

Dilema Penggunaan Aspirin dan *Proton Pump Inhibitor* (PPI) Pada Pasien *Gastroesophageal Reflux Disease* Dengan *Coronary Artery Disease* (CAD)

The Dilemma of Using Aspirin and Proton Pump Inhibitor (PPI) in Gastroesophageal Reflux Disease Patients With Coronary Artery Disease (CAD)

Rizkia Hani^{1*}, Muhammad Perdana Airlangga², Yudith Annisa Ayu Rezkitha³, Detti Nur Irawati⁴

^{1,2,3,4}Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Surabaya
Jalan Sutorejo No.59, Dukuh Sutorejo, Mulyorejo, Kota Surabaya Jawa Timur Indonesia 60113

*Corresponding author

Email: hanirizkia0@gmail.com

Abstract

Keyword :
Antiplatelet,
Disease
Gastroesophageal
Reflux Disease,
Coronary Artery
Disease, Proton
Pump Inhibitors

Background: *Gastroesophageal Reflux Disease* (GERD) This often occurs in people with *Coronary Artery Disease* (CAD) with complaints of chest pain.. Hence antiplatelet drugs are combined with *Proton Pump Inhibitors* (PPIs) for the prevention of aspirin side effects and the treatment of GERD itself. Due to the side effects of gastrointestinal bleeding caused by aspirin, *Proton Pump Inhibitors* (PPIs) can also have the effect of reducing aspirin bioavailability, thereby reducing the action of aspirin. **Objectif :** To analyze *Gastroesophageal Reflux Disease* (GERD) patients with *Coronary Artery Disease* (CAD) treatment dilemma. **Methods :** Published scientific articles on patients *Gastroesophageal Reflux Disease* (GERD) with *Coronary Artery Disease* (CAD) searchable using keywords *Gastroesophageal Reflux Disease*, *Coronary Artery Disease*, *Antiplatelet*, *Proton Pump Inhibitors*. by obtaining the number of articles as many as 1144877 and having been screened according to the inclusion criteria to 31 journals. **Results:** In *Gastroesophageal Reflux Disease* (GERD) patients with *Coronary Artery Disease* (CAD) *Proton Pump Inhibitors* (PPIs) are often combined with antiplatelet agents that have been shown to effectively reduce the risk of gastrointestinal complications in patients. However, in some studies *Proton Pump Inhibitors* (PPIs) administration will reduce the efficacy effect of aspirin antiplatelet **Conclusion :** The use of PPI in *Gastroesophageal Reflux Disease* (GERD) is recommended for short-term use, because long-term use of *Proton Pump Inhibitors* (PPIs) increases the risk of myocardial infarction, renal failure, and dementia. As well as consideration of the risks and benefits by examining the risk factors of gastrointestinal

Kata kunci :
Antiplatelet,
Coronary Artery
Disease,
Gastroesophageal
Proton Pump
Inhibitors
Reflux Disease,

ABSTRAK

Latar belakang: *Gastroesophageal Reflux Disease* (GERD) ini sering terjadi pada penderita *Coronary Artery Disease* (CAD) dengan keluhan nyeri dada. Oleh karena itu obat antiplatelet digabungkan dengan *Proton Pump Inhibitor* (PPI) untuk pencegahan dari efek samping aspirin dan pengobatan GERD itu sendiri. Karena efek samping pendarahan gastrointestinal yang disebabkan oleh aspirin, *Proton Pump Inhibitors* (PPI) juga bisa berpengaruh mengurangi ketersediaan hayati aspirin, sehingga mengurangi kerja aspirin. **Tujuan :** untuk menganalisis munculnya dilema pengobatan pada pasien *Gastroesophageal Reflux Disease* (GERD) dengan *Coronary Artery Disease* (CAD). **Metode:** Artikel-artikel ilmiah terpublikasi tentang *Gastroesophageal Reflux Disease* (GERD) dengan *Coronary Artery Disease* (CAD) dicari menggunakan kata kunci *Gastroesophageal Reflux Disease*, *Coronary Artery Disease*, *Antiplatelet*, *Proton Pump Inhibitors*. dengan mendapatkan jumlah artikel sebanyak 1144877 dan telah melalui skrining sesuai dengan kriteria inklusi menjadi 7 jurnal **Hasil :** Pada pasien kunci *Gastroesophageal Reflux Disease* (GERD) dengan *Coronary Artery Disease* (CAD)

Proton Pump Inhibitors (PPIs) sering dikombinasikan dengan antiplatelet yang telah terbukti secara efektif mengurangi resiko komplikasi pada gastrointestinal pada pasien. Namun, pada beberapa penelitian pemberian PPI akan mengurangi efek kemanjuran dari antiplatelet aspirin. **Kesimpulan:** Penggunaan PPI pada GERD dianjurkan untuk digunakan dalam jangka pendek, karena penggunaan jangka panjang pada PPI meningkatkan resiko *infark miokard*, gagal ginjal, dan demensia. Pertimbangan pada resiko dan manfaat dengan mengkaji faktor resiko dari gastrointestinal perlu diperhatikan

LATAR BELAKANG

Coronary Artery Disease (CAD) atau Penyakit jantung koroner (PJK) diperkirakan menjadi penyebab dari 9,8 juta penderita angina pektoris, dan hampir 8 juta mengalami *Infark Miokard* (MI). Menurut *Sample Registration System* (SRS) Indonesia tahun 2014 menunjukkan PJK penyebab kematian tertinggi kedua setelah stroke sebesar 12,9% dan seluruh penyebab kematian tertinggi di Indonesia.¹ Aspirin telah menjadi antiplatelet terpilih untuk terapi pada pasien-pasien dengan sindroma koroner akut.^{2,3} Penelitian yang dilakukan oleh *Antithrombotic Trialists' Collaboration* menunjukkan bahwa aspirin secara bermakna mampu menurunkan risiko kekambuhan kejadian kardiovaskular pada pasien PJK.^{4,5}

Aspirin merupakan golongan obat antiinflamasi non steroid (AINS) yang memiliki efek analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi. Indikasinya yaitu nyeri (ringan-sedang), antiplatelet pada terapi kardiovaskular dan stroke, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, dan gout.^{6,7,8} Efek samping dari aspirin salah satunya yaitu gangguan pada saluran pencernaan. Adanya gugus asam karboksilat pada aspirin memberikan efek samping pada pencernaan. Selain itu penghambatan dari COX menyebabkan turunnya prostaglandin yang mengakibatkan turunnya aliran darah mikrovaskuler, menurunkan sekresi mukus dan meningkatkan sekresi asam lambung.⁹

Penggunaan dengan *Proton Pump Inhibitors* (PPI) pada penderita GERD dapat mempengaruhi kejadian kardiovaskular mayor pada pasien PJK. *Proton Pump Inhibitor* (PPI) yang dikonsumsi meliputi lansoprazole, pantoprazole, omeprazole dan esomeprazole. Pada pengamatan 16%

penderita penyakit GERD yang diberi PPI menunjukkan peningkatan risiko *infark Miokard*.¹⁰ Dengan tingginya kejadian pasien yang mengonsumsi obat antiplatelet yang dikombinasi dengan PPI untuk pencegahan dan pengobatan penyakit tukak lambung.¹¹ Adanya efek samping gastrointestinal yang ditimbulkan oleh PPI terkait dengan aspirin, PPI juga dapat mengurangi ketersediaan hayati aspirin, sehingga mengurangi kerja aspirin.¹² Namun, pada beberapa penelitian pemberian PPI akan mengurangi efek kemanjuran dari antiplatelet aspirin. Efek samping dari PPI biasanya ringan dan dapat disembuhkan termasuk sakit kepala, diare, mual, sakit perut, sembelit, pusing, dan adanya ruam kulit. Pengobatan PPI jangka panjang juga bisa berakibat efek samping yang tidak umum.¹³

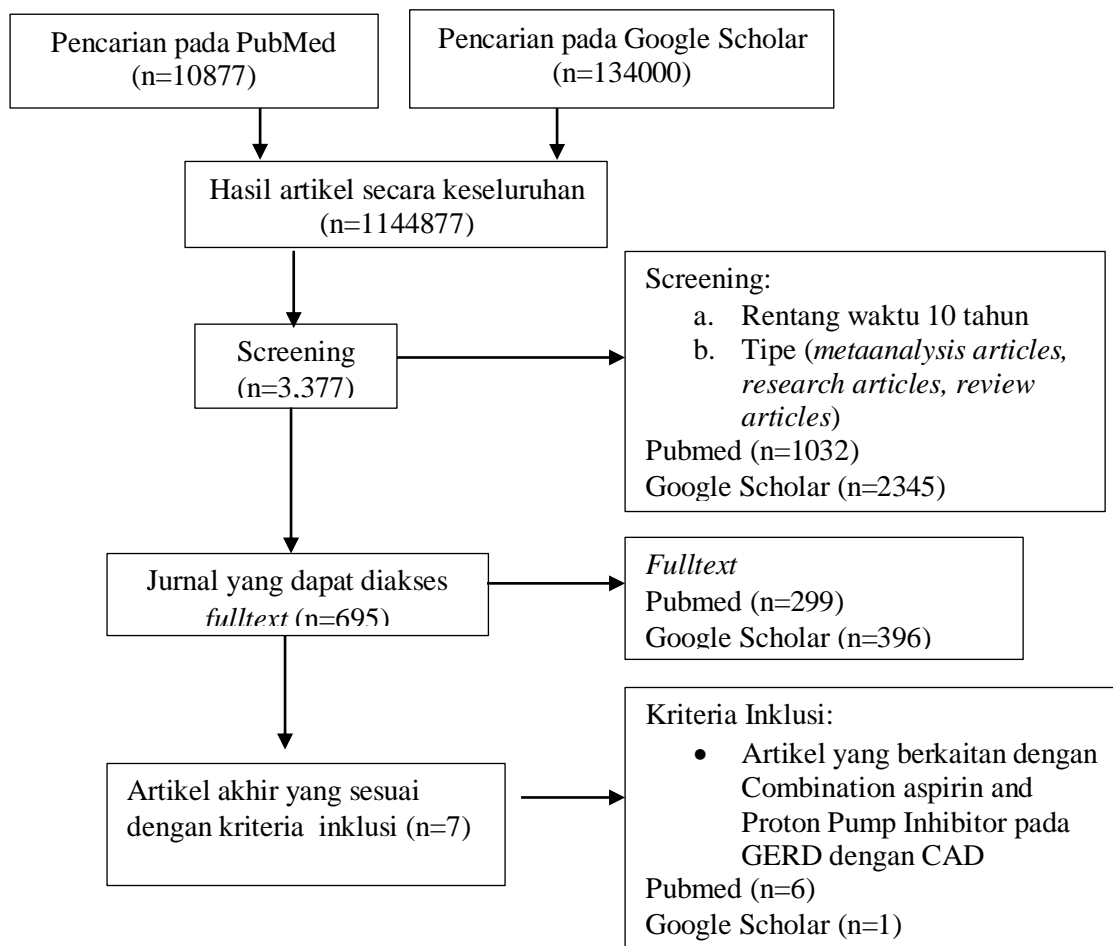
GERD and penyakit arteri koroner adalah komorbid yang bisa terjadi pada pasien tertentu.¹⁴ Mekanisme antara GERD dan penyakit arteri koroner sangat penting untuk diketahui oleh dokter untuk menganalisis pasien *Gastroesophageal Refluks Disease* (GERD) dengan *Coronary Artery Disease* (CAD) terapi dilema. Artikel ini akan membahas patogenesis, diagnosis dan masalah dilema pengobatan yang digunakan pada tatalaksana pasien GERD dengan CAD.

METODE

Penulisan ini menggunakan metode yang mengumpulkan dan menganalisis artikel-artikel penelitian tentang pasien *Gastroesophageal Reflux Disease* (GERD) dengan *Coronary Artery Disease* (CAD): dilemma terapi. Artikel-artikel ini didapatkan dengan melakukan pencarian

Google Scholar dan Pubmed data melalui website portal jurnal yang dapat dengan mudah diakses seperti menggunakan kata kunci: *Gastroesophageal Reflux Disease* (GERD), *Coronary Artery Disease* (CAD), Aspirin, *Proton Pump Inhibitor* (PPI) dengan mendapatkan jumlah artikel sebanyak 1144877 dan telah melalui

skrining sesuai dengan kriteria inklusi menjadi 7 jurnal serta kriteria artikel yang ditinjau adalah seluruh artikel dari tahun 2010 – 2017 yang membahas tentang GERD dan CAD, dalam format *full text*, dan membahas secara spesifik dilemma dari terapi pasien GERD dengan CAD



PEMBAHASAN

Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) adalah suatu keadaan patologis akibat refluksnya cairan lambung ke dalam esofagus dengan berbagai gejala yang timbul akibat adanya keterlibatan esofagus, laring, dan saluran nafas.⁸

GERD bisa dikelompokkan menjadi erosive dan non-erosif. Ada beberapa faktor resiko dari GERD yaitu: obesitas, usia lebih dari 40 tahun, wanita, ras india lebih sering mengalami GERD, hiatal hernia, kehamilan, merokok, diabetes, asma, riwayat keluarga dengan GERD, status ekonomi lebih tinggi, dan yang terakhir skleroderma. Pada sebagian

orang makanan jugabisa menjadi pemicu terjadinya refluks gastroesofageal, seperti bawang, saos tomat, mint, minuman bersoda, coklat, kafein, makanan pedas, makanan berlemak, alkohol ataupun makanan dengan porsi yang banyak.⁹

Coronary Artery Disease (CAD) atau disebut juga Penyakit Jantung Koroner (PJK) merupakan penyebab kematian paling umum didunia.¹⁰ CAD juga merupakan kondisi patologis arteri koroner yang ditandai dengan penimbunan abnormal lipid atau bahan lemak dan jaringan fibrosa di dinding pembuluh darah yang mengakibatkan perubahan struktur dan fungsi arteri serta

penurunan aliran darah ke jantung.¹¹

Tatalaksana Farmakologi GERD dengan CAD

Pengobatan yang dilakukan pada pasien GERD dengan penyakit jantung koroner bertujuan untuk mengobati gejala, memperbaiki kerusakan mukosa, mencegah kekambuhan dan mencegah komplikasi GERD dan gejala-gejala penyakit jantung koroner. Tatalaksana pada penderita penyakit jantung koroner bermanfaat juga untuk memperbaiki kualitas hidup dari pasien dan juga untuk meringankan gejala dan memperbaiki fungsi koroner.

Pasien dengan penyakit arteri koroner diharuskan untuk mengonsumsi terapi antiplatelet seumur hidup dalam bentuk aspirin (asam asetilsalisilat) atau dalam kombinasi agen antiplatelet lainnya (inhibitor P2Y2) sebagai *Dual Anti Platelet Therapy* (DAPT).^{15,19}

Penggunaan aspirin biasanya digunakan bersamaan dengan clopidogrel sebagai DAPT, penggunaan DAPT secara signifikan mengurangi resiko stroke, infark miokard dan sindrom koroner akut, namun resiko perdarahan gastrointestinal meningkat.^{16,20} Cara kerja aspirin yaitu menghambat COX, dengan demikian menghambat dari agregasi platelet dan melemahkan pembentukan pembekuan darah.²¹ Terapi aspirin yang dilakukan jangka panjang dikaitkan dengan timbulnya ulserasi dan perdarahan pada gastrointestinal, cedera mukosa terjadi karena adanya penghambatan prostaglandin dan penghambatan sistemik dari produksi tromboksan A₂.^{17,22} Pada pasien yang mengonsumsi aspirin penggunaan H2RAs dapat menekan produksi asam lambung sebesar 37% sampai 68% selama 24 jam dan memiliki perlindungan yang lebih baik pada kasus perdarahan pada gastrointestinal.²³ Resiko perdarahan pada gastrointestinal meningkat dua kali lipat dengan penggunaan aspirin dosis rendah, dan

resiko ini akan berlipat ganda dengan dikonsumsi clopidogrel sebagai DAPT.²⁴ Perdarahan gastrointestinal mengancam nyawa, terutama pada pasien dengan sindrom koroner akut.²⁵ Obat yang digunakan pada pengobatan GERD antara lain: PPI dan H₂ blocker atau antagonis receptor H₂.²⁶ PPI memiliki keefektifan yang serupa dengan pembedahan pada kasus GERD. Pengobatan PPI dilakukan selama 8 minggu jika masih belum membaik dilanjutkan dengan PPI dosis ganda selama 4-8 minggu.²⁷ Peresepan pada PPI dianjurkan untuk digunakan dalam jangka pendek yang berdurasi 4 minggu dan diikuti dengan pengurangan dosis 1 hingga 2 minggu dan hanya untuk indikasi yang sangat spesifik, penggunaan jangka panjang meningkatkan resiko infark miokard, gagal ginjal, dan demensia.²⁸ Panduan *American Collage of Cardiology* dan *American Heart Association* 2016 merekomendasikan digunakannya *Proton Pump Inhibitor* (PPI) pada pasien dengan Riwayat perdarahan gastrointestinal yang sebelumnya atau yang berpotensi perdarahan gastrointestinal. PPI akan melindungi mukosa lambung dengan menekan produksi asam lambung, kondisi asam fisiologis aspirin akan diserap dalam keadaan lipidnya dengan difusi pasif melintasi membrane mukosa dari lambung sesuai dengan hipotesis partisi PH.²⁵ Penggunaan PPI yang diresepkan jangka panjang harus dipertimbangkan risikonya dan manfaatnya, pertama dimulai dengan mengkaji faktor resiko dari gastrointestinal seperti adanya riwayat komplikasi ulkus, riwayat penyakit maag (tidak berdarah), perdarahan GI, terapi antiplatelet ganda, aspirin dosis tinggi lebih dari 300mg atau dosis harian 1200mg Antikoagulasi oral, pasien umur >45 tahun yang menerima NSAID jangka panjang reguler, pasien umur ≥65 tahun yang menerima NSAID jangka pendek atau intermittern dan pasien umur >70 tahun yang menerima pengobatan antiplatelet sebagai contoh

Tabel 1. Artikel Penelitian Terapi Pada Pasien GERD Dengan CAD

Obat	Judul Penelitian	Referensi	Efek Obat
Obat antiplatelet dan Proton Pump Inhibitor	<i>Antiplatelet drug interactions with proton pump inhibitors.</i>	20	<ul style="list-style-type: none"> • signifikansi klinis dari interaksi clopidogrel / omeprazole tidak dapat sepenuhnya dikecualikan oleh data yang tersedia, • agen antiplatelet alternatif (misalnya, prasugrel, ticagrelor) dan / atau PPI lainnya (misalnya, pantoprazole, rabeprazole) dapat dipertimbangkan untuk pasien dengan a risiko kardiovaskular keseluruhan yang lebih tinggi jika penggunaan PPI secara bersamaan diperlukan
Proton Inhibitor aspirin	<i>Review of pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling and safety of proton pump inhibitors and aspirin</i>	21	<ul style="list-style-type: none"> • Aspirin adalah komponen penting untuk pencegahan penyakit kardiovaskular, tetapi dikaitkan dengan sejumlah sisi yang ditandai dengan efek samping, termasuk kejadian gastrointestinal yang merugikan.
Proton Inhibitor	<i>Cardiovascular Risk of Proton Pump Inhibitors</i>	28	<ul style="list-style-type: none"> • PPI efektif untuk pengobatan jangka pendek gejala GERD. • Ketersediaan PPI yang dijual bebas telah menyebabkan penggunaan jangka panjang tanpa pengawasan. • Penggunaan PPI jangka panjang dapat menyebabkan morbiditas, termasuk penyakit kardiovaskular dan demensia.
Proton Inhibitor	<i>The Unknown Association of PPIs With Chest Pain in Patients With Known, Treated Coronary Artery Disease-A Diagnostic Dilemma. Current problems in cardiology</i>	19	<ul style="list-style-type: none"> • Kasus no 1 penggunaan PPI menyebabkan adanya rasa nyeri pada dada maka dari pantoprazole dihentikan dan digantikan dengan ranitidine 150mg. • Kasus no 2 penggunaan omeprazole menyebabkan timbulnya gejala seperti angina dan sebagai gantinya diresepkan ranitidine 150 mg
<i>Clopidogrel, omeprazole, pantoprazole, and famotidine:</i>	<i>Platelet inhibitory effect of clopidogrel in patients treated with omeprazole, pantoprazole, and famotidine: a prospective, randomized, crossover study.</i>	29	<ul style="list-style-type: none"> • Setelah menghilangkan efek variabilitas antar individu dalam metabolisme clopidogrel, terapi omeprazole dikaitkan dengan HPR yang jauh lebih banyak daripada famotidine atau pantoprazole.
<i>Proton Inhibitor</i>	<i>Use of Proton-Pump Inhibitors Predicts Heart Failure and Death in Patients with Coronary Artery Disease</i>	22	<ul style="list-style-type: none"> • Penggunaan PPI pada pasien CAD secara independen terkait dengan peningkatan insiden gagal jantung dan kematian tetapi tidak dengan tingkat kejadian iskemik akut yang tinggi
<i>Proton Inhibitor dan Antiplatelet</i>	<i>Effects of PPIs and an H2 blocker on the antiplatelet function of clopidogrel in Japanese patients under dual antiplatelet therapy</i>	30	<ul style="list-style-type: none"> • Omeprazole secara signifikan mengurangi efek antiplatelet dari clopidogrel dan efek ini pada clopidogrel lebih kuat dari pada rabeprazole. • Penggunaan famotidine secara bersamaan tidak berpengaruh pada efek antiplatelet dari clopidogrel.

aspirin 75 mg dosis rendah atau clopidogrel. Apabila pasien memiliki dua faktor resiko atau lebih maka sebelum memulai pengobatan jangka panjang perlu adanya pertimbangan antara resiko dan manfaat, maka pasien bisa mengkonsumsi Lansoprazole 15 mg atau dengan PPI dengan harga yang terjangkau, pasien juga disarankan untuk hanya minum PPI selagi menerima pengobatan antiplatelet jangka panjang atau intermitten. Untuk pasien yang tidak memiliki 2 faktor resiko maka tidak perlu untuk mengkonsumsi PPI sebagai pencegahan dari mengkonsumsi antiplatelet. Penggunaan jenis PPI yang sedang menjalani pengobatan dengan terapi antiplatelet tidak direkomendasikan menggunakan omeprazole karena obat tersebut tidak terlalu mempengaruhi resistensi dari antiplatelet, justru pantoprazole adalah PPI yang direkomendasikan karena memiliki keefektifan yang tinggi namun memiliki beberapa kerugian seperti biayanya yang tinggi.²⁹ Terapi aspirin yang dilakukan berkepanjangan dapat meningkatkan perdarahan berulang. Tapi agen platelet, berpotensi menurunkan angka kematian dari kasus pasien dengan penyakit arteri koroner secara keseluruhan.¹⁴ Penyakit arteri koroner dimana kondisi ini juga harus segera mendapat pertolongan sebab dapat berakibat tersumbatnya arteri secara total dan akan menyebabkan serangan jantung yang bisa berakhir kematian. Penggunaan terapi aspirin dengan PPI pada pasien dengan penyakit arteri koroner dipertimbangkan dalam penggunaan jenis PPI yang digunakan. Setiap penanganan diutamakan pada kondisi yang lebih mengancam nyawa dan bersifat emergensi. Dari beberapa artikel yang didapat dari jurnal 10 tahun terakhir ditemukan beberapa penelitian yang menyinggung mengenai penelitian terkait GERD dengan CAD serta tatalaksananya seperti yang digambarkan pada tabel 1.

KESIMPULAN

Pasien penyakit jantung koroner yang ditakdirkan mengonsumsi obat antiplatelet seumur hidup dalam bentuk aspirin atau yang biasanya digunakan bersamaan dengan clopidogrel sebagai DAPT. Penggunaan terapi aspirin dalam jangka panjang menyebabkan timbulnya ulserasi dan perdarahan pada gastrointestinal. Pada pasien GERD PPI jadi salah obat lini pertama dengan keefektifan yang serupa dengan tindakan pembedahan pada kasus GERD. Penggunaan PPI pada pasien ini selain untuk mengobati GERD juga sebagai pendamping pada pasien penyakit jantung koroner yang berpotensi terjadi perdarahan gastrointestinal akibat aspirin. Penggunaan PPI dianjurkan untuk digunakan dalam jangka pendek yang berdurasi 4 minggu dan diikuti dengan pengurangan dosis 1 hingga 2 minggu karena penggunaan jangka panjang pada PPI meningkatkan resiko infark miokard, gagal ginjal, dan demensia. Setelah penghentian PPI pasien bisa mengonsumsi H₂ bloker atau antagonis reseptor H₂ dengan antasida untuk mengontrol asam, pasien juga harus menerima rekomendasi standar mengenai perubahan gaya hidup untuk mengurangi GERD, seperti menurunkan berat badan, mengurangi asupan alkohol dan kopi, menghindari makan besar di malam hari, menghindari pakaian ketat, menghentikan penggunaan tembakau, dan menjaga posisi kepala terangkat saat tidur.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kemenkes RI. Infodatin Jantung. Jakarta. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.2014
2. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(7): 1–157. doi:10.1016/j.jacc.2007.02.013
3. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW,

- Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/ AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction-executive summary: a report of the american college of cardiology/ american heart association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2004;110(5):588–636. doi: 10.1161/01.CIR.0000134791.68010.FA
4. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J*. 2002;324(7329):71–86.
 5. Ferguson AD, Dokainish H, Lakkis N. Aspirin and clopidogrel response variability: review of the published literature. *Tex Heart J*. 2008;35(3):313–20.
 6. Sweetman S. Martindale The Complete Drug Reference. 36th ed. London: Pharmaceutical Press; 2009.
 7. Lacy C, Armstrong L, Goldman M, Lance L. Drug Information Handbook. 17th ed. Washington: Lexi-Comp; 2009
 8. BNF. British National Formulary. 73rd ed. London: BMJ Publishing Group; 2017.
 9. Bjarnason I, Scarpignato C, Holmgren E, Olszewski M, Rainsford KD, Lanis A. Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Gastroenterology*. 2018;154(3):500–14
 10. Shah NH, LePendu P, Bauer-Mehren A, Ghebremariam YT, Iyer SV, Marcus J, et al. Proton Pump Inhibitor Usage and the Risk of Myocardial Infarction in the General Population. *PLoS One* 2015;10(6):e0124653.
 11. Tran-Duy A, Vanmolkot FH, Joore MA, Hoes AW, Stehouwer CDA. Should patients prescribed long-term low-dose aspirin receive proton pump inhibitors? A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2015;69(10):1088–111.
 12. Points K. Proton Pump Inhibitors (PPIs) and antiplatelet therapy Advisory guidance on when to initiate a PPI for gastro-protection Risk factors present No risk factors present High risk : Low risk : 2021;(March 2019):2019–21.
 13. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation*. 2002;105(4):1650–5. doi: 10.1161/01.CIR.0000013777.21160.07
 14. Sung JJY, Lau JYW, Ching JYL, Lee YT, Chiu PWY, Leung VKS, et al. Article Continuation of Low-Dose Aspirin Therapy in Peptic Ulcer Bleeding. *Ann Internal Medicine*. 2010;152(1):1–10.
 15. WONG W, FASS R. Extraesophageal and atypical manifestations of GERD. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19:S33–43.
 16. Indonesian Society of Gastroenterology (ISG). National consensus on the management of constipation in indonesia 2010. *Acta Med Indones*. 2011;43(4):267–74.
 17. Lenfant C. Chest pain of cardiac and noncardiac origin. *Metabolism*. 2010;59(SUPPL. 1):S41–6.
 18. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):308–28.
 19. Javed F, Ramee S. The Unknown Association of PPIs With Chest Pain in Patients With Known, Treated Coronary Artery Disease—A Diagnostic Dilemma. *Curr Probl Cardiol [Internet]*. 2016;41(7):235–44. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0146280616300056>

20. Scott SA, Owusu Obeng A, Hulot JS. Antiplatelet drug interactions with proton pump inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2014;10(2):175–89.
21. Gesheff MG, Franzese CJ, Bliden KP, Contino CJ, Rafeedheen R, Tantry US, et al. Review of pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling and safety of proton pump inhibitors and aspirin. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2014;7(5):645–53.
22. Lázaro AMP, Cristóbal C, Franco-Peláez JA, Tarín N, Aceña Á, Carda R, et al. Use of proton-pump inhibitors predicts heart failure and death in patients with coronary artery disease. *PLoS One.* 2017;12(1):1–13.
23. Peura DA, Mel Wilcox C. Aspirin and proton pump inhibitor combination therapy for prevention of cardiovascular disease and barrett's esophagus. *Postgrad Med.* 2014;126(1):87–96.
24. Depta JP, Bhatt DL. Antiplatelet therapy and proton pump inhibition: Cause for concern? *Curr Opin Cardiol.* 2012;27(6):642–50.
25. Würtz M, Grove EL. Combining aspirin and proton pump inhibitors: For whom the warning bell tolls? *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012;8(9):1051–5.
26. Irawati S. Penatalaksanaan Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Bul Rasional.* 2013;11(1):6–8.
27. Saputera MD, Budianto W. Diagnosis dan tatalaksana gastroesophageal reflux disease (GERD) di pusat pelayanan kesehatan primer. *J Contin Med Educ.* 2017;44(5):329–32.
28. Ariel H, Cooke JP. Cardiovascular Risk of Proton Pump Inhibitors. *Methodist Deakey Cardiovasc J.* 2019;15(3):214–9.
29. Arbel Y, Birati EY, Finkelstein A, Halkin A, Kletzel H, Abramowitz Y, et al. Platelet inhibitory effect of clopidogrel in patients treated with omeprazole, pantoprazole, and famotidine: A prospective, randomized, crossover study. *Clin Cardiol.* 2013;36(6):342–6.
30. Yamane K, Kato Y, Tazaki J, Tada T, Makiyama T, Imai M, et al. Effects of ppis and an H2 blocker on the antiplatelet function of clopidogrel in Japanese patients under dual antiplatelet therapy. *J Atheroscler Thromb.* 2012;19(6):559–69.