



**Perkumpulan Gastroenterologi Indonesia  
(PGI)**

**Konsensus Nasional  
Penatalaksanaan *NSAID Gastropathy*  
Di Indonesia**

**Jakarta, 2-4 Oktober 2009**

**Konsensus Nasional Penatalaksanaan  
*NSAID Gastropathy* Di Indonesia**

© 2010 Perkumpulan Gastroenterologi Indonesia (PGI)

Bekerja sama dengan  
Pusat Informasi dan Penerbitan  
Departemen Ilmu Penyakit Dalam  
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

v + 14 halaman  
14,5 cm x 20,5 cm

ISBN No. 979 - .....

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang  
Dilarang memperbanyak, mencetak, dan menerbitkan sebagian atau seluruh  
isi buku ini dengan cara dan bentuk apapun juga tanpa seijin penulis dan  
penerbit

## Daftar Isi

Halaman hak cipta .....	ii
Daftar Isi .....	iii
Sambutan Ketua Pengurus Besar Perkumpulan Gastroenterologi Indonesia (PB PGI) .....	iv
Susunan Panitia Penyusunan Konsensus Nasional Penatalaksanaan NSAID Gastropathy di Indonesia .....	v
I Pendahuluan .....	1
II Prevalensi Penggunaan NSAID/Aspirin (ASA) dan Komplikasi pada Saluran Cerna .....	1
III Patofisiologi <i>NSAID Gastropathy</i> .....	2
IV Patofisiologi Terjadinya Kerusakan Mukosa Gastroduodenal akibat Clopidogrel .....	3
V Rekomendasi .....	4
1. Komplikasi Gastrointestinal akibat NSAID (ASA dan NSAID Non-ASA). .....	4
2. Efek Gastrointestinal ASA .....	4
3. Efek gastrointestinal kombinasi ASA dan terapi antikoagulan .....	5
4. Efek Gastrointestinal Clopidogrel .....	6
5. Efek Gastrointestinal Kombinasi Clopidogrel dan terapi antikoagulan....	6
6. Pengobatan dan pencegahan <i>NSAID Gastropathy</i> .....	7
7. Peran <i>H. pylori</i> .....	11
8. Penghentian terapi antiplatelet karena Perdarahan .....	11
9. Endoskopi pada pasien Mono atau Dual-terapi Antiplatelet .....	1
Kepustakaan .....	13

## Kata Sambutan

Penggunaan obat-obatan yang termasuk dalam golongan *Non-steroid Anti Inflammatory Drugs (NSAID)* semakin hari semakin meningkat. Hal ini seiring dengan makin mudahnya akses untuk mendapatkan obat-obatan tersebut bahkan sebagian tersedia *over the counter (OTC)*, serta makin meningkatnya populasi usia lanjut yang sebagian besar di antaranya merupakan pengguna *NSAID* jangka panjang.

Namun hal ini diikuti dengan makin meningkatnya angka kejadian efek samping dari golongan obat ini khususnya terhadap saluran cerna, yang dikenal dengan *NSAID gastropathy*. Keadaan ini sangat bervariasi dari yang tidak bergejala, keluhan dispepsia, terjadi ulkus, perdarahan saluran cerna bahkan perforasi.

Oleh karena itu, Pengurus Besar Perkumpulan Gastroenterologi Indonesia merasa perlu untuk menyusun Konsensus Nasional Penatalaksanaan *NSAID Gastropathy* di Indonesia, yang diharapkan menjadi bahan acuan bagi para praktisi medis di seluruh Indonesia dalam penatalaksanaan *NSAID gastropathy*.

Jakarta, 30 Maret 2010

Pengurus Besar

Perkumpulan Gastroenterologi Indonesia  
(PB PGI)

Dr. H. Chudahman Manan, SpPD-KGEH

Ketua

**Panitia Pelaksana**  
**Penyusunan Konsensus Nasional**  
**Penatalaksanaan *NSAID Gastropathy* di Indonesia**

Penasihat : Dr. H. Chudahman Manan, SpPD-KGEH  
Ketua Pengurus Besar  
Perkumpulan Gastroenterologi Indonesia

Ketua : Dr. H. Dadang Makmun, SpPD-KGEH

Sekretaris : Dr. H. Murdani Abdullah, SpPD-KGEH

Bendahara : Dr. Achmad Fauzi, SpPD-KGEH

Seksi Ilmiah : Prof.Dr. H. A. Aziz Rani, SpPD-KGEH  
Dr. Marcellus Simadibrata K, Ph.D, SpPD-KGEH  
Dr. H. Dadang Makmun, SpPD-KGEH  
Dr. H. Murdani Abdullah, SpPD-KGEH

Seksi Acara : Dr. Ari Fachrial Syam, SpPD-KGEH  
Dr. Achmad Fauzi, SpPD-KGEH

Akomodasi/Logistik/

Dokumentasi : PT Takeda Indonesia



**Perkumpulan Gastroenterologi Indonesia  
(PGI)**

**Konsensus Nasional  
Penatalaksanaan NSAID Gastropathy  
Di Indonesia**

**Jakarta, 2-4 Oktober 2009**

[6]

## I. PENDAHULUAN

Penggunaan obat-obatan golongan *NSAID* (*Nonsteroid anti inflammatory drugs*) / *OAINS* (Obat anti inflamasi non steroid) semakin meningkat sejalan dengan meningkatnya usia harapan hidup dan meningkatnya prevalensi penyakit degeneratif. Demikian juga halnya dengan penggunaan *ASA* (*acetyl salysilic acid*/aspirin) yang merupakan *NSAID* 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 (*NSAID*), kortikosteroid dan antikoagulan.

Tingginya penggunaan antiplatelet dan penggunaannya yang bersifat jangka panjang sangat berguna untuk pasien yang menjalani pemasangan stent koroner namun di lain pihak memiliki potensi komplikasi saluran cerna. Oleh karena itu dikembangkan beberapa *NSAID* yang bekerja secara selektif namun *NSAID* 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 *NSAID* secara aman dan usaha-usaha yang dapat dilakukan untuk mencegah timbulnya komplikasi dari penggunaan obat-obatan tersebut.

Banyak *NSAID* yang selektif maupun yang tidak selektif dilaporkan meningkatkan risiko kejadian kardiovaskular dan serebrovaskular. Oleh karena itu pemilihan *NSAID* juga harus mempertimbangkan dampak kardiovaskular di samping saluran cerna.

## **II. PREVALENSI PENGGUNAAN NSAID/ ASPIRIN (ASA) DAN KOMPLIKASI PADA SALURAN CERNA**

*NSAID*, 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 beli sendiri dan merupakan obat- obatan yang digunakan secara luas di Amerika. Tidak mengherankan penggunaan *NSAID* meningkat pada kelompok usia lanjut. Sebuah survei menunjukkan 70% penduduk Amerika yang berusia di atas 65 tahun menggunakan *NSAID* 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 *NSAID* dibuat pada tahun 2004.

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

Data penggunaan *NSAID/ASA* di Indonesia tidak banyak diketahui, namun dari data endoskopi berbasis rumah sakit mengenai komplikasi saluran cerna akibat penggunaan *NSAID/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 *NSAID*, 65.3% berkaitan dengan jamu, dan 12.1% berkaitan dengan *NSAID* dan jamu.

## **III. PATOFISIOLOGI NSAID GASTROPATHY**

*NSAID/ASA* dapat menimbulkan kerusakan pada saluran cerna melalui terutama 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 endogen seperti asam, pepsin dan garam empedu.

Pemberian *COX-2* inhibitor yang bekerja secara selektif akan menurunkan risiko kerusakan mukosa saluran cerna, namun di sisi lain meningkatkan risiko kardiovaskular dan serebrovaskular. Untuk itu risiko saluran cerna, kardiovaskular dan serebrovaskular harus dievaluasi dahulu sebelum memilih obat dan terapi profilaksis yang tepat untuk masing masing individu.

#### **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 cerna dapat terjadi akibat penggunaan obat kemoterapi yang 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.

## V. REKOMENDASI

### 1. Komplikasi Gastrointestinal akibat *NSAID* (*ASA* dan *NSAID Non-ASA*)

#### Rekomendasi:

Karena pemakaian *NSAID* (termasuk Inhibitor Selektif COX-2 dan obat-obat *NSAID* yang dijual bebas) bersama-sama dengan *ASA* dosis kardial dapat meningkatkan risiko komplikasi ulkus, terapi gastroprotektif sebaiknya diberikan terhadap pasien-pasien yang mempunyai risiko tersebut.

*NSAID* dapat menimbulkan gangguan simtomatik maupun komplikasi ulkus pada saluran cerna atas, berperan dalam 30% perawatan rumah sakit dan kematian terkait gangguan saluran cerna atas. Dispepsia didapatkan pada pemakai *NSAID* maupun *ASA*. Beberapa pasien juga mengalami peningkatan gejala *GERD*. Insiden gangguan saluran cerna bagian atas terkait *NSAID* adalah 2 – 4,5 %, dengan risiko perdarahan, perforasi dan obstruksi sebesar 0,2 – 1,9%.

Di Amerika, perawatan rumah sakit terkait gangguan gastrointestinal antara tahun 1992 dan 2000 terlihat menurun. Hal yang dapat menjelaskan penurunan tersebut adalah pemakaian *NSAID* dosis lebih rendah, berkurangnya penggunaan *NSAID* yang lebih toksik, lebih banyaknya penggunaan *NSAID* yang lebih aman, dan meningkatnya pemakaian obat-obat golongan *Proton Pump Inhibitor (PPI)*. Kombinasi *NSAID* plus *ASA* meningkatkan risiko komplikasi gastrointestinal. Demikian pula toksisitas gastrointestinal bertambah pada pemakaian kombinasi inhibitor COX-2 plus *ASA* dosis rendah. Meskipun risiko *NSAID* plus *ASA* melebihi *Coxib* plus *ASA*, namun demikian risiko keduanya meningkat nyata.

## 2. Efek Gastrointestinal ASA

### Rekomendasi:

Pemakaian ASA dosis rendah untuk kardioprolaksis menyebabkan peningkatan 2–4 x risiko komplikasi saluran cerna atas. *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.

*AHA (American Heart Association)* merekomendasikan pemakaian ASA dosis rendah pada pasien dengan risiko kardiovaskular 10 tahun lebih dari 10%, dan *U.S. Preventive Services Task Force* merekomendasikan kardioprolaksis ASA terhadap pasien dengan risiko 5 tahun melebihi 3%. Pemakaian ASA dosis rendah meningkatkan risiko gangguan saluran cerna atas 2-4 x lipat, dan tidak berkurang dengan pemakaian sediaan *buffered* atau *enteric coated*, suatu temuan yang menunjukkan bahwa efek samping gastrointestinal bagian atas dari ASA merupakan akibat efek sistemik selain efek topikal yang menimbulkan cedera kimiawi.

## 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.

Penggunaan obat antiplatelet sebagai tatalaksana awal ACS (*acute coronary syndrome*) sudah umum diketahui efektif. Dalam tatalaksana awal dan jangka lama ACS, terapi kombinasi antikoagulan dan antiplatelet lebih superior dibandingkan penggunaan masing-masing sendiri, namun berkaitan dengan peningkatan nyata komplikasi gastrointestinal atas sebagaimana ditunjukkan dalam berbagai studi-studi observasional dan *multiple randomized controlled trial (RCT)*. Risiko perdarahan ekstrakranial meningkat 2 x.

#### **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.

Berbagai studi observasional menunjukkan bahwa kombinasi PPI dengan *clopidogrel* sangat efektif untuk menurunkan risiko saluran cerna jika dibandingkan dengan penggunaan *clopidogrel* sendiri.

Akhir-akhir ini ada kekhawatiran bahwa PPI dapat mengurangi efektivitas dari *clopidogrel*. Namun pada penelitian terakhir yaitu Penelitian PRINCIPLE-TIMI 44 (*Prasugrel in comparison to clopidogrel for inhibition of platelet activation and aggregation - Thrombolysis in Myocardial Infarction*) dan TRITON-TIMI 38 (*Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel- Thrombolysis in Myocardial Infarction*) menunjukkan bahwa PPI tidak mempengaruhi efek antiplatelet *clopidogrel* maupun *prasugrel*.

#### **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

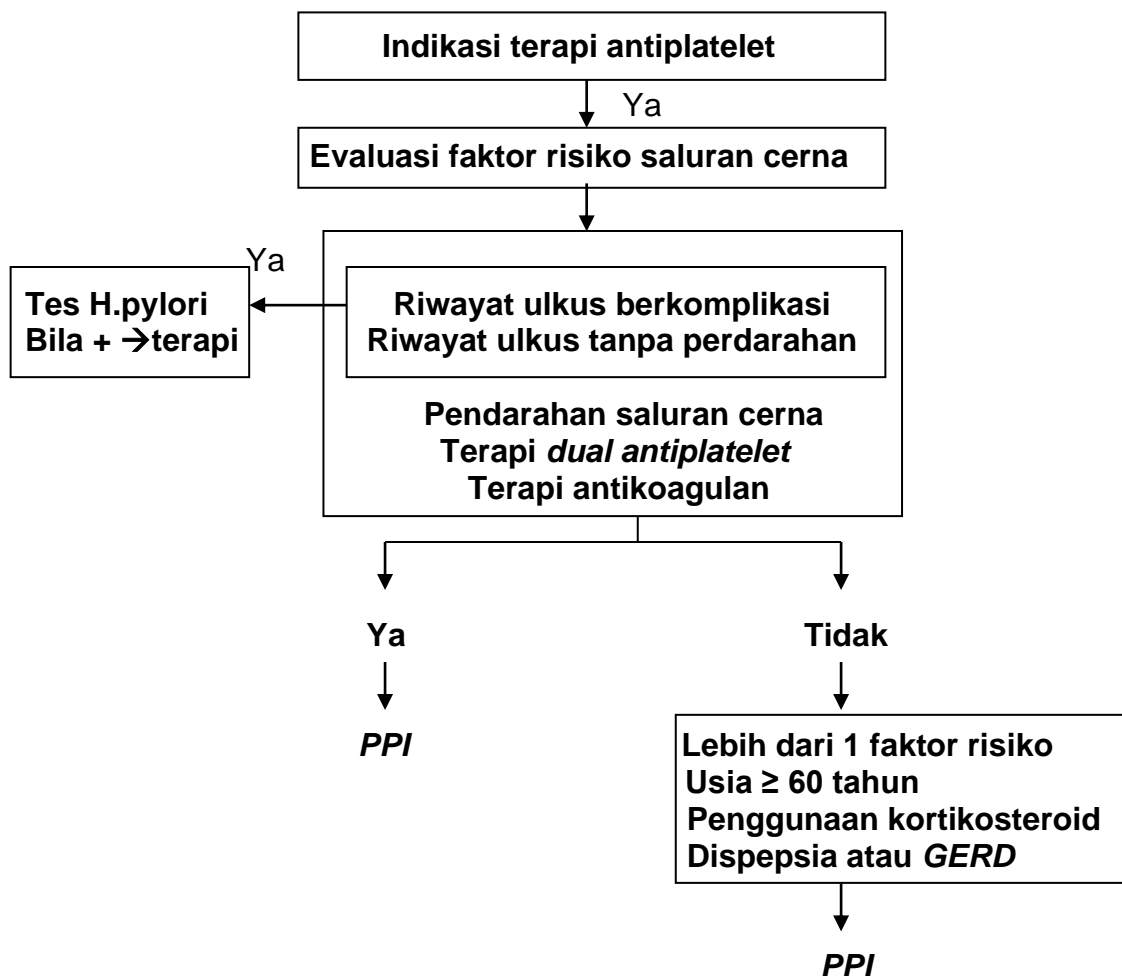
warfarin ditambahkan pada terapi kombinasi ASA + clopidogrel, sebaiknya nilai INR yang direkomendasikan adalah 2,0 - 2,5.

Data-data menunjukkan pemakaian clopidogrel sebagai alternatif pengganti ASA untuk mengurangi risiko perdarahan gastrointestinal bukan strategi yang aman dan lebih mendukung penggunaan ko-terapi ASA dengan PPI yang lebih aman.

## 6. Pengobatan dan Pencegahan *NSAID gastropathy*.

### Rekomendasi:

PPI adalah obat pilihan untuk terapi dan profilaksis kerusakan gastrointestinal akibat *NSAID* dan ASA.



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 *NSAID* dosis tinggi
3. Riwayat ulkus tanpa komplikasi
4. Penggunaan aspirin, kortikosteroid, atau antikoagulant

**Risiko rendah**

1. Tanpa faktor risiko

**Ringkasan rekomendasi pencegahan gastropati *NSAID***

**Tabel Ringkasan rekomendasi pencegahan gastropati *NSAID***

	Risiko Gastrointestinal		
	Rendah	Sedang	Tinggi
Risiko CV rendah	<i>NSAID</i> saja	<i>NSAID</i> + PPI/misoprostol	Terapi alternative atau COX-2 inhibitor+ PPI/misoprostol
Risiko CV tinggi	Naproxen+ PPI/misoprostol	Naproxen+ PPI/misoprostol	Hindari <i>NSAID</i> atau COX-2 inhibitor. Terapi alternatif

**Pencegahan**

Terdapat dua metode yang umum digunakan untuk mencegah ulkus peptikum akibat *NSAID*. Metode pertama adalah pasien yang menerima

terapi *NSAID*, secara bersamaan diberikan penghambat pompa proton (atau antagonis reseptor H<sub>2</sub> dengan dosis tinggi?) atau analog prostaglandin sintetik (misoprostol). Metode kedua adalah memberikan *NSAID* yang lebih selektif, yaitu inhibitor COX-2. Pemberian sukralfat secara bersamaan dengan *NSAID* tidak terbukti efektif dalam mencegah ulkus peptikum akibat AINS.

### Misoprostol

Misoprostol merupakan terapi yang pertama kali disetujui untuk mencegah ulkus peptikum akibat *NSAID*. Studi *randomized controlled trial* menunjukkan bahwa penggunaan misoprostol lebih efektif dalam mencegah ulkus peptikum akibat *NSAID* dibandingkan dengan plasebo, sukralfat, dan ranitidin. Misoprostol menurunkan insidens ulkus duodenum dan ulkus gaster akibat *NSAID*, masing-masing sebesar 53% dan 74%, dibandingkan dengan plasebo. Studi lain membandingkan penggunaan misoprostol 4 x 200 mcg dengan lansoprazol 1 x 15 mg dan lansoprazol 1 x 30 mg. Setelah pemberian selama 12 minggu, 93% pasien yang menerima misoprostol tidak mengalami ulkus peptikum akibat *NSAID*. Pasien yang menerima lansoprazol 15 mg dan 30 mg ditemukan tidak mengalami ulkus peptikum, masing-masing sebanyak 80% dan 82%. Namun, perbedaan di antara ketiga kelompok tersebut ditemukan tidak signifikan. 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.

### Proton Pump Inhibitor

Telah luas dilaporkan bahwa Proton pump inhibitor merupakan obat pilihan dalam pengobatan serta pencegahan kerusakan gastroduodenal akibat *NSAID*.

Berbagai *randomized controlled trial* menunjukkan bahwa lansoprazol lebih efektif dibandingkan dengan ranitidine dalam mencegah terjadinya ulkus

akibat *NSAID gastropathy*, penyembuhan ulkus akibat *NSAID gastropathy* serta mencegah rekurensi ulkus.

Hal yang senada menunjukkan bahwa lansoprazol lebih efektif dibandingkan omeprazol pada pengobatan dan pencegahan *NSAID gastropathy*.

#### Antagonis reseptor H<sub>2</sub> dosis tinggi

Penggunaan antagonis reseptor H<sub>2</sub> dosis tinggi (seperti famotidin 2 x 40 mg) ditemukan efektif dalam menurunkan risiko terjadinya ulkus peptikum akibat OAINS.

#### Inhibitor COX-2

Sebuah studi *randomized controlled trials* membandingkan penggunaan inhibitor COX-2 dengan *NSAID*. Pada studi pertama, pasien yang menerima celecoxib mengalami penurunan risiko komplikasi ulkus peptikum sebesar 50% dibandingkan dengan pasien yang menerima *NSAID* non-selektif. Namun perbedaan tersebut tidak signifikan. Lumiracoxib merupakan inhibitor COX-2 yang baru dan telah dievaluasi pada 18.000 pasien di Amerika Serikat. Pada studi tersebut, ditemukan penurunan insidens ulkus peptikum yang signifikan pada pasien yang menerima lumiracoxib dibandingkan dengan *NSAID* non-selektif. Berdasarkan *Cochrane systematic review*, penggunaan inhibitor COX-2 memiliki komplikasi ulkus peptikum yang lebih rendah dibandingkan penggunaan *NSAID* non-selektif.

Sebagai kesimpulan, misoprostol (800 mcg sehari) sangat efektif dalam mencegah ulkus peptikum dan komplikasi terkait ulkus peptikum akibat AINS. Akan tetapi, penggunaan misoprostol memiliki keterbatasan timbulnya efek samping berupa kram abdomen dan diare. Apabila digunakan dalam dosis rendah, efektivitas misoprostol ditemukan sama dengan penghambat pompa proton. Penghambat pompa proton menurunkan angka kejadian ulkus peptikum dan komplikasi terkait ulkus peptikum akibat *NSAID* secara signifikan pada pengguna *NSAID* atau inhibitor COX-2. Inhibitor COX-2 memiliki insidens ulkus peptikum yang lebih rendah dibandingkan *NSAID* non-selektif. Akan tetapi, efek tersebut hilang apabila pasien secara bersamaan mengkonsumsi aspirin dosis rendah. Inhibitor COX-2 sedapat mungkin



diberikan dalam dosis terendah karena adanya efek samping infark miokardium dan trombosis kardiovaskular yang patut diwaspadai. Penggunaan antagonis reseptor H<sub>2</sub> menurunkan risiko terjadinya ulkus peptikum akibat *NSAID*. Namun, antagonis reseptor H<sub>2</sub> kurang efektif dibandingkan penghambat pompa proton dan tidak terbukti dapat mencegah komplikasi terkait ulkus peptikum.

## **7. Peran H. 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 *NSAID* dengan riwayat ulkus berdarah sebelumnya secara signifikan dan substansial menurunkan risiko perdarahan berulang.

## **8. Penghentian Terapi Antiplatelet karena Perdarahan.**

### **Rekomendasi:**

**Keputusan untuk menghentikan *NSAID* pada keadaan ulkus berdarah akut harus dibuat berdasarkan kepentingan individual, dengan memperhatikan penilaian risiko kardiak dan risiko gastrointestinal 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 *NSAID* berkaitan dengan peningkatan signifikan mortalitas karena semua penyebab dimana mayoritas mortalitas terjadi akibat komplikasi kardiovaskular berulang.

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

#### **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*) dalam keadaan kolonoskopi dan polipektomi elektif. Namun hanya terdapat sedikit bukti aktual bahwa hal tersebut dapat mengurangi / menurunkan perdarahan paska polipektomi.

Sangat penting untuk ditekankan bahwa konsensus tidak menganjurkan penghentian *ASA* atau *NSAID* pada umumnya kebanyakan prosedur endoskopi, karena kurangnya bukti yang jelas bahwa perdarahan mengikuti suatu prosedur endoskopi, seperti polipektomi.

Pada keadaan akut setelah berhasilnya tatalaksana medik dan endoskopik perdarahan gastrointestinal mayor, sebaiknya dalam waktu singkat menghentikan/menunda dahulu terapi antiplatelet sampai berkurangnya perdarahan berulang teramati dalam suatu setting ICU. Optimal waktu lamanya penghentian terapi antiplatelet belum ditetapkan dengan jelas.



## Kepustakaan

1. 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>
2. 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;103:2890-2907.
3. Lanza FL et al. A Guideline for the treatment and prevention of *NSAID*-induced ulcers. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2037-2046
4. Lanza FL, Chan F.K.L, Quigley E.M.M. Guidelines for prevention of *NSAID*-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:728-738.
5. 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):4052-4060.
6. 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):2433-2440.
7. Stiles S, Vega C. Societies confront GI risks of antiplatelets, *NSAIDs* in consensus document. 2008. Available from URL: [www.theheart.org](http://www.theheart.org)
8. Lanas A, Sopena F. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and lower gastrointestinal complications. *Gastroenterol Clin N Am* 2009; 38:333-352.
9. Jones R, Rubin G, Berenbaum F, et al. Gastrointestinal and cardiovascular risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J of Med* 2008; 121:464-474
10. 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):14391-14401
11. 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

12. 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; 36:414-418
13. 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
14. 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;162:169-175
15. 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;160:1455-1461
16. 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
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):2208-2214
18. 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)293-299
19. 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;18:829-836
20. 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
21. 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;54:163-168