

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

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

##### **2.1.1 Definisi**

Penyakit *gastroesophageal reflux disease* (GERD) merupakan jenis penyakit gastrointestinal kronis di mana nyeri ulu hati dan regurgitasi adalah manifestasi klinis utama dan gejala esofagus. Menurut hasil endoskopi dan pH esofagus, mungkin terdapat manifestasi klinis tanpa gejala lainnya. Mekanisme patologis utama adalah invasi isi lambung dan disfungsi penghalang antirefluks esofagus disebabkan oleh pembentukan kantong asam lambung dan pengosongan lambung yang tertunda terutama disebabkan oleh disfungsi sfingter esofagus bagian bawah atau *lower esophageal sphincter* (LES). Frekuensi relaksasi sfingter esofagus bagian bawah sementara *transient lower esophageal relaxation* (TLESR) meningkat, dan terjadi disfungsi pembuangan asam esofagus. Selain itu, jenis kelamin, dan faktor yang terkait dengan pola makan dan gaya hidup, seperti obesitas, dan merokok juga terkait dengan GERD (Zhang *et al.*, 2021).

##### **2.1.2 Epidemiologi**

Epidemiologi GERD berbeda-beda di dunia, tertinggi di Asia Selatan dan Eropa Tenggara (lebih dari 25%), dan terendah di Asia Tenggara, Kanada, dan Perancis (di bawah 10%). Tidak ada data mengenai kejadian GERD di Afrika. Di Amerika Serikat, perkiraan kejadian gejala GERD berkisar antara 6% hingga 30% (Yamasaki *et al.*, 2018). Kejadian gejala GERD di Amerika Serikat adalah sekitar 20% perminggu. Sekitar 110.000 pasien rawat inap di Amerika Serikat setiap

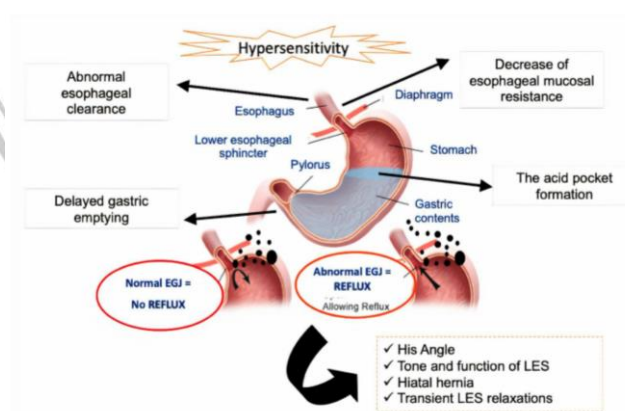
tahunnya karena GERD. Kejadian gejala GERD di Amerika Utara, Eropa, dan Asia Tenggara telah meningkat sekitar 50% dibandingkan dengan kejadian pada awal hingga pertengahan tahun 1990-an. Dalam studi di sebuah daerah di Norwegia dari tahun 1995 hingga 2009, kejadian gejala GERD baru adalah 3,1 % pertahun dan gejala GERD yang parah adalah 0,2% pertahun (Richter & Rubenstein, 2018).

### 2.1.3 Patofisiologi

GERD terjadi ketika tekanan LES lebih rendah dibandingkan tekanan intragastrik. Dalam keadaan normal, sejumlah kecil refluks terjadi ketika tekanan LES rendah saat menelan dan selama *lower esophageal relaxation* (LESR), dan ketika peningkatan tekanan intraabdomen atau tekanan intragastrik melebihi tekanan LES saat istirahat. Sifat perubahan dan fungsi LES yang terkait dengan abnormal pada pasien GERD telah dijelaskan dengan baik dan sebagian besar menentukan pola, waktu, dan derajat refluks. Baik pada pasien maupun subjek normal, TLESR ketika tekanan LES normal merupakan mekanisme refluks yang paling umum, mencakup hampir seluruh episode pada pasien normal dan sekitar dua pertiga pada pasien GERD. Relaksasi LES sementara sebagian besar terjadi pada periode postprandial, peningkatan frekuensi TLESR setelah makan disebabkan oleh distensi lambung. Tidak heran dan khususnya pada pasien GERD, refluks dengan peningkatan tekanan intra abdomen dan refluks bebas melalui sfingter bertekanan rendah yang abnormal merupakan episode selanjutnya (Tack & Pandolfino, 2018).

Penyakit GERD adalah suatu kondisi di mana refluks isi lambung ke kerongkongan menimbulkan gejala atau komplikasi dan mengganggu kualitas

hidup. Gejala khas penyakit refluks gastroesofagus adalah mulas dan regurgitasi, namun penyakit refluks gastro-esofagus juga dikaitkan dengan manifestasi ekstra-esofagus, seperti asma, batuk kronis, dan radang tenggorokan. Patogenesis penyakit refluks gastro-esofagus bersifat multifaktorial, melibatkan relaksasi sfingter esofagus bagian bawah yang bersifat sementara dan kelainan tekanan sfingter esofagus bagian bawah lainnya. Akibatnya terjadi refluks asam, empedu, pepsin, dan enzim pankreas yang menyebabkan cedera mukosa esofagus. Faktor lain yang berkontribusi terhadap patofisiologi penyakit refluks gastro-esofagus termasuk hernia hiatus, gangguan pembersihan esofagus, keterlambatan pengosongan lambung, dan gangguan faktor pertahanan mukosa. Hernia hiatus berkontribusi terhadap penyakit refluks gastro-esofagus dengan menyebabkan disfungsi sfingter esofagus bagian bawah. Gangguan pembersihan esofagus bertanggung jawab atas paparan asam yang lama pada mukosa. Pengosongan lambung yang tertunda, mengakibatkan distensi lambung, dapat secara signifikan meningkatkan laju relaksasi sfingter esofagus bagian bawah sementara, sehingga berkontribusi terhadap penyakit GERD (De Giorgi *et al.*, 2006).



(Savarino *et al.*, 2021)

**Gambar 2.1 Patofisiologi GERD**

#### 2.1.4 Faktor risiko

Banyak faktor yang dapat berkontribusi terhadap perkembangan penyakit ini. Di antaranya, ada faktor yang tidak dapat dimodifikasi seperti jenis kelamin dan faktor yang dapat di modifikasi, misalnya merokok, berat badan berlebihan, mengonsumsi alkohol, dan pola makan (Taraszewska, 2021).

##### a. Jenis kelamin

Hubungan erat antara hormon reproduksi wanita dan tingkat keparahan GERD selama periode pascamenopause, prevalensi spektrum GERD meningkat pesat. Dalam sebuah penelitian besar berbasis endoskopi yang dilakukan di Inggris, usia rata-rata laki-laki dan perempuan dengan refluks esofagitis adalah  $59,7 \pm 16,1$  dan  $64,4 \pm 15$  pertahun. Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa kejadian refluks esofagitis meningkat seiring bertambahnya usia dan wanita cenderung lebih berisiko dibandingkan pria. Selain itu, wanita yang berusia tua menunjukkan refluks esofagitis yang lebih parah dibandingkan pria yang berusia tua. Refluks esofagitis cenderung meningkat lebih tinggi pada wanita pascamenopause dibandingkan pria (Kim *et al.*, 2016).

##### b. Merokok

Penelitian awal menunjukkan bahwa merokok mengurangi tekanan sfingter esofagus bagian bawah (LES) dan memperpanjang pembersihan asam melalui penurunan sekresi bikarbonat air liur. Kahrilas dan Gupta menunjukkan bahwa perokok menunjukkan tekanan LES yang lebih rendah dibandingkan dengan non perokok, dan merokok meningkatkan kejadian



refluks asam melalui peningkatan tekanan intra-abdomen secara tiba-tiba saat batuk atau inspirasi dalam. Dua penelitian menunjukkan bahwa tidak merokok dalam waktu singkat (24 jam) tidak mempengaruhi waktu paparan asam esofagus pada subjek dengan dan tanpa gejala refluks (Kohata *et al.*, 2016).

**c. Berat badan**

Obesitas yang didefinisikan sebagai *Body Mass Index* (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, telah meningkat secara substansial selama beberapa dekade terakhir di Amerika Serikat dengan perkiraan prevalensi 41,9% (Vaishnav *et al.*, 2017).

Hubungan antara obesitas dan GERD juga ditemukan di belahan dunia lain, termasuk Eropa dan Asia, dimana tingkat obesitas secara keseluruhan lebih rendah dibandingkan belahan bumi barat, namun telah meningkat dalam beberapa tahun terakhir (Masood *et al.*, 2023). Semakin tinggi BMI, semakin besar pula tingkat keparahan gejalanya. Patofisiologi GERD berbeda antara subjek obesitas dan non-obesitas. Pada penderita obesitas, mekanisme utama GERD sebagian besar bersifat struktural. Beratnya lemak perut menekan lambung sehingga menyebabkan peningkatan kecenderungan gejala GERD dan dispepsia. Pasien obesitas yang menderita GERD dalam jangka waktu lama lebih sensitif terhadap refluks isi asam lambung ke kerongkongan. Gejala GERD lebih parah pada penderita obesitas karena beberapa faktor. Terdapat peningkatan gradien gastroesophageal karena pergeseran sfingter esofagus bagian bawah, yang disebabkan oleh peningkatan tekanan intra-abdomen (Vaishnav *et al.*, 2017).

**d. Alkohol**

Konsumsi alkohol secara kronis dan jangka panjang dalam jumlah berlebihan akan merusak banyak sistem dan organ dalam tubuh. Konsumsi alkohol berlebihan telah dikaitkan dengan perkembangan GERD melalui kelainan tekanan LES dan motilitas esofagus. Efek pada LES sebagian mungkin disebabkan oleh gangguan fungsi sistem saraf otonom. Peningkatan tekanan LES yang kembali normal setelah penghentian alkohol dan telah ditunjukkan bahwa durasi kontraksi peristaltik esofagus yang diinduksi HCl dan NaCl pada pengonsumsi alkohol secara signifikan lebih tinggi dibandingkan pada orang yang tidak mengonsumsi alkohol (Chen *et al.*, 2010).

**e. Pola makan**

Banyak gejala GERD yang sering muncul setelah makan, yang menunjukkan bahwa komposisi makanan juga berperan dalam memicu gejala penyakit (Festi *et al.*, 2009). Banyak penelitian menunjukkan makanan/produk berlemak, gorengan, asam, pedas, jus jeruk, tomat, coklat, kopi/teh, minuman berkarbonasi sebagai pemicu gejala GERD (Nirwan *et al.*, 2020).

**2.1.5 Diagnosis**

GERD adalah penyakit kompleks dengan banyak fenotipe yang mungkin memerlukan beberapa langkah untuk mengevaluasinya dengan benar. GERD awalnya dievaluasi berdasarkan adanya gejala khas (mulas, regurgitasi asam) atau gejala atipikal (nyeri dada, batuk kronis, gejala mirip asma, sinusitis). Kuesioner

GERD yang berdekatan (GERDQ) dapat digunakan untuk memandu diagnosis. Jika tidak ada gejala yang mengkhawatirkan (disfagia, anemia, penurunan berat badan, perdarahan saluran cerna bagian atas, muntah terus-menerus) maka pasien dapat memulai uji coba PPI (Sāraru *et al.*, 2021).

### 2.1.6 Tata laksana

Pengobatan awal GERD harus mencakup modifikasi gaya hidup dengan pendidikan tentang faktor-faktor yang memicu refluks fisiologis dan patologis. Ini termasuk nasihat tentang pola makan, mengonsumsi alkohol dan merokok, interval makan dan tidur dan penurunan berat badan. Meskipun banyak pasien disarankan untuk menghindari makanan tertentu, hanya ada sedikit bukti bahwa hal ini berjalan dengan baik. Menurunkan berat badan, mengubah pola makan, berhenti merokok, dan menghindari makan malam dapat mengurangi gejala secara signifikan (Ness-Jensen *et al.*, 2016).

Langkah selanjutnya dalam pengobatan GERD adalah memulai terapi penekanan asam. Beberapa kelas obat yang digunakan untuk menekan asam yaitu antasida, antagonis reseptor histamin, dan PPI. PPI adalah obat pilihan untuk pengobatan GERD. Obat-obatan ini telah terbukti menjadi alat yang sangat efektif melawan cedera yang berhubungan dengan gastritis erosif dan efeknya dicapai jauh lebih cepat dibandingkan pengobatan alternatif lainnya. Efektivitas yang terbukti dan popularitas PPI yang luas telah menghasilkan persetujuan FDA atas penjualan bebas kelompok obat ini (Klenzak *et al.*, 2018).

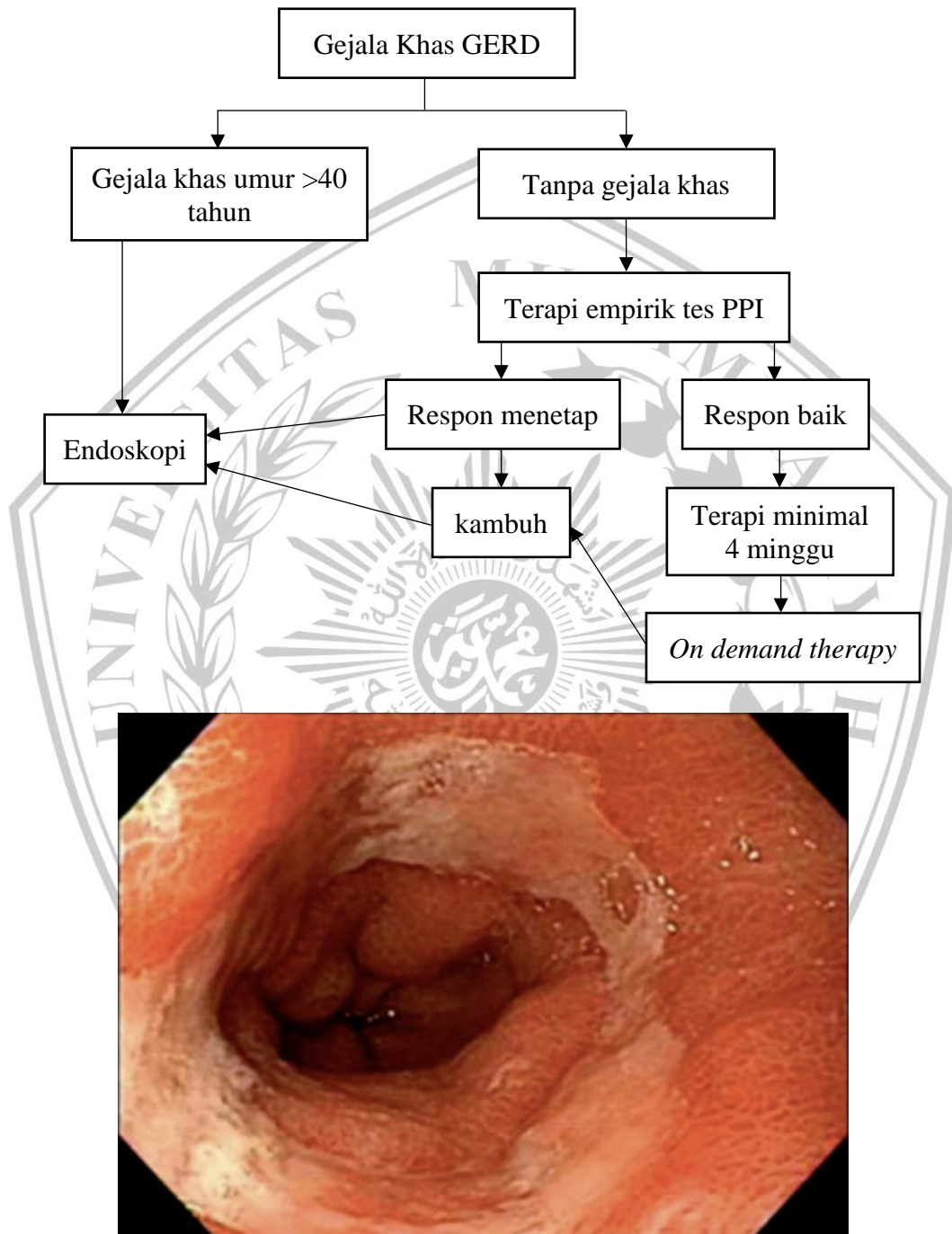
Terapi bedah biasanya dilakukan pada pasien yang tidak memberikan respons yang baik terhadap obat penekan asam, pasien yang lebih memilih pembedahan,

dan pasien dengan komplikasi akibat GERD. Sebelum merekomendasikan operasi, perlu dipastikan bahwa diagnosisnya adalah GERD dan bukan penyakit lain. Mayoritas pasien menjalani fundoplikasi Nissen, namun beberapa teknik alternatif seperti endoskopi dan prosedur bedah invasif minimal juga telah digunakan. Komplikasi jangka panjang dari prosedur bedah ini termasuk kembung, disfagia, diare, mulas berulang. Operasi bariatrik untuk menurunkan berat badan telah dievaluasi pengaruhnya terhadap GERD. Bukti menunjukkan perbaikan gejala GERD, sebagian besar disebabkan oleh penurunan berat badan, meskipun beberapa pasien mengalami gejala GERD setelah operasi (Klenzak *et al.*, 2018).

Mayoritas pasien tidak memerlukan pembedahan. Penekanan asam seperti PPI tetap menjadi pengobatan paling umum untuk GERD. Namun, penelitian yang muncul menunjukkan adanya efek samping dengan penggunaan obat ini dalam jangka panjang. Penggunaan PPI secara kronis telah dikaitkan dengan malabsorpsi kalsium, magnesium, dan Vitamin B12 yang pada akhirnya dapat menyebabkan peningkatan risiko patah tulang. Berbagai penelitian juga menunjukkan adanya hubungan potensial antara penggunaan PPI dan peningkatan kejadian pneumonia komunitas dan infeksi enterik. Penelitian terbaru menemukan peningkatan risiko penyakit ginjal kronis dengan penggunaan PPI. Oleh karena itu, penggunaan obat-obatan ini, terutama dalam jangka panjang, mungkin perlu mempertimbangkan potensi risiko efek sampingnya. Pasien yang memiliki respon positif terhadap terapi PPI mungkin enggan untuk mengurangi dosisnya dan menghentikan pengobatan. Oleh karena itu, membatasi paparan PPI yang tidak perlu harus menjadi tujuan



pengobatan untuk mengurangi risiko efek samping yang disebutkan di atas (Klenzak *et al.*, 2018).



(Clarrett, D. M., dan Hachem, C. 2018)

**Gambar 2.2 Endoskopi**

Pandangan endoskopi esofagitis (erosi esofagus melingkar, ulserasi, dan peradangan).

### 2.1.7 Komplikasi

Jika tidak diobati, GERD dapat menyebabkan beberapa komplikasi serius, termasuk esofagitis dan esofagus Barrett. Tingkat keparahan esofagitis dapat sangat bervariasi dan pada kasus yang parah dapat mengakibatkan erosi yang luas, ulserasi, dan penyempitan esofagus. Esofagitis juga dapat menyebabkan terhadap perdarahan gastrointestinal (GI). Perdarahan saluran cerna bagian atas dapat muncul dalam bentuk anemia, hematemesis, emesis bubuk kopi, melena, dan jika sangat cepat, hematochezia. Peradangan esofagus kronis akibat paparan asam yang berkelanjutan juga dapat menyebabkan jaringan parut dan berkembangnya striktur peptikum, yang biasanya disertai dengan keluhan utama disfagia.

Pasien dengan refluks asam yang persisten mungkin berisiko terkena esofagus Barrett, yang didefinisikan sebagai metaplasia usus pada esofagus. Pada esofagus Barrett, epitel sel skuamosa normal esofagus digantikan oleh epitel kolumnar dengan sel goblet, sebagai respons terhadap paparan asam. Perubahan pada esofagus Barrett dapat meluas ke proksimal dari *Gastroesophageal Junction* (GEJ) dan berpotensi berkembang menjadi adenokarsinoma esofagus, menjadikan deteksi dini sangat penting dalam pencegahan dan penatalaksanaan transformasi keganasan (Danisa *et al.*, 2018).

## **2.2 Pola Makan**

### **2.2.1 Definisi pola makan**

Pola makan merupakan kebiasaan makan mengacu pada kebiasaan makan jangka panjang yang dibentuk dan dipertahankan seseorang dalam kehidupan sehari-hari (Li, B., Tang, X., & Le, G. (2023). Pola makan yang positif merupakan strategi penting bagi individu untuk menjamin kesehatannya. Mengonsumsi makanan secara teratur, mengurangi asupan lemak dan gula, mengonsumsi buah dan sayur dalam jumlah yang cukup, memperhatikan label nutrisi dan kandungan kalori, menjaga kebersihan, dan memilih makanan berdasarkan prinsip nutrisi dan kesehatan merupakan perilaku yang mendorong pertumbuhan dan kesejahteraan fisik (Popkin B.M., 2021).

Faktor risiko berhubungan dengan pola makan menurut data yang ada, kebiasaan makan seperti makan cepat, tidak teratur, porsi makan banyak, makan sebelum tidur mungkin berkorelasi dengan gejala GERD (Heidarzadeh-Esfahani *et al.*, 2021).

### **2.2.2 Jenis pola makan**

#### **a. Frekuensi makan**

Konsumsi makanan yang tidak teratur, termasuk sering melewatkan sarapan menjadi faktor risiko gejala khas GERD, meningkatkan kemungkinan terjadinya hingga 20%. Menurut rekomendasi nutrisi sehat, jumlah makan yang dianjurkan adalah empat sampai lima kali sehari (Chamorro *et al.*, 2022).

**b. Porsi makan**

Dalam studi Jarosz dan Taraszewska menunjukkan bahwa makan 1–2 kali makan sehari merupakan faktor risiko GERD. Dapat diasumsikan bahwa makan dalam porsi kecil sehari menghasilkan volume yang lebih besar, dan hubungan antara volume makanan yang besar dan menginduksi refluks telah dibuktikan dalam penelitian yang dilakukan, antara lain oleh Iwakiri *et al.* atau Salvia dkk. Dalam penelitian Jarosz dan Taraszewska, makan satu kali, makan besar di malam hari merupakan faktor risiko GERD. Studi yang dilakukan oleh Pehl dkk, ditemukan bahwa volume makanan mempengaruhi munculnya/intensif refluks dengan meningkatkan tekanan intra-abdomen yang disebabkan oleh retensi makanan di lambung. Konsumsi makanan berat berkontribusi terhadap peregangan lambung dan, akibatnya dapat menyebabkan refluks karena relaksasi sfingter esofagus bagian bawah yang bersifat sementara (Taraszewska, 2021).

**c. Jenis makan dan minum**

Hasil penelitian menunjukkan peran makanan berlemak dalam menginduksi gejala GERD, dan makanan tinggi lemak dianggap sebagai prediktor kuat mulas di malam hari. Makanan berlemak menurunkan tekanan LES, meningkatkan TLSR, dan menunda pengosongan lambung. Hal ini menunjukkan bahwa makanan seperti itu mengurangi tekanan LES secara signifikan lebih banyak dibandingkan makanan dengan protein sebagai komponen dominannya. Shapiro dkk. mengamati bahwa persentase energi yang lebih tinggi dari lemak makanan, serta peningkatan konsumsi asam

lemak jenuh dan kolesterol, secara signifikan dikaitkan dengan risiko refluks yang lebih tinggi. Lemak juga dapat berkontribusi terhadap gejala penyakit secara tidak langsung. Ini adalah komponen makanan yang paling berenergi, dimana konsumsi berlebihan dapat mengganggu keseimbangan energi dan mendorong perkembangan kelebihan berat badan dan obesitas (Acosta & Camilleri, 2014).

Banyak pasien GERD melaporkan adanya atau memburuknya sakit GERD setelah makan makanan pedas, termasuk cabai. Beberapa gejala yang berhubungan dengan konsumsi cabai diduga disebabkan oleh rangsangan ujung saraf di mukosa esofagus oleh capsaicin yang terkandung dalam cabai (Song *et al.*, 2011). Peningkatan mulas juga diamati setelah mengonsumsi coklat, dan penurunan tekanan LES diindikasikan sebagai kemungkinan penyebabnya dan Pasien GERD melaporkan terjadinya mulas setelah konsumsi kopi, dan beberapa di antaranya juga demikian setelah konsumsi teh. Dalam studi Nirwan dkk., yang menggabungkan prevalensi GERD berdasarkan asupan kopi/teh menunjukkan prevalensi GERD yang lebih tinggi pada subjek yang mengonsumsi kopi/teh dalam jumlah sedang/tinggi dibandingkan dengan subjek yang mengonsumsi kopi/teh rendah/tidak sama sekali. Berdasarkan penelitian yang menggunakan pengukuran pH dan/atau tekanan esofagus pada LES, ditemukan bahwa konsumsi kopi dan teh secara signifikan menurunkan tekanan LES dan meningkatkan refluks (Nirwan *et al.*, 2020).



Sebagian besar penderita GERD (hingga 50% tergantung penelitian) melaporkan terjadinya perut mulas, regurgitasi setelah konsumsi minuman berkarbonasi. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa minuman berkarbonasi kemungkinan besar mempengaruhi timbulnya gejala dengan menurunkan tekanan LES dan meningkatkan TLSR. Dalam meta-analisis penelitian dari berbagai wilayah di dunia yang dikembangkan oleh Nirwan *et al.* subjek dengan asupan minuman berkarbonasi sedang/tinggi memiliki prevalensi GERD yang lebih tinggi dibandingkan subjek dengan asupan rendah/tidak sama sekali (Fox, M., & Gyawali, C. P. 2023).

**d. Kebiasaan setelah makan**

Makan makanan terutama yang tinggi lemak sesaat atau sebelum tidur dianggap sebagai faktor risiko gejala refluks. Rekomendasi untuk makan terakhir setidaknya 4 jam sebelum tidur mungkin memberikan hasil positif pada pasien dengan masalah GERD di malam hari. Fujiwara dkk. menunjukkan bahwa pasien yang tidur dalam waktu 3 jam setelah makan memiliki kemungkinan 7 kali lebih besar mengalami sakit GERD dibandingkan mereka yang mengonsumsi makanan terakhir setidaknya 4 jam sebelum tidur. Menambah waktu antara waktu makan terakhir dan waktu tidur telah terbukti mengurangi risiko sakit GERD. Waktu yang singkat antara waktu makan malam dan waktu tidur mungkin berhubungan dengan lebih banyak sisa makanan di perut, yang dapat menyebabkan peningkatan tekanan LES pada posisi terlentang, penurunan fungsinya dan akibatnya menyebabkan refluks (Taraszewska, 2021).