

Bab II Tinjauan Pustaka

II.1. Instalasi Farmasi Rumah Sakit

Berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor 72 tahun 2016 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit, rumah sakit adalah institusi pelayanan kesehatan yang menyelenggarakan pelayanan kesehatan perorangan secara paripurna yang menyediakan pelayanan rawat inap, rawat jalan, dan gawat darurat. Instalasi farmasi adalah unit pelaksana fungsional yang menyelenggarakan seluruh kegiatan pelayanan kefarmasian di rumah sakit.

II.1.1. Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit

Berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor 72 tahun 2016 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit, standar pelayanan kefarmasian adalah tolok ukur yang dipergunakan sebagai pedoman bagi tenaga kefarmasian dalam menyelenggarakan pelayanan kefarmasian. Pelayanan kefarmasian adalah suatu pelayanan langsung dan bertanggung jawab kepada pasien yang berkaitan dengan sediaan farmasi dengan maksud mencapai hasil yang pasti untuk meningkatkan mutu kehidupan pasien.

II.1.2. Tujuan Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit

Berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor 72 tahun 2016, standar pelayanan kefarmasian di rumah sakit bertujuan untuk:

1. meningkatkan mutu pelayanan kefarmasian;
2. menjamin kepastian hukum bagi tenaga kefarmasian; dan,
3. melindungi pasien dan masyarakat dari penggunaan obat yang tidak rasional dalam rangka keselamatan pasien (*patient safety*).

II.1.3. Pelayanan Kefarmasian

Berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor 72 tahun 2016, standar pelayanan kefarmasian meliputi:

1. Pengelolaan sediaan farmasi, alat kesehatan, dan bahan medis habis pakai. Proses kegiatan pengelolaan sediaan farmasi, alat kesehatan, dan bahan medis habis pakai di rumah sakit meliputi:
 - A. pemilihan;
 - B. perencanaan kebutuhan;
 - C. pengadaan;
 - D. penerimaan;
 - E. penyimpanan;
 - F. pendistribusian;
 - G. pemusnahan dan penarikan;
 - H. pengendalian; dan,
 - I. administrasi.
2. Pelayanan Farmasi Klinik. Pelayanan farmasi klinik merupakan pelayanan langsung yang diberikan Apoteker kepada pasien dalam rangka meningkatkan *outcome* terapi dan meminimalkan

risiko terjadinya efek samping karena obat, untuk tujuan keselamatan pasien (*patient safety*) sehingga kualitas hidup pasien (*quality of life*) terjamin. Pelayanan farmasi klinik yang dilakukan meliputi:

- A. mengkaji dan melaksanakan pelayanan resep atau permintaan obat penelusuran riwayat penggunaan obat;
- B. rekonsiliasi obat;
- C. melaksanakan pelayanan informasi obat (PIO) kepada tenaga kesehatan lain, pasien/ keluarga, masyarakat, dan institusi di luar rumah sakit;
- D. memberikan konseling pada pasien dan/ atau keluarganya;
- E. melaksanakan visite mandiri maupun bersama tenaga kesehatan lain;
- F. pemantauan terapi obat (PTO);
- G. monitoring efek samping obat (MESO);
- H. evaluasi penggunaan obat (EPO);
- I. dispensing sediaan steril yang meliputi melakukan pencampuran obat suntik, menyiapkan nutrisi parenteral, melaksanakan penanganan sediaan sitotoksik (zat yang dapat merusak sel normal), melaksanakan pengemasan ulang sediaan steril yang tidak stabil; dan,
- J. pemantauan kadar obat dalam darah (PKOD).

II.1.4. Evaluasi Penggunaan Obat (EPO)

Berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan republik Indonesia nomor 72 taun 2016, pelayanan farmasi klinik terkait evaluasi penggunaan obat (EPO) yang merupakan program evaluasi penggunaan obat

yang terstruktur dan berkesinambungan secara kualitatif dan kuantitatif.

Tujuan EPO yaitu:

1. mendapatkan gambaran keadaan saat ini atas pola penggunaan obat;
2. membandingkan pola penggunaan obat pada periode waktu tertentu;
3. memberikan masukan untuk perbaikan penggunaan obat; dan,
4. menilai pengaruh intervensi atas pola penggunaan obat.

Kegiatan praktek EPO:

1. mengevaluasi penggunaan obat secara kualitatif; dan
2. mengevaluasi penggunaan obat secara kuantitatif.

Faktor-faktor yang perlu diperhatikan:

1. indikator persepsian;
2. indikator pelayanan; dan,
3. indikator fasilitas.

II.2. Tukak Lambung

Tukak lambung atau *peptic ulcer disease (PUD)* merupakan pembentukan *ulcer*/ tukak pada saluran pencernaan bagian atas yang diakibatkan oleh pembentukan asam dan pepsin. Tukak berbeda dari erosi mukosa superfisial yang membuat luka lebih dalam pada mukosa muskularis (lapisan lambung). Tiga penyebab tukak lambung adalah *ulcer* yang disebabkan oleh *Helicobacteri pylori*, *non steroid anti- inflammatory drugs (NSAIDs)*, dan kerusakan mukosa yang berhubungan dengan stres/ *stress related mucosal damage (SRMD)* (Sukandar dkk., 2013).

II.2.1. Etiologi

Penyebab tukak lambung meliputi *ulcer* yang disebabkan oleh *Helicobacteri pylori*, *non steroid anti- inflammatory drugs (NSAIDs)*, kerusakan mukosa yang berhubungan dengan stres/ *stress related mucosal damage (SRMD)*, *Zollinger- Ellison syndrome (ZES)*, dan faktor penyebab lainnya (Sukandar dkk., 2013) (Chisholm- Burns et all., 2016).

1. *Helicobacteri pylori*

Infeksi *H. pylori* biasanya dimulai dari beberapa tahun pertama kehidupannya dan cenderung bertahan tanpa batas kecuali diobati. Infeksi biasanya berada di perut dan ditularkan melalui konsumsi air dan makanan yang terkontaminasi. *H. pylori* menyebabkan gastritis pada pasien yang terinfeksi dan kurang dari 10% pasien asimtomatik atau tidak menunjukkan gejala dengan diagnosis tukak lambung. Faktor- faktor yang mempengaruhi kejadian infeksi *H. pylori* diantaranya usia, jenis kelamin, geografi, dan status sosial ekonomi (Chisholm- Burns et all., 2016).

2. *Non steroid anti- inflammatory drugs (NSAIDs)*

Tukak lambung akibat penggunaan *NSAID* kronik sebanyak 30% (terutama aspirin), akibatnya komplikasi perdarahan atau perforasi gastrointestinal sebanyak 1,5%. Komplikasi yang berhubungan dengan tukak sebanyak 100.000 pasien rawat inap dan lebih dari 20.000 kematian di Amerika Serikat setiap tahun. Terapi kortikosteroid bukan merupakan faktor risiko penyebab tukak, tetapi meningkatkan risiko tukak lambung serius ketika dikombinasikan dengan terapi *NSAID*. *H. pylori* dan *NSAID*

bertindak secara independen untuk meningkatkan risiko tukak dan komplikasi perdarahan, dan juga tampaknya memiliki efek sinergis (Chisholm- Burns et al., 2016).

3. Kerusakan mukosa akibat stres/ *stress related mucosal damage (SRMD)*

Kerusakan mukosa lambung akibat stres menghasilkan tukak di bagian superfisial lambung, tetapi kerusakan mukosa akibat stres juga dapat menembus submukosa dan menyebabkan perdarahan gastrointestinal yang signifikan. Stres yang amat berat dapat menyebabkan terjadinya tukak, seperti pasca bedah dan cedera termal (Chisholm- Burns et al., 2016).

4. *Zollinger- Ellison syndrome (ZES)*

Zollinger- Ellison syndrome (ZES) disebabkan oleh tumor yang merangsang pengeluaran gastrin (hormon yang merangsang sekresi asam lambung) dalam jumlah besar yang disebut gastrinoma, sindrom ini menyebabkan peningkatan hipersekresi asam lambung. Hipersekresi asam lambung akibat ZES menyebabkan tukak lambung hingga memiliki risiko tinggi perforasi atau perdarahan dan dapat menyebabkan malabsorpsi (kesulitan penyerapan nutrisi makanan) (Chisholm- Burns et al., 2016).

5. Faktor penyebab lainnya

- A. Efek merokok pada mukosa lambung menyebabkan peningkatan sekresi pepsin atau enzim pemecah protein yang diproduksi lambung, peningkatan kadar radikal bebas, dan penurunan produksi prostaglandin yang menyebabkan penurunan lendir dan

sekresi bikarbonat yang berperan dalam sistem pendaparan pH fisiologis.

- B. Faktor makanan seperti kopi, teh, soda, alkohol, dan makanan pedas dapat menyebabkan dispepsia tetapi belum terbukti secara independen menyebabkan risiko tukak lambung (Chisholm-Burns et al., 2016).

II.2.2. Patofisiologi

Tukak akibat infeksi *H. pylori* lebih sering mempengaruhi duodenum, sedangkan tukak akibat *non steroid anti-inflammatory drugs* lebih sering mempengaruhi lambung. Namun, tukak hanya ditemukan di salah satu lokasi dari salah satu penyebab saja.

Pembentukan tukak di saluran pencernaan diakibatkan oleh ketahanan keseimbangan normal tubuh yang terganggu antara faktor yang mencerna makanan (meliputi asam lambung dan pepsin atau enzim pemecah protein yang diproduksi lambung) dengan faktor yang meningkatkan pertahanan dan perbaikan mukosa lambung (meliputi bikarbonat yang berperan dalam sistem pendaparan pH fisiologis, sekresi lendir, dan prostaglandin yang merupakan mediator yang menyebabkan rasa nyeri jika terjadi inflamasi dan untuk melindungi fungsi fisiologis tubuh misalnya perlindungan pada mukosa lambung). Prostaglandin menghambat sekresi asam lambung dan melindungi mukosa lambung dengan merangsang produksi lendir, bikarbonat yang berperan dalam sistem pendaparan pH fisiologis, dan fosfolipid (komponen utama membran plasma). Penggunaan *NSAID* dapat mengurangi produksi prostaglandin yang

menyebabkan tukak di lambung karena rusaknya mukosa lambung oleh asam lambung (Chisholm- Burns et all., 2016).

Asam lambung atau *hydrochloric acid* (HCl) disekresikan oleh sel parietal lambung (terdapat dilapisan mukosa atau kelenjar lambung) dengan enzim $H^+ - K^+ - ATPase$ (pompa proton), sedangkan sel chief (terdapat dilapisan mukosa atau kelenjar lambung) lambung mengeluarkan pepsinogen dalam bentuk tidak aktif agar enzim tersebut tidak mencerna protein yang dimiliki oleh sel tersebut yang dapat menyebabkan kematian pada sel tersebut (Pearce, 2010). Pepsinogen kemudian dirubah menjadi pepsin oleh HCl, pepsin adalah faktor agresif terutama pepsin dengan pH kurang dari 4 (agresif terhadap bagian mukosa lambung).

Terdapat tiga rangsangan terkait sekresi asam lambung (misalnya dari histamin, asetilkolin, dan gastrin atau hormon yang merangsang sekresi asam lambung) menyebabkan sekresi asam melalui interaksi dengan reseptor histaminik, kolinergik, dan gastrin pada permukaan sel parietal lambung. Sekresi asam lambung mengikuti siklus sirkadian atau berulang, tetapi dapat berubah jika terdapat rangsangan dari asetilkolin dan histamin pada sel parietal lambung. Bahan iritan dapat menimbulkan defek barrier atau kecacatan pada mukosa dan terjadi difusi balik ion H^+ . Histamin dapat merangsang untuk lebih banyak mengeluarkan asam lambung, kemudian menimbulkan dilatasi atau pelebaran dan peningkatan permeabilitas pembuluh kapiler, kerusakan mukosa lambung, gastritis akut dan kronik, dan tukak lambung. Makanan juga meningkatkan sekresi asam lambung melalui stimulasi saraf vagus sebagai respon terhadap

penglihatan, penciuman, atau rasa dan distensi atau pengeluaran asam lambung ketika makanan berada di fase lambung (Chisholm-Burns et al., 2016).

Stres yang amat berat dapat menyebabkan terjadinya tukak, seperti kejadian pasca bedah atau terdapat luka bakar yang luas. Stres emosional yang berlebihan dapat meningkatkan hormon kortisol kemudian diikuti peningkatan sekresi asam lambung dan pepsinogen, sama halnya dengan gaya hidup yang tidak sehat (Sanusi, 2011). Berikut patofisiologi tukak lambung yang disebabkan oleh *H. pylori* dan penggunaan *non steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs)*:

1. *Helicobacter pylori*

H. pylori adalah bakteri gram negatif yang bersifat patogen (agen biologis yang menyebabkan penyakit pada inangnya), berbentuk spiral dengan 4- 6 benang cambuk. Infeksi bakteri *H. pylori* berasal dari air minum dan makanan yang tidak higienis. Sebagian besar penderita tukak memperoleh infeksi *H. pylori* sejak masa kanak- kanak, namun gejalanya baru muncul beberapa puluh tahun kemudian. *H. pylori* dapat bertahan hidup pada lambung *host* yang terinfeksi selama masa hidup *host* yang terinfeksi.

Mekanisme dari bakteri *H. pylori* dalam membentuk tukak lambung, yaitu pada saat bakteri memperbanyak diri. Bakteri akan menghasilkan sitotoksik (zat yang dapat merusak sel normal) yang dapat memecah pertahanan mukus kemudian menempel di sel epitel lambung. Bakteri yang menempel di lambung akan menghasilkan karbondioksida, amonia, dan

protease (enzim pemecah senyawa protein), katalase (enzim pemecah H_2O_2 menjadi H_2O dan O_2) yang bersifat *toxic*. Produk yang dihasilkan ini akan terakumulasi dan dapat merusak pertahanan mukosa lambung sehingga dapat menyebabkan peradangan kronis pada lambung yang dapat berkembang menjadi tukak (Chisholm- Burns et al., 2016).

2. *Non steroid anti- inflammatory drugs (NSAIDs)*

NSAID dapat menyebabkan kerusakan mukosa lambung dengan mekanisme mengiritasi langsung ke epitelium lambung dan menghambat sintesis prostaglandin sistemik. Iritasi langsung terjadi karena *NSAID* adalah asam lemah. Efek iritasi langsung berkontribusi pada gangguan gastrointestinal yang diinduksi oleh *NSAID* tetapi dalam pembentukan tukak lambung perlu waktu yang lama (kecuali pengguna *NSAID* kronis). *NSAID* menghambat sintesis prostaglandin sistemik dengan cara menghambat enzim *cyclo- oxygenase- 2* (COX-2) (enzim yang menghasilkan efek nyeri). Namun, *NSAID* juga dapat memblokir enzim *cyclo- oxygenase- 1* (COX-1) (enzim yang menghasilkan prostaglandin untuk melindungi gastrointestinal seperti lambung). *NSAID* yang diberikan secara parenteral (misalnya ketorolak injeksi) dan rektal (misalnya indometasin) menyebabkan kejadian tukak lambung mirip dengan *NSAID* peroral. *NSAID* topikal (misalnya diklofenak) tidak menyebabkan tukak lambung karena konsentrasi serum yang sangat rendah tercapai. Efek antiplatelet (misalnya produk aspirin) dapat menyebabkan komplikasi perdarahan yang terkait dengan tukak lambung (Chisholm- Burns et al., 2016).

II.2.3. Manifestasi Klinik

Kebanyakan pasien dengan tukak lambung mengalami kesakitan pada malam hari menyebabkan tidak bisa tidur, terjadi antara jam 12 malam dan jam 3 malam. Kesakitan berlangsung selama 1- 3 jam, setelah makan biasanya rasa sakit akan berkurang dan dengan pemberian antasida dapat meringankan rasa sakit pada kebanyakan pasien tukak. Pasien dengan tukak lambung sering mendapatkan sindrom seperti rasa panas dalam perut dan perut kembung, mual, muntah, anoreksia (tidak nafsu makan) dan turun berat badan. Komplikasi dari penyakit tukak lambung disebabkan oleh *H. pylori* dan *NSAID* meliputi perdarahan saluran cerna atas dan perforasi ke dalam peritoneum lambung (rongga organ yang terdapat dalam perut yang dikelilingi membran pelindung) (Sukandar dkk., 2013).

II.2.4. Komplikasi

Komplikasi tukak lambung diakibatkan tukak yang membandel (intraktibilitas), perdarahan, perforasi, dan obstruksi pilorus.

Komplikasi tukak lambung meliputi:

1. Intraktibilitas

Komplikasi tukak lambung yang paling sering adalah intraktibilitas, yang berarti bahwa terapi medis telah gagal mengatasi gejala yang terjadi. Pasien dapat terganggu tidurnya oleh nyeri, kehilangan waktu untuk bekerja, memerlukan perawatan di rumah sakit atau tidak mampu mengikuti program terapi. Intraktibilitas merupakan alasan tersering untuk anjuran pembedahan. (Arif dan Kumala, 2013).

2. Perdarahan

Perdarahan merupakan komplikasi tukak lambung yang sering terjadi, sedikitnya ditemukan pada 25% kasus selama perjalanan penyakit. Perdarahan yang sering terjadi pada dinding bulbus duodenum (bagian permulaan duodenum yang melebar), karena pada tempat ini dapat terjadi erosi arteri gastroduodenalis. Gejala yang dihubungkan dengan perdarahan tukak tergantung pada kecepatan kehilangan darah. Kehilangan darah yang ringan dan kronik dapat mengakibatkan anemia, ditandai feses bercampur darah samar atau mungkin hitam. Perdarahan ini dapat mengakibatkan hemetemesis (muntah darah), memerlukan transfusi darah serta pembedahan darurat (Arif dan Kumala, 2013).

3. Perforasi

Sekitar 5% dari semua tukak akan mengalami perforasi, dan komplikasi ini bertanggung jawab atas sekitar 65% kematian akibat tukak lambung. Tukak biasanya terjadi pada dinding anterior duodenum atau lambung karena daerah ini hanya diliputi oleh peritoneum (membran dalam seperti sutra yang menutupi dan menyangga organ di dalam perut). Pada kondisi klinik, pasien dengan komplikasi perforasi datang dengan keluhan nyeri mendadak yang parah pada abdomen bagian atas. Dalam beberapa menit timbul peritonitis (peradangan pada peritoneum) akibat keluarnya asam lambung, pepsin, dan makanan yang menyebabkan nyeri hebat. Kondisi nyeri tersebut menyebabkan pasien takut bergerak dan saat mendapat tindakan auskultasi (tindakan pemeriksaan dengan mendengarkan bunyi yang

terbentuk di dalam organ tubuh) di bagian abdomen menjadi senyap. Diagnosis dipastikan melalui adanya udara bebas dalam rongga peritoneal (rongga perut dikelilingi oleh membran pelindung yang disebut peritoneum), dinyatakan sebagai bulan sabit translusen (tembus cahaya) antara bayangan hati dan diafragma. Udara tentu saja masuk ke rongga peritoneal melalui tukak yang mengalami perforasi (Arif dan Kumala, 2013).

4. Obstruksi

Obstruksi terjadi di bagian pintu keluar lambung akibat peradangan di bagian pilorus dan terjadi pada sekitar 5 % pasien tukak lambung. Obstruksi timbul lebih sering pada pasien tukak duodenum, tetapi kadang terjadi bila tukak lambung terletak dekat dengan sfingter pilorus (cincin otot dipersimpangan dari lambung ke duodenum yang mengatur pergerakan makanan ke dalam duodenum). Anoreksia, mual, dan kembung setelah makan merupakan gejala-gejala yang sering timbul, kehilangan berat badan juga sering terjadi. Bila obstruksi bertambah berat, dapat timbul nyeri dan muntah (Arif dan Kumala, 2013).

II.2.5. Pengobatan Tukak Lambung

Pengobatan tukak lambung tergantung pada etiologi tukak, apakah tukak baru atau berulang dan apakah komplikasi telah terjadi (Chisholm- Burns et al., 2016).

1. Hasil yang diharapkan

Tujuan pengobatan tukak lambung adalah untuk mengatasi gejala, mengurangi sekresi asam lambung, mencegah komplikasi,

dan mencegah kekambuhan tukak (Chisholm- Burns et al., 2016).

2. Pengobatan *non* farmakologi

A. Menghindari faktor risiko

Pasien dengan tukak lambung harus menghindari faktor yang dapat memperburuk tukak, memperburuk gejala atau menyebabkan kekambuhan. Hal yang perlu dihindari pasien meliputi stres, merokok, konsumsi alkohol, dan penggunaan *NSAID*. Pasien yang memerlukan terapi *NSAID* kronis (misalnya karena rheumatoid arthritis) dapat diberikan profilaksis dengan misoprostol atau inhibitor penghambat pompa proton (Chisholm- Burns et al., 2016).

B. Pembedahan

Tingkat keberhasilan terapi medis yang tinggi telah mengurangi kebutuhan akan prosedur bedah. Tindakan pembedahan pada tukak lambung telah menurun lebih dari 70% sejak tahun 1980an terutama karena pemberantasan *H. pylori* pada saat itu. Intervensi bedah umumnya disediakan untuk tukak lambung yang rumit atau refrakter (tidak adanya perbaikan) (Chisholm- Burns et al., 2016).

3. Terapi farmakologi

A. Pengobatan infeksi *H. pylori*

Tujuan pengobatan infeksi *H. pylori* adalah untuk membasmi mikroorganisme menggunakan antibiotik yang efektif. Pengobatan lini pertama terdiri dari tiga jenis obat meliputi penghambat pompa proton, klaritromisin dan amoxicillin atau

metronidazole. Amoxicillin tidak boleh digunakan pada pasien alergi penisilin, dan metronidazole harus dihindari jika pasien mengonsumsi alkohol. Dosis penghambat pompa proton harian tunggal kurang efektif daripada dosis dua kali sehari bila digunakan dalam pengobatan tiga jenis obat. Pengobatan dengan satu jenis antibiotik dan golongan obat tukak lambung tunggal tidak dianjurkan karena tingkat kegagalan yang tinggi.

Durasi pengobatan untuk eradikasi *H. pylori* masih kontroversial antara 10 atau 14 hari. Dibandingkan dengan pengobatan 7 hari, durasi 10 hari meningkatkan tingkat pemberantasan sebesar 4% dan 14 hari meningkatkan tingkat pemberantasan sebesar 5% hingga 12%. Program pengobatan yang lebih lama dapat mengurangi kepatuhan dan meningkatkan biaya obat; akhirnya pengobatan gagal pada 10% hingga 20% pasien.

Pengobatan lini kedua memakai empat jenis obat meliputi kelat bismuth, tetrasiklin, metronidazol, dan agen penekan asam (penghambat pompa proton atau antagonis reseptor H₂). Bismuth melindungi mukosa lambung yang sudah terjadi tukak dari hipersekresi asam lambung. Kekurangan rejimen berbasis bismuth adalah frekuensi pemberian obat (empat kali sehari) dan efek samping yang mengganggu (misalnya perubahan warna tinja dan lidah, konstipasi, mual, muntah).

Pasien mungkin tetap terinfeksi *H. pylori* setelah pengobatan awal karena ketidakpatuhan pasien yang menyebabkan resistensi antibiotik. Faktor yang terkait dengan penurunan kepatuhan adalah polifarmasi, kebutuhan untuk pemberian obat yang sering

atau durasi pengobatan yang lama, dan penggunaan obat yang dapat menyebabkan efek samping seperti mual, muntah, nyeri perut, dan diare yang tidak dapat ditoleransi.

Pengobatan infeksi *H. pylori* lini kedua setelah kegagalan pada pengobatan lini pertama biasanya dikaitkan dengan tingkat keberhasilan yang rendah. Dalam situasi ini, pengobatan dengan empat jenis obat selama 14 hari biasanya diperlukan dan metronidazole atau klaritromisin harus diganti dengan antibiotik lain jika salah satu dari agen ini digunakan dalam pengobatan lini pertama. Resistensi *clarithromycin* dan *metronidazole* pada pengobatan lini pertama diganti dengan amoxicillin 1 gram dua kali sehari, levofloxacin 250 mg dua kali sehari, dan penghambat pompa proton dua kali sehari dapat digunakan selama 10 hingga 14 hari. Keberhasilan pengobatan dilihat dengan endoskopi untuk melihat apakah masih terdapat infeksi *H. pylori* (Chisholm-Burns et al., 2016).

B. Pengobatan tukak lambung yang diinduksi *NSAID*

Pilihan pengobatan tergantung pada apakah penggunaan *NSAID* akan dilanjutkan atau tidak. Pengobatan dengan *NSAID* harus dihentikan dan diganti dengan alternatif lain (misalnya *acetaminophen*), jika perlu. Pasien yang tidak dapat menghentikan pengobatan dengan *NSAID*, pilihan golongan obat penghambat pompa proton, antagonis reseptor H₂ atau sukralfat efektif untuk penyembuhan tukak dan untuk mencegah kekambuhan lebih lanjut. Penghambat pompa proton biasanya disukai karena lebih cepat meredakan gejala, menekan sekresi

asam lambung yang kuat sehingga menyembuhkan tukak lebih cepat daripada antagonis reseptor H₂ atau sukralfat. Dosis standar golongan antagonis reseptor H₂ secara efektif menyembuhkan tukak duodenum, tapi kurang efektif pada tukak lambung

Profilaksis tukak lambung sering diperlukan pada pasien yang menerima *NSAID* jangka panjang. Misoprostol, antagonis reseptor H₂, penghambat pompa proton, dan *cyclooxygenase-2* atau *COX-2 inhibitor* selektif telah dievaluasi dalam uji coba terkontrol untuk mengurangi risiko tukak lambung yang diinduksi oleh penggunaan *NSAID* jangka panjang.

a. Misoprostol

Misoprostol adalah analog prostaglandin sintetik yang secara eksogen menggantikan prostaglandin. Hal ini diindikasikan untuk mengurangi risiko tukak lambung yang diinduksi *NSAID* dan pasien yang berisiko tinggi mengalami tukak lambung, seperti pasien dengan riwayat tukak. Misoprostol 200 *micrograms* empat kali sehari mengurangi komplikasi tukak dengan menghambat sekresi asam dan meningkatkan pertahanan mukosa. Efek samping penggunaan misoprostol pada gastrointestinal meliputi nyeri perut, perut kembung, dan diare. Kontraindikasi pada kehamilan karena potensi efek *abortifacient* (Chisholm- Burns et al., 2016).

b. Antagonis reseptor histamin-2

Penggunaan golongan obat antagonis reseptor H₂ pada tukak duodenum tampak merespon lebih baik daripada tukak lambung

(tipe tukak yang paling sering berhubungan dengan *NSAID*). Dosis golongan obat antagonis reseptor H₂ yang lebih tinggi (misalnya famotidine 40 mg dua kali sehari) dapat mengurangi risiko tukak lambung dan duodenum yang diinduksi oleh *NSAID*, tetapi hasil dari uji klinis bervariasi (Chisholm- Burns et al., 2016).

c. Penghambat pompa proton

Pengobatan dengan golongan obat penghambat pompa proton lebih efektif daripada golongan antagonis reseptor H₂ dalam mengurangi risiko tukak lambung dan duodenum yang diinduksi *NSAID*. Pasien yang mengalami komplikasi perdarahan terkait tukak lambung saat meminum aspirin tetapi membutuhkan terapi aspirin lanjutan, penambahan golongan penghambat pompa proton dapat mengurangi kejadian perdarahan berulang (Chisholm- Burns et al., 2016).

d. *Inhibitor COX- 2* selektif

NSAID dengan selektivitas *cyclooxygenase- 2* atau *COX- 2* dikembangkan dalam upaya untuk mengurangi kejadian tukak lambung dan komplikasinya. Namun, kombinasi penghambat pompa proton dan *NSAID* lebih efektif daripada *inhibitor COX- 2* selektif dalam mengurangi kejadian tukak karena berisiko terjadinya gangguan kardiovaskular (misalnya *stroke* iskemik). Celecoxib adalah *inhibitor COX- 2* selektif pada kelas ini di pasar Amerika Serikat. Mengingat risiko kardiovaskular dari *inhibitor COX- 2*, kombinasi *NSAID* non selektif dan golongan pompa proton dianjurkan sebagai pengganti celecoxib pada pasien

dengan risiko tukak lambung yang diinduksi *NSAID* (Chisholm-Burns et al., 2016).

e. Sukralfat

Sukralfat tidak dapat diserap dan membentuk kompleks dengan mengikat protein bermuatan positif pada eksudat (cairan ekstrasvaskuler berisi protein dan sel darah putih), membentuk zat seperti perekat kental yang melindungi daerah yang luka pada mukosa lambung terhadap asam lambung, pepsin, dan garam empedu. Keterbatasan sukralfat meliputi kebutuhan untuk beberapa dosis harian dengan ukuran tablet besar dan dapat berinteraksi dengan obat lain (misalnya digoxin dan *fluoroquinolones*). Efek merugikan dari *sucralfate* meliputi sembelit, mual, dan kemungkinan toksisitas aluminium pada pasien dengan gagal ginjal. *Sucralfate* efektif dalam pengobatan tukak yang diinduksi *NSAID* (Chisholm-Burns et al., 2016).

C. Pencegahan kerusakan mukosa lambung akibat stres

Pencegahan kerusakan mukosa lambung akibat stres melibatkan stabilitas hemodinamik untuk memaksimalkan perfusi (aliran cairan melalui sistem peredaran darah menuju organ atau jaringan) dan penekanan sekresi asam lambung. Profilaksis tukak yang dipicu stres hanya diindikasikan pada pasien unit perawatan intensif. Golongan obat penghambat pompa proton dan antagonis reseptor H₂ merupakan pilihan untuk pengobatan profilaksis tukak lambung akibat stres (Chisholm-Burns et al., 2016).

D. Pengobatan dalam upaya pemeliharaan terkait tukak lambung

Pemeliharaan terkait tukak lambung dengan golongan obat penghambat pompa proton atau antagonis reseptor H₂ yang diindikasikan pada pasien dengan komplikasi tukak lambung seperti obstruksi saluran lambung atau pasien yang harus menggunakan *NSAID* jangka panjang atau *NSAID* yang dikombinasi dengan kortikosteroid dosis tinggi dan berisiko tinggi mengalami perdarahan (Chisholm- Burns et al., 2016).

E. Pengobatan komplikasi perdarahan terkait tukak lambung

Pengobatan komplikasi perdarahan terkait tukak lambung untuk menghentikan kehilangan cairan dan mengembalikan stabilitas hemodinamik (gangguan aliran darah maupun keseimbangan cairan tubuh). Pasien harus dimulai dengan pengobatan dengan golongan obat penghambat pompa proton secara injeksi karena agregasi trombosit optimal (tingkat kemampuan darah untuk menggumpal) pada komplikasi perdarahan, fibrinolisis sebagian terhambat, dan untuk menstabilkan pembekuan darah yang lebih baik pada tukak ketika pH lambung lebih besar dari 6, 36. Pemberian golongan obat penghambat pompa proton secara intravena harus dilanjutkan selama 72 jam (karena sebagian besar perdarahan berulang dapat terjadi) diikuti dengan golongan obat penghambat pompa proton peroral. Pemberian golongan obat penghambat pompa proton secara injeksi dua kali sehari selama tiga hari terbukti efektif (Chisholm- Burns et al., 2016).

F. Golongan obat tukak lambung

Golongan obat tukak lambung meliputi:

a. Golongan antasida

Antasida adalah basa- basa lemah yang digunakan untuk mengikat secara kimiawi dan menetralkan asam lambung. Mekanisme kerja antasida bereaksi dengan asam lambung di gastrointestinal membentuk air dan garam, karena ion H^+ membentuk air menyebabkan keasaman lambung atau pH (*power Hidrogen*) meningkat. Ketika pH lambung mencapai 4- 5, aktivitas pepsin terhambat bermanfaat dalam mengurangi iritasi mukosa.

Pemakaian antasida sebelum makan (perut kosong) efeknya akan berdurasi sekitar 30 menit. Tetapi jika pemakaian 1 jam setelah makan aktivitasnya dapat berlangsung sekitar 2- 3 jam. Hal ini disebabkan karena makanan berfungsi sebagai *buffer* dan menghambat pengosongan di lambung. Sediaan antasida dapat di golongan menjadi:

i. Antasida dengan kandungan aluminium dan/ atau magnesium

Antasida yang mengandung magnesium atau aluminium yang relatif tidak larut dalam air seperti magnesium karbonat, hidroksida dan trisiklat, serta aluminium glisinat dan hidroksida; bekerja lama bila berada dalam lambung sehingga sebagian besar tujuan pemberian antasida tercapai. Sediaan yang mengandung magnesium dapat menyebabkan diare, sediaan yang mengandung aluminium dapat menyebabkan konstipasi. Oleh karena itu, kombinasi aluminium dan magnesium untuk saling meniadakan efek samping keduanya. Nama obat dengan generik Aluminium

Hidroksida, Magnesium Trisiklat, Kompleks Aluminium Magnesium Hidrotalsit.

ii. Antasida dengan kandungan natrium bikarbonat

Natrium bikarbonat merupakan antasida yang larut dalam air dan bekerja cepat. Namun bikarbonat yang terabsorbsi menyebabkan alkalosis (pH darah dalam keadaan basa karena tingginya kadar bikarbonat), terutama digunakan dalam dosis berlebihan. Seperti antasida lainnya yang mengandung karbonat, terlepasnya karbondioksida menyebabkan sendawa. Pemberian antasida yang kandungan natriumnya tinggi harus dihindari pada pasien yang sedang diet garam (pada gagal jantung, gangguan hati dan ginjal). Nama obat dengan generik Natrium Bikarbonat.

iii. Antasida dengan kandungan bismut dan kalsium

Antasida yang mengandung bismut sebaiknya dihindari karena bismut yang terabsorbsi bersifat neutrotoksin (*toxic* yang beraksi di sel saraf, biasanya berinteraksi pada protein membran), menyebabkan enselopati (kerusakan jaringan otak) dan cenderung menyebabkan konstipasi. Antasida yang mengandung kalsium dapat menyebabkan sekresi asam lambung berlebih. Penggunaan klinik dosis rendah diragukan, tetapi penggunaan dosis besar jangka panjang dapat menyebabkan hiperkalsemia (terlalu banyak kalsium dalam darah) dan alkalosis (keadaan dimana darah atau cairan tubuh dalam keadaan basa karena tingginya kadar bikarbonat) (Sukandar dkk., 2013).

b. Golongan antagonis reseptor histamin-2 (H2)

Semua antagonis reseptor- H2 menyembuhkan tukak lambung dan duodenum, dengan mekanisme kerja mengurangi sekresi asam lambung sebagai akibat hambatan reseptor- H2. Sebagaimana simetidin dan ranitidin, senyawa yang lebih baru (famotidin dan nizatidin) diduga juga dapat meringankan esofagitis (radang yang merusak saluran tenggorokan sampai lambung). Selain itu, dosis tinggi antagonis reseptor- H2 telah digunakan dalam pengobatan sindrom *Zollinger- Ellison*, meskipun omeprazol lebih disukai. Nama golongan obat antagonis reseptor- H2 dengan generik meliputi Simetidin, Famotidin, Nizatidin, Ranitidin (Sukandar dkk., 2013).

c. Golongan antimuskarinik yang selektif

Antimuskarinik merupakan senyawa yang bekerja secara kompetitif pada reseptor muskarinik, menekan sekresi asam lambung dengan afinitas (ikatan) berbeda untuk sub tipe reseptor muskarinik. Pirenzepin adalah suatu obat antimuskarinik (senyawa yang dapat memblokir pada reseptor asetilkolin muskarinik) yang selektif, telah digunakan untuk mengobati tukak lambung dan duodenum. Pirenzepin akan menghambat aktivitas asetilkolin, yaitu menghambat peningkatan asam lambung (Sukandar dkk., 2013).

d.. Golongan kelator dan senyawa kompleks

Trikalium disitratbismutat adalah suatu khelat bismut yang efektif dalam menyembuhkan tukak lambung dan duodenum tetapi tidak digunakan sendirian untuk pemeliharaan remisi. Senyawa ini

bekerja melalui efek toksik langsung pada *H. pylori* lambung, atau dengan merangsang sekresi prostaglandin atau bikarbonat mukosa. Masa remisi golongan keator dan senyawa kompleks lebih panjang dibanding dengan antagonis reseptor- H2. Sukralfat adalah obat lain untuk tukak lambung dan digunakan juga untuk duodenum, kerjanya melindungi mukosa dari serangan pepsin dan asam lambung. Senyawa ini merupakan kompleks aluminium hidroksida dan sukrosa dengan sifat antasida minimal. Pada kondisi adanya kerusakan mukosa lambung yang disebabkan oleh asam lambung berlebih, hidrolisis protein mukosa yang diperantarai oleh pepsin turut berkontribusi terhadap terjadinya erosi dan ulserasi mukosa. Dalam lingkungan asam ($\text{pH} < 4$), senyawa ini aktif membentuk ikatan sambung-silang yang ekstensif (ikatan dengan jangkauan yang meluas) serta polimerisasi (ikatan tiga dimensi atau rantai polimer). Sukralfat menghasilkan jel yang kental dan lengket yang melekat pada sel-sel epitel dan bahkan lebih kuat pada lubang-lubang ulser selama 6 jam setelah penggunaan dosis tunggal. Nama golongan obat ini dengan generik meliputi Kelat Bismuth, Sukralfat (Sukandar dkk., 2013).

e. Golongan analog prostaglandin

Misoprostol adalah analog prostaglandin sintetik yang memiliki sifat antisekresi dan proteksi, mempercepat penyembuhan tukak lambung dan duodenum. Senyawa ini dapat mencegah terjadinya tukak karena obat anti inflamasi non steroid (AINS). Penggunaanya paling cocok bagi pasien yang lemah atau berusia

lanjut dimana penggunaan AINS tidak dapat dihentikan. Nama obat dengan generik Misoprostol (Sukandar dkk., 2013).

f. Golongan penghambat pompa proton

Penghambat pompa proton, yaitu Esomeprazol, Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, (Natrium) Rebeprazole. Menghambat sekresi asam lambung dengan cara menghambat sistem enzim adenosin trifosfat hidrogen- kalium (pompa proton) dari sel parietal lambung. Terapi awal jangka pendek dengan penghambat pompa proton merupakan terapi pilihan pada penyakit refluks gastroesofageal dengan gejala berat; seperti pasien dengan esofagitis erosif, ulseratif, atau struktur yang ditegakkan melalui pemeriksaan endoskopi juga biasanya memerlukan terapi pemeliharaan dengan penghambat pompa proton.

Penghambat pompa proton digunakan juga dalam kombinasi dengan antibiotik untuk eradikasi *H. pylori*. Omeprazol efektif dalam pengobatan sindrom *Zollinger- Ellison*. Mekanisme kerja penghambat pompa proton membutuhkan suasana asam untuk aktivitasnya. Setelah diabsorpsi dan masuk ke sirkulasi sistemik obat ini akan berdifusi ke sel parietal lambung, kemudian menghambat sekresi asam lambung dengan cara menghambat sistem enzim adenosin trifosfat hidrogen- kalium atau H^+ , K^+ , ATPase (pompa proton) dari sel parietal lambung. Ikatan ini menyebabkan produksi asam lambung terhenti 80 % sampai dengan 95 % selama 24 jam sampai dengan 48 jam. Hambatan sekresi asam lambung ini sifatnya ireversibel, produksi asam

lambung dapat kembali terjadi setelah 3 sampai dengan 4 jam pengobatan dihentikan. Peringatan: Penghambat pompa proton harus digunakan dengan hati- hati pada pasien dengan penyakit hati, kehamilan, dan menyusui. Sebelum pengobatan adanya kanker lambung harus dikeluarkan (Sukandar dkk., 2013).