



Pengaruh Penggunaan *Proton Pump Inhibitors* (PPIs) Jangka Panjang terhadap Kanker Lambung

Effect of Long-Acting Use of Proton Pump Inhibitors (PPIs) on Gastric Cancer

Christi D. Mambo,¹ Anglina S. R. Masengi,¹ Fellery W. R. Onibala²

¹Bagian Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

²Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran, Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

Email: fellerywinni21@gmail.com

Received: January 10, 2023; Accepted: October 20, 2023; Published online: October 26, 2023

Abstract: Proton pump inhibitors (PPIs) are the most commonly used group of drugs for the treatment of acid-related disorders, such as gastro-esophageal reflux disease (GERD), peptic ulcer disease (PUD), and dyspepsia. In Indonesia overall, in recent years there has been a reported increase in the use of PPIs and the associated side effects of long-term use including gastric cancer. This study aimed to determine the effect the long-term use of PPIs on the occurrence of gastric cancer. This was a literature review study. Journal searching was conducted through two online journal databases, namely, PubMed and ScienceDirect. The results obtained 11 research articles about the duration of PPIs's use as a cause of gastric cancer. Long-term use of PPIs was associated with an increased risk of gastric cancer, which was also associated with the duration of use. Gastric cancer due to long-term use of PPIs could also occur in patients after *H. pylori* eradication, patients with GERD, and patients after percutaneous coronary interventions (PCI). In conclusion, long-term use of PPIs can affect the occurrence of gastric cancer.

Keywords: proton pump inhibitors; gastric cancer; long-term use of drug

Abstrak: *Proton pump inhibitors* (PPIs) merupakan golongan obat yang paling umum digunakan untuk pengobatan terkait gangguan yang berhubungan dengan asam lambung seperti *gastro-esophageal reflux disease* (GERD), *peptic ulcer disease* (PUD), dan *dyspepsia*. Di Indonesia secara keseluruhan beberapa tahun terakhir dilaporkan terjadi peningkatan penggunaan PPIs yang memunculkan efek samping terkait penggunaan jangka panjang termasuk kanker lambung. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh jangka waktu penggunaan PPIs pada kejadian kanker lambung. Jenis penelitian ialah suatu *literature review* dengan pencarian jurnal melalui dua *database journal online*, yaitu PubMed dan ScienceDirect. Hasil penelitian mendapatkan 11 artikel penelitian yang memiliki informasi terkait jangka waktu penggunaan PPIs sebagai penyebab kanker lambung. Penggunaan PPIs jangka panjang berhubungan dengan peningkatan risiko kanker lambung, yang juga berhubungan dengan durasi penggunaan. Kanker lambung akibat penggunaan PPIs jangka panjang juga dapat terjadi pada pasien setelah eradikasi *H. pylori*, pasien dengan GERD, dan pasien setelah *percutaneous coronary interventions* (PCI). Simpulan penelitian ini ialah terdapat pengaruh penggunaan PPIs jangka panjang terhadap terjadinya kanker lambung.

Kata kunci: *proton pump inhibitors*; kanker lambung; penggunaan obat jangka panjang

PENDAHULUAN

Proton pump inhibitors (PPIs) adalah salah satu golongan obat yang paling umum digunakan di dunia yang dikembangkan untuk pengobatan dan pencegahan terkait gangguan yang berhubungan dengan asam lambung pada saluran gastrointestinal seperti *gastro-esophageal reflux disease* (GERD), ulkus peptikum (*peptic ulcer disease*/PUD), dan sering diberikan sebagai pengobatan lini pertama untuk dispepsia.^{1,2} Pengobatan untuk kondisi dengan gangguan asam lambung juga dapat menggunakan antasida dan *Histamine-2 receptor antagonists* (H2RA). Antasida memiliki efek yang cepat namun tidak bertahan lama dan H2RA memiliki efek yang dapat berkurang dari waktu ke waktu, sehingga PPIs lebih sering digunakan karena dapat menghambat sekresi asam lambung lebih kuat.³

Sekresi asam lambung dihambat oleh PPIs dengan cara memengaruhi sel parietal lambung yang mengandung enzim H⁺/K⁺ATPase yang berperan penting dalam pertukaran ion ke dalam sel parietal. Hasil pertukaran ion ini menghasilkan asam lambung HCl.^{4,5} Dosis tunggal dari PPIs dapat menghambat produksi asam hingga 90% selama kurang lebih 24 jam.⁶

Studi observasional menunjukkan bahwa penggunaan PPIs telah meningkat dari waktu ke waktu. Di Indonesia, sekitar 40% sampai 70% pasien rawat inap diberikan terapi dengan golongan PPIs.^{1,7} Sebuah penelitian mengungkapkan bahwa peningkatan penggunaan PPIs memunculkan efek samping terkait penggunaan PPIs jangka panjang.⁸ Efek samping yang serius dari penggunaan PPIs jangka panjang, antara lain perkembangan kanker lambung.⁹

Studi epidemiologi terbaru melaporkan adanya hubungan bermakna antara penggunaan PPIs jangka panjang dan risiko kanker lambung, bahkan setelah eradikasi *H. pylori* telah berhasil. Penggunaan PPIs jangka panjang bervariasi dan selama dua tahun atau lebih, secara bermakna berkaitan dengan peningkatan risiko kanker lambung. Hubungan ini meningkat dengan dosis dan durasi penggunaan yang tinggi.^{9,10}

Menurut data GLOBOCAN 2020, kanker lambung diperkirakan memiliki 1.089.103 (5,6%) kasus dari keseluruhan kasus kanker dan menjadi penyebab utama ke-4 kematian akibat kanker di seluruh dunia dengan prevalensi 768.793 (7,7%).¹¹ Sekitar 1 dari 12 kematian onkologis disebabkan oleh kanker lambung. Wilayah dengan insiden kanker lambung tertinggi yaitu Asia Timur, Eropa Tengah dan Timur, dan beberapa Negara Amerika Tengah dan Selatan.^{12,13} Di Indonesia, menurut data GLOBOCAN 2020, kanker lambung menempati posisi ke-19 dengan 3.484 (0,88%) kasus dan posisi ke-16 penyebab kematian dengan 2.946 (1,3%) kasus.¹¹

Penggunaan PPIs jangka panjang dapat mengakibatkan efek samping berbahaya seperti kanker lambung yang memiliki kasus yang tinggi dan perlu mendapat perhatian khusus. Oleh sebab itu, peneliti terdorong untuk menelusuri lebih mendalam mengenai pengaruh penggunaan PPIs jangka panjang dengan kanker lambung melalui *literature review*.

METODE PENELITIAN

Studi ini menggunakan metode *literature review* dan dilaksanakan pada bulan Agustus 2022 – Januari 2023. Penelusuran literatur menggunakan dua *database journal online*, yaitu PubMed dan ScienceDirect, dengan kata kunci “*proton pump inhibitors*” OR “*proton pump inhibitor*” OR “*PPIs*” AND “*stomach cancer*” OR “*gastric cancer*”.

HASIL PENELITIAN

Setelah melalui tahap seleksi studi, didapatkan 11 jurnal yang relevan dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Tabel 1 memperlihatkan hasil telaah jurnal tersebut.

BAHASAN

Proton pump inhibitors (PPIs) merupakan golongan obat yang sangat efektif untuk mengurangi sekresi asam lambung, namun terdapat kekhawatiran tentang keamanan jangka panjangnya, terutama terkait karsinogenitas.¹⁴ Hubungan yang paling mungkin antara penggunaan PPIs dan kanker lambung ialah terjadinya hipergastrinemia yang melibatkan

peningkatan kadar gastrin di atas normal yang akan memengaruhi kadar asam dalam lambung.¹⁵ Hipergastrinemia terjadi apabila kadar gastrin lebih dari 100-150 pg/mL dengan kadar lebih dari 100,000 pg/mL pada beberapa orang.^{2,16} Penggunaan PPIs akan mengurangi sekresi asam lambung, namun penggunaan dalam waktu yang lama akan menyebabkan *rebound* hipersekresi asam lambung sehingga menyebabkan hipergastrinemia yang dapat menginduksi hiperplasia.^{17,18} Dari kesebelas jurnal, didapatkan adanya hubungan penggunaan PPIs jangka panjang dengan kanker lambung, akan tetapi durasi penggunaan penyebab kanker lambung bervariasi.

Jangka panjang penggunaan PPIs penyebab kanker lambung sangat bervariasi mulai dari penggunaan berbulan-bulan hingga bertahun-tahun. Lai et al¹⁹ melaporkan bahwa penggunaan PPIs di atas 6 bulan sudah berpeluang untuk mendiagnosis kanker lambung dengan OR 2,00. Peningkatan risiko kanker lambung berhubungan dengan durasi penggunaan PPIs, yaitu semakin panjang jangka durasi penggunaan PPIs, maka semakin tinggi risiko terjadinya kanker lambung.

Penelitian yang dilakukan oleh Seo et al¹⁸ dengan durasi median *follow-up* 4,4 tahun pemberian PPIs, menyatakan bahwa penggunaan lebih dari 30 hari memiliki 2,37 kali lipat peningkatan risiko kanker lambung dengan 40/118 orang per tahun insiden kanker lambung yang berkaitan dengan durasi penggunaan PPIs. Penggunaan di atas 90 hari (IR 2,91), 180 hari (IR 3,24), dan 365 hari (IR 3,54), menunjukkan peningkatan risiko yang sejalan dengan peningkatan durasi penggunaan PPIs.

Brusselsaers et al (2017),²⁰ dalam penelitiannya, penggunaan PPIs jangka panjang memiliki 3 kali lipat risiko kanker lambung, dan risiko kanker lambung paling tinggi di antara penggunaan dibawah 1 tahun (SIR 12,82). Penelitian ini mencatat, bahwa terdapat bukti adanya peningkatan risiko kanker lambung yang diakibatkan penggunaan PPIs diatas 3 tahun (SIR 1,10) dan adanya penurunan risiko pada penggunaan lebih dari 5 tahun (SIR 0,61).²⁰ Hal ini menunjukkan perbedaan penelitian dengan yang dilakukan oleh Lai et al dan Seo et al, yang mengungkapkan bahwa peningkatan risiko kanker lambung berhubungan dengan durasi penggunaan.^{18,19}

Pada beberapa studi, penggunaan PPIs selama satu tahun atau lebih juga berhubungan dengan kanker lambung, seperti dalam penelitian yang dilakukan oleh Liu et al (2020), hubungan PPIs dengan risiko kanker lambung sensitif terhadap durasi jeda waktu yang kemudian mengasumsikan bahwa penggunaan PPIs akan memakan waktu setidaknya 1 tahun untuk menginduksi kanker lambung. Secara keseluruhan pengguna PPIs memiliki proporsi kanker lambung lebih tinggi yaitu 29,4% serta penggunaan PPIs dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker lambung sebesar 45%.²¹

Penelitian oleh Brusselsaers et al (2019)²² menunjukkan bahwa pada penggunaan PPIs tahun pertama terdapat 1.074 insiden kanker lambung dari 979.007 orang per tahunnya, dan risiko kanker lambung sangat meningkat dengan SIR antara 6,91 dan 9,90. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa risiko kanker lambung tidak menurun dari waktu ke waktu sejak dimulainya penggunaan PPIs, dan mendukung hipotesis bahwa penggunaan PPIs jangka panjang dapat menjadi faktor risiko independen penyebab kanker lambung terlepas dari indikasi penggunaan yang mendasari dan perancu oleh indikasi. Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan sebelumnya pada tahun 2017 yaitu kali ini Brusselsaers et al mengungkapkan bahwa risiko kanker lambung tidak menurun dari waktu ke waktu.

Abrahami et al¹⁷ mengungkapkan bahwa penggunaan PPIs meningkatkan risiko kanker lambung 45%. Penelitian ini menggunakan periode jeda waktu selama 1 tahun, dan dari 973.281 sampel terdapat 1.166 insiden kanker lambung dengan IR 23,9 per 100.000 orang per tahun. Hasil penelitiannya menunjukkan bahwa penggunaan di bawah dua tahun memiliki (IR 22,5), dan penggunaan lebih dari 4 tahun (IR 30,7). Penelitian ini juga menunjukkan risiko kanker lambung meningkat dengan durasi penggunaan PPIs kumulatif dan waktu sejak inisiasi PPIs, yang sejalan dengan penelitian oleh Lai et al, Seo et al dan Brusselsaers et al (2019).^{17-19,22} Abrahami et al¹⁷ juga menyebutkan bahwa HR meningkat dengan ekuivalen omeprazole kumulatif yang dihitung dengan menjumlahkan dosis setiap resep dari *cohort entry* hingga waktu peristiwa. Penggunaan <14.600 mg memiliki IR 22,5, 14.600-28.199 IR 29,2, dan ≥29.200 dengan IR 29,5.

Terdapat tiga studi yang menunjukkan bahwa penggunaan PPIs jangka panjang berhubungan dengan kanker lambung bahkan setelah eradikasi *H. pylori* yaitu penelitian oleh Cheung et al,²³ Seo et al,¹⁸ dan Niikura et al.²⁴ Infeksi *H. pylori* merupakan faktor risiko utama yang terkait dengan perkembangan kanker lambung yang dapat menyebabkan induksi respons peradangan, ditandai dengan ditemukannya neutrofil, sel mononuklear, dan sel Th1.²⁵⁻²⁷ Meskipun eradikasi *H. pylori* telah terbukti dapat mengurangi risiko perkembangan kanker lambung 33%-47%, nyatanya sebagian besar bakteri ini masih terus berkembang pada kanker lambung.²³

Pada penelitian yang dilakukan oleh Cheung et al,²³ penggunaan PPIs jangka panjang dikaitkan dengan 2,4 kali lipat peningkatan risiko kanker lambung pada individu yang telah menerima eradikasi *H. pylori*. Penggunaan PPIs harian memiliki risiko paling tinggi terkena kanker lambung dengan HR 4,55 dan penggunaan lebih dari 3 tahun setiap harinya berada pada risiko tertinggi.²³ Seo et al¹⁸ dalam penelitiannya menunjukkan bahwa penggunaan PPIs lebih dari 180 hari berhubungan dengan 2,22 kali lipat risiko insiden kanker lambung setelah eradikasi *H. pylori*, sehingga penggunaan PPIs lebih dari 6 bulan berhubungan dengan peningkatan insiden kanker lambung.¹⁸ Cheung et al²³ dan Seo et al¹⁸ keduanya mengungkapkan risiko kanker lambung meningkat dengan durasi penggunaan PPIs. Niikura et al²⁴ pada penelitiannya dengan durasi mean *follow-up* 6,9 tahun mendapatkan 571 individu yang dieradikasi *H. pylori*, 24 di antaranya terdiagnosis kanker lambung dan 13 di antaranya merupakan pengguna PPIs.

Selanjutnya, Peng et al²⁸ mengemukakan bahwa penggunaan PPIs jangka panjang penyebab kanker lambung juga terjadi pada pasien dengan GERD dikarenakan pasien GERD biasanya menggunakan PPIs dalam waktu panjang, dan hal inilah yang dapat memungkinkan risiko terdiagnosis kanker lambung.^{2,28} Pada penelitian ini, subjek telah menerima PPIs 1 tahun sebelum *index date* dan ditemukan 1.061 kasus kanker lambung dan hubungan PPIs dengan kanker lambung pada pasien GERD memiliki OR 2,48. Penggunaan PPIs berhubungan dengan peningkatan risiko kanker lambung, termasuk risiko yang lebih besar dengan peningkatan dosis harian yang ditetapkan.

Penggunaan PPIs jangka panjang penyebab risiko kanker lambung tidak hanya pada pasien setelah eradikasi *H. pylori* dan pada pasien dengan GERD. Penelitian yang dilakukan oleh Ng et al²⁹ mengungkapkan bahwa penggunaan PPIs kronis atau jangka panjang berkaitan dengan peningkatan risiko kanker lambung dan penyebab kematian akibat kanker lambung pada pasien yang diresepkan sebagai profilaksis untuk pasien setelah *Percutaneous Coronary Intervention* (PCI), dan ditemukan pengguna PPIs dengan kanker lambung didiagnosis di atas 365 hari sebagai profilaksis setelah PCI dengan HR 2,06, berkembang pada 17 (0,25%) pengguna, dan risiko kanker lambung 2,5 kali lipat lebih tinggi pada pengguna PPIs, serta berisiko tinggi dan 3 kali lipat menyebabkan kematian akibat kanker lambung.

Hasil kelima penelitian tersebut menunjukkan bahwa penggunaan PPIs jangka panjang tetap menjadi faktor risiko penyebab kanker lambung pada pasien setelah eradikasi *H. pylori*, pasien dengan GERD, dan pasien setelah PCI yang mana PPIs sebagai profilaksis.

Berbeda halnya dengan penelitian-penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa penggunaan PPIs di bawah 1 tahun dan bahkan di atas satu tahun sudah dapat mendiagnosis adanya kanker lambung. Lee et al¹⁴ dalam penelitiannya menunjukkan bahwa penggunaan PPIs lebih dari dua tahun tidak memiliki hubungan bermakna dengan risiko kanker lambung, lokasi kanker lambung dan pada pasien dengan atau tanpa infeksi *H. pylori* sebelumnya, dikarenakan menyesuaikan dengan perancu tambahan yang tidak diperhitungkan seperti adanya metaplasia intestinal lambung, vitamin B12, dan PUD. Pada analisis eksplorasi, peningkatan risiko kanker lambung terutama terbatas pada mereka yang menggunakan PPIs lebih dari 10 tahun, tetapi tidak ada hubungan konsisten yang ditemukan untuk meningkatkan dosis PPIs dan atau durasi penggunaan. Lee et al¹⁴ menyatakan bahwa pada pemeriksaan intensitas penggunaan PPIs, risiko kanker lambung meningkat terutama terbatas pada yang menggunakan PPIs selama 10 tahun dan terdapat peningkatan risiko pada dosis dan durasi penggunaan PPIs tertinggi, tetapi menurut penelitiannya, potensi risiko kanker lambung dengan penggunaan PPIs selama 10 tahun

memerlukan penelitian lebih lanjut. Pada penelitian ini juga mengungkapkan, hubungan kanker lambung dengan pemberian dosis dan secara statistik tidak ada bukti atau kecenderungan penggunaan dosis PPI dengan kanker lambung.¹⁴

Berdasarkan ke-11 jurnal terdapat tujuh jurnal yang keseluruhan subjek penelitian memiliki kovariat yang hampir sama dengan indikasi terkait obat penekan asam lambung, seperti PUD, *Barrett's oesophagus*, *dyspepsia*, *stomach pain*,¹⁷ GERD, gastritis/ duodenitis,^{18,21} infeksi dan riwayat eradikasi *H. pylori*,^{24,29} *gastric intestinal metaplasia* dan *dysplasia, atrophic gastritis*,¹⁴ gastroduodenitis,¹⁹ *Zollinger-Ellison syndrome*.²⁰ Terdapat dua jurnal yang tidak mencantumkan kovariat dan dua jurnal selanjutnya merupakan hubungan dengan setelah eradikasi *H. pylori*.

Studi *literature review* ini memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, studi ini tidak menganalisis penyebab dalam hal ini penyakit apa yang di derita subjek atau hal apa yang membuat subjek dalam penelitian menggunakan PPIs dalam jangka panjang. Hal ini disebabkan karena tidak semua jurnal penelitian mencantumkan secara lengkap terkait penyakit maupun alasan penggunaan PPIs. Kebanyakan dari jurnal yang di *review* hanya mencantumkan kovariat dari subjek penelitian. Kedua, studi ini tidak menganalisis dosis dan waktu konsumsi secara menyeluruh, dan apakah dikonsumsi dengan baik dan benar oleh subjek penelitian, dan apakah dikonsumsi setiap hari atau tidak. Hal ini dikarenakan seperti halnya dengan keterbatasan pertama, bahwa tidak semua jurnal mencantumkan dosis dan waktu konsumsi, sehingga bahasan yang dicantumkan untuk setiap jurnal tidak terlalu mendalam.

SIMPULAN

Penggunaan PPIs jangka panjang berhubungan dengan peningkatan risiko kanker lambung yang juga berkaitan dengan durasi penggunaan, yaitu semakin lama penggunaan PPIs maka semakin tinggi risiko terjadinya kanker lambung. Penggunaan PPIs jangka panjang juga menjadi faktor risiko terjadinya kanker lambung sekalipun pada pasien setelah eradikasi *H. pylori*, pada pasien dengan adanya GERD, dan pasien setelah PCI yang menggunakan PPIs sebagai profilaksis. Pada penggunaan PPIs perlu diperhatikan pada pasien setelah PCI dikarenakan penggunaan di atas 365 hari (satu tahun) dapat menyebabkan kematian akibat kanker lambung.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan bahwa tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Targownik L, Fisher D, Saini S. A clinical practice update on de-prescribing of proton pump inhibitors: expert review. *ClinicalKey*. 2022;162(4):1334-42.
2. Townsend C, Beauchamp R, Evers B, Mattox K. *Sabiston Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice* (21st ed). Elsevier Saunders; 2022.
3. Haastrup PF, Jarbøl DE, Thompson W, Hansen JM, Søndergaard J, Rasmussen S. When does proton pump inhibitor treatment become long term? A scoping review. *BMJ Open Gastroenterology*. 2021;8(1):e000563. Doi:10.1136/bmjgast-2020-000563
4. Syari DM, Sari H. Evaluasi penggunaan obat proton pump inhibitor pada pasien rawat jalan dengan gangguan lambung (gastritis) di rumah. *JIFI*. 2021;5(1):1-4. Doi:10.52943/jifarmasi.v5i1.623
5. Chan F, Lau J. Peptic ulcer disease. In: *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease* (11th ed). Elsevier; 2020. p. 806-19.
6. Waller D, Sampson AP. Dyspepsia, peptic ulcer disease and gastroesophageal reflux disease. In: *Medical Pharmacology and Therapeutics* (6th ed). Southampton: Elsevier; 2022.
7. Yosela K, Elyani H, Airlangga H. Systematic literature review: pengaruh penggunaan proton pump inhibitor (PPI) jangka panjang terhadap imunitas traktus gastrointestinal. Available from: repository.unisma.ac.id/handle/123456789/1520
8. Kristanto A, Adiwinata R, Rasidi J, Phang BB, Adiwinata S, Richard T, et al. Long term risk of proton pump inhibitor administration: a literature review. *The Indonesian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Digestive Endoscopy*. 2017;18(3):169-76. Doi: 10.24871/1832017169-176

9. Joo MK, Park JJ, Chun HJ. Proton pump inhibitor: The dual role in gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2019;25(17):2058-70. Doi:10.3748/wjg.v25.i17.2058
10. Long-term proton pump inhibitor use and risk of gastrointestinal cancers. *ClinicalKey*. [cited 2022 Nov 20]. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/journal/1-s2.0-S0016508519372002>
11. Cancer (IARC) TIA for R on. Global cancer observatory. [cited 2022 Nov 20]. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
12. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Gastroenterology Rev*. 2018;14(1):26-38. Doi:10.5114/pg.2018.80001
13. Eusebi LH, Telese A, Marasco G, Bazzoli F, Zagari RM. Gastric cancer prevention strategies: a global perspective. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(9):1495-502. Doi:10.1111/jgh.15037
14. Lee JK, Merchant SA, Schneider JL, Jensen CD, Fireman BH, Quesenberry CP, et al. Proton pump inhibitor use and risk of gastric, colorectal, liver, and pancreatic cancers in a community-based population. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(5):706-15. Doi:10.14309/ajg.0000000000000591
15. Hypergastrinemia: causes, definition, symptoms & treatment. *Cleveland Clinic*. [cited 2023 Jan 4]. Available from: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/23225-hypergastrinemia>
16. Bonheur J. Gastrinoma. Published online December 3, 2021. [cited 2023 Jan 4]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/184332-overview>
17. Abrahami D, McDonald EG, Schnitzer ME, Barkun AN, Suissa S, Azoulay L. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: population-based cohort study. *Gut*. 2022;71(1):16-24. Doi:10.1136/gutjnl-2021-325097
18. Seo SI, Park CH, You SC, Kim JY, Lee KJ, Kim J, et al. Association between proton pump inhibitor use and gastric cancer: a population-based cohort study using two different types of nationwide databases in Korea. *Gut*. 2021;70(11):2066-75. Doi:10.1136/gutjnl-2020-323845
19. Lai SW, Lai HC, Lin CL, Liao KF. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer in a case-control study. *Gut*. 2019;68(4):765-7. Doi:10.1136/gutjnl-2018-316371
20. Brusselaers N, Wahlin K, Engstrand L, Lagergren J. Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open*. 2017;7(10):e017739. Doi:10.1136/bmjopen-2017-017739
21. Liu P, McMenamin ÚC, Johnston BT, Murchie P, Iversen L, Lee AJ, et al. Use of proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists and risk of gastric cancer in two population-based studies. *Br J Cancer*. 2020;123(2):307-15. Doi:10.1038/s41416-020-0860-4
22. Brusselaers N, Lagergren J, Engstrand L. Duration of use of proton pump inhibitors and the risk of gastric and oesophageal cancer. *Cancer Epidemiol*. 2019;62:101585. Doi:10.1016/j.canep.2019.101585
23. Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, Chen L, Wong ICK, Leung WK. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study. *Gut*. 2018;67(1):28-35. Doi:10.1136/gutjnl-2017-314605
24. Niikura R, Hayakawa Y, Hirata Y, Yamada A, Fujishiro M, Koike K. Long-term proton pump inhibitor use is a risk factor of gastric cancer after treatment for *Helicobacter pylori*: a retrospective cohort analysis. *Gut*. 2018;67(10):1908-10. Doi:10.1136/gutjnl-2017-315710
25. Mukkamalla SKR, Recio-Boiles A, Babiker HM. Gastric cancer. *StatPearls Publishing*; 2022. [cited 2022 Nov 24]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459142/>
26. Chudri J. Kanker lambung: kenali penyebab sampai pencegahannya. *Jurnal Biomedika dan Kesehatan*. 2020;3(3):144-152. Doi:10.18051/JBiomedKes.2020.v3.144-152
27. Díaz P, Valenzuela Valderrama M, Bravo J, Quest AFG. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: adaptive cellular mechanisms involved in disease progression. *Front Microbiol*. 2018;9:5. Doi:10.3389/fmicb.2018.00005
28. Peng YC, Huang LR, Lin CL, Hsu WY, Chang CS, Yeh HZ, et al. Association between proton pump inhibitors use and risk of gastric cancer in patients with GERD. *Gut*. 2019;68(2):374-6. Doi:10.1136/gutjnl-2018-316057
29. Ng AKY, Ng PY, Ip A, Cheung KS, Siu CW. Association between proton pump inhibitors after percutaneous coronary intervention and risk of gastric cancer. *BMJ Open Gastroenterol*. 2021;8(1):e000719. Doi:10.1136/bmjgast-2021-000719

Tabel 1. Hasil telaah dari jurnal-jurnal dalam penelitian ini

No	Penulis, Tahun	Metode Penelitian	Lokasi Penelitian	Sampel Penelitian	Periode Penelitian	Hasil Penelitian
1	Abrahami et al, 2021 ¹⁷	<i>Cohort study</i>	United Kingdom	973 281	1990-2018 (28 tahun)	Median <i>follow-up</i> 5,1 tahun. Penggunaan PPIs meningkatkan risiko kanker lambung 45%, 973.281 sampel terdapat 1.166 insiden kanker lambung dengan insiden <i>rate</i> 23,9 per 100.000 orang per tahun. Penggunaan PPIs <2 tahun (GC=861 kasus, IR=22,5), 2-3,9 tahun (GC=140 kasus, IR=27,0), ≥4 tahun (GC=165 kasus, IR=30,7). Kanker lambung meningkat dengan durasi penggunaan kumulatif PPIs, <i>omeprazole</i> dosis setara kumulatif, dan waktu sejak inisiasi PPIs.
2	Seo et al, 2021 ¹⁸	<i>Cohort study</i>	Korea	551 937	2002-2013 (11 tahun)	NHIS-CDM: Median <i>follow-up</i> 4,4 tahun dan median interval 3,3 tahun Ditemukan adanya keterkaitan penggunaan PPIs dengan peningkatan kejadian kanker lambung 2,37 kali lipat. Penggunaan PPIs ≥90 hari (GC=50 kasus, IR=2,91), ≥180 hari (GC=21 kasus, IR=3,24), ≥365 hari (GC=10 kasus, IR=3,54). NHIS-NSC: Penggunaan PPIs ≥180 hari dikaitkan dengan 2,22 kali lipat peningkatan kanker lambung setelah eradikasi <i>H. pylori</i> . Penggunaan PPIs ≥30 hari (GC=36 kasus, IR=1,5), ≥90 hari (GC=30 kasus, IR=1,9), ≥180 hari (GC=30 kasus, IR=2,4), ≥365 hari (GC=29 kasus, IR=2,7).
3	Ng et al, 2021 ²⁹	<i>Retrospective cohort study</i>	Hong-Kong	6738	2004-2017 (13 tahun)	Median <i>follow-up</i> 7,1 tahun. Kanker lambung yang didiagnosis di atas 365 hari setelah PCI, berkembang sebanyak 17 (0,25%) dari pengguna PPIs. Risiko kanker lambung 2,5 kali lipat lebih tinggi pada pengguna PPIs >180 hari. Penggunaan PPIs <14-365 hari (N=3.552, HR=1,75), ≥365 hari (N=6793, HR=2,06) Kematian akibat kanker lambung di atas 365 hari setelah PCI terjadi pada 8 (0,12%) pengguna PPIs dengan HR=4,18. Pengguna PPIs berisiko tinggi dan 3 kali lipat menyebabkan kematian akibat kanker lambung.
4	Niikura et al, 2018 ²⁴	<i>Retrospective cohort</i>	Tokyo, Japan	571	1998-2017 (19 tahun)	Mean <i>follow-up</i> 6,9 tahun. Dari 24 insiden kanker lambung, 13 diantaranya pengguna PPIs. Penggunaan PPIs jangka panjang dapat meningkatkan risiko kanker lambung bahkan setelah eradikasi <i>H. pylori</i> .

No	Penulis, Tahun	Metode Penelitian	Lokasi Penelitian	Sampel Penelitian	Periode Penelitian	Hasil Penelitian
5	Brusselaers et al, 2019 ²²	Cohort study	Sweden	796 425	2005-2012 (7 tahun)	<p>Terjadi peningkatan insiden kumulatif pada pengguna PPIs setiap tahunnya. Penggunaan PPIs 1 tahun (GC risk=111), >1-5 tahun (GC risk=402), >5 tahun (GC risk=378).</p> <p>Setengah dari penelitian (53,5%) di <i>follow-up</i> selama lebih dari 5 tahun. Secara keseluruhan, dari jumlah populasi, terdapat 1929 orang yang mengalami kanker lambung.</p> <p>Penggunaan PPIs jangka panjang dapat menjadi faktor risiko independen penyebab kanker lambung.</p> <p>Penggunaan PPIs tahun pertama (GC=2.074 kasus, SIR=7,22), 1-3 tahun (GC=417 kasus, SIR=1,48), 3-5 tahun (GC=273 kasus, SIR=2,4), >5 tahun (GC=165 kasus, SIR=1,31).</p>
6	Lee et al, 2020 ¹⁴	Case-control study	Northern California	11 776	1996-2016 (20 tahun)	<p>Terdapat 1.233 kasus kanker lambung</p> <p>Tidak ada hubungan bermakna antara penggunaan PPIs ≥ 2 tahun dengan risiko kanker lambung, lokasi kanker lambung, pasien dengan atau tanpa riwayat infeksi <i>H. pylori</i>.</p> <p>Peningkatan risiko pada penggunaan PPIs terkait durasi dan penggunaan dosis tinggi. Penggunaan PPIs 2-3,9 tahun (GC=32 kasus), 4-5,9 tahun (GC=32 kasus), 6-7,9 tahun (GC=31 kasus), 8-9,9 tahun (GC=20 kasus), ≥ 10 tahun (GC=49 kasus).</p> <p>Risiko kanker lambung tinggi pada durasi penggunaan ≥ 10 tahun dan dosis penggunaan 0,75-1,49 (8,1%) pil per hari.</p>
7	Lai et al, 2018 ¹⁹	Case-control study	Taiwan	1 298	2000-2013 (13 tahun)	<p>Terdapat 649 kasus kanker lambung.</p> <p>Tidak memerlukan penggunaan PPIs >12 bulan untuk mendiagnosis kanker lambung. Karena dalam durasi >6 bulan sudah memiliki peluang mendiagnosis kanker lambung. PPIs dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker lambung yang berhubungan dengan durasi penggunaan PPIs.</p> <p>Penggunaan PPIs ≤ 6 bulan (OR=1,59), >6 bulan (OR=2.00).</p>
8	Peng et al, 2018 ²⁸	Case-control study	Taiwan	2 122	1996-2011 (15 tahun)	<p>Terdapat 1.061 kasus kanker lambung.</p> <p>Penggunaan PPIs berhubungan dengan risiko kanker lambung pada pasien GERD dengan OR=2,48.</p> <p>Penggunaan PPIs berhubungan dengan semua lokasi kanker lambung (proksimal, kanker lambung distal, kanker lambung <i>unspecified</i>, dan lain-lain) terutama distal.</p> <p>Peningkatan risiko kanker lambung juga dikaitkan dengan peningkatan dosis harian yang ditetapkan.</p>

No	Penulis, Tahun	Metode Penelitian	Lokasi Penelitian	Sampel Penelitian	Periode Penelitian	Hasil Penelitian
9	Cheung et al, 2018 ²³	<i>Retrospective cohort study</i>	Hong-Kong	63 397	2003-2012 (9 tahun)	<p>Median <i>follow-up</i> 7,6 tahun.</p> <p>Total 3.271 subjek dari pengguna PPIs dan durasi median penggunaan PPIs yaitu 2,7 tahun, dan di antara jumlah subjek tersebut, 19 (0,6%) subjek terdiagnosis kanker lambung (8,1 kasus per 10.000 orang per tahun).</p> <p>Pengguna PPIs (mingguan) tanpa terapi <i>H. pylori</i> sebelumnya, terdapat 142.460 pengguna diidentifikasi 705.094 orang di <i>follow-up</i>. Di antara jumlah tersebut, terdapat 59 kasus kanker lambung (1,0 kasus per 10.000 orang per tahun).</p> <p>Pengguna PPIs ≥ 1 tahun (N=50.932, GC=112), ≥ 2 tahun (N=49.462, GC=88), ≥ 3 tahun (N=48.511, GC=69).</p> <p>Pengguna PPIs memiliki peningkatan 2,4 kali lipat risiko kanker lambung dengan risiko tertinggi pada pengguna harian.</p> <p>Pasien yang menggunakan PPIs setiap hari selama ≥ 3 tahun berada pada risiko tertinggi.</p>
10	Brusselaers et al, 2017 ²⁰	<i>Cohort study</i>	Sweden	797 067	2005-2012 (7 tahun)	<p>Mean <i>follow-up</i> 4,9 tahun (3.866.836 orang per tahun).</p> <p>Pengguna PPIs jangka panjang memiliki 3 kali lipat risiko kanker lambung jenis apapun dan adenokarsinoma lambung. Selama <i>follow-up</i> terdapat 2.219 (0,28%) subjek berkembangnya kanker lambung, 1.652 (74%) diantaranya memiliki kanker lambung non-kardia dan 1.943 (87,6%) memiliki adenokarsinoma.</p> <p>Penggunaan PPIs <1 tahun (GC=1.552, SIR=12,82), 1-2,9 tahun (GC=2.193, SIR=2,19), 3-4,9 tahun (GC=1098, SIR=1,10), ≥ 5 tahun (GC=153, SIR=0,61).</p>
11	Liu et al, 2020 ²¹	<i>Case-control study, Cohort-study</i>	Scotland, United Kingdom	<p><i>Case-control:</i> 6 513</p> <p><i>Cohort:</i> 471 779</p>	<p>1993-2011 (18 tahun)</p> <p>2006-2010 (4 tahun)</p>	<p><i>Case-control:</i> Median <i>follow-up</i> 5,1 tahun.</p> <p>Penelitian ini terdiri dari 1.119 kasus kanker lambung.</p> <p>Penggunaan PPIs dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker lambung sebesar 45%.</p> <p>Secara keseluruhan, proporsi kanker lambung lebih tinggi pada pengguna PPIs dibandingkan dengan <i>control</i> (29,4% vs 22,5%).</p> <p>Pengguna PPIs 0-1 tahun (GC=664, OR=7,04), 1-2 tahun (GC=259, OR=1,51), 2-3 tahun (GC=165, OR=1,15), 3-4 tahun (GC=107, OR=1,00), 4-5 tahun (GC=68, OR=0,96).</p> <p><i>Cohort:</i> Median <i>follow-up</i> 4,6 tahun.</p> <p>Dari keseluruhan jumlah partisipan, 250 orang diantaranya di diagnosis menderita kanker lambung selama median <i>follow-up</i>.</p> <p>Terdapat peningkatan risiko kanker lambung pada pengguna PPIs, terutama kanker lambung nonkardia.</p> <p><i>Follow-up</i> pada 2 tahun (GC=30, HR=1,15), 3 tahun (GC=22, HR=1,12).</p>

No	Penulis, Tahun	Metode Penelitian	Lokasi Penelitian	Sampel Penelitian	Periode Penelitian	Hasil Penelitian
						Pada kedua penelitian ini, hubungan penggunaan PPIs dan risiko kanker lambung sensitif terhadap durasi jeda waktu. Analisis utama penelitian menggunakan jeda waktu 1 tahun, dan mengasumsikan bahwa PPIs akan memakan waktu setidaknya 1 tahun untuk menginduksi kanker lambung.