

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Geriatri

##### 2.1.1 Pengertian Geriatri

Menurut *World Health Organization* (WHO), lansia adalah seseorang yang telah memasuki usia 60 tahun keatas. Lansia ialah kelompok umur pada manusia yang telah memasuki tahapan akhir dari fase kehidupannya. Kelompok yang dikategorikan lansia akan mengalami suatu proses yang disebut *Aging Process* atau proses penuaan. Pasien Geriatri merupakan pasien lanjut usia dengan multi penyakit dan/atau gangguan akibat penurunan fungsi organ, psikologi, sosial, ekonomi dan lingkungan yang membutuhkan pelayanan kesehatan secara terpadu (Maylasari *et al.*, 2019).

##### 2.1.2 Batasan – Batasan Geriatri

Menurut *World Health Organization* (WHO) lansia meliputi (Nasrullah, 2016):

1. Usia pertengahan (*middle age*) antara usia 45 sampai 59 tahun
2. Lanjut usia (*elderly*) antara usia 60 sampai 74 tahun
3. Lanjut usia tua (*old*) antara usia 75 sampai 90 tahun
4. Usia sangat tua (*very old*) diatas usia 90 tahun

#### 2.2 Perubahan Farmakokinetika dan Farmakodinamika

Pada usia lanjut terjadi perubahan farmakokinetika dan farmakodinamik. Ada beberapa bukti pada lansia bahwa terjadi perubahan respon obat, diantaranya: perubahan pada jumlah reseptor, perubahan pada afinitas reseptor, perubahan pasca reseptor, dan kerusakan yang berkaitan dengan usia pada mekanisme homeostatik (Sukandar *et al.*, 2011).

## 2.2.1 Farmakokinetika

Perubahan farmakokinetika yang terjadi karena adanya penurunan kemampuan absorpsi yang disebabkan oleh perubahan dari saluran gastrointestinal, perubahan distribusi terkait dengan penurunan cardiac output dan ikatan protein-obat, perubahan metabolisme karena penurunan fungsi hati dan ginjal, serta penurunan laju ekskresi karena terjadinya penurunan fungsi ginjal. Prinsip farmakokinetika harus diterapkan untuk menentukan dosis optimal obat untuk pasien dengan gagal ginjal (Munar dan Brophy, 2013).

### 2.2.1.1 Absorpsi

Kebanyakan obat digunakan secara oral yang berhubungan dengan fisiologi pencernaan dan dapat mempengaruhi penyerapan obat. Untungnya, sebagian besar obat diserap melalui difusi pasif, dan perubahan fisiologis yang berkaitan dengan usia tampaknya memiliki sedikit pengaruh pada bioavailabilitas obat. Beberapa obat memerlukan transportasi aktif untuk penyerapan, sehingga bioavailabilitas mereka dapat dikurangi (misalnya, kalsium dalam pengaturan hypochlorhydria) (Starner *et al.*, 2008).

### 2.2.1.2 Distribusi

Distribusi obat dalam tubuh tergantung pada faktor-faktor seperti aliran darah, plasma protein yang mengikat, dan komposisi tubuh, yang masing-masing dapat diubah dengan usia. Misalnya, volume distribusi obat yang larut dalam air menurun, sedangkan obat lipofilik menunjukkan peningkatan volume distribusi. Perubahan volume distribusi dapat memiliki dampak langsung pada jumlah obat yang harus diberikan sebagai *loading dose* (Starner *et al.*, 2008).

### 2.2.1.3 Metabolisme

Hati adalah organ utama yang bertanggung jawab untuk metabolisme obat, termasuk reaksi fase I (oksidatif) dan fase II (konjugatif). Karakteristik yang paling luar biasa dari fungsi

hati pada orang dewasa yang lebih tua adalah peningkatan variabilitas antar individu dibandingkan dengan kelompok usia lainnya. Data menunjukkan bahwa penurunan metabolisme pada lansia berhubungan dengan fase I (Starner *et al.*, 2008).

#### **2.2.1.4 Eliminasi**

Ekskresi ginjal adalah rute utama dari eliminasi untuk banyak obat. Usia berhubungan dengan perubahan fungsi ginjal. Perubahan fungsi ginjal diantaranya penurunan aliran darah ginjal, ukuran organ, filtrasi glomerular dan fungsi tubuler, semuanya merupakan perubahan yang terjadi dengan tingkat yang berbeda pada lanjut usia. Kecepatan filtrasi glomerular menurun sekitar 1% per tahun dimulai pada usia 40 tahun. Perubahan-perubahan tersebut mengakibatkan beberapa obat dieliminasi lebih lambat pada lanjut usia.

#### **2.2.2 Farmakodinamika**

Farmakodinamika adalah pengaruh obat terhadap tubuh dimana obat akan menimbulkan rentetan reaksi biokimiawi dalam sel mulai dari reseptor sampai efektor (Martono dan Pranarka, 2014). Sensitivitas jaringan terhadap obat juga mengalami perubahan sesuai pertambahan umur seseorang. Mempelajari perubahan farmakodinamik lansia lebih kompleks dibanding farmakokinetiknya karena efek obat pada seseorang pasien sulit dikuantifikasi; di samping itu bukti bahwa perubahan farmakodinamik itu memang ada harus dalam keadaan bebas pengaruh efek perubahan farmakokinetik. Perubahan farmakodinamik dipengaruhi oleh degenerasi reseptor obat di jaringan yang mengakibatkan kualitas reseptor berubah atau jumlah reseptornya berkurang (Martono dan Pranarka, 2014).

### **2.3 Drug Related Problems Pada Lansia**

Obat yang digunakan oleh orang dewasa yang lebih tua dapat menyebabkan kualitas hidup membaik namun juga ditemukan hasil yang negatif yang timbul karena masalah yang berhubungan dengan obat yang

disebut *Drug Related Problem* (DRP). DRP merupakan kejadian atau keadaan yang tidak dihendaki atau diinginkan yang sering dialami oleh pasien yang melibatkan pada terapi pengobatan yang bersifat aktual dan potensial yang akan mempengaruhi *outcome* kesehatan (Lorensia *et al.*, 2011)

Faktor-Faktor terjadinya DRP pada lansia diantaranya:

**a. Polifarmasi**

Polifarmasi didefinisikan sebagai penggunaan bersamaan beberapa obat-obatan melebihi dari obat yang diindikasikan secara klinis (Starner *et al.*, 2008). Studi penggunaan obat yang didefinisikan polifarmasi menunjukkan bahwa sering terjadi pada 55% sampai 59% dari pasien rawat jalan yang lebih tua. Penggunaan beberapa obat sangat terkait dengan ADR. Polifarmasi juga bermasalah karena dapat meningkatkan risiko sindrom geriatri (misalnya, jatuh, penurunan kognitif), berkurang status fungsional dan biaya kesehatan (Starner *et al.*, 2008).

**b. *Inappropriate Prescribing***

*Inappropriate Prescribing* (IP) merupakan resep dari farmakoterapi yang memiliki potensi risiko penggunaan lebih besar daripada manfaat klinis (O'Sullivan *et al.*, 2013). Fenomena ini terjadi umumnya pada pasien rawat jalan yang lebih tua, seperti yang dicontohkan oleh satu studi dimana 92% dari pasien menggunakan setidaknya satu atau lebih obat yang tidak sesuai berdasarkan tinjauan klinis dengan penggunaan kriteria eksplisit. Studi menggunakan kriteria eksplisit menemukan bahwa 15% dan 21% lansia yang tinggal di komunitas mengambil satu atau lebih obat yang memiliki dosis, durasi, duplikasi atau masalah interaksi obat. Jadi IP sendiri dapat didefinisikan sebagai resep obat yang harus dihindari karena memiliki risiko yang lebih besar dari pada manfaat (Starner *et al.*, 2008).

**c. *Underuse***

*Underuse* didefinisikan sebagai kelalaian dari terapi pengobatan yang diindikasikan untuk pengobatan atau pencegahan penyakit. Risiko *underuse* sering terjadi pada populasi usia dan meningkat dengan

bertambahnya usia (Meid *et al.*, 2015). *Underuse* memiliki hubungan penting dengan hasil kesehatan negatif pada orang dewasa yang lebih tua, termasuk cacat fungsional, kematian dan penggunaan layanan kesehatan (Starner *et al.*, 2008).

#### d. Kepatuhan Pengobatan

Menurut WHO, kepatuhan pengobatan ialah sejauh mana seseorang menggunakan obat sesuai dengan rekomendasi yang disepakati dari penyediaan layanan kesehatan. Kepatuhan pasien dalam menggunakan obat merupakan salah satu faktor yang akan menentukan keberhasilan suatu terapi pada pasien (Halim, 2015). Tingkat prevalensi ketidakpatuhan obat pada orang dewasa yang lebih tua berkisar antara 40% sampai 80% (rata-rata sekitar 50%). pasien yang lebih tua mungkin juga tidak mematuhi dikarenakan kemungkinan efek samping, ketidakmampuan untuk membaca label pada produk atau bahkan kurangnya pemahaman penuh dengan informasi tentang resep obat (Starner *et al.*, 2008).

### 2.4 Kriteria STOPP

Kriteria *Screening Tool of Older Person's Prescriptions* (STOPP) dibuat untuk melengkapi beberapa kekurangan yang ditemukan pada kriteria *Beers*, antara lain pada kriteria *Beers* ditemukan beberapa daftar obat yang telah usang dan tidak lagi tersedia di Eropa (D. O'Mahony *et al.*, 2010).

Berdasarkan panduan ini, kriteria STOPP merupakan draf baru untuk kriteria *Inappropriate Prescribing* (IP) pada geriatri bahwa:

- a. Mereka harus menangkap contoh kasus umum dan penting yang berpotensi terjadinya *Inappropriate Prescribing* (IP)
- b. Mereka harus diatur sesuai dengan sistem fisiologis, seperti halnya dengan sebagian besar formularium obat
- c. Mereka harus memberikan perhatian khusus untuk obat yang mempengaruhi pasien lansia yang berisiko jatuh
- d. Mereka harus memberikan perhatian khusus untuk penggunaan opiat pada orang tua

- e. Duplikasi pada resep dalam obat satu golongan (missal dua penghambat ACE atau dua inhibitor pompa proton) harus diperhatikan
- f. Kesalahan yang berpotensi serius dari kelalaian peresepan pada orang tua harus ditangani
- g. Kriteria harus mewakili pandangan consensus dari panel ahli dalam resep pada orang tua.

**Tabel 2.1 STOPP: Screening Tool of Older Person's Prescriptions**

<b>Drug name or class (+ examples)</b>	<b>+ Condition</b>	<b>= Risk / reason</b>
<b>Cardiovascular</b>		
Digoxin >125µg/day	Low GFR	<i>Toxicity</i>
Diuretic (monotherapy)	Hypertension	<i>Safer, more effective alternatives</i>
Thiazides (bendroflumethiazide)	Gout	<i>Exacerbation of gout</i>
Non-cardioselective Beta-blocker (propranolol, carvedilol, sotalol etc)	Wheeze (COPD/asthma)	<i>Bronchospasm</i>
Beta blocker + verapamil	Any	<i>Heart block</i>
Diltiazem or verapamil	Heart failure	<i>Exacerbation of heart failure</i>
Calcium channel blockers	Chronic constipation	<i>Exacerbation of constipation</i>
Aspirin + Warfarin	Without gastro-protection	<i>Gastrointestinal bleeding</i>
Dipyridamole (monotherapy)	Stroke	<i>No evidence for efficacy</i>
Aspirin	Peptic ulcer	<i>Bleeding</i>
	>150mg/day	<i>Bleeding, no evidence for increased efficacy</i>

	Without arterial occlusive disease	<i>Not indicated</i>
	Dizziness, without stroke as cause	<i>Not indicated</i>
Warfarin >6 months	1 <sup>st</sup> deep vein thrombosis	<i>No proven benefit</i>
Warfarin >12 months	1 <sup>st</sup> pulmonary embolus	<i>No proven benefit</i>
Aspirin, clopidogrel, dipyridamole or warfarin	Any bleeding disorder	<i>Bleeding</i>
<hr/> <b>Central Nervous System &amp; Psychotropics</b> <hr/>		
Tricyclic antidepressants (amitriptyline, imipramine etc)	Cognitive Impairment	<i>Worsening cognitive impairment</i>
	Glaucoma	<i>Exacerbation of glaucoma</i>
	Cardiac arrhythmia	<i>Pro-arrhythmic effects</i>
	Constipation	<i>Exacerbation of constipation</i>
	+ Opiate or calcium channel blocker	<i>Severe constipation</i>
Benzodiazepines >1 month	Prostatism or urinary retention	<i>Urinary retention</i>
	Any	<i>Prolonged sedation, confusion, impaired balance, falls</i>
Neuroleptics >1 month (haloperidol,	If used as hypnotics	<i>Confusion, hypotension, extrapyrami</i>

risperidone etc)		<i>dal side effects, falls</i>
	Parkinsonism	<i>Extra-pyramidal symptoms</i>
Prochlorperazine & chlorpromazine	Epilepsy	<i>Lower seizure threshold</i>
Anticholinergics (Prochlorperazine, orphenadrine, trihexyphenidyl)	To treat extra-pyramidal side-effects of neuroleptics	<i>Anticholinergic toxicity</i>
Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs, fluoxetine etc)	Current or <2 months Hyponat raemia	<i>Further hyponatraemia</i>
Old antihistamines (cyclizine, chlorpheniramine, alimemazine etc)	>1 week use	<i>Sedation &amp; anticholinergic side effects</i>
Constipating drugs (Loperamide or codeine phosphate)	Unexplained diarrhoea	<i>Delayed diagnosis, exacerbate constipation + overflow diarrhoea, toxic megacolon in inflammatory bowel disease, delayed recovery in unrecognised gastroenteritis</i>
	Severe infective gastroenteritis	<i>Exacerbation or protraction of infection</i>

Prochlorperazine (Stemetil) or metoclopramide	Parkinsonism	<i>Exacerbating parkinsonism</i>
High dose proton pump inhibitor > 8 weeks	Peptic Ulcer	<i>Dose reduction or earlier discontinuation indicated</i>
Anticholinergic antispasmodics (hyoscine, atropine)	Chronic constipation	<i>Exacerbation of constipation</i>
<hr/> <b>Chest</b> <hr/>		
Theophylline (monotherapy)	COPD	<i>Safer, more effective alternatives</i>
Systemic corticosteroids (instead of inhaled)	COPD	<i>Unnecessary exposure to longterm side-effects</i>
Ipratropium (nebulised)	Glaucoma	<i>Exacerbation of glaucoma</i>
<hr/> <b>Musculoskeletal</b> <hr/>		
Non-steroidal anti-inflammatory without gastric protection	Peptic ulcer /gastrointestinal bleeding	<i>Peptic ulcer relapse</i>
Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (ibuprofen, naproxen, diclofenac etc)	Mod-severe hypertension	<i>Exacerbation of hypertension</i>
	Heart failure	<i>Exacerbation of heart failure</i>
	>3 months in mild osteoarthritis	<i>Simple analgesics preferable &amp; usually as effective for pain relief</i>
	Chronic kidney disease	<i>Deterioration in renal function</i>

	+ Warfarin	<i>Gastrointestinal bleeding</i>
Corticosteroids (>3 months, monotherapy)	Rheumatoid Arthritis	<i>Major side-effects</i>
NSAIDs or colchicine	To prevent gout	<i>Allopurinol first choice prophylactic drug in gout</i>
<hr/> <b>Urogenital</b> <hr/>		
Bladder antimuscarinics (oxybutinin, tolterodine, solifenacin etc)	Cognitive impairment	<i>Increased confusion, agitation</i>
	Glaucoma	<i>Exacerbation of glaucoma</i>
	Constipation	<i>Exacerbation of constipation</i>
	chronic prostatism	<i>Urinary retention</i>
Alpha-blockers (doxazosin, tamsulosin, terazosin etc)	Male & urinary incontinence >1 daily	<i>Urinary frequency &amp; worsening of incontinence</i>
	Long-term urinary catheter	<i>Not indicated</i>
<hr/> <b>Endocrine</b> <hr/>		
Glibenclamide or chlorpropamide	Type 2 diabetes mellitus	<i>Prolonged hypoglycaemia</i>
Beta-blockers (atenolol, bisoprolol etc)	Hypoglycaemia 1 per month	<i>Masking hypoglycaemic symptoms</i>
Oestrogens	Breast cancer	<i>Recurrence</i>
	Venous thromboembolism	<i>Recurrence</i>
Oestrogens without progestogen	Intact uterus	<i>Endometrial cancer</i>

---

**Falling**


---

Benzodiazepines	Recurrent falls disorder	<i>Sedative, may cause reduced sensorium, impair balance</i>
Neuroleptic drugs	Recurrent falls disorder	<i>Gait dyspraxia, parkinsonism</i>
First generation antihistamines	Recurrent falls disorder	<i>Sedative, may impair sensorium</i>
Vasodilator antihypertensives (hydralazine, minoxidil, sildenafil etc)	>20mmHg drop in systolic blood pressure	<i>Syncope, falls</i>
Long-term opiates	Recurrent falls disorder	<i>Drowsiness, postural hypotension, vertigo</i>

---

**Analgesia**


---

Long-term strong opiates	Mild-moderate pain	<i>World Health Organisation analgesic ladder not observed</i>
Regular opiates >2 weeks + no laxative	Constipation	<i>Severe constipation</i>
Long-term opiates	Dementia + not palliative +  not managing specific pain syndrome	<i>Exacerbation of cognitive impairment</i>

---

<b>Any duplicate drug class</b>	
Any	<i>Optimisation of monotherapy within a single drug class should be observed prior to considering a new class of drug</i>

## 2.5 *Potentially Inappropriate Medications (PIMs)*

*Potentially Inappropriate Medications (PIMs)* yaitu pengobatan yang berpotensi tidak tepat. PIM adalah obat-obat yang harus dihindari atau dapat digunakan dengan hati-hati pada pasien geriatri yang berusia > 65 tahun (Syuaib *et al.*, 2015). PIMs dapat didefinisikan sebagai obat-obat yang berasosiasi dengan peningkatan risiko reaksi obat yang tidak dikehendaki, yang harus dihindari pada populasi geriatri (Abdullah *et al.*, 2015). *Potentially Inappropriate Medications (PIMs)* diasumsikan ketika risiko efek samping melebihi manfaat klinis yang diharapkan, terutama ketika terapi alternatif yang lebih aman atau lebih efektif tersedia untuk kondisi yang sama.

Faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian PIMs (Holmes, 2012):

### 1. Usia

Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa dengan bertambahnya usia, prevalensi penyakit meningkat, dan menghasilkan proporsi yang lebih besar dari obat yang diresepkan.

### 2. Jenis Kelamin

Secara umum, wanita mengonsumsi lebih banyak obat daripada pria, dengan prevalensi polifarmasi yang lebih tinggi daripada pria. Beberapa penelitian menyebutkan gender merupakan sebagai faktor risiko polifarmasi berlebihan. Dalam kategori lanjut usia, risiko relatif untuk polifarmasi untuk wanita dibandingkan pria tidak sama, dan tidak

ada faktor gender umum untuk orang lansia (geriatri) yang dapat diidentifikasi.

3. Jumlah obat

Akibat adanya beberapa penyakit pada lansia, dalam pengobatan jumlah obat seringkali menjadi salah satu faktor terjadinya PIMs. Selain itu, adanya penurunan fungsi biologis tubuh yang berperan dalam proses farmakokinetik telah menurun. Hal ini menjadi penyebab kemungkinan besar obat akan menumpuk di dalam tubuh dan terjadi keracunan (Maryam *et al*, 2008).

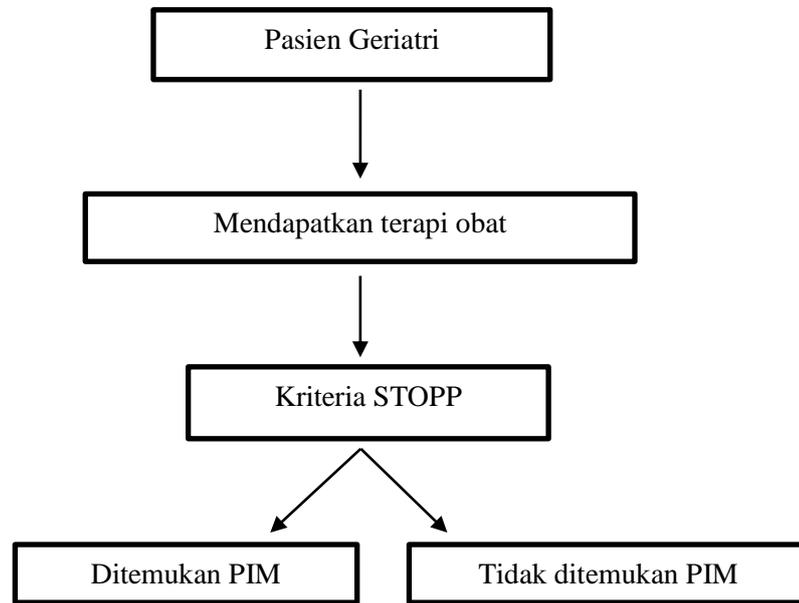
4. Komorbiditas

Komorbiditas adalah suatu keadaan ketika seseorang menderita dua penyakit atau lebih dalam satu waktu (Joewana, 2005). Pasien lansia sangat rentan terjadinya riwayat obat tidak dikehendaki (ROTD), karena kompleksnya pengobatan, tingginya komorbiditas, adanya faktor penurunan fungsi yang berhubungan dengan gangguan metabolisme obat dan kekurangan gizi (Wulandari *et al*, 2016).

5. Lama Rawat

Faktor yang mempengaruhi untuk terjadinya efek samping obat adalah dosis obat, frekuensi pemberian obat, genetika pasien, profil farmakokinetika pasien dan fungsi organ (Hidayat *et al*, 2016). Lama perawatan juga dipengaruhi oleh jumlah penggunaan obat yang tidak tepat. Pada pasien usia lanjut yang mendapatkan  $> 2$  jenis obat yang tidak tepat memiliki rata-rata lama perawatan 15 hari, sedangkan pasien yang mendapatkan  $\leq 2$  jenis obat yang tidak tepat memiliki rata-rata lama perawatan sebanyak 5 hari (Nobili *et al.*, 2011).

## 2.6 Kerangka Konsep



Gambar 2.1 Kerangka konsep