

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Telaah Pustaka**

##### **1. *Stress Ulcer***

###### **a. Definisi**

*Stress ulcer* adalah gastritis erosif akut yang merupakan komplikasi umum penyakit kritis dan dapat menyebabkan perdarahan saluran cerna bagian atas. *Stress ulcer* meliputi 2 jenis lesi mukosa yaitu lesi yang dangkal dan menyebar di sekitar permukaan mukosa biasanya timbul karena *stress* dan lesi yang menembus submukosa (Spirt dan Stanley, 2006).

###### **b. Etiologi**

Erosif gastritis akut merupakan cedera yang mewakili *stress ulcer* yang berhubungan dengan *stress* (Stollman N dan Spirt MJ, 2005). Stres terkait cedera adalah kerusakan mukosa superfial yang hadir terutama sebagai erosi, sedangkan *stress ulcer* adalah kerusakan mukosa yang menembus submukosa dengan risiko tinggi perdarahan saluran cerna (Spirt MJ, 2006). Kerusakan mukosa telah dilaporkan terjadi selama 24 jam pertama masuk rumah sakit pada 75% hingga 100% pasien di *intensive care unit* (ICU) (Grube, 2007).

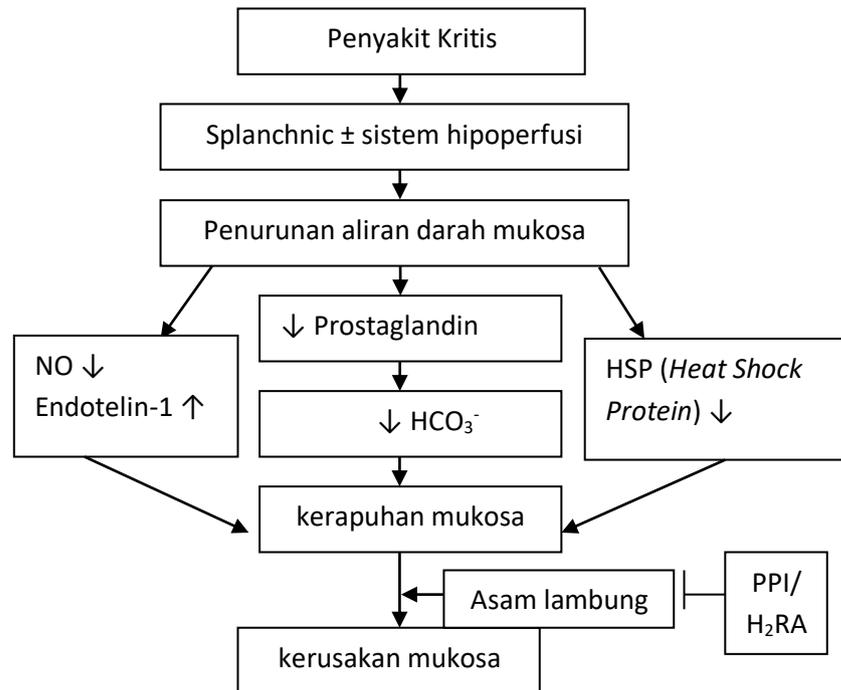
c. Patofisiologi

Penyebab yang mendasari *stress ulcer* adalah hipoperfusi mukosa di saluran cerna bagian atas. Hipoperfusi lambung menyebabkan ketidak seimbangan antara suplai dan permintaan oksigen yang dapat menyebabkan kerusakan mukosa. Bahkan, reperfusi setelah hipoperfusi berkepanjangan dapat menyebabkan iskemia mesenterika non-eksklusif dan kerusakan mukosa (Spirt MJ *et al.*, 2006).

Sebagai akibat dari iskemia, berkurangnya sekresi bikarbonat sehingga berkurangnya kemampuan menetralkan ion hidrogen yang dapat menyebabkan kematian sel dan ulserasi. *Stress ulcer* terjadi ketika terganggunya homeostasis mukosa lambung seperti mekanisme pertahanan sel yang dimediasi oleh prostaglandin dengan mencegah pembentukan ulkus (Silen W, 1990). Serta, perlindungan lambung yang tidak bisa memblokir efek merugikan dari ion hidrogen dan radikal oksigen yang lebih lanjut dapat menyebabkan *stress ulcer* (Spirt MJ *et al.*, 2006).

Hasil penelitian pada hewan oleh Ritchie Jr (1975) menunjukkan bahwa peningkatan kadar asam lambung, garam empedu, dan *iskemia* dapat membentuk lesi pada lambung. Secara mikroskopis, lesi ditandai oleh hilangnya fokus dari *epitel superficial*, koagulasi nekrosis mukosa, dan perdarahan (Lev R,

1971). Lesi ini biasanya tidak melubangi dan cenderung mengeluarkan darah dari permukaan kapiler mukosa (Vorder B, 1990).



**Gambar 1.** Patofisiologi *stress ulcer* dan alasan penggunaan rutin PPI/H2RAs di ICU. **NO**: nitric oxide; **PPI**: Proton Pump Inhibitor; **H2RA**: Histamin 2 Receptor Antagonis ; **HSP**: Heat-Shock Protein ; **HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>** : Bikarbonat. Adaptasi dari Buedgens et al., 2016.

a. Hipoperfusi splanknik

Penyakit kritis pada pasien yang masuk ke ICU (*Intensive Care Unit*) misalnya trauma, shock berat, luka bakar dan sepsis dapat berkontribusi untuk terjadinya hipoperfusi pada daerah splanknik, yang memiliki peran utama dalam patogenesis *Stress ulcer* karena penyakit mukosa. Penurunan aliran darah *visceral*

yang signifikan dapat terjadi bahkan ketika sirkulasi sistemik dapat dijaga, dan pengukuran konvensional terhadap oksigenasi jaringan sistemik mungkin tak secara akurat menggambarkan oksigenasi di daerah saluran cerna. pH intramuskular yang dapat diukur dengan menggunakan tonometri lambung adalah penanda kecukupan oksigen di saluran pencernaan bagian atas dan digunakan dalam percobaan pengaturan untuk menilai besarnya iskemia di daerah hipoperfusi (Stollman dan Metz 2005).

*b. Underlying illness*

Penyakit kritis sering ditandai dengan hipotensi dan hipovolemia, yang secara langsung dapat berkontribusi untuk hipoperfusi lambung. Selain itu, pasien sakit kriti sering menunjukkan respon inflamasi yang melibatkan pelepasan sitokin yang juga dapat mengakibatkan hipoperfusi (Stollman dan Metz, 2005).

*c. Ventilasi Mekanik*

Ventilasi mekanis dapat mempengaruhi hemodinamik sistemik, terutama dengan ventilator yang berpotensi seperti volume pasang surut atau tekanan *endexpiratory* tinggi positif (PEEP). PEEP tinggi mengurangi venakembali dan mengurangi preload, yang pada gilirannya dapat mengurangi output (Co) dan mengakibatkan hipoperfusi *splanchnik*. PEEP mempromosikan

plasma-renin-angiotensin-aldosteron serta pelepasan katekolamin, yang juga dapat berkontribusi terhadap hipoperfusi *splanchnik*. Ventilasi mekanis dengan volume pasang surut besar akhir-expiratory tekanan telah ditunjukkan pada hewan untuk mempromosikan pelepasan sitokin paru, yang dapat masuk ke sirkulasi sistemik dari paru, berpotensi menyebabkan hipoperfusi *splanchnik* (Stollman dan Metz, 2005).

d. Terapi yang digunakan di ICU

Obat yang diberikan kepada pasien di ICU dapat memiliki efek merusak pada fungsi saluran cerna, terutama efek bila dengan ventilasi mekanis. Opiat dan sedatif, seperti benzodiazepin, dapat mengurangi motilitas usus dan merusak vena kembali. Agen lain yang dapat berkontribusi terhadap komplikasi saluran cerna termasuk vasopresor dan antibiotik. Secara teoritis, setiap obat yang mengakibatkan penurunan denyut jantung, atau CO dapat mengurangi aliran darah mesenterik dan menempatkan pasien sakit kritis pada risiko pengembangan SRMD (Stollman dan Metz, 2005).

#### d. Faktor resiko

**Tabel 1.** Faktor resiko yang berhubungan dengan *stress ulcer*

Type	Faktor resiko	ASHP	Stanford	USP
Independent	1.Koagulopati (termasuk koagulopati yang diinduksi oleh obat): jumlah trombosit <50.000 mm <sup>3</sup> , INR >1.5, atau PTT > 2x nilai control.	V	V	V
	2.Kegagalan pernapasan: penggunaan ventilasi mekanik ≥ 48 jam.	V	V	V
Lain-lain	1. Cidera sumsum tulang belakang.	V	-	-
	2. Multiple trauma: trauma berkelanjutan ke lebih dari satu wilayah tubuh.	V	V	V
	3. Gagal hati: tingkat bilirubin total >5 mg/dL, AST >150 U/L (3x ULN), atau ALT > 150 U/L (3x ULN).	V	V	V
	4. Cidera termal >35% dari luas permukaan tubuh.	V	V	-
	5. Hepatektomi parsial.		V	-
	6.Cidera kepala dengan Glasgow coma skor ≤10 atau ketidakmampuan untuk mematuhi perintah sederhana.	V	V	V
	7. CKD	V	V	V
	8. Riwayat ulserasi lambung atau perdarahan selama setahun sebelum masuk	V	V	V
	9.Sepsis/ <i>shock sepsis</i> : penggunaan <i>vasopressor</i> dan/ kultur mikrobiologi positif/ infeksi yang dicurigai	V	V	V
	10. Tinggal di ICU >1 minggu	V	V	-
	11. Antikoagulan	-	-	V
	12. Terapi kortikosteroid dosis tinggi			
	a. Hidrokortison 250 mg			
	b. Metil prednisolon 50 mg	V	V	V
c. Prednison 60 mg				
d. Dexamethason 10 mg				
13. Terapi Antiplatelet	V	V	V	
14. Hipotensi	-	-	V	

Dari *American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) Guideline* & Laddan Mohebbi *et al.*, 2009, *USP*, dan *Stanford Hospital clinic stress ulcer prophylaxis guidelines 2015*. ALT: alanin aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; INR: international normalized ratio; PTT: partial thromboplastin time; ULN: upper limit normal.

#### e. Tatalaksana Terapi *Stress Ulcer*

Pencegahan perdarahan terkait *stress ulcer* merupakan strategi yang efektif pada pasien yang berisiko *stress ulcer* di ICU. Hal ini dapat dilakukan dengan mencegah iskemia lambung atau cedera karena asam lambung. Meskipun konsentrasi asam lambung tinggi bukan hanya faktor satu-satunya yang berkontribusi pada *stress ulcer*, pengendalian produksi asam lambung pada pasien yang berisiko dapat melindungi episode perdarahan (Silen W, 1980).

Sebuah metaanalisis uji klinis oleh Cook *et al* (1996) melaporkan bahwa berbagai terapi profilaksis seperti antasid, sukralfat, dan reseptor histamin2 antagonis (H2RAs) dapat mengurangi kejadian perdarahan secara klinis dibandingkan dengan tidak diberi profilaksis. Dengan demikian, agen yang melindungi mukosa lambung dari asam, baik meminimalkan cedera dari asam yang dihasilkan atau dengan menghambat sekresi asam, memiliki peran penting dalam pencegahan pendarahan karena *stress ulcer*.

Pasien yang memerlukan profilaksis dengan faktor risiko yang dapat berkembang menjadi *stress ulcer* menurut (*Practice Management Guidelines For Stress Ulcer Prophylaxis*) :

##### 1. Rekomendasi Level 1

Profilaksis direkomendasikan pada semua pasien dengan:

- a. Ventilator mekanik

- b. Koagulopati
  - c. Traumatic brain injury
  - d. Luka bakar parah
2. Rekomendasi Level 2, Profilaksis dianjurkan untuk semua pasien ICU dengan:
- a. Multi-trauma
  - b. Sepsis
  - c. Gagal ginjal akut
3. Rekomendasi Level 3, Profilaksis dianjurkan untuk semua pasien ICU dengan:
- a. ISS > 15
  - b. Pemakaian Steroid dosis tinggi (>250 mg hidrokortison atau setara sehari).

Ada beberapa agen yang digunakan sebagai profilaksis *stress ulcer* menurut (*Practice Management Guidelines For Stress Ulcer Prophylaxis*), yakni :

1. Rekomendasi Level 1
  - a. Tidak ada perbedaan antara H2 antagonis, sitoprotektif agen, dan beberapa pompa proton inhibitor.
  - b. Antasid tidak boleh digunakan sebagai *profilaksis* ulkus stres.

2. Rekomendasi Level 2
  - a. Senyawa yang mengandung aluminium tidak boleh digunakan pada pasien dialisis.
3. Rekomendasi Level 3
  - a. Pemberian enteral saja mungkin tidak cukup untuk profilaksis *stress ulcer*.

Durasi pemberian profilaksis menurut (*Practice Management Guidelines For Stress Ulcer Prophylaxis*):

1. Rekomendasi Level 1
  - a. Tidak ada rekomendasi tingkat 1
2. Rekomendasi Level 2
  - a. Selama penggunaan ventilasi mekanis atau perawatan unit perawatan intensif
3. Rekomendasi Level 3
  - a. Hingga mampu mentoleransi nutrisi enteral.

Berikut adalah agen profilaksis *stress ulcer*, yakni:

1. Antasida

Antasida bekerja secara langsung dengan menyangga atau menetralkan asam lambung. Dalam penelitiannya Hasting *et al* (1978) menemukan bahwa dalam sakit kritis pasien berisiko mengalami ulkus lambung dan perdarahan, frekuensi perdarahan berkurang secara signifikan ketika terapi antacid

dititrasi untuk menjaga pH di atas 3,5. Hasilnya menunjukkan 2 pasien (4%) pada kelompok yang menerima antasid mengalami perdarahan dibandingkan dengan 12 pasien (25%) dalam kelompok yang tidak menerima profilaksis ( $P < 0,005$ ). Namun, kenyataan bahwa agen-agen ini perlu diberikan setiap 1 atau 2 jam untuk mencapai netralisasi asam yang adekuat membuat penggunaannya menjadi rumit.

## 2. Sukralfat

Sukralfat melindungi mukosa lambung dari asam lambung yang melekat pada sel epitel dan membentuk pelindung, tetapi tidak memiliki aktivitas penetral asam. Digunakan untuk pencegahan *stress ulcer*, telah terbukti lebih efektif daripada tidak menggunakan profilaksis dalam mengurangi perdarahan, tetapi tidak lebih efektif daripada plasebo, antasida, dan H<sub>2</sub>RA dalam mengurangi tingkat perdarahan secara klinis (Cook DJ *et al.*, 1998).

## 3. H<sub>2</sub>RA

H<sub>2</sub>RA menghambat sekresi asam lambung dengan memblok Reseptor-H<sub>2</sub> dari sel parietal dengan selektif (Silen W, 1980). H<sub>2</sub>RA secara signifikan lebih baik daripada plasebo, antasid, dan sukralfat dalam mengurangi kejadian perdarahan signifikan secara klinis. Berbagai antagonis histamin<sub>2</sub>-reseptor

(H<sub>2</sub>RA) dapat digunakan untuk profilaksis perdarahan *stress ulcer* di ICU. H<sub>2</sub>RA yang tersedia tidak sama kuatnya dalam menghalangi tindakan histamine pada sel parietal. Simetidin adalah yang paling tidak ampuh, ranitidin dan nizatidin lebih kuat, dan famotidin adalah yang paling kuat (Peura DA, 1985 & Jones RH, 1978).

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

Lima jenis proton pump inhibitor (PPI) tersedia di Amerika Serikat: omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, rabeprazol, dan pantoprazol. Asam lambung diproduksi dan diatur oleh mekanisme dalam sel parietal. Pengangkutan H<sup>+</sup> oleh pompa proton, H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> -ATPase adalah mediator yang mendasarinya dan langkah terakhir dalam pengaturan sekresi asam lambung. *Proton Pump Inhibitor* (PPI) menghambat sekresi asam lambung yang diinhibisi spesifik oleh pompa proton H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> -ATPase pada permukaan sekresi sel parietal. PPI mampu meningkatkan atau mempertahankan intragastrik pH di atas 6 (Modlin IM, 1998).

Adapun efek samping yang mungkin terjadi pada penggunaan obat golongan *Proton Pump Inhibitor* (PPI) seperti gangguan saluran cerna (seperti mual, muntah, nyeri lambung, kembung, diare dan konstipasi), sakit kepala dan pusing. Efek

samping yang kurang sering terjadi diantaranya adalah mulut kering, insomnia, mengantuk, malaise, penglihatan kabur, ruam kulit dan pruritus. Efek samping lain yang dilaporkan jarang atau sangat jarang terjadi adalah gangguan pengecap, disfungsi hati, udem perifer, reaksi hipersensitivitas (termasuk urtikaria, angioedema, bronko-spasmus, anafilaksis), fotosensitivitas, demam, berkeringat, depresi, nefritis interstitial, gangguan darah (seperti leukopenia, leukositosis, pansitopenia, trombositopenia), artralgia, mialgia dan reaksi pada kulit (termasuk sindroma Stevens- Johnson, nekrolisis epidermal toksik, *bullous eruption*). Penghambat pompa proton, dengan mengurangi keasaman lambung, dapat meningkatkan risiko infeksi saluran cerna (PIONAS).

**Tabel 2.** *Pharmacokinetic property of proton pump inhibitor*

Parameter	Omeprazole 20 mg	Lansoprazole 30 mg	Pantoprazole 40 mg	Rabeprazole 20 mg	Esomeprazole
T <sub>max</sub> (hr)	1p4	1.2-2.1	2p4	3p5	1.0-3p5
C <sub>max</sub> ( $\mu$ mol/L)	0.23-23.2	1.62-3.25	2.87-8.61	1.14	2.1-2.4(20mg), 4.7-5.1(40mg).
AUC( $\mu$ mol- hr/L)	0.58-3.47	4.6-13.5	5.22-13.04	2.22	4.2 (20mg), 12.6 (40mg).
V (L/Kg )	0.13-0.35	0.4	0.15		0.22-0.26
CL (mL/ min)	400-620	400-650	90-225		160-330
T <sub>1/2</sub> (hr)	0.5-1.2	0.9-2.1	0.8-2.0	0.6-1.4	1.3-1.6

**C<sub>max</sub>:** konsentrasi plasma maksimum; **T<sub>max</sub>:** waktu untuk mencapai konsentrasi maksimum; **AUC<sub>24</sub>:** area dibawah kurva kosentrasi plasma setelah 24 jam; **T<sub>1/2</sub> :** waktu paruh; **V:** Volume distribusi; **Cl:** clearance. Dari Shi S, Klotz U, 2008.

a. Omeprazol

Pada penelitian yang dilakukan oleh Liang CC *et al* (2011) pada pasien dialisis yang diberikan terapi omeprazol membutuhkan lebih sedikit transfusi darah dan dosis eritropoetin dibandingkan pasien kelompok kontrol. Selain itu penggunaan profilaksis omeprazol terbukti efektif untuk menurunkan kejadian *stress ulcer* di antara pasien MHD tanpa penggunaan aspirin atau warfarin secara teratur.

Sebuah penelitian kelompok paralel membandingkan pasien yang diacak untuk menerima omeprazol 20 mg per hari atau plasebo sebagai ko-terapi dengan pengobatan NSAID yang sedang berlangsung, lebih dari 6 buland 19 pusat spesialis di Irlandia, Hungaria, Perancis, Inggris dan Amerika Serikat. Seratus enam puluh sembilan pasien yang memakai NSAID secara teratur, dan hasil dari penelitiannya yakni Omeprazol merupakan agen yang efektif untuk profilaksis gastroduodenal pada pasien yang memakai NSAID. Efek utamanya adalah untuk mengurangi laju perkembangan ulkus lambung dan duodenum.

b. Esomeprazol

Pada penelitian yang dilakukan oleh Lihong Cui *et al* (2015) Sebanyak 102 pasien trauma dengan perdarahan ulkus stres secara acak dibagi menjadi 2 kelompok: 52 pasien pada kelompok dosis tinggi yang menerima 80 mg esomeprazol intravena, dan kemudian 8 mg/jam infus kontinyu selama 3 hari; 50 pasien pada kelompok dosis konvensional yang menerima 40 mg natrium esomeprazol intravena sekali setiap 12 jam selama 72 jam.

Hasil dari penelitiannya menyatakan bahwa kedua dosis esomeprazol intravena memiliki efek hemostatik yang baik pada perdarahan *stress ulcer* pasien trauma. Esomeprazol dosis tinggi

lebih baik untuk hemostasis. Menurut Lou *et al* (2018) mengemukakan bahwa esomeprazol efektif dalam mencegah perdarahan saluran cerna atas pada pasien yang sakit kritis.

c. Lansoprazol

Lansoprazol adalah PPI kedua yang tersedia di Amerika Serikat. Ditoleransi dengan baik, dan efek samping yang mirip dengan PPI lainnya. Efek samping yang paling sering terjadi adalah sakit kepala dan diare (Collin-Jones, 1993).

d. Rabeprazol

Rabeprazol adalah PPI ketiga yang memiliki onset  $H^+$  yang cepat, inhibisi  $K^+$ -ATPase. Seperti pantoprazol, rabeprazol memiliki efek minimal pada sistem enzim CYP dan tidak menunjukkan potensi untuk interaksi obat yang signifikan (Bensancom M *et al*, 1997).

e. Pantoprazol

Pantoprazol adalah PPI keempat yang disetujui di Amerika Serikat. Ada beberapa bukti bahwa pantoprazol memiliki sifat farmakologis yang menyebabkan durasi efikasi antisekretori (Huber R *et al.*, 1995). Di antara PPI, pantoprazol memiliki pH aktivasi terendah dan stabilitas tertinggi di bawah kondisi pH asam lambung sedang (Huber R *et al.*, 1995; Kromer W *et al.*, 1998). Pantoprazol diperkirakan memiliki efek

selektifitas yang tinggi pada lambung dan kemungkinan berinteraksi dengan pompa ion yang rendah pada jenis sel lainnya dari sel parietal.

Fakta bahwa pantoprazol yang diketahui tidak memiliki interaksi obat, mungkin karena afinitasnya yang rendah terhadap Enzim CYP, membuatnya sebagai PPI paling spesifik. Pantoprazol, selain potensinya yang tinggi dan ketersediaan dalam bentuk intravena, membuatnya cocok baik sebagai profilaksis *stress ulcer* di ICU (Zech K *et al.*, 1996 ; Kromer W *et al.*, 1990; Simon WA *et al.*, 1991).

## **B. Landasan Teori**

*Stress ulcer* digambarkan sebagai kondisi kontinum mulai dari kerusakan mukosa *superficial* sampai kerusakan mukosa fokal mendalam (Spirt MJ, 2004). *Stress ulcer* biasanya terdapat pada pasien yang sakit kritis atau penyakit serius seperti pembedahan, trauma, sepsis, luka bakar yang parah, dll. Dalam kurun waktu 24 jam dari penerimaan pasien di *intensive care unit* (ICU) (Cook DJ *et al.*, 1998).

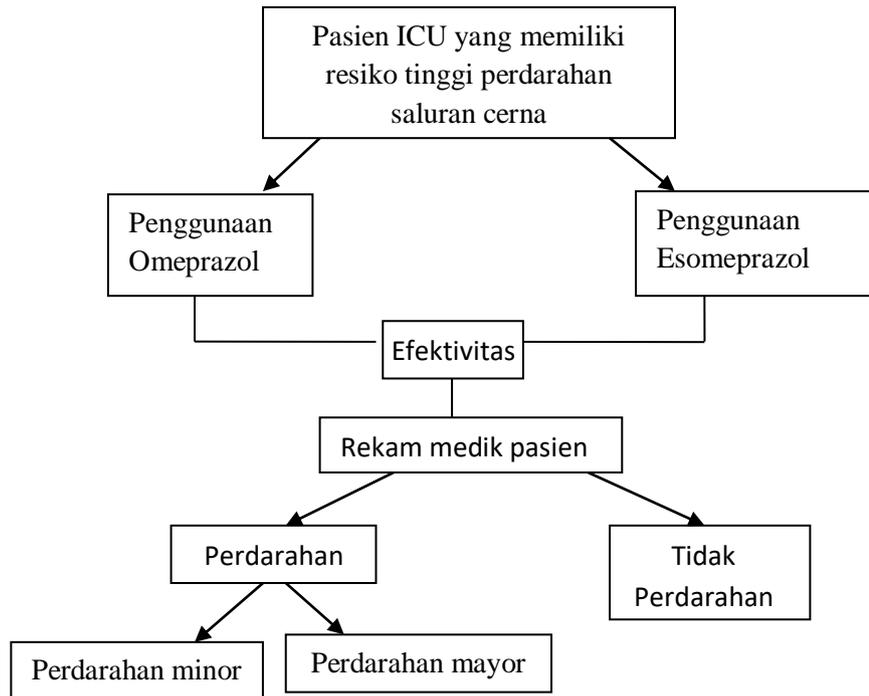
*Stress ulcer* merupakan faktor yang dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas pada pasien kritis di ICU (Tabefaar H, 2012). *Stress ulcer* pada pasien ICU juga dapat menambah biaya pengobatan dengan meningkatkan lama rawat pasien di rumah sakit (Cook DJ *et al.*,

1998). Maka dari itu penggunaan agen penekan asam lambung untuk profilaksis *stress ulcer* telah menjadi terapi umum yang diberikan di ICU (Sesler JM, 2007).

Tujuan utama terapi klinis *stress ulcer* adalah untuk mencegah perdarahan. Perawatan pencegahan saat ini strategi menggunakan antagonis reseptor histamin-2 (H2RAs), *proton pump inhibitor* (PPI) dan sukralfat. H2RA dan PPI menekan sekresi asam. Sukralfat memberikan penghalang sebagai pelindung terhadap asam lambung di sistem saluran cerna.

Omeprazol adalah PPI generasi tertua dan PPI yang paling banyak digunakan, juga termurah. Meski tidak ada perbedaan yang berarti antara PPI dalam menyembuhkan penyakit, esomeprazol merupakan PPI generasi baru, telah terbukti lebih efektif dalam memberantas *H. pylori* dan dalam penyembuhan esofagitis berat dibandingkan dengan PPI lainnya. Pada tabel diatas hasil dari penelitian oleh Minner PJr (2003) disebutkan bahwa esomeprazol memiliki durasi penghambatan asam lambung lebih lama dibandingkan PPI lainnya.

### C. Kerangka Konsep Penelitian



**Gambar 2.** Kerangka Konsep penelitian

### D. Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini adalah efektivitas pada penggunaan esomeprazol lebih baik dibandingkan dengan omeprazol sebagai profilaksis *stress ulcer* di ICU.