

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Helicobacter pylori adalah bakteri Gram negatif berbentuk spiral dan berflagel yang memiliki aktivitas *urease*, *katalase* dan *oksidase* yang membantu bakteri dapat bertahan hidup dilingkungan asam lambung. Bakteri *Helicobacter pylori* memiliki enzim *urease* yang dapat membantu mengubah urea menjadi amonia. Amonia bersifat basa sehingga dapat menetralkan asam lambung. Aktivitas *katalase* dapat membantu bakteri bertahan dari reaksi oksidasi fagosit, tetapi peradangan yang dihasilkan dapat merusak lapisan epitel lambung (Dipiro *et al.*, 2020). Penularan bakteri *Helicobacter pylori* melalui rute orang ke orang, terutama melalui kontak *gastro-oral* (muntah) atau *fecal-oral* (diare) (Dipiro *et al.*, 2020). Tanda dan gejala seseorang yang terinfeksi *Helicobacter pylori* meliputi *dyspepsia*, kembung, dan mual atau muntah (Chew *et al.*, 2017).

Infeksi *Helicobacter pylori* merupakan salah satu infeksi bakteri kronis paling umum pada manusia yang mempengaruhi sekitar 4,4 miliar orang di seluruh dunia (Hooi *et al.*, 2017). *Helicobacter pylori* telah menginfeksi sekitar 50% populasi dunia dengan kasus paling sering terjadi pada negara berkembang yang prevalensinya diperkirakan sekitar 80% (Kotilea, Bontems and Touati, 2019). Hal ini dikarenakan keadaan sosial ekonomi dan faktor kebersihan yang rendah serta perbedaan etnis dan kelompok usia di negara berkembang. Prevalensi infeksi *Helicobacter pylori* pada orang dewasa mendekati 90% sedangkan pada anak-anak prevalensinya lebih tinggi (Ozbey *et al.*, 2017). Indonesia sebagai negara terpadat keempat di dunia dengan prevalensi infeksi *Helicobacter pylori*

dan resistensi antibiotik yang tinggi sehingga penyakit ini merupakan masalah penting di Indonesia (Miftahussurur *et al.*, 2017).

Patofisiologi bakteri ini sangat kompleks yang terdiri dari tiga proses penting yaitu kolonisasi, pelepasan sel-sel imunitas dan induksi penyakit (Pop *et al.*, 2022). Proses kolonisasi disebabkan oleh berbagai enzim agresif seperti *fosfolipase*, *urease*, *mucinase*, *peptidase*, dll. Selanjutnya bakteri akan menempel pada mukosa lambung dan mengeluarkan eksotoksin berbahaya yaitu *Cytotoxin associated antigen A* (CagA) dan *vacuolating cytotoxin A* (VacA). Protein immunogenik *Helicobacter pylori* ini menginduksi reaksi inflamasi yaitu dengan gastritis neutropilik, yang menyebabkan timbulnya manifestasi klinis dari infeksi. Proses ini diperantarai oleh faktor inang, termasuk IL-1 β , IL-6, IL-7, IL-8, IL-17, dan IL-18, interferon gamma, limfosit T dan sel – sel fagosit (Brito *et al.*, 2019). Infeksi pada lambung karena bakteri *Helicobacter pylori* dapat menimbulkan gastritis akut dan kronis yang dapat berkembang menjadi *peptic ulcer disease* (PUD), *mucosa-associated lymphoid tissue* (MALT), dan kanker lambung (Dipiro *et al.*, 2020). Oleh karena itu, keberhasilan eradikasi sangat penting untuk pencegahan primer dan sekunder penyakit tukak lambung serta keganasan penyakit pada lambung (Chew *et al.*, 2017).

Antibiotik adalah terapi utama untuk eradikasi *Helicobacter pylori*, namun efektivitasnya rendah karena penggunaan antibiotik untuk *Helicobacter pylori* hanya efektif pada saat bentuk vegetatif, sedangkan kelangsungan hidup dan pertumbuhan *Helicobacter pylori* sangat tergantung pada efek *urease* pada pH lambung. *Helicobacter pylori* memasuki fase replikasi vegetatif pada pH netral (6-7) sedangkan pada pH asam (3-6) berubah menjadi bentuk *coccoid* yang resisten terhadap antibiotik. Oleh karena itu, meningkatkan pH lambung dengan menambahkan *proton pump inhibitor* (PPI) saat terapi dengan antibiotik

perlu diberikan, karena penekanan asam yang tidak kuat dapat membuat beberapa bakteri dalam bentuk non-replikasi sehingga tidak rentan terhadap antibiotik (Ierardi *et al.*, 2019).

Terapi berbasis PPI telah menurun dari >90% pada tahun 1990-an ke tingkat saat ini <70%. Faktor lain yang menyebabkan penurunan signifikansi PPI dalam eradikasi *Helicobacter pylori* adalah onset aksi farmakologis yang lambat (membutuhkan lebih dari 75-100 jam untuk mencapai efek penghambatan asam lambung yang maksimal), PPI tidak stabil dalam asam lambung manusia, adanya permasalahan yang variasi dalam *polimorfisme* genetik metabolisme sitokrom P450 (CYP)2C19 (Ierardi *et al.*, 2019). Berdasarkan beberapa alasan tersebut maka pengembangan agen penurunan sekresi asam lambung yang kuat sangat diinginkan untuk meningkatkan tingkat eradikasi *Helicobacter pylori* (Maruyama *et al.*, 2017).

Vonoprazan adalah obat penekan asam baru seperti PPI yang mana termasuk dalam kelompok $H^+/K^+-ATPase$, namun tidak seperti PPI, Vonoprazan adalah penghambat $H^+/K^+-ATPase$ yang bersifat reversibel. Vonoprazan tergolong dalam kelas terapi P-CABs yang digunakan sebagai efek *antisecretory* utama untuk mengatasi kebutuhan yang tidak terpenuhi terkait manajemen penyakit yang berhubungan dengan asam (Domingues *et al.*, 2022). Pada penelitian Ierardi *et al.* (2019), dijelaskan bahwa Vonoprazan memiliki efek penghambatan sekitar 300 kali lebih kuat dari Lansoprazole. Pernyataan ini juga dilatarbelakangi oleh beberapa alasan yang menunjukkan bahwa Vonoprazan lebih unggul dibandingkan PPI yaitu Vonoprazan kuat dalam penghambatan sekresi asam, Vonoprazan memiliki onset aksi yang cepat, tidak dipengaruhi oleh *polimorfisme* CYP2C19, keamanan yang lebih baik dan tolerabilitas yang lebih baik. Vonoprazan dengan cepat diserap setelah pemberian oral dengan

konsentrasi plasma puncak (Tmax) terjadi dalam 2 jam setelah dosis sekali sehari dan waktu paruh eliminasi rata – rata (T1/2) 7-8 jam (Mulford *et al.*, 2021). Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa Vonoprazan pada dosis ≥ 20 mg dapat ditoleransi dengan baik dan memiliki onset yang cepat (<4 jam) dan durasi aksi yang lama (24 jam). Penelitian ini membuktikan bahwa Vonoprazan merupakan penghambat sekresi asam lambung yang efektif dengan durasi aksi yang cepat dan lebih lama dari pada PPI (Sakurai *et al.*, 2015).

Efek samping obat yang terjadi karena penggunaan Vonoprazan dengan penggunaan PPI dalam meningkatkan eradikasi *Helicobacter pylori* tidak jauh berbeda. Pada penggunaan jangka pendek, Vonoprazan tidak menunjukkan adanya efek samping yang bermasalah. Namun, ketika Vonoprazan digunakan untuk keperluan jangka panjang dapat menyebabkan terjadinya hipergastrinemia, pneumonia, pertumbuhan bakteri pada usus halus yang berlebihan dan infeksi *Clostridium* (Chey *et al.*, 2022; Rawla *et al.*, 2018). Hasil penelitian lain mengenai efek samping Vonoprazan menunjukkan bahwa frekuensi terjadinya kelainan fungsi hati pada pasien yang menggunakan Vonoprazan (0%) lebih rendah dibandingkan dengan pasien yang menggunakan Lansoprazole (0,9%) (Domingues *et al.*, 2022). Dilaporkan bahwa meskipun Vonoprazan aman untuk eradikasi *Helicobacter pylori*, masih perlu dilakukan pemantauan karena penggunaan jangka panjang (>10 tahun) sangat berpotensi terjadi hiperplasia sel endokrin dan tumor karsinoid. Seperti masalah PPI, pertumbuhan bakteri yang berlebihan diusus akan terjadi karena hilangnya perlindungan yang diberikan oleh asam lambung (Sugano, 2018). Kejadian efek samping obat secara keseluruhan pada lini pertama adalah 34,0% pada Vonoprazan dan 41,1% pada Lansoprazole, efek samping yang terjadi adalah diare, ruam kulit, nasofaringitis dan disgeusia. Tidak ada perbedaan efek samping yang

signifikan antara Vonoprazan dan Lansoprazole. Walaupun Murakami *et al.* (2016) menjelaskan tidak ada perbedaan efek samping obat yang signifikan antara PPI dan Vonoprazan, Suzuki *et al.* (2016) menjelaskan bahwa kejadian ruam kulit secara signifikan lebih tinggi pada terapi dengan Vonoprazan dibandingkan PPI. Penyelidikan lebih lanjut diperlukan untuk mengklarifikasi efek buruk Vonoprazan pada terapi eradikasi *Helicobacter pylori*.

Penelitian lain yang dilakukan Shinozaki *et al.* (2016) secara retrospektif meninjau catatan medis dari 573 pasien positif *Helicobacter pylori* dengan *triple therapy* yang menggunakan Rabeprazole 10 mg, Lansoprazole 30 mg, Esomeprazole 20 mg dan atau Vonoprazan 20 mg. Hasil penelitian menunjukkan terapi dengan Vonoprazan lebih unggul dibandingkan Lansoprazole dan Rabeprazole (Vonoprazan 83%, Lansoprazole 66%, dan Rabeprazole 67%; $p < 0,01$). Namun, berbeda dengan Esomeprazole, pada penelitian ini Esomeprazole (87%) dilaporkan memiliki tingkat eradikasi yang lebih tinggi dibandingkan Vonoprazan (85%) pada pasien dengan riwayat atrofi lambung berat, sedangkan pada pasien dengan riwayat atrofi lambung ringan dijelaskan tingkat eradikasi Esomeprazole dan Vonoprazan memiliki persamaan yang signifikan yaitu 83%.

Berdasarkan fakta yang telah disebutkan maka pemilihan dan penggunaan terapi eradikasi *Helicobacter pylori* yang tepat dan rasional menentukan keberhasilan pengobatan dalam memperbaiki dan meningkatkan eradikasi *Helicobacter pylori*. Hasil penelitian terdahulu yang telah diuraikan penulis pada latar belakang diatas menjelaskan bahwa informasi mengenai efektivitas dan efek samping Vonoprazan terhimpun masih bervariasi maka kajian literatur ini perlu dilakukan untuk memastikan apakah Vonoprazan benar-benar lebih unggul dibandingkan dengan obat

golongan lain seperti PPI konvensional. Tujuan lainnya yaitu untuk mengumpulkan data yang bermanfaat dan memberikan informasi yang akurat mengenai efektivitas dan efek samping Vonoprazan kepada klinisi dalam mengambil keputusan terkait pemilihan terapi Vonoprazan untuk pasien terinfeksi *Helicobacter pylori* yang tepat dan rasional.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana efektivitas penggunaan Vonoprazan pada pasien yang terinfeksi *Helicobacter pylori* berdasarkan parameter persentase tingkat eradikasi setelah terapi?
2. Bagaimana kejadian efek samping penggunaan Vonoprazan pada pasien yang terinfeksi *Helicobacter pylori*?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui dan mengkaji efektivitas Vonoprazan sebagai terapi pada pasien terinfeksi *Helicobacter pylori* berdasarkan parameter persentase tingkat eradikasi setelah terapi.
2. Untuk mengetahui dan mengkaji kejadian efek samping obat Vonoprazan sebagai terapi pada pasien terinfeksi *Helicobacter pylori*.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Bagi Instansi Pelayanan Kesehatan
Diharapkan hasil penelitian dapat memberikan gambaran tentang pengobatan pasien dan dijadikan sebagai bahan pertimbangan bagi petugas kesehatan untuk menentukan keputusan dengan melihat efektivitas dan keamanan Vonoprazan sehingga dapat

meningkatkan kualitas pelayanan dan keberhasilan terapi pada pasien terinfeksi *Helicobacter pylori*.

2. Bagi Fakultas

Diharapkan hasil penelitian dapat menambah wawasan bagi para mahasiswa dan dosen serta dapat dijadikan sebagai bahan referensi bagi peneliti selanjutnya.

3. Bagi Peneliti

Dapat menambah pengetahuan dan pengalaman dalam proses pembelajaran sebagai seorang farmasis melalui pelaksanaan kajian literatur tentang efektivitas obat Vonoprazan pada pasien yang terinfeksi *Helicobacter pylori*.