timbul lebih lambat yakni 1-4 jam setelah makan, lazimnya pada perut agak kosong ataupun di waktu malam. Sebagai komplikasinya dapat terjadi perdarahan lambung dan perforasi yang dapat terdeteksi dari tinja warna hitam (melena). Pengosongan isi lambung yang lambat juga akan menimbulkan perasaan kembung dan mual (Neal : 2012).

2.4 Terapi Farmakologi

Terapi tukak lambung mencakup eradikasi *Helicobacter* sebagai pilihan pertama, obat yang mengurangi keasaman di dalam lambung (antasida) dan obat yang meningkatkan pertahanan mukosa (Katzung : 2012).

2.4.1 Eradikasi *Helicobacter Pylori*

Terapi pilihan pertama adalah terapi eradikasi *H.pylori* terdiri dari 3 atau 4 obat yang dapat mengeluarkan *H.pylori* dari lambung secara *definitive* (Harvey : 2012). Adapun kombinasi obat tersebut adalah :

1. Kombinasi 2 obat (dual therapy) mencapai hasil yang lebih rendah misalnya klaritomisin + lansoprazol selama 14 hari efektif untuk rata-rata 74%.
2. Kombinasi 3 obat (tripel therapy), kombinasi 2 antibiotika dan suatu proton inhibitor selama satu minggu, dengan dosis dua kali sehari :
 - a. Metronidazole 500 mg + klaritromisin 500 mg + omeprazole 20 mg.
 - b. Amoksisilin 1 g + klaritromisin 500 mg + omeprazole 20 mg.
 - c. Amoksisilin/tetrasiklin + metronidazole + sediaan bismuth (kombinasi klasik).
3. Bila *tripel therapy* tidak berhasil maka dilakukan *quadruple therapy* dan mencakup 4 obat dari kedua kelompok tersebut, misalnya: omeprazole 2 × 20 mg, bismuthsubsalisilat (BSS) 4 × 120 mg, metronidazole 3 × 500 mg, tetrasiklin 500 4x1 selama 1-2 minggu.

PPI mengambil peran penting dalam pemberantasan *H.Pylori* dengan menekan sekresi asam lambung, sehingga meningkatkan efektifitas antibiotik. Regimen terapi eradikasi pada infeksi *H. pylori* utamanya menggunakan terapi dasar *Proton Pump Inhibitor* (PPI). Pada terapi lini pertama dilakukan penggabungan antara PPI, Amoxicillin, dan

Clarithromycin, namun tingkat keberhasilan eradikasinya hanya mencapai 60-70% karena kemunculan *H. pylori* yang resisten terhadap antibiotik Clarithromycin. Terapi lini kedua pada eradikasi *H.pylori* dilakukan melalui kombinasi antara PPI, Amoxicillin, dan Metronidazole. Pada kombinasi ini didapatkan hasil bahwa keberhasilan eradikasi dari infeksi *H.pylori* mencapai 90%. Sayangnya, terapi kombinasi metronidazole juga memiliki tingkat resistensi yang lebih tinggi daripada Clarithromycin pada masyarakat di negara Asia, terutama di Asia Tenggara. Penelitian menunjukkan bahwa tingkat resistensi Metronidazole di Asia Tenggara adalah sekitar 36-100%, sedangkan tingkat resistensi Clarithromycin hanya sekitar 0-27,8%. Disisi lain, upaya meningkatkan dosis PPI dalam terapi juga tidak meningkatkan hasil pengobatan (Miftahussurur.2020).

2.4.2 Antasida

Antasida adalah basa lemah yang bereaksi dengan asam lambung untuk membentuk garam dan air. Mekanisme kerja utamanya adalah mengurangi keasaman intralambung. Setelah makan terjadi sekresi asam klorida sekitar 45 mEq/jam, satu dosis antasida 156 mEq yang diberikan 1 jam setelah makan secara efektif menetralkan asam lambung hingga 2 jam. Kapasitas sediaan antasida dalam menetralkan asam sangat bervariasi tergantung pada laju kelarutan, kelarutan dalam air, kecepatan reaksi dengan asam, dan kecepatan pengosongan lambung (Katzung : 2012).

Natrium bikarbonat cepat bereaksi dengan asam hidroklorida untuk menghasilkan karbondioksida dan natrium klorida. Pembentukan karbondioksida dapat menyebabkan peregangan lambung dan bersendawa. Basa yang tidak bereaksi cepat diserap, berpotensi menyebabkan alkalosis metabolik jika diberikan dalam dosis tinggi atau kepada pasien dengan insufisiensi ginjal (Katzung : 2012).

Sediaan yang mengandung magnesium hidroksida atau alumunium hidroksida bereaksi secara lambat dengan HCl. Karena tidak dihasilkan gas maka tidak terjadi sendawa, alkalosis metabolik juga jarang terjadi karena efisiensi reaksi netralisasi. Karena garam-garam magnesium yang tidak diserap dapat menyebabkan diare osmotic dan garam alumunium dapat menyebabkan konstipasi, kedua obat ini umumnya diberikan bersama-sama dalam sediaan paten untuk mengurangi dampak pada fungsi usus. Baik magnesium maupun alumunium keduanya diserap dan ekskresikan oleh ginjal, oleh sebab itu penggunaan jangka panjang tidak direkomendasikan terutama pasien dengan insufisiensi ginjal (Neal : 2012).

Semua antasida dapat memengaruhi penyerapan obat lain dengan mengikat obat (mengurangi penyerapannya) atau dengan meningkatkan pH intralambung sehingga kelarutan atau disolusi obatnya berubah (khususnya obat asam atau basa lemah). Karena itu antasida seharusnya tidak diberikan dalam 2 jam setelah pemberian tetrasiklin, fluorokuinolon, itrakonazol, dan besi (Katzung : 2012).

2.4.3 Antagonis Reseptor H₂

Terdapat empat antagonis H₂ yang digunakan secara klinis yaitu simetidin, ranitidine, famotidine, dan nizatidin. Keempatnya cepat diserap dari usus. Simetidin, ranitidine, dan famotidine mengalami metabolisme lintas pertama di hati yang menyebabkan bioavailabilitasnya menjadi sekitar 50%. Waktu paruh serum keempat obat berkisar dari 1,1 sampai 4 jam. Antagonis H₂ dibersihkan oleh kombinasi metabolisme hati, filtrasi glomerulus dan sekresi tubulus ginjal. Diperlukan pengurangan dosis pada pasien dengan insufisiensi ginjal sedang sampai parah. Pada pasien lanjut usia terjadi penurunan bersihan obat hingga 50% serta reduksi volume distribusi yang signifikan (Katzung : 2012).

Antagonis H₂ bekerja dengan menginhibisi kompetitif di reseptor H₂ sel parietal dan menekan sekresi asam basal. Obat-obat ini sangat selektif dan tidak memengaruhi reseptor H₁ atau H₃. Antagonis H₂ mengurangi sekresi asam yang dirangsang oleh histamine serta oleh gastrin dan bahan kolinomimetik melalui dua mekanisme. Pertama, histamine yang dibebaskan dari sel ECL oleh gastrin atau rangsangan vagus dihambat untuk mengikat reseptor H₂ di sel parietal. Kedua, terjadinya blokade reseptor H₂ menyebabkan efek stimulasi langsung sel parietal oleh gastrin atau asetilkolin pada sekresi asam berkurang. Antagonis H₂ terutama efektif menghambat sekresi asam pada malam hari (yang terutama bergantung pada histamine), tetapi dampaknya pada sekresi asam yang dirangsang oleh makanan tidak besar (yang dirangsang oleh gastrin dan asetilkolin). Dosis

anjuran mempertahankan inhibisi asam lambung lebih dari 50% selama 10 jam adalah dua kali sehari (Katzung : 2012).

Simetidin dapat menghambat pengikatan dihidrotestosteron ke reseptor androgen, menghambat metabolisme estradiol, dan meningkatkan kadar prolaktin serum. Jika digunakan dalam jangka panjang atau dosis tinggi, simetidin dapat menyebabkan ginekomastia (pembesaran jaringan payudara) atau impotensi pada pria dan galaktorea pada wanita. Efek ini tidak terjadi pada antagonis H₂ lainnya (Harvey : 2012).

Efek samping yang lain adalah antagonis H₂ dapat menembus plasenta dan disekresikan melalui air susu, oleh karena itu obat golongan ini tidak dianjurkan untuk wanita hamil dan menyusui kecuali jika mutlak diperlukan. Pemberian secara infus intravena yang cepat dapat menyebabkan bradikardi dan hipotensi melalui blokade reseptor H₂ jantung. Sementara penggunaan jangka Panjang ranitidine dapat beresiko menimbulkan reaksi dystonia akut (Sukandar : 2014).

2.4.4 Inhibitor Pompa Proton (PPI)

Tersedia enam PPI untuk pemakaian klinis yaitu omeprazole, esomeprazole, lansoprazol, dekslansoprazol, rabeprazol, dan pantoprazole. PPI diberikan sebagai obat inaktif sehingga untuk obat oral diformulasikan lepas tunda sebagai tablet atau kapsul bersalut enterik yang tahan asam. PPI adalah basa lemah lipofilik (pKa 4-5) dan setelah penyerapan di usus segera berdifusi menembus membran lemak untuk masuk ke dalam

kompartemen – kompartemen yang asam (misal kanalikulus sel parietal). *Prodrug* cepat mengalami protonasi di dalam kanalikulus dan terkonsentrasi lebih dari 1000 kali lipat, obat ini cepat mengalami konversi molecular menjadi bentuk aktif suatu kation sulfenamid tiofilik reaktif yang membentuk ikatan disulfide kovalen dengan H^+/K^+ -ATPase, menginaktivkan secara ireversibel enzim ini (Katzung : 2012).

Bioavailabilitas obat golongan ini berkurang sekitar 50% oleh makanan, oleh karena itu obat harus diberikan pada kondisi perut kosong. Inhibitor pompa proton perlu diberikan sekitar 1 jam sebelum makan (biasanya sarapan) sehingga konsentrasi serum puncak bersamaan dengan aktivitas maksimal sekresi pompa proton. Obat golongan ini memiliki waktu paruh serum sekitar 1,5 jam, tetapi inhibisi asam menetap hingga 24 jam karena inaktivasi pompa proton bersifat ireversibel. Paling tidak diperlukan 18 jam untuk sintesis molekul - molekul baru pompa H^+/K^+ -ATPase. Karena tidak semua pompa mengalami inaktivasi pada dosis pertama, diperlukan 3-4 hari pengobatan sebelum potensi inhibisi asam total tercapai. Demikian juga, setelah penghentian obat diperlukan 3-4 hari sebelum sekresi asam pulih secara sempurna (Harvey : 2012).

Inhibitor pompa proton cepat mengalami metabolisme sistemik dan lintas pertama di hati sementara bersihan ginjal hampir dapat diabaikan. Tidak diperlukan pengurangan dosis pada pasien dengan insufisiensi ginjal atau penyakit hati ringan sampai sedang tetapi perlu dipertimbangkan pada

pasienn dengan gangguan hati parah (Katzung : 2012). Berikut profil farmakokinetik inhibitor pompa proton :

Obat	pKa	Bioavailabilitas 1%	T _{1/2} (jam)	T _{max} (jam)	Dosis lazim 1(mg)
Omeprazol	4	40-65	0,5-1,0	1-3	1x20-40
Esomeprazol	4	>80	1,5	1,6	1x20-40
Lansoprazol	4	>80	1,0-2,0	1,7	1x30
Dekslansoprazol	4	NA	1,0-2,0	5,0	1x30-60
Pantoprazole	3,9	77	1,0-1,9	2,5-4,0	1x40
Rabeprazole	5	52	1,0-2,0	3,1	1x20

Tabel 2.1 Profil Farmakokinetik PPI (Katzung : 2012)

2.4.5 Obat Pelindung Mukosa (agen sitoprotektif)

Sukralfat adalah suatu garam sukrosa yang berikatan dengan alumunium hidroksida bersulfat. Di air atau larutan asam, bahan ini membentuk suatu pasta kental tahan lama yang secara selektif mengikat ulkus atau erosi hingga 6 jam. Sukralfat memiliki kelarutan terbatas, terurai menjadi sukrosa sulfat (bermuatan negatif kuat) dan suatu garam alumunium. Sukrosa sulfat yang bermuatan negatif dipercaya berikatan dengan protein-protein bermuatan positif di dasar ulkus, membentuk suatu sawar fisik yang mencegah kerusakan lebih lanjut serta merangsang sekresi bikarbonat dan prostaglandin mukosa. Sukralfat diberikan dalam dosis 1 g empat kali sehari pada lambung kosong (Katzung : 2012).

2.4.6 Analog Prostaglandin

Mukosa saluran cerna manusia membentuk sejumlah prostaglandin terutama prostaglandin E dan F. Misoprostol suatu analog metil PGE₁ dapat digunakan untuk penyakit gastrointestinal. Misoprostol cepat diserap dan dimetabolisme menjadi asam bebas yang aktif secara metabolisme. Waktu paruh serum kurang dari 30 menit, karena itu obat ini diberikan sehari 3-4 kali (Katzung : 2012).

Misoprostol suatu analog prostaglandin sintetik memiliki efek menghambat asam (anti sekresi) dan melindungi mukosa (proteksi). Senyawa ini dapat mencegah terjadinya tukak karena AINS. Penggunaannya paling cocok bagi pasien yang lemah atau sangat lansia dimana penggunaan AINS tidak mungkin dihentikan (PIONAS). Misoprostol dipercaya merangsang sekresi mukus dan bikarbonat serta meningkatkan aliran darah mukosa. Misoprostol juga berikatan dengan reseptor prostaglandin di sel parietal, mengurangi produksi cAMP yang dirangsang oleh histamin serta menyebabkan inhibisi sedang terhadap asam. Prostaglandin memiliki efek lain, yaitu stimulus sekresi elektrolit dan cairan usus, motilitas usus, dan kontraksi uterus (Neal : 2012).

Misoprostol dapat mengurangi insiden tukak imbas-OAINS hingga kurang dari 3% dan insiden penyulit tukak sebesar 50%, tetapi misoprostol jarang digunakan secara luas karena efek sampingnya yang tinggi dan perlunya pemberian beberapa kali sehari (Mutschler : 1991).

Rebamipide, suatu analog prostaglandin yang lain juga dipercaya dapat digunakan untuk mengatasi keluhan tukak lambung. Rebamipide digunakan dalam bentuk kombinasi dengan faktor inhibitor ofensif (penghambat pompa proton, antikolinergik, dan antagonis H₂).

2.4.7 Potassium-Competitive Acid Blocker (P-CAB)

Vonoprazan (VPZ) dan tegoprazan merupakan obat penekan asam lambung baru dari kelas yang berbeda dengan obat sebelumnya. Vonoprazan diperkenalkan pertama kali pada bulan Februari di Jepang tahun 2015. sedangkan tegoprazan telah diperkenalkan dan didirikan sebagai pengobatan untuk penyakit gastroesophageal reflux (GERD) di Korea Selatan sejak 2018. Vonoprazan telah diusulkan sebagai terapi kombinasi lini pertama dan dipercaya dapat menggantikan peran dari PPI dalam terapi eradikasi *H.pylori*. Sebuah penelitian retrospektif telah mengkonfirmasi bahwa obat-obat PPI yang digantikan dengan Vonoprazan, secara signifikan memiliki tingkat eradikasi lebih tinggi dibandingkan dengan penggunaan terapi berbasis PPI. Penelitian lain juga mendapatkan hasil bahwa Vonoprazan memiliki lebih banyak potensi dan durasi aksi yang lebih lama dibandingkan dengan PPI (Shinozaki *et al*, 2021).

Vonoprazan dapat meningkatkan pH lambung secara cepat, pereda nyeri ulu hati yang cepat, menyembuhkan esophagitis erosif yang parah secara cepat dan lebih baik daripada ppi. Vonoprazan juga mampu mengontrol dengan baik sekresi asam lambung pada malam hari. VPZ

memiliki efek penekanan asam yang lebih tinggi secara signifikan dengan penghambatan langsung pertukaran $H^+ - K^+$. Obat ini sudah menjadi *first-line* terapi dalam eradikasi infeksi *H.pylori* di Jepang dan mempunyai tingkat eradikasi yang lebih baik. Elemen kunci untuk eradikasi yang sukses adalah mempertahankan pH lambung >4.0 , dan VPZ 40 mg setiap hari dapat mempertahankan pH >4.0 selama $>90\%$ hari itu (Shinozaki *et al*, 2021).

Vonoprazan memiliki tingkat eradikasi yang lebih tinggi, durasi aksi yang lebih lama, lebih stabil dengan tingkat keberhasilan lebih tinggi. Vonoprazan memiliki karakteristik farmakologis yang lebih unggul daripada PPI, karena tidak ada persyaratan untuk aktivasi asam, stabilitas dalam kondisi asam, periode penekanan asam optimal yang lebih pendek, dan ketahanan terhadap polimorfisme sitokrom P (CYP)2C19. Beberapa komparatif diuji coba secara acak terkontrol dan meta-analisis mengungkapkan keunggulan vonoprazan dalam memberantas *H.pylori*, terutama pada strain resisten (Miftahussurur, 2020).

Vonoprazan diindikasikan bagi penderita tukak lambung, refluks esophagitis, untuk pemberantasan *H.pylori* dan pencegahan tukak lambung berulang pada penggunaan aspirin dosis rendah dan penggunaan AINS. Sebuah uji coba terkontrol secara acak menunjukkan keberhasilan pemberantasan *H.pylori* lini pertama yang unggul dari rejimen berbasis VPZ dibandingkan rejimen berbasis PPI (Shinozaki *et al*, 2021).

Sistem asuransi kesehatan Jepang menyetujui terapi triple standar termasuk amoksisilin, klaritromisin, dan VPZ atau penghambat pompa proton (PPI) dua kali sehari selama 7 hari sebagai terapi lini pertama dan amoksisilin, metronidazol, dan VPZ atau PPI dua kali sehari selama 7 hari sebagai terapi kedua (Shinozaki *et al*, 2021).

Efek merugikan yang disebabkan oleh vonoprazan adalah penekanan asam jangka panjang yang dapat menyebabkan peningkatan serum gastrin, hipoklorhidria, dan malabsorpsi (Miftahussurur, 2020).

Tegoprazan menunjukkan manfaat klinis dalam studi fase-III untuk pasien esofagitis erosif dan memperbaiki penyakit yang berhubungan dengan lambung dan cacat motilitas dalam penelitian dengan anjing. Namun, studi tentang tegoprazan untuk pemberantasan *H.pylori* masih dalam proses (Miftahussurur, 2020).

2.5 Interaksi Obat

Dua atau lebih obat yang diberikan pada waktu bersamaan dapat memberikan efek masing – masing atau saling berinteraksi. Interaksi tersebut dapat bersifat potensiasi atau antagonis satu obat oleh obat yang lainnya, atau kadang dapat memberikan efek yang lain. Interaksi obat dapat bersifat farmakodinamik atau farmakokinetik (PIONAS).

Interaksi farmakodinamik adalah interaksi antara obat-obat yang mempunyai efek farmakologi atau efek samping yang serupa atau yang berlawanan. Interaksi ini dapat disebabkan karena kompetisi pada reseptor

yang sama, atau terjadi antara obat-obat yang bekerja pada sistem fisiologik yang sama. Interaksi ini biasanya dapat diperkirakan berdasarkan sifat farmakologi obat-obat yang berinteraksi. Pada umumnya, interaksi yang terjadi dengan suatu obat akan terjadi juga dengan obat sejenisnya. Interaksi ini terjadi dengan intensitas yang berbeda pada kebanyakan pasien yang mendapat obat-obat yang saling berinteraksi (PIONAS).

Interaksi farmakokinetik yaitu interaksi yang terjadi apabila satu obat mengubah absorpsi, distribusi, metabolisme, atau ekskresi obat lain. Dengan demikian interaksi ini meningkatkan atau mengurangi jumlah obat yang tersedia (dalam tubuh) untuk dapat menimbulkan efek farmakologinya. Tidak mudah untuk memperkirakan interaksi jenis ini dan banyak diantaranya hanya mempengaruhi pada sebagian kecil pasien yang mendapat kombinasi obat-obat tersebut. Interaksi farmakokinetik yang terjadi pada satu obat belum tentu akan terjadi pula dengan obat lain yang sejenis, kecuali jika memiliki sifat-sifat farmakokinetik yang sama (PIONAS).

Interaksi farmakokinetik dapat digolongkan menjadi beberapa kelompok:

1. Mempengaruhi absorpsi

Kecepatan absorpsi atau total jumlah yang diabsorpsi dapat dipengaruhi oleh interaksi obat. Secara klinis, absorpsi yang tertunda kurang berarti kecuali diperlukan kadar obat dalam plasma yang tinggi

(misal pada pemberian analgesik). Namun demikian penurunan jumlah yang diabsorbsi dapat menyebabkan terapi menjadi tidak efektif.

2. Menyebabkan perubahan pada ikatan protein

Sebagian besar obat berikatan secara lemah dengan protein plasma karena ikatan protein tidak spesifik, satu obat dapat menggantikan obat yang lainnya, sehingga jumlah bentuk bebas meningkat dan dapat berdifusi dari plasma ketempat kerja obat. Hal ini akan menghasilkan peningkatan efek yang terdeteksi hanya jika kadar obat yang berikatan sangat tinggi (lebih dari 90%) dan tidak terdistribusikan secara luas di seluruh tubuh. Walaupun demikian, penggantian posisi jarang menyebabkan potensiasi yang lebih dari potensiasi sementara, karena meningkatnya bentuk bebas juga akan meningkatkan kecepatan eliminasi obat. Penggantian posisi pada tempat ikatan protein penting pada potensiasi warfarin oleh sulfonamid dan tolbutamid. Tetapi hal ini menjadi penting terutama karena metabolisme warfarin juga dihambat.

3. Mempengaruhi metabolisme.

Banyak obat dimetabolisme di hati. Induksi terhadap sistem enzim mikrosomal hati oleh salah satu obat dapat menyebabkan perubahan kecepatan metabolisme obat lainnya secara bertahap, sehingga menyebabkan rendahnya kadar plasma dan mengurangi efek obat. Penghentian obat penginduksi tersebut dapat menyebabkan meningkatnya kadar plasma obat yang lainnya sehingga terjadi gejala toksisitas. Barbiturat, griseofulvin,

beberapa antiepilepsi dan rifampisin adalah penginduksi enzim yang paling penting. Obat yang dipengaruhi antara lain warfarin dan kontrasepsi oral.

Sebaliknya, saat suatu obat menghambat metabolisme obat lain, akan terjadi peningkatan kadar plasma, sehingga menghasilkan peningkatan efek secara cepat dan juga meningkatkan risiko. Beberapa obat yang meningkatkan potensi warfarin dan fenitoin memiliki mekanisme seperti di atas.

4. Mempengaruhi ekskresi ginjal

Obat dieliminasi melalui ginjal, melalui filtrasi glomerulus dan melalui sekresi aktif di tubulus ginjal. Kompetisi terjadi antara obat-obat yang menggunakan mekanisme transport aktif yang sama di tubulus proksimal. Contohnya salisilat dan beberapa AINS menghambat ekskresi metotreksat, toksisitas metotreksat yang serius dapat terjadi.

Derajat keparahan interaksi obat di golongkan menjadi tiga, yaitu:

1. Keparahan minor, dikatakan minor jika efeknya ringan, tidak signifikan mempengaruhi hasil terapi.
2. Keparahan moderate, dikatakan moderate jika efek yang terjadi dapat menyebabkan penurunan status klinis pasien. Kombinasi obat dihindari kecuali pada keadaan khusus.
3. Keparahan mayor, dikatakan mayor jika terdapat probabilitas yang tinggi, berpotensi mengancam jiwa atau menyebabkan kerusakan permanen.