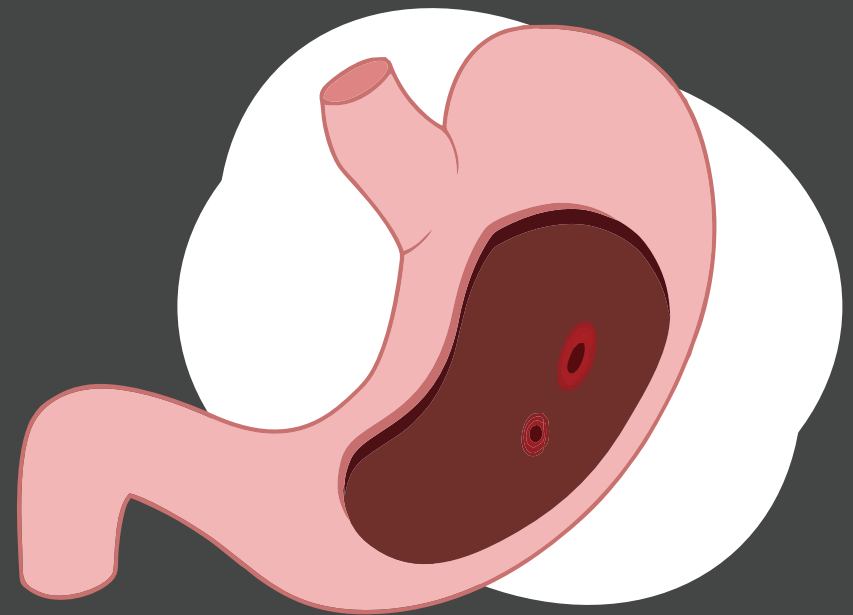


ULKUS PEPTIKUM



Dadang Makmun



ULKUS PEPTIKUM

Prof. Dr. dr. Dadang Makmun, SpPD-KGEH, FACP

ULKUS PEPTIKUM

Penulis

Prof. Dr. dr. Dadang Makmun, SpPD-KGEH, FACP

15 x 23 cm

v + 26 Halaman

ISBN. 978-602-5532-38-2

Hak cipta dilindungi undang-undang. Dilarang memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini dalam bentuk apa pun, baik secara elektronik maupun mekanik, termasuk memfotokopi, merekam, atau dengan menggunakan sistem penyimpanan lainnya, tanpa izin tertulis dari Penerbit.

Diterbitkan pertama kali oleh

PIPIterna

Perkumpulan Informasi dan Penerbitan Interna
Gedung Cimandiri One, Lantai 3, Unit 302
Jl. Cimandiri No:1 - Cikini, Jakarta Pusat 10330,
Tlp: 021-31903775. Email: pipfkui@yahoo.com

Jakarta, Maret, 2021

KATA PENGANTAR

Seri buku panduan klinis “*Acid Related Diseases in Daily Practice*” yang ditulis oleh para ahli gastroenterologi di Indonesia ini merupakan panduan penatalaksanaan untuk berbagai penyakit terkait asam lambung pada praktik kedokteran sehari-hari.

Penyakit-penyakit yang berkaitan dengan asam lambung merupakan masalah yang seringkali ditemukan dalam bidang gastroenterologi dan dapat menimbulkan berbagai manifestasi klinis. Seri pertama dari rangkaian buku ini akan mengulas mengenai penyakit ulkus peptikum yang disusun berdasarkan *evidence-based medicine* terbaru, sehingga dapat menjadi panduan untuk para dokter di Indonesia dalam praktik sehari-hari. Dengan adanya seri buku ini, diharapkan para dokter Indonesia dapat lebih meningkatkan pelayanan terhadap pasien-pasien dengan penyakit ulkus peptikum.

Kami mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada seluruh kontributor yang telah meluangkan waktu dalam penyusunan seri buku panduan klinis “*Acid Related Diseases in Daily Practice*”. Ucapan terima kasih juga kami sampaikan kepada PT. Mega LifeSciences Indonesia yang telah membantu dalam terbitnya seri buku panduan klinis “*Acid Related Diseases in Daily Practice*” ini. Tentunya, kritik dan saran dari para teman sejawat mengenai seri buku panduan klinis “*Acid Related Diseases in Daily Practice*” akan sangat kami hargai.

Akhir kata, dengan memanjatkan puji syukur ke hadirat Allah SWT atas karunia-Nya, kami persembahkan seri buku panduan klinis “*Acid Related Diseases in Daily Practice*” ini. Semoga rangkaian buku ini bermanfaat bagi seluruh rekan sejawat di Indonesia.

Jakarta, _____ 2021

Tim Editor

DAFTAR ISI

PENDAHULUAN	1
EPIDEMIOLOGI.....	2
PATOFISIOLOGI.....	2
Faktor Defensif.....	3
Faktor Agresif.....	5
DIAGNOSIS	9
Anamnesis	10
Pemeriksaan Fisik.....	11
Pemeriksaan Penunjang	12
TATALAKSANA.....	14
Terapi Non-Farmakologis.....	14
Terapi Farmakologis.....	15
Terapi Endoskopi	19
Terapi Pembedahan	19
TATALAKSANA PADA ULKUS PEPTIKUM DENGAN KOMPLIKASI.....	19
Perdarahan Saluran Cerna.....	19
Perforasi	22
Obstruksi <i>Gastric Outlet</i>	22

ULKUS PEPTIKUM

Prof. Dr. dr. Dadang Makmun, SpPD-KGEH, FACC

PENDAHULUAN

Ulkus peptikum merupakan suatu kondisi di mana terdapat kerusakan integritas mukosa saluran cerna yang disebabkan oleh iritasi asam lambung dan zat-zat yang bersifat ulserogenik lainnya yang dapat menimbulkan erosi pada mukosa dan jika terjadi secara kronis dapat berlanjut menjadi ulserasi hingga lapisan muskularis mukosa.^{1,2,3} Sebelumnya, sebagaimana yang dikenal dengan diktum Schwarz **“No Acid No Ulcer”**, hipersekresi asam lambung dianggap sebagai faktor independen yang menyebabkan suasana asam pada mukosa gastroduodenal.⁴ Namun dewasa ini diyakini bahwa selain karena asam lambung, infeksi *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), penggunaan obat anti-inflamasi non-steroid (OAINS), alkohol, kebiasaan merokok serta faktor-faktor agresif lain memiliki peranan penting dalam patogenesis terjadinya ulkus peptikum.^{2,5} Patogenesis terjadinya ulkus peptikum didasari oleh ketidakseimbangan antara faktor agresif dan faktor defensif (sekresi mukus, bikarbonat, aliran darah submukosa, barier epitel mukosa).

Ulkus peptikum terutama terjadi di saluran cerna bagian atas, termasuk di antaranya esofagus, gaster dan bagian proksimal dari duodenum.^{1,2} Ulserasi pada ulkus peptikum didefinisikan sebagai kerusakan mukosa lebih besar dari 5 mm dengan kedalaman hingga submukosa.^{1,3} Oleh karena itu, walaupun menimbulkan manifestasi klinis yang serupa dengan dispepsia, ulkus peptikum secara definisi merupakan suatu diagnosis endoskopik yang ditetapkan dengan adanya temuan ulkus pada pemeriksaan endoskopi saluran cerna.

EPIDEMIOLOGI

Penyakit ulkus peptikum merupakan masalah gastrointestinal yang cukup sering ditemui dan menimbulkan masalah kesehatan yang signifikan. Insidensi ulkus peptikum pada populasi umum di seluruh dunia diperkirakan sekitar 0,1 – 0,3% per tahun, dengan prevalensi sebesar 5 – 10%.^{2,3}

Sedangkan, laporan di Indonesia menunjukkan angka kejadian ulkus peptikum dan infeksi *H. pylori* yang beragam antar populasi. Berdasarkan studi yang dilakukan di 17 kota Indonesia, ditemukan 77 dari 1.139 pasien dispepsia yang menjalani prosedur endoskopi saluran cerna menunjukkan tanda ulserasi, cukup rendah jika dibandingkan dengan prevalensi ulkus peptikum di negara-negara Asia Tenggara lainnya.^{6,7} Sebuah studi yang dilakukan di beberapa pusat endoskopi di berbagai kota Indonesia melaporkan 6,5% pasien dispepsia menunjukkan gambaran ulkus gaster pada hasil endoskopi dan 3,6% lainnya menunjukkan gambaran ulkus duodenum.⁸

Prevalensi infeksi *H. pylori* pada seluruh populasi secara umum di Indonesia ditemukan sebesar 22,1%.⁹ Jumlah ini bervariasi antar etnis, di mana prevalensi tertinggi secara signifikan ditemukan pada etnis Papua (42,9%), Batak (40%) dan Bugis (36,7%). Sementara itu, hanya 2,4% infeksi *H. pylori* ditemukan pada etnis Jawa. Infeksi *H. pylori* juga ditemukan lebih tinggi pada kelompok usia 50-59 tahun.

PATOFISIOLOGI

Ulkus peptikum secara garis besar merupakan suatu proses kronik yang disebabkan oleh ketidakseimbangan antara faktor agresif dan faktor defensif pada mukosa gaster dan/atau duodenum.^{10,11} Faktor-faktor yang bersifat agresif terhadap mukosa saluran cerna antara lain meliputi asam lambung, infeksi *H. pylori*, penggunaan OAINS, alkohol serta kebiasaan

merokok. Sedangkan faktor-faktor defensif meliputi sekresi mukus dan bikarbonat pada membran pelindung epitel, fungsi barier sel-sel epitel, kapasitas regenerasi epitel, produksi prostaglandin serta aliran darah submukosa.

Faktor Defensif

1. Membran Pelindung Epitel

- Mekanisme defensif lini pertama pada mukosa gastroduodenal.¹¹
- Produksi mukus dan bikarbonat oleh sel foveolar epitel akan membentuk membran pelindung yang kedap terhadap berbagai zat iritan dari faktor-faktor agresif seperti asam lambung dan pepsin.^{11,12}
- Ion bikarbonat yang terdapat pada membran pelindung tersebut juga dapat mempertahankan pH mukosa mendekati 7.¹²

2. Fungsi Barier Sel-Sel Epitel

- Sel-sel epitel yang tersusun secara rapat melalui *tight junctions* berperan sebagai mekanisme pertahanan selanjutnya untuk mencegah penetrasi berbagai zat iritan dan menghalangi masuknya asam lambung dan pepsin ke lapisan mukosa yang lebih dalam.^{11,12}
- Fosfolipid yang terdapat pada permukaan epitel menimbulkan efek hidrofobik, sehingga dapat menyingkirkan asam dan zat iritan lainnya yang bersifat larut dalam air.¹¹
- Produksi *cathelicidin* dan beta defensin (peptida kationik yang memiliki efek antimikroba) oleh sel-sel epitel dapat pula bertindak untuk mencegah kolonisasi bakteri pada permukaan mukosa.^{11,12}
- Sel epitel juga dapat meregulasi pH intraseluler dengan cara membuang sisa ion hidrogen yang berlebih melalui pompa ion pada membran sel basolateral.¹²

3. Kapasitas Regenerasi Epitel

- Proses regenerasi epitel dapat terjadi dalam beberapa menit setelah paparan zat iritan dan selesai dalam 3-7 hari.¹¹
- Proliferasi sel progenitor mukosa melalui regulasi berbagai faktor pertumbuhan seperti *transforming growth factor- α* (TGF- α) dan *insulin-like growth factor 1* (IGF-1), yang diikuti dengan aktivasi *epidermal growth factor receptor* (EGFR) di lumen gaster memfasilitasi kemampuan regenerasi epitel.¹³
- Prostaglandin dan gastrin yang kemudian berinteraksi dengan EGFR akan menstimulasi proliferasi sel dan regenerasi epitel mukosa.¹³

4. Aliran Darah Submukosa

- Aliran darah submukosa memiliki fungsi yang krusial dalam menyuplai oksigen dan nutrisi ke mukosa, mengeluarkan zat iritan dari epitel mukosa dan dilusi asam lambung.¹¹
- Peningkatan produksi bikarbonat pada membran pelindung yang dipicu oleh aliran darah submukosa dapat menjaga komposisi membran agar selalu adekuat untuk mempertahankan integritas mukosa.¹⁴

5. Produksi Prostaglandin

- Prostaglandin merupakan senyawa yang diproduksi oleh asam arakidonat melalui siklooksigenase 1 dan 2 (COX-1 dan COX-2) serta prostaglandin sintase.¹¹
- Mukosa gaster memiliki kemampuan untuk memproduksi prostaglandin secara terus menerus.^{11,15}
- Berbagai fungsi prostaglandin dalam mempertahankan integritas mukosa antara lain meningkatkan sekresi mukus dan bikarbonat, mengurangi produksi asam, meningkatkan aliran darah submukosa serta akselerasi regenerasi epitel.¹⁵

Faktor Agresif

1. Asam Lambung

- Asam lambung memiliki pH sekitar 1,5-3,5 pada lumen gaster dan tersusun dari senyawa asam hidroklorida (HCl).¹¹
- Produksi asam lambung oleh sel parietal diregulasi oleh sistem saraf otonom dengan bantuan histamin, gastrin, asetilkolin, peptida intestinal vasoaktif, kolesistokinin dan lain-lain.^{11,16}
- Asam lambung memiliki sifat iritan dan dapat menghambat proses regenerasi epitel.¹¹
- Di sisi lain, asam lambung secara fisiologis memegang peranan penting pada proses digestif dan pertahanan mukosa gaster, di mana sifat asam tersebut dapat mencegah kolonisasi bakteri (misalnya *H. pylori*).^{11,16}
- Adanya keseimbangan fisiologis antara sekresi asam lambung dan mekanisme pertahanan mukosa gastroduodenal dalam kondisi normal mengindikasikan bahwa asam lambung bukan merupakan satu-satunya faktor penyebab ulkus peptikum.^{11,16}

2. Asam Empedu

- Asam empedu merupakan komponen organik terbanyak pada cairan empedu yang disintesis dari kolesterol oleh hepar, dengan dua komposisi utama asam kolik dan asam kenodeoksikolat.¹⁷
- Walaupun memiliki efek protektif yang kuat terhadap pertumbuhan bakteri intralumen, asam empedu juga dapat meningkatkan permeabilitas mukosa terhadap asam.¹¹
- Bersamaan dengan asam lambung, adanya asam empedu secara berlebih pada permukaan mukosa dapat menyebabkan kerusakan mukosa gaster secara langsung.^{11,17}

3. Stres Oksidatif

- Pada kondisi stres, mukosa lambung akan memicu peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) seperti lipid peroksida, oksidasi DNA, oksidasi lipid dan lain-lain.¹⁸
- Hal tersebut dapat secara langsung menimbulkan kerusakan pada membran mitokondria yang berlanjut menjadi ruptur lisosom, pelepasan katepsin, aktivasi kaspase serta kaskade apoptosis dan pada akhirnya menyebabkan kematian sel.^{11,18}

4. Infeksi *H. pylori*

- Pada tahun 1982, bakteri *H. pylori* pertama kali ditemukan oleh J. Robert Warren dan Barry J. Marshall di mana selanjutnya diketahui bahwa *H. pylori* memiliki peran yang penting dalam terbentuknya gastritis dan ulkus peptikum.^{11,19} Hal ini membuat Robert Warren dan Barry Marshall diberikan penghargaan *The Nobel Prize in Physiology or Medicine* pada tahun 2005.
- *H. pylori* merupakan bakteri gram negatif berbentuk basilus kurvilinear non-spora dengan ukuran 5 x 0,5 µm.¹⁹
- *H. pylori* menggunakan alat gerak flagella untuk mencapai mukosa gaster, di mana *H. pylori* akan berkolonisasi dan melekatkan tubuhnya.¹¹ Pada mukosa gaster, ekspresi adhesin bakteri oleh *H. pylori* memperkuat perlekatan ke sel foveolar.
- Enzim urease yang diproduksi oleh *H. pylori* dapat menghidrolisis urea menjadi ammonia dan karbon dioksida, yang kemudian akan menetralkan asam lambung dan menciptakan kondisi yang sesuai bagi *H. pylori* untuk dapat berkolonisasi.¹¹
- Dua jenis sitotoksin yang diekspresikan oleh *H. pylori* meliputi:¹⁹
 - **Cytotoxin-associated gene A** (Cag A): Cag A bersifat ulserogenik, dapat mengganggu transduksi sinyal, susunan sitoskeletal dan *tight junctions* antar sel.

- **Vacuolating cytotoxin A (Vac A):** Vac A memiliki kemampuan untuk menginduksi pembentukan vakuola dan apoptosis sel, mengganggu *tight junctions* epitel dan menghambat respons sel T.
- Infiltrasi *H. pylori* pada mukosa gastroduodenal akan menimbulkan respon inflamasi dari kerusakan sel epitel gaster, yang ditandai dengan peningkatan sel dan sitokin proinflamasi seperti leukosit *polymorphonuclear* (PMN), limfosit, sel plasma, makrofag, interleukin-1 β (IL-1 β) dan *tumor necrosis factor* (TNF) serta penurunan dari sitokin anti-inflamasi seperti interleukin-10 (IL-10).^{11,19}
- Keseluruhan proses ini jika terjadi secara kronik dapat menimbulkan atrofi mukosa, yang kemudian menjadi ulserasi.¹¹
- Infeksi *H. pylori* sendiri juga merupakan penyebab timbulnya stres oksidatif kronik pada mukosa gaster, yang diketahui dapat mengganggu regenerasi mukosa dan menimbulkan kerusakan lebih lanjut.^{18,19}

5. Penggunaan OAINS

- OAINS merupakan inhibitor COX-1 dan COX-2, mulai digunakan sejak tahun 1899 sebagai agen anti-inflamasi, anti-nyeri, anti-piretik, terapi untuk berbagai penyakit reumatik, penyakit koroner hingga penyakit serebrovaskular.^{11,20}
- Penggunaan OAINS diketahui memiliki hubungan yang erat dengan kerusakan mukosa gastrointestinal.²⁰
- Mekanisme OAINS dalam menimbulkan kerusakan mukosa gaster dapat terjadi melalui efek sistemik dan topikal sebagai berikut:^{11,20}
 - **Efek sistemik:** Inhibisi COX-1 oleh OAINS akan menyebabkan supresi produksi prostaglandin, penurunan sekresi mukus dan bikarbonat yang pada akhirnya mengurangi efektivitas

membran pelindung untuk mempertahankan integritas mukosa.

- o **Efek topikal:** OAINS memiliki sifat asam dengan pH yang rendah dan larut dalam lemak, sehingga secara mudah dapat menimbulkan iritasi dan menginfiltrasi mukosa lambung. Akumulasi zat OAINS pada sel-sel mukosa lambung kemudian akan menimbulkan dehirasi selular dan nekrosis yang akhirnya akan berlanjut menjadi erosi dan ulserasi.
- Walaupun mekanisme OAINS generasi kedua yang secara selektif menghambat COX-2 dikatakan memiliki efek samping gastrointestinal yang lebih kecil, masih terdapat beberapa temuan kontroversial yang belum dapat memastikan keamanan golongan OAINS tersebut.²⁰
- Salah satu jenis OAINS yang paling sering dikonsumsi secara jangka panjang adalah asam asetilsalisilat/aspirin (ASA), sebuah antagonis adenosin difosfat (ADP) yang memiliki kemampuan inhibisi faktor pertumbuhan proangiogenik oleh platelet dan menyebabkan terganggunya penyembuhan ulserasi.^{20,21}
- Konsumsi ASA dapat meningkatkan risiko terjadinya ulkus peptikum dan berbagai komplikasi yang berhubungan secara signifikan. Sebuah studi multinasional yang dilakukan terhadap 189 subjek yang mengonsumsi ASA dosis kecil (75–325 mg per hari) menunjukkan prevalensi ulkus peptikum sebesar 11%. Konsensus dari *American College of Cardiology Foundation (ACCF) / American College of Gastroenterology (ACG) / American Heart Association (AHA)* tahun 2008 juga melaporkan penggunaan ASA dosis kecil berkaitan dengan peningkatan risiko ulserasi dan komplikasi ulkus peptikum sebanyak 2–4 kali lipat.²¹

Selain faktor-faktor agresif yang telah disebutkan, terdapat beberapa kondisi lainnya yang ditemukan berkaitan dengan etiopatogenesis ulkus peptikum, antara lain:^{11,22}

- **Sindrom Zollinger-Ellison:** Produksi asam lambung secara berlebih akibat adanya tumor gastrinoma yang mengeluarkan hormon gastrin secara *involunter*.
- **Penggunaan narkotika:** Beberapa jenis narkotika seperti kokain dapat menurunkan aliran darah submukosa.
- **Kebiasaan merokok:** Merokok dapat memicu peningkatan stres oksidatif dan pH asam lambung.
- **Stres psikologis:** Terdapat hubungan yang kuat antara stres psikologis dengan peningkatan produksi asam lambung dan efek gastrointestinal lainnya, yang juga dikenal dengan teori *brain-gut axis*.
- **Konsumsi alkohol:** Alkohol merupakan zat yang bersifat iritatif terhadap mukosa gastroduodenal.
- **Faktor genetik:** Beberapa bukti menunjukkan adanya riwayat keluarga yang menderita ulkus gaster atau duodenum meningkatkan risiko terjadinya ulkus dengan jenis serupa sampai tiga kali lipat dibanding populasi umum.
- **Infeksi virus:** Beberapa kasus ulkus peptikum ditemukan memiliki hubungan dengan adanya infeksi virus seperti *Cytomegalovirus* (CMV) dan *Herpes Simplex Virus* (HSV).

DIAGNOSIS

Ulkus peptikum secara definitif merupakan suatu diagnosis endoskopik.^{3,23} Namun, anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang lainnya tidak kalah penting untuk mengarahkan kepada

diagnosis, mencari adanya tanda-tanda komplikasi serta menentukan penatalaksanaan awal yang tepat.

Anamnesis

Nyeri ulu hati (epigastrium) merupakan gejala yang dominan pada ulkus peptikum dan seringkali dideskripsikan sebagai sensasi yang sangat perih seperti tertusuk-tusuk atau dapat juga seperti rasa terbakar.^{1,3} Gejala dispepsia seperti bersendawa, perut terasa begah, kembung dan cepat merasa kenyang setelah makan juga seringkali muncul pada kasus ulkus peptikum.

Ulkus gaster dan ulkus duodenum masing-masing memiliki khas pola dan karakteristik nyeri epigastrium yang berbeda, sehingga anamnesis yang tepat dapat menjadi acuan paling sederhana untuk membedakan kedua kondisi tersebut.^{1,3,23}

- **Ulkus duodenum:** Awitan nyeri 90 menit hingga 3 jam setelah makan dan membaik dengan pemberian antasida atau konsumsi makanan.^{1,23} Sebagian besar pasien dengan ulkus duodenum juga sering mengalami serangan nyeri epigastrium di malam hari yang dapat membangunkan pasien dari tidur.
- **Ulkus gaster:** Awitan nyeri terjadi langsung setelah makan, umumnya tidak membaik dengan pemberian antasida dan seringkali disertai dengan mual muntah.^{1,23}

Adanya faktor risiko seperti penggunaan OAINS jangka panjang, konsumsi jamu-jamuan/obat-obatan herbal (seringkali mengandung OAINS), riwayat merokok, konsumsi alkohol serta riwayat ulkus peptikum pada keluarga inti perlu dicari untuk mengarahkan diagnosis.^{1,11}

Pada kasus dengan komplikasi, beberapa gejala yang dapat muncul antara lain:^{1,23}

- **Perdarahan:** Hematemesis dan/atau melena yang jika terjadi secara kronik dapat pula disertai dengan tanda anemia seperti rasa lemas dan sesak.
- **Perforasi:** Nyeri perut generalisata dengan awitan yang timbul secara mendadak dan intensitas yang tinggi.
- **Obstruksi gastric outlet:** Nyeri epigastrium disertai rasa begah dan mual muntah berisi sisa makanan yang belum dicerna yang muncul beberapa jam setelah konsumsi makanan.

Beberapa tanda bahaya yang penting untuk diperhatikan dan memerlukan rujukan segera ke pusat endoskopi saluran cerna meliputi:^{1,24}

- Tanda perdarahan atau anemia
- Rasa kenyang di awal makan (*early satiety*)
- Penurunan berat badan tanpa sebab lain yang jelas
- Disfagia atau odinofagia progresif
- Vomitus berulang
- Riwayat keganasan gastrointestinal pada keluarga

Pemeriksaan Fisik

Pada kasus ulkus peptikum tanpa komplikasi, nyeri tekan epigastrium merupakan manifestasi klinis yang dapat ditemukan. Nyeri tekan di regio perut kanan atas dapat juga ditemukan pada beberapa pasien.^{1,23}

Beberapa temuan klinis dari pemeriksaan fisik perlu diperhatikan untuk melihat adanya tanda-tanda komplikasi, seperti:^{1,3,23}

- Pada kecurigaan perdarahan saluran cerna, konfirmasi adanya melena pada pemeriksaan colok dubur dapat dilakukan.
- Defans *musculair*, rigiditas dan nyeri lepas tekan pada seluruh regio abdomen mengindikasikan adanya komplikasi perforasi.
- Fenomena *succussion splash* (suara seperti percikan yang

dicetuskan oleh pergerakan pasien secara tiba-tiba) dapat didengar melalui auskultasi di regio kiri atau tengah atas abdomen pada pasien dengan komplikasi obstruksi *gastric outlet*.

Takikardia, hipotensi, anuria serta tanda-tanda syok lainnya perlu diperhatikan untuk melihat adanya syok hipovolemik akibat dehidrasi karena vomitus hebat atau perdarahan saluran cerna, maupun syok sepsis yang disebabkan oleh perforasi.^{1,3}

Pemeriksaan Penunjang

1. Pemeriksaan Infeksi *H. pylori*

- Konfirmasi infeksi *H. pylori* baik melalui endoskopi (invasif) maupun non-endoskopi (non-invasif) mutlak dilakukan pada semua pasien dengan kecurigaan ulkus peptikum. Beberapa modalitas yang dapat digunakan meliputi:²⁵
 - **Urea breath test** (UBT): UBT merupakan pemeriksaan non-invasif yang mendeteksi isotop karbon dioksida sebagai produk dari aktivitas enzim urease oleh *H. pylori* di gaster, yang keluar melalui ekspirasi. Metode ini merupakan pemeriksaan baku emas untuk konfirmasi infeksi *H. pylori*.
 - **Uji urease cepat**: Deteksi urease bakteri *H. pylori* pada spesimen biopsi mukosa gaster merupakan pilihan utama untuk konfirmasi *H. pylori* melalui endoskopi.
- Pemeriksaan lain yang dapat dilakukan melalui endoskopi antara lain uji histologi, kultur dan *polymerase chain reaction* (PCR). Sedangkan tanpa endoskopi, dapat dilakukan tes antigen feses (*H. pylori stool antigen* / HpSA) atau serologi darah walaupun sensitivitas dan spesifisitasnya tidak sebaik UBT.²⁵

2. Pemeriksaan Laboratorium Rutin

- Pemeriksaan darah lengkap dapat mengevaluasi adanya anemia akibat perdarahan saluran cerna.¹
- Pemeriksaan fungsi liver, amilase dan lipase dapat dilakukan untuk menyingkirkan diagnosis banding lain.²³

3. Endoskopi Saluran Cerna

- Endoskopi saluran cerna atas merupakan modalitas utama dalam penegakkan diagnosis ulkus peptikum dan mengevaluasi adanya tanda-tanda keganasan.^{1,26}
- Gambaran endoskopi pada ulkus gaster:²⁶
 - Lesi pada mukosa berbatas tegas, bergaung, dengan dasar ulkus bersih berisi eksudat fibrin putih.
 - Umumnya, ulkus dapat ditemukan pada kurvatura batasan antara fundus dan antrum, seringkali soliter, dengan ukuran diameter sekitar 0,5-2,5 cm.
 - Ulkus gaster jinak umumnya berbentuk bulat regular, dengan permukaan dinding yang halus dan dasar yang rata. Mukosa di sekitar ulkus sering menunjukkan lipatan yang menjalar secara regular.
 - Ulkus gaster ganas umumnya memiliki batas yang irregular, dengan tepi yang dapat meningkat maupun menurun. Massa dengan ulserasi seringkali tampak menonjol ke lumen gaster, dengan lipatan di sekitar mukosa bernodul-nodul menjalar secara irregular.
 - Selain visualisasi gambaran ulkus, sediaan jaringan untuk pemeriksaan biopsi dan sitologi juga dapat diambil saat endoskopi untuk membedakan lesi jinak atau ganas.

- Gambaran pada ulkus duodenum:²⁶
 - Lesi ulkus duodenum umumnya menunjukkan gambaran kerusakan mukosa berbatas tegas dengan kedalaman yang dapat mencapai lapisan muskularis.
 - Lebih dari 95% lesi ulkus ditemukan di bagian superior duodenum dengan ukuran diameter kurang dari 1 cm.
- Perbedaan ulkus peptikum dengan *stress ulcer* (ulkus di lambung yang terjadi pada pasien-pasien dalam keadaan sakit berat/perawatan di ICU) adalah pada ulkus peptikum lesi biasanya soliter, lokasi di distal lambung atau duodenum, sedangkan pada *stress ulcer* biasanya jumlah lesi multipel dan tanpa tanda-tanda inflamasi kronik serta umumnya asimtomatik.²⁷

TATALAKSANA

Penatalaksanaan ulkus peptikum dapat dilakukan dengan terapi farmakologis, non-farmakologis, endoskopi dan jika diperlukan dapat dilakukan terapi pembedahan.^{1,23} Pemilihan regimen tatalaksana ulkus peptikum harus didasari oleh presentasi klinis, faktor penyebab serta adanya komplikasi.

Terapi Non-Farmakologis

Secara umum, tidak terdapat diet restriktif khusus untuk pasien dengan ulkus peptikum. Prinsip utama dari manajemen non-farmakologis pada pasien ulkus peptikum adalah mengurangi iritasi mukosa dan sekresi asam lambung berlebih, sehingga konsumsi zat-zat yang bersifat iritatif atau memicu sekresi asam lambung seperti alkohol dan merokok sebaiknya dihindari.^{11,23}

Terapi Farmakologis

1. Supresi Asam

Terapi supresi asam adalah prinsip utama farmakoterapi pada ulkus peptikum yang berperan krusial dalam eradikasi infeksi *H. pylori*, penyembuhan lesi serta mencegah perdarahan.²³ Agen supresi asam yang dapat digunakan meliputi inhibitor pompa proton/*proton pump inhibitor* (PPI) serta antagonis reseptor histamin-2 (H₂).

- **Proton Pump Inhibitor (PPI)** merupakan agen anti-sekretorik asam utama yang direkomendasikan pada eradikasi infeksi *H. pylori* dan bekerja dengan cara inhibisi pompa H⁺/K⁺-ATPase, yang mengkatalisasi pertukaran ion H⁺ dan K⁺. Beberapa pilihan PPI yang dapat digunakan dalam tatalaksana farmakologis ulkus peptikum adalah sebagai berikut:^{23,28}
 - o Omeprazole 20 mg
 - o Esomeprazole 40 mg
 - o Lansoprazole 30 mg
 - o Rabeprazole 20 mg
 - o Pantoprazole 40 mg
- **Antagonis Reseptor H₂** merupakan agen anti-sekretorik asam lainnya.²³ Saat ini, penggunaan antagonis reseptor H₂ lebih jarang digunakan karena efektivitas PPI yang ditemukan lebih superior dalam penyembuhan ulkus serta mempertahankan pH dalam kondisi mendekati netral dalam waktu yang lebih lama.

2. Eradikasi Infeksi *H. pylori*

Infeksi *H. pylori* diketahui sebagai salah satu penyebab tersering ulkus peptikum. Oleh karena itu, strategi “*test-and-treat*” menjadi rekomendasi utama pada seluruh pasien dengan kecurigaan ulkus peptikum, di mana skrining untuk infeksi *H. pylori* menggunakan

pemeriksaan UBT dilakukan dan pasien dengan hasil positif langsung ditindaklanjuti dengan regimen eradikasi *H. pylori*.²⁹

Pedoman dari *American College of Gastroenterology* (ACG) pada tahun 2017 merekomendasikan terapi tripel atau kuadrupel selama 10-14 hari sebagai regimen lini pertama eradikasi infeksi *H. pylori*.^{23,30} Dalam memilih regimen terapi, penggunaan antibiotik yang sama dan pernah digunakan sebelumnya dalam waktu dekat sebaiknya dihindari. Pemeriksaan lanjutan untuk mengkonfirmasi eradikasi *H. pylori* direkomendasikan 4 minggu setelah dosis terapi regimen terakhir, dengan syarat pasien tidak mengkonsumsi PPI selama 1-2 minggu sebelum pemeriksaan.

Beberapa pilihan regimen eradikasi infeksi *H. pylori* berdasarkan pedoman ACG 2017 antara lain:³⁰

- **Lini pertama:**

Regimen	Obat	Dosis
Klaritromisin tripel (pada area dengan resistensi klaritromisin <15%, pasien tanpa riwayat penggunaan makrolida)	PPI	2 x 1
	Klaritromisin	2 x 500 mg
	Amoksisilin <i>atau</i>	2 x 1000 mg
	Metrodinazole	3 x 500 mg
Bismuth kuadrupel (untuk pasien dengan riwayat penggunaan makrolida atau alergi penisilin)	PPI	2 x 1
	Bismuth subsitrat	2 x 750 mg
	Tetrasiklin	4 x 500 mg
	Metronidazole	3 x 500 mg
Konkomitan (jika terapi dengan bismuth tidak tersedia)	PPI	2 x 1
	Klaritromisin	2 x 500 mg
	Amoksisilin	2 x 1000 mg
	Metronidazole	3 x 500 mg

Sekuensial	5-7 hari pertama	PPI Amoksisilin	1 x 1 2 x 1000 mg
	5-7 hari selanjutnya	PPI Klaritromisin Nitroimidazole	1 x 1 2 x 500 mg 2 x 500 mg
	Levofloksasin tripel	PPI	2 x 1
		Levofloksasin	2 x 500 mg
Amoksisilin		2 x 1000 mg	

- **Salvage therapies:**

Salvage therapies digunakan jika infeksi *H. pylori* masih persisten setelah terapi dengan lini pertama. Penggunaan antibiotik yang sama dengan regimen sebelumnya harus dihindari jika memungkinkan.

Regimen	Obat	Dosis
Bismuth kuadrupel (untuk pasien yang sebelumnya mendapat regimen klaritromisin)	PPI	2 x 1
	Bismuth subsitrat	2 x 750 mg
	Tetrasiklin	4 x 500 mg
	Metronidazole	3 x 500 mg
Levofloksasin tripel (untuk pasien yang sebelumnya mendapat regimen bismuth atau klaritromisin)	PPI	2 x 1
	Levofloksasin	2 x 500 mg
	Amoksisilin	2 x 1000 mg
Konkomitan (jika terapi dengan bismuth tidak tersedia)	PPI	2 x 1
	Klaritromisin	2 x 500 mg
	Amoksisilin	2 x 1000 mg
	Metronidazole	3 x 500 mg
Rifabutin tripel	PPI	2 x 1
	Rifabutin	1 x 300 mg
	Amoksisilin	2 x 1000 mg
Terapi dual dosis tinggi	PPI	2 x 1
	Amoksisilin	3 x 1000 mg

3. Tatalaksana Ulkus Peptikum akibat OAINS

Pedoman ACG pada tahun 2009 terkait pencegahan komplikasi ulkus peptikum akibat OAINS merekomendasikan pemeriksaan infeksi *H. pylori* terhadap semua pasien yang mengkonsumsi OAINS jangka panjang dan menghentikan konsumsi OAINS jika hasil positif.³¹

Pada kondisi di mana konsumsi OAINS harus dilanjutkan, terapi tambahan dengan PPI atau misoprostol dianjurkan (selain saat ini sediaan tidak ada di Indonesia, misoprostol sering menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan).^{31,32} Pilihan OAINS selektif COX-2, dengan dosis dan durasi minimal direkomendasikan terhadap kelompok pasien yang memiliki riwayat ulkus peptikum. Alternatif OAINS dan ASA, seperti asetaminofen dan non-asetil salisilat lebih direkomendasikan pada pasien berisiko.

Beberapa agen profilaktik yang terbukti dapat mengurangi ulkus peptikum akibat konsumsi OAINS adalah PPI atau prostaglandin analog dengan regimen sebagai berikut:^{32,33}

- Misoprostol 4 x 100-200 mcg
- Omeprazole 20-40 mg
- Lansoprazole 15-30 mg

4. Agen Sitoprotektif

Stimulasi produksi mukus, pembentukan lapisan yang melindungi ulkus dari lingkungan sekitar dan perbaikan aliran darah submukosa merupakan cara kerja agen sitoprotektif untuk membantu penyembuhan ulkus.^{34,35} Beberapa agen sitoprotektif yang cukup sering digunakan adalah sukralfat (dosis 3 x 1000 mg) dan rebamipid (dosis 3 x 100 mg). Sukralfat dapat berikatan dengan protein pada eksudat ulkus dan membentuk lapisan adhesif yang melindungi mukosa dari asam lambung, pepsin dan asam empedu. Sedangkan, rebamipid berperan

dalam meningkatkan ekspresi epidermal *growth factor* (EGF) dan EGFR untuk regenerasi epitel pada penyembuhan ulkus.

Terapi Endoskopi

Endoskopi saluran cerna selain berperan sebagai modalitas diagnostik juga memiliki peran terapeutik penting dalam tatalaksana komplikasi perdarahan pada ulkus peptikum, menilai respons terapeutik penyembuhan ulkus serta mengevaluasi adanya tanda-tanda progresif ke arah keganasan pada pasien ulkus gaster.²⁶

Terapi Pembedahan

Pembedahan diindikasikan pada kondisi ulkus peptikum dengan komplikasi, di mana terapi endoskopi tidak dapat menghentikan perdarahan atau mencapai hemostasis, adanya rekurensi perdarahan setelah dua kali terapi endoskopi serta perforasi.^{1,3}

TATALAKSANA PADA ULKUS PEPTIKUM DENGAN KOMPLIKASI

Perdarahan Saluran Cerna

Perdarahan saluran cerna merupakan komplikasi ulkus peptikum yang paling sering dan diestimasikan dapat terjadi pada 15% dari seluruh pasien ulkus peptikum, dengan angka kematian sebesar 5-10% pada 30 hari pertama.^{1,23} Risiko perdarahan saluran cerna akibat ulkus peptikum meningkat pada usia lanjut. Hal ini diperkirakan karena tingginya konsumsi OAINS pada kelompok usia tersebut. Walaupun hematemesis melena merupakan tanda bahaya yang mengarahkan adanya perdarahan saluran cerna, sebanyak 20% pasien tidak menunjukkan gejala apapun.

Endoskopi saluran cerna merupakan modalitas diagnostik dan terapeutik pada kondisi perdarahan akibat ulkus peptikum.^{23,36} Beberapa metode terapi hemostasis baik secara injeksi, termal, mekanik maupun kombinasi antara ketiga terapi tersebut dapat dilakukan melalui endoskopi. Selain efektif dalam mencapai hemostasis primer, terapi endoskopi juga menurunkan risiko terjadinya perdarahan ulang, mortalitas, perlunya transfusi darah dan tindakan pembedahan serta lama perawatan.

Selain endoskopi, supresi asam merupakan aspek yang penting dalam penatalaksanaan farmakologis perdarahan saluran cerna. Kondisi asam mendukung aktivitas pepsin yang dapat mendegradasi bekuan fibrin dan mencegah hemostasis.³⁶ Dengan mensupresi asam dan mempertahankan pH mukosa di atas 6, aktivitas pepsin menurun sehingga hemostasis primer dapat tercapai. Dalam kondisi ini, PPI merupakan pilihan agen supresi asam utama karena dapat mempertahankan pH di atas 6 dalam waktu yang lebih lama dibandingkan antagonis reseptor H₂.

Alur penatalaksanaan perdarahan saluran cerna pada ulkus peptikum dapat dilihat sebagai berikut:^{23,36}

1. Pre-endoskopi

- Tindakan resusitasi awal dan evaluasi stabilitas hemodinamik.
- Pertimbangkan transfusi darah jika Hb \leq 7 mg/dL.
- Evaluasi stratifikasi risiko pasien menggunakan skor Blatchford atau skor Glasgow.
- Evaluasi adanya koagulopati dan pertimbangkan penghentian obat-obatan antiplatelet jika terdapat bukti perdarahan.
- Hentikan penggunaan OAINS jika ada.
- Pertimbangkan penggunaan agen prokinetik untuk membantu visualisasi dan mengurangi perlunya tindakan endoskopi lanjutan.
- Mulai terapi PPI pre-endoskopi secara intravena (misalnya

omeprazole bolus 80 mg diikuti dengan drip kontinu 8 mg/jam) untuk mengurangi kemungkinan adanya stigmata risiko tinggi pada saat endoskopi.

2. Endoskopi

- Endoskopi dilakukan dalam 24 jam setelah resusitasi awal.
- Evaluasi risiko stigmata ulkus peptikum berdasarkan gambaran klasifikasi Forrest sebagai berikut:
 - **Stigmata risiko tinggi**
 - Forrest **Ia**: perdarahan aktif yang menyembur
 - Forrest **Ib**: perdarahan aktif yang merembes
 - Forrest **Ila**: pembuluh darah yang terlihat tanpa ada perdarahan aktif
 - **Stigmata risiko sedang**
 - Forrest **Ilb**: lesi dengan bekuan darah sentinel
 - **Stigmata risiko rendah**
 - Forrest **Ilc**: lesi dengan bercak hematin
 - Forrest **III**: ulkus dengan dasar bersih
 - Terapi endoskopi hemostasis harus dilakukan jika terdapat tanda-tanda stigmata risiko tinggi.

3. Post-endoskopi

- Jika stigmata dengan risiko tinggi ditemukan, lanjutkan terapi PPI intravena dosis tinggi selama 72 jam untuk mengurangi risiko perdarahan ulang serta mortalitas.
- Ulangi terapi endoskopi jika terdapat perdarahan ulang.
- Hindari endoskopi rutin untuk evaluasi setelah endoskopi pertama jika tidak terdapat perdarahan ulang.
- Rujuk untuk tatalaksana pembedahan atau radiologi intervensi jika perdarahan ulang terjadi setelah terapi endoskopi kedua.
- Evaluasi strategi penggunaan OAINS pada pasien dengan ulkus

peptikum akibat OAINS.

- Eradikasi infeksi *H. pylori* jika ada.
- Lanjutkan terapi PPI jangka panjang pada pasien dengan ulkus peptikum idiopatik.

Perforasi

Ulkus peptikum dengan perforasi merupakan komplikasi dengan risiko mortalitas yang cukup tinggi, diperkirakan sekitar 30%.^{23,37} Trias klasik dari perforasi ulkus peptikum meliputi nyeri perut, takikardia dan rigiditas abdomen. Adanya infeksi peritonitis akibat perforasi dapat menyebabkan demam dan leukositosis. Udara bebas sub-diaphragma tidak selalu dapat terlihat pada foto polos toraks, sehingga pencitraan melalui *computed tomography* (CT) abdomen yang dinilai lebih sensitif dalam mendeteksi udara bebas menjadi modalitas utama untuk diagnosis perforasi ulkus peptikum.

Tatalaksana awal pada perforasi ulkus peptikum meliputi penghentian asupan makanan per-oral, pemasangan selang nasogastrik, resusitasi cairan, terapi PPI intravena, antibiotik spektrum luas dan konsultasi untuk tindakan pembedahan secara simultan.^{37,38} Diagnosis dan tatalaksana dini, resusitasi hemodinamik yang adekuat serta tindakan pembedahan segera dapat mengurangi risiko mortalitas pasien dengan perforasi ulkus peptikum.

Obstruksi *Gastric Outlet*

Obstruksi *gastric outlet* merupakan komplikasi ulkus peptikum yang paling jarang terjadi, dengan estimasi kejadian pada 1-2% pasien.^{1,23} Umumnya, obstruksi relatif disebabkan oleh inflamasi dan edema akibat ulkus atau pembentukan jaringan parut di regio peripilorik. Selain itu,

obstruksi juga seringkali disebabkan oleh malignansi sehingga adanya diagnosis yang mengarahkan ke keganasan harus disingkirkan.

Obstruksi *gastric outlet* yang bukan disebabkan oleh keganasan dan bersifat reversibel dapat ditatalaksana secara farmakologis sesuai dengan faktor penyebabnya.^{23,39} Salah satu terapi farmakologis yang dapat digunakan adalah PPI intravena dosis tinggi yang diikuti dengan konsumsi per-oral jika memberi respon yang baik. Sedangkan pada kondisi terbentuknya jaringan parut, dilatasi balon atau pemasangan sten menggunakan endoskopi serta intervensi pembedahan seperti piloroplasti atau drainase gastrojejunostomi diperlukan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 20th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018.
2. Lanas A, Chan FK. Peptic ulcer disease. *The Lancet*. 2017;390(10094):613-24.
3. Sverdén E, Agréus L, Dunn JM, Lagergren J. Peptic ulcer disease. *BMJ*. 2019;367.
4. Schwarz Z. Ueber penetrierende Magen-and Jejunalgeschwure. *Beitr Klin Chir*. 1910;67: 96-128
5. Chiba N. Ulcer disease and *Helicobacter pylori* infection: Current treatment. *Evid-Based Gastroenterol. Hepatol*. 2019;68.
6. Miftahussurur M, Waskito LA, Fauzia KA, Mahmudah I, Doohan D, Adnyana IK, Khomsan A, Ratnasari N, Rezkitha YA. Overview of *Helicobacter pylori* infection in Indonesia: What distinguishes it from countries with high gastric cancer incidence?. *Gut n Liv*. 2020;14:1-2.
7. Leow AH, Lim YY, Liew WC, Goh KL. Time trends in upper gastrointestinal diseases and *Helicobacter pylori* infection in a multiracial Asian population—a 20-year experience over three time periods. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(7):831-7
8. Syam A, Abdullah M, Rani A, et al. Evaluation of the use of rapid urease test: Pronto Dry to detect *H. pylori* in patients with dyspepsia in several cities in Indonesia. *World J Gastroenterol*. 2006;12(38):6216-8.

9. Syam AF, Miftahussurur M, Makmun D, Nusi IA, Zain LH, Akil F, Uswan WB, Simanjuntak D, Uchida T, Adi P, Utari AP. Risk factors and prevalence of *Helicobacter pylori* in five largest islands of Indonesia: A preliminary study. *PLoS one*. 2015;10(11):e0140186.
10. Kulshreshtha M, Srivastava G, Singh MP. Pathophysiological status and nutritional therapy of peptic ulcer: An update. *Environ Dis*. 2017;2(3):76.
11. Zatorski H. Pathophysiology and risk factors in peptic ulcer disease. In: Fichna J, editor. *Introduction to gastrointestinal diseases*. New York: Springer; 2017.
12. Cheng HM, Mah KK, Seluakumaran K. Gastric mucosal barrier, *Helicobacter pylori*. In: *Defining physiology: Principles, themes, concepts*. New York: Springer; 2020.
13. S Tarnawski A, Ahluwalia A. Molecular mechanisms of epithelial regeneration and neovascularization during healing of gastric and esophageal ulcers. *Curr Med*. 2012;19(1):16-27.
14. Kawano S, Tsuji S. Role of mucosal blood flow: a conceptual review in gastric mucosal injury and protection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000;15:1-6.
15. Ulucan A. Etiopathogenesis of peptic ulcers and prostaglandin relationship. *Van Tıp Dergisi*. 2020;27(2):238-45.
16. Schubert ML. Physiologic, pathophysiologic, and pharmacologic regulation of gastric acid secretion. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017;33(6):430-8.
17. Di Ciaula A, Garruti G, Baccetto RL, et al. Bile acid physiology. *Ann Hepatol*. 2018;16(1):4-14.
18. Kwiecien S, Jasnos K, Magierowski M, et al. Lipid peroxidation, reactive oxygen species and antioxidative factors in the pathogenesis of gastric mucosal lesions and mechanism of protection against oxidative stress-induced gastric injury. *J Physiol Pharmacol*. 2014;65(5):613-22
19. Nejati S, Karkhah A, Darvish H, Validi M, Ebrahimpour S, Nouri HR. Influence of *Helicobacter pylori* virulence factors CagA and VacA on pathogenesis of gastrointestinal disorders. *Microb Pathog*. 2018;117:43-8.
20. Drini M. Peptic ulcer disease and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aust Prescr*. 2017 Jun;40(3):91.
21. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al; American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2008;118(18):1894–909.

22. Dong SX, Chang CC, Rowe KJ. A collection of the etiological theories, characteristics, and observations/phenomena of peptic ulcers in existing data. *Data Brief*. 2018;19:1058-67.
23. Kavitt RT, Lipowska AM, Anyane-Yeboah A, Gralnek IM. Diagnosis and treatment of peptic ulcer disease. *Am J Med*. 2019;132(4):447-56.
24. Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. American Gastroenterological Association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterol*. 2005;129(5):1756-80.
25. Syam AF, Simadibrata M, Makmun D, Abdullah M, Fauzi A, Renaldi K, et al. National consensus on management of dyspepsia and *Helicobacter pylori* infection. *Acta Med Indones*. 2017;49(3):279.
26. Banerjee S, Cash BD, Dominitz JA, et al. The role of endoscopy in the management of patients with peptic ulcer disease. *Gastrointest Endosc*. 2010;71(4):663-8.
27. Metz DC. Preventing the gastrointestinal consequences of stress-related mucosal disease. *Cur Med Res Opin*. 2005;21(1):11-8.
28. Boparai V, Rajagopalan J, Triadafilopoulos G. Guide to the use of proton pump inhibitors in adult patients. *Drugs*. 2008;68(7):925-47.
29. Gisbert JP, Calvet X. *Helicobacter pylori* "test-and-treat" strategy for management of dyspepsia: a comprehensive review. *Clin Transl Gastroenterol*. 2013;4(3):32.
30. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2017. 112(2):212-39.
31. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(3):728-38.
32. Yuan JQ, Tsoi KK, Yang M, Wang JY, Threapleton DE, Yang ZY, et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative effectiveness and safety of strategies for preventing NSAID-associated gastrointestinal toxicity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(12):1262-75.
33. García Rodríguez LA, Lanás A, Soriano-Gabarró M, Vora P, Cea Soriano L. Effect of proton pump inhibitors on risks of upper and lower gastrointestinal bleeding among users of low-dose aspirin: a population-based observational study. *J Clin Med*. 2020;9(4):928.
34. Hunt RH. Treatment of peptic ulcer disease with sucralfate: A review. *Am J Med*. 1991;91(2):102-6.

35. Satoh K, Yoshino J, Akamatsu T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2015. *J Gastroenterol*. 2016;51(3):177-94.
36. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015;47(10):1-46.
37. Søreide K, Thorsen K, Harrison EM, et al. Perforated peptic ulcer. *Lancet*. 2015;386(10000):1288-98.
38. Chung KT, Shelat VG. Perforated peptic ulcer - an update. *World J Gastrointest Surg*. 2017;9(1):1-12.
39. Appasani S, Kochhar S, Nagi B, Gupta V, Kochhar R. Benign gastric outlet obstruction-spectrum and management. *Trop Gastroenterol*. 2011;32(4):259-266.