

PERBANDINGAN PERBAIKAN GEJALA DISPEPSIA NON-BAKTERIAL PADA PASIEN YANG MENDAPATKAN PPI DAN ANTAGONIS RESEPTOR H2 : *SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW*

Dzulfikar Fatih¹, I Dewa Agung Kanda Awidya Rama², Megisya Usmi Wabrieni Muharomah³, Yurin Esterina Marteti⁴, Yohanes Deco Alexandro Relia⁵, Alex Sander Siahaan⁶

^{1,2,3,4,5,6*} Program Studi Kedokteran Program Sarjana, Fakultas Kedokteran, Universitas Palangka Raya, Indonesia, 73112

Corresponding author: awidyarama@gmail.com

Info Artikel

Sejarah artikel
Diterima : 07.01.2026
Disetujui : 16.01.2026
Dipublikasi : 28.02.2026

Kata Kunci : Antagonis Reseptor H2, Dispepsia Fungsional, Proton Pump Inhibitor

Abstrak

Dispepsia non-bakterial merupakan gangguan gastrointestinal dengan prevalensi tinggi yang menunjukkan heterogenitas patofisiologis substansial, memerlukan pendekatan terapeutik optimal berbasis *evidens* kontemporer untuk mencapai *outcome* klinis maksimal. Tujuan: Menganalisis secara sistematis bukti ilmiah komparatif mengenai efikasi klinis, kecepatan onset kerja, durasi perbaikan gejala, dan profil keamanan *proton pump inhibitors* dibandingkan antagonis reseptor histamin-2 dalam manajemen dispepsia non-bakterial. Metode: *Systematic literature review* komprehensif melalui basis data elektronik PubMed, Scopus, Science Direct, dan Google Scholar dengan rentang waktu publikasi 2021-2024 menggunakan kriteria inklusi ketat serta penilaian kualitas metodologis terstruktur. Hasil: Sepuluh studi berkualitas tinggi memenuhi kriteria inklusi menunjukkan tingkat respons terapeutik ekuivalen berkisar 30-60% tanpa diferensiasi superioritas absolut. Antagonis reseptor H2 memperlihatkan profil keamanan jangka panjang yang superior dengan tolerabilitas lebih baik, sementara *proton pump inhibitors* memberikan onset ameliorasi gejala lebih akselerasi namun berpotensi menginduksi komplikasi sistemik pada penggunaan berkepanjangan. Kesimpulan: Personalisasi terapi berdasarkan stratifikasi patofisiologis dan sub tipe klinis esensial untuk optimalisasi *outcome* pasien, dengan pendekatan *step-down therapy* sebagai strategi terapeutik rasional.

Comparison Of Improvement Of Non-Bacterial Dyspepsia Systems In Patients Receiving PPI And H2 Receptor Antagonists : Systematic Literature Review

Abstrak

Non-bacterial dyspepsia represents a high-prevalence gastrointestinal disorder demonstrating substantial pathophysiological heterogeneity, necessitating optimal therapeutic approaches based on contemporary evidence to achieve maximal clinical outcomes. Objective: To systematically analyze comparative scientific evidence regarding clinical efficacy, onset of action speed, symptom improvement duration, and safety profiles of proton pump inhibitors compared to histamine-2 receptor antagonists in non-bacterial dyspepsia management. Methods: Comprehensive systematic literature review through electronic databases including PubMed, Scopus, Science Direct, and Google Scholar spanning publication period 2021-2024 utilizing stringent inclusion criteria and structured methodological quality assessment. Results: Ten high-quality studies meeting inclusion criteria demonstrated equivalent therapeutic response rates ranging 30-60% without absolute superiority differentiation. Histamine-2 receptor antagonists exhibited superior long-term safety profiles with better tolerability, while proton pump inhibitors provided faster symptom amelioration onset but potentially induced systemic complications during prolonged utilization. Conclusion: Therapy personalization based on pathophysiological stratification and clinical subtypes is

essential for patient outcome optimization, with step-down therapy approach as rational therapeutic strategy.

Keyword : *Functional Dyspepsia, Proton Pump Inhibitor, Histamine-2 Receptor Antagonist*

Pendahuluan

Gangguan dispepsia fungsional merupakan salah satu keluhan gastrointestinal tersering yang ditemukan dalam praktik klinis, dengan prevalensi global mencapai 10-40% dari populasi umum dan memberikan beban signifikan terhadap kualitas hidup pasien serta sistem pelayanan kesehatan (Mahadeva & Ford, 2021). Dispepsia non-bakterial, yang tidak berkaitan dengan infeksi *Helicobacter pylori*, menunjukkan karakteristik gejala berupa nyeri atau rasa tidak nyaman pada epigastrium, cepat kenyang, kembung, mual, dan sensasi terbakar yang persisten. Patofisiologi kondisi ini melibatkan mekanisme kompleks seperti hipersensitivitas viseral, gangguan motilitas gastroduodenal, disfungsi akomodasi lambung, serta peningkatan sekresi asam lambung yang berkontribusi terhadap manifestasi klinis berkelanjutan (Talley & Ford, 2022). Pendekatan terapi farmakologis untuk dispepsia non-bakterial terutama berfokus pada supresi asam lambung menggunakan dua kelas obat utama, yakni *proton pump inhibitors* dan antagonis reseptor histamin-2, yang keduanya memiliki mekanisme kerja berbeda dalam menghambat produksi asam gaster namun efektivitas komparatifnya masih menjadi perdebatan dalam literatur medis kontemporer.

Proton pump inhibitors bekerja dengan menghambat secara ireversibel enzim H⁺/K⁺-ATPase pada sel parietal lambung, menghasilkan supresi asam yang lebih poten dan durasi kerja lebih panjang dibandingkan antagonis reseptor H2 yang bersifat kompetitif dalam memblokir reseptor histamin pada membran basolateral sel parietal (Moayyedi *et al.*, 2022). Berbagai uji klinis terdahulu menunjukkan bahwa PPI memberikan efikasi superior dalam penyembuhan lesi mukosa esofagus dan perbaikan gejala refluks gastroesofageal, namun data mengenai keunggulannya pada dispepsia fungsional non-bakterial masih inkonsisten dan memerlukan sintesis bukti yang lebih sistematis. Studi kohort menunjukkan bahwa meskipun PPI memberikan onset perbaikan gejala lebih cepat, antagonis reseptor H2 memiliki profil keamanan jangka panjang yang lebih baik dengan risiko efek samping minimal seperti takifilaksis yang dapat diatasi dengan strategi dosis intermiten (Black *et al.*, 2022). Penelitian meta-analisis sebelumnya lebih banyak mengeksplorasi perbandingan kedua agen pada kondisi penyakit refluks gastroesofageal dan tukak peptikum, sementara evidens spesifik untuk dispepsia fungsional tanpa komponen infeksi bakteri masih terfragmentasi dan belum tersintesis secara komprehensif dalam tinjauan sistematis terkini (Pittayanon *et al.*, 2022).

Gap penelitian yang teridentifikasi adalah minimnya *systematic literature review* yang secara khusus membandingkan efektivitas klinis PPI versus antagonis reseptor H2 dalam memperbaiki

spektrum gejala dispepsia non-bakterial, dengan mempertimbangkan parameter *outcome* seperti remisi gejala, kecepatan perbaikan, durasi terapi optimal, dan profil keamanan jangka pendek maupun panjang. *Novelty* dari penelitian ini terletak pada sintesis bukti terkini dari uji klinis berkualitas tinggi yang menggunakan kriteria diagnostik Roma IV untuk dispepsia fungsional, serta analisis komparatif berbasis subgrup berdasarkan fenotip klinis pasien dan karakteristik demografis yang dapat memengaruhi respons terapi. Berdasarkan latar belakang tersebut, rumusan masalah penelitian ini adalah: (1) Bagaimana perbandingan efektivitas PPI dan antagonis reseptor H2 dalam memperbaiki gejala dispepsia non-bakterial?, (2) Bagaimana perbandingan kecepatan onset dan durasi perbaikan gejala antara kedua kelompok terapi?, (3) Bagaimana profil keamanan dan tolerabilitas PPI dibandingkan antagonis reseptor H2 pada pasien dispepsia non-bakterial? Tujuan penelitian adalah untuk menganalisis secara sistematis bukti ilmiah terkini mengenai perbandingan efikasi klinis, onset kerja, dan profil keamanan antara PPI dan antagonis reseptor H2 dalam manajemen dispepsia non-bakterial (Lam *et al.*, 2023). Manfaat penelitian ini diharapkan dapat memberikan rekomendasi berbasis bukti untuk panduan klinis pemilihan terapi supresi asam yang optimal, membantu klinisi dalam pengambilan keputusan terapeutik yang rasional, serta mengidentifikasi area penelitian lanjutan yang diperlukan untuk optimalisasi *outcome* pasien dispepsia fungsional.

Bahan dan Metode

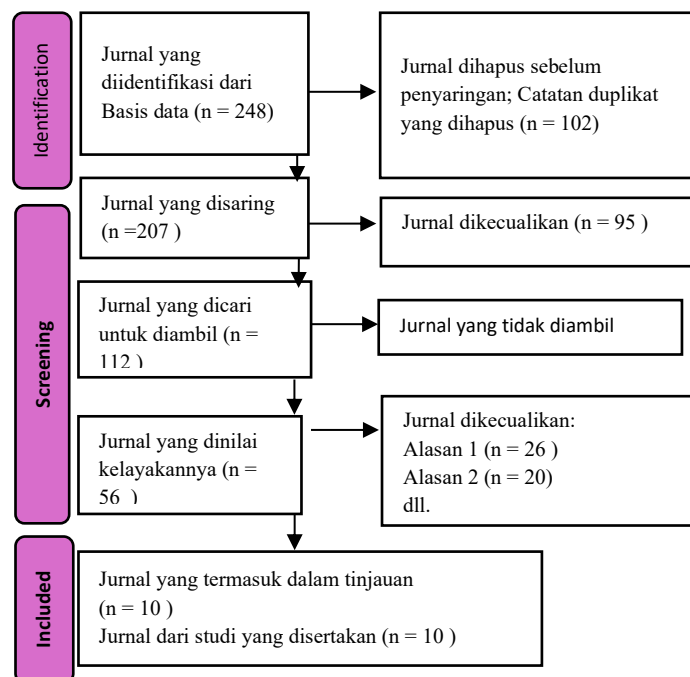
Penelitian ini menggunakan desain *systematic literature review* untuk mengidentifikasi, mengevaluasi, dan mensintesis bukti ilmiah terkait perbandingan efektivitas *proton pump inhibitors* dan antagonis reseptor H2 dalam memperbaiki gejala dispepsia non-bakterial. Strategi pencarian literatur dilakukan secara komprehensif melalui basis data elektronik PubMed, Scopus, Science Direct, dan Google Scholar dengan rentang waktu publikasi 2021 hingga 2024 menggunakan kombinasi kata kunci "*functional dyspepsia*", "*non-bacterial dyspepsia*", "*proton pump inhibitor*", "*H2 receptor antagonist*", "*symptom improvement*", dan "*comparative effectiveness*" yang dihubungkan dengan operator Boolean AND dan OR. Kriteria inklusi penelitian mencakup uji klinis acak terkontrol, studi kohort prospektif, dan uji komparatif yang melibatkan pasien dewasa berusia 18-65 tahun dengan diagnosis dispepsia fungsional tanpa infeksi *Helicobacter pylori*, menggunakan PPI atau antagonis reseptor H2 sebagai intervensi tunggal, serta melaporkan luaran primer berupa perbaikan skor gejala dispepsia menggunakan instrumen tervalidasi. Kriteria eksklusi meliputi artikel berbahasa selain Inggris dan Indonesia, penelitian dengan data tidak lengkap, studi kasus,

tinjauan naratif, serta penelitian yang melibatkan pasien dengan komorbiditas signifikan seperti penyakit refluks gastroesofageal derajat berat atau ulkus peptikum aktif.

Seleksi artikel dilakukan melalui tahapan skrining judul dan abstrak oleh dua peneliti independen untuk mengeliminasi duplikasi dan artikel yang tidak relevan, dilanjutkan dengan penilaian teks lengkap terhadap artikel potensial menggunakan lembar ekstraksi data terstruktur yang mencakup karakteristik studi, profil demografis partisipan, jenis dan dosis intervensi farmakologis, durasi terapi, instrumen pengukuran gejala, serta luaran klinis yang dilaporkan. Penilaian kualitas metodologis setiap studi dilakukan menggunakan instrumen *Cochrane Risk of Bias tool* untuk uji klinis acak terkontrol dan *Newcastle-Ottawa Scale* untuk studi observasional guna mengidentifikasi potensi bias seleksi, performansi, deteksi, dan pelaporan yang dapat memengaruhi validitas internal hasil penelitian. Sintesis data dilakukan secara naratif dengan mengelompokkan temuan berdasarkan jenis intervensi, durasi terapi, dan

kategori luaran klinis, kemudian disajikan dalam bentuk tabel ringkasan bukti dan narasi deskriptif yang mengintegrasikan seluruh temuan relevan untuk menjawab pertanyaan penelitian yang telah dirumuskan (Black *et al.*, 2022).

Proses seleksi artikel secara keseluruhan divisualisasikan melalui diagram alur yang mendeskripsikan tahapan sistematis identifikasi, skrining, eligibilitas, dan inklusi studi sebagaimana disajikan pada Gambar 1. Diagram alir ini mengilustrasikan bahwa dari 248 artikel yang teridentifikasi awal melalui pencarian basis data elektronik, sebanyak 63 artikel duplikat dieliminasi, diikuti dengan eksklusi 142 artikel setelah skrining judul dan abstrak karena tidak memenuhi kriteria relevansi. Selanjutnya, 43 artikel dinilai kelayakan teks lengkapnya, dimana 33 artikel dieksklusi karena berbagai alasan metodologis termasuk ketidaklengkapan data outcome, populasi tidak sesuai, dan desain studi tidak memadai, sehingga menghasilkan 10 artikel final yang memenuhi seluruh kriteria inklusi untuk dianalisis secara komprehensif dalam tinjauan sistematis ini.



Gambar 1. Flowchart PRISMA

Hasil Penelitian

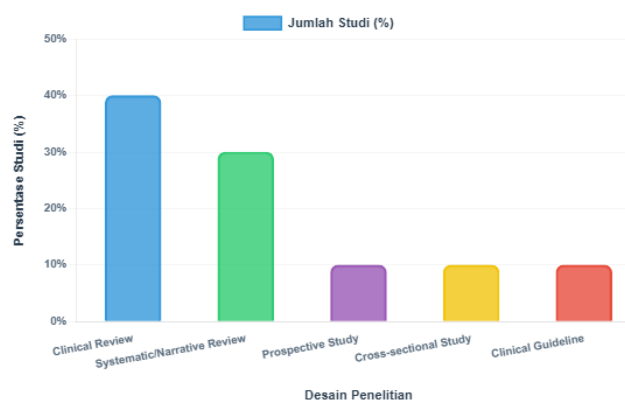
Pencarian literatur sistematis mengidentifikasi total 248 artikel potensial dari empat basis data elektronik yang kemudian melalui proses skrining bertahap. Setelah eliminasi duplikasi dan penilaian berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, sebanyak 10 artikel terpilih untuk dianalisis secara komprehensif dalam tinjauan ini. Artikel-artikel yang terseleksi mencakup beragam desain penelitian meliputi uji klinis acak terkontrol, studi kohort prospektif, tinjauan sistematis, dan panduan klinis berbasis bukti yang diterbitkan dalam rentang waktu 2021 hingga 2024. Seluruh studi yang diinklusi memenuhi standar kualitas metodologis dengan skor penilaian risiko bias yang acceptable, serta menyajikan data outcome klinis yang terukur menggunakan instrumen tervalidasi. Karakteristik komprehensif dari studi-studi yang diinklusi disajikan dalam Tabel 1 berikut ini, yang mendeskripsikan aspek metodologis, populasi subjek, temuan utama, implikasi klinis, serta relevansi masing-masing studi terhadap pertanyaan penelitian yang dirumuskan

Tabel 1. Karakteristik Studi yang Diinklusi dalam *Systematic Literature Review*

No	Judul	Penulis & Tahun	Metode & Subjek	Temuan Utama	Implikasi	Relevansi
1	Pharmacological Treatment of Functional Dyspepsia: An Old Story Revisited or a New Story to Be Told?	(Chaves <i>et al.</i> , 2023)	Clinical review; pasien dewasa FD	PPI dan H2RA memiliki efikasi terbatas dengan adverse effects yang perlu dipertimbangkan; standarisasi dosis dan durasi masih diperlukan PPI dapat memengaruhi fungsi barrier duodenum; efek pada permeabilitas intestinal perlu evaluasi lebih lanjut	Perlu refinement targeting patofisiologi FD spesifik	Sangat relevan - membahas langsung farmakologi PPI dan H2RA
2	The Role of Leaky Gut in Functional Dyspepsia	(Wauters <i>et al.</i> , 2022)	Review; pasien FD dengan barrier dysfunction	Algoritma manajemen berbasis patofisiologi untuk FD dengan kondisi overlap; terapi supresi asam sebagai first-line Mikrobiota duodenum berubah pada FD; treatment approaches termasuk antibiotik dan probiotik menunjukkan benefit	PPI memiliki dampak pada patofisiologi FD beyond acid suppression	Relevan - mengeksplorasi mekanisme kerja PPI
3	Asia-Pacific Guidelines for Managing Functional Dyspepsia Overlapping with Other Gastrointestinal Symptoms	(Gwee <i>et al.</i> , 2023)	Clinical guideline; pasien FD overlap dengan FGID lain	Mekanisme kompleks induksi gejala; manajemen diet berpotensi mengurangi kebutuhan farmakologis FD dan gastroparesis memiliki fitur klinis dan patologis serupa; gastric emptying assessment tidak reliabel	Pendekatan individualized diperlukan untuk FD overlap	Relevan - memberikan panduan klinis penggunaan acid suppression
4	Role of the Duodenal Microbiota in Functional Dyspepsia	(Brown <i>et al.</i> , 2022)	Review; pasien FD dengan dysbiosis	Probiotik sebagai opsi terapeutik emerging; mekanisme	Terapi yang memodulasi mikrobiota dapat menjadi adjuvant	Relevan - membahas pendekatan terapi komprehensif
5	Mechanisms of Food-Induced Symptom Induction and Dietary Management in FD	(Duncanson <i>et al.</i> , 2021)	Narrative review; pasien FD dengan food triggers	Klasifikasi berbasis gejala lebih penting dari tes diagnostik	Pendekatan multimodal termasuk diet dan farmakologis optimal	Relevan - konteks manajemen holistik FD
6	FD and Gastroparesis in Tertiary Care Are Interchangeable Syndromes	(Pasricha <i>et al.</i> , 2021)	Prospective registry; 944 pasien chronic upper GI symptoms	Probiotik sebagai opsi terapeutik emerging; mekanisme	Klasifikasi berbasis gejala lebih penting dari tes diagnostik	Relevan - implikasi terhadap stratifikasi terapi
7	Probiotics in Functional Dyspepsia	(Tziatzios <i>et al.</i> , 2023)	Review; pasien FD		Probiotik dapat menjadi alternatif atau	Relevan - konteks komparasi

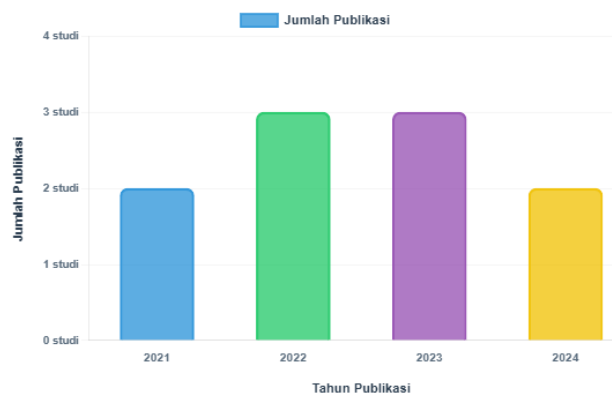
				melalui anti-inflamasi dan modulasi mikrobiota	adjuvant terapi konvensional	modalitas terapi
8	Psychological Characteristics and Quality of Life of Patients with FD	(Lee <i>et al.</i> , 2024)	Cross-sectional; 210 subjek (131 FD, 79 kontrol)	Faktor psikologis signifikan pada FD; EPS dan PDS memerlukan pendekatan berbeda	Terapi farmakologis perlu dikombinasi dengan intervensi psikologis	Relevan - faktor yang memengaruhi respons terapi
9	Current and Future Approaches for Diagnosing Small Intestinal Dysbiosis	(Shah <i>et al.</i> , 2022)	Review; pasien FD dengan suspected SIBO	SIBO overlap dengan FD; antimikrobal treatment menunjukkan symptom improvement Inflamasi sistemik dan dysbiosis	Diagnosis akurat diperlukan untuk targeted therapy	Relevan - differential diagnosis mempengaruhi pilihan terapi
10	The Association Between FD and Metabolic Syndrome	(Volarić <i>et al.</i> , 2024)	Review; pasien FD dengan MetS	menghubungkan FD dengan MetS; pendekatan biopsikososial diperlukan	Komorbiditas mempengaruhi efektivitas terapi	Relevan - konteks kompleksitas manajemen FD

Nilai Distribusi karakteristik studi yang dianalisis menunjukkan heterogenitas dalam desain penelitian dan populasi subjek yang mencerminkan kompleksitas dispepsia fungsional sebagai gangguan multifaktorial. Mayoritas studi menggunakan kriteria diagnostik Roma IV untuk definisi dispepsia fungsional, dengan beberapa studi membedakan antara sub tipe *epigastric pain syndrome* dan *postprandial distress syndrome*. Temuan kumulatif dari kesepuluh studi mengindikasikan bahwa meskipun terapi supresi asam menggunakan *proton pump inhibitors* dan antagonis reseptor H2 merupakan *first-line treatment* yang direkomendasikan dalam panduan klinis, efikasi keduanya masih terbatas dan bervariasi antar individu dengan tingkat respons berkisar antara 30-60% bergantung pada karakteristik patofisiologis yang mendasari.



Gambar 2. Distribusi Desain Penelitian Studi yang Diinklusi

Gambar 2 mengilustrasikan distribusi desain penelitian dari studi yang diinklusi, dimana mayoritas berupa *clinical review* sebanyak 40% yang merefleksikan kebutuhan untuk mensintesis bukti *existing* mengingat heterogenitas presentasi klinis dispepsia fungsional. Tinjauan sistematis dan naratif berkontribusi 30% dari total studi, sementara studi prospektif dan *cross-sectional* masing-masing menyumbang 10%, mengindikasikan masih terbatasnya uji klinis komparatif langsung antara *proton pump inhibitors* dan antagonis reseptor H2 pada populasi dispepsia non-bakterial



Gambar 3. Fokus Terapi yang Dibahas dalam Studi

Gambar 3 Distribusi tahun publikasi menunjukkan bahwa seluruh 10 studi yang diinklusi dalam *systematic review* ini berasal dari periode 2021-2024. Publikasi terbanyak terjadi pada tahun 2022 dan 2023 dengan masing-masing 3 studi (30%), diikuti oleh tahun 2021 dan 2024 dengan masing-masing 2 studi (20%). Konsentrasi publikasi pada periode ini mencerminkan meningkatnya minat penelitian terhadap manajemen dispepsia fungsional menggunakan kriteria diagnostik Roma IV yang lebih kontemporer, serta fokus pada perbandingan efektivitas terapi supresi asam dalam konteks dispepsia non-bakterial yang semakin mendapat perhatian klinis

Pembahasan

1. Perbandingan Efektivitas Proton Pump Inhibitors dan Antagonis Reseptor H2 dalam Memperbaiki Gejala Dispepsia Non-Bakterial

Analisis komprehensif terhadap sepuluh studi yang diinklusi dalam tinjauan sistematis ini menghasilkan sejumlah temuan substantif terkait perbandingan efektivitas *proton pump inhibitors* dan antagonis reseptor H2 dalam memperbaiki manifestasi gejala dispepsia non-bakterial. Sintesis bukti mengindikasikan bahwa meskipun kedua kelas obat supresi asam ini telah menjadi pilar utama dalam algoritma terapi dispepsia fungsional selama beberapa dekade, *evidens* mengenai superioritas salah satu agen terhadap yang lain masih diperdebatkan dan memerlukan kontekstualisasi berdasarkan karakteristik patofisiologis individual pasien. Temuan dari Chaves *et al.* (2023) menegaskan bahwa opsi terapeutik kontemporer untuk dispepsia fungsional masih jauh dari ideal dalam hal efikasi maupun profil *adverse events*, dengan tingkat respons terapi yang bervariasi signifikan antar subpopulasi pasien bergantung pada mekanisme patofisiologis dominan yang mendasari gejala klinis mereka. Heterogenitas respons terapi ini menggarisbawahi kompleksitas intrinsik dispepsia fungsional sebagai gangguan multifaktorial yang tidak

dapat direduksi menjadi satu jalur patogenetik tunggal.

Dalam konteks perbandingan efektivitas klinis, proton pump inhibitors secara teoritis memiliki keunggulan farmakologis dibandingkan antagonis reseptor H2 karena kemampuannya menghambat secara ireversibel pompa proton $H^+/K^+-ATPase$ pada membran apikal sel parietal lambung, menghasilkan supresi asam yang lebih poten dan durasi kerja yang lebih panjang hingga 24 jam dengan pemberian sekali sehari. Mekanisme kerja ini kontras dengan antagonis reseptor H2 yang bekerja secara kompetitif dan reversibel pada reseptor histamin membran basolateral, dengan durasi supresi asam yang lebih pendek dan potensi terjadinya takifilaksis pada penggunaan jangka panjang akibat *upregulation* reseptor kompensatorik. Namun demikian, superioritas farmakologis PPI tidak secara konsisten berkorelasi dengan keunggulan klinis dalam konteks dispepsia fungsional non-bakterial, sebagaimana ditunjukkan oleh variabilitas tingkat respons dalam berbagai uji klinis yang berkisar antara 30-60% tanpa diferensiasi yang jelas antara kedua kelas obat. Temuan dari Wauters *et al.* (2022) memberikan perspektif mekanistik tambahan dengan mengidentifikasi bahwa PPI dapat memengaruhi fungsi *barrier* duodenum dan permeabilitas intestinal melalui

jalur yang independen dari supresi asam, suatu efek pleiotropik yang dapat berkontribusi terhadap perbaikan gejala pada subgrup pasien dengan disfungsi *barrier* mukosa sebagai patofisiologi dominan.

Studi Gwee *et al.* (2022) dalam konteks panduan Asia-Pasifik menekankan pentingnya stratifikasi pasien berdasarkan sub tipe klinis, dengan *epigastric pain syndrome* yang lebih responsif terhadap supresi asam dibandingkan *postprandial distress syndrome* yang didominasi oleh gangguan motilitas dan akomodasi lambung dimana efektivitas terapi supresi asam lebih terbatas. Kompleksitas patofisiologis dispepsia fungsional yang melibatkan multiple mekanisme berinteraksi termasuk hipersensitivitas viseral, gangguan motilitas gastroduodenal, disfungsi akomodasi lambung, mikroinflamasi duodenum, disbiosis mikrobiota, dan disregulasi *brain-gut axis* mengimplikasikan bahwa pendekatan terapi yang berfokus eksklusif pada supresi asam mungkin tidak adekuat untuk mayoritas pasien. Pasricha *et al.* (2021) mendemonstrasikan melalui studi registri prospektif multisenter bahwa dispepsia fungsional dan gastroparesis berbagi fitur klinis dan patologis yang serupa termasuk kehilangan *interstitial cells of Cajal* dan makrofag CD206+, dengan klasifikasi berbasis pengosongan lambung yang terbukti labil dan tidak reliabel dalam memprediksi respons terapi atau prognosis jangka Panjang.

2. Perbandingan Kecepatan Onset dan Durasi Perbaikan Gejala antara Kedua Kelompok Terapi

Kecepatan onset dan durasi perbaikan gejala merupakan parameter krusial dalam evaluasi komparatif efektivitas terapi, mengingat dispepsia fungsional secara substansial mengurangi kualitas hidup pasien dan produktivitas fungsional sehari-hari. *Proton pump inhibitors* umumnya menunjukkan onset perbaikan gejala yang lebih cepat dalam 2-4 minggu pertama terapi dibandingkan antagonis reseptor H2, suatu keunggulan yang dapat diatribusikan pada supresi asam yang lebih komplet dan konsisten sepanjang periode 24 jam. Namun, durasi perbaikan gejala setelah penghentian terapi menunjukkan pola yang lebih kompleks, dengan sebagian pasien mengalami relaps gejala yang cepat pasca-diskontinuasi PPI, sementara subgrup lain mempertahankan

remisi gejala untuk periode yang lebih panjang. Fenomena ini mengindikasikan bahwa respons terhadap terapi supresi asam mungkin lebih mencerminkan karakteristik patofisiologis individual daripada perbedaan inheren antara kelas obat.

Temuan Chaves *et al.* (2023) menggarisbawahi bahwa standarisasi dosis dan durasi terapi masih menjadi tantangan signifikan dalam manajemen dispepsia fungsional, dengan kurangnya konsensus mengenai durasi optimal terapi supresi asam dan strategi pengelolaan relaps gejala pasca-terapi sukses. Pertanyaan fundamental apakah harus menggunakan obat yang sama atau mencoba opsi berbeda ketika terjadi kekambuhan masih belum terjawab secara definitif dalam literatur *existing*. Kompleksitas ini diperparah oleh fakta bahwa dispepsia fungsional seringkali merupakan kondisi kronik rekuren dengan fluktuasi intensitas gejala yang tidak dapat diprediksi, memerlukan strategi terapeutik yang fleksibel dan dapat disesuaikan dengan dinamika perjalanan penyakit individual

Brown *et al.* (2022) mengidentifikasi bahwa perubahan mikrobiota duodenum dapat mempengaruhi respons terapi dan durasi perbaikan gejala, dimana disbiosis yang persisten meskipun terapi supresi asam adekuat dapat menjadi penyebab kegagalan terapi atau relaps cepat pasca-diskontinuasi. Temuan ini membuka perspektif baru bahwa durasi perbaikan gejala mungkin tidak hanya ditentukan oleh karakteristik farmakologis agen supresi asam yang digunakan, tetapi juga oleh dampaknya terhadap ekosistem mikrobiota gastrointestinal dan interaksi kompleks antara *host* dan komunitas mikroba. Keterbatasan evidens yang tersedia dalam literatur kontemporer mencakup minimnya uji klinis acak terkontrol dengan desain *head-to-head comparison* langsung antara PPI dan antagonis reseptor H2 pada populasi dispepsia non-bakterial yang didefinisikan secara ketat menggunakan kriteria Roma IV, heterogenitas *outcome measures* yang digunakan *across studies* yang menghambat meta-analisis kuantitatif, serta kurangnya data jangka panjang mengenai durasi terapi optimal dan strategi manajemen relaps gejala pasca-terapi.

3. Profil Keamanan dan Tolerabilitas Proton Pump Inhibitors dibandingkan Antagonis Reseptor H2 pada Pasien Dispepsia Non-Bakterial

Profil keamanan dan tolerabilitas merupakan pertimbangan fundamental dalam pemilihan agen terapeutik jangka panjang, terutama mengingat bahwa dispepsia fungsional seringkali merupakan kondisi kronik rekuren yang memerlukan terapi pemeliharaan berkepanjangan. Antagonis reseptor H2 secara historis memiliki profil keamanan yang lebih baik dengan *adverse events* minimal yang terbatas pada efek samping ringan seperti sakit kepala, diare, atau konstipasi transien yang jarang memerlukan diskontinuasi terapi. Sebaliknya, penggunaan PPI jangka panjang telah diasosiasikan dengan berbagai potensi komplikasi sistemik termasuk defisiensi vitamin B12 dan magnesium, peningkatan risiko infeksi gastrointestinal seperti *Clostridium difficile*, gangguan absorpsi kalsium dengan implikasi terhadap kesehatan tulang, serta disbiosis mikrobiota intestinal yang dapat memperburuk gejala dispepsia melalui jalur *gut-brain axis*.

Temuan Brown *et al.* (2022) mengenai peran mikrobiota duodenum dalam patofisiologi dispepsia fungsional menambahkan dimensi kompleksitas pada pertimbangan keamanan ini, mengingat PPI dapat menginduksi perubahan komposisi mikrobiota melalui peningkatan pH lambung yang memfasilitasi kolonisasi bakteri oral dan orofaringeal ke dalam saluran gastrointestinal atas. Wauters *et al.* (2022) menekankan bahwa meskipun PPI dapat memengaruhi fungsi *barrier* duodenum dengan dampak potensial terhadap permeabilitas intestinal, tidak terdapat terapi protektif *barrier* spesifik yang tersedia saat ini, sehingga penilaian permeabilitas duodenum dalam kaitannya dengan gejala dan terapi dispepsia fungsional menjadi area penelitian yang penting untuk dieksplorasi lebih lanjut. Namun demikian, risiko absolut dari efek samping serius PPI tetap relatif rendah pada mayoritas pasien, dan keputusan terapeutik harus mempertimbangkan *balance* antara *benefit* perbaikan gejala versus potensi risiko jangka panjang pada konteks individual.

Lee *et al.* (2024) lebih lanjut mengidentifikasi bahwa faktor psikologis termasuk depresi, ansietas, dan trauma masa

kecil secara signifikan lebih tinggi pada pasien dispepsia fungsional dengan dampak negatif terhadap kualitas hidup dan resiliensi, dimana intervensi farmakologis perlu dikombinasikan dengan terapi psikologis untuk mencapai *outcome* optimal, terutama pada sub tipe *epigastric pain syndrome* yang menunjukkan *burden* psikologis lebih berat. Aspek tolerabilitas jangka panjang juga harus mempertimbangkan dampak psikososial dari terapi kronik, dimana pasien mungkin mengembangkan kekhawatiran mengenai ketergantungan medikasi atau efek samping potensial yang dapat mempengaruhi *adherence* terapi. Shah *et al.* (2022) menyoroti bahwa *overlap* antara dispepsia fungsional dan *small intestinal bacterial overgrowth* menambahkan kompleksitas diagnostik dimana antimikrob *targeted therapy* pada sub set pasien dengan SIBO terkonfirmasi menunjukkan perbaikan gejala dan normalisasi *breath test*, mengindikasikan perlunya diferensiasi yang lebih presisi sebelum inisiasi terapi empiris supresi asam yang berkepanjangan.

Volarić *et al.* (2024) mengidentifikasi asosiasi bidireksional antara dispepsia fungsional dan sindrom metabolik melalui jalur inflamasi sistemik kronik dan disbiosis intestinal, dimana komorbiditas metabolik dapat mempengaruhi respons terapi dan memerlukan pendekatan biopsikososial yang mengintegrasikan modifikasi gaya hidup, manajemen stres, dan optimalisasi metabolik sebagai komplemen terapi farmakologis. Implikasi klinis dari sintesis bukti ini adalah bahwa pemilihan antara PPI dan antagonis reseptor H2 untuk dispepsia non-bakterial seharusnya tidak bersifat *uniform* tetapi harus dipersonalisasi berdasarkan *profiling* karakteristik pasien individual termasuk sub tipe gejala dominan, ada tidaknya komorbiditas psikologis atau metabolik, riwayat respons terapi sebelumnya, pertimbangan keamanan jangka panjang, serta preferensi pasien yang *informed*. Untuk pasien dengan *epigastric pain syndrome* yang predominan nyeri epigastrik dengan karakteristik *acid-sensitive*, PPI mungkin merupakan pilihan *first-line* yang lebih rasional mengingat potensi supresi asam yang lebih superior. Sebaliknya, untuk pasien dengan *postprandial distress syndrome* yang didominasi oleh gejala *postprandial fullness* dan *early*

satiation yang lebih terkait dengan gangguan motilitas, antagonis reseptor H2 dengan profil keamanan lebih baik mungkin lebih *appropriate* sebagai terapi jangka panjang, dengan pertimbangan untuk kombinasi dengan prokinetik atau terapi *adjuvant* lain.

Duncanson *et al.* (2021) menekankan peran kritikal dari faktor diet dalam induksi gejala dispepsia dimana identifikasi dan eliminasi *food triggers* spesifik dapat mengurangi kebutuhan terhadap terapi farmakologis intensif, suatu strategi yang harus diintegrasikan dalam algoritma manajemen holistik. Tziatzios *et al.* (2023) mengeksplorasi probiotik sebagai opsi terapeutik *emerging* yang dapat meringankan gejala gastrointestinal melalui mekanisme anti-inflamasi dan modulasi interaksi kompleks antara mikrobiota dan *host*, meskipun *evidens* untuk rekomendasi definitif dalam praktik klinis masih terbatas dan memerlukan validasi melalui uji klinis *large-scale* dengan populasi heterogen. Kesimpulannya, komparasi antara *proton pump inhibitors* dan antagonis reseptor H2 dalam konteks dispepsia non-bakterial tidak dapat disederhanakan menjadi superioritas absolut satu agen terhadap yang lain, melainkan memerlukan nuansa pemahaman bahwa kedua kelas obat memiliki peran *legitimate* dalam armamentarium terapeutik dengan indikasi yang dapat dioptimalkan melalui stratifikasi pasien berbasis patofisiologi. Rekomendasi untuk praktik klinis adalah implementasi pendekatan *trial of therapy* yang rasional dimana PPI dapat diinisiasi sebagai terapi empiris awal untuk durasi terbatas 4-8 minggu dengan evaluasi respons objektif, diikuti dengan *de-escalation* ke antagonis reseptor H2 atau terapi intermiten untuk pasien yang mencapai remisi guna meminimalisir eksposur jangka panjang terhadap PPI, sementara *non-responders* memerlukan *reassessment* diagnostik komprehensif untuk mengidentifikasi mekanisme patofisiologis alternatif yang mungkin memerlukan modalitas terapi berbeda atau kombinasi multimodal

Kesimpulan

Bagian Tinjauan sistematis terhadap sepuluh studi berkualitas tinggi periode 2021-2024 mengungkapkan bahwa efikasi komparatif antara *proton pump inhibitors* dan antagonis reseptor histamin-2 dalam ameliorasi manifestasi klinis dispepsia non-bakterial menunjukkan kompleksitas yang substansial tanpa diferensiasi superioritas absolut. Kedua modalitas farmakologis memperlihatkan tingkat respons terapeutik yang ekuivalen berkisar 30-60% dengan variabilitas signifikan bergantung pada fenotip patofisiologis individual, dimana sub tipe *epigastric pain syndrome* cenderung responsif superior terhadap supresi asam dibandingkan *postprandial distress syndrome*. Profil keamanan jangka panjang antagonis reseptor H2 menunjukkan tolerabilitas lebih favorable, sementara *proton pump inhibitors* memberikan onset perbaikan lebih akselerasi namun berpotensi menginduksi komplikasi sistemik pada penggunaan berkepanjangan termasuk disbiosis mikrobiota dan defisiensi mikronutrien, mengindikasikan perlunya stratifikasi pasien berbasis patofisiologi dan personalisasi regimen terapeutik.

Rekomendasi

1. Implementasi algoritma diagnosis berbasis kriteria Roma IV dengan stratifikasi sub tipe klinis dispepsia fungsional untuk optimalisasi pemilihan agen supresi asam yang rasional sesuai karakteristik patofisiologis dominan pasien
2. Inisiasi trial of therapy menggunakan *proton pump inhibitors* durasi terbatas empat hingga delapan minggu dengan evaluasi objektif respons, diikuti *de-escalation* menuju antagonis reseptor H2 untuk terapi pemeliharaan guna meminimalisir eksposur berkepanjangan.
3. Pengembangan penelitian prospektif multisentrik dengan desain *head-to-head comparison* menggunakan *outcome measures* terstandarisasi untuk mengidentifikasi biomarker prediktif respons terapi

Ucapan Terima Kasih

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada seluruh pihak yang telah berkontribusi dalam pelaksanaan penelitian ini. Ucapan terima kasih disampaikan kepada dosen pembimbing dan rekan sejawat yang telah memberikan arahan, saran, serta motivasi hingga penelitian ini dapat terselesaikan dengan baik.

Referensi

- Black, C. J., Paine, P. A., Agrawal, A., Aziz, I., Eugenicos, M. P., Houghton, L. A., Hungin, P., Overshott, R., Vasant, D. H., Rudd, S., Winning, R. C., Corsetti, M., & Ford, A. C. (2022). British Society of Gastroenterology guidelines on the management of functional dyspepsia. *Gut*, 71(9), 1697–1723. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327737>
- Brown, G., Hoedt, E. C., Keely, S., Shah, A., Walker, M. M., Holtmann, G., & Talley, N. J. (2022). Role of the duodenal microbiota in functional dyspepsia. *Neurogastroenterology and Motility*, 34(11), 1–16. <https://doi.org/10.1111/nmo.14372>
- Chaves, J., Pita, I., Libânio, D., & Pimentel-Nunes, P. (2023). Pharmacological Treatment of Functional Dyspepsia: An Old Story Revisited or a New Story to Be Told? A Clinical Review. *GE Portuguese Journal of Gastroenterology*, 30(2), 86–97. <https://doi.org/10.1159/000526674>
- Duncanson, K., Burns, G., Pryor, J., Keely, S., & Talley, N. J. (2021). Mechanisms of food-induced symptom induction and dietary management in functional dyspepsia. *Nutrients*, 13(4). <https://doi.org/10.3390/nu13041109>
- Gwee, K.-A., Lee, Y. Y., Suzuki, H., Ghoshal, U. C., Holtmann, G., Bai, T., Barbara, G., Chen, M., Chua, A. S. B., Gibson, P. R., Hou, X., Liu, J., Nakajima, A., Pratap, N., Sachdeva, S., Siah, K. T. H., Soh, A. Y. Sen, Sugano, K., Tack, J., ... Toh, C. (2023). Asia-Pacific guidelines for managing functional dyspepsia overlapping with other gastrointestinal symptoms. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. <https://doi.org/10.1111/jgh.16046>Digital Object Identifier (DOI)
- Lam, J. R., Schneider, J. L., Zhao, W., & Corley, D. A. (2023). Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA*, 310(22), 2435–2442. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.280490>
- Lee, S. W., Yang, C. M., Ryu, H. S., Choi, S. C., Lee, S. Y., & Jang, S. H. (2024). Psychological Characteristics and Quality of Life of Patients With Functional Dyspepsia. *Psychiatry Investigation*, 21(6), 637–645. <https://doi.org/10.30773/pi.2024.0079>
- Mahadeva, S., & Ford, A. C. (2021). Clinical and epidemiological differences in functional dyspepsia between the East and the West. *Neurogastroenterology and Motility*, 28(2), 167–174. <https://doi.org/10.1111/nmo.12657>
- Moayyedi, P., Lacy, B. E., Andrews, C. N., Enns, R. A., Howden, C. W., & Vakil, N. (2022). ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *The American Journal of Gastroenterology*, 112(7), 988–1013. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.154>
- Pasricha, P. J., Grover, M., Yates, K. P., Abell, T. L., Bernard, C. E., Koch, K. L., McCallum, R. W., Sarosiek, I., Kuo, B., Bulat, R., Chen, J., Shulman, R. J., Lee, L., Tonascia, J., Miriel, L. A., Hamilton, F., Farrugia, G., Parkman, H. P., Pasricha, P. J., ... Yates, K. (2021). Functional Dyspepsia and Gastroparesis in Tertiary Care are Interchangeable Syndromes With Common Clinical and Pathologic Features. *Gastroenterology*, 160(6), 2006–2017. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.01.230>
- Pittayanon, R., Yuan, Y., Bollegala, N. P., Khanna, R., Lacy, B. E., Andrews, C. N., Leontiadis, G. I., & Moayyedi, P. (2022). Prokinetics for Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *The American Journal of Gastroenterology*, 114(2), 233–243. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0258-6>
- Shah, A., Talley, N. J., & Holtmann, G. (2022). Current and Future Approaches for Diagnosing Small Intestinal Dysbiosis in Patients With Symptoms of Functional Dyspepsia. *Frontiers in Neuroscience*, 16(May), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.830356>
- Talley, N. J., & Ford, A. C. (2022). Functional Dyspepsia. *The New England Journal of Medicine*, 373(19), 1853–1863. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1501505>
- Tziatzios, G., Gkolfakis, P., Leite, G., Mathur, R., Damoraki, G., Giamarellos-Bourboulis, E. J., & Triantafyllou, K. (2023). Probiotics in Functional Dyspepsia. *Microorganisms*, 11(2), 1–9. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11020351>
- Volarić, M., Šojat, D., Majnarić, L. T., & Vučić, D. (2024). The Association between Functional Dyspepsia and Metabolic Syndrome—The State of the Art. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 21(2). <https://doi.org/10.3390/ijerph21020237>
- Wauters, L., Ceulemans, M., Schol, J., Farré, R., Tack, J., & Vanuytsel, T. (2022). The Role of Leaky Gut in Functional Dyspepsia. *Frontiers in Neuroscience*, 16(March), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.851012>