



Menimbang Harapan dan Kenyataan dalam Penggunaan *Proton Pump Inhibitor* sebagai Tata Laksana Gastritis: Suatu Kajian Literatur dan Perspektif Klinik

Danda Ananda¹, Dewa Ngakan Nyoman Karyaana¹, Baiq Afra Nurfadilah¹, Farhan Aqil Putra Hermawan¹, Muthiah Rahmahdani¹, Ni Luh Putu Eka Widya Ananta Putri¹, Nurhidayati²

¹ Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram

² Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram

Email: dandaanandajr@gmail.com

Abstrak

Pendahuluan: Gastritis merupakan salah satu gangguan saluran cerna yang ditandai dengan inflamasi mukosa lambung akibat berbagai faktor, termasuk sekresi asam lambung berlebih. *Proton Pump Inhibitor* (PPI) menjadi salah satu tata laksana gastritis karena mekanismenya yang efektif dalam menekan produksi asam lambung.

Tujuan: Untuk menelaah secara komprehensif terkait PPI dalam manajemen gastritis, mencakup sejarah, definisi, mekanisme kerja, klasifikasi, efektivitas sebagai monoterapi maupun kombinasi, serta potensi efek samping dan pencegahannya.

Metode: Penelitian menggunakan metode *literature review* dengan pendekatan kualitatif deskriptif. Artikel diperoleh dari PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar menggunakan kata kunci “proton pump inhibitor”, “PPI”, “gastritis”, “acid suppression therapy”, dan “mucosal healing”. Kriteria inklusi adalah artikel *full-text* berbahasa Indonesia atau Inggris yang dipublikasikan pada 5-10 tahun terakhir.

Hasil: PPI terbukti efektif menekan sekresi asam lambung secara irreversibel melalui penghambatan pompa $H^+/K^+-ATPase$. Sebagai monoterapi, PPI meningkatkan penyembuhan mukosa dan mengurangi gejala. Dalam kombinasi dengan agen lain seperti prokinetik, alginate, maupun H2RA, PPI memberikan kontrol gejala yang lebih baik, terutama pada kasus refrakter. Meski demikian, penggunaan jangka panjang berpotensi menimbulkan efek samping berupa hypomagnesemia hingga penyakit kardiovaskular.

Kesimpulan: PPI menjadi salah satu tata laksana gastritis dengan efektivitas tinggi baik sebagai monoterapi maupun kombinasi. Namun, pemantauan dan penggunaan yang bijak tetap diperlukan untuk mengurangi risiko efek samping jangka Panjang

Kata Kunci: Proton Pump Inhibitor, PPI, Gastritis, Acid suppression

Abstract

Introduction: Gastritis is a common gastrointestinal disorder characterized by inflammation of the gastric mucosa caused by various factors, including excessive gastric acid secretion. Proton Pump Inhibitors (PPIs) are widely used in the management of gastritis due to their effective mechanism in suppressing gastric acid production.

Objective: To comprehensively review the role of PPIs in the management of gastritis, including their history, definition, mechanism of action, classification, effectiveness as monotherapy or in combination, as well as potential adverse effects and their prevention.

Method: This study employed a literature review method with a descriptive qualitative approach. Articles were retrieved from PubMed, ScienceDirect, and Google Scholar using the keywords “proton pump inhibitor,” “PPI,” “gastritis,” “acid suppression therapy,” and “mucosal healing.” Inclusion criteria were *full-text* articles in Indonesian or English that published within the last 5–10 years.

Results: PPIs have been shown to effectively and irreversibly suppress gastric acid secretion by inhibiting the $H^+/K^+-ATPase$ pump. As monotherapy, PPIs enhance mucosal healing and alleviate symptoms. In combination with other agents such as prokinetics, alginates, or H2RAs, PPIs provide better symptom control, particularly in refractory cases. However, long-term use may be associated with adverse effects.

Conclusion: PPIs are an effective therapeutic option in the management of gastritis, both as monotherapy and in combination therapy. However, monitoring and prudent use are still necessary to reduce the risk of long-term side effects.

Keywords: Proton Pump Inhibitor, PPI, Gastritis, Acid suppression

Pendahuluan

Gastritis merupakan peradangan pada mukosa lambung yang dapat bersifat akut maupun kronis, dengan penyebab utama meliputi infeksi, non-infeksi, serta autoimun. Kondisi ini sering menimbulkan gejala seperti nyeri perut, mual, kembung, dan hilangnya nafsu makan (Rasheed *et al.*, 2025). Secara patofisiologi, gastritis terjadi akibat ketidakseimbangan antara faktor ofensif (seperti asam lambung, pepsin, infeksi *Helicobacter pylori*, dan penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid/NSAID) dengan faktor defensif (mukus, sekresi bikarbonat, prostaglandin, serta aliran darah mukosa). Dominasi faktor ofensif akan menyebabkan kerusakan lapisan pelindung lambung sehingga memicu inflamasi (Kuang *et al.*, 2024).

Gastritis sangat sering ditemukan secara global, dengan insiden diperkirakan mencapai 1,8 juta hingga 2,1 juta kasus setiap tahun. Di kawasan Asia Tenggara, jumlah kasus gastritis diperkirakan sekitar 583.635 ribu kasus per tahun dari total populasi yang ada (Suwindri *et al.*, 2021). Di Indonesia, prevalensi gastritis dilaporkan sebesar 40,8% dengan jumlah kasus mencapai 274.396 dari total populasi 238 juta jiwa. Studi endoskopi di Indonesia melaporkan 44,7% pasien menderita gastritis akut, dengan prevalensi di beberapa kota cukup tinggi, yaitu Medan 91,6%, Jakarta 50,0%, Denpasar 46,0%, Palembang 35,5%, Bandung 32,5%, Aceh 31,7%, dan Surabaya 31,2% (Sari *et al.*, 2024).

Seiring meningkatnya angka kejadian gastritis, *proton pump inhibitor* (PPI) menjadi terapi utama karena efektivitasnya dalam menekan produksi asam lambung. PPI telah terbukti menjadi agen yang aman dan efektif digunakan pada dispepsia, *gastroesophageal reflux disease* (GERD), tukak peptikum, serta eradikasi *Helicobacter pylori* (Rasheed *et al.*, 2025). Jika dibandingkan dengan agen sebelumnya seperti *histamine-2 receptor antagonists* (H₂RAs), analog prostaglandin, dan antikolinergik, PPI menunjukkan toleransi baik, keamanan tinggi, dan kemampuan menekan asam lambung (Begg *et al.*, 2023).

Meskipun efektif dan memiliki profil keamanan yang baik, PPI juga memiliki beberapa keterbatasan, seperti waktu paruh plasma yang pendek, kebutuhan dikonsumsi bersamaan dengan makanan, dan risiko munculnya gejala “breakthrough” pada malam hari (Rasheed *et al.*, 2025; Kuang *et al.*, 2024). Penggunaan jangka panjang juga dikaitkan dengan risiko seperti peningkatan risiko fraktur tulang, kerusakan ginjal, malabsorpsi vitamin dan mineral, serta komplikasi lainnya (Castellana *et al.*, 2021).

Dengan latar belakang tersebut, kajian komprehensif mengenai PPI dalam manajemen gastritis menjadi penting, meliputi sejarah perkembangannya, mekanisme kerja, klasifikasi, efektivitas sebagai monoterapi dan kombinasi, serta risiko efek samping dengan pencegahannya. Hal ini diharapkan dapat memberikan pemahaman yang lebih menyeluruh untuk mendukung penggunaan PPI secara rasional dan sesuai pedoman klinis.

Metode

Penelitian ini menggunakan metode *literature review* dengan pendekatan kualitatif deskriptif. Artikel ilmiah diperoleh melalui pencarian pada PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, dan Scopus dengan kata kunci “proton pump inhibitor”, “PPI”, “gastritis”, “acid suppression therapy”, dan “mucosal healing”. Kriteria inklusi meliputi artikel *full-text* berbahasa Indonesia atau Inggris 5-10 tahun terakhir yang membahas peran PPI dalam tata laksana gastritis. Artikel yang tidak relevan, hanya berupa abstrak, atau membahas PPI pada penyakit lain dikecualikan. Data yang terkumpul dianalisis secara kualitatif-deskriptif melalui proses reduksi, pengelompokan, dan penyajian narasi untuk menggambarkan sejarah perkembangan, mekanisme kerja, efektivitas sebagai monoterapi dan kombinasi, serta efek samping PPI beserta pencegahannya.

Hasil dan Pembahasan Sejarah

Tiga puluh tahun yang lalu GERD dianggap mengancam jiwa, tetapi pilihan pengobatannya terbatas. Sehingga, pengendalian sekresi asam lambung secara farmakologis sangat dibutuhkan untuk

mencegah efek samping yang serius dan meningkatkan kesehatan secara keseluruhan (Madhavi *et al.*, 2016).

PPI pertama, omeprazol, diciptakan pada tahun 1978 oleh perusahaan Swedia Aktiebolaget Hässle. Pada tahun 1988, Astra (sekarang AstraZeneca) diperkenalkan sebagai LOSEC di Eropa, dan pada tahun 1990, sebagai PRILOSEC di Amerika Serikat. Omeprazol menghadirkan strategi baru untuk mengobati penyakit yang berkaitan dengan refluks asam dan secara efektif menghambat sekresi asam. Losec merupakan produk farmasi terlaris di dunia pada tahun 1996, dan pada tahun 2004, obat ini telah digunakan untuk mengobati lebih dari 800 juta orang di seluruh dunia (Madhavi *et al.*, 2016). Ketika era PPI generasi kedua dimulai pada tahun 2000-an, menjadi jelas bahwa pengembangan PPI generasi kedua seperti rabeprazol dan esomeprazol menunjukkan ketergantungan genetik yang lebih sedikit, juga memiliki dampak yang signifikan terhadap aktivitas anti sekresi dan kemanjuran terapi PPI generasi pertama seperti omeprazol, lansoprazol, dan pantoprazol (Scarpignato *et al.*, 2020).

Penggunaan PPI telah meningkat di seluruh dunia sejak tahun 2010-an. Sejak saat itu, PPI berkembang menjadi terapi utama berbagai kondisi terkait asam lambung karena menawarkan penekanan asam yang lebih efektif, keamanan tinggi, dan toleransi yang baik dibandingkan obat sebelumnya, seperti H₂RAs, analog prostaglandin, maupun antikolinergik. Hingga tahun 2015, enam jenis PPI telah disetujui oleh FDA, dan penggunaannya semakin meluas (Scarpignato *et al.*, 2020; Strand *et al.*, 2017). Meski terbukti aman selama dua dekade awal penggunaannya, pemakaian PPI menjadi sangat luas dan PPI sering kali digunakan secara berlebihan dan disalahgunakan kemudian menimbulkan perhatian mengenai potensi efek samping jangka pendek maupun jangka panjang, sehingga pemahaman komprehensif tentang farmakokinetik, farmakodinamik, serta tantangan klinisnya tetap menjadi isu penting dalam praktik medis (Strand *et al.*, 2017).

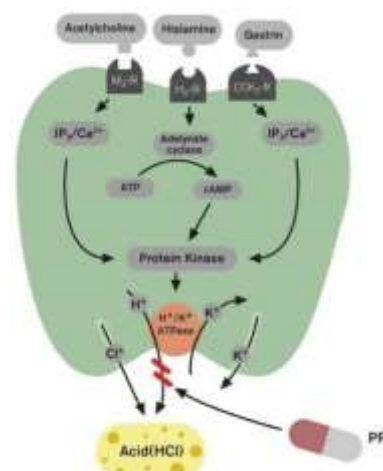
Definisi

PPI adalah kelompok obat yang bekerja menghambat sekresi asam lambung dengan cara mengikat pompa proton H⁺/K⁺-ATPase pada membran kanalikulus sel parietal secara irreversibel. Obat ini diberikan dalam bentuk *prodrug* (basa lemah tidak aktif) yang kemudian akan teraktivasi di lingkungan asam kanal sekretori lambung (Helgadottir & Bjornsson, 2019; Morris & Nighot, 2023).

Mekanisme Kerja

Lambung secara fisiologis mempertahankan pH rendah untuk membantu pencernaan makanan dan melindungi tubuh dari patogen. pH ini dijaga melalui sekresi asam klorida (HCl) yang diproduksi oleh sel parietal. Ion H⁺ diproduksi dari disosiasi H₂CO₃ dan dipompa ke lumen lambung oleh pompa H⁺/K⁺-ATPase (Morris & Nighot, 2023). Oleh karena itu, pompa ini merupakan target utama regulasi sekresi asam lambung.

Proses sekresi H⁺ dikendalikan oleh tiga jenis reseptor yang bekerja secara sinergis, yaitu reseptor muskarinik M₃ yang diaktifkan oleh asetilkolin (ACh) dari saraf vagus, reseptor H₂ yang diaktifkan oleh histamin dari sel *enterochromaffin-like* (ECL), serta reseptor CCK₂ yang diaktifkan oleh gastrin dari sel G. Aktivasi ketiga reseptor ini secara bersamaan akan meningkatkan produksi asam lambung (Helgadottir & Bjornsson, 2019).



Gambar 1. Mekanisme kerja PPI (Helgadottir & Bjornsson, 2019)

Agar tidak terjadi sekresi berlebihan, tubuh memiliki mekanisme umpan balik

negatif. Bila keasaman intragastrik terlalu tinggi, sel D akan melepaskan somatostatin yang menghambat pelepasan gastrin dan histamin, sehingga sekresi HCl berkurang (Helgadottir & Bjornsson, 2019). Dengan sistem regulasi ini, sekresi asam lambung tetap seimbang sesuai kebutuhan tubuh.

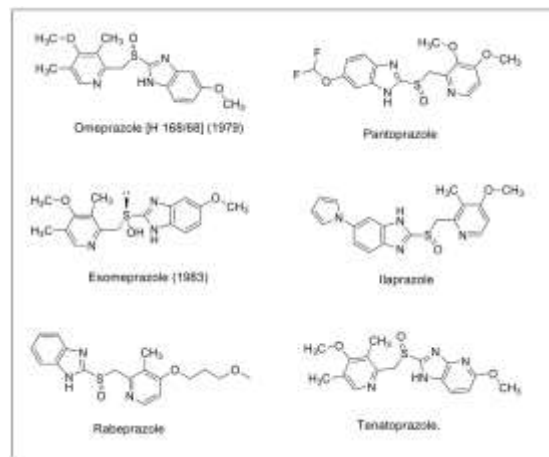
Namun, bila mekanisme alami ini tidak cukup, seperti pada gastritis. Obat-obatan PPI dapat digunakan untuk mengontrol sekresi asam berlebih. PPI merupakan basa lemah yang bekerja sebagai *prodrug*. Obat ini akan terakumulasi di lingkungan asam, terutama di kanal sekretori sel. Keasaman ini penting karena PPI akan teraktivasi dalam suasana asam untuk dapat bekerja. Lingkungan asam ini memicu konversi PPI menjadi bentuk aktifnya, yaitu *sulfenamide*. Setelah diaktifkan, PPI akan berikatan dengan residu *cysteine* pada H^+/K^+ -ATPase. Ikatan ini bersifat kovalen irreversibel, sehingga aktivitas pompa proton terhambat secara langsung (Helgadottir & Bjornsson, 2019; Morris & Nighot, 2023).

Menariknya, lokasi ikatan PPI dengan *cysteine* dapat bervariasi antar jenis PPI, sehingga menghasilkan perbedaan sifat farmakodinamik masing-masing obat (Morris & Nighot, 2023). Selain itu, PPI hanya menonaktifkan pompa proton yang sedang aktif, sehingga efektivitas maksimal dicapai ketika obat dikonsumsi sebelum makan, saat sebagian besar pompa terstimulasi. Melalui ikatan irreversibel tersebut, PPI mampu menekan sekresi asam lambung dalam jangka waktu lama, meskipun waktu paruh obat relatif singkat (Morris & Nighot, 2023).

Klasifikasi

Proton Pump Inhibitor (PPI) adalah kelas obat yang berfungsi sebagai *prodrug*, artinya obat ini baru menjadi aktif setelah mengalami protonasi di lingkungan asam (Lemmens *et al.*, 2025). Setelah diserap, PPI akan terkumpul di dalam tubulus sekretori sel parietal lambung yang sangat asam. Di sana, obat ini diubah menjadi bentuk aktif yang kemudian berikatan secara kovalen dan ireversibel dengan enzim H^+/K^+ ATPase, atau yang dikenal sebagai pompa proton (Lemmens *et al.*, 2025). Proses ini secara efektif menghambat langkah terakhir dari

sekresi asam lambung (Lemmens *et al.*, 2025). Berdasarkan perkembangannya, PPI dapat diklasifikasikan ke dalam beberapa generasi. Generasi pertama mencakup omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, dan rabeprazol (Condur *et al.*, 2025). Selanjutnya, generasi kedua terdiri dari esomeprazol, dexlansoprazol, dan tenatoprazol, sementara ilaprazol dikategorikan sebagai PPI generasi baru yang menunjukkan hasil klinis yang menjanjikan (Condur *et al.*, 2025).



Gambar 2. Struktur Molekular PPI
(Madhavi *et al.*, 2016)

Perbedaan mendasar di antara berbagai jenis PPI juga terletak pada jalur metabolismenya di hati, yang terutama melibatkan enzim sitokrom P450 2C19 (CYP2C19) dan, pada tingkat yang lebih rendah, CYP3A4 (Lemmens *et al.*, 2025). Ketergantungan pada enzim CYP2C19 bervariasi antar-PPI, dengan urutan dari yang paling dependen hingga yang paling tidak dependen adalah omeprazol > esomeprazol > pantoprazol > lansoprazol > rabeprazol (Lemmens *et al.*, 2025). Karena aktivitas CYP2C19 ditentukan oleh polimorfisme genetik, efektivitas PPI yang sangat dependen pada enzim ini dapat bervariasi antar individu (Condur *et al.*, 2025). Selain kelas PPI, kini telah dikembangkan kelas obat alternatif yang disebut *Potassium-Competitive Acid Blockers* (P-CABs), seperti vonoprazan, fexuprazan, dan tegoprazan (Ahmed *et al.*, 2025). Berbeda dengan PPI, P-CABs menawarkan mekanisme kerja yang berbeda, yaitu menghambat pompa proton secara langsung dan reversibel, yang memberikan onset kerja lebih cepat dan durasi

penekanan asam yang lebih lama (Ahmed *et al.*, 2025).

Efektivitas dan Penggunaan PPI sebagai Monoterapi

Efikasi PPI untuk gastritis cukup baik dan dianggap sebagai pilihan pengobatan yang efektif. Studi menunjukkan bahwa PPI, termasuk dosis rendah, dapat meningkatkan penyembuhan mukosa dan mengurangi gejala GI terkait gastritis. PPI bekerja dengan menghambat sekresi asam lambung secara irreversibel, sehingga membantu mucosal healing dan mengurangi iritasi pada lambung (Kim *et al.*, 2023).

PPI merupakan terapi lini pertama untuk pengobatan gastritis dan GERD karena kemampuannya menekan sekresi asam lambung secara efektif. Cara pemberian PPI harus dilakukan dengan benar untuk memastikan efektivitas terapi. Semua bentuk sediaan generik, baik kapsul maupun tablet, harus ditelan utuh tanpa dibelah, dihancurkan, atau dikunyah. Namun, untuk pasien yang mengalami kesulitan menelan, kapsul omeprazol, lansoprazol, dan esomeprazol dapat dibuka dan isinya ditaburkan pada jus apel, lalu segera ditelan tanpa disimpan. Waktu pemberian juga harus diperhatikan, di mana omeprazol sebaiknya diberikan 30–60 menit sebelum makan, esomeprazol minimal 60 menit sebelum makan, dan lansoprazol sebelum makan meskipun tidak disebutkan rentang menit spesifik. Pantoprazol dapat diminum dengan atau tanpa makanan, sedangkan rabeprazol sebaiknya diminum setelah makan untuk terapi ulkus duodenum dan bersama makanan untuk eradikasi *Helicobacter pylori*, sementara indikasi lainnya boleh diberikan dengan atau tanpa makanan (Kheloussi, 2017).

Untuk dosis dan durasi terapi sebagai pengobatan tunggal gastritis atau GERD, seluruh PPI memiliki efektivitas yang setara. Rekomendasi terapi awal adalah dosis standar sekali sehari selama 8 minggu. Contohnya, omeprazol diberikan 20 mg sekali sehari, lansoprazol 30 mg sekali sehari, esomeprazol 20 mg sekali sehari, dan rabeprazol 20 mg sekali sehari. Penggunaan pantoprazol pada kondisi GERD tidak direkomendasikan (Kheloussi, 2017).

Efektivitas dan Penggunaan PPI sebagai Terapi Kombinasi dengan Anti-Gastritis Lainnya

Penggunaan PPI tidak jarang dikombinasikan dengan agen anti-gastritis lain untuk memperoleh efek terapi yang lebih optimal, terutama pada kondisi dengan sekresi asam berlebih atau respon yang kurang terhadap monoterapi. Kombinasi ini dapat meningkatkan kontrol gejala, mempercepat penyembuhan mukosa, serta menurunkan risiko kekambuhan. Beberapa studi telah mengevaluasi efektivitas kombinasi PPI dengan berbagai agen, baik yang bekerja melalui penghambatan sekresi asam maupun perlindungan mukosa. Ringkasan efektivitas PPI dalam terapi kombinasi dengan anti-gastritis tersebut dapat dilihat pada **Tabel 1**

Berdasarkan bukti dari berbagai *systematic review* dan *meta-analysis* yang telah disajikan pada table di atas, kombinasi PPI dengan agen tambahan menunjukkan potensi peningkatan efektivitas dalam pengelolaan GERD maupun kondisi terkait. Kombinasi PPI dengan domperidone terbukti lebih efektif dibandingkan PPI saja dalam mengurangi gejala global GERD, termasuk *heartburn*, frekuensi dan durasi refluks, serta peningkatan signifikan pH oesofagus. Peran domperidone dalam memperbaiki motilitas gastrointestinal dapat melengkapi mekanisme kerja PPI. Efek samping yang muncul relatif ringan dan tidak berbeda bermakna dengan PPI tunggal, sehingga kombinasi ini aman digunakan pada pasien dengan gejala persisten (Zamani *et al.*, 2022).

Kombinasi PPI dengan alginat juga menunjukkan perbaikan skor gejala refluks, seperti *heartburn*, regurgitasi, serta jumlah hari bebas *heartburn*. Walaupun perbedaan tidak signifikan secara statistik, efek protektif alginat dalam membentuk lapisan pelindung di atas isi lambung dapat berkontribusi terhadap penurunan refluks. Keamanan tetap terjaga karena efek samping ringan dan tidak berbeda dengan kelompok kontrol (Xu & Zhuang, 2024).

Pada kombinasi PPI dengan prokinetik, manfaat yang diperoleh cukup konsisten, baik pada pasien refrakter maupun non-refrakter, dengan perbaikan gejala global GERD yang lebih baik dibandingkan PPI



tunggal. Efek positif terlihat pada berbagai jenis prokinetik, terutama jika terapi diberikan ≥ 4 minggu, meskipun peningkatan kualitas hidup pasien tidak signifikan. Tingkat *adverse events* juga serupa dengan PPI tunggal, sehingga dapat dianggap aman (Jung *et al.*, 2021).

Selain itu, strategi PPI dua kali sehari ditambah H₂RAs malam hari efektif dalam mengurangi *nocturnal acid breakthrough* (NAB) dan meningkatkan kontrol pH intragastrik, khususnya pada pasien dengan refluks berat atau *Barrett's esophagus*. Namun, kontrol pH siang hari relatif tidak berubah, dan penggunaan jangka panjang dapat memunculkan toleransi terhadap H₂RAs. Karena itu, kombinasi ini lebih tepat dipertimbangkan pada pasien dengan refluks malam yang sulit dikendalikan (Katz & Tutuian, 2001).

Tidak kalah penting adalah aspek lama penggunaan PPI. Sebagian besar studi menunjukkan bahwa durasi terapi minimal 2–4 minggu diperlukan untuk memperoleh efek klinis yang bermakna, terutama dalam hal penyembuhan mukosa dan pengendalian gejala. Pada terapi kombinasi dengan prokinetik, durasi ≥ 4 minggu terbukti lebih efektif. Namun, penggunaan jangka panjang (>8 –12 minggu) perlu mendapat perhatian karena risiko potensial, seperti hipomagnesemia, defisiensi vitamin B12, peningkatan risiko infeksi gastrointestinal, hingga kemungkinan fraktur tulang. Oleh karena itu, meskipun kombinasi terapi PPI dengan agen lain dapat meningkatkan efektivitas, evaluasi berkala tetap penting untuk menyeimbangkan antara manfaat **jangka pendek dan potensi risiko jangka panjang**.

Efek Samping dan Pencegahan

Secara umum PPI memiliki profil keamanan yang sangat baik dan sudah biasa digunakan sebagai lini pertama untuk gangguan-gangguan terkait asam lambung. Namun, dalam beberapa tahun terakhir, terdapat kekhawatiran yang meningkat mengenai tingginya angka peresepan dan penggunaan PPI dalam jangka waktu yang panjang (Gommers *et al.*, 2022). Asupan PPI telah dikaitkan dengan beberapa efek samping yang serius, antara lain:

1. **Hipomagnesemia**
Hipomagnesemia yang diinduksi oleh PPI dikaitkan dengan keluhan klinis berupa kelelahan, kram otot, dan aritmia. Pada umumnya, efek samping ini terjadi selama penggunaan obat jangka panjang (>1 tahun). Hal ini karena tubuh pada awalnya mampu mengkompensasi melalui peningkatan reabsorpsi ginjal, tetapi jika defisit usus berlanjut maka cadangan tubuh menipis dan memunculkan keluhan klinis. Obat PPI menurunkan sekresi asam lambung sehingga meningkatkan pH usus. pH yang semakin basa ini akan mengganggu kelarutan Mg^{2+} dan menurunkan ketersediaannya untuk diserap. Selain itu, PPI dalam jangka panjang juga dapat menyebabkan perubahan flora usus atau disbiosis yang diduga berkontribusi terhadap penurunan penyerapan Mg^{2+} (Gommers *et al.*, 2022).
2. **Defisiensi Vitamin B12 dan Zat Besi**
Penggunaan PPI dapat menurunkan keasaman lambung, yang berperan penting dalam melepaskan vitamin B12 dari protein makanan agar bisa berikatan dengan faktor intrinsik. Zat besi non-heme, seperti pada sayuran, dan makanan nabati lainnya juga memerlukan suasana asam agar tetap larut. Penggunaan PPI dapat menurunkan keasaman lambung sehingga menurunkan pelepasan B12 dan kelarutan Fe (Perry *et al.*, 2020).
3. **Defisiensi Vitamin B12 dan Zat Besi**
Penggunaan PPI dapat menurunkan keasaman lambung, yang berperan penting dalam melepaskan vitamin B12 dari protein makanan agar bisa berikatan dengan faktor

Tabel 1. Ringkasan studi terkait efektivitas PPI dalam Terapi Kombinasi

Aspek	Temuan Utama	Cara Penggunaan	Jumlah Studi dan Pasien	Efek Samping	Penulis
Kombinasi PPI + Domperidon	Kombinasi PPI + domperidon lebih efektif daripada PPI saja dalam mengurangi gejala global GERD, termasuk <i>heartburn</i> , frekuensi refluk, dan durasi refluk. <i>Oesophageal</i> pH meningkat signifikan.	Domperidon dosis bervariasi (0.3–10 mg/kg/dosis, 2–3 kali sehari) ditambahkan ke PPI (omeprazol, atau pantoprazol) dengan durasi 2 minggu–12 minggu, tergantung studi.	11 RCTs, total 841 pasien (419 PPI+Domperidon, 422 PPI saja)	Tidak ada peningkatan signifikan pada efek samping dibanding PPI saja (<i>diarrhea</i> , <i>dysactorrhea</i> , <i>headache</i> , mual/muntah, kelelahan/pusing).	Zamani <i>et al.</i> , 2022 (<i>Systematic Review & Meta-Analysis</i>)
Kombinasi PPI + Alginate	PPIs + alginate meningkatkan skor <i>heartburn</i> , HRDQ <i>heartburn</i> , skor refluk, skor regurgitasi, dan jumlah hari bebas <i>heartburn</i> dibanding PPIs saja, tetapi tidak signifikan secara statistik; tidak ada peningkatan efek samping	PPI (Omeprazol 20 mg / Esomeprazol 20–40 mg / <i>self-administered</i> PPI sesuai rutinitas) 1x sehari; Alginate (Allod G 30 mL / Laminar G 20 mL / Gaviscon DA Peppermint 10–20 mL) 3–4x sehari, 1–4 minggu sesuai studi	4 RCTs, total 608 pasien (E/C: 308/300)	Ringan; tidak ada efek serius; kejadian efek samping tidak berbeda signifikan antara kombinasi dan PPI saja	Xu and Zhuang (2024) (<i>Systematic Review & Meta-Analysis</i>)
Kombinasi PPI + Prokinetik	Kombinasi PPI + prokinetik lebih efektif daripada PPI saja dalam meningkatkan perbaikan gejala global GERD. Efek positif konsisten pada berbagai jenis prokinetik, refrakten/non-refrakten, dan etnis. Perbaikan signifikan terlihat bila terapi ≥ 4 minggu. Tidak ada peningkatan signifikan pada skor kualitas hidup.	PPI + prokinetik (mosapride, domperidon, revexaprid, acotiamide) sesuai studi; durasi ≥ 4 minggu lebih efektif.	16 RCT, total 1446 pasien (PPI+Prokinetik: 719; PPI: 727)	<i>Adverse Events</i> : 7,9% pada PPI+prokinetik vs 9,2% PPI saja; tidak ada perbedaan signifikan; prokinetik tertentu tidak terkait <i>Adverse Events</i> spesifik	Jung <i>et al.</i> (2021) (<i>Systematic Review & Meta-Analysis</i>)
PPI 2x/hari + H2RA malam	Lebih efektif dibanding PPI saja dalam mengurangi <i>nocturnal acid breakthrough</i> (NAB) dan meningkatkan kontrol pH intragastrik, terutama pada pasien dengan <i>Barrett's esophagus</i> atau refluk berat; kontrol pH siang hari tidak banyak berubah	PPI 20 mg 2x/hari (pagi & makan malam) + Ranitidine 150–300 mg malam hari; durasi ≥ 4 minggu (sesuai studi)	11–20 pasien (<i>cross-over</i> dan laporan kasus)	Jarang; toleransi H2RA malam mungkin muncul setelah penggunaan lama; efek pH siang hari minimal	Katz and Tubian (2001) (<i>Systematic Review & Meta-Analysis</i>)

intrinsik. Zat besi non-heme, seperti pada sayuran, dan makanan nabati lainnya juga memerlukan suasana asam agar tetap larut. Penggunaan PPI dapat menurunkan keasaman lambung sehingga menurunkan pelepasan B12 dan kelarutan Fe (Perry *et al.*, 2020).

- Defisiensi Vitamin B12 dan Zat Besi
Penggunaan PPI dapat menurunkan keasaman lambung, yang berperan penting dalam melepaskan vitamin B12 dari protein makanan agar bisa berikatan dengan faktor intrinsik. Zat besi non-heme, seperti pada sayuran, dan makanan nabati lainnya juga memerlukan suasana asam agar tetap larut. Penggunaan PPI dapat menurunkan keasaman lambung sehingga menurunkan pelepasan B12 dan kelarutan Fe (Perry *et al.*, 2020).

- Risiko Patah Tulang
Penggunaan PPI memicu terjadinya hipoklorhidria kronis yang menyebabkan absorpsi kalsium berkurang, sehingga tulang menjadi lebih rapuh. Selain itu, PPI juga berisiko mengganggu fungsi osteoklas karena sama-sama memiliki pompa $H^+/K^+-ATPase$ (Perry *et al.*, 2020).
- Penyakit Ginjal
Efek samping penggunaan PPI dikaitkan dengan reaksi hipersensitivitas obat yang mencetuskan nefritis interstisial akut yang dapat berlanjut menjadi jaringan parut interstisial dan atrofi tubulus sehingga memicu atau mempercepat terjadinya penyakit ginjal kronis. Lebih dari sebagian pasien yang menderita nefritis interstisial akut yang diinduksi PPI tidak

pulih sepenuhnya sehingga risiko penyakit ginjal kronis meningkat bila paparan berlanjut (Yibirin *et al.*, 2021).

7. Penyakit Kardiovaskular

Hipomagnesemia akibat PPI dapat memperpanjang QT dan memicu aritmia. Selain itu, PPI berinteraksi dengan clopidogrel melalui enzim CYP2C19 sehingga menurunkan efektivitas clopidogrel dan meningkatkan risiko trombosis (Yibirin *et al.*, 2021).

Efek samping di atas dapat dicegah dengan penggunaan PPI hanya jika memiliki indikasi yang jelas dan dengan menggunakan dosis terendah efektif (Yibirin *et al.*, 2021). Jika pasien membutuhkan terapi jangka panjang, maka dokter perlu memantau kadar magnesium, vitamin B12 dan besi dalam tubuh terutama bila ada gejala yang muncul. Apabila hipomagnesemia ini sudah terjadi, maka dapat diberikan suplementasi magnesium, besi atau vitamin B12. Bila kondisi tidak membaik, hentikan penggunaan PPI (Gommers *et al.*, 2022).

Kesimpulan

Kajian literatur ini menegaskan bahwa PPI memiliki peran penting dalam tata laksana gastritis, terutama melalui kemampuannya menekan sekresi asam lambung secara efektif sehingga mendukung proses penyembuhan mukosa. Mekanisme kerja PPI yang bersifat irreversibel terhadap pompa proton pada sel parietal menjadikannya terapi lini pertama dalam mengatasi gejala gastritis dan mencegah kerusakan mukosa lebih lanjut. Selain sebagai monoterapi, kombinasi PPI dengan agen lain seperti prokinetik, alginat, atau antagonis reseptor H₂ dapat meningkatkan efektivitas terutama pada pasien dengan gejala refrakter atau gastritis kronis. Namun, lama penggunaan tetap menjadi faktor penting yang perlu diperhatikan, mengingat terapi jangka panjang dapat menimbulkan efek samping seperti gangguan elektrolit, defisiensi nutrisi, dan risiko komplikasi sistemik lain. Oleh karena itu, PPI harus diberikan dengan indikasi yang tepat, dosis terendah efektif, serta evaluasi berkala untuk menyeimbangkan manfaat dan risiko.

Saran dari penelitian ini adalah perlunya penelitian lebih lanjut yang membandingkan efektivitas berbagai kombinasi PPI dengan agen lain dalam konteks gastritis, serta penelitian jangka panjang mengenai keamanan penggunaan PPI. Di sisi klinis, edukasi pasien terkait cara penggunaan yang benar dan pentingnya monitoring rutin juga perlu ditekankan, agar manfaat terapi dapat diperoleh secara optimal tanpa meningkatkan risiko komplikasi.

RUJUKAN

- Begg, M., Tarhuni, M., Fotso, M. N., Gonzalez, N. A., Sanivarapu, R. R., Osman, U., . . . Khan, S. (2023). Comparing the safety and efficacy of proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists in the management of patients with peptic ulcer Disease: a Systematic review. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.44341>
- Castellana, C., Pecere, S., Furnari, M., Telese, A., Matteo, M. V., Haidry, R., & Eusebi, L. H. (2021). Side effects of long-term use of proton pump inhibitors: practical considerations. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. <https://doi.org/10.20452/pamw.15997>
- Gommers, L., Hoenderop, J., & De Baaij, J. (2022). Mechanisms of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *Acta Physiologica (Oxford, England)*, 235. <https://doi.org/10.1111/apha.13846>
- Helgadottir, H., & Bjornsson, E. S. (2019). Problems Associated with Deprescribing of Proton Pump Inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(21), 5469. <https://doi.org/10.3390/ijms20215469>
- Jung, D. H., Huh, C. W., Lee, S. K., Park, J. C., Shin, S. K., & Lee, Y. C. (2021). A systematic review and meta-analysis of randomized control trials: Combination treatment with proton pump inhibitor plus prokinetic for gastroesophageal reflux disease.



- Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 27(2), 165–175. <https://doi.org/10.5056/jnm20161>
- Kuang, W., Xu, J., Xu, F., Huang, W., Majid, M., Shi, H., . . . Hu, X. (2024). Current study of pathogenetic mechanisms and therapeutics of chronic atrophic gastritis: a comprehensive review. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fcell.2024.1513426>
- Katz, P. O., & Tutuian, R. (2001). Histamine receptor antagonists, proton pump inhibitors and their combination in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 15(3), 371–384. <https://doi.org/10.1053/bega.2001.0185>
- Kim, J. H., Jung, H. Y., Yoo, I. K., Park, S. Y., Kim, J. G., Sung, J. K., ... & Lee, S. W. (2023). Evaluation of the efficacy and safety of DW1903 in patients with gastritis: a randomized, double-blind, noninferiority, multicenter, phase 3 study. *Gut and liver*, 18(1), 70.
- Kheloussi, S. (2017). Appropriate Use and Safety Concerns of Proton Pump Inhibitors. *US Pharm*, 42, 38–42.
- Madhavi, Y., & Baliram, G. N. (2016). Proton pump inhibitors: A brief overview of discovery, chemistry and process development. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 7(6), 2180–2195.
- Morris, N., & Nighot, M. (2023). Understanding the health risks and emerging concerns associated with the use of long-term proton pump inhibitors. *Bulletin of the National Research Centre/Bulletin of the National Research Center*, 47(1). <https://doi.org/10.1186/s42269-023-01107-9>
- Nasser, S. C., Slim, M., Nassif, J. G., & Nasser, S. M. (2015). Influence of proton pump inhibitors on gastritis diagnosis and pathologic gastric changes. *World Journal of Gastroenterology*, 21(15), 4599–4606. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i15.4599>
- Olbe, L., Carlsson, E., & Lindberg, P. (2003). A proton-pump inhibitor expedition: the case histories of omeprazole and esomeprazole. *Nature reviews. Drug discovery*, 2(2), 132–139. <https://doi.org/10.1038/nrd1010>
- Perry, I., Sonu, I., Scarpignato, C., Akiyama, J., Hongo, M., & Vega, K., 2020. Potential proton pump inhibitor–related adverse effects. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1481. <https://doi.org/10.1111/nyas.14428>
- Rasheed, S. A. A., Afroz, A. T., Sajjad, A. S. T., & Ahmad, S. R. R. (2025). Gastritis: Etiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *environment*, 11, 15.
- Sari, I. D., Savitri, F., Widiyanto, R., & Yuanto, A. P. (2024). Pengetahuan masyarakat tentang penyakit gastritis di wilayah Kelurahan Gedong Jakarta Timur. *Jurnal Farmasi IKIFA*, 3(1), 137–143.
- Suwindri, S., Tiranda, Y., & Ningrum, W. a. C. (2021). Faktor Penyebab Kejadian Gastritis di Indonesia : Literature Review. *JKM Jurnal Keperawatan Merdeka*, 1(2), 209–223. <https://doi.org/10.36086/jkm.v1i2.1004>
- Strand, D. S., Kim, D., & Peura, D. A. (2016). 25 years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive review. *Gut And Liver*, 11(1), 27–37. <https://doi.org/10.5009/gnl15502>
- Scarpignato, C., Hongo, M., Wu, J. C. Y., Lottrup, C., Lazarescu, A., Stein, E., & Hunt, R. H. (2020). Pharmacologic treatment of GERD: Where we are now, and where are we going? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1482(1), 193–212. <https://doi.org/10.1111/nyas.14473>
- Xu, X., & Zhuang, P. (2024). A meta-analysis of PPIs plus alginate versus PPIs alone for the treatment of GERD. *Journal of Voice*.



JURNAL ILMIAH ILMU KESEHATAN

Jln. Swakarsa III No. 10-13 Grisak Kekalik Mataram-NTB.Tlp/Fax. (0370) 638760

- <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2024.02.011>
- Yibirin, M., De Oliveira, D., Valera, R., Plitt, A., & Lutgen, S. (2021). Adverse Effects Associated with Proton Pump Inhibitor Use. *Cureus*, 13. <https://doi.org/10.7759/cureus.12759>
- Zamani, N. F., Sjahid, A. S., Kamauzaman, T. H. T., Lee, Y. Y., & Islam, M. A. (2022). Efficacy and Safety of Domperidone in Combination with Proton Pump Inhibitors in Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Journal of Clinical Medicine*, 11(18), 5268. <https://doi.org/10.3390/jcm11185268>