

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 *Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)***

##### **2.1.1 Definisi**

*Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)* merupakan gangguan pencernaan dengan refluksnya (aliran balik) isi lambung ke daerah esofagus secara berulang yang mengakibatkan adanya gejala khas seperti *heartburn*, regurgitasi, nyeri epigastrium dan hipersalivasi [3]. GERD adalah kondisi kronis yang sering kambuh dan membawa risiko morbiditas yang signifikan serta potensi kematian dari komplikasi yang dihasilkan [18]. GERD umumnya dianggap sebagai penyakit yang ringan, namun dapat menyebabkan kekambuhan dan kematian jika tidak ditangani dengan serius [17].

##### **2.1.2 Epidemiologi**

Penyakit refluks gastroesofageal merupakan salah satu penyakit yang sering dikeluhkan. Berdasarkan Revisi Prospek Populasi Dunia PBB tahun 2017, perkiraan jumlah individu yang menderita GERD secara global adalah 1,03 miliar [19].) Berdasarkan penelitian tahun 2020 prevalensi GERD di dunia adalah 13,98% [4]. Prevalensi gejala refluks gastroesofageal tertinggi terjadi di Amerika Tengah (19,6%) dan terendah di Asia (10,0%), terutama di negara-negara Asia Tenggara (7,4%) [20]. Pada penelitian terkait epidemiologi menunjukkan prevalensi GERD di Amerika Utara adalah 18.1% - 27.8%, di Eropa 8.8% - 25.9%, di Asia Timur 2.5% - 7.8%, di Timur Tengah 8,7% - 33,1%, di Australia 11,6% dan di Amerika Selatan 23,0% [5]. Prevalensi GERD di negara Asia, termasuk Indonesia, umumnya lebih rendah dibandingkan negara-negara barat, namun data terakhir menunjukkan bahwa terdapat peningkatan prevalensi [7].

Kementerian kesehatan menyatakan penyakit yang berhubungan dengan gastrointestinal menduduki 10 besar penyakit dengan jumlah penderita terbanyak di Indonesia, dan salah satunya adalah GERD. Penyakit ini menjadi alasan

terbanyak yang menyebabkan pasien mengunjungi fasilitas kesehatan untuk berobat rawat jalan. Penelitian tahun 2016 menunjukkan prevalensi GERD di Indonesia sebesar 27,4% [21]. Sebuah penelitian berbasis internet tahun 2017 di Indonesia menunjukkan dari 2045 responden terdapat 1178 (57,6%) subjek yang mengalami GERD [8]. Penelitian tahun 2018 di Rumah Sakit rujukan primer di Jakarta menyatakan prevalensi GERD mencapai 49% [9]. Penelitian di Jakarta pada tahun 2019 menunjukkan prevalensi GERD sebesar 32,9% [10]. Penelitian di Cirebon pada tahun 2021, menunjukkan prevalensi GERD sebesar 22.6% [11]. Jumlah ini dipercaya akan terus meningkat karena berkorelasi dengan gaya hidup tidak sehat, kebiasaan mengonsumsi makanan cepat saji, minum kopi dan merokok [22]. Diperkirakan prevalensi penyakit GERD akan terus meningkat dikarenakan penyakit ini berkorelasi dengan usia dan proses penuaan. Prevalensi gejala refluks gastroesofageal lebih tinggi pada subjek berusia 40 tahun dibandingkan dengan usia <40 tahun [23].

### **2.1.3 Etiologi**

GERD bersifat multifaktorial [1]. Refluks gastroesofageal disebabkan karena tekanan di dalam lambung lebih tinggi dari esofagus [24]. GERD terjadi akibat adanya gangguan otot kerongkongan atau sfingter esofagus bagian bawah (*Lower Esophageal Sphincter/ LES*). Umumnya disebabkan karena relaksasi sfingter esofagus bagian bawah sementara (TLESR). TLESR adalah relaksasi LES secara spontan yang berlangsung selama kurang lebih lima detik tanpa didahului proses menelan [25]. Faktor penyebab GERD lainnya antara lain pengurangan tekanan sfingter esofagus bagian bawah (LES), hernia hiatus, gangguan pembersihan esofagus, dan pengosongan lambung yang tertunda, makanan berlemak, minuman berkafein atau berkarbonasi, alkohol, merokok dan obat-obatan [26].

Berdasarkan gejala yang dialami, GERD dapat dibedakan menjadi dua kelompok, yaitu :

a. Gejala tipikal (khas)

Gejala tipikal adalah gejala yang khas dan sering dialami oleh pasien GERD. Gejala ini merupakan 70% gejala pada GERD, seperti *heartburn* dan atau regurgitasi, sedangkan 30% lainnya termasuk gejala atipikal [27]. Adapun gejala tipikal pada pasien GERD yaitu *heartburn*, regurgitasi, nyeri epigastrium, dan hipersalivasi [28].

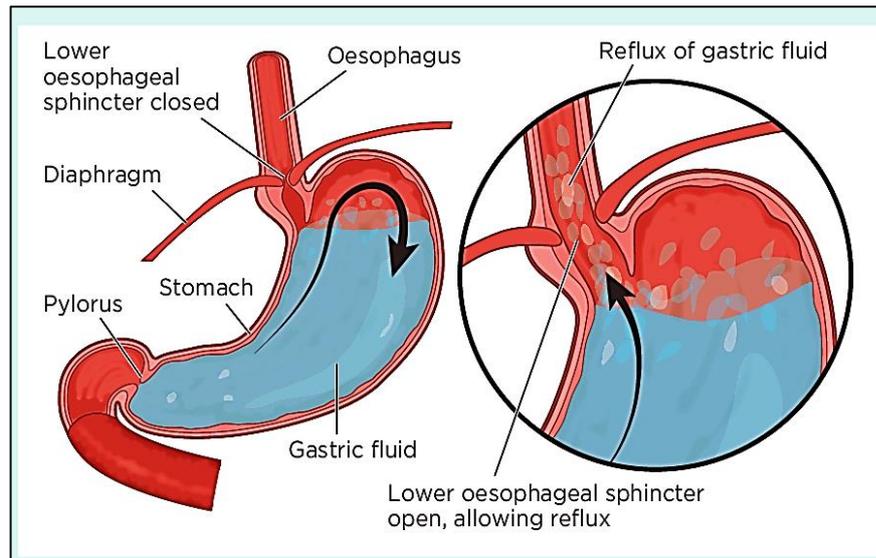
b. Gejala atipikal/ *alarm symptoms*

Gejala atipikal (*alarm symptoms*) merupakan gejala yang berasal dari ekstrasofagus seperti batuk kronik, *wheezing*, suara serak, pneumonia aspirasi, fibrosis paru, bronkiektasis, dan nyeri dada nonkardiak [27]. Gejala atipikal bisa saja menandakan terjadinya GERD, namun gejala ini memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang buruk untuk diagnosis GERD, salah satu penyakit yang berhubungan dengan gejala tersebut adalah penyakit ulkus peptikum, achalasia, gastritis, dispepsia dan gastroparesis [29]. Pada pasien dengan gejala atipikal/ *alarm symptoms*, terapi endoskopi merupakan tes pertama yang dilakukan untuk mengevaluasi pasien [30]. Adapun gejala atipikal pada pasien GERD yaitu suara serak, batuk, mengi, muntah, perdarahan, penurunan berat badan, nyeri faring, dan odinofagia.

#### **2.1.4 Patofisiologi**

Refluks gastroesofageal disebabkan karena adanya tekanan atau fungsi sfingter esofagus bagian bawah (LES) yang rusak. GERD sering disebut nyeri ulu hati (*heartburn*) karena nyeri yang terjadi akibat cairan asam yang normalnya hanya ada di lambung, masuk dan mengiritasi sehingga menimbulkan sensasi terbakar di esofagus [24]. *Lower Esophageal Sphincter/LES* merupakan struktur pemisah utama antara esofagus dan lambung yang mengatur arah aliran pergerakan isi saluran cerna dalam satu arah yaitu dari atas ke bawah menuju usus besar. Normalnya LES akan berkontraksi dan mencegah refluks dari lambung dan berelaksasi saat menelan untuk memungkinkan lewatnya makanan secara bebas ke dalam lambung [31]. Otot polos sfingter akan melemas dan tekanan LES akan

menurun (15-30 mmHg) saat menelan sehingga terjadi aliran *antegrade* dari esofagus ke lambung [32]. Namun, pada penderita GERD, terjadi gangguan pada LES berupa relaksasi spontan otot atau penurunan tekanan otot yang mengakibatkan terjadinya aliran *retrograde* dari lambung ke esofagus [33]. Gambaran patofisiologi GERD dapat dilihat pada Gambar 2.1



**Gambar 2.1 Patofisiologi GERD [34]**

GERD dapat terjadi melalui beberapa mekanisme, yaitu :

a. Penurunan tekanan sfingter esofagus bagian bawah (LES)

Refluks terjadi apabila tekanan istirahat LES abnormal dan menghasilkan tekanan lambung yang lebih tinggi dari tekanan esofagus. Pasien dengan GERD memiliki LES tekanan rendah yang terus-menerus lemah, yang memungkinkan refluks setiap kali tekanan di perut melebihi tekanan LES. Hal ini terjadi ketika tekanan LES < 6 mmHg. Faktor-faktor yang dapat menurunkan tekanan LES antara lain adanya hiatus hernia, panjang LES (makin pendek LES, makin rendah pula tonusnya), hormon endogen (kolesistokinin, progesteron pada kehamilan), obat-obatan (nitrat, penghambat saluran kalsium, dll.), makanan tertentu (makanan tinggi lemak dan coklat), dan kebiasaan merokok, konsumsi kafein dan alkohol [1], [32].

b. Peningkatan relaksasi sementara LES secara spontan

Relaksasi sementara LES secara spontan atau (*Transient Lower Esophageal Sphincter Relaxations/ TLESR*) adalah episode singkat dari relaksasi LES yang tidak disertai dengan proses menelan [32]. Waktu relaksasi dapat berlangsung selama 10-45 detik atau lebih, yang sering disertai dengan refluks cairan lambung dan duodenum. TLESR dapat terjadi pada orang sehat dengan tekanan LES normal, namun frekuensi dan durasi TLESR secara signifikan lebih tinggi terjadi pada pasien GERD. Selain itu, esofagus akan terus memendek selama TLESR akibat kontraksi otot esofagus longitudinal dan memicu terjadinya refluks [35]. Faktor utama yang menginduksi TLESR yaitu distensi lambung proksimal dan konstipasi berat yang menyebabkan peningkatan tekanan perut [36]. Saat distensi lambung, serat aferen vagal di sekitar EGJ diaktifkan dan impuls saraf setelah aktivasi ditransmisikan sepanjang serat aferen vagal ke nukleus saluran soliter. Hal ini akan memicu transmisi sinyal antara nukleus traktus soliter (NTS) dan *dorsal motoric vagus* (DMV). Selanjutnya, impuls saraf ditransmisikan serat eferen vagus ke LES dan diafragma crural, sehingga menginduksi relaksasi LES, pemendekan esofagus, dan penurunan ketegangan diafragma crural yang akan melemahkan peran penghalang anti-reflusk dan menyebabkan timbulnya GERD [35].

c. Peningkatan tekanan intra-abdominal

Refluks juga dapat terjadi dengan adanya peningkatan tekanan intra-abdominal yang melebihi tekanan LES secara tiba-tiba. Peningkatan tekanan intra-abdomen menyebabkan adanya relaksasi LES sehingga memungkinkan terjadinya refluks esofagus yang menyebabkan mukosa esofagus terekspos oleh isi lambung [37]. Peningkatan tekanan intra abdomen dapat terjadi karena obesitas, mencejan, membungkuk, batuk, makan berlebihan, berbaring setelah makan dan mengonsumsi makanan pedas atau berminyak [31].

d. Peranan *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)

Infeksi *Helicobacter pylori* telah ditunjukkan sebagai faktor penyebab dalam perkembangan penyakit ulkus peptikum, limfoma jaringan limfoid terkait mukosa lambung dan kanker lambung, namun hubungan antara *H. pylori* dan penyakit gastroesophageal reflux (GERD) masih belum jelas [38]. Pengaruh dari

infeksi *H. pylori* terhadap GERD merupakan akibat dari adanya gastritis serta sekresi asam lambung. Pengaruh eradikasi infeksi *H.pylori* sangat bergantung pada distribusi dan lokasi gastritis. Pada pasien yang tidak mengalami gejala refluks pra-infeksi *H. pylori* dengan *predominant antral gastritis*, maka pengaruh eradikasi *H.pylori* dapat menekan munculnya gejala GERD. Sementara itu pada pasien yang tidak mengalami gejala refluks pra-infeksi *H.pylori* dengan *corpus predominant gastritis*, maka pengaruh eradikasi *H.pylori* dapat meningkatkan sekresi asam lambung serta memunculkan gejala GERD.

Pada pasien dengan gejala GERD pra-infeksi *H. pylori* dengan antral predominant gastritis, maka eradikasi *H.pylori* dapat memperbaiki keluhan GERD serta menekan sekresi asam lambung. Sementara itu pada pasien-pasien dengan gejala GERD pra-infeksi *H.pylori* dengan corpus predominant gastritis, eradikasi *H.pylori* dapat memperburuk keluhan GERD serta meningkatkan sekresi asam lambung [1]. Terdapat hubungan terbalik antara infeksi *H. pylori* dengan strain virulen (Cag A positif) dengan kejadian esofagitis, *Barret's esophagus* dan adenokarsinoma esofagus, hal ini kemungkinan terjadi karena infeksi yang terjadi lebih sering menyebabkan gastritis corpus parah dengan atrofi, yang mengakibatkan penurunan produksi asam [3]. Pada kebanyakan pasien, infeksi *H. pylori* tidak berpengaruh pada keparahan gejala, kekambuhan, atau kemanjuran pengobatan pada GERD. Eradikasi *H. pylori* tidak mempengaruhi GERD yang sudah ada sebelumnya atau mempengaruhi kemanjuran pengobatan [28].

Terdapat juga mekanisme pertahanan mukosa normal lainnya yang dapat berkontribusi pada perkembangan GERD, seperti anatomi esofagus yang abnormal, pembersihan cairan lambung yang tidak tepat, penurunan resistensi mukosa terhadap asam, pengosongan lambung yang tertunda atau tidak efektif, dan penurunan saliva. penyangga asam. Adapun faktor risiko yang dapat menyebabkan terjadinya GERD yaitu terkait gaya hidup (obesitas, konsumsi makanan berlemak, alkohol), penggunaan obat-obat tertentu (*Calcium Channel Blockers*, NSAID, antibiotik, suplemen kalium), kehamilan, dan hernia hiatus [31].

### 2.1.5 Faktor Risiko

Adapun faktor risiko yang dapat berkontribusi terhadap perkembangan atau memburuknya GERD, yaitu :

#### 1. Jenis kelamin

Beberapa penelitian menyatakan bahwa perempuan lebih rentan terkena GERD dari pada laki-laki. Hal ini diyakini karena adanya pengaruh hormon. Hormon estrogen dan progesteron merupakan hormon yang terdapat pada perempuan yang berfungsi untuk merelaksasikan otot di dalam tubuh, termasuk otot pada saluran pencernaan. Hormon ini berperan besar dalam menurunkan tekanan LES sehingga menyebabkan terjadinya GERD [27]. Sedangkan pada wanita menopause, menurunnya tekanan LES terjadi akibat terapi hormon estrogen [33].

#### 2. Usia

Insidensi GERD meningkat seiring pertambahan usia. Perubahan fisiologis esofagus seiring dengan bertambahnya usia berupa menurunnya produksi saliva bikarbonat sehingga meningkatkan paparan refluks asam di esofagus akibat lambatnya bersihan asam, sehingga menyebabkan motilitas esofagus dengan meningkatnya proporsi peristaltik yang abnormal dan lambatnya bersihan asam refluks pada esofagus. Meningkatnya paparan asam refluksat dapat menurunkan panjang abdominal LES dan melemahkan motilitas esofagus. Pada usia lanjut dan yang memiliki GERD derajat yang parah terjadi peningkatan proporsi peristalsis yang abnormal dan bersihan asam refluksat yang lambat pada esofagus [23]. Diketahui bahwa kelompok usia >40 tahun memiliki insidensi GERD yang tinggi. Berdasarkan penelitian ditemukan bahwa kelompok usia >40 tahun (54,45%) lebih banyak menderita GERD [23].

#### 3. Indeks Massa Tubuh (IMT)

Peningkatan gejala GERD terjadi pada individu yang mengalami kenaikan berat badan. Indeks Massa Tubuh (IMT) yang tinggi dikaitkan dengan peningkatan risiko GERD [3]. Pada pasien dengan nilai  $IMT \geq 25$  atau

obesitas, terjadi peningkatan tekanan intra-abdomen akibat akumulasi lemak di jaringan adiposa perut. Tingginya tekanan dapat meregangkan LES sehingga memungkinkan terjadinya GERD [27].

#### 4. Penyakit penyerta

GERD terbukti berkaitan dengan komorbiditas medis termasuk hipertensi, diabetes, hiperlipidemia, penyakit jantung koroner, penyakit terkait alkohol, stroke, obesitas, penyakit paru obstruktif kronik, asma, batu empedu, kecemasan, depresi, penyakit ginjal kronis, dan sirosis [39]. Komorbiditas mungkin memperburuk kualitas hidup yang berhubungan dengan kesehatan pasien. Diperlukan perawatan pasien GERD yang harus menyadari kemungkinan, sifat gangguan komorbiditas dan dampaknya pada presentasi penyakit dan manajemen pasien [40]. Kejadian GERD pada pasien dengan penyakit penyerta hipertensi diduga disebabkan oleh adanya efek obat *beta-blocker* dan *calcium canal blocker*, dimana obat-obat ini berisiko menurunkan tonus pada LES dan *clearance esophagus* sehingga memicu terjadinya GERD [41]. Pasien dengan DM memiliki risiko yang lebih besar terkena GERD [42]. Kondisi hiperglikemia menyebabkan perubahan motilitas seperti peningkatan durasi gelombang peristaltik, penurunan kecepatan peristaltik di esofagus distal, penurunan tekanan LES yang menyebabkan terjadinya GERD [43]. Pada penyakit asma, pasien sering mengalami hiperinflasi paru. Perubahan gradien tekanan antara lambung dan kerongkongan dapat berkembang dari peningkatan kerja pernapasan dan hiperinflasi paru, yang kemudian dapat mengakibatkan herniasi LES ke dalam dada, merusak penghalang refluks dan berpotensi menyebabkan refluks lanjutan karena penurunan tekanan LES [44].

#### 5. Merokok

Merokok menjadi faktor risiko GERD karena adanya pengaruh nikotin. Nikotin memblokir reseptor kolinergik dan merelaksasikan LES, sehingga asam lambung bisa naik ke atas dan menyebabkan gejala *heartburn* [45].

Merokok juga dapat mengurangi produksi air liur yang kaya akan bikarbonat, yang penting untuk buffering dan pembersihan asam di kerongkongan [46].

#### 6. Makanan

Pola makan yang buruk dapat mengakibatkan penurunan tekanan sfingter esofagus (LES) sehingga terjadi refluks isi lambung ke esofagus. Mengonsumsi makanan kaya akan lemak, coklat, makanan pedas, alkohol merupakan faktor pencetus untuk terjadinya *heartburn* [47]. Pola makan yang buruk seperti kebiasaan konsumsi makanan cepat saji menjadi salah satu faktor penyebab GERD. Sebuah penelitian tahun 2021 menyatakan bahwa 69% masyarakat kota di Indonesia mengonsumsi makanan cepat saji [48]. Subjek dengan pola makan buruk memiliki risiko 2,7 kali lebih besar menderita GERD dibandingkan subjek dengan pola makan baik [49]. Berdasarkan penelitian tahun 2020 terdapat 34,2% subjek dengan pola makan buruk mengalami GERD [50]. Mengonsumsi makanan berlemak tinggi dapat mengganggu fungsi dari LES sedangkan makanan asam dan minuman berkarbonasi dapat memperburuk gejala refluks asam lambung dan merangsang mekanoreseptor di esofagus sehingga menimbulkan gejala GERD. Jika terdapat lesi pada membran mukosa maka gejala refluks terjadi akibat adanya distensi lambung setelah makan yang terjadi dalam waktu 2-3 jam, kebiasaan tidur >1 jam setelah makan, hal ini mengakibatkan terjadinya penurunan tekanan LES dalam posisi terlentang [49].

#### 7. Obat-obatan

Terdapat beberapa obat dan suplemen diet yang dapat memperburuk gejala refluks gastroesofageal. Obat-obat ini dapat mengganggu kerja otot sfinter esofagus bagian bawah (LES), seperti sedatif, penenang, antidepresan, calcium channel blockers, dan narkotika. Termasuk juga penggunaan rutin beberapa jenis antibiotika dan *Non Steroidal Antiinflammatory Drugs* (NSAID) yang dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya inflamasi esofagus [51]. Obat NSAID dapat merusak mukosa lambung melalui 2 mekanisme, yaitu kerusakan mukosa yang terjadi akibat penurunan produksi

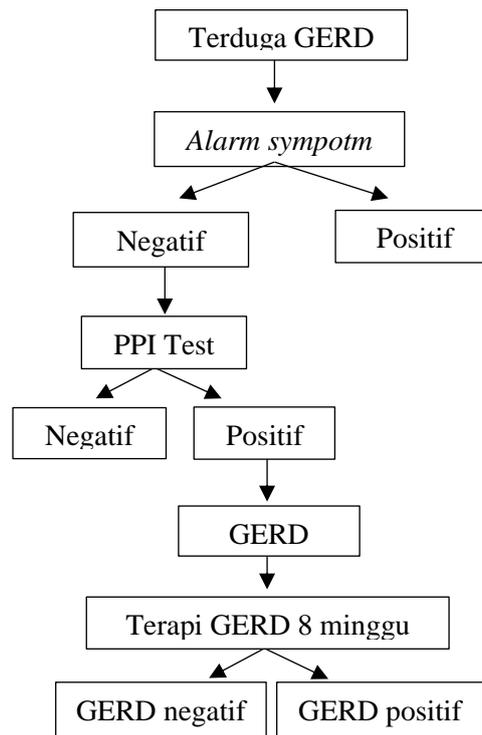
prostaglandin dan kerusakan secara topikal yang terjadi karena NSAID bersifat lipofilik dan asam [2].

#### 8. Kehamilan

Pada wanita hamil, terjadi penurunan tekanan LES akibat peningkatan kadar progesteron dan estrogen [33]. Peningkatan estrogen dan progesteron ibu selama kehamilan. Perubahan hormonal pada kehamilan juga dapat menurunkan motilitas lambung, mengakibatkan waktu pengosongan lambung yang lebih lama dan peningkatan risiko GERD [52].

#### 2.1.6 Diagnosis

Evaluasi GERD harus dimulai dengan anamnesis dan pemeriksaan fisik yang cermat sehingga memungkinkan penilaian tentang kemungkinan bahwa GERD menimbulkan gejala yang mengganggu serta memberikan petunjuk adanya gangguan non-esofagus. GERD biasanya didiagnosis secara klinis dengan gejala khas dan respon terhadap penekanan asam. Gejala klinis/ tipikal pada pasien GERD adalah *heartburn* dengan atau tanpa regurgitasi, terutama jika gejala memburuk setelah makan atau saat berbaring dan terjadi dua kali atau lebih dalam seminggu [25] [28]. Adapun gejala atipikal GERD yang perlu ditanyakan kepada pasien yaitu mual, eruktasi (bersendawa), pencernaan lambat, cepat kenyang, nyeri epigastrium, kembung, muntah, nyeri dada (prekordial), adanya gejala pernafasan (batuk, mengi, rinosinusitis kronis), gejala THT (suara serak, nyeri faring, globus) [28]. Gejala khas GERD dapat dinilai dengan *Gastroesophageal Reflux Disease – Questionnaire (GERD-Q)*. Alur diagnosis GERD dapat dilihat pada Gambar 2.2



**Gambar 2.2** Diagnosis GERD [3]

Selain anamnesis, adapun beberapa pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan untuk menegakkan diagnosis GERD, yaitu :

1. *PPI Test*

Inisiasi pengobatan dengan penghambat pompa proton (PPI) dapat dilakukan untuk menegakkan diagnosis pada pasien dengan gejala tipikal dan tanpa adanya gejala alarm. Tes dilakukan dengan memberikan obat PPI dosis ganda dengan durasi 1-2 minggu tanpa didahului pemeriksaan endoskopi. Jika pasien merespon terapi dengan tidak lagi menunjukkan gejala khas dan muncul kembali saat terapi dihentikan, maka diagnosis GERD dapat ditegakkan. Hasil dinyatakan positif jika selama satu minggu terjadi perbaikan klinis sebesar 50% [1].

2. Pemantauan pH-metri 24 jam

Pemeriksaan ini dilakukan untuk pasien-pasien yang tidak merespons atau setelah gagal dengan terapi PPI [3]. Episode refluks gastroesofageal menimbulkan asidifikasi bagian distal esofagus yang dapat dimonitor dan

direkam dengan menempatkan mikroelektroda pH di bagian distal esofagus. Pengukuran pH ini dapat memastikan ada atau tidaknya refluks gastroesofageal. Jika pH dibawah 4 pada jarak 5 cm di atas LES maka diagnosis GERD dapat ditegakkan [1].

### 3. Endoskopi Saluran Cerna Bagian Atas (ESCBA)

Endoskopi pada GERD tidak selalu harus dilakukan, karena GERD dapat ditegakkan berdasarkan gejala khas dan/atau terapi empiris (PPI test). Pemeriksaan ini digunakan untuk mengevaluasi kondisi mukosa esofagus. Biasanya dilakukan pada pasien dengan gejala alarm seperti penurunan berat badan, perdarahan, muntah, dan anemia. Diagnosis dengan endoskopi digunakan untuk memastikan ada atau tidaknya kerusakan di esofagus (seperti erosi, ulserasi, striktur, esofagus barrett), menilai berat ringannya *mucosal break* dengan menggunakan klasifikasi Los Angeles modifikasi atau Savarry-Miller, serta pengambilan sampel biopsi dilakukan jika dicurigai adanya esofagus Barrett atau keganasan [3]. Hasil pemeriksaan yang menunjukkan adanya esofagitis erosif (EE) dan *Barrett's esophagus* menegaskan diagnosis GERD [30].

#### 2.1.7 Tatalaksana

Penatalaksanaan GERD membutuhkan pendekatan multifaset, dengan mempertimbangkan presentasi gejala, temuan endoskopi, dan kemungkinan kelainan fisiologis [30]. Adapun target penatalaksanaan GERD yaitu menyembuhkan lesi esofagus, menghilangkan gejala/keluhan, mencegah terjadinya kekambuhan, memperbaiki kualitas hidup, dan mencegah timbulnya komplikasi [1]. Penatalaksanaan adalah tindakan yang dilakukan oleh dokter untuk menangani GERD, meliputi tindakan non-farmakologi, farmakologi, dan bedah [3].

##### a. Terapi Non-Farmakologi

Terapi non-farmakologi dilakukan dengan modifikasi gaya hidup. Modifikasi gaya hidup dilakukan untuk mengurangi frekuensi refluks serta mencegah terjadinya kekambuhan. Hal-hal yang dilakukan dalam modifikasi gaya hidup adalah sebagai berikut :

1. Modifikasi posisi tidur.

Pasien GERD disarankan untuk meninggikan posisi kepala pada saat tidur serta menghindari makan larut malam dan makanan ringan sebelum tidur. Hal ini bertujuan untuk meningkatkan bersihan asam selama tidur serta mencegah terjadinya refluks asam lambung dari lambung ke daerah esofagus [30].

2. Penurunan berat badan.

Modifikasi berat badan disarankan pada pasien dengan berat badan yang berlebihan. Berat badan yang berlebih akan menimbulkan beberapa kondisi, seperti peningkatan tekanan intra-abdomen, pengosongan lambung yang tidak seimbang, penurunan tekanan dari LES, serta peningkatan frekuensi dari *Transient Lower Esophageal Spincter Relaxation (TLESR)* yang mana merupakan faktor penyebab terjadinya GERD. Selain itu disarankan pula untuk mengurangi konsumsi lemak serta mengurangi jumlah makanan yang dikonsumsi karena hal ini dapat menyebabkan terjadinya distensi lambung. Dianjurkan pula untuk menghindari pakaian ketat karena dapat mengurangi tekanan intra abdomen [1].

3. Berhenti merokok dan konsumsi alkohol.

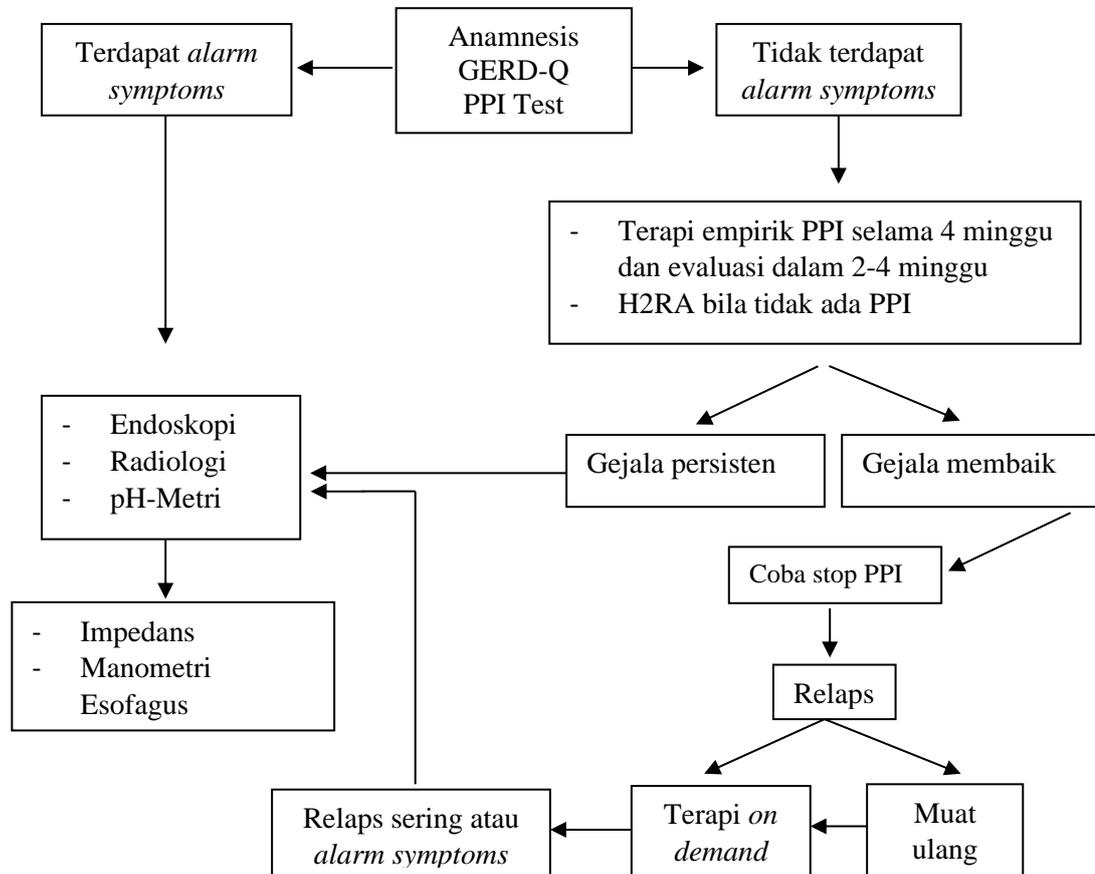
Konsumsi alkohol dan kebiasaan merokok dapat mengurangi tekanan LES dan secara langsung mempengaruhi sel-sel epitel. Disarankan untuk berhenti konsumsi alkohol dan mengurangi kebiasaan merokok [1].

4. Menghindari makanan/minuman dan obat-obatan pemicu

Pasien GERD disarankan untuk menghindari makanan dan minuman yang dapat meningkatkan sekresi asam lambung, seperti coklat, teh, permen, kopi dan minuman bersoda. Selain itu juga dihindari penggunaan obat-obatan yang dapat menurunkan tonus LES seperti NSAID, anti kolinergik, teofilin, diazepam, opiat, antagonis kalsium, antagonis beta adrenergik, progesteron, dll. Sebaiknya pasien lebih banyak mengonsumsi air putih karena dapat menurunkan gejala GERD [30].

## b. Terapi Farmakologi

Algoritma pengobatan GERD dapat dilihat pada Gambar 2.3 dan 2.4

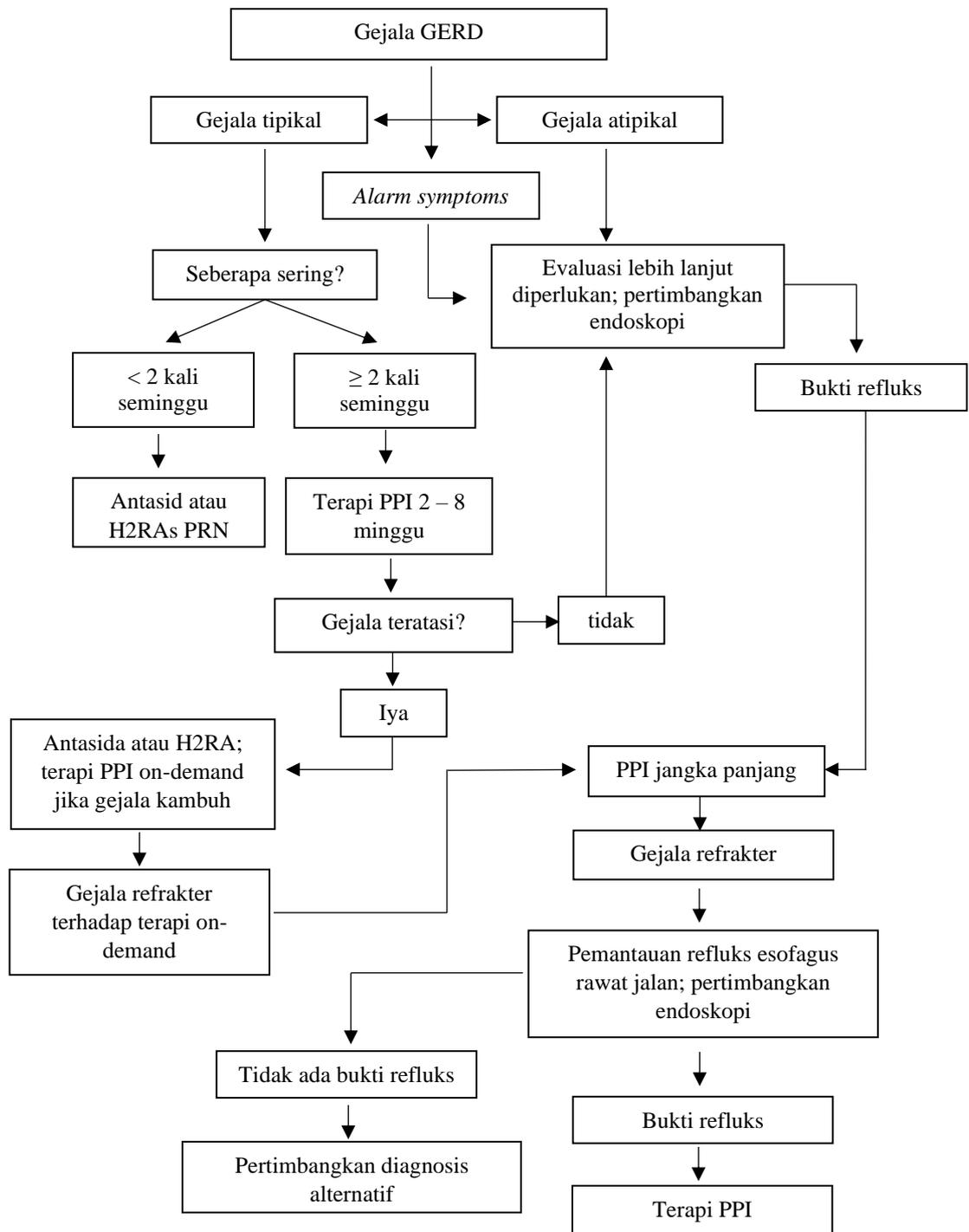


**Gambar 2.3 Algoritma pengobatan GERD menurut Konsensus [3]**

### Keterangan :

*Alarm symptom :*

- Odinofagia - Batuk
- Muntah - Mengi
- Suara serak - Perdarahan
- Nyeri faring - Penurunan berat badan



**Gambar 2.4** Algoritma pengobatan GERD menurut *Pharmacotherapy Principles and Practice* [53]

Terapi farmakologi untuk GERD sendiri diarahkan pada netralisasi atau reduksi asam lambung. Obat-obat yang diketahui dapat mengatasi GERD meliputi antasida, asam alginat, Antagonis Reseptor H<sub>2</sub> (H<sub>2</sub>RA), dan *Proton Pump Inhibitor (PPI)*.

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

*Proton Pump Inhibitor* merupakan golongan obat yang paling sering diresepkan. Golongan ini bekerja menghambat produksi asam lambung pada tahap akhir (pada pompa proton sel parietal) dengan mempengaruhi enzim H, K ATP-ase. Enzim (H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>) –ATPase berperan penting dalam pertukaran ion ke dalam sel parietal, yang nantinya akan menghasilkan asam lambung [54]. Golongan ini dinilai sangat efektif dalam menghilangkan keluhan serta penyembuhan lesi esofagus. Obat ini menunjukkan peningkatan penyembuhan gejala *heartburn* dan regurgitasi yang lebih baik dibandingkan golongan H<sub>2</sub>RA [30]. Ketika digunakan dalam dosis yang dianjurkan, semua PPI memberikan tingkat yang sama untuk menghilangkan gejala dan penyembuhan esofagus. PPI juga telah terbukti menyembuhkan esofagitis lebih cepat dan efektif daripada H<sub>2</sub>RA [55]. Dosis inisial PPI adalah dosis tunggal per pagi hari sebelum makan selama 2 sampai 4 minggu. Apabila masih ditemukan gejala sesuai GERD (*PPI failure*), sebaiknya PPI diberikan secara berkelanjutan dengan dosis ganda sampai gejala menghilang. Umumnya terapi dosis ganda dapat diberikan sampai 4-8 minggu [3]. Dosis PPI untuk pengobatan GERD dapat dilihat pada Tabel 2.1.

**Tabel 2.1 Dosis PPI untuk pengobatan GERD [3]**

<b>Jenis PPI</b>	<b>Dosis Tunggal</b>	<b>Dosis Ganda</b>
Omeprazole	20 mg	20 mg 2 kali sehari
Pantoprazole	40 mg	40 mg 2 kali sehari
Lansoprazole	30 mg	30 mg 2 kali sehari
Esomeprazole	40 mg	40 mg 2 kali sehari
Rabeprazole	20 mg	20 mg 2 kali sehari

#### 2. Antagonis reseptor H<sub>2</sub> (H<sub>2</sub>RA)

H<sub>2</sub>RA berperan dalam mengurangi sekresi asam lambung dengan menghambat pengikatan histamin secara selektif pada reseptor H<sub>2</sub> dan menurunkan kadar *cyclic-AMP* dalam darah. H<sub>2</sub>RA efektif dalam mengobati pasien dengan GERD ringan sampai sedang, tetapi tingkat respons bervariasi dengan tingkat keparahan penyakit, dosis obat, dan durasi

terapi. Golongan ini efektif dalam mengurangi gejala nokturnal tetapi hanya sedikit efektif mengurangi gejala yang berhubungan dengan makan, karena mereka hanya memblokir satu mekanisme aktivasi sel parietal (reseptor H<sub>2</sub>). Penyembuhan esofagus membutuhkan dosis yang lebih tinggi (misalnya, famotidine 40 mg BID) dibandingkan dengan yang digunakan untuk menghilangkan gejala [55]. Adapun dosis pemberian obat golongan H<sub>2</sub>RA dapat dilihat pada Tabel 2.2

**Tabel 2.2 Dosis H<sub>2</sub>RA untuk pengobatan GERD [1]**

<b>Jenis H<sub>2</sub>RA</b>	<b>Dosis</b>
Simetidin	2 x 800 mg atau 4 x 400 mg
Ranitidin	4 x 150 mg
Famotidin	2 x 20 mg
Nizatidin	2 x 120 mg

### 3. Antasida

Golongan ini cukup efektif dan aman dalam menghilangkan gejala GERD tetapi tidak dapat menyembuhkan lesi esofagitis. Antasida memiliki mekanisme kerja dengan menetralkan asam lambung dengan cara meningkatkan pH lumen lambung [56]. Selain sebagai buffer terhadap asam lambung, obat ini juga dapat memperkuat tekanan LES. Kelemahan dari obat ini antara lain rasanya dinilai kurang menyenangkan, memiliki efek samping berupa diare, serta penggunaannya sangat terbatas pada pasien dengan gangguan ginjal [3]. Antasida memberikan bantuan gejala segera untuk GERD ringan dan sering digunakan bersamaan dengan terapi penekan asam [57]. Sebuah studi RCT menemukan bahwa penambahan antasid ke dalam terapi PPI dapat mengurangi gejala GERD, tetapi tidak ada perbedaan yang signifikan terkait respons jika dibandingkan dengan plasebo [58]. Adapun dosis pemberian obat golongan H<sub>2</sub>RA dapat dilihat pada Tabel 2.3

**Tabel 2.3 Dosis antasida untuk pengobatan GERD [57]**

<b>Jenis Antasida</b>	<b>Dosis</b>
Maalox atau Mylanta	10-20 mL sesuai kebutuhan/ setelah makan dan sebelum tidur
Gaviscon	2-4 tab atau 10-20 mL (setelah makan dan sebelum tidur)
Kalsium karbonat 500 mg	2-4 tablet sesuai kebutuhan

#### 4. Prokinetik

Secara teoritis, obat golongan ini dinilai paling sesuai untuk pengobatan GERD karena penyakit ini lebih mengarah ke gangguan motilitas. Namun, pada kenyataannya, pengobatan GERD sangat bergantung pada penekanan sekresi asam [1]. Agen prokinetik merupakan tambahan yang berguna untuk terapi penekan asam pada pasien dengan defek motilitas yang diketahui (misalnya, inkompetensi LES, penurunan klirens esofagus, pengosongan lambung tertunda) [57]. Sebuah penelitian meta analisis menyatakan bahwa kombinasi PPI dan domperidone menghasilkan penurunan gejala GERD yang signifikan. Efek samping yang terkait dengan kombinasi pengobatan PPI dan domperidone serupa dengan yang terkait dengan monoterapi PPI [59]. Selain itu, sebuah studi RCT juga menyatakan bahwa kombinasi omeprazole-domperidone lebih efektif daripada omeprazole tunggal dalam memberikan penyembuhan gejala refluks dan esofagitis pada pasien GERD. Kedua perawatan ditoleransi dengan baik dengan sedikit laporan efek samping [60].

Obat golongan prokinetik bekerja dengan menghambat relaksasi transien sfingter bawah esophagus, beberapa penelitian menunjukkan bahwa obat golongan prokinetik akan mengurangi frekuensi relaksi sfingter esofagus, paparan asam lambung terhadap esofagus serta mempercepat pengosongan lambung yang merupakan gejala-gejala refluks [2]. Hanya sedikit prokinetik yang tersedia untuk penggunaan klinis dan efektivitasnya sangat sederhana [28]. Contoh obat yang termasuk dalam golongan ini yaitu domperidon, metoklopermaid dan cisapride. Domperidon merupakan antagonis reseptor dopamin dengan efek samping yang lebih jarang daripada metokloperamid dikarenakan tidak melalui sawar otak. Obat ini dinilai dapat meingkatkan tonus LES dan mempercepat pengosongan lambung. Dosis pemberiannya adalah 3x 10-20 mg sehari [1].

Obat-obat GERD di atas memiliki efektivitas yang berbeda-beda. Efektivitas pengobatan GERD dapat dilihat pada Tabel 2.4

**Tabel 2.4 Efektivitas pengobatan GERD [3]**

<b>Jenis Obat</b>	<b>Perbaikan Gejala</b>	<b>Penyembuhan Lesi Esofagus</b>	<b>Pencegahan Komplikasi</b>	<b>Penyembuhan Kekambuhan</b>
Antasida	+1	0	0	0
Antagonis Reseptor H2	+2	+2	+1	+1
Antagonis Reseptor H2 dan Prokinetik	+3	+3	+1	+1
Antagonis Reseptor H2 Dosis Tinggi	+3	+3	+2	+2
PPI	+4	+4	+3	+4
Pembedahan	+4	+4	+3	+4

### **c. Penatalaksanaan Bedah**

Tatalaksana bedah mencakup tindakan pembedahan antirefluks dan pembedahan untuk mengatasi komplikasi. Pembedahan antirefluks (fundoplikasi Nissen) dilakukan dengan mengencangkan bagian yang terhubung antara esofagus (kerongkongan) dan lambung untuk mencegah refluks asam. Prosedur ini dapat dilakukan untuk pasien-pasien yang intoleran terhadap terapi pemeliharaan, atau dengan gejala mengganggu yang menetap (GERD refrakter). Studi-studi yang ada menunjukkan bahwa, apabila dilakukan dengan baik, efektivitas pembedahan antirefluks ini setara dengan terapi medikamentosa, namun memiliki efek samping disfagia, kembung, kesulitan bersendawa dan gangguan usus pasca pembedahan [1].

## **2.2 Rasionalitas Penggunaan Obat**

Penggunaan obat dinilai rasional jika memenuhi kriteria tepat pasien, tepat indikasi, tepat obat, dan tepat dosis. Jika terdapat salah satu dari empat kriteria tersebut yang tidak terpenuhi, maka pengobatan dikatakan tidak rasional [13]. Tujuan penggunaan obat yang rasional adalah untuk mendapatkan pengobatan yang sesuai dengan kebutuhannya. Penggunaan obat yang tidak rasional dapat berakibat pada hal yang tidak diharapkan, yaitu penurunan kualitas terapi yang dapat meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas [61].

### **2.2.1 Tepat Pasien**

Respons suatu individu terhadap suatu obat akan berbeda-beda, sehingga kondisi tiap pasien harus dipertimbangkan terlebih dahulu sebelum memutuskan pemberian obat sehingga tidak terjadi kontraindikasi [13].

### **2.2.2 Tepat Indikasi**

Tepat indikasi merupakan ketepatan pemilihan obat yang memiliki spektrum terapi yang spesifik [13]. Penggunaan obat dikatakan tepat indikasi apabila pasien diberikan obat dengan indikasi yang benar dan sesuai dengan diagnosa dokter [17].

### **2.2.3 Tepat Obat**

Pemilihan obat harus sesuai dengan spektrum penyakit, dan obat yang dipilih harus memiliki efek terapi yang diinginkan [13]. Pemilihan obat yang tepat dinilai dari ketepatan kelas terapi dan jenis obat yang sesuai dengan diagnosis. Selain itu, obat juga harus terbukti manfaat dan keamanannya [17].

### **2.2.4 Tepat Dosis**

Dosis, cara pemberian dan lama pemberian obat akan sangat berpengaruh terhadap efek terapi yang ditimbulkan. Pemberian dosis tidak boleh berlebihan khususnya untuk obat dengan indeks terapi sempit karena berisiko menimbulkan efek samping. Namun, dosis juga tidak boleh terlalu kecil karena efek terapi tidak akan tercapai [13].

### 2.2.5 Faktor Yang Mempengaruhi Rasionalitas Pengobatan GERD

Faktor yang dapat mempengaruhi rasionalitas pengobatan GERD yaitu :

#### 1. Penyakit gangguan ginjal

Pasien yang menggunakan H2RA harus dipantau untuk perbaikan endoskopi dan penurunan gejala lambung untuk menilai efektivitas klinis dan kebutuhan untuk penyesuaian terapi. Pasien juga harus dipantau untuk efek samping dan kemungkinan interaksi obat, terutama saat menggunakan simetidin. H2RA dieliminasi oleh kombinasi metabolisme hati dan ginjal. Famotidine dan nizatidine memerlukan penyesuaian dosis untuk pasien dengan bersihan kreatin kurang dari 50 mL/menit, sedangkan dosis simetidin harus dikurangi untuk pasien dengan bersihan kreatin kurang dari 30 mL/menit [62].

#### 2. Penyakit gangguan fungsi hati berat

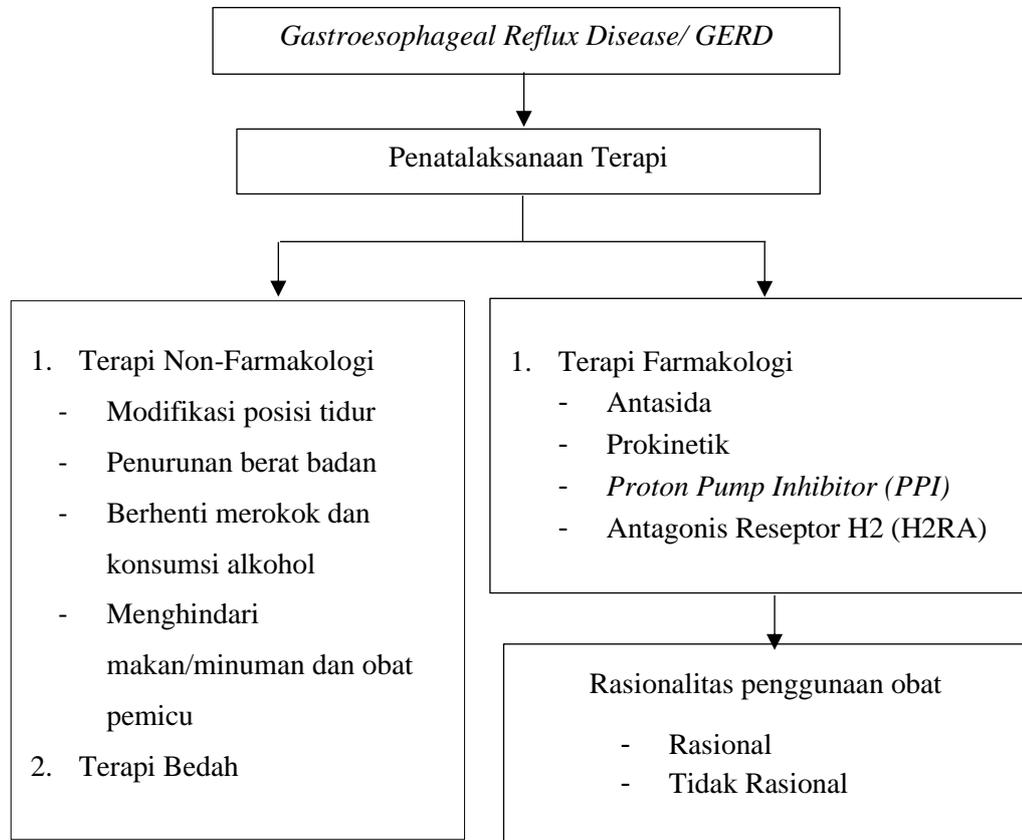
Penggunaan PPI pada pasien dengan gangguan hati berat harus diawasi secara teratur dan dianjurkan pengurangan dosis harian sebesar 50%. Penggunaan PPI dapat meningkatkan risiko ensefalopati hepatic (HE) dengan meningkatkan pH lambung, translokasi bakteri dan mengubah flora usus [63]. Pada pasien dengan berbagai derajat gangguan hati kronis, waktu paruh plasma rata-rata lansoprazole diperpanjang dari 1,5 jam menjadi 3,2 - 7,2 jam. Pada pasien dengan gangguan hati, metabolisme omeprazole menurun menyebabkan AUC lebih tinggi. Pada pasien dengan penyakit hati kronis, bioavailabilitas meningkat menjadi sekitar 100% dibandingkan dengan dosis IV, dan waktu paruh obat dalam plasma meningkat dari 0,5-1 jam menjadi hampir 3 jam. Pembersihan plasma dari 500-600 ml/menit subjek normal rata-rata menjadi 70 ml/menit [64]. Para ahli merekomendasikan pengurangan dosis PPI pada gangguan hati, terutama untuk pemeliharaan penyembuhan esofagitis erosif [65]. Waktu paruh obat H2RA dapat diperpanjang pada pasien dengan gangguan hati, tetapi untuk semua H2RA, tidak ada penyesuaian dosis yang diperlukan untuk gangguan hati kecuali jika disertai dengan gangguan ginjal [62].

### 3. Kehamilan

Obat golongan PPI khususnya omeprazole termasuk ke dalam risiko kehamilan kategori C menurut FDA. Obat kategori C (FDA) adalah obat yang digunakan dengan hati-hati jika manfaatnya lebih besar daripada risikonya, penelitian pada hewan menunjukkan risiko dan penelitian pada manusia tidak tersedia atau penelitian pada hewan maupun manusia tidak dilakukan [66].

### 2.3 Kerangka Teori

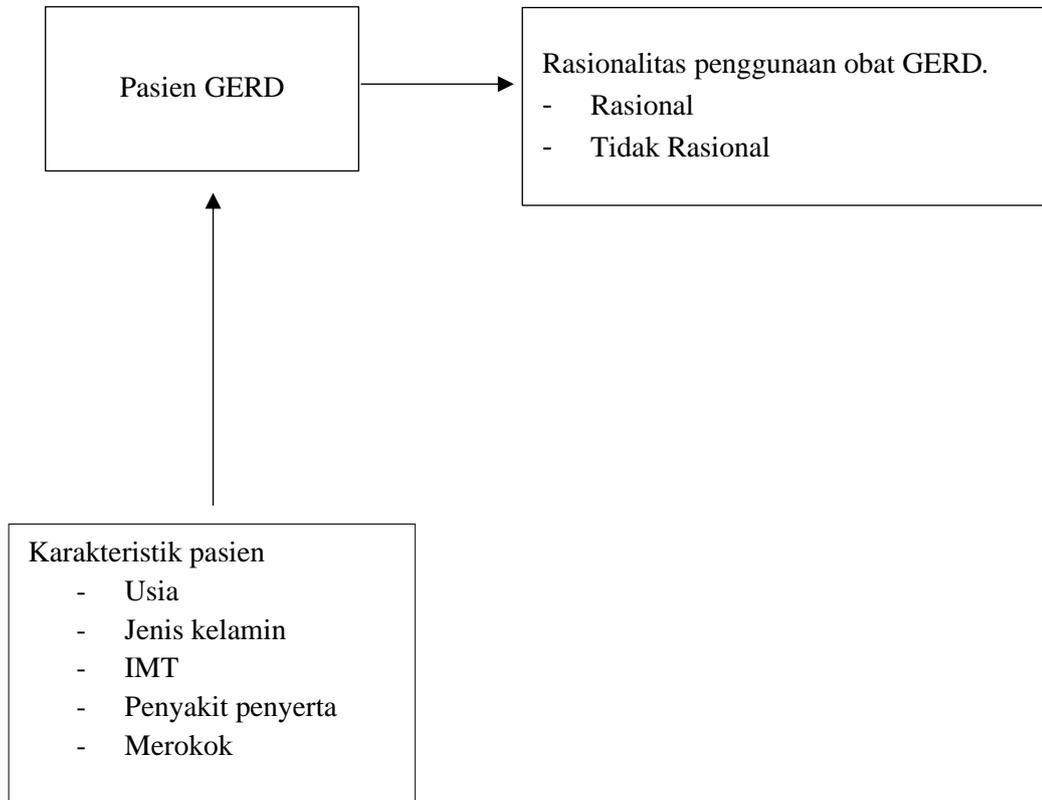
Kerangka konsep penelitian dapat dilihat pada Gambar 2.5



**Gambar 2.5 Kerangka teori**

## 2.4 Kerangka Konsep

Kerangka konsep penelitian dapat dilihat pada Gambar 2.6



**Gambar 2.6 Kerangka konsep**