

**KARYA AKHIR**

**HUBUNGAN ANTARA GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE (GERD) DENGAN  
RHINOSINUSITIS KRONIK (RSK) BERDASARKAN PEMERIKSAAN NASAL PEPSIN**

**THE ASSOCIATION OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE  
(GERD) WITH CHRONIC RHINOSINUSITIS ACCORDING TO NASAL  
PEPSIN EXAMINATION**



**Oleh:**

**Sukmawati**

**PEMBIMBING:**

**Dr.dr. Muh Amsyar Akil, Sp.THTBKL, Subsp.BE (K)**

**Dr. dr. Azmi Mir'ah Zakiah, Sp.THTBKL, Subsp.Rino (K)**

**Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1 (Sp.1) ILMU  
KESEHATAN TELINGA HIDUNG TENGGOROK BEDAH KEPALA LEHER  
FAKULTAS KEDOKTERAN WAHIDIN SUDIROHUSODO**

**MAKASSAR**

**2023**



**HUBUNGAN ANTARA GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE (GERD)  
DENGAN RHINOSINUSITIS KRONIK (RSK) BERDASARKAN PEMERIKSAAN  
NASAL PEPSIN**

TESIS

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis-1

(Sp-1)

Program Studi

Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok

Bedah Kepala Leher

Disusun dan diajukan oleh

**Sukmawati**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP-1)**

**ILMU KESEHATAN TELINGA HIDUNG TENGGOROK**

**BEDAH KEPALA LEHER**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2024**



**LEMBAR PENGESAHAN KARYA AKHIR**

**PERBANDINGAN KADAR PEPSIN PADA PENDERITA GASTROESOPHAGEAL  
REFLUX DISEASE (GERD) YANG DISERTAI DENGAN RINOSINUSITIS KRONIK  
(RSK) DAN TANPA DISERTAI RINOSINUSITIS KRONIK**

Disusun dan diajukan oleh

**SUKMAWATI**

**Nomor Pokok C035192002**

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 27 September 2023

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama



Dr. dr. Muhammad Amsyar Akil, Sp.T.H.T.B.K.L., Subsp.B.E.(K)  
NIP. 19680718199903 1 001

Pembimbing Pendamping



Dr. dr. Azmi Mir'ah Zakiah, M. Kes, Sp.T.H.T.B.K.L., Subsp.Rino (K)  
NIP. 19781207201404 2 001

Ketua Program Studi



Ar Perkasa, Sp.T.H.T.B.K.L., Subsp.Rino (K)  
7103032005021005

Dekan Fakultas Kedokteran UNHAS



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp.PD(KGH), Sp.GK  
NIP. 196805301996032001



## PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Sukmawati

NIM : C035192002

Program Studi: Ilmu Kesehatan T.H.T.B.K.L

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul: **Hubungan Antara Gastroesophageal Reflux Disease (Gerd) Dengan Rhinosinusitis Kronik (RSK) Berdasarkan Pemeriksaan Nasal Pepsin** adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta orang lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa Sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, April 2024



Sukmawati



## ABSTRACT

SUKMAWATI. *Comparison of Pepsin Level in Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) Patients with or without Chronic Rhinosinusitis (RSK)* (supervised by Muh. Amsyar Akil, Azmi Mir'ah Zakiah and Andi Alfian Zainuddin)

The Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) is a digestive disorder that is very often found in the world. GERD is the condition by disturbing symptoms and complications due to the rise of the stomach contents into the oesophagus. The presence of the pepsin in the laryngopharynx has been shown to correlate with these reflux events, and pepsin levels tend to be elevated in the patients with the chronic rhinosinusitis (CRS). The research aims to investigate the comparison of the pepsin level in GERD patients with or without the chronic rhinosinusitis. The research used the cross-sectional design which was conducted Dr. Wahidin Sudirohusodo, Central General Hospital, Makassar from January 2023 to July 2023. The research samples included were GERD patients with or without CRS. All patients' secretions were taken and pepsin levels were checked using the ELISA method. The data were analysed using the computer software of SPSS version 26.0. The research results indicate that 46 people are included in the research (23 people as the case group and 23 people as the control group). Most samples have the fasting pepsin levels compared with those who do not have the fasting pepsin level ( $p=1.000$ ), as well as pepsin level 1 hour post prandial ( $p=0.022$ ). The median (min-max) fasting pepsin level in the case group was 150.12 (3.78-3236.89) and in the control group is 321.25 (5.46-5231.88) ( $p=0.160$ ); while the pepsin level 1 hour post prandial in the case group is 106.75 (5.46-2691.91) and in the control group is 388.13 (3.59-3420.89) ( $p=0.057$ ). It can be concluded that there is no significant relationship between GERD and CRS with the nasal pepsin examination.

Key words: pepsin level, gastroesophageal reflux disease, chronic rhinosinusitis



Optimized using  
trial version  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)

## ABSTRAK

SUKMAWATI. *Perbandingan Kadar Pepsin pada Penderita Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) dengan atau tanpa Rhinosinusitis Kronik (RSK)* (dibimbing oleh Muh Amsyar Akil, Azmi Mir'ah Zakiah, dan Andi Alfian Zainuddin).

*Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)* merupakan gangguan pencernaan yang sangat sering ditemukan di dunia. GERD merupakan suatu kondisi dengan gejala dan komplikasi yang mengganggu akibat naiknya isi lambung ke esofagus. Kehadiran pepsin di laringofaring telah terbukti berkorelasi dengan kejadian refluks ini sehingga kadar pepsin cenderung meningkat pada pasien dengan rhinosinusitis kronis (RSK). Penelitian ini bertujuan mengetahui perbandingan kadar pepsin pada penderita GERD dengan atau tanpa rhinosinusitis kronik. Penelitian ini menggunakan desain *cross-sectional* yang dilakukan di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar pada Januari 2023 hingga Juli 2023. Sampel penelitian yang diikuti adalah penderita GERD dengan ataupun tanpa RSK. Seluruh sekret penderita diambil dan dilakukan pemeriksaan kadar pepsin menggunakan metode ELISA. Analisis data menggunakan perangkat lunak komputer SPSS versi 26.0. Pada penelitian ini diikuti 46 orang sebagai sampel (23 orang sebagai kelompok kasus dan 23 orang sebagai kelompok kontrol). Sebagian besar sampel memiliki kadar pepsin puasa dibandingkan dengan yang tidak kadar pepsin puasa ( $p=1.000$ ), begitu juga pada kadar pepsin 1 jam *post prandial* ( $p=0.022$ ). Nilai median (min-max) kadar pepsin puasa pada kelompok kasus sebesar 150.12 (3.78 – 3236.89) dan pada kelompok kontrol sebesar 321.25 (5.46 – 5231.88) ( $p=0.160$ ); sedangkan kadar pepsin 1 jam *post prandial* pada kelompok kasus sebesar 106.75 (5.46 – 2691.91) dan pada kelompok kontrol sebesar 388.13 (3.59 – 3420.89) ( $p=0.057$ ). Jadi, tidak terdapat hubungan yang bermakna antara GERD dan RSK dengan pemeriksaan nasal pepsin.

Kata kunci: kadar pepsin, *gastroesophageal reflux disease*, rhinosinusitis kronik



## PRAKATA

Assalamu`alaikum waRohmatullahi waBarokatuh.

Puji syukur saya panjatkan kehadiran Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya sehingga tesis ini dapat saya selesaikan sebagai salah satu persyaratan dalam rangkaian penyelesaian Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok dan Bedah Kepala Leher di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa karya akhir ini tidak akan terselesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak, baik berupa bantuan moril maupun materil. Untuk itu saya menyampaikan ucapan terima kasih yang tulus dan sedalam-dalamnya kepada Kepala Departemen Ilmu Kesehatan T.H.T.B.K.L Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Dr. dr. Muhammad Amsyar Akil, Sp.T.H.T.B.K.L, Subsp. BE (K), yang juga selaku pembimbing 1 saya, dan juga Pembimbing saya Dr. dr. Azmi Mir'ah, Zakiah. Sp.T.H.T.B.K.L, Subsp. Rino (K) dan Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM, yang telah membimbing dan mengarahkan saya sejak penyusunan proposal, pelaksanaan penelitian hingga selesainya karya akhir ini. Terima kasih pula saya sampaikan kepada penguji Dr. dr. Nani Iriani Djufri, Sp.T.H.T.B.K.L, Subsp. Onko (K) FICS, dan dr. Rafidawaty Alwi, Sp.T.H.T.B.K.L. Subsp. BE (K).



Terima kasih yang tak terhingga juga saya sampaikan kepada Prof. Dr. dr. Abdul Qadar Punagi, Sp.T.H.T.B.K.L, Subsp. Rino (K). FICS, Prof. Dr. dr. Eka Savitri, Sp.T.H.T.B.K.L, Subsp. NO (K), Prof. Dr. dr. Sutji Pratiwi Rahardjo, Sp.T.H.T.B.K.L. Subsp. LF (K), Prof. dr. Abdul Kadir, Ph.D, Sp.T.H.T.B.K.L Subsp. Oto (K), M. Kes, Dr. dr. Muhammad Fadjar Perkasa, Sp.T.H.T.B.K.L, Subsp. Rino (K), Dr. dr. Riskiana Djamin, Sp.T.H.T.B.K.L, Subsp. K (K), Dr. dr. Masyita Gaffar, Sp.T.H.T.B.K.L. Subsp. Oto (K), dr. Andi Baso Sulaiman, Sp.T.H.T.B.K.L. Subsp LF (K), M.Kes, dr. Mahdi Umar Sp.T.H.T.B.K.L Subsp. LF (K), dr. Sri Wartati, Sp.T.H.T.B.K.L, Subsp. Oto (K), Dr. dr. Nova Audrey Luetta Pieter, Sp.T.H.T.B.K.L, Subsp. Onk. (K), FICS, dr. Aminuddin Azis, Sp.T.H.T.B.K.L, Subsp. A. I (K), dr. Khaeruddin HA, M. Kes, Sp. T.H.T.B.K.L, Subs. LF (K), dr. Amira Trini Raihanah, Sp.T.H.T.B.K.L. Subsp. A.I (K), dr. Yarni Alimah, Sp.T.H.T.B.K.L. Subsp K (K), dr. Trining Dyah, Sp.T.H.T.B.K.L, Subsp. N.O (K), M. Kes, Dr. dr. Syahrijuita, Sp.T.H.T.B.K.L. Subsp. K (K), M.Kes, dr. Hilmiyah Syam, M. Kes, Sp.T.H.T.B.K.L. dr. Masyita Dewi Ruray, Sp.T.H.T.B.K.L, FICS. yang telah membimbing penulis selama pendidikan sampai pada penelitian dan penulisan karya akhir ini.

Pada kesempatan ini pula penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Rektor Universitas Hasanuddin, Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc, kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada penulis untuk kuti dan menyelesaikan pendidikan



2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, SpPD, K-GH, SpGK, FINASIM, atas kesempatan menjadi mahasiswa Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
3. Dr. dr. Muhammad Fajar Perkasa, Sp.T.H.T.B.K.L. Subsp. Rino (K), sebagai Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan T.H.T.B.K.L Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
4. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan Direktur RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar
5. Kepala Bagian dan Staf Pengajar Bagian Anatomi, Radiologi, GastroEnteroHepatologi, Pulmonologi, dan Ilmu Anestesiologi yang telah membimbing dan mendidik saya selama mengikuti pendidikan terintegrasi
6. Kepada keluarga saya, orang tua, saudara, serta anak-anakku dan ibu Suri yang dengan ikhlas memberikan waktu, semangat, dan dukungan doa dengan penuh ketulusan, kesabaran dan kasih sayang yang begitu berarti selama saya mengikuti pendidikan.
7. Kepada teman-teman angkatan saya Sacculus dan senior-senior saya serta rekan-rekan residen T.H.T.B.K.L yang telah membantu dan berperan dalam penulisan tesis ini.



8. Seluruh karyawan dan perawat Instalasi Rawat Jalan T.H.T.B.K.L, perawat Instalasi Rawat Inap T.H.T.B.K.L, karyawan dan staf non-medis T.H.T.B.K.L khususnya kepada Hayati Pide, ST, Nurlaela, S.Hut dan Vindi Juniar G, S.Sos atas segala bantuan dan kerjasama yang telah diberikan kepada saya dalam melaksanakan tugas sehari-hari selama masa pendidikan.

Saya menyadari sepenuhnya atas segala keterbatasan dan kekurangan dalam penulisan karya akhir ini, olehnya saran dan kritik yang menyempurnakan karya akhir ini kami terima dengan segala kerendahan hati. Semoga Allah SWT melimpahkan berkat kepada kita semua, Aamiin Ya Robbal Alamin.

Wassalamu`alaikum waRohmatullahi waBarokatuh.

Makassar, Desember 2023

Sukmawati



## DAFTAR ISI

### Halaman

HALAMAN JUDUL .....	1
DAFTAR ISI .....	i
DAFTAR GAMBAR .....	iv
DAFTAR TABEL .....	v
DAFTAR SINGKATAN .....	vi
BAB I PENDAHULUAN .....	1
I.1 Latar Belakang.....	1
I.2 Rumusan Masalah.....	6
I.3 Tujuan Penelitian .....	6
1. Tujuan Umum.....	6
2. Tujuan Khusus .....	6
I.4 Hipotesis.....	7
I.5 Manfaat Penelitian .....	7
1. Bidang Keilmuan .....	7
2. Bidang Medis.....	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	8
II.1 GERD .....	8
II.1.1 Definisi.....	8
II.1.2 Anatomi dan Fisiologi Esofagus .....	9
II.1.3 Patofisiologi GERD.....	15
II.1.4 Diagnosis.....	17
II.1.5 Tatalaksana Penatalaksanaan .....	24
II.2 Rhinosinusitis Kronik (RSK).....	30
II.2.1 Definisi.....	30
II.2.2 Patofisiologi Dasar .....	31



II.2.3 Evaluasi Diagnosis .....	40
II.3 Hubungan antara GERD dan RSK .....	42
II.4 Nasal Pepsin.....	46
II.4.1 Pepsin .....	46
II.4.2 Nasal Pepsin .....	48
KERANGKA TEORI .....	53
KERANGKA KONSEP .....	54
BAB III METODE PENELITIAN .....	55
III.1 Desain Penelitian.....	55
III.2 Lokasi dan Waktu Penelitian .....	55
III.3 Populasi penelitian .....	56
III.4 Sampel penelitian .....	56
III.5 Besar sampel.....	56
III.6 Kriteria inklusi dan eksklusi.....	57
III.7 Izin penelitian dan ethical clearance.....	58
III.8 Biaya penelitian .....	58
III.9 Bahan dan cara pengambilan sampel .....	59
III.10 Teknik pemeriksaan.....	60
III.11 Pengolahan dan analisis data.....	62
III.12 Alur penelitian .....	63
III.13 Definisi operasional .....	64
BAB IV HASIL PENELITIAN .....	66
IV.1 Hasil Penelitian .....	66
1.Karakteristik penderita Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) berdasarkan berdasarkan usia, jenis kelamin, dan Skor GerdQ .....	66
2.Distribusi penderita GERD disertai dengan atau tanpa RSK berdasarkan pemeriksaan nasal pepsin saat puasa dan 1 jam	



post prandial.....	67
3.Kadar pepsin rata-rata penderita GERD disertai dengan atau tanpa RSK berdasarkan pemeriksaan nasal pepsin saat puasa dan 1 jam post prandial. ....	69
IV.2 Pembahasan .....	70
1.Karakteristik penderita Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) berdasarkan berdasarkan usia, jenis kelamin, dan Skor GerdQ .....	70
2.Distribusi penderita GERD disertai dengan atau tanpa RSK berdasarkan pemeriksaan nasal pepsin saat puasa dan 1 jam post prandial.....	73
3.Kadar pepsin rata-rata penderita GERD disertai dengan atau tanpa RSK berdasarkan pemeriksaan nasal pepsin saat puasa dan 1 jam post prandial. ....	74
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	77
V.1 Kesimpulan .....	77
V.2 Saran.....	77
LAMPIRAN.....	78
DAFTAR PUSTAKA .....	85



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Penampang sagital dari rongga mulut dan faring .....	10
Gambar 2 Struktur dasar dinding saluran pencernaan .....	11
Gambar 3 Anatomi lambung. ....	13
Gambar 4 Gejala dan komponen GERD .....	18
Gambar 5 Skema interaksi antara imunitas bawaan. ....	34
Gambar 6 Skema clearance mukosiliar.....	35
Gambar 7 Gambaran histologis epitel sinonasal pseudostratifikasi sehat normal (gambar kiri) dan epitel sinonasal dari pasien dengan RSK menunjukkan erosi lengkap epitel (gambar kanan).....	36
Gambar 8 Skema menunjukkan obstruksi clearance mukosiliar .....	37
Gambar 9 Kerangka Konsep .....	54
Gambar 10 Kadar Pepsin penderita GERD dengan atau tanpa RSK saat puasa.....	68
Gambar 11 Kadar Pepsin penderita GERD dengan atau tanpa RSK 1 jam post prandial.....	68



## DAFTAR TABEL

Tabel 1 GERD-Q.....	19
Tabel 2 . Klasifikasi Los Angeles (LA).....	21
Tabel 3 Karakteristik sampel penelitian.....	66
Tabel 4 Kadar pepsin puasa dan 1 jam post prandial .....	67
Tabel 5 . Kadar pepsin rata-rata sampel penelitian saat puasa dan 1 jam post prandial .....	69



## DAFTAR SINGKATAN

<b>Singkatan</b>	<b>ARTI DAN KETERANGAN</b>
GERD	<i>Gastroesophageal RefluxDisease</i>
ERD	<i>Erosive Esophagitis Disease</i>
NERD	<i>Non-Erosive Refluks Disease</i>
NSAIDs	<i>Non Steroidal Anti inflammatory drugs</i>
REE	<i>Refluks Ekstra Esofagus</i>
GERDQ	<i>Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaira</i>
EPOS	<i>European Position Paper on Rhin sinusitis and Nasal Polyps</i>
RSK	<i>Rhin sinusitis kronik</i>
LES	<i>Lower Esophageal Sphincter</i>
LPR	<i>Laryngoparyngeal Reflux</i>
GI	<i>Gastrointestinal</i>
CCB	<i>Calcium Channel Blockers</i>
EGD	<i>Esofagogastroduodenoskopi</i>
AET	<i>Acid Exposure Time</i>
H2RA	<i>Antagonis reseptor histamin-2 Proton Pump Inhibitor Serotonin selective Reuptake Inhibitor</i>



SNRI	<i>Serotonin selective Reuptake Inhibitor</i>
CTFR	<i>Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>
TLR	<i>Toll-like receptor</i>
CT	<i>Computerized Tomography</i>
MRI	<i>Magnetic Resonance imaging</i>
LMS	<i>Lund-Mackay Score</i>
FESS	<i>Functional Endoscopic Sinus Surgery</i>
SAP	<i>Symptom Association Probability</i>



# BAB I

## PENDAHULUAN

### I.1 Latar Belakang

*Gastroesophageal Refluks Disease* (GERD) adalah suatu kondisi yang timbul karena refluks isi lambung ke dalam esophagus yang menyebabkan terjadinya gejala seperti *heartburn*, regurgitasi, disfagi, nyeri dada dan lain-lain (Pandit, S et al., 2018). Berdasarkan definisi Montreal 2006, GERD merupakan suatu kondisi yang terjadi akibat refluks dari isi lambung yang menimbulkan gejala-gejala mengganggu atau komplikasi yang ditimbulkan (Marieb,E.N & Keller, S.M.,2019). Terdapat dua kelompok pasien GERD, yaitu pasien dengan esofagus erosif yang ditandai dengan adanya kerusakan mukosa esopagus pada pemeriksaan endoskopi (*Erosive Esophagitis/ERD*) dan kelompok lain adalah pasien dengan gejala refluks yang mengganggu tanpa adanya kerusakan mukosa esophagus pada pemeriksaan endoskopi (*Non-Erosive Refluks Disease/NERD*) (Menezes, M.A.,& Herbella,F.A.,2017). Pemeriksaan endoskopi digunakan untuk mendiagnosa adanya suatu GERD, pemeriksaan ini penting dilakukan untuk menilai tingkat keparahan dan menentukan penatalaksanaan serta prognosis pada pasien GERD. Oleh karena itu, alat yang tervalidasi diperlukan untuk memastikan kesepakatan di antara ahli endoskopi yang berbeda. Sistem klasifikasi GERD yang paling banyak digunakan adalah sistem di Los Angeles untuk melihat gambaran refluks esophagitis dari hasil endoskopi dan



menilai tingkat keparahannya. Berdasarkan pemeriksaan endoskopi, klasifikasi Los Angeles (LA) 1999, GERD dibagi menjadi 4 derajat yaitu derajat A sampai D (Gyawali CP, et al., 2018)

Faktor resiko terjadinya refluks gastroesofageal antara lain obesitas, usia lebih dari 40 tahun, wanita, ras, hiatal hernia, kehamilan, merokok, diabetes, asma, riwayat keluarga dengan GERD, status ekonomi lebih tinggi dan skleroderma. Beberapa makanan yang dapat memicu terjadinya refluks gastroesofageal, seperti bawang, saos tomat, mint, minuman berkarbonasi, coklat, kafein, makanan pedas, makanan berlemak, alkohol ataupun porsi makan yang terlalu besar. Obat dan suplemen diet pun dapat memperburuk gejala refluks esofageal, dalam hal ini obat-obatan yang mengganggu kerja otot sfingter esofagus bagian bawah, seperti sedative, penenang, antidepresan, calcium channel blockers, dan narkotika. Penggunaan rutin beberapa jenis antibiotika dan non steroidal anti inflammatory drugs (NSAIDs) juga dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya inflamasi esofagus (Marieb,E.N & Keller, S.M.,2019)

Prevalensi GERD dan komplikasinya di Asia, termasuk di Indonesia, secara umum lebih rendah dibandingkan dengan negara barat, namun demikian data terakhir menunjukkan bahwa prevalensinya semakin meningkat. Hal ini disebabkan oleh karena adanya perubahan gaya hidup yang meningkatkan seseorang terkena

RD, seperti merokok dan obesitas. Prevalensi GERD berbasis ulasi di seluruh dunia adalah 13,98%. Sebelumnya prevalensi valensi GERD tertinggi ditemukan di Asia Selatan dan Eropa



Tenggara (>25%), dan terendah di Asia Tenggara, Kanada, dan Perancis (<10%), namun sejak pertengahan tahun 1990, prevalensi gejala GERD di Amerika utara, Eropa, dan Asia tenggara meningkat 50% dari prevalensi sebelumnya. Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa prevalensi GERD pada populasi China lebih rendah dibandingkan dengan populasi negaranegara barat. Hal ini kemungkinan disebabkan perbedaan kebiasaan diet, perbedaan bentuk tubuh, genetik, dan perilaku kesehatan.<sup>10</sup> di Amerika Serikat GERD adalah kelainan yang umum dijumpai. Sebesar 50% orang dewasa menderita GERD dan diperkirakan 4-10% kelainan laring kronis non spesifik di klinik THT berhubungan dengan penyakit refluks. Tidak ditemukan predileksi ras pada penyakit refluks. Namun prevalensi pria dibandingkan wanita yaitu 55%: 45% dan meningkat pada usia lebih dari 44 tahun (Marieb,E.N & Keller, S.M.,2019).

Penegakan diagnosa GERD, selain anamnesis dan pemeriksaan fisik secara seksama, saat ini dapat dilakukan dengan melakukan skrining terhadap pasien terduga GERD melalui kuisisioner gejala atau *GerdQ* yang tervalidasi. *GerdQ* merupakan suatu perangkat kuesioner yang dikembangkan untuk membantu diagnosis GERD dan mengukur respons terhadap terapi. Kuesioner ini terdiri dari 6 item yang mudah digunakan pada pasien di perawatan primer terhadap keluhan pada saluran cerna bagian atas. Kuisisioner GERD merupakan kombinasi kuesioner tervalidasi yang digunakan pada penelitian DIAMOND. Analisis terhadap lebih dari 300 pasien pelayanan primer menunjukkan bahwa *GerdQ* mampu memberikan



sensitivitas dan spesifitas sebesar 65% dan 71%, serupa dengan hasil yang diperoleh gastroenterologis. GerdQ ini telah divalidasi untuk Indonesia (Marieb,E.N & Keller, S.M.,2019).

Bai dkk (tahun 2013) melakukan penelitian pada 8.065 sampel di Cina menunjukkan peningkatan kasus reflux esophagitis seiring dengan peningkatan skor GerdQ, sehingga diajukan untuk diagnosis GERD. Meskipun demikian skor GerdQ yang rendah tidak dapat menyingkirkan kemungkinan reflux esofagitis (Vaezi,M.F.,& Sifrim, D., 2018)

Gonzales et al (tahun 2014) di Meksiko, melakukan penelitian validasi GerdQ yang menunjukkan kuisioner tersebut memiliki karakteristik yang penting untuk dipertimbangkan sebagai alat diagnostik. Penelitian tersebut juga menilai GERD meliputi nilai prediksi positif dengan standar emas yaitu dengan endoskopi dan PH-metri positif adalah 86% yang dianggap sangat baik.

GERD disebut sebagai refluks yang patologis atau simptomatik, merupakan kondisi yang kronik dan berulang, sehingga menimbulkan perubahan patologi pada traktus aerodigestif atas dan organ lain di luar esophagus. Manifestasi klinis GERD di luar esofagus didefinisikan sebagai Refluks Ekstra Esofagus (REE). REE melibatkan beberapa area seperti paru-paru (asma, pneumonia, fibrosis), sindrom telinga, hidung dan tenggorok (laringitis, otitis, Rhinosinusitis, polip i, dan karsinoma laring), nyeri dada, erosi oral dan dental.

Pepsin merupakan bentuk aktif pepsinogen, enzim peptidase g diekskresikan oleh sel kelenjar (sel utama) lambung. Kehadiran



pepsin di laringofaring juga telah terbukti berkorelasi dengan kejadian refluks dan telah ditemukan di mukosa epitel laring pasien dengan penyakit laring terkait refluks sehingga memungkinkan pepsin dapat digunakan sebagai biomarker untuk penilaian objektif Laringopharyngeal Reflux.

Rhinosinusitis kronik (RSK) berdasarkan EPOS (*European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps*) 2020 merupakan inflamasi pada hidung dan sinus paranasalis yang ditandai dengan dua atau lebih gejala, salah satunya termasuk hidung tersumbat/ kongesti atau pilek (sekret hidung anterior/ posterior), dengan atau tanpa gejala facial pain atau rasa tertekan di wajah, dengan atau tanpa gangguan penghidu, yang berlangsung selama lebih dari 12 minggu. Penderita RSK cenderung memiliki tingkat pepsin lebih tinggi pada sekret dan jaringan hidung, serta terbatas pada lapisan epitel atau sel mukosa (Fokkens, W. J, et al., 2020)

Pepsin berperan dalam patofisiologi refluks laringofaringeal (LPR), penyakit yang berasal dari saluran pencernaan dan berdampak signifikan pada struktur saluran napas bagian atas.

Penelitian beberapa para ahli yang dikutip didalam EPOS serta meta analisis lain menyimpulkan bahwa LPR merupakan salah satu faktor penyebab timbulnya RSK masih menjadi kontroversi, sehingga dibutuhkan penelitian lebih lanjut. Sampai saat ini belum jelas etahui hubungan antara RSK dengan LPR berdasarkan pemeriksaan nasal pepsin. Selain itu, penelitian tentang hubungan RD dengan RSK berdasarkan pemeriksaan nasal pepsin, hingga



saat ini belum pernah dilakukan di RSUP. Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

## **I.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian di atas dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut:

“Apakah terdapat hubungan antara *Gastroesophageal Reflux Disease* (GERD) dan Rinosinusitis Kronik (RSK) berdasarkan pemeriksaan Nasal pepsin di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar?”

## **I.3 Tujuan Penelitian**

### **1. Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan antara GERD dan RSK dengan pemeriksaan nasal pepsin di RSUP. Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

### **2. Tujuan Khusus**

- a. Menghitung distribusi penderita *Gastroesophageal Reflux Disease* (GERD) berdasarkan umur, jenis kelamin, dan skor GerdQ di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.
- b. Menghitung distribusi penderita *Gastroesophageal Reflux Disease* (GERD) disertai dengan atau tanpa Rhinosinusitis kronik (RSK) berdasarkan pemeriksaan nasal pepsin.
- c. Menentukan hubungan antara *Gastroesophageal Reflux Disease* (GERD) dan Rhinosinusitis Kronik (RSK) dengan pemeriksaan



nasal pepsin di RSUP. Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar

#### **I.4 Hipotesis**

Terdapat hubungan antara *Gastroesophageal Reflux Disease* (GERD) dan Rhinosinusitis Kronik (RSK) dengan pemeriksaan nasal pepsin di RSUP. Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar

#### **I.5 Manfaat Penelitian**

##### **1. Bidang Keilmuan**

- d. Hasil penelitian ini dapat menunjukkan bahwa terjadinya *Gastroesophageal Reflux Disease* (GERD) merupakan salah satu faktor yang dapat menyebabkan terjadinya Rhinosinusitis kronik (RSK)
- e. Penelitian ini dapat menjadi dasar bagi penelitian selanjutnya di bagian THT yang berhubungan dengan *Gastroesophageal Reflux Disease* (GERD)

##### **2. Bidang Medis**

- a. Memberikan alternatif alat bantu diagnosis *Gastroesophageal reflux disease* (GERD) yang tidak invasive, mudah, lebih murah dan dapat tersedia dimana saja.
- b. Menunjang pemberian terapi tambahan pada pasien rhinosinusitis kronik (RSK) akibat gastroesophageal reflux disease (GERD)



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### II.1 GERD

##### II.1.1 Definisi

*Gastroesophageal reflux disease* (GERD) didefinisikan oleh *American College of Gastroenterology* sebagai "gejala kronis atau kerusakan mukosa yang dihasilkan oleh refluks abnormal isi lambung ke esofagus". *Heartburn* adalah salah satu gejala GERD yang paling umum; diperkirakan antara 20% dan 40% pasien dengan *heartburn* akan memiliki diagnosis GERD. Gejala GERD lainnya termasuk regurgitasi, sensasi globus, sakit tenggorokan, batuk, nyeri dada, dan disfagia. Penyakit refluks gastroesofageal juga mencakup diagnosis penyakit refluks esofagus nonerosif dan komplikasi GERD yang meliputi esofagitis, ulkus dan atau striktur esofagus, esofagus Barrett, dan adenokarsinoma esofagus.(Pandit, S et al., 2018)

Berdasarkan Guidelines GERD WHO tahun 2015, GERD adalah suatu masalah yang mengganggu kualitas hidup, cedera atau komplikasi yang dihasilkan dari aliran retrograde isi lambung ke dalam esofagus, orofaring maupun saluran napas. Keadaan ini umum ditemukan pada populasi di negara-negara Barat, namun dilaporkan relatif rendah insidennya di negara-negara Asia-Afrika. Di Amerika dilaporkan bahwa satu dari lima orang dewasa mengalami gejala refluks (*Hearthburn* dan atau regurgitasi) sekali dalam



seminggu serta lebih dari 40% mengalami gejala tersebut sekali dalam sebulan. Prevalensi esofagitis di Amerika Serikat mendekati 7%, sementara di Negara-negara non western prevalensinya lebih rendah (1,5% di China dan 2,7% di Korea)

### II.1.2 Anatomi dan Fisiologi Esofagus

Esofagus atau kerongkongan berjalan dari faring melalui diafragma ke lambung. Panjangnya sekitar 25 cm dan merupakan saluran yang membawa makanan (dengan gerakan peristaltik) ke lambung. Dinding organ saluran pencernaan dari esofagus ke usus besar terdiri dari empat lapisan jaringan/tunika yang sama:

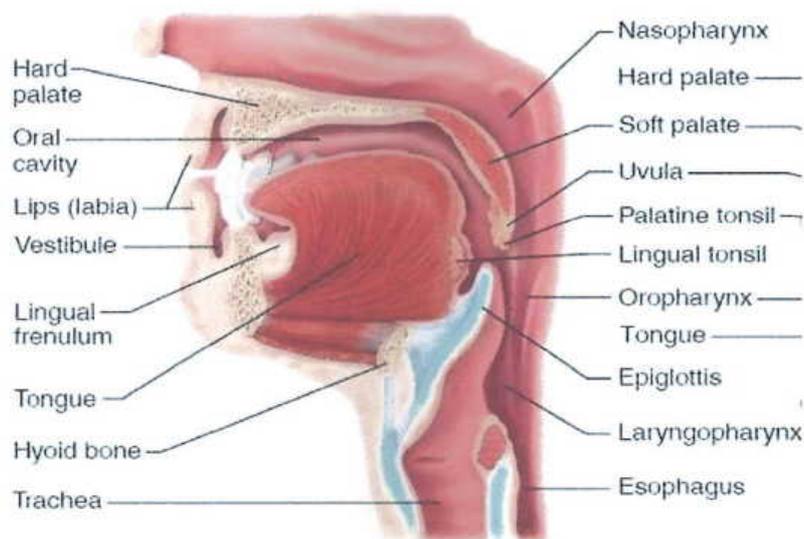
1. Mukosa adalah lapisan terdalam, selaput lendir lembab yang melapisi rongga berongga, atau lumen, organ. Lapisan ini terutama terdiri dari epitel permukaan ditambah sejumlah kecil jaringan ikat (lamina propria) dan sedikit lapisan otot polos. Di luar esofagus, yang memiliki epitel skuamosa bertingkat yang menahan gesekan, epitelnya sebagian besar berbentuk kolumnar sederhana (Marieb, E.N & Keller, S.M., 2019)
2. Submukosa ditemukan tepat di bawah mukosa. Lapisan ini adalah jaringan ikat lunak yang mengandung pembuluh darah, ujung saraf, jaringan limfoid terkait mukosa (MALT), dan pembuluh limfatik.
3. Muskularis eksterna adalah lapisan otot yang biasanya terdiri dari lapisan sirkular dalam dan lapisan longitudinal luar sel otot



polos.

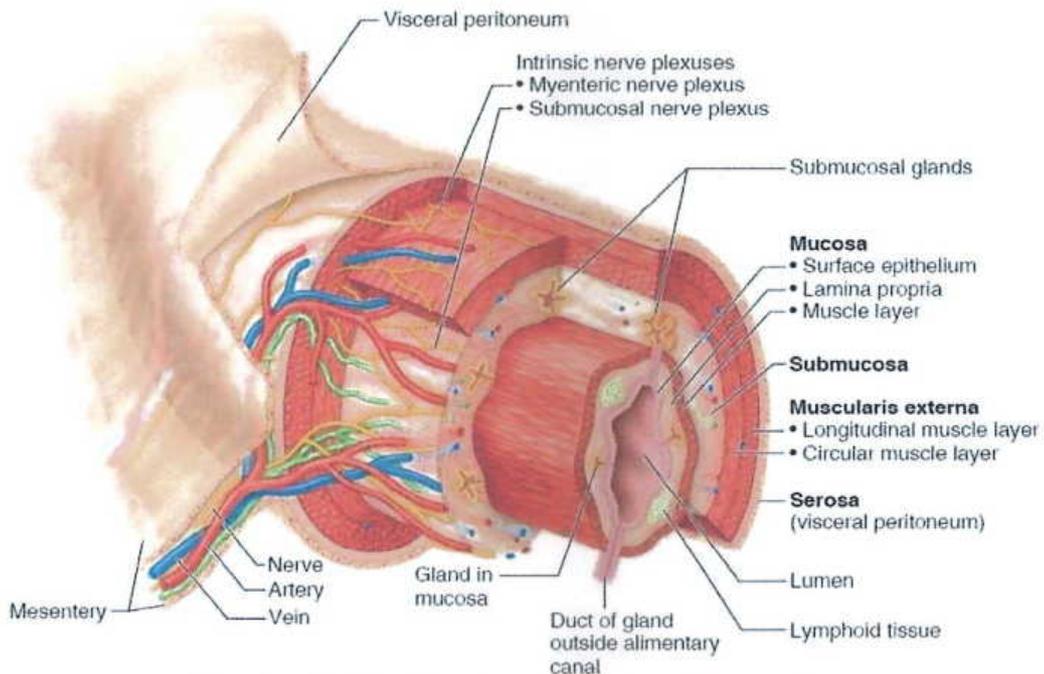
4. Serosa adalah lapisan terluar dari dinding saluran cerna.

Sebagai setengah dari pasangan membran serosa, peritoneum viseral terdiri dari satu lapisan sel datar yang memproduksi cairan serosa. Peritoneum visceral bersambungan dengan peritoneum parietal, yang melapisi rongga abdominopelvis melalui perluasan membran, mesenterium. Mesenterium terbentuk ketika dua lapisan peritoneum menyatu. Rute untuk saraf, pembuluh darah, dan pembuluh limfatik ditemukan di antara lapisan ini (Marieb,E.N & Keller, S.M.,2019)



Gambar 1 Penampang sagital dari rongga mulut dan faring





Gambar 2 Struktur dasar dinding saluran pencernaan

(Marieb,E.N & Keller, S.M.,2019)

Dinding saluran pencernaan mengandung dua pleksus saraf intrinsik yang penting - pleksus saraf submukosa dan pleksus saraf "otot usus" myenteric. Jaringan serabut saraf ini sebenarnya adalah bagian dari sistem saraf otonom. Mereka membantu mengatur mobilitas dan aktivitas sekretori organ saluran Gastrointestinal (Marieb,E.N & Keller, S.M.,2019)

### Gaster

Gaster berbentuk seperti huruf C (Gambar 2.3) berada di sisi kiri rongga perut, hampir tertutupi oleh hepar dan diafragma. Kardial, atau kardial lilingi sfingter kardioesofageal, tempat makanan masuk ke lambung ofagus. Fundus adalah bagian lambung yang melebar ke lateral gio kardial. Korpus adalah bagian tengah lambung; dalam corpus,

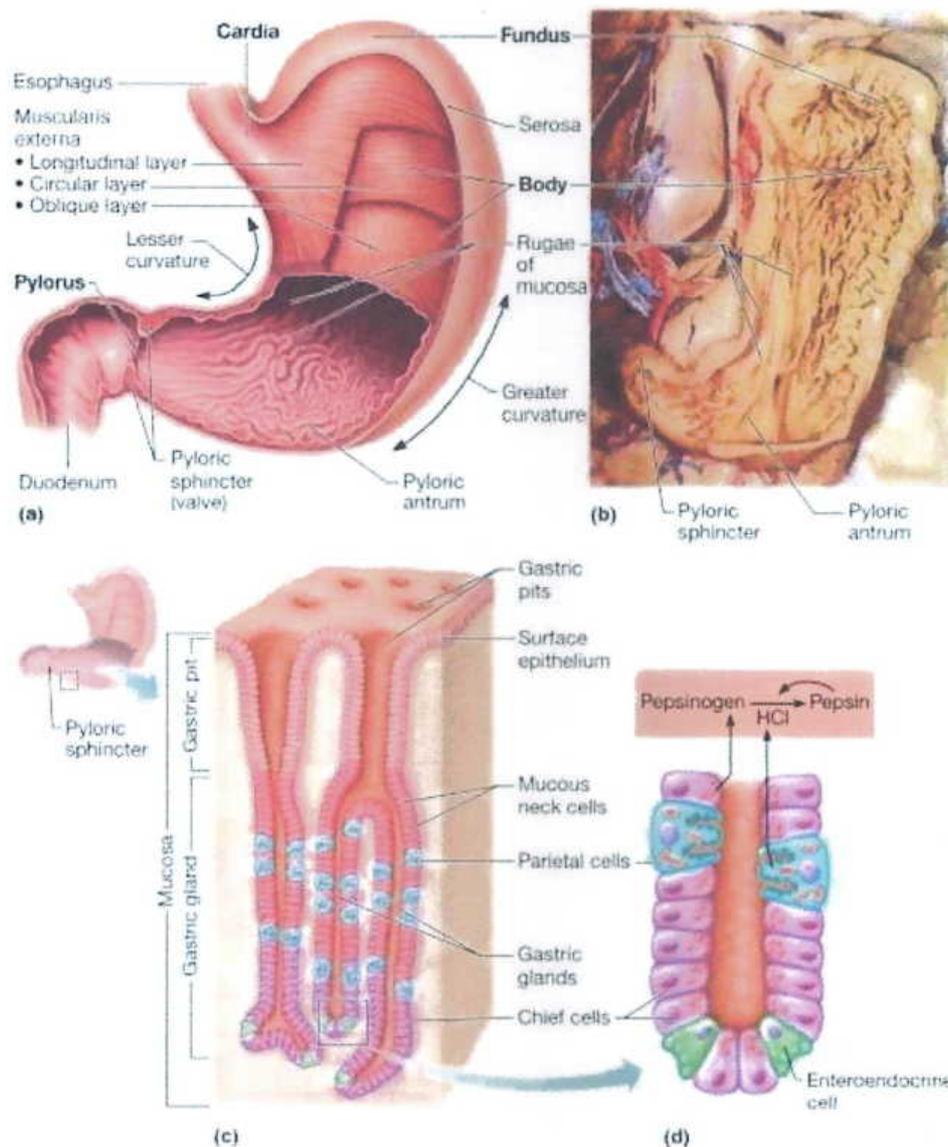


permukaan lateral yang cembung adalah kurvatura mayor, dan permukaan medial yang cekung adalah kurvatura minor. Saat menyempit ke inferior, corpus menjadi antrum pilorus dan kemudian pilorus berbentuk corong, yang merupakan bagian terminal lambung. Pilorus berlanjut dengan usus kecil melalui sfingter pilorus, atau katup pilorus.

Panjang gaster bervariasi dari 15 hingga 25 cm (6 hingga 10 inci), tetapi diameter dan volumenya bergantung pada seberapa banyak makanan yang dikandungnya. Ketika penuh, dapat menampung sekitar 4 liter (1 galon) makanan. Mukosanya terdiri dari lipatan - lipatan yang disebut rugae (Marieb, E.N & Keller, S.M., 2019)

Omentum minus, lapisan ganda peritoneum, memanjang dari hati ke kurvatura minor lambung. Omentum mayus, perpanjangan lain dari peritoneum, menutupi ke bawah dan menutupi organ perut seperti renda sebelum menempel pada dinding korpus posterior. Omentum mayus penuh dengan lemak, yang membantu melindungi organ perut. Struktur ini juga memiliki banyak koleksi folikel limfoid yang mengandung makrofag dan sel-sel pertahanan sistem imunitas (Marieb, E.N & Keller, S.M., 2019)





Gambar 3 Anatomi lambung. (a) Diagram. (b) Foto. (c) Pembesaran kanal dan kelenjar lambung (bagian memanjang). (d) Pepsinogen yang dihasilkan oleh chief cell diaktifkan (diubah menjadi pepsin) oleh HCl yang disekresikan oleh sel parietal.

Gaster bertindak sebagai tempat penyimpanan sementara untuk makanan serta tempat pemecahan makanan. Selain lapisan otot longitudinal dan sirkular yang biasa, dindingnya mengandung lapisan yang tersusun miring di muskularis eksterna (lihat Gambar 2.3a). Di sini mekan lambung tidak hanya untuk memindahkan makanan di



sepanjang saluran, tetapi juga untuk mengaduk, mencampur, dan menghancurkan makanan, secara fisik memecahnya menjadi bagian-bagian yang lebih kecil. Selain itu, pemecahan kimiawi protein dimulai di lambung (Marieb, E.N & Keller, S.M., 2019).

Mukosa gaster adalah epitel kolumnar sederhana yang seluruhnya terdiri dari sel-sel mukosa. Mereka menghasilkan lapisan pelindung lendir alkali kaya bikarbonat yang menempel pada mukosa lambung dan melindungi dinding lambung dari kerusakan oleh asam atau enzim pencernaan. Lapisan halus ini diperkaya dengan jutaan kanal lambung yang dalam, yang mengarah ke kelenjar lambung (Gambar 2.3c) yang mengeluarkan komponen cairan lambung. Sebagai contoh, beberapa sel lambung menghasilkan faktor intrinsik, suatu zat yang dibutuhkan untuk penyerapan vitamin B12 di usus kecil. Sel chief menghasilkan enzim pencerna protein yang tidak aktif, mayoritas pepsinogen. Sel parietal menghasilkan asam klorida (HCl) korosif, yang membuat isi lambung menjadi asam dan mengaktifkan enzim, seperti dalam konversi pepsinogen menjadi pepsin (ditunjukkan pada Gambar 2.3d). Sel-sel leher mukosa menghasilkan lendir asam tipis dengan fungsi yang tidak diketahui yang sangat berbeda dari yang disekresikan oleh sel-sel mukosa. Sel enteroendokrin, memproduksi hormon-hormon lokal, seperti gastrin, yang penting dalam mengatur aktivitas-aktivitas pencernaan lambung.



Sebagian besar aktivitas pencernaan terjadi di daerah pilorus dan diproses menjadi seperti krim kental yang disebut *chyme*. *Chyme* masuk ke usus halus melalui sfingter pilorus.

### II.1.3 Patofisiologi GERD

*Gastroesophageal reflux disease* (GERD) adalah kondisi kekambuhan kronis yang terjadi ketika refluks isi lambung dari lambung menyebabkan gejala dan/atau komplikasi yang mengganggu pada pasien. Refluks dari lambung memicu gejala dan komplikasi, yang umumnya meliputi *heartburn* dan regurgitasi. GERD diperkirakan berkembang ketika faktor-faktor yang berbahaya bagi esofagus menerobos banyak mekanisme yang bersifat protektif seperti *gastroesophageal (GE) junction barrier*, klirens dari asam lambung, dan resistensi mukosa. Ketika mekanisme protektif ini ditembus, refluksat yang terdiri dari asam, pepsin, kandungan duodenum, dan enzim pankreas menyebabkan kerusakan langsung pada mukosa yang menyebabkan gejala dan komplikasi GERD. Mekanisme yang terlibat langsung dalam patogenesis GERD meliputi: (1) anomali motorik, (2) anomali anatomi, (3) dan gangguan resistensi mukosa (Gyawali CP, et al., 2018)

#### Anomali motorik

Abnormalitas motorik utama yang menyebabkan GERD termasuk gangguan tonus istirahat sfingter esofagus bagian bawah (LES), peningkatan frekuensi/durasi relaksasi LES sementara, gangguan *clearance* asam, dan pengosongan lambung yang tertunda. LES biasanya mempertahankan zona tekanan tinggi yaitu 15-30 mmHg lebih tinggi dari tekanan intragastrik dalam kondisi istirahat, namun sebagian kecil pasien memiliki LES dengan tekanan rendah yang mekan tekanan lambung



melebihi tekanan LES, sehingga menyebabkan refluks. Faktor yang menyebabkan penurunan tonus LES termasuk hormon seperti cholecystokinin dan progesteron, obat-obatan termasuk nitrat dan calcium channel blockers (CCB). Faktor lain termasuk makanan tertentu seperti coklat dan makanan berlemak tinggi, dan alkohol, rokok, serta kafein (Menezes, M.A., & Herbella, F.A., 2017). Abnormalitas motorik ini dapat menyebabkan gangguan *clearance* asam. Pasien dengan GERD dapat memiliki waktu *clearance* yang secara signifikan lebih lama daripada mereka yang tidak mengalami GERD dan seringkali dapat dikaitkan dengan keadaan penyakit seperti skleroderma. Selain itu, sebagian kecil pasien dengan pengosongan lambung yang tertunda mengalami GERD, yang sekunder akibat distensi lambung (Zachariah, R. A. et al., 2020)

### **Anomali anatomi**

Pasien dengan hernia hiatus lebih rentan terhadap GERD dengan insiden GERD yang tinggi terlihat pada pasien dengan hernia hiatus.

Kemudian penyebabnya adalah karena lambung proksimal terdislokasi melalui diafragma yang menghalangi efek LES dengan mengurangi tekanan LES dan mengubah responsivitasnya (Zachariah, R.A. et al., 2020)

### **Gangguan resistensi mukosa**

Kemampuan esofagus untuk menahan cedera merupakan elemen dalam perkembangan GERD. Esofagus mengandung banyak elemen struktural dan fungsional untuk memberikan pertahanan terhadap isi lambung termasuk pertahanan pra-epitel dan



pertahanan epitel.

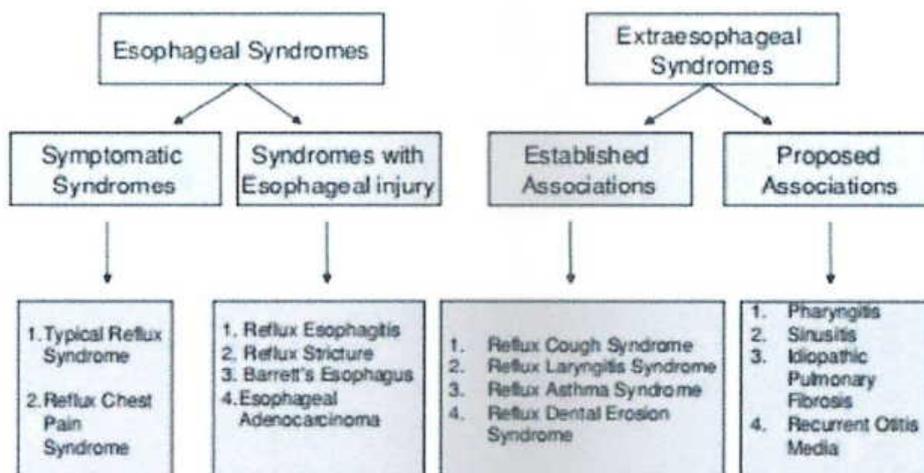
#### II.1.4 Diagnosis

Diagnosis GERD biasanya bersifat klinis. Namun, jika diagnosis dugaan tidak cukup atau pasien tidak mengalami resolusi gejala setelah memulai pengobatan, modalitas diagnostik lain digunakan untuk mengkonfirmasi diagnosis GERD (Gyawali CP, et al., 2018)

Manifestasi klinis GERD dapat berupa gejala yang tipikal (esofagus) dan gejala atipikal (ekstraesofagus). Gejala klinik yang khas dari GERD adalah nyeri / rasa tidak enak di epigastrium atau retrosternal bagian bawah. Rasa nyeri dideskripsikan sebagai rasa terbakar (heartburn), kadang-kadang bercampur dengan gejala disfagia (kesulitan menelan makanan), mual atau regurgitasi dan rasa pahit di lidah. Walau demikian derajat berat ringannya keluhan heartburn ternyata tidak selalu berkorelasi dengan temuan endoskopik. Gejala atipikal yang bisa didapatkan adalah nyeri epigastrium, kadang - kadang timbul rasa tidak enak retrosternal yang mirip dengan angina pectoris, batuk dan gejala pernapasan lainnya yang menyerupai asma atau gangguan pada laring sehingga gejala disfagia juga dapat terjadi. Sebagian kecil pasien GERD memiliki beberapa gejala yang tidak dapat dijelaskan, yang mungkin terkait dengan masalah psikologis. Disfagia yang timbul saat makan makanan yang padat mungkin terjadi karena striktur atau keganasan yang berkembang dari Barret's



agus. Odinofagia bisa muncul jika sudah terjadi ulserasi esofagus berat. Berdasarkan konsensus montreal tahun 2006, GERD dipecahkan menjadi 2 bagian (gambar 2.4)



Gambar 4 Gejala dan komponen GERD (dikutip dari Yuksel, elif Saritas et al tahun 2012)

Untuk menegakkan diagnosa GERD, selain anamnesis dan pemeriksaan fisis secara seksama, saat ini dapat dilakukan dengan melakukan skrining terhadap pasien terduga GERD melalui kuisioner gejala atau GerdQ yang tervalidasi. Sebuah survei multisenter nasional pada 8.065 di Cina yang dilakukan oleh Bai dkk, mereka menunjukkan bahwa refluks esophagitis meningkat dengan peningkatan skor GerdQ, dan GerdQ dapat digunakana untuk diagnosis GERD. Namun skor GerdQ yang rendah tidak dapat menyingkirkan kemungkinan refluks esophagitis (Hojo, M.et al.,2022). Gonzales dkk pada penelitiannya terhadap hasil proses validasi GerdQ pada populasi meksiko yang menunjukkan validasi sudah memadai yang memiliki karakteristik yang penting untuk mempertimbangkan bahwa



ner dapat menjadi alat diagnostik yang berguna. Pada penelitian at juga meniai manfaat klinis GerdQ yang menunjukkan bahwa niai si positif 9 dibandingkan dengan standar emas (endoskopi dan pH-

metri positif) adalah 86% yang dianggap sangat baik. Kuesioner GerdQ merupakan sebuah kuisisioner yang terdiri dari 6 pertanyaan mengenai gejala klasik GERD, pengaruh GERD pada kualitas hidup penderita serta efek penggunaan obat-obatan terhadap gejala dalam 7 hari terakhir. Berdasarkan penilaian GerdQ, jika skor  $\geq 8$  maka pasien tersebut memiliki GERD yang mengganggu, sehingga perlu diberikan terapi dan dievaluasi lebih lanjut. Selain untuk menegaskan diagnosis, GerdQ juga dapat digunakan untuk memantau respon terapi. Kuisisioner GerdQ juga menunjukkan kapasitas untuk mengevaluasi dampak relatif GERD pada kehidupan pasien dan untuk memberikan bantuan dalam memilih terapi. Untuk setiap pertanyaan pada GerdQ, responden harus mengisi sesuai dengan frekuensi gejala yang mereka alami dalam seminggu terakhir. Kuisisioner GerdQ juga telah divalidasi di Indonesia<sup>7,19</sup> (Tabel 1).

Tabel 1 GERD-Q

Tabel 1. GERD-Q<sup>19</sup>

No.	Pertanyaan	Frekuensi gejala dalam seminggu			
		0 hari	1 hari	2-5 hari	4-7 hari
1	Seberapa sering Anda mengalami perasaan terbakar di bagian belakang tulang dada Anda ( <i>heartburn</i> )?	0	1	2	3
2	Seberapa sering Anda mengalami rasanya isi lambung ke arah tenggorokan/ mulut Anda ( <i>regurgitasi</i> )?	0	1	2	3
3	Seberapa sering Anda mengalami nyeri ulu hati?	0	1	2	3
4	Seberapa sering Anda mengalami mual?	0	1	2	3
5	Seberapa sering Anda mengalami kesulitan tidur malam oleh karena rasa terbakar di dada ( <i>heartburn</i> ) dan/ atau rasanya is perut?	0	1	2	3
6	Seberapa sering Anda minum obat tambahan untuk rasa terbakar di dada ( <i>heartburn</i> ) dan/ atau rasanya is perut ( <i>regurgitasi</i> ), selain yang diberikan oleh dokter Anda? (seperti obat maag yang dijual bebas)	0	1	2	3
Hasil		Bila poin GERD-Q Anda <7, kemungkinan Anda tidak menderita GERD. Bila poin GERD-Q Anda 8-18, kemungkinan Anda menderita GERD.			



Dalam praktik klinis rutin, GERD didiagnosis secara rutin arkan gejala klasik *heartburn* dan regurgitasi. Diagnosis dugaan ini

didasarkan pada gejala khas GERD dan pedoman masyarakat saat ini sangat merekomendasikan inisiasi terapi dalam pengaturan ini dengan bukti moderat.

Diagnosa GERD dapat juga dilakukan berdasarkan :

1. Terapi empiris (acid suppression test)

Tes ini untuk menilai gejala dari GERD dengan memberikan PPI dosis tinggi selama 1-2 minggu sambil melihat respon yang terjadi. Tes ini dianggap positif jika terdapat perbaikan 50%-75% gejala yang terjadi. Percobaan PPI memberikan evaluasi diagnostik sederhana GERD yang pragmatis, mudah diterapkan, dan meringankan gejala kepada pasien. Uji coba PPI mencakup inisiasi pengobatan PPI dengan respons simtomatik terhadap terapi yang terlihat pada pasien. Tidak ada pedoman yang jelas tentang lamanya terapi yang harus dimulai dan tidak ada standar mengenai PPI mana atau dosis PPI mana yang harus dimulai selama percobaan ini. Sebuah meta-analisis baru-baru ini menunjukkan adanya keterbatasan pada pendekatan pengujian ini dengan sensitivitas 71% dan spesifisitas 54% bahkan dengan resolusi gejala. Laporan ini menunjukkan bahwa bahkan pengobatan GERD jangka pendek yang berhasil dengan PPI dosis normal/tinggi selama 1-4 minggu tidak secara meyakinkan menetapkan diagnosis GERD. (Vaezi, M. F., & Sifrim, D. (2018))



oskopi saluran cerna bagian atas

Klasifikasi Los Angeles merupakan yang paling sering digunakan.

Klasifikasi ini membagi derajat kerusakan pada GERD menjadi 4 bagian (Tabel 2)

Tabel 2 . Klasifikasi Los Angeles (LA)

Derajat Kerusakan	Gambaran Endoskopi
A	Erosi kecil-kecil pada mukosa esofagus dengan diameter < 5 mm
B	Erosi pada mukosa/lipatan mukosa dengan diameter >5mm tanpa saling berhubungan
C	Lesi yang konfluen tetapi tidak mengenai/mengelilingi seluruh lumen
D	Lesi mukosa esofagus yang bersifat sirkumferensial (mengelilingi seluruh lumen esofagus)

### 3. *Barium Swallow*

*Barium Swallow* menjadi lebih jarang digunakan dalam mendeteksi dan mengenali kelainan anatomi yang dapat berkontribusi terhadap GERD atau meniru gejala GERD. Namun harus dipahami bahwa tidak ada peran diagnostik *Barium Swallow*, dan adanya refluks selama pemeriksaan ini tidak berkorelasi dengan pemantauan pH yang sesuai (Fisichella PM, et al., 2017).

### 4. Esofagogastroduodenoskopi (EGD)

EGD diperlukan pada pasien dengan gejala khas GERD yang tidak merespon terapi PPI empiris. EGD dapat membantu dalam diagnosis GERD dengan mengevaluasi komplikasi GERD seperti esofagitis, striktur, dan Barrett esofagus. Biopsi juga dapat diperoleh dari esofagus untuk mencari diagnosis alternatif



Bukti konfirmasi GERD pada EGD sangat spesifik. Sebuah kelompok konsensus internasional menunjukkan bahwa adanya esofagitis tingkat tinggi (Klasifikasi Los Angeles C atau D), striktur peptikum, Barrett esofagus yang terbukti secara histologi lebih besar dari 1 cm, atau paparan asam esofagus lebih dari 6% adalah temuan diagnostik yang tepat untuk menentukan GERD patologis.<sup>4,6,9</sup> Namun, EGD sering menghasilkan sensitivitas yang sangat rendah dalam diagnosis GERD. Sementara, strukturisasi peptikum dan esofagitis derajat tinggi dianggap diagnostik dan spesifik untuk GERD, hanya sekitar 30 % pasien yang naif pengobatan dengan gejala khas dan kurang dari 10% pasien yang mengikuti uji coba PPI memiliki temuan ini.<sup>9</sup> Sekitar, 5-15% pasien dengan gejala GERD kronis memiliki temuan endoskopi yang menunjukkan Barrett esofagus dengan konfirmasi histologis terbukti hanya pada setengah dari pasien ini. Singkatnya, penting untuk dicatat bahwa temuan endoskopi memiliki spesifisitas tinggi, tetapi sensitivitas rendah penting untuk diagnosis GERD.

#### 5. Pemantauan Refluks Rawat Jalan

Pada pasien dengan temuan endoskopi normal dan/atau gejala atipikal (asma, laringitis, dan batuk kronis), pemantauan refluks rawat jalan dapat digunakan untuk membantu memberikan bukti konfirmasi GERD.<sup>4,9</sup> Pemantauan refluks rawat jalan dapat digunakan pada

pasien yang menerima dan tidak menerima pengobatan untuk GERD.

pasien yang tidak menggunakan obat yang mendapat manfaat dari

pemantauan refluks rawat jalan termasuk mereka yang belum



sepenuhnya menanggapi terapi PPI tanpa diagnosis GERD sebelumnya, mereka yang menjalani evaluasi pra-operasi untuk prosedur anti-refluks endoskopi, dan pasien yang terus memiliki gejala GERD setelah prosedur pembedahan antirefluks. Pasien yang menjalani terapi yang mendapat manfaat dari tes refluks termasuk mereka yang membutuhkan konfirmasi kontrol asam dalam pengaturan GERD rumit dengan striktur dan esofagitis dan untuk menilai diagnosis alternatif pada pasien dengan diagnosis GERD yang telah ditetapkan sebelumnya (Katzka,D.A.,&Kahrilas, P. J.,2020)

Refluks rawat jalan atau pemantauan pH rawat jalan membantu menunjukkan GERD melalui deteksi *acid exposure time* (AET). Hal ini penting untuk melihat apakah episode refluks terjadi bersamaan dengan gejala sehingga mengkonfirmasi dan/atau mengecualikan GERD.<sup>6</sup> Hasil utama dari studi refluks rawat jalan selama 24 jam adalah AET dengan waktu perekaman yang diperpanjang diterapkan dengan peningkatan hasil diagnostik pada pasien yang memiliki tes negatif selama 24 jam (Gyawali CP, 2017; Chatila,A.T, 2020). AET abnormal sebanding dengan derajat kelainan dengan konsensus Lyon pada diagnosis GERD menghipotesiskan bahwa AET kurang dari 4% dianggap normal dan AET lebih besar dari 6% menjadi abnormal dan bernilai diagnostic terhadap GERD. Nilai-nilai menengah dipandang tidak meyakinkan (Gyawali CP, 2017)



Varian lain dari pemantauan pH di rawat jalan adalah pemantauan impedansi pH. Teknik ini membantu mengkarakterisasi aliran refluks menggunakan elektroda pH dan rangkaian elektroda

impedansi yang mendeteksi semua episode refluks – cair, gas, atau campuran (Gyawali CP, 2017 ; Roman S, *et al.*, 2017). Pemantauan impedansi sangat membantu dalam diagnosis GERD, tetapi rumit untuk dilakukan, dan dapat sulit untuk diinterpretasikan, dan memberikan hasil diagnostik tambahan yang terbatas. (Roman S, *et al.*, 2017)

#### 6. Manometri esofagus

Manometri esofagus saat ini tidak digunakan secara khusus dalam diagnosis GERD, tetapi memainkan peran penting dalam evaluasi pasien dengan GERD, karena membantu menyingkirkan kondisi lain yang dapat mempengaruhi atau meniru gejala seperti GERD (Roman S, *et al.*, 2017). Tes ini digunakan untuk mengevaluasi gangguan motilitas esofagus dan berguna dalam menilai pasien untuk gangguan alternatif sebelum operasi anti-refluks atau ketika gejala tidak merespon dengan terapi GERD. Gangguan umum yang menyerupai GERD termasuk gangguan motilitas esofagus seperti akalasia dan skleroderma yang dapat salah didiagnosis sebagai GERD (Katzka, D.A., & Kahrilas, P. J., 2020 ; Fisichella PM, 2017)

### II.1.5 Tatalaksana Penatalaksanaan

#### Non Medika Mentosa



Terapi lini pertama untuk setiap pasien baru yang datang dengan anda dan gejala yang konsisten dengan GERD adalah modifikasi gaya hidup. Penurunan berat badan merupakan intervensi yang

paling efektif terutama pada pasien dengan obesitas. Meskipun tingkat penurunan berat badan yang dibutuhkan bervariasi pada setiap pasien, satu penelitian menunjukkan bahwa ada peningkatan yang signifikan dalam gejala GERD pada pasien obesitas jika mereka kehilangan sekitar 10% dari berat badan (5-10% dari berat badan awal mereka untuk wanita dan > 10% dari berat badan untuk pria). Faktor lain yang diketahui meningkatkan gejala GERD termasuk meninggikan kepala tempat tidur di malam hari, berhenti mengonsumsi rokok dan alkohol, dan menghindari makan 2-3 jam sebelum tidur. Menghindari makan larut malam dan meninggikan kepala tempat tidur terbukti bermanfaat pada pasien dengan GERD nokturnal juga (Ness-Jensen E, *et al.*, 2016)

## **Medika Mentosa**

### **1. Terapi anti asam**

Inisiasi terapi tergantung pada frekuensi dan tingkat keparahan gejala. Pasien yang mengalami gejala GERD sekali dalam seminggu dianjurkan untuk mencoba obat bebas seperti anti-asam (Kroch, D. A., & Madanick, R. D. (2017). Obat anti-asam yang paling umum adalah aluminium hidroksida, kalsium karbonat, atau magnesium trisilikat. Mekanisme anti asam adalah dengan menetralkan pH lambung untuk menurunkan jumlah asam lambung yang terpapar oleh mukosa esofagus.



nya kelegaan dalam satu sampai lima menit dan durasi pengaruh asanya 30 menit sampai 1 jam. Obat bebas lainnya termasuk agen aan seperti Sukralfate. Mekanismenya tidak sepenuhnya dipahami

tetapi obat menempel pada permukaan mukosa lambung sehingga bisa menjadi pelindung serta cedera akan memiliki waktu untuk sembuh. Obat ini memiliki penggunaan yang terbatas pada kebanyakan orang dengan GERD karena kemanjurannya yang terbatas. Namun dapat direkomendasikan untuk digunakan pada wanita selama kehamilan (Schnoll-Sussman,F.,& Katz,P. O., 2021)

## 2. Antagonis reseptor histamin-2

Antagonis reseptor histamin-2 (H2RA) sangat efektif untuk mengontrol GERD. H2RA bekerja dengan memblokir reseptor H2 pada sel parietal lambung. Obat ini memiliki onset tindakan yang lebih lambat, mencapai efek puncaknya dua jam setelah konsumsi. Namun, obat tersebut dapat efektif hingga 10 jam. Kemanjuran H2RA bergantung pada tingkat keparahan esofagitis. Orang yang memiliki esofagitis erosif ringan telah terbukti memiliki peningkatan tingkat penyembuhan dengan H2RA tetapi ada kemanjuran yang terbatas setelah pasien mengalami esofagitis sedang hingga berat (Kroch,D.A.,&Madanick,R.D.2017) ;Schnoll-Sussman, F., & Katz, P, 2021)

## 3. Inhibitor pompa proton

Pengobatan farmakologis yang paling efektif untuk GERD adalah penghambat pompa proton (PPI). PPI memberikan pengurangan gejala yang lebih efektif dibandingkan dengan H2RA karena mereka memberikan durasi penekanan asam yang lebih lama dan mekanisme penyembuhan serta menjadi terapi lini pertama pada pasien dengan esofagitis LA grade C,D). PPI yang paling umum digunakan adalah zole, esomeprazole dan pantoprazole (Schnoll-Sussman, F., &



Katz, P, 2021 ; Chuang TW, *et al* . 2017).

Pasien biasanya mulai dengan rejimen PPI sekali sehari. Dosis ini adalah dosis pemeliharaan yang efektif pada pasien dengan refluks non-erosif hingga esofagitis ringan (LA grade A,B) (Bor S, Kalkan IH. 2017). Dosis dua kali sehari diperlukan pada pasien dengan esophagitis yang lebih parah (LA grade C,D) dan pasien obesitas dengan esophagitis LA grade A,B. PPI harus dikonsumsi 30-40 menit sebelum makan Kombinasi PPI dengan obat lain seperti natrium bikarbonat belum menunjukkan manfaat tambahan dibandingkan dengan PPI saja (Dabrowski A, 2018). Tidak ada konsensus yang jelas tentang durasi terapi PPI. Terapi PPI biasanya dilanjutkan setidaknya selama 8 minggu. Lebih disukai untuk melanjutkan PPI setidaknya selama empat minggu pada pasien dengan esofagitis derajat LA yang lebih rendah untuk mengurangi kekambuhan gejala (Chuang TW, *et al* . 2017). Beralih antara PPI satu dengan lainnya pada pasien yang terkontrol dengan baik tidak disarankan karena dapat mengurangi pengurangan gejala dan menyebabkan ketidakpuasan pasien. Terapi pemeliharaan bervariasi antara setiap pasien dan gejala GERD sering kambuh setelah pengobatan dihentikan. Sekitar setengah dari pasien akan mengalami kekambuhan gejala setelah menghentikan terapi PPI. Menghentikan terapi PPI lebih menantang pada pasien yang menggunakan PPI untuk gejala GERD dibandingkan dengan yang tidak memiliki gejala GERD (Higuera-de-la-Tijera F. 2018). Pantoprazole 40 mg



hari telah menunjukkan kemanjuran yang baik sebagai terapi pemeliharaan. Satu studi juga menunjukkan bahwa esomeprazole memiliki kemanjuran yang lebih baik daripada omeprazole sebagai terapi

pemeliharaan dan dalam menghambat kekambuhan gejala (Hojo, M., *et al.* 2022)

Meskipun PPI adalah pengobatan farmakologis terbaik untuk GERD, sekitar 45% pasien dengan GERD akan terus mengalami gejala meskipun tidak memiliki perbedaan yang signifikan dalam karakteristik refluks pada pasien yang mengalami pengurangan gejala. Selain itu, ada banyak perdebatan baru-baru ini mengenai potensi efek samping dengan terapi PPI. Ada peningkatan risiko patah tulang yang dilaporkan terkait dengan peningkatan dosis PPI yang tidak diamati dengan derajat yang sama dengan H2RAs

Studi juga menunjukkan kean hubungan dengan *community acquired pneumonia* pada penggunaan PPI awal (kurang dari 1 bulan) dan jangka panjang (Abdallah J, 2018). Penggunaan PPI juga telah dikaitkan dengan peningkatan risiko infeksi *Clostridium difficile* bahkan tanpa penggunaan antibiotik, meskipun ada kekhawatiran mengenai penyebabnya (Hsu WT. 2017). Pertimbangan khusus juga disarankan pada pasien dengan GFR<60 mL/menit dan pasien yang menjalani terapi diuretik karena ada bukti peningkatan risiko hipomagnesemia dengan penggunaan PPI secara bersamaan (Hsu WT. 2017). Kekhawatiran lain adalah interaksi obat PPI dengan obat-obatan tertentu. PPI seperti omeprazole telah dilaporkan menurunkan efek anti-platelet pada pasien yang menggunakan Clopidogrel. Penelitian telah jukkan bahwa pasien dengan sindrom koroner akut yang telah gikan dengan PPI plus Clopidogrel memiliki peningkatan risiko rap ulang dan kematian dibandingkan untuk mereka yang tidak



dipulangkan dengan PPI (Villafuerte, Galvez JA. 2018). Interaksi PPI-clopidogrel paling kuat dengan Omeprazole/Esomeprazole, oleh karena itu, pada pasien yang membutuhkan kedua obat ini, disarankan untuk beralih ke PPI alternatif seperti Lansoprazole/Pantoprazole (Hatemi I, *et al.* 2017). Ada juga beberapa yang beberapa laporan menunjukkan peningkatan risiko demensia dengan PPI, bagaimanapun, penyebabnya masih harus ditetapkan (Strand DS, *et al.* 2017). Hal ini berasal dari penelitian pada hewan yang menemukan tikus yang menggunakan PPI mengalami peningkatan kadar B-amiloid dalam sel otak (Haenisch B, *et al.* 2015). Meskipun potensi kekhawatiran ini akan merugikan efek dengan PPI, obat ini terus menjadi terapi farmakologis yang paling efektif untuk GERD.

#### 4. Terapi farmakologis lainnya

Kelas obat baru lainnya, penghambat asam kompetitif kalium, sekarang muncul yang dapat berfungsi sebagai solusi alternatif atau tambahan untuk terapi PPI. Vonoprazan dan Revaprazan adalah obat yang sekarang disetujui di Asia untuk pengelolaan tukak lambung dan pencegahan tukak akibat NSAID (Gomm W, *et al.* 2016). Studi awal menunjukkan bahwa obat ini efektif dalam mengurangi gejala GERD pada pasien yang refrakter atau resisten terhadap terapi PPI (Mizokami Y, *et al.* 2018 ; Niikura R, *et al.* 2018)



Ada beberapa obat lain yang dapat digunakan berdasarkan kasus. Pasien yang mengalami hipersensitivitas refluks juga dapat nbil manfaat dari percobaan 12 minggu antidepresan trisiklik (TCA),

inhibitor reuptake serotonin selektif (SSRI), atau inhibitor reuptake serotonin dan norepinefrin (SNRI) untuk modulasi nyeri. Obat-obatan ini digunakan sebagai tambahan dengan PPI pada pasien yang memiliki respons variabel terhadap PPI dan digunakan sebagai pengganti PPI pada pasien yang memiliki hipersensitivitas refluks dan tidak memiliki respons terhadap PPI (Shinozaki S, *et al.* 2017)

## II.2 Rhinosinusitis Kronik (RSK)

### II.2.1 Definisi

Peradangan pada hidung dan sinus paranasal yang ditandai dengan dua gejala atau lebih, salah satunya harus berupa hidung tersumbat atau sumbatan atau kongesti atau sekret hidung (nasal drip anterior atau posterior), bisa disertai atau tanpa facial pain, dan menurunnya atau hilangnya fungsi penghidu dan ditemukannya tanda-tanda endoskopi berupa polip hidung, dan atau sekret mukopurulen terutama dari meatus media dan pada CT Scan didapatkan adanya perubahan mukosa dalam kompleks ostiomeatal atau sinus. (Mizokami Y, *et al.* 2018)

Rinosinusitis kronis (dengan atau tanpa polip hidung) pada orang dewasa didefinisikan sebagai adanya dua atau lebih gejala, salah satunya harus berupa hidung tersumbat atau sumbatan atau kongesti atau sekret hidung (anterior atau posterior nasal drip) dan juga disertai adanya facial pain dan penurunan fungsi penghidu yang dialami ma  $\geq 12$  minggu (Mizokami Y, *et al.* 2018).



## II.2.2 Patofisiologi Dasar

### Genetik

Ada banyak bukti bahwa respon inflamasi host yang tidak teratur terhadap berbagai rangsangan inflamasi ekstrinsik berkontribusi pada patofisiologi RSK. Dalam banyak kasus, tampaknya ada dasar genetik untuk respons pejamu yang diturunkan sebagai sifat genetik yang kompleks. Heritabilitas RSK telah dicurigai selama beberapa dekade. Pasien dengan cystic fibrosis memiliki RSK yang signifikan dan hubungan RSK dengan mutasi pada gen *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR), yang menyebabkan cystic fibrosis, merupakan kasus khusus RSK. Namun, dasar genetik untuk RSK pada pasien lain telah dicurigai selama bertahun-tahun karena pasien RSK sering berhubungan dengan riwayat keluarga yang positif RSK, bahkan dalam kondisi paparan lingkungan yang berbeda. Studi terbaru dari database silsilah besar terkait dengan grafik medis dari hampir sepuluh juta individu telah menunjukkan peningkatan risiko untuk pengembangan RSK pada individu dengan anggota keluarga yang memiliki RSK (Shinozaki S, et al. 2017). Ada peningkatan risiko mengembangkan RSK pada orang dewasa dengan kerabat tingkat pertama dengan RSK (risiko 2-4 kali lipat) dan pada saudara kandung pasien RSK pediatrik (peningkatan risiko >50 kali lipat)



N, et al. 2012). Studi hubungan genetik telah mengidentifikasi lokus gen yang tampaknya terkait dengan perkembangan RSK

(Fokkens, W. J. et al. 2020)

### **Respon imun bawaan.**

Identifikasi gen yang terlibat dalam respon imun bawaan dan adaptif yang terkait dengan RSK mendukung peran penting dari respon inflamasi host dalam pengembangan RSK. Sistem imun terdiri dari sistem imun bawaan dan sistem imun adaptif. Sistem imunitas bawaan adalah sistem respons cepat dan berfungsi sebagai pertahanan pertama melawan mikroba yang menyerang. Sistem ini juga mengaktifkan respon imun adaptif untuk memberikan respon sekunder. Kemampuan sistem imun bawaan untuk mengenali patogen dengan cepat terkait dengan keberadaan *Toll-like receptor* (TLR) di membran berbagai jenis sel darah putih (misalnya, makrofag, sel dendritik) serta sel epitel dan endotel. TLR ini mengenali molekul yang secara luas dimiliki oleh virus, bakteri, dan jamur. Beberapa penelitian telah mengidentifikasi polimorfisme di TLRs dan molekul sinyal hilir mereka yang tampaknya terkait dengan RSK (Sedaghat, A. R. 2018). Reseptor lain yang berperan dalam sistem imun bawaan adalah reseptor T2R38, yang membantu melindungi saluran napas bagian atas. Reseptor ini ditemukan dalam sel epitel sinonasal manusia dan ketika diaktifkan oleh molekul tertentu yang dihasilkan oleh bakteri, T2R38 menyebabkan sel epitel melepaskan oksida nitrat, yang pada gilirannya memicu aktivitas bakterisida dan peningkatan *clearance* liar. Beberapa penelitian terbaru telah mengidentifikasi fisme di T2R38 yang berhubungan dengan RSK refrakter medis a ND, et al. 2014).

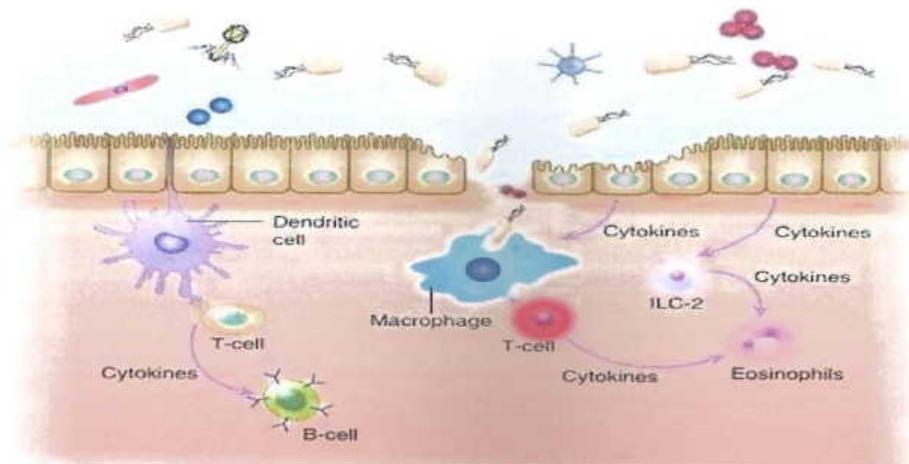


## Respon imun adaptif.

Meskipun imunitas bawaan sangat penting untuk inisiasi respon imun, respon imun adaptif sering memainkan peran yang lebih penting dalam kondisi inflamasi kronis seperti RSK. Sementara respons imun bawaan bersifat statis, sistem imun adaptif bervariasi dari orang ke orang dan dapat berkembang selama berhari-hari untuk memaksimalkan kemanjurannya terhadap antigen yang ditargetkan. Sistem imun adaptif, yang memberikan imunitas jangka panjang, menciptakan respons awal terhadap patogen dan kemudian respons yang ditingkatkan dengan setiap paparan berikutnya dengan patogen yang sama. Pengatur pusat dari respon imun adaptif adalah limfosit T, dan sel ini merespon patogen setelah disajikan kepada mereka di permukaan sel penyaji antigen inang (misalnya, sel dendritik). Untuk "menyajikan" patogen ini ke limfosit T, patogen atau komponen patogen harus dikombinasikan dengan kompleks histokompatibilitas utama (MHC) sel, yang juga disebut kompleks antigen leukosit manusia (HLA) pada manusia. MHC (atau HLA) adalah seperangkat protein permukaan sel yang ada di hampir semua sel tubuh yang mekan sistem imunitas mengenali "self" dari "non-self", dan mengenali patogen yang menyerang seperti bakteri. Presentasi kompleks antigen-HLA (misalnya, bakteri atau komponen bakteri) mengaktifkan limfosit T, yang pada gilirannya mengaktifkan respons sistem imun adaptif.



ah penelitian sekarang telah menemukan bahwa gen yang gung jawab untuk protein HLA ini sangat terkait dengan RSK, dan a gilirannya menunjukkan bahwa patofisiologi RSK terkait dengan



respons inflamasi yang digerakkan oleh antigen (Adappa ND, *et al.* 2014).

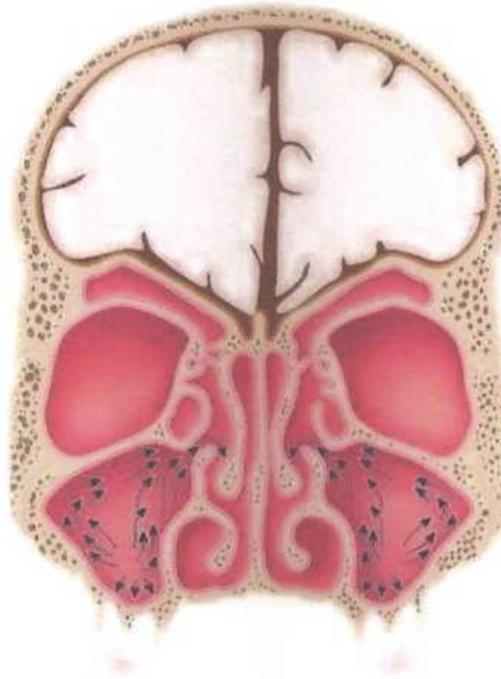
Gambar 5 Skema interaksi antara imunitas bawaan (termasuk epitel, makrofag, sel dendritik, ILC-2s, dan eosinofil) dan imunitas adaptif (termasuk sel T dan sel B) pada inflamasi mukosa sinus paranasal pada kondisi rinosinusitis kronis.

### Sitokin dan mediator inflamasi lainnya.

Sitokin dan molekul sinyal inflamasi lainnya telah dikaitkan dengan RSK. Banyak dari gen sitokin yang terkait dengan RSK dapat diklasifikasikan sebagai terkait dengan respons inflamasi limfosit T-helper (Th) spesifik, dengan respons prototipikal adalah Th1 dan Th2. Respon Th1, yang memediasi respon imun terhadap bakteri dan virus intraseluler, ditandai dengan produksi interferon- $\gamma$  dan interleukin-12 serta perekrutan limfosit T CD8<sup>+</sup> sitotoksik dan limfosit B penghasil IgG. Respon Th2, yang memediasi respon imun anti-parasit dan alergi, ditandai dengan produksi interleukin-4, -5, dan -13 serta perekrutan eosinofil dan limfosit B penghasil IgE. Th2 dominan pada pasien dengan polip dan Th1 pada tanpa polip. Tidak mengherankan bahwa studi hubungan genetik mengidentifikasi polimorfisme pada sitokin spesifik Th2 yang terkait



dengan adanya polip hidung pada pasien RSK (Abbas AK, *et al.* 2012; Kucuksezer, U. C.,*et al.* 2018)



Gambar 6 Skema clearance mukosiliar. Bagian koronal tengkorak, termasuk sinus paranasal. Clearance mukosiliar dari sinus maksilaris diwakili oleh panah yang menunjukkan penyapuan terarah untuk memindahkan lendir keluar dari sinus oleh epitel sinonasal bersilia (Fokkens, W. J., *et al.* 2020)

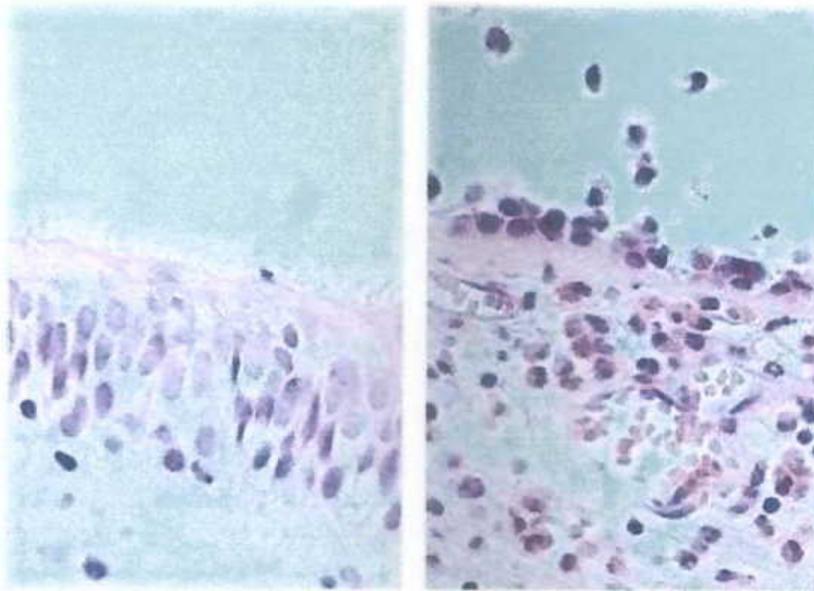
### **Epitel sinonasal yang disfungsional.**

Studi genetik dan studi profil imunologis pasien RSK telah menunjukkan pentingnya pengenalan antigen dan respon imun host berikutnya dalam pengembangan RSK. Dalam kondisi RSK, evaluasi histologis mukosa sinonasal telah menunjukkan epitel sinonasal sering



lan pada berbagai tahap penyembuhan dengan regenerasi sering secara suboptimal (Gambar. 2.5) (Fokkens, W. J., *et al.* 2020) kan ini karena dampak langsung dari sitokin inflamasi serta

produk mikroba, alergen, dan iritasi udara yang dapat menyebabkan kerusakan *tight junction* dan apoptosis sel epitel. Hasil akhirnya adalah bahwa epitel sinonasal sangat berpori, mekan kebocoran alergen, iritasi lingkungan, mikroba dan produk mikroba ke lapisan mukosa yang lebih dalam. Zat asing ini semuanya dapat berfungsi sebagai rangsangan inflamasi yang secara kronis mengaktifkan sistem imunitas mukosa di sinus paranasal.

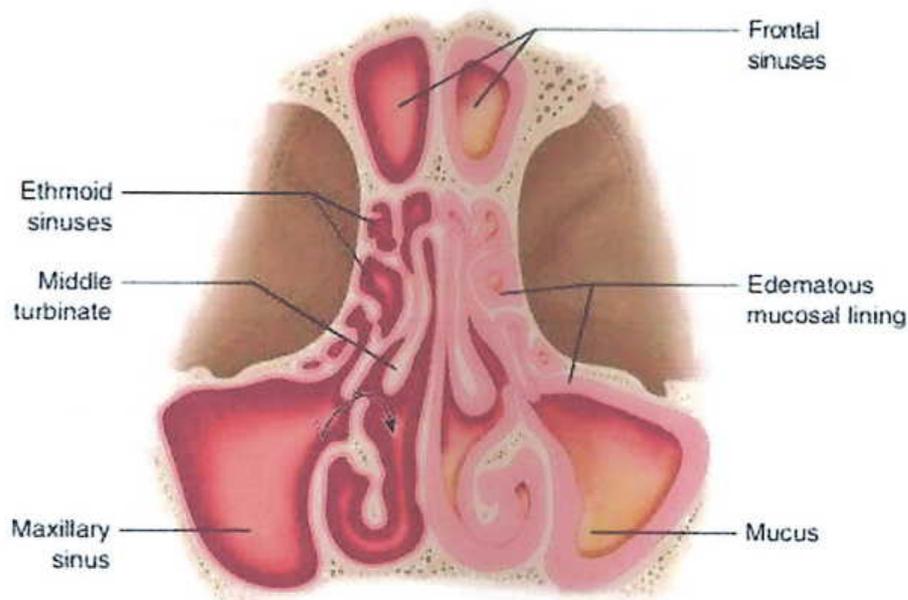


Gambar 7 Gambaran histologis epitel sinonasal pseudostratifikasi sehat normal (gambar kiri) dan epitel sinonasal dari pasien dengan RSK menunjukkan erosi lengkap epitel (gambar kanan) (Fokkens, W. J., *et al.* 2020)

Mukosa sinus paranasal normal, dilapisi dengan sel epitel *pseudostratified* yang masing-masing memiliki 50-200 silia dan sel goblet penghasil mukus. Mukosa sinus secara terus menerus menghasilkan mukus yang bergerak ke atas dan keluar dari ostium sinus alami melalui mukunan silia yang sinkron pada epitel sinonasal (gambar 2.5). Iritasi kronis dapat menyebabkan perubahan komposisi mukosa sinus



pada RSK, dengan keluarnya sel bersilia dan peningkatan sel goblet penghasil mukus (gambar 2.6). Silia pada epitel sinonasal, yang biasanya berdenyut bersamaan pada 12-15 Hz, berdenyut tidak hanya lebih lambat tetapi juga berdenyut secara tidak sinkron dalam kondisi RSK (gambar 2.7). Ostia sinus juga dapat dihalangi oleh mukosa yang meradang, polip, atau sekret yang berlebihan, yang selanjutnya dapat menunda pergerakan alami lendir keluar dari sinus (gambar 2.8). Hasil akhirnya adalah adanya stasis lendir kronis di sinus, yang dapat berfungsi sebagai stimulus inflamasi kronis melalui akumulasi mikroba dan produk mikroba (Fokkens, W. J., *et al.* 2020)



Gambar 8 Skema menunjukkan obstruksi clearance mukosiliar normal oleh edema mukosa sinonasal pada bagian koronal melalui sinus paranasal. Di sebelah kiri, ada clearance mukosiliar normal dari lendir melalui lubang alami sinus maksilaris. Di sebelah kanan, edema mukosa sinonasal menghalangi pembukaan alami sinus maksilaris yang bahkan stasis lendir yang dihasilkan (Fokkens, W. J., *et al.* 2020)



han flora mikroba sinonasal.

Flora mikroba yang menginvasi sinus pasien RSK berbeda dari pasien non-RSK dan dari patogen yang terlihat pada sinusitis akut. Patogen yang dikultur dari rinosinusitis bakteri akut (ABRS) terutama adalah *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, dan *Moraxella catarrhalis* dan ini dapat dikultur pada hingga 15% pasien RSK juga, dalam beberapa kasus dalam keadaan eksaserbasi akut. Kultur sinus dari pasien RSK biasanya menumbuhkan campuran aerob dan anaerob, dengan aerob yang terdiri dari *Staphylococcus aureus*, *S. aureus* yang resisten methicillin (MRSA), dan/atau basil Gram-negatif seperti *Pseudomonas* dan *Enterobacteriaceae* (misalnya, *Klebsiella*). Bakteri anaerob dapat dikultur pada hingga dua pertiga pasien RSK bila diperoleh biakan anaerob yang hati-hati (Barshak MB, *et al.* 2017; Brook I. 2016)

Menginterpretasi kultur sinus dapat menjadi tantangan karena mikroba yang mengkolonisasi nares dan saluran hidung dapat dengan mudah mengkontaminasi kultur "sinus" yang diperoleh melalui hidung, termasuk yang diperoleh secara endoskopi. *Staphylococci* koagulase-negatif mengkolonisasi hampir 100% dari nares populasi umum tetapi bakteri ini bukan patogen pernapasan. *Staphylococcus aureus* mengkolonisasi nares 20-30% dari populasi normal dan MRSA mengkolonisasi sekitar 3% (sampai 6% dari petugas kesehatan dan pasien dengan kontak kesehatan yang sering). Meskipun jamur dapat dikultur dari sekret hidung hampir semua pasien RSK, hal yang sama juga pada individu yang sehat. Hal ini mencerminkan sifat spora jamur dimana di udara. Pada RSK dan individu sehat, *Aspergillus*,



Cladosporium, Candida, dan Alternaria biasanya dikultur dari rongga hidung. Peran patogenik dari jamur ini tidak jelas dan semakin tidak karena prevalensi jamur yang terdeteksi dari sinus paranasal (berbeda dengan mukosa rongga hidung) pasien RSK sangat rendah (Liu Q, *et al.* 2014)

Mengingat kesamaan antara RSK dan asma, peran virus dalam RSK memerlukan penelitian lebih lanjut. Infeksi saluran pernapasan virus adalah kontributor terkenal untuk patofisiologi asma. Infeksi virus pernapasan (RSV) selama masa bayi dan anak merupakan faktor risiko untuk pengembangan mengi dan asma di kemudian hari dan infeksi saluran pernapasan virus (RSV serta yang lain seperti Human Rhinovirus) berhubungan dengan asma eksaserbasi. Kemajuan dalam teknologi DNA *sequencing* telah membuat deteksi virus lebih mudah dan pendekatan ini telah diterapkan untuk mempelajari prevalensi virus di sinus paranasal pasien RSK. Dalam satu penelitian terhadap 13 pasien RSV yang menjalani operasi sinus, RSV tidak ditemukan pada mukosa sinus pasien manapun dan penelitian menyimpulkan bahwa infeksi RSV persisten bukan mekanisme patofisiologis RSK. Dalam studi lain, RSV terdeteksi pada tingkat tinggi di meatus media dari kedua pasien RSK dan pada kontrol yang sehat. Studi lain menemukan prevalensi yang lebih tinggi dari virus pernapasan, seperti rhinovirus, virus parainfluenza, dan RSV, pada spesimen bilas hidung pasien RSK dibandingkan dengan kontrol yang



Perbedaan yang dilaporkan dalam deteksi virus dari rongga al pasien RSK terkait dengan bahan sumber spesimen (cuci kerokan epitel, seluruh jaringan/mukosa sinonasal) serta waktu

pengambilan sampel. Namun demikian, temuan yang tidak konsisten ini menimbulkan lebih banyak pertanyaan daripada memberikan jawaban dan peran virus dalam patofisiologi RSK masih belum jelas.

### II.2.3 Evaluasi Diagnosis

Berbagai modalitas pencitraan dalam mendiagnosis rinosinusitis [foto polos, *computerized tomography* (CT), *cone beam* CT dan *magnetic resonance imaging* (MRI)] telah dievaluasi. CT scan keseluruhan tetap menjadi standar emas dalam evaluasi radiologis penyakit rinologi, terutama RSK. Namun, pada rinosinusitis akut, diagnosis dibuat berdasarkan klinis dan CT tidak direkomendasikan kecuali jika kondisi berlanjut meskipun pengobatan, atau dicurigai adanya komplikasi (Fokkens, W. J., *et al.* 2020)

Sistem penilaian yang paling umum digunakan dan divalidasi untuk perubahan inflamasi sinonasal tetaplah skor Lund-Mackay (LMS) yang memberikan skor maksimum 24 atau 12/sisi. LMS dari 2 atau kurang memiliki nilai prediksi negatif yang sangat baik, dan LMS dari 5 atau lebih memiliki nilai prediksi positif yang sangat baik, sangat menunjukkan penyakit yang sebenarnya (Fokkens, W. J., *et al.* 2020). Dalam RSK, CT biasanya tidak direkomendasikan sampai setelah terapi medis yang sesuai gagal dan tanpa intervensi episode akut tetapi studi yang lebih baru menunjukkan bahwa pemindaian CT awal lebih hemat biaya dibandingkan dengan program antibiotik yang diperpanjang secara empiris



CT awal lebih disukai oleh pasien. Pemindai multi-detektor CT) dan *conebeam* CT mengurangi dosis radiasi sambil menjaga gambar dengan mempersingkat waktu pemindaian dan

menggunakan teknik pasca- pemrosesan tanpa mengorbankan akurasi anatomi, membuatnya semakin menarik (Fraczek M, *et al.* 2017)

Endoskopi hidung tetap menjadi bagian penting dari pemeriksaan rinologi. Sebuah tinjauan sistematis baru-baru ini menganalisis keakuratan endoskopi hidung dalam mendiagnosis rinosinusitis kronis (RSK) dibandingkan dengan computed tomography (CT) sinus paranasal. Enam belas studi observasional atau retrospektif dimasukkan menghasilkan korelasi yang tinggi ( $r = 0,85$ ; interval kepercayaan 95% [CI] [0,78-0,94],  $p < 0,0001$ , I2 77%) antara endoskopi dan CT dalam hal akurasi diagnostik untuk RSK (Kim DH, *et al.* 2019)

Karena pasien RSK umumnya tidak sepenuhnya menyadari gangguan penciuman mereka, atau tidak dapat memperkirakan tingkat keparahan kehilangan, penggunaan tes penciuman direkomendasikan untuk mengevaluasi gangguan ini secara objektif. Yang paling banyak digunakan adalah UPSIT Amerika Utara, versi pendeknya (SIT, B-SIT) dan European Sniffin'Sticks. Meskipun ada banyak lainnya, semuanya memiliki bias budaya dan ada kemajuan baru-baru ini untuk mengatasinya dengan tes penciuman yang tidak bias secara budaya dan dapat digunakan secara universal (Rimmer J, *et al.* 2019) (Hsieh JW, *et al.* 2017)

Obstruksi hidung adalah gejala kardinal rinosinusitis yang paling signifikan dan patensi hidung dapat dievaluasi secara objektif dengan *peak nasal inspiratory flow* (PNIF), (*active anterior*) *rhinomanometry* (AAR), *acoustic rhinometry* (AR). Metode yang lebih baru seperti komputasi cairan saat ini terutama digunakan untuk tujuan penelitian tetapi



bernilai di masa depan.

### II.3 Hubungan antara GERD dan RSK

Banyak penelitian yang menghipotesiskan hubungan antara RSK dan refluks asam, baik GERD dan refluks laringofaring (LPR). Namun, sulit untuk menetapkan hubungan langsung antara RSK dan GERD, karena kedua identitas sangat lazim, yang memudahkan mereka untuk muncul berdampingan secara independen (Sowa,L,&Baroody, F. M. 2020).

Beberapa teori tentang hubungan antara refluks asam dan RSK telah dikemukakan. Yang pertama adalah paparan langsung dari mukosa hidung dan nasofaring terhadap asam lambung, menyebabkan peradangan pada mukosa dan gangguan *clearance* mukosiliar, yang dapat menyebabkan obstruksi ostia sinus dan infeksi berulang. Diketahui bahwa variasi pH mempengaruhi motilitas silia dan morfologi di mukosa pernapasan (Vasu, P. K.,et al. 2020).

Hipotesis kedua adalah hubungan yang diperantarai oleh nervus vagus, suatu mekanisme yang telah terbukti pada saluran napas bagian bawah dan pada mukosa hidung pasien dengan rinitis, tetapi tidak pada pasien dengan RSK. Disfungsi sistem saraf otonom dapat menyebabkan pembengkakan dan peradangan refleks sinonasal, dan akibatnya nbat ostia (Vasu, P. K.,et al. 2020).

Mekanisme terakhir adalah peran langsung *Helicobacter pylori* (*H. Siupsinskiene et al. mengamati H. pylori ditemukan pada polip*



hidung, tetapi tidak pada jaringan kontrol, sedangkan Bansal et al menemukan *H. pylori* melalui *polymerase chain reaction* (PCR) pada mukosa hidung pasien yang memiliki keluhan RSK dan *gastroesophageal reflux*. Namun ada temuan yang bertentangan dalam literatur mengenai apakah ada jumlah yang lebih besar dari *H. pylori* di mukosa hidung pasien dengan RSK (Siupsinskiene, N, et al. 2018; Bansal, D., et al. 2016; Ghazizadeh, M., et al. 2019)

Refluks laringofaring (LPR) muncul dengan perbedaan signifikan lebih besar pada pasien dengan RSK dibandingkan dengan kelompok pasien tanpa RSK dalam beberapa studi di masa lampau. Dua penelitian lainnya tidak menunjukkan hubungan antara refluks asam tinggi (LPR atau nasofaring) dan RSK. Dalam satu penelitian tersebut (Jecker et al.), meskipun temuan LPR serupa antara kelompok kontrol dan kelompok studi, kelompok dengan persisten RSK setelah *Endoscopic nasal Surgery* (ENS) memiliki prevalensi GERD yang lebih tinggi daripada kelompok kontrol. Penelitian ini bahkan menyarankan bahwa ada hubungan antara kedua penyakit yang dimediasi oleh refleks vagal (Ozmen S, et al. 2008; DelGaudio JM. 2005; Wong IW, et al. 2004; Jecker P, et al. 2006)

Beberapa penelitian menggunakan analisis pepsin di rongga hidung untuk diagnosis refluks. Sementara Loehrl et al. serta Dinis dan Subtil menganalisis biopsi jaringan hidung dan tidak mengamati adanya pepsin dalam hasil mereka, pepsin dalam bilas hidung ditemukan dalam

besar pada pasien dengan RSK dalam dua penelitian (Loehrl TA, 012 ; Dinis P, et al. 2006). Perbandingan pepsin dalam lavage kelompok kontrol, bagaimanapun, tidak konsisten, sementara



Loehrl et al mengamati jumlah yang secara signifikan lebih besar pada kelompok RSK dibandingkan dengan kontrol, Azis et al melaporkan bahwa kelompok kontrol juga menunjukkan jumlah pepsin, dan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara kelompok yang dianalisis. Hasil tes ini sangat bergantung pada teknik pengumpulan, dengan sensitivitas yang lebih tinggi ketika pepsin dikumpulkan dalam bilas hidung daripada ketika dievaluasi dalam biopsi hidung. (Ren, J, et al. 2017; Azis, A, et al. 2019)

Pepsin adalah salah satu enzim terpenting yang ditemukan dalam sekresi lambung. Enzim ini adalah satu-satunya indikator biologis dalam diagnosis GERD. Mukosa lambung secara eksklusif memproduksi pepsin. Ukuran molekulnya yang besar mekan pendeteksiannya. Telah diusulkan bahwa konsentrasi tinggi dalam air liur dan atau sekret hidung merupakan prediktor kuat GERD. Peptest adalah tes yang berguna untuk mendeteksi dan mengukur kadar pepsin dalam air liur dan memprediksi GERD pada pasien dengan RSK. Namun, penggunaan tes tersebut untuk membangun hubungan antara GERD dan RSK tidak diteliti dengan baik. (Azis, A, et al. 2019 ; Johnston N, et al. 2018; Ocak E,et al. 2015)

Pepsin terdapat di semua refluks lambung. Analisis pepsin dapat dilakukan pada sampel yang tersedia dengan mudah seperti air liur dan dahak, sehingga membantu dalam pengujian pasien tertentu.<sup>76</sup> Dalam penelitian terbaru yang bertujuan untuk mengevaluasi pepsin hidung dan saliva sebagai biomarker untuk GER pada pasien RSK, mereka menemukan bahwa pasien RSK memiliki tingkat positif pepsin yang lebih dalam sekresi saliva dan hidung. Namun, mereka tidak menemukan perbedaan signifikan pepsin dalam sekresi saliva atau hidung pada



pasien dengan RSK dibandingkan pada kontrol (Abdelazim, M, *et al.*, 2021)

Sesuai dengan penelitian tersebut, Ren et al yang menemukan bahwa konsentrasi pepsin dalam sekret hidung secara signifikan lebih tinggi pada pasien RSK dengan GER yang mendukung hipotesis asal pepsin dari lambung pada pasien dengan refluks. Selain itu, pepsinogen, prekursor pepsin, tidak ditemukan di jaringan hidung mana pun. Dengan demikian, kean terjadi sintesis pepsin lokal (Ren, J.*et al.*, 2017)

Berbeda dengan dua penelitian tersebut, Katle et al menemukan konsentrasi pepsin yang lebih rendah pada pasien dibandingkan kontrol, dan mereka menjelaskan hal ini dengan GER yang menginduksi hipersalivasi yang dapat mengencerkan konsentrasi pepsin pada pasien tersebut.

Pada sebuah penelitian, pepsin dalam sekresi saliva memiliki nilai positif sedikit lebih banyak pada kelompok RSK daripada kontrol, tetapi mereka menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan. Pepsin dalam sampel hidung menunjukkan positif hanya pada sampel kedua dan ketiga pada kelompok RSK dibandingkan kontrol; mereka menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik. Hal ini paralel dengan Katle et al, yang menyatakan bahwa saliva atau sekret hidung pasien RSK tidak memiliki lebih banyak pepsin ketika Peptest mengukurnya dalam membandingkan hasil mereka dengan kontrol yang sehat. Mereka

potesiskan bahwa orang RSK dengan anomali refluks proksimal memiliki sampel yang lebih positif daripada orang tanpa refluks untuk



Peptest (Samuels TL, *et al.* 2010)

Konsentrasi pepsin saliva bervariasi selama 24 jam tetapi menurun dengan cepat setelah episode refluks. Sampel air liur harus diperoleh setelah refluks untuk mendeteksi pepsin. Setelah makan adalah saat di mana refluks yang paling banyak, gejalanya secara signifikan lebih tinggi 1 sampai 2 jam setelah makan (Katie E-J, *et al.* 2019). Data dari penelitian Abdelazim *et al* menunjukkan sedikit perbedaan dalam pepsin hidung dan saliva antara RSK dan kontrol dan perbedaan yang tidak signifikan dalam nilai positif pepsin saliva dan hidung, mirip dengan Katie *et al*, meskipun hasil dibuat karena sensitivitas dan spesifisitas yang terbatas dari Peptest.

Dibandingkan dengan kontrol, Ren *et al* menyimpulkan bahwa pasien RSK cenderung memiliki pepsin di hidung dan sekresi jaringan, yang menunjukkan tingkat manifestasi ekstra-GERD yang lebih tinggi pada pasien RSK (Ren, *et al.* 2017). Studi telah menentukan bahwa isi refluks bisa mencapai hingga nasofaring (Hayat, *et al.* 2014) mendeteksi pepsin dalam air liur. menemukan pepsin dalam cairan telinga tengah pasien dengan otitis media, menghipotesiskan bahwa refluks bisa mencapai ke atas ke tuba eustachius dan masuk ke telinga tengah. Luo *et al* juga melaporkan bahwa pepsin dapat mencapai dan melewati adenoid dan masuk ke rongga telinga tengah (Luo, *et al.* 2014)

#### II.4 Nasal Pepsin



in

Pepsin bergantung pada lingkungan asam untuk pencernaan

protein. Oleh karena itu, paling efektif pada pH sekitar 1,5 sampai 2. pH rendah memungkinkan pepsinogen untuk membelah diri dan membentuk pepsin aktif. Namun, ketika mencapai duodenum berubah menjadi tidak aktif karena pH naik di atas 6. Meskipun demikian, pencernaan protein terus berlangsung di seluruh usus kecil melalui efek enzim pancreas yaitu tripsin, kimotripsin, elastase, dan karboksipeptidase. Pepsin tetap stabil secara struktural sampai setidaknya pH 8. Oleh karena itu, pepsin selalu dapat diaktifkan kembali selama pH tetap di bawah 8 (Surdea-Blaga, T, *et al.* 2019)

Pepsin adalah endopeptidase yang memecah protein makanan yang mencapai lambung menjadi asam amino. Pepsin berfungsi dengan mencerna ikatan peptida, ikatan kimia utama yang ditemukan dalam protein. Sel-sel basofilik kecil di lapisan yang lebih dalam dari kelenjar lambung, yang dikenal sebagai sel Chief, menghasilkan pepsinogen. Asetilkolin, gastrin, dan pH rendah secara langsung merangsang sel chief untuk mensekresi pepsinogen. Asetilkolin adalah neurotransmitter yang dilepaskan dari terminal saraf parasimpatis vagal dalam "fase sefalik" pencernaan makanan. Selain meningkatkan aktivitas sel chief, ia juga merangsang sel parietal untuk menghasilkan asam klorida (HCl) melalui pompa protonnya. PH rendah yang memecah pepsinogen menjadi bentuk aktifnya, pepsin. Gastrin adalah hormon gastrointestinal lain yang dilepaskan oleh sel G di antrum lambung dan duodenum. Sel G mensekresi gastrin sebagai respons terhadap banyak rangsangan, termasuk distensi lambung, asam amino dan peptida, pH tinggi, dan stimulasi vagal.



Mirip dengan asetilkolin, gastrin juga mengaktifkan sel parietal untuk mensekresi asam klorida (HCL) di atas efek stimulasi sel utamanya. Histamin sebenarnya adalah aktivator sel parietal yang paling kuat. Somatostatin, di sisi lain, adalah hormon penghambat gastrointestinal yang dilepaskan oleh sel D di duodenum dan antrum lambung. Somatostatin menghambat pelepasan pepsinogen dari sel chief, sehingga menginhibisi efek gastrin, HCl, dan asetilkolin. yang dilepaskan oleh sel D di duodenum dan antrum lambung. Somatostatin menghambat pelepasan pepsinogen dari sel chief, sehingga menginhibisi efek gastrin, HCl, dan asetilkolin.

Pepsin berperan dalam patofisiologi refluks laringofaringeal (LPR), penyakit yang berasal dari saluran pencernaan dan berdampak signifikan pada struktur saluran napas bagian atas. Pertimbangkan LPR dalam diagnosis banding pasien dengan suara serak, disfagia ringan, batuk kronis, dan pembersihan tenggorokan yang tidak produktif. Dalam saluran pencernaan yang ideal, pepsin hanya aktif di perut, terutama ketika pH antara 1,5 dan 2. pH rendah ini terjadi ketika saluran gastrointestinal (GI) merasakan bolus makanan, melepaskan tiga stimulan utama pompa proton dengan benar di sel parietal berupa gastrin, histamin, dan asetilkolin.

#### II.4.2 Nasal Pepsin



Pemantauan pH impedansi dua puluh empat jam adalah prosedur yang membutuhkan banyak sumber daya, dan tidak mudah tersedia. Metode diagnostik alternatif adalah pemantauan pH saja

atau pemeriksaan endoskopi. Pemantauan pH impedansi tidak akan mendeteksi episode refluks non-asam, dan endoskopi hanya akan mendeteksi mereka yang memiliki patologi yang terlihat di esofagus. Oleh karena itu, perlu dicari metode alternatif yang masih valid untuk pemeriksaan GERD di RSK. Refluks isi lambung melalui esofagus ke jalan napas meliputi asam, pepsin, lendir, asam empedu, enzim pankreas, dan sisa makanan dan minuman. Pepsin telah digunakan sebagai biomarker diagnostik GERD. Sebuah studi menunjukkan hubungan antara pepsin dalam air liur dan temuan pada pemantauan pH impedansi 24 jam (Katie E-J. 2019). Juga, konsentrasi pepsin ditemukan tinggi dalam cairan bilas hidung, dan berkorelasi baik dengan paparan asam esofagus (Luo HN. 2014)

Peptest® (RD Biomed Ltd, Cottingham, UK) adalah enzim terkait immunoassay untuk mendeteksi pepsin dalam air liur. Tes non-invasif ini didasarkan pada teknologi perangkat aliran lateral. Alat ini terdiri dari antibodi terhadap pepsin manusia dan spesifik untuk pepsin A, isoform yang disekresikan hanya di lambung.<sup>84,85</sup> Pita kontrol pada perangkat menunjukkan tes yang dilakukan dengan benar dan garis kedua menunjukkan adanya pepsin, dalam sampel, yang menentukan tes positif atau negatif. Intensitas garis ini sebanding dengan jumlah pepsin, dan dengan menggunakan pembaca, LFDR101, diperoleh konsentrasi pepsin dalam ng/mL.<sup>85</sup>

ik sensitivitas dan spesifisitas Peptest telah diklaim 87%, tetapi meta-analisis terbaru menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas lebih rendah, masing-masing 64% dan 65%. Batas bawah deteksi pepsin



dengan Peptest adalah 16ng/mL yang diberikan oleh produsen. (Yuksel ES, *et al.* 2012).

Pepsin adalah enzim proteolitik yang bertanggung jawab untuk pencernaan protein di lambung. Karena pepsin A berasal dari pepsinogen yang disekresikan dari sel *chief* di lambung, temuan pepsin A di esofagus, mulut atau saluran pernapasan harus menjadi penanda diagnostik refluks. Mukosa hidung memiliki kapasitas perlindungan yang terbatas terhadap refluksat, dan bisa lebih sensitif terhadap pengaruhnya yang merugikan. Pepsin paling berbahaya dalam keadaan asam. Namun, dapat menyebabkan cedera dengan pH hingga 6,5 dan tidak terdenaturasi secara ireversibel sampai pH mencapai 8. Hal ini menyiratkan bahwa ketika pH dalam refluksat di atas 4, dan dengan demikian tidak terdeteksi oleh pemantauan pH, masih ada pepsin aktif di dalam refluksat. Selain itu, secara teoritis, pepsin yang tidak aktif dapat diaktifkan kembali dan menjadi berbahaya dengan penurunan pH karena minuman yang asam atau setelah peristiwa refluks asam (Wang J, *et al.* 2018)

Tingginya jumlah Peptest positif pada pasien dan kontrol sehat dalam penelitian Katle et al mendukung konsep fisiologis, terutama refluks postprandial. Setiap individu yang sehat mengalami refluks sejumlah kecil isi lambung, terutama setelah makan, kebanyakan dari mereka tanpa gejala, dan tanpa GERD. Tingginya jumlah Peptest positif baik pada mereka dengan dan tanpa RSK dapat menunjukkan perbedaan individu dalam sensitivitas terhadap refluks termasuk pepsin, yaitu tingkat pepsin tertentu dapat menyebabkan penyakit



pada beberapa individu, tetapi tidak pada orang lain. Teori ini telah didukung oleh pemantauan impedansi pH esofagus yang dikombinasikan dengan sekumpulan gejala, dengan perkiraan *Symptom Association Probability* (SAP). SAP memberikan indikasi korelasi waktu antara gejala dan episode refluks, dan telah ditunjukkan bahwa paparan refluks yang biasanya dianggap fisiologis, dapat memberikan gejala pada beberapa pasien. Dengan demikian, dapat diperkirakan apakah perbedaan kerentanan yang sama juga ada di hidung, apakah tingkat pepsin tertentu dapat berkontribusi pada perkembangan RSK pada individu yang memiliki kecenderungan tertentu, tetapi tidak pada orang lain. Konsentrasi pepsin yang lebih rendah pada pasien dibandingkan dengan kontrol sebagian dapat dijelaskan oleh refluks gastroesofageal yang menginduksi hipersalivasi. Fenomena ini juga telah dijelaskan pada orang sehat ketika merangsang esofagus dengan asam klorida (30). Hipersalivasi dapat mengencerkan konsentrasi pepsin pada pasien dan dengan demikian bertindak sebagai pembaur dalam penelitian tersebut (Miwa H, *et al.* 2010)

Peptest diharapkan dapat memberikan gambaran informasi tentang ada tidaknya pepsin pada saliva dan sekret hidung. Konsentrasi pepsin dalam air liur bervariasi sepanjang hari dan menurun dengan cepat setelah episode refluks. Dengan demikian, sampel air liur harus diperoleh segera setelah kejadian refluks untuk mendeteksi pepsin. Refluks muncul sebagian besar setelah makan, dan gejala GERD yang sesuai secara signifikan tertinggi pada 1

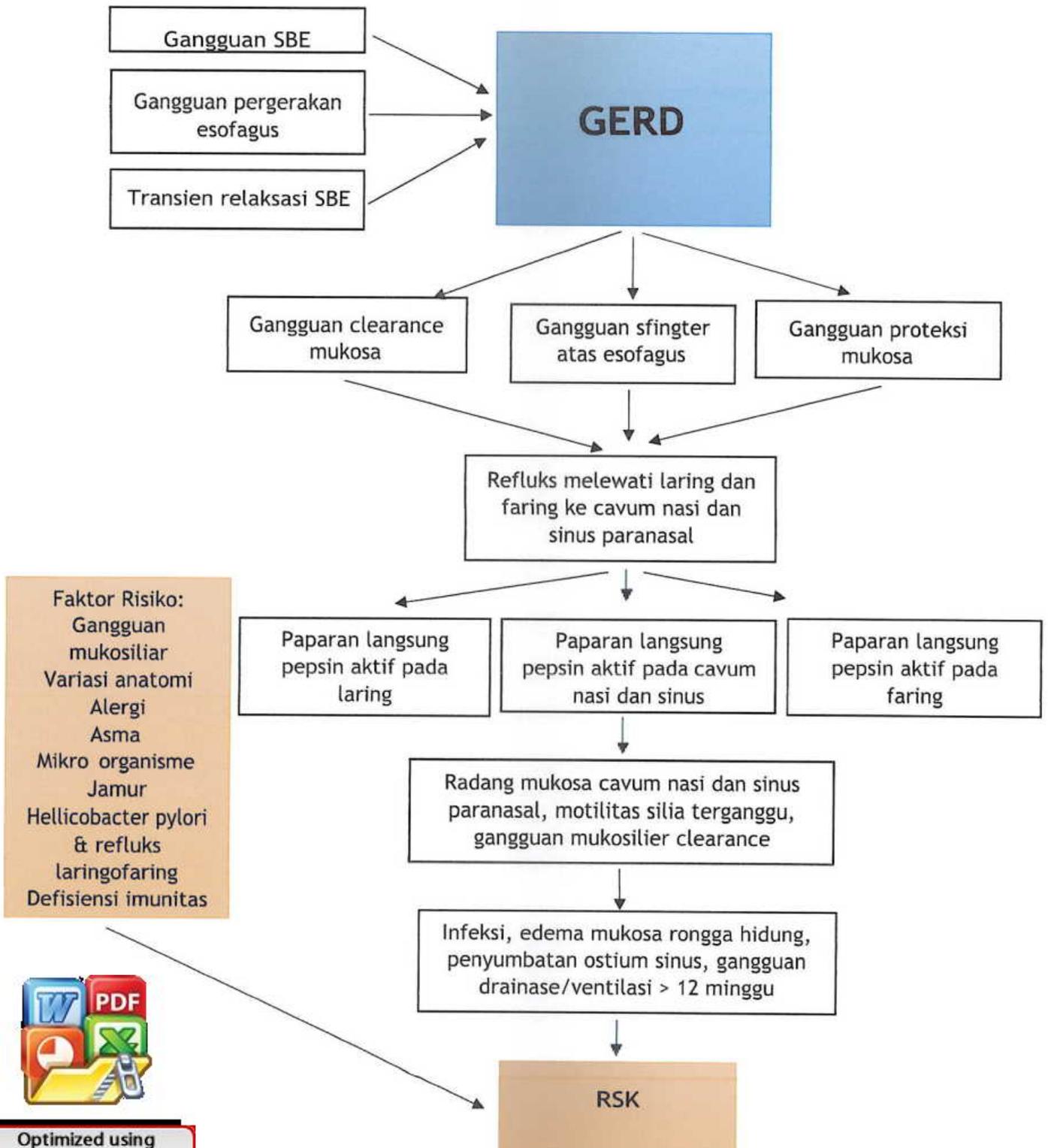


sampai 2 jam setelah makan (Katle E-J, *et al.* 2019)

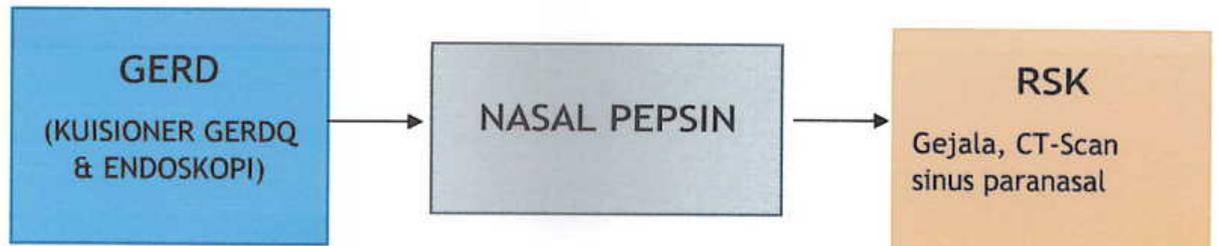
Dua mekanisme patofisiologi yang berbeda telah diusulkan untuk menjelaskan bagaimana GERD dapat berkontribusi pada manifestasi jalan napas, melalui refleks vagal atau efek toksik langsung. Mengenai RSK, teorinya adalah bahwa edema mukosa hidung yang diinduksi secara neuronal menyebabkan obstruksi ostium (Koeda, M, *et al.* (2021). Hasil penelitian Katle dkk., dengan tidak adanya perbedaan pepsin dalam sekresi hidung dan saliva antara pasien RSK dan kontrol dan tidak ada perbedaan signifikan pepsin pada sekresi hidung atau sampel air liur antara pasien RSK dengan refluks proksimal atau tidak, mirip dengan ini



## KERANGKA TEORI



## KERANGKA KONSEP



Keterangan :

-  Variabel bebas
-  Variabel antara
-  Variabel tergantung

Gambar 9 Kerangka Konsep

