

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Paru merupakan organ dasar sistem pernapasan dimana fungsinya adalah sebagai pertukaran gas dari lingkungan ke dalam aliran darah.¹ Untuk mengetahui fungsi paru seseorang apakah normal atau tidak, maka harus dilakukan pemeriksaan faal paru. Pemeriksaan ini dapat dilakukan dengan menggunakan alat bernama spirometer, body plethysmography, atau *impulse oscillometry* (IOS).^{2,3} Pemeriksaan spirometri dapat mengukur volume paru statik dan dinamik seseorang, dan dapat mengukur dengan tepat parameter tertentu seperti kapasitas vital (VC), volume ekspirasi paksa dalam detik pertama (FEV1), Kapasitas Vital Paksa (FVC) dan *peak expiratory flow* (PEF). Spirometer tidak dapat membuat diagnosis spesifik namun dapat menentukan adanya gangguan obstruktif dan restriktif serta dapat memberi perkiraan derajat kelainan.³

Penyakit paru obstruksi berasal dari penyempitan saluran udara, dimana ciri khas dari penyakit ini adalah penurunan FEV1/FVC. Termasuk dalam gangguan paru obstruksi adalah penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), bronkiektasis, asma, *small airway disease*, dan obstruksi saluran napas atas. Sebaliknya diagnosis penyakit paru restriksi didasarkan pada temuan FEV1/FVC normal dan penurunan VC sebagai akibat dari Kapasitas Total Paru (TLC) menurun. Adapun penyakit yang dapat menyebabkan gangguan paru restriksi adalah fibrosis interstisial, edema si pleura, penyakit neuromuskular, dan kelainan berat pada kavum toraks



dan abdomen.^{2,3} Selain penyakit tersebut, faktor genetik, usia, lingkungan, dan merokok juga berinteraksi menentukan kecepatan penurunan fungsi paru.³ Beberapa penelitian dewasa ini menghubungkan antara penyakit sistem respirasi dengan *Gastroesophageal Reflux Disease* (GERD).^{3,4}

Gastroesophageal Reflux Disease merupakan penyakit kompleks dengan gejala heterogen dan dasar patogenesis yang beragam.⁵ *Gastroesophageal Reflux Disease* adalah suatu kondisi dimana esofagus mengalami iritasi dan inflamasi akibat dari aliran balik cairan gaster ke dalam esofagus.⁶ *Gastroesophageal reflux disease* dapat menimbulkan gejala khas seperti *heartburn* (rasa terbakar di dada yang kadang disertai rasa nyeri dan pedih) serta gejala-gejala lain seperti regurgitasi (rasa asam dan pahit di lidah), nyeri epigastrium, disfagia, dan odinofagia.^{6,7} GERD selain menyebabkan gejala esofagus, juga dapat menyebabkan gejala ekstraesofagus (EOS) seperti batuk kronis, asma, erosi gigi, laringitis, nyeri dada non kardiak, fibrosis paru, dan penyakit paru lainnya.^{7,8,9}

Prevalensi GERD meningkat sekitar 4% setiap tahun dan tercatat jumlah kunjungan ke dokter akibat GERD mencapai 5.6 juta per tahun. Sepuluh persen hingga 20% orang dewasa di negara Barat, dan 5% di Asia mengalami gejala GERD setidaknya sekali seminggu.¹⁰ Prevalensi GERD di Asia, termasuk Indonesia, secara umum mengalami peningkatan dalam beberapa tahun terakhir. Hal ini disebabkan oleh karena adanya perubahan gaya hidup yang meningkatkan risiko seseorang terkena GERD, seperti merokok dan obesitas.^{6,10}



Manifestasi paru sebagai konsekuensi potensial dari EOS telah lama iskan.¹¹ Hipotesis ini didasarkan dari riwayat pasien asma atau batuk

kronis terutama nokturnal, yang selalu mengalami refluks gastroesofageal sebelum terjadinya serangan.⁹ Mekanisme terjadinya manifestasi EOS yang berkembang saat ini antara lain 1) kontak langsung refluks yang mengalami aspirasi pada saluran napas bagian atas dan 2) Refleks vago-vagal yang dipicu oleh asidifikasi pada bagian distal esophagus dan mikroaspirasi.⁶ Mikroaspirasi asam lambung ke dalam saluran pernapasan dan parenkim paru dapat menyebabkan terjadinya inflamasi kronis atau mencetuskan eksaserbasi, sedangkan refleks esofagus-bronkial yang dimediasi oleh vagal berperan dalam menyebabkan atau memperburuk konstriksi bronkus. Kondisi tersebut yang berlangsung berulang dan kronis akan menyebabkan penurunan fungsi paru baik berupa obstruksi, restriksi, atau campuran.^{12,13} Penelitian yang dilakukan oleh Nazemiyeh dkk, membandingkan fungsi paru antara penderita GERD dan non-GERD, memperoleh hasil berupa penurunan rasio FEV1/FVC dan resistensi saluran napas yang signifikan pada pasien GERD.¹⁴

Berdasarkan pemaparan tersebut, maka penelitian yang akan dilakukan adalah untuk mengetahui hubungan antara GERD dengan gangguan fungsi paru restriksi pada pasien di Poli Gastroenterohepatolgi RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo.

I.2 Perumusan Masalah



Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut: Bagaimana hubungan antara GERD dengan fungsi paru restriksi.

I.3 Tujuan Penelitian

I.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan antara GERD dengan gangguan fungsi paru restriksi.

I.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk menilai hubungan antara GERD dengan parameter VC
2. Untuk menilai hubungan antara GERD dengan parameter FEV1
3. Untuk menilai hubungan antara GERD dengan parameter FVC
4. Untuk menilai hubungan antara GERD dengan parameter FEV1/FVC

I.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai hubungan antara GERD dengan gangguan fungsi paru restriksi dan dapat dijadikan sebagai data untuk penelitian selanjutnya bagi pengembangan ilmu pengetahuan medis, terutama di bidang Ilmu Penyakit Dalam.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Fungsi Paru

Fungsi utama paru adalah untuk proses respirasi. Respirasi terdiri dari tiga tahap yaitu ventilasi, difusi, dan perfusi. Ventilasi merupakan peristiwa keluar masuknya udara dari dan ke dalam paru.¹¹ Difusi adalah proses perpindahan gas antara alveolus sebagai unit fungsional terkecil paru dan darah. Proses ini mencakup perpindahan oksigen (O_2) dari alveolus ke dalam darah dan karbon dioksida (CO_2) dari darah ke dalam alveolus. Perfusi adalah proses pengangkutan O_2 dari pembuluh kapiler paru ke jaringan dan CO_2 dari jaringan ke pembuluh kapiler paru. Ketiga tahapan ini berjalan secara efisien untuk dapat mencukupi kebutuhan jaringan.^{15,16}

Ventilasi dilakukan secara mekanis dengan mengubah secara bergantian arah gradien tekanan untuk aliran udara antara atmosfer dan alveolus melalui ekspansi dan rekoil siklik paru. Ketika tekanan intra-alveolus berkurang akibat ekspansi paru selama inspirasi, udara mengalir masuk ke paru dari tekanan atmosfer yang lebih tinggi. Ketika tekanan intra-alveolus meningkat akibat rekoil paru selama ekspirasi, udara mengalir keluar paru menuju tekanan atmosfer yang lebih rendah. Kontraksi dan relaksasi bergantian otot-otot inspirasi (terutama diafragma) secara tidak langsung menimbulkan inflasi dan deflasi periodik paru

secara siklis mengembangkan dan mengempiskan rongga toraks, dengan paru pasif mengikuti gerakan tersebut akibat adanya daya rekat (tension) cairan intrapleura dan gradien tekanan transmural melintasi dinding



paru yang terbentuk karena tekanan intrapleura menjadi subatmosfer dan karenanya lebih rendah daripada tekanan intra-alveolus. Semakin besar gradien antara alveolus dan atmosfer di kedua arah, semakin besar laju aliran udara, karena udara mengalir hingga tekanan intra-alveolus seimbang dengan tekanan atmosfer. Selain berbanding lurus dengan gradien tekanan, laju aliran udara juga berbanding terbalik dengan resistensi saluran napas. Karena resistensi saluran napas, yang bergantung pada kaliber saluran napas penghantar, normalnya sangat rendah, laju aliran udara biasanya bergantung pada gradien tekanan antara alveolus dan atmosfer.^{3,17}

II.1.1 Volume dan Kapasitas Paru

Aspek kuantitatif penting dari fungsi pernapasan adalah perubahan volume paru-paru saat inspirasi dan ekspirasi serta volume absolut udara yang ditampung paru-paru pada berbagai waktu selama siklus pernapasan. Untuk tujuan kuantifikasi dan perbandingan, volume total gas di paru-paru dihitung secara konvensional dan terbagi lagi menjadi kompartemen (volume) dan kombinasi dua atau lebih volume (kapasitas).¹⁸

Perubahan volume paru yang terjadi selama bernapas dapat diukur dengan menggunakan beberapa alat, dan salah satunya alat spirometer. Pemeriksaan spirometri dapat mengukur faal paru statis maupun dinamis. Spirometer tradisional basah terdiri atas drum/tong berisi udara yang mengapung dalam ruang berisi air.



seseorang menghirup dan menghembuskan udara dari dan ke dalam drum uatu selang yang menghubungkan mulut dengan wadah udara, drum naik

turun dalam wadah air. Naik-turunnya drum ini dapat direkam sebagai spirogram, yang dikalibrasikan terhadap perubahan volume paru. Pena merekam inspirasi sebagai defleksi ke atas dan ekspirasi sebagai defleksi ke bawah. Saat ini, spirometer yang terkomputerisasi telah menggantikan spirometer basah, tetapi prinsip volume paru dan kapasitas paru yang ditentukan oleh spirometer basah tetap sama.^{2,17,18}

Faal paru statis yaitu volume udara pada keadaan statis yang tidak terkait dengan dimensi waktu, terdiri atas: *Tidal volume* (TV), *Inspiratory reserve volume* (IRV), *Expiratory reserve volume* (ERV), *Residual volume* (RV), *Inspiratory capacity* (IC), *Functional residual capacity* (FRC), *Vital capacity* (VC), *Forced vital capacity* (FVC), dan *Total lung capacity* (TLC). Faal paru dinamik terdiri atas: *Forced expiratory volume* (FEV_T), *Forced expiratory flow*₂₀₀₋₁₂₀₀ ($FEF_{200-1200}$), *Forced expiratory flow*_{25%-75%} ($FEF_{25\%-75\%}$), *Peak expiratory flow rate* (PEFR), dan *Maksimal voluntary ventilation* (MVV).^{3,18}

Parameter faal paru statis dapat dapat didefinisikan sebagai berikut:^{2,17,18}

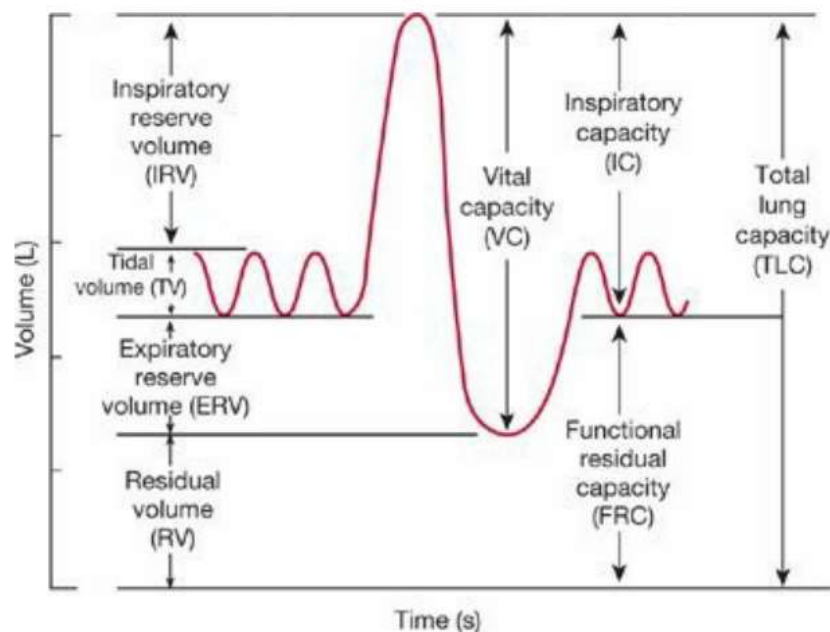
- a. Volume tidal (TV): Volume udara yang masuk atau keluar paru selama satu kali bernapas. Nilai rerata pada kondisi istirahat = 500 mL.
- b. Volume cadangan inspirasi (IRV): Volume udara tambahan yang dapat secara maksimal dihirup di atas volume tidal istirahat. VCI dicapai oleh kontraksi maksimal diafragma, otot interkostalis eksternal, dan otot inspirasi tambahan. Nilai rerata = 3000 mL.



apasitas inspirasi (IC): Volume udara maksimal yang dapat dihirup pada akhir ekspirasi tenang normal ($IC = IRV + TV$). Nilai rerata = 3500 mL.

- d. Volume cadangan ekspirasi (ERV): Volume udara tambahan yang dapat secara aktif dikeluarkan dengan mengontraksikan secara maksimal otot-otot ekspirasi melebihi udara yang secara normal dihembuskan secara pasif pada akhir volume tidal istirahat. Nilai rerata = 1000 mL.
- e. Volume residu (RV): Volume udara minimal yang tertinggal di paru bahkan setelah ekspirasi maksimal. Nilai rerata = 1200 mL. Volume residu tidak dapat diukur secara langsung dengan spirometer karena volume udara ini tidak keluar dan masuk paru. Volume ini dapat ditentukan secara tidak langsung melalui teknik pengenceran gas yang melibatkan inspirasi sejumlah gas penjejak yang tidak berbahaya misalnya helium.
- f. Kapasitas residu fungsional (FRC): Volume udara di paru pada akhirnya ekspirasi pasif normal ($FRC = ERV + RV$). Nilai rerata = 2200 mL.
- g. Kapasitas vital (VC): Volume udara maksimal yang dapat dikeluarkan dalam satu kali bernapas setelah inspirasi maksimal. Subjek pertama-tama melakukan inspirasi maksimal lalu ekspirasi maksimal ($VC = IRV + TV + ERV$). VC mencerminkan perubahan volume maksimal yang dapat terjadi pada paru. Uji ini jarang digunakan karena kontraksi otot maksimal yang terlibat melelahkan, tetapi berguna untuk memastikan kapasitas fungsional paru. Nilai rerata = 4500 mL.
- h. Kapasitas paru total (TLC): Volume udara maksimal yang dapat ditampung oleh paru ($TLC = VC + RV$). Nilai rerata = 5700 mL.





Gambar 1. Hasil spirografi dewasa muda yang sehat

Parameter faal paru statis didefinisikan sebagai berikut:^{1,3,16}

- Forced vital capacity (FVC)* adalah volume gas yang dapat dikeluarkan dengan sekuat-kuatnya dan secepat cepatnya setelah suatu inspirasi maksimal.
- Forced expiratory volume (FEV_T)* adalah volume gas yang dikeluarkan selama interval waktu yang ditentukan, diukur pada saat melaksanakan pengukuran forced vital capacity/ FVC. Interval dapat 0.5 , 1 , 2, atau 3 detik sehingga diperoleh FEV_{0.5} ; FEV_{1.0}; FEV_{2.0} dan FEV_{3.0}. *Forced expiratory volume (FEV₁)* yaitu jumlah udara yang dapat dikeluarkan sebanyak-banyaknya dalam 1 detik pertama pada waktu ekspirasi maksimal setelah inspirasi maksimal. Biasanya FEV₁ berkisar 80% dari VC; yaitu, dalam keadaan normal 80% udara yang dapat dihembuskan secara paksa



dari paru yang telah mengembang maksimal dapat dihembuskan dalam satu detik. Pengukuran ini menunjukkan laju aliran udara paru maksimal yang dapat dicapai.

- c. *Forced expiratory flow*₂₀₀₋₁₂₀₀ (FEF₂₀₀₋₁₂₀₀) adalah flow rate/ rata-rata untuk jumlah liter gas yang dikeluarkan setelah 200 ml gas yang pertama, diukur saat melaksanakan manuver *forced expiratory volume* dan disebut juga sebagai *maximal expiratory flow rate* (MEFR₂₀₀₋₁₂₀₀).
- d. *Forced expiratory flow*_{25%-75%} (FEF_{25%-75%}) adalah flow rate rata-rata pada saat pertengahan *forced expiratory volume* dan disebut juga sebagai *maximal mid-flow rate* (MMFR). Nilai FEF_{25-75%} yang menurun menunjukkan adanya tahanan yang meningkat pada saluran napas kecil (diameter kurang dari 2 mm).
- e. *Peak expiratory flow rate* (PEFR) adalah *flow rate* maksimal yang dapat dicapai selama manuver FEV. PEFR atau Arus Puncak Ekspirasi (APE) yang menurun menunjukkan adanya tahanan jalan napas yang meningkat. Hasil ini kurang akurat, sehingga harus dikombinasi dengan pemeriksaan yang lain.
- f. *Maximal voluntary ventilation* (MVV) atau yang disebut juga dengan *Maximal Breathing Capacity* (MBC) adalah volume maksimal yang dihirup selama 1 menit dengan usaha/ *voluntary effort*. Tes MVV ini merupakan tes yang sederhana yang dapat menunjukkan total efek dari sifat mekanik paru dan dinding toraks. Pada obstruksi dan restriksi didapatkan penurunan dari FVC dan MVV. Pada gangguan restriksi, VC dan MVV menurun dalam persentase



yang hampir sama. Sedangkan pada gangguan obstruksi didapatkan penurunan MVV yang lebih jelas daripada VC.

- g. Rasio FEV1/FVC adalah volume ekspirasi paksa dalam 1 detik cepat sebagai presentase dari kapasitas vital paksa. Hasil volume udara ekspirasi pasien pada 1 detik sebagai persentase dari volume total dari udara pada saat ekspirasi. Rasio FEV1/FVC dijumlahkan dengan menggunakan nilai FEV1 terbesar dan nilai FVC terbesar walaupun FEV1 dan FVC tidak dihasilkan dalam satu jalur.

II.1.2 Disfungsi Respirasi

Terdapat dua kategori umum disfungsi respirasi yang menyebabkan kelainan hasil spirometri yaitu penyakit paru obstruktif dan penyakit paru restriktif. Penyakit lain yang mempengaruhi fungsi pernapasan mencakup (1) penyakit yang mengganggu difusi O₂ dan CO₂ menembus membran paru; (2) berkurangnya ventilasi akibat kegagalan mekanis, seperti pada penyakit neuromuskular yang mengenai otot pernapasan; (3) kurang adekuatnya aliran darah paru; atau (4) ketidakseimbangan ventilasi/perfusi berupa ketidaksesuaian darah dan udara sehingga tidak terjadi pertukaran gas yang efisien. Sebagian penyakit paru sebenarnya adalah campuran dari berbagai jenis gangguan fungsional. Untuk menentukan kelainan yang terjadi, pemeriksaan foto sinar X, analisa gas darah, dan uji untuk mengukur kapasitas difusi membran kapiler alveolus (DLCO) juga



n.^{3,17}

Pola obstruksi berasal dari penyempitan bagian mana pun dari saluran udara, mulai dari saluran napas atas hingga saluran pernapasan bagian atas bronkiolus, dengan diameter kurang dari 2 mm, yang mengakibatkan pengurangan aliran udara maksimal sehubungan dengan volume maksimal. Pola restriktif disebabkan oleh penyakit paru-paru, dinding dada, rongga pleura, atau alat pernapasan neuromuskular yang mengurangi volume paru-paru, khususnya TLC, dan kapasitas vital. Kombinasi pola obstruktif-restriktif (campuran) dihasilkan dari proses patologis yang mereduksi volume paru, kapasitas vital, dan aliran udara, yang juga termasuk unsur penyempitan saluran napas.^{2,18}

II.1.2.1 Penyakit Paru Obstruktif

Ciri khas dari penyakit paru obstruktif pada pemeriksaan spirometri adalah penurunan FEV1/VC%. Perubahan volume paru-paru biasanya menyertai temuan abnormal pada spirometri, namun, pengukuran volume paru bukanlah keharusan dalam menegakkan adanya obstruksi.¹⁸ Termasuk dalam gangguan paru obstruktif adalah penyakit paru obstruktif kronik (bronkitis kronis dan emfisema), bronkiektasis, asma, *Small airway disease*, dan obstruksi saluran napas atas.^{2,3,18}

II.1.2.2 Penyakit Paru Restriktif

Penyakit paru restriktif secara khas terjadi pada beberapa kelompok kelainan termasuk: (1) kelainan primer pada parenkim paru yang menyebabkan hilangnya jaringan fungsional (misalnya proses pengisian alveolar, seperti pneumonia, tumor, atelektasis, atau fibrosis); (2) operasi pengangkatan jaringan paru (misalnya lobektomi); (3) penyakit konstiksi pada pleura dan dinding



dada (misalnya fibrosis pleura yang luas, efusi pleura yang besar atau massa pleura, kyphoscoliosis, obesitas; dan (4) penyakit neuromuskular, terutama penyakit yang menyebabkan penurunan kekuatan pernapasan (misalnya, gangguan pada sumsum tulang belakang, saraf tepi, sambungan neuromuskular, dan otot).^{2,17,18}

Diagnosis restriksi didasarkan pada temuan FEV1/FVC normal dan penurunan VC sebagai akibat dari TLC menurun. Sedangkan TLC umumnya berkurang pada sebagian besar kelainan yang menghasilkan pola restriktif, nilai FRC biasanya tetap pada kelainan yang ditandai dengan penurunan kekuatan pernapasan (misalnya gangguan neuromuskular) dan berkurang pada penyakit lainnya. Pada kelainan neuromuskular, ERV menurun karena hilangnya kekuatan ekspirasi, sehingga RV sering meningkat. Pada tipe restriktif lainnya gangguan RV biasanya berkurang.^{3,18}

II.1.2.1 Penyakit Paru Campuran

Serangkaian tes fungsi paru terkadang menunjukkan pola obstruksi dan pola restriksi yang muncul bersamaan. Pola ini dikenal dengan penyakit paru campuran. Umumnya, gangguan ini ditandai dengan penurunan FEV1/FVC (menunjukkan penyakit saluran napas obstruktif) serta penurunan VC dan TLC (menunjukkan penyakit restriktif). Sejumlah kelainan yang dapat menunjukkan pola ini yaitu sarkoidosis dan fibrosis interstisial yang berat, karena penyakit parenkim menyebabkan restriksi dan penyempitan saluran udara oleh fibrosis organ di



. Penyakit paru campuran juga dapat terjadi sebagai akibat dari penyakit kompleks, dimana terdapat lebih dari satu penyebab misalnya, pneumonia

lobar atau efusi pleura besar yang terjadi pada pasien dengan bronkitis kronis atau emfisema yang mendasarinya.^{17,18}

II. 2 *Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)*

II.2.1 Definisi GERD

Gastroesophageal reflux disease adalah kondisi yang terjadi akibat refluks isi lambung ke dalam esofagus, orofaring, dan/atau saluran pernapasan menyebabkan gejala yang mengganggu dan/atau komplikasi.⁶ Cairan lambung dengan berbagai kandungannya yang mengalami refluks dapat menimbulkan gejala khas seperti heartburn (rasa terbakar di dada yang kadang disertai rasa nyeri dan pedih) serta gejala-gejala lain seperti regurgitasi (rasa asam dan pahit di lidah), nyeri epigastrium, disfagia, dan odinofagia.^{6,10,19}

Berdasarkan hasil pemeriksaan endoskopi saluran cerna bagian atas dan pemeriksaan histopatologi, GERD terbagi menjadi 3 fenotip berbeda, yaitu esofagitis erosif (EE), nonerosive reflux disease (NERD), dan Barrett's esophagus (BE). Esofagitis erosif ditandai adanya erosi atau ulserasi pada mukosa esofagus dan memiliki derajat keparahan berdasarkan klasifikasi Los Angeles (LA) menjadi A-D yang disesuaikan dengan panjang, lokasi, dan tingkat keparahan sirkumferensial dari kerusakan mukosa di esofagus.⁶

II.2.2 Epidemiologi GERD



Prevalensi GERD di seluruh dunia bervariasi, diestimasikan 8%–33%, dan semua usia dan jenis kelamin baik pria maupun wanita.^{5,6} Jumlah

penderita paling tinggi ditemukan di Amerika Latin dan paling rendah ditemukan di Asia Timur. Dalam 1 dekade terakhir, terjadi peningkatan sebesar 78%. Peningkatan prevalensi GERD diduga berhubungan dengan proses penuaan dan akibat adanya perubahan gaya hidup seperti merokok dan obesitas.^{5,6,7,10}

Berbagai studi prevalensi GERD di Indonesia menunjukkan hasil yang bervariasi. Studi oleh Syam dkk yang dipublikasikan pada tahun 2017 dengan menggunakan survei daring yang melibatkan 2.045 responden menunjukkan 57,6% populasi memenuhi kriteria pada GerdQ. Studi lain mengenai prevalensi GERD di kalangan praktisi medis melibatkan 515 dokter menunjukkan prevalensi sebesar 27,4%. Darnindro dkk melakukan penelitian (dipublikasikan pada tahun 2018) pada pasien dispepsia dengan menggunakan GerdQ dan hasilnya menunjukkan prevalensi GERD yang lebih tinggi yaitu 49% dengan prevalensi pada kelompok lanjut usia sebesar 44%.⁶

Prevalensi GERD berdasarkan fenotipnya mengungkapkan bahwa NERD adalah jenis yang paling banyak ditemukan yaitu sebanyak 60-70%, kemudian EE sebanyak 30% dan BE sebanyak 6-12%.⁶

II.2.3 Faktor Risiko dan Patofisiologi GERD

Etiologi GERD bersifat multifaktorial.^{6,7,20} Sejak GERD pertama kali dijelaskan pada tahun 1879 oleh Heinrich Quincke, ilmu mengenai patofisiologi GERD perlahan-lahan berkembang dan berevolusi.¹⁰ Secara garis besar GERD

adi sebagai akibat dari (1) gangguan pada mekanisme normal antirefluksiungsi dan proses relaksasi transien LES yang terletak di *esophagogastric*



junction (EGJ), (2) gangguan proses fisiologis (pembentukan kantung asam, gangguan bersihan peristalsis esofagus, peningkatan tekanan intragastrik, dan peningkatan gradien tekanan abdominotorakal) serta (3) hipersensitivitas viseral. Infeksi *Helicobacter pylori*, disbiosis lambung, serta refluks duodenogastrik juga berperan pada terjadinya GERD.⁶

Faktor faktor yang saat ini diketahui berkontribusi terhadap patofisiologi GERD meliputi:^{6,10,20,21}

1. Gangguan fungsi *Lower Esophageal Sphincter* (LES) dan *Transient Lower Esophageal Sphincter Relaxations* (TLESRs)
2. Pembentukan kantung asam (*acid pocket*)
3. Hernia Hiatal
4. Gangguan pertahanan mukosa melawan refluks asam
5. Disfungsi peristaltik esofagus
6. Hipersensitivitas esofagus (viseral)
7. Infeksi *Helicobacter Pylori*
8. Disbiosis microbiota lambung
9. Refluks duodenogastrik (*Bile Reflux*)

Esofagitis dapat terjadi sebagai akibat dari refluks kandungan lambung ke dalam esofagus apabila: 1) terjadi kontak dalam waktu yang cukup lama antara bahan refluksat dengan mukosa esophagus, 2) terjadi penurunan resistensi jaringan mukosa esofagus, walaupun waktu kontak antara bahan refluksat dengan esofagus up lama, 3) terjadi gangguan sensitivitas terhadap rangsangan isi lambung,



yang disebabkan oleh adanya modulasi persepsi neural esofageal baik sentral maupun perifer.^{6,7,10}

Esofagitis berkembang ketika cairan lambung yang direflukskan memicu pelepasan sitokin dan kemokin yang memicu sel inflamasi dan mungkin berkontribusi terhadap terjadinya gejala. Kontributor lainnya terhadap gejala GERD adalah termasuk penurunan produksi saliva, pengosongan lambung yang tertunda, dan hipersensitivitas esofagus. Dengan demikian, GERD tidak lagi dapat dikatakan sebagai penyakit tunggal, tetapi satu dengan beberapa presentasi fenotipik dan pertimbangan diagnostik yang berbeda.¹⁹

Tabel 1. Faktor Risiko GERD⁶

Hubungan Kuat	Hubungan Lemah
Riwayat keluarga heartburn atau GERD (3 kali lipat berisiko mengalami gejala yang serupa)	Obat-obatan yang mengurangi tonus LES (nitrat, penyekat kanal kalsium, agonis alfa/beta, teofilin, antikolinergik)
Peningkatan risiko sesuai dengan usia	Stres psikologis
Hernia hiatal (penurunan fungsi dari gastroesophageal junction dan gangguan bersihan esofagus)	Asma (GERD asimtomatik banyak ditemukan pada penderita asma yang tidak terkontrol)
Obesitas	Obat Anti-Inflamasi Non-Steroidal (OAINS), kemungkinan berkontribusi pada kejadian esofagitis/striktur
Kehamilan (progesteron memicu relaksasi LES)	Alkohol (>7 minuman per minggu meningkatkan risiko) dan merokok
	Faktor makanan (bukti yang masih inkonklusif terkait jenis makanan, seperti makanan berlemak, kafein, minuman bersoda, jeruk, cokelat, dan makanan pedas)



faktor risiko terjadinya GERD antara lain obesitas, merokok, faktor diet, faktor psikologis, genetik, dan Diabetes. Obesitas berkontribusi pada tekanan intragastrik, peningkatan jumlah kejadian TLESRs,

dismotilitas esofagus, dan penurunan tekanan pada LES. Merokok selain dapat menyebabkan peningkatan sekresi asam lambung dan penurunan bikarbonat yang merupakan buffer asam lambung, juga menyebabkan penurunan tekanan LES dan berkontribusi pada kerusakan epitelium mukosa esofagus. Makanan tinggi lemak dan minuman bersoda menyebabkan perlambatan pengosongan lambung dan iritasi lambung, sedangkan kopi berperan pada penurunan tonus LES dan peningkatan asam lambung.⁶

Faktor psikologis, seperti depresi dan kecemasan meningkatkan risiko gejala GERD persisten melalui hipersensitivitas visceral. Faktor genetik berkontribusi pada patofisiologi GERD hingga komplikasi terkait GERD seperti BE dan adenokarsinoma esofagus. Pada ibu hamil, peningkatan hormon progesteron dan metabolitnya menurunkan tonus dan motilitas LES, perlambatan pengosongan lambung, serta merupakan efek dari obat-obatan tertentu seperti antiemetik. Pada diabetes melitus, neuropati perifer berakibat pada disfungsi saraf otonom dalam saluran pencernaan sehingga terjadi penurunan tonus LES.⁶

II.2.4 Diagnosis GERD

Tidak ada standar baku emas untuk diagnosis GERD. Diagnosis didasarkan pada kombinasi dari manifestasi klinis, evaluasi endoskopi mukosa esofagus, monitoring PH 24 jam, dan respons terhadap intervensi terapeutik.^{19,20}



II.2.4.1 Manifestasi Klinis

GERD memiliki gejala esofageal dan ekstraesofageal. Gejala klasik esofageal dan paling umum dari GERD adalah heartburn dan regurgitasi. Heartburn dijelaskan sebagai sensasi terbakar di daerah substernal naik dari epigastrium ke atas menuju leher, yang terkadang disertai dengan rasa nyeri dan perih. Regurgitasi adalah kembalinya isi lambung ke atas menuju mulut, sering disertai dengan rasa asam atau pahit.^{6,10,15,19,22} Meskipun heartburn dan regurgitasi adalah gejala utama GERD, asal mula gejala tersebut tidak sama, dan pendekatan diagnostik serta tatalaksana bervariasi tergantung pada gejala yang mendominasi. Nyeri dada yang tidak dapat dibedakan dari nyeri akibat penyakit jantung, dapat muncul bersamaan dengan heartburn dan regurgitasi atau muncul sebagai satu-satunya gejala GERD.^{10,19}

Manifestasi ekstraesofagus dari GERD dapat mencakup gejala laring dan paru seperti suara serak, tenggorokan gatal, dan batuk kronis serta kondisi seperti laringitis, faringitis, erosi gigi, sinusitis, fibrosis paru idiopatik, dan otitis media berulang.^{6,10,19,20} Asma terinduksi refluks dan pneumonia aspirasi juga merupakan gejala ekstraesofagus dari GERD.²¹ Penelitian lainnya menyimpulkan bahwa GERD juga dapat memperburuk asma. Manifestasi ekstraesofagus ini menantang bagi pasien dan dokter untuk mengkategorikan penyebabnya, meskipun mungkin diakibatkan oleh GERD, gejala tersebut dapat juga disebabkan oleh penyebab lainnya. Bahkan pada pasien dengan GERD, sulit untuk menetapkan diagnosis

gejala ekstraesofagus tersebut.¹⁹



II.2.4.2 Kuis GERD (GERDQ)

GERD Questionnaire (GERDQ) adalah kuesioner diagnostik berbasis gejala yang bermanfaat untuk penegakkan diagnosis GERD, serta dapat membantu mengukur respons GERD terhadap terapi. Dalam sebuah penelitian menunjukkan bahwa sekitar 80% subjek yang mengisi GerdQ dengan skor ≥ 8 poin menunjukkan hasil positif pada salah satu pemeriksaan baik endoskopi saluran cerna bagian atas, pH-metri, atau tes pemberian PPI.⁶

Tabel 3. GERDQ⁶

Cobalah mengingat apa yang anda rasakan dalam 7 hari terakhir					
Beri tanda centang (v) hanya pada satu tempat untuk setiap pertanyaan dan hitunglah poin GERD-Q anda dengan menjumlahkan poin pada setiap pertanyaan					
No.	Pertanyaan	Frekuensi skor (poin) untuk gejala			
		0 hari	1 hari	2-3 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 naiknya isi lambung ke arah tenggorokan/mulut Anda (<i>regurgitasi</i>)?	0	1	2	3
3.	Seberapa sering Anda mengalami nyeri ulu hati?	3	2	1	0
4.	Seberapa sering Anda mengalami mual?	3	2	1	0
5.	Seberapa sering Anda mengalami kesulitan tidur malam oleh karena rasa terbakar di dada (<i>heartburn</i>) dan/atau naiknya isi lambung?	0	1	2	3
6.	Seberapa sering Anda meminum obat tambahan untuk rasa terbakar di dada (<i>heartburn</i>) dan/atau naiknya isi lambung (<i>regurgitasi</i>), selain yang diberikan oleh dokter Anda? (seperti obat maag yang dijual bebas)	0	1	2	3
Hasil		Bila poin GerdQ Anda ≤ 7 , kemungkinan Anda tidak menderita GERD. Bila poin GerdQ Anda 8-18, kemungkinan anda menderita GERD			



II.2.4.3 Uji *Proton Pump Inhibitor (PPI Test)*

Heartburn dan regurgitasi merupakan gejala yang paling sensitif dan spesifik dari GERD. Tinjauan sistematis terdahulu menemukan sensitivitas heartburn dan regurgitasi untuk EE adalah 30%–76%, dan spesifisitasnya adalah 62%-96%. Konsensus dan pedoman menganjurkan percobaan terapi dengan *Proton Pump Inhibitor (PPI)* sebagai tes diagnostik pada pasien dengan gejala tipikal seperti heartburn dan regurgitasi, dengan asumsi bahwa pasien yang merespon terhadap pemberian PPI menegaskan diagnosis GERD.^{6,19} Tes PPI dilakukan dengan memberikan PPI dosis ganda selama 1-2 minggu. Tes dikatakan positif apabila terjadi perbaikan klinis dari 50-75% dari gejala yang terjadi dalam 1 minggu dan gejala muncul kembali jika PPI dihentikan.^{6,7} Dewasa ini PPI test merupakan salah satu langkah yang dianjurkan dalam penatalaksanaan GERD pada layanan kesehatan lini pertama untuk pasien yang tidak disertai *alarm symptom* seperti BB menurun, anemia, hematemesis/melena, disfagia, odinofagia,, riwayat keluarga dengan kanker esophagus/lambung, serta usia lebih dari 40 tahun.⁷

II.2.4.4 Endoskopi Saluran Cerna Bagian Atas

Endoskopi saluran cerna bagian atas adalah tes objektif yang paling banyak digunakan untuk mengevaluasi mukosa esofagus. Untuk pasien dengan gejala GERD yang juga memiliki *alarm symptom* seperti disfagia, penurunan berat badan, perdarahan, muntah, dan/atau anemia, endoskopi harus dilakukan sesegera

^{6,10,19} Temuan endoskopi EE dan Barrett Esofagus spesifik untuk GERD.^{19,23}



II.3 Hubungan GERD dengan Gangguan Fungsi Paru

Esofagus dan trakea memiliki embrio yang sama dan keduanya di invasi oleh nervus vagus. Esofagus berjalan di belakang trakea dan spinkter esophagus atas terletak di belakang laring. Ada 3 peran utama dalam terjadinya penyakit paru akibat GERD yaitu 1) peningkatan tekanan negatif rongga toraks yang berhubungan dengan rongga abdomen selama inspirasi, yang mana dapat memicu inkompeten dari spinkter esophagus bawah, 2) karena peningkatan tekanan intrabdomen pada obesitas dan kehamilan, 3) penyakit muskular esophagus intrinsik seperti pada miopati dan skleroderma.⁸

Penyakit paru akibat GERD terjadi akibat dua mekanisme utama yaitu mekanisme refleks dan refluks. Mekanisme pertama yaitu refleks neural yang terjadi hanya terbatas pada spinkter esophagus bawah. Larutan asam pada esofagus distal menyebabkan refleks yang diperantarai nervus vagal, dapat menyebabkan terjadinya bronkokonstriksi.^{8,9,12,24} Ini juga memediasi pelepasan mediator pro inflamasi yang bertanggung jawab terhadap hiperresponsif dari saluran napas.^{12,24} Penelitian lain berpendapat bahwa inflamasi neurogenik dapat dipicu oleh aktivasi dari channel *Transient Receptor Potential* (TRP), yang mana mempersarafi esofagus dan saluran napas. Channel ini dapat diaktivasi oleh berbagai stimulus seperti refluks asam, dan memainkan peranan penting dalam inflamasi dan hiperrespon.⁸

Mekanisme kedua yaitu mekanisme langsung akibat refluks gastroduodenal asam, pepsin, asam empedu, dan enzim pankreas, masuk ke esofagus dan menyebabkan mikroaspirasi ke paru-paru dan saluran napas.^{12,24} Aspirasi isi



lambung tersebut dapat mengakibatkan rangsangan pada faring atau laring, akibatnya menimbulkan gejala ekstraesofagus seperti batuk, refleks trakea atau bronkial. Peradangan kronis akibat mikroasiparasi tersebut pada jaringan paru-paru dapat menyebabkan obstruksi jalan napas, pertukaran gas yang buruk, cedera paru-paru akut, dan sindrom gangguan pernapasan akut yang berat.^{8,9} Mekanisme ini akibatnya menyebabkan pembebasan sitokin proinflamasi dari sel T-helper tipe 2, yang menyebabkan peningkatan resistensi aliran udara dan peradangan. Bronkokonstriksi diinduksi oleh pengaruh langsung HCl ke dalam esophagus melalui reseptor muskarinik (M3), yang melepaskan asetilkolin. Hal ini berkontribusi terhadap peradangan saluran napas dan stimulasi kontraksi otot polos saluran napas. Infiltrat makrofag, neutrofil, eosinofil, dan limfosit terdeteksi secara histologis pada peradangan saluran napas akibat GERD.^{9,12,24}

