

Peran Proton Pump Inhibitor Dalam Mencegah Terjadinya Perdarahan Saluran Cerna Pada Pasien Yang Mengonsumsi Antiplatelet

Jason Gunawan Lie^{1*}, Hansen², Alfi Sri Fachriyah³, Talitha Zahwa Atha Salsabila⁴, Risti Emelda⁵

¹Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Indonesia; jasongunawanlie@yahoo.com

²Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Indonesia; hanzheng28@gmail.com

³Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Indonesia; alfisrifachriyah@gmail.com

⁴Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Indonesia; tihatzas@gmail.com

⁵Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Indonesia; ristiemelda3@gmail.com

*(Korespondensi e-mail: jasongunawanlie@yahoo.com)

ABSTRAK

Perdarahan saluran cerna terbagi atas dua kategori yaitu perdarahan saluran cerna bagian atas dan bagian bawah yang dipisahkan oleh ligamentum treitz. Mengonsumsi Dual Antiplatelet Therapy seperti kombinasi Aspirin dan Adenosine Diphosphate Receptor Antagonist memiliki risiko lebih tinggi terjadinya perdarahan saluran cerna. Pemberian Proton Pump Inhibitor bersamaan dengan antiplatelet dapat mencegah terjadinya komplikasi perdarahan saluran cerna pada pasien yang mengonsumsi antiplatelet. Proton Pump Inhibitor yang terdiri dari Omeprazole, Esomeprazole, Lansoprazole, Dexlansoprazole, Pantoprazole, dan Rabeprazole bekerja dengan cara menurunkan sekresi asam pada gaster yang diketahui dapat menyebabkan gangguan agregasi platelet dan mengakibatkan penurunan kemampuan koagulasi darah. Tinjauan pustaka terkait ditelusuri menggunakan Pubmed, Google scholar, Medline, Ebsco, Hindawi, Science direct dan Cochrane yang dipublikasikan dalam 10 tahun terakhir. Setelah didapatkan literatur yang sesuai maka dilakukan penulisan naskah. Obat antisekretori khususnya Proton Pump Inhibitor dapat mengurangi komplikasi saluran cerna akibat antiplatelet dengan menghambat sekresi asam lambung secara kuat dengan cara menghambat langsung pompa proton yang dapat mencegah komplikasi saluran cerna yang diinduksi antiplatelet. Studi lain menyatakan bahwa pemberian terapi antiplatelet dan penggunaan Proton Pump Inhibitor secara bersamaan dapat menurunkan risiko perdarahan saluran cerna bagian atas. Penyebab terjadinya perdarahan saluran cerna adalah konsumsi antiplatelet. Salah satu cara untuk menurunkan risiko terjadinya perdarahan saluran cerna adalah dengan mengonsumsi Proton Pump Inhibitor. Proton Pump Inhibitor telah terbukti secara literatur dalam mengurangi risiko terjadinya perdarahan saluran cerna pada pasien yang mengonsumsi antiplatelet.

Kata kunci: Antiplatelet, Perdarahan Saluran Cerna dan Proton Pump Inhibitor

Abstract

Gastrointestinal bleeding is divided into two categories, upper and lower gastrointestinal bleeding which are separated by the ligament of Treitz. Taking Dual Antiplatelet Therapy such as a combination of Aspirin and Adenosine Diphosphate Receptor Antagonist has a higher risk of gastrointestinal bleeding. Administration of Proton Pump Inhibitors together with antiplatelets can prevent complications of gastrointestinal bleeding in patients taking antiplatelets. Proton Pump Inhibitors consisting of Omeprazole, Esomeprazole, Lansoprazole, Dexlansoprazole, Pantoprazole, and Rabeprazole work by reducing acid secretion in the gaster which is known to cause impaired platelet aggregation and result in decreased blood coagulation ability. Related literature reviews were searched using Pubmed, Google scholar, Medline, Ebsco, Hindawi, Science direct and Cochrane which were published in last 10 years. After obtaining the appropriate literature, the manuscript is written.

Antisecretory drugs especially Proton Pump Inhibitors can reduce gastrointestinal complications due to antiplatelet by strongly inhibiting gastric acid secretion by directly inhibiting proton pumps which can prevent antiplatelet induced gastrointestinal complications. Another study states that giving antiplatelet therapy and using Proton Pump Inhibitors simultaneously can reduce the risk of upper gastrointestinal bleeding. The cause of gastrointestinal bleeding is the consumption of antiplatelets. One way to reduce the risk of gastrointestinal bleeding is to take Proton Pump Inhibitors. Proton Pump Inhibitors have been proven in the literature to reduce the risk of gastrointestinal bleeding in patients taking antiplatelets..

Keywords: *Antiplatelet, Gastrointestinal Bleeding and Proton Pump Inhibitor*

PENDAHULUAN

Perdarahan saluran cerna adalah keadaan terjadinya perdarahan pada saluran cerna yang merupakan akibat dari suatu keadaan. Perdarahan saluran cerna terbagi atas dua kategori yaitu perdarahan saluran cerna bagian atas dan bagian bawah yang dipisahkan oleh ligamentum treitz (Yusof et al., 2023). Setiap tahunnya, diestimasikan terdapat 80 - 150 dari 100.000 orang mengalami perdarahan saluran cerna (Ahn et al., 2022). Meskipun kemajuan dalam diagnosis dan pengobatan perdarahan saluran cerna bagian atas, perkiraan tingkat mortalitas perdarahan saluran cerna bagian atas adalah 0,88 hingga 9,75 per 100.000 orang-tahun dengan kematian kasus 0,7% hingga 4,8% dan perdarahan berulang 7,3%–32,5%. Studi di negara Spanyol dan Kanada melaporkan tingkat mortalitas perdarahan saluran cerna bagian atas adalah 1,1 per 100.000 orang-tahun dan 1,83 per 100.000 orang-tahun (Almufleh et al., 2018). Perdarahan saluran cerna dapat terjadi pada beberapa keadaan, salah satunya adalah karena penggunaan antiplatelet (Slidsborg et al., 2018). Perdarahan saluran cerna relatif terjadi pada pasien yang menerima terapi antiplatelet dan dikaitkan dengan peningkatan risiko kejadian iskemik berulang dan peningkatan angka mortalitas yang cukup tinggi (Azeem & Freeman, 2021).

Pasien yang mengonsumsi Dual Antiplatelet Therapy (DAPT) seperti kombinasi Aspirin dan Adenosine Diphosphate Receptor Antagonist memiliki risiko lebih tinggi terjadinya perdarahan saluran cerna (Cardoso et al., 2015). Aspirin sendiri diketahui dapat menyebabkan perdarahan saluran cerna bagian atas melalui penghambatan cyclooxygenase (COX) dan cellular effects, bertindak dengan efek topikal serta sistemik pada sel-sel epitel dan endotel mukosa yang menyebabkan laju proliferasi dan migrasi sel yang lebih lambat (Kamboj et al., 2019). Hal ini dapat meningkatkan terjadinya perdarahan saluran cerna bagian atas yang dapat menimbulkan kejadian iskemik hingga menimbulkan kematian (Johnson et al., 2014).

Efek Clopidogrel sendiri belum jelas, apakah Clopidogrel memberikan efek merugikan langsung pada mukosa saluran cerna atau hanya menginduksi perdarahan pada mukosa yang sudah rusak melalui efek antiplateletnya (Liu et al., 2022). Agregasi trombosit diketahui penting dalam penyembuhan luka dalam kasus-kasus ulkus/erosi dan gangguan mukosa (Jiménez Herrerías, 2022). Asam lambung yang diproduksi yang bertemu langsung dengan efek antiplatelet dari Clopidogrel akan menyebabkan gangguan mukosa yang lebih parah, termasuk pada kejadian ulkus dan perdarahan saluran cerna (M. Y. Khan et al., 2018).

2018 European Society of Cardiology/European Association for Cardio-Thoracic Surgery merekomendasikan pemberian Proton Pump Inhibitor (PPI) bersamaan dengan antiplatelet untuk mencegah terjadinya komplikasi perdarahan saluran cerna pada pasien yang mengonsumsi antiplatelet (S. U. Khan et al., 2019). Proton Pump Inhibitor yang terdiri dari Omeprazole, Esomeprazole, Lansoprazole, Dexlansoprazole, Pantoprazole, dan Rabeprazole bekerja dengan cara menurunkan sekresi asam pada gaster yang diketahui dapat menyebabkan gangguan agregasi platelet dan mengakibatkan penurunan kemampuan koagulasi darah. Proton Pump Inhibitor bekerja dengan cara penghambatan langsung pompa proton dengan penekanan

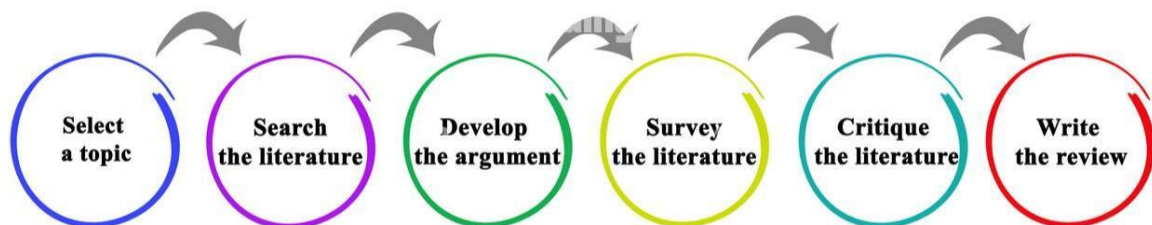
produksi asam yang selanjutnya akan mencegah perdarahan terkait ulkus pada pasien yang sakit kritis, mengurangi perdarahan berulang pada pasien dengan riwayat perdarahan terkait ulkus, mengurangi perdarahan saluran cerna pada pasien dengan terapi antikoagulan dan terapi dual antiplatelet (Kinoshita et al., 2018).

Food and Drug Administration (FDA) merekomendasikan PPI yang hanya dapat digunakan bersamaan dengan Clopidogrel adalah Pantoprazole, Rabeprazole, Lansoprazole, dan Dexlansoprazole. Hal ini disebabkan karena penggunaan Omeprazole dan Esomeprazole diketahui cenderung mengurangi paparan metabolit aktif Clopidogrel dan melemahkan aktivitas antiplatelet Clopidogrel (Lee et al., 2021). Penggunaan profilaksis PPI diketahui sangat penting dalam menurunkan risiko terjadinya perdarahan saluran cerna, terutama saluran cerna bagian atas. Sebuah meta-analisis yang dilakukan oleh Khan et al. mendapatkan hasil penurunan signifikan secara statistik pada kejadian perdarahan saluran cerna bagian atas pada pasien-pasien yang mengonsumsi terapi dual antiplatelet disertai dengan PPI (Li et al., 2017). Literatur yang dituliskan oleh Yasuda et al. menyebutkan bahwa dikarenakan efek samping dari penggunaan antiplatelet menyebabkan terjadinya perdarahan saluran cerna, sehingga banyak pasien berhenti mengonsumsi antiplatelet, padahal antiplatelet sangat dibutuhkan untuk mencegah terjadinya risiko sindrom koroner akut dan stroke iskemik, terutama setelah dilakukan intervensi koroner (Marlicz et al., 2022). Oleh karena itu, penulisan literatur ini dilakukan untuk menganalisis efektivitas penggunaan PPI sebagai profilaksis perdarahan saluran cerna pada pasien yang mengonsumsi antiplatelet (Mehran et al., 2011).

METODE

Berbagai literatur mengenai perbandingan konsumsi Proton Pump Inhibitor dalam mencegah terjadinya perdarahan saluran cerna pada pasien yang mengonsumsi antiplatelet dicari melalui Pubmed, Google scholar, Medline, Ebsco, Hindawi, Science direct dan Cochrane. Pencarian literatur menggunakan kata kunci Antiplatelet, Gastro Intestinal Bleeding dan Proton Pump Inhibitor yang terbit dalam rentang waktu 10 tahun terakhir (Pezeshkian & Conway, 2018).

Steps of Literature Review



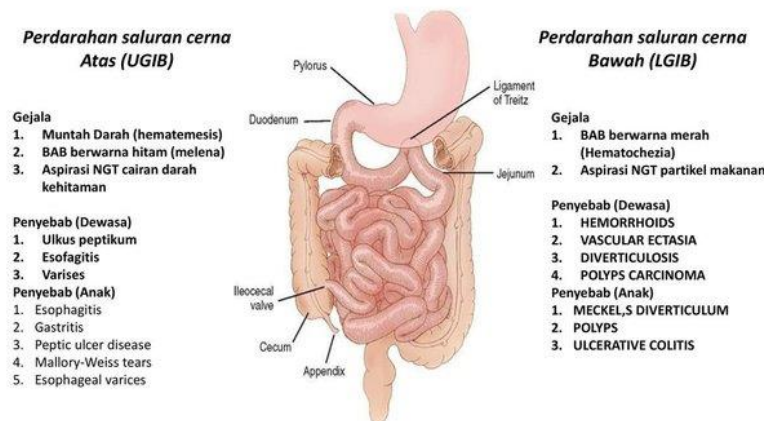
Gambar 1. Metode Penelitian Literature Review

Setelah ditemukan berbagai literatur yang sesuai maka penulisan naskah dimulai. Literatur akan disusun sesuai dengan format yang dimulai dari definisi, epidemiologi, faktor risiko, mekanisme kerja PPI untuk mencegah pendarahan saluran cerna serta perbandingan efektivitas antara pasien yang mendapatkan PPI dan tidak dalam menurunkan risiko terjadinya perdarahan saluran cerna (Nouri-Vaskeh et al., 2020).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Perdarahan Saluran Cerna

Perdarahan saluran cerna bagian atas adalah kondisi medis yang yang dapat ditemui dalam praktik klinis. Perdarahan saluran bagian atas biasanya muncul dalam bentuk melena atau hematemesis tetapi juga dapat muncul sebagai hematochezia pada kasus perdarahan cepat (Porta et al., 2018). Penanda anatomi yang memisahkan perdarahan atas dan bawah adalah ligamentum Treitz yang juga dikenal sebagai ligamen suspensori duodenum (Scott & Shelton, 2022).



Gambar 2. Perdarahan Saluran Cerna

Faktor risiko terjadinya perdarahan yaitu usia, jenis kelamin, merokok dan diabetes yang termasuk dalam prediksi risiko untuk perdarahan saluran cerna atas terkait penggunaan antikoagulan dan penggunaan obat-obatan yang dapat meningkatkan risiko perdarahan termasuk Non-steroidal Anti-inflammatory Agents (NSAID) (Sarajlic et al., 2022). Sumber lain menyatakan bahwa faktor risiko terjadinya perdarahan saluran cerna atas adalah usia yang lebih tua, jenis kelamin perempuan dan kebiasaan merokok (Saven et al., 2022).

Mekanisme Kerja Dual Antiplatelet Therapy Terhadap Perdarahan Saluran Cerna Atas

Dual Antiplatelet Therapy (DAPT) dengan aspirin dan penghambat reseptor ADP pada Miokard Infark (MI) dapat menurunkan risiko kejadian kardiovaskular berulang, tetapi juga dapat meningkatkan risiko perdarahan (Saydam et al., 2023). Perdarahan gastrointestinal khususnya perdarahan di saluran cerna atas merupakan komplikasi perdarahan yang banyak terjadi pada pasien yang menerima DAPT yang secara klinis diidentifikasi dengan hematemesis atau melena dan penurunan kadar hemoglobin minimal 2 g/dL (Scott & Shelton, 2021).

Aspirin

Aspirin secara ireversibel menghambat siklooksigenase-1 yang tidak dapat diubah dalam jalur asam arakidonat untuk membatasi peradangan dengan mengasetilasi residu serin pada posisi 530, sehingga mencegah konversi arakidonat menjadi prostaglandin PGH₂, yang diubah menjadi tromboksan agonis trombosit. Mekanisme ini membuat aspirin efektif dalam mencegah efek samping vaskular yang serius seperti MI dan stroke. Sebaliknya, Aspirin sangat terkait dengan peningkatan perdarahan bahkan ketika digunakan sebagai monoterapi dengan

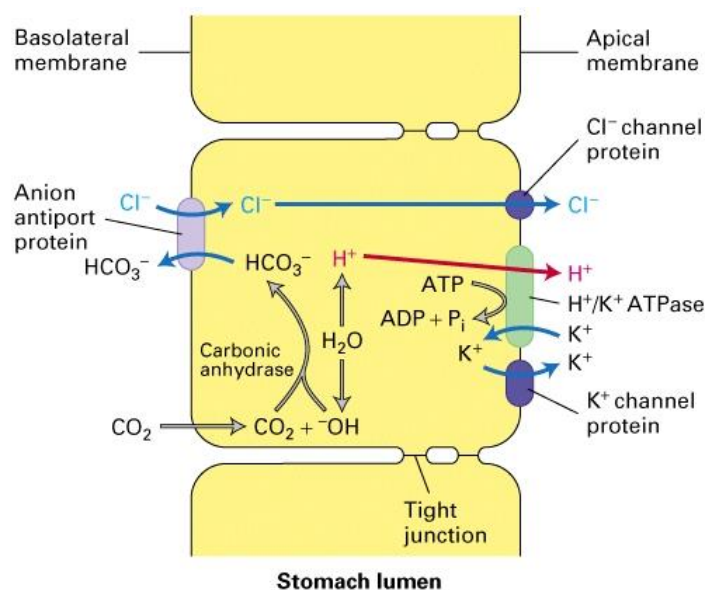
menghambat COX-1, aspirin menghabiskan prostaglandin pelindung yang meningkatkan integritas lapisan lambung (Sehested et al., 2019).

Thienopyridine

Thienopyridine seperti Clopidogrel atau Prasugrel bekerja dengan cara menghambat pengikatan ADP ke reseptor ADP P2Y12-nya dan memerlukan transformasi oleh enzim sitokrom P450 untuk diaktifkan. Thienopyridines mempengaruhi jalur ADP dengan secara ireversibel memblokir reseptor ADP P2Y12, sehingga menghambat aktivasi kompleks glikoprotein IIb/IIIa dan agregasi platelet. Ticlopidine, Clopidogrel dan Prasugrel adalah Thienopyridine prodrugs yang membutuhkan konversi menjadi metabolit aktif. Ticagrelor secara langsung dan reversibel berikatan dengan reseptor P2Y12. Efek antiplatelet inhibitor P2Y12 bersifat aditif terhadap efek aspirin (Szabó et al., 2017). Ticagrelor adalah Cyclopentyltriazolopyrimidine (CPTP) yang berikatan secara reversibel dengan reseptor P2Y12 dan secara nonkompetitif dengan ADP. Tidak seperti Clopidogrel dan Prasugrel, Ticagrelor bukanlah prodrug dan tidak memerlukan aktivasi metabolik untuk memberikan efeknya. Dibandingkan dengan Clopidogrel, Ticagrelor juga menunjukkan kemanjuran antiplatelet yang lebih besar dan Ticagrelor dapat menyebabkan perdarahan lebih sering dibandingkan dengan pasien yang diobati dengan Clopidogrel. Ketika DAPT digunakan, ada efek dua kali lipat pada trombosit: aspirin menghambat produksi Thromboxane A2 (TXA2) dan Clopidogrel menghambat P2Y12, keduanya menghambat aktivasi trombosit dan agregasi trombosit (Yasuda, 2015).

Mekanisme Kerja PPI dalam Mencegah Terjadinya Perdarahan Saluran Cerna

Proton Pump Inhibitors merupakan penghambat sekresi asam lambung dan banyak digunakan untuk pengobatan penyakit terkait asam termasuk penyakit refluks gastroesofagus dan pencegahan sekunder tukak yang diinduksi aspirin maupun NSAID (Kinoshita et al., 2018). Penggunaan PPI berkisar untuk jangka waktu 2 hingga 12 minggu, tergantung pada komplikasi dan tingkat keparahan (Lechien et al., 2018).



Gambar 2. Mekanisme Kerja PPI

Proton Pump Inhibitors bekerja dengan menurunkan sekresi asam di lambung. Bagian proksimal usus halus akan menyerap dan beredar yang kemudian akan mempengaruhi sel parietal lambung. Sel parietal mengandung enzim H⁺/K⁺ ATPase dan dimetabolisme secara kompetitif menghambat jalur CYP2C19 dan CYP3A4 kecuali untuk Pantoprazole, Lansoprazole, Rabeprazole, dan Dexlansoprazole. Enzim ini akan berfungsi sebagai langkah terakhir sekresi asam ke dalam lambung. Proton Pump Inhibitors adalah prodrug yang diaktifkan hanya setelah menjalani pembelahan yang dikatalisis asam di kanalikuli sekretori asam sel parietal. Semua PPI yang tersedia, termasuk Omeprazole, Esomeprazole, Lansoprazole dan Rabeprazole memiliki inti Benzimidazole dalam molekulnya bersama dengan berbagai jenis struktur cabang. Obat-obatan ini secara kovalen mengikat residu dari molekul sistein dalam subunit alfa pompa proton pada membran kanalikuli sekretori sel parietal lambung dan menghambat fungsi sekresi asam dari pompa tersebut, yang mengakibatkan penghambatan sekresi asam lambung (Younossi et al., 2019).

Perbandingan Efektivitas Antara Pasien yang Mendapatkan PPI dan Tidak Mendapatkan PPI dalam Menurunkan Risiko Terjadinya Perdarahan Saluran Cerna

Terapi antiplatelet banyak digunakan dalam pencegahan sekunder sindrom koroner akut dan stroke iskemik, terutama setelah terapi intervensi. Terapi antiplatelet menyebabkan perdarahan saluran cerna, terutama pada pasien lanjut usia. Biasanya, perdarahan saluran cerna bagian atas yang penting secara klinis diidentifikasi dengan hematemesis dan/atau melena dan penurunan kadar hemoglobin minimal 2 g/dL dan dikonfirmasi dengan diagnosis endoskopi lesi ulkus peptikum sebagai penyebab perdarahan. Obat antisekretori khususnya PPI dapat mengurangi komplikasi saluran cerna akibat antiplatelet dengan menghambat sekresi asam lambung secara kuat dengan cara menghambat langsung pompa proton yang dapat mencegah komplikasi saluran cerna yang diinduksi antiplatelet (Cai et al., 2019). Berbagai literatur mengenai efektivitas PPI dalam menurunkan risiko terjadinya perdarahan saluran cerna telah ditelusuri dan didapatkan hasil sebagai berikut.

Penelitian yang dilakukan oleh Yasuda et al. menyatakan bahwa pasien yang menerima terapi antiplatelet dan penggunaan agen antisekretori (khususnya PPI) secara bersamaan dikaitkan dengan penurunan risiko perdarahan saluran cerna bagian atas. Penelitian tersebut juga menyatakan PPI telah terbukti efektif dalam mencegah perdarahan ulang setelah stabilisasi perdarahan saluran cerna bagian atas, yang mencegah penghentian dini DAPT. Penelitian tersebut sejalan dengan penelitian yang dilakukan Ahn et al. dimana pada pasien yang menerima antikoagulan oral, koterapi PPI dikaitkan dengan perdarahan saluran cerna total dan mayor yang lebih rendah terlepas dari kelompok etnis dan tipe antikoagulan oral serta koterapi PPI dapat dipertimbangkan terutama pada pasien dengan risiko tinggi perdarahan saluran cerna (Ahn et al., 2022). Penelitian yang dilakukan oleh Saven et al. juga mendapatkan hal yang serupa. Studi tersebut merekomendasikan koterapi PPI dengan DAPT namun diperlukan RCT skala besar lainnya diperlukan untuk lebih memahami efek jangka pendek dan jangka panjang dari penggunaan DAPT dan PPI secara bersamaan.

Studi yang dilakukan Porta et al. menyatakan bahwa penggunaan PPI harus dilakukan terutama pada pasien yang berusia lebih dari 75 tahun untuk mencegah perdarahan besar atau fatal dari saluran cerna bagian atas (Porta et al., 2018). Studi tersebut juga didukung oleh studi kohort populasi yang dilakukan Li et al. dimana dalam pencegahan sekunder dengan pengobatan antiplatelet berbasis aspirin tanpa penggunaan PPI rutin, risiko perdarahan jangka panjang pada usia 75 tahun atau lebih lebih tinggi dan lebih berkelanjutan daripada kelompok usia yang lebih muda yang termasuk dalam uji coba sebelumnya, dengan risiko yang sangat tinggi sehingga perlu dipertimbangkan koterapi dengan PPI untuk mencegah perdarahan saluran cerna bagian atas (Li et al., 2017).

Studi meta-analisis yang dilakukan oleh Khan et al. menyatakan dalam tinjauan dari 39 studi yang mendaftarkan 221.204 subjek dengan penyakit arteri koroner yang membutuhkan DAPT, meta-analisis RCT menunjukkan bahwa selama rata-rata durasi tindak lanjut satu tahun, PPI mencegah 36 kejadian perdarahan saluran cerna per 1000 pasien dibandingkan dengan tanpa PPI. Manfaat ini dicapai tanpa meningkatkan risiko kejadian kardiovaskular atau kematian (M. Y. Khan et al., 2018). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Lee et al. yang menyatakan PPI dapat mengurangi perdarahan gastrointestinal pada pasien dengan antikoagulan oral, terutama pada pasien berisiko tinggi (Lee et al., 2021). Hasil serupa juga didapatkan pada penelitian yang dilakukan Sehested et al. dimana PPI dikaitkan dengan penurunan risiko perdarahan saluran cerna sehingga strategi pencegahan perdarahan sebaiknya diimplementasikan dengan lebih baik dalam praktik klinis dan khususnya untuk pasien dengan risiko perdarahan lebih tinggi (Sehested et al., 2019). Studi meta-analisis lainnya yang dilakukan Khan et al. juga menunjukkan penurunan yang signifikan secara statistik pada tingkat perdarahan saluran cerna bagian atas pada pengguna PPI ketika diberikan bersamaan dengan DAPT dibanding dengan plasebo. Studi tersebut juga menemukan penurunan episode angina pasca-Percutaneous Coronary Intervention (PCI) pada pengguna PPI namun RCT yang lebih besar dengan waktu tindak lanjut yang diperpanjang diperlukan untuk mengkonfirmasi efek PPI dalam mengurangi angina pasca-PCI (M. Y. Khan et al., 2018).

Beberapa studi yang ditelusuri juga membandingkan efektivitas PPI dibandingkan dengan H2 Receptor Antagonist (H2RAs) dalam menurunkan risiko perdarahan saluran cerna akibat efek samping antiplatelet. Studi yang dilakukan oleh Szabo et al. menyatakan bahwa penggunaan Low Dose Aspirin (LDA) dikaitkan dengan peningkatan risiko perdarahan saluran cerna sebesar 50% serta PPI lebih unggul dari H2RA dalam mencegah pembentukan dan perdarahan ulkus GI terkait LDA (Sarajlic et al., 2022). Studi lainnya yang dilakukan oleh Almufleh et al. yang membandingkan PPI dengan H2RA pada pasien yang menggunakan DAPT dalam dua hasil klinis dan satu hasil laboratorium yaitu komplikasi saluran cerna, kejadian kardiovaskular merugikan dan reaktivitas trombosit tinggi saat pengobatan. Penelitian tersebut mendapatkan hasil serupa yaitu P lebih unggul dari H2RA untuk gastroproteksi pada pasien yang menggunakan DAPT (Almufleh et al., 2018).

KESIMPULAN

Perdarahan saluran cerna adalah keadaan terjadinya perdarahan pada saluran cerna yang merupakan akibat dari suatu keadaan. Salah satu penyebab terjadinya perdarahan saluran cerna adalah dikarenakan konsumsi antiplatelet. Salah satu cara untuk menurunkan risiko terjadinya perdarahan saluran cerna adalah dengan mengonsumsi PPI. Proton Pump Inhibitor telah terbukti secara literatur dalam mengurangi risiko terjadinya perdarahan saluran cerna pada pasien yang mengonsumsi antiplatelet.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahn, H., Lee, S., Choi, E., Rhee, T., Kwon, S., Oh, S., & Lip, G. Y. H. (2022). Protective Effect Of Proton-Pump Inhibitor Against Gastrointestinal Bleeding In Patients Receiving Oral Anticoagulants: A Systematic Review And Meta-Analysis. *British Journal Of Clinical Pharmacology*, 88(11), 4676–4687. <https://doi.org/10.1111/Bcp.15478>
- Almufleh, A., Ramirez, F. D., So, D., Le May, M., Chong, A.-Y., Torabi, N., & Hibbert, B. (2018). H2 Receptor Antagonists Versus Proton Pump Inhibitors In Patients On Dual Antiplatelet Therapy For Coronary Artery Disease: A Systematic Review. *Cardiology*, 140(2), 115–123. <https://doi.org/10.1159/000489165>
- Azeem, N., & Freeman, M. L. (2021). Upper Gastrointestinal Bleeding. In *Management Of*

- Bleeding Patients* (Pp. 275–285). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-56338-7_29
- Cai, H., Qin, Y.-L., Shi, Z.-Y., Chen, J.-H., Zeng, M.-J., Zhou, W., Chen, R.-Q., & Chen, Z.-Y. (2019). Effects Of Alternate-Day Fasting On Body Weight And Dyslipidaemia In Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomised Controlled Trial. *Bmc Gastroenterology*, *19*(1), 219. <https://doi.org/10.1186/S12876-019-1132-8>
- Cardoso, R. N., Benjo, A. M., Dinicolantonio, J. J., Garcia, D. C., Macedo, F. Y. B., El-Hayek, G., Nadkarni, G. N., Gili, S., Iannaccone, M., Konstantinidis, I., & Reilly, J. P. (2015). Incidence Of Cardiovascular Events And Gastrointestinal Bleeding In Patients Receiving Clopidogrel With And Without Proton Pump Inhibitors: An Updated Meta-Analysis. *Open Heart*, *2*(1), E000248. <https://doi.org/10.1136/Openhrt-2015-000248>
- Jiménez Herrerías, A. (2022). *Evolución Clínica Valorada Mediante Rigidez Hepática Tras Tratamiento Con Antivirales De Acción Directa En Pacientes Vhc*.
- Johnson, D. A., Chilton, R., & Liker, H. R. (2014). Proton-Pump Inhibitors In Patients Requiring Antiplatelet Therapy: New Fda Labeling. *Postgraduate Medicine*, *126*(3), 239–245. <https://doi.org/10.3810/Pgm.2014.05.2772>
- Kamboj, A. K., Hoversten, P., & Leggett, C. L. (2019). Upper Gastrointestinal Bleeding: Etiologies And Management. *Mayo Clinic Proceedings*, *94*(4), 697–703. <https://doi.org/10.1016/J.Mayocp.2019.01.022>
- Khan, M. Y., Siddiqui, W. J., Alvarez, C., Aggarwal, S., Hasni, S. F., Ahmad, A., & Eisen, H. (2018). Reduction In Postpercutaneous Coronary Intervention Angina In Addition To Gastrointestinal Events In Patients On Combined Proton Pump Inhibitors And Dual Antiplatelet Therapy: A Systematic Review And Meta-Analysis. *European Journal Of Gastroenterology & Hepatology*, *30*(8), 847–853. <https://doi.org/10.1097/Meg.0000000000001125>
- Khan, S. U., Lone, A. N., Asad, Z. U. A., Rahman, H., Khan, M. S., Saleem, M. A., Arshad, A., Nawaz, N., Sattur, S., & Kaluski, E. (2019). Meta-Analysis Of Efficacy And Safety Of Proton Pump Inhibitors With Dual Antiplatelet Therapy For Coronary Artery Disease. *Cardiovascular Revascularization Medicine*, *20*(12), 1125–1133. <https://doi.org/10.1016/J.Carrev.2019.02.002>
- Kinoshita, Y., Ishimura, N., & Ishihara, S. (2018). Advantages And Disadvantages Of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use. *Journal Of Neurogastroenterology And Motility*, *24*(2), 182–196. <https://doi.org/10.5056/Jnm18001>
- Lechien, J. R., Schindler, A., Hamdan, A. L., Bobin, F., Barillari, M. R., Harmegnies, B., Dequanter, D., Rodriguez, A., Bartaire, E., Ayad, T., Karkos, P., Crevier-Buchman, L., Finck, C., & Saussez, S. (2018). The Development Of New Clinical Instruments In Laryngopharyngeal Reflux Disease: The International Project Of Young Otolaryngologists Of The International Federation Of Oto-Rhino-Laryngological Societies. *European Annals Of Otorhinolaryngology, Head And Neck Diseases*, *135*(5), S85–S91. <https://doi.org/10.1016/J.Anorl.2018.05.013>
- Lee, H.-J., Kim, H.-K., Kim, B.-S., Han, K.-D., Park, J.-B., Lee, H., Lee, S.-P., & Kim, Y.-J. (2021). Risk Of Upper Gastrointestinal Bleeding In Patients On Oral Anticoagulant And Proton Pump Inhibitor Co-Therapy. *Plos One*, *16*(6), E0253310. <https://doi.org/10.1371/Journal.Pone.0253310>

SUPLEMEN

Volume 15, Suplemen, 2023

<https://myjurnal.poltekkes-kdi.ac.id/index.php/hijp>

- Li, L., Geraghty, O. C., Mehta, Z., & Rothwell, P. M. (2017). Age-Specific Risks, Severity, Time Course, And Outcome Of Bleeding On Long-Term Antiplatelet Treatment After Vascular Events: A Population-Based Cohort Study. *The Lancet*, 390(10093), 490–499. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30770-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30770-5)
- Liu, X., Zhang, Y., Ma, C., Lin, J., & Du, J. (2022). Alternate-Day Fasting Alleviates High Fat Diet Induced Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Through Controlling Ppara/Fgf21 Signaling. *Molecular Biology Reports*, 49(4), 3113–3122. <https://doi.org/10.1007/S11033-022-07142-5>
- Marlicz, W., Loniewski, I., & Koulaouzidis, G. (2022). Proton Pump Inhibitors, Dual Antiplatelet Therapy, And The Risk Of Gastrointestinal Bleeding. *Mayo Clinic Proceedings*, 97(4), 648–651. <https://doi.org/10.1016/J.Mayocp.2022.02.023>
- Mehran, R., Rao, S. V., Bhatt, D. L., Gibson, C. M., Caixeta, A., Eikelboom, J., Kaul, S., Wiwiot, S. D., Menon, V., & Nikolsky, E. (2011). Standardized Bleeding Definitions For Cardiovascular Clinical Trials: A Consensus Report From The Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*, 123(23), 2736–2747.
- Nouri-Vaskeh, M., Afshan, H., Mahdavi, A. M., Alizadeh, L., Fan, X., & Zarei, M. (2020). Curcumin Ameliorates Health-Related Quality Of Life In Patients With Liver Cirrhosis: A Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Complementary Therapies In Medicine*, 49, 102351. <https://doi.org/10.1016/J.Ctim.2020.102351>
- Pezeshkian, S., & Conway, S. E. (2018). Proton Pump Inhibitor Use In Older Adults: Long-Term Risks And Steps For Deprescribing. *The Consultant Pharmacist*, 33(9), 497–503. <https://doi.org/10.4140/Tcp.N.2018.497>
- Porta, L., Baorda, F., & Fusco, A. (2018). Is Proton Pump Inhibitors' Prophylaxis Indicated For Patients On Antiplatelet Therapy? *Internal And Emergency Medicine*, 13(4), 585–587. <https://doi.org/10.1007/S11739-018-1827-9>
- Sarajlic, P., Simonsson, M., Jernberg, T., Bäck, M., & Hofmann, R. (2022). Incidence, Associated Outcomes, And Predictors Of Upper Gastrointestinal Bleeding Following Acute Myocardial Infarction: A Swedeheart-Based Nationwide Cohort Study. *European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy*, 8(5), 483–491.
- Saven, H., Zhong, L., & Mcfarlane, I. M. (2022). Co-Prescription Of Dual-Antiplatelet Therapy And Proton Pump Inhibitors: Current Guidelines. *Cureus*, 14(2). <https://doi.org/10.7759/Cureus.21885>
- Saydam, Ş. S., Molnar, M., & Vora, P. (2023). The Global Epidemiology Of Upper And Lower Gastrointestinal Bleeding In General Population: A Systematic Review. *World Journal Of Gastrointestinal Surgery*, 15(4), 723–739. <https://doi.org/10.4240/Wjgs.V15.I4.723>
- Scott, A. T., & Shelton, J. (2021). Gastrointestinal Bleeding. In *Pearls And Tricks In Pediatric Surgery* (Pp. 227–231). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-51067-1_33
- Sehested, T. S. G., Carlson, N., Hansen, P. W., Gerds, T. A., Charlot, M. G., Torp-Pedersen, C., Køber, L., Gislason, G. H., Hlatky, M. A., & Fosbøl, E. L. (2019). Reduced Risk Of Gastrointestinal Bleeding Associated With Proton Pump Inhibitor Therapy In Patients Treated With Dual Antiplatelet Therapy After Myocardial Infarction. *European Heart Journal*, 40(24), 1963–1970. <https://doi.org/10.1093/Eurheartj/Ehz104>
- Szabó, I., Matics, R., Hegyi, P., Garami, A., Illes, A., Sarlos, P., Bajor, J., Szücs, Á.,

SUPLEMEN

Volume 15, Suplemen, 2023

<https://myjurnal.poltekkes-kdi.ac.id/index.php/hijp>

Mosztbacher, D., & Marta, K. (2017). Ppis Prevent Aspirin-Induced Gastrointestinal Bleeding Better Than H2ras: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Journal Of Gastrointestinal And Liver Diseases*, 26(4), 395–402.

Yasuda, H. (2015). Treatment And Prevention Of Gastrointestinal Bleeding In Patients Receiving Antiplatelet Therapy. *World Journal Of Critical Care Medicine*, 4(1), 40. <https://doi.org/10.5492/Wjccm.V4.I1.40>

Yusof, F., Sanguanhong, S., Soorapan, S., & Pongwecharak, J. (2023). Trends In Prescribing Volumes And Costs Of Proton Pump Inhibitors In Three Outpatient Specialties: A Three-Year Retrospective Study In A Tertiary Hospital In Thailand. *International Journal Of Pharmacy Practice*, 31(1), 80–85. <https://doi.org/10.1093/Ijpp/Riac104>