



Perkumpulan Gastroenterologi Indonesia
(PGI)

KONSENSUS NASIONAL PENATALAKSANAAN PENYAKIT REFLUKS GASTROESOFAGEAL (GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE/GERD) DI INDONESIA (REVISI 2022)

Editor:

Prof. Dr. dr. Dadang Makmun, SpPD, K-GEH, FACG
dr. Achmad Fauzi, SpPD, K-GEH
dr. Hasan Maulahela, SpPD, K-GEH
dr. Rabbinu Rangga Pribadi, SpPD, K-GEH



Perkumpulan Gastroenterologi Indonesia
(PGI)

KONSENSUS NASIONAL PENATALAKSANAAN PENYAKIT REFLUKS GASTROESOFAGEAL (*GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE/GERD*) DI INDONESIA (REVISI 2022)

Editor :

Prof. Dr. dr. Dadang Makmun, SpPD, K-GEH, FACC
dr. Achmad Fauzi, SpPD, K-GEH
dr. Hasan Maulahela, SpPD, K-GEH
dr. Rabbinu Rangga Pribadi, SpPD, K-GEH

**KONSENSUS NASIONAL PENATALAKSANAAN
PENYAKIT REFLUKS GASTROESOFAGEAL (GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE/GERD) DI
INDONESIA (REVISI 2022)**

Editor :

Prof. Dr. dr. Dadang Makmun, SpPD, K-GEH, FACC
dr. Achmad Fauzi, SpPD, K-GEH
dr. Hasan Maulahela, SpPD, K-GEH
dr. Rabbinu Rangga Pribadi, SpPD, K-GEH

Penasihat :

1. Prof. dr. Abdul Aziz Rani, SpPD, K-GEH
2. Prof. dr. Marcellus Simadibrata, SpPD, K-GEH, PhD, FACC, FASGE
3. Prof. Dr. dr. Murdani Abdullah, SpPD, K-GEH, FACC, FASGE
4. Prof. Dr. dr. Ari Fahrial Syam, MMB, SpPD, K-GEH, FACP, FACC

Ketua : Prof. Dr. dr. Dadang Makmun, SpPD, K-GEH, FACC
Sekretaris : dr. Achmad Fauzi, SpPD, K-GEH
Bendahara : dr. Hasan Maulahela, SpPD, K-GEH

Seksi Ilmiah :

1. Prof. Dr. dr. Dadang Makmun, SpPD, K-GEH, FACC
2. dr. Achmad Fauzi, SpPD, K-GEH
3. dr. Kaka Renaldi, SpPD, K-GEH
4. dr. Hasan Maulahela, SpPD, K-GEH
5. dr. Amanda Pitarini Utari, SpPD, K-GEH
6. dr. Rabbinu Rangga Pribadi, SpPD, K-GEH
7. dr. Saskia Aziza Nursyirwan, SpPD, K-GEH
8. dr. Virly Nanda Muzellina, SpPD, K-GEH
9. dr. Muhammad Firhat Idrus, SpPD

Seksi Acara :

1. dr. Achmad Fauzi, SpPD, K-GEH
2. dr. Hasan Maulahela, SpPD, K-GEH
3. dr. Rabbinu Rangga Pribadi, SpPD, K-GEH
4. dr. Muhammad Firhat Idrus, SpPD

Seksi Publikasi

& Dokumentasi: dr. Muhammad Firhat Idrus, SpPD

Sekretariat:

1. dr. Ayu Suciah Khaerani
2. Maryam, SKM

15cm x 23cm
vi + 72 Halaman

ISBN No. 978-602-17913-0-1

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

Dilarang memperbanyak, mencetak, dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini dengan cara dan bentuk apapun tanpa seizin penulis dan penerbit

Diterbitkan oleh:

PIP INTERNA

Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam
Jl. Diponegoro 71 Jakarta Pusat 10430
Telp.: 021-3193775 Faks.: 021-31903776
Email: pipfkui@yahoo.com
Website: www.internapublishing.com

September 2022

SAMBUTAN KETUA PENGURUS BESAR PERKUMPULAN GASTROENTEROLOGI INDONESIA (PB PGI)

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarokatuh.

Puji dan syukur kami panjatkan ke hadirat Allah SWT, atas berkah, rahmat dan karunia-Nya sehingga revisi Konsensus Nasional Penatalaksanaan Penyakit Refluks Gastroesofageal/ *Gastroesophageal Reflux Disease* (GERD) di Indonesia tahun 2022 dapat diterbitkan.

Dewasa ini, kasus GERD semakin sering ditemui dalam praktik sehari-hari. Jumlah kasus GERD refrakter dan komplikasi GERD seperti *Barrett's esophagus* dan adenokarsinoma esofagus juga semakin bertambah. Oleh karena itu, penegakan diagnosis dan penatalaksanaan GERD perlu dilakukan dengan cermat.

Kemajuan teknologi diagnostik seperti pH-metri 24 jam *multichannel intraluminal impedance*, manometri resolusi tinggi, dan ketersediaan modalitas terapi medikamentosa serta endoskopi terapeutik seperti ablasi radiofrekuensi, fundoplikasi transoral, dan *anti-reflux mucosectomy* (ARMS) diharapkan dapat meningkatkan kualitas penatalaksanaan GERD. Namun di sisi lain, kemampuan para dokter dan ketersediaan modalitas tersebut di Indonesia tidak merata.

Berdasarkan kondisi tersebut, Pengurus Besar Perkumpulan Gastroenterologi Indonesia (PB PGI) menilai perlu dilakukan revisi terhadap Konsensus Nasional Penatalaksanaan Penyakit Refluks Gastroesofageal di Indonesia sebelumnya pada tahun 2019, dengan harapan dapat membantu para sejawat dalam melakukan penatalaksanaan kasus GERD dengan berbekal pemahaman patogenesis, penegakan diagnosis, hingga penatalaksanaan

yang sesuai dengan kemajuan perkembangan ilmu dan teknologi kedokteran.

Dalam kesempatan ini, Pengurus Besar Perkumpulan Gastroenterologi Indonesia mengucapkan terima kasih kepada PT. Kalbe Farma yang telah membantu sepenuhnya terselenggaranya upaya penyusunan revisi konsensus ini. Kami berharap konsensus ini bermanfaat bagi para sejawat dokter sebagai dasar penatalaksanaan kasus GERD di seluruh Indonesia.

Jakarta, September 2022

Pengurus Besar Perkumpulan Gastroenterologi Indonesia

Prof. Dr. dr. Dadang Makmun, SpPD-KGEH, FACC

Ketua



DAFTAR ISI

SAMBUTAN KETUA PENGURUS BESAR
PERKUMPULAN GASTROENTEROLOGI INDONESIA (PB PGI) iii
DAFTAR ISI..... v

PENYAKIT REFLUKS *GASTROESOPHAGEAL* *GASTROESOPHAGEAL*
REFLUX DISEASE (GERD)

PENDAHULUAN..... 1
METODOLOGI PENYUSUNAN KONSENSUS2
EPIDEMIOLOGI GERD3
DIAGNOSIS GERD 7

1. Definisi GERD..... 7
2. Faktor Risiko dan Patofisiologi GERD.....8

a. Gangguan fungsi LES dan *transient lower esophageal sphincter*
relaxations (TLESRs).....13
b. Pembentukan kantung asam (*acid pocket*)..... 14
c. Hernia hiatal..... 14
d. Gangguan pertahanan mukosa melawan refluks asam15
e. Disfungsi peristaltik esofagus15
f. Hipersensitivitas esofagus (viseral).....16
g. Infeksi *Helicobacter pylori*16
h. Disbiosis mikrobiota lambung18
i. Refluks duodenogastrik (*bile reflux*).....18
j. Patofisiologi terjadinya manifestasi ekstraesofageal19

3. Manifestasi Klinis GERD.....19
4. Kuesioner GERD (GerdQ).....21
5. Uji Penghambat Pompa Proton (*PPI Test*).....23
6. Endoskopi Saluran Cerna Bagian Atas23
7. Pemeriksaan Penunjang Lainnya25

a.Esofagografi Barium25
b. Manometri Resolusi Tinggi Esofagus.....25
c. Pemeriksaan Histopatologi27
d. Pemeriksaan pH-metri dan Impedansi Esofagus Secara
Ambulatorik (*Reflux Monitoring*)..... 27

TATALAKSANA GERD30

1. Terapi Non-Farmakologis.....30

2. Terapi Farmakologis34

 a. Penghambat Pompa Proton (PPI).....34

 b. Antagonis Reseptor Histamin-2 (H2RA).....40

 c. *Potassium-Competitive Acid Blocker* (P-CAB).....41

 d. Baclofen.....42

 e. Prokinetik.....43

 f. Sukralfat44

 g. Alginat.....45

 h. Rebamipide45

3. Tatalaksana Mekanikal Endoskopi dan Pembedahan Anti-Refluks46

KRINING DAN TATALAKSANA INFEKSI *HELICOBACTER PYLORI* 49

GERD REFRAKTER50

MANIFESTASI EKSTRAESOFAGEAL GERD52

KOMPLIKASI GERD53

1. Striktur Peptik53

2. *Barrett’s Esophagus* (BE) dan Adenokarsinoma Esofagus.....54

3. Ulkus Peptikum dan Perdarahan Saluran Cerna Bagian Atas.....55

DAFTAR PUSTAKA 57

PESERTA KONSENSUS NASIONAL PENATALAKSANAAN GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE (GERD) DI INDONESIA (REVISI 2022) 67

PENYAKIT REFLUKS GASTROESOFAGEAL

GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

(GERD)

PENDAHULUAN

Penyakit refluks gastroesofageal atau *gastroesophageal reflux disease* (GERD) adalah kondisi yang terjadi akibat refluks isi lambung ke dalam esofagus, orofaring, dan/atau saluran pernapasan menyebabkan gejala yang mengganggu dan/atau komplikasi.¹ GERD merupakan penyakit yang banyak ditemukan pada praktik sehari-hari bahkan di layanan kesehatan primer.² Prevalensi GERD saat ini diperkirakan sebesar 8-33% dan mengalami peningkatan setiap tahunnya.^{3,4} Di sisi lain, angka komplikasi akibat GERD mengalami peningkatan setiap tahun.^{5,6} GERD menyebabkan penurunan kualitas hidup serta memperlihatkan peningkatan morbiditas dan mortalitas pada pasien yang telah memiliki komplikasi.^{4,7}

Dewasa ini terdapat perkembangan pemahaman para dokter terhadap manifestasi klinis GERD yang beragam, yang diikuti dengan kemajuan di bidang teknologi kedokteran untuk menunjang upaya diagnostik serta tatalaksana GERD. Penghambat pompa proton (PPI) masih menjadi pilihan pertama untuk tatalaksana GERD, namun beberapa studi terbaru menunjukkan perlunya kewaspadaan para klinisi terhadap keamanan penggunaan PPI jangka panjang atau pemberian PPI yang berlebihan.² GERD refrakter masih menjadi tantangan di dalam praktik klinis, disamping semakin meningkat dan beragamnya komplikasi GERD.⁸

Pengetahuan para dokter mengenai GERD serta ketersediaan sarana penunjang diagnostik dan terapeutik di Indonesia dirasakan belum merata. Oleh karena itu, Pengurus Besar Perkumpulan

Gastroenterologi Indonesia (PB PGI) memandang perlu untuk merevisi Konsensus Nasional Penatalaksanaan GERD pada tahun 2022. Konsensus ini diharapkan menjadi pedoman tatalaksana GERD di Indonesia yang menyesuaikan dengan perkembangan pengetahuan dan teknologi kedokteran saat ini untuk menjawab berbagai tantangan klinis. Penyusunan konsensus ini telah mengacu pada berbagai konsensus serupa yang telah disusun dari berbagai pusat kesehatan di dunia, dan berdasarkan kedokteran berbasis bukti (*evidence-based medicine*).

METODOLOGI PENYUSUNAN KONSENSUS

Perkumpulan Gastroenterologi Indonesia (PGI) telah melakukan penelusuran literatur terkait epidemiologi, patogenesis, penegakan diagnosis, tatalaksana terkini, serta berbagai pedoman tatalaksana GERD yang diterbitkan oleh berbagai perkumpulan ahli gastroenterologi di dunia seperti *World Gastroenterology Organisation (WGO)*, *American College of Gastroenterology (ACG)*, *American Gastroenterological Association (AGA)*, *British Society of Gastroenterology (BSG)*, *European Society for Neurogastroenterology and Motility (ENMS)* dan *American Neurogastroenterology and Motility Society (ANMS)*, dan berbagai konsensus mengenai GERD di wilayah Asia-Pasifik termasuk negara-negara Asia Tenggara, Jepang, Korea, dan India. *Level of evidence* dan *grade of recommendation* dapat dilihat pada **Tabel 1** di bawah ini.

Tabel 1. Rangkuman <i>grade of recommendation</i> dan <i>level of evidence</i>	
Grade of recommendation	
Kuat	Rekomendasi saat ini bisa diaplikasikan pada mayoritas pasien dan sebagian besar kondisi GERD. Efek menguntungkan yang diharapkan lebih besar dari risiko yang ada.
Lemah	Rekomendasi terbaik dapat berbeda tergantung dari situasi, pasien atau nilai sosial yang dianut. Terdapat alternatif lain yang juga mungkin dapat diterapkan. Efek menguntungkan yang diharapkan mungkin masih lebih besar dibandingkan risiko yang ada.

Tabel 1. Rangkuman <i>grade of recommendation</i> dan <i>level of evidence</i>	
Level of evidence	
Kualitas Tinggi	Penelitian lanjutan hampir pasti tidak akan mengubah keyakinan dokter mengenai prediksi efek terkait pengobatan maupun aspek diagnostik. Bukti-bukti ilmiah yang ada berasal dari studi acak terkontrol tanpa keterbatasan yang signifikan, atau dari bukti kuat yang dihasilkan oleh studi observasional.
Kualitas Sedang	Penelitian lanjutan mungkin berdampak penting terhadap keyakinan dokter terkait prediksi efek pengobatan maupun aspek diagnostik dan dapat mengubah prediksi tersebut. Bukti-bukti ilmiah berasal dari studi acak terkontrol dengan keterbatasan yang signifikan (hasil studi tidak konsisten, metodologi yang kurang sahih) atau dari bukti sangat kuat yang dihasilkan oleh studi observasional.
Kualitas Rendah	Penelitian lanjutan sangat mungkin berdampak penting terhadap keyakinan dokter terkait prediksi efek pengobatan maupun aspek diagnostik dan dapat mengubah prediksi tersebut. Bukti-bukti ilmiah yang ada berasal dari studi observasional yang memiliki minimal satu luaran bermakna, atau serial kasus atau studi acak terkontrol dengan keterbatasan metodologi, atau konsensus ahli atau berasal dari bukti tidak langsung.

Penyusunan konsensus ini dilakukan dengan metode Delphi termodifikasi berdasarkan *evidence-based medicine* dengan metode pencarian literatur secara sistematis. Pada metode ini, proses yang dilakukan antara lain (1) pemilihan anggota yang tergabung dalam tim penyusunan konsensus dan pembentukan konsep, (2) tinjauan literatur sistematis untuk mencari bukti-bukti ilmiah yang sesuai, (3) penilaian (*grading*) pada bukti ilmiah, serta (4) diskusi pengambilan keputusan hingga konsensus terbentuk.⁹

EPIDEMIOLOGI GERD

Pernyataan 1: Prevalensi GERD di dunia sebesar 8-33%, sedangkan di wilayah Asia Pasifik berkisar 3,1-25% pada seluruh kelompok usia dan jenis kelamin. Pada tahun 2019, diperkirakan terdapat 784 juta kasus GERD di dunia. Angka ini mengalami peningkatan setiap tahun, hingga mencapai 78% dalam 1 dekade terakhir.

Grade of recommendation : N/A.

Level of evidence : Kualitas tinggi.

Prevalensi GERD bervariasi mulai dari 18,1-27,8% di Amerika Utara, 23% di Amerika Selatan, 8,8-25,9% di Eropa, 11,6% di Australia, 8,7-33,1% di Timur Tengah, dan 10-30% di Asia. Jumlah penderita paling tinggi ditemukan di Amerika Latin, sedangkan paling rendah ditemukan di Asia Timur sekitar 2,5-7,8%.³

Angka ini mengalami peningkatan setiap tahun. Dalam 1 dekade terakhir, terjadi peningkatan sebesar 78%, dari 441 juta kasus pada tahun 1990 menjadi 784 juta kasus pada tahun 2019.¹⁰ Peningkatan prevalensi GERD diduga berhubungan dengan proses penuaan dan angka obesitas yang menjadi epidemi di dunia. Sebanyak 0,7% (95%CI 0,4-1,1) dari seluruh tahun hidup dengan disabilitas pada tahun 2017 diperkirakan akibat dari GERD.⁵

Pernyataan 2 : Prevalensi GERD di Indonesia bervariasi sekitar 9,35% pada populasi umum jika menggunakan kuesioner GERD (GerdQ). Studi pada kelompok pasien dispepsia yang menjalani pemeriksaan endoskopi saluran cerna bagian atas menunjukkan prevalensi GERD sebesar 53,8%.

Grade of recommendation : N/A.

Level of evidence : Kualitas sedang.

Berbagai studi prevalensi GERD di Indonesia menunjukkan hasil yang bervariasi. Studi yang dilakukan oleh Abdullah dkk yang dipublikasikan pada tahun 2016 terhadap 278 individu sehat di Depok, Jawa Barat dengan menggunakan *GERD questionnaire* (GerdQ) menunjukkan prevalensi GERD sebesar 9,35% dengan faktor risiko yang berhubungan, antara lain faktor pendidikan ($p=0,005$), status sosioekonomi rendah ($p=0,025$), dan perlambatan dari pengosongan lambung ($p=0,013$). Studi ini mendukung studi sebelumnya yang menunjukkan prevalensi GERD di Asia Tenggara sebesar 6,3-18,3%.¹¹

Studi lain oleh Syam dkk yang dipublikasikan pada tahun 2017 dengan menggunakan survei daring yang melibatkan 2.045 responden menunjukkan 57,6% populasi memenuhi kriteria pada kuesioner GERD (GerdQ) dengan 35,7% memiliki dampak yang besar

pada kehidupan sehari-hari.¹² Studi lain mengenai prevalensi GERD di kalangan praktisi medis melibatkan 515 dokter menunjukkan prevalensi sebesar 27,4% dengan 21% memiliki dampak rendah dan 6,4% memiliki dampak tinggi pada kehidupan sehari-hari.¹³

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%.¹⁴ Studi yang dilakukan oleh Miftahussurur dkk di Surabaya (area dengan prevalensi *Helicobacter pylori* rendah) pada populasi pasien dispepsia yang menjalani pemeriksaan endoskopi saluran cerna bagian atas menunjukkan prevalensi GERD sebesar 53,8%. Sebanyak 89,3% dari populasi ini memperlihatkan esofagitis derajat ringan (*LA classification A*).¹⁵

Insidensi GERD meningkat seiring dengan peningkatan usia. Risiko komplikasi seperti BE juga meningkat seiring peningkatan usia karena peningkatan frekuensi dan durasi dari GERD. Penggunaan terapi untuk menangani gejala lebih banyak pada kelompok usia >50 tahun dibandingkan usia <50 tahun (22% vs 9%). Mekanisme yang mendasari peningkatan risiko GERD pada usia lanjut, antara lain kelemahan dan gangguan motilitas esofagus, penurunan sekresi saliva dan bikarbonat, penurunan tekanan LES, kelemahan diafragma, peningkatan insidensi hernia hiatal, komorbiditas (seperti penyakit Parkinson dan diabetes melitus), dan penggunaan berbagai obat-obatan (nitrat, antagonis kalsium, teofilin, dan antidepresan).¹⁶

Studi yang dilakukan oleh Yamasaki, dkk. dalam durasi 11 tahun terakhir dengan menggunakan sistem kesehatan di Ohio, Amerika Serikat, menunjukkan proporsi GERD meningkat di seluruh usia, kecuali pada kelompok usia ≥ 70 tahun ($p < 0,001$). Kelompok usia 30-39 tahun memiliki peningkatan proporsi GERD tertinggi, termasuk peningkatan proporsi penggunaan terapi PPI ($p < 0,001$). Hal ini diduga karena faktor risiko GERD yang lebih banyak terpapar pada kelompok usia dewasa muda, seperti obesitas.¹⁷ Studi di Indonesia oleh Miftahussurur dkk menunjukkan risiko GERD tertinggi pada usia

muda (<30 tahun), walaupun hasil ini tidak signifikan secara statistik (OR=2,57 dan p=0,148).¹⁵

Pernyataan 3 : Jenis GERD terbanyak adalah *non-erosive reflux disease* (NERD) diikuti oleh esofagitis erosif (EE) dan *Barrett's esophagus* (BE).

Grade of recommendation : N/A.

Level of evidence : Kualitas tinggi.

Pernyataan 4 : Derajat keparahan GERD didominasi oleh derajat ringan (*Los Angeles* atau LA derajat A).

Grade of recommendation : N/A.

Level of evidence : Kualitas tinggi.

Hasil pemeriksaan endoskopi saluran cerna bagian atas dan pemeriksaan histopatologi membagi GERD menjadi 3 fenotip berbeda, antara lain esofagitis erosif (EE), *non-erosive reflux disease* (NERD), dan *Barrett's esophagus* (BE). NERD adalah jenis yang paling banyak ditemukan (60-70%), kemudian EE (30%) dan BE (6-12%). Esofagitis erosif ditandai adanya erosi atau ulserasi pada mukosa esofagus memiliki derajat keparahan berdasarkan klasifikasi *Los Angeles* (LA) menjadi A-D disesuaikan dengan panjang, lokasi, dan tingkat keparahan sirkumferensial *mucosal breaks* di esofagus.¹⁸

Prevalensi dari NERD di Asia-Pasifik diperkirakan sebesar 78-93% pada pasien GERD. Prevalensi *erosive reflux disease* (ERD) atau EE di Asia-Pasifik masih didominasi oleh klasifikasi LA derajat A (50-90%) atau derajat ringan.¹⁹ Studi prospektif multisenter yang dilakukan di Korea melibatkan 4.023 subjek penelitian di 8 pusat endoskopi menunjukkan prevalensi dari esofagitis reflux sebesar 8,9%, dimana LA derajat A adalah yang paling banyak ditemukan (6,4%), dilanjutkan oleh derajat B (2,1%), C (0,3%), dan D (0,1%).²⁰

Studi yang dilakukan oleh Miftahussurur dkk di Surabaya (area dengan prevalensi *Helicobacter pylori* rendah) pada populasi dengan keluhan dispepsia menunjukkan 53,8% pasien memiliki

GERD. Menurut klasifikasi *Los Angeles* (LA), sebanyak 89,3% pasien memiliki LA derajat A, diikuti oleh 7,1% dan 3,6% untuk LA derajat B dan C.¹⁵ Studi kasus-kontrol yang dilakukan oleh Katharina dkk pada pasien dengan keluhan dispepsia menunjukkan esofagitis LA derajat A sebanyak 62,2%, derajat B sebanyak 24,4%, serta derajat C dan D masing-masing sebanyak 6,7%.²¹ Studi potong lintang yang dilakukan di RSUP Sanglah melibatkan 516 pasien yang menjalani endoskopi saluran cerna bagian atas pada bulan Januari hingga Desember 2015 menunjukkan prevalensi esofagitis sebesar 14,34% dan didominasi oleh jenis kelamin laki-laki (56,8%).²²

DIAGNOSIS GERD

1. Definisi GERD

Pernyataan 5 : GERD adalah kondisi yang terjadi akibat refluks isi lambung ke dalam esofagus, orofaring, dan/atau saluran pernapasan menyebabkan gejala yang mengganggu dan/atau komplikasi.

Grade of recommendation : N/A.

Level of evidence : Kualitas tinggi.

Pernyataan 6 : Gejala GERD berdampak pada penurunan kualitas hidup, terutama bila timbul di malam hari (gejala nokturnal) termasuk penurunan produktivitas, gangguan tidur, peningkatan kecemasan, serta biaya pengobatan yang tinggi.

Grade of recommendation : N/A.

Level of evidence : Kualitas tinggi.

GERD memiliki gejala esofageal dan ekstraesofageal. Gejala tipikal GERD adalah *heartburn* (rasa terbakar di dada) dan regurgitasi (rasa asam dan pahit di lidah). Gejala refluks dikategorikan **ringan** apabila pasien menyadari adanya gejala refluks (*awareness*) namun masih dapat ditoleransi oleh pasien, sedangkan gejala **sedang-berat** apabila gejala refluks mengganggu aktivitas normal atau aktivitas

sehari-hari.²³ **Gejala yang mengganggu** pada GERD adalah (1) gejala **ringan** yang terjadi minimal dalam dua hari per minggu, atau (2) gejala **sedang-berat** yang terjadi minimal dalam satu hari per minggu.²⁴

Gejala GERD, terutama yang timbul di malam hari (nokturnal), menyebabkan penurunan kualitas hidup pasien, seperti gangguan tidur, penurunan produktivitas kerja, hingga berdampak pada kondisi sosioekonomi.^{4,7} Gangguan tidur berdampak pada kondisi kecemasan (ansietas) dan depresi pada pasien. Penurunan produktivitas kerja mencakup peningkatan angka absensi dan penurunan kontribusi dari penderita GERD. Gejala nokturnal juga mengganggu aktivitas sehari-hari, seperti aktivitas keluarga, sosialisasi dengan orang lain, aktivitas fisik, dan kehidupan seksual dari penderita GERD.²⁵

Suatu penelitian di Saudi Arabia pada 200 subjek menunjukkan 48,5% pasien GERD mengalami penurunan kualitas hidup yang dinilai dengan GERD-HRQL (*Gastroesophageal Reflux Disease-Health-related Quality of Life*).⁷ Hasil serupa didapatkan studi oleh Tandarto dkk di Jakarta dimana GERD berkorelasi dengan penurunan kualitas hidup pasien ($p=0,005$).²⁶ Di sisi lain, GERD memerlukan biaya perawatan kesehatan yang tinggi. Untuk perawatan GERD, di Inggris diperlukan biaya sebesar 760 juta poundsterling per tahun dan di Amerika Serikat memerlukan biaya sebesar 24 miliar dollar Amerika Serikat per tahun.²⁷

2. Faktor Risiko dan Patofisiologi GERD

Pernyataan 7 : Faktor risiko terjadinya GERD antara lain gangguan mekanik pada *esophagogastric junction* (EGJ) seperti hernia hiatal, obesitas, dan TLESRs, serta merokok. Faktor makanan/diet (seperti makanan tinggi lemak, minuman bersoda, kopi, coklat, makanan pedas, asam, dan konsumsi alkohol) serta faktor psikologis adalah faktor-faktor yang memicu/berhubungan dengan gejala refluks. Faktor genetik berhubungan terhadap respons pada terapi PPI.

Grade of recommendation : N/A.

Level of evidence : Kualitas tinggi.

Struktur anatomis yang berperan sebagai penghalang (*barrier*) antirefluks adalah *lower esophageal sphincter* (LES) dan *crural diaphragm*. Gangguan mekanik pada EGJ seperti pembentukan hernia hiatal dan kejadian *transient lower esophageal sphincter relaxation* (TLESRs) merupakan faktor risiko GERD, termasuk pada GERD refrakter. Perubahan dari GER fisiologis menjadi patologis melibatkan gangguan lebih dari satu mekanisme pertahanan terhadap asam.²⁸

Obesitas dan merokok merupakan faktor risiko GERD. Obesitas berkontribusi pada peningkatan tekanan intragastrik, peningkatan jumlah kejadian TLESRs, dismotilitas esofagus, dan penurunan tekanan pada LES.^{28,29} Banyak studi menyatakan bahwa kapasitas lambung individu dengan obesitas lebih tinggi dibandingkan individu rata-rata. Keadaan ini diduga menyebabkan isi lambung lebih banyak dan memudahkan terjadinya refluks gastroesofageal. Peningkatan tekanan intra-abdomen dan kecenderungan pembentukan hernia hiatal merupakan mekanisme lain GERD pada penderita obesitas.^{30,31}

Merokok menyebabkan peningkatan sekresi asam lambung dan penurunan bikarbonat (*buffer* asam lambung).^{32,33} Di sisi lain, merokok menyebabkan penurunan tekanan LES dan berkontribusi pada kerusakan epitelium mukosa esofagus. Sebuah studi meta-analisis yang melibatkan 30 penelitian menunjukkan angka prevalensi refluks lebih tinggi pada perokok (OR 1,26 95%CI 1,04-1,52).^{28,29}

Makanan tinggi lemak seperti daging (OR 1,8), serta konsumsi minuman bersoda (OR 3,63) dan kopi (OR 4,65) berhubungan dengan gejala GERD.²⁹ Makanan tinggi lemak dan minuman bersoda menyebabkan perlambatan pengosongan lambung dan iritasi lambung, sedangkan kopi berperan pada penurunan tonus LES dan peningkatan asam lambung.³⁵ Faktor psikologis, seperti depresi dan kecemasan meningkatkan risiko gejala GERD persisten melalui hipersensitivitas viseral. Stres psikologis berhubungan dengan aktivitas saraf otonom dan respon *hypothalamic-pituitary-adrenal axis* akibat dari pelepasan hormon kortisol.²⁸



Gambar 1. Prevalensi dan faktor risiko GERD di dunia.³⁴

Faktor genetik berkontribusi pada patofisiologi GERD hingga komplikasi terkait GERD seperti BE dan adenokarsinoma esofagus. Studi yang melibatkan saudara kembar dan anggota keluarga menunjukkan angka heritabilitas dari GERD mencapai 31%. Contoh *single nucleotide polymorphism* (SNP)/polimorfisme nukleotida tunggal yang berperan pada berbagai gen seperti FOXF1, MHC, CCND1, gen mengode sitokin anti-inflamasi dan perbaikan DNA berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya GERD.^{34,36} Faktor genetik memiliki hubungan kuat dengan terjadinya GERD hingga peningkatan risiko 3 kali lipat.³⁷ Faktor genetik juga berhubungan dengan respons terhadap terapi PPI, contohnya polimorfisme CYP2C19. Pasien dengan *rapid metabolizer* cenderung memiliki kadar PPI yang lebih rendah dan gejala GERD refrakter.²⁸

Pada ibu hamil, peningkatan hormon progesteron dan metabolitnya menurunkan tonus dan motilitas LES, perlambatan pengosongan lambung, serta merupakan efek dari obat-obatan tertentu seperti anti-emetik.³⁸ Pada diabetes melitus, neuropati perifer berakibat pada disfungsi saraf otonom dalam saluran pencernaan sehingga terjadi penurunan tonus LES.³⁹

Sindrom Sjogren dan penyakit psikiatrik menyebabkan gangguan motilitas dan bersihan esofagus. Penggunaan selang nasogastrik jangka panjang mengalirkan refluks asam saat berbaring. Trauma abdomen menyebabkan kerusakan diafragma yang berperan sebagai penghalang terjadinya refluks.³⁷

Tabel 2. Faktor risiko GERD ³⁷	
Hubungan Kuat	Hubungan Lemah
Riwayat keluarga <i>heartburn</i> 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 <i>gastroesophageal junction</i> dan gangguan bersihan esofagus)	Asma (GERD asimtomatik banyak ditemukan pada penderita asma yang tidak terkontrol)

Tabel 2. Faktor risiko GERD ³⁷	
Hubungan Kuat	Hubungan Lemah
Obesitas	Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid (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)

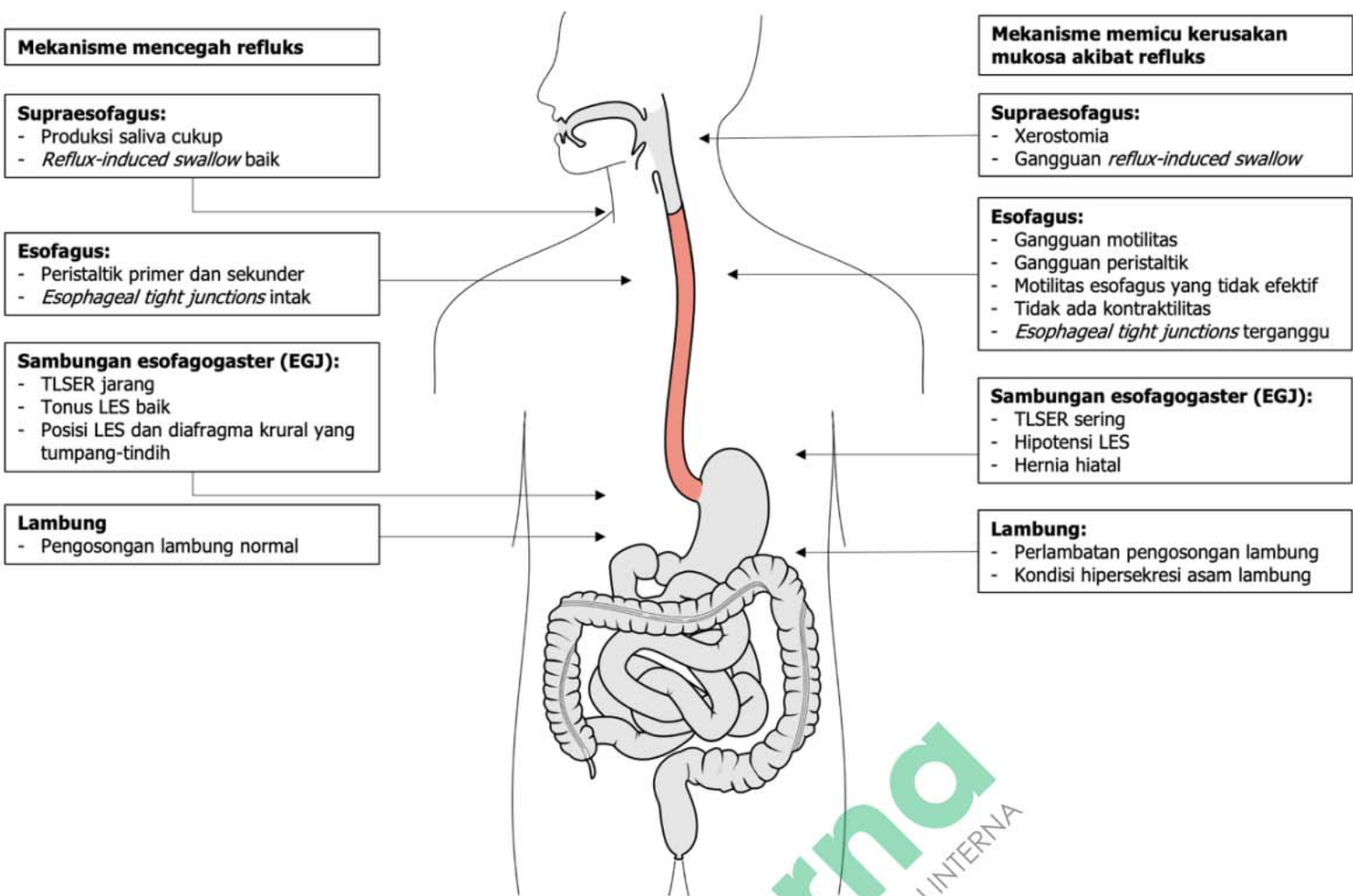
Pernyataan 8 : GERD terjadi akibat: (1) gangguan pada mekanisme normal anti-refluks seperti fungsi dan proses relaksasi transien LES yang terletak di perbatasan esofagus dan gaster (*esophagogastric junction* atau EGJ), (2) gangguan proses fisiologis (pembentukan kantung asam, gangguan bersihan peristalsis esofagus, peningkatan tekanan intragastrik, dan peningkatan gradien tekanan abdominotorakal) serta (3) hipersensitivitas viseral. Infeksi *Helicobacter pylori*, disbiosis lambung, serta refluks duodenogastrik juga berperan pada GERD. Manifestasi ekstraesofageal diduga akibat kontak langsung refluks yang mengalami aspirasi pada saluran nafas bagian atas dan refleks vago-vagal.

Grade of recommendation : N/A.
Level of evidence : Kualitas tinggi.

Pernyataan 9 : Pembentukan kantung asam (*acid pocket*) merupakan proses fisiologis yang terjadi pasca konsumsi makanan dan memiliki peran dalam terjadinya refluks asam.

Grade of recommendation : N/A.
Level of evidence : Kualitas tinggi.

Patofisiologi GERD terangkum dalam beberapa faktor berikut¹⁸:



Gambar 2. Patofisiologi GERD.⁴⁰

Keterangan: Patofisiologi GERD. Kolom sisi kiri mendeskripsikan mekanisme yang mencegah refluks, sedangkan kolom sisi kanan mengelaborasi mekanisme refluks dan kerusakan mukosa.⁴⁰

a. Gangguan fungsi LES dan transient lower esophageal sphincter relaxations (TLESRs)

Sfingter esofagus bawah atau *lower esophageal sphincter* (LES) merupakan otot polos yang berkontraksi tonik sepanjang 3–4 cm dan terletak pada EGJ bersama dengan diafragma membentuk penghalang untuk terjadinya refluks asam. LES menjaga tekanan di zona tersebut lebih tinggi di atas tekanan intragastrik dengan relaksasi transien yang terjadi secara fisiologis sebagai respons saat dilalui oleh makanan dari esofagus ke gaster yang disebut sebagai *transient lower esophageal sphincter relaxations* atau TLESRs.¹⁸

TLESRs adalah mekanisme fisiologis yang menyebabkan pengeluaran gas dari gaster. TLESRs merupakan penyebab 70% terjadinya episode refluks.⁴¹ Pasien GERD dapat mengalami TLESRs yang tidak dipicu proses menelan sehingga terjadi

peningkatan tekanan intragastrik dan refluks asam ke esofagus. Gangguan pada tonus LES dan TLESRs dipicu oleh berbagai faktor seperti merokok, obat tertentu seperti nitrat dan penyekat kanal kalsium, alkohol, kafein, dan kehamilan.¹⁸ Stimulus dominan dari TLESRs adalah distensi gaster bagian proksimal yang menstimulasi ujung saraf intraganglionik lamelar pada ujung reseptor dari nervus vagal. Beberapa neurotransmitter berhubungan dengan kontrol dan modulasi TLESRs, seperti *gamma-aminobutyric acid* (GABA), glutamat, dan endokannabinoid.⁴²

GERD juga terjadi akibat berkurangnya tekanan pada LES melalui mekanisme *strain-induced* atau *free-reflux*. *Strain-induced* terjadi ketika LES hipotensif terbuka akibat peningkatan mendadak tekanan intraabdomen, sedangkan *free-reflux* terjadi akibat ketika penurunan pH intraesofagus tanpa perubahan tekanan intragastrik dan LES. Episode *free-reflux* terjadi apabila tekanan pada LES dalam jangkauan 0-4 mmHg dari tekanan intragastrik. Hiatus yang terbuka lebar akan menjadi faktor predisposisi dari *free-reflux* karena adanya gangguan pada sfingter intrinstik dan ekstrinstik.⁴³

b. Pembentukan kantung asam (*acid pocket*)

Pembentukan kantung asam adalah fenomena fisiologis yang terjadi pada orang sehat dan penderita GERD. Kantong asam merupakan sumber dari refluks asam yang terbentuk melalui pemendekan LES pada periode pasca konsumsi makanan atau pada saat pembentukan hernia hiatal transien. Pasca konsumsi makanan, kantong asam ini memanjang mendekati atau melewati sambungan skuamokolumnar menyebabkan refluks, sehingga terjadi peningkatan insidensi inflamasi dan metaplasia pada EGJ.²³

c. Hernia hiatal

Pasien hernia hiatal memiliki LES yang lebih pendek dan lebih lemah sehingga episode refluks menjadi lebih banyak. Hampir

94% pasien dengan esofagitis refluks memiliki hernia hiatal.¹⁸ Gangguan struktur anatomis dari *crural diaphragm* merupakan mekanisme utama pembentukan hernia hiatal akibat peningkatan tekanan intra-abdomen yang mendadak.⁴² Hernia hiatal terletak diatas diafragma, sehingga lebih mudah memicu terjadinya refluks.²³

d. Gangguan pertahanan mukosa melawan refluks asam

Mukosa esofagus terdiri atas berbagai komponen struktural dan fungsional yang bertugas sebagai penghalang atau mekanisme protektif melawan refluks pada GERD. Mekanisme protektif ini mencakup lapisan praepitelial yang mengandung bikarbonat diduga dari saliva dan berperan sebagai sistem *buffer* terhadap asam.⁴⁴

Faktor lain adalah lapisan epitel dari lambung yang terdiri atas tiga komponen, antara lain (1) membran sel dan *intercellular junctional complex* yang membatasi penetrasi dari ion hidrogen menuju rongga interselular atau sitosol, (2) sistem *buffer* selular (terdiri atas bikarbonat, protein, dan fosfat) yang menetralisasi asam dari lumen, serta (3) keberadaan transporter ion di membran sel yang bertugas mengeluarkan asam pada saat pH intraselular turun. Penurunan pH intraselular dapat memicu edema sel dan nekrosis. Akan tetapi, faktor protektif ini mengalami kerusakan jika mengonsumsi alkohol, makanan panas, osmolalitas tinggi atau bahan kimiawi berasal dari asap.⁴⁴

Mekanisme protektif ini rusak akibat paparan refluks jangka panjang yang terdiri atas isi lambung bersifat asam (asam hidroklorida dan pepsin) dan isi duodenum bersifat basa (garam empedu dan enzim pankreas) sehingga memicu kerusakan mukosa.¹⁸

e. Disfungsi peristaltik esofagus

Peristaltik esofagus merupakan mekanisme yang dipicu dari mekanoreseptor.⁴² Refluks asam yang berada di esofagus secara

fisiologis akan dibersihkan oleh gerakan peristaltik esofagus dan dinetralisasi oleh bikarbonat pada saliva. Pada pasien GERD, gerakan peristaltik esofagus mengalami disfungsi sehingga terjadi refluks dan berdampak pada kerusakan mukosa.¹⁸

Disfungsi peristaltik merupakan faktor penting terjadinya GERD. Hal ini dibuktikan dengan refluks yang berkurang apabila pasien dalam posisi tegak karena adanya bantuan dari gravitasi. Disfungsi peristaltik berkorelasi dengan tingkat keparahan dari esofagitis yang terjadi.⁴²

f. Hipersensitivitas esofagus (viseral)

Peningkatan sensitivitas terhadap refluks asam merupakan mekanisme yang terjadi pada NERD. Hal ini berkontribusi pada GERD refrakter terutama jika refluks yang terjadi bersifat asam lemah. Pasien dengan NERD memiliki peningkatan sensitivitas pada *esophageal balloon distension* yang memicu rasa terbakar (*heartburn*) melalui aktivasi *mechanosensitive afferent pathways* pada esofagus proksimal dibandingkan distal. Pasien dengan GERD refrakter terbukti lebih sensitif terhadap stimulus termal, mekanis, dan kimiawi pada esofagus dibandingkan dengan populasi normal. Kondisi ini didasari oleh mekanisme perifer dan sentral. Mekanisme perifer mengacu pada proses peningkatan sensitivitas dan aktivitas dari aferen sensorik pada esofagus dan reseptornya. Mekanisme sentral adalah proses meningkatkan sensitivitas dan aktivitas neuron kornu dorsalis medula spinalis dan pusat yang lebih tinggi yang terlibat dalam pemrosesan sinyal yang masuk dari esofagus.⁴²

g. Infeksi *Helicobacter pylori*

Infeksi *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) berperan pada gastritis dan ulkus peptikum, namun hubungan infeksi ini dengan GERD masih memberikan hasil yang berbeda dan tergantung pada lokasi terjadinya infeksi. Infeksi *H. pylori* berkontribusi penurunan sel parietal dan penurunan sekresi asam lambung.^{42,45}

Gastritis atropi di antrum lebih banyak ditemukan pada NERD, hal ini menunjukkan kemungkinan faktor protektif terhadap GERD.¹⁵ Studi oleh Yoon Min Han dkk pada tahun 2015-2016 menunjukkan korelasi negatif antara *endoscopic atrophic gastritis* (EAG) dengan kejadian dan tingkat keparahan dari GERD. AG yang disebabkan oleh infeksi *Helicobacter pylori* menjadi faktor protektif terhadap GERD. Hubungan ini tidak hanya ditunjukkan pemeriksaan endoskopi, namun juga pemeriksaan serologi (SAG) yang ditandai dengan kadar pepsinogen I ≤ 70 ng/ml dan rasio pepsinogen I/II ≤ 3.0 . Hipotesis yang mendasari hal ini adalah penurunan sekresi asam akibat gastritis atrofik menurunkan risiko terjadinya GERD.⁴⁶

Studi potong-lintang oleh Nikman dkk pada tahun 2022 melibatkan 1.916 pasien dengan keluhan dispepsia dan menjalani endoskopi saluran cerna bagian atas. Prevalensi GERD pada populasi penelitian tersebut sebesar 45,6%. Sebanyak 75,3% pasien memiliki infeksi *H. pylori* (HP). Frekuensi infeksi HP lebih banyak pada pasien dengan GERD ringan dibandingkan berat, walaupun hubungan ini tidak signifikan secara statistik ($p=0,214$). Studi lain pada individu sehat di Jepang oleh Tanaka dkk menunjukkan tidak ada hubungan infeksi HP dan GERD.⁴⁷

Virulensi bakteri dan respon inflamasi inang berperan penting dalam menentukan pola sekresi asam lambung dan gastritis. Apabila *H. pylori* membentuk koloni di esofagus, inflamasi akan lebih berat serta terjadi penurunan kontraktilitas sfingter esofagus bagian bawah melalui peningkatan produksi 5-hidroksitriptamin (5-HT). Infeksi *H. pylori* dengan strain *cytotoxic-associated gene A* (CagA) positif juga berhubungan kuat dengan GERD. Di sisi lain, infeksi *H. pylori* pada mukosa gaster meningkatkan pengeluaran leptin, sehingga risiko kerusakan mukosa esofagus semakin meningkat.^{42,45,47}

h. Disbiosis mikrobiota lambung

Studi oleh Zhou dkk menunjukkan komposisi mikrobiota pada NERD yang didominasi oleh *Proteobacteria* dan *Bacteroidetes* yang menurunkan kadar sulfat dan *Dorea* yang memproduksi hidrogen. Kedua senyawa ini diduga berperan pada hipersensitivitas viseral pasien GERD. Bakteri yang memproduksi asam laktat (*Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, dan *Streptococcus*) berkontribusi pada kejadian adenokarsinoma esofagus karena disregulasi metabolisme laktat memicu karsinogenesis. Studi oleh Yang dkk menunjukkan perubahan mikrobiota didominasi bakteri gram negatif pada pasien dengan esofagitis refluks, namun studi oleh Blackett dkk menunjukkan dominasi bakteri gram positif pada pasien dengan adenokarsinoma esofagus.⁴⁸

Studi oleh Haworth dkk menunjukkan 60,6% dari pasien yang dirujuk untuk menjalani terapi pembedahan anti-refluks memiliki disbiosis saluran cerna (39,4% memiliki *small intestinal bacterial overgrowth* atau SIBO dan 35,6% memiliki *intestinal methanogen overgrowth* atau IMO). SIBO juga merupakan faktor penyebab GERD refrakter.⁴⁹

i. Refluks duodenogastrik (*bile reflux*)

Refluks duodenogastrik atau *bile reflux* adalah kondisi patologis yang ditandai dengan aliran balik dari cairan duodenum ke lambung, terdiri atas garam empedu, enzim dari pankreas, dan mukus saluran cerna. Komponen *chenodeoxycholic acid* lebih toksik jika dibandingkan *trihydroxicholic acid* karena lebih bersifat lipofilik, sehingga dapat menembus lapisan lipid dari membran sel lebih dalam.⁵⁰

Refluks duodenogastrik disebabkan oleh gangguan motilitas regio antroduodenum, terutama daerah antrum. Pada pasien dengan gastritis kronik di daerah antrum menunjukkan motilitas normal, namun terdapat konsentrasasi garam empedu yang tinggi pada sekret lambung. Hal ini kemungkinan berhubungan dengan inkontinensia sfingter pilorus. Empedu mengganggu stabilitas

enzim proteolitik lisozom pada sel mukus, sehingga mengganggu metabolisme sel.⁵⁰

Refluks duodenogastrik menyebabkan inflamasi di mukosa gaster dan/atau ulserasi, *Barrett's* metaplasia, dan peningkatan risiko adenokarsinoma. Studi oleh Fein dkk melibatkan 341 pasien dengan GERD menunjukkan 84 pasien mengalami peningkatan paparan bilirubin di esofagus. Sebanyak 75 dari 84 pasien tersebut (89%) memiliki esofagitis atau *Barrett's esophagus* ($p=0,003$). Paparan empedu atau bilirubin tertinggi ditemukan pada kelompok dengan displasia atau adenokarsinoma esofagus. Studi lain oleh Xu dkk menunjukkan waktu paparan empedu >5 menit lebih banyak pada esofagitis refluks dibandingkan NERD. Refluks duodenogastrik merupakan salah satu komplikasi pasca pembedahan gastrektomi parsial.⁵¹⁻⁵³

j. **Patofisiologi terjadinya manifestasi ekstraesofageal**

Belum adanya mekanisme pasti terjadinya manifestasi ekstraesofageal GERD, namun hipotesis yang berkembang, antara lain (1) kontak langsung refluks yang mengalami aspirasi pada saluran nafas bagian atas dan (2) refleks vago-vagal. Mukosa laring diduga lebih sensitif terhadap refluks asam karena kandungan *buffer* bikarbonat yang lebih sedikit dibandingkan mukosa esofagus. Refleks vago-vagal dipicu oleh asidifikasi pada bagian distal dari esofagus dan mikroaspirasi. Refleksi ini akan menginduksi terjadinya bronkospasme dan *bronchial hyperresponsiveness*.⁴⁴

3. **Manifestasi Klinis GERD**

Pernyataan 10 : Gejala klasik (tipikal) dari GERD adalah *heartburn* (rasa terbakar di dada yang terkadang disertai rasa nyeri dan perih) serta regurgitasi (rasa asam atau pahit di lidah).

Grade of recommendation : N/A.

Level of evidence : Kualitas tinggi.

GERD memiliki gejala esofageal dan ekstraesofageal. Gejala klasik (tipikal) yang mengganggu GERD adalah *heartburn* (rasa terbakar di dada) dan regurgitasi (rasa asam atau pahit di lidah).²⁴ Gejala *heartburn* adalah rasa terbakar di daerah dada, tepat dibelakang sternum/tulang dada, dimulai dari daerah epigastrik ke arah leher, yang terkadang disertai dengan rasa nyeri dan perih.²

Gejala ekstraesofageal yang berhubungan dengan GERD adalah batuk, suara serak (atau berhubungan dengan laringitis), gejala asma, dan erosi gigi. Manifestasi lain yang diduga berhubungan dengan GERD adalah faringitis, sinusitis, fibrosis paru idiopatik, dan otitis media berulang.²⁴ Globus faringeus atau sensasi adanya gumpalan di tenggorokan yang persisten tanpa adanya disfagia atau odinofagia. Usaha menelan, terutama saat makan dan minum dapat meredakan gejala ini. Globus faringeus merupakan gejala atipikal untuk GERD. Studi oleh Smit dkk menunjukkan 65% pasien dengan globus faringeus memiliki GERD berdasarkan hasil endoskopi saluran cerna bagian atas.^{54,55} Gejala GERD juga dapat tumpang-tindih dengan penyakit gastrointestinal fungsional, seperti dispepsia fungsional (12-15%) dan *irritable bowel syndrome* (IBS) (3-79%).⁵⁶

Pernyataan 11 : Gejala dan tanda bahaya (*alarm symptoms*) GERD, antara lain disfagia (sulit menelan), odinofagia (nyeri saat menelan), gejala bronkial berulang dan pneumonia aspirasi, disfonia (suara serak), batuk berulang atau batuk persisten, perdarahan saluran cerna, mual dan/atau muntah sering, nyeri persisten, anemia defisiensi zat besi, penurunan berat badan tidak disengaja dan bersifat progresif, limfadenopati, massa pada regio epigastrik, gejala atipikal yang muncul pertama kali pada usia 45-55 tahun, serta riwayat keluarga adenokarsinoma esofagus atau gaster.

Grade of recommendation : N/A.

Level of evidence : Kualitas tinggi.

Tanda bahaya (*alarm symptoms*) umumnya bersifat tidak spesifik untuk GERD, namun berhubungan dengan diagnosis banding yang lain atau komplikasi dari GERD, seperti ulkus peptikum, striktur, dan karsinoma gaster.^{4,57}

Tanda bahaya (*alarm symptoms*) dari GERD⁴, antara lain:

- Disfagia (sulit menelan)
- Odinofagia (nyeri saat menelan)
- Gejala bronkial berulang dan pneumonia aspirasi
- Disfonia (suara serak)
- Batuk berulang atau batuk persisten
- Perdarahan saluran cerna
- Mual dan/atau muntah sering
- Nyeri persisten
- Anemia defisiensi zat besi
- Penurunan berat badan tidak disengaja dan bersifat progresif
- Limfadenopati
- Massa pada regio epigastrik
- Gejala atipikal yang pertama kali muncul pada usia 45-55 tahun
- Riwayat keluarga memiliki adenokarsinoma esofagus atau gaster

4. Kuesioner GERD (GerdQ)

Pernyataan 12 : Kuesioner diagnostik berbasis gejala (*GERD Questionnaire* atau GerdQ) bermanfaat untuk penegakkan diagnosis GERD, serta dapat membantu mengukur respons terhadap terapi.

Grade of recommendation : Kuat.

Level of evidence : Kualitas sedang.

Sekitar 80% subjek yang mengisi GerdQ dengan skor ≥ 8 poin menunjukkan hasil positif pada salah satu pemeriksaan diantara endoskopi saluran cerna bagian atas, pH-metri, atau memiliki respons terhadap pemberian PPI. Skor 8 poin keatas merupakan titik potong yang dianjurkan untuk mendeteksi individu dengan kecenderungan tinggi menderita GERD.⁵⁸ Kuesioner GERD tersebut merupakan kuesioner yang digunakan pada studi *Development, Implementation, Assessment of Novel Training in Domain-based Competencies* (DIAMOND). Pada studi ini didapatkan sensitivitas 65% dan spesifisitas 71%.⁵⁹

Studi dilakukan oleh Zaika, dkk. bertujuan membandingkan GerdQ dengan hasil *24-hour multichannel intraluminal oesophageal impedance-pH monitoring* menunjukkan hasil korelasi kuat signifikan, korelasi dengan *acid exposure time* atau AET ($r=0,793$), episode refluks asam ($r=0,796$), dan episode refluks cairan ($r=0,730$). Kuesioner pada studi ini menunjukkan sensitivitas sebesar 78,6%, spesifisitas sebesar 92,9%, dan tingkat akurasi diagnostik 85,7%.⁶⁰ Studi menggunakan GerdQ di Indonesia oleh Simadibrata dkk menunjukkan nilai *cronbach alpha* 0,834 (valid dan reliabel).⁶¹ Studi di RS Hasan Sadikin Bandung, RSU Al Islam, dan RSUD Cibabat menunjukkan sebanyak 15 pasien (65,2%) dengan skor GerdQ ≥ 8 poin memiliki esofagitis ($p=0,004$). Studi ini menyimpulkan semakin tinggi skor GerdQ, maka semakin tinggi kemungkinan memiliki esofagitis refluks dari hasil pemeriksaan endoskopi.⁶²

Tabel 3. GerdQ					
Cobalah mengingat apa yang Anda rasakan dalam 7 hari terakhir.					
Berikan tanda centang (v) hanya pada satu tempat untuk setiap pertanyaan dan hitunglah poin GerdQ 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			

5. Uji Penghambat Pompa Proton (*PPI Test*)

Pernyataan 13 : Uji penghambat pompa proton (*PPI test*) dilakukan dengan memberikan PPI dosis ganda selama 2 minggu untuk menegakkan diagnosis GERD pada pasien tanpa tanda bahaya.

Grade of recommendation : Kuat.

Level of evidence : Kualitas sedang.

Uji penghambat pompa proton (*PPI test*) dilakukan sebelum pemeriksaan endoskopi. Jika gejala menghilang dengan pemberian PPI, maka diagnosis GERD ditegakkan. Tes dikatakan positif jika terjadi perbaikan klinis dalam 1 minggu sebanyak lebih dari 50%.^{1,63}

Walaupun uji ini bersifat praktis, uji PPI memiliki kekurangan yaitu rendahnya tingkat spesifisitas terhadap penegakkan diagnosis GERD. Sebuah meta-analisis melibatkan 15 studi menunjukkan nilai *positive likelihood ratio* dari uji PPI bervariasi antara 1,63-1,87, dengan nilai sensitivitas 0,78 (95%CI 0,66-0,86) dan spesifisitas 0,54 (95%CI 0,44-0,65) jika dibandingkan dengan pH-metri esofagus 24 jam sebagai standar. Studi meta-analisis oleh Brunner dkk menunjukkan sensitivitas uji PPI sebesar 74% (60-89%), spesifisitas sebesar 63% (45-81%), dan nilai duga positif 73% (61-86%) untuk diagnosis GERD (8 studi dengan total 1.327 pasien).⁶⁴

6. Endoskopi Saluran Cerna Bagian Atas

Pernyataan 14 : Endoskopi saluran cerna bagian atas adalah lini pertama pemeriksaan diagnostik pada pasien dengan gejala/tanda bahaya (*alarm symptoms*).

Grade of recommendation : Kuat.

Level of evidence : Kualitas tinggi.

Pernyataan 15 : Pada pasien GERD dengan keluhan nyeri dada, endoskopi saluran cerna bagian atas direkomendasikan pada pasien yang telah menjalani pemeriksaan untuk menyingkirkan kemungkinan penyebab kardiovaskular.

Grade of recommendation : Kuat.

Level of evidence : Kualitas sedang.

Endoskopi saluran cerna bagian atas adalah pemeriksaan obyektif yang banyak digunakan untuk mengevaluasi kondisi mukosa esofagus. Endoskopi saluran cerna bagian atas adalah lini pertama pemeriksaan diagnostik pada pasien dengan disfagia atau tanda bahaya lain (seperti penurunan berat badan dan perdarahan saluran cerna). Pemeriksaan obyektif untuk GERD dengan menggunakan endoskopi dan/atau *reflux monitoring* direkomendasikan pada pasien GERD dengan nyeri dada yang telah menjalani pemeriksaan untuk menyingkirkan kemungkinan penyebab kardiovaskular.^{2,65,66}

Endoskopi saluran cerna bagian atas juga direkomendasikan pada pasien dengan respons terapi PPI yang inadekuat, setelah PPI dihentikan selama 2 minggu.² Pasien dengan gejala GERD yang menahun sebaiknya telah menjalani pemeriksaan endoskopi minimal satu kali seumur hidup.²⁹

Pernyataan 16 : Sistem klasifikasi *Los Angeles* (LA) digunakan untuk mendeskripsikan hasil pemeriksaan endoskopi untuk mengetahui derajat keparahan esofagitis erosif. Manifestasi klinis tidak berkorelasi dengan derajat keparahan pada pemeriksaan endoskopi.

Grade of recommendation : Kuat.

Level of evidence : Kualitas sedang.

Sekitar 80% pasien simtomatis dapat tidak memiliki bukti obyektif erosif pada hasil endoskopi.⁶⁵ Pemberian terapi PPI jangka pendek dapat memicu proses penyembuhan (*healing*) dari esofagitis pada 72-83% pasien. Kelainan esofagus lain yang menyerupai GERD, seperti esofagitis eosinofilik, dismotilitas esofagus (bukti adanya

retensi makanan atau spasma esofagus), esofagitis karena pil, atau infeksi dapat dideteksi melalui endoskopi saluran cerna bagian atas.⁶⁶

Tabel 4. Sistem klasifikasi LA untuk esofagitis erosif ⁶⁷	
Derajat	Hasil Pemeriksaan Endoskopi
Derajat A	Satu (atau lebih) kerusakan mukosa tidak lebih dari 5 mm yang tidak memanjang di antara puncak dua lipatan mukosa
Derajat B	Satu (atau lebih) kerusakan mukosa lebih dari 5 mm yang tidak memanjang di antara puncak dua lipatan mukosa
Derajat C	Satu (atau lebih) kerusakan mukosa yang terus menerus antara puncak dua atau lebih lipatan mukosa tetapi yang melibatkan kurang dari 75% dari lingkaran (sirkumferensial) esofagus
Derajat D	Satu (atau lebih) kerusakan mukosa yang melibatkan setidaknya 75% dari lingkaran esofagus

7. Pemeriksaan Penunjang Lainnya

a. Esofagografi Barium

Pernyataan 17 : Esofagografi barium tidak direkomendasikan sebagai pemeriksaan diagnostik untuk menegaskan diagnosis GERD.

Grade of recommendation : Kuat.

Level of evidence : Kualitas tinggi.

Jika dibandingkan pemeriksaan pH-metri, esofagografi barium memiliki sensitivitas dan spesifisitas sangat rendah untuk GERD. Pemeriksaan ini dilakukan hanya untuk mengevaluasi keluhan disfagia.²

b. Manometri Resolusi Tinggi Esofagus

Pernyataan 18 : Manometri esofagus dilakukan sebelum terapi pembedahan anti-refluks dan terapi endoskopik (*antireflux mucosectomy*/ARMS) pada pasien GERD refrakter.

Grade of recommendation : Kuat.

Level of evidence : Kualitas rendah.

Pernyataan 19 : Manometri bukan merupakan alat diagnostik tunggal pada GERD.

Grade of recommendation : Kuat.

Level of evidence : Kualitas rendah.

Manometri resolusi tinggi esofagus berfungsi untuk menilai fungsi peristaltik esofagus dan untuk mengeksklusi gangguan motilitas esofagus (hipomotilitas berat atau akalasia).⁵⁸ Manometri resolusi tinggi esofagus tidak direkomendasikan sebagai alat diagnostik tunggal untuk menegaskan diagnosis GERD, terutama diagnosis awal GERD, namun membantu mengevaluasi pasien dengan nyeri dada non-kardiak.^{2,29}

Pemeriksaan ini membantu penentuan lokasi dari kateter pemeriksaan pH-metri dan impedansi esofagus lebih akurat. Manometri esofagus dilakukan sebelum terapi pembedahan anti-refluks dan terapi endoskopik (*antireflux mucosectomy/ARMS*) pada pasien GERD.⁵⁸ ARMS merupakan terapi endoskopik yang digunakan pada GERD refrakter. Meta-analisis oleh Garg dkk melibatkan 307 pasien dari 10 studi berbeda menunjukkan tingkat kesuksesan teknik (97,7% 95%CI 94,6–99,0%) dan klinis (80,1% 95%CI 61,6–91,0%) yang tinggi. Efek samping terjadi pada 17,2% pasien. Efek samping terbanyak yaitu disfagia/striktur esofagus dan pendarahan (11,4% dan 5%). Skor GerdQ dan kualitas hidup mengalami perbaikan signifikan pasca tindakan terapeutik ARMS.⁶⁸

Di sisi lain, pemeriksaan *high-resolution manometry* (HRM) dapat memberikan hasil adanya hipotensi LES, hernia hiatal, dan hipomotilitas esofagus pada pasien GERD. Konsensus Lyon saat ini merekomendasikan penggunaan 2 HRM metrik untuk mengevaluasi kompetensi, morfologi, dan kontraktilitas integral EGJ.⁵⁸

c. Pemeriksaan Histopatologi

Pernyataan 20 : Biopsi dan pemeriksaan histopatologi tidak direkomendasikan untuk rutin dilakukan pada pasien GERD, kecuali pada GERD refrakter dengan kelainan mukosa esofagus pada endoskopi saluran cerna atas, kecurigaan esofagitis eosinofilik, dan kecurigaan adanya komplikasi dari GERD seperti *Barrett's esophagus* (BE) atau adenokarsinoma esofagus.

Grade of recommendation : Kuat.

Level of evidence : Kualitas sedang.

Biopsi gaster dilakukan untuk menegaskan diagnosis infeksi *Helicobacter pylori*, atrofi, metaplasia atau displasia intestinal, walaupun terdapat esofagitis erosif.^{4,19,66} Gejala dan hasil pemeriksaan endoskopi dari esofagitis eosinofilik (EoE) dapat hilang dengan pemberian PPI, sehingga diperlukan pemeriksaan histopatologi. Pada pasien dengan kecurigaan EoE, endoskopi harus dilakukan pasca penghentian PPI selama 2-4 minggu dan hanya diberikan antasida untuk mengontrol gejala.³

Biopsi saat endoskopi saluran cerna bagian atas pada GERD dilakukan secara langsung pada irregularitas mukosa, jika dinilai layak secara klinis. Biopsi pada segmen EGJ dengan aspek inflamasi/peradangan tidak direkomendasikan.⁶⁹ Oleh karena itu, pada pasien GERD tanpa komplikasi, biopsi hanya mengevaluasi sebagian kecil jaringan, sedangkan endoskopi yang lebih diutamakan karena mengevaluasi seluruh bagian dari esofagus. Namun, GERD dengan komplikasi seperti BE, atau adanya ulserasi atau pembentukan striktur, perlu dilakukan biopsi untuk eksklusi neoplasia.⁷⁰

d. Pemeriksaan pH-metri dan Impedansi Esofagus Secara Ambulatorik (Reflux Monitoring)

Pernyataan 21 : Pemeriksaan pH-metri dan impedansi esofagus tidak dilakukan rutin pada pasien GERD.

Grade of recommendation : Kuat.

Level of evidence : Kualitas sedang.

Pernyataan 22 : Pemeriksaan *reflux monitoring* direkomendasikan pada pasien dicurigai GERD refrakter dengan gejala tipikal dan/atau terdapat nyeri dada non-kardiak, namun endoskopi saluran cerna bagian atas tidak menunjukkan GERD.

Grade of recommendation : Kuat.

Level of evidence : Kualitas sedang.

Pernyataan 23 : Total waktu paparan asam (*acid exposure time* atau AET) $\geq 4\%$ termasuk hasil abnormal pada populasi ras Asia usia dewasa.

Grade of recommendation : Lemah.

Level of evidence : Kualitas sedang.

Pernyataan 24 : Pemeriksaan *reflux monitoring* tanpa pemberian terapi (*off therapy*) tidak direkomendasikan sebagai satu-satunya penunjang GERD pada pasien refluks esofagitis derajat tinggi (LA derajat C atau D) dan pada pasien *Barrett's esophagus* dengan keterlibatan segmen panjang. Pemeriksaan bersamaan penggunaan PPI (*on therapy*) dilakukan pada respon inadekuat pasca pemberian PPI dua kali sehari.

Grade of recommendation : Kuat.

Level of evidence : Kualitas rendah.

Diagnosis GERD umumnya cukup ditegakkan melalui gejala klinis dan respons terapi dengan pemeriksaan penunjang seperti endoskopi saluran cerna bagian atas serta pH-metri dan impedansi esofagus. Pemeriksaan pH-metri dan impedansi esofagus tidak dilakukan rutin pada pasien dengan GERD derajat ringan-sedang. Pemeriksaan ini juga sulit untuk terjangkau pada negara-negara di Asia Tenggara. Pemeriksaan ini sangat dianjurkan pada pasien dengan GERD refrakter.²³

Pemeriksaan *reflux monitoring* direkomendasikan pada pasien dicurigai GERD dengan gejala tipikal dan/atau terdapat nyeri dada non-kardiak, namun hasil dari pemeriksaan endoskopi saluran cerna bagian atas tidak menunjukkan GERD. Indikasi pemeriksaan ini

adalah GERD refrakter, GERD dengan gejala atipikal, diagnosis GERD meragukan, evaluasi pra-operatif, serta menilai jenis refluks apakah asam atau non-asam.^{2,19}

Pemeriksaan ini memiliki sensitivitas sebesar 77-100% dan spesifisitas sebesar 85-100%. Luaran utama dari pemeriksaan pH-metri 24 jam adalah waktu paparan asam (*acid exposure time*, AET), dimana menurut konsensus Lyon nilai <4% dianggap fisiologis dan >6% dianggap hasil yang abnormal. Rekomendasi dari konsensus Porto adalah AET >6% sebagai nilai patologis. Meta-analisis melibatkan 19 studi di Asia menunjukkan nilai batas atas normal dari AET sebesar 3,2% (95%CI 2,7-3,9%). Oleh karena itu, konsensus Seoul menyarankan batas AET $\geq 4\%$ termasuk hasil abnormal pada populasi ras Asia usia dewasa. Parameter lain yang digunakan adalah jumlah episode refluks. Konsensus Lyon menganjurkan nilai refluks >80 episode/24 jam sebagai batas nilai abnormal. Peningkatan sensitivitas pemeriksaan ini dapat tercapai dengan penggunaan durasi lebih panjang hingga 48-96 jam.⁵⁸

Prolonged reflux monitoring dilakukan pasca pemberhentian terapi PPI (*off-therapy*) untuk menentukan tingkat keparahan dari GERD, terutama pada pasien esofagitis refluks derajat tinggi. Pada pasien esofagitis LA derajat A dengan AET <4% atau ≥ 1 hari memiliki AET $\geq 4\%$ dikatakan sebagai *borderline* GERD. Pada pasien dengan LA derajat B keatas dan memiliki ≥ 2 hari AET >6% dapat dikatakan sebagai GERD. Pasien dengan GERD yang memiliki LA derajat C atau D, AET >12%, skor DeMeester >50, refluks biposisional, dan/atau memiliki hernia hiatal besar dapat dikatakan sebagai fenotip GERD derajat berat.⁶⁵

Pemeriksaan reflux monitoring tanpa pemberian terapi PPI (*off-therapy*) tidak dapat direkomendasikan sebagai satu-satunya penunjang GERD pada refluks esofagitis derajat tinggi (LA derajat C atau D) dan pada pasien *Barrett's esophagus* dengan keterlibatan segmen panjang. Pemeriksaan bersamaan penggunaan PPI (*on-therapy*) dilakukan pada respon inadekuat pascapemberian PPI dua kali sehari.² Studi pH-metri 24 jam dan impedansi esofagus secara

ambulatorik menunjukkan 47,8% pasien dengan GERD refrakter memiliki *acid exposure time* (AET) yang persisten dengan nilai median 2,2% (IQR 1,2-5,0%) dibandingkan yang tidak persisten memiliki nilai median AET 0,1% (IQR 0,0-0,2%) ($p < 0,001$). Nilai pH intragastrik pada GERD refrakter lebih rendah dibandingkan tanpa refluks asam persisten (5,8 vs 6,6 $p = 0,032$).⁷¹

TATALAKSANA GERD

1. Terapi Non-Farmakologis

Pernyataan 25 : Menurunkan berat badan direkomendasikan untuk perbaikan gejala GERD pada pasien dengan status gizi berlebih atau obesitas.

Grade of recommendation : Kuat.

Level of evidence : Kualitas sedang.

Peningkatan tekanan intra-abdomen, gangguan motorik esofagus, penurunan tekanan LES dan TLESRs, peningkatan kapasitas lambung, serta kecenderungan pembentukan hernia hiatal merupakan mekanisme GERD pada obesitas.^{30,31} Studi kohort prospektif pada 332 subyek penelitian menunjukkan prevalensi GERD hingga 37% pada pasien dengan status gizi berlebih atau obesitas. Pada saat pasien menurunkan berat badan, terdapat penurunan yang signifikan dari prevalensi (prevalensi 15%, $p < 0,01$) dan skor dari gejala GERD (5,5 vs 1,8 dengan $p < 0,01$). Sebanyak 81% mengalami penurunan skor gejala GERD, 65% mengalami resolusi komplit, dan 15% mengalami resolusi parsial dari gejala refluks pada pemantauan penurunan berat badan selama 6 bulan. Terdapat korelasi signifikan antara persentase penurunan berat badan dan penurunan skor gejala GERD ($r = 0,17$ dan $p < 0,05$). Hal ini juga berdampak pada penurunan terapi penggunaan dan dosis dari PPI.⁷²

Pernyataan 26 : Penderita GERD harus menghindari makanan yang berpotensi memicu dari gejala refluks seperti kopi, cokelat, minuman bersoda, makanan pedas dan asam seperti jeruk dan tomat, serta makanan dengan kandungan lemak tinggi.

Grade of recommendation : Kuat.

Level of evidence : Kualitas sedang.

Kopi dan kandungan kafein, sitrus, dan makanan pedas tidak memiliki pengaruh yang besar pada tekanan LES, namun makanan jenis ini dapat menyebabkan iritasi pada mukosa. Konsumsi kopi, teh, dan soda sebanyak 6 sajian per hari meningkatkan gejala refluks. Konsumsi *peppermint* dan cokelat juga dapat memicu refluks pada penderita GERD.^{2,23,29,58,66} Tinjauan sistematis dan meta-analisis pada 72 studi menunjukkan GERD berhubungan dengan pola makan tidak teratur, jenis makanan berlemak, dan jangka waktu makan malam dengan waktu tidur yang sedikit (<3 jam) berhubungan dengan risiko kejadian GERD lebih tinggi.⁷³

Tabel 5. Hubungan antara diet dan pola makan dengan GERD ⁷⁴	
Diet	Mekanisme Gejala GERD
Makanan dan minuman spesifik	
Makanan dan minuman asam Minuman bersoda Kopi Alkohol Cokelat Mint Makanan pedas	Iritasi mukosa esofagus Peningkatan distensi lambung/TLESRs Penurunan tonus LES dan peningkatan produksi asam lambung Penurunan tonus LES/motilitas lambung Penurunan tonus LES Penurunan tonus LES Iritasi mukosa esofagus
Makronutrien	
Karbohidrat Lemak	Penurunan tonus LES Penurunan tonus LES/motilitas lambung
Pola makan	
Makanan tengah malam Porsi besar Makanan padat kalori	Peningkatan produksi asam lambung Peningkatan distensi lambung/TLESRs Peningkatan distensi lambung/TLESRs

Tabel 6. Risiko odds dari pola dan jenis makanan terhadap GERD ⁷³	
Pola dan Jenis Makanan	Risiko Odds GERD
Pola makan	
Midnight snacking	OR 5,08 (95%CI 4,03-6,40)
Skipping breakfast	OR 2,70 (95%CI 2,17-3,35)
Makan terlalu cepat	OR 4,06 (95%CI 3,11-5,29)
Makan terlalu panas	OR 1,81 (95%CI 1,37-2,40)
Makan melebihi rasa kenyang	OR 2,85 (95%CI 2,18-3,73)
Jenis makanan	
Diet vegetarian	OR 0,34 (95%CI 0,21-0,55)
Daging, ikan, dan telur	OR 1,08 (95%CI 1,04-1,14)
Makanan tinggi lemak	OR 7,57 (95%CI 4,56-8,90)
Waktu makan	
Jarak antara makan malam dan waktu tidur <3 jam	OR 7,45 (95%CI 3,38-16,4)

Pernyataan 27 : Posisi kepala yang lebih tinggi pada saat tidur dan menghindari konsumsi makanan dalam 3 jam sebelum tidur direkomendasikan untuk mengurangi gejala GERD di malam hari.

Grade of recommendation : Kuat.

Level of evidence : Kualitas sedang.

Tinjauan sistematis melibatkan 5 studi menunjukkan elevasi kepala mengurangi gejala dari GERD malam hari, dievaluasi dengan *Reflux Disease Questionnaire Score* yang terdiri atas 6 poin dan dilakukan selama 6 minggu. Hasil ini didukung oleh pemeriksaan pH intra-esofagus yang menunjukkan penurunan paparan asam (penurunan total waktu pH intraesofagus ≤ 4). Akan tetapi, tidak ada perbedaan jumlah episode refluks dan waktu bersihan asam pada studi ini.⁷⁵

Walaupun bukti yang mendukung terbatas, beberapa studi menunjukkan posisi tidur berbaring miring ke kanan meningkatkan risiko refluks malam hari (nokturnal) dan refluks setelah makan (post-prandial) karena posisi ini EGJ relatif bergantung dan membentuk kumpulan (*pool*) isi lambung yang mendukung refluks.² Penelitian oleh Katz dkk mencatat total waktu refluks (231 vs 117 menit, $p < 0,05$)

dan waktu bersihan asam (0,77 vs 0,29 menit, $p < 0,001$) didapatkan lebih tinggi pada subjek yang tidur dengan posisi miring ke kanan dibandingkan dengan posisi miring ke kiri. Penelitian Johnson dan Demeester memperlihatkan 67% perbaikan waktu bersihan asam pada pasien yang tidur dengan posisi kepala ditinggikan ($p < 0,025$).⁷⁶

Pernyataan 28 : Penderita GERD disarankan menghindari merokok dan konsumsi alkohol.

Grade of recommendation : Lemah.

Level of evidence : Kualitas rendah.

Merokok (OR 1,19 95%CI 1,12-1,27) dan konsumsi alkohol (OR 1,28 (95%CI 1,21-1,35) berhubungan dengan peningkatan dari angka kejadian GERD. Merokok juga merupakan faktor risiko dari komplikasi *Barrett's esophagus* (BE).⁷³

Merokok dan konsumsi alkohol menurunkan tekanan LES. Sebanyak 44% pasien yang berhenti merokok mengalami perbaikan gejala GERD.² Studi HUNT (*Nord-Trondelag Health Study*) menunjukkan berhenti merokok dapat mengurangi gejala GERD, dari tingkat keparahan gejala yang berat menjadi ringan dibandingkan dengan pasien yang melanjutkan merokok. Hal ini ditemukan pada pasien status gizi normal, namun tidak dengan populasi status gizi berlebih dan obesitas.²³ Studi lain oleh Kohata dkk dengan total 141 pasien membagi menjadi kelompok yang berhasil berhenti merokok dan kelompok yang tidak berhasil berhenti merokok pasca 1 tahun. Proporsi perbaikan gejala GERD dan perbaikan kualitas hidup lebih banyak pada kelompok yang berhasil berhenti merokok (43,9% vs 18,2%) dengan perbedaan yang signifikan.⁷⁷

Konsumsi alkohol merupakan faktor pencetus gejala refluks GERD.²³ Studi tinjauan sistematis dan meta-analisis melibatkan 26 studi potong lintang dan 3 studi kasus-kontrol menunjukkan hubungan konsumsi alkohol terhadap esofagitis refluks (OR 1,87 95%CI 1,56-2,03) dan NERD (OR 1,15 95%CI 1,04-1,28). Hubungan alkohol dengan GERD berbanding lurus dengan jumlah konsumsi alkohol tiap

minggunya. Peningkatan risiko GERD hingga 2 kali lipat pada pasien yang mengonsumsi >5 kali per minggu. Alkohol meningkatkan jumlah paparan asam pada pasien dengan esofagitis refluks. Pada NERD, alkohol menyebabkan hipersensitivitas esofagus dan efek supresi asam yang inadkuat karena sifatnya yang hiperosmotik.⁷⁸

2. Terapi Farmakologis

a. Penghambat Pompa Proton (PPI)

Pernyataan 29 : Penghambat pompa proton (PPI) adalah lini pertama tatalaksana GERD. PPI sebaiknya dikonsumsi 30-60 menit sebelum makan. Grade of recommendation : Kuat. Level of evidence : Kualitas sedang.
Pernyataan 30 : Terapi empiris penghambat pompa proton (PPI) 2 kali sehari sebelum makan selama 2 minggu direkomendasikan pada pasien yang memiliki gejala klasik GERD dan tidak disertai tanda bahaya (<i>alarm symptoms</i>). Jika respon pengobatan baik, terapi empiris PPI dapat dilanjutkan hingga 8 minggu. Grade of recommendation : Kuat. Level of evidence : Kualitas sedang.
Pernyataan 31 : PPI lebih direkomendasikan untuk proses penyembuhan dan terapi pemeliharaan pada pasien dengan esofagitis erosif. Grade of recommendation : Kuat. Level of evidence : Kualitas tinggi.
Pernyataan 32 : Pada pasien dengan respon PPI inadkuat, dosis dapat ditingkatkan menjadi dua kali sehari, atau tetap satu kali sehari dengan PPI yang lebih efektif. Grade of recommendation : Lemah. Level of evidence : Kualitas rendah.

Farmakokinetik dari PPI dipengaruhi oleh asupan makanan yang dapat mengurangi absorpsi PPI hingga 3-4 jam. Pada beberapa kasus, pengurangan absorpsi akibat asupan makanan dapat berlangsung hingga 20 jam.⁷⁹

Terapi empirik penghambat pompa proton (PPI) dua kali sehari sebelum makan selama 8 minggu direkomendasikan pada pasien yang memiliki gejala klasik GERD dan tidak disertai tanda bahaya (*alarm symptoms*). Pemberian PPI sebaiknya dicoba dihentikan pada pasien dengan gejala klasik GERD yang berespon dengan uji empirik PPI selama 8 minggu.²

Pedoman AGA menganjurkan terapi empirik penghambat pompa proton dilakukan pada pasien dengan gejala tipikal dan/atau nyeri dada non-kardiak tanpa tanda bahaya dalam 4-8 minggu. Terapi empirik dengan dosis satu kali sehari yang dapat ditingkatkan hingga dua kali sehari atau diganti dengan PPI lebih efektif jika respon inadekuat. Setelah terdapat respon adekuat, dosis diturunkan ke dosis terendah yang efektif mengontrol keluhan pada pasien GERD. Terapi empirik tidak disarankan pada pasien dengan gejala ekstra esofageal tanpa gejala tipikal GERD.⁶⁵

PPI lebih direkomendasikan untuk proses penyembuhan dan terapi pemeliharaan pada pasien dengan esofagitis erosif.^{2,23} PPI memiliki efek pengurangan gejala *heartburn* dan regurgitasi (11,5% vs 6,4% per minggu), serta proses penyembuhan (*healing*) lebih superior dibandingkan dengan H2RA (12% vs 6% per minggu). Risiko relatif dari angka kesembuhan esofagitis sebesar 1,17 (95%CI 1,02-1,33) pada pemberian PPI dosis tinggi vs H2RA, serta sebesar 1,59 (95%CI 1,44-1,75) pada pemberian PPI dosis rendah vs H2RA. Angka kesembuhan dari penggunaan omeprazole didapatkan hampir serupa pada berbagai derajat dari esofagitis, termasuk pada GERD refrakter.⁸⁰

PPI memberikan perbaikan gejala lebih baik pada esofagitis erosif (EE) dibandingkan dengan NERD (70-80% vs 50-60%) karena beberapa pasien NERD masih memiliki kemungkinan adanya dispepsia fungsional. Probabilitas penyembuhan EE lebih tinggi 5%

dengan menggunakan **esomeprazole** dengan nilai penurunan risiko absolut 4% dibandingkan PPI jenis lainnya. Esomeprazole memiliki potensi relatif lebih tinggi dibandingkan omeprazole dosis standar (1,6 kali dengan *omeprazole equivalent*).²

PPI, salah satu contohnya **esomeprazole**, dapat meningkatkan durasi supresi dari asam lambung, sehingga menurunkan gejala dari GERD khususnya rasa terbakar di dada dan nyeri epigastrik, serta menurunkan angka kekambuhan. Meta-analisis oleh Hou dkk melibatkan 8 uji klinis terandomisasi menunjukkan gejala GERD yaitu rasa terbakar di dada (RR 0,747 95%CI 0,665-0,839 $p<0,001$) dan nyeri epigastrik (RR 0,795 95%CI 0,679-0,932 $p=0,005$) lebih rendah pada kelompok yang diberikan PPI **esomeprazole** dibandingkan plasebo. Di sisi lain, angka kekambuhan dari populasi yang mendapatkan **esomeprazole** lebih rendah dibandingkan plasebo (RR 0,729 95%CI 0,67-0,79 $p<0,001$). Tidak ada efek samping yang signifikan, sehingga dapat disimpulkan **esomeprazole** memiliki tolerabilitas yang baik dan aman.⁸¹

Studi oleh Peura dkk pada pasien dewasa terkonfirmasi GERD dengan gejala *heartburn* minimal 2 hari per minggu diberikan **esomeprazole** 20 mg selama 14 hari. Studi ini menunjukkan persentase hari tanpa gejala lebih besar pada **esomeprazole** (32,5% vs 14,3% $p<0,001$) dan efek tersebut terlihat pada penggunaan hari ke-1 hingga ke-4. Puncak efek tersebut terlihat pada hari ke-5 hingga ke-14.⁸²

Esomeprazole dosis 40 mg memiliki laju penyembuhan (*healing rate*) yang lebih baik jika dibandingkan dengan omeprazole dosis 20 mg satu kali sehari pada pasien esofagitis erosif pasca pemberian terapi selama 8 minggu. *Number needed to treat* dari PPI untuk mencapai luaran ini sebanyak 2-3, jika dibandingkan H2RA dan plasebo pada pasien esofagitis. Pada meta-analisis ini tidak ada perbedaan esomeprazole dosis 20 mg yang merupakan bentuk aktif dengan omeprazole 20 mg. Efek samping yang mungkin timbul adalah sakit kepala dan nyeri perut, namun tidak ada perbedaan signifikan antara perbandingan kedua terapi.⁸³

Meta-analisis melibatkan 45.964 subyek penelitian di 98 studi berbeda menunjukkan esomeprazole lebih efektif dibandingkan dengan PPI jenis lain dalam berbagai dosis pada terapi empirik PPI 4-8 minggu. Studi ini menunjukkan urutan PPI berdasarkan efektivitas dan tolerabilitas yaitu **esomeprazole** 40 mg dilanjutkan oleh rabeprazole 40-50 mg, omeprazole 40 mg, pantoprazole 80 mg, dan famotidine 80 mg per hari. Oleh karena itu, **esomeprazole** dosis standar (40 mg per hari) dapat menjadi salah satu pilihan lini pertama tatalaksana GERD.⁸⁴

Pada pasien dengan respon PPI inadekuat, dosis dapat ditingkatkan menjadi dua kali sehari, atau tetap satu kali sehari dengan PPI yang lebih efektif.^{65,66} Pada uji klinis yang terandomisasi, lansoprazole 30 mg dua kali sehari memiliki efektivitas yang sama dengan **esomeprazole** 40 mg satu kali sehari pada pasien refrakter PPI selama 8 minggu. Persentase hari bebas gejala pada kelompok lansoprazole sebesar 57,5%, sedangkan pada kelompok **esomeprazole** sebesar 54,4%. Persentase pH dalam lambung >4 lebih banyak pada kelompok **esomeprazole** dibandingkan lansoprazole (61% vs 52% dengan $p < 0,0001$).⁸⁵

Pernyataan 33 : PPI dosis tinggi dapat mengurangi gejala nyeri dada non-kardiak dan gejala ekstra-esophageal lain pada penderita GERD selama minimal 12 minggu.

Grade of recommendation : Lemah.

Level of evidence : Kualitas sedang.

Pernyataan 34 : Terapi pemeliharaan dilakukan dengan pemberian PPI dosis paling rendah namun efektif mengontrol gejala GERD. Penurunan dosis agen penekan asam lambung (*weaning of acid-suppression agents*) ini tidak direkomendasikan pada pasien esofagitis erosif LA derajat C dan D, pasien terbukti memiliki *Barrett's esophagus* dari hasil pemeriksaan histopatologi, dan/ atau striktur peptik.

Grade of recommendation : Lemah.

Level of evidence : Kualitas rendah.

PPI dosis tinggi dapat mengurangi gejala nyeri dada non-kardiak (*non-cardiac chest pain* atau NCCP) pada GERD. Studi pada 36 pasien menunjukkan bahwa pemberian omeprazole 20 mg dua kali per hari mengurangi jumlah hari dengan NCCP ($p=0,006$) dan tingkat keparahan dari nyeri dada ($p=0,032$) jika dibandingkan dengan plasebo. Studi menggunakan **esomeprazole** 40 mg selama 4 minggu menunjukkan proporsi bebas nyeri dada lebih banyak dibandingkan plasebo (38,7% vs 25,5% $p=0,018$).^{86,87} Pada kelompok esofagitis derajat B keatas, BE, dan/atau striktur peptik memiliki angka kekambuhan mencapai 100% dalam 6 bulan.²

Pernyataan 35 : Penghentian pemberian PPI direkomendasikan pada pasien dengan GERD yang tidak memiliki esofagitis erosif atau *Barrett's esophagus* serta gejala membaik dengan pemberian PPI.

Grade of recommendation : Lemah.

Level of evidence : Kualitas rendah.

Pernyataan 36 : Pemberian terapi PPI dilanjutkan sesuai kebutuhan (*on-demand*) atau intermiten (*intermittent*) untuk mengontrol gejala pada pasien dengan GERD.

Grade of recommendation : Kuat.

Level of evidence : Kualitas sedang.

Pernyataan 37 : PPI adalah pilihan terapi yang aman dengan memperhatikan penggunaannya jangka panjang.

Grade of recommendation : Kuat.

Level of evidence : Kualitas sedang.

Studi Cho dkk pada pasien GERD terdiagnosis dengan endoskopi telah mendapatkan terapi PPI selama 8 minggu, kemudian dilakukan randomisasi menjadi kelompok *on-demand therapy* (**esomeprazole** 40 mg saat ada gejala) dan kelompok *continuous therapy* (**esomeprazole** 20 mg). Hasil studi ini perbaikan gejala lebih baik pada **esomeprazole** 20 mg terutama pemberian selama 12 minggu, namun perbedaan ini

tidak signifikan secara statistik, sehingga keduanya dianggap cukup sebagai terapi pemeliharaan pasien GERD. Frekuensi pengurangan gejala *heartburn* sebesar 76,9% vs 87,8% ($p=0,2$), frekuensi pengurangan gejala regurgitasi sebesar 82,1% vs 82,9% ($p=0,9$) pada minggu ke-12. Tidak ada perbedaan dari segi tingkat kenyamanan atau kepuasan pasien dalam pengobatan keduanya.⁸⁸

Studi multisenter melibatkan 61 senter di seluruh dunia pada 877 pasien NERD yang tidak memiliki gejala pasca pemberian terapi PPI dengan **esomeprazole** 20 mg setiap hari selama 4 minggu. Pasien kemudian dibagi menjadi kelompok *on-demand* dan kelompok yang senantiasa mengonsumsi PPI dalam jangka waktu 6 bulan. Hasil studi ini menunjukkan perbaikan gejala dinilai dengan *The Gastrointestinal Symptom Rating Scale Reflux* pada kedua kelompok. Tidak ada perbedaan yang signifikan tingkat kepuasan pasien pada kedua perlakuan, sehingga disimpulkan pemberian terapi *on-demand* bersifat non-inferior jika dibandingkan pemberian **esomeprazole** berkelanjutan. Akan tetapi, terapi *on-demand* dinilai lebih efektif dari segi pembiayaan (171 vs 221 poundsterling).⁸⁹ PPI adalah pilihan terapi aman dengan memperhatikan penggunaan jangka panjang.^{2,19} Pada pasien yang diberikan PPI jangka panjang namun tidak memiliki bukti obyektif GERD, evaluasi kelayakan pemberian PPI harus dilakukan ulang dalam 12 bulan.⁶⁵

Penggunaan terapi PPI jangka panjang diduga berhubungan dengan berbagai efek samping yang potensial, seperti infeksi *Clostridium difficile*, demensia, pneumonia, penurunan efek dari anti-platelet hingga peningkatan risiko kardiovaskular, penyakit ginjal kronik, defisiensi mikronutrien, dan penurunan densitas mineral tulang. Akan tetapi, belum ada bukti ilmiah yang kuat untuk mendukung hipotesis ini, kecuali pada infeksi *C. difficile*. Tinjauan sistematis dan meta-analisis oleh Trifan dkk pada studi di tahun 1990-2017 menunjukkan peningkatan risiko infeksi *C. difficile* pada pengguna PPI (OR 1,99 95%CI 1,73-2,30 $p<0,001$). Hipotesis yang mendukung hal ini adalah gangguan mikrobiota akibat supresi asam oleh PPI, sehingga menurunkan resistensi terhadap kolonisasi dan proliferasi dari *C. difficile*.^{90,91}

b. Antagonis Reseptor Histamin-2 (H2RA)

Pernyataan 38 : Antagonis reseptor histamin-2 (H2RA) dapat diberikan pada pasien GERD refrakter dengan gejala nokturnal (*nocturnal acid breakthrough*) persisten sebagai terapi tambahan terhadap PPI dosis ganda.

Grade of recommendation : Kuat.

Level of evidence : Kualitas sedang.

Antagonis reseptor histamin-2 (H2RA) berikatan secara kompetitif dengan reseptor yang berada di sel parietal sehingga mengurangi sekresi asam. Antasida yang tersusun atas komponen aluminium, kalsium, atau magnesium) bekerja dengan menetralisasi asam lambung. Pada meta-analisis yang melibatkan pengobatan *over-the-counter* (OTC) menunjukkan keseluruhannya efektif mengurangi gejala dibandingkan GERD, sehingga antasida dan H2RA juga diberikan untuk terapi gejala GER sesekali.^{2,29}

H2RA diberikan sebelum tidur pada pasien dengan gejala nokturnal (*nocturnal acid breakthrough*) persisten atau GERD refrakter.² NAB didefinisikan sebagai pH intragastrik <4 selama periode malam hari minimal 60 menit secara terus-menerus pada pasien yang mendapatkan terapi PPI. NAB ditemukan pada >70% pasien yang memiliki komplikasi akibat GERD. Pasien dengan penurunan tekanan sfingter esofagus bagian bawah dan motilitas esofagus tidak efektif (yaitu frekuensi kontraksi esofagus distal <30 mmHg) yang mengalami NAB 8 kali lebih mungkin dibandingkan dengan orang-orang tanpa NAB. Penggunaan H2RA merupakan terapi tambahan dan tidak menggantikan peranan terapi PPI.⁹²

Studi oleh Fackler dkk menunjukkan pemberian terapi PPI dan H2RA secara signifikan mengurangi persentase pH <4 pada posisi supine dibandingkan dengan PPI saja dua kali sehari ($p < 0,001$).⁹³

c. **Potassium-Competitive Acid Blocker (P-CAB)**

Pernyataan 39 : *Potassium-competitive acid blocker (P-CAB)* adalah golongan obat baru pada terapi supresi asam. P-CAB menghasilkan efek yang lebih cepat dan reversibel pada hambatan pompa proton. Obat golongan ini tidak dipengaruhi oleh suasana asam, konsumsi makanan, serta risiko interaksi obat lebih rendah karena metabolisme obat melalui enzim CYP-3A4.

Grade of recommendation : N/A.

Level of evidence : Kualitas sedang.

Pernyataan 40 : Efektifitas P-CAB tidak berbeda jika dibandingkan PPI untuk terapi penyembuhan dan terapi pemeliharaan dari esofagitis erosif.

Grade of recommendation : Kuat.

Level of evidence : Kualitas tinggi.

Potassium-competitive acid blocker (P-CAB) adalah golongan obat baru pada terapi supresi asam. P-CAB menghasilkan efek lebih cepat dan reversibel pada hambatan pompa proton. Obat golongan ini tidak dipengaruhi oleh suasana asam, konsumsi makanan, serta risiko interaksi obat lebih rendah karena metabolisme obat melalui enzim CYP-3A4. Contoh P-CAB antara lain **tegoprazan**. P-CAB dapat menjadi pilihan penanganan pasien dengan esofagitis refluks, baik pada derajat ringan maupun berat, terutama tercantum pada pedoman penatalaksanaan GERD di Jepang.⁹⁴

Tegoprazan merupakan P-CAB golongan terbaru yang memiliki sediaan 50 mg dan 100 mg. **Tegoprazan** memiliki onset kerja yang cepat dan supresi asam lambung yang lebih lama.⁹⁵ Pemberian P-CAB efektif dan non-inferior dibandingkan PPI untuk terapi penyembuhan dan pemeliharaan esofagitis erosif.^{66,95}

Tegoprazan dosis 50 mg dan 100 mg menunjukkan profil efikasi non-inferior dari esomeprazole dosis 40 mg pada penyembuhan dari esofagitis erosif (EE). Studi multisenter oleh Lee dkk pada 302 subyek terdiagnosis EE melalui endoskopi dialokasi secara random

untuk mendapatkan **tegoprazan** 50 atau 100 mg atau esomeprazole dosis 40 mg selama 4-8 minggu. Perbandingan *cumulative healing rate* di minggu ke-8 pada **tegoprazan** 50 mg, **tegoprazan** 100 mg, dan esomeprazole 40 mg sebesar 98,9%, 98,9%, dan 98,9%. Efek samping terjadi antara lain dispepsia, nyeri dada, dan diare pada 4 orang di kelompok **tegoprazan** dibandingkan 5 orang di kelompok esomeprazole, namun hubungan ini tidak bersifat signifikan. Mayoritas efek samping bersifat ringan dan tidak memiliki hubungan langsung dengan obat yang digunakan.⁹⁶

Tegoprazan dosis 50 mg dan 100 mg menunjukkan efikasi terapeutik lebih superior dibandingkan plasebo dan bersifat aman pada pasien dengan NERD. Studi oleh Kim dkk melibatkan 324 subyek penelitian dengan NERD diberikan obat selama 4 minggu. Luaran utama dari studi ini adalah resolusi komplik dan gejala mayor di minggu ke-4. Laju resolusi komplik dan proporsi hari tanpa gejala lebih tinggi pada kelompok dari **tegoprazan** dibandingkan plasebo ($p=0,0058$ untuk dosis 50 mg dan $p=0,0004$ untuk dosis 100 mg).⁹⁷

Tegoprazan berpotensi untuk mencegah terjadinya gejala nokturnal (*nocturnal acid breakthrough*). Studi pada 16 subyek sehat menunjukkan pH intragastrik meningkat lebih cepat hingga >4 dalam 1 jam pada **tegoprazan** 50 mg dibandingkan dengan terapi lainnya (4 jam untuk vonoprazan 20 mg dan esomeprazole 40 mg). Kadar peningkatan pH intragastrik dipertahankan secara stabil di malam hari. Perbandingan persentase pH >4 di malam hari pada **tegoprazan**, vonoprazan, dan esomeprazole adalah 66%, 60,5%, dan 36,1%. Tingkat supresi asam di malam hari dari **tegoprazan** dan vonoprazan tidak bergantung pada fenotip dari CYP2C19.⁹⁸

d. Baclofen

Pernyataan 41 : Baclofen dapat diberikan pada pasien GERD yang terdapat bukti obyektif dari pemeriksaan endoskopi atau *pH-metri impedance*.

Grade of recommendation : Kuat.

Level of evidence : Kualitas sedang.

Baclofen adalah agonis GABA yang berperan mengurangi TLSE, sehingga mengurangi angka kejadian refluks asam dan non-asam pada kondisi post-prandial. Baclofen efektif mengontrol keluhan utama bersendawa dan regurgitasi ringan. Efek samping yang mungkin terjadi pada pemberian baclofen adalah pusing, konstipasi, hingga penurunan kesadaran (somnolen).^{2,65}

e. Prokinetik

Pernyataan 42 : Prokinetik dapat diberikan pada pasien dengan respon inadekuat pemberian PPI untuk mengontrol gejala GERD dan pasien dengan gangguan motilitas.

Grade of recommendation : Lemah.

Level of evidence : Kualitas sedang.

Gastroparesis adalah kondisi kronik yang ditandai oleh perlambatan pengosongan lambung walaupun tidak ada obstruksi mekanik.⁹⁹ Prokinetik tidak direkomendasikan pada pasien GERD, kecuali terdapat bukti obyektif gastroparesis. Prokinetik meningkatkan tekanan LES dan peristaltik esofagus, meningkatkan proses pengosongan lambung, sehingga mengurangi paparan asam di esofagus.^{2,65,66}

Penambahan prokinetik jangka pendek pada pasien GERD dengan respon inadekuat pemberian PPI untuk mengontrol gejala.⁶⁶ Meta-analisis oleh Ren dkk menyatakan prokinetik seperti agonis reseptor 5-HT, agonis reseptor GABA-B, dan antagonis reseptor dopamin. Prokinetik memicu peningkatan pelepasan neurotransmitter seperti asetilkolin di ujung saraf parasimpatis sehingga mempercepat pengosongan lambung. Hasil analisis pada 12 uji klinis terandomisasi dan 2.403 pasien menunjukkan tidak ada perubahan gejala (95%CI 1,0-1,2 p=0,05) dan respon endoskopi (95%CI 0,66-2,61 p=0,44) apabila pasien GERD diberikan prokinetik saja (sebagai terapi tunggal). Di sisi lain, tidak ada perubahan AET dan risiko efek samping lebih besar.¹⁰⁰

Meta-analisis oleh Xi dkk pada 14 studi dan 1.437 pasien menunjukkan perubahan respon gejala (RR 1,185 95%CI 1,04-1,35 $p=0,01$) dan perubahan kualitas hidup pada pasien yang diberikan PPI dikombinasikan dengan prokinetik dinilai dengan FSSG dan GERDQ. Namun, tidak ada efek signifikan pemberian prokinetik saja pada proses penyembuhan dari mukosa esofagus (RR 0,996 95%CI 0,929-1,068 $p=0,917$).¹⁰¹

f. Sukralfat

Pernyataan 43 : Sukralfat hanya direkomendasikan sebagai terapi GERD lini pertama pada ibu hamil.

Grade of recommendation : Kuat.

Level of evidence : Kualitas rendah.

Sukralfat yang mengandung aluminium hidroksida dan sukrosa sulfat bekerja dengan melapisi dinding mukosa esofagus dan lambung bagian proksimal.²⁹ Meta-analisis oleh Bedre dkk membandingkan efektivitas sukralfat dengan H2RA menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna keduanya (OR 1,357 95%CI 0,834-2,206 $p=0,219$).¹⁰²

Sukralfat hanya direkomendasikan sebagai terapi GERD pada ibu hamil.² Terapi lini pertama GERD pada ibu hamil dan ibu menyusui, antara lain antasida, alginat, dan sukralfat. Apabila gejala persisten, H2RA kecuali nizatidine (karena risiko teratogenik) dapat digunakan. PPI memiliki kategori FDA (*US Food and Drug Administration*) golongan B (belum ada *well-controlled studies* pada manusia, namun studi pada hewan tidak menunjukkan risiko pada fetus), kecuali omeprazole memiliki kategori FDA golongan C (belum ada *well-controlled studies* pada manusia, studi pada hewan coba menunjukkan efek pada fetus).¹⁰³

g. Alginat

Pernyataan 44 : Alginat dapat menjadi terapi tambahan pada GERD gejala klinis derajat ringan-sedang dan membantu mengurangi gejala ekstra-esophageal.

Grade of recommendation : Kuat.

Level of evidence : Kualitas tinggi.

Alginat dapat menjadi pilihan terapi tambahan pada GERD derajat ringan-sedang, namun terapi PPI tetap menjadi terapi utama pada populasi ini. Alginat direkomendasikan sebagai terapi adjuvan pada pasien dengan respon PPI inadekuat.²³ Alginat bekerja membentuk *low-density viscous gel (raft)* pada reaksi dengan asam lambung yang berperan sebagai penghalang terjadinya refluks (*physical barrier*).²⁹

Alginat memiliki onset cepat dalam mengurangi gejala GERD. Pada tinjauan sistematis melibatkan 14 studi dan 2.905 subyek menunjukkan alginat efektif mengontrol gejala GERD dibandingkan antasida atau plasebo (OR 4,42 95%CI 2,45-7,97), akan tetapi tidak lebih efektif jika dibandingkan PPI atau H2RA (OR 0,58 95%CI 0,27-1,22). Alginat aman dan mudah untuk digunakan. Alginat dapat dijadikan terapi tambahan pada kehamilan dengan tingkat efektivitas mencapai 90-91%. Di sisi lain, alginat juga mengurangi gejala ekstra-esofageal, seperti laringofaringitis.^{104,105}

h. Rebamipide

Pernyataan 45 : Rebamipide dapat menjadi terapi tambahan pada pasien esofagitis erosif untuk mengurangi gejala GERD.

Grade of recommendation : Lemah.

Level of evidence : Kualitas sedang.

Rebamipide merupakan derivat amino quinolone yang bersifat sebagai sitoprotektor. Rebamipide meningkatkan produksi prostaglandin di mukosa lambung, melalui induksi ekspresi gen

prostaglandin EP4 (PGE₄) dan *epidermal growth factor* (EGF). Di sisi lain, rebamipide juga berperan sebagai *scavenger* dari stres oksidatif, sehingga meningkatkan faktor protektif dari mukosa saluran cerna.¹⁰⁶

Rebamipide juga berperan dalam proses penyembuhan ulkus peptikum dan upaya pencegahan pembentukan ulkus akibat dari obat anti-inflamasi non-steroid (OAINS) dan infeksi *Helicobacter pylori*. Rebamipide yang dikombinasikan dengan PPI dapat memodifikasi protein *tight junction* pada mukosa esofagus (pada studi di hewan coba) sehingga mengurangi gejala GERD.¹⁰⁷ Studi multisenter pada 501 pasien esofagitis refluks menunjukkan penurunan skor gejala total lebih besar di terapi kombinasi esomeprazole 40 mg dan rebamipide 300 mg dibandingkan esomeprazole saja ($-18,1 \pm 13,8$ vs $-15,1 \pm 11,9$ $p=0,011$). Perubahan gejala refluks juga lebih banyak pada kelompok terapi kombinasi ($-8,4 \pm 6,6$ vs $-6,8 \pm 5,9$ $p=0,009$) setelah 4 minggu.¹⁰⁸

3. Tatalaksana Mekanikal Endoskopi dan Pembedahan Anti-Refluks

Pernyataan 46 : Terapi pembedahan anti-refluks direkomendasikan pada pasien refluks esofagitis derajat tinggi (LA derajat C atau D), hernia hiatal besar, dan/atau pasien dengan gejala GERD yang persisten dan sangat mengganggu.

Grade of recommendation : Kuat.

Level of evidence : Kualitas sedang.

Pernyataan 47 : Terapi pembedahan anti-refluks harus dihindari pada pasien GERD dengan gastroparesis.

Grade of recommendation : Kuat.

Level of evidence : Kualitas sedang.

Pernyataan 48: *Roux-en-Y gastric bypass (RYGB)* direkomendasikan pada pasien GERD dengan obesitas dan merupakan kandidat prosedur ini. Pasien bersedia menerima risiko yang mungkin terjadi serta melakukan perubahan gaya hidup pasca pembedahan.

Grade of recommendation : Lemah.

Level of evidence : Kualitas rendah.

Pernyataan 49 : Terapi endoskopik anti-refluks seperti *Anti-Reflux Mucosectomy (ARMS)*, *Transoral Incisionless Fundoplication (TIF)*, dan ablasi radiofrekuensi (*Stretta*) sebagai alternatif terapi pada GERD refrakter yang tidak memiliki hernia hiatal berukuran lebih dari 2 cm atau menolak pembedahan.

Grade of recommendation : Lemah.

Level of evidence : Kualitas rendah.

Dilatasi progresif disertai semakin memburuknya mekanisme katup gastroesofageal menyebabkan hilangnya pertahanan anatomi terhadap refluks mengakibatkan refluks asam maupun cairan empedu. Terapi anti refluks mekanikal (endoskopi dan bedah) bertujuan untuk memulihkan kompetensi LES dengan tetap memelihara kemampuan menelan yang normal, sehingga mencegah progresi esofagitis. Pertimbangan terapi mekanikal anti refluks, antara lain tingkat keparahan penyakit, striktur jinak, epitel berlapis toraks Barrett tanpa bukti displasia berat atau karsinoma, inkompetensi mekanik LES, hernia hiatal, tidak respons terhadap terapi medis optimal namun masih memberikan respons parsial terhadap terapi PPI dengan AET abnormal, tidak toleran atau terjadi efek samping obat terhadap PPI, GERD refrakter, refluks volume tinggi, pasien tidak mau melanjutkan minum obat, gejala simtomatik yang berat pada pasien refluks non-asam, dan esofagitis yang progresif.^{109,110}

Pembedahan anti-refluks direkomendasikan pada refluks esofagitis derajat tinggi (LA derajat C atau D), hernia hiatal besar, dan/atau pasien gejala GERD yang persisten dan sangat mengganggu. Pembedahan juga diindikasikan pada pasien yang

kembali memiliki EE derajat berat pasca penghentian dari PPI. Terapi pembedahan anti-refluks harus dihindari pada pasien GERD dengan gastroparesis. Sekitar 20-40% penderita GERD sugestif memiliki gastroparesis/perlambatan pengosongan lambung. Pasien GERD dengan gastroparesis memiliki risiko mual dan muntah berat, serta kembung berlebihan apabila menjalani pembedahan anti-refluks. Di sisi lain, populasi ini juga cenderung memiliki luaran yang lebih buruk pasca pembedahan. Sebagai alternatif, populasi ini dapat diterapi dengan radiofrekuensi ablasi dari EGJ dan kardia.^{2,29}

Terapi pembedahan fundoplikasi pada obesitas meningkatkan risiko komplikasi pasca pembedahan karena terdapat peningkatan tekanan intra-abdominal yang dapat berujung pada disrupsi hasil fundoplikasi dan herniasi. *Roux-en-Y gastric bypass* (RYGB) dapat mengontrol refluks dan menginduksi penurunan berat badan, sehingga direkomendasikan pada GERD dengan obesitas yang merupakan kandidat prosedur ini.² Perbedaan tipe pembedahan bariatrik (*sleeve gastrectomy*, *adjustable banding surgery*, dan RYGB) menghasilkan tingkat perubahan gejala yang berbeda-beda. RYGB memiliki 100% tingkat resolusi gejala dan penurunan proporsi *heartburn* dari 87% menjadi 22%.¹¹¹

Disfagia pasca pembedahan, meteorismus, sulit bersendawa, sindrom *gas-bloating*, dan gangguan usus pasca pembedahan merupakan efek samping akibat pembedahan anti refluks, sehingga kemudian berkembang pendekatan endoskopi sebagai terapi anti refluks mekanik. Prosedur endoskopi anti refluks merupakan pilihan terapi pada pasien yang menghindari terapi pembedahan karena takut terhadap efek sampingnya, pernah menjalani pembedahan laparotomi sebelumnya, karena kendala morbiditasnya atau terjadi kekambuhan refluks setelah menjalani pembedahan fundoplikasi. Pasien dengan hernia hiatal lebih dari 2 cm bukan kandidat endoskopi anti refluks, karena keterbatasan manipulasi endoskopik, sehingga penatalaksanaan terbaiknya adalah dengan prosedur laparoskopi standar. Pada kebanyakan studi endoskopi anti refluks, umumnya pasien esofagitis berat dengan klasifikasi endoskopi *Los Angeles*

derajat C dan D serta *Barrett's esophagus* dieksklusi dari studi evaluasi terapi.^{112–114} Tingkat kesuksesan laparoskopi fundoplikasi mencapai 85–95% dengan mortalitas 30 hari 0,6%. Komplikasi pasca pembedahan seperti disfagia, sindrom *gas-bloating* dan meteorismus sekitar 25–30%. Dalam jangka panjang, sekitar 38% memerlukan terapi PPI.¹¹⁴

SKRINING DAN TATALAKSANA INFEKSI *HELICOBACTER PYLORI*

Pernyataan 50 : Skrining dan tatalaksana infeksi *Helicobacter pylori* tidak direkomendasikan secara rutin dilakukan pada pasien GERD, kecuali pada pasien yang membutuhkan terapi PPI jangka panjang untuk mencegah progresivitas histopatologi gaster menjadi atrofi korpus atau metaplasia intestinal.

Grade of recommendation : Lemah.

Level of evidence : Kualitas sedang.

Studi yang dilakukan oleh Miftahussurur dkk menunjukkan prevalensi infeksi *H pylori* yang rendah pada pasien GERD di Indonesia. Sebanyak 2 dari 104 subyek penelitian (1,9%) memiliki infeksi *H pylori* melalui pemeriksaan kultur dan imunohistokimia.¹⁵

Skrining dan tatalaksana infeksi *Helicobacter pylori* tidak direkomendasikan secara rutin dilakukan pada pasien GERD, kecuali pada pasien yang membutuhkan terapi PPI jangka panjang untuk upaya pencegahan progresivitas histopatologi gaster menjadi atrofi korpus atau metaplasia intestinal.⁶⁶ Infeksi *H. pylori* dapat menyebabkan kondisi hipokloridia yang berperan sebagai faktor protektif apabila kondisi LES lemah. Hal ini sangat jarang terjadi dan tidak ada efek eradikasi *H. pylori* dengan efikasi PPI.¹¹⁵

GERD REFRAKTER

Pernyataan 51 : GERD refrakter didefinisikan sebagai gejala GERD yang persisten dan mengganggu dengan respon inadekuat pasca terapi PPI dosis dua kali sehari selama minimal 8-12 minggu. GERD refrakter berdampak pada kualitas hidup penderitanya, terutama penurunan performa kerja dan gangguan tidur.

Grade of recommendation : N/A.

Level of evidence : Kualitas sedang.

Pernyataan 52 : Penyebab dari gejala persisten pada pasien GERD refrakter, antara lain (1) inhibisi sekresi dari asam lambung yang tidak memadai, (2) terjadinya refluks yang bersifat asam lemah atau refluks yang tidak bersifat asam, serta (3) penyebab terjadinya gejala tersebut bukan berasal dari GERD (contohnya dismotilitas, esofagitis eosinofilik, dispepsia fungsional, hernia hiatal, dan hipersensitivitas viseral).

Grade of recommendation : N/A.

Level of evidence : Kualitas tinggi.

Pernyataan 53 : Optimalisasi terapi PPI adalah lini pertama tatalaksana GERD refrakter. Peningkatan dosis PPI, penggantian jenis PPI, atau penambahan H2RA, alginat, baclofen, prokinetik, atau neuromodulator, atau mengganti PPI dengan P-CAB dapat mengurangi gejala pada pasien GERD refrakter.

Grade of recommendation : Kuat.

Level of evidence : Kualitas sedang.

Pernyataan 54 : Terapi endoskopi atau pembedahan menjadi pilihan pada pasien GERD refrakter yang gagal pasca menjalani terapi medikamentosa, serta hanya direkomendasikan pada pasien dengan bukti obyektif dari GERD.

Grade of recommendation : Kuat.

Level of evidence : Kualitas sedang.

GERD refrakter lebih banyak ditemukan pada NERD.¹⁹ Studi dilakukan di China menunjukkan prevalensi GERD refrakter ditemukan pada 37,9% pasien dengan NERD, sedangkan studi di Korea menunjukkan GERD refrakter pada 16,7% pasien dengan NERD.^{116,117} Tabel 9 menjelaskan modalitas diagnosis dan terapi berdasarkan patofisiologi GERD refrakter.¹¹⁸

Tabel 7. Modalitas diagnosis dan terapi berdasarkan patofisiologi GERD refrakter ¹¹⁸			
Mekanisme Patofisiologi	Manifestasi Klinis	Modalitas Diagnostik	Modalitas Terapi (Potensial)
Peningkatan TLESR	Regurgitasi, <i>heartburn</i> , nyeri dada	Manometri esofagus resolusi tinggi post-prandial	Agonis GABA
Hernia hiatal	Regurgitasi, <i>heartburn</i> , nyeri dada	Esofagografi barium, endoskopi SCBA, manometri esofagus	<i>Hernia repair</i>
Hipotensi LES	Regurgitasi, <i>heartburn</i> , nyeri dada	Manometri esofagus resolusi tinggi post-prandial	Restorasi endoluminal atau pembedahan
Penurunan kontraktilitas esofagus	Disfagia	Manometri esofagus resolusi tinggi post-prandial	Agonis reseptor muskarinik
Peningkatan permeabilitas mukosa	<i>Heartburn</i>	Manometri esofagus resolusi tinggi post-prandial	
Paparan asam di esofagus persisten pada pemberian PPI dosis dobel	<i>Heartburn</i> , nyeri dada	pH-metri dan impedansi esofagus dengan pemberian PPI	H2RA, pertimbangkan mengganti PPI yang independen terhadap CYP
Perlambatan pengosongan lambung	Regurgitasi, <i>heartburn</i> , nyeri dada	<i>Gastric emptying study, upper GI series with small bowel follow through</i>	RYGB

Keterangan : SCBA = Saluran Cerna Bagian Atas

MANIFESTASI EKSTRAESOFAGEAL GERD

Pernyataan 55 : GERD menyebabkan berbagai manifestasi/gejala ekstraesofageal, seperti batuk kronik, asma, suara serak, dan nyeri dada non-kardiak. Manifestasi ini dapat ditemukan bersamaan atau tidak bersamaan dengan gejala GERD.

Grade of recommendation : N/A.

Level of evidence : N/A.

Pernyataan 56 : Pemeriksaan penunjang untuk mengeksklusi penyebab selain GERD perlu dilakukan pada pasien dengan manifestasi ekstraesofageal, terutama yang tidak memiliki gejala tipikal GERD.

Grade of recommendation : Kuat.

Level of evidence : Kualitas sedang.

Pernyataan 58 : Endoskopi saluran cerna bagian atas tidak direkomendasikan sebagai pemeriksaan penunjang untuk menegaskan diagnosis asma, batuk kronik, atau refluks laringofaringeal (LPR) terkait GERD.

Grade of recommendation : Lemah.

Level of evidence : Kualitas rendah.

Pernyataan 59 : Penambahan terapi seperti prokinetik, baclofen, gabapentin, atau alginat tidak direkomendasikan pada pasien dengan manifestasi ekstraesofageal GERD yang tidak berespon pada pemberian PPI.

Grade of recommendation : Lemah.

Level of evidence : Kualitas rendah.

GERD menyebabkan berbagai manifestasi atau gejala ekstraesofageal, seperti batuk kronik, asma, suara serak, dan nyeri dada non-kardiak. Manifestasi ini ditemukan bersamaan atau tidak bersamaan dengan gejala GERD. Karena batuk kronik memiliki berbagai kemungkinan diagnosis, *American College of Chest*

Physicians menganjurkan untuk mencari diagnosis lain sebelum mendiagnosis GERD. Sebuah studi kasus-kontrol menunjukkan pasien esofagitis atau striktur esofagus berisiko mengalami laringitis hingga 2 kali lipat, afonia hingga 1,8 kali lipat, asma hingga 1,5 kali lipat, dan faringitis hingga 1,4 kali lipat dibandingkan dengan kelompok kontrol.^{2,58,65} Pemeriksaan penunjang untuk mengeksklusi penyebab selain GERD perlu dilakukan pada pasien dengan manifestasi ekstraesofageal, terutama yang tidak memiliki gejala tipikal GERD.⁶⁶

KOMPLIKASI GERD

1. Striktur Peptik

Pernyataan 60 : Striktur peptik disebabkan oleh fibrosis dan proses penyembuhan dari inflamasi akibat refluks asam pada esofagus distal.

Grade of recommendation : N/A.

Level of evidence : Kualitas rendah.

Pernyataan 61 : Pasien dengan striktur peptik harus mendapatkan terapi PPI secara berkelanjutan untuk mengurangi kebutuhan dilatasi berulang.

Grade of recommendation : Kuat.

Level of evidence : Kualitas sedang.

Striktur peptik yang terjadi bisa berupa striktur sederhana (fokal, lurus, simetris, konsentrik, diameter lumen >12 mm) atau striktur kompleks (panjang >2 cm, berliku, asimetris, diameter lumen <12 mm). Pasien dengan striktur peptik mendapatkan terapi PPI secara berkelanjutan untuk memperbaiki disfagia, mengurangi kebutuhan terapi dilatasi, dan memperpanjang waktu antara dua terapi dilatasi.^{4,6,29}

2. Barrett’s Esophagus (BE) dan Adenokarsinoma Esofagus

Pernyataan 62 : Skrining untuk penegakkan diagnosis BE di regio Asia-Pasifik tidak perlu dilakukan secara rutin karena tingkat prevalensi dan keuntungan yang rendah, kecuali pada populasi pasien berisiko tinggi terjadinya BE, seperti esofagitis erosif derajat tinggi (LA derajat C dan D).

Grade of recommendation : Kuat.

Level of evidence : Kualitas sedang.

Pernyataan 63 : Faktor risiko terjadinya BE, antara lain durasi GERD 5-10 tahun, usia >50 tahun, jenis kelamin laki-laki, hernia hiatal, sindrom metabolik, dan merokok.

Grade of recommendation : N/A.

Level of evidence : Kualitas tinggi.

Pernyataan 64 : *Endoscopically suspected esophageal metaplasia* (ESEM) harus terlihat pada pemeriksaan endoskopi (≥ 1 cm di atas EGJ) dan dikonfirmasi dengan pemeriksaan histopatologi. Deskripsi BE secara endoskopi menggunakan kriteria Prague C dan M.

Grade of recommendation : Kuat.

Level of evidence : Kualitas sedang.

Pernyataan 65 : Pemeriksaan histopatologi diperlukan untuk penegakkan diagnosis dan stratifikasi risiko dari *Barrett’s esophagus* (BE). Kriteria diagnostik dari BE adalah perubahan metaplasia epitel esofagus dari epitel skuamosa menjadi kolumnar.

Grade of recommendation : Kuat.

Level of evidence : Kualitas sedang.

Pernyataan 66 : Surveilans endoskopik adenokarsinoma esofagus perlu dilakukan pada pasien dengan *long-segment Barrett’s esophagus*.

Grade of recommendation : Kuat.

Level of evidence : Kualitas rendah.

Pernyataan 67 : Pemberian PPI jangka panjang mengurangi risiko terjadinya kanker esofagus pada pasien dengan BE.

Grade of recommendation : Lemah.

Level of evidence : Kualitas rendah.

Tujuan surveilans BE untuk mendeteksi kemungkinan terjadinya adenokarsinoma esofagus pada stadium awal, sehingga harapan hidup dan angka kesintasan menjadi lebih baik dan berpotensi disembuhkan.^{19,58,66,119} Kriteria Prague C & M meliputi perluasan BE secara sirkumferensial (nilai C) dan panjang BE (nilai M) diatas *esophagogastric junction* (EGJ) yang dinyatakan dalam cm.¹²⁰

Terapi endoskopik (ARMS) dipertimbangkan dapat menjadi pilihan pada BE. Studi oleh Vasilevkiy dkk di Rusia yang dipublikasikan pada tahun 2017 melibatkan pasien GERD dan BE segmen pendek yang menjalani terapi ARMS. ARMS menunjukkan tingkat kepuasan pada 4 dari 6 pasien dan tidak ada kejadian efek samping.¹²¹

3. Ulkus Peptikum dan Perdarahan Saluran Cerna Bagian Atas

Pernyataan 68 : Ulkus peptikum dan perdarahan saluran cerna bagian atas (SCBA) adalah komplikasi yang disebabkan oleh esofagitis erosif yang tidak tertangani dengan baik.

Grade of recommendation : N/A.

Level of evidence : Kualitas rendah.

Pernyataan 69 : Pemberian terapi PPI secara bolus intravena dilanjutkan dengan infus berkelanjutan selama 72 jam direkomendasikan pada pasien dengan perdarahan SCBA akibat ulkus peptikum pasca tindakan endoskopi hemostasis.

Grade of recommendation : Kuat.

Level of evidence : Kualitas tinggi.

Komplikasi ulkus peptikum dan perdarahan saluran cerna bagian atas (SCBA) terjadi pada 6-8% pasien. Angka kejadian ulkus menurun seiring dengan meningkatnya pemberian terapi PPI. Sebuah studi retrospektif pada tahun 1992-2020 menunjukkan 38,6% pasien dengan perdarahan saluran cerna bagian atas memiliki riwayat GERD dimana 36% telah mendapatkan terapi PPI. Prevalensi esofagitis refluks sebagai penyebab perdarahan saluran cerna bagian atas meningkat dari 3,8% menjadi 16,7%.^{122,123}



DAFTAR PUSTAKA

1. Hunt R, Armstrong D, Katelaris P, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. *World Gastroenterology Organisation* 2015; 1–37.
2. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, et al. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *American Journal of Gastroenterology* 2022; 117: 27–56.
3. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, et al. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: A systematic review. *Gut* 2014; 63: 871–880.
4. Hunt R, Armstrong D, Katelaris P, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51: 467–478.
5. Sweis R, Fox M. The global burden of gastro-oesophageal reflux disease: more than just heartburn and regurgitation. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 519–521.
6. Belhocine K, Galmiche JP. Epidemiology of the complications of gastroesophageal reflux disease. *Digestive Diseases* 2009; 27: 7–13.
7. Alshammari SA, Alabdulkareem AM, Aloqeely KM, et al. The Determinants of the Quality of Life of Gastroesophageal Reflux Disease Patients Attending King Saud University Medical City. *Cureus* 2020; 12: e9505.
8. Selfie, Simadibrata M. Diagnosis and Treatment of Refractory Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Indones J Gastroenterol Hepatol Dig Endos* 2015; 16: 183–190.
9. Dalkey N. The Delphi Method: An Experimental Study of Group Opinion. *Futures* 1969; 9: 408–426.
10. Zhang D, Liu S, Li Z, et al. Global, regional and national burden of gastroesophageal reflux disease, 1990–2019: update from the GBD 2019 study. *Ann Med* 2022; 54: 1372–1384.
11. Abdullah M, Makmun D, Syam AF, et al. Prevalence, risk factors and socio-epidemiological study of gastroesophageal reflux disease: An Urban population based study in Indonesia. *Asian Journal of Epidemiology* 2016; 9: 18–23.
12. Syam AF, Sobur CS, Hapsari P, et al. Prevalence and risk factors of GERD in Indonesian population—an internet-based study. *Adv Sci Lett* 2017; 23: 6734–6738.
13. Syam AF, Hapsari PF, Makmun D. The Prevalence and Risk Factors of GERD among Indonesian Medical Doctors. *Makara Journal of Health Research* 2016; 20: 35–40.
14. Darnindro N, Manurung A, Mulyana E, et al. Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) in Dyspepsia Patients in Primary Referral Hospital. *Indones J Gastroenterol Hepatol Dig Endos* 2018; 19: 91–96.

15. Miftahussurur M, Doohan D, Nusi IA, et al. Gastroesophageal reflux disease in an area with low *Helicobacter pylori* infection prevalence. *PLoS One* 2018; 13: e0205644.
16. Kim GH. It is time to meet the challenges of the changing epidemiology of gastroesophageal reflux disease. *Journal of Neurogastroenterology and Motility* 2018; 24: 507–509.
17. Yamasaki T, Hemond C, Eisa M, et al. The changing epidemiology of gastroesophageal reflux disease: Are patients getting younger? *J Neurogastroenterol Motil* 2018; 24: 559–569.
18. Antunes C, Aleem A, Curtis S. Gastroesophageal Reflux Disease. *StatPeals NCB I Publisher*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441938/> (2022, accessed 4 September 2022).
19. Fock KM, Talley N, Goh KL, et al. Asia-Pacific consensus on the management of gastro-oesophageal reflux disease: An update focusing on refractory reflux disease and Barrett's oesophagus. *Gut* 2016; 65: 1402–1415.
20. Seo GS, Jeon BJ, Chung JS, et al. The prevalence of erosive esophagitis is not significantly increased in a healthy korean population - could it be explained?: A multi-center prospective study. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 70–77.
21. Setyawati K, Abdullah M, Syam AF. Risk Factors for the Occurrence of Erosive Esophagitis in Patients with Dyspepsia. *Indones J Gastroenterol Hepatol Dig Endos* 2010; 11: 27–31.
22. I Ketut Adi Suryana, I Ketut Mariadi, I Dewa Nyoman Wibawa. *Prevalensi Esofagitis Refluks pada Pasien yang Menjalani Endoskopi Saluran Cerna Bagian Atas di RSUP Sanglah Tahun 2015*. Universitas Udayana, <http://erepo.unud.ac.id/id/eprint/3267/1/dc2f949ee95cc48e3c003c8e6ed0eb58.pdf> (2015, accessed 15 September 2022).
23. Goh KL, Lee YY, Leelakusolvong S, et al. Consensus statements and recommendations on the management of mild-to-moderate gastroesophageal reflux disease in the Southeast Asian region. *JGH Open* 2021; 5: 855–863.
24. Vakil N, van Zanten S v., Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. *American Journal of Gastroenterology* 2006; 101: 1900–1920.
25. Wiklund I. Review of the quality of life and burden of illness in gastroesophageal reflux disease. *Digestive Diseases* 2004; 22: 108–114.
26. Tandarto K, Tenggara R, Chriestya F, et al. Correlation between Quality of Life and Gastroesophageal Reflux Disease. *Majalah Kedokteran Bandung* 2020; 52: 81–86.
27. Nirwan JS, Hasan SS, Babar ZUD, et al. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis. *Sci Rep* 2020; 10: 5814–5828.

28. Zerbib F, Bredenoord AJ, Fass R, et al. ESNM/ANMS consensus paper: Diagnosis and management of refractory gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterology and Motility*; 33. Epub ahead of print 1 April 2021. DOI: 10.1111/nmo.14075.
29. Bhatia SJ, Makharia GK, Abraham P, et al. Indian consensus on gastroesophageal reflux disease in adults: A position statement of the Indian Society of Gastroenterology. *Indian Journal of Gastroenterology* 2019; 38: 411-440.
30. Thalheimer A, Bueter M. Excess Body Weight and Gastroesophageal Reflux Disease. *Visceral Medicine* 2021; 37: 267-272.
31. Chang P, Friedenberg F. Obesity and GERD. *Gastroenterol Clin North Am* 2014; 43: 161-173.
32. Li LF, Chan RLY, Lu L, et al. Cigarette smoking and gastrointestinal diseases: The causal relationship and underlying molecular mechanisms (review). *Int J Mol Med* 2014; 34: 372-380.
33. Ness-Jensen E, Lagergren J. Tobacco smoking, alcohol consumption and gastro-oesophageal reflux disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017; 31: 501-508.
34. Rai S, Kulkarni A, Ghoshal UC. Prevalence and risk factors for gastroesophageal reflux disease in the Indian population: A meta-analysis and meta-regression study. *Indian Journal of Gastroenterology* 2021; 40: 209-219.
35. Newberry C, Lynch K. The role of diet in the development and management of gastroesophageal reflux disease: Why we feel the burn. *J Thorac Dis* 2019; 11: S1594-S1601.
36. Argyrou A, Legaki E, Koutserimpas C, et al. Risk factors for gastroesophageal reflux disease and analysis of genetic contributors. *World Journal of Clinical Cases* 2018; 6: 176-182.
37. Torlutter M, Onwukwe SC, Pretorius D, et al. Dyspepsia: literature review and evidence for management in primary care. *S Afr Fam Pract* 2018; 60: 25-32.
38. Vazquez J. Heartburn in pregnancy. *Clin Evid* 2015; 9: 1411-1419.
39. Nandyal S, Suria S, Chogtu B, et al. Risk of GERD with diabetes mellitus, hypertension and bronchial asthma-A hospital based retrospective cohort study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2017; 11: OC25-OC29.
40. Savarino E, Bredenoord AJ, Fox M, et al. Expert consensus document: Advances in the physiological assessment and diagnosis of GERD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 665-676.
41. Kim HI, Hong SJ, Han JP, et al. Specific movement of esophagus during transient lower esophageal sphincter relaxation in gastroesophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 332-337.
42. Tack J, Pandolfino JE. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology* 2018; 154: 277-288.

43. Kahrilas P, Pandolfino J. The Epidemiology and Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. In: Ferguson M, Fennerty B (eds) *Managing Failed Anti-Reflux Therapy*. London, UK: Springer, pp. 1–13.
44. de Giorgi F, Palmiero M, Esposito I, et al. Pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2006; 26: 241–246.
45. Kasai C, Sugimoto K, Moritani I, et al. Changes in plasma ghrelin and leptin levels in patients with peptic ulcer and gastritis following eradication of *Helicobacter pylori* infection. *BMC Gastroenterol*; 16. Epub ahead of print 4 October 2016. DOI: 10.1186/s12876-016-0532-2.
46. Han YM, Chung SJ, Yoo S, et al. Inverse correlation between gastroesophageal reflux disease and atrophic gastritis assessed by endoscopy and serology. *World J Gastroenterol* 2022; 28: 853–867.
47. Niknam R, Lankarani KB, Moghadami M, et al. The association between *helicobacter pylori* infection and erosive gastroesophageal reflux disease; a cross-sectional study. *BMC Infect Dis* 2022; 22: 267–78.
48. Zhou J, Shrestha P, Qiu Z, et al. Distinct microbiota dysbiosis in patients with non-erosive reflux disease and esophageal adenocarcinoma. *J Clin Med* 2020; 9: 1–8.
49. Haworth JJ, Boyle N, Vales A, et al. The prevalence of intestinal dysbiosis in patients referred for antireflux surgery. *Surg Endosc* 2021; 35: 7112–7119.
50. Martamala R, Djojoningrat D, Manan C, et al. *The Pathogenesis and Diagnosis of Bile Reflux Gastropathy*.
51. Szarszewski A, Korzon M, Kamińska B, et al. Duodenogastric reflux: Clinical and therapeutic aspects. *Arch Dis Child* 1999; 81: 16–20.
52. Xu X-R, Li Z-S, Zou D-W, et al. Role of duodenogastroesophageal reflux in the pathogenesis of esophageal mucosal injury and gastroesophageal reflux symptoms. 2006.
53. Fein M, Maroske J, Fuchs KH. Importance of duodenogastric reflux in gastro-oesophageal reflux disease. *British Journal of Surgery* 2006; 93: 1475–1482.
54. Smit CF, van Leeuwen JAMJ, Mathus-Vliegen LMH, et al. Gastropharyngeal and Gastroesophageal Reflux in Globus and Hoarseness. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 827–830.
55. Issing WJ, Afrcsi K. Atypical manifestations of gastro-oesophageal reflux. *J R Soc Med* 2003; 96: 477–480.
56. de Bortoli N, Tolone S, Frazzoni M, et al. Gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: Common overlapping gastrointestinal disorders. *Annals of Gastroenterology* 2018; 31: 639–648.
57. Clarrett D, Hachem C. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Miss Med* 2018; 115: 214–219.
58. Jung HK, Tae CH, Song KH, et al. 2020 Seoul consensus on the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Journal of Neurogastroenterology and Motility* 2021; 27: 453–481.

59. Jones R, Junghard O, Dent J, et al. Development of the GerdQ, a tool for the diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 1030–1038.
60. Zaika S, Paliy I, Chernobrovyi V, et al. The study and comparative analysis of GerdQ and GSRS Questionnaires on gastroesophageal reflux disease diagnostics. *Prz Gastroenterol* 2020; 15: 323–329.
61. Simadibrata M, Rani A, Adi P, et al. The gastro-esophageal reflux disease questionnaire using Indonesian language: a language validation survey. *Med J Indones* 2011; 20: 125–131.
62. Oloan Simarmata D, Wahyudi Y, Begawan Bestari M, et al. Relationship between Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire (GERD-Q) Score and Reflux Oesophagitis in GERD Suspected Patients in Bandung. *The Indonesian Journal of Gastroenterology* 2019; 20: 154–61.
63. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *American Journal of Gastroenterology* 2013; 108: 308–328.
64. Seth Brunner, Ronnie Fass, Lauren Gerson. Value of the Proton Pump Inhibitor (PPI) Test for Patients with GERD, NCCP, and Extra-Esophageal GERD: A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: S194.
65. Yadlapati R, Gyawali CP, Pandolfino JE, et al. AGA Clinical Practice Update on the Personalized Approach to the Evaluation and Management of GERD: Expert Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2022; 20: 984–994.e1.
66. Maneerattanaporn M, Pittayanon R, Patcharatrakul T, et al. Thailand guideline 2020 for medical management of gastroesophageal reflux disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)* 2022; 37: 632–643.
67. Sami SS, Ragunath K. The Los Angeles Classification of Gastroesophageal Reflux Disease. *Video Journal and Encyclopedia of GI Endoscopy* 2013; 1: 103–104.
68. Garg R, Mohammed A, Singh A, et al. Anti-reflux mucosectomy for refractory gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open* 2022; 10: E854–E864.
69. Peixoto A, Silva M, Pereira P, et al. Biopsies in Gastrointestinal Endoscopy: When and How. *GE Port J Gastroenterol* 2016; 23: 19–27.
70. Loughrey MB, Shepherd NA. The indications for biopsy in routine upper gastrointestinal endoscopy. *Histopathology* 2021; 78: 215–227.
71. Januszewicz W, Hartley J, Waldock W, et al. Endoscopic measurement of gastric pH is associated with persistent acid reflux in patients treated with proton pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease. *United European Gastroenterol J* 2019; 7: 1389–1398.
72. Singh M, Lee J, Gupta N, et al. Weight loss can lead to resolution of gastroesophageal reflux disease symptoms: A prospective intervention trial. *Obesity* 2013; 21: 284–290.

73. Zhang M, Hou ZK, Huang ZB, et al. Dietary and lifestyle factors related to gastroesophageal reflux disease: A systematic review. *Ther Clin Risk Manag* 2021; 17: 305–323.
74. Newberry C, Lynch K. The role of diet in the development and management of gastroesophageal reflux disease: Why we feel the burn. *J Thorac Dis* 2019; 11: S1594–S1601.
75. Albarqouni L, Moynihan R, Clark J, et al. Head of bed elevation to relieve gastroesophageal reflux symptoms: a systematic review. *BMC Fam Pract*; 22. Epub ahead of print 1 December 2021. DOI: 10.1186/s12875-021-01369-0.
76. Dağlı Ü, Kalkan İH. The role of lifestyle changes in gastroesophageal reflux diseases treatment. *Turkish Journal of Gastroenterology* 2017; 28: S33–S37.
77. Kohata Y, Fujiwara Y, Watanabe T, et al. Long-Term Benefits of Smoking Cessation on Gastroesophageal Reflux Disease and Health-Related Quality of Life. *PLoS One*; 11. Epub ahead of print 1 February 2016. DOI: 10.1371/journal.pone.0147860.
78. Pan J, Cen L, Chen W, et al. Alcohol consumption and the risk of gastroesophageal reflux disease: A systematic review and meta-analysis. *Alcohol and Alcoholism* 2019; 54: 62–69.
79. Ochoa D, Román M, Cabaleiro T, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of omeprazole, pantoprazole and rabeprazole. *BMC Pharmacol Toxicol* 2020; 21: 54.
80. Wang W-H, Huang J-Q, Zheng G-F, et al. Head-to-head comparison of H₂-receptor antagonists and proton pump inhibitors in the treatment of erosive esophagitis: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4067–4077.
81. Hou M, Hu H, Jin C, et al. Efficacy and Safety of Esomeprazole for the Treatment of Reflux Symptoms in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis, <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/> (2020).
82. Peura D, le Moigne A, Wassel H, et al. Analysis of the symptom response to esomeprazole 20 mg over days 1–4 of a 14-day course of treatment for frequent heartburn: Results of two randomised controlled trials. *BMJ Open Gastroenterol*; 6. Epub ahead of print 1 June 2019. DOI: 10.1136/bmjgast-2019-000278.
83. Teng M, Khoo AL, Zhao YJ, et al. Meta-analysis of the effectiveness of esomeprazole in gastroesophageal reflux disease and *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Pharm Ther* 2015; 40: 368–375.
84. Zhang C, Kwong JSW, Yuan RX, et al. Effectiveness and Tolerability of Different Recommended Doses of PPIs and H₂ RAs in GERD: Network Meta-Analysis and GRADE system. *Sci Rep*; 7. Epub ahead of print 19 January 2017. DOI: 10.1038/srep41021.
85. Fass R, Sontag SJ, Traxler B, et al. Treatment of Patients With Persistent Heartburn Symptoms: A Double-Blind, Randomized Trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2006; 4: 50–56.

86. Flook NW, Moayyedi P, Dent J, et al. Acid-suppressive therapy with esomeprazole for relief of unexplained chest pain in primary care: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *American Journal of Gastroenterology* 2013; 108: 56–64.
87. Achem SR, Kolts BE, Macmath T, et al. Effects of Omeprazole Versus Placebo in Treatment of Noncardiac Chest Pain and Gastroesophageal Reflux. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 2138–2145.
88. Cho JH, Koo JY, Kim KO, et al. On-demand versus half-dose continuous therapy with esomeprazole for maintenance treatment of gastroesophageal reflux disease A randomized comparative study. *Medicine (United States)*; 97. Epub ahead of print 1 October 2018. DOI: 10.1097/MD.00000000000012732.
89. Bayerdörffer E, Bigard MA, Weiss W, et al. Randomized, multicenter study: On-demand versus continuous maintenance treatment with esomeprazole in patients with non-erosive gastroesophageal reflux disease. *BMC Gastroenterol* 2016; 16: 48.
90. Trifan A, Stanciu C, Girleanu I, et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of Clostridium difficile infection: Systematic review and meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology* 2017; 23: 6500–6515.
91. Jaynes M, Kumar AB. The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review. *Ther Adv Drug Saf*. Epub ahead of print 2018. DOI: 10.1177/2042098618809927.
92. Tutuian R, Castell D. Nocturnal Acid Breakthrough – Approach to Management. *Med Gen Med* 2004; 6: 11.
93. Fackler WK, Ours TM, Vaezi MF, et al. Long-term effect of H2RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. *Gastroenterology* 2002; 122: 625–632.
94. Iwakiri K, Fujiwara Y, Manabe N, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2021. *Journal of Gastroenterology* 2022; 57: 267–285.
95. Rawla P, Sunkara T, Ofosu A, et al. Potassium-competitive acid blockers – are they the next generation of proton pump inhibitors? *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2018; 9: 63–68.
96. Lee KJ, Son BK, Kim GH, et al. Randomised phase 3 trial: tegoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. esomeprazole in patients with erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 49: 864–872.
97. Kim SH, Cho KB, Chun HJ, et al. Randomised clinical trial: comparison of tegoprazan and placebo in non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2021; 54: 402–411.
98. Yang E, Kim S, Kim B, et al. Night-time gastric acid suppression by tegoprazan compared to vonoprazan or esomeprazole. *Br J Clin Pharmacol* 2022; 88: 3288–3296.
99. Usai-Satta P, Bellini M, Morelli O, et al. Gastroparesis: New insights into an old disease. *World Journal of Gastroenterology* 2020; 26: 2333–2348.

100. Ren LH, Chen WX, Qian LJ, et al. Addition of prokinetics to PPI therapy in gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2412–2419.
101. Xi L, Zhu J, Zhang H, et al. The treatment efficacy of adding prokinetics to PPIs for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Esophagus* 2021; 18: 144–151.
102. Bedre R, Raj U, Varadwaj P. Efficacy of Sucralfate in Reflux Disease in comparison to H2 – Receptor Antagonist: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Biology, Engineering, Medicine and Science Reports* 2016; 2: 18–22.
103. Th  lin CS, Richter JE. Review article: the management of heartburn during pregnancy and lactation. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2020; 51: 421–434.
104. Lechien JR, Saussez S, Muls V, et al. Laryngopharyngeal reflux: A state-of-the-art algorithm management for primary care physicians. *Journal of Clinical Medicine* 2020; 9: 1–18.
105. Strugala V, Bassin J, Swales VS, et al. Assessment of the Safety and Efficacy of a Raft-Forming Alginate Reflux Suppressant (Liquid Gaviscon) for the Treatment of Heartburn during Pregnancy. *ISRN Obstet Gynecol* 2012; 2012: 1–6.
106. Shibli F, Kitayama Y, Fass R. Novel Therapies for Gastroesophageal Reflux Disease: Beyond Proton Pump Inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep*; 22. Epub ahead of print 1 April 2020. DOI: 10.1007/s11894-020-0753-y.
107. Gweon TG, Park JH, Kim BW, et al. Additive effects of rebamipide plus proton pump inhibitors on the expression of tight junction proteins in a rat model of gastro-esophageal reflux disease. *Gut Liver* 2018; 12: 46–50.
108. Hong SJ, Park SH, Moon JS, et al. The benefits of combination therapy with esomeprazole and rebamipide in symptom improvement in reflux esophagitis: An international multicenter study. *Gut Liver* 2016; 10: 910–916.
109. Gyawali CP, Fass R. Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology* 2018; 154: 302–318.
110. Sandhu DS, Fass R. Current trends in the management of gastroesophageal reflux disease. *Gut and Liver* 2018; 12: 7–16.
111. El-Hadi M, Birch DW, Gill RS, et al. The effect of bariatric surgery on gastroesophageal reflux disease. *Canadian Journal of Surgery* 2014; 57: 139–144.
112. Moore M. Gastroesophageal reflux disease: A review of surgical decision making. *World J Gastrointest Surg* 2016; 8: 77.
113. de Santiago ER, Alb  niz E, Estremera-Arevalo F, et al. Endoscopic anti-reflux therapy for gastroesophageal reflux disease. *World Journal of Gastroenterology* 2021; 27: 6601–6614.
114. Granderath FA, Kamolz T, Pointner R. Endoscopic anti-reflux therapy in gastroesophageal reflux disease: Principle of disease, diagnosis and treatment. In: *Gastroesophageal Reflux Disease*. 2006, pp. 139–145.

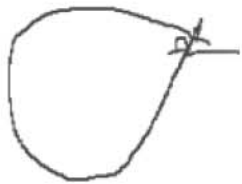
115. Moayyedi P. Should we test for *Helicobacter pylori* before treating gastroesophageal reflux disease? *Can J Gastroenterol* 2005; 19: 425.
116. Niu XP, Yu BP, Wang YD, et al. Risk factors for proton pump inhibitor refractoriness in Chinese patients with non-erosive reflux disease. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3124–3129.
117. Lee ES, Kim N, Lee SH, et al. Comparison of risk factors and clinical responses to proton pump inhibitors in patients with erosive oesophagitis and non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 154–164.
118. Yadlapati R, DeLay K. Proton Pump Inhibitor–Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Medical Clinics of North America* 2019; 103: 15–27.
119. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, et al. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett’s Esophagus. *American Journal of Gastroenterology* 2016; 111: 30–50.
120. Sharma P, Dent J, Armstrong D, et al. The Development and Validation of an Endoscopic Grading System for Barrett’s Esophagus: The Prague C & M Criteria. *Gastroenterology* 2006; 131: 1392–1399.
121. Rodríguez de Santiago E, Sanchez-Vegazo CT, Peñas B, et al. Antireflux mucosectomy (ARMS) and antireflux mucosal ablation (ARMA) for gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open* 2021; 09: E1740–E1751.
122. Wangrattanapranee P, Khrucharoen U, Jensen DM, et al. Severe Upper Gastrointestinal Hemorrhage Caused by Reflux Esophagitis. *Dig Dis Sci* 2022; 67: 159–169.
123. Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. *American Journal of Gastroenterology* 2012; 107: 345–360.

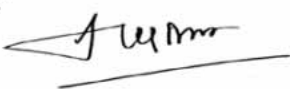
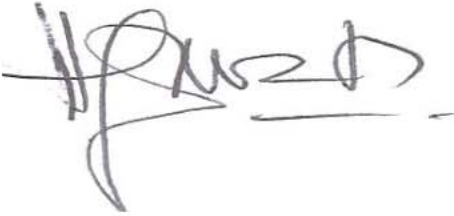


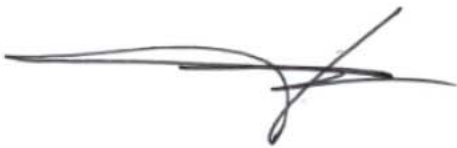
**PESERTA KONSENSUS NASIONAL PENATALAKSANAAN
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE (GERD)
DI INDONESIA (REVISI 2022)**

No.	Nama	Cabang	Tanda Tangan
1	Prof. dr. Abdul Aziz Rani, SpPD, K-GEH	Jakarta	
2	Prof. dr. Marcellus Simadibrata, PhD, SpPD, K-GEH, FACP, FASGE	Jakarta	
3	Prof. Dr. dr. Dadang Makmun, SpPD, K-GEH, FACP	Jakarta	
4	Prof. Dr. dr. Ari Fahrial Syam, MMB, SpPD, K-GEH, FACP, FACP	Jakarta	
5	Prof. Dr. dr. Murdani Abdullah, SpPD, K-GEH, FACP, FASGE	Jakarta	
6	dr. Achmad Fauzi, SpPD, K-GEH	Jakarta	
7	dr. Kaka Renaldi, SpPD, K-GEH	Jakarta	
8	dr. Hasan Maulahela, SpPD, K-GEH	Jakarta	

No.	Nama	Cabang	Tanda Tangan
9	dr. Amanda Pitarini Utari, SpPD, K-GEH	Jakarta	
10	dr. Rabbinu Rangga Pribadi, SpPD, K-GEH	Jakarta	
11	dr. Saskia Aziza Nursyirwan, SpPD, K-GEH	Jakarta	
12	dr. Virly Nanda Muzellina, SpPD, K-GEH	Jakarta	
13	dr. Muhammad Firhat Idrus, SpPD	Jakarta	
14	dr. Ruswhandi, SpPD, K-GEH	Jakarta	
15	dr. Indra Marki, SpPD, K-GEH	Jakarta	
16	dr. Titos Ahimsa, SpPD, K-GEH, FACG	Jakarta	
17	dr. Agasjtya Wisjnu Wardhana, SpPD, K-GEH	Jakarta	
18	Prof. dr. Muhammad Miftahussurur, SpPD, K-GEH, M.Kes, PhD	Surabaya	

No.	Nama	Cabang	Tanda Tangan
19	dr. Titong Sugihartono, SpPD, K-GEH	Surabaya	
20	dr. Umami Maimunah, SpPD, K-GEH	Surabaya	
21	Dr. dr. M Begawan Bestari, SpPD, K-GEH, M.Kes, FASGE, FACG	Bandung	
22	dr. Putut Bayupurnama, SpPD, K-GEH	Yogyakarta	
23	Dr. dr. Neneng Ratnasari, SpPD, K-GEH	Yogyakarta	
24	Dr. dr. Masrul Lubis, SpPD, K-GEH	Medan	
25	Dr. dr. Triyanta Yuli Pramana, SpPD, K-GEH	Surakarta	
26	dr. Bogi Pratomo Wibowo, SpPD, K-GEH	Malang	
27	Dr. dr. Supriono, SpPD, K-GEH	Malang	
28	Prof. Dr. dr. Nasrul Zubir, SpPD, K-GEH	Padang	

No.	Nama	Cabang	Tanda Tangan
29	Dr. dr. Saptino Miro, SpPD, K-GEH	Padang	
30	dr. H.A Fuad Bakry, SpPD, K-GEH	Palembang	
31	Dr. dr. Fardah Akil, SpPD, K-GEH	Makassar	
32	Dr. dr. Andi Muhammad Luthfi Parewangi, SpPD, K-GEH	Makassar	
33	Dr. dr. Hery Djagat Purnomo, SpPD, K-GEH	Semarang	
34	dr. F. Soemanto Padmomartono, MSc, SpPD, K-GEH	Semarang	
35	dr. Haris Widita, SpPD, K-GEH	Mataram	
36	Prof. Dr. dr. I Dewa Nyoman Wibawa, SpPD, K-GEH, FACG	Denpasar	
37	dr. RR Ignatia Sinta Murti, SpPD, K-GEH	Samarinda	
38	dr. Ali Imron Yusuf, SpPD, K-GEH	Lampung	

No.	Nama	Cabang	Tanda Tangan
39	dr. Arles, SpPD, K-GEH	Pekanbaru	
40	Dr. dr. Fauzi Yusuf, SpPD, K-GEH, FACG	Banda Aceh	
41	dr. Abimanyu, SpPD, K-GEH	Banjarmasin	
42	dr. Bradley Jimmy Waleleng, SpPD, K-GEH	Manado	
43	dr. Yustar Mulyadi, SpPD, K-GEH	Kalimantan Barat	



With Educational Grant From



KALBE



TEZA

Tablet Tegoprazan 50 mg

