

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Efek Samping Obat**

##### **1. Definisi**

Tindakan obat yang berbahaya dan tidak terduga dengan dosis lazim yang digunakan manusia untuk diagnosis terapi obat, serta pencegahan dikenal selaku efek samping (BPOM & JICA, 2020). Efek samping obat pada bagian rawat inap rumah sakit mencakup dua jenis klasifikasi, pertama mengalami efek samping obat sebelum masuk ke rumah sakit. Lalu yang kedua pasien dirawat di rumah sakit serta mereka mengalami efek samping obat. (Syamsudin, 2011).

##### **2. Klasifikasi Efek Samping Obat**

Efek samping obat diklasifikasikan atas 6 tipe diantaranya tipe A, B, C, D, E, serta F yang masing-masing memiliki karakteristik yakni:

**2.1. Tipe A (bergantung dosis/umum)**, berdasarkan reaksi farmakologis obat, data diprediksi, serta rendahnya angka kematian. *Adverse drug reactions* tipe A dapat ditangani dengan melakukan pengurangan dosis ataupun berhenti memakai obat, serta mempertimbangkan efek terapi kombinasi.

**2.2. Tipe B (tidak tergantung dosis/ tidak umum)**, tidak memiliki ketergantungan farmakologis obat, tidak dapat diprediksi, serta angka kematian tinggi. *Adverse drug reactions* tipe B dapat dicegah dengan berhenti memakai obat serta menghindari penggunaan obat.

**2.3. Tipe C (memiliki ketergantungan pada dosis serta waktu/tidak umum)**, bergantung dengan dosis kumulatif. *Adverse drug reactions* tipe C dicegah dengan melakukan pengurangan dosis serta hindari pemakaian jangka panjang.

**2.4. Tipe D (bergantung waktu/tidak umum)**, berdasarkan dosis serta *Adverse drug reactions* sulit diatasi.

**2.5. Tipe E (*withdrawl* ataupun penghentian obat/tidak umum)**, *Adverse drug reactions* diatasi dengan memberikan keterangan tentang obat dan melakukan penghentian secara bertahap.

**2.6. Tipe F (kegagalan terapi yang tidak terduga/umum)**, berdasarkan dengan dosis dan sering diakibatkan oleh ineraksi obat.

*Adverse drug reactions* tipe F dapat dilakukan dengan meningkatkan dosis dsertaan memantau efek terapi kombinasi (Schatz, Weber, 2015).

## **B. Gastrointestinal**

### **1. Definisi**

Gastrointestinal merupakan suatu kelainan pada saluran pencernaan yang dimulai dari mulut, kerongkongan, lambung, dan usus yang terkait dengan kelenjar aksesori pencernaan (kelenjar ludah, pankreas, dan sistem empedu) seperti sakit perut, perut mulas, peningkatan asam lambung, peningkatan flatus, mual, muntah, diare, konstipasi, disfagia, dispepsia, dan anoreksia. Pencernaan makanan merupakan suatu proses biokimia dengan tujuan mengolah makanan yang dimakan menjadi zat-zat yang mudah diserap oleh selaput-selaput lendir usus, yang dimana zat-zat tersebut dibutuhkan oleh badan (Afifah & Wardani, 2019).

Gangguan saluran pencernaan fungsional yakni gejala saluran cerna kronis ataupun persisten yang tidak ada penjelasan anatomi atau fisiologisnya (Rasquin et al., 2006). Penyakit gastrointestinal fungsional biasanya disebabkan oleh sejumlah penyebab yang rumit dan saling berhubungan, dimulai dari aspek biologis, psikologis, lingkungan, serta budaya (Kusumaningsih et al., 2016).

### **2. Etiologi**

Penyakit pencernaan telah dikaitkan dengan keadaan tidak teratur dari, otak-usus, faktor genetic, infeksi, bakteri flora normal pada saluran pencernaan yang berubah, dan radang usus menurut sejumlah penelitian tentang mekanisme yang mendasari kondisi gangguan pencernaan (*International Foundation for Functional Gastrointestinal Disorders*, 2009).

Faktor lain yang menjadi penyebab terjadinya gangguan pencernaan adalah pola makan yang tidak teratur, frekuensi makan yang telat, jenis makanan (seperti kopi dan teh) mikroorganisme (seperti *Helicobacter pylori*), obat-obatan (seperti aspirin), faktor lain (seperti radiasi, stress, merokok, dan mengkonsumsi alkohol) (Williams & Hopper, 2015).

### **3. Gejala dan Tanda**

Tanda dan gejala khas penyakit sistem pencernaan yakni mual, muntah, diare, pembengkakan abdomen, kembung dan sendawa, sakit perut, gas usus, hematemesis, perubahan pola buang air besar,

perubahan komposisi feses, malaise, serta lainnya (Purbaningsih, 2020). Rasa kenyang dini, kepenuhan postprandial, kembung, mual, muntah, dan ketidaknyamanan di epigastrium yakni gejala umum di antara pasien dengan masalah pencernaan bagian atas (Suciu et al., 2019).

Pasien gastrointestinal (GI) dapat mengeluhkan intralumen saluran cerna (contohnya adanya ulkus duodeni serta gastritis) ataupun juga dapat diakibatkan oleh penyakit sistemik (contohnya diabetes melitus serta hipertiroid) (Setiati et al., 2014).

#### **4. Klasifikasi**

Gangguan gastrointestinal (gangguan fungsional saluran cerna) dapat diklasifikasikan yakni (Douglass, 2006 dalam Setiati dkk, 2017) :

1. Gangguan fungsional esofageal, meliputi :
  - *Functional heartburn*
  - *Functional chest pain of presumed esophageal origin*
  - *Functional dyshagia*
2. Globus, meliputi :
  - *Gangguan fungsional gastroduodenal*
  - *Functional dyspepsia*
  - *Belching disorder*
  - *Nausea and vomitus disorder*
3. Gangguan fungsional usus, meliputi :
  - *Irritable bowel syndrom*
  - *Functional bloating*
  - *Functional constiation*
  - *Functional diarrhea*
  - *Unspecified functional bowel disorder*
4. Sindrom nyeri perut fungsional
5. Gangguan fungsional kandung empedu serta spingter oddi
6. Gangguan fungsional anorectal, meliputi :
  - *Functional anorectal pain*
  - *Functional fecal incontinence*
  - *Functional defecation disorder*

### **C. Proton Pump Inhibitor (PPI)**

#### **1. Definisi**

*Proton Pump Inhibitor* (PPI) yakni kelompok obat yang berfungsi dengan menghalangi aktivitas pompa proton di permukaan

luminal membrane sel parietal serta dengan menghambat enzim hidrogen kalium ATPase, yang dikenal sebagai pompa proton (Fadlilah, n.d.).

PPI yakni obat yang populer diresepkan pada beberapa tahun terakhir ini sebab tingkat keamanan serta kemampuan untuk mencapai tujuan sangat tinggi (Maria et al., 2019). PPI digunakan untuk mengobati penyakit *gastroesophageal reflux* (GERD), penyakit tukak lambung, serta infeksi *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) (El Rouby et al., 2016). Penghambat pompa proton adalah pilihan yang paling efisien guna melakukan pengobatan diagnosis GERD serta asam lambung. Selain efek antisekresi, pompa proton inhibitor memiliki sifat antioksidan serta efek langsung pada sel neutrophil, monosit, endotel, serta epitel yang dapat menangkal peradangan (Vardanyan & Hruby., 2016).

## 2. Mekanisme

**2.1. Farmakodinamik.** Obat golongan PPI yakni prodrug yang berfungsi dalam kondisi asam setelah diabsorpsi serta masuk intravena, yang kemudian berdifusi ke dalam sel parietal lambung. Obat golongan PPI secara langsung mempengaruhi bagian pompa proton, yang mana peran PPI yakni sebagai tetrasiklik sulfonamida yang berhubungan dengan H-sulfhidril gugus  $K^+$  ATPase (pompa proton), yang mana mengalami reaksi yang mencegah aksi sulfhidril  $H^+$ . kelompok, K-ATPase, yang kemudian diterapkan guna menghasilkan HCl. Hasil yang didapat kurang lebih 80 - 95% HCl dihambat selama 24-48 jam, HCl baru terbentuk 3-4 hari setelah perlakuan, sebab jenis obat PPI memiliki sifat irreversible (Rianto dan Nafriadi, 2016).

**2.2. Farmakokinetik.** Dalam penggunaan obat keluarga PPI, waktu aplikasi yakni faktor penting yang harus diperhatikan untuk mendapatkan manfaat yang diinginkan. PPI bekerja paling efektif saat dikonsumsi saat perut kosong, ketika pompa proton tidak bekerja. Oleh karena itu, untuk mencapai hasil yang stabil yakni 60% penghambatan sekresi asam lambung, obat golongan PPI hanya boleh diberikan sekali sehari, baik 30 – 60 menit sebelum makan atau 2 jam setelah makan. Pengaturan waktu ini sesuai dengan waktu ketika hampir 70% pompa proton aktif (Shin & Kim, 2013).

**2.3. Efek Samping.** PPI diketahui menyebabkan berbagai efek samping termasuk mual, kembung, sakit kepala, konstipasi dan sakit perut. Penggunaan (PPI) untuk waktu yang lama atau terlalu sering

dapat meningkatkan peradangan pada lapisan mukosa lambung dan usus, sehingga meningkatkan risiko kekurangan gizi dan diare pada pasien (Song et al., 2017). Selain itu, perubahan pH intralambung dapat menyebabkan kolonisasi bakteri yang mudah dan akibatnya infeksi seperti infeksi saluran pernapasan dan infeksi saluran cerna (Katzung dan Bertram G., 2018).

#### **2.4. Jenis – Jenis Obat Golongan *Proton Pump Inhibitor* (PPI).**

**2.4.1 Esomeprazol.** Esomeprazole yakni penghambat pompa proton yang dapat mencegah sekresi asam di lambung. Obat esomeprazole secara khusus mencegah enzim ATPase pada sel parietal lambung. Dosis tablet esomeprazole yang digunakan untuk pengobatan gastroesophageal reflux disease (GERD) ringan sampai sedang yakni 20 mg perhari selama 4 minggu. Guna pengobatan pasien GERD dengan gejala atipikal, komplikasi serta diagnosis erosif diberikan dosis sebesar 40 mg/hari selama 16 minggu. Dalam bentuk injeksi, diberikan melalui infus intravena selama 10-30 menit sekali sehari hingga 10 hari, pada diagnosis refluks gastroesofageal dengan dosis 40 mg sekali sehar. Pada diagnosis gejala refluks tanpa esophagitis dengan dosis 20 mg perhari, dan kemudian secara oral jika memungkinkan. Untuk anak usia 1-11 tahun dengan berat 10 kg ataupun lebih, dosis maksimum yakni 10 mg/kg/hari selama 8 minggu. Sediaan esomeprazole yang ada di Indonesia berupa serbuk injeksi dengan dosis 40 mg. Resep obat esomeprazole maksimal 1 ampul perhari selama maksimal 3 hari (Rachman, 2021).

Esomeprazole diakui pada tahun 2001 untuk pengobatan penyakit gastroesophageal reflux, tukak lambung pada pasien dengan obat antiinflamasi nonsteroid, serta tukak duodenum yang terikat dengan infeksi *Helicobacter pylori* dan penyakit *Zollinger Sindrom Ellison* (Vardanyan R., 2016).

**2.4.2 Lansoprazole.** Lansoprazole berfungsi dengan prosedur melakukan pengurangan jumlah asam yang diproduksi oleh dinding asam lambung. Dosis lansoprazole yang digunakan dalam pengobatan tukak lambung yakni 15-30 mg setiap hari setiap pagi selama 8 minggu. Pada pasien anak usia 1-11 tahun yang didiagnosis GERD dengan berat badan kurang dari 30 kg, pengobatan jangka pendek dilakukan selama 12 minggu dengan dosis obat yang diberikan 15 mg

sekali sehari. Pada anak usia 12-17 tahun 15 mg sekali sehari selama 8 minggu (Rachman, 2021).

Bentuk sediaan lansoprazol yang ada di Indonesia berupa kapsul serta injeksi. Pada sediaan kapsul memiliki dosis sediaan 30 mg dan diresepkan maksimal 30 kaps/bulan. Serbuk injeksi lansoprazol dengan kekuatan sediaan 30 mg diresepkan maksimal 1-3 ampl/hari. Obat lansoprazole kapsul diberikan saat 1 jam sebelum makan (FORNAS, 2019).

**2.4.3 Omeprazole.** Omeprazole berfungsi dengan prosedur menghambat sekresi asam lambung dengan menghambat pompa proton H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> -ATPase yang terletak pada permukaan sekresi sel parietal lambung. Omeprazole diterapkan guna mengobati heartburn ataupun sakit maag. Dosis omeprazole dapat diminum 20 mg perhari selama 4-8 minggu. Pada anak usia 1-16 tahun yang didiagnosis GERD dengan berat 5-20 kg diberikan dosis 20 mg sekali sehari. Omeprazole paling baik diminum sebelum makan (Rachman, 2021). Sediaan omeprazole di Indonesia berupa kapsul dengan dosis 20 mg, diresepkan maksimal 20 kaps/bulan serta serbuk injeksi dengan dosis 40 mg diresepkan maksimal 1-3 ampl perhari maksimal 3 hari (FORNAS, 2019).

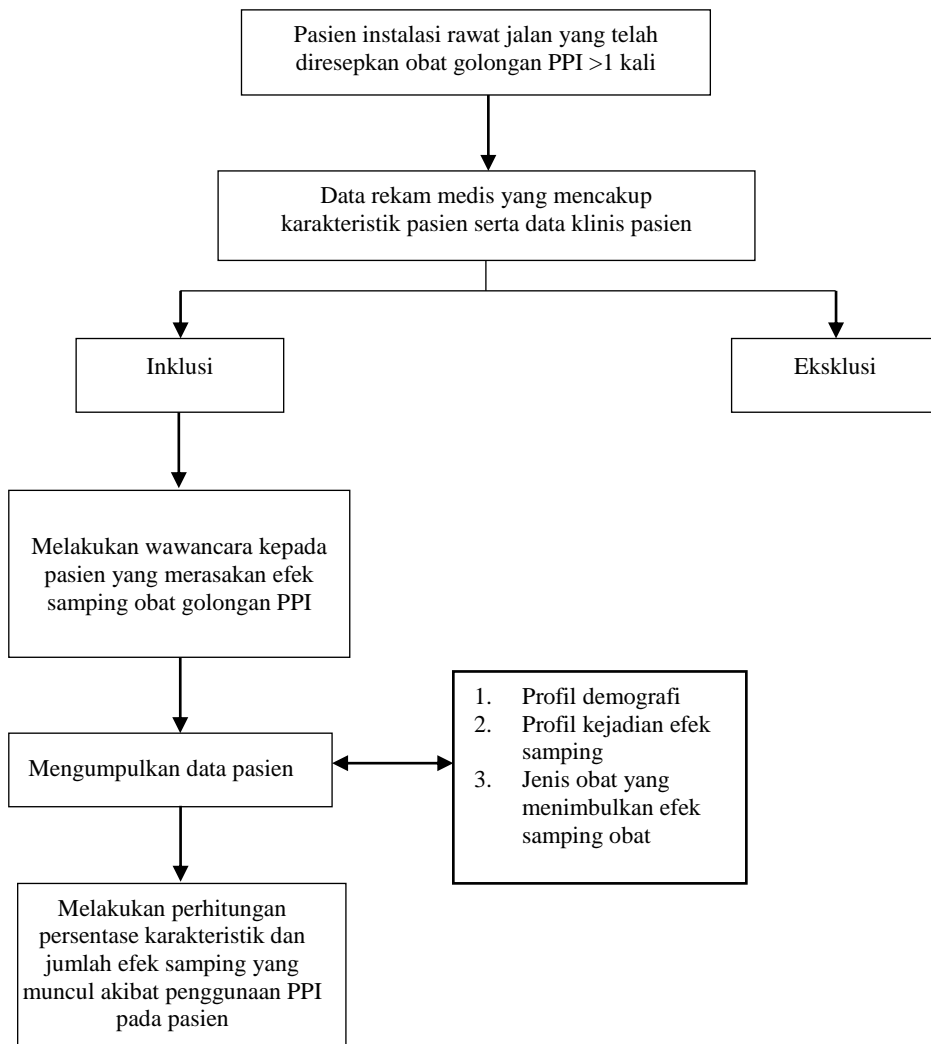
**2.4.4 Pantoprazole.** Pantoprazole berperan untuk mencegah sel mukosa lambung dan mensekresi asam lambung, yang mana produksi asam lambung berkurang (Maton P. N., 2015). Dosis tablet pantoprazole 40 mg sekali sehari selama 8 minggu. Dalam sediaan intravena dengan dosis 40 mg perhari selama 7-10 hari. Pantoprazole tidak disarankan untuk anak-anak di bawah usia 5 tahun, sedangkan dosis pantoprazole untuk anak di atas usia 5 tahun yakni 20-40 mg per hari (Octavia M., et al., 2019). Pantoprazole tersedia pada bentuk tablet 20 mg dan 40 mg, dan 40 mg sebagai larutan injeksi (*Drug Information Handbook* (2012)).

**2.4.5 Rabeprazole.** Rabeprazole efektif menurunkan jumlah asam yang diproduksi lambung. Masalah lambung dan kerongkongan, seperti penyakit refluks asam dan tukak lambung, dapat diobati dengan obat rabeprazole. Untuk mengobati penyakit (GERD), dosis rabeprazole yang dianjurkan adalah 20 miligram (mg) sekali sehari, diminum pada pagi hari setelah sarapan, selama 4-8 minggu. Ada kemungkinan bahwa terapi farmakologis rabeprazole akan diperlukan untuk pengelolaan esofagitis erosif atipikal berulang atau penyakit

refluks gastroesofageal ulseratif pada pasien tertentu. Bentuk sediaan rabeprazole saat ini yakni tablet 20 mg (Aberg et al., 2009).

#### D. Kerangka Pikir

Alur penelitian Monitoring Efek Samping Obat, data dilihat pada gambar berikut :



Gambar 1. Kerangka Pikir

#### E. Landasan Teori

Efek samping obat yakni reaksi yang tidak diinginkan terhadap obat yang terjadi pada dosis normal yang diberikan kepada manusia untuk tujuan diagnosis atau terapi. Ada enam kategori reaksi obat yang

merugikan, dan masing-masing diberi label A, B, C, D, E, dan F. Istilah "Monitoring Efek Samping Obat" mengacu pada pengamatan respon obat yang tidak diinginkan yang terjadi pada dosis biasa untuk penggunaan manusia dengan profilaksis, diagnosis, serta terapi (BPOM & JICA, 2020).

Gejala gastrointestinal yakni gabungan gejala klinis pada saluran pencernaan yang diawali dari mulut, esofagus, lambung, dan usus yang berikatan dengan kelenjar aksesoris pencernaan (kelenjar saliva, pankreas, dan system biliari). Gejala yang muncul umumnya berupa mual, muntah, diare, pembesaran abdomen, kembung dan sendawa, ketidaknyamanan abdomen, gas usus, hematemesis, perubahan pada kebiasaan defekasi, serta karakteristik feses, malaise dan sebagainya (Purbaningsih E., 2020).

*Proton Pump Inhibitor* (PPI) yakni golongan obat yang dapat digunakan dalam terapi gastrointestinal. PPI paling populer dipakai pada beberapa tahun terakhir ini karena kemanan serta tingkat kemampuan untuk mencapai tujuan sangat tinggi (Maria et al., 2019). Jenis – jenis obat golongan PPI yang umum dipakai yakni esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, dan rabeprazole. Efek samping yang disebabkan oleh PPI umumnya yakni sakit kepala, nyeri pada perut, kembung, diare, dan mual. Penggunaan jangka Panjang PPI dapat menyebabkan inflamasi dan mukosa pada lambung dan usus sehingga meningkatnya risiko malnutrisi serta diare (Song H., Zhu J., 2017). Selain itu perubahan pH intralambung dapat mengakibatkan terjadinya kolonisasi bakteri sehingga mengakibatkan infeksi seperti infeksi pernafasan serta infeksi pada jalur gastrointestinal (Katzung, 2017).

## **F. Keterangan Empiris**

Berdasarkan landasan teori, maka diperoleh hasil sementara sebagai berikut :

1. Pola persepan obat golongan *Proton Pump Inhibitor* pada pasien gastrointestinal meliputi esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, dan rabeprazole.
2. Manifestasi obat golongan *Proton Pump Inhibitor* pada pasien gastrointesinal kemungkinan yang terjadi berupa mual, diare, sakit kepala, nyeri pada perut, dan kembung. Dalam jangka panjang dapat



menyebabkan inflamasi dan mukosa pada lambung dan usus. Meningkatnya pH intralambung juga dapat mengakibatkan terjadinya kolonisasi bakteri sehingga menyebabkan infeksi pada jalur gastrointestinal.