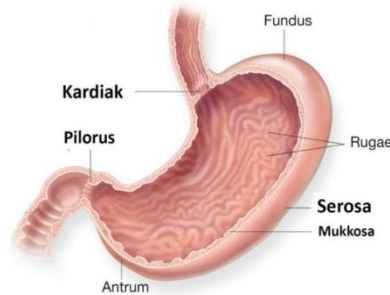


## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Anatomi Lambung



**Gambar 2. 1** Anatomi lambung (Treuting et al., 2018)

Lambung adalah organ penting dalam sistem pencernaan manusia yang berfungsi untuk mencerna makanan (Di Natale *et al.*, 2022). Terletak di bagian atas perut, tepat di bawah diafragma, lambung memiliki bentuk seperti kantong besar yang fleksibel (Rengarajan & Gyawali, 2021). Posisi lambung berada di sisi kiri atas rongga perut, di antara esofagus dan usus dua belas jari (duodenum), memungkinkan organ ini untuk mengembang dan mengerut sesuai dengan jumlah makanan yang dikandungnya (Chaudhry *et al.*, 2022).

Lambung terdiri dari beberapa bagian utama yang masing-masing memiliki fungsi spesifik dalam proses pencernaan. Kardia adalah bagian yang terhubung dengan esofagus, dilengkapi dengan sfingter kardia untuk mencegah makanan kembali ke kerongkongan. Fundus terletak di bagian atas lambung, berfungsi sebagai tempat penyimpanan sementara makanan dan memiliki kelenjar penghasil asam lambung (Khamroev, 2022). Corpus atau tubuh lambung merupakan bagian terbesar yang berfungsi untuk mengolah makanan dengan banyak kelenjar yang mengeluarkan asam klorida dan enzim pencernaan. Antrum, bagian bawah lambung yang lebih sempit, berfungsi untuk menggiling makanan sebelum diteruskan ke usus dua belas jari melalui Pylorus, yang juga dilengkapi dengan sfingter untuk mengatur aliran makanan. Dinding lambung tersusun atas empat lapisan utama (Downie *et al.*, 2021). Mukosa adalah lapisan terdalam yang menghasilkan mukus, enzim pencernaan, dan asam lambung untuk melindungi dinding lambung dari kerusakan akibat asam. Di atas mukosa terdapat submukosa, yang mengandung

pembuluh darah dan saraf. Muskularis terdiri dari otot polos yang membantu pergerakan makanan dalam lambung, sedangkan serosa adalah lapisan paling luar yang memberikan perlindungan (Tortora, 2018).

Fungsi utama lambung mencakup pencernaan mekanis dan kimiawi. Otot-otot lambung melakukan pengadukan makanan dan mencampurnya dengan cairan lambung hingga membentuk chyme. Cairan ini, yang kaya akan asam klorida dan enzim pepsin, berperan dalam memecah protein serta membunuh mikroorganisme patogen. Selain itu, lambung juga berfungsi sebagai tempat penyimpanan sementara sebelum makanan diteruskan ke usus kecil (John E. Hall, 2020).

Proses pencernaan di lambung dimulai ketika makanan masuk melalui sfingter kardial dan dicampur dengan asam serta enzim pencernaan. Asam lambung menurunkan pH, memungkinkan aktivasi enzim pepsin untuk mencerna protein (Richter *et al.*, 2022). Makanan kemudian dihancurkan menjadi chyme sebelum dipindahkan ke duodenum melalui sfingter pylorus. Namun, beberapa gangguan dapat mempengaruhi fungsi lambung, seperti gastritis, yaitu peradangan pada dinding lambung yang sering disebabkan oleh infeksi bakteri *Helicobacter pylori* atau konsumsi alkohol dan obat-obatan tertentu (Bereda, 2022). Selain itu, luka lambung (ulserasi) dapat terjadi akibat infeksi atau penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID). *Gastroesophageal Reflux Disease* (GERD) juga merupakan kondisi di mana asam lambung mengalir kembali ke kerongkongan, menyebabkan rasa terbakar di dada (John E. Hall, 2020).

## 2.2 Definisi *Gastroesophageal Reflux Disease* (GERD)

GERD merupakan suatu gangguan di dalam lambung yang mengalami refluks secara berulang ke dalam esofagus, yang bisa menyebabkan terjadinya gejala atau komplikasi yang mengganggu. Hal ini diajukan oleh Konsensus Asia Pasifik mengenai GERD pada tahun 2008, ditekankan kepada kata “mengganggu”, karena menandakan terdapat gangguan pada kualitas hidup dan menyuarikan pendapatan umum yang mengatakan bahwa apabila refluks esofageal ingin dinyatakan sebagai penyakit, maka kelainan tersebut harus memenuhi kualitas hidup pasien (Ari Fahrial, 2013)

Selain itu, *gastroesophageal reflux disease* (GERD) adalah kondisi yang menyebabkan cairan lambung dengan berbagai kandungan mengalir kembali ke

dalam esofagus dan menyebabkan gejala umum seperti *heartburn* (rasa terbakar di dada yang terkadang disertai nyeri dan pedih) serta gejala lain seperti regurgitasi (rasa asam dan pahit pada lidah), nyeri epigastrium, disfagia dan odinofagia. Untuk menghindari tumpang tindih dengan sindrom dispepsia, gejala GERD harus dipisahkan dengan cermat. Untuk alasan kata “*heartburn*” tidak memiliki penandaan kata dalam bahasa Indonesia, anamnesis harus dilakukan dengan teliti. Namun, saat ini masyarakat mulai memahami lebih banyak, dan penjelasan menggunakan bahasa lokal dapat membantu menyampaikan pesan seperti “rasa panas pada ulu hati dan naik ke arah dada”. Selain itu, tampaknya orang Asia lebih mudah memahami “regurgitasi asam” yang merupakan perasaan adanya cairan asam di dalam mulut (Ari Fahrial, 2013).

### 2.3 Epidemiologi GERD

Prevalensi GERD di Asia lebih rendah dibandingkan dengan negara barat. Di negara Amerika hampir 7% orang mengenai keluhan *heartburn* dan sekitar 20-40% diperkirakan mengalami GERD. Pada studi epidemiologi yang dilakukan di Asia menunjukkan bahwa prevalensi GERD tahun 2005 di Asia Tenggara dan Barat yaitu 6,3%-18,3% lebih tinggi dibandingkan di Asia Timur yaitu 5,2%-8,5% (Boulton & Dettmar, 2022). Terjadinya peningkatan GERD di negara Asia seperti Iran berkisar antara 6,3%-18,3%, di negara Palestina menunjukkan angka relatif tinggi yaitu 24%, negara Jepang dan Taiwan sekitar 13%-15%. Berbeda dengan negara Asia Timur berkisar antara 2%-8%. Data statistik mengenai epidemiologi GERD di Indonesia belum tersedia (Çela *et al.*, 2013). Namun, berdasarkan pemeriksaan endoskopi dispepsia di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta, ditemukan bahwa 22,8% pasien mengalaih esofagitis. Pada survei terbaru yang dilakukan oleh Syam *et al* di bulan Agustus 2013 – Juni 2015 menyatakan bahwa dari 2045 subjek, di Indonesia 57,6% responden yang berpartisipasi dalam survei di laporkan menderita GERD (Wibawa *et al.*, 2025). Hal ini dapat mengindikasikan bahwa frekuensi GERD di Indonesia lebih tinggi dibandingkan dengan negara di Asia Timur. Perbedaan prevalensi antara negara dipengaruhi oleh perubahan sosial ekonomi dan gaya hidup yang berkontribusi pada peningkatan kasus GERD (Fitri Aryani, 2024).

## 2.4 Faktor Resiko

*Gastroesophageal Reflux Disease* (GERD) mempunyai faktor penyebab yaitu pola makan dan jenis makanan yang dikonsumsi mengandung lemak tinggi, pedas, coklat, minuman berkafein maupun beralkohol diketahui dapat melemahkan sfingter esofagus bawah yang sering disebut LES. Konsumsi makanan dalam jumlah yang besar juga dapat meningkatkan tekanan intra-abdomen dan memicu refluks asam (Roman *et al.*, 2017). Nikotin dalam rokok dapat menurunkan tonus LES dan memperlambat pengosongan lambung, sehingga meningkatkan resiko GERD (Roman *et al.*, 2017).

Scleroderma, obesitas, stress, kehamilan, usia diatas 40 tahun, dan diabetes juga termasuk menjadi faktor resiko dari GERD. Adapun obat yang bisa menyebabkan GERD seperti obat antidepresan, penghambat saluran kalsium, obat antinyeri, yang bisa berinteraksi pada otot sfingter esofagus bagian bawah, melemahkan LES, dan memperlambat pengosongan lambung, sehingga berdampak pada gejala GERD (Roman *et al.*, 2017).

## 2.5 Patofisiologi GERD

*Gastroesophageal Reflux Disease* (GERD) terjadi akibat ketidakseimbangan antara faktor ofensif dan defensif pada sistem pertahanan esofagus dan bahan refluks lambung. Faktor defensif meliputi sfingter esofagus bawah (LES), mekanisme pembersihan esofagus dan ketahanan epitel esofagus (Maret-Ouda *et al.*, 2020). Ketika tekanan LES menurun atau terjadi relaksasi yang tidak tepat, hal ini memungkinkan terjadinya refluks asam lambung ke esofagus, gangguan motilitas esofagus khususnya pada proses pembersihan asam lambung juga berperan penting dalam pathogenesis GERD. Ketika kemampuan esofagus untuk membersihkan asam terganggu, maka waktu paparan mukosa esofagus terhadap asam lambung kembali menjadi lebih lama yang mengakibatkan kerusakan epitel (Roman *et al.*, 2017).

LES adalah struktur anatomi berbentuk sudut yang memisahkan esofagus dan lambung. Dalam kondisi normal, tekanan LES menurun saat proses menelan untuk memungkinkan aliran makanan dari esofagus ke lambung (*antegrade*). Namun, pada GERD, fungsi LES terganggu sehingga memungkinkan aliran balik (*retrograde*) isi lambung ke esofagus. Gangguan ini terjadi karena penurunan

tekanan LES yang disebabkan oleh faktor-faktor seperti konsumsi obat tertentu, makanan, hormon, atau kelainan struktural (Meining *et al.*, 2004). Faktor-faktor tersebut dapat melemahkan LES, sehingga meningkatkan kemungkinan terjadinya refluks. Paparan asam yang berulang pada esofagus menyebabkan perubahan inflamasi kronis, yang pada gilirannya dapat berkembang menjadi esophagitis dan pada beberapa kasus menjadi *barrett's esophagus* (Roman *et al.*, 2017). Selain itu, penelitian terbaru menunjukkan bahwa penurunan integritas mukosa esofagus diukur melalui nilai impedansi basal yang berperan penting dalam menentukan tingkat kerusakan mukosa dan manifestasi klinis (Katz *et al.*, 2022b).

Mekanisme pembersihan esofagus adalah kemampuan esofagus untuk membersihkan bahan refluks lambung melalui bantuan gravitasi, peristaltik esofagus, saliva, dan bikarbonat dalam saliva. Pada GERD, gangguan pada mekanisme ini menyebabkan bahan refluks lambung lebih lama kontak dengan esofagus, sehingga meningkatkan risiko esofagitis. Kontak yang lebih lama, terutama saat tidur (refluks malam hari), memperburuk kondisi karena tidak adanya bantuan gravitasi saat berbaring (Katz *et al.*, 2022b).

Ketahanan epitel esofagus melibatkan membran sel, *intercellular junction*, aliran darah esofagus yang menyediakan nutrisi, oksigen, dan bikarbonat, serta mengeluarkan ion  $H^+$  dan  $CO_2$ . Selain itu, sel-sel esofagus dapat mengatur transport ion  $H^+$  dan  $Cl^-$  secara intraseluler menggunakan  $Na^+$  dan bikarbonat ekstraseluler. Faktor-faktor yang memengaruhi peningkatan risiko GERD meliputi peningkatan asam lambung, distensi lambung, obstruksi gastric outlet, keterlambatan pengosongan lambung, serta tekanan intragastrik dan intraabdomen yang meningkat. Kondisi seperti kehamilan, obesitas, dan pakaian ketat juga dapat meningkatkan tekanan intraabdomen (Monica Djaja, 2017).

## 2.6 Etiologi GERD

Gangguan fungsi sfingter esofagus bawah (*Lower Esophageal Sphincter* atau LES) merupakan faktor utama dalam patogenesis GERD. LES yang berfungsi normal memiliki tekanan basal antara 10-30 mmHg untuk mencegah refluks isi lambung. Ketika terjadi disfungsi, baik berupa penurunan tekanan basal LES atau peningkatan frekuensi relaksasi LES tidak tepat (*transient LES relaxation/TLESR*), maka mekanisme barrier anti refluks menjadi terganggu, memungkinkan terjadinya refluks asam ke esofagus (Iwakiri *et al.*, 2016).

Pengosongan lambung tertunda (*delayed gastric emptying*) juga berperan penting dalam terjadinya GERD. Ketika proses pengosongan lambung terhambat, volume isi lambung meningkat yang kemudian meningkatkan tekanan intragastrik. Kondisi ini meningkatkan kemungkinan terjadinya refluks, terutama pada pasien dengan inkompetensi LES. Studi menunjukkan bahwa sekitar 20-40% pasien GERD mengalami gastroparesis yang menyebabkan pengosongan lambung tertunda (Makmun, 2017).

Peningkatan tekanan intraabdomen, terutama yang disebabkan oleh obesitas atau kehamilan, secara signifikan meningkatkan risiko GERD. Pada pasien obesitas, akumulasi lemak visceral meningkatkan tekanan intraabdomen yang kemudian meningkatkan gradien tekanan gastroesofageal, mempermudah terjadinya refluks. Penelitian menunjukkan bahwa setiap peningkatan IMT dikaitkan dengan peningkatan 40% risiko GERD. Pada kehamilan, perubahan hormonal dan tekanan mekanik dari uterus yang membesar berkontribusi pada peningkatan kejadian GERD (Herbella & Patti, 2010).

Faktor diet dan penggunaan obat-obatan tertentu memiliki pengaruh langsung terhadap terjadinya GERD. Konsumsi makanan berlemak dapat memperlambat pengosongan lambung dan menurunkan tekanan LES, sementara makanan pedas dapat mengiritasi mukosa esofagus yang sudah mengalami inflamasi. Penggunaan obat-obatan antiinflamasi non-steroid (NSAID) dapat merusak barrier mukosa dan meningkatkan sekresi asam lambung, memperburuk gejala GERD (Zhang *et al.*, 2021)

## 2.7 Manifestasi Klinis GERD

Manifestasi klinis GERD (*Gastroesophageal Reflux Disease*) secara umum dapat dibagi menjadi dua kelompok besar, yaitu manifestasi esofageal dan manifestasi ekstraesofageal. Manifestasi esofageal mencakup gejala khas seperti *heartburn* (sensasi terbakar di dada) di daerah epigastrium yang dapat disertai nyeri, rasa pedih, dan sering dirasakan setelah makan atau saat berbaring. Regurgitasi asam merupakan kondisi di mana isi lambung naik kembali ke esofagus, menyebabkan rasa asam atau pahit di mulut, sehingga memicu sensasi tidak nyaman pada dada, yang sering kali menjadi tanda utama GERD. Pada pasien yang mengalami gejala tersebut terjadi minimal dua kali dalam seminggu, *heartburn* sering memburuk setelah makan, saat berbaring, atau membungkuk. Sementara itu, manifestasi ekstraesofageal meliputi gejala yang melibatkan organ di luar saluran cerna, seperti masalah pada sistem pernapasan (batuk kronis atau asma), sistem otolaringologi (laringitis), dan nyeri dada yang bukan disebabkan oleh gangguan jantung (*non-cardiac chest pain*). Sekitar 70% pasien mengalami gejala nokturnal yang dapat mengganggu kualitas tidur. Keparahan gejala tidak selalu berkorelasi dengan tingkat kerusakan mukosa esofagus (Roman *et al.*, 2017)

Diagnosis GERD sering kali membutuhkan kombinasi gejala klinis, respons terhadap terapi penekanan asam, dan tes objektif seperti endoskopi atau pemantauan pH esofagus. Namun, manifestasi ekstraesofageal sering kali membutuhkan evaluasi tambahan dari spesialis untuk menyingkirkan diagnosis alternatif. Pada manifestasi ekstraesofageal penderita dapat mengalami batuk kronis yang dapat memicu GERD karena, refluks asam yang mencapai saluran pernafasan atas, mengiritasi mukosa dan memicu terjadinya batuk (Savarino *et al.*, 2018).

## 2.8 Diagnosis GERD

Diagnosis dan tatalaksana pada GERD dilakukan secara empiris berdasarkan evaluasi klinisi. Gejala tipikal GERD antara lain *herthburn* dan regurgitasi. Penelitian berbasis *systematic review* melaporkan bahwa gejala tipikal mempunyai sensitivitas sebesar 50% . Pada guideline WGO, terdapat keluhan *herthburn* atau regurgitasi dengan frekuensi dua kali dalam seminggu atau lebih, sugestif untuk diagnosis GERD (Hunt *et al.*, 2017).

Untuk pasien dengan gejala GERD klasik berupa nyeri ulu hati dan regurgitasi yang tidak memiliki gejala alarm, direkomendasikan uji coba PPI empiris selama 8 minggu sekali sehari sebelum makan. Direkomendasikan endoskopi diagnostik, idealnya setelah PPI dihentikan selama 2-4 minggu, pada pasien yang gejala GERD klasik tidak merespon secara memadai terhadap uji coba empiris PPI selama 8 minggu atau gejalanya kembali. Ketika PPI dihentikan, endoskopi sebagai tes pertama untuk evaluasi pasien yang mengalami disfagia atau gejala peringatan lainnya (penurunan berat badan dan perdarahan GI) dan untuk pasien dengan beberapa faktor resiko esofagus barrett (Katz et al., 2022a).

Indikasi yang dilakukan pada pemeriksaan diagnostik lebih lanjut adalah jika terdapat tanda bahaya, kegagalan terapi, keraguan pada diagnosis atau untuk menatalaksana komplikasi GERD. Hal utama yang menjadi tujuan adalah pemeriksaan esofagus yaitu untuk mendeteksi refluks asam yang berlebih sebagai ciri dari GERD, yang didukung oleh adanya hubungan antara refluks dan gejala (Rengarajan & Gyawali, 2021).

Selain itu, diagnosis GERD bisa dengan cara pengisian kuesioner, serta berdasarkan hasil uji terapi PPI (*Proton Pump Inhibitor*). Namun, gejala klasik GERD dapat dinilai dengan *Gastroesophageal Reflux Disease – Questionnaire* (GERD-Q). GERD-Q adalah sebuah kuesioner yang terdiri dari 6 pertanyaan mengenai gejala klasik GERD, efek GERD kepada kualitas hidup penderita dan efek penggunaan obat-obatan terhadap gejala dalam 7 hari terakhir. Menurut penilaian GERD-Q, jika skor  $>8$  maka pasien itu mengalami kecenderungan yang tinggi menderita GERD, sehingga perlu dievaluasi lebih lanjut. Selain digunakan untuk menegaskan diagnosis, GERD-Q digunakan sebagai memantau respon terapi (Monica Djaja, 2017).

Pemeriksaan tambahan untuk mendiagnosis GERD yaitu dilakukan uji terapi PPI. Uji terapi PPI yaitu terapi empirik dengan memberikan dosis ganda selama 1-2 minggu tanpa adanya pemeriksaan endoskopi sebelumnya. Uji terapi PPI yaitu penderita yang mengalami gejala klasik GERD tanpa adanya tanda-tanda alarm. Tanda-tanda yang dimaksud meliputi usia  $>55$  tahun, disfagia, odinofasia,

anemia defisiensi besi, berat badan turun dan adanya pendarahan melana atau hematemesis. Jika gejala membaik selama penggunaan dan memburuk kembali setelah pengobatan dihentikan, maka diagnosis GERD dapat ditegakkan (Ghoneim *et al.*, 2023).

Kuesioner GERD-Q digunakan untuk mengidentifikasi pasien dengan gejala GERD. Skor lebih dari 8 mengindikasikan risiko tinggi terhadap GERD. Kuesioner ini dapat diisi secara mandiri oleh pasien, dengan setiap pertanyaan dijawab berdasarkan frekuensi gejala yang dialami selama satu minggu terakhir. Nilai 8 atau lebih direkomendasikan sebagai ambang batas untuk mendeteksi pasien dengan kemungkinan tinggi menderita GERD. GERD-Q merupakan kombinasi dari kuesioner yang telah tervalidasi, dan analisis terhadap lebih dari 300 pasien dalam layanan kesehatan menunjukkan bahwa alat ini memiliki sensitivitas dan spesifisitas sebesar 65–71%. Selain itu, GERD-Q mampu menilai dampak relatif GERD terhadap kualitas hidup pasien serta membantu dalam pemilihan terapi yang tepat. Di Indonesia, GERD-Q telah melalui proses validasi dan terbukti memiliki tingkat reliabilitas yang tinggi (Syam, 2019).

## 2.9 Klasifikasi GERD

GERD diklasifikasikan menjadi dua kategori utama:

1. *Non erosive reflux Disease* (NERD) : NERD merupakan bentuk GERD yang paling umum di mana pasien mengalami gejala refluks (seperti *heartburn* dan regurgitasi) tetapi tidak ditemukan kerusakan mukosa esofagus pada pemeriksaan endoskopi. Meskipun tidak terdapat lesi yang terlihat, gejala pada pasien NERD tetap dapat mengganggu kualitas hidup, yang menunjukkan bahwa mekanisme patofisiologis yang mendasarinya mungkin lebih berkaitan dengan gangguan sensorik atau motilitas esofagus daripada kerusakan struktural (Rengarajan & Gyawali, 2021).
2. *Erosive Reflux Disease* (ERD) : GERD yang disertai kerusakan mukosa esofagus yang terlihat melalui pemeriksaan endoskopi. Kerusakan ini dapat berupa erosi, ulserasi, atau perubahan mukosa lainnya yang diklasifikasikan menggunakan *Los Angeles Classification System* dari kelas A hingga D, tergantung pada tingkat keparahan lesi. ERD cenderung memiliki prognosis

yang lebih buruk dari risiko komplikasi yang lebih tinggi dibandingkan NERD, termasuk risiko berkembangnya *barrett's esophagus*. ERD juga menunjukkan tingkat respon yang lebih baik terhadap terapi penghambat pompa proton (PPI) dibandingkan dengan pasien NERD (Rengarajan & Gyawali, 2021).

Penting untuk melakukan pencatatan karena klasifikasi bersifat dinamis, di mana beberapa pasien dapat mengalami perubahan dari satu kategori ke kategori lainnya. Selama perjalanan penyakit, faktor-faktor seperti durasi penyakit, kepatuhan pengobatan, dan gaya hidup dapat mempengaruhi progresivitas dari NERD ke ERD atau sebaliknya. Pemahaman tentang NERD atau ERD sangat penting dalam menentukan terapi yang optimal untuk setiap pasien (Park & Chi, 2018).

## 2.10 Komplikasi GERD

Komplikasi akan terjadi semakin parah, Jika GERD dapat menyebabkan beberapa komplikasi serius, antara lain:

### 1. Esofagitis erosive

Esofagitis erosive merupakan komplikasi yang sering terjadi atau paling umum dari GERD, ditandai dengan kerusakan mukosa esofagus. Ketika refluks asam dan pepsin yang berlebih menyebabkan erosi dan ulkus pada mukosa esofagus, dalam menegakkan diagnosis pasien bisa melakukan pemeriksaan endoskopi. Pada kondisi ini dapat diklasifikasikan menggunakan *Los Angeles Classification* dari *grade* A hingga D berdasarkan tingkat keparahan yang terjadi pada mukosa lambung (Katz *et al.*, 2022b). Sementara pada *guidelines World Gastroenterology Organisation (WGO)* merekomendasikan bahwa pasien dapat diklasifikasikan LA derajat A untuk bisa melakukan pemeriksaan lebih lanjut sehingga dapat mengkonfirmasi adanya GERD dan endoskopi harus dilakukan ulang pada pasien dengan *esophagitis erosive* berat (Hunt *et al.*, 2017). Sekitar 30-35% pasien GERD mengalami esofagitis erosif, dengan tingkat keparahan yang bervariasi. Resiko komplikasi ini meningkat pada pasien dengan hernia hiatus dan *incompetent lower esophageal sphincter* (Syam, 2019).

## 2. Striktur esofagus

Striktur esofagus merupakan peradangan kronis akibat refluks asam dapat memicu pembentukan jaringan parut (fibrosis) pada esofagus, yang mengakibatkan penyempitan atau striktur esofagus, sehingga dapat menyebabkan kesulitan menelan (disfagia) dan meningkatkan resiko tersedak. Striktur esofagus juga terjadi akibat proses inflamasi kronis dan fibrosis yang menyebabkan penyempitan lumen esofagus. Komplikasi ini terjadi pada 7-23% pasien GERD kronis yang tidak ditangani dengan baik (Syam, 2019). Striktur dapat dikategorikan sebagai striktur sederhana, yang memiliki karakteristik fokal, lurus, simetris, konsentrik, dan diameter lumen lebih dari 12 mm, atau sebagai striktur kompleks, yang biasanya lebih Panjang dari 12 cm, berliku, asimetris, serta memiliki diameter lumen kurang dari 12 mm. pemberian PPI setelah prosedur dilatasi esofagus dapat membantu memperbaiki gejala disfagia, mengurangi frekuensi kebutuhan dilatasi, serta memperpanjang interval antara prosedur dilatasi. Pada striktur kompleks yang disebabkan oleh GERD dan memerlukan dilatasi berulang, injeksi kortikosteroid dapat digunakan sebagai terapi tambahan (Parasa & Sharma, 2013).

## 3. *Barrett's esophagus* dan Adenokarsinoma esofagus

*Barrett's esophagus* (BE) umumnya muncul sebagai lesi datar yang sulit dideteksi, atau kondisi metaplasia epitel esofagus, dimana epitel skuamosa berubah menjadi epitel kolumnar. Dilakukan pemeriksaan biopsi pada BE menunjukkan adanya metaplasia intestinal dengan sel goblet yang memberikan hasil positif pada pewarnaan *acid-Schiff*. BE dikategorikan sebagai lesi adenokarsinoma esofagus (Parasa & Sharma, 2013).

Menurut consensus GERD Asia-Pasifik, diagnosis BE ditegakkan berdasarkan perubahan epitel skuamosa distal yang normal menjadi epitel kolumnar, yang dapat diamati melalui endoskopi dengan Panjang minimal 1 cm di atas perbatasan esofagogastrik (EGJ) dan dikonfirmasi melalui pemeriksaan hispatologi. Namun, penggunaan temuan metaplasia intestinal sebagai kriteria diagnostik BE masih menjadi perdebatan. Secara

epidemiologis, BE ditemukan sekitar 1,6% populasi umum. Selain itu, keberadaan *esophagitis erosive* juga dikaitkan dengan peningkatan resiko terjadinya BE, dengan rasio resiko sebesar 5,2 (Fock *et al.*, 2016).

#### 4. Ulkus

Ulkus merupakan komplikasi GERD yang terjadi pada 6-8% pasien dengan diagnosis *esophagitis erosive* yang tidak mendapatkan terapi. Tetapi pada saat ini untuk komplikasi ulkus sudah mengalami penurunan dengan meningkatnya penggunaan terapi *Pump Proton Inhibitor* (PPI). Ulkus yang tidak mendapatkan penanganan atau terapi dapat mengakibatkan perdarahan, striktur dan perforasi (Parasa & Sharma, 2013).

#### 5. Perdarahan

Lesi yang ada pada esofagus dapat menyebabkan perdarahan di saluran cerna atas. Pada sebuah studi menyatakan bahwa esofagitis refluks mengakibatkan perdarahan pada 7-18% kasus. Perdarahan yang diakibatkan oleh esofagitis refluks terjadi 10 kali lebih sering daripada perdarahan akibat striktur peptik. Beberapa factor yang berhubungan dengan resiko perdarahan akibat GERD antara lain sirosis hepatitis, penggunaan obat antikoagulan, kondisi kesehatan yang buruk secara keseluruhan, serta usia lanjut. Pada pasien yang mengalami perdarahan, esofagitis dapat menjadi lebih parah dan berpotensi menyebabkan defisiensi zat besi serta anemia (Parasa & Sharma, 2013).

### 2.11 Pemeriksaan Penunjang

Beberapa pemeriksaan yang digunakan untuk menegakkan diagnosis GERD meliputi:

#### 1. Endoskopi gastrointestinal atas

Endoskopi bagian atas merupakan uji objektif yang paling banyak digunakan untuk mengevaluasi mukosa esofagus. Untuk pasien dengan gejala GERD yang juga memiliki gejala alarm seperti disfagia, penurunan berat badan, perdarahan, muntah atau anemia, dan hamper tanpa memandang usia, dengan tingkat penyakit tukak yang tinggi dan kekhawatiran terhadap keganasan yang besar, Sebagian besar pasien GERD

akan mengalami *Non-Erosive Reflux Disease* (NERD), dalam situasi ini sensitivitas EGD (*Esophagogastroduodenoscopy*) dalam mendiagnosis GERD akan rendah, sehingga tujuan utama pemeriksaan lebih untuk mengecualikan kemungkinan diagnosis lain pada saluran pencernaan atas (Hunt *et al.*, 2017). Endoskopi harus dilakukan sesegera mungkin. Pada pasien dengan EE LA tingkat C dan D, endoskopi direkomendasikan setelah perawatan PPI untuk memastikan penyembuhan dan untuk mengevaluasi esofagus Barrett yang dapat sulit dideteksi saat EE parah terjadi. Digunakan untuk mendeteksi erosi mukosa esofagus, striktur, atau *Barrett's esophagus* (Katz *et al.*, 2022b). Bagi pasien yang menjalani endoskopi untuk gejala GERD yang khas, mukosa normal merupakan temuan yang paling umum, endoskopi saluran gastrointestinal atas direkomendasikan jika gejala GERD tidak merespon terhadap terapi PPI empiris, adanya gejala GERD dengan komplikasi maupun adanya tanda bahaya lainnya (Syam, 2019).

## 2. pH-metri 24 jam

Mengukur keasaman di esofagus untuk menentukan frekuensi refluks asam. Episode refluks gastroesofageal mengakibatkan pengasaman esofageal pada esofagus distal. Episode tersebut dapat dipantau dan dicatat dengan pemasangan mikroelektroda pH di esofagus distal (Makmun, 2017). Pemeriksaan pH-metri 24 jam terutama mengevaluasi waktu paparan asam (*acid exposure time/AET*), di mana nilai kurang dari 4% dianggap normal, sedangkan lebih dari 6% dikategorikan sebagai abnormal. Selain AET, jumlah episode refluks juga digunakan sebagai parameter tambahan, dengan Konsensus Lyon menetapkan lebih dari 80 episode dalam 24 jam sebagai batas abnormal. Pemantauan refluks dapat dilakukan baik saat pasien menggunakan terapi penghambat pompa proton (PPI) “*on*” maupun tanpa PPI “*off*”. Untuk diagnosis GERD, disarankan agar pemeriksaan dilakukan dalam kondisi tanpa terapi (*off therapy*) guna memperoleh nilai AET dasar. Sementara itu, bagi pasien yang telah terdiagnosis GERD, pH-impedans dapat dilakukan dalam kondisi menggunakan PPI dosis ganda (*on therapy*) untuk menilai hubungan antara gejala refrakter dengan episode refluks serta mengevaluasi efektivitas supresi asam (Prakash Gyawali *et al.*, 2018).

### 3. Manometri esofagus

*High-Resolution Manometry* (HRM) dapat digunakan untuk menilai kelainan motilitas yang terkait dengan GERD. GERD yang parah sering dikaitkan dengan tekanan sfingter esofagus bawah (LES) yang lemah dan motilitas esofagus yang tidak efektif, meskipun tidak ada kelainan manometrik yang spesifik. HRM membantu menentukan lokasi LES untuk pemasangan kateter impedansi-pH transnasal dan berperan dalam evaluasi pasien sebelum prosedur antirefluks bedah atau endoskopi, terutama dalam mendeteksi akhalasia yang dapat menyerupai GERD (Katz *et al.*, 2022b).

*High-Resolution Manometry* (HRM) direkomendasikan sebelum prosedur antirefluks untuk mencegah disfagia akibat kesalahan diagnosis. Meskipun manometri esofagus pernah diusulkan untuk menyesuaikan jenis fundoplikasi, penelitian belum membuktikan efektivitasnya. Perkembangan terbaru dalam HRM mencakup evaluasi morfologi sambungan esofagogastrik dan pengujian provokatif, yang dapat membantu mengidentifikasi risiko disfagia pascaoperasi. Lebih banyak data diperlukan untuk memahami dampak perubahan motilitas terhadap hasil augmentasi sfingter magnetik (MSA) dan fundoplikasi tanpa sayatan transoral (TIF). HRM juga berperan dalam menilai pasien yang tidak responsif terhadap PPI dan mereka dengan nyeri dada non-kardiak yang tidak terdiagnosis melalui metode lain (Baldwin & Puckett, 2025).

### 4. Uji terapi empiris dengan PPI

Uji penghambat pompa proton (PPI *test*) dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis pada pasien dengan gejala khas GERD tanpa adanya tanda bahaya, dengan rekomendasi kuat dan tingkat bukti sedang. Tes ini dilakukan dengan pemberian PPI dosis ganda selama 1-2 minggu tanpa pemeriksaan endoskopi sebelumnya. Jika gejala mereda saat menggunakan PPI dan kambuh setelah penghentian terapi, maka GERD dapat didiagnosis. Tes dianggap positif jika terjadi perbaikan klinis lebih dari 50% dalam waktu satu minggu (Syam, 2019). Meskipun bersifat pragmatis, respon simptomatik terhadap terapi PPI tidak secara langsung menunjukkan

diagnosis GERD, karena terdapat hubungan antara respon gejala dan penyakit yang terdefinisi secara objektif tidak sempurna (Katz *et al.*, 2013).

Pada pasien dengan gejala atipikal, seperti nyeri dada, batuk kronis, atau laringitis, tingkat respons terhadap PPI jauh lebih rendah dibandingkan dengan *heartburn*, sehingga mengurangi efektivitas pendekatan ini dalam diagnosis. Salah satu keterbatasan utama dari "tes PPI" adalah pengaruh yang kuat dari hipersensitivitas esofagus terhadap gejala, serta variasi dalam dosis dan durasi penggunaan PPI selama uji coba. Meskipun memiliki spesifisitas rendah dan tingkat respons plasebo yang tinggi, pendekatan terapi PPI secara empiris tetap lebih hemat biaya dibandingkan dengan pemeriksaan diagnostik lainnya dan didukung oleh pedoman klinis. Namun, pendekatan ini juga berkontribusi terhadap overdiagnosis GERD dan penggunaan PPI yang berlebihan (Prakash Gyawali *et al.*, 2018)

## 2.12 Terapi pada GERD

### 2.12.1 Terapi Non-Farmakologi

Perubahan gaya hidup merupakan langkah awal dalam terapi GERD. Pasien dianjurkan untuk menghindari makanan dan minuman yang memicu refluks, seperti makanan berlemak, pedas, kopi, dan alkohol. Menurunkan berat badan, menghindari makan sebelum tidur, serta mengenakan pakaian longgar juga dapat membantu mengurangi gejala GERD (Ness-Jensen *et al.*, 2016).

Obesitas meningkatkan risiko GERD, kemungkinan besar karena peningkatan tekanan intraabdominal. Pada pasien obesitas, gangguan pada persimpangan esofagogastrik juga sering ditemukan. Konsumsi makanan tinggi lemak dapat menurunkan tekanan pada LES selama lebih dari dua jam setelah makan, sedangkan makanan tinggi protein dan rendah lemak justru meningkatkan tekanan LES. Oleh karena itu, menurunkan berat badan serta menerapkan pola makan rendah lemak dapat membantu meredakan gejala GERD (Reams & Beltran, 2023).

Meninggikan kepala tempat tidur sekitar 6 hingga 8 inci menggunakan baji busa di bawah kasur (bukan hanya menggunakan bantal) dapat mengurangi waktu

paparan asam esofagus pada malam hari dan direkomendasikan sebagai salah satu strategi manajemen. Beberapa jenis makanan dapat memperburuk gejala GERD, seperti lemak dan cokelat yang menurunkan tekanan LES, serta jus jeruk, jus tomat, kopi, dan lada yang dapat mengiritasi mukosa esofagus yang sudah rusak (Reams & Beltran, 2023).

Selain itu, penting untuk mengevaluasi profil pasien guna mengidentifikasi obat-obatan yang dapat memperburuk gejala GERD. Beberapa obat, seperti antikolinergik, barbiturat, penghambat kanal kalsium, dan teofilin, dapat menurunkan tekanan LES. Sementara itu, obat lain seperti aspirin, zat besi, obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID), kuinidin, kalium klorida, serta bifosfonat dapat menyebabkan iritasi langsung pada mukosa esofagus. Pasien yang mengonsumsi bifosfonat (misalnya alendronate) disarankan untuk menelan obat dengan 6 hingga 8 ons air putih dan tetap dalam posisi tegak selama minimal 30 menit setelah konsumsi guna mencegah disfagia atau ulserasi esofagus. Pemantauan ketat diperlukan untuk mendeteksi perburukan gejala setelah penggunaan obat-obatan tersebut, dan jika terjadi perburukan, alternatif terapi perlu dipertimbangkan. Dokter harus mempertimbangkan risiko serta manfaat dari kelanjutan pengobatan yang diketahui dapat memperburuk GERD dan esofagitis (Surya, 2020).

Indeks massa tubuh (BMI) yang tinggi dikaitkan dengan risiko GERD yang lebih besar. Selain itu, asupan lemak yang tinggi dalam pola makan berhubungan dengan peningkatan risiko GERD serta esofagitis erosif (EE). Minuman berkarbonasi merupakan faktor risiko terjadinya nyeri ulu hati saat tidur pada pasien GERD (Saputera & Budianto, 2017). Sementara itu, peran kopi sebagai faktor risiko GERD masih belum jelas. Kopi dapat meningkatkan nyeri ulu hati pada beberapa pasien GERD, namun mekanismenya belum diketahui secara pasti dan kemungkinan lebih disebabkan oleh kandungan kafein daripada kopi itu sendiri. Oleh karena itu, kopi bukan merupakan faktor risiko utama GERD. Begitu pula dengan konsumsi alkohol, dampaknya terhadap GERD masih belum sepenuhnya dipahami. Penggunaan alkohol dalam jumlah berlebihan dan dalam jangka panjang dapat berkontribusi terhadap perkembangan keganasan esofagus, meskipun hal ini mungkin tidak secara langsung terkait dengan efek alkohol terhadap GERD (Hunt *et al.*, 2017).

### 2.12.2 Terapi Farmakologi

Farmakoterapi adalah pendekatan utama untuk mengelola GERD. Obat-obatan yang digunakan meliputi :

#### 1. *Proton Pump Inhibitors* (PPI)

Inhibitor pompa proton (PPI) adalah obat yang menghambat enzim  $H^+/K^+$  ATPase di sel parietal lambung, efektif dalam mengobati gangguan asam lambung seperti GERD, tukak lambung, dan infeksi *Helicobacter pylori*. Dibandingkan antagonis reseptor  $H_2$ , PPI lebih kuat dalam menekan produksi asam lambung. Merupakan terapi lini pertama yang paling efektif dalam menekan produksi asam lambung dan menyembuhkan esofagitis erosif (Davis & Gyawali, 2024). Namun, penggunaan jangka panjang PPI dikaitkan dengan berbagai risiko, termasuk penyakit ginjal kronis, infeksi *Clostridium difficile* dan pneumonia, serta gangguan penyerapan nutrisi yang dapat meningkatkan risiko osteoporosis. PPI juga berpotensi meningkatkan kadar gastrin, yang bisa berkontribusi pada tumor neuroendokrin lambung (Yibirin *et al.*, 2021).

Beberapa studi juga menghubungkan penggunaan PPI dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular, seperti serangan jantung dan stroke, akibat pengaruhnya terhadap enzim endotelial yang berperan dalam produksi nitrat oksida (Targownik *et al.*, 2022). Ada pula dugaan bahwa PPI dapat mempengaruhi fungsi otak dan meningkatkan risiko demensia, meskipun hubungan kausalnya masih memerlukan penelitian lebih lanjut. Karena berbagai risiko ini, penggunaan PPI sebaiknya dibatasi pada dosis efektif terendah untuk durasi sesingkat mungkin. Dokter disarankan untuk meninjau kembali indikasi penggunaan PPI pada pasien secara berkala guna menghindari efek samping jangka panjang yang tidak diinginkan (Ahn *et al.*, 2023).

#### 2. *H2-Receptor Antagonists* (H2RA)

Antagonis reseptor histamin 2 adalah obat yang bekerja secara selektif pada reseptor histamin di lambung, sehingga mengurangi sekresi asam lambung. Beberapa obat dalam kelompok ini, seperti cimetidine dan ranitidine, telah digunakan secara luas di seluruh dunia dan umumnya memiliki profil keamanan yang baik. Efek samping yang serius jarang terjadi, kecuali pada

kasus tertentu yang berisiko mengalami interaksi dengan obat lain seperti fenitoin, teofilin, atau warfarin (Abdul-Hussein *et al.*, 2015).

Dalam studi observasional yang melibatkan 767 pasien dengan dispepsia, antagonis reseptor H<sub>2</sub> terbukti lebih efektif dibandingkan formula yang mengandung alginat dalam meredakan gejala. Sebanyak 75% pasien melaporkan perbaikan gejala dan 78% merasa puas dengan terapi ini. Efek samping yang dilaporkan relatif ringan, seperti mulut kering, perubahan pola buang air besar, diare, dan konstipasi (Nugent *et al.*, 2025).

Dalam studi yang membandingkan efektivitas ranitidine 75 mg, famotidine 10 mg, dan plasebo pada 24 relawan sehat, kedua obat terbukti lebih efektif daripada plasebo dalam menurunkan keasaman lambung baik pada siang maupun malam hari. Efek ranitidine lebih kuat dibandingkan famotidine dalam 2,5 jam pertama setelah konsumsi (Moayyedi *et al.*, 2017).

Ulasan sistematis mengenai penggunaan antagonis reseptor H<sub>2</sub> sebagai tambahan dalam mengendalikan produksi asam lambung saat malam hari menemukan bahwa obat ini efektif dalam jangka pendek (kurang dari empat minggu), tetapi manfaatnya tidak signifikan dalam penggunaan jangka panjang. Tidak ada efek samping yang signifikan yang dilaporkan dalam penelitian ini (Gwee *et al.*, 2023).

Namun, terdapat beberapa efek samping yang perlu diperhatikan. Pemberian ranitidine, cimetidine, atau famotidine secara intravena dengan kecepatan tinggi dapat menyebabkan komplikasi kardiovaskular seperti bradikardia, hipotensi, dan aritmia. Selain itu, penggunaan jangka panjang dapat mengganggu penyerapan vitamin B<sub>12</sub> dari makanan, yang berisiko menyebabkan defisiensi vitamin B<sub>12</sub> dan anemia, terutama pada pasien dengan cadangan vitamin B<sub>12</sub> yang rendah (Meyer, 2016).

### 3. Antasida

Antasida merupakan salah satu terapi yang digunakan untuk mengatasi GERD dengan cara menetralkan asam lambung melalui reaksi kimia, menghasilkan garam dan air, serta dalam beberapa kasus menghasilkan karbon dioksida (CO<sub>2</sub>) (Eka Septyaningrum & Hastuti, 2022). Antasida diklasifikasikan menjadi dua jenis, yaitu antasida yang dapat diserap dan tidak

dapat diserap, antasida yang dapat diserap berkerja dengan cepat tetapi memiliki efek samping seperti alkalosis metabolik, dimana peningkatan asam lambung terjadi setelah efek obat hilang. Sebaliknya, antasida yang tidak dapat diserap memiliki efek yang lebih lama dan tidak menyebabkan *rebound*, tetapi memiliki efek samping seperti diare atau konstipasi. Sehingga antasida dapat meredakan gejala seperti nyeri ulu hati dan refluks asam. Bentuk sediaan suspensi lebih efektif dibandingkan tablet karena memiliki luas permukaan yang lebih besar dan lebih cepat bereaksi dengan asam lambung (Anggraeni *et al.*, 2023).

Antasida bekerja cepat dalam meredakan gejala GERD, namun penggunaannya harus diperhatikan karena dapat menyebabkan *acid rebound* dan ketidakseimbangan elektrolit jika dikonsumsi berlebihan. Dalam penggunaannya, antasida dapat berinteraksi dengan berbagai obat, sehingga dianjurkan untuk mengkonsumsi antasida setidaknya dua jam sebelum atau sesudah obat lain untuk menghindari interaksi yang dapat mempengaruhi efektivitas obat. Meskipun umumnya aman, penggunaan jangka panjang dapat menyebabkan efek samping tertentu, seperti defisiensi fosfat akibat peningkatan fosfat oleh aluminium, serta potensi toksisitas bismut yang dapat menyebabkan gangguan neurologis jika dikonsumsi galam jangka panjang. Oleh karena itu, antasida lebih sering digunakan sebagai terapi sementara untuk meredakan gejala, bukan sebagai pengobatan utama karena tidak menangani penyebab utama GERD (Pegu, 2020).

### 2.12.3 Tinjauan *Histamine-2 Reseptors Antagonist (H2RA)*

#### a. Mekanisme Kerja *Histamine-2 Reseptors Antagonist (H2RA)*

Histamin 2 Reseptor Antagonis bekerja dengan cara menghambat secara kompetitif reseptor H<sub>2</sub> pada sel parietal lambung, sehingga mengurangi sekresi asam lambung yang distimulasi oleh histamin, gastrin, dan asetilkolin. Pada tingkat molekuler, H<sub>2</sub>RA mencegah pengikatan histamin pada reseptor H<sub>2</sub>, yang mengakibatkan penurunan aktivasi adenilat siklase dan mengurangi produksi cAMP intraselular. Hal ini menyebabkan berkurangnya aktivasi protein kinase A dan pompa proton H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase, yang berperan dalam sekresi asam lambung. Efek supresi asam terjadi

dalam 1-3 jam setelah pemberian oral dan dapat bertahan hingga 12 jam, dengan penghambatan sekresi asam nokturnal yang lebih efektif dibandingkan sekresi asam pada siang hari (Ito *et al.*, 2023).

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa H2RA juga memiliki efek sitoprotektif melalui peningkatan produksi mukus dan bikarbonat, serta memiliki properti anti-inflamasi ringan yang membantu penyembuhan mukosa. Studi farmakodinamik mengungkapkan bahwa H2RA dapat mengurangi volume sekresi asam basal hingga 70% dan sekresi asam yang distimulasi histamin hingga 90%, meskipun efektivitasnya dapat menurun setelah penggunaan berkelanjutan akibat toleransi. Toleransi terhadap efek antisekretori dapat berkembang dalam 3-5 hari penggunaan rutin, yang dikaitkan dengan up-regulasi reseptor H2 dan peningkatan sensitivitas sel parietal terhadap gastrin (Nugent *et al.*, 2025).

b. Farmakokinetik H2RA

Dalam praktik klinis, terdapat empat jenis antagonis reseptor H2 yang umum digunakan yaitu simetidin, ranitidin, famotidin, dan nizatidin. Absorpsi keempat obat ini berlangsung cepat di saluran gastrointestinal. Tiga dari empat obat tersebut simetidin, ranitidin, dan famotidine, mengalami proses metabolisme *first-pass* hepatic yang signifikan, menghasilkan bioavailabilitas sekitar 50%. Berbeda dengan ketiga obat tersebut, nizatidin hanya mengalami metabolisme *first-pass* hepatic yang minimal. Meskipun waktu paruh serum keempat obat ini relatif singkat (berkisar 1,1-4 jam), efek terapeutiknya dapat lebih panjang tergantung besarnya dosis yang diberikan. Proses eliminasi antagonis H2 melibatkan tiga jalur utama: metabolisme hepatic, filtrasi di glomerulus ginjal, dan sekresi di tubulus ginjal. Pada kondisi gangguan fungsi ginjal sedang hingga berat, diperlukan penyesuaian dosis, begitu pula pada kasus gangguan fungsi hati yang berat. Perhatian khusus perlu diberikan pada penggunaan di populasi geriatri, mengingat pada kelompok usia ini terjadi penurunan *clearance* obat hingga 50% disertai penurunan volume distribusi yang bermakna (Katzung, 2017).

c. Farmakodinamik H2RA

Antagonis reseptor H2 bekerja dengan menghambat reseptor H2 pada sel parietal lambung secara kompetitif, sehingga menekan produksi asam lambung baik dalam kondisi basal maupun setelah makan, tergantung dosis yang diberikan. Obat ini bersifat selektif dan tidak mempengaruhi reseptor H1 atau H3. Selain itu, antagonis H2 juga mengurangi volume sekresi lambung serta kadar pepsin. Mekanisme kerja antagonis H2 melibatkan dua proses utama. Pertama, obat ini menghambat histamin yang dilepaskan oleh sel ECL akibat stimulasi gastrin atau saraf vagus agar tidak berikatan dengan reseptor H2 pada sel parietal. Kedua, blokade reseptor H2 mengurangi respons sel parietal terhadap stimulasi langsung oleh gastrin dan asetilkolin, sehingga sekresi asam lambung berkurang. Potensi kerja antagonis H2 bervariasi, namun dalam dosis terapi yang umum digunakan, obat ini mampu menekan sekresi asam hingga 60–70% dalam 24 jam (Katzung, 2017). Antagonis H2 lebih efektif dalam menekan produksi asam pada malam hari, karena sekresi asam di malam hari lebih bergantung pada histamin. Akibatnya, pH lambung saat malam dan dalam kondisi puasa dapat meningkat ke kisaran 4–5, tetapi efeknya terhadap kadar pH setelah makan lebih terbatas. Dosis resep antagonis H2 dapat menghambat produksi asam lebih dari 50% selama sekitar 10 jam, sehingga umumnya dikonsumsi dua kali sehari. Sementara itu, formulasi yang dijual bebas memiliki durasi kerja sekitar 6–10 jam (Lin, 2019).

d. Indikasi

Indikasi penggunaan obat golongan antagonis reseptor histamin 2 (H2RA) terutama ditujukan untuk pengobatan *gastroesophageal reflux disease* (GERD), baik yang bersifat non-erosif (NERD) maupun erosif (ERD). H2RA bekerja dengan menghambat reseptor histamin pada sel parietal lambung, sehingga mengurangi sekresi asam lambung yang dipicu oleh histamin (Fizli *et al.*, 2023). Obat ini sering digunakan sebagai terapi alternatif jika pasien tidak merespons dengan baik terhadap penghambat pompa proton (PPI) atau sebagai terapi tambahan untuk mengontrol gejala refluks yang muncul pada malam hari. Dalam praktik klinis, beberapa obat

dalam golongan H2RA yang umum digunakan meliputi ranitidine, famotidine, dan nizatidine. Secara keseluruhan, meskipun efektivitas H2RA lebih rendah dibandingkan PPI dalam mengatasi GERD dan tukak peptik, obat ini tetap memiliki peran penting dalam terapi pemeliharaan dan sebagai alternatif pada pasien yang tidak dapat menggunakan PPI (Firzli *et al.*, 2023).

e. Kontraindikasi

Saat ini, tidak ada kontraindikasi mutlak untuk penggunaan H2RA. Namun, obat ini tidak boleh diberikan kepada pasien yang memiliki riwayat hipersensitivitas terhadap H2RA atau salah satu komponennya, karena terdapat laporan mengenai sensitivitas silang. Jika pasien yang menggunakan H2RA tanpa resep mengalami kesulitan atau nyeri saat menelan, muntah darah, atau tinja berwarna hitam atau berdarah, mereka harus segera menghentikan penggunaan obat dan mencari bantuan medis secepatnya (Nugent *et al.*, 2025).

f. Dosis H2RA

*Histamine-2 Receptors Antagonist* (H2RA) diserap dengan baik setelah pemberian oral, dan obat H2RA keseluruhan tersedia dalam bentuk sediaan tablet oral. Nizatidine tersedia dalam beberapa jenis sediaan, termasuk tablet oral dengan kekuatan 150 mg dan 300 mg, yang terjual bebas dengan kekuatan 75 mg. Cimetidine tersedia dalam bentuk sediaan injeksi 150 mg/mL, larutan oral 150 mg/mL, dan tablet oral dengan berbagai macam kekuatan, yaitu 200 mg, 300 mg, 400 mg, 600 mg, dan 800 mg, untuk dosis yang lebih tinggi hanya tersedia dengan resep dokter. Famotidin tersedia dalam bentuk larutan injeksi dengan konsentrasi 0,4 mg/mL dan 10 mg/mL, serta dalam bentuk suspensi oral (40 mg/5 mL). Selain itu, famotidin juga tersedia dalam berbagai bentuk tablet, termasuk tablet oral dan tablet kunyah, baik dengan resep maupun sebagai obat bebas (OTC), dengan dosis 10 mg, 20 mg, dan 40 mg (Nugent *et al.*, 2025). Dosis ranitidine yang digunakan yaitu 150 mg dua kali sehari atau 300 mg sekali sehari sebelum tidur, dengan durasi pengobatan antara 8 hingga 12 minggu (Dipiro *et al.*, 2018). Pada kasus pasien yang mengalami esofagitis erosif,

dosis yang dianjurkan adalah 150 mg empat kali sehari selama 12 minggu, serta diikuti dengan dosis pemeliharaan 150 mg dua kali sehari (Wahyuni *et al.*, 2018).

g. Efek Samping H2RA

Antagonis reseptor H2 umumnya dianggap aman, dengan risiko efek samping yang merugikan kurang dari 3% dan kejadian efek samping serius di bawah 1%. Efek samping yang paling sering dilaporkan adalah diare dan sakit kepala, sementara kasus kebingungan mental dan ruam juga pernah terjadi. Hepatotoksisitas jarang ditemukan. Selain itu, simetidin diketahui memiliki efek antiandrogenik yang dapat menyebabkan ginekomastia dan impotensi jika digunakan dalam dosis tinggi (Shankar & Alshakka, 2019).

h. Interaksi Obat

Simetidin mengganggu beberapa jalur metabolisme obat yang melibatkan enzim sitokrom P450 di hati, termasuk yang dikatalisis oleh CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, dan CYP3A4. Akibatnya, waktu paruh obat yang dimetabolisme melalui jalur ini dapat meningkat. Ranitidin memiliki ikatan 4–10 kali lebih lemah dibandingkan simetidin terhadap sitokrom P450, sedangkan nizatidin dan famotidin hampir tidak memiliki interaksi dengan CYP. Antagonis reseptor H2 juga bersaing dengan kreatinin dan beberapa obat, seperti prokainamid, dalam sekresi tubular ginjal. Selain itu, semua agen ini, kecuali famotidin, menghambat metabolisme tahap pertama etanol di lambung, terutama pada wanita. Meskipun signifikansi klinisnya masih diperdebatkan, peningkatan ketersediaan hayati etanol dapat menyebabkan peningkatan kadar etanol dalam darah (Katzung, 2017).

#### 2.12.4 Tindakan Bedah

Tindakan bedah, seperti fundoplikasi Nissen, dilakukan pada kasus GERD berat yang tidak responsif terhadap farmakoterapi (Schlottmann & Patti, 2018). Prosedur ini bertujuan untuk memperkuat sfingter esofagus bawah sehingga mencegah refluks (Antozzi & Renda, 2021).