

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi GERD

GERD atau Gastro-Esophageal Reflux Disease adalah suatu kondisi tidak nyaman yang diakibatkan oleh adanya refluks isi lambung menuju esophagus yang dapat menimbulkan beberapa gejala tipikal/khas seperti *heartburn* (rasa terbakar pada ulu hati/epigastrium) dan regurgitasi cairan asam lambung yang ditandai dengan adanya rasa pahit pada mulut (rasa tidak nyaman pada perut) (Ajjah et al., 2020). Sedangkan secara objektif GERD didefinisikan sebagai suatu kondisi yang ditemukan adanya karakteristik gejala atau kerusakan mukosa pada endoskopi dan/atau paparan cairan asam lambung pada esophagus yang dapat terlihat pada *reflux monitoring study*. (P. O. Katz et al., 2022)

2.2 Epidemiologi GERD di Indonesia

Pada tahun 2016, prevalensi GERD di Indonesia telah mencapai angka 27,4% (Syam et al., 2016) sedangkan menurut studi lain, pada tahun 2018, prevalensi GERD di rumah sakit rujukan primer di Jakarta mencapai angka 49% (Darnindro et al., 2020)

2.3 Etiologi GERD

Terjadinya GERD bersifat multifaktorial atau dapat terjadi karena berbagai hal. Menurut beberapa studi, perkiraan proporsi dari gejala GERD yang terjadi karena genetik adalah sebesar 0-22%. Sebesar 13% dari variasi gejala GERD diperkirakan terjadi karena genetik, tetapi jumlah tersebut juga dipicu dari adanya ansietas dan depresi yang dialami pasien (Richter & Rubenstein, 2018). Mengingat

peningkatan prevalensi GERD setiap tahunnya, etiologi dari GERD tampaknya sebagian besar berkaitan dengan beberapa faktor resiko yang terjadi.

2.4 Faktor Resiko GERD

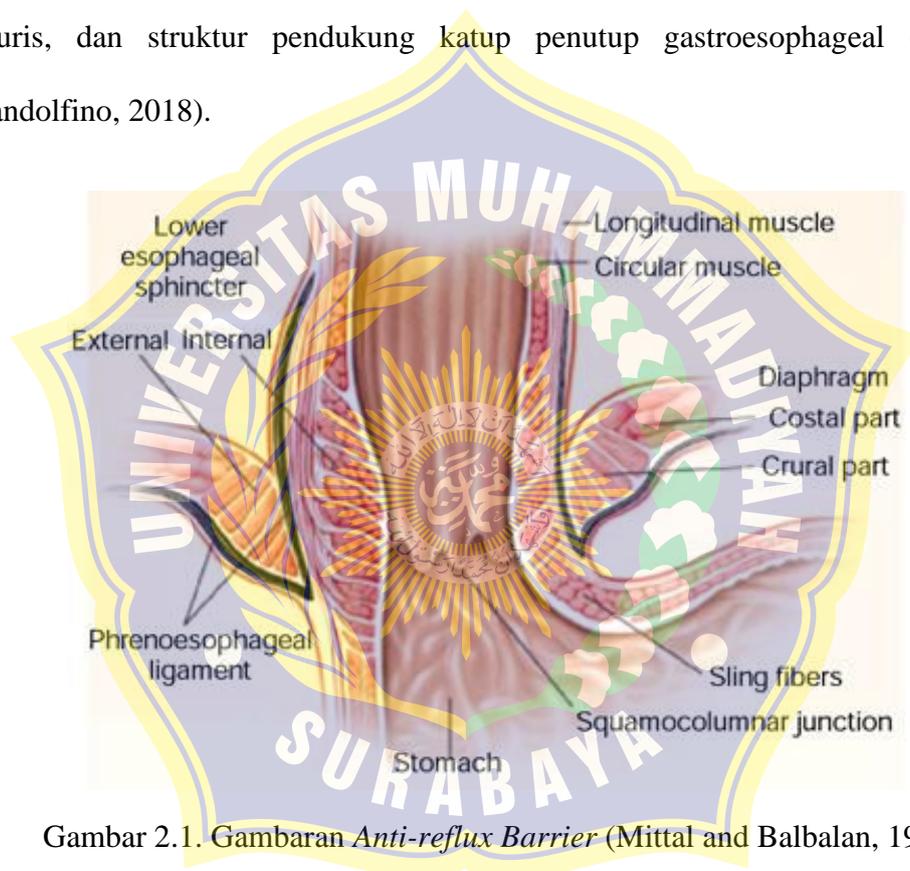
Faktor resiko terbesar yang dipercaya dapat menyebabkan terjadinya GERD adalah obesitas (Richter & Rubenstein, 2018). Sebuah studi observasi menunjukkan bahwa mengurangi indeks massa tubuh hingga setidaknya 3,5kg/m², akan mengurangi gejala GERD (Ness-Jensen et al., 2016). Beberapa makanan juga dapat menginduksi terjadinya GERD seperti makanan berlemak, coklat, minuman/makanan bersoda, dan juga makanan/minuman yang mengandung asam (Richter & Rubenstein, 2018). Namun, berbeda dengan studi yang dilakukan oleh Richter dan Rubenstein pada tahun 2018, sebuah literatur review yang ditulis oleh Anna Taraszewska pada tahun 2021 menunjukkan bahwa beberapa studi yang meneliti terkait hubungan diet terhadap GERD seringkali bersifat inkonsisten (Taraszewska, 2021). Selain itu, sebuah studi cohort yang dilakukan di Amerika Serikat yang meneliti hubungan kelompok umur tertentu terhadap GERD menunjukkan bahwa umur 15 tahun hingga 69 tahun menunjukkan gejala GERD yang lebih signifikan dibandingkan dengan kelompok umur lebih dari 70 tahun (Yamasaki et al., 2018a).

Beberapa pasien mengatakan bahwa gejala GERD yang mereka rasakan akan menjadi lebih parah setelah mereka meminum alkohol (Eusebi et al., 2018a). Mekanisme kerja dari beberapa golongan obat juga dapat menyebabkan GERD. Mekanisme kerja obat yang dimaksud adalah penurunan tekanan *lower esophageal sphincter* dan penundaan pengosongan lambung; beberapa obat juga dapat menyebabkan GERD secara langsung melalui kerusakan atau inflamasi dari

mukosa esofagus, salah satu contohnya adalah golongan obat OAINS (Non-Steroid Anti Inflammatory Drug) (Mungan & Şimşek, 2017).

2.5 Patofisiologi GERD

Pada keadaan normal, refluks dari lambung menuju esophagus dapat dicegah oleh *anti-reflux barrier*, yaitu sebuah zona anatomis yang tersusun dari bermacam komponen seperti *lower esophageal sphincter* (LES), diafragma pars cruris, dan struktur pendukung katup penutup gastroesophageal (Tack & Pandolfino, 2018).



Gambar 2.1. Gambaran *Anti-reflux Barrier* (Mittal and Balbalan, 1997)

GERD sendiri dapat terjadi karena terdapat ketidakseimbangan antara faktor ofensif dan defensif dari esofagus dan lambung. Faktor defensif dari esophagus seperti yang sudah disebutkan pada paragraf sebelumnya yaitu LES dan diafragma pars cruris. Peranan LES ini sangat ditentukan oleh tonusnya, sehingga ketika tonus LES ini menurun, tekanan intraabdomen akan mudah menyebabkan timbulnya refluks dari cairan asam lambung. Beberapa faktor yang dapat

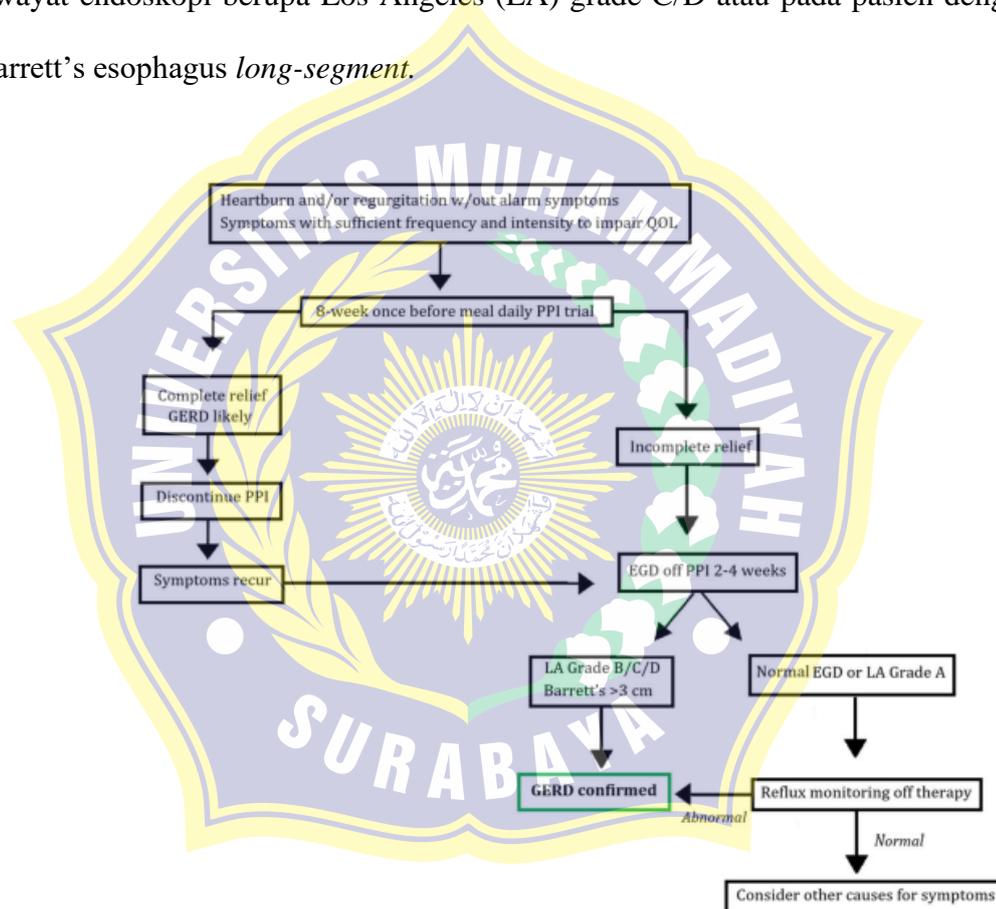
menurunkan tonus LES adalah seperti adanya hiatus hernia; panjang LES yang pendek, golongan obat-obatan tertentu seperti antikolinergik, beta adrenergik, dll; dan faktor hormonal. Sedangkan faktor ofensif dari lambung antara lain adalah peningkatan asam lambung, pengosongan lambung yang terhambat, serta peningkatan tekanan intraabdomen seperti obesitas, hamil, penggunaan celana yang terlalu ketat. (Tack & Pandolfino, 2018)

2.6 Penegakan Diagnosis GERD

Tidak ada baku emas dalam penegakan diagnosis untuk GERD (Norder Grusell et al., 2018). Namun, menurut American College of Gastroenterology (ACG), penegakan diagnosis GERD dapat melalui beberapa tahap. Tahap pertama, pada pasien dengan gejala GERD klasik (*heartburn* dan regurgitasi) tanpa adanya gejala alarm, disarankan untuk mengonsumsi obat golongan proton pump inhibitor (PPI) selama 8 minggu 1 kali sehari sebelum makan. Jika pasien memberikan respon positif terhadap obat golongan PPI, disarankan untuk menghentikan konsumsi obat tersebut. Sedangkan pada pasien yang tidak merespon PPI setelah mengonsumsi selama 8 minggu dan pada pasien dengan gejala GERD yang muncul kembali setelah mengonsumsi PPI selama 8 minggu, disarankan untuk menghentikan konsumsi PPI selama 2-4 minggu lalu segera melakukan endoskopi. Kondisi lain yang memerlukan dilakukannya endoskopi adalah pada pasien dengan keluhan nyeri dada tanpa adanya *heartburn* dengan tujuan untuk mengeksklusi penyakit jantung (P. O. Katz et al., 2022).

Sesuai dengan Guideline Penegakan Diagnosis GERD menurut ACG, test barium swallow tidak direkomendasikan sebagai test diagnostik untuk GERD. Sedangkan rekomendasi utama yang digunakan sebagai test evaluasi pada pasien

dengan keluhan disfagia atau gejala alarm lain (berat badan menurun dan perdarahan gastrointestinal) adalah endoskopi. Pada pasien dengan status suspek GERD tetapi kurang jelas dan saat dilakukan endoskopi hasil yang didapatkan adalah tidak adanya bukti objektif dari GERD, maka rekomendasi test selanjutnya yang dapat dilakukan adalah reflux monitoring. Namun, reflux monitoring tidak direkomendasikan untuk dilakukan sebagai test diagnostik pada pasien dengan riwayat endoskopi berupa Los Angeles (LA) grade C/D atau pada pasien dengan Barrett's esophagus *long-segment*.



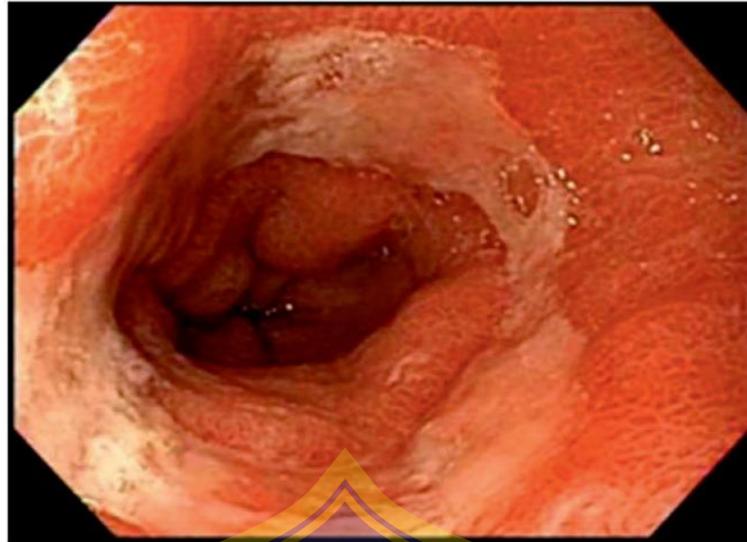
Gambar 2.2. Alur Penegakan Diagnosis GERD menurut ACG

Instrumen lain yang dapat digunakan sebagai alat bantu penegakan diagnosis GERD adalah GERD-Q. GERD-Q adalah sebuah kuesioner yang berisi beberapa pertanyaan singkat yang mudah untuk digunakan (Lampiran 3). Pada tahun 2011 Simadibrata et al., melakukan studi terkait GERD-Q, mereka

melakukan kalkulasi dari r value untuk setiap pertanyaan GERD-Q berbahasa Indonesia. Hasil dari studi mereka menunjukkan bahwa GERD-Q versi Indonesia valid untuk digunakan. (Norder Grusell et al., 2018). Hasil dari studi oleh Simadibrata juga diperkuat oleh hasil studi milik Siregar; hasil studi menyatakan bahwa GERD-Q memiliki sensitifitas mencapai 49% sedangkan spesifisitasnya mencapai angka 91% (Siregar et al., 2015). Penggunaan GERD-Q sebagai alat diagnostik GERD dianggap lebih baik daripada standar penegakan diagnosis GERD yang telah ditetapkan oleh ACG. Sebab, GERD-Q dinilai sebagai tindakan non-invasif karena hanya perlu menanyakan beberapa pertanyaan dan juga lebih hemat biaya karena tidak perlu mengeluarkan biaya untuk membeli PPI serta untuk menghindari efek yang tidak diinginkan dari konsumsi PPI selama 8 minggu.

2.6.1 Gambaran Esophagogastroduodenoscopy (EGD) pada GERD

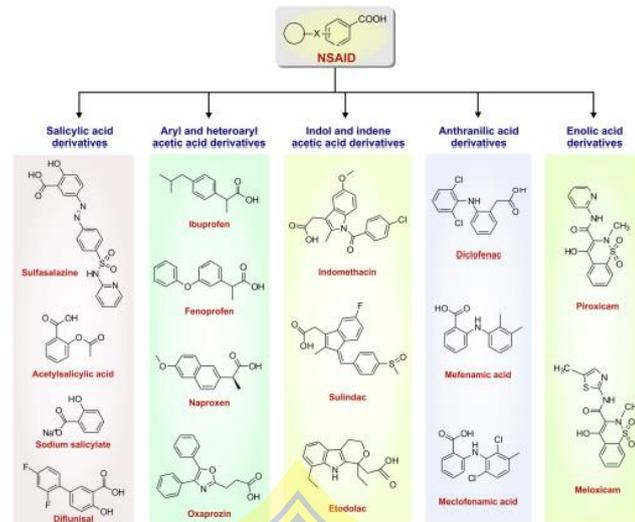
Tes diagnostik yang paling sering digunakan untuk evaluasi GERD dan kemungkinan komplikasinya adalah endoskopi saluran cerna bagian atas, atau *Esophagogastroduodenoscopy* (EGD). EGD dapat memberikan visualisasi langsung terhadap mukosa esofagus. Hal tersebut dapat membantu dalam penegakan diagnosis komplikasi GERD seperti esofagitis, striktur, dan esofagus Barret. Salah satu sistem penilaian endoskopi tingkat keparahan GERD adalah klasifikasi Los Angeles, yang dinilai dari A hingga D, dengan D sebagai gambaran yang paling parah (Gambar 2.3) (Clarrett & Hachem, 2018b)



Gambar 2.3. Gambaran EGD yang menunjukkan esofagitis LA Grade D (erosi esofagus yang meligkar, ulserasi, dan peradangan) (Clarrett & Hachem, 2018b)

2.7 Definisi dan Klasifikasi OAINS

Non-Steroid Anti Inflammatory Drugs (NSAID) atau Obat Anti Inflamasi Non-Steroid (OAINS) adalah golongan obat yang biasa digunakan untuk meredakan rasa nyeri (analgesik), meredakan demam (antipiretik), dan untuk meredakan kondisi inflamasi (anti-inflamasi) seperti pada kasus penyakit rematik (García-Rayado et al., 2018a). Berdasarkan struktur kimianya, OAINS dapat diklasifikasikan menjadi salicylates, aryl dan turunan asam heteroarylacetic, turunan asam indole/indene, anthranilates dan oxicams (asam enolat) seperti pada gambar 2.4.



Gambar 2.4. Klasifikasi OAINS Berdasarkan Struktur Kimianya (García-Rayado, Navarro and Lanas, 2018)

Klasifikasi lain dari OAINS adalah berdasarkan tipe dari interaksi serta selektivitas obat terhadap enzim Prostaglandin H Sintase (PGHS)/enzim Cyclooxygenase (COX). Rasa nyeri yang dirasakan oleh tubuh merupakan manifestasi klinis dari terbentuknya prostaglandin oleh tubuh. Biokonversi dari asam arachidonat (AA) menjadi prostanoid (prostaglandin dan prostacyclin), dimediasi oleh enzim PGHS/COX. Terdapat 2 enzim PGHS/COX, yaitu enzim PGHS-1/COX-1 dan PGHS-2/COX-2. Secara fisiologis, COX-1 akan menghasilkan prostaglandin fisiologis; yaitu prostaglandin normal yang berfungsi menghambat produksi asam lambung, meningkatkan produksi mukus lambung, meningkatkan *Glomerular Filtration Rate* (GFR) dan ekskresi Natrium di ginjal, serta meningkatkan agregasi platelet. Sedangkan COX-2 bertanggungjawab atas terbentuknya prostaglandin patologis; yaitu prostaglandin yang menyebabkan rasa nyeri. Terdapat 2 klasifikasi OAINS berdasarkan tipe interaksi dengan enzim COX, yaitu *COX-2 selective* OAINS—OAINS yang bekerja hanya dengan menghambat enzim COX-2—dan tOAINS (*traditional* OAINS/OAINS *nonselective*); yakni OAINS yang bekerja dengan menghambat semua enzim COX; baik COX-1

maupun COX-2 (Bindu, Mazumder and Bandyopadhyay, 2020). Contoh *nonselective* OAINS dan *COX-2 selective* OAINS dapat dilihat pada tabel 2.1.

Tabel 2.1. Contoh Obat *Nonselective* OAINS dan *COX-2 Selective* OAINS (Bindu, Mazumder and Bandyopadhyay, 2020)

Non-Selective Chemical Name (Brand*)	COX-2 Selective Chemical Name (Brand*)
Diclofenac (<i>Voltaren</i>)	Celecoxib (<i>Celebrex</i>)
Diflunisal (<i>Dolobid</i>)	Valdecoxib (<i>Bextra</i>)
Etodolac (<i>Lodine</i>)	Rofecoxib (<i>Vioxx</i>)
Fenoprofen (<i>Nalfon</i>)	NS-398
Flurbiprofen (<i>Ansaid</i>)	
Ibuprofen (<i>Motrin, Advil</i>)	
Indomethacin (<i>Indocin</i>)	
Ketoprofen (<i>Orudis</i>)	
Ketorolac (<i>Toradol</i>)	
Naproxen (<i>Aleve, Naprosyn, Anaprox, Naprelan</i>)	
Oxaprozin (<i>Daypro</i>)	
Piroxicam (<i>Feldene</i>)	

2.8 Farmakodinamik OAINS

Secara garis besar mekanisme kerja OAINS adalah melalui jalur menghambat produksi dari prostaglandin. Prostanoid (prostaglandin dan prostacyclin) merupakan produk dari biokonversi asam arakidonat (Bindu, Mazumder and Bandyopadhyay, 2020) yang dibentuk melalui enzim PGHS-1/COX-1 dan PGHS-2/COX-2. Prostanoid ini bertanggung jawab atas terjadinya rasa nyeri di dalam tubuh. Sintesis dari prostanoid tersebut adalah suatu respon terhadap adanya inflamasi pada jaringan, yang mana enzim COX-2 berperan dalam hal tersebut dengan cara meningkatkan aliran darah, permeabilitas vaskular, dan infiltrasi leukosit. OAINS berperan dalam menghilangkan rasa nyeri dengan cara menghambat produksi prostanoid, tetapi obat golongan ini juga memiliki efek samping pada sistem gastrointestinal dan renal, karena prostanoid secara fisiologis

sebenarnya juga digunakan sebagai pertahanan mukosa oleh sistem gastrointestinal dan homeostasis dari sistem renal (Catalayud & Esplugues, 2016)

OAINS di dalam tubuh kebanyakan tereliminasi dari plasma melalui biotransformasi hepar bersama-sama dengan ekskresi dari metabolit yang dihasilkan oleh renal. Beberapa OAINS memiliki metabolit yang aktif, dan kebanyakan akan melewati ekskresi bersama bilier dan akan di reabsorpsi melalui sirkulasi enterohepatik. Beberapa OAINS termetabolisme oleh tubuh melalui fase I (oksidasi, hidroksilasi, demethylasi) dan fase II (glukuronidasi, konjugasi lain). Sedangkan OAINS lain hanya melalui fase II saja (Catalayud & Esplugues, 2016).

2.9 Epidemiologi Penggunaan OAINS di Indonesia

Menurut data Riskesdas, sebanyak 24.496 obat OAINS tersimpan dalam 20.516 rumah tangga atau sekitar 19,8% dari seluruh rumah tangga yang menyimpan obat pada riset kesehatan dasar di seluruh Indonesia. Data tersebut menunjukkan juga bahwa dari seluruh provinsi di Indonesia, Jawa Timur merupakan provinsi tertinggi dalam penggunaan obat OAINS di Indonesia. OAINS terbanyak yang digunakan adalah OAINS nonselektif sebanyak 73,8% dan banyak dibeli tanpa resep dokter. OAINS nonselektif juga lebih sering digunakan daripada OAINS selektif COX-2 karena harganya relatif lebih terjangkau dan lebih mudah didapatkan. Sedangkan indikasi penggunaan obat OAINS terbanyak adalah untuk keluhan nyeri dan pegal-pegal rematik dengan angka sebesar 65,71%. (Soleha et al., 2018)

2.10 Definisi dan Efek Samping dari Penggunaan Jangka Panjang OAINS

Definisi dari penggunaan jangka panjang OAINS adalah OAINS yang digunakan minimal 3 kali seminggu dengan rentang waktu minimal selama lebih dari sama dengan 3 bulan (Zhou et al., 2014). Efek samping OAINS terbanyak adalah pada sistem gastrointestinal, sebab OAINS memiliki efek langsung pada sistem gastrointestinal; yaitu melalui mekanisme menghambat sekresi mukus. Komplikasi terbanyak pada sistem gastrointestinal yaitu perdarahan saluran cerna bagian atas, ulkus atau perforasi, dan obstruksi, serta dispepsia. Komplikasi tersebut paling sering terjadi pada pasien yang menggunakan OAINS nonselektif. Studi prospektif dari Arthritis Rheumatism and Aging Medical Information System (ARAMIS) menunjukkan 13 orang dari 1000 pasien dengan rheumatoid arthritis yang menggunakan OAINS selama 1 tahun akan mendapatkan efek samping gastropati yang serius. Sedangkan menurut US Food and Drug Administration (FDA), perdarahan gastrointestinal terjadi 1-2% pada pasien yang menggunakan OAINS rutin selama 3 bulan dan pada penggunaan jangka lebih panjang kejadiannya meningkat sekitar 3-5% (PAPDI, 2014).

2.11 Hubungan Penggunaan OAINS dengan GERD

Konsumsi OAINS (utamanya OAINS nonselektif) berperan dalam menghambat prostaglandin fisiologis; yang berfungsi sebagai inhibitor dari produksi asam lambung. Ketika prostaglandin terhambat, maka secara otomatis tidak akan ada yang menghambat sekresi dari asam lambung, sehingga produksi asam lambung akan meningkat. Selain itu, konsumsi OAINS juga dapat menghambat sekresi mukus yang berfungsi sebagai protektor lambung. Ketika asam lambung meningkat dan produksi sekresi mukus berkurang, kedua hal tersebut akan mudah menyebabkan

GERD. Sehingga, dapat ditarik kesimpulan bahwa terdapat hubungan antara konsumsi OAINS dengan kejadian GERD.

