

KARYA AKHIR
HUBUNGAN KADAR EOSINOFIL DALAM DARAH PERIFER DENGAN
JARINGAN ESOFAGUS PADA PASIEN GERD REFRAKTER DI
MAKASSAR

Disusun dan diajukan oleh

MARISKA KAURRANY
C103216205



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1 (Sp.1)
ILMU KESEHATAN TELINGA HIDUNG TENGGOROK
BEDAH KEPALA LEHER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021

**HUBUNGAN KADAR EOSINOFIL DALAM DARAH PERIFER DENGAN
JARINGAN ESOFAGUS PADA PASIEN GERD REFRAKTER DI
MAKASSAR**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Dokter Spesilais-1 (Sp-1)

Program Studi

Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok

Bedah Kepala Leher

Disusun dan diajukan oleh

MARISKA REGINA KAURRANY

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN TELINGA HIDUNG TENGGOROK

BEDAH KEPALA LEHER

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

LEMBAR PENGESAHAN KARYA AKHIR**HUBUNGAN KADAR EOSINOFIL DALAM DARAH PERIFER DAN
JARINGAN ESOFAGUS PADA PASIEN GERD REFRAKTER DI
MAKASSAR**

Disusun dan diajukan oleh

MARISKA REGINA KAURRANY

Nomor Pokok C103216205

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 21 Mei 2021

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

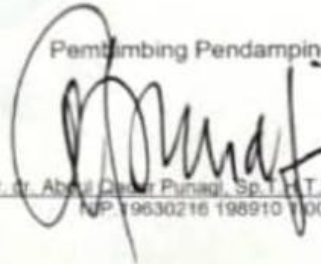
Menyetujui

Pembimbing Utama



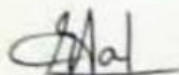
Dr. dr. Muh. Ameyar Akil, Sp.T.H.T.K.L (K) FICS,
NIP. 19680718 199903 1 001

Pembimbing Pendamping



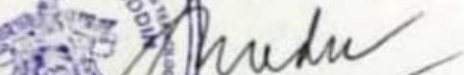
Prof. Dr. dr. Abdul Djalil Purnagi, Sp.T.H.T.K.L (K) FICS,
NIP. 19630216 198910 1 001

Ketua Program Studi



Prof. Dr. dr. Eka Savitri, Sp.T.H.T.K.L (K)
NIP. 19620221 198803 2 003

Dekan Fakultas Kedokteran UNHAS



Prof. dr. Rudy, Ph.D., Sp.M(K), M.Med.Ed
NIP. 19661231 199503 1 009

LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Mariska Regina Kaurrany
No. Pokok : C103216205
Program Studi : Ilmu Kesehatan THTKL
Jenjang : Spesialis-1

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis saya yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 05 Agustus 2021

Yang menyatakan



Mariska Regina K

PRAKATA

Puji Syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan kasih karunia-Nya sehingga tesis yang berjudul “Perbandingan Kadar Eosinofil dalam Jaringan Esofagus dan dalam Darah Perifer pada Pasien GERD Refrakter” akhirnya dapat terselesaikan dengan baik.

Tesis ini disusun untuk memenuhi salah satu persyaratan memperoleh gelar Spesialis THTKL pada program studi Ilmu Kesehatan THTKL Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Didalam menyelesaikan tesis ini, penulis banyak memperoleh bantuan baik berupa pengajaran, bimbingan, dan arahan dari berbagai pihak. Oleh karena itu penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada para pembimbing: Dr. dr. Muh. Amsyar Akil, Sp.T.H.T.K.L.(K), Prof. Dr. dr. Abdul Qadar Punagi, Sp.T.H.T.K.L.(K), dan Dr. Abdul Salam, SKM, M. Kes. Dimana ditengah-tengah kesibukannya masih tetap meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan, petunjuk, dan mendorong semangat penulis untuk menyelesaikan penulisan tesis ini.

Perkenanlah juga penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada semua pihak yang terlibat dalam penyelesaian tesis ini, kepada:

1. Rektor Universitas Hasanuddin, Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, MA, atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Prof. dr. Budu, Ph.D., Sp.M (K), M. Med.Ed., atas kesempatan menjadi mahasiswa Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
3. Prof. Dr. dr. Eka Savitri, Sp.T.H.T.K.L.(K), sebagai Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan THTKL Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
4. Dr. dr. Riskiana Djamin, Sp.T.H.T.K.L.(K), dan Dr. dr. Muh. Lutfi Parewangi, Sp.PD- KGEH sebagai penguji tesis, yang telah meluangkan waktunya dan bersedia memberikan saran dan masukan yang sangat penting
5. Orangtua penulis Adrianus Stewart K dan Rita, yang mendidik dengan penuh rasa kasih sayang dan senantiasa memberikan semangat dan dorongan kepada penulis
6. dr. Adriyanti Adam, dr. Rifa Septian, dr. Aksimitayani, dr. Rahmat Hidayat, dr, Joy Firman L. Tobing, dr. Nanda Mayasari, dan seluruh teman-teman residen Ilmu Kesehatan THTKL, atas masukan serta memberikan doa dan semangat kepada penulis dalam penulisan tesis ini
7. Kepada semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu, yang telah membantu dan berperan dalam penulisan tesis ini

Dengan keterbatasan pengalaman, ilmu maupun pustaka yang ditinjau, penulis menyadari bahwa tesis ini masih banyak kekurangan dan pengembangan lanjut agar benar-benar bermanfaat. Oleh sebab itu, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran agar tesis ini lebih sempurna serta sebagai masukan bagi penulis untuk penelitian dan penulisan karya ilmiah di masa yang akan datang. Akhir kata, penulis berharap tesis ini memberikan manfaat bagi kita semua terutama untuk pengembangan ilmu pengetahuan dalam bidang THTKL.

Makassar, 10 Juli 2021

Mariska Regina K

ABSTRAK

MARISKA REGINA KAURRANY. *Hubungan Kadar Eosinofil pada Darah Perifer dan Jaringan Esofagus pada Pasien Gastroesophageal Refluks Disease Refrakter di Makassar* (dibimbing oleh Muhammad Amsyar Akil dan Abdul Qadar Punagi).

Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan kadar eosinofil pada darah perifer dan jaringan esofagus pada pasien GERD refrakter di Makassar.

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan penelitian potong lintang. Total sampel 32 pasien dengan GERD refrakter dengan usia 18-65 tahun melalui teknik penyampelan purposif konsektif. Pasien yang telah didiagnosis penderita GERD diberikan terapi proton pump inhibitor selama delapan minggu. Jika tidak berespon terhadap terapi, dilakukan pemeriksaan esofagoskopi dengan menggunakan esofagoskopi fleksibel, kemudian dilakukan biopsi esofagus di bagian mid esofagus, uji analisis menggunakan *chi-Square*.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa nilai prevalensi esofagitis eosinofilik adalah 6,3% atau 2 orang dari 32 total sampel. Hasil lain bahwa tidak terdapat hubungan antara hasil pemeriksaan eosinofil pada darah perifer dan jaringan esofagus dengan nilai $p > 0,005$. Berdasarkan penelitian ini, nilai eosinofil dalam darah perifer tidak memiliki hubungan dengan peningkatan jumlah eosinofil dalam jaringan esofagus sehingga tidak dapat dijadikan sebagai pemeriksaan tambahan pada pemeriksaan pasien dengan esofagitis eosinofilik.

Kata kunci: esofagitis eosinofilik, eosinofil, eosinofil darah perifer



ABSTRACT

MARISKA REGINA KAURRANY. *Correlation of Peripheral Blood Esophageal Tissue in Gastroesophageal Reflux Disease Refractory Patients in Makassar* (Supervised by Muhammad Amsyar Akil and Abdul Qadar Punagi)

This study aims to determine the relationship of eosinophil levels in peripheral blood and esophageal tissue in refractory GERD patients in Makassar.

This research was an analytical observational research with cross sectional research design. A total sample of 32 patients with refractory GERD with the age of 18-65 years using consecutive purposive sampling techniques. Patients who have been diagnosed with GERD were then given proton pump inhibitor therapy for 8 weeks. If it did not respond to therapy, it was performed esophageal examination using flexible esophagus then performed a biopsy of the oesophagus in the mid-oesophagus. Analysis Test used Chi-Square.

The prevalence value of eosinophilic esophagitis in this study is 6.3% or 2 people out of 32 total sample numbers. The results show no link between eosinophil test results in peripheral blood and esophageal tissue with a value of $p > 0.005$. Based on this study the value of eosinophils in peripheral blood has no association with an increase in the number of eosinophils in esophageal tissue so it cannot be used as an additional examination on the examination of patients with eosinophilic esophagitis.

Keywords: Eosinophilic esophagitis, eosinophils, peripheral blood eosinophils



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN.....	iii
PRAKATA.....	iv
ABSTRAK.....	vii
ABSTRACT.....	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
DAFTAR SINGKATAN.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. LATAR BELAKANG.....	1
B. RUMUSAN MASALAH.....	6
C. TUJUAN PENELITIAN.....	6
D. HIPOTESIS.....	7
E. MANFAAT PENELITIAN.....	8
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	9
A. ANATOMI DAN HISTOLOGI.....	9

1. ANATOMI ESOFAGUS.....	9
2. HISTOLOGI ESOFAGUS.....	14
B. GASTROESOFAGEAL REFLUKS (GERD).....	16
1. DEFENISI DAN INSIDENS.....	16
2. ETIOLOGI GERD.....	17
3. GEJALA KLINIK DAN DIAGNOSIS.....	18
4. TATALAKSANA.....	20
C. GERD REFRAKTER.....	23
1. DEFENISI DAN INSIDENS.....	23
2. ETIOLOGI.....	24
2.1 KELAINAN FUNGSIONAL GASTROINTESTINAL.....	24
2.2 AKALASIA ESOFAGUS.....	25
2.3 ESOFAGITIS AKIBAT OBAT.....	26
2.4 ESOFAGITIS EOSINOFILIK.....	26
2.4.1 DEFENISI.....	26
2.4.2 EPIDEMIOLOGI.....	27
2.4.3 ETIOLOGI.....	28
2.4.4 PATOFISIOLOGI DAN PATOGENESIS.....	29
2.4.4 GEJALA KLINIS.....	31
2.4.5 DIAGNOSIS.....	33
2.4.7 TATALAKSANA.....	36
D. EOSINOFIL DAN EOSINOFILIA.....	39

E. KERANGKA TEORI.....	42
F. KERANGKA KONSEP.....	43
BAB III METODE PENELITIAN.....	44
A. DESAIN PENELITIAN.....	44
B. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN.....	44
C. POPULASI PENELITIAN.....	44
D. SAMPEL DAN CARA PENGAMBILAN SAMPEL.....	45
E. PERKIRAAN DAN BESAR SAMPEL PENELITIAN.....	45
F. KRITERIA INKLUSI DAN EKSKLUSI.....	46
G. IZIN SUBJEK PENELITIAN.....	46
H. METODE PENGUMPULAN DATA.....	47
I. IDENTIFIKASI VARIABEL.....	48
J. DEFENISI OPERASIONAL.....	48
K. ANALISIS DATA.....	50
L. ALUR PENELITIAN.....	51
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	54
A. HASIL PENELITIAN.....	54
1. KARAKTERISTIK SUBJEK PENELITIAN.....	55
2. HUBUNGAN ANTARA EOSINOFIL JARINGAN DAN EOSINOFIL PADA DARAH TEPI.....	57
B. PEMBAHASAN.....	58
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	63

DAFTAR PUSTAKA.....	72
---------------------	----

DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 1. Klasifikasi GERD berdasarkan Endoskopi (Syam AF et.al. 2014).....	20
Tabel 2. Karakteristik Esofagitis Eosinofilik (Sri Herawati et.al. 2017).....	32
Tabel 3. Perbedaan Karakteristik esofagitis eosinofilik dan GERD (Sri Herawati et.al. 2017).....	33
Tabel 4. Dosis PPI untuk terapi Esofagitis (Syam AF et.al. 2014).....	38
Tabel 5. Distribusi Karakteristik Pasien Esofagitis Eosinofilik terhadap pasien GERD refrakter.....	54
Tabel 6. Distribusi jumlah Eosinofil pada jaringan Esofagus pada Pasien GERD Refrakter.....	56
Tabel 7. Hubungan Kadar Eosinofil pada Jaringan Esofagus dan Darah pada GERD Refrakter.....	58

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Anatomi Esofagus.....	10
Gambar 2. Pembagian Esofagus.....	12
Gambar 3. Histologis Esofagus.....	15
Gambar 4. Etiologi GERD.....	18
Gambar 5. Gambaran Histologis Esofagitis Eosinofilik.....	36
Gambar 6. Morfologi Eosinofil.....	39
Gambar 7. Fungsi Eosinofil.....	41
Gambar 8. Kerangka Teori.....	42
Gambar 9. Kerangka Konsep.....	43
Gambar 10. Alur Penelitian.....	50

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Halaman
1. Lembar informed consent.....	52
2. Kuesioner GERD-Q.....	54
3. Kuesioner SFAR (<i>Score for Allergic Rhinitis Questionnaire</i>).....	55

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
APC	Antigen Presenting Cell
BMI	Body Mass Index
CAPN	Calpain
EDN	Eosinofil Derived Neurotoxin
ERD	Erosive Refluks Disease
GERD	Gastroesophageal Refluks Disease
HPF	High Power Field
IL	Interleukin
IMT	Indeks Massa Tubuh
MBP	Major Basic Protein
NERD	Non Erosive Refluks Disease
NSAID	Non Steroid Anti Inflammation Drugs
PPI	Proton Pump Inhibitor
SCBA	Saluran Cerna Bagian Atas
TGF	Transforming Growth Factor
TLSER	Transient Lower Spincter Esophagus Relaxation
TSLP	Thymic Stromal Lymphoetin

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

GERD atau *Gastroesophageal Reflux Disease* didefinisikan sebagai suatu gangguan dimana isi lambung mengalami refluks secara berulang ke dalam esofagus yang mengakibatkan terjadinya gejala dan atau komplikasi yang mengganggu. Hal ini menandakan adanya gangguan terhadap kualitas hidup penderita. (Syam AF et.al, 2014)

Gejala-gejala yang dialami penderita dapat bervariasi seperti nyeri dada non kardiak, kembung, mual, nyeri menelan, mudah kenyang dan nyeri ulu hati, dengan atau tanpa gejala refluks yang tipikal. Pada beberapa kasus dapat pula datang dengan gejala tidak tipikal yang tidak berasal dari saluran cerna, seperti laringitis kronik, bronkitis, dan juga asma bronkial. (Syam AF et.al, 2014)

GERD refrakter adalah GERD yang tidak berespon terhadap terapi dengan penghambat pompa proton (*Proton Pump Inhibitor / PPI*) dua kali sehari selama 4-8 minggu. Hal ini penting karena individu dengan GERD refrakter ini harus menjalani endoskopi saluran cerna bagian atas untuk

mengeksklusi diagnosis penyakit ulkus peptik atau kanker dan mengidentifikasi adanya esofagitis. (Syam AF et.al, 2014)

Pada pemeriksaan endoskopi saluran cerna bagian atas terdapat dua kelompok pasien GERD yaitu pasien dengan esofagitis erosif yang ditandai dengan adanya kerusakan mukosa esofagus pada pemeriksaan endoskopi (*Erosive Reflux Disease/ERD*) dan kelompok lain adalah pasien dengan gejala refluks yang mengganggu tanpa adanya kerusakan mukosa esofagus (*Non-Erosive Reflux Disease/NERD*). Data yang ada menunjukkan bahwa gejala-gejala yang dialami oleh pasien NERD juga disebabkan oleh asam, berdasarkan pemantauan pH, respons terhadap penekanan asam dan tes Bernstein yang positif. (Fock KM, et.al 2008)

Adanya gejala yang menunjukkan gejala GERD yang refrakter terhadap pengobatan PPI yang adekuat perlu diketahui penyebabnya. Beberapa penyebab gejala refluks yang refrakter terhadap pengobatan PPI yang adekuat antara lain hipersensitifitas saluran cerna, esofagitis eosinofilik, dan sindrome Zollinger Ellison. Penelitian oleh Diego Garcia dkk menunjukkan bahwa prevalensi esofagitis eosinofilik berkisar 4% dari gejala refluks yang tidak berespon terhadap pengobatan PPI. Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Foroutan dkk menunjukkan prevalensi esofagitis eosinofilik berkisar 8,8% dari GERD refrakter. Penelitian lain di Pakistan oleh Khurram Anis dkk menunjukkan bahwa prevalensi esophagitis eosinofilik sekitar 7,7%

dari penderita GERD refrakter. Hal ini sangat penting untuk diketahui sebab esofagitis eosinofilik berpotensi gejala mirip GERD yang tidak berespon terhadap pengobatan PPI. (Compean Garcia D et.al, 2010; Foroutan et.al 2008; Anis Khurram et.al, 2019)

Indonesia sampai saat ini belum mempunyai data epidemiologi yang lengkap mengenai kondisi ini. Laporan yang ada dari penelitian Lelosutan SAR dkk di FKUI/RSCM-Jakarta menunjukkan bahwa dari 127 subyek penelitian yang menjalani endoskopi SCBA (Saluran Cerna Bagian Atas), 22,8% (30 subyek) di antaranya menderita esofagitis. Penelitian lain, dari Syam AF dkk, juga dari RSCM/FKUI-Jakarta, menunjukkan bahwa dari 1718 pasien yang menjalani pemeriksaan endoskopi SCBA atas indikasi dispepsia selama 5 tahun (1997-2002) menunjukkan adanya peningkatan prevalensi esofagitis, dari 5,7% pada tahun 1997 menjadi 25,18% pada tahun 2002 (rata-rata 13,13% per tahun). (Syam AF et.al, 2003)

Dari hasil pengamatan endoskopi saluran cerna atas di RSUP Sanglah Bali (April 2015-September 2016) dari 260 orang penderita dyspepsia, gambaran endoskopi yang ditemukan antara lain gastritis (40%), disusul gambaran hernia hiatal (13%), ulkus gaster (8,1%), dan gambaran struktur normal (7,7%). Sedangkan gambaran esofagitis ditemukan sebanyak 3,5%. (Gde Waisampayana Putra et.al, 2020)

Esofagitis eosinofilik merupakan salah satu penyakit esofagus. Gejala yang ditimbulkan dapat berupa disfagia atau kesulitan menelan terutama pada anak dan usia muda. Oleh karena itu sangat penting untuk dapat menegakkan diagnosis dan memberi terapi sesuai dengan penyebabnya.

.(Sri Herawati et.al, 2017)

Penelitian mengenai esofagitis eosinofilik masih sangat sedikit. Hal ini disebabkan oleh kurangnya kriteria diagnosis. Informasi mengenai penyakit ini lebih banyak pada anak dibandingkan dewasa. Prevalensi yang pasti belum diketahui namun beberapa penelitian menemukan perkiraan prevalensi sekitar 2,5/100000 penduduk dewasa di Amerika Serikat dan pada anak sekitar 4,3/100000. Kelainan ini sering terjadi pada ras Kaukasian terutama pada jenis kelamin laki-laki. (Sperjel GM et.al, 2007)

Esofagitis eosinofilik awalnya dikenal sebagai penyakit pada anak, dan sekarang telah ditemukan pada orang dewasa. Diagnosis didapatkan dari adanya gejala khas, alergi makanan dan atau gejala seperti muntah, serta biopsi dari esofagus memperlihatkan lebih dari 15 eosinofil per lapangan pandang. (Sri Herawati et.al, 2017)

Diagnosis dapat ditegakkan berdasarkan gejala klinis yang ditimbulkan, adanya eosinofil pada mukosa esofagus (>15 eosinofil per lapangan pandang besar/hpf) pada hasil biopsi esofagus terutama pada bagian mid atau proksimal esofagus. Selain itu pemeriksaan lain yang dapat dilakukan berupa

pemeriksaan pemeriksaan radiologis berupa pemeriksaan barium dan pemeriksaan endoskopi. (Sri Herawati et.al, 2017)

Pemeriksaan darah perifer pada pasien esofagitis eosinofilik belum pernah dipaparkan secara jelas sebab spesifitas dan sensitivitas pemeriksaan ini masih belum jelas. Secara keseluruhan, 10-50% penderita usia dewasa menunjukkan peningkatan eosinofil pada darah perifer dan 20-100% terjadi peningkatan kadar eosinofil darah perifer pada penderita anak. Namun pada sebuah penelitian di Jepang menunjukkan bahwa eosinofilia perifer terjadi pada sekitar 10%-30% pasien. (Yasuhiko A et.al 2017)

B. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang di atas maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian :

Apakah terdapat hubungan antara kadar eosinofil dalam darah perifer dengan jaringan esofagus pada pasien GERD refrakter.

C. TUJUAN PENELITIAN

1. TUJUAN UMUM

Mengetahui hubungan kadar eosinofil dalam darah dengan jaringan esofagus pada pasien GERD refrakter

2. TUJUAN KHUSUS

- 2.1 Mengetahui kadar eosinofil dalam darah pada pasien GERD refrakter
- 2.2 Mengetahui kadar eosinofil dalam jaringan esofagus pada pasien GERD refrakter
- 2.3 Mengetahui hubungan kadar eosinofil dalam jaringan esofagus dan dalam darah perifer pada pasien GERD refrakter
- 2.4 Mengetahui prevalensi esofagitis eosinofilik pada penderita GERD refrakter

D. HIPOTESIS

1. Hipotesis Awal

Terdapat hubungan antara kadar eosinofil pada jaringan esofagus dengan kadar eosinofil dalam darah perifer pada pasien esofagitis eosinofilik

2. Hipotesis Alternatif

Tidak ada hubungan antar kadar eosinofil pada jaringan esofagus dengan kadar eosinofil dalam darah perifer pada pasien esofagitis eosinofilik

E. MANFAAT PENELITIAN

- 1.** Sebagai data acuan untuk penelitian yang lebih lanjut untuk mendiagnosis esofagitis eosinofilik.
- 2.** Dalam bidang pelayanan kesehatan, hasil penelitian ini digunakan sebagai manajemen tambahan dalam penanganan GERD yang tidak berespon terhadap terapi.

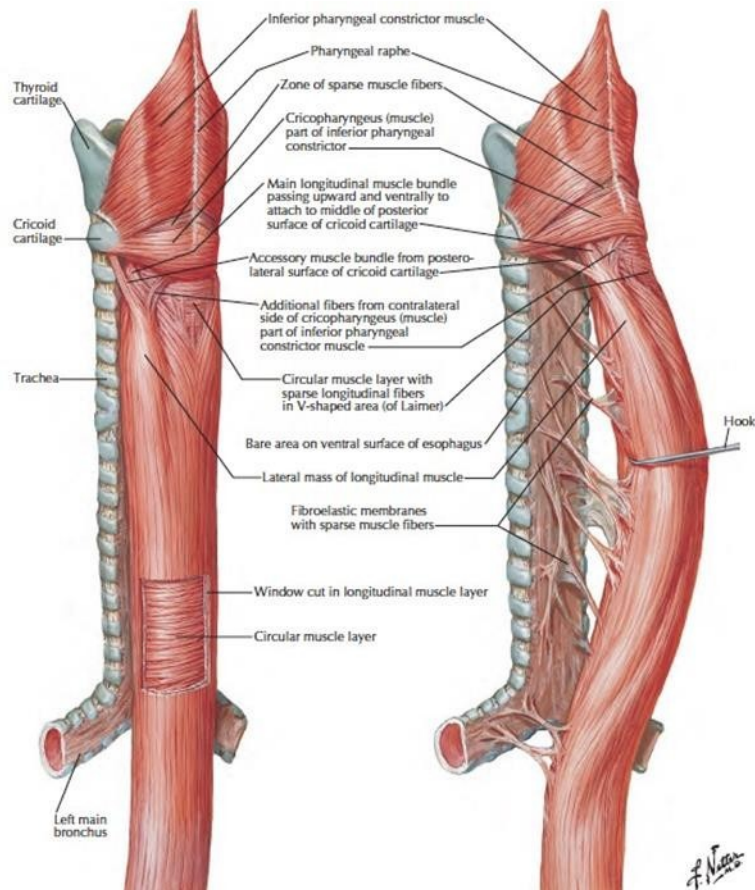
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. ANATOMI DAN HISTOLOGI ESOFAGUS

1. ANATOMI ESOFAGUS

Esofagus adalah suatu organ berbentuk silindris berongga dengan panjang sekitar 25 cm, terbentang dari hipofaring pada daerah pertemuan faring dan esofagus (vertebra servikal 5-6) di bawah kartilago krikoid, kemudian melewati diafragma melalui hiatus diafragma (vertebra torakal 10) hingga ke daerah pertemuan esofagus dan lambung dan berakhir di orifisum kardial lambung (vertebra torakal 11). Esofagus memiliki diameter yang bervariasi tergantung ada tidaknya bolus makanan atau cairan yang melewatinya. Diantara proses menelan, esofagus ada pada keadaan kolaps, tetapi lumen esofagus dapat melebar kurang lebih 2 cm di bagian anterior dan posterior serta ke 3 cm ke lateral untuk memudahkan dalam proses menelan makanan. (gambar 1)

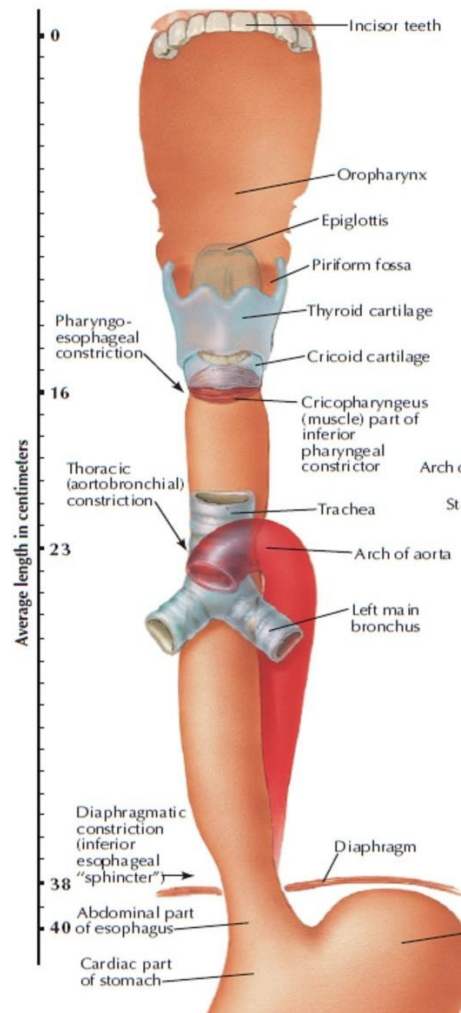


Gambar 1. Anatomi Esofagus (Floch, 2010)

Esofagus dibagi menjadi 3 bagian yaitu, servikal, torakal dan abdominal. Esofagus servikal merupakan segmen yang pendek, dimulai dari pertemuan faring dan esofagus menuju ke suprasternal notch sekitar 4-5 cm, di bagian depannya dibatasi oleh trakea, belakang oleh vertebra dan di lateral dibatasi oleh carotid sheaths dan kelenjar tiroid. Kemudian dilanjutkan esofagus torakal yang memanjang dari suprasternal notch ke dalam hiatus diafragma. Pada bagian torakal dapat dibagi lagi menjadi 3

bagian yaitu: esofagus torakal bagian atas yang memanjang pada level margin superior dari manubrium sterni ke level margin inferior dari percabangan trakea, esofagus torakal bagian tengah yang memanjang dari level margin inferior percabangan trakea sampai dengan daerah pertengahan antara percabangan trakea dan daerah pertemuan esofagus-lambung, terakhir esofagus torakal bagian bawah yang memanjang dari daerah pertengahan tersebut sampai level diafragma.

Esofagus abdominal memanjang dari hiatus diafragma hingga ke orifisium dari kardias lambung.(gambar 2)



Gambar 2. Pembagian esofagus (Netter, 2014)

Pada esofagus terdapat 2 daerah bertekanan tinggi yang berfungsi untuk mencegah terjadinya aliran balik dari makanan yaitu: sfingter esofagus atas dan bawah. Sfingter esofagus atas terletak diantara faring dan esofagus servikal dan sfingter esofagus bawah terletak pada

perbatasan antara esofagus dan lambung. Kedua sfingter tersebut selalu dalam keadaan tertutup kecuali saat ada makanan yang melewatinya.

Esofagus servikal dan sfingter esofagus atas mendapatkan suplai darah dari cabang arteri tiroid inferior, sedangkan esofagus torakal mendapatkan suplai darah dari sepasang arteri esofageal aorta atau cabang terminal dari arteri bronkial. Esofagus abdominal dan daerah esofagus bagian bawah mendapatkan suplai darah arteri gastrik kiri dan arteri phrenik kiri.

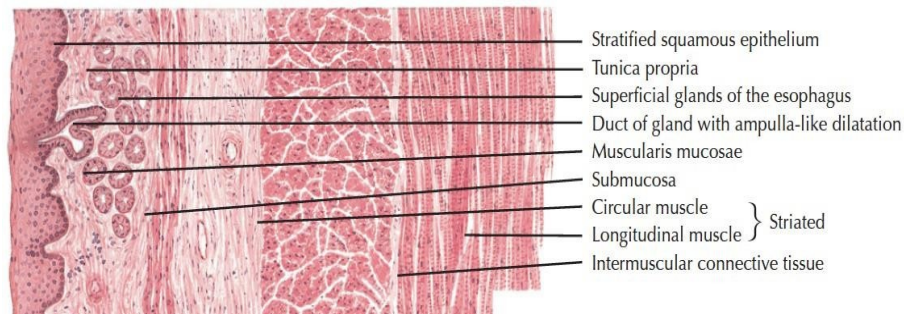
Lapisan otot yang membentuk esofagus adalah serabut longitudinal di bagian luar dan serabut sirkuler di bagian dalam. Serabut longitudinal melapisi hampir keseluruhan bagian luar dari esofagus kecuali pada daerah 3-4 cm di bawah kartilago krikoid, dimana serabut longitudinal bercabang menjadi 2 ke arah depan dari esofagus dan melekat pada permukaan posterior kartilago krikoid melalui tendon. Serabut longitudinal pada esofagus lebih tebal daripada serabut sirkuler. Pada sepertiga atas esofagus, kedua lapisan otot tersebut adalah otot bergaris, di bagian tengah adalah transisi dari otot bergaris ke otot polos, dan pada sepertiga bawah keseluruhannya terdiri dari otot polos. Otot bergaris dan polos pada esofagus terutama diinervasi oleh cabang dari nervus vagus. (Takubo et.al, 2007)

2. HISTOLOGI ESOFAGUS

Dinding esofagus terdiri dari 4 lapisan yaitu : mukosa, submukosa, lapisan otot dan jaringan fibrous. Berbeda dengan daerah lain pada saluran pencernaan, esofagus tidak memiliki lapisan serosa. Hal ini menyebabkan esofagus lebih sensitif terhadap trauma mekanik.

Mukosa

Mukosa esofagus terdiri dari 3 lapisan yaitu membran mukosa, lamina propria dan mukosa muskularis. Membran mukosa dibentuk oleh epitel skuamus bertingkat tidak berkeratinisasi yang merupakan kelanjutan dari epitel di faring dan melapisi seluruh permukaan esofagus bagian dalam kecuali pada daerah pertemuan esofagus dan lambung yang dibentuk oleh epitel skuamus dan kolumnar. Epitel pada esofagus memiliki fungsi utama untuk melindungi jaringan di bawahnya. Lamina propria merupakan jaringan ikat yang terdiri dari serat kolagen dan elastin serta pembuluh darah dan saraf. Mukosa muskularis adalah lapisan tipis otot polos yang terdapat pada seluruh bagian esofagus, semakin ke proksimal semakin tipis dan semakin ke distal semakin tebal (gambar 3).



Gambar 3. Histologis Esofagus (Netter, 2010)

Submukosa

Submukosa esofagus menghubungkan membran mukosa dan lapisan muskularis yang terdiri dari limfosit, sel plasma, sel-sel saraf (pleksus Meissner's), jaringan vaskular (pleksus Heller) dan kelenjar mukosa. Kelenjar mukosa ini menghasilkan mukus untuk lubrikasi jalannya makanan di dalam esofagus. Selain itu sekresi dari kelenjar esofagus ini sangat penting untuk pembersihan dan pertahanan jaringan terhadap asam.

Muskularis propria

Lapisan ini memiliki fungsi motorik, terdiri dari otot longitudinal di bagian luar dan sirkuler di bagian dalam. Pada esofagus bagian atas komposisinya sebagian besar terdiri otot bergaris dan bagian bawah sebagian besar terdiri dari otot polos. Di antaranya terdapat campuran dari kedua macam otot tersebut yang disebut dengan zona transisi.

Jaringan fibrous

Jaringan fibrous adalah jaringan yang melapisi esofagus dari luar dan menghubungkan esofagus dengan struktur-struktur di sekitarnya. Komposisinya terdiri dari jaringan ikat, pembuluh darah kecil, saluran limfatik dan serabut-serabut saraf.

B. GERD

1. Defenisi dan Insidens

GERD merupakan suatu keadaan patologis sebagai akibat refluks kandungan lambung ke dalam esofagus yang dapat menimbulkan gejala pada esofagus maupun ekstra esofagus. Biasanya, penyakit refluks melibatkan distal 8-10 cm dari esofagus dan persimpangan gastroesophageal. *The American College of Gastroenterology* mendefinisikan GERD sebagai gejala kronis atau kerusakan mukosa yang diproduksi oleh refluks abnormal isi lambung ke dalam kerongkongan. (Wu P et.al 2008)

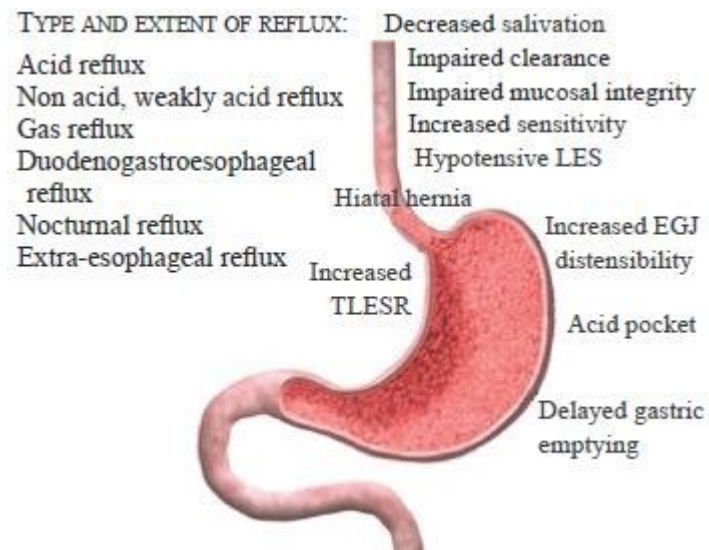
Prevalensi GERD di Asia dan komplikasinya termasuk di Indonesia umumnya lebih rendah dibandingkan di negara bagian barat, namun data ini semakin meningkat mengikuti pola dan gaya hidup yang meningkat seperti merokok, obesitas serta pola makan menyebabkan seseorang lebih mudah terkena GERD. Data epidemiologi dari Amerika Serikat

menunjukkan bahwa satu dari lima orang dewasa mengalami gejala refluks esofageal (*heartburn*) dan atau regurgitasi asam sekali dalam seminggu, serta lebih dari 40% mengalami gejala tersebut sekurangnya sekali dalam sebulan. (Syam AF et.al, 2014)

2. Etiologi GERD

Etiologi terjadinya GERD merupakan multifaktorial. Beberapa hal yang menjadi faktor resiko GERD antara lain herediter, kegemukan, merokok, konsumsi alcohol, coklat, dan juga kehamilan walaupun hal ini masih kontroversi. Infeksi *Helicobacter pylori* pun diduga dapat menjadi faktor resiko terjadinya GERD. (Iga Huerta F et.al 2016)

Patofisiologi terjadinya GERD bersifat multifaktorial. Adanya relaksasi spincter esofagus bagian bawah (*Transient Lower Esophagus Spincter Relaxation /TLESR*) merupakan mekanisme utama terjadinya GERD. Selain itu kelainan klirens esofagus (*the esophageal clearance disorders*) seperti peristaltik yang abnormal, penurunan jumlah saliva yang ditelan, keterlambatan pengosongan lambung dapat menjadi penyebab terjadinya GERD. (Iga Huerta F et.al 2016)



Gambar 4. Etiologi GERD (Satta Paolo S et.al, 2017)

3. Gejala Klinis GERD

Gejala tipikal refluks adalah heartburn dan regurgitasi asam. Heartburn didefinisikan sebagai rasa tidak nyaman, sensasi panas atau perasaan terbakar di bawah/belakang tulang dada (sternum) naik ke tenggorokan atau leher. Regurgitasi yaitu pergerakan kembali isi lambung ke esofagus atau faring yang menimbulkan keluhan sering sendawa dan atau mulut rasa asam atau pahit. Gejala lainnya adalah nyeri epigastrium, mual, disfagia, rasa cepat kenyang ataupun water brash (refleks sekresi saliva di mulut). Keluhan ekstraesofageal yang dapat ditimbulkan oleh GERD adalah nyeri dada non kardiak, suara serak, laringitis, erosi gigi, batuk kronis, bronkiektasis dan asma (Makmun et.al 2009)

Pada pemeriksaan endoskopi saluran cerna bagian atas terdapat dua kelompok pasien GERD yaitu pasien dengan esofagitis erosif yang ditandai dengan adanya kerusakan mukosa esofagus pada pemeriksaan endoskopi (*ERD*) dan kelompok lain adalah pasien dengan gejala refluks yang mengganggu tanpa adanya kerusakan mukosa esofagus (*NERD*). (Syam AF et.al, 2014)

Standar baku untuk diagnosis GERD dengan esofagitis erosif adalah dengan menggunakan endoskopi SCBA dan ditemukan adanya kerusakan mukosa pada esofagus. Endoskopi pada pasien GERD terutama ditujukan pada individu dengan gejala alarm (disfagia progresif, odinofagia, penurunan berat badan yang tidak diketahui sebabnya, anemia awitan baru, hematemesis dan/atau melena, riwayat keluarga dengan keganasan lambung dan/atau esofagus, penggunaan OAINS (Obat Anti Inflamasi Non Steroid) kronik, dan usia lebih dari 40 tahun di daerah prevalensi kanker lambung tinggi) dan yang tidak berespons terhadap terapi empirik dengan PPI dua kali sehari. (Syam AF et.al, 2014)

Sedangkan sampai saat ini belum ada standar baku untuk diagnosis NERD. Sebagai pedoman untuk diagnosis NERD adalah dengan menggunakan kriteria sebagai berikut:

- i. Tidak ditemukannya mucosal break pada pemeriksaan endoskopi SCBA,
- ii. Pemeriksaan pH esofagus dengan hasil positif,
- iii. Terapi empiris dengan PPI sebanyak dua kali sehari memberikan hasil yang positif.

Tabel 1. Klasifikasi GERD berdasarkan Hasil Pemeriksaan Endoskopi
(Syam AF et.al, 2014)

NERD	ERD			
	Grade A	Grade B	Grade C	Grade D
Tidak ada keruksakan mukosa	Tunggal, diameter <5mm	Beberapa buah, terkolonisasi, diameter <5mm	Tunggal, ada beberapa buah, diameter >5mm	Lesi mengelilingi lumen

4. Tatalaksana GERD

Pada dasarnya terdapat 5 target penanganan GERD antara lain menghilangkan gejala/keluhan, menyembuhkan lesi esofagus, mencegah kekambuhan, memperbaiki kualitas hidup, dan mencegah timbulnya komplikasi.

4.1 Tatalaksana non farmakologi

Perhatian utama ditujukan kepada memodifikasi gaya hidup seperti mengurangi berat badan berlebih dan meninggikan kepala lebih kurang 15-20 cm pada saat tidur, serta faktor-faktor tambahan lain seperti menghentikan merokok, minum alkohol, mengurangi makanan dan obat-obatan yang merangsang asam lambung dan menyebabkan refluks, makan tidak boleh terlalu kenyang dan makan malam paling lambat 3 jam sebelum tidur. (Patrick L, 2011)

Modifikasi gaya hidup berupa penurunan berat badan diharapkan dapat menurunkan ataupun menghilangkan gejala GERD. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa 81% penderita yang mengalami GERD adalah obesitas dan 65% dari penderita mengalami perbaikan gejala setelah menurunkan BMI (Body Mass Index). (Young A et.al 2020)

4.2 Tatalaksana farmakologi

Terapi farmakologi yang digunakan antara lain antasida, PPI, prokinetik, dan antagonis reseptor H₂.

Antasida merupakan terapi utama untuk menghilangkan gejala awal GERD. Pemberian terapi antasida dapat memperbaiki kerusakan pada mukosa esofagus. (Patrick L, 2011)

Antagonis reseptor H₂ (ranitidine, famotidine, cimetidine) memberikan perbaikan pada mukosa yang mengalami erosi. Penggunaan jangka panjang terapi ini tidak dianjurkan karena dapat menyebabkan toleransi dalam 1-2 minggu. Efek perbaikan pada mukosa yang mengalami erosi juga tidak sebgus PPI. (Patrick L, 2011 ; Syam AF et.al 2014)

PPI merupakan terapi utama paling efektif dalam menghilangkan gejala serta menyembuhkan lesi esofagitis pada *GERD*. PPI terbukti lebih cepat menyembuhkan lesi esofagitis serta menghilangkan gejala *GERD* dibanding golongan antagonis reseptor H₂ dan prokinetik. (Patrick L, 2011 ; Syam AF et.al 2014)

Prokinetik (Cisapride, Metoklopramide) dapat mengaktifasi serotonin atau dopamine reseptor yang bertujuan untuk meningkatkan peristaltik esofagus dan lambung, sehingga dapat mengakibatkan percepatan bersihan esofagus. Hal ini menyebabkan suppresi asam dan mengurangi gejala pada penderita *GERD*. Namun hal ini tidak dapat memperbaiki mukosa esofagus yang mengalami erosi berat. (Patrick L, 2011)

4.3 Tatalaksana Pembedahan

Terapi pembedahan berupa funduplication mulai diperkenalkan di United States pada tahun 2004. Tujuan dari tindakan pembedahan

ini adalah untuk mengurangi sekresi asam pada penderita GERD. Setelah terapi pembedahan, kualitas hidup penderita GERD meningkat sebesar 90% dan merasakan gejala yang dialami berkurang. (Sandhu S. Dalbir, 2018)

Pasien yang dapat menjadi kandidat pada terapi pembedahan antara lain pasien yang tidak berespon terhadap penggunaan obat-obatan dan memiliki resiko terhadap efek samping terapi farmakologi, memiliki hasil endoskopi normal, disertai dengan pemeriksaan pH yang abnormal dengan pemberian dosis PPI yang maksimum, tidak memiliki kelainan motorik esofagus seperti akalasia esofagus dan tidak tertarik dengan terapi farmakologi. (Sandhu S. Dalbir, 2018)

C. GERD REFRAKTER

1. Defenisi dan Insidens

GERD refrakter adalah pasien yang tidak berespons terhadap terapi dengan penghambat pompa proton (PPI) dua kali sehari selama 4-8 minggu. Adanya perbedaan ini penting oleh karena individu dengan GERD refrakter ini harus menjalani endoskopi SCBA untuk mengeksklusi diagnosis penyakit ulkus peptik atau kanker dan mengidentifikasi adanya esofagitis. (Syam AF et.al, 2014)

Prevalensi GERD di Amerika Utara sekitar 18,1%- 27,8% sedangkan di Amerika Selatan sekitar 23%. Prevalensi lebih rendah ditemukan di kawasan Asia Timur yaitu berkisar 2,5%-7,8%. Penelitian di Iran menunjukkan bahwa prevalensi GERD mengalami peningkatan sekitar 6,3% menjadi 18,3%. Penelitian di Jakarta menunjukkan prevalensi GERD berkisar 32,4%. Georgios P. Karamoli di London mengemukakan bahwa sekitar 40% pasien GERD mengeluhkan kurang berespon terhadap PPI. (Hapsari F et.al 2016; Karamanolis P. Giorgious, 2013)

2. Etiologi

Penyebab dari GERD refrakter antara lain kurangnya ketaatan penderita dalam pengobatan. Namun jika dengan dosis maksimal pengobatan gejala GERD menetap, maka perlu dipikirkan beberapa penyakit dengan gejala mirip GERD seperti kelainan esofagus dan kelainan fungsional gastrointestinal. (Chen Xia, 2018)

Pengobatan GERD dengan dosis maksimal namun tidak berespon terhadap pengobatan perlu dipikirkan beberapa kelainan, Beberapa kelainan yang memiliki etiologi GERD refrakter antara lain (Nabi Zaheer et.al, 2019)

2.1 Kelainan fungsional Gastrointestinal

Kelainan fungsional gastrointestinal didefenisikan sebagai nyeri retrosternal tanpa ada kelainan organik yang mendasari. Nyeri retrosternal ini dialami selama sedikitnya 3 bulan tanpa disertai kelainan organik akibat motorik esofagus dan pengukuran pH dalam batas normal.

Kelainan fungsional gastrointestinal ini dapat disebabkan oleh adanya stress psikologis, namun hal ini masih sangat kontroversi dimana pada beberapa penelitian bahwa pengobatan dengan modifikasi gaya hidup dapat menurunkan gejala GERD

2.2 Akalasia Esofagus

Akalasia esofagus merupakan kelainan motilitas esofagus yang ditandai oleh aperistaltis, peningkatan tekanan spinkter esofagus bagian bawah dan ketidakmampuan spinkter esofagus bagian bawah untuk berelaksasi. Pasien umumnya mengeluhkan disfagi makanan padat maupun cair, regurgitasi dan heartburn. Gejala heartburn inilah yang sering diketahui sebagai gejala GERD yang tidak berespon terhadap pengobatan. (Naik Rishi D et.al, 2020)

2.3 Esofagitis akibat obat

Esofagitis akibat obat merupakan esofagitis berupa ulserasi yang terjadi akibat penggunaan obat-obatan tertentu. Kelainan ini disebutkan lebih dari 1000 kasus pada tahun 1995. Jenis obat-obat yang dapat menyebabkan kelainan ini antara lain penggunaan antibiotik, warfarin, Non Steroid Anti Inflammation Drugs (NSAID), dan asam askorbat. Keluhan utama dapat berupa odinofagia, heartburn dan disfagi yang sering dihubungkan dengan keluhan GERD. (Santos et.al, 2017)

2.4 Esofagitis Eosinofilik

2.4.1 Defenisi

Esofagitis eosinofilik merupakan inflamasi alergi pada jaringan esofagus yang secara klinis ditandai dengan adanya gejala refluks, gangguan pencernaan, disfagia, nyeri perut kronis dengan kekambuhan sporadic, mual dan muntah. Keadaan ini ditandai dengan adanya infiltrasi eosinofil pada mukosa esofagus, dimana pada pemeriksaan histopatologis ditunjukkan adanya infiltrasi eosinofil lebih dari 15 per lapangan pandang besar ($>15/HPF$). (Foroutan M et.al 2010)

2.4.2 Epidemiologi

Kasus pertama esofagitis eosinofilik ditemukan pada tahun 1978, dengan insidens 1:10.000 pada anak yang sering salah didiagnosis sebagai esofagitis kronik. Penelitian di Amerika Serikat menunjukkan prevalensi sekitar 57 per 100.000 penduduk (Steven Clayton et.al 2018). Sebuah penelitian di Spanyol pada tahun 2005-2011 menunjukkan insidens rata-rata 6,37/100.000 orang dan prevalensi 44,6/100.000 (Ellisa Gomes et.al, 2018).

Esofagitis eosinofilik lebih sering ditemukan pada ras Kaukasian, dengan frekuensi lebih sering pada pria dibandingkan pada wanita (3 : 1) dengan rerata usia sekitar 20 sampai 40 tahun. Pada penelitian di Spanyol rata-rata usia yang sering terdiagnosis yaitu antara 30 – 50 tahun pada dewasa dan pada anak 5,4 – 9,6 tahun. (Ellisa Gomes et.al, 2018; Plaz J.F et.al, 2014)

Dalam beberapa penelitian, prevalensi esofagitis eosinofilik ditemukan paling tinggi di benua Eropa dan Amerika Utara, sedangkan prevalensi terendah ditemukan di negara-negara bagian Timur. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh karena faktor lingkungan dan sistem kekebalan tubuh. Kejadian esofagitis eosinofilik ditemukan pada daerah yang jarang penduduk ataupun daerah pedesaan dengan kepadatan penduduk yang rendah. Hal ini dapat diakibatkan oleh faktor lingkungan, polusi dan tumbuh-tumbuhan. Angka kejadian esofagitis eosinofilik juga

bervariasi tergantung pada iklim dan lebih sering ditemukan pada musim panas.

2.4.3 Etiologi

Etiologi esofagitis eosinofilik sepenuhnya belum diketahui secara pasti, namun kelainan inflamasi pada esofagus ini sering dihubungkan dengan adanya penyakit atopi. Penelitian Kelly dkk menunjukkan adanya hubungan antara antigen makanan dengan esofagitis eosinofilik, dengan dasar imunologi, sekunder terhadap reaksi hipersensitivitas lambat atau respon hipersensitivitas yang dimediasi oleh sel. Variasi genetik *Thymic Stromal Lymphopoietin* (TSLP) dan *Calpain 14* (CAPN14) sebagai penyebab esofagitis eosinofilik masih belum jelas. (Ellisa Gomes et.al, 2018; Juniarti Sri Herawati et.al 2017)

Adanya faktor genetik terhadap prevalensi esofagitis eosinofilik dibuktikan oleh Patel dan Falchuk. Hampir 10% dari orang tua pasien memiliki riwayat striktur esofagus dan sekitar 8% biopsi terbukti esofagitis eosinofilik. (Kamath et.al, 2006)

Teori hygiene disebutkan ternyata memiliki peran penting terhadap terjadinya esofagitis eosinofilik. Dikatakan bahwa faktor lingkungan seperti gaya hidup dapat memicu kondisi alergi. Sebagai contoh penggunaan hormone, antibiotik, sistem pengolahan makanan, dan polusi udara dan

air dapat mencetuskan timbulnya esofagitis eosinofilik. (Ellisa Gomes et.al, 2018; Juniarti Sri Herawati et.al 2017)

2.4.4 Patofisiologi dan Patogenesis

Dalam keadaan normal, traktus gastrointestinal merupakan organ non-hemopoetik yang mengandung eosinofil, dimana mayoritas terdapat pada lamina propria. Pathogenesis esofagitis eosinofilik masih belum jelas. Namun terdapat beberapa penelitian yang mencoba membahas pathogenesis esofagitis eosinofilik.

Alergen yang terpapar pada mukosa esofagus mengaktifkan sel mast yang akan melepaskan histamine, *platelet activating factors* dan eosinofil chemotactic factor yang akan mengaktifkan eosinofil. Selanjutnya eosinofil akan diaktifkan, melepaskan protein kationik toxic dan peroksidase yang langsung merusak mukosa dan dinding usus. Eosinofil juga mengandung interleukin (IL) seperti IL-3 dan IL-5 yang menimbulkan peradangan jaringan. Pembentukan cincin esofagus berhubungan dengan histamin yang mengaktifkan asetilkolin menyebabkan kontraksi muskularis mukosa esofagus. Cincin ini mungkin sementara dan reversible, meskipun kontraksi terus menerus dari serat otot, hipertropi dan penebalan lapisan otot dari mukosa dapat berkontribusi membentuk scar permanen. Straumann dkk, menyatakan perbedaan eosinofil subpopulasi dengan membandingkan ekspresi protein proinflamasi dan eosinofil jaringan di

berbagai bagian traktus gastrointestinal. Eosinofil dan interleukin diukur dalam jaringan esofagus dan usus serta eosinofil darah dari penderita eosinofilik esofagitis dan kontrol. Penderita eosinofilik esofagitis menunjukkan bukti kuat aktivasi eosinofil dengan peningkatan CD-25, IL-5 dan IL-13. (Kamath BM et.al 2006)

Antigen dari makanan menginduksi sel Th2 yang melepaskan IL-5 dan IL-13, dimana masing-masingnya mengaktifkan eosinofil dan sel epitel esofagus. IL-13 menginduksi sel epitel untuk menghasilkan eotaxin-3 (suatu chemoattractant eosinofil dan activating factor) dan down-regulate fillagrin. IL-5 dan eotaxin-3 mengaktifkan eosinofil untuk melepaskan Major Basic Protein (MBP) dan Eosinofil-derived Neurotoxin (EDN), yang masing-masingnya mengaktifkan sel mast dan sel dendritik, aktivasi sel mast berperan untuk terjadinya fibrosis. Eosinofil juga memproduksi *Transforming Growth Factor β* (TGF- β), mengaktifkan sel-sel epitel dan menyebabkan hiperplasia, fibrosis, dan dismotilitas. Berkurangnya produksi fillagrin dapat menghambat fungsi barier esofagus dan mempertahankan proses ini dengan penyerapan antigen makanan lokal. Variasi genetik yang mempengaruhi ekspresi dari pengaturan molekul-molekul ini dapat berperan adanya risiko eosinofilik esofagitis. (Rothenberg ME et.al 2009)

2.4.5 Gejala Klinis

Diagnosis penderita esofagitis eosinofilik didasarkan pada anamnesis, pemeriksaan fisis dan pemeriksaan penunjang. Berdasarkan anamnesis, penderita mengeluhkan gejala klinis mirip dengan GERD. Gejala klinis yang sering dialami berupa heartburn (20% penderita), impaksi makanan dan nyeri dada. Selain itu gejala lain yang dialami seperti mual, muntah, regurgitasi, hematemesis, dismotilitas esofagus, disfagia dan pada anak dapat menyebabkan gagal tumbuh. Gejala disfagi umumnya dialami tiap hari, atau mual kronik, namun dapat pula mengalami disfagi episode jarang. Pada lebih dari 50% penderita dapat memiliki gejala klinis tambahan seperti asma, rinitis ataupun dermatitis atopi serta lebih 50% pasien memiliki orang tua dengan riwayat alergi. (Claudia Cristina et.al 2011; Ellisa Gomes et.al, 2018; Juniarti Sri Herawati et.al 2017; Rothenberg ME, 2009)

Tabel 2. Karakteristik esofagitis eosinofilik (Herawati Sri et.al, 2017)

Gejala Klinis
Mirip gejala GERD
Mual, muntah, regurgitasi
Nyeri dada dan nyeri epigastrium
Disfagi
Gejala pada anak dan dewasa berbeda
Gejala yang dialami sering intermitten
Berhubungan dengan gejala atopi
Asma dan bronkospasme
Eksema dan dermatitis atopi
Rinitis alergi
Terdapat riwayat atopi dalam keluarga (35%-45%)

Tabel 3. Perbedaan karakteristik esofagitis eosinofilik dan GERD

(Herawati Sri et.al, 2017)

Esofagitis Eosinofilik	GERD
1. Gejala yang dialami intermitten	1. Gejala persisten
2. pH normal	2. pH abnormal
3. tidak berespon terhadap penghambat asam	3. Berespon terhadap penghambat asam
4. jumlah eosinofil >15 LPB	4. Jumlah eosinofil 1-5 LPB

2.4.6 Diagnosis

Diagnosis penderita esofagitis eosinofilik didasarkan pada anamnesis berupa gejala klinis yang dialami penderita, pemeriksaan fisis dan pemeriksaan penunjang.

Pemeriksaan radiologis pada penderita esofagitis eosinofilik dapat memperlihatkan hasil yang normal. Namun gambaran lain yang didapatkan dapat berupa penyempitan esofagus akibat penebalan dinding esofagus ataupun striktur esofagus. (Juniarti Sri Herawati et.al 2017; Yusri Diame et.al 2013)

Pemeriksaan endoskopi pada penderita esofagitis eosinofilik menunjukkan adanya gambaran klasik berupa *feline esofagus*, *corrugated esofagus*, *ringed esofagus*, atau *concentric mucosal esofagus*. Esofagus dapat menyempit dengan atau tanpa gambaran stenosis esofagus. (Juniarti Sri Herawati et.al 2017; Yusri Diame et.al 2013)

Perubahan struktural esofagus yang terkait dengan esofagitis eosinofilik termasuk cincin esofagus tetap (bergelombang atau trakealisasi) yang merupakan temuan prototipikal. Cincin-cincin ini bisa bersifat sementara, disebut 'felinisation'. Penyempitan sering terjadi sebagai akibat dari peradangan kronis dan fibrosis. Di esofagus 'kaliber kecil', lumen tampak menyempit difus; ini sulit untuk diharga secara endoskopi, tetapi dapat ditunjukkan dengan menggunakan kontras walet. Kerut-kerut akhir, plak putih atau eksudat sering terjadi. Temuan yang lebih subtil adalah penurunan pola vaskular normal dan edema akibat kongesti mukosa. 'Mukosa kertas Crêpe' menggambarkan kecenderungan mukosa esofagus untuk membelah dengan lewatnya endoskopi. (Bahgat et.al 2015)

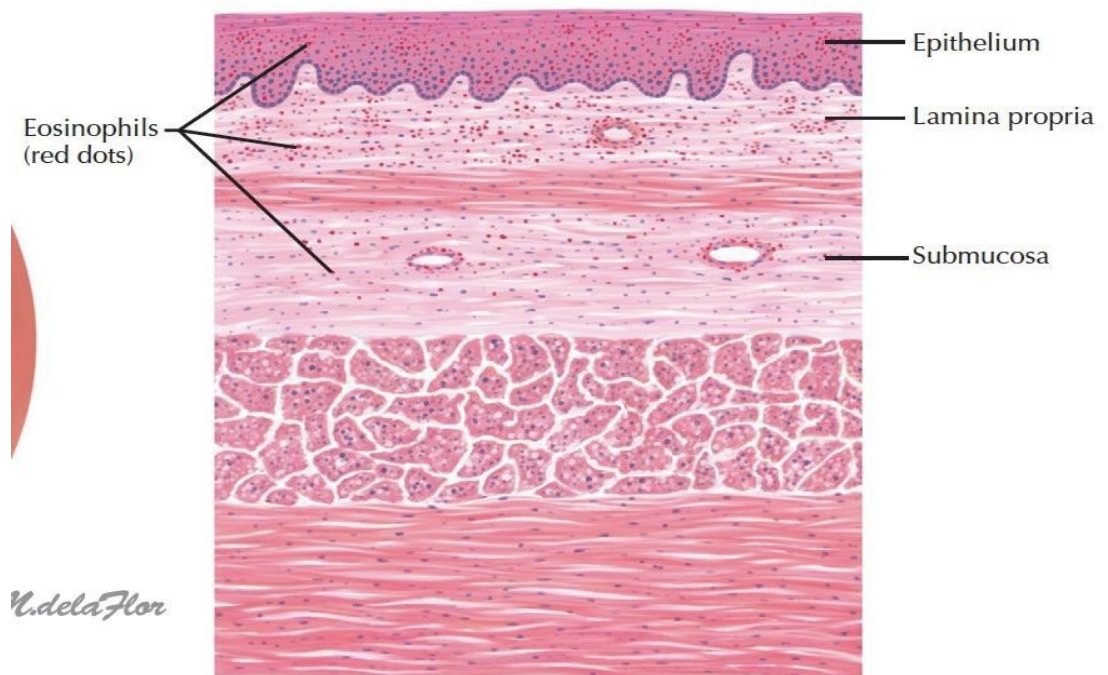
Ada dua jenis temuan endoskopi. Anak-anak lebih cenderung menunjukkan esofagus yang tampak normal atau plak dan edema, sedangkan orang dewasa menunjukkan cincin dan striktur. Ciri-ciri awal

esofagitis eosinofilik terjadi akibat peradangan akut (alir, plak, dan edema), sedangkan ciri-ciri selanjutnya menunjukkan fibrosis (cincin, striktur, dan penyempitan), yang terjadi dengan peradangan yang lebih lama. Mereka hadir secara berbeda karena keterlambatan diagnosis yang sering terlihat pada orang dewasa, yang menghasilkan lebih banyak penyakit fibrostenosis daripada penyakit radang yang ditemukan pada anak-anak. (Bahgat et.al 2015)

Adanya peningkatan jumlah eosinofil pada epitel esofagus ataupun mukosa esofagus merupakan tanda histologi esofagitis eosinofilik, dimana didapatkan jumlah eosinofil lebih dari 15 eosinofil per lapangan pandang besar. Hal ini memiliki sensitifitas 100% dan spesifitas 96% dalam menegakkan diagnosis esofagitis eosinofilik. Meskipun beberapa pasien menunjukkan jumlah eosinofil yang rendah dalam mukosa esofagus. Selain itu gambaran lain yang ditemukan adanya gambaran mikroabses atau aggregasi eosinofil, dan hipeplasia sel basal dapat membantu menegakkan diagnosis esofagitis eosinofilik. Peningkatan jumlah sel-sel inflamasi seperti limfosit, sel mast, dan basofil juga dapat meningkat pada celah epithelial mukosa esofagus. (Furuta GT et.al 2015)

Di Negara barat, eosinofil perifer dan total IgE dapat meningkat sekitar 10%-50% dan 60%-70% pada penderita esofagitis eosinofilik.

Namun penelitian di Jepang menunjukkan peningkatan eosinofil perifer sekitar 10%-30% sedangkan peningkatan kadar IgE sekitar 50%-80%. Peningkatan kadar eosinofil dalam darah ini dapat digunakan sebagai monitor keadaan esofagitis pada beberapa kelompok pasien karena dapat menunjukkan kondisi atopi penderita. (Yasuhiko Abe et.al 2017)



Gambar 5. Gambaran Histologis Esofagitis Eosinofilik (Floch, 2010)

2.4.7 Tatalaksana

Tujuan utama penanganan esofagitis eosinofilik antara lain adalah memperbaiki gejala yang ada dan memperbaiki kualitas hidup penderita. Selain itu perbaikan gejala diharapkan dapat memperbaiki mukosa

esofagus yang rusak. Gejala esofagitis eosinofilik dihubungkan dengan disfagi, impaksi makanan dan menyebabkan penurunan kualitas hidup penderita. Selain itu perbaikan gejala esofagitis eosinofilik dapat ditunjukkan dengan perbaikan hasil pemeriksaan eosinofil pada biopsi esofagus dan pemeriksaan endoskopi penderita. (Matthew Greenhart et.al, 2013; Amir Mari et.al 2018, Floch 2010)

Pilihan utama terapi pada penderita esofagitis eosinofilik dapat berupa eliminasi jenis makanan tertentu pada penderita, penggunaan steroid oral dan supresi asam, maupun kombinasi keduanya. (Matthew Greenhart et.al, 2013; Amir Mari et.al 2018)

Terapi farmakologi yang digunakan berupa steroid oral di samping pemberian supresi asam (pemberian PPI) selama 8 minggu. Terapi ini merupakan terapi awal pada penderita dewasa. Efisiensi penggunaan terapi ini terlihat dengan adanya perbaikan pada gejala penderita dan disertai dengan perbaikan gambaran histologis biopsi esofagus. Steroid oral ini bekerja dengan meningkatkan apoptosis eosinofil, dan menghambat sitokin yang dapat memicu aktivasi eosinofil. (Matthew Greenhart et.al, 2013; Amir Mari et.al 2018)

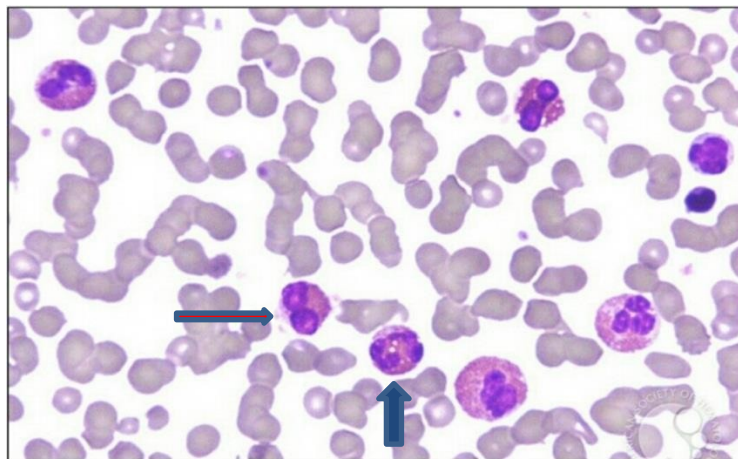
Tabel 4. Dosis PPI yng digunakan untuk terapi yaitu (Syam AF et.al 2014)

Jenis PPI	Dosis Tunggal	Dosis Ganda
1. Omeprazole	20 mg	20 mg 2 kali sehari
2. Pantoprazole	40 mg	40 mg 2 kali sehari
3. Lansoprazole	30 mg	30 mg 2 kali sehari
4. Esomeprazole	40 mg	40 mg 2 kali sehari
5. Rabeprazole	20 mg	20 mg 2 kali sehari

Steroid oral yang sering digunakan antara lain Budesonide suspensi dan Fluticasone propionate inhaler. Dosis Budesonide berupa 1 mg dikonsumsi 2 kali sehari selama 8 minggu, sedangkan dosis Fluticasone propionate inhaler 880 µg frekuensi 2 kali sehari selama 6-8 minggu. Penderita kemudian dianjurkan untuk menghindari makan ataupun minum selama 30 menit. Terapi ini dapat digunakan dalam jangka waktu yang panjang namun optimalisasi terapi ini masih belum diketahui secara pasti. Terdapat efek samping berupa candidiasis oral dan esofagus pada sekitar 5%-26% penderita. (Matthew Greenhart et.al, 2013; Amir Mari et.al 2018)

D. EOSINOFIL DAN EOSINOFILIA

Eosinofil merupakan jenis leukosit mirip dengan neutrofil kecuali granula sitoplasmanya lebih kasar, lebih berwarna merah tua, jarang dijumpai lebih dari 3 lobus inti. Sel ini pertama kali ditemukan oleh Paul Erlich pada tahun 1879 dengan karakteristik karakteristik granula eosinofil yang memiliki afinitas tinggi terhadap asam pada pewarnaan eosin. Sel ini berukuran diameter 12-17 μm dan umumnya memiliki nucleus bilobus (terkadang dengan tiga lobus atau lebih). (Bell A, et.al 2009)



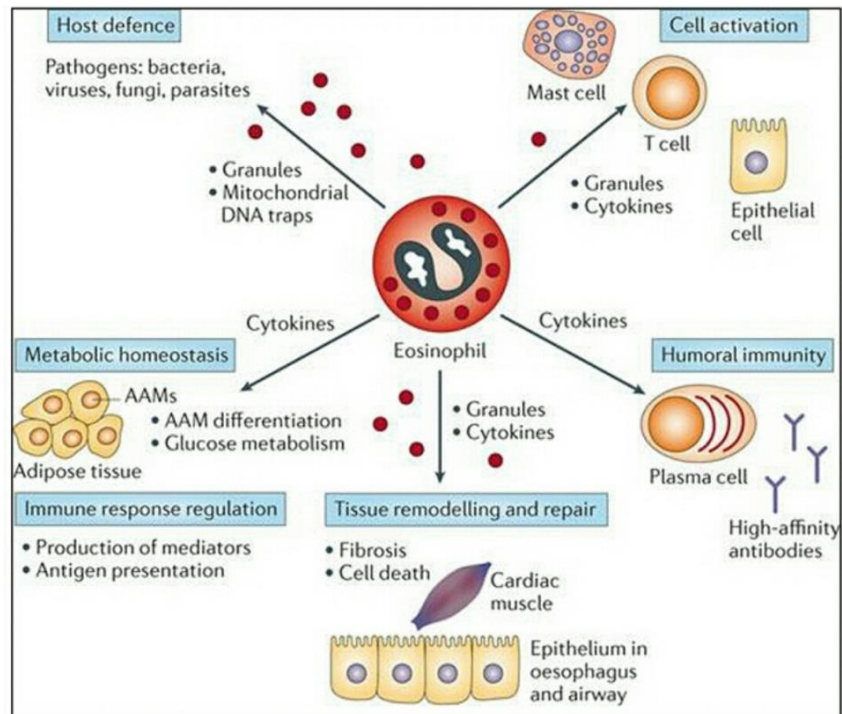
Gambar 6. Morfologi eosinofil pada pemeriksaan darah tepi (Bell et.al 2009)

Eosinofil dibentuk dalam sumsum tulang belakang dalam waktu 3-6 bulan sebelum memasuki peredaran darah dengan masa transit dalam darah perifer sekitar 8 jam. Namun eosinofil dalam sumsum tulang belakang dapat dilepaskan ke dalam darah perifer saat dibutuhkan. Sel ini juga dapat memasuki jaringan tubuh seperti esofagus, bronkus, dan kulit dengan

bermigrasi melalui endotel jaringan dan bertahan selama 8 sampai 12 hari dan dapat kembali ke sirkulasi darah dan sumsum tulang. Eosinofil dapat bermigrasi melalui sel endotel menuju jaringan atau lokasi inflamasi. (Bell A, et.al 2009)

Darah tepi orang dewasa normal mengandung 1-5% eosinofil dengan jumlah absolut 40-550/ μ l. Nilai ini dapat meningkat pada kondisi seperti infeksi parasite, keadaan alergi seperti asma, urtikaria, keganasan, dan penyakit kolagen. Keadaan inilah yang disebut sebagai eosinofilia. Eosinofilia dibagi menjadi ringan (jumlah eosinofil absolut 500-1.500/ μ l), sedang (jumlah eosinofil absolut 1.500-5.000/ μ l), dan berat/massif (jumlah eosinofil absolut >5.000/ μ l). (Gotlib J, 2012 ; Santosh Komdekar et.al 2018)

Eosinofil memiliki berbagai fungsi seperti: keduanya merupakan sel yang motil, berespon terhadap agen kemotaksis spesifik dan memfagositosis serta membunuh mikroorganisme. Eosinofil lebih lambat dalam ingesti dan membunuh bakteri dibandingkan netrofil, namun lebih aktif dalam metabolisme. Eosinofil juga berperan dalam reaksi hipersensitivitas tipe cepat dan sebagai *Antigen Presenting Cells* (APC). (SN Wickramasinghe, 2011)



Gambar 7. Fungsi Eosinofil (Zini G et.al 2011)

Eosinofilia pada darah perifer jarang melebihi 1500/ μ l pada rhinitis alergi, rhinitis non-alergi, bahkan asma walaupun terjadi infiltrasi eosinofil pada saluran pernafasan. Infiltrasi selektif eosinofil ke dalam jaringan alergi disebabkan oleh tingginya IL-5, CCR3 (CD193) yang mengikat kemokin, molekul adhesi P selektin dan molekul adhesi sel vaskular. Mekanisme patogenesis utama pada asma yaitu kerusakan pada epitel saluran pernafasan yang disebabkan oleh eosinofil sehingga menyebabkan inflamasi bronkial dan kerusakan jaringan. (Zini G, et.al 2011; Mejia, et.al 2012)

```

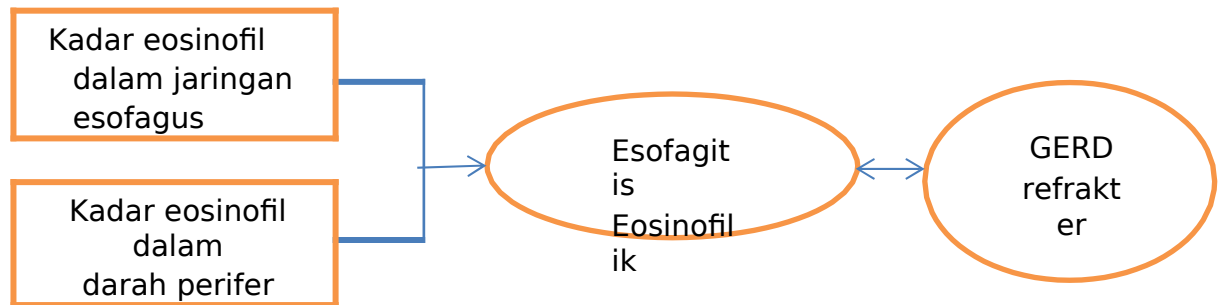
graph TD
    A1([infeksi]) --> D[Peningkatan sel-sel inflamasi eosinofil, neutrofil]
    A2([Infestasi parasit]) --> D
    A3[alergi] --> D
    A4([Kelainan metabolik]) --> D
    A5([keganasan]) --> D
    D --> B[Peningkatan eosinofil]
    B --> C1[jaringan]
    B --> C2[darah]
    C1 --> E1[Esofagus]
    E1 --> F1[Fibrosis esofagus  
Disfungsi esofagus]
    F1 --> G1[disfagia]
    G1 --> H1[GERD]
    C2 --> E2[eosinofilia]
    E2 --> F2[Hipereosinofilik syndrome]
    F2 --> G2[Urtikaria, batuk, demam]
    G2 --> I[Tidak berespon terhadap PPI]
    H1 --> I
    I --> J[GERD Refrakter]
    J --> K1[NON REFLUKS  
Esofagitis eosinofilik  
Esofagitis karena obat  
Zolinger Syndrome]
    J --> K2[REFLUKS  
GERD non asam  
Fungsional heartburn]

```

Gambar 8. Kerangka Teori

- REFLUKS
- GERD non asam
- Fungsional heartburn

F. KERANGKA KONSEP



Gambar 9. Kerangka Konsep

Keterangan :



Variabel bebas



Variabel tergantung