

Efektivitas *H2-Receptor Antagonist* dan *Proton Pump Inhibitor* sebagai Profilaksis *Stress Ulcer* pada Pasien dengan Ventilator Mekanik

The Effectiveness of H2-Receptor Antagonist and Proton Pump Inhibitor as Stress Ulcer Prophylaxis in Patients on the Mechanical Ventilator

Muya Saroh^{1*}, Agung Endro Nugroho², I Dewa Putu Pramantara S³

¹ Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

² Departemen Farmasi Klinik dan Farmakologi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

³ Departemen Penyakit Dalam Divisi Geriatri FKMK, Universitas Gadjah Mada

Corresponding author: Muya Saroh; Email: muya.saroh@mail.ugm.ac.id

Submitted: 14-09-2023

Revised: 25-11-2023

Accepted: 27-11-2023

ABSTRAK

Pasien kritis lebih berisiko mengalami *stress ulcer* yang dikarenakan oleh perubahan perfusi mukosa lambung, penurunan faktor pelindung mukosa dan peningkatan asam lambung, sehingga menyebabkan risiko perdarahan saluran pencernaan bagian atas. Pemberian profilaksis *stress ulcer* direkomendasikan pada pasien yang memiliki faktor risiko terjadinya perdarahan *stress ulcer*, terutama pasien dengan penggunaan ventilator mekanik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan efektivitas PPI dan H2RA sebagai profilaksis *stress ulcer* pada pasien dengan penggunaan ventilator mekanik. Pada studi kohort retrospektif ini, data diperoleh dari rekam medis pasien ICU dengan penggunaan ventilator mekanik di RSUD Kabupaten Temanggung dari bulan Juni 2021 hingga Mei 2023. Sebanyak 153 pasien memenuhi kriteria inklusi yang terbagi menjadi 81 pasien pada kelompok H2RA dan 72 pasien pada kelompok PPI. Efektivitas profilaksis *stress ulcer* dinilai berdasarkan kejadian perdarahan saluran pencernaan, dikatakan efektif jika tidak terjadi perdarahan. Kejadian perdarahan saluran cerna pada kelompok H2RA sebanyak 19 pasien (23,5%) dan kelompok PPI sebanyak 15 pasien (20,8%). Secara statistik tidak terdapat perbedaan efektivitas profilaksis *stress ulcer* yang signifikan antara H2RA dan PPI dalam mencegah kejadian perdarahan saluran cerna bagian atas pada pasien dengan penggunaan ventilator mekanik (RR 1,126; 95% CI 0,619-2,047; $p=0,697$).

Kata Kunci: *Proton Pump Inhibitor*; *H2-Receptor Antagonist*; Ventilator Mekanik; Perdarahan Saluran Cerna

ABSTRACT

Coronavirus disease (COVID-19) emerged as a pandemic that has become a global health problem. The treatment for COVID-19 is still developing dynamically. This study aims to provide an overview of the characteristics, therapy regimens, and outcomes of COVID-19 patients who were hospitalized in March–August 2020 at Gadjah Mada University Academic Hospital. This study is a descriptive study with a case series design. There were 24 patients who met inclusion criteria, with 18 males and 6 females. Severity of COVID-19 patients in this study are 25% without symptoms, 37,5% mild, 29,2% moderate, and 8,3% severe. Cough is the most common symptom experienced by patients (62,5%) followed by fever (37,5%). Other symptoms that patients also experienced were shortness of breath (16,7%), runny nose (12,5%), dizziness (8,3%), sore throat (8,3%), nausea (8,3%), and myalgia (11,1%). Laboratory data showed that leukocyte and lymphocyte count values tended to be normal, but NLR values tended to increase. The therapeutic regimens obtained were antibiotics (91,7%), antivirals (4,2%), hydroxychloroquine/chloroquine (75%), corticosteroids (12,5%), anticoagulants (16,7%), and supplements (100%). The length of stay for all patients in this study was 9–15 days, with the clinical outcome status of patients recovering by 20.8% and improving by 79.2%.

Keywords: COVID-19; Clinical Outcome; Therapeutic Regimen

PENDAHULUAN

Stress-related Mucosal Damage (SRMD) didefinisikan sebagai suatu kerusakan mukosa lambung yang disebabkan oleh *stress* fisiologis dan merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas yang signifikan pada pasien kritis yang dirawat di ICU (Mahmoudi et al., 2019). *Stress-related Mucosal Damage* (SRMD) merupakan rangkaian kondisi kerusakan mukosa lambung mulai dari lesi superfisial yang disebut *stress-related injury* (SRI), berkembang menjadi kerusakan mukosa yang lebih dalam yang dapat mengikis pembuluh darah yang lebih besar dan menyebabkan terjadinya perdarahan atau *stress ulcer* (Bardou et al., 2015; Plummer et al., 2014). Penggunaan ventilator mekanik merupakan faktor risiko mayor terjadinya *stress ulcer* (ASHP Commission on Therapeutics, 1999; Saeed et al., 2022).

Pasien dengan penyakit kritis mayoritas akan mengalami SRMD 24 jam setelah masuk ICU. Sekitar 5-25% diantaranya akan berkembang menjadi *overt bleeding*, serta 6% diantaranya berkembang menjadi CIB (Rafinazari et al., 2016). Perdarahan *stress ulcer* dikaitkan dengan rawat inap yang lebih lama dan peningkatan kematian di ICU (Bardou et al., 2015). Mortalitas pasien kritis di ICU dengan perdarahan *stress ulcer* mencapai 49% (Buendgens et al., 2016).

Agen yang digunakan sebagai profilaksis *stress ulcer* pada praktek klinis umumnya adalah penghambat sekresi asam, yaitu *proton pump inhibitor* (PPI) dan *H2-receptor antagonist* (H2RA). Penelitian yang telah dilakukan untuk membandingkan efektivitas PPI dan H2RA sebagai profilaksis *stress ulcer* pada pasien dengan ventilator mekanik, masih memberikan kesimpulan yang beragam. Oleh karena itu, penulis tertarik untuk mengetahui perbandingan efektivitas PPI dan H2RA sebagai profilaksis *stress ulcer* di RSUD Kabupaten Temanggung, terutama pada pasien dengan ventilator mekanik.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan rancangan kohort retrospektif yang dilakukan di Instalasi Catatan Medik RSUD Kabupaten Temanggung secara *consecutive sampling* melalui penelusuran data catatan medik pasien pasien ICU dengan penggunaan ventilator mekanik yang mendapat H2RA atau PPI sebagai profilaksis *stress ulcer*. Pelaksanaan penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUD Kabupaten Temanggung dengan nomor 01/A/KEPK_Rsud.Tmg/V/2023.

Subjek penelitian

Subjek penelitian ini adalah pasien kritis yang dirawat ICU di RSUD Kabupaten Temanggung dengan penggunaan ventilator mekanik selama periode bulan Juni 2021 hingga Mei 2023 yang mendapatkan terapi H2RA atau PPI sebagai profilaksis *stress ulcer*, berusia > 18 tahun serta lama perawatan di ICU > 48 jam. Pasien yang mendapatkan terapi kombinasi H2RA dan PPI, serta pasien yang telah didiagnosis dengan hematemesis, melena, gastritis, perforasi gaster sebelum admisi ICU maka dieksklusikan dari penelitian. Berdasarkan data hasil pengambilan sampel, subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi selama periode penelitian adalah 153 pasien, terbagi menjadi 81 pasien pada kelompok H2RA dan 72 pasien pada kelompok PPI.

Tahap penelitian

Data diambil dari catatan rekam medis pasien yang meliputi karakteristik subjek penelitian berupa jenis kelamin, usia, lama rawat di ICU, durasi penggunaan ventilator, diagnosis saat admisi dan selama perawatan di ICU, agen yang digunakan sebagai profilaksis *stress ulcer* (nama dan dosis), penggunaan obat yang mempengaruhi perdarahan, parameter laboratorium, serta luaran klinis perdarahan saluran cerna berupa hematemesis, melena atau produk NGT berwarna coklat atau kehitaman. Semua data dicatat pada lembar pengumpul data.

Luaran Klinis Penelitian

Efektivitas profilaksis *stress ulcer* dinilai berdasarkan terjadi atau tidak terjadi perdarahan saluran cerna yang diamati dari luaran klinis berupa hematemesis, melena atau aspirasi cairan

lambung yang ditandai dengan produk NGT berwarna coklat atau kehitaman. Dikatakan efektif jika tidak terjadi perdarahan saluran cerna.

Analisis data

Analisis data dilakukan dengan menggunakan IBM SPSS Statistics program, version 26. Penelitian ini menggunakan interval kepercayaan 95% dengan batas kemaknaan 5%. Jika *p-value* kurang dari 0,05 maka dianggap berbeda signifikan secara statistik. Analisis univariat berupa tabel dan persentase (%) digunakan untuk mendeskripsikan karakteristik pasien berupa jenis kelamin, usia, lama rawat di ICU, durasi penggunaan ventilator, penggunaan obat yang mempengaruhi perdarahan serta faktor risiko terjadinya *stress ulcer* yang dimiliki pasien.

Analisis bivariat dengan uji *Chi square* atau uji *Fisher's exact* (sebagai alternatif) digunakan untuk mengetahui perbandingan efektivitas antara kelompok H2RA dan kelompok PPI serta mengetahui pengaruh variabel perancu terhadap efektivitas profilaksis *stress ulcer*. Variabel perancu dengan *p-value* < 0,25 dilanjutkan ke analisis multivariat *regression* untuk mengetahui hubungan antar variabel terhadap efektivitas profilaksis *stress ulcer*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Pasien

Selama penelitian bulan Juni 2021 hingga Mei 2023 pasien yang memenuhi kriteria inklusi adalah 153 pasien, terbagi menjadi 81 pasien pada kelompok H2RA dan 72 pasien pada kelompok PPI. Karakteristik dari 153 pasien yang berupa jenis kelamin, usia, lama rawat di ICU, durasi penggunaan ventilator mekanik, penggunaan obat yang mempengaruhi perdarahan serta faktor risiko tercantum pada Tabel I.

Perbandingan karakteristik pada kelompok H2RA dan kelompok PPI secara statistik semuanya tidak berbeda signifikan ($p > 0,05$). Pada kedua kelompok terapi H2RA dan PPI, pasien kritis ICU dengan penggunaan ventilator mekanik dan berisiko mengalami perdarahan *stress ulcer* lebih banyak yang berjenis kelamin laki-laki lebih banyak daripada perempuan, yaitu 82 pasien (53,6%) dan 71 pasien (46,4%) secara berurutan. Jenis kelamin laki-laki dikaitkan dengan risiko perdarahan *stress ulcer* yang lebih tinggi daripada perempuan (ASHP Commission on Therapeutics, 1999). Proporsi laki-laki dan perempuan pada kelompok H2RA dan kelompok PPI adalah tidak berbeda signifikan ($p > 0,05$).

Pada penelitian ini, karakteristik usia pasien dibedakan menjadi 2 kategori usia, yaitu pasien yang berusia 18-59 tahun dan ≥ 60 tahun. Hal ini dikarenakan usia lanjut dikaitkan dengan peningkatan risiko perdarahan saluran cerna (Herzig et al., 2009). Pada penelitian ini, pasien kritis dengan penggunaan ventilator mekanik dan berisiko mengalami *stress ulcer* pada kelompok H2RA dan PPI lebih banyak yang berusia 18-59 tahun yaitu 85 (55,6%), dibandingkan dengan yang berusia ≥ 60 tahun yaitu 68 (44,4%). Proporsi pasien yang berusia 18-59 tahun dan ≥ 60 tahun pada kedua kelompok penelitian tidak berbeda signifikan secara statistik ($p > 0,05$).

Lama rawat di ICU dibedakan menjadi lama rawat kurang dari 7 hari dan lama rawat lebih dari 7 hari. Telah dilaporkan bahwa kejadian perdarahan akibat *stress ulcer* meningkat pada pasien yang dirawat di ICU lebih lama yaitu lebih dari 7 hari (ASHP Commission on Therapeutics, 1999). Lama rawat pasien di ICU pada kedua kelompok didominasi kurang dari 7 hari yaitu 125 pasien (81,7%), sedangkan yang dirawat lebih dari 7 hari yaitu 28 pasien (18,3%). Distribusi pasien yang dirawat di ICU ≤ 7 hari dan > 7 hari pada kedua kelompok adalah tidak berbeda signifikan ($p > 0,05$).

Durasi penggunaan ventilator dikategorikan menjadi durasi kurang dari 72 jam (3 hari), durasi 3-7 hari dan durasi lebih dari 7 hari. Sebagian besar pasien pada kedua kelompok terapi menggunakan ventilator mekanik dengan durasi kurang dari 3 hari yaitu 107 (69,9%), kemudian dengan durasi penggunaan 3-7 hari sebanyak 35 (22,9%) dan paling sedikit adalah durasi ventilator lebih dari 7 hari yaitu 11 (7,2%). Proporsi masing-masing kelompok durasi ventilator pada kelompok H2RA dan kelompok PPI adalah tidak berbeda secara signifikan secara statistik ($p > 0,05$).

Diantara terapi yang digunakan pasien selama perawatan di ICU terdapat obat-obat yang mempengaruhi perdarahan. Penggunaan obat yang mempengaruhi perdarahan ini diketahui berpotensi meningkatkan risiko perdarahan saluran cerna (Granholm et al., 2019; Lilly et al., 2018). Selama penelitian ini, obat yang mempengaruhi perdarahan yang digunakan pasien yaitu

Tabel I. Karakteristik Pasien pada Kelompok Terapi H2RA dan PPI

Karakteristik	H2RA (n = 81)	PPI (n = 72)	Total (n = 153)	p-value
Jenis Kelamin				
Laki-Laki	44 (54,3%)	38 (52,8%)	82 (53,6%)	^a 0,848
Perempuan	37 (45,7%)	34 (47,2%)	71 (46,4%)	
Usia				
18-59 tahun	49 (60,5%)	36 (50,0%)	85 (55,6%)	^a 0,192
≥ 60 tahun	32 (39,5%)	36 (50,0%)	68 (44,4%)	
Lama Rawat di ICU				
≤ 7 hari	70 (86,4%)	55 (76,4%)	125 (81,7%)	^a 0,109
> 7 hari	11 (13,6%)	17 (23,6%)	28 (18,3%)	
Durasi Ventilator				
< 3 hari	61 (75,3%)	46 (63,9%)	107 (69,9%)	^a 0,143
3-7 hari	17 (21,0%)	18 (25,0%)	35 (22,9%)	
> 7 hari	3 (3,7%)	8 (11,1%)	11 (7,2%)	
Obat yang Mempengaruhi Perdarahan				
NSAIDs	30 (37,0%)	21 (29,2%)	51 (33,3%)	^a 0,303
Kortikosteroid	18 (22,2%)	20 (27,8%)	38 (24,8%)	^a 0,427
Antiplatelet	16 (19,8%)	22 (30,6%)	38 (24,8%)	^a 0,123
Antikoagulan	10 (12,3%)	13 (18,1%)	23 (15,0%)	^a 0,324
Trombolitik	1 (1,2%)	1 (1,4%)	2 (1,3%)	^b 1
Faktor Risiko <i>Stress Ulcer</i>				
<i>Neurologic Injury</i> (GCS≤10)	40 (49,4%)	30 (41,7%)	70 (45,8%)	^a 0,339
Trauma/Pembedahan	34 (42,0%)	24 (33,3%)	58 (37,9%)	^a 0,271
Gagal Jantung	13 (16,0%)	16 (22,2%)	29 (19,0%)	^a 0,331
Syok	11 (13,6%)	15 (20,8%)	26 (17,0%)	^a 0,233
Sepsis	9 (11,1%)	14 (19,4%)	23 (15,0%)	^a 0,150
Infark Miokard	8 (9,9%)	13 (18,1%)	21 (13,7%)	^a 0,142
Penyakit Ginjal Akut	9 (11,1%)	7 (9,7%)	16 (10,5%)	^a 0,779
Penyakit Ginjal Kronik	4 (4,9%)	10 (13,9%)	14 (9,2%)	^a 0,055
Koagulopati	6 (7,4%)	4 (5,6%)	10 (6,5%)	^b 0,750
Gagal Hati	3 (3,7%)	6 (8,3%)	9 (5,9%)	^b 0,307
Penyakit Liver Kronik	0 (0,0%)	1 (1,4%)	1 (0,7%)	^b 0,471

Keterangan : ^aChi-square test; ^bFisher's Exact test; NSAIDs : Nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs/NSAIDs (ketorolac, metamizol, meloxicam dan dexketoprofen), antiplatelet (aspilet, clopidogrel dan ticagrelor), kortikosteroid (dexamethasone, methylprednisolone dan hydrocortisone), antikoagulan (fondaparinux, heparin, warfarin dan rivaroxaban) dan trombolitik (streptokinase). Obat yang mempengaruhi perdarahan yang paling banyak digunakan pasien pada kedua kelompok terapi adalah NSAIDs yaitu 51 (33,3%), diikuti oleh antiplatelet dan kortikosteroid yaitu masing-masing sebanyak 38 (24,8%), selanjutnya antikoagulan yaitu sebanyak 23 (15,0%) dan terakhir adalah trombolitik yaitu 2 (1,3%). Adapun proporsi masing-masing golongan obat yang mempengaruhi perdarahan pada kelompok H2RA dan kelompok PPI adalah tidak berbeda signifikan secara statistik ($p\text{-value}>0,05$).

Saat admisi dan selama perawatan di ICU, pasien dapat memiliki diagnosis yang merupakan faktor risiko perdarahan saluran cerna yang berbeda antara pasien yang satu dengan lainnya. Faktor risiko yang dimiliki oleh pasien ini dapat meningkatkan risiko perdarahan saluran cerna pada pasien dengan penggunaan ventilator mekanik. Diagnosis penyakit yang dikaitkan sebagai prediktor perdarahan saluran cerna, antara lain penyakit liver kronis, koagulopati, penyakit ginjal akut, gagal hati, infark miokard, transplantasi, syok, sepsis, *neurologic injury* (GCS≤10), trauma/pembedahan, gagal jantung dan penyakit ginjal kronis (Granholm et al., 2019). Pada penelitian ini, diagnosis yang merupakan faktor risiko terjadinya *stress ulcer* yang dimiliki pasien pada kedua kelompok

didominasi oleh *neurologic injury* (nilai GCS \leq 10) yaitu 70 (45,8%). Distribusi karakteristik faktor risiko pada kedua kelompok penelitian adalah tidak berbeda signifikan ($p>0,05$).

Efektivitas profilaksis stress ulcer

Efektivitas dinilai berdasarkan terjadi atau tidak terjadi perdarahan saluran cerna. Profilaksis *stress ulcer* dikatakan efektif apabila tidak terjadi perdarahan saluran cerna selama periode pengamatan dan dikatakan tidak efektif apabila terjadi perdarahan saluran cerna yang berupa luaran klinik hematemesis, melena serta aspirasi cairan lambung yang ditandai dengan produk NGT berwarna coklat atau kehitaman.

Kejadian perdarahan pada kelompok H2RA lebih tinggi yaitu 19 pasien (23,5%), dibandingkan pada kelompok PPI yaitu 15 pasien (20,8%) dengan RR=1,126 yang berarti pasien pada kelompok H2RA memiliki peluang risiko 1,126 kali lebih tinggi untuk mengalami perdarahan saluran cerna dibandingkan dengan pasien pada kelompok PPI. Walaupun terdapat perbedaan jumlah kejadian perdarahan pada kelompok PPI dan kelompok H2RA, namun secara statistik tidak berbeda signifikan. Hal ini ditunjukkan dengan $p\text{-value}=0,697$ ($p>0,05$) yang berarti bahwa tidak terdapat perbedaan efektivitas profilaksis *stress ulcer* antara H2RA dan PPI dalam mencegah kejadian perdarahan saluran cerna pada pasien dengan penggunaan ventilator mekanik.

Persentase kejadian perdarahan yang lebih tinggi pada kelompok H2RA daripada kelompok PPI ini dimungkinkan karena PPI lebih poten dalam menghambat sekresi asam daripada H2RA (Herszényi et al., 2020). Komponen penting pada kerusakan mukosa lambung adalah keasaman lambung, tanpa adanya asam kerusakan mukosa yang terjadi adalah minimal (Bardou et al., 2015; Buendgens et al., 2016). *Proton pump inhibitor* akan berikatan dengan enzim H⁺/K⁺-ATPase yang merupakan tahap akhir dari sekresi asam sehingga sekresi ion H⁺ yang distimulasi oleh gastrin, asetilkolin dan histamin menjadi terhambat, sedangkan H2RA bekerja menghambat sekresi ion H⁺ yang distimulasi oleh histamin (Herszényi et al., 2020). Ikatan kovalen yang terjadi antara PPI dan H⁺/K⁺-ATPase bersifat *irreversible* menjadikan durasi aksi penghambatan sekresi asam berlangsung lebih lama yaitu selama 24 jam untuk pantoprazole, sedangkan omeprazole mencapai 72 jam (Lexicomp, 2023a; Lexicomp, 2023b). *Proton pump inhibitor* dapat meningkatkan pH >4 sekitar 24 jam, sedangkan H2RA sekitar 8 jam (Fohl & Regal, 2011).

Penelitian ini memberikan hasil yang berbeda dengan penelitian sebelumnya yang juga melibatkan pasien dengan penggunaan ventilator mekanik. Sebuah *Randomized clinical trial* menunjukkan hasil bahwa kejadian perdarahan saluran cerna pada kelompok PPI lebih rendah secara signifikan dibandingkan dengan kelompok H2RA (Young et al., 2020). Penelitian lain yang dilakukan oleh (MacLaren et al., 2014) yang juga melibatkan pasien dengan penggunaan ventilator mekanik menyimpulkan bahwa PPI dikaitkan dengan risiko perdarahan saluran cerna yang lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan H2RA.

Efektivitas profilaksis *stress ulcer* tidak hanya ditentukan oleh segi obatnya saja, terdapat beberapa faktor yang berpotensi mempengaruhi efektivitas dari suatu obat. Beberapa faktor yang berpotensi mempengaruhi H2RA dan PPI dalam mencegah kejadian perdarahan, yaitu karakteristik pasien seperti yang telah disebutkan pada Tabel I. Pengaruh variabel perancu terhadap kejadian perdarahan tercantum pada Tabel III.

Berdasarkan Tabel III, lama rawat di ICU, durasi penggunaan ventilator, faktor risiko *neurologic injury* (GCS \leq 10), trauma/pembedahan, gagal jantung dan gagal hati memiliki $p\text{-value}<0,25$. Hal ini menunjukkan bahwa variabel perancu tersebut berpotensi mempengaruhi luaran klinik kejadian perdarahan. Untuk itu dilakukan analisis multivariat untuk menentukan variabel perancu yang benar-benar berpengaruh terhadap kejadian perdarahan saluran cerna (efektivitas).

Berdasarkan analisis multivariat pengaruh variabel perancu terhadap kejadian perdarahan (Tabel IV), diketahui bahwa durasi ventilator mekanik > 7 hari, faktor risiko *neurologic injury* (GCS \leq 10), gagal jantung dan gagal hati masing-masing memiliki $p\text{-value}<0,05$. Hal ini menunjukkan bahwa ventilator mekanik > 7 hari, faktor risiko *neurologic injury* (GCS \leq 10), gagal jantung dan gagal hati merupakan variabel perancu yang benar-benar mempengaruhi kejadian perdarahan pada penelitian ini.

Tabel II. Pengaruh Kelompok Terapi H2RA dan PPI terhadap Kejadian Perdarahan

Kelompok Terapi	Terjadi Perdarahan (n = 34)	Tidak Terjadi Perdarahan (n = 119)	p-value	RR	95% CI
H2RA	19 (23,5%)	62 (76,5%)	0,697	1,126	0,619 – 2,047
PPI	15 (20,8%)	57 (79,2%)			

Tabel III. Analisis Bivariat Pengaruh Variabel Perancu terhadap Kejadian Perdarahan

Karakteristik	Terjadi Perdarahan (n = 34)	Tidak Terjadi Perdarahan (n = 119)	p-value
Jenis Kelamin			
Laki-Laki	20 (24,4%)	62 (75,6%)	^a 0,488
Perempuan	14 (19,7%)	57 (80,3%)	
Usia			
18-59 tahun	20 (23,5%)	65 (76,5%)	^a 0,664
≥ 60 tahun	14 (20,6%)	54 (79,4%)	
Lama Rawat di ICU			
≤ 7 hari	23 (18,4%)	102 (81,6%)	^a 0,016
> 7 hari	11 (39,3%)	17 (60,7%)	
Durasi Ventilator			
< 3 hari	19 (17,8%)	88 (82,2%)	^b 0,002
3-7 hari	8 (22,9%)	27 (77,1%)	
> 7 hari	7 (63,6%)	4 (36,4%)	
Obat yang Mempengaruhi Perdarahan			
NSAID	14 (27,5%)	37 (72,5%)	^a 0,271
Kortikosteroid	8 (21,1%)	30 (78,9%)	^a 0,841
Antiplatelet	10 (26,3%)	28 (73,7%)	^a 0,484
Antikoagulan	5 (21,7%)	18 (78,3%)	^a 0,952
Trombolitik	0 (0,0%)	2 (100,0%)	^b 1
Faktor Risiko			
Neurologic Injury (GCS≤10)	23 (32,9%)	47 (67,1%)	^a 0,004
Trauma/Pembedahan	16 (27,6%)	42 (72,4%)	^a 0,212
Gagal Jantung	2 (6,9%)	27 (93,1%)	^a 0,027
Syok	4 (15,4%)	22 (84,6%)	^a 0,357
Sepsis	6 (26,1%)	17 (73,9%)	^a 0,629
Infark Miokard	3 (14,3%)	18 (85,7%)	^b 0,413
Penyakit Ginjal Akut	5 (31,3%)	11 (68,8%)	^b 0,352
Penyakit Ginjal Kronik	4 (28,6%)	10 (71,4%)	^b 0,514
Koagulopati	1 (10,0%)	9 (90,0%)	^b 0,460
Gagal Hati	4 (44,4%)	5 (55,6%)	^b 0,111
Penyakit Liver Kronik	0 (0,0%)	1 (100%)	^b 1

Keterangan : ^aChi-square test; ^bFisher's Exact test, NSAIDs : Nonsteroidal anti- inflammatory drugs

Durasi ventilator > 7 hari memiliki kemungkinan risiko perdarahan saluran cerna 9,808 kali lebih tinggi daripada durasi ventilator < 3 hari (OR=9,808; 95% CI= 1,162-82,748; p-value=0,037). Ventilator mekanik dapat menyebabkan terjadinya penurunan preload yang akan menghasilkan penurunan *cardiac output* sehingga tekanan darah menurun yang pada akhirnya akan terjadi hipoperfusi *splanchnic*. Terjadinya hipoperfusi *splanchnic* akan mengakibatkan terjadinya ketidakseimbangan antara distribusi dan kebutuhan oksigen yang berkontribusi pada kerusakan mukosa lambung dan pada akhirnya terjadi *stress ulcer* (Mutlu et al., 2003). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh (MacLaren et al., 2014) menunjukkan bahwa durasi

Tabel IV. Analisis Multivariat Pengaruh Variabel Perancu terhadap Kejadian Perdarahan

Variabel	p-value	OR	(95% CI)
Lama Rawat di ICU > 7 hari	0,903	1,092	0,265-4,498
Durasi Ventilator > 7 hari	*0,036	9,808	1,162-82,748
Durasi Ventilator 3-7 hari	0,623	1,320	0,436-3,992
Neurologic injury (GCS≤10)	*0,010	3,661	1,371-9,776
Trauma/Pembedahan	0,580	1,287	0,526-3,153
Gagal Jantung	*0,038	0,159	0,028-0,905
Gagal Hati	*0,015	11,004	1,594-75,956
Profilaksis stress ulcer H2RA	0,446	1,421	0,575-3,513

Keterangan : *signifikan (p<0,05)

penggunaan ventilator > 7 hari memiliki risiko perdarahan saluran cerna 1,06 kali lebih tinggi daripada durasi ventilator < 3 hari.

Pasien yang memiliki faktor risiko *neurologic injury* (GCS≤10) berisiko mengalami perdarahan saluran cerna 3,661 kali lipat dibandingkan dengan pasien tanpa *neurologic injury* (GCS≤10) (OR=3,661; 95% CI=1,371-9,776; p-value=0,007). Seperti halnya pada pasien kritis yang lain, pada pasien *neurologic injury* (GCS≤10) berisiko terjadi hipoperfusi *splanchnic* yang berakibat terjadinya iskemia pada mukosa sehingga terjadi penurunan aliran darah ke mukosa, penurunan *gastroprotective* prostaglandin dan bikarbonat yang akhirnya terjadi kerusakan mukosa lambung (Bardou et al., 2015; Buendgens et al., 2016). Selain itu, adanya lesi intrakranial akan menyebabkan terjadinya stimulasi saraf vagus yang berlebihan sehingga terjadi sekresi asam dalam jumlah yang tidak normal yang berakibat pada peningkatan pembentukan ulser lambung (Kemp et al., 2015). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh (MacLaren et al., 2014) yang menunjukkan bahwa pengaruh faktor risiko *neurologic injury* (GCS≤10) terhadap kejadian perdarahan saluran cerna adalah 1,15 kali lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang tidak memiliki faktor risiko *neurologic injury* (OR=1,15, 95% CI 1,00-1,32).

Gagal jantung akan mengakibatkan terjadinya penurunan *cardiac output* (Ponikowski et al., 2016). *Cardiac output* berperan penting pada patogenesis terjadinya *stress ulcer*, yaitu penurunan *cardiac output* akan menyebabkan terjadinya hipoperfusi *splanchnic* sehingga aliran darah ke mukosa lambung berkurang, berakibat pada terjadinya kerusakan mukosa lambung (Bardou et al., 2015; Buendgens et al., 2016). Namun, pada penelitian ini gagal jantung bukan merupakan faktor risiko melainkan faktor protektif terhadap kejadian perdarahan saluran cerna (OR=0,159, 95% CI 0,028-0,905), yang berarti bahwa pasien dengan gagal jantung memiliki risiko yang lebih rendah untuk mengalami perdarahan dibandingkan dengan pasien tanpa gagal jantung.

Pasien dengan gagal hati berisiko mengalami kejadian perdarahan 11,004 kali lebih tinggi jika dibandingkan dengan pasien tanpa gagal hati (OR=11,004; 95% CI 1,594-75,956). Faktor koagulasi seperti fibrinogen, faktor II, (protrombin), V, VII, IX, X, XI dan XII disintesis oleh hepatocyte, sehingga pada pasien dengan gagal hati sintesis faktor koagulasi tersebut akan terganggu sehingga tingkat koagulasi akan menurun dan berisiko terjadinya perdarahan (Kim et al., 2020). Hasil penelitian ini sesuai dengan meta-analisis yang menyebutkan bahwa pasien dengan gagal hati memiliki risiko 3,10 kali lebih tinggi daripada pasien tanpa gagal hati untuk mengalami perdarahan saluran cerna (OR=3,10; 95% CI 0,77-12,51) (Granholt et al., 2019).

KESIMPULAN

Kejadian perdarahan saluran cerna pada kelompok H2RA 1,126 kali lebih tinggi daripada kelompok PPI (RR 1,126; 95% CI 0,619-2,047; p=0,697). Namun, secara statistik tidak terdapat perbedaan efektivitas antara H2RA dan PPI sebagai profilaksis *stress ulcer* pada pasien dengan ventilator mekanik (p>0,05).

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Direktur RSUD Kabupaten Temanggung atas pemberian izin untuk melakukan penelitian dan juga berterima kasih kepada Kementerian Kesehatan RI yang telah mendukung penelitian ini. Penulis tidak memiliki konflik kepentingan dengan semua pihak pada penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- ASHP Commission on Therapeutics. (1999). ASHP Therapeutic Guidelines on Stress Ulcer Prophylaxis. *American Journal of Health-System Pharmacy: AJHP: Official Journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 56(4), 347–379. <https://doi.org/10.1093/ajhp/56.4.347>
- Bardou, M., Quenot, J.-P., & Barkun, A. (2015). Stress-related mucosal disease in the critically ill patient. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 12(2), 98–107. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.235>
- Buendgens, L., Koch, A., & Tacke, F. (2016). Prevention of stress-related ulcer bleeding at the intensive care unit: Risks and benefits of stress ulcer prophylaxis. *World Journal of Critical Care Medicine*, 5(1), 57–64. <https://doi.org/10.5492/wjccm.v5.i1.57>
- Fohl, A. L., & Regal, R. E. (2011). Proton pump inhibitor-associated pneumonia: Not a breath of fresh air after all? *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*, 2(3), 17–26. <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v2.i3.17>
- Granholm, A., Zeng, L., Dionne, J. C., Perner, A., Marker, S., Krag, M., MacLaren, R., Ye, Z., Møller, M. H., Alhazzani, W., & GUIDE Group. (2019). Predictors of gastrointestinal bleeding in adult ICU patients: A systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Medicine*, 45(10), 1347–1359. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05751-6>
- Herszényi, L., Bakucz, T., Barabás, L., & Tulassay, Z. (2020). Pharmacological Approach to Gastric Acid Suppression: Past, Present, and Future. *Digestive Diseases*, 38(2), 104–111. <https://doi.org/10.1159/000505204>
- Herzig, S. J., Howell, M. D., Ngo, L. H., & Marcantonio, E. R. (2009). Acid-Suppressive Medication Use and the Risk for Hospital-Acquired Pneumonia. *JAMA*, 301(20), 2120–2128. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.722>
- Kemp, W. J., Bashir, A., Dababneh, H., & Cohen-Gadol, A. A. (2015). Cushing's ulcer: Further reflections. *Asian Journal of Neurosurgery*, 10(2), 87–94. <https://doi.org/10.4103/1793-5482.154976>
- Kim, A., Niu, B., Woreta, T., & Chen, P.-H. (2020). Clinical Considerations of Coagulopathy in Acute Liver Failure. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 8(4), 407–413. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2020.00058>
- Lexicomp, 2023d. Pantoprazole: Drug Information. Wolter Kluwer Health, Inc. Riverwood
- Lexicomp, 2023. Omeprazole: Drug Information. Wolter Kluwer Health, Inc. Riverwood
- Lilly, C. M., Aljawadi, M., Badawi, O., Onukwugha, E., Tom, S. E., Magder, L. S., & Harris, I. (2018). Comparative Effectiveness of Proton Pump Inhibitors vs Histamine Type 2 Receptor Blockers for Preventing Clinically Important Gastrointestinal Bleeding During Intensive Care. *Chest*, 154(3), 557–566. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.05.015>
- MacLaren, R., Reynolds, P. M., & Allen, R. R. (2014). Histamine-2 Receptor Antagonists vs Proton Pump Inhibitors on Gastrointestinal Tract Hemorrhage and Infectious Complications in the Intensive Care Unit. *JAMA Internal Medicine*, 174(4), 564–574. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.14673>
- Mahmoudi, L., Mohammadi, R., & Niknam, R. (2019). Economic impact of pharmacist interventions on correction of stress-related mucosal damage prophylaxis practice. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*, 11, 111–116. <https://doi.org/10.2147/CEOR.S191304>
- Mutlu, G. M., Mutlu, E. A., & Factor, P. (2003). Prevention and Treatment of Gastrointestinal Complications in Patients on Mechanical Ventilation. *American Journal of Respiratory Medicine*, 2(5), 395–411. <https://doi.org/10.1007/BF03256667>
- Plummer, M. P., Blaser, A. R., & Deane, A. M. (2014). Stress ulceration: Prevalence, pathology and association with adverse outcomes. *Critical Care*, 18(2), 213. <https://doi.org/10.1186/cc13780>

- Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Falk, V., González-Juanatey, J. R., Harjola, V.-P., Jankowska, E. A., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, J. T., Pieske, B., Riley, J. P., Rosano, G. M. C., Ruilope, L. M., Ruschitzka, F., ... van der Meer, P. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, *37*(27), 2129–2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
- Rafinazari, N., Abbasi, S., Farsaei, S., Mansourian, M., & Adibi, P. (2016). Adherence to stress-related mucosal damage prophylaxis guideline in patients admitted to the Intensive Care Unit. *Journal of Research in Pharmacy Practice*, *5*(3), 186–192. <https://doi.org/10.4103/2279-042X.185728>
- Saeed, M., Bass, S., & Chaisson, N. F. (2022). Which ICU patients need stress ulcer prophylaxis? *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, *89*(7), 363–367. <https://doi.org/10.3949/ccjm.89a.21085>
- Young, P. J., Bagshaw, S. M., Forbes, A. B., Nichol, A. D., Wright, S. E., Bailey, M., Bellomo, R., Beasley, R., Brickell, K., Eastwood, G. M., Gattas, D. J., van Haren, F., Litton, E., Mackle, D. M., McArthur, C. J., McGuinness, S. P., Mouncey, P. R., Navarra, L., Opgenorth, D., ... Rowan, K. M. (2020). Effect of Stress Ulcer Prophylaxis with Proton Pump Inhibitors vs Histamine-2 Receptor Blockers on In-Hospital Mortality Among ICU Patients Receiving Invasive Mechanical Ventilation. *JAMA*, *323*(7), 616–626. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.22190>