

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi Dispepsia

Kata Dispepsia berasal dari Bahasa Yunani , yaitu ‘dys’ (bad = buruk) dan peptein (digestion = pencernaan). Jika digabungkan dispepsia memiliki arti indigestion yang berarti sulit atau ke tidak sanggup dalam mencerna. Istilah ‘dispepsia’ bukan diagnosis, melainkan kumpulan gejala yang mengarah pada penyakit atau gangguan saluran pencernaan atas (British Society of Gastroenterology (BSG), 2019).

Definisi Dispepsia Adalah kumpulan gejala saluran pencernaan atas meliputi rasa nyeri atau tidak nyaman di area gastro-duodenum (epigastrium atau ulu hati), rasa terbakar, penuh, cepat kenyang, mual , muntah .

2.2 Klasifikasi Dispepsia

Dispepsiadibagi menjadi 2, yaitu: (Futagami *et al.*, 2018)

1. Dispepsia Organik

Dispepsia organik merupakan suatu sindrom klinik dispepsia yang didefinisikan sebagai gejala perut bagian atas yang bersifat kronik dan kambuhan. Dispepsia organik terdapat penyebab yang mendasari, seperti sekresi asam lambung, Infeksi bakteri *Helicobacter pylori*, tukak peptikum, GERD, psikologis, penggunaan obat Anti-Inflamasi Non-Steroid (OAINS) dan juga obat-obat anti platelet, konsumsi kebiasaan makanan beresiko seperti makanan pedas, asam, bergaram tinggi dan minuman seperti kopi serta alcohol.

2. Dispepsia Anorganik (dispepsia fungsional)

Dispepsia anorganik merupakan sindrom klinik dispepsia didefinisikan sebagai gejala perut bagian atas yang bersifat kronik dan kambuhan .

2.3 Faktor Resiko Dispepsia

1. Faktor Psiko-Sosial

Besarnya peranan stres memicu berbagai penyakit sering tidak disadari oleh pasien bahkan oleh tenaga medis..

2. Penggunaan obat-obatan

Sebagian obat mempengaruhi gangguan epigastrium, mual, muntah dan nyeri di ulu hati. Misalnya golongan NSAIDs.

3. Pola makan tidak teratur

4. Gaya hidup tidak sehat

2.4 Gejala Dispepsia

Gejala dispepsia diantaranya:

(Rahmayanti, 2016 dalam Suzuki, 2017)

1. Epigastric pain

Sensasi tidak menyenangkan; beberapa pasien merasa terjadi kerusakan jaringan.

2. Postprandial fullness

Perasaan tidak nyaman seperti makanan menumpuk di perut.

3. Early satiation

Perasaan perut sudah terlalu penuh, sehingga makan tidak dapat diselesaikan.

4. Epigastric burning

Terbakar adalah perasaan subjektif yang tidak menyenangkan dari panas.

2.5 Pengobatan Farmakologi Dispepsia

Terapi Obat dispepsia biasanya diberikan oleh dokter sesuai keadaan pasien.

Dalam hal ini, biasanya dokter terlebih dahulu memeriksa dan menanyakan riwayat kesehatan pasien, barulah dokter meresepkan obat yang cocok dengan kondisi pasien. (Putut, 2019).

Beberapa jenis obat dispepsia yang biasa diresepkan oleh dokter :

1. Obat yang menetralkan asam lambung

- a. Antasida (Basic Pharmacology & Drug Notes, 2017)

Merupakan Senyawa yang mempunyai kemampuan menetralkan atau mengikat asam Lambung

Mekanisme kerja : Menetralkan asam lambung sehingga mengurangi iritasi mukosa lambung akibat asam lambung yang berlebih.

Beberapa Jenis antasida yang biasa digunakan :

Garam Aluminium , Garam Magnesium , Natrium Bikarbonat .

Garam Aluminium dan kalsium karbonat dapat menyebabkan konstipasi. Sedangkan Garam magnesium dapat menyebabkan diare. Oleh karena itu, sering ditemukan sediaan antasida yang merupakan kombinasi dari keduanya (misalnya Antasida Doen merupakan kombinasi garam aluminium dan garam magnesium)
Indikasi : Meringankan gejala akibat kelebihan asam lambung, misalnya dispepsia, tukak, GERD

Kontraindikasi : Penderita yang hipersensitif terhadap aluminium dan Magnesium
Efek Samping : Gangguan saluran cerna, gangguan absorpsi fosfat, Hipermagnesemia (bila dikonsumsi oleh pasien gagal ginjal)

2. Obat yang menekan produksi asam lambung

a. H₂-receptor Antagonist (H₂RA)

Histamin berperan menengahi pelepasan asam tingkat basal pada periode tanpa makanan, khususnya pada saat tidak makan di malam hari sehingga ini menjadi alasan rasional penggunaan H₂RA pada malam hari. Banyak studi menyatakan bahwa penyembuhan ulkus bergantung pada jumlah dan lama asam lambung tersupresi dalam siklus 24 jam dengan ditandai penurunan keasaman lambung, yaitu pH di atas 3 untuk ulkus duodeni dan pH diatas 4 untuk GERD. H₂RA (cimetidin, ranitidine, dan famotidine) diserap di usus halus. Efektivitasnya dipengaruhi oleh penggunaan antasida, tetapi tidak oleh makanan. Obat ini akan dibuang lewat urine 30-60% tidak berubah. Oleh sebab itu, perlu pengaturan dosis pada kasus gangguan ginjal, tetapi tidak perlu pengaturan pada kasus-kasus penyakit hati. Kelemahan obat ini adalah kecenderungan penurunan efektivitas penekanan sekresi asam lambung pada pemakaian jangka panjang. Penggunaan H₂RA menyebabkan berkurangnya degradasi reseptor H₂ yang secara klinis tampak sebagai *rebound* sekresi asam lambung pada saat pemberian obat dihentikan. Secara umum profil keamanan obat ini sangat baik (Putut, 2019). Efek samping obat yang pernah dilaporkan di antaranya adalah sifat cimetidine yang mempunyai efek anti-androgenic yang bisa menyebabkan ginekomastia dan impotensi, gangguan hematologik yang pernah dilaporkan adalah mielosupresi, trombositopenia, anemia, dan

neutropenia. Gejala-gejala sistem saraf pusat adalah kebingungan, gelisah, sakit kepala dan perubahan status mental.

Gangguan liver dan ginjal mungkin dapat terjadi pada pasien usia lanjut. Interaksi cimetidine dengan obat lain dapat terjadi karena penghambatan cytochrome P450 (CYP), selain menghambat sekresi tubuler beberapa obat. H2RA efektif pada kasus penyakit terkait asam lambung dan penggunaan "*on-demand*" dapat mengurangi keluhan heartburn, tetapi tidak efektif pada esophagitis erosive. Pada kasus ulkus peptikum dan GERD, efektivitas H2RA di bawah PPI sehingga terapi standar untuk ulkus peptikum dan GERD saat ini menggunakan PPI. Manfaat penambahan terapi H2RA (mis., ranitidine, dil.) pada malam hari pada pasien yang sudah menggunakan PPI, bahkan pada kasus dengan gejala *nocturnal acid breakthrough* sekalipun masih diperdebatkan (Putut,2019).

b. Proton pump inhibitor (PPI)

Penemuan $H^+K^+-ATPase$ lambung sebagai jalur utama produksi asam lambung telah mengubah secara drastis pengobatan penyakit-penyakit saluran cerna dan, hingga saat ini, PPI merupakan obat yang paling kuat dalam menghambat sekresi asam lambung. PPI yang sekarang tersedia di pasaran Indonesia adalah omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, esomeprazole, rabeprazole (Putut, 2019).

PPI merupakan basa lemah dan bekerja sebagai *pro drug* yang memerlukan suasana asam untuk menghambat $H^+K^+-ATPase$. Secara umum, obat-obat golongan ini memiliki struktur yang mirip, terdiri dari pyridylmethylsulfinyl benzimidazole yang tersubstitusi secara bervariasi pada cincin pyridine atau benzimidazole. Akibat disosiasi pKa, obat PPI akan masuk dan mengumpul pada kanalikulus sekretorik sel parietal sehingga mencapai kadar yang lebih tinggi dibandingkan dalam plasma. PPI mengalami protonasi yang diubah menjadi zat aktif sulfenamida yang membentuk ikatan disulfida dengan residu-residu sistein pada subunit-alfa dari $H^+K^+-ATPase$. Akibatnya, waktu paruhnya melebihi waktu paruh dalam plasma, dan mekanisme penghambatannya tidak bergantung histamin, asetilkolin, atau rangsangan gastrin terhadap sekresi

asam lambung. PPI juga mampu menurunkan sekresi pepsin, yang tidak dapat dilakukan oleh H2RA sehingga menjadikan obat ini lebih efektif dalam mengurangi kerusakan mukosa (Putut, 2019).

Pemberian obat PPI juga berbeda dengan H2RA. Terapi dengan H2RA lebih optimal jika diberikan pada malam hari sebelum tidur, sedangkan PPI lebih bermakna menekan sekresi lambung apabila diberikan sekitar 30 menit sebelum makan pagi, dengan alasan bahwa jumlah H^+K^+ -ATPase pada sel parietal akan tinggi setelah tidak makan semalaman dan aktivitas makan akan membuat H^+K^+ -ATPase menjadi aktif dan peka terhadap aksi obat PPI. Efek PPI akan meningkat dengan pemberian secara berulang dan setelah 3 hari akan tercapai keadaan 70% pompa proton dihambat lebih dari dua jam dan penekanan asam akan terus berlanjut dengan semakin meningkatnya aktivasi enzim H^+K^+ -ATPase sehingga pemberian "kalau perlu" sebenarnya tidak sesuai untuk pengobatan dengan PPI (Putut, 2019). PPI ini mengalami metabolisme lewat cytochrom CYP2C19 hepar, kecuali rabeprazole yang metabolismenya hanya 15-20% melewati CYP. Dalam hal metabolisme PPI, dikenal pasien dengan *poor metabolizer* (metabolisme jelek). Pada pasien kelompok ini, kadar obat di plasma akan lebih tinggi, lebih kuat menghambat asam. Angka kesembuhan terapi ulkus *H. pylori* lebih tinggi dengan kombinasi obat yang mengandung PPI. *Poor metabolizer* terdapat pada 2-3% orang Kaukasus dan 15-20% pada populasi Asia. Semua PPI mempunyai profil keamanan yang sangat baik, meskipun awalnya kemampuan menekan asam lambung akan dikhawatirkan mengakibatkan atrofi gaster dan hiperklorhidria khronik. Penekanan ekskresi asam lambung oleh PPI dalam jangka panjang akan menyebabkan hipergastrinemia, baik pada studi binatang maupun manusia, tetapi tidak berhubungan dengan risiko terjadinya neoplasia (Putut, 2019).

Pada saat PPI dihentikan, dapat terjadi *rebound* hipersekresi asam lambung dan mungkin berisiko terjadi kekambuhan pada pasien dengan GERD. Studi-studi yang mengaitkan pemakaian PPI dengan risiko seperti fraktur pinggul, meningkatkan komplikasi ginjal, *community acquired pneumonia*, dan infeksi

usus oleh *C. difficile*, tidak dapat menunjukkan adanya hubungan langsung. Kehebohan akibat penelitian yang berawal dari studi retrospektif yang menunjukkan bahwa penggunaan PPI yang bersamaan dengan clopidogrel akan menghambat absorpsi clopidogrel dan berisiko meningkatkan serangan infark miokard telah terbantahkan dengan studi RCT, yaitu COGENT study (Putut, 2019).

PPI (omeprazole, esomeprazole, pantoprazole) mungkin meningkatkan efek antikoagulan golongan coumarin; omeprazole dan esomeprazole meningkatkan efek phenytoin. PPI secara umum menurunkan absorpsi ketoconazole dan itraconazole dan menurunkan kadar plasma antiviral atazanavir, sedangkan omeprazole menurunkan kadar plasma nelfinavir serta meningkatkan kadar raltegravir dan saquinavir. Tripanavir menurunkan kadar plasma omeprazole dan esomeprazole. Omeprazole juga meningkatkan kadar plasma antidepresan escitalopram dan vasodilator cilostazole. Sementara itu, klaritromisin justru meningkatkan efek PPI. PPI tidak boleh diberikan secara bersamaan dengan H2RA, analog prostaglandin, atau antiskretorik lain karena menurunkan kemampuan penghambatan sekresi asam lambung. Walaupun H2RA akan diberikan bersamaan dengan PPI, harus ada interval waktu yang cukup. Di dalam *guideline* atau konsensus penanganan ulkus gastroduodenal, baik nasional maupun internasional, PPI merupakan obat pilihan untuk penanganan ulkus gastroduodenal, termasuk juga sebagai komponen anti-sekretorik pada tata laksana eradikasi *H. pylori*. Terkait dengan pasien yang sedang hamil, sebuah studi pada 840.968 kelahiran hidup, dengan 5082 terkena paparan obat proton pump inhibitor antara 4 minggu sebelum konsepsi sampai trimester pertama kehamilan, tidak menemukan hubungan dengan peningkatan risiko defek mayor kelahiran bayi (Putut, 2019)

3. Obat yang melindungi mukosa lambung

a. Sukralfat

Sucralfat tersusun atas komponen dasar garam alumunium dari "sulfated sucrose" dan alumunium hidroksida. Sucralfat merupakan larutan yang tidak diabsorpsi yang berikatan dengan mukosa dan jaringan yang mengalami ulserasi. Sifat obat tersebut membantu kesembuhan dan memberi efek sitoprotektif. Paparan asam lambung membuat ion-ion sulfat berikatan dengan protein pada jaringan lambung yang rusak pada ulkus dan merangsang angiogenesis, mengirim faktor-faktor pertumbuhan, dan membentuk jaringan granulasi. Proses ikatan ini membutuhkan pH yang rendah sehingga penggunaannya lebih tepat diberikan 30-60 menit sebelum makan. Obat ini dibuang lewat feses, tetapi dapat sedikit meningkatkan kadar alumunium dalam serum dan urine sehingga perlu dihindari penggunaannya pada pasien gagal ginjal. Obat ini mempunyai kesamaan efikasi dengan H2RA dalam hal kemampuan penyembuhan ulkus duodeni dan lambung, tetapi karena telah ada PPI yang lebih kuat menekan sekresi asam lambung, pilihan utama tata laksana ulkus peptikum tetap PPI (Putut, 2019).

b. Rebamipide

Rebamipide adalah yang mempunyai sifat protektif terhadap mukosa lambung. Mekanisme kerja sifat antiulkus obat yang dikembangkan di Jepang ini adalah meningkatkan sekresi mukosa, meningkatkan produksi prostaglandin endogen, meningkatkan sekresi mukus lambung, menekan aktivitas netrofil, menghambat sitokin-sitokin anti inflamatorik, serta bersifat antioksidan dengan menekan radikal bebas (Putut, 2019).

Dari penelitian yang pernah dilakukan, obat rebamipide ini lebih efektif dibandingkan sucralfate dalam menekan peradangan mukosa pada gastritis erosif khronik. Penggunaan rebamipide juga tidak meningkatkan kadar gastrin. Penelitian pada orang sehat menunjukkan bahwa rebamipide mampu menjaga aliran darah mukosa lambung sehingga mencegah terjadinya kerusakan mukosa akibat NSAID. Obat ini juga sama efektif dengan misoprostol dalam mencegah terjadinya ulkus peptikum akibat NSAID (Putut, 2019).

Sebuah penelitian menunjukkan bahwa, pada pasien ulkus lambung karena infeksi *H. pylori*, kombinasi terapi dengan rebamipide secara persisten

menekan proses inflamasi di daerah ulkus setelah eradikasi, tetapi tidak meningkatkan angka eradikasi *H. pylori*. Obat ini juga mulai diteliti efektivitasnya pada penanganan kasus-kasus *inflammatory bowel disease*, mengingat beberapa studi pada binatang percobaan menunjukkan adanya perbaikan mukosa pada kolitis eksperimental, yang mungkin berhubungan dengan sifat rebamipide yang menghambat penetrasi netrofil ke kolon dan juga sifat antioksidan yang dimilikinya (Putut, 2019).

c. Analog Prostaglandin (Misoprostol)

Misoprostol merupakan satu-satunya analog prostaglandin yang diakui sebagai terapi untuk mencegah ulkus akibat NSAID, yang menimbulkan defisiensi prostaglandin pada mukosa lambung. Misoprostol tidak berefek pada sistem CYP dan metabolitnya diekskresi lewat urine. Misoprostol menjadi satu-satunya analog prostaglandin yang lebih unggul dibandingkan H2RA dalam mengatasi komplikasi serius akibat NSAID (ulkus), tetapi hanya sedikit penggunaan obat tersebut akibat efek samping diare dan kram perut, serta berisiko keguguran kandungan pada wanita hamil. Selain itu, obat ini harus diberikan dengan dosis multiple (Putut, 2019).

4. Prokinetik

Keluhan-keluhan dismotilitas, seperti mual, sering serdawa, rasa perut penuh, sering menyertai pasien-pasien dispepsia. Keluhan-keluhan seperti ini sering kali dapat teratasi dengan pemberian PPI, khususnya pada penderita ulkus peptikum. Namun, hanya sekitar 30% saja keluhan dismotilitas pada dispepsia fungsional yang bisa teratasi dengan PPI sehingga obat-obat yang bersifat prokinetik mungkin bisa mengurangi keluhan (Putut, 2019).

Obat prokinetik terbagi menjadi obat yang bersifat antagonis reseptor dopamin, agonis terhadap reseptor serotonin 3 (reseptor-5HT₃), atau antagonis reseptor serotonin tipe 4 (reseptor-5HT₄). Selain itu, ada obat yang secara parsial bekerja pada kedua reseptor serotonin (Putut, 2019).

Keluhan seperti kembung (*bloating*), yang bisa menyertai dispepsia maupun berdiri sendiri, sering dapat diatasi dengan prokinetik. Domperidon berefek baik pada kelompok gejala flatulensi postprandial (yaitu kembung), perut rasa penuh sehabis makan, dan sering sendawa; namun kurang mempunyai efek pengosongan lambung.

Obat ini tidak dapat menembus saraf otak sehingga tidak menimbulkan gejala gangguan sistem saraf pusat, tetapi tergolong antiaritmia kelas III yang berpotensi menimbulkan perpanjangan interval QT, terutama pada dosis tinggi sehingga dianjurkan pemakaian dengan dosis sesuai. Metoclopramide merupakan obat antiemetik yang efektif, tetapi dapat menembus sawar otak dan dapat menimbulkan efek samping ekstrapiramidal (tardive dyskinesia) yang meskipun jarang terjadi, membuat para dokter enggan menggunakannya, meskipun efek samping tersebut. Pada umumnya dapat diatasi dengan pemberian diazepam (Putut, 2019).

Clebopride disamping sifat prokinetik-nya juga mempunyai efek sedasi. Cisapride memperbaiki kembung pada kasus dispepsia fungsional, dengan efek samping gangguan irama jantung (torsade du pointes) pada penggunaan dosis tinggi sehingga obat ini ditarik dari peredaran di Amerika Serikat. Di Indonesia, telah dilakukan survey dan tidak pernah dijumpai kasus serupa karena umumnya digunakan dosis standard sehingga obat ini tetap beredar dengan pengawasan ketat. Efek samping lain adalah sering menimbulkan gejala diare, yang mungkin terkait sifat prokinetik cisapride pada saluran cerna bagian bawah, meskipun obat ini lebih dominan sebagai prokinetik saluran cerna bagian atas (Putut, 2019).

2.6 Pengobatan Non Farmakologi

Terapi non farmakologi pada dispepsia meliputi: (Djojoningrat, 2010 dalam Ahmad, 2017)

1. Diet
2. Mengatur pola makan
3. Olahraga teratur.
4. Obat mengiritasi lambung.
Menghindari obat yang mengiritasi dinding lambung, seperti obat antiinflamator.
5. Mengelola stres psikologi se-efisien mungkin. Perbanyak membaca buku dapat membantu mengurangi kecemasan, jaga kondisi tubuh agar tetap sehat, cari waktu untuk bersantai dan menenangkan pikiran