

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **II.1 Obat Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS)**

OAINS adalah kelompok obat yang digunakan untuk mengurangi peradangan sehingga dapat meredakan nyeri dan menurunkan demam, tersedia dalam bentuk kapsul, tablet, krim, jel, supositoria (obat yang langsung dimasukkan ke dalam anus dan suntik). Dalam dosis tunggal mempunyai aktivitas analgesik yang setara dengan parasetamol, tetapi parasetamol lebih disukai terutama pasien usia lanjut. Dalam dosis penuh yang lazim, AINS sekaligus memperlihatkan efek analgesik yang bertahan lama yang membuatnya sangat berguna pada pengobatan nyeri berlanjut atau nyeri berulang akibat peradangan. Oleh karena itu, walau parasetamol sering mengatasi nyeri dengan baik pada osteoarthritis, AINS lebih tepat dari parasetamol atau analgesik opioid dalam arthritis meradang dan pada beberapa kasus osteoarthritis lanjut. Pemberian dosis tinggi meningkatkan resiko efek samping perdarahan saluran cerna bagian atas dan perforasi atau tukak lambung/peptik. (ISO Farmakoterapi, 2013).

#### **II.2 Mekanisme Kerja OAINS**

Obat Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS) mempunyai kemampuan untuk menghambat sintesis prostaglandin sehingga OAINS mempunyai efek analgesik, anti inflamasi dan antipiretika. Hambatan terhadap enzim prostaglandin terjadi pada level molekuler yang dikenal sebagai siklooksigenase (COX). Seperti diketahui terdapat dua isoform prostaglandin yang dikenal sebagai COX-1 dan COX-2 (Fadhila Putri, 2018).

Isoform COX-2 ekspresinya meningkat pada keadaan inflamasi, sedangkan COX-1 yang konstitutif bersifat mempertahankan mukosa lambung dan trombosit dalam keadaan yang utuh. Pada OAINS tradisional dimana OAINS tersebut tidak selektif dalam menghambat kedua isoform COX-1 dan COX-2, sehingga efek samping pada gastrointestinal meningkat (Kalim, 2014).

### **II.3 OAINS yang sering diresepkan oleh dokter di klinik orthopedi**

#### **II.3.1 Selekosib (IONI, 2019)**

##### **Indikasi:**

Menghilangkan gejala radang dan tanda-tanda osteoarthritis dan arthritis reumatoid pada pasien dewasa.

##### **Efek Samping:**

Flatulen, insomnia, faringitis, inusitis, agak jarang stomatis, konstipasi, palpitasi, lelah, paraesthesia, kram otot, jarang terjadi perubahan terhadap indera perasa, alopesia, sangat jarang terjadi epilepsi yang memburuk.

#### **II.3.2 Ibuprofen (IONI, 2019)**

##### **Indikasi:**

Nyeri ringan sampai sedang antara lain nyeri pada penyakit gigi atau pencabutan gigi, nyeri pasca bedah, sakit kepala, gejala arthritis reumatoid, gejala osteoarthritis, menurunkan demam pada anak.

##### **Efek Samping:**

Gangguan pencernaan dispepsia, diare, mual, muntah, nyeri abdomen, konstipasi, hematemesis, melena, perdarahan lambung, ruam kulit, gangguan penglihatan.

#### **II.3.3 Meloksikam (IONI, 2019)**

##### **Indikasi:**

nyeri dan radang pada penyakit reumatik, osteoarthritis yang memburuk (jangka pendek), ankylosing spondylitis.

##### **Efek Samping:**

Gangguan saluran cerna, dyspepsia, mual muntah, sakit perut, flatulen, konstipasi dan diare, gagal ginjal (kecuali kalau menerima dialisis), anemia, kulit kemerahan, pruritus.

#### **II.3.4 Etorikoksib (IONI, 2019)**

##### **Indikasi:**

Meringankan gejala pada terapi osteoarthritis, meringankan nyeri muskuloskeletal kronik, meringankan nyeri akut yang berhubungan dengan bedah mulut.

**Efek Samping:**

Mulut kering, gangguan pengecap, ulserasi pada mulut, flatulen, konstipasi, perubahan nafsu makan dan berat badan, nyeri dada, kelelahan, paraesthesia, influenza like syndrom, mialgia.

**II.3.5 Deksketoprofen Trometamol (IONI, 2019)**

**Indikasi:**

Mengatasi gejala intensitas nyeri akut, pada keadaan dimana pemberian peroral tidak memungkinkan seperti nyeri pasca operasi.

**Efek Samping:**

yang paling sering terjadi mual, muntah, nyeri pada tempat injeksi.

**II.4 Proton Pump Inhibitor (PPI)**

*Proton Pump Inhibitor* (PPI) merupakan obat terbaik yang tersedia untuk terapi GERD karena menurunkan refluks asam dan menyembuhkan radang kerongkongan.

Terdapat lima jenis obat yang termasuk dalam golongan PPI yaitu Omeprazol, Lansoprazol, Rabeprazol, Pantoprazol, dan Esomeprazol (ISO Farmakoterapi, 2013). Obat ini berkerja dengan menghambat ion  $H^+$  oleh sel parietal, efektif untuk pengobatan jangka pendek untuk mengatasi tukak lambung dan duodenum. Penggunaan PPI jangka panjang dapat meningkatkan risiko infeksi usus terutama *Clostridium difficile*, kelainan metabolik dan nutrisi. Oleh karena itu pasien dengan PPI harus dipantau untuk mendeteksi kelainan tersebut. Pengobatan dapat dihentikan setelah 6 bulan dengan menurunkan dosis bertahap dan dapat diberikan secara periodik setelahnya tergantung gejala (Ristiya Imroatus Solihah 2019).

Tabel 1 Obat Penghambat Pompa Proton (PPI)

| <b>Obat PPI</b> | <b><i>Low Dose</i></b> | <b><i>Full Dose</i></b> | <b><i>Double Dose</i></b>                 |
|-----------------|------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|
| Esomeprazole    |                        | 20 mg sekali sehari     | 40 mg sekali sehari                       |
| Lansoprazole    | 15 mg sekali sehari    | 30 mg sekali sehari     | 30 mg 2 kali sehari                       |
| Omeprazole      | 10 mg sekali sehari    | 20 mg sekali sehari     | 40 mg sekali sehari / 20 mg 2 kali sehari |
| Pantoprazole    | 20 mg sekali sehari    | 40 mg sekali sehari     | 40 mg 2 kali sehari                       |
| Rabeprazole     | 10 mg sekali sehari    | 20 mg sekali sehari     | 20 mg 2 kali sehari                       |

Sumber : Ristiya, 2019

## II. 5 Mekanisme Kerja PPI (Omeprazole)

Penghambat pompa proton merupakan *prodrug* yang membutuhkan lingkungan asam untuk menjadi bentuk aktifnya. Sediaan oralnya diformulasikan dalam bentuk kapsul harus ditelan utuh. Setelah melalui lambung dan masuk ke dalam lumen usus halus yang bersifat alkali, akan larut dan kemudian *prodrug* diabsorpsi ke dalam sirkulasi sistemik, selanjutnya berdifusi ke dalam sel parietal lambung dan terakumulasi di kanalikuli. Di kanalikuli ini, prekursor obat mengalami konversi menjadi kation sulfonamide tiofilik yang akan bereaksi dengan  $H^+ / K^+ ATPase$  dan menginaktifkannya secara irreversibel.

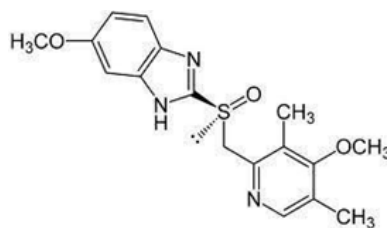
Penghambat pompa proton harus diberikan 30 menit sampai dengan 60 menit (satu jam) sebelum makan agar kadar puncaknya dalam serum bertepatan dengan aktivitas maksimal sekresi pompa proton. Bila diberikan dalam keadaan lambung kosong, bioavailabilitas obat mencapai 30% hingga 90%. Sedangkan bila diberikan saat makan, bioavailabilitasnya dapat turun sebesar 50%.

Pemberian bersama dengan obat penghambat asam lain dapat mengurangi efektivitasnya.

Penghambat pompa proton memiliki waktu paruh yang singkat, namun durasi hambatannya terhadap asam dapat bertahan hingga 24 jam karena terjadi inaktivasi pompa secara irreversibel. Sintesis pembentukan molekul pompa H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase yang baru memerlukan waktu paling sedikit 18 jam. Oleh sebab itu, obat ini cukup diberikan satu kali sehari. Karena tidak semua pompa diinaktifkan pada dosis pertama terapi, maka dibutuhkan 3-5 hari terapi untuk mencapai hambatan asam maksimal. Frekuensi pemberian yang lebih sering, misalnya dua kali sehari, pada beberapa hari pertama terapi akan mempercepat pencapaian hambatan asam maksimal (Siti Mirdhatillah, 2015).

Omeprazole mampu mencegah kerusakan mukosa dari asam lambung dan mampu menghambat produksi asam lambung berlebih dari sel parietal lambung. Obat ini memiliki onset of action cepat dan aksi durasi yang panjang, sehingga dosis yang dibutuhkan lebih sedikit dan frekuensi pemberian lebih jarang, efek samping lebih ringan (diare, serta memiliki toleransi yang rendah jika dibandingkan dengan obat anti stress ulcer yang lain yang paling sering digunakan misalnya ranitidin). Omeprazole juga mampu dalam mempertahankan pH lambung > 6 serta mampu menurunkan angka perdarahan (Dona Ariana, 2017).

Rumus molekul Omeprazole C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S dan penamaan menurut UIPAC 5-methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazole. Omeprazole memiliki struktur molekul seperti gambar dibawah ini:



Gambar Struktur molekul Omeprazole (Ristiya, 2019)

## II.6 Geriatri

Definisi lanjut usia adalah seseorang yang telah mencapai usia  $\geq 60$  tahun. Geriatri adalah cabang ilmu kedokteran yang berkenaan dengan diagnosis dan pengobatan atau hanya pengobatan kondisi dan gangguan yang terjadi pada lanjut usia. Pasien Geriatri adalah pasien lanjut usia dengan multi penyakit dan/atau gangguan akibat penurunan fungsi organ, psikologi, sosial, ekonomi dan lingkungan yang membutuhkan pelayanan kesehatan secara terpadu dengan pendekatan multidisiplin yang bekerja secara interdisiplin (Permenkes No 25 Tahun 2016 “Rencana Aksi Nasional Kesehatan Lanjut Usia Tahun 2016 – 2019”).

Pasien geriatri (pasien lanjut usia)  $\geq 60$  tahun, yang memperoleh pengobatan OAINS dan PPI (omeprazole), untuk mengatasi nyeri yang dideritanya.

Keluhan umum yang sering diderita oleh pasien geriatri adalah nyeri, dimana nyeri itu sendiri merupakan pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan, dan biasanya berkaitan dengan adanya kerusakan jaringan aktual maupun potensial. Tanpa pengobatan rasa nyeri yang tepat dapat menurunkan kualitas hidup dan menyebabkan gangguan fungsional, seperti gangguan tidur, disfungsi kognisi atau kejadian polifarmasi. Kondisi medis pada pasien geriatri seperti derajat nyeri pasien dan penyakit penyerta yang dialami pasien, menjadi pertimbangan dalam melakukan penatalaksanaan nyeri.

Penyakit penyerta yang akan diteliti pada pasien geriatri yaitu sakit lambung, yang dikarenakan efek samping dari pemberian OAINS ataupun karena lemahnya fungsi lambung karena usia lanjut.

## **II.7 Perubahan-perubahan pada Sistem Pencernaan Lansia**

Perubahan pada sistem gastrointestinal, proses penuaan memberikan pengaruh pada setiap bagian dalam saluran gastrointestinal (GI) dalam beberapa derajat. Namun, karena luasnya persoalan fisiologis pada sistem gastrointestinal, hanya sedikit masalah-masalah yang berkaitan dengan usia yang dilihat dalam kesehatan lansia. Pada umumnya fungsi normal saluran gastrointestinal dan perubahan-perubahan kebutuhan nutrisi lansia terjadi pada organ, berikut ini :

### **1) Rongga Mulut**

Bagian rongga mulut yang lazim terpengaruh adalah gigi, gusi, dan lidah. Kehilangan gigi penyebab utama adanya Periodontal disease yang biasa terjadi setelah umur 30 tahun, penyebab lain meliputi kesehatan gigi yang buruk dan gizi yang buruk. Indera pengecap menurun disebabkan adanya iritasi kronis dari selaput lendir, atrofi indera pengecap ( $\pm 80\%$ ), hilangnya sensitivitas dari syaraf pengecap di lidah terutama rasa manis dan asin, hilangnya sensitivitas dari syaraf pengecap tentang rasa asin, asam, dan pahit (Farida Ananda 2017).

### **2) Esofagus**

Esofagus mengalami penurunan motilitas, sedikit dilatasi atau pelebaran seiring penuaan. Sfingter esofagus bagian bawah (kardiak) kehilangan tonus. Refleks muntah pada lansia akan melemah, kombinasi dari faktor-faktor ini meningkatkan resiko terjadinya aspirasi pada lansia (Farida Ananda 2017).

### **3) Lambung**

Terjadi atrofi mukosa. Atrofi dari sel kelenjar, sel parietal dan sel chief akan menyebabkan sekresi asam lambung, pepsin dan faktor intrinsik berkurang. Ukuran lambung pada lansia menjadi lebih kecil, sehingga daya tampung makanan menjadi berkurang. Proses perubahan protein menjadi peptone terganggu. Karena sekresi asam lambung berkurang rangsang lapar juga berkurang.

Kesulitan dalam mencerna makanan adalah akibat dari atrofi mukosa lambung dan penurunan motilitas lambung. Atrofi mukosa lambung merupakan akibat dari penurunan sekresi asam hidrogen-klorik (hipoklorhidria), dengan pengurangan absorpsi zat besi, kalsium, dan vitamin B 12. Motilitas gaster biasanya menurun, dan melambatnya gerakan dari sebagian makanan yang dicerna keluar dari lambung dan terus melalui usus halus dan usus besar (Farida Ananda 2017).

#### **4) Usus Halus**

Mukosa usus halus juga mengalami atrofi, sehingga luas permukaan berkurang, sehingga jumlah vili berkurang dan sel epitelial berkurang. Di daerah duodenum enzim yang dihasilkan oleh pankreas dan empedu juga menurun, sehingga metabolisme karbohidrat, protein, vitamin B12 dan lemak menjadi tidak sebaik sewaktu muda (Farida Ananda 2017).

#### **5) Usus Besar dan Rektum**

Pada lansia terjadi perubahan dalam usus besar termasuk penurunan sekresi mukus, elastisitas dinding rektum, peristaltic kolon yang melemah gagal mengosongkan rektum yang dapat menyebabkan konstipasi. Pada usus besar kelokan-kelokan pembuluh darah meningkat sehingga motilitas kolon menjadi berkurang. Keadaan ini akan menyebabkan absorpsi air dan elektrolit meningkat (pada kolon sudah tidak terjadi absorpsi makanan), feses menjadi lebih keras, sehingga keluhan sulit buang air besar merupakan keluhan yang sering didapat pada lansia. Proses defekasi yang seharusnya dibantu oleh kontraksi dinding abdomen juga seringkali tidak efektif karena dinding abdomen sudah melemah (Farida Ananda 2017).

#### **6) Pankreas**

Produksi enzim amilase, tripsin dan lipase akan menurun sehingga kapasitas metabolisme karbohidrat, protein dan lemak juga akan menurun. Pada lansia sering terjadi pankreatitis yang dihubungkan dengan batu empedu. Batu empedu yang menyumbat ampulla Vateri akan menyebabkan oto-digesti parenkim pancreas oleh



enzim elastase dan fosfolipase-A yang diaktifkan oleh tripsin dan/ atau asam empedu (Farida Ananda 2017).

## **7) Hati**

Hati berfungsi sangat penting dalam proses metabolisme karbohidrat, protein dan lemak. Disamping juga memegang peranan besar dalam proses detoksikasi, sirkulasi, penyimpanan vitamin, konjugasi bilirubin dan lain sebagainya. Dengan meningkatnya usia, secara histologik dan anatomik akan terjadi perubahan akibat atrofi sebagian besar sel, berubah bentuk menjadi jaringan fibrous. Hal ini akan menyebabkan penurunan fungsi hati. Proses penuaan telah mengubah proporsi lemak empedu tanpa perubahan metabolisme asam empedu yang signifikan. Faktor ini memengaruhi peningkatan sekresi kolesterol. Banyak perubahan-perubahan terkait usia terjadi dalam sistem empedu yang juga terjadi pada pasien-pasien yang obesitas (Farida Ananda 2017).