

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Dispepsia

2.1.1 Definisi Dispepsia

Dispepsia berasal dari bahasa Yunani, yang terdiri dari dua kata yaitu “*dys*” yang berarti buruk dan “*peptei*” yang berarti pencernaan. Sehingga, dispepsia ini memiliki arti pencernaan yang buruk (Rinda Fithriyana, 2018). Definisi dispepsia adalah kumpulan gejala saluran pencernaan atas meliputi rasa nyeri atau tidak nyaman di area gastro-duodenum (epigastrium/uluhati), rasa terbakar, penuh, cepat kenyang, mual atau muntah (Purnamasari, 2017). Reaksi ini menimbulkan gangguan ketidakseimbangan metabolisme, dan seringkali menyerang individu usia produktif, yakni usia 30-50 tahun (Mardalena, 2018).

2.1.2 Etiologi Dispepsia

Dispepsia dapat disebabkan oleh berbagai penyakit baik yang bersifat organik dan fungsional. Penyakit yang bersifat organik antara lain karena terjadinya gangguan di saluran cerna atau di sekitar saluran cerna, seperti pankreas, kandung empedu dan lain-lain. Sedangkan penyakit yang bersifat fungsional dapat dipicu karena faktor psikologis dan faktor intoleran terhadap obat-obatan dan jenis makanan tertentu (Zakiyah *et al.*, 2021).

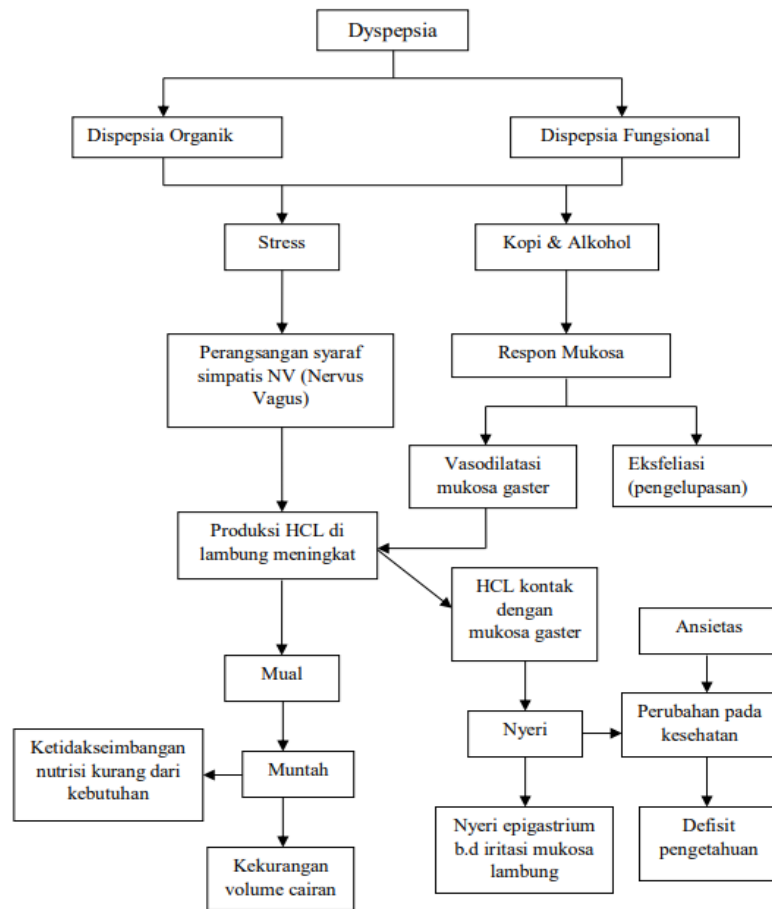
Faktor faktor yang menyebabkan dispepsia :

1. Gangguan pergerakan (motilitas) piloroduodenal dari saluran pencernaan bagian atas (esofagus, lambung dan usus halus bagian atas)

2. Menelan terlalu banyak udara atau mempunyai kebiasaan makan salah (mengunyah dengan mulut terbuka atau berbicara).
3. Menelan makanan tanpa dikunyah terlebih dahulu dapat membuat lambung terasa penuh atau bersendawa terus.
4. Mengonsumsi makanan/minuman yang bisa memicu timbulnya dispepsia, seperti minuman beralkohol, bersoda (soft drink), kopi. Minuman jenis ini dapat mengiritasi dan mengikis permukaan lambung.
5. Obat penghilang nyeri seperti *Nonsteroid Anti Inflammatory Drugs* (NSAID) misalnya aspirin, Ibuprofen dan Naproven.
6. Pola makan yang tidak teratur ataupun makan yang terburu-buru dapat menyebabkan terjadinya dyspepsia.

2.1.3 Patofisiologi Dispepsia

Perubahan pola makan yang tidak teratur, obat-obatan yang tidak jelas, zat-zat seperti nikotin dan alkohol serta adanya kondisi kejiwaan stress, pemasukan makanan menjadi kurang sehingga lambung akan kosong, kekosongan lambung akan menyebabkan erosi pada lambung akibat gesekan antara dinding-dinding lambung, kondisi demikian dapat mengakibatkan peningkatan produksi HCL yang akan merangsang terjadinya kondisi asam pada lambung, terjadi muntah sehingga intake tidak adekuat baik makanan maupun minuman (Rahmawati, 2020).



Gambar 2.1 Patofisiologi Dispepsia

2.1.4 Klasifikasi Dispepsia

Dispepsia dibedakan menjadi dua jenis (Mardalena, 2018) yaitu :

a. Dispepsia organik

Dispepsia organik artinya dispepsia yang penyebabnya sudah pasti.

Dispepsia jenis ini jarang ditemukan pada pasien usia lebih dari 40 tahun.

penyebabnya antara lain :

1) Dispepsia tukak

Gejala yang ditemukan biasanya nyeri ulu hati pada waktu tidak makan/perut kosong.

2) Dispepsia tidak tukak

Gejalanya sama dengan dispepsia tukak, bisa pada pasien gastritis, duodenitis, tetapi pada pemeriksaan tidak ditemukan tanda-tanda tukak.

3) Refluks gastroesofagus

Gejala berupa rasa panas di dada dan regurgitasi terutama setelah makan.

4) Penyalit saluran empedu

Keluhan berupa nyeri mulai dari perut kanan atas atau ulu hati yang menjalar ke bahu kanan dan punggung.

5) Karsinoma

a. Kanker esofagus

Keluhan berupa disfagia, tidak bisa makan, perasaan penuh diperut, penurunan berat badan, anoreksia, adenopati servikal, dan cegukan setelah makan.

b. Kanker lambung

Jenis yang paling umum terjadi adalah adenokarsinoma atau tumor epitel. Keluhan berupa rasa tidak nyaman pada epigastrik, tidak bisa makan, dan perasaan kembung setelah makan.

c. Kanker pankreas

Gejala yang paling umum antara lain penurunan berat badan, ikterik, dan nyeri daerah punggung atau epigastrik.

d. Kanker hepar

Gejala berupa nyeri hebat pada abdomen dan mungkin menyebar ke scapula kanan, penurunan berat badan, epigastria, terasa penuh, dan anoreksia.

6) Obat-obatan

Golongan *Non Steroid Inflammatory Drugs (NSAID)* dengan keluhan berupa rasa sakit atau tidak enak didaerah ulu hati, disertai mual dan muntah.

7) Pankreatitis

Keluhan berupa nyeri mendadak yang menjalar ke punggung, perut terasa makin tegang dan kencang.

b) Dispepsia fungsional

Dispepsia ini tidak memunculkan kelainan organik melainkan kelainan fungsi dari saluran cerna. Penyebabnya antara lain :

- 1) Faktor asam lambung pasien. Pasien biasanya sensitif terhadap kenaikan produksi asam lambung dan hal tersebut menimbulkan nyeri.
- 2) Kelainan psikis, stres, dan faktor lingkungan. Stres dan faktor lingkungan diduga berperan pada kelainan fungsional saluran cerna, menimbulkan gangguan sirkulasi, motilitas, klan vaskularisasi.
- 3) Gangguan motilitas. Mekanisme timbulnya gejala dispepsia mungkin dipengaruhi oleh susunan syaraf pusat, gangguan motilitas diantaranya pengosongan lambung lambat, abnormalitas kontraktif, refluks gastroduodenal.

- 4) Penyebab lain-lain seperti, adanya bakteri *Helicobacter pylori*, gangguan motilitas atau gerak mukosa lambung, konsumsi banyak rokok, perubahan pola makan dan pengaruh obat-obatan yang dimakan secara berlebihan dan dalam waktu lama.

2.1.5 Gejala Dispepsia

Gejala dan tanda dispepsia sangat bervariasi, tetapi sesuai definisi gejala tersebut bersumber di daerah epigastrium. Gejala yang termasuk dispepsia menurut Bayupurnama (2019) adalah:

- a. Rasa nyeri atau tidak nyaman di ulu hati (*epigastric pain / discomfort*)
- b. Rasa penuh di ulu hati (*epigastric fullness*)
- c. Perut cepat merasa kenyang dan berhenti makan padahal porsi makan biasanya belum habis (*early satiety*)
- d. Rasa penuh setelah makan (*postprandial fullness*)
- e. Kembung (*bloating*)
- f. Sering sendawa (*belching*)
- g. Mual (*nausea*), dan
- h. Muntah (*vomitus*).

2.1.6 Penatalaksanaan Dispepsia

1. Terapi Farmakologi

Terapi farmakologi yang dapat dilakukan untuk penanganan kasus dispepsia yaitu (Zakiyah *et al.*, 2021) :

1) Antihiperasiditas

a. Antasida

Golongan antasida ini termasuk yang mudah didapat dan murah. Antasida akan menetralkan sekresi asam lambung. Antasida biasanya mengandung zat yang tidak larut dalam air seperti natrium bikarbonat, $\text{Al}(\text{OH})_3$, $\text{Mg}(\text{OH})_2$, dan magnesium trisiklat. Pemberian antasida tidak dapat dilakukan terus-menerus, karena hanya bersifat simptomatis untuk mengurangi nyeri. Magnesium trisiklat merupakan adsorben non toksik, namun dalam dosis besar akan menyebabkan diare karena terbentuk senyawa MgCl_2 . Zat magnesium bersifat pencahar sehingga menyebabkan diare sedangkan aluminium menyebabkan konstipasi oleh sebab itu kedua zat ini dikombinasikan.

b. NaHCO_3

Antasida jenis ini larut dalam air dan bekerja cepat, namun zat utama NaHCO_3 dapat menyebabkan darah bersifat basa (alkalosis) jika dosisnya berlebih. Terlepasnya senyawa karbon dioksida dari kompleks obat ini dapat menyebabkan sendawa.

c. Kombinasi Bismut dan Kalsium

Kombinasi antara Bi dan Ca dapat membentuk lapisan pelindung pada lesi di lambung. Namun obat ini dijadikan pilihan terakhir karena bersifat neurotoksik yang menyebabkan kerusakan otak dengan gejala kejang-kejang dan kebingungan atau yang dikenal dengan ensefalopati. Selain itu, dapat menyebabkan konstipasi, dan kalsium dapat menyebabkan sekresi asam lambung yang berlebih. Kelebihan kalsium dapat menyebabkan hiperkalsemia.

d. Sukralfat

Golongan sukralfat yang sering dikombinasikan dengan aluminium hidroksida, dan bismuth koloidal dapat digunakan untuk melindungi tukak lambung agar tidak teriritasi asam lambung dengan membentuk lapisan dinding pelindung.

2) Antikolinergik

Obat yang termasuk golongan ini obat yang agak selektif yaitu pirenzepin yang bekerja sebagai anti reseptor muskarinik yang dapat menekan sekresi asam lambung sekitar 28% sampai 43%. Kerja obat pirenzepin tidak spesifik dan juga memiliki efek sitoprotektif.

3) Antagonis reseptor H₂

Obat yang termasuk golongan obat ini adalah cimetidin, nizatidin, roksatidin, dan famotidin. Ranitidin merupakan yang paling banyak digunakan dalam pemilihan obat golongan ini. Golongan obat ini banyak digunakan untuk mengobati dispepsia organik atau esensial seperti tukak peptik dengan mekanisme penghambatan reseptor H₂ sehingga sekresi asam lambung berkurang.

4) Proton pump inhibitor (PPI)

Obat-obat yang termasuk golongan PPI adalah omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, dan pantoprazol. Golongan obat ini mengatur sekresi asam lambung pada stadium akhir dari proses sekresi asam lambung pada pompa proton yang merupakan tempat keluarnya proton (ion H⁺).

5) Sitoprotektif

Obat yang termasuk golongan ini prostaglandin sintetik seperti misoprostol (PGE₁) dan enprostil (PGE₂). Selain bersifat sitoprotektif juga dapat menekan

sekresi asam lambung oleh sel parietal. Sukralfat berfungsi meningkatkan prostaglandin endogen, yang selanjutnya memperbaiki mikrosirkulasi, meningkatkan produksi mucus, dan meningkatkan sekresi bikarbonat mukosa, serta membentuk lapisan protektif yang bersenyawa dengan protein sekitar lesi mukosa saluran cerna bagian atas.

6) Golongan prokinetik

Obat yang termasuk golongan ini yaitu cisapride, domperidon, dan metoclopramide. Golongan ini cukup efektif untuk mengobati dispepsia fungsional dan refluks esofagitis dengan mencegah refluks dan memperbaiki asam lambung.

7) Golongan anti depresi

Obat yang termasuk golongan ini adalah golongan *tricyclic antidepressants* (TCA) seperti amitriptilin. Obat ini biasanya dibutuhkan psikoterapi dan psikofarmaka (obat anti depresi dan cemas) pada pasien dengan dispepsia fungsional, karena tidak jarang keluhan yang muncul berhubungan dengan faktor kejiwaan cemas dan depresi. Pengobatan untuk dispepsia fungsional masih belum jelas. Beberapa pengobatan yang telah didukung oleh bukti ilmiah adalah pemberantasan *Helicobacter pylori*, PPI, dan terapi psikologi. Pengobatan yang belum didukung bukti: antasida, antispasmodik, bismuth, terapi diet, terapi herbal, antagonis reseptor H₂, misoprostol, golongan prokinetik, *selective serotonin-reuptake inhibitor*, sukralfat, dan antidepresan.

2. Terapi Non Farmakologi

Terapi non farmakologi yang dapat dilakukan untuk penanganan kasus dispepsia yaitu (Zakiyah *et al.*, 2021) :

1. Mengurangi stres

Stres berlebihan dapat menyebabkan produksi asam lambung meningkat, sehingga dapat memicu dispepsia. Istirahat yang cukup dan melakukan kegiatan yang disukai dapat meminimalisir stres.

2. Mengatur pola hidup sehat

Pola hidup yang sehat dapat dilakukan dengan olahraga secara teratur, menjaga berat badan agar tidak obesitas, menghindari berbaring setelah makan, makan banyak terutama pada malam hari, merokok, menghindari makanan yang berlemak tinggi dan pedas serta menghindari minuman yang asam, bersoda, mengandung alkohol dan kafein.

3. Terapi hangat /dingin

Terapi kompres hangat *Warm Water Zack* (WWZ) dilakukan dengan menggunakan botol karet yang berisi air hangat kemudian diletakan pada bagian perut yang nyeri.

4. Terapi Komplementer

Terapi komplementer berguna untuk mengurangi nyeri yang terjadi pada lambung. Terapi ini dapat dilakukan dengan terapi aromaterapi, mendengarkan musik, menonton televisi, memberikan sentuhan terapeutik, dan teknik relaksasi nafas dalam.

2.2 Gastritis

2.2.1 Definisi Gastritis

Gastritis merupakan inflamasi pada dinding lambung terutama pada mukosa lambung (Pratiwi & Muhammadiyah Kuningan, 2018). Penyakit ini disebabkan oleh kuman-kuman atau karena pengaruh makanan-minuman yang mengakibatkan terjadinya radang difus di mukosa lambung, dengan erosi-erosi yang mungkin berdarah. Bila mukosa lambung sering kali atau dalam waktu cukup lama bersentuhan dengan aliran balik getah duodenum yang bersifat alkalis, peradangan sangat mungkin terjadi dan akhirnya malah berubah menjadi tukak lambung (Nuryati, 2017).

Radang lambung dapat pula disebabkan oleh beberapa obat, seperti obat-obat NSAIDs (asetosal, indometasin, dan lain-lain) dengan jalan menghambat produksi prostaglandin tertentu (Pgl₂, prostacylin) dengan efek pelindung terhadap mukosa. Contoh lainnya adalah kortikosterioda dan alkohol dalam kadar tinggi dapat merusak barrier mucus lambung dan dapat mengakibatkan perdarahan (Nuryati, 2017).

2.2.2 Etiologi Gastritis

Menurut Nuari (2015), beberapa faktor penyebab gastritis yaitu :

1) Infeksi bakteri

Sebagian besar populasi di dunia terinfeksi oleh bakteri *Helicobacter pylori* yang hidup di bagian dalam lapisan mukosa yang melapisi dinding lambung. Walaupun tidak sepenuhnya dimengerti bagaimana bakteri tersebut dapat ditularkan, namun diperkirakan penularan tersebut terjadi melalui jalur oral atau

akibat memakan makanan atau minuman yang terkontaminasi oleh bakteri ini. Infeksi *Helicobacter pylori* sering terjadi pada masa kanak-kanak dan dapat bertahan seumur hidup jika tidak dilakukan perawatan.

Infeksi *Helicobacter pylori* ini sekarang diketahui sebagai penyebab utama terjadinya *peptic ulcer* dan penyebab tersering terjadinya gastritis. Infeksi dalam jangka waktu yang lama akan menyebabkan peradangan menyebar yang kemudian mengakibatkan perubahan pada lapisan pelindung dinding lambung. Salah satu perubahan itu adalah atrophic gastritis, sebuah keadaan dimana kelenjar penghasil asam lambung secara perlahan rusak.

2) Pemakaian obat penghilang nyeri secara terus menerus

Obat analgesik anti inflamasi non steroid (AINS) seperti aspirin, ibuprofen dan naproxen dapat menyebabkan peradangan pada lambung dengan cara mengurangi prostaglandin yang bertugas melindungi dinding lambung. Jika pemakaian obat-obat tersebut hanya sesekali maka kemungkinan terjadinya masalah lambung akan kecil. Tapi jika pemakaiannya dilakukan secara terus menerus atau pemakaian yang berlebihan dapat mengakibatkan gastritis dan *peptic ulcer*.

3) Penggunaan alkohol secara berlebihan

Alkohol dapat mengiritasi dan mengikis mukosa lambung pada dinding lambung dan membuat dinding lambung lebih rentan terhadap asam lambung walaupun pada kondisi normal.

4) Penggunaan kokain

Kokain dapat merusak lambung dan menyebabkan perdarahan dan gastritis.

5) Stres fisik

Stres fisik akibat pembedahan besar, luka trauma, luka bakar atau infeksi berat dapat menyebabkan gastritis dan juga borok serta perdarahan pada lambung.

6) Kelainan *autoimmune*

Autoimmune atrophic gastritis terjadi ketika sistem kekebalan tubuh menyerang sel-sel sehat yang berada dalam dinding lambung. Hal ini mengakibatkan peradangan dan secara bertahap menipiskan dinding lambung, menghancurkan kelenjar-kelenjar penghasil asam lambung dan mengganggu produksi faktor intrinsik (yaitu sebuah zat yang membantu tubuh mengabsorpsi vitamin B12). Kekurangan B12 akhirnya dapat mengakibatkan *pernicious anemia*, sebuah kondisi serius yang jika tidak dirawat dapat mempengaruhi seluruh sistem dalam tubuh. Autoimmune atrophic gastritis terjadi terutama pada orang tua.

7) *Crohn's disease*

Walaupun penyakit ini biasanya menyebabkan peradangan kronis pada dinding saluran cerna, namun kadang-kadang dapat juga menyebabkan peradangan pada dinding lambung. Ketika lambung terkena penyakit ini, gejala-gejala dari *Crohn's disease* (yaitu sakit perut dan diare dalam bentuk cairan) tampak lebih menyolok daripada gejala-gejala gastritis.

8) Radiasi dan kemoterapi

Perawatan terhadap kanker seperti kemoterapi dan radiasi dapat mengakibatkan peradangan pada dinding lambung yang selanjutnya dapat

berkembang menjadi gastritis dan *peptic ulcer*. Ketika tubuh terkena sejumlah kecil radiasi, kerusakan yang terjadi biasanya sementara, tapi dalam jumlah besar akan mengakibatkan kerusakan tersebut menjadi permanen dan dapat mengikis dinding lambung serta merusak kelenjar-kelenjar penghasil asam lambung.

9) Penyakit *bile reflux*

Bile (empedu) adalah cairan yang membantu mencerna lemak-lemak dalam tubuh. Cairan ini diproduksi oleh hati. Ketika dilepaskan, empedu akan melewati serangkaian saluran kecil dan menuju ke usus kecil. Dalam kondisi normal, sebuah otot sphincter yang berbentuk cincin (*pyloric valve*) akan mencegah empedu mengalir balik ke dalam lambung. Tapi jika katup ini tidak bekerja dengan benar, maka empedu akan masuk ke dalam lambung dan mengakibatkan peradangan dan gastritis.

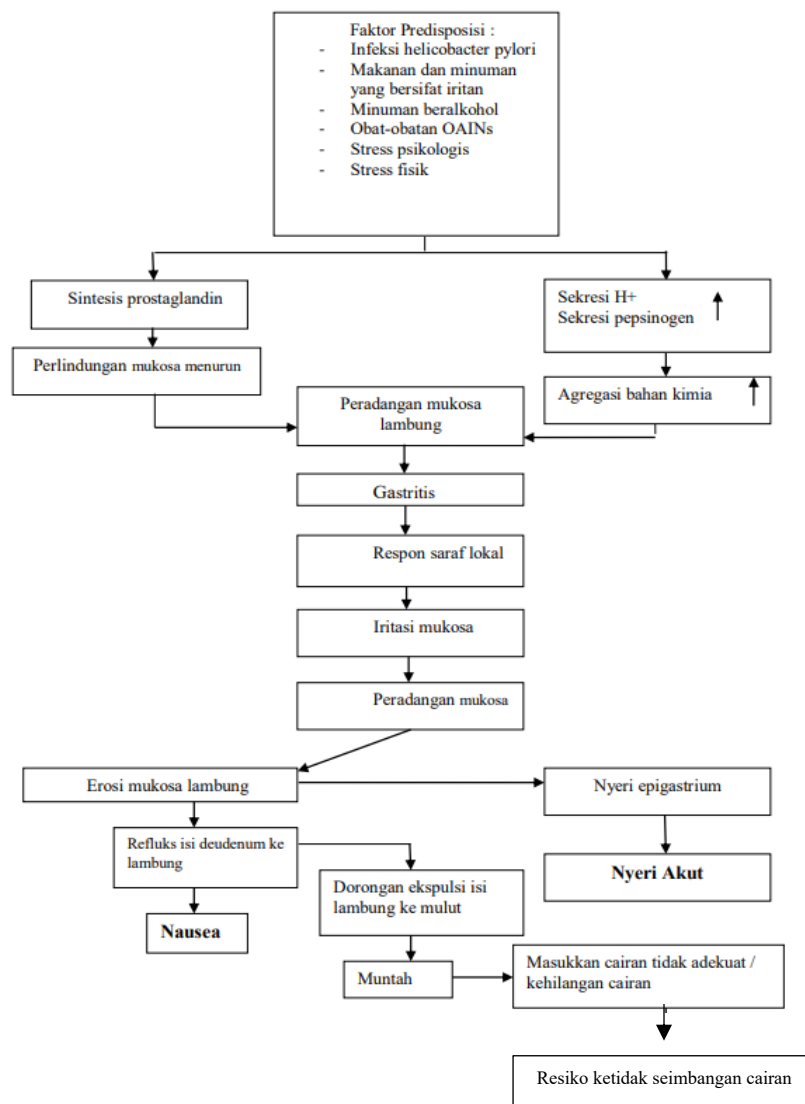
10) Faktor-faktor lain

Gastritis sering juga dikaitkan dengan kondisi kesehatan lainnya seperti HIV/AIDS, infeksi oleh parasit, dan gagal hati atau ginjal.

2.2.3 Patofisiologi Gastritis

Bahan-bahan makanan, minuman, obat maupun zat kimia yang masuk ke dalam lambung menyebabkan iritasi atau erosi pada mukosanya sehingga lambung kehilangan *barrier* (pelindung). Selanjutnya terjadi peningkatan difusi balik ion hidrogen. Gangguan difusi pada mukosa dan peningkatan sekresi asam lambung yang meningkat. Kemudian menginvasi mukosa lambung dan terjadilah reaksi peradangan. Demikian juga terjadi peradangan dilambung karena bakteri *Helicobacter pylori* langsung melekat pada sel-sel dinding lambung oleh bakteri

dan terinfeksi. Dan kemudian menghancurkan lapisan mukosa lambung. Peradangan ini termanifestasi seperti perasaan perih di epigastrium, rasa panas atau terbakar dan nyeri tekan. Spasme lambung juga mengalami peningkatan diiringi gangguan pada spinkter esophagus sehingga terjadi mual-mual sampai muntah. Bila iritasi / erosi pada mukosa lambung sampai pada jaringan lambung dan mengenai pembuluh darah. Sehingga kontinuitasnya terputus dapat menimbulkan hematemesis maupun melena (Amin *et al.*, 2013).



Gambar 2.2 Patofisiologi Gastritis

2.2.4 Klasifikasi Gastritis

Menurut Ardiansyah (2018), klasifikasi gastritis dibedakan menjadi dua yaitu gastritis akut dan gastritis kronis :

1. Gastritis akut

Gastritis akut merupakan peradangan pada mukosa lambung yang menyebabkan erosi dan perdarahan pada mukosa lambung setelah terpapar oleh zat iritan. Erosi tidak mengenai lapisan otot lambung. Ada dua gastritis akut yaitu gastritis erosive dan gastritis hemoragik.

a. Gastritis Akut Erosive

Peradangan pada mukosa lambung akut dengan kerusakan erosi. Disebut erosi apabila kerusakan terjadi tidak lebih dalam dari mukosa muskularis. Akibat efek samping pemakaian obat-obatan.

b. Gastritis Akut Hemoragik

Disebut hemoragik karena pada penyakit ini akan dijumpai perdarahan mukosa lambung, ada dua penyebab utama yaitu minum alkohol atau obat-obatan, stress.

2. Gastritis Kronik

Gastritis kronik merupakan suatu peradangan bagian permukaan mukosa gaster yang sifatnya menahun dan berulang. Gastritis kronik yaitu infeksi bakteri seperti *Helicobacter pylori* dan autoimun.

a. Gastritis superficial, dengan manifestasi kemerahan, edema serta perdarahan dan erosi mukosa.

- b. Gastritis atrifik, dimana peradangan terjadi diseluruh lapisan mukosa pada perkembangannya dihubungkan dengan ulkus dan kanker lambung.
- c. Gastritis hipertropik, suatu kondisi dengan terbentuknya nodul pada mukosa lambung yang bersifat ireguler, dan hemoragik.

2.2.5 Gejala Gastritis

Gejala penyakit ini umumnya tidak ada atau kurang nyata, kadang-kadang dapat berupa gangguan pada pencernaan (indigesti), nyeri lambung, dan muntah-muntah akibat erosi kecil di selaput lendir, adakalanya terjadi perdarahan. Penanganannya hanya dengan menghindari penyebab-penyebab penyakit ini yang telah diuraikan sebelumnya, misalnya makanan yang merangsang (cabe, merica), juga hindari makan terlalu banyak sekaligus. Pengobatan spesifik tidak diperlukan, kadang hanya diberikan *H₂-blockers* untuk mengurangi sekresi asam, atau Antasida untuk menghilangkan rasa nyeri (Nuryati, 2017).

Pola gejala yang khas hanya terlihat pada sekitar 50% pasien. Gejala – gejala Gastritis umumnya tergantung pada lokasi tukak dan usia pasien. Banyak penderita (terutama lansia) tidak mengalami gejala (atau hanya sedikit gejala). Nyeri adalah gejala yang paling lazim dan biasanya terlokalisir pada Epigastrium atau Gatrium tengah. Nyeri ini digambarkan sebagai rasa panas yang mengganggu dan konstan, dan kadang-kadang disertai rasa lapar. Sifatnya cenderung kronik dan berulang. Nyeri yang timbul dapat dikurangi dengan makan atau antasida. Meskipun kadang tidak terlihat, Gastritis kemungkinan ditandai oleh regurgitasi asam atau muntah. Meskipun jarang terjadi, muntah darah dapat terjadi dan dikenal sebagai Gastritis hemoragik (Syamsudin, 2016).

2.2.6 Penatalaksanaan Gastritis

Tujuan pengobatan yaitu untuk meringankan gejala (nyeri atau dispepsia), mempercepat penyembuhan tukak, mencegah ke kambuhan dan komplikasi tukak. Dampak besarnya dari penghambat peran *Helicobacter pylori* pada penyakit tukak adalah kemampuan untuk mencegah ke kambuhan. Pembasmian *Helicobacter pylori* pada pasien tukak peptik disebabkan penurunan ke kambuhan tukak secara dramatis (4% dibandingkan, 59% sebelumnya) dan pada penderita tukak lambung (6% dibandingkan, 67% sebelumnya) pada pasien penderita gastritis tukak duodenum. Pembasmian organisme ini juga dapat menurunkan pendarahan berulang kali pada tukak, meskipun demikian dampak pembasmian terhadap perforasi tukak belum diketahui secara jelas (Syamsudin, 2016).

1) Terapi Non Farmakologi

Pencegahan paling mudah dari penyakit gastritis adalah makan dengan cara teratur, hindari konsumsi alkohol, makan dalam porsi kecil tapi sering, menghindari stress serta menghindari merokok. Gastritis dapat dicegah dengan cara sebagai berikut (Latifah, 2021) :

- a. Berolahraga secara teratur
- b. Menjauhi stress
- c. Mengonsumsi makanan-makanan sehat dan kaya akan gizi
- d. Mengonsumsi air putih dan makanan yang berserat
- e. Menghindari makanan pedas, asam dan cokelat
- f. Tidak merokok
- g. Tidak mengonsumsi alkohol, kopi dan teh yang terlalu pekat

- h. Mengatur pola makan 4-5 kali sehari, dalam porsi sedikit namun memiliki kandungan kalori yang cukup dalam sehari-hari.

2) Terapi Farmakologi

Pengobatan pada gastritis (Latifah, 2021) meliputi:

- a. Anti koagulan :Bila terjadi pendarahan pada lambung
- b. Antasida :Pada gastritis yang parah, cairan beserta elektrolit yang diberikan melalui intravena yaitu untuk mempertahankan keseimbangan cairan hingga gejala-gejala mereda, untuk gastritis yang tidak parah diobati dengan obat antasida dan istirahat yang cukup.
- c. Histonin :Ranitidin dapat diberikan untuk menghambat adanya pembentukan asam lambung, yang kemudian menurunkan iritasi lambung.
- d. Sulcralfate :Diberikan guna untuk melindungi mukosa lambung dengan cara menyelaputinya, yaitu untuk mencegah difusi kembali asam dan pepsin yang menyebabkan terjadinya iritasi.
- e. Pembedahan :Untuk mengangkat gangrene dan perforasi, Gastrojejunoskopi/reseksi lambung : Mengatasi obstruksi pada pilorus.

Secara medis penatalaksanaan gastritis meliputi :

Gastritis akut dapat diatasi dengan menginstruksikan pasien agar menghindari alkohol serta makanan sampai gejala berkurang. Apabila pasien bisa makan melalui mulut, dianjurkan diet yang bergizi. Apabila gejala menetap, perlu diberikan cairan secara parenteral. Apabila terjadi perdarahan, maka penatalaksanaannya serupa dengan prosedur yang dilakukan untuk hemoragik saluran gastrointestinal atas. Apabila gastritis diakibatkan karena mencerna

makanan yang sangat asam atau alkali, pengobatannya ialah pengenceran serta penetralisasian agen penyebab (Latifah, 2021).

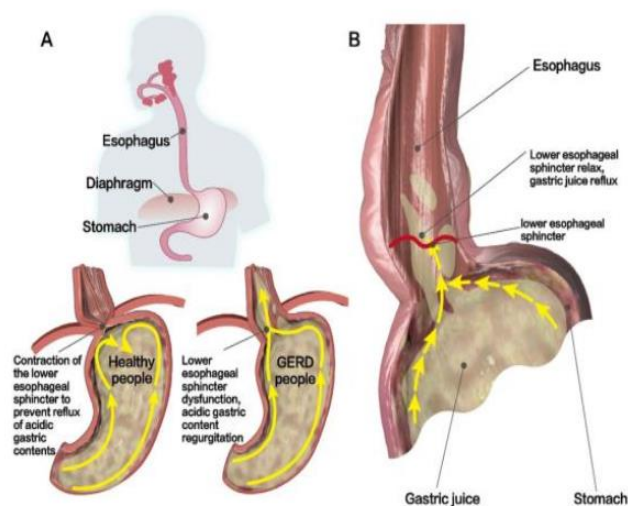
Untuk menetralisasi asam, digunakan antasida umum (misal : alumunium hidroksida) untuk menetralisasi alkali, digunakan jus lemon encer atau cuka encer. Apabila korosi luas atau berat, emetik, dan lafase dihindari karena bahaya perforasi. Terapi pendukung meliputi intubasi, analgesic dan sedatif, antasida, serta cairan intravena, mungkin juga diperlukan endoskopi fiberopti. Untuk mengangkat gangreen atau jaringan perforasi dapat juga dilakukan pembedahan darurat. Untuk mengatasi obstruksi pilrus juga diperlukan gastrojejunostomi atau reseksi lambung. Gastritis kronis dapat diatasi dengan memodifikasi diet pasien, meningkatkan istirahat, mengurangi stress serta memulai farmakoterapi. *Helicobacter pylori* dapat diatasi dengan antibiotic (seperti tetrasiklin atau amoksisilin) dan garam bismu (pepto bismo). Pasien dengan gastritis A biasanya mengalami malabsorpsi vitamin B12 yang dikarenakan oleh adanya antibody terhadap faktor instrinsik (Latifah, 2021).

2.3 *Gastroesophageal Refluks Disease (GERD)*

2.3.1 Definisi *Gastroesophageal Refluks Disease (GERD)*

Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) adalah suatu keadaan patologis yang disebabkan oleh refluks kandungan lambung ke dalam esofagus dengan berbagai gejala yang timbul akibat dari peran serta esofagus, laring, dan saluran nafas (Saputera & Budianto, 2017).

GERD terjadi karena adanya ketidakseimbangan antara faktor agresif (cairan lambung) dan defensif (LES, mekanisme bersihan esofagus, mekanisme ketahanan epitel esofagus). LES (*Lower Esophageal Sphincter*) merupakan lingkaran otot yang memisahkan antara esofagus dan lambung yang berfungsi sebagai pintu bagi makanan dan minuman menuju lambung. Pada keadaan normal, LES akan menutup ketika tidak ada makanan yang lewat sehingga mencegah asam lambung naik menuju esofagus. Namun, pada kondisi GERD, fungsi dari LES mengalami gangguan sehingga asam lambung dapat naik kembali (refluks) ke esofagus yang menyebabkan iritasi pada esofagus (Aprian Dwiatama & Darusman, 2022).



Gambar 2.4 *Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)*

2.3.2 Etiologi *Gastroesophageal Refluks Disease* (GERD)

Beberapa penyebab terjadinya *Gastroesophageal Reflux Disease* (GERD) (Abdul Rojak, 2022) :

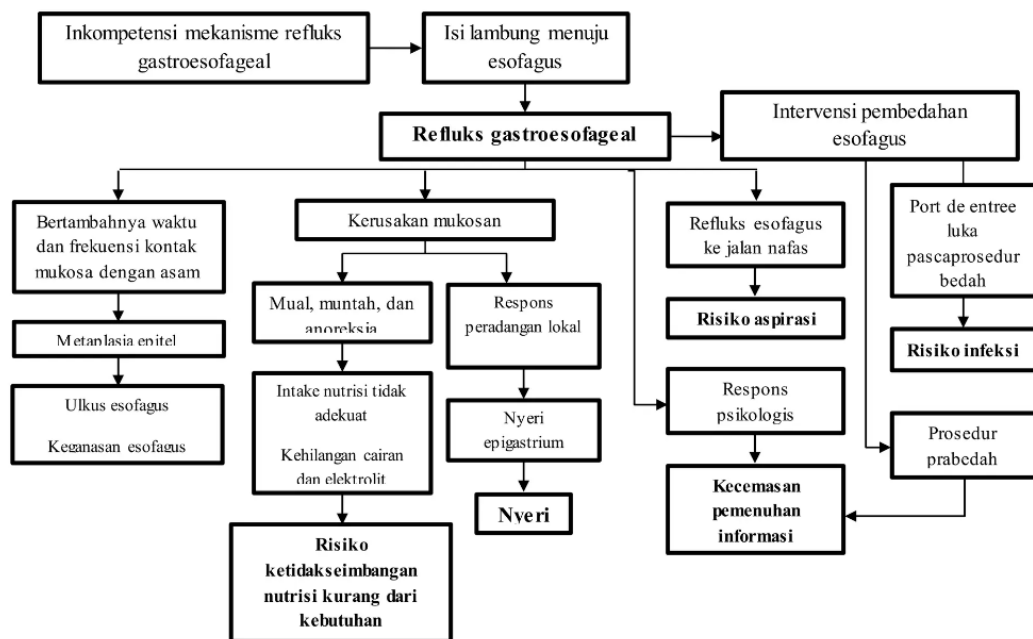
- a. Menurunnya tonus LES (*Lower Esophageal Sphincter*)
- b. Bersihan asam dari lumen esofagus menurun
- c. Ketahanan epitel esofagus menurun
- d. Bahan refluksat mengenai dinding esofagus yaitu $\text{Ph} < 2$, adanya pepsin, garam empedu, HCL.
- e. Kelainan pada lambung
- f. Infeksi *Helicobacter pylori* dengan corpus predominan gastritis
- g. Non acid refluks (refluks gas) menyebabkan hipersensitivitas
- h. Alergi makanan atau tidak bisa menerima makanan juga membuat refluks
- i. Mengonsumsi makanan berasam, coklat, minuman berkafein dan berkarbonat, alkohol, merokok, dan obat-obatan yang bertentangan dengan fungsi esophageal sphincter bagian bawah termasuk yang memiliki efek antikolinergik (seperti beberapa antihistamin), penghambat saluran kalsium, progesteron, dan nitrat.
- j. Kelainan anatomi, seperti penyempitan kerongkongan Ph

2.3.3 Patofisiologi *Gastroesophageal Refluks Disease* (GERD)

Patofisiologi dari GERD terdiri dari berbagai multi faktor yang berhubungan dengan ketidakseimbangan agresivitas dari refluks asam lambung menuju esofagus dan kegagalan mekanisme perlindungan untuk mempertahankan asam lambung untuk tetap berada di gaster. Patofisiologi dari GERD berhubungan dengan *gaster gastroesophageal junction* (GEJ), sistem saraf, dan esofagus itu

sendiri (Menezes & Herbella, 2017).

Normalnya LES terletak di *gastroesophageal junction* (GEJ). LES merupakan sebuah zona anatomi yang kompleks, terdiri dari 2 komponen, LES di distal esofagus itu sendiri dan bagian crural diafragma. Pada pencernaan normal, LES akan relaksasi jika ada makanan yang masuk dan melakukan kontraksi untuk mencegah regurgitasi isi gaster (makanan dan cairan asam lambung). Mekanisme neurogenik dan miogenik terlibat LES resting tonus. *Tonus lower esophageal sphincter* dipertahankan atau ditingkatkan dengan melepaskan asetilkolin (Hafizh, 2021).



Gambar 2.3 Patofisiologi *Gastroesophageal Refluks Disease* (GERD)

2.3.4 Klasifikasi *Gastroesophageal Refluks Disease* (GERD)

Gastroesophageal Refluks Disease (GERD) dibagi 2 klasifikasi (Hafizh, 2021) :

1. *Non erosive Reflux Disease* (NERD)

Merupakan jenis *Gastroesophageal Refluks Disease* (GERD) yang pemeriksaan penunjang tidak ditemukan kerusakan mukosa pada esofagus.

2. *Erosive Esophagitis* (EE)

Jenis *Gastroesophageal Refluks Disease* (GERD) yang pada pemeriksaan penunjang seperti endoskopi, ditemukan kerusakan mukosa pada esofagus.

2.3.5 Gejala *Gastroesophageal Refluks Disease* (GERD)

Tidak ada gold standard dalam penegakan diagnosa GERD. Penegakan diagnosa pada GERD yang utama adalah dari diagnosa klinis. Terdapat 2 gejala klinis pada GERD yaitu heartburn (sensasi terbakar di daerah epigastrium) dan regurgitasi. Kombinasi dari 2 gejala yang muncul sudah cukup untuk dugaan diagnosis GERD, kecuali munculnya gejala alarm seperti disfagia (sulit menelan), odynophagia (nyeri saat menelan), berat badan menurun, anemia, pendarahan gastrointestinal), terapi empiris dapat dilakukan dengan Proton Pump Inhibitor (PPI) (Hafizh, 2021).

Meskipun keluhan regurgitasi dan heartburn (sensasi terbakar di daerah epigastrium) bukan penanda pasti penyakit GERD di Asia, para ahli sepakat bahwa kedua gejala ini merupakan indikasi dari kondisi tersebut. Pada pelayanan kesehatan tersier, sebaiknya melakukan pemeriksaan tambahan terlebih dahulu untuk mengetahui penyakit serupa seperti GERD melakukan pemeriksaan seperti

EKG, USG, rontgen dada, dan pemeriksaan laboratorium, sebelum melakukan pemeriksaan endoskopi untuk menentukan diagnosis GERD (Hafizh, 2021).

2.3.6 Penatalaksanaan *Gastroesophageal Refluks Disease* (GERD)

Gastroesophageal Refluks Disease (GERD) adalah penyakit kronis yang umumnya memerlukan tata laksana jangka panjang dalam bentuk modifikasi gaya hidup, terapi medis, dan untuk sebagian pasien memerlukan terapi bedah. Pada GERD, ada 5 prinsip pengobatan: meredakan gejala, sembuhkan lesi esofagus, menghentikan agar tidak kembali, ubah gaya hidup dan hindari masalah (Fahrial *et al.*, 2013).

a. Penatalaksanaan non-farmakologi

Terapi non farmakologi yang dapat dilakukan untuk penanganan kasus *Gastroesophageal Refluks Disease* (GERD) menurut (Dipiro *et al*, 2021) :

- 1) Tinggikan kepala tempat tidur dengan menempatkan balok berukuran 6 hingga 8 inci di bawah tiang kepala. Tidur di atas irisan busa.
- 2) Pengurangan berat badan untuk pasien kelebihan berat badan atau obesitas.
- 3) Hindari makanan yang menurunkan tekanan *Lower Esophageal Sphincter* (LES) misalnya lemak, coklat.
- 4) Sertakan makanan kaya protein untuk menambah tekanan *Lower Esophageal Sphincter* (LES).
- 5) Hindari makanan yang memiliki efek iritasi pada mukosa esofagus (misalnya jus jeruk, kopi, merica).
- 6) Makanlah dalam porsi kecil dan hindari makan segera sebelum tidur (dalam 3 jam jika memungkinkan).

- 7) Berhenti merokok.
- 8) Hindari alkohol.
- 9) Hindari pakaian ketat.
- 10) Untuk obat wajib yang mengiritasi mukosa esofagus, minumlah dalam posisi tegak dengan banyak cairan atau makanan (bila perlu).

b. Penatalaksanaan farmakologis

Antagonis reseptor H₂, prokinetik, antasida, dan Proton Pump Inhibitor (PPI) adalah obat yang dapat mengatasi gejala penyakit GERD (Fahrial *et al.*, 2013). Proton Pump Inhibitor (PPI) paling efektif dalam menghilangkan gejala karena Proton Pump Inhibitor (PPI) merupakan obat lini pertama, serta menyembuhkan lesi esofagitis pada GERD dibanding golongan prokinetik dan antagonis reseptor H₂. Dalam pengobatan penyakit GERD penghambat Proton Pump Inhibitor (PPI) biasanya dapat diberikan dalam dosis tunggal atau ganda (Fahrial *et al.*, 2013).

Terdapat dua alur pendekatan terapi medikamentosa, yaitu step up dan step down. Pada pendekatan step up pengobatan dimulai dengan obat – obat yang tergolong kurang kuat dalam menekan sekresi asam (antagonis reseptor H₂) atau golongan prokinetik, bila gagal diberikan obat golongan penekan sekresi asam yang lebih kuat dalam menekan sekresi asam yang lebih kuat dengan masa terapi lebih lama (penghambat pompa proton/PPI). Sedangkan pada pendekatan step down pengobatan dimulai dengan PPI dan setelah berhasil dapat dilanjutkan dengan terapi pemeliharaan dengan menggunakan dosis yang lebih rendah atau antagonis reseptor H₂ atau prokinetik atau bahkan antasid (Siti Setiati *et al.*, 2019).

a. Antasida

Antasida dapat meredakan gejala GERD ringan dan sering digunakan bersamaan dengan terapi penekan asam. Obat golongan antasida sering dikombinasikan dengan asam alginat yang membentuk larutan kental yang mengapung di permukaan isi lambung. Ini berfungsi sebagai pelindung bagi esofagus melawan refluks dan mengurangi frekuensi terjadinya refluks. Antasida mempunyai durasi yang singkat, sehingga memerlukan pemberian yang sering, untuk memberikan netralisasi asam yang berkelanjutan (Dipiro *et al*, 2021).

b. H2 Blocker

Cimetidine, ranitidine, famotidine, dan nizatidine dalam dosis terbagi efektif untuk mengobati GERD ringan hingga sedang. H2 tanpa resep dosis rendah atau standar dosis yang diberikan dua kali sehari mungkin bermanfaat untuk meredakan gejala GERD ringan. Pasien yang tidak merespon terhadap dosis standar mungkin merupakan hipersekresi asam lambung dan memerlukan dosis yang lebih tinggi. Namun bila dosis standar H2 tidak meredakan gejala secara memadai, maka akan lebih hemat biaya dan efektif secara klinis untuk beralih ke PPI. Efektivitas H2 Blocker untuk pengobatan GERD sangat bervariasi dan sering kurang dari yang diinginkan (Dipiro *et al*, 2021).

Efek samping yang paling umum termasuk sakit kepala, kelelahan, pusing, dan lainnya sembelit atau diare. Cimetidin dapat menghambat metabolisme teofilin, warfarin, fenitoin, nifedipine, dan propranolol, di antara obat-obatan lainnya (Dipiro *et al*, 2021).

c. PPI

PPI meredakan gejala lebih cepat dan tingkat penyembuhan lebih tinggi dibandingkan H2. Penggunaan dua kali sehari diindikasikan pada pasien yang tidak memberikan respons dengan terapi standar sekali sehari. Efek samping meliputi sakit kepala, diare, mual, dan sakit perut. Potensi dampak buruk jangka panjang efeknya termasuk infeksi enterik, defisiensi vitamin B12, hipomagnesemia, dan patah tulang. PPI dapat menurunkan penyerapan ketoconazole dan itraconazole, yang membutuhkan lingkungan asam untuk penyerapan. Pasien harus minum PPI oral di pagi hari 30-60 menit sebelum sarapan pagi makan terbesar dalam sehari untuk memaksimalkan kemanjuran, karena agen ini hanya menghambat secara aktif mensekresi pompa proton. Dexlansoprazole dapat dikonsumsi tanpa memperhatikan waktu makan. Jika diminum dua kali sehari, dosis PPI kedua harus diminum kira-kira 10-12 jam setelah dosis pagi dan sebelum makan atau camilan (Dipiro *et al*, 2021).

d. *Promotility Agents*

Promotility agents berguna sebagai tambahan untuk terapi penekan asam pada pasien dengan kelainan motilitas yang diketahui (misalnya, ketidakmampuan LES, penurunan pembersihan esofagus, pengosongan lambung tertunda). Namun, agen ini tidak seefektif penekan asam (Dipiro *et al*, 2021).

Metoklopramid, antagonis dopamin, meningkatkan tekanan LES tergantung dosis cara dan mempercepat pengosongan lambung. Metoklopramid memberikan perbaikan gejala pada beberapa pasien, tetapi bukti yang mendukung penyembuhan endoskopi masih kurang. Reaksi merugikan yang umum termasuk mengantuk,

gugup, lelah, pusing, lemah, depresi, diare, dan ruam. Selain itu, efek ekstra piramidal, tardive dyskinesia, dan SSP lainnya efek membatasi kegunaannya (Dipiro *et al*, 2021).

e. *Mucosal Protectants*

Sucralfate adalah garam aluminium sukrosa oktasulfat yang tidak dapat diserap. Memiliki efek rendah dalam pengobatan GERD namun berguna untuk pengelolaan esofagus radiasi dan GERD refluks empedu atau non-asam (Dipiro *et al*, 2021).

Tabel 2.1 Terapi GERD pada orang dewasa (Dipiro *et al*, 2021)

Regimen	Oral dose
<i>Patient-directed therapy with antacids (≥12 years)</i>	
Magnesium hydroxide/Aluminum hydroxide with simethicone	10–20 mL <i>as needed</i> <i>or after meals and at bedtime</i>
Antacid/alginic acid	2–4 tablets or 10–20 mL <i>after meals and at bedtime</i>
Calcium Carbonate	500 mg, 2–4 tablets <i>as needed</i>
<i>Patient-directed therapy with nonprescription H2RAs (up to twice daily) (≥12 years old)</i>	
Cimetidine	200 mg
Famotidine	10–20 mg
Nizatidine	75 mg
Ranitidine	75–150 mg
<i>Patient-directed therapy (>18 years old) with nonprescription PPIs (taken once daily)</i>	
Esomeprazole	20 mg
Lansoprazole	15 mg
Omeprazole	20 mg

Omeprazole/sodium bicarbonate	20 mg/1100 mg
-------------------------------	---------------

Prescription-strength H2RAs (for 6–12 weeks)

Cimetidine (off-label use)	400 mg <i>four times daily</i> or 800 mg <i>twice daily</i>
Famotidine	20 mg <i>twice daily</i>
Nizatidine	150 mg <i>twice daily</i>
Ranitidine	150 mg <i>twice daily</i>

Prescription-strength PPIs (for 4–8 weeks)

Dexlansoprazole	30 mg <i>once daily for 4 weeks</i>
Esomeprazole	20–40 mg <i>once daily</i>
Lansoprazole	15 mg <i>once daily</i>
Omeprazole	20 mg <i>once daily</i>
Omeprazole/sodium bicarbonate	20 mg <i>once daily</i>
Pantoprazole (off-label use)	40 mg <i>once daily</i>
Rabeprazole	20 mg <i>once daily</i>

PPIs (up to twice daily for up to 8 weeks)

Dexlansoprazole	60 mg <i>daily</i>
Esomeprazole	20–40 mg <i>daily</i>
Lansoprazole	30 mg <i>once or twice daily</i>
Omeprazole	20 mg <i>once or twice daily</i>
Rabeprazole	20 mg <i>once or twice daily</i>
Pantoprazole	40 mg <i>once or twice daily</i>

High-dose H2RAs (for 8–12 weeks)

Cimetidine	400 mg <i>four times daily</i> or 800 mg <i>twice daily</i>
Famotidine	20–40 mg <i>twice daily</i>
Nizatidine	150 mg <i>two to four times daily</i>
Ranitidine	150 mg <i>four times daily</i>

2.4 Interaksi Obat

2.4.1 Definisi Interaksi Obat

Interaksi obat merupakan satu dari delapan kategori masalah terkait obat (*drug-related problem*) yang diidentifikasi sebagai kejadian atau keadaan terapi obat yang dapat mempengaruhi outcome klinis pasien (Siti ulfah, 2015).

Interaksi obat dianggap penting secara klinik bila berakibat meningkatkan toksisitas dan atau mengurangi efektifitas obat yang berinteraksi terutama bila menyangkut obat dengan batas keamanan yang sempit (indeks terapi yang rendah), misalnya glikosida jantung, antikoagulan, dan obat-obat sitostatik (Farid Kurniawan, 2019).

2.4.2 Mekanisme Interaksi Obat

Mekanisme interaksi obat pemberian suatu obat (A) dapat mempengaruhi aksi obat lainnya (B) dengan satu dari dua mekanisme berikut (Siti ulfah, 2015) :

1. Modifikasi efek farmakologi obat B tanpa mempengaruhi konsentrasinya di cairan jaringan (interaksi farmakodinamik).
2. Mempengaruhi konsentrasi obat B yang mencapai situs aksinya (interaksi farmakokinetik).
 - Interaksi ini penting secara klinis mungkin karena indeks terapi Obat B sempit (misalnya, pengurangan sedikit saja efek akan menyebabkan kehilangan efikasi dan atau peningkatan sedikit saja efek akan menyebabkan toksisitas).
 - Interaksi ini penting secara klinis mungkin karena kurva dosis-respon curam (sehingga perubahan sedikit saja konsentrasi plasma akan

menyebabkan perubahan efek secara substansial).

- Untuk kebanyakan obat, kondisi ini tidak ditemui, peningkatan yang sedikit besar konsentrasi plasma obat-obat yang relatif tidak toksik seperti penisilin hampir tidak menyebabkan peningkatan masalah klinis karena batas keamanannya lebar.
- Sejumlah obat memiliki hubungan dosis-respon yang curam dan batas terapi yang sempit, interaksi obat dapat menyebabkan masalah utama.

2.4.3 Tingkat Keparahan Interaksi Obat

Tingkat keparahan interaksi sangat penting dalam menilai resiko dengan manfaat terapi alternatif. Efek negatif dari kebanyakan interaksi dapat dihindari, dengan penyesuaian dosis yang tepat atau modifikasi jadwal penggunaan obatnya. Tiga derajat keparahan didefinisikan sebagai berikut (Farid Kurniawan, 2019) :

1. Keparahan *Minor*

Sebuah interaksi yang terjadi pada keparahan minor terjadi bila efek biasanya ringan, konsentrasi mungkin mengganggu atau tidak terlalu mencolok tetapi signifikan mempengaruhi hasil terapi. Pengobatan tambahan biasanya tidak diperlukan.

2. Keparahan *Moderate*

Sebuah interaksi dikatakan dalam keparahan moderate bila efek terjadi dapat menyebabkan penurunan status klinis pasien. Pengobatan tambahan, rawat inap, atau perpanjangan perawatan di rumah sakit mungkin diperlukan.

3. Keparahan *Mayor*

Sebuah interaksi dikatakan dalam keparahan mayor bila terdapat probabilitas yang tinggi, berpotensi mengancam jiwa atau dapat menyebabkan kerusakan permanen.

Menurut Medscape, tingkat keparahan interaksi obat diklasifikasikan menjadi empat kategori: Tingkat keparahan pertama adalah "*Minor*", artinya efeknya masih dapat dikelola secara memadai. Tingkat keparahan berikutnya adalah "*Monitor Closely*", artinya efek yang terjadi sedang, tetapi dapat menyebabkan kerusakan beberapa organ, tingkat keparahan "*Serious*", artinya efeknya fatal dan memerlukan perawatan lebih lanjut, dan grade terakhir merupakan derajat paling berat, yang merupakan "*Contraindicated*" bila efek yang terjadi dapat menyebabkan kematian (Agustin & Fitriyaningsih, 2021).

2.4.4 Mekanisme interaksi obat

Berdasarkan mekanismenya, interaksi dapat dibagi menjadi interaksi yang melibatkan aspek farmakokinetika obat dan interaksi yang mempengaruhi respons farmakodinamika obat. Beberapa interaksi obat yang dikenal merupakan kombinasi lebih dari satu mekanisme (Siti ulfah, 2015).

1. Interaksi Farmaseutik

Interaksi farmaseutik atau inkompatibilitas terjadi diluar tubuh sebelum obat diberikan antara obat yang tidak dapat bercampur (inkompatibel). Pencampuran obat tersebut menyebabkan terjadinya interaksi langsung secara fisik atau kimiawi, yang hasilnya mungkin terlihat sebagai pembentukan

endapan, perubahan warna dan mungkin juga tidak terlihat secara visual. Interaksi ini biasanya mengakibatkan inaktivasi obat.

2. Interaksi Farmakokinetik

Interaksi farmakokinetik terjadi jika salah satu obat mempengaruhi absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi obat kedua, sehingga kadar plasma obat kedua meningkat atau menurun. Akibatnya terjadi peningkatan toksisitas atau penurunan efektivitas obat tersebut.

a. Mempengaruhi absorpsi

Kebanyakan interaksi yang dapat mengubah absorpsi obat terjadi di saluran cerna. Terdapat banyak mekanisme dimana suatu obat secara teori dapat mengubah absorpsi dari obat lain. Termasuk di dalamnya mengubah aliran darah splanchnic, motilitas saluran cerna, pH saluran cerna, kelarutan obat, metabolisme di saluran cerna, flora saluran cerna ataupun mukosa saluran cerna. Namun sebagian besar interaksi yang penting secara klinis melibatkan pembentukan dari complex yang tidak dapat diabsorpsi.

b. Mempengaruhi distribusi

Ikatan dengan protein: setelah diserap, obat dibawa oleh darah ke jaringan dan reseptor. Jumlah obat yang berikatan dengan reseptor ditentukan oleh absorpsi, metabolisme, ekskresi dan ikatan dengan situs yang tidak aktif, serta afinitas obat terhadap reseptor dan aktivitas intrinsik obat. Yang perlu diperhatikan adalah obat yang terikat kuat pada albumin plasma dan potensi perpindahan obat dari situs ikatan dengan albumin karena adanya pemberian obat lain yang juga berikatan kuat dengan

albumin. Mekanisme inilah yang banyak digunakan untuk menjelaskan banyak interaksi. Perpindahan obat dari ikatan dengan situs yang tidak aktif dapat meningkatkan konsentrasi serum dari obat aktif tanpa adanya perubahan yang nyata pada konsentrasi total serum. Namun interaksi ini tidak terlalu penting secara klinis karena cepatnya pencapaian kesetimbangan yang baru.

Ikatan dengan reseptor : situs ikatan dengan selain albumin terkadang penting dalam interaksi obat. Sebagai contoh, penggantian tempat digoxin oleh quinidine dari situs ikatan di otot rangka dapat meningkatkan konsentrasi serum digoxin.

c. Mempengaruhi metabolisme

Untuk mencapai efek sistemik, obat harus mencapai situs reseptor, yang berarti obat tersebut harus mampu melintasi membrane plasma lipid. Oleh karena itu, obat tersebut setidaknya harus larut di dalam lipid. Peran metabolisme adalah mengubah senyawa aktif yang larut di dalam lipid menjadi senyawa tidak aktif yang larut di dalam air sehingga dapat diekskresikan secara efisien. Sebagian besar enzim terdapat di permukaan endotelium hati. Suatu enzim mikrosomal hati yang penting yaitu isoenzim sitokrom p-450 yang bertanggung jawab dalam oksidasi kebanyakan obat dan merupakan enzim yang paling sering di induksi oleh suatu obat lain.

Induksi enzim adalah merangsang peningkatan aktivitas enzim. Peningkatan aktivitas enzim disebabkan karena peningkatan jumlah keberadaan enzim. Terdapat sekitar 400 obat dan bahan kimia yang

merupakan agen penginduksi enzim pada hewan. Secara klinis, fenobarbital, fenitoin, karbamazepin dan rifampisin merupakan obat penginduksi enzim terbesar. Untuk obat yang dimetabolisme oleh enzim yang diinduksi, diperlukan peningkatan dosis saat digunakan bersamaan dengan obat penginduksi enzim dan dosis diturunkan ketika obat tersebut dihentikan.

Sedangkan penghambatan enzim metabolisme obat umumnya dapat mengurangi laju metabolisme suatu obat. Hal ini dapat mengakibatkan peningkatan konsentrasi serum obat tersebut dan terutama jika obat tersebut memiliki indeks terapi sempit maka dapat berpotensi toksis.

d. Mempengaruhi ekskresi

Interaksi yang mempengaruhi ekskresi umumnya mempengaruhi transport aktif di dalam tubulus ataupun efek pH pada transport pasif dari asam lemah dan basa lemah. Dalam kasus terbaru, ada sedikit obat yang secara klinis dipengaruhi oleh perubahan pH urin, seperti fenobarbital dan salisilat. Perubahan presentasi sodium pada ginjal mempengaruhi ekskresi dan level serum lithium.

3. Interaksi Farmakodinamik

Interaksi farmakodinamik adalah interaksi yang terjadi antara obat yang memiliki efek farmakologis, antagonis atau efek samping yang hampir sama. Interaksi ini dapat terjadi karena kompetisi pada reseptor atau terjadi antara obat-obat yang bekerja pada sistem fisiologis yang sama. Interaksi ini biasanya dapat diprediksi dari pengetahuan tentang farmakologi obat-obat yang berinteraksi.

a. Interaksi aditif atau sinergis

Jika dua obat yang memiliki efek farmakologis yang sama diberikan bersamaan efeknya bisa bersifat aditif. Sebagai contoh, alkohol menekan SSP, jika diberikan dalam jumlah sedang dosis terapi normal sejumlah besar obat (misalnya ansiolitik, hipnotik, dan lain-lain), dapat menyebabkan mengantuk berlebihan. Kadang-kadang efek aditif menyebabkan toksik (misalnya aditif ototoksitas, nefrotoksitas, depresi sumsum tulang dan perpanjangan interval QT)

b. Interaksi antagonis atau berlawanan

Berbeda dengan interaksi aditif, ada beberapa pasang obat dengan kegiatan yang bertentangan satu sama lain. Misalnya kumarin dapat memperpanjang waktu pembekuan darah yang secara kompetitif menghambat efek vitamin K. Jika asupan vitamin K bertambah, efek dari antikoagulan oral dihambat dan waktu protrombin dapat kembali normal, sehingga menggagalkan manfaat terapi pengobatan antikoagulan.

c. Sindrom serotonin

Sindrom serotonin berhubungan dengan kelebihan serotonin yang disebabkan oleh penggunaan suatu obat, overdosis atau adanya interaksi antar obat. Meskipun kasus yang parah jarang terjadi, kasus ini menjadi semakin mudah dikenali pada pasien yang menerima kombinasi obat serotonergik.

Sindrom serotonin dapat terjadi ketika dua atau lebih obat yang mempengaruhi serotonin diberikan pada saat bersamaan atau penggunaan obat serotonergik lain setelah penghentian salah satu obat serotonergik. Sindrom ini ditandai dengan gejala termasuk kebingungan, disorientasi, gerakan yang abnormal, refleks berlebih, demam, berkeringat, diare, hipotensi ataupun hipertensi. Diagnosis ditegakkan jika tiga atau lebih gejala tersebut muncul dan tidak ditemukannya penyebab lain.

d. Interaksi obat atau uptake neurotransmitter

Aksi sejumlah obat untuk mencapai situs aksi pada neuron adrenergic dapat dicegah dengan adanya obat lain. Antidepresan trisiklik mencegah reuptake noradrenalin ke neuron adrenergik perifer. Pasien yang menggunakan antidepresan trisiklik dan diberi noradrenalin secara parenteral menunjukkan peningkatan respon seperti hipertensi dan takikardi. Efek antihipertensi dari klonidin juga dapat dihambat oleh antidepresan trisiklik, salah satu penyebabnya yaitu terjadinya penghambatan uptake klonidin pada SSP.

2.4.5 Strategi pelaksanaan interaksi obat

1. Menghindari kombinasi obat yang berinteraksi

Obat yang berbeda harus dipertimbangkan jika manfaatnya lebih besar dari pada risiko interaksi obat. Pemilihan obat pengganti ditentukan oleh apakah interaksi tersebut merupakan efek obat spesifik atau interaksi terkait kelas obat (Farid Kurniawan, 2019).

2. Penyesuaian dosis obat

Dalam hal ini terjadi interaksi obat yang mengakibatkan peningkatan atau penurunan efek obat, salah satu dosis atau keduanya harus disesuaikan dengan perubahan tersebut. Saat memulai atau menghentikan obat yang berinteraksi dengan obat lain, dosisnya perlu disesuaikan (Farid Kurniawan, 2019).

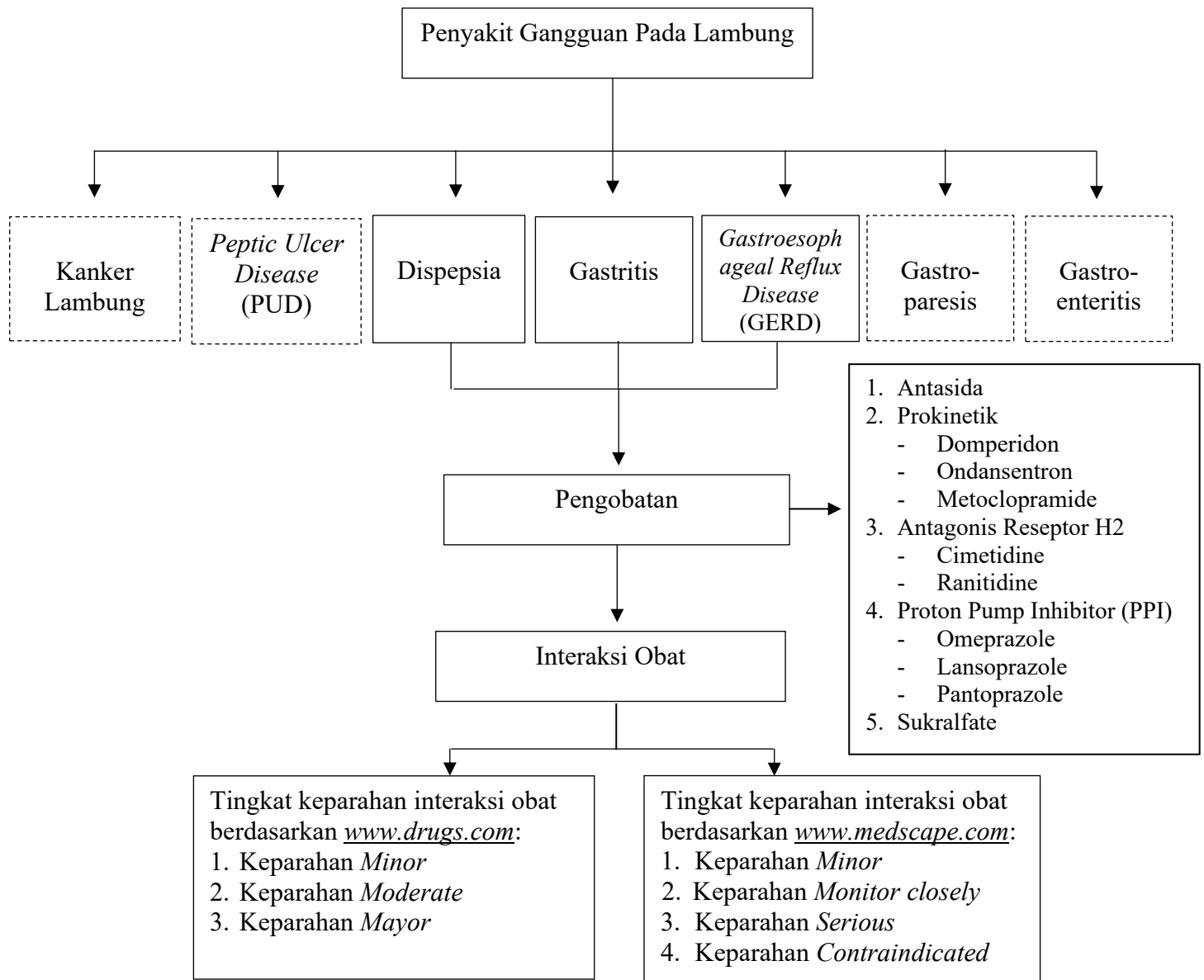
3. Pemantauan pasien

Jika memberikan kombinasi yang berinteraksi, pemantauan pasien diperlukan. Pemantauan terjadi atau tidaknya interaksi obat tergantung pada sejumlah faktor, termasuk karakteristik pasien, penyakit lain, kapan obat mulai berinteraksi dengan obat lain, dan kapan reaksi interaksi obat terjadi (Farid Kurniawan, 2019).

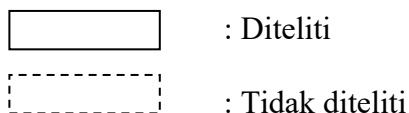
4. Melanjutkan pengobatan seperti sebelumnya

Jika interaksi obat tidak signifikan secara klinis atau kombinasi obat yang berinteraksi adalah pengobatan yang optimal, perawatan pasien dapat dilanjutkan (Farid Kurniawan, 2019).

2.5 Kerangka Konsep



Keterangan :



Gambar 2.4 Kerangka Konsep Tingkat Keparahan Interaksi obat pada pasien gangguan lambung (*dispepsia, gastritis dan gastroesophageal reflux disease*) di Klinik Satelit Kalimantan Gresik.