

I. PENDAHULUAN

Penggunaan obat-obatan golongan OAINS (Obat anti inflamasi non steroid) semakin meningkat sejalan dengan meningkatnya usia harapan hidup dan meningkatnya prevalensi penyakit degeneratif. Sejalan dengan itu saat ini penggunaan obat-obat yang mengatasnamakan jamu yang disinyalir mengandung OAINS digunakan secara bebas oleh masyarakat.

Demikian juga halnya dengan penggunaan ASA (*acetyl salysilic acid*/aspirin) yang merupakan OAINS tertua, pada saat ini banyak digunakan di bidang kardiovaskular dan serebrovaskular. Efek aspirin sebagai *antiplatelet* konvensional akan menghambat isoenzim COX-1 dan COX-2. Indikasi pemberian *antiplatelet* terutama sebagai pencegahan primer maupun sekunder penyakit kardiovaskular. Namun demikian penggunaan *antiplatelet* ini juga telah diketahui dapat menimbulkan komplikasi saluran cerna seperti timbulnya ulkus dan perdarahan. Risiko seperti ini akan berlipat ganda jika dalam pengobatan diberikan bersama obat anti inflamasi non steroid (OAINS), kortikosteroid dan antikoagulan.

Saat ini penggunaan *antiplatelet* jangka panjang sangat tinggi penggunaannya. Di lain pihak *antiplatelet* memiliki potensi komplikasi saluran cerna. Oleh karena itu dikembangkan beberapa OAINS yang bekerja secara selektif namun OAINS jenis ini telah dilaporkan memiliki efek buruk terhadap sistem kardiovaskular dan serebrovaskular. Dalam kaitan dengan masalah ini maka diperlukan adanya sebuah konsensus yang dapat memberikan arahan penggunaan *antiplatelet* dan OAINS secara aman dan usaha-usaha yang dapat dilakukan untuk mencegah timbulnya komplikasi dari penggunaan obat-obatan tersebut.

Banyak OAINS yang selektif maupun yang tidak selektif dilaporkan meningkatkan risiko kejadian kardiovaskular dan serebrovaskular. Oleh karena itu pemilihan OAINS juga harus mempertimbangkan dampak kardiovaskular di samping saluran cerna. Dalam upaya untuk melakukan pencegahan gastro-enteropati akibat OAINS dengan menggunakan kombinasi PPI dengan clopidogrel harus diwaspadai terjadinya interaksi obat yang berdampak pada risiko kardiovaskular. Interaksi obat antara PPI dan clopidogrel sejauh ini masih kontroversial, beberapa publikasi menyatakan bahwa pemberian bersama PPI dan clopidogrel relatif aman sementara publikasi lain menyatakan hanya PPI jenis omeprazole yang sudah terbukti dapat menurunkan efek clopidogrel.

FINAL

II. PREVALENSI PENGGUNAAN OAINS/ ASPIRIN (ASA) DAN KOMPLIKASI PADA SALURAN CERNA

OAINS, termasuk ASA sering diberikan untuk pengobatan nyeri, inflamasi, dan demam. Aspirin dosis rendah biasanya diberikan rutin untuk profilaksis primer maupun sekunder pada penyakit kardiovaskular/ serebrovaskular. Obat- obat jenis ini bisa didapatkan melalui resep atau tanpa resep dokter dan merupakan obat- obatan yang digunakan secara luas di Amerika. Tidak mengherankan penggunaan OAINS meningkat pada kelompok usia lanjut. Sebuah survei menunjukkan 70% penduduk Amerika yang berusia di atas 65 tahun menggunakan OAINS seminggu sekali dan 34% dari mereka menggunakannya setiap hari. Prevalensi penggunaan ASA minimal seminggu sekali diperkirakan sekitar 60%. Di Amerika dilaporkan lebih dari 111 juta resep berisi OAINS dibuat pada tahun 2004.

Tercatat banyak dari penggunaan obat- obat ini dengan indikasi selain penyakit jantung seperti artritis dan penyakit muskuloskeletal. Penggunaan OAINS secara bebas diperkirakan akan meningkat di masa mendatang.

Data penggunaan OAINS/ASA di Indonesia tidak banyak diketahui, namun dari data endoskopi berbasis rumah sakit mengenai komplikasi saluran cerna akibat penggunaan OAINS/ASA cukup bervariasi dan relatif tinggi di beberapa daerah seperti, Makassar 71%, Jakarta 67.7%, Surabaya 61%, dan Malang 21 %. Di Malang dari 505 pasien gastropati yang menjalani endoskopi, didapatkan 22.6% berkaitan dengan OAINS, 65.3% berkaitan dengan jamu, dan 12.1% berkaitan dengan OAINS dan jamu. Di Yogyakarta pada tahun 2010, dari 585 endoskopi atas didapat 59 kasus dengan gastropati OAINS (10.1%).

Selain pada gastroduodenal, penggunaan OAINS juga dapat berdampak buruk pada usus halus.

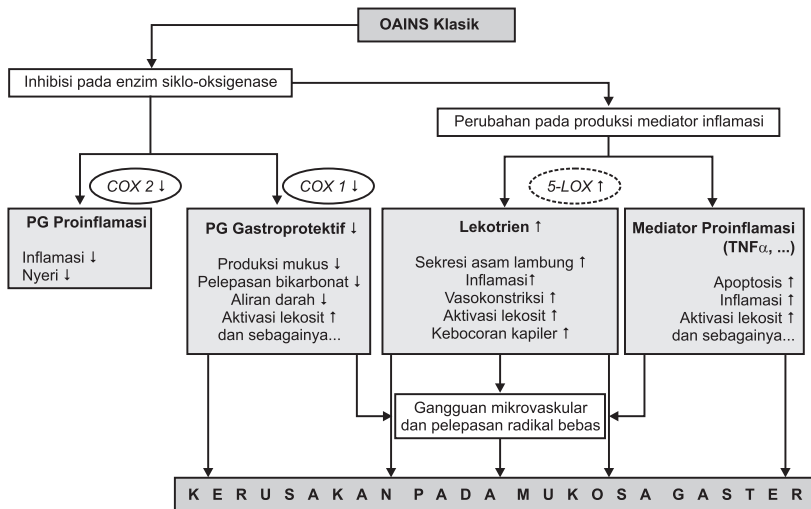
Hasil2 evaluasi otopsi menunjukkan bahwa terdapat ulserasi usus halus non spesifik pada 8.4% pasien pengguna OAINS dibandingkan hanya 0.6% pasien tanpa riwayat OAINS. Dilaporkan pula bahwa ditemukan sebanyak 47% ulkus pada ileum dan jejunum yang mendapat OAINS dengan indikasi rematoid artritis. Data terakhir yang berasal dari penelitian samar ganda terdapat 8076 pasien rematoid yang secara acak menerima naproxen dan rofecoxib. Hasilnya memperlihatkan pada kelompok naproxen didapat komplikasi serius pada saluran cerna bagian bawah dengan angka 0.89/100 pasien per tahun, dengan nilai keseluruhan mencapai 39,4% mengalami gangguan gastrointestinal yang serius. Sejak di sosialisasikan alat bantu deteksi kelainan mukosa usus halus yakni “*Video Capsule Endoscopy*” pada tahun 2001, diketahui bahwa prevalensi lesi mukosa usus halus akibat OAINS relatif tinggi. Graham dkk pada penelitian yang di publikasika pada *Clininal Gastroenterology Hepatology 2005* menemukan bahwa dari 21 pasien yang konsumsi OAINS jangka panjang, 71% mengalami lesi mukosa usus halus. Secara umum OAINS dapat menyebabkan kerusakan usus halus yang berhubungan dengan kematian dan morbiditas.

III. PATOFISIOLOGI GASTRO-ENTEROPATI OAINS

III A. Patofisiologi gastropati OAINS

OAINS/ASA dapat menimbulkan kerusakan pada saluran cerna terutama melalui efek topikal pada mukosa di samping efek sistemik akibat penurunan prostaglandin. Prostaglandin di jaringan diproduksi melalui 2 jalur yaitu jalur *COX-1* dan *COX-2*. Jalur *COX-1* sangat penting untuk menjaga keutuhan jaringan. Prostaglandin yang diproduksi melalui jalur *COX-1* ini mempunyai efek sitoproteksi terhadap saluran cerna, perfusi ginjal dan aktivitas platelet. Sebaliknya jalur *COX-2* hanya teraktivasi bilamana ada stimulus dan prostaglandin yang dihasilkannya menyebabkan timbulnya inflamasi, nyeri dan demam.

Inhibisi jalur *COX-1* akan menghambat produksi prostaglandin yang dibutuhkan untuk proteksi mukosa saluran cerna melalui peningkatan sirkulasi darah mukosa, peningkatan dan sekresi mukus serta bikarbonat, di samping proliferasi epitel. Oleh karena itu, inhibisi terhadap prostaglandin jenis ini akan mengganggu faktor proteksi mukosa sehingga mempermudah timbulnya kerusakan mukosa oleh sejumlah faktor agresor endogen di gaster seperti asam, pepsin dan garam empedu. Jan C. Becker dkk menyatakan bahwa selain penurunan prostaglandin yang bersifat proteksi, OAINS non selektif juga mengakibatkan gangguan mikrovaskular, lepasnya radikal bebas serta memicu peningkatan mediator-mediator pro-inflamasi.



Kerusakan Mukosa Gaster akibat OAINS

(Diterjemahkan dan disadur dari Jan C. Becker dkk. Br. J. Clin. Pharmacol. 2004)

III B. Patofisiologi enteropati OAINS

Patofisiologi enteropati OAINS secara biokimia dasarnya hampir sama dengan gastropati OAINS yakni gangguan integritas mukosa baik akibat efek lokal maupun sistemik serta meningkatnya permeabilitas mukosa. Perbedaan yang mencolok antara enteropati dan gastropati terletak pada agresor intraluminal. Pada gaster, agresor intraluminal meliputi asam, pepsin dan empedu. Sedangkan di usus halus agresor intraluminal meliputi empedu, enzim pankreatik, enzim hidrolitik, enzim proteolitik serta bakteri.

Secara garis besar ada 3 sumber paparan di usus halus akibat OAINS, yaitu :

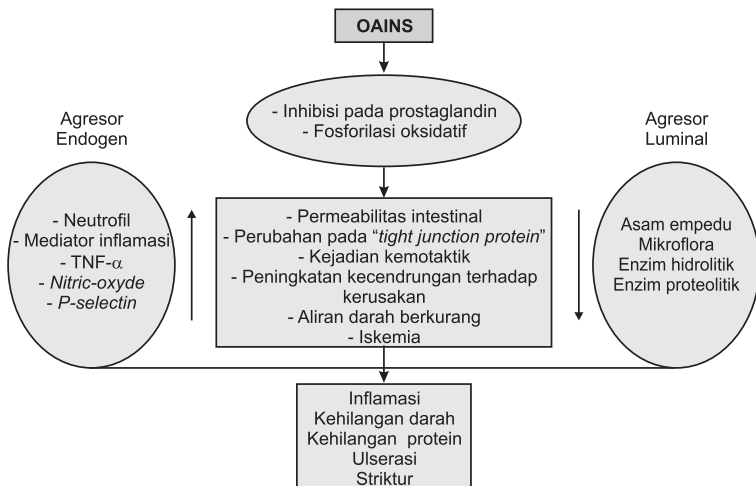
- (1). Efek preabsorpsi lokal : paparan langsung setelah pemberian OAINS per-oral.
- (2). Efek sistemik : setelah OAINS diabsorpsi.

(3). Efek lokal kembali : dari metabolit OAINS setelah melalui siklus resirkulasi enterohepatik.

Seperti sudah disinggung di atas, efek OAINS adalah sebagai berikut; (1) Menghambat *COX-1* : prostaglandin yang bersifat sitoprotektif akan turun. (2). Menghambat *COX-2* : mekanisme imunologis. (3). Efek topikal : interaksi OAINS-fosfolipid dan gangguan pada fosforilasi oksidatif mitokondria.

Semua hal tersebut di atas akan menyebabkan gangguan integritas mukosa dan meningkatkan permeabilitas. Kondisi ini akan mempermudah masuknya cairan intraluminal yang mengandung asam empedu, enzim-enzim pankreas, bakteri dan toksin ke dalam jaringan usus halus, sehingga akan menimbulkan inflamasi di mukosa usus halus dan bisa berkembang menjadi erosi dan ulkus.

Bila proses berlanjut terus, maka terjadi perdarahan dan kehilangan protein. Pada tahap akhir yakni fase penyembuhan jaringan dapat mengalami fibrosis/ striktur (jaringan parut).



Patogenesis Kerusakan Mukosa Usus Halus akibat OAINS

(Diterjemahkan dan disadur dari Davies N.M. dkk. J. Pharm. Pharmaceut. Sci. 2000)

IV. PATOFISIOLOGI TERJADINYA KERUSAKAN MUKOSA GASTRODUODENAL AKIBAT CLOPIDOGREL

Agregasi platelet sangat berperan pada proses penyembuhan jaringan melalui berbagai derivat faktor pertumbuhan yang berperan meningkatkan angiogenesis. Angiogenesis berperan penting pada perbaikan mukosa saluran cerna yang mengalami kerusakan. Antagonis reseptor *ADP (adenosine diphosphate)* dapat menghalangi proses penyembuhan luka lambung melalui hambatan pelepasan platelet yang berfungsi sebagai faktor pertumbuhan seperti *VEGF (vascular endothelial growth factor)*. Perdarahan saluran dapat terjadi akibat penggunaan obat kemoterapi berupa antibodi monoklonal yang bekerja pada *VEGF*. Meskipun clopidogrel dan obat lainnya yang mengganggu angiogenesis bukanlah penyebab utama terjadinya tukak lambung dan duodenum, namun efek anti angiogenik dari obat ini dapat menghambat penyembuhan erosi atau lesi ulseratif yang timbul akibat obat-obatan atau infeksi *H. pylori*. Dampaknya menjadi berat jika lesi kecil ini terpapar dengan asam lambung.

VI. REKOMENDASI

1. Komplikasi gastrointestinal akibat OAINS (ASA dan OAINS *Non-ASA*)

Rekomendasi:

Karena pemakaian OAINS (termasuk inhibitor selektif COX-2 dan obat-obat OAINS yang dijual bebas) bersama-sama dengan ASA dosis kardial dapat meningkatkan risiko kerusakan mukosa gastrointestinal (inflamasi sampai ulkus), terapi gastro-enteroprotektif sebaiknya diberikan terhadap pasien-pasien yang mempunyai risiko tersebut.

2. Efek gastrointestinal ASA

Rekomendasi:

Pemakaian ASA dosis rendah untuk kardioproteksi menyebabkan peningkatan 2–4 x risiko komplikasi gastroduodenal. *Enteric-coated* atau preparat dapar (*buffer*) tidak mengurangi/menurunkan risiko terjadinya perdarahan. Terhadap pasien-pasien dengan risiko tinggi terjadinya efek buruk, obat gastroprotektif sebaiknya diberikan. Risiko terjadinya komplikasi saluran cerna atas meningkat dengan meningkatnya dosis ASA. Dengan demikian, untuk terapi fase kronik, dosis ASA > 81 mg sebaiknya tidak diberikan secara rutin.

3. Efek gastrointestinal kombinasi pemakaian ASA dan terapi antikoagulan.

Rekomendasi:

Kombinasi ASA dan terapi antikoagulan (termasuk *unfractionated heparin*, *LMWH (low molecular-weight heparin)* dan *Warfarin*) secara bermakna berkaitan dengan peningkatan risiko terjadinya perdarahan ekstrakranial, yang sebagian besar berasal dari saluran cerna atas. Pemakaian terapi kombinasi tersebut harus berdasarkan indikasi yang tepat. Pasien harus mendapatkan pula PPI secara bersamaan. Bila warfarin ditambahkan pada kombinasi ASA + clopidogrel, direkomendasikan target INR 2 – 2,5.

4. Efek gastrointestinal clopidogrel.

Rekomendasi :

Substitusi ASA dengan golongan *clopidogrel* dengan tujuan untuk menurunkan risiko perdarahan ulkus berulang pada pasien dengan risiko tinggi tidak direkomendasikan. Hal ini juga lebih inferior dibandingkan dengan kombinasi ASA + PPI. Penggunaan kombinasi omeprazole dengan clopidogrel tetap harus berhati-hati.

5. Efek gastrointestinal kombinasi clopidogrel dan terapi antikoagulan.

Rekomendasi :

Terapi kombinasi clopidogrel dengan warfarin berkaitan dengan meningkatnya perdarahan dibandingkan dengan monoterapi masing-masing. Kombinasi terapi *antiplatelet* dan antikoagulan

sebaiknya dipertimbangkan hanya pada kasus dimana manfaat melebihi risiko. Bila warfarin ditambahkan pada terapi kombinasi ASA + clopidogrel, sebaiknya nilai INR yang direkomendasikan adalah 2,0 - 2,5.

6. Pengobatan dan pencegahan gastro-enteropati akibat OAINS

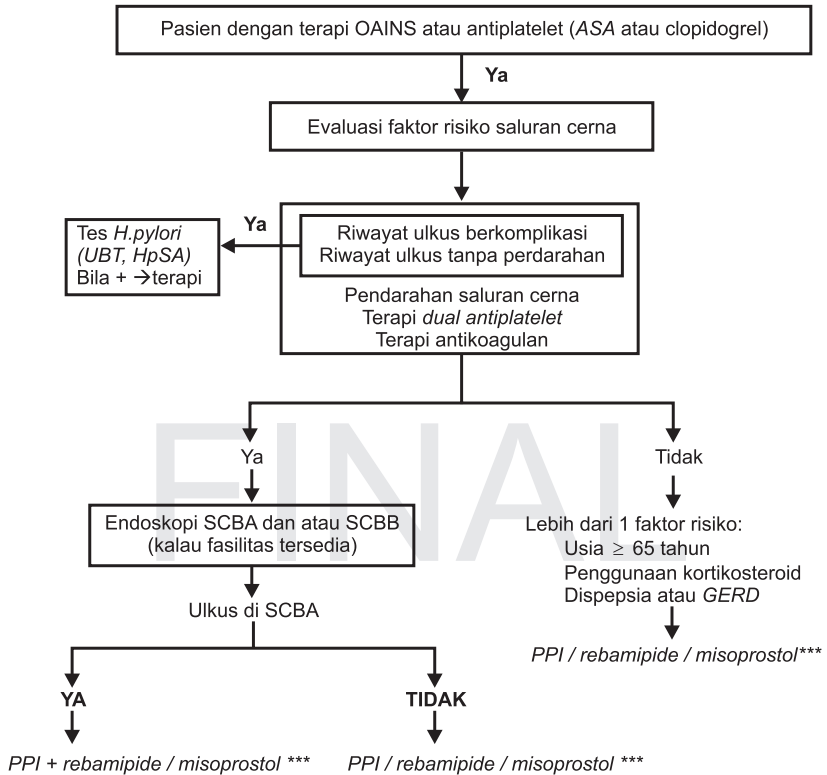
Rekomendasi:

PPI dan rebamipide adalah obat pilihan untuk terapi dan pencegahan kerusakan mukosa gaster atas akibat OAINS dan *anti-platelet* (gastropati OAINS).

Pada pasien-pasien yang terbukti di dapatkan ulkus pada pemeriksaan endoskopi, rebamipide dapat di berikan bersamaan dengan PPI.

Rebamipide atau misoprostol adalah obat pilihan untuk terapi dan pencegahan enteropati OAINS.

SKEMA: “PENGOBATAN DAN PENCEGAHAN GASTRO-ENTEROPATI OAINS”



Keterangan:

- UBT : Urea Breath Test
- HpSA : *H. pylori* Stool Antigen
- GERD : Gastroesophageal Reflux Disease
- SCBA : Saluran Cerna Bagian Atas
- SCBB : Saluran Cerna Bagian Bawah

Pasien dengan peningkatan risiko komplikasi gastrointestinal

Risiko tinggi

1. Riwayat ulkus dengan komplikasi
2. Multipel (>2) faktor risiko

Risiko sedang (1 – 2 faktor risiko)

1. Usia > 65 tahun
2. Terapi OAINS dosis tinggi
3. Riwayat ulkus tanpa komplikasi
4. Penggunaan aspirin, kortikosteroid, atau antikoagulan

Risiko rendah

1. Tanpa faktor risiko

Ringkasan rekomendasi pencegahan gastro-enteropati OAINS

Tabel ringkasan rekomendasi pencegahan gastroenteropati OAINS

Risiko Gastrointestinal			
	Rendah	Sedang	Tinggi
Risiko CV rendah*	OAINS + rebamipide/ misoprostol***	OAINS+PPI/ rebamipide/ misoprostol***	Terapi alternatif atau COX-2 inhibitor+ PPI/rebamipide/ misoprostol***
Risiko CV tinggi**	Naproxen + PPI/rebamipide/ misoprostol***	Naproxen + PPI/rebamipide/ misoprostol***	Hindari OAINS atau COX-2 inhibitor. Terapi alternatif

* Risiko kardiovaskular (CV) rendah yaitu pasien-pasien yang tidak membutuhkan *low dose aspirin / clopidogrel*

** Risiko kardiovaskular (CV) tinggi yaitu pasien-pasien yang membutuhkan *low dose aspirin / clopidogrel*

*** Misoprostol sering menimbulkan efek samping berupa diare dan kram perut

Pencegahan

Terdapat dua metode yang umum digunakan untuk mencegah ulkus peptikum akibat OAINS. Metode pertama adalah pasien yang menerima terapi OAINS, secara bersamaan diberikan penghambat pompa proton (atau antagonis reseptor H₂ dengan dosis tinggi) atau analog prostaglandin sintetis (misoprostol) atau rebamipide. Metode kedua adalah memberikan OAINS yang lebih selektif, yaitu *inhibitor COX-2*. Pemberian sukralfat secara bersamaan dengan OAINS tidak terbukti efektif dalam mencegah ulkus peptikum akibat OAINS.

Misoprostol

Misoprostol merupakan terapi yang pertama kali disetujui untuk mencegah ulkus peptikum akibat OAINS. Studi *randomized controlled trial* menunjukkan bahwa penggunaan misoprostol lebih efektif dalam mencegah ulkus peptikum akibat OAINS dibandingkan dengan plasebo, sukralfat, dan ranitidin. Misoprostol menurunkan insiden ulkus duodenum dan ulkus gaster akibat OAINS, masing-masing sebesar 53% dan 74%, dibandingkan dengan plasebo. Akan tetapi, terdapat beberapa hal yang membatasi penggunaan misoprostol. Pertama, efek samping yang ditimbulkan berupa kram abdomen dan diare. Selain itu, kepatuhan pasien yang rendah akibat frekuensi pemberian empat kali sehari. Sehubungan dengan hal tersebut, beberapa studi telah menyatakan bahwa dosis misoprostol yang lebih rendah (400 – 600 mg sehari) memiliki efektivitas yang sama disertai efek samping yang tidak berbeda bermakna dengan plasebo.

Rebamipide

Rebamipide (**Mucosta®**) merupakan obat gastroentero-protektif yang diperkenalkan di Jepang pertama kali pada tahun 1990. Obat ini mempunyai mekanisme kerja spesifik yakni menstimulasi pembentukan prostaglandin endogen, mengeliminasi radikal bebas serta menurunkan sitokin pro inflamasi pada saluran cerna. Beberapa studi telah membuktikan bahwa rebamipide efektif mencegah gastropati akibat OAINS termasuk aspirin. Studi “STORM” membuktikan bahwa rebamipide sama efektifnya dengan misoprostol dalam hal mencegah gastropati akibat OAINS, namun rebamipide mempunyai profil keamanan yang jauh lebih baik dibandingkan misoprostol. Studi terakhir membuktikan bahwa rebamipide juga berperan pada mencegah lesi di mukosa usus halus (**Enteropati**) akibat OAINS.

Metabolisme obat ini di sitokrom P-450 pada substrat 3A4, dimana substrat ini berbeda dengan substrat yang dibutuhkan untuk metabolisme OAINS maupun clopidogrel, dengan demikian tidak terdapat interaksi merugikan bila obat tersebut diberikan bersamaan.

Pada kasus ulkus gaster, kombinasi rebamipide dengan obat golongan penekan asam terbukti memperbaiki kualitas penyembuhan serta menurunkan angka kekambuhan.

Proton Pump Inhibitor

Telah luas dilaporkan bahwa *Proton Pump Inhibitor* merupakan obat pilihan dalam pengobatan serta pencegahan kerusakan gastroduodenal akibat OAINS.

Berbagai *randomized controlled trial* menunjukkan bahwa lansoprazole lebih efektif dibandingkan dengan ranitidine dalam mencegah terjadinya ulkus akibat gastropati OAINS, penyembuhan ulkus akibat

gastropati OAINS serta mencegah rekurensi ulkus.

Hal yang senada menunjukkan bahwa lansoprazole lebih efektif dibandingkan omeprazole pada pengobatan dan pencegahan gastropati OAINS.

Antagonis reseptor H₂ dosis tinggi

Penggunaan antagonis reseptor H₂ dosis tinggi (seperti famotidin 2 x 40 mg) terbukti efektif dalam menurunkan risiko terjadinya ulkus peptikum akibat OAINS.

Inhibitor COX-2

Sebuah studi *randomized controlled trials* membandingkan penggunaan inhibitor COX-2 dengan OAINS. Pada studi pertama, pasien yang menerima *celecoxib* mengalami penurunan risiko komplikasi ulkus peptikum sebesar 50% dibandingkan dengan pasien yang menerima OAINS non-selektif. Namun perbedaan tersebut tidak signifikan. Berdasarkan *Cochrane systematic review*, penggunaan *inhibitor COX-2* memiliki komplikasi ulkus peptikum yang lebih rendah dibandingkan penggunaan OAINS non-selektif.

7. Peran *Helicobacter pylori*

Rekomendasi:

Pemeriksaan / tes dan eradikasi *H. pylori* direkomendasikan pada pasien dengan riwayat ulkus sebelum dimulai terapi *antiplatelet* jangka lama / kronik.

Bukti-bukti terkini menunjukkan bahwa eradikasi *H. pylori* pada

pengguna OAINS dengan riwayat ulkus berdarah sebelumnya secara signifikan dan substansial menurunkan risiko perdarahan berulang.

8. Penghentian terapi *antiplatelet* karena perdarahan

Rekomendasi:

Keputusan untuk menghentikan OAINS pada keadaan ulkus berdarah akut harus dibuat berdasarkan kepentingan individual, dengan memperhatikan penilaian risiko kardiak dan risiko gastro-intestinal untuk menentukan/menilai potensi komplikasi trombosis dan perdarahan.

Tidak ada bukti bahwa *antiplatelet non-ASA* seperti clopidogrel dapat menurunkan / mengurangi risiko perdarahan pada keadaan terdapat ulkus aktif.

Obat *antiplatelet* dapat meniadakan efek hemostasis dari *PPI* dengan mengganggu pembentukan *platelet plug*.

Penghentian OAINS berkaitan dengan peningkatan signifikan mortalitas karena semua penyebab dimana mayoritas mortalitas terjadi akibat komplikasi kardiovaskular berulang.

Terdapat kecenderungan meningkatnya perdarahan ulkus berulang pada kelompok OAINS, yang menunjukkan bahwa *PPI* adjuvan setelah terapi endoskopik tidak efektif dalam mencegah perdarahan ulang akibat OAINS.

9. Endoskopi pada pasien *mono atau dual-terapi antiplatelet*

Rekomendasi:

Terapi endoskopi dapat dilakukan pada pasien dengan *dual* terapi

antiplatelet, dan kerja sama antara kardiolog dan endoskopis harus menimbang risiko perdarahan maupun trombosis berkaitan dengan saat penghentian terapi *antiplatelet*.

Pertimbangan kardiovaskular tetap harus didahulukan dalam praktik endoskopi gastrointestinal, sehingga risiko kardiovaskular lebih berat dipertimbangkan dalam membuat keputusan klinis.

Sementara itu, banyak endoskopis lebih menyukai untuk menghentikan atau menunda obat *antiplatelet* ganda (*dual*) untuk pemeriksaan kolonoskopi dan polipektomi elektif. Namun hanya terdapat sedikit bukti aktual bahwa hal tersebut dapat mengurangi / menurunkan perdarahan paska polipektomi.

Sangat penting bahwa konsensus tidak menganjurkan penghentian ASA^{*)} atau OAINS pada prosedur endoskopi umumnya, karena kurangnya bukti yang jelas bahwa peningkatan perdarahan akan terjadi pada paska polipektomi.

Pada keadaan akut setelah berhasilnya tatalaksana medik dan endoskopik perdarahan gastrointestinal mayor, sebaiknya menghentikan/menunda dahulu terapi *antiplatelet* sampai berkurangnya perdarahan berulang teramati. Waktu optimal lamanya penghentian terapi *antiplatelet* belum ditetapkan dengan jelas tergantung kondisi pasien.

*) ASA dosis rendah

REFERENSI

- Agrawal NM, Campbell DR, Safdi MA, et al. Superiority of lansoprazole vs ranitidine in healing nonsteroidal anti-inflammatory drugs-associated gastric ulcers. Results of a double-blind, randomized, multicenter study. *Arch Intern Med* 2000;160:1455-61.
- Adamopoulos AB, Sakizlis GN, Nasothimiou EG, et al. Do proton pump inhibitors attenuate the effect of aspirin on platelet aggregation? A randomized crossover study. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009;54:163-8
- Bhatt DL, Scheinman J, Abraham NS, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2890-907.
- Blandizzi C, Fornai M, Colucci R, et al. Lansoprazole prevents experimental gastric injury induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs through a reduction of mucosal oxidative damage. *World J Gastroenterol* 2005; 11 (26):4052-60.
- Becker JC, Domschke W, Pohle T. Current approaches to prevent NSAID-induced *gastropathy*-COX selectivity and beyond. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58(6):587-600
- Bhatt DL., Cryer B, Cohen M. et al. COGENT (The Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events): A prospective, randomized, placebocontrolled trial of omeprazole in patients receiving aspirin and clopidogrel. *N Engl J Med* 2010;363:1909-17.
- Campbell DR, Haber MM, Sheldon E, et al. Effect of H. pylori status on gastric ulcer healing in patients continuing nonsteroidal anti-inflammatory therapy and receiving treatment with lansoprazole or ranitidine. *Am J Gastroenterol* 2002;97(9):2208-14
- Dammann HG. Effects of Rebamipide on Aspirin-induced Gastric Damage: a case- control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994, 6:911-15
- Fries JF, Murtagh KN, Bennett M, et al. The rise and decline of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated *gastropathy* in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* 2004; 50(8):2433-40.
- Fujiwara S., Morita Y., Toyonaga T. et al. A randomized controlled trial of rebamipide plus rabeprazole for the healing of artificial ulcers after endoscopic submucosal dissection. *J Gastroenterol* 2011 pp. 1-10.
- Fukuda T. Prostaglandins in mucosal defense : A New Aspect. In: Bioregulation and Its Disorders in the Gastrointestinal Tract. Japan : Blackwell Science 1998.









- Fujimori S., Seo T., Gudis K., et al. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal injury by prostaglandin: a pilot randomized controlled trial evaluated by capsule endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy* 2009;69(7):1339-46
- Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR, et al. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Results of a double-blind, randomized, multicenter, active-and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Arch Intern Med* 2002;162:169-75.
- Gilard M, Arnaud B, Cornily JC. et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associate with aspirin: the randomized, double blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51:256-260. Hawkey CJ. NSAIDs and COX-2 inhibitors: what can we learn from large outcomes trials? The gastroenterologist's perspective. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19(Suppl.25):S23-S30.
- Graham DY., Opekun AR, Willingham FF., et al. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAIDs users. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005; 3(1):55-9
- Hallas J, Dall M, Andries A. et al. Combined antithrombotic therapy increases serious GI bleeds. *British Medical Journal* 2006;333:726.
- Higuchi K., Umeaki E., Watanabe T. et al. Present status and strategy of NSAID-induced small bowel injury. *J Gastroenterol*. 2009; 44: 879-88
- Ishihara T., Tanaka K., Tashiro S. et al. Protective effect of rebamipide against celecoxib induced gastric mucosal cell apoptosis. *Biochemical Pharmacology* 79 (2010):1622-33.
- Juurlink DN, Gomes T, Austin PC. et al. A population based study of drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ*. 2009;180(7):713-8.
- Kim HK , Kim JI, Kim JK. et al. Preventive Effects of Rebamipide on NSAID-Induced Gastric Mucosal Injury and Reduction of Gastric Mucosal Blood Flow in Healthy Volunteers. *Digestive Diseases and Sciences*, 2007;52(8):1776-82.
- Kitagami K, Oku Kazumi, et al. Rebamipide Clinical Investigation against Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) Induced Gastritis. *Rinsho Seijinbyo. (Japanese Journal of Clinical Adult Disease)*. 1993; 23 (9); 1477
- Kato T., Araki H., Onogi F. et al. Clinical Trial: Rebamipide promotes gastric ulcer healing by proton pump inhibitor after endoscopic submucosal dissection – a randomized controlled study. *J Gastroenterol* 2009; 45(3):285-90.
- Kawai T., Yamagishi T., Goto S. Circadian Variations of Gastrointestinal Mucosal Damage Detected with Transnasal Endoscopy in Apparently Healthy Subjects Treated with Low-Dose Aspirin (ASA) for a Short Period. *J. Atheroscler Thromb.,2009; 16:155-63.*











- Koyama N, Sasabe H, Miyamoto G. Involvement of cytochrome P450 in the metabolism of rebamipide by the human liver. *Xenobiotica*, 2002;32(7):573-86.
- Kobayashi K, Arakawa T, Nakamura H et al. Role of prostaglandin E₂ in gastric ulcers induced by non-steroidal anti-inflammatory compounds (NSAC). *Gastroenterol. Jpn.* 1981;16:600-3.
- Laine L, Takeuchi K. and Tarnawsky A. Gastric Mucosal Defense and Cytoprotection : Bench to Bedside in: Metz D., eds. Reviews in basic and clinical gastroenterology *Gastroenterology* 2008; 135:41-60.
- Lai KC, Lam SK, Chu KM, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002;346:2033-8
- Lai KC, Lam SK, Chu KM, et al. Lansoprazole reduced ulcer relapse after eradication of *Helicobacter pylori* in nonsteroidal anti-inflammatory drug users—a randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:829-36
- Jones R, Rubin G, Berenbaum F, et al. Gastrointestinal and cardiovascular risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J of Med* 2008; 121:464-74
- Lanza FL, and the Members of the Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. A Guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2037-46.
- Lanza FL, Chan F.K.L, Quigley E.M.M. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:728-38.
- Lanas A, Sopena F. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and lower gastrointestinal complications. *Gastroenterol Clin N Am* 2009; 38:333-52.
- Leen MWFV, Eijk IVD, Schols JMGA. Prevention of NSAID *gastropathy* in elderly patients. An observational study in general practice and nursing homes. *Age and ageing* 2007; 36:414-8
- Maity P, Bindu S, Choubey V, et al. Lansoprazole protects and heals gastric mucosa from non-steroidal anti inflammatory drug (NSAID)-induced *gastropathy* by inhibiting mitochondrial as well as fas-mediated death pathways with concurrent induction of mucosal cell renewal. *J Biol Chem* 2008; 283(21):14391-401
- Moore RA. The hidden costs of arthritis treatment and the cost of new therapy—the burden of non-steroidal anti-inflammatory drug *gastropathy*. *Rheumatology* 2002; 41(suppl. 1):7-15
- Maeda A, Tanaka Y, Ishiguro H, et al. Clinical efficacy of lansoprazole in treatment of gastric ulcer induced by NSAIDs. *Ther Research* 1998;19(5)293-9
- Naito Y., Yoshikawa T., Matsuyama K. et al. Rebamipide protects against Indomethacin-induced Gastric Mucosal Injury in double blind, placebo-controlled study. *Digestive Diseases and Sciences* Vol. 43 (Suppl):83S-89-S,1998.







- Naito Y., Kuroda M., Yoshikawa T. et al Transcriptome Analysis for Cytoprotective Actions of Rebamipide against Indomethacin-Induced Gastric Mucosal Injury in Rats. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2007 ;41(3): 202–10.
- Niwa Y., Nakamura M., Ohmiya N. et al. Efficacy of rebamipide for diclofenac-induced small-intestinal mucosal injuries in healthy subjects: a prospective, randomized, double blinded, placebo-controlled, cross-over study. *J. Gastroenterol. Springer* 2008; 43(4):270–6.
- Naito Y., Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev. Gastroenterol Hepatol* 2010;4(3):261-70.
- Neal M. Davies, Joseph Y. Saleh. Detection and Prevention of NSAID-Induced Enteropathy. *J. Pharm Pharmacut Sci.* 2000;3(1): 137-155.
- Naito Y., Yoshikawa T., Yoshida N. et al. Role of Oxygen Radical and Lipid Peroxidation in Indomethacin-induced Gastric Mucosal Injury. *Digestive Diseases and Sciences* Vol. 43 No. 9, pg 30S-34S (1998).
- O'Donoghue ML, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton pump inhibitor: an analysis of two randomized trials. *The Lancet.* 2009. Available from URL: <http://www.thelancet.com>.
- Ono S., Kato M., Yoshida T. et al. Preliminary Trial of Rebamipide for Prevention of Low-Dose Aspirin-Induced Gastric Injury in Healthy Subjects: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over Study. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 2009,45, 248-53.
- Park SH., Cho CS., Lee OY. et al. Comparison of Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Complications by Rebamipide and Misoprostol : A Randomized, Multicenter, Controlled Trial – STORM Study. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 2007;40:148-55.
- Stiles S, Vega C. Societies confront GI risks of antiplatelets, NSAIDs in consensus document. 2008. Available from URL: www.theheart.org.
- Suzuki T., Yoshida N., Nakabe N. et al. Prophylactic Effect of Rebamipide on Aspirin-Induced Gastric Lesions and Disruption of Tight Junctional Protein Zonula Occludens-1 Distribution. *J. Pharmacol Sci* 106, 469-77, 2008.
- Tibble JA., Sigthorsson G., Foster R., et al. High Prevalence of NSAID enteropathy as shown by a simple faecal test. *Gut.* 1999; 45: 362-366.
- Young-II Seo, MD, Sung-Hwan Park, MD., et al: Effects of Rebamipide Against Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) Induced Gastroduodenal Mucosal Injury. *Dept of Int Med. Center for Rheumatic Disease, Seoul, Korea.* 2001;8(2):73-80.

DAFTAR HADIR

**PERTEMUAN PENYUSUNAN KONSENSUS NASIONAL
PENATALAKSANAAN GASTRO-ENTEROPATI OAINS
DI INDONESIA
JAKARTA, 2 - 3 APRIL 2011**

No	NAMA	CABANG	TANDA TANGAN
1	Prof. Dr. dr. Daldiyono, SpPD-KGEH	Jakarta	
2	Prof. dr. H A Aziz Rani, SpPD-KGEH	Jakarta	
3	dr. H. Chudahman Manan, SpPD-KGEH	Jakarta	
4	dr. Marcellus S, PhD, SpPD-KGEH, FACG, FINASIM	Jakarta	
5	dr. H. Dadang Makmun, SpPD-KGEH	Jakarta	
6	Dr. dr. Murdani Abdullah, SpPD-KGEH, FACG, FINASIM	Jakarta	
7	dr. Ari Fahrial Syam, SpPD-KGEH, MMB, FINASIM	Jakarta	
8	Prof. dr. H. Iswan A Nusi, SpPD-KGEH	Surabaya	

10	dr. Mabel HM Sihombing SpPD-KGEH	Medan	
11	dr. Leonardo Basa Dairy SpPD-KGEH	Medan	
12	Prof. Dr. dr. Siti Aminah A, SpPD-KGEH	Bandung	
13	dr. Dolvy Girawan, SpPD-KGEH	Bandung	
14	dr Fardah Akil, SpPD-KGEH	Makassar	
15	dr. Suyata, SpPD-KGEH	Palembang	
16	dr. Sutanto Maduseno, SpPD-KGEH	Yogyakarta	
17	dr. T Y Pramana, SpPD-KGEH	Surakarta	
18	dr. F. Soemanto Padmomartono, SpPD-KGEH	Semarang	
19	dr. Supriono, SpPD-KGEH	Malang	

20	dr. I G A Suryadarma, SpPD-KGEH	Denpasar	
21	dr. B J Waleleng, SpPD-KGEH	Manado	
22	dr. H Ahmad Soefyani, SpPD-KGEH	Banjarmasin	
23	dr. H. Ali Imron Yusuf, SpPD-KGEH, FINASIM	Bandar lampung	
24	dr. Andi Zainal, SpPD-KGEH	Pekanbaru	
25	dr. Fauzi Yusuf, SpPD-KGEH	Banda Aceh	

Kami Mengucapkan Terima Kasih
Atas Dukungan dan Kerjasama dari



PT. Otsuka Indonesia