

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### A. Telaah Pustaka

#### 1. Tukak Peptik

##### a. Definisi

*Peptic ulcer disease* atau tukak peptik merupakan kerusakan pada dinding mukosa lambung atau duodenum yang meluas melalui mukosa muskularis ke lapisan submukosa yang lebih dalam. Adanya ketidakseimbangan antara faktor defensif dan faktor agresif pada mukosa gastroduodenal yang memicu terjadinya tukak peptik. Faktor defensif diantaranya sekresi bikarbonat, mukus, aliran darah pada mukosa lambung, difusi ion hidrogen pada epitel dan pembaruan pada sel epitel lambung dan faktor agresif yaitu HCl lambung, asam empedu, pepsin, enzim pankreas, infeksi bakteri *H.pylori*, penggunaan obat NSAID dan konsumsi alkohol (Briggs et al., 2015).

##### b. Epidemiologi

Tukak peptik terjadi pada 0,1% hingga 3% dari populasi umum setiap tahun dan prevalensi tukak peptik seumur hidup adalah antara 5% sampai 10%. Tukak peptik mempengaruhi sekitar 10% wanita dan 12% pria dan menghasilkan 4 juta kasus setiap tahunnya di Amerika Serikat. Prevalensi tukak peptik di Indonesia sebesar 6% sampai 15% terutama pada usia 20-50 tahun dengan usia puncak 50-60 tahun (Del, 2014). Menurut data terbaru WHO yang dipublikasikan pada tahun 2020 Penyakit Tukak Peptik Kematian di Indonesia mencapai 2.174 atau 0,13% dari total kematian. Angka kematian disesuaikan usia adalah 1,22 per 100.000 penduduk Indonesia menempati urutan ke 42 di dunia (WHO, 2020). Prevalensi *H.pylori* bervariasi menurut lokasi geografis, kondisi sosial ekonomi, etnis, dan usia. Di Amerika Serikat dan negara industri lainnya, prevalensi *H.pylori* telah menurun dengan angka

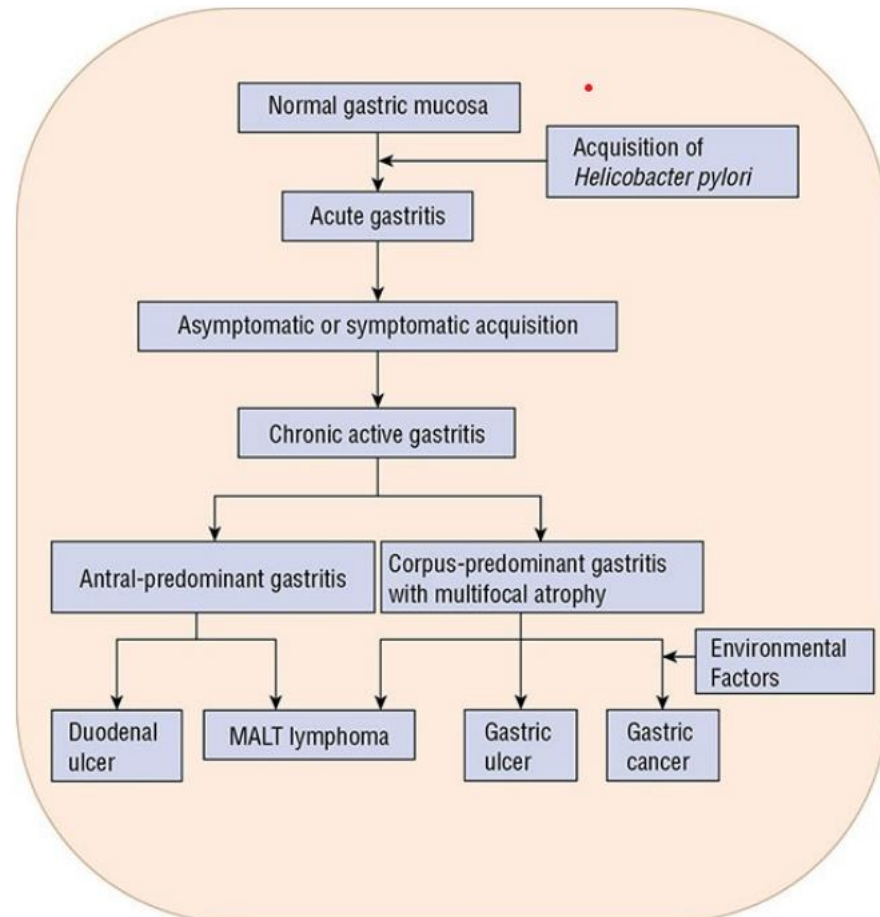
kelahiran berturut-turut dan diperkirakan berkorelasi dengan peningkatan kebersihan dan kondisi hidup dibandingkan dengan negara berkembang (Mentis, Lehours, & Mégraud, 2015; A. F. Peery et al., 2012). Menurut (Nguyen et al., 2015) di Amerika Serikat prevalensi *H.pylori* kira-kira sekitar 30% hingga 40%, tetapi jauh lebih tinggi pada orang dewasa yang berusia lebih tua dari 60 tahun (50%-60%) dibandingkan pada anak-anak yang berusia kurang dari 12 tahun (10%-15%).

c. Etiologi

Secara umum diketahui terdapat tiga penyebab utama tukak peptik, yaitu NSAID, infeksi *H.pylori*, dan kondisi hipersekresi asam seperti *Zollinger-Ellison syndrome*. Terdapat beberapa faktor lainnya yaitu merokok yang dapat meningkatkan sekresi pepsin, faktor psikososial seperti stress, pola kepribadian dan depresi, serta faktor diet seperti kopi, teh, alkohol, dan makanan pedas dapat meningkatkan resiko tukak peptik (Bookstaver et al., 2019). Penyebab utama tukak peptik adalah bakteri *H.pylori* telah dibuktikan pada penelitian yang dilakukan oleh Barry Marshal dan Rovin Warren pada tahun 1982. Bakteri *H.pylori* ditularkan melalui rute orang ke orang melalui kontak gastro-oral (muntah) atau fecal-oral (diare). Organisme ini menyebabkan gastritis pada semua individu yang terinfeksi, tetapi kurang dari 10% yang terinfeksi dapat mengakibatkan PUD simptomatik (Marie A Chisholm-Burns et al., 2016).

d. Patogenesis

Bakteri *H.pylori* dapat menyebabkan gastritis akut dan kronis pada individu yang terinfeksi dan berhubungan dengan komplikasi *GI multiple*, *peptic ulcer disease*, limfoma jaringan limfoid terkait mukosa, dan kanker lambung dapat dilihat pada algoritma gambar 2.1 (Amieva & Peek Jr, 2016; Del, 2014; Kamboj et al., 2017; Lew, 2016; Mentis et al., 2015).



Gambar 2. 1 Patogenesis Infeksi *H.pylori*

Sebagian besar individu yang terinfeksi *H.pylori* tetap asimtomatik, tetapi 10% sampai 20% akan berkembang menjadi PUD selama hidup mereka dan sekitar 1% akan berkembang menjadi kanker lambung. Faktor lingkungan, genetik inang, dan faktor virulensi strain *H.pylori* memainkan peran penting dalam patogenesis PUD dan kanker lambung. Infeksi *H.pylori* meningkatkan risiko perdarahan GI dan tukak lambung hingga 3-7 kali lipat (Chey et al., 2017; Del, 2014; Lew, 2016).

e. Diagnosis

Pengujian untuk infeksi *H.pylori* diindikasikan pada pasien dengan PUD aktif, riwayat PUD yang terdokumentasi atau riwayat reseksi endoskopik kanker lambung dini. Tes diagnostik untuk mendeteksi keberadaan *H.pylori* dapat berupa endoskopi

atau nonendoskopik yang dapat dilihat pada tabel 2.1 (Fashner & Gitu, 2015; Kamboj et al., 2017; Siddique et al., 2018).

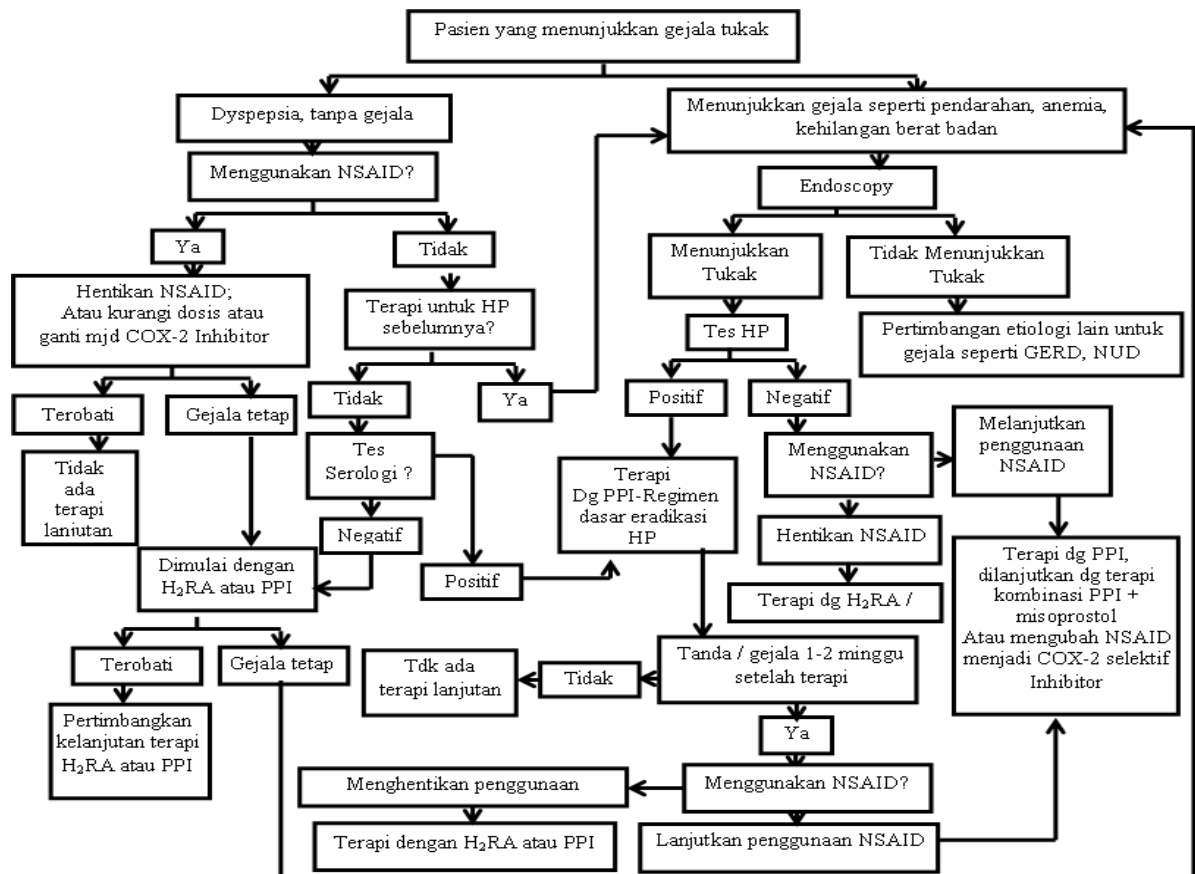
Tabel 2. 1 Pemeriksaan penunjang

| <b>Tes</b>   | <b>Pemeriksaan</b>  | <b>Keterangan</b>  |
|--|---|--|
| <b>Tes Endoskopi</b>                               |   |  |
| Histologi  | Pemeriksaan biologi menggunakan bercak noda atau pewarnaan  | Standar emas, >95% sensitif dan spesifik, memungkinkan mengetahui klasifikasi gastritis, hasilnya tidak langsung, tidak direkomendasikan untuk diagnosis awal, tes untuk infeksi <i>H.pylori</i> aktif   |
| Kultur   | Kultur biopsi   | Diperlukan pengujian sensitivitas untuk menentukan pengobatan yang tepat, 100% spesifik, hasilnya tidak langsung, tidak direkomendasikan untuk diagnosis awal, digunakan saat pengobatan lini kedua gagal, tes untuk infeksi <i>H.pylori</i> aktif |
| <i>Biopsy Rapid Urease</i>                         | <i>H.pylori</i> urease menghasilkan ammonia yang menyebabkan perubahan warna  | Tes pilihan pada endoskopi, >90% sensitif dan spesifik, mudah dilakukan dan hasil yang cepat (biasanya dalam 24 jam), tes untuk <i>H.pylori</i> aktif  |
| Reaksi Rantai <i>Polymerase</i>                    | DNA <i>H.pylori</i> terdeteksi di lapisan lambung   | Tes sangat spesifik dan sensitif, tingkat positif palsu dan negatif palsu yang tinggi  |
| <b>Tes Non Endoskopi</b>                           |   |  |
| Deteksi Antibodi (Berdasarkan Hasil Laboratorium)  | Mendeteksi antibodi terhadap <i>H.pylori</i> dalam serum menggunakan tes ELISA berbasis laboratorium dan teknik aglutinasi lateks | Kurang sensitif dan spesifik dibandingkan tes endoskopi, lebih akurat dari deteksi antibodi secara langsung, tidak dapat menentukan infeksi aktif atau sembuh  |
| Deteksi Antibodi (Dapat Dilakukan Secara Langsung) | Mendeteksi antibodi IgG terhadap <i>H.pylori</i>  | Hasil cepat (dalam 15 menit), tidak dapat menentukan apakah antibodi terkait infeksi aktif atau sembuh, kebanyakan pasien tetap seropositif setidaknya selama 6 bulan sampai 1 tahun setelah eradikasi   |

|                     |  | <i>H.pylori</i>  |
|---------------------|--|--|
| Tes Urea Pernafasan | Pasien meminum kapsul yang terbuat dari isotop karbon dan dikumpulkan CO <sub>2</sub> yang dihembuskan | Untuk infeksi <i>H.pylori</i> aktif, 95% sensitif dan spesifik, hasil memakan waktu sampai 2 hari, penggunaan antibiotik, bismuth, PPI, dan H <sub>2</sub> RA dapat menyebabkan hasil negatif palsu  |
| Antigen Tinja       | Identifikasi antigen <i>H.pylori</i> dalam tinja dengan enzim <i>imunoassay</i>                        | Untuk infeksi <i>H.pylori</i> aktif, sensitivitas dan spesifitas yang sebanding dengan tes urea ketika digunakan untuk diagnosis awal, penggunaan antibiotik, bismuth, PPI, dan H <sub>2</sub> RA dapat menyebabkan hasil negatif palsu, dapat digunakan setelah pengobatan untuk mengkonfirmasi pemberantasan <i>H.pylori</i> |

#### f. Penatalaksanaan Tukak Peptik

Tujuan terapi tukak peptik adalah untuk mengatasi gejala, mengurangi sekresi asam, meningkatkan penyembuhan epitel, mencegah komplikasi terkait ulkus, dan mencegah kekambuhan ulkus. Terapi yang digunakan untuk tukak peptik tergantung pada etiologi ulkus seperti ulkus baru, ulkus berulang, ulkus telah terjadi komplikasi dan ulkus akibat infeksi *H.pylori* atau diinduksi oleh NSAID. Algoritma penatalaksanaan tukak peptik dapat dilihat pada gambar 2.2 (DiPiro et al., 2020).



Gambar 2. 2 Algoritma Tata Laksana Pasien Tukak Peptik

1) Tukak Peptik Tanpa Infeksi *H.pylori*

Jika pada pemeriksaan penunjang pasien negatif infeksi *H.pylori* maka NSAID dihentikan dan pasien diberikan terapi PPI, H<sub>2</sub>RA atau sukralfat yang dapat dilihat pada tabel 2. 2 (DiPiro et al., 2020).

Tabel 2. 2 Dosis Obat Tukak Peptik

| Golongan          | Obat            | Dosis            | Dosis Harian  |
|-------------------|-----------------|------------------|---------------|
| PPI               | Omeprazole      | 40 mg/hari       | 20-40 mg/hari |
|                   | Lansoprazole    | 30 mg/hari       | 15-30 mg/hari |
|                   | Rabeprazole     | 20 mg/hari       | 20-40 mg/hari |
|                   | Pantoprazole    | 40 mg/hari       | 40-80 mg/hari |
|                   | Esomeprazole    | 40 mg/hari       | 20-40 mg/hari |
|                   | Dexlansoprazole | 30-60 mg/hari    | 30-60 mg/hari |
| H <sub>2</sub> RA | Cimetidine      | 300 mg 4x sehari |               |
|                   |                 | 400 mg 2x sehari |               |
| 800 mg/hari       |                 |                  |               |
|                   | Famotidine      | 20 mg 2x sehari  | 20-40 mg/hari |

|               |             |                       |                  |
|---------------|-------------|-----------------------|------------------|
|               |             | 40 mg/hari            |                  |
|               | Nizatidine  | 150 mg 2x sehari      | 150-300 mg/hari  |
|               |             | 300 mg/hari           |                  |
|               | Ranitidine  | 150 mg 2x sehari      | 150-300 mg/hari  |
|               |             | 300 mg/hari           |                  |
| Sitoprotektif | Sukralfat   | 1g 4x sehari          | 2-4 g/hari       |
|               |             | 2g 2x sehari          |                  |
|               | Misoprostol | 100-200 mcg 4x sehari | 400-800 mcg/hari |

## 2) Tukak Peptik Akibat Infeksi *H.pylori*

Tujuan dilakukannya terapi tukak peptik akibat infeksi *H.pylori* adalah untuk membasmi organisme menggunakan rejimen yang mengandung antibiotik yang efektif. Ketergantungan pada terapi tunggal obat asam lambung sebagai alternatif pemberantasan *H.pylori* kurang tepat karena dikaitkan dengan insiden yang lebih tinggi dari kekambuhan ulkus dan komplikasi terkait ulkus. Selain terbukti efektif, pengobatan yang optimal juga harus menyebabkan efek samping minimal, memiliki risiko rendah untuk pengembangan resistensi bakteri, dan hemat biaya. Terapi eradikasi biasanya digunakan untuk tukak peptik akibat infeksi *H.pylori* yang dimana merupakan kombinasi 2-3 antibiotik bersama atau berurutan dimulai dari 3 sampai 14 hari. Pemilihan terapi eradikasi lini pertama yang paling tepat untuk pasien sangat penting. Rejimen pengobatan *H.pylori* disajikan pada Tabel 2.3 (Chey et al., 2017).

Tabel 2. 3 Rekomendasi Terapi Untuk Infeksi *Helicobacter pylori*

| Rejimen                      | Obat (dosis)   | Aturan Pakai | Durasi (hari) |
|------------------------------|--|--------------|---------------|
| <i>Clarithromycin triple</i> | PPI (dosis standar atau ganda)   | 2x sehari    | 14            |
|                              | Clarithromycin (500 mg)<br>Amoxicillin (1g) atau<br>Metrodinazole (500 mg) |              |               |
| <i>Bismuth quadruple</i>     | PPI (dosis standar)  | 2x sehari    | 10-14         |
|                              | Bismuth subcitrate (120-300 mg)<br>atau subsalicylate (300 mg)             | 4x sehari    |               |
|                              | Tetracycline (500 mg)  | 4x sehari    |               |

|                                |  |  |       |
|--------------------------------|--|--|-------|
|                                | Metronidazole (250-500 mg)   | 4x sehari (250 mg)<br>3-4x sehari (500 mg) |       |
| <i>Concomitant</i>             | PPI (dosis standar)<br>Clarithromycin (500 mg)<br>Amoxicillin (1 g)<br>Nitromidazole | 1x sehari                                  | 10-14 |
| <i>Sequential</i>              | PPI (dosis standar) + Amoxicillin (1g)   | 1x sehari                                  | 5-7   |
|                                | PPI, Claryhtromycin (500 mg) + Nitromidazole (500 mg)                                | 1x sehari                                  | 5-7   |
| <i>Hybrid</i>                  | PPI (dosis standar) + Amoxicillin (1g)   | 2x sehari                                  | 7     |
|                                | PPI, Amoxicillin, Clarithromycin (500 mg), Nitroimidazole (500 mg)                   | 2x sehari                                  | 7     |
| <i>Levofloxacin triple</i>     | PPI (dosis standar)  | 2x sehari                                  | 10-14 |
|                                | Levofloxacin (500 mg)  | 1x sehari                                  |       |
|                                | Amoxicillin (1g)   | 2x sehari                                  |       |
| <i>Levofloxacin sequential</i> | PPI (dosis standar atau ganda) + Amoxicillin (1g)                                    | 2x sehari                                  | 5-7   |
|                                | PPI, Amoxicillin, Levofloxacin (500 mg), Nitromidazole (500 mg)                      | 2x sehari                                  | 5-7   |
| <i>LOAD</i>                    | Levofloxacin (250 mg)  | 1x sehari                                  | 7-10  |
|                                | PPI (dosis ganda)  | 1x sehari                                  |       |
|                                | Nitazoxanide (500 mg)  | 2x sehari                                  |       |
|                                | Doxycycline (100 mg)   | 2x sehari                                  |       |

## 2. Infeksi *Helicobacter Pylori*

Penyakit tukak peptik sebagian besar disebabkan oleh infeksi *H.pylori*. Bakteri *H.pylori* merupakan bakteri gram negatif berbentuk spiral, bersifat mikroaerofilik dan memiliki flagela yang terdapat aktivitas urease, katalase, dan oksidase. Faktor-faktor ini memungkinkan bakteri untuk bertahan hidup di lingkungan asam lambung dan menyebabkan infeksi mukosa yang berat, serta respon imun lokal maupun sistemik. Urease bakteri mengubah urea untuk amonia yang menetralkan asam lambung, katalase memungkinkan bakteri bertahan dari oksidasi reaktif oleh fagosit yang mencoba membunuh organisme, tetapi peradangan yang dihasilkan merusak lapisan epitel lambung yang memungkinkan *H.pylori* untuk berkembang. Flagela bakteri memfasilitasi infeksi awal dan memungkinkan kolonisasi mukosa lambung (Kamboj et al., 2017).



### 3. Rasionalitas Pengobatan

Pada penelitian ini terapi pada pasien tukak peptik menggunakan obat pengontrol asam lambung dan pada pasien tukak peptik akibat infeksi *H.pylori* menggunakan kombinasi obat antibiotik dan pengontrol asam lambung. Rasionalitas terapi antibiotik dinilai berdasarkan alur metode *gyssens* dan rasionalitas terapi obat golongan pengontrol asam lambung dinilai dari aspek tepat indikasi, tepat dosis dan tepat durasi berdasarkan guideline *ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection 2017* dan *Lexicomp online up to date*.

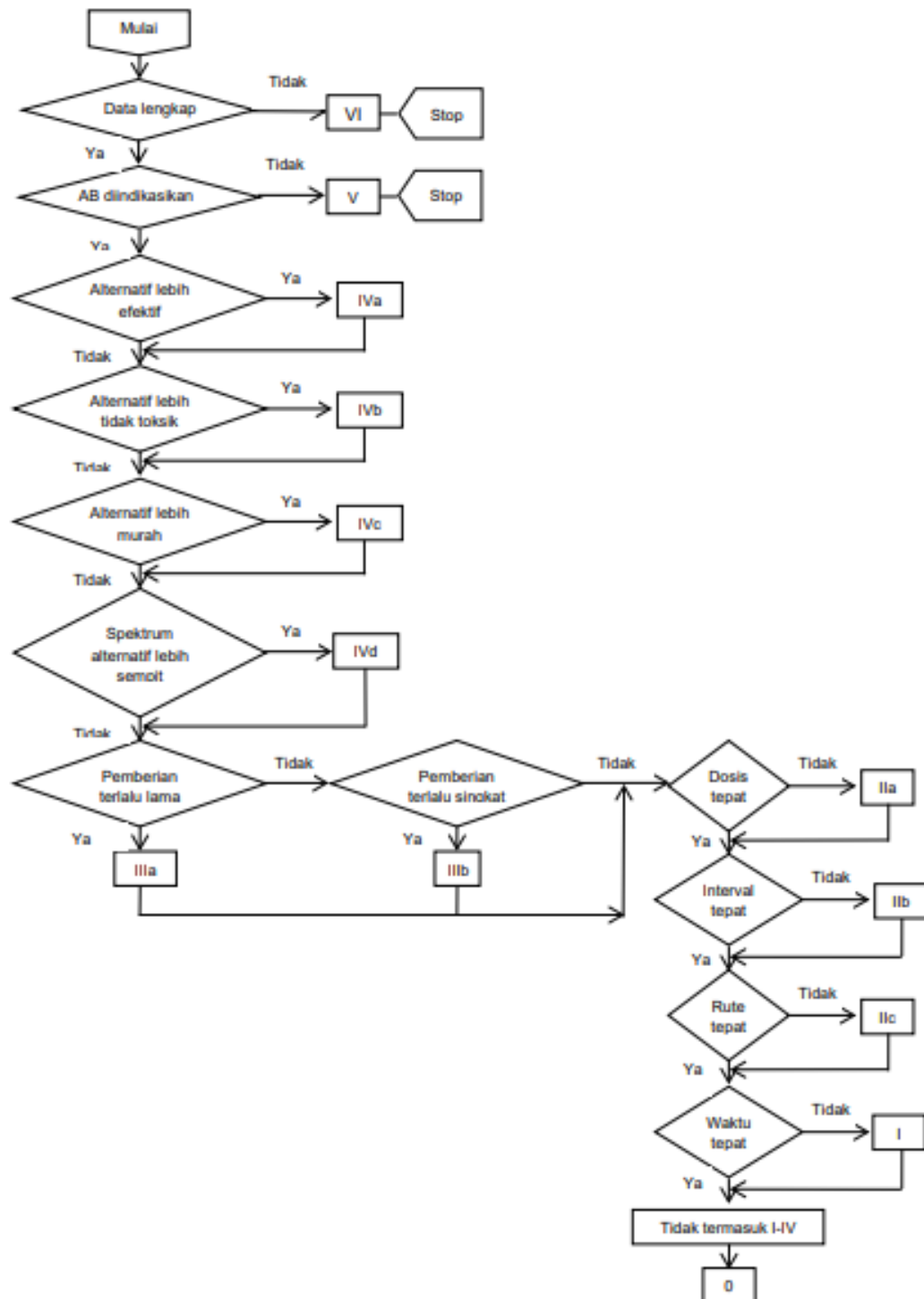
#### a. Rasionalitas terapi antibiotik

Berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia (PERMENKES) No.8 tahun 2015 setiap rumah sakit diwajibkan mempunyai Program Pengendalian Resistensi Antimikroba (PPRA), yaitu upaya yang ditujukan untuk mencegah dan/atau menurunkan adanya kejadian mikroba resisten. Dalam PERMENKES No.8 tahun 2015 digunakan alur penilaian menurut kategori *gyssens* untuk menentukan kategori kualitas penggunaan setiap antibiotik yang digunakan. Pada tahun 1992, Gyssens pertama kali mengembangkan diagram alur untuk mengevaluasi berbagai hal yang berkaitan dengan pemberian antibiotik. Adapun kategori hasil penilaian metode *gyssens* sebagai berikut (Permenkes, 2015) :

- 1) Kategori 0 : Penggunaan antibiotik tepat dan rasional
- 2) Kategori I : Tidak tepat saat (*timing*) pemberian antibiotik
- 3) Kategori IIA : Tidak tepat pemberian antibiotik
- 4) Kategori IIB : Tidak tepat interval pemberian antibiotik
- 5) Kategori IIC : Tidak tepat rute pemberian antibiotik
- 6) Kategori IIIA : Pemberian antibiotik terlalu lama

- 7) Kategori IIIB : Pemberian antibiotik terlalu singkat
- 8) Kategori IVA : Tidak tepat pilihan antibiotik karena ada antibiotik lain yang lebih efektif
- 9) Kategori IVB : Tidak tepat pilihan antibiotik karena ada antibiotik yang lebih aman karena ada antibiotik yang lebih murah
- 10) Kategori IVC : Tidak tepat pilihan antibiotik karena ada antibiotik yang lebih murah
- 11) Kategori IVD : Tidak tepat pilihan antibiotik karena ada antibiotik lain dengan spektrum lebih sempit
- 12) Kategori V : Tidak ada indikasi pemberian antibiotik
- 13) Kategori VI : Data tidak lengkap sehingga penggunaan antibiotik tidak dapat dinilai

Berikut gambar alur metode *gyssesns* (Permenkes, 2015) :



Gambar 2. 3 Alur Metode Gyssens

b. Rasionalitas terapi pengontrol asam lambung

Menurut *World Health Organization* (WHO) bahwa kebanyakan masyarakat sering melakukan pengobatan sendiri. Dalam penggunaan obat yang rasional, syaratnya adalah mendapatkan obat sesuai kebutuhan dengan dosis yang tepat dalam periode waktu yang cukup dan harga yang murah. Berdasarkan Kemenkes obat dikatakan rasional jika memenuhi kriteria sebagai berikut (Kemenkes, 2011) :

1) Tepat Diagnosis

Diagnosis harus ditegakkan dengan tepat. Apabila terjadi kesalahan pada diagnosis maka akan mengakibatkan pengobatan yang diserahkan tidak tepat indikasi dan tidak mencapai efek terapi yang dibutuhkan.

2) Tepat Indikasi

Tepat indikasi yaitu setiap obat harus memiliki terapi yang spesifik sesuai dengan indikasi penggunaannya. Artinya, obat harus digunakan dengan tepat sesuai dengan tujuan terapi yang ditentukan untuk mengatasi kondisi medis atau penyakit tertentu.

3) Tepat Pemilihan Obat

Pemilihan obat harus didasarkan pada diagnosis yang telah ditegakkan secara tepat agar efek terapi yang diharapkan dapat dicapai dan sesuai dengan spektrum penyakit.

4) Tepat Dosis

Ketepatan dosis obat sangat penting dalam mencapai efek terapi yang diinginkan. Pemberian dosis yang tepat akan meminimalkan risiko efek samping yang tidak diinginkan dan memastikan obat bekerja efektif dalam mengatasi kondisi medis yang sedang diobati.

5) Tepat Cara Pemberian

Cara pemberian obat haruslah tepat karena sangat berpengaruh terhadap cara kerja serta efektivitas obat dalam tubuh.

6) Tepat Interval Waktu Pemberian

Interval pemberian obat berpengaruh terhadap ketaatan pasien dalam mengkonsumsi obat sehingga harus dijadikan praktis serta sederhana supaya mudah ditaati oleh pasien, misalnya 3x sehari dengan interval setiap 8 jam.

7) Tepat Durasi

Durasi penggunaan obat harus tepat sesuai indikasi setiap penyakit. Penggunaan obat yang terlalu lama atau terlalu singkat dari yang semestinya akan berdampak terhadap hasil pengobatan.

8) Waspada Terhadap Efek Samping

Penggunaan obat dapat berpotensi menyebabkan efek samping yang tidak diinginkan pada pemberian obat dengan dosis terapi yang tepat. Setiap obat memiliki kemungkinan efek samping yang berbeda-beda, tergantung pada sifat obat, karakteristik individu pasien, interaksi obat lain, dan faktor-faktor lainnya.

9) Tepat Penilaian Kondisi Pasien

Beberapa kondisi klinis khusus harus dipertimbangkan dalam pemberian obat untuk menghindari terjadinya toksisitas obat.

10) Tepat Informasi

Pemberian informasi yang diberikan kepada pasien harus benar dan tepat untuk menunjang keberhasilan terapi pada pasien.

11) Tepat Tindak Lanjut

Pada saat pemberian obat diberikan informasi kepada pasien mengenai upaya tindak lanjut yang akan dilakukan

jika terjadi hal-hal seperti pasien tidak kunjung sembuh atau terjadinya efek samping obat.

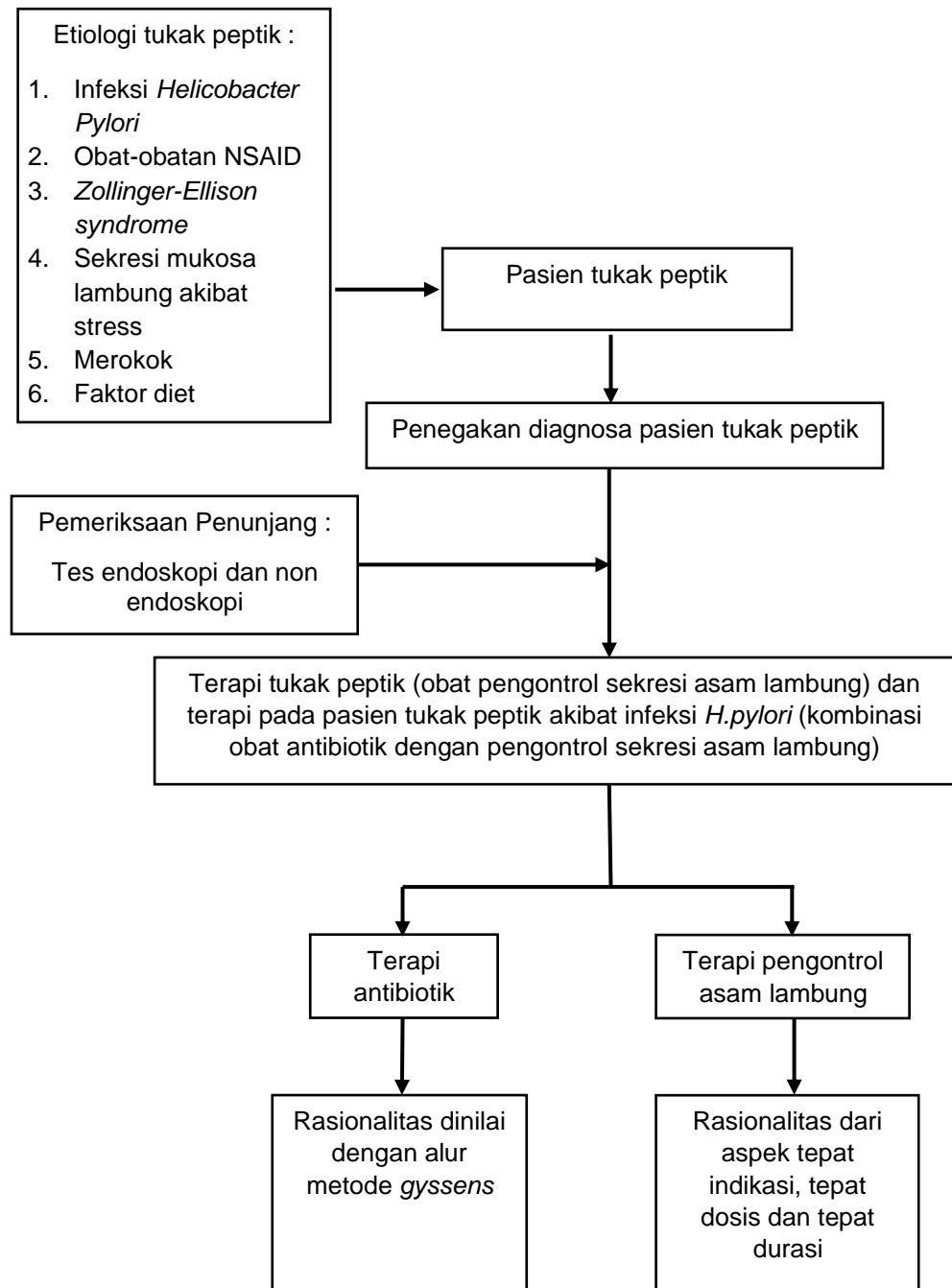
#### 12) Tepat Penyerahan Obat

Untuk memastikan pasien menerima obat dengan benar, proses pengemasan dan penyerahan obat harus dilakukan secara akurat. Hal ini bertujuan agar pasien mendapatkan obat sesuai dengan yang seharusnya, serta mendapatkan informasi yang tepat terkait penggunaan dan dosis obat tersebut.

#### 13) Pasien harus patuh pada perintah pengobatan yang diberikan, ketidakpatuhan pasien biasanya terjadi akibat keadaan berikut :

- Jumlah dan jenis obat yang terlalu banyak
- Interval pemberian obat dalam sehari terlalu sering
- Jenis sediaan obat terlalu beragam
- Pasien tidak memperoleh informasi mengenai cara mengkonsumsi obat
- Adanya efek samping tanpa penjelasan informasi kepada pasien terlebih dahulu

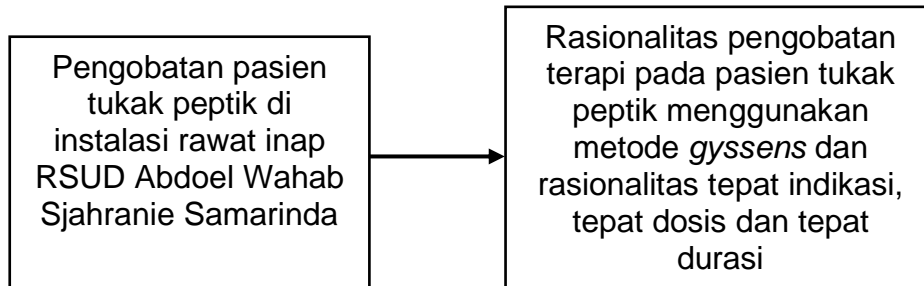
## B. Kerangka Teori Penelitian



Gambar 2. 4 Kerangka Teori Penelitian

### C. Kerangka Konsep Penelitian

Kerangka konsep penelitian merupakan bagian dari kerangka teori yang menjadi panduan dalam pelaksanaan penelitian. Kerangka konsep dalam penelitian ini sebagai berikut:



Gambar 2. 5 Kerangka Konsep Penelitian

### D. Keterangan Empiris

Banyak kasus penyakit tukak peptik yang disebabkan oleh infeksi *H.pylori* diberikan terapi antibiotik dan pengontrol asam lambung sedangkan tukak peptik tanpa adanya infeksi diberikan terapi pengontrol asam lambung saja. Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Wahyu dkk (2018) di RSUD Samarinda diperoleh hasil indikasi tidak diterapi sebanyak 23% dan terapi tanpa indikasi sebanyak 5,7% dan hasil penelitian yang dilakukan oleh Rizqa (2016) diperoleh kerasionalan terapi sebesar 45% tidak tepat obat dan 55% tidak tepat dosis. Maka dari itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui rasionalitas terapi pada pasien tukak peptik agar bisa menjadi acuan dan referensi pada pengobatan selanjutnya.