

Keamanan Penggunaan Antikoagulan Pada Pasien Rawat Inap Stroke Iskemik Dengan Atrial Fibrilasi

Safety of Anticoagulant Use in Ischemic Stroke Hospitalized Patients with Atrial Fibrillation

Juniarto Mende^{1*}, Fita Rahmawati², Ika Puspita Sari²

¹ Magister Farmasi Klinik, Universitas Gadjah Mada

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

Submitted: 25-05-2022

Revised: 11-08-2022

Accepted: 16-09-2022

Corresponding : Fita Rahmawati; Email : Rahmawati_f@ugm.ac.id

ABSTRAK

Atrial fibrilasi dapat menyebabkan stroke akibat stasis darah di atrium kiri yang memicu pembentukan trombus dan embolisasi ke otak. Pemberian antikoagulan digunakan untuk pencegahan pembentukan gumpalan sehingga mencegah kejadian stroke, namun disisi lain berhubungan dengan risiko terjadinya efek samping perdarahan. Penelitian bertujuan melakukan evaluasi terhadap keamanan antikoagulan pada pasien stroke iskemik dengan atrial fibrilasi. Penelitian menggunakan rancangan *cross sectional*. Data retrospektif diambil dari rekam medis RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta periode Januari 2018 sampai Desember 2020. Subjek penelitian adalah pasien stroke iskemik dengan atrial fibrilasi. Evaluasi keamanan antikoagulan meliputi angka kejadian perdarahan baik mayor maupun minor pada tiap jenis antikoagulan serta faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya perdarahan. Sejumlah 70 pasien memenuhi kriteria inklusi penelitian. Perdarahan terjadi pada 41 kasus (58,57%). Perdarahan mayor sejumlah 28 pasien (40%) dan minor sejumlah 13 pasien (18,57%). Antikoagulan yang paling banyak menyebabkan perdarahan adalah warfarin. Faktor yang berpengaruh terhadap kejadian perdarahan gagal ginjal (OR = 5,990; 95% CI 2,002-17,920; p = 0,001). Pemantauan efek samping antikoagulan terutama warfarin sangat diperlukan. Farmasis dapat berperan penting dalam monitoring maupun mencegah kejadian perdarahan dengan memperhatikan faktor resiko terutama gagal ginjal.

Kata Kunci: antikoagulan; atrial fibrilasi; perdarahan; stroke iskemik

ABSTRACT

Atrial fibrillation can cause stroke due to blood stasis in the left atrium which triggers thrombus formation and embolization of the brain. Administration of anticoagulants is used to prevent clot formation to prevent the occurrence of stroke, but on the other hand, it is associated with the risk of bleeding side effects. This study aims to evaluate the safety of anticoagulants in ischemic stroke patients with atrial fibrillation. The study used a *cross-sectional* design. Retrospective data were taken from the medical records of RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta period January 2018 to December 2020. The research subjects were ischemic stroke patients with atrial fibrillation. Evaluation of the safety of anticoagulants includes the number of major and minor bleeding events in each type of anticoagulant and the factors that influence the occurrence of bleeding. A total of 70 patients met the study inclusion criteria. Bleeding occurred in 41 cases (58,57%). Major bleeding was 28 patients (40%) and minor bleeding was 13 patients (18,57%). The most common anticoagulant that causes bleeding is warfarin. Multivariate test of the factors that influence the occurrence of bleeding in kidney failure (OR = 5,990; 95% CI 2,002-17,920; p = 0,001). Monitoring the side effects of anticoagulants, especially warfarin is necessary. Pharmacists can play an important role in monitoring and preventing bleeding events by taking into account risk factors, especially kidney failure.

Keywords: anticoagulants; atrial fibrillation; bleeding; ischemic stroke

PENDAHULUAN

Penyakit jantung dan stroke iskemik merupakan penyebab kematian terbesar secara global, terhitung 15,2 juta kematian di dunia tahun 2016¹. Berdasarkan data WHO, menyebutkan bahwa di Indonesia stroke adalah penyebab utama yang menewaskan

328,5 juta orang atau 21,2% orang stroke yang meninggal². Penyebab utama stroke iskemik dan meningkatkan risiko kejadian stroke iskemik dua hingga lima kali lebih besar terjadi pada atrial fibrilasi³. Pemberian antikoagulan lebih bermanfaat pada pasien stroke iskemik dengan atrial fibrilasi.

Antikoagulan menghambat pembentukan trombus dengan cara kaskade hemostasis dalam tubuh ⁴.

Antikoagulan memberikan manfaat dalam mencegah kejadian stroke, namun antikoagulan memiliki resiko kejadian perdarahan sehingga perlu menjadi perhatian khusus. Perdarahan yang terjadi dapat bersifat mayor atau minor meliputi perdarahan intrakranial, gastrointestinal dan lainnya ^{5,6}. Penelitian yang dilakukan oleh Wang *et al.*, menunjukkan bahwa pasien dengan pemberian NOAC (*novel oral anticoagulant*) lebih rendah kejadian perdarahan mayor dan perdarahan saluran pencernaan daripada warfarin, tidak ada perbedaan dalam risiko stroke iskemik/sitemik embolik atau kematian ⁷. Menurut Paciaroni *et al.*, menyebutkan pengobatan dengan NOAC memiliki peningkatan 5% kejadian perdarahan mayor. Tingkat perdarahan pada pasien yang menerima dabigatran (0,5%), rivaroxaban (2,5%), dan apixaban (2,9%) ⁸.

Pasien usia lanjut, gagal ginjal, anemia, alkohol, hipertensi, cancer, faktor genetik dan kejadian stroke dapat meningkatkan risiko perdarahan ⁹. Jenis kelamin perempuan dan paparan NSAID menjadi pertimbangan untuk menilai risiko perdarahan. Selain itu, penggunaan antikoagulan merupakan faktor risiko utama perdarahan ¹⁰. Kejadian perdarahan gastrointestinal berdampak pada peningkatan kematian. Prediktor independen untuk terjadinya perdarahan gastrointestinal adalah MCA (*middle cerebral artery*) infark, dan usia lanjut. Pasien yang memiliki prediktor harus hati-hati dimonitoring dan segera ditangani ¹¹.

Penelitian mengenai keamanan antikoagulan telah dilakukan di rumah sakit Indonesia seperti studi penggunaan antikoagulan pada pasien stroke emboli di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Keterbaruan penelitian ini terletak pada subjek penelitian yaitu pasien stroke iskemik dengan atrial fibrilasi, tempat dan faktor-faktor yang mempengaruhi keamanan seperti faktor pasien, faktor komorbitas dan faktor terapi. Tujuan penelitian untuk mengevaluasi

keamanan terapi antikoagulan pada pasien rawat inap stroke iskemik dengan atrial fibrilasi. Manfaat dalam penelitian ini sebagai informasi dalam menentukan monitoring penggunaan obat antikoagulan di rumah sakit.

METODE

Penelitian menggunakan desain penelitian *cross sectional*. Penelitian ini dilakukan pada bulan Oktober-November 2021. Penelitian telah disetujui oleh komisi etik Medical and Health Research Ethics Committee (MHREC) dengan nomor KE/FK/0993/EC/2021.

Subjek penelitian

Subjek penelitian adalah pasien stroke iskemik dengan atrial fibrilasi yang memenuhi kriteria inklusi. Kriteria inklusi terdiri dari (1) pasien stroke iskemik dengan atrial fibrilasi yang mendapatkan antikoagulan; (2) pasien usia ≥ 18 tahun; (3) pasien dirawat minimal 3 hari di rumah sakit RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Kriteria eksklusi terdiri dari (1) pasien stroke iskemik yang mendapatkan antikoagulan lebih dari satu macam dalam satu waktu; (2) pasien hasil rujuk dari RS lain. Pasien hasil rujuk dari rumah sakit lain tidak diketahui riwayat penggunaan antikoagulan sebelumnya.

Jumlah keseluruhan pasien stroke dengan atrial fibrilasi pada periode bulan Januari 2018 hingga Desember 2020 adalah 168 pasien. Data diambil secara *nonprobability conceutive sampling* melalui penelusuran terhadap rekam medik pasien. Metode sampling ini mempunyai arti semua sampel yang dikumpulkan diamati dan, karena memenuhi kriteria pemilihan sampel, dimasukkan dalam sampel sampai ukuran sampel yang diperlukan tercapai. Jumlah subjek pada penelitian ini adalah 70 pasien. Perhitungan sampel minimal sesuai dengan rumus sebagai berikut ¹²:

$$n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 \times P(1-P)}{d^2}$$

$$n = \frac{1,96^2 \times 0,0427(1-0,0427)}{0,05^2}$$

$$n = 62,81 \text{ pasien} \approx 63 \text{ pasien}$$

Menurut Wang *et al.*, nilai proporsi (nilai p) sebesar 4,27% atau 0,0427 dengan tingkat kemaknaan sebesar 0,05⁷. Hasil yang diperoleh jumlah sampel minimal sebanyak $62,81 \approx 63$ pasien.

Evaluasi keamanan

Evaluasi keamanan meliputi kejadian perdarahan pada saat pasien menjalani rawat inap. Perdarahan yang diamati meliputi perdarahan mayor dan minor. Informasi diperoleh melalui catatan rekam medis.

Perdarahan mayor apabila terjadi perdarahan yang mengalami penurunan Hb (hemoglobin) sedikitnya 2 g/dL dan perdarahan yang membutuhkan transfusi sel darah merah sebanyak 2 atau lebih, misalnya perdarahan pada saluran cerna, daerah gusi, hematemesis dan hematuria.

Perdarahan minor apabila terjadi perdarahan yang mengalami penurunan Hb kurang dari 2 g/dL. Tidak terjadi perdarahan jika tidak ada penurunan Hb dan masuk rentang normal^{13,14}.

Analisis data

Kejadian efek samping pada masing-masing jenis antikoagulan disampaikan secara deskriptif. Analisis multivariat dilakukan untuk mengetahui signifikansi pengaruh masing-masing faktor terhadap luaran penelitian menggunakan analisis regresi logistik berganda. Dalam penelitian ini menggunakan interval kepercayaan 95% dan taraf signifikansi 5%. Jika nilai $p < 0,05$, menunjukkan perbedaan yang bermakna.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Jumlah pasien stroke iskemik dengan atrial fibrilasi yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 70 pasien. Antikoagulan terbanyak yang digunakan adalah warfarin sebanyak 38 pasien, diikuti heparin 14 pasien dan heparin dilanjutkan warfarin sebanyak 10 pasien. Antikoagulan lain yang digunakan adalah edoxaban, rivaroksaban, dan dabigatran. Karakteristik pasien pada penelitian ini dapat dilihat pada tabel I.

Pasien stroke iskemik dengan atrial fibrilasi mayoritas berusia diatas usia 55 tahun

dengan rata-rata usia 66,8 tahun dan rentang usia 31 sampai 91 tahun. Pembagian umur dengan batas 55 tahun pada penelitian ini sesuai dengan penelitian oleh Kim *et al*¹⁵. Artikel tersebut menyebutkan batas usia 55 tahun pada pasien Asia dengan atrial fibrilasi dalam mengidentifikasi risiko stroke. Selanjutnya pasien dengan usia yang lebih tua menunjukkan peningkatan yang signifikan terhadap risiko stroke yang lebih tinggi. Wanita usia > 85 tahun memiliki insiden stroke yang lebih tinggi dibandingkan dengan lansia laki-laki¹⁶.

Berdasarkan jenis kelamin, pasien laki-laki mempunyai risiko tinggi mengalami stroke iskemik dengan atrial fibrilasi dibandingkan perempuan. Penelitian yang dilakukan oleh Basu *et al.*, menyebutkan bahwa tidak ada perbedaan antara laki-laki dan wanita terhadap risiko stroke iskemik berulang¹⁷. Laki-laki memiliki risiko 50% lebih tinggi daripada wanita untuk kejadian tromboemboli vena setelah berhenti pengobatan antikoagulan¹⁸.

Jumlah Komorbid pada pasien stroke iskemik dengan atrial fibrilasi ada 2 komorbid sebanyak 24 pasien (34,3%). Komorbid yang banyak terjadi adalah hipertensi 48 pasien (68,6%) diikuti gagal ginjal 31 pasien (44,3%) dan *congestive heart failure* 27 pasien (38,6%). Hasil penelitian ini sejalan dengan hasil penelitian Son *et al.*, yang dilakukan pada 14.594 pasien stroke iskemik dengan atrial fibrilasi dengan hasil persentase faktor risiko terbanyak hipertensi (69,9%), diabetes mellitus (36,9%), dan *congestive heart failure* (25,5%)¹⁹. Peningkatan kadar tekanan darah sekitar 60-80% berisiko terhadap tromboemboli dan perdarahan²⁰.

Pasien yang merokok memiliki risiko penyakit jantung dan stroke. Merokok mempengaruhi perkembangan stenosis aterosklerotik, disfungsi sel endotel, inflamasi dan modifikasi lipid dalam jangka panjang dapat menyebabkan kejadian stroke iskemik. Selain itu, merokok merusak dinding arteri dan meningkatkan tekanan darah yang menyebabkan pecahnya pembuluh darah²¹⁻²³. Semakin banyak jumlah rokok yang

Tabel I. Karakteristik pasien stroke iskemik dengan atrial fibrilasi yang mendapatkan antikoagulan di RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

Karakteristik	Jumlah (Persentase) N=70
Usia	
< 55 tahun	12 (17,1%)
≥ 55 tahun	58 (82,9%)
Jenis Kelamin	
Laki-Laki	36 (51,4%)
Perempuan	34 (48,6%)
Jumlah Komorbiditas	
Tidak ada komorid	6 (8,6%)
1 Komorbid	13 (18,6%)
2 Komorbid	24 (34,3%)
3 Komorbid	20 (28,6%)
4 Komorbid	3 (4,3%)
5 Komorbid	4 (5,7%)
Perilaku merokok	
Ya	36 (51,4%)
Tidak	34 (48,6%)
Penggunaan Obat Antiplatelet	
Tunggal	29 (41,4%)
Kombinasi dua	19 (27,1%)
Tanpa pemberian	22 (31,4%)
Penggunaan Antikoagulan	
Warfarin	38 (54,2%)
Heparin-Warfarin	10 (14,3%)
Heparin	14 (20%)
Edoxaban	3 (4,3%)
Rivaroxaban	2 (2,9%)
Dabigatran	3 (4,3%)

digunakan setiap hari dapat beresiko terhadap kejadian stroke iskemik^{21,24}.

Penggunaan obat antiplatelet tunggal pada pasien stroke iskemik dengan atrial fibrilasi sebesar 29 pasien (41,4%), dan kombinasi dua sebesar 19 pasien (27,1%). Penggunaan aspirin dan clopidogrel selama 90 hari setelah stroke dapat mengurangi kekambuhan stroke. Terapi kombinasi (aspirin dan clopidogrel) harus dipertimbangkan terhadap risiko perdarahan²⁵. Penelitian lain oleh So and Eckman menyebutkan kombinasi antiplatelet dan terapi antikoagulan pada pasien atrial fibrilasi dapat mengurangi kejadian stroke terkait

atrial fibrilasi atau kejadian kardiovaskular dan menyebabkan peningkatan perdarahan mayor²⁶.

Efek samping perdarahan mayor dan minor terjadi pada 41 pasien (58,57%). Perdarahan mayor terjadi 28 pasien (40%) dengan total kejadian 29 kejadian perdarahan, sedangkan perdarahan minor terjadi pada 13 pasien (18,57%). Perbandingan keamanan antikoagulan pada pasien stroke iskemik selama perawatan di rumah sakit dapat dilihat pada tabel II.

Warfarin memiliki angka kejadian perdarahan yang lebih tinggi sebesar 20 pasien (28,6%) dibandingkan antikoagulan yang lain.

Tabel II. Pengaruh penggunaan antikoagulan terhadap keamanan di rumah sakit pada pasien stroke iskemik dengan atrial fibrilasi

Antikoagulan	Jenis pasien terjadi perdarahan n (%)	Jenis pasien tidak terjadi perdarahan n (%)
Warfarin	20 (28,57)	18 (25,71)
Perdarahan mayor	11 (15,71)	
Perdarahan minor	9 (12,86)	
Heparin-Warfarin	10 (14,29)	0 (0)
Perdarahan mayor	8 (11,43)	
Perdarahan minor	2 (2,86)	
Heparin	9 (12,86)	5 (7,14)
Perdarahan mayor	8 (11,43)	
Perdarahan minor	1 (1,43)	
Direct oral anticoagulant	2 (2,86)	6 (8,57)
Perdarahan mayor	1 (1,43)	
Perdarahan minor	1 (1,43)	

Penelitian ini tidak ditemukan kejadian perdarahan pada kelompok edoxaban dan rivaroksaban. Hal ini serupa dengan penelitian dari Chan *et al.*, menyebutkan bahwa dosis rendah NOAC memiliki risiko rendah terhadap stroke iskemik atau stroke emboli, perdarahan mayor dan kematian bila dibandingkan dengan warfarin di antara orang Asia²⁷. Selain itu, DOAC (*direct oral anticoagulant*) memiliki penurunan yang signifikan pada perdarahan intrakranial dan perdarahan gastrointestinal dibandingkan dengan warfarin²⁸. Pada penelitian ini jumlah subjek yang menggunakan antikoagulan jenis DOAC sangat terbatas, sehingga diperlukan penelitian lanjut di rumah sakit lain dengan jumlah subjek yang lebih banyak untuk mendapatkan gambaran efek samping yang lebih akurat. Keterbatasan waktu penelitian menjadi penyebab penelitian tidak dilakukan secara multisenter.

Penelitian sebelumnya menunjukkan hasil yang sama dimana kejadian perdarahan pada penggunaan warfarin lebih besar. Insiden kejadian perdarahan mayor per tahun pada kelompok warfarin sebesar 421 pasien (3,57%) lebih besar dibandingkan dengan dengan dabigatran 110 mg sebesar 2,87% dengan nilai $p = 0,003$ ²⁹. Penelitian secara

meta-analysis menunjukkan bahwa warfarin memiliki kejadian perdarahan sebesar 3,4%³⁰. Studi cohort yang dilakukan oleh Tsai *et al.*, kejadian perdarahan mayor pada kelompok warfarin adalah 128 pasien (7,67%) dibandingkan dengan kelompok NOACs adalah 89 pasien (6,13%)³¹. Pemberian edoxaban 15 mg pada pasien *elderly* di Jepang mengalami efek samping perdarahan mayor sebanyak 20 pasien (3,3%). Perdarahan gastrointestinal yang banyak terjadi sebesar 14 pasien (2,3%)³².

Pada kelompok rivaroxaban kejadian perdarahan mayor sebesar 3,6%³³. Study yang dilakukan Yasaka *et al.*, 11 pasien setelah pemberian rivaroksaban mengalami efek samping perdarahan mayor. Waktu terjadinya perdarahan mayor berikisar dari < 3 hari hingga 14 hari pasca pemberian rivaroxaban³⁴. Studi Observasional prospektif di Roma, Italia setelah penggunaan tiga bulan pengobatan dengan Edoxaban pada pasien stroke iskemik dilaporkan terdapat dua perdarahan mayor di gastrointestinal dan 11 perdarahan minor³⁵.

Penelitian yang dilakukan Tokunaga *et al.*, sebanyak tujuh pasien atau 1,7% yang menggunakan *bridging therapy* mengalami insiden perdarahan mayor dibandingkan dengan pasien yang tidak menggunakan

Tabel III. Kriteria perdarahan mayor yang terjadi pada kelompok antikoagulan (n = 29 kejadian perdarahan)

Kriteria perdarahan mayor	Jumlah (kejadian perdarahan)
Melena	18 (62,07%)
Hematuria	8 (27,59%)
Hematemesis	3 (10,34%)

bridging therapy didapatkan kejadian perdarahan mayor sebesar empat pasien atau 1,0%³⁶. Penggunaan heparin menyebabkan kejadian perdarahan sebesar delapan pasien yang terdiri atas enam bersifat fatal dan dua bersifat non-fatal³⁷. Menurut Freedman *et al.*, insiden perdarahan mayor pada kelompok *unfractionated heparin* sebanyak 69 pasien dari 1992 pasien dengan presentase 3,5% dan p-value sebesar $< 0,0001$ ³⁸. Laporan lain menunjukkan bahwa penggunaan UFH (*unfractionated heparin*) menyebabkan 17 pasien dari 748 pasien mengalami insiden perdarahan mayor (2,0%)³⁹.

Study yang dilakukan oleh Hylek *et al.*, menunjukkan bahwa tingkat perdarahan mayor yang berbeda signifikan antara pasien kelompok apixaban sebesar 2,13% per tahun dibandingkan dengan warfarin sebesar 3,09% per tahun. Kejadian perdarahan mayor berdampak terhadap kematian dalam 30 hari⁴⁰. Heparin atau enoxaparin sebagai terapi *bridging* sebelum pemberian warfarin memiliki kejadian perdarahan sistemik dan sistem saraf pusat tidak ada perbedaan signifikan antar kedua kelompok⁴¹.

Study meta-analisis oleh Paciaroni *et al.*, melaporkan penggunaan antikoagulan (*unfractionated heparin*, *low-molecular-weight heparin* dan heparinoid) pada pasien stroke kardioemboli terjadi peningkatan risiko perdarahan yang signifikan⁴². Penelitian lain menyebutkan bahwa perdarahan mayor secara signifikan lebih tinggi diantara *high-intensity* dibandingkan dengan *low-intensity unfractionated heparin*⁴³.

Jenis perdarahan mayor yang terjadi meliputi melena, hematuria dan hematemesis akibat dari penggunaan antikoagulan pasien stroke iskemik dengan atrial fibrilasi. Kriteria

perdarahan mayor yang terjadi pada kelompok antikoagulan dapat dilihat pada tabel III. Terdapat dua pasien yang mengalami kejadian perdarahan melena disertai hematemesis dan hematuria disertai hematemesis.

Menurut Manoukian *et al.*, menyebutkan pasien dengan perdarahan mayor yang lebih tinggi tingkat kematian dengan pasien yang tidak mengalami perdarahan mayor yaitu 7,3% dibanding 1,2% ($p < 0,0001$). Perdarahan mayor merupakan prediktor independen dari kejadian kematian 30 hari (RR = 7,55; 95% CI 4,68-12,18; $p < 0,0001$)⁴⁴. Menurut Baser *et al.*, membandingkan mortalitas, dan beban biaya pasien yang menderita perdarahan mayor pada 18.575 pasien non-valvular atrial fibrilasi dengan pasien yang tidak. Pasien dengan perdarahan mayor mempunyai tingkat kejadian mortalitas tinggi (9,77% vs 0,38% $p < 0,0001$)⁴⁵. Penelitian ini jenis perdarahan minor berupa perdarahan yang tidak termasuk dalam kriteria perdarahan mayor dan perdarahan yang mengalami penurunan Hb < 2 g/dL dan tidak ada tanda-tanda perdarahan.

Onset munculnya perdarahan mayor sangat bervariasi pada penelitian ini. Perdarahan mayor pada daerah gastrointestinal sebagian besar terjadi dalam waktu 7 hari setelah onset stroke dengan rata-rata 4 hari. Penurunan konsentrasi hemoglobin rata-rata sekitar 2,5 g/dL pada pasien perdarahan gastrointestinal. Hal ini dapat berdampak pada kerusakan neurologis selama rawat inap dan fungsional yang memburuk pada 3 bulan⁴⁶.

Berdasarkan kriteria perdarahan mayor yang terjadi pada kelompok antikoagulan

Tabel IV. Onset munculnya perdarahan mayor pada kelompok antikoagulan (n = 29 kejadian perdarahan)

Onset munculnya perdarahan	Jumlah (kejadian perdarahan)
Hari ke-1-5	18
Hari ke-6-10	11

Tabel V. Faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian perdarahan pada pasien stroke iskemik dengan atrial fibrilasi

Faktor	OR	95% CI	P-Value
Usia	0,988	0,280-3,487	0,985
Jenis kelamin	0,610	0,233-1,593	0,311
Hipertensi	0,294	0,093-0,926	0,036
Dislipidemia	1,152	0,416-3,188	0,785
Diabetes Mellitus	2,460	0,860-7,033	0,089
CHF (<i>Congestive Heart Failure</i>)	0,386	0,143-1,041	0,057
Gagal ginjal	5,990	2,002-17,920	0,001
Perilaku merokok	0,610	0,233-1,593	0,311
Penggunaan obat antiplatelet			
Antiplatelet Tunggal	0,742	0,242-2,272	0,601
Kombinasi dua antiplatelet	1,500	0,414-5,436	0,537
Tanpa pemberian antiplatelet			

Uji regresi logistik berganda < 0,05.

pada penelitian ini dapat dilihat pada tabel IV. Kejadian perdarahan mayor yang terbanyak adalah melena. Rata-rata onset munculnya perdarahan mayor pada 29 pasien dalam penelitian ini terjadi pada hari ke 5,13 ± 2,47 dengan rentang antara hari ke-1 hingga hari ke 10 setelah pemberian antikoagulan (Tabel IV). Study observasional di Iran, kejadian perdarahan gastrointestinal pada pasien dengan atrial fibrilasi terjadi perbedaan yang signifikan pada kelompok rivaroxaban sebesar 34% sedangkan warfarin sebesar 61% (p = 0,001). Melena adalah jenis perdarahan gastrointestinal yang terjadi pada kedua kelompok. Faktor yang dikaitkan dengan meningkatkan risiko perdarahan gastrointestinal adalah penggunaan antiplatelet, NSAID (*nonsteroid antiinflammatory drug*) dan riwayat konsumsi alkohol⁴⁷.

Hipertensi dan gagal ginjal merupakan variabel yang memiliki hubungan dengan keamanan (kejadian perdarahan) di rumah sakit setelah dilakukan analisis multivariate.

Hal ini terlihat dengan nilai signifikan < 0,05. Pasien dengan penyakit penyerta gagal ginjal memiliki risiko kejadian perdarahan yang lebih tinggi sebesar 5,990 kali dibandingkan dengan pasien tanpa penyakit penyerta gagal ginjal. Faktor-faktor yang mempengaruhi perdarahan pada penelitian ini dapat dilihat pada tabel V.

Hasil penelitian yang diperoleh berbeda dengan penelitian sebelumnya, dimana hipertensi merupakan faktor risiko independen untuk perdarahan mayor⁴⁸⁻⁵⁰. Pasien dengan nilai tekanan darah sistole ≥ 136 mmHg berkaitan dengan perdarahan (HR = 1,61; 95% CI 1,02-2,53; p = 0,041)⁵⁰. Peningkatan tekanan darah sistol dapat menyebabkan insiden perdarahan yang lebih tinggi pada pasien atrial fibrilasi. Pasien dengan hipertensi memiliki risiko 2,01 kali lebih besar mengalami kejadian perdarahan mayor dibandingkan dengan non-hipertensi⁵¹. Hipertensi yang tidak terkontrol memiliki risiko perdarahan 1,80 kali lebih dibandingkan

hipertensi yang terkontrol (HR = 1,80; 95% CI 1,24-2,61). Apabila tekanan darah dikontrol akan berpotensi dalam mengurangi risiko perdarahan mayor⁴⁸. Selain itu, adanya hipertensi arteri dapat meningkatkan risiko perdarahan. Hipertensi arteri risiko perdarahan 1,19 kali lebih dibandingkan tanpa hipertensi arteri (95% CI 1,01-1,41, p = 0,049)⁵². Pada penelitian ini penyakit penyerta komorbid hipertensi secara signifikan memiliki hubungan dengan *outcome* kejadian perdarahan di rumah sakit dan nilai OR kurang dari 2. Menurut Rahmadina *et al.*, menyebutkan bahwa nilai OR kurang dari 2 menunjukkan tidak ada hubungan yang bermakna secara klinis⁵³. Perbedaan hasil disebabkan karena jumlah subjek sangat terbatas jika dibandingkan dengan penelitian sebelumnya. Hal ini diperlukan penelitian lanjut dengan jumlah subjek yang lebih banyak untuk mendapatkan gambaran anatara penyakit komorbid hipertensi dengan kejadian perdarahan yang lebih akurat.

Hasil penelitian ini mempunyai kesamaan dengan penelitian yang dilakukan oleh Dahal *et al.*, pasien dengan CKD, penggunaan warfarin berpengaruh dalam meningkatkan risiko perdarahan mayor (RR 1,30; 95% CI 1,08-1,56; P = 0,005)⁵⁴. Penelitian lain menunjukkan bahwa pasien dengan penyakit CKD memiliki 1,5 kali lipat (95% CI; 1,2-1,9) peningkatan risiko perdarahan dibandingkan dengan pasien tanpa penyakit CKD⁵⁵. Pasien atrial fibrilasi yang menggunakan warfarin dengan penurunan fungsi ginjal dikaitkan peningkatan risiko perdarahan mayor pada pasien. Penurunan nilai GFR selama 30 hari pengobatan paling berisiko berlebih dalam perdarahan⁵⁶.

Umur merupakan faktor yang tidak dapat dimodifikasi. Bertambahnya umur setiap 5 tahun dapat meningkatkan risiko perdarahan 1,25 kali⁴⁸. Studi cohort oleh Lip *et al.*, menyebutkan berdasarkan umur perdarahan mayor tidak ada perbedaan yang signifikan (p = 0,67). Semakin sering bertambahnya usia akan meningkatkan risiko perdarahan mayor. Pasien lanjut usia dengan atrial fibrilasi memiliki risiko perdarahan

mayor⁵⁷. Study observasional di France menyebutkan usia rata-rata yang mengalami kejadian perdarahan lebih dari 75 tahun. Hal ini dikarenakan ada eliminasi obat yang buruk dan ada kemungkinan interaksi obat yang diminum dalam jumlah obat yang lebih tinggi⁵⁸. Studi cohort yang melibatkan 23.884 pasien dan tidak ditemukan hubungan jenis kelamin dengan risiko 90 hari perdarahan pada pasien atrial fibrilasi yang menerima apixaban atau rivaroxaban (RR = 0,96; 95% CI 0,80-0,15; p = 0,69)⁵⁹.

Study oleh Pol *et al.*, menyebutkan bahwa dislipidemia merupakan faktor risiko utama untuk kejadian kardiovaskular. 14.884 pasien atrial fibrilasi akan dilakukan pengukur apolipoprotein A1 (ApoA1) dan B (ApoB). Tidak ada hubungan apolipoprotein yang signifikan terkait dengan perdarahan mayor⁶⁰. Diabetes secara signifikan berhubungan dengan perdarahan mayor (RR 2,41; 95% CI 2,00-2,90)⁶¹. Pasien diabetes memiliki tingkat yang lebih tinggi risiko perdarahan dibandingkan dengan pasien tidak diabetes mellitus. Jenis perdarahan mayor akibat pengaruh diabetes mellitus adalah 59% perdarahan gastrointestinal dan 64% perdarahan intrakranial⁶².

Pasien gagal jantung dan non gagal jantung tidak ada perbedaan perbedaan dalam perdarahan gastrointestinal atau risiko perdarahan⁶³. Studi oleh Apostolakis *et al.*, menunjukkan tidak adanya perbedaan dalam risiko perdarahan di antara tiga kelompok studi dengan menjelaskan hasil penelitian tidak teridentifikasi disfungsi ventrikel kiri atau riwayat gagal jantung sebagai faktor risiko independen dari perdarahan⁶⁴.

Menurut Langsted and Nordestgaard menyebutkan bahwa merokok dapat menyebabkan perubahan pada dinding arteri sehingga ketidakstabilan pembuluh darah. Perokok memiliki 1,49 kali lebih besar dibandingkan yang tidak perokok (95% CI 1,38-1,61) untuk setiap perdarahan mayor. Peningkatan insensitas merokok juga dikaitkan dengan peningkatan perdarahan mayor dan perokok memiliki peningkatan risiko perdarahan besar (perdarahan

intrakranial, saluran nafas, gastrointestinal dan hematuria ⁶⁵.

Penambahan agen antiplatelet pada warfarin dapat meningkatkan risiko mengancam jiwa dan kejadian perdarahan mayor ⁶⁶. Penelitian lain, kejadian perdarahan meningkat dari 1,3% pada penggunaan warfarin tunggal menjadi 1,9% pada penggunaan warfarin disertai antiplatelet ⁶⁷. Pada penelitian ini kombinasi antiplatelet memiliki risiko 1,5 kali lebih besar kejadian perdarahan dibandingkan dengan yang tidak kombinasi, tetapi secara statistik tidak ada perbedaan signifikan terhadap kejadian perdarahan. Hal ini dapat terjadi karena pasien menerima PPI (*proton pump inhibitor*) yang dapat mencegah risiko perdarahan ⁶⁸. Studi di Jepang menunjukkan PPI secara aktif diresepkan untuk kasus berisiko tinggi dan untuk mencegah perdarahan gastrointestinal pada pasien lansia ⁶⁹. Studi lain yang melibatkan 2049 kasus perdarahan gastrointestinal akibat penggunaan antitrombotik atau antiinflamasi. Penggunaan PPI dikaitkan dengan penurunan perdarahan gastrointestinal sekitar 0,80 kali dibandingkan dengan tidak menggunakan PPI (95% CI, 0,68-0,94) ⁷⁰.

KESIMPULAN

Kejadian perdarahan pada penggunaan antikoagulan pasien stroke iskemik dengan atrial fibrilasi menunjukkan angka yang cukup besar. Pemantauan efek samping terutama jenis warfarin menjadi sangat diperlukan. Farmasis dapat berperan penting dalam monitoring maupun mencegah kejadian perdarahan dengan memperhatikan faktor resiko pada pasien terutama gagal ginjal.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO [World Health Organization]. The Top 10 Causes of Death. Published online 2018. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. WHO [World Health Organization]. Indonesia: WHO Statistical Profile. Published online 2012.
3. Kuriakose D, Xiao Z. Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2020;21(20):7609.
4. Spence JD. Cardioembolic stroke: everything has changed. *Stroke Vasc Neurol*. 2018;3(2):76-83.
5. Ball J. Which anticoagulant for stroke prevention in atrial fibrillation? *BMJ*. Published online November 28, 2017;j5399.
6. Kjerpeseth LJ, Selmer R, Ariansen I, Karlstad Ø, Ellekjær H, Skovlund E. Comparative effectiveness of warfarin, dabigatran, rivaroxaban and apixaban in non-valvular atrial fibrillation: A nationwide pharmacoepidemiological study. Garcia de Frutos P, ed. *PLOS ONE*. 2019;14(8):e0221500.
7. Wang C, Wu VC, Huang Y, et al. Safety and Effectiveness of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation and Anemia: A Retrospective Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(9).
8. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, et al. Early Recurrence and Major Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation Treated With Non-Vitamin-K Oral Anticoagulants (RAF-NOACs) Study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(12):e007034.
9. Senoo K, Lane D, Lip GY. Stroke and Bleeding Risk in Atrial Fibrillation. *Korean Circ J*. 2014;44(5):281.
10. Piel-Julian ML, Mahévas M, Germain J, et al. Risk factors for bleeding, including platelet count threshold, in newly diagnosed immune thrombocytopenia adults. *J Thromb Haemost*. 2018;16(9):1830-1842.
11. Hamidon BB, Raymond AA. The Risk Factors of Gastrointestinal Bleeding in Acute Ischaemic Stroke. *Med J Malays*.

- 2006;61(3):5.
12. Lemeshow S. *Adequacy of Sample Size in Health Studies*. (World Health Organization, ed.). Published on behalf of the World Health Organization by Wiley; 1990.
 13. Well G, Coyle D, Cameron C, et al. Safety, Effectiveness, and Cost Effectiveness of New Oral Anticoagulants Compared with Warfarin in Preventing Stroke and Other Cardiovascular Events in Patients with Atrial Fibrillation. *Can Collab Drug Saf Eff Netw Meta-Anal*. Published online 2012.
 14. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients: Definitions of major bleeding in clinical studies. *J Thromb Haemost*. 2005;3(4):692-694.
 15. Kim TH, Yang PS, Yu HT, et al. Age Threshold for Ischemic Stroke Risk in Atrial Fibrillation: Cohort Data Covering the Entire Korean Population. *Stroke*. 2018;49(8):1872-1879.
 16. Roy-O'Reilly M, McCullough LD. Age and Sex Are Critical Factors in Ischemic Stroke Pathology. *Endocrinology*. 2018;159(8):3120-3131.
 17. Basu E, Salehi Omran S, Kamel H, Parikh NS. Sex differences in the risk of recurrent ischemic stroke after ischemic stroke and transient ischemic attack. *Eur Stroke J*. 2021;6(4):367-373.
 18. MacWalter RS, Wong SYS, Wong KYK, et al. Does Renal Dysfunction Predict Mortality After Acute Stroke?: A 7-Year Follow-Up Study. *Stroke*. 2002;33(6):1630-1635.
 19. Son MK, Lim NK, Kim HW, Park HY. Risk of ischemic stroke after atrial fibrillation diagnosis: A national sample cohort. Bishopric NH, ed. *PLOS ONE*. 2017;12(6):e0179687.
 20. Verdecchia P, Angeli F, Reboldi G. Hypertension and Atrial Fibrillation. *Am Heart Assoc*. 2018;122:17.
 21. Chen J, Li S, Zheng K, et al. Impact of Smoking Status on Stroke Recurrence. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(8).
 22. Qian Y, Ye D, Wu DJ, et al. Role of cigarette smoking in the development of ischemic stroke and its subtypes: a Mendelian randomization study. *Clin Epidemiol*. 2019;Volume 11:725-731.
 23. WHO. Tobacco & Stroke. *World Health Organ*. Published online 2016.
 24. Markidan J, Cole JW, Cronin CA, et al. Smoking and Risk of Ischemic Stroke in Young Men. *Stroke*. 2018;49(5):1276-1278.
 25. Dong J, Wang F, Sundararajan S. Use of Dual Antiplatelet Therapy Following Ischemic Stroke. *Stroke*. 2020;51(5).
 26. So CH, Eckman MH. Combined aspirin and anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;43(1):7-17.
 27. Chan Y, See L, Tu H, et al. Efficacy and Safety of Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban, and Warfarin in Asians With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(8):e008150.
 28. Liu F, Xu Z, Luo J, et al. Effectiveness and Safety of DOACs vs. VKAs in AF Patients With Cancer: Evidence From Randomized Clinical Trials and Observational Studies. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:766377.
 29. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Newly Identified Events in the RE-LY Trial. *N Engl J Med*. 2010;363(19):1875-1876.
 30. Uchino K. Dabigatran Association With Higher Risk of Acute Coronary Events: Meta-analysis of Noninferiority Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med*. 2012;172(5):397.
 31. Tsai CT, Liao JN, Chiang CE, et al. Association of Ischemic Stroke, Major Bleeding, and Other Adverse Events With Warfarin Use vs Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Use in Patients With Atrial Fibrillation With a History of Intracranial Hemorrhage. :11.

32. Okumura K, Akao M, Yoshida T, et al. Low-Dose Edoxaban in Very Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1735-1745.
33. Amin A. Oral anticoagulation to reduce risk of stroke in patients with atrial fibrillation: current and future therapies. *Clin Interv Aging*. Published online January 2013:75.
34. Yasaka M, Minematsu K, Toyoda K, et al. Rivaroxaban administration after acute ischemic stroke: The RELAXED study. :18.
35. Frisullo G, Profice P, Brunetti V, et al. Prospective Observational Study of Safety of Early Treatment with Edoxaban in Patients with Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation (SATES Study). Published online 2021:8.
36. Tokunaga K, Yasaka M, Toyoda K, et al. Bridging Therapy With Heparin Before Starting Rivaroxaban in Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack With Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Circ J*. 2022;86(6):958-963.
37. Chamorro A, Vila N, Ascaso C, Blanc R. Heparin in Acute Stroke With Atrial Fibrillation: Clinical Relevance of Very Early Treatment. *Arch Neurol*. 1999;56(9):1098.
38. Freedman KB, Brookenthal KR, Fitzgerald RH, Williams S, Lonner JH. A Meta-Analysis of Thromboembolic Prophylaxis Following Elective Total Hip Arthroplasty*. *JBJS*. 2000;82(7):929.
39. Mismetti P, Quenet S, Levine M, et al. Enoxaparin in the Treatment of Deep Vein Thrombosis With or Without Pulmonary Embolism. *Chest*. 2005;128(4):2203-2210.
40. Hylek EM, Held C, Alexander JH, et al. Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Apixaban or Warfarin. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(20):2141-2147.
41. Feiz F, Sedghi R, Salehi A, Hatam N, Bahmei J, Borhani-Haghighi A. Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of Low-Molecular-Weight Heparin vs. Unfractionated Heparin as Bridging Therapy in Patients with Embolic Stroke due to Atrial Fibrillation. *J Vasc Interv Neurol*. 2016;9(1):7.
42. Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V. Efficacy and Safety of Anticoagulant Treatment in Acute Cardioembolic Stroke: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Stroke*. 2007;38(2):423-430.
43. Warden BA, Diep C, Ran R, Thomas M, Cigarroa JE. The effect of heparin infusion intensity on outcomes for bridging hospitalized patients with atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2019;42(10):995-1002.
44. Manoukian SV, Feit F, Mehran R, et al. Impact of Major Bleeding on 30-Day Mortality and Clinical Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(12):1362-1368.
45. Baser O, Du J, Xie L, Baser E. PCV35 COMPARISON OF MAJOR BLEEDING RELATED MORTALITY, HEALTH CARE UTILIZATION AND COSTS OF PATIENTS WITH NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION. *Value Health*. 2011;14(3):A38.
46. Ogata T, Kamouchi M, Matsuo R, et al. Gastrointestinal Bleeding in Acute Ischemic Stroke: Recent Trends from the Fukuoka Stroke Registry. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2014;4(2):156-164.
47. Sedaghat M, Lima BS, Bouzari R, Shadlou S. Gastrointestinal Bleeding Associated With Warfarin and Rivaroxaban Therapy in Atrial Fibrillation Cases with Concomitant Coagulopathy. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2021;21(2):123-127.
48. Kirchhof P, Haas S, Amarenco P, et al. Impact of Modifiable Bleeding Risk Factors on Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Anticoagulated With Rivaroxaban. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(5):e009530.
49. Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Lip GY. Hypertension and Atrial

- Fibrillation: Balancing Stroke and Bleeding Risks. *Am J Hypertens.* 2017;30(11):1063-1065.
50. Kodani E, Atarashi H, Inoue H, et al. Impact of Blood Pressure Control on Thromboembolism and Major Hemorrhage in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Subanalysis of the J-RHYTHM Registry. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(9):e004075.
 51. Ishii M, Ogawa H, Unoki T, et al. Relationship of Hypertension and Systolic Blood Pressure With the Risk of Stroke or Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation: The Fushimi AF Registry. *Am J Hypertens.* 2017;30(11):1073-1082.
 52. Ndrepepa G, Groha P, Lahmann AL, et al. Increased bleeding risk during percutaneous coronary interventions by arterial hypertension: Bleeding and Arterial Hypertension. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016;88(2):184-190.
 53. Rahmadina A, Gofir A, Nugroho AE. The Role of Anticoagulation Control on the Mortality Rate in Warfarin Treated Ischemic Stroke Patients with Atrial Fibrillation. 2015;7(4):5.
 54. Dahal K, Kunwar S, Rijal J, Schulman P, Lee J. Stroke, Major Bleeding, and Mortality Outcomes in Warfarin Users With Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. *Chest.* 2016;149(4):951-959.
 55. Ocak G, Rookmaaker MB, Algra A, et al. Chronic kidney disease and bleeding risk in patients at high cardiovascular risk: a cohort study. *J Thromb Haemost.* 2018;16(1):65-73.
 56. Jun M, James MT, Manns BJ, et al. The association between kidney function and major bleeding in older adults with atrial fibrillation starting warfarin treatment: population based observational study. *BMJ.* 2015;350(feb03 4):h246-h246.
 57. Lip GYH, Clementy N, Pericart L, Banerjee A, Fauchier L. Stroke and Major Bleeding Risk in Elderly Patients Aged ≥ 75 Years With Atrial Fibrillation: The Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Stroke.* 2015;46(1):143-150.
 58. Liabeuf S, Scaltieux LM, Masmoudi K, et al. Risk Factors for Bleeding in Hospitalized at Risk Patients With an INR of 5 or More Treated With Vitamin K Antagonists. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(52):e2366.
 59. Gulilat M, Jandoc R, Jeyakumar N, et al. Association of Sex With Stroke and Bleeding Risk of Apixaban and Rivaroxaban in Elderly Atrial Fibrillation Patients Using Propensity Score Weights. *CJC Open.* 2022;4(1):56-64.
 60. Pol T, Held C, Westerbergh J, et al. Dyslipidemia and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Oral Anticoagulation Therapy: Insights From the ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) Trial. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(3):e007444.
 61. Hasegawa S, Okada A, Aso S, et al. Association Between Diabetes and Major Bleeding Complications of Renal Biopsy. *Kidney Int Rep.* 2022;7(2):232-240.
 62. Osório J. Aspirin and diabetes mellitus—no increase in bleeding risk? *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8(8):442-442.
 63. Mentias A, Briasoulis A, Shantha G, Alvarez P, Vaughan-Sarrazin M. Impact of Heart Failure Type on Thromboembolic and Bleeding Risk in Patients With Atrial Fibrillation on Oral Anticoagulation. *Am J Cardiol.* 2019;123(10):1649-1653.
 64. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller H, Lip GYH. Performance of the HEMORR2HAGES, ATRIA, and HAS-BLED Bleeding Risk–Prediction Scores in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Anticoagulation. *J Am Coll*

- Cardiol.* 2012;60(9):861-867.
65. Langsted A, Nordestgaard B. Smoking is Associated with Increased Risk of Major Bleeding: A Prospective Cohort Study. *Thromb Haemost.* 2019;119(01):039-047.
 66. Toyoda K, Yasaka M, Iwade K, et al. Dual Antithrombotic Therapy Increases Severe Bleeding Events in Patients With Stroke and Cardiovascular Disease: A Prospective, Multicenter, Observational Study. *Stroke.* 2008;39(6):1740-1745.
 67. Gami AS. Anticoagulant plus antiplatelet treatment increased the risk of bleeding in atrial fibrillation. *Evid Based Med.* 2005;10(2):56-56.
 68. Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. Association of Oral Anticoagulants and Proton Pump Inhibitor Cotherapy With Hospitalization for Upper Gastrointestinal Tract Bleeding. *JAMA.* 2018; 320(21): 2221.
 69. Mizokami Y, Yamamoto T, Atarashi H, et al. Current status of proton pump inhibitor use in Japanese elderly patients with non-valvular atrial fibrillation: A subanalysis of the ANAFIE Registry. Ai T, ed. *PLOS ONE.* 2020;15(11):e0240859.
 70. Lin KJ, Hernández S, Rodríguez LAG. Acid Suppressants Reduce Risk of Gastrointestinal Bleeding in Patients on Antithrombotic or Anti-Inflammatory Therapy. 2011;141(1):9.