

# Pengaruh Penggunaan *Proton Pump Inhibitor* Jangka Panjang terhadap Sindrom *Frailty* pada Pasien Usia Lanjut

## *The Effect of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use on Frailty Syndrome in Elderly Patients*

Stephanie Dewi<sup>1,2</sup>, Purwita W. Laksmi<sup>3</sup>, Ari Fahrial Syam<sup>4</sup>, Esthika Dewiasty<sup>3</sup>, Euphemia Seto<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Rumah Sakit Grha Kedoya, Jakarta

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

<sup>3</sup>Divisi Geriatri, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

<sup>4</sup>Divisi Gastroenterologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

<sup>5</sup>Rumah Sakit Siloam Karawaci, Jakarta

### Korespondensi:

Purwita W. Laksmi. Divisi Geriatri, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo. Jln. Pangeran Diponegoro 71, Jakarta 10430, Indonesia. email: pwlaksmi@yahoo.com

### ABSTRAK

**Pendahuluan.** Sindrom *frailty* berkaitan dengan angka morbiditas dan kematian yang lebih tinggi, sehingga dipakai sebagai prediktor kesehatan pada orang usia lanjut (usila). Polifarmasi sebagai salah satu faktor risiko sindrom *frailty* dapat berkaitan dengan obat *Proton Pump Inhibitor* (PPI) yang sering diberikan pada usila atas indikasi adanya keluhan gangguan saluran cerna bagian atas. Sampai saat ini belum ada penelitian yang mempelajari hubungan PPI jangka panjang dan sindrom *frailty* pada usila.

**Metode.** Studi kasus kontrol pada pasien usila di Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM), Jakarta. Kelompok kasus adalah usila terdiagnosis *Frailty* menurut FI-40 item dan kontrol adalah usila yang tidak *frail* berdasarkan instrumen yang sama. Data yang digunakan pada penelitian ini berasal dari data sekunder status *frailty* berdasarkan penelitian sebelumnya dan data rekam medis poliklinik Geriatri dan poliklinik diabetes RSCM.

**Hasil.** Didapatkan 225 subjek (75 kasus: 150 kontrol), 59,6% berjenis kelamin perempuan (rerata usia 72,14 tahun; simpang baku  $\pm$  6,4 tahun) dan 47,1% berpendidikan tinggi. Subjek yang berpendidikan rendah, berstatus cerai mati, berstatus nutrisi lebih buruk, tidak mandiri, memerlukan *caregiver*, hidup tidak berkecukupan dan kondisi kesehatan yang lebih buruk lebih banyak didapatkan pada kelompok *frail* dibandingkan kelompok yang tidak *frail*. Proporsi pengguna PPI Jangka Panjang sebesar 40,9%. Penggunaan PPI jangka panjang meningkatkan risiko sindrom *frailty* (Crude OR 2,15; IK 95% 1,22-3,78;  $p < 0,007$ ) dengan adjusted OR 1,83 (IK 1,0-3,36) terhadap variabel nutrisi dan merokok.

**Simpulan.** Penggunaan PPI jangka panjang ( $\geq$  6 bulan) secara independen meningkatkan salah satu risiko sindrom *frailty* pada usila.

**Kata Kunci:** *frailty*, geriatri, proton pump inhibitor jangka panjang, usia lanjut

### ABSTRACT

**Introduction.** *Frailty syndrome*, the newest elderly health predictor, associated with higher morbidity and mortality. PPI are often used in elderly due to presence of upper gastrointestinal complaints, and relates with polypharmacy as one of the risk factor for *frailty syndrome*. There is no study of the relationship between long term PPI use and *frailty syndrome* in elderly.

**Methods.** A case control study included subjects 60 years and above with good cognitive status. All subjects with history of hypersensitivity of PPI were excluded. Elderly who were *frail* based on FI-40 item were defined as cases, while individuals that were not *frail* were classified as control. Primary data (included *frailty status*) was collected on March-June 2013 by Seto E and Sumantri S, et al. Secondary data used in this current study were gathered from the primary data of previous research and from the medical record taken from geriatric and diabetic outpatient clinics Cipto Mangunkusumo Hospital.

**Results.** There were 225 subjects collected (75 cases: 150 controls), 59,6% were female (mean age 72,14 years old, SD  $\pm$  6,4 years) and 47,1% with higher education. Lower education, divorced, poor nutrition, dependent, needed caregiver, economically insufficient, more comorbidity and poor health condition were seen in *frail* group. The proportion of long term

PPI use were 40,9%. Long term PPI medication increased the risk of frailty syndrome (Crude OR 2,154; CI 95% 1,225-3,778;  $p < 0,007$ ) with adjusted OR 1,83 (CI 95% 1,02-3,37) after adjusting with nutrition and smoking variables.

**Conclusions.** Long term use of PPI significantly increase the risk of frailty syndrome compared to the non-users.

**Keywords:** elderly, frailty, geriatric, long term proton pump inhibitor

## PENDAHULUAN

Peningkatan usia harapan hidup pada orang usia lanjut (usila) telah menyebabkan peningkatan populasi yang cukup besar.<sup>1,2</sup> Sindrom *frailty* (kerentaan) telah mendapat banyak perhatian dalam beberapa tahun terakhir oleh pemerhati kesehatan usila. Sindrom ini dianggap sebagai salah satu sindrom geriatri dan menjadi tolak ukur kesehatan pada populasi usila dan berkaitan dengan angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi.<sup>3</sup>

Sindrom *frailty* juga dapat didefinisikan sebagai akumulasi defisit berbagai fungsi biologis, psikologis dan sosial, yang dapat diukur dengan instrumen antara lain sistem skor *Frailty Index 40 Item* (FI-40 item) dan indeks *frailty* berbasis *Comprehensive Geriatric Assessment* (FI-CGA).<sup>4-6</sup> Berdasarkan penelitian, sindrom *frailty* berhubungan dengan faktor luaran yang buruk. Beberapa dampak yang ditimbulkan antara lain gangguan status fungsional, peningkatan risiko jatuh atau fraktur, peningkatan morbiditas, mortalitas, perawatan rumah sakit, perawatan panti rawat werdha (*nursing home*) dan penurunan kualitas hidup.<sup>4,7,4</sup>

Sarkopenia, ketidakseimbangan asupan nutrisi, aktivitas fisik, berbagai komorbid penyakit akut atau kronik, dan polifarmasi merupakan beberapa faktor risiko sindrom *frailty*.<sup>7,9-11</sup> Ras Afrika-Amerika, usia yang lebih tua, gender wanita juga dinilai terkait dengan risiko *frailty* yang lebih tinggi.<sup>7</sup> Sementara itu, hipertensi, penyakit kardiovaskular, diabetes, penyakit ginjal kronik, gangguan kognitif, fraktur dan kejadian jatuh merupakan beberapa komorbid yang berisiko *frailty*. Gejala saluran cerna juga menunjukkan risiko *frailty* dengan adanya angka rawat jalan dan mortalitas yang lebih tinggi.<sup>12</sup>

Obat *proton pump inhibitor* (PPI) merupakan salah satu obat yang secara luas sering diberikan pada usila. Pemberian obat ini terkait dengan adanya dispepsia, gastritis, *Gastroesophageal Reflux Disease* (GERD), esofagitis, serta pemberian asam salisilat (*Acetylsalicylate Acid*, ASA) dan *Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs* (NSAID).<sup>13-15</sup> Di Amerika Serikat, PPI menduduki peringkat ketiga obat yang terbanyak dijual, yakni mencapai 113 juta resep per tahun dan 14 triliun dolar Amerika.<sup>16</sup> Namun demikian, penggunaan PPI tanpa indikasi yang tepat terjadi pada 70-82% kasus, bahkan penggunaannya dapat

mencapai bertahun-tahun tanpa rencana penghentian yang jelas.<sup>17</sup>

Banyak studi menunjukkan adanya kaitan antara penggunaan PPI jangka panjang dengan hipomagnesemia, defisiensi vitamin B12 dan zat besi, risiko patah tulang panggul, diare, pneumonia dan malnutrisi pada populasi dewasa. Namun, data pada populasi usila masih sedikit.<sup>18-21</sup> Sebuah studi oleh Teramura-Gronbald, dkk<sup>22</sup> menunjukkan bahwa PPI berkaitan dengan risiko jatuh, patah tulang panggul yang lebih banyak, diare, status fungsional yang lebih buruk, komorbiditas yang lebih banyak dan penggunaan obat-obat yang lebih banyak pada populasi usila di panti rawat werdha. Studi tersebut menyarankan untuk menghindari obat PPI jangka panjang tanpa indikasi yang jelas.<sup>22</sup> Sementara itu, hasil *pilot study* dari rekam medis pada 30 pasien usila di Poliklinik Geriatri Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, didapatkan 30% pasien menggunakan PPI selama 1 tahun lebih.<sup>23</sup>

Kejadian jatuh/fraktur, pneumonia, malnutrisi termasuk defisiensi vitamin dan elektrolit merupakan faktor-faktor yang dapat menjadikan usila menjadi lebih *frail*, sehingga diduga penggunaan PPI jangka panjang dapat merupakan faktor risiko sindrom *frailty*. Belum ada definisi yang baku mengenai waktu yang dapat dianggap sebagai penggunaan PPI jangka panjang. Walaupun demikian, berdasarkan penelitian dan penilaian klinis, penggunaan PPI 6 bulan atau lebih dapat dikategorikan sebagai penggunaan PPI jangka panjang.<sup>20</sup> Sampai saat ini belum ada penelitian yang mempelajari hubungan PPI jangka panjang dan sindrom *frailty* pada usila. Oleh karena itu, penelitian mengenai penggunaan PPI jangka panjang terhadap risiko sindrom *frailty* perlu dilakukan.

## METODE

Penelitian ini merupakan studi kasus kontrol pada pasien usila yang dirawat di RSCM, Jakarta. Penelitian dilakukan pada bulan Oktober-November 2014. Data yang digunakan pada penelitian ini adalah data sekunder status *frailty* pasien dari penelitian sebelumnya oleh Seto, dkk<sup>24</sup> dan Sumantri, dkk<sup>25</sup> yang dilakukan pada bulan Maret-Juni 2013 serta data rekam medis Poliklinik Geriatri Terpadu dan Poliklinik Diabetes RSCM.

Pemilihan subjek dilakukan secara konsekutif dari data rekam medis Maret-Juni 2013 yang merupakan

bagian data sampel penelitian sebelumnya. Dari data tersebut kemudian dikelompokkan ke dalam kasus dan kontrol. Kelompok kasus adalah pasien berusia  $\geq 60$  tahun yang tergolong *frail* menurut kriteria FI-40 *item*. Kelompok kontrol yaitu pasien berusia  $\geq 60$  tahun yang tergolong tidak *frail* (*fit* dan *pre-frail*) menurut kriteria FI-40 *item*. Sementara itu, kriteria eksklusi penelitian ini adalah subjek dengan data variabel yang tidak lengkap dan ada riwayat kontraindikasi terhadap PPI, yakni hipersensitivitas terhadap PPI. Data yang terkumpul dianalisis dengan menggunakan perangkat SPSS versi 20.0.

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari dari Panitia Tetap Etik Penelitian Kedokteran FKUI, Jakarta dengan nomor 770/UN2.F1/ETIK/2014. Subjek yang diikutsertakan dalam penelitian ini adalah yang telah menyetujui *informed consent* dan bersedia ikut serta sebagai subjek dalam penelitian ini.

## HASIL

Penelitian ini dilakukan pada bulan Oktober-November 2014 dan mendapatkan jumlah total 225 subjek yang terdiri dari 75 kasus dan 150 kontrol. Proporsi kelompok usia dan jenis kelamin tidak berbeda antara kelompok kasus dan kontrol. Sementara itu, subjek dengan pendidikan tinggi dan menengah didapatkan lebih banyak pada kelompok yang kontrol dibandingkan kasus yaitu masing-masing 93,3% dan 77,4% (Tabel 1).

Meskipun sebagian besar subjek pada kedua kelompok adalah bernutrisi baik, namun proporsi risiko malnutrisi dan kondisi malnutrisi lebih banyak didapatkan pada kelompok kasus (*frailty*) dibandingkan kontrol (tidak *frail*) yaitu 45,3% dibandingkan 12,7%. Skor komorbiditas *Cumulative Index Rating Score* (CIRS) pada kelompok *frail* adalah 1,99 (SB 0,27) dan pada kelompok tidak *frail* adalah 1,76 (SB 0,29). Karakteristik subjek penelitian secara lengkap dapat dilihat pada Tabel 1.

Analisis bivariat pengaruh penggunaan PPI jangka panjang terhadap risiko sindrom *frailty* dengan dengan metode *chi square* mendapatkan nilai *Crude OR* 2,15 (IK 95% 1,23-3,79;  $p < 0,007$ ). Sementara itu, analisis pengaruh dosis PPI terhadap status *frailty* didapatkan nilai  $p = 0,423$  (Tabel 2). Analisis kemudian dilanjutkan dengan memasukkan variabel-variabel yang telah ditetapkan sebelumnya dan memenuhi syarat pada analisis bivariat ( $p < 0,25$ ), yakni variabel nutrisi dan merokok. Setelah dilakukan analisis multivariat, ternyata variabel merokok tidak merubah OR  $> 10\%$ , namun variabel nutrisi merubah OR sampai dengan 16,9% (Tabel 3).

**Tabel 1** Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	Frail (n=75)	Tidak frail (n=150)
Usia, rerata (SB), tahun	75,29 (6,3)	71,18 (6,0)
Kelompok usia, n (%)		
60-69 tahun	21 (28%)	62 (41,3%)
70-79 tahun	36 (48%)	73 (48,7%)
$\geq 80$ tahun	18 (24%)	15 (10%)
Jenis kelamin, n (%)		
Laki-laki	30 (40%)	61 (40,7%)
Perempuan	45 (60%)	89 (59,3%)
Merokok, n (%)		
Ya	5 (6,7%)	4 (2,7%)
Tidak	70 (93,3%)	146 (97,3%)
Kategori pendidikan, n (%)		
Rendah	17 (22,7%)	10 (6,7%)
Menengah	29 (38,7%)	63 (42%)
Tinggi	29 (38,7%)	77 (51,3%)
Kelas nutrisi, n (%)		
Nutrisi baik	41 (54,7%)	131 (87,3%)
Risiko malnutrisi	28 (37,3%)	19 (12,7%)
Malnutrisi	6 (8%)	0
Status pernikahan, n (%)		
Tidak menikah	2 (1,3%)	0
Menikah	37 (49,3%)	102 (68%)
Cerai mati	36 (48%)	48 (32%)
Cerai hidup	1 (1,3%)	0
Caregiver, n (%)		
Mandiri	55 (73,3%)	145 (96,7%)
Tidak mandiri dan tidak ada caregiver	2 (2,7%)	1 (0,7%)
Tidak mandiri dan ada caregiver	18 (24%)	22 (9,8%)
Kategori kecukupan biaya hidup, n (%)		
Tidak cukup/ sedikit kurang	18 (24%)	14 (9,4%)
Cukup atau berlebih	57 (76%)	136 (90,6%)
Kondisi kesehatan, n (%)		
Sangat baik	2 (1,3%)	8 (5,3%)
Baik	21 (28%)	53 (35,3%)
Kurang baik	37 (49,3%)	81 (54%)
Buruk	16 (21,3%)	8 (5,3%)
Skor komorbiditas CIRS, rerata (SB)	1,99 (0,27)	1,76 (0,29)
Skor kategori CIRS, n (%)		
Tidak ada	0	0
Kategori 1 (ringan)	2 (2,7%)	21 (14%)
Kategori 2 (sedang)	71 (94,7%)	127 (84,7%)
Kategori 3 (berat)	2 (2,7%)	2 (1,3%)
Kategori 4 (sangat berat)	0	0
Polofarmasi, n (%)		
Ya	71 (94,7%)	117 (78%)
Tidak	4 (5,3%)	33 (22%)
Gangguan saluran cerna bagian atas, n (%)		
Ya	13 (17,3%)	33 (14,7%)
Tidak	62 (82,7%)	128 (85,3%)
Penggunaan PPI $\geq 6$ bulan, n (%)		
Ya	40 (53,3%)	52 (34,7%)
Tidak	35 (46,7%)	98 (65,3%)

Pendidikan: rendah= tidak lulus/tamat Sekolah Dasar, menengah= Sekolah Menengah Pertama (SMP)/Sekolah Menengah Atas (SMA)/Sederajat, Tinggi= akademi/universitas; CIRS= Cumulative Index Rating Score

**Tabel 2. Pengaruh dosis dan penggunaan PPI jangka panjang terhadap risiko sindrom *frailty***

Variabel	<i>Frail</i>	Tidak <i>frail</i>	p value*	Crude OR (IK 95%)
<b>Penggunaan PPI</b>				
Pengguna Jangka panjang	40 (53,3%)	52 (34,7%)	0,007	2,15 (1,23-3,75)*
Bukan pengguna jangka panjang	35 (46,7%)	98 (65,3%)		
<b>Dosis</b>				
Rendah	8 (20,0%)	7 (13,5%)	0,423	(referensi)
Standar	31 (77,5%)	41 (78,8%)		1,52 (0,5-4,61)**
Lebih dari standar	1 (2,5%)	4 (7,7%)		4,57 (0,4-51,14)***

\*uji Pearson chi square; \*\*power 18%; \*\*\*power 32% (expected count &lt;5)

**Tabel 3. Analisis multivariat pengaruh penggunaan PPI jangka panjang terhadap sindrom *frailty* setelah penambahan variabel perancu**

Variabel	Adjusted OR (IK 95%)	Perubahan OR*
+Nutrisi	1,83 (1,02-3,36)	16,9%
+Merokok	1,89 (1,02-3,48)	3%

\*perubahan &lt;10% tidak memenuhi syarat sebagai variabel perancu

## DISKUSI

### Karakteristik Demografik dan Klinis Subjek Penelitian

Perbandingan antara kelompok yang *frail* dan tidak *frail* menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan jenis kelamin yang dominan. Hal ini berbeda dengan studi-studi di luar negeri yang menemukan bahwa status *frailty* lebih banyak pada perempuan karena angka harapan hidup yang lebih tinggi dan memiliki massa dan kekuatan otot yang lebih rendah dibandingkan pria.<sup>10</sup> Perbedaan populasi terjangkau pada studi ini dapat menjelaskan kondisi tersebut, yaitu subjek penelitian berupa pasien rawat jalan dibandingkan populasi umum pada studi kohort. Kemungkinan perbedaan budaya antara penelitian-penelitian sebelumnya dan di Indonesia dapat menjelaskan perbedaan hasil saat ini dengan penelitian sebelumnya. Dibandingkan dengan laki-laki, persentase perempuan yang berobat jalan saat mengalami keluhan kesehatan lebih tinggi, yaitu 46,15% dibandingkan 44,07%. Selain itu, persentase perempuan lebih tinggi dalam pemanfaatan fasilitas tempat berobat dan penggunaan obat modern oleh pusat kesehatan dibandingkan laki-laki. Laki-laki lebih cenderung mengobati sendiri. Perilaku ini dapat menyebabkan tatalaksana medis yang lebih cepat dan tepat guna pada perempuan, mengurangi komorbiditas dan menurunkan prevalensi *frailty*.<sup>26</sup>

Usia dinilai memengaruhi status *frailty* secara paralel. Meskipun populasi studi ini banyak mendapatkan usila pada rentang 70-79 tahun baik pada kelompok *frail* maupun tidak *frail*, namun proporsi subjek berusia

>80 tahun pada kelompok *frail* lebih banyak daripada kelompok yang tidak *frail*. Sebaliknya, proporsi subjek yang berusia lebih muda (60-69 tahun) pada kelompok *frail* cenderung lebih sedikit daripada kelompok tidak *frail*. Hasil ini serupa dengan hasil penelitian oleh Fried yang menggunakan sistem skor CHS, studi oleh Seto, dkk.<sup>24</sup> dan Sumantri, dkk.<sup>25</sup> serta studi pustaka oleh Heuberger.<sup>7,10,24,25</sup> Usia yang lebih tua merupakan salah satu kontributor sindrom *frailty*.<sup>27</sup> Dengan bertambahnya usia, seorang usila didapatkan dengan lebih banyak akumulasi defisit, kehilangan massa otot, dan sehingga menjadikan lebih *frail*.

Pada studi ini, proporsi subjek berpendidikan rendah, berstatus cerai mati/hidup, berisiko malnutrisi atau malnutrisi, biaya hidup tidak cukup/sedikit kurang dan kondisi kesehatan kurang baik/buruk didapatkan lebih tinggi pada kelompok *frail* daripada kelompok tidak *frail*. Karakteristik studi ini serupa dengan karakteristik studi-studi sebelumnya yang menunjukkan bahwa kondisi sosial ekonomi, banyaknya komorbiditas, kehadiran pasangan hidup dan nutrisi dapat meningkatkan risiko *frailty*.<sup>7,9,10,28</sup> Pendidikan yang dinilai memengaruhi status *frailty* yaitu terkait perannya dalam memengaruhi persepsi dan perilaku individu terhadap kesehatannya.

Skor komorbiditas CIRS pada studi ini adalah 1,99 (SB 0,27) pada kelompok *frail* dan 1,76 (SB 0,29) pada kelompok tidak *frail* (Tabel 1). Berdasarkan pedoman CIRS<sup>29</sup>, keduanya secara klinis jatuh pada kategori yang sama, yakni kategori 2 (dengan definisi komorbid/*disabilitas* sedang atau perlu terapi *line* pertama). Hal ini menunjukkan karakteristik komorbid yang cenderung sama antara 2 kelompok tersebut karena populasi studi ini berasal dari poliklinik rawat jalan.

Proporsi gangguan saluran cerna pada studi ini hanya sebesar 15,6% dan tidak terdapat adanya dominasi pada kelompok *frail* dan tidak *frail*. Studi ini mencatat penggunaan PPI jangka panjang sebesar 40,9% dengan indikasi terbanyak adalah terapeutik (44,6%) dan pencegahan (43,5%), sedangkan data endoskopi hanya 12% dari populasi yang menggunakan PPI jangka panjang. Meskipun studi ini tidak ditujukan untuk melihat proporsi penggunaan PPI, namun informasi ini dianggap dapat memberikan data awal untuk studi-studi statistik deskriptif berikutnya. Selain itu, data tersebut pada penelitian lain sulit didapatkan sehingga hal ini penting dikemukakan. Sebuah studi menyebutkan bahwa gangguan saluran cerna berkaitan dengan angka mortalitas yang lebih tinggi.<sup>12</sup>

Sampai saat ini data mengenai pengaruh berbagai diagnosis gangguan saluran cerna secara spesifik terhadap

sindrom *frailty* belum banyak dipelajari. Kondisi terbanyak gangguan saluran cerna bagian atas yang paling sering adalah GERD dan dispepsia, yang seringkali diperlukan pemeriksaan esofagogastroduodenoskopi dan berkaitan dengan penggunaan PPI.<sup>30</sup> Namun, pada studi ini terdapat perbedaan yang cukup besar antara proporsi gangguan saluran cerna dan proporsi indikasi terapeutik pemberian PPI jangka panjang (15,6% dan 40,9%).

Perbedaan proporsi tersebut dapat dipengaruhi oleh definisi operasional masing-masing variabel. Definisi gangguan saluran cerna bagian atas berdasarkan pedoman CIRS salah satunya adalah hiatal hernia atau keluhan *heartburn* yang memerlukan pengobatan sewaktu-waktu. Sedangkan, definisi indikasi terapeutik pemberian PPI adalah pengobatan PPI yang diberikan atas indikasi dispepsia (definisi berdasarkan Rome II) atau GERD (definisi berdasarkan Rome II) dan/atau hasil endoskopi terbukti terdapat ulkus, erosi dan/atau esofagitis dan/atau terdapat infeksi *H. pylori*.<sup>31</sup> Berdasarkan definisi tersebut, keluhan rasa mual atau tidak nafsu makan yang sering terjadi pada usia lanjut dapat terlewat dan tidak terdeteksi pada variabel gangguan saluran cerna bagian atas. Sedangkan, indikasi terapeutik diberikan berdasarkan status dengan dispepsia atau GERD. Kemungkinan pengaruh faktor variabilitas interna pada pengambilan data ini dapat disingkirkan karena pengukuran skor CIRS dan variabel indikasi PPI diambil oleh dua peneliti yang berbeda.<sup>24</sup>

Melihat indikasi terbanyak adalah indikasi terapeutik, sedangkan angka catatan esofagogastroduodenoskopi dan gangguan saluran cerna bagian atas sangat sedikit, menimbulkan pertanyaan apakah pemberian PPI dengan indikasi terapeutik tersebut optimal atau tidak. Ditemukannya penggunaan yang tidak diketahui indikasinya sebesar 12% menambah data mengenai kemungkinan adanya pemberian PPI yang tidak tepat. Studi-studi sebelumnya telah menunjukkan bahwa pemberian PPI banyak terkait dengan indikasi yang tidak tepat, seperti dispepsia yang tidak terinvestigasi (tidak didukung oleh hasil endoskopi atau penunjang lain) dan berkontribusi pada polifarmasi, yang berdampak buruk secara sosio-ekonomi terutama pada usia lanjut.<sup>13,32</sup>

Sebuah studi di Amerika menemukan bahwa sebanyak 37,2% pemberian resep yang tidak tepat pada usia lanjut, dengan penulisan resep obat terkait gangguan sistem gastrointestinal menduduki peringkat ke-empat terbanyak.<sup>33</sup> Penelitian oleh Yasin, dkk.<sup>32</sup> menunjukkan proporsi pengguna PPI adalah 79%, namun yang indikasinya tidak tepat sebesar 45%. Selain itu, dari 64%

pemberian PPI oleh dokter, penggunaan PPI terbanyak adalah jangka panjang, yakni  $\geq 2$  tahun (31%), dan  $\geq 1$  tahun (25%). Pada studi lain, persentase penggunaan PPI pada usia  $>65$  tahun mencapai 37% dan 61% diantaranya tidak sesuai indikasi yang terkait erat dengan demensia dan komorbiditas yang banyak.<sup>34</sup> Namun demikian, sampai saat ini belum ada data mengenai penggunaan PPI jangka panjang dan evaluasinya di Indonesia.

Penggunaan PPI jangka panjang dapat berkaitan dengan penggunaan ASA, NSAID atau steroid. Pada studi ini didapatkan sebanyak 64,1% dari pengguna PPI jangka panjang juga menggunakan ASA, sedangkan penggunaan NSAID dan steroid yang bersamaan dengan PPI jangka panjang hanya sedikit. Penggunaan PPI jangka panjang dengan indikasi pencegahan dinilai cukup besar (43,5%), dengan proporsi yang kurang lebih sama dengan indikasi terapeutik. Panduan oleh *National Institute of Clinical Excellence* (NICE) menyebutkan bahwa penggunaan PPI dapat diberikan sebagai pencegahan gangguan saluran pencernaan bagian atas akibat penggunaan ASA, NSAID atau steroid jangka panjang.<sup>35</sup>

Hasil studi ini mendapatkan kecenderungan pemberian PPI jangka panjang pada pasien yang menggunakan ASA sebagai pencegahan terhadap gangguan saluran cerna bagian atas. Penggunaan NSAID dan steroid sistemik tidak banyak ditemukan karena penggunaan NSAID jarang diberikan pada usia dan penggunaan steroid inhalasi lebih banyak dipilih daripada penggunaan steroid sistemik, kecuali diperlukan indikasi untuk penyakit-penyakit kronik tertentu yang memerlukan obat steroid oral. Sampai saat ini, penulis belum menemukan studi epidemiologi mengenai pengaruh penggunaan ASA terhadap penggunaan PPI. Sebuah studi oleh Charlot, dkk.<sup>36</sup> menemukan adanya kecenderungan penggunaan PPI yang lebih banyak bila subjek diberikan ASA dan klopidogrel, namun tidak dengan penggunaan ASA saja.

Studi ini juga mendapatkan tidak ada perbedaan antara skor CIRS pada pengguna PPI jangka panjang maupun tidak (1,84 dibandingkan 1,83). Hasil ini berbeda dengan studi sebelumnya oleh Charlot, dkk.<sup>36</sup> yang melaporkan bahwa kelompok pengguna PPI jangka panjang memiliki rerata skor CIRS yang lebih tinggi dibandingkan kelompok yang tidak menggunakan PPI. Perbedaan studi ini disebabkan karena karakteristik populasi yang berbeda. Studi ini menggunakan populasi pasien rawat jalan, sedangkan studi oleh Charlot, dkk.<sup>36</sup> tersebut menggunakan populasi pasien pasca rawat inap akibat infark miokard yang mendapatkan ASA. Sampai

saat ini penulis belum menemukan adanya studi yang menyebutkan pengaruh tingkat keparahan penyakit maupun banyaknya komorbiditas dengan penggunaan PPI jangka panjang pada usia lanjut. Skor morbiditas CIRS yang serupa pada kedua kelompok diatas menggambarkan kecenderungan bahwa tidak ada pengaruh banyaknya komorbiditas pada penggunaan PPI jangka panjang.

Pada studi ini didapatkan data mengenai infeksi *H. pylori* sangat sedikit, sedangkan data yang tidak diketahui cukup banyak. Dari kelompok yang menggunakan PPI jangka panjang, tidak didapatkan subjek dengan infeksi *H. pylori*, sementara yang tidak terinfeksi *H. pylori* adalah 11 subjek (12%) dan sisanya tidak diketahui karena tidak dilakukan endoskopi. Banyak subjek tanpa catatan endoskopi merupakan salah satu penyebab sedikitnya data infeksi *H. pylori*. Selain itu, penggunaan PPI jangka panjang dapat menyebabkan adanya negative palsu pada hasil biopsi *H. pylori* tersebut yang merupakan salah satu kelemahan pada studi ini.

#### **Pengaruh PPI Jangka Panjang terhadap Risiko Sindrom Frailty**

Hasil *crude* OR menunjukkan bahwa PPI >6 bulan pada usia berisiko lebih tinggi untuk menjadi *frail* dibandingkan yang tidak menggunakan (OR 2,15; IK 95% 1,23-3,79) (Tabel 2). Selain itu, ditemukan bahwa pengaruh dosis PPI jangka panjang dengan sindrom *frailty* tidak bermakna secara statistik ( $p=0,07$ ). Namun demikian, didapatkan kecenderungan OR yang meningkat (OR 1,52 dan 4,57) pada peningkatan dosis (Tabel 2). Tidak ditemukannya hubungan yang bermakna tersebut dapat disebabkan karena jumlah sampel yang kurang memadai.

Sementara itu, analisis multivariat menemukan adanya pengaruh variabel nutrisi sebagai faktor perancu, yakni didapatkan *adjusted* OR 1,83 (IK 1,02-3,36) dan perubahan OR 16,9% setelah penambahan variabel tersebut. Dapat dikatakan bahwa penggunaan PPI jangka panjang dapat meningkatkan secara signifikan risiko sindrom *frailty* sebanyak 1,83 kali dibandingkan bukan pengguna PPI setelah penambahan faktor nutrisi sebagai perancu, yang mana malnutrisi dapat meningkatkan risiko sindrom *frailty*. Meskipun pada studi ini didapatkan nutrisi mengubah OR cukup banyak dan dapat dipandang sebagai faktor perancu, namun tingkat kemaknaan *adjusted* OR masih pada kategori sedang (IK 1,02-3,36).

Nutrisi yang berhubungan dengan risiko *frailty* yang lebih tinggi telah dilaporkan oleh beberapa studi. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa penggunaan PPI jangka panjang berkaitan dengan hipomagnesemia, defisiensi

vitamin B12 dan zat besi, risiko patah tulang panggul, diare, pneumonia dan malnutrisi pada populasi dewasa.<sup>18-21,37</sup> Namun, data pada populasi usia masih sedikit. Studi ini merupakan studi pertama yang menunjukkan adanya hubungan antara penggunaan PPI jangka panjang dengan sindrom *frailty* yang diukur dengan sistem skor FI-40 yang memandang sindrom *frailty* sebagai suatu akumulasi defisit.

Sementara itu, studi oleh Maggio, dkk.<sup>38</sup> mendapatkan status nutrisi yang tidak berbeda pada kelompok pengguna PPI dan bukan pengguna. Studi tersebut menggunakan populasi subjek pasca perawatan inap akut dan menggunakan pengukuran nutrisi dari nilai BMI serta kadar albumin darah yang rendah. Berbeda dengan studi-studi sebelumnya, studi ini menggunakan penilaian status nutrisi berdasarkan *Mini Nutritional Assesment* yang mengikutsertakan data perubahan berat badan, pola makan, asupan makanan, pengukuran lingkaran lengan atas yang dapat merepresentasikan status nutrisi secara menyeluruh. Kemampuan penyerapan obat yang berkurang sebagai akibat dari gangguan mukosa gastrointestinal yang terjadi pada kondisi malnutrisi, atau metabolisme dan kerja obat yang berkurang pada kondisi malnutrisi dapat mengurangi pengaruh PPI jangka panjang pada sindrom *frailty*. Maggio, dkk.<sup>38</sup> berpendapat bahwa PPI juga dapat mengganggu status nutrisi dengan adanya perubahan kadar keasaman lambung yang mengurangi penyerapan dan menambah perburukan malnutrisi. Namun demikian, penanda status nutrisi lain seperti hipomagnesemia, hipoalbuminemia, status vitamin B12, kalsium dan status mineral lainnya tidak dicakup pada studi saat ini, sehingga tidak dapat memberikan informasi lebih mendalam akan data-data nutrisi tersebut.

Meskipun OR yang ditemukan pada studi ini cukup bermakna, namun terdapat beberapa hal yang masih perlu ditelaah lebih lanjut, antara lain definisi waktu penggunaan PPI jangka panjang dan sistem penilaian *frailty* yang dipakai pada studi ini. Waktu penggunaan PPI jangka panjang pada studi ini adalah 6 bulan, namun definisi waktu jangka panjang masih belum ditetapkan secara luas. Penelitian-penelitian sebelumnya memiliki rentang definisi waktu penggunaan PPI yang bervariasi.

Hubungan dosis PPI jangka panjang dengan berbagai dampak buruknya masih kontroversial. Beberapa studi menemukan hubungan bermakna antara dosis PPI dengan risiko fraktur dan kejadian jatuh serta defisiensi vitamin B12.<sup>39-42</sup> Namun, studi lain menemukan hubungan yang tidak bermakna antara dosis PPI jangka panjang dengan dampak buruk yang diakibatkannya.<sup>43-47</sup> Studi

yang bermakna menggunakan jumlah dosis harian (*estimated daily dose*) dari konversi penyamaan jenis PPI yang digunakan, sehingga kemungkinan jenis PPI yang digunakan memiliki pengaruh yang berbeda. Sedangkan, definisi pada studi penelitian ini menggunakan kriteria definisi dosis rendah, standar dan tinggi, tanpa mengonversi masing-masing jenis PPI menjadi satu jenis. Selain itu, jumlah sampel untuk mengetahui peran dosis terhadap sindrom *frailty* pada studi ini dinilai terlalu kecil, sehingga diperlukan studi lebih lanjut.

## SIMPULAN

Penggunaan PPI jangka panjang dapat meningkatkan risiko sindrom *frailty* pada usia secara independen. Dengan demikian, diperlukan evaluasi mengenai penggunaan PPI jangka panjang terhadap masing-masing individu termasuk pertimbangan risiko dan manfaat serta indikasinya.

## DAFTAR PUSTAKA

1. U.S. Department of Health and Human Services. Administration Community Living: Aging Statistics [Internet]. Washington DC: U.S Department of Health and Human Services; April 2014 [cited 21 April 2014]. Available from: [http://www.aoa.acl.gov/Aging\\_Statistics/index.aspx](http://www.aoa.acl.gov/Aging_Statistics/index.aspx).
2. Badan Perencanaan Pembangunan Nasional Badan Pusat Statistik United Nations. *Population Funds: Proyeksi Penduduk Indonesia 2010-2035*. Dalam: BPN/Bappenas K, editor. Indonesia: Badan Pusat Statistik; 2013.
3. Bortz WM, 2nd. A conceptual framework of frailty: a review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002;57(5):M283-8.
4. Moorhouse P, Rockwood K. Frailty and its quantitative clinical evaluation. *J R Coll Physicians Edinb*. 2012;42(4):333-40.
5. Kulminski A, Yashin A, Arbeev K, Akushevich I, Ukraintseva S, Land K, et al. Cumulative index of health disorders as an indicator of aging-associated processes in the elderly: results from analyses of the National Long Term Care Survey. *Mech Ageing Dev*. 2007;128(3):250-8.
6. Rockwood K, Hogan DB, MacKnight C. Conceptualisation and measurement of frailty in elderly people. *Drugs Aging*. 2000;17(4):295-302.
7. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):M146-56.
8. Song X, Mitnitski A, Rockwood K. Prevalence and 10-year outcomes of frailty in older adults in relation to deficit accumulation. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(4):681-7.
9. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(8):1487-92.
10. Seto E. Uji diagnostik sistem skor sindrom frailty berdasarkan Cardiovascular Health Study, Study of Osteoporotic Fracture dan indeks frailty berbasis Comprehensive Geriatric Assessment dibandingkan dengan indeks frailty 40 item pada pasien usia lanjut [Tesis]. Jakarta: Universitas Indonesia; 2014.
11. Seto E. Uji diagnostik sistem skor sindrom frailty berdasarkan Cardiovascular Health Study, Study of Osteoporotic Fracture dan indeks frailty berbasis Comprehensive Geriatric Assessment dibandingkan dengan indeks frailty 40 item pada pasien usia lanjut [Tesis]. Jakarta: Universitas Indonesia; 2014.
12. Bortz W. Understanding frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010;65(3):255-6.
13. Fedarko NS. The biology of aging and frailty. *Clin Geriatr Med*. 2011;27(1):27-37.
14. Alameel T, Basheikh M, Andrew MK. Digestive symptoms in older adults: prevalence and associations with institutionalization and mortality. *Can J Gastroenterol*. 2012;26(12):881-4.
15. Talley NJ, Vakil N, Practice Parameters Committee of the American College of G. Guidelines for the management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(10):2324-37.
16. Fallone CA. Management of dyspepsia in the elderly. *Geriatrics and Aging*. 2002;5(10):18-22.
17. Van Zanten SV. Diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease and dyspepsia among older adults. *Geriatrics and Aging*. 2008;11(6):363-67.
18. El-Serag HB, Talley NJ. Systemic review: the prevalence and clinical course of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19(6):643-54.
19. Batuwitage BT, Kingham JG, Morgan NE, Bartlett RL. Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in primary care. *Postgrad Med J*. 2007;83(975):66-8.
20. Chan FK, Abraham NS, Scheiman JM, Laine L, First International Working Party on G, Cardiovascular Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory D, et al. Management of patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a clinical practice recommendation from the First International Working Party on Gastrointestinal and Cardiovascular Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Anti-platelet Agents. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(11):2908-18.
21. Corleto VD, Festa S, Di Giulio E, Annibale B. Proton pump inhibitor therapy and potential long-term harm. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014;21(1):3-8.
22. Katz MH. Failing the acid test: benefits of proton pump inhibitors may not justify the risks for many users. *Arch Intern Med*. 2010;170(9):747-8.
23. Ament PW, Dicola DB, James ME. Reducing adverse effects of proton pump inhibitors. *Am Fam Physician*. 2012;86(1):66-70.
24. Samsuria SD. Survei Penggunaan Proton Pump Inhibitor di Poliklinik Geriatri Terpadu Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo: Sebuah Pilot Study. Jakarta; 2013.
25. Johnson DA, Oldfield EC. Reported side effects and complications of long-term proton pump inhibitor use: dissecting the evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(5):458-64.
26. Johnstone J, Nerenberg K, Loeb M. Meta-analysis: proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(11):1165-77.
27. Raghunath AS, O'Morain C, McLoughlin RC. Review article: the long-term use of proton-pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(Suppl 1):55-63.
28. Wilhelm SM, Rjater RG, Kale-Pradhan PB. Perils and pitfalls of long-term effects of proton pump inhibitors. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2013;6(4):443-51.
29. Teramura-Gronblad M, Hosia-Randell H, Muurinen S, Pitkala K. Use of proton-pump inhibitors and their associated risks among frail elderly nursing home residents. *Scand J Prim Health Care*. 2010;28(3):154-9.
30. Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *ScientificWorld Journal*. 2001;1:323-36.
31. Bohannon RW. Hand-grip dynamometry provides a valid indication of upper extremity strength impairment in home care patients. *J Hand Ther*. 1998;11(4):258-60.
32. Rockwood K, Song X, Mitnitski A. Changes in relative fitness and frailty across the adult lifespan: evidence from the Canadian National Population Health Survey. *CMAJ*. 2011;183(8):E487-94.
33. Santos-Eggimann B, Cuenoud P, Spagnoli J, Junod J. Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64(6):675-81.
34. McAdams-DeMarco MA, Law A, Salter ML, Boyarsky B, Gimenez L, Jaar BG, et al. Frailty as a novel predictor of mortality and hospitalization in individuals of all ages undergoing hemodialysis. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(6):896-901.
35. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty defined by deficit accumulation and geriatric medicine defined by frailty. *Clin Geriatr Med*. 2011;27(1):17-26.

36. Kulmala J, Nykanen I, Hartikainen S. Frailty as a predictor of all-cause mortality in older men and women. *Geriatr Gerontol Int.* 2014;14(4):899-905.
37. Serviddio G, Romano AD, Greco A, Rollo T, Bellanti F, Altomare E, et al. Frailty syndrome is associated with altered circulating redox balance and increased markers of oxidative stress. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009;22(3):819-27.
38. Joseph B, Pandit V, Rhee P, Aziz H, Sadoun M, Wynne J, et al. Predicting hospital discharge disposition in geriatric trauma patients: is frailty the answer? *J Trauma Acute Care Surg.* 2014;76(1):196-200.
39. Matsuzawa Y, Konishi M, Akiyama E, Suzuki H, Nakayama N, Kiyokuni M, et al. Association between gait speed as a measure of frailty and risk of cardiovascular events after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(19):1964-72.
40. Heuberger RA. The frailty syndrome: a comprehensive review. *J Nutr Gerontol Geriatr.* 2011;30(4):315-68.
41. Rolland Y, Czerwinski S, Abellan Van Kan G, Morley JE, Cesari M, Onder G, et al. Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *J Nutr Health Aging.* 2008;12(7):433-50.
42. Hubbard RE, O'Mahony MS, Savva GM, Calver BL, Woodhouse KW. Inflammation and frailty measures in older people. *J Cell Mol Med.* 2009;13(9B):3103-9.
43. Leng SX, Cappola AR, Andersen RE, Blackman MR, Koenig K, Blair M, et al. Serum levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), and their relationships with serum interleukin-6, in the geriatric syndrome of frailty. *Aging Clin Exp Res.* 2004;16(2):153-7.
44. Dayhoff-Brannigan M, Ferrucci L, Sun K, Fried LP, Walston J, Varadhan R, et al. Oxidative protein damage is associated with elevated serum interleukin-6 levels among older moderately to severely disabled women living in the community. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008;63(2):179-83.
45. Weiss CO. Frailty and chronic diseases in older adults. *Clin Geriatr Med.* 2011;27(1):39-52.
46. Leng S, Chaves P, Koenig K, Walston J. Serum interleukin-6 and hemoglobin as physiological correlates in the geriatric syndrome of frailty: a pilot study. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(7):1268-71.
47. Kanapuru B, Ershler WB. Inflammation, coagulation, and the pathway to frailty. *Am J Med.* 2009;122(7):605-13.