

## Narrative Review: Keberhasilan Terapi *Proton Pump Inhibitor* (PPI) Pada *Gastroesophageal Reflux Disease* (GERD)

*Narrative Review: The Good Results of Proton Pump Inhibitor (PPI) Therapy for Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)*

Retno Amalia<sup>1</sup>, Agung Endro Nugroho<sup>2\*</sup>, Probosuseno<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Mahasiswa Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

<sup>2</sup> Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

<sup>3</sup> Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Divisi Geriatri, Fakultas Kedokteran Kesehatan

Corresponding author: Agung Endro Nugroho; Email: agungendronugroho2020@yahoo.com

Submitted: 15-01-2024

Revised: 18-03-2024

Accepted: 18-03-2024

### ABSTRAK

*Gastroesophageal Reflux Disease* (GERD) pada lazimnya disangka seperti penyakit yang ringan, namun mampu menimbulkan kekambuhan dan kematian bila tidak diatasi dengan benar. Tingkat kekambuhan terapi pada pasien GERD diperkirakan bahwa 10% sampai 40% dari pasien GERD. Studi berikut berupa narrative review dengan menggunakan pustaka acuan yang mengacu pada pangkalan data Cochrane, PubMed, dan Science Direct. Penggalan pustaka acuan memakai kata kunci GERD, PPI, keberhasilan terapi GERD. *Proton Pump Inhibitor* (PPI) merupakan terapi yang sangat besar pengaruhnya akan memulihkan GERD, jika dipadankan terhadap antasida, prokinetik, dan H<sub>2</sub> bloker *receptor*. *Proton Pump Inhibitor* (PPI) telah merevolusi penatalaksanaan pasien GERD karena efek penekanan asam yang mendalam dan berkepanjangan sehingga menjadi terapi andalan, bila dibandingkan dengan obat penekan asam lainnya, PPI menunjukkan penyembuhan mukosa dan pengendalian gejala yang lebih baik. serta mencegah mukosa dan gejala kambuh.

**Kata kunci:** GERD; PPI; keberhasilan terapi GERD

### ABSTRACT

*Gastroesophageal Reflux Disease* (GERD) is generally be presumed a slight case, but it can cause relapsed and death if not treated properly. The recurrence rate of therapy in GERD patients is estimated to be 10% to 40% of GERD patients. This is a narrative review study that makes use of basedata from the Cochrane, PubMed, and Science Direct databases. Excavating the basedata using the keywords GERD, PPI, success of GERD therapy. *Proton Pump Inhibitors* (PPI) which is very effective therapy for reversing GERD, compared to antacids, prokinetics, and H<sub>2</sub> receptor blockers. *Proton Pump Inhibitors* (PPIs) had transformed GERD treatment patients due to their profound and prolonged acid suppressing effects making them the mainstay of therapy, when compared with other acid suppressing drugs, PPIs show better mucosal healing and symptom control. and prevent mucosal and symptom recurrence.

**Keywords:** GERD; PPI; Good Results of GERD therapy

### PENDAHULUAN

Penyakit Refluks Gastroesofageal (GERD) adalah penyakit pada saluran pencernaan di mana isi lambung berulang kali mengalir kembali ke kerongkongan, menyebabkan berbagai gejala dan komplikasi yang tidak menyenangkan.

Fenomena *Refluks gastroesophageal* merupakan fenomena umumnya dapat terjadi pada semua orang, dalam keadaan normal, makanan masuk ke mulut lalu turun ke kerongkongan. Untuk mencegah makanan atau asam lambung mengalir kembali ke kerongkongan, terdapat otot yang disebut sfingter esofagus yang menutup pintu masuk ke lambung. Kemudian makanan akan ditahan pada waktu 3 hingga 4 jam sampai di cerna. Pada *Gastroesophageal Reflux Disease*, sfingter esofagus robek atau melemah sehingga membuat proses relaksasi menjadi terlalu nyaman. Hal ini dapat menyebabkan makanan yang disimpan dan asam lambung mengalir kembali ke kerongkongan. Kondisi ini disebut "refluks". Refluks ini menimbulkan rasa tidak nyaman dan dapat merusak lapisan esofagus (Kuswono dkk., 2021; Ndraha dkk., 2016).

*Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)* pada biasanya ini dianggap sebagai penyakit yang jinak namun dapat menyebabkan kekambuhan dan kematian jika tidak ditangani dengan baik. Refluks ini menimbulkan rasa tidak nyaman dan dapat merusak lapisan esofagus. Luka pada ulkus disebabkan oleh asam lambung yang dapat menyebabkan muntah darah jika tidak diobati. Bahaya GERD dapat mengganggu fungsi sistem pencernaan dan meningkatkan risiko terjadinya kanker esofagus sehingga diperlukan pengobatan yang tepat. Penggunaan obat yang tidak rasional masih banyak terjadi di fasilitas pelayanan kesehatan seperti rumah sakit, klinik, dan pusat kesehatan. Ketidakkuratan tersebut meliputi indikasi, obat, dosis, cara penggunaan, dan lama penggunaan, sehingga dapat mengakibatkan kegagalan pengobatan (Aisiyah dkk., 2022).

Laju prevalensi angka kejadian GERD di seluruh dunia sekitar 15%-25%, di Amerika Utara, 18,1 hingga 27,8% orang menderita GERD, dibandingkan dengan 8,8 hingga 25,9% di Eropa. Di Asia Timur, prevalensi GERD berkisar antara 2,5 hingga 7,8%, di Australia 11,6%, dan di Amerika Selatan 23%. Di Indonesia, angka penyakit gastroesophageal reflux pada tahun 2016 mencapai 27,4%. Berdasarkan data yang ditemukan pada penelitian lain, kejadian GERD di rumah sakit garda depan di Jakarta adalah 49% (Suherman dkk., 2021).

Berbagai faktor resiko dapat mempengaruhi meningkatnya angka prevalensi kejadian GERD. Perubahan gaya hidup seperti merokok, obesitas, pola makan yang kurang tepat, pemakaian rutin pada golongan obat NSAIDs (nonsteroidal anti-inflammatory drugs) dan antibiotik menjadi faktor meningkatnya kejadian GERD. Nyeri atau perasaan kurang nyaman di epigastrium dengan gejala seperti rasa terbakar (*heartburn*), sesekali bercampur dengan gejala *disfagia* (kesulitan menelan makanan), dan rasa mual dan pahit di lidah merupakan gejala klinik yang sangat khas pada GERD. Gejala *heartburn* dengan derajat berat atau ringan tidak dapat di deteksi dengan pemeriksaan endoskopik (Patala dkk., 2021; Suherman dkk., 2021).

Pada konsensus nasional tahun 2013 untuk GERD menyebutkan bahwa terapi yang bisa digunakan untuk menangani gejala GERD meliputi antasida, prokinetik, antagonis reseptor H<sub>2</sub>, Proton Pump Inhibitor (PPI) dan Baclofen. Pengobatan GERD di Indonesia menggunakan PPI merupakan terapi yang paling efektif untuk menyembuhkan GERD, dibandingkan dengan terapi lain seperti antasida, prokinetik, dan H<sub>2</sub> bloker reseptor (Syam dkk., 2013). Inhibitor Pompa Proton (PPI) bekerja dengan penghambatan H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-adenosin triphosphatase (pompa proton) adalah jalur mekanistik umum terakhir dalam mengurangi sekresi asam lambung secara farmakologi. Penggunaan jangka Panjang terapi PPI dapat mentoleransi beberapa efek samping dari PPI itu sendiri. Penggunaan terapi PPI sebaiknya diberikan selama delapan minggu sebagai terapi awal GERD. Pengobatan GERD harus dimulai dengan PPI. Namun PPI saja tidak cukup untuk mengatasi gejala GERD pada beberapa kasus. Dalam beberapa penelitian, kombinasi PPI dan terapi promotilitas terbukti lebih unggul dibandingkan monoterapi PPI. PH yang rendah menyebabkan ketidakstabilan dan dismotilitas PPI yang akan memperlambat pengosongan lambung sehingga dapat menyebabkan stasis PPI yang merupakan kelemahan PPI. Keberadaan PPI di lambung dapat memicu gangguan efek penekan asam, sedangkan PPI yang transit lebih cepat dapat meningkatkan kemanjurannya. Prokinetik adalah agen yang dapat berguna sebagai tambahan terapi penekanan asam untuk pasien dengan kelainan motilitas yang diketahui (misalnya, ketidakmampuan LES, penurunan pembersihan esofagus, dan pengosongan lambung yang tertunda) (May, Dianne dkk., 2020; Ndraha dkk., 2016).

*Proton pump inhibitor (PPI)* adalah golongan obat yang meliputi omeprazole, lansoprazole, esomeprazole, pantoprazole, dan rabeprazole. Obat-obat golongan *Proton Pump Inhibitor (PPI)* mempunyai efek superior dibandingkan dari obat-obat golongan zzzlain, seperti *antagonis reseptor histamin tipe 2 (H<sub>2</sub>RA)* untuk mengatasi gangguan GERD (*Gastroesophageal Reflux Disease*) dari tingkat sedang sampai dengan parah (May, Dianne dkk., 2020).

Penyakit gastroesophageal reflux (GERD) adalah penyakit kronis yang dapat kambuh yang dan dapat berkembang menjadi komplikasi besar. Tingkat kekambuhan terapi pada pasien GERD diperkirakan bahwa 10% sampai 40% dari pasien GERD. Penyebab utama kegagalan terapi adalah usia, jenis kelamin, obesitas, perbedaan genotipe, adanya penyakit penyerta, diagnosis yang salah, dan kurangnya kepatuhan pengobatan (Domingues dan Moraes-Filho, 2014).

Demi mengurangi kejadian GERD yang selalu bertambah serta untuk menambah kualitas hidup pasien oleh sebab itu perlu dilakukannya penelitian prihal keberhasilan terapi penggunaan

*Proton Pump Inhibitor* (PPI) pada pasien GERD. Akan tetapi sampai saat ini di Indonesia jarang dilakukan penelitian terkait keberhasilan terapi pada pasien GERD setelah dilakukan terapi, kejadian inilah yang mendasari latar belakang pada penelitian ini.

## METODE

Studi ini merupakan kajian naratif yang ditulis bersumber dari mengkaji sejumlah pustaka acuan terkait keberhasilan terapi pada pasien GERD yang berasal dari sejumlah pangkalan data yaitu Cochrane, PubMed dan Science Direct. Data didapatkan dengan mencatat serta menentukan pustaka acuan terikat tema penelitian yang memenuhi kriteria inklusi. Langkah terakhir adalah meninjau dan mengekstrak data pada setiap pustaka acuan.

### Identifikasi Studi

Pencarian pustaka acuan dilaksanakan pada bulan Agustus 2023 berdasarkan kata kunci yang dipakai untuk pencarian yaitu GERD "AND" dan "OR" good results "AND" dan "OR" success therapy. Pustaka acuan yang dipilih merupakan pustaka acuan dengan kriteria inklusi yang sudah ditentukan, sehingga penting dibuat penilaian secara teliti sebelum ditulis dalam bentuk narasi. Kriteria pemilihan untuk penelitian ini adalah artikel yang diterbitkan di 10 tahun belakang, dapat diakses secara *free full text*, berupa *research article*, *review article*, *case study*, *cohort*, *Randomized Control Trial*.

### Ekstrak Data

Ekstraksi data dilakukan secara umum dengan mengekstrak data dan literatur yang terpilih meliputi judul, tahun, design, sampel, dan hasil dari setiap penelitian yang telah dilakukan.

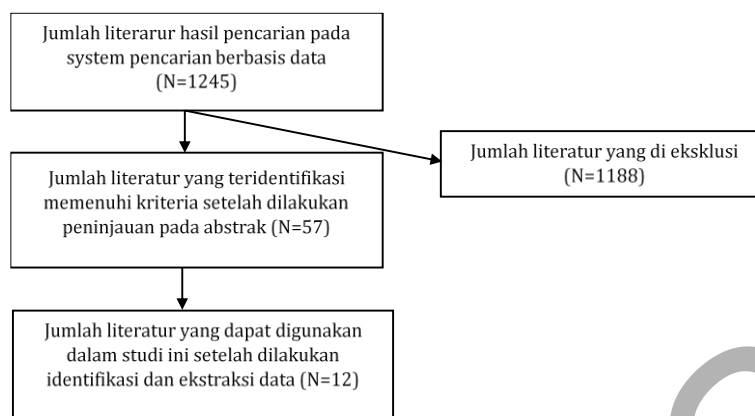
## HASIL DAN PEMBAHASAN

Penyakit refluks gastroesofageal (GERD) adalah penyakit kronis yang umum yang membutuhkan penatalaksanaan masa panjang dalam bentuk modifikasi gaya hidup, pengobatan medis, serta pada beberapa kasus membutuhkan terapi bedah. Prinsip pengobatan penyakit gastroesophageal reflux (GERD) mencakup 5 unsur: meniadakan simptom, mengobati kerusakan esofagus, menghindari kekambuhan, menghindari komplikasi, dan memperbaiki gaya hidup (Syam dkk., 2013).

Antasida, prokinetik, *antagonis reseptor H2*, dan *Proton Pump Inhibitor* merupakan terapi yang dapat digunakan pada pengobatan GERD. Sebaliknya pada implementasinya, *Proton Pump Inhibitor* memberikan penyembuhan terbaik untuk penyakit Gastroesophageal reflux Disease (GERD), memperbaiki gejala, menyembuhkan kerusakan esofagus, dan mencegah kekambuhan (Hunt dkk., 2017).

PPI adalah obat pilihan untuk pasien dengan gejala GERD sedang hingga berat dan gejala esofagitis yang sering terjadi karena memberikan pereda gejala dan penyembuhan esofagus yang lebih cepat daripada H2RA. Ketika digunakan dalam dosis yang dianjurkan, semua PPI memberikan tingkat pereda gejala dan penyembuhan esofagus yang serupa. Kemanjurannya yang unggul, jika dibandingkan dengan H2RA, terkait dengan kemampuannya untuk mempertahankan pH intragastrik kurang dari 4 untuk waktu yang lama. *Proton Pump Inhibitor* meliputi (omeprazole, pantoprazole, rabeprazole, lansoprazole dan esomeprazole) dapat menekan sekresi asam lambung dengan menghambat H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>- adenosine triphosphatase lambung dalam sel parietal lambung. Proses ini dapat memproduksi efek antisekresi yang komprehensif dan tahan lama yang mampu menjaga pH lambung lebih besar dari 4, bahkan sepanjang lonjakan asam postprandial. Ada hubungan antara persentase waktu pH lambung tetap di atas 4 dalam periode 24 jam dan esofagitis erosif teratasi. Kemanjurannya serupa di antara semua PPI (Fugit, Randolph V dan Berardi, Rosemary R, 2013; May, Dianne dkk., 2020).

Sebuah *review article* dari (Sandhu dan Fass, 2018). Menyatukan Pustaka acuan dari studi dan ulasan eksperimental dan observasional yang diterbitkan 01 Januari 2018. Penelitian ini merupakan tentang trend saat ini dalam penatalaksanaan GERD. Jenis PPI yang diamati yaitu Omp 10 mg, 20 mg, 40 mg, Esm 20 mg, 40 mg, Lsp 15 mg, 30 mg, Rbp 10 mg, 20 mg, Ptp 20 mg, 40 mg, Dxp 30 mg, 60 mg. Hasil dari penelitian ini dibandingkan dengan omeprazol, lansoprazol, dan pantoprazol, esomeprazol



Bagan I. Alur pemilihan literatur

Tabel I. Karakteristik Literatur

Peneliti, (tahun)	Judul	Metode (Desain dan Tempat)	Jenis dan dosis	Hasil
(Sandhu dan Fass, 2018)	Current trends in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease	Desain: <i>Review article</i> Tempat: Science database PubMed	Omeprazol 10 mg Omeprazol 20 mg, Omeprazol 40 mg. Esomeprazol 20 mg, Esomeprazol 40 mg Lansoprazol 15 mg, Lansoprazol 30 mg Rabeprazol 10 mg, Rabeprazol 20 mg Pantoprazol 20 mg, Pantoprazol 40 mg Dexlansoprazol 30 mg, Dexlansoprazol 60 mg	Dibandingkan dengan omeprazole, lansoprazole, dan pantoprazole, esomeprazole memberikan peningkatan yang signifikan secara statistik tetapi secara klinis hanya memberikan sedikit manfaat keseluruhan dalam penyembuhan Erosive esophagitis dan menghilangkan gejala. Dexlansoprazole merupakan obat pelepasan tertunda ganda yang memberikan waktu konsentrasi yang lama dan perpanjangan durasi penekanan asam.

memberikan peningkatan yang signifikan secara statistik tetapi secara klinis hanya memberikan sedikit manfaat keseluruhan dalam penyembuhan Erosive esophagitis dan menghilangkan gejala. Dexlansoprazole merupakan obat pelepasan tertunda ganda yang memberikan waktu konsentrasi yang lama dan perpanjangan durasi penekanan asam. Tantangan dalam penelitian ini yaitu pasien yang menerima PPI sekali sehari sulit untuk disembuhkan. Inisiasi terbaik adalah optimalisasi terapi PPI. Riwayat yang cermat dan penggunaan alat investigasi dapat mempermudah menemukan faktor-faktor yang berperan terhadap kegagalan terapi PPI. Pada pasien dengan sisa refluks, obat-obatan seperti *H2 blocker*, prokinetik dan baclofen dapat digunakan.

Penelitian (Abdallah dkk., 2019) suatu kohort prospektif bertujuan untuk membandingkan karakteristik dan pola refluks antara responden dan non-responden terhadap terapi PPI sekali sehari menggunakan pemantauan gabungan impedansi-pH. PPI yang diamati dalam penelitian ini adalah omeprazole 20 mg per hari, esomeprazole 40 mg per hari, pantoprazole 40 mg per hari, selama 3 bulan. Hasil penelitian ini tidak ditemukannya perbedaan karakteristik refluks antara pasien GERD

Tabel I. (Continued)

Peneliti, (tahun)	Judul	Metode (Desain dan Tempat)	Jenis dan dosis	Hasil
(Abdallah dkk., 2019)	Most Gastroesophageal Reflux Disease Patients Who Fail Proton Pump Inhibitor Therapy Also Experience Functional Disorders of the Esophagus	Desain: Prospective-based cohort study Tempat: Departemen Epidemiologi dan Biostatistik, Case Western Fakultas Kedokteran Universitas Reserve, Cleveland, Ohio.	Omeprazole 20 mg/hari, esomeprazole 40 mg/hari, pantoprazole 40 mg/hari, selama 3 bulan	Empat pasien pada kelompok keberhasilan PPI (31%) dan 4 pasien pada kelompok kegagalan PPI (25%) mengalaminya hasil abnormal dari tes pH ( $P = 1,00$ ). Sebagian besar pasien pada kelompok kegagalan PPI (75%) ditemukan mengalami <i>heartburn</i> atau hipersensitivitas refluks dengan GERD. Impedansi dan parameter pH tidak berbeda secara signifikan antara kelompok kegagalan dan keberhasilan PPI.
(Ren, 2014)	A meta-analysis of the addition of prokinetics to PPI therapy in gastroesophageal reflux disease.	Desain: Meta analysis Tempat: Department Gastroenterology, Rumah Sakit Universitas Nanjing, China	PPI, prokinetics	Terapi kombinasi sebagian mungkin meningkatkan membuktikan kualitas hidup pasien, namun tidak berpengaruh signifikan pada gejala atau respon endoskopi GERD.
(Cho dkk., 2020)	A single-center, randomized, open-label trial of a high-dose proton pump inhibitor in patients with gastroesophageal reflux disease.	Desain: single center, randomized, open-label study Tempat: Departemen Penyakit Dalam, Universitas Nasional Seoul Bundang Rumah Sakit, Korea Selatan	Rabeprazol selama 8 minggu, 20 mg per hari (kelompok dosis standar) atau 20 mg dua kali sehari (kelompok dosis tinggi).	Analisis akhir mencakup 35 subjek dalam kelompok dosis standar dan 38 pasien dalam kelompok dosis tinggi. Tingkat perbaikan yang cukup untuk gejala khas secara signifikan pada kelompok dosis tinggi kelompok dosis standar (100,0% vs 84,0%, $P = 0,040$ ). Skor dari gejala khas dan beberapa gejala atipikal (batuk dan globus) membaik setelah pengobatan, dengan signifikan antar kelompok perbedaan dalam perubahan arah waktu. Rabeprazole dosis tinggi lebih efektif untuk meredakan gejala GERD.

Tabel I. (Continued)

Peneliti, (tahun)	Judul	Metode (Desain dan Tempat)	Jenis dan dosis	Hasil
(López-Colombo dkk., 2017)	Risk factors associated with recurrence of gastroesophageal reflux disease in primary care patients successfully treated with proton pump inhibitors	Desain: cohort study Tempat: Direktorat Pendidikan dan Penelitian, Rumah Sakit UMAE, Institut Ilmu Pengetahuan Meksiko Jaminan Sosial, Puebla, Meksiko	Omeprazole selama 4 minggu	Dari total 83 pasien, 74 (89,16%) merespons pengobatan. Gejala berulang pada 36 pasien (48,64%) pada 4 minggu dan pada 13 pasien (17,57%) pada 12 minggu, dengan tingkat kekambuhan secara keseluruhan sebesar 66,21%. Analisis OR multivariat (95% CI) menunjukkan adanya peningkatan kemungkinan terjadinya GERD kambuh karena faktor-faktor berikut pada 12 minggu setelah penghentian pengobatan: tingkat pendidikan dasar atau lebih rendah, kelebihan berat badan, obesitas, merokok, dan konsumsi kopi 4-12 cangkir per bulan, buah jeruk, NSAID. Tingkat kekambuhan setelah pengobatan jangka pendek dengan omeprazole tinggi. Konsumsi buah jeruk dan NSAID meningkatkan kemungkinan kambuhnya GERD.

yang berhasil dan gagal menjalani terapi PPI sekali sehari. Sebagian besar pasien pada kelompok kegagalan PPI (75%) mempunyai gangguan fungsional esofagus. Empat pasien pada kelompok keberhasilan PPI (31%) dan 4 pasien pada kelompok kegagalan PPI (25%) memiliki hasil tes pH yang tidak normal ( $P < 1,00$ ). Sebagian besar pasien dalam kelompok kegagalan PPI (75%) ditemukan mengalami mulas fungsional atau hipersensitivitas refluks dengan GERD. Parameter impedansi dan pH tidak berbeda secara signifikan antara kelompok kegagalan dan keberhasilan PPI.

Sebuah Meta-Analysis dari (Ren, 2014) Untuk mengetahui kemanjuran penambahan prokinetik pada penghambat pompa proton (PPI) untuk pengobatan penyakit refluks gastroesofageal (GERD). Terapi yang diamati pada penelitian ini PPI dan prokinetic. Hasil dari penelitian ini Terapi kombinasi sebagian mungkin meningkatkan membuktikan kualitas hidup pasien, namun tidak berpengaruh signifikan pada gejala atau respon endoskopi GERD. Proporsi pasien dengan efek samping yang menjalani kombinasi terapi secara signifikan lebih tinggi dibandingkan terapi PPI sendiri ketika perbedaannya hubungan antara agonis reseptor 5-HT dan gabungan PPI terapi dan terapi tunggal dikecualikan.

Penelitian *single center, randomized, open-label study* oleh (Cho dkk., 2020) untuk kemanjuran penghambat pompa proton dosis tinggi dan dosis standar terhadap gejala atipikal seperti batuk dan globus dibandingkan dengan regimen dosis standar. PPI yang diamati pada penelitian ini adalah

Tabel I. (Continued)

Peneliti, (tahun)	Judul	Metode (Desain dan Tempat)	Jenis dan dosis	Hasil
(Hillman dkk., 2017)	A review of medical therapy for proton pump inhibitor nonresponsive gastroesophageal reflux disease	Desain: Review article Tempat: Departemen Kedokteran, Fakultas Kedokteran Feinberg Universitas Northwestern, Chicago, IL, Amerika Serikat	Rabeprazole, Esomeprazole	Pengelolaan PPI nonresponder telah menjadi tantangan yang semakin besar bagi ahli gastroenterologi. Yang terpenting, bukti obyektif dari GERD patologis adalah diperlukan untuk mengklasifikasikan pasien sebagai pasien refrakter PPI. Tidak termasuk gangguan fungsional, hipersensitivitas esofagus sensitivitas, dan mekanisme alternatif untuk gejala refluks sangat penting karena pasien ini harus ditangani secara berbeda dari pasien dengan refluks patologis.
(Erridge dkk., 2018)	Population Analysis of the Risk of GERD-Related Disorders in Obese Patients Receiving PPI Therapy	Desain: Case control population study Tempat: Departemen Bedah dan Kanker, Divisi Bedah, Akademik Unit Bedah, Rumah Sakit St. Mary, Imperial College London, Inggris	Omeprazole, Lansoprazole, Rabeprazole, Esomeprazole	Pada pasien obesitas yang menjalani terapi PPI untuk refluks, BMI yang lebih tinggi tidak dikaitkan dengan peningkatan risiko BE atau penyakit esofagus.
(Kim dkk., 2015)	The Predictive Factors of Proton Pump Inhibitor Response in Korean Patients with Gastroesophageal Reflux Disease	Desain: Prospective original article Tempat: Departemen Penyakit Dalam, Rumah Sakit Bundang Universitas Nasional Seoul.	Omeprazole, Lansoprazole, Rabeprazole, Esomeprazole selama 4 minggu	Faktor psikologis, gangguan tidur, indeks massa tubuh < 23 kg/m <sup>2</sup> dan NERD nampaknya menjadi faktor utama penyebab respon yang buruk terhadap pengobatan PPI pada pasien dengan gejala GERD.

Rabeprazol selama 8 minggu, 20 mg per hari (kelompok dosis standar) atau 20 mg dua kali sehari (kelompok dosis tinggi). Hasil dari penelitian ini yaitu Rabeprazole dosis tinggi lebih efektif dalam meredakan gejala khas GERD dan beberapa gejala atipikal seperti batuk dan globus dibandingkan dengan regimen dosis standar. Untuk gejala atipikal, tingkat perbaikan yang cukup cenderung besar dibandingkan kelas standar (82,4% vs. 63,0%,  $P = 0,087$ ). Sejumlah gejala khas dan beberapa gejala atipikal (batuk dan globus) membaik setelah pengobatan, dengan perbedaan perubahan perjalanan waktu yang signifikan antar kelompok.

Tabel I. (Continued)

Peneliti, (tahun)	Judul	Metode (Desain dan Tempat)	Jenis dan dosis	Hasil
(Lei dkk., 2019)	Population Analysis of the Risk of GERD-Related Disorders in Obese Patients Receiving PPI Therapy	Desain: prospective follow-up analysis Tempat: Departemen Kedokteran, Rumah Sakit Hualien Tzu Chi, China	Omeprazole, Rabeprazole, Esomeprazole selama 8 minggu	Kekambuhan diamati pada 89 (30,4%) dari 293 pasien selama 1 tahun masa tindak lanjut keatas. Pasien dengan kekambuhan mempunyai prevalensi diabetes melitus lebih tinggi ( $p=0,037$ ), lebih tinggi skor Kuesioner GERD dasar (GERDQ) ( $p = 0,002$ ), dan Tidur yang lebih tinggi Skor Indeks Kualitas ( $p = 0,045$ ). Analisis log-rank menunjukkan bahwa skor GERDQ adalah 8 secara independen berhubungan dengan peningkatan risiko kekambuhan ( $p = 0,002$ ). Pasien GERD dengan beban gejala awal yang lebih besar lebih mungkin mengalaminya kekambuhan setelah penghentian PPI.

Penelitian oleh (López-Colombo dkk., 2017) suatu kohort yang dapat melihat faktor risiko yang berkaitan dengan kekambuhan GERD pada pasien layanan primer tersebut merespons secara memadai terhadap pengobatan jangka pendek dengan penghambat pompa proton. Para pasien menerima pengobatan dengan omeprazole selama 4 minggu. Hasil dari penelitian ini tingkat kekambuhan setelah pengobatan jangka pendek dengan omeprazole tinggi. Konsumsi buah jeruk dan NSAID meningkatkan kemungkinan kambuhnya GERD. Dari total 83 pasien, 74 (89,16%) merespon pengobatan. Gejala berulang pada 36 pasien (48,64%) dalam 4 minggu dan pada 13 pasien (17,57%) dalam 12 minggu, dengan tingkat kekambuhan keseluruhan sebesar 66,21%. Analisis OR multivariat (95% CI) menunjukkan peningkatan kemungkinan kekambuhan GERD pada 12 minggu setelah penghentian pengobatan pada faktor-faktor berikut: tingkat pendidikan dasar atau lebih rendah, 24,95 (1,92-323,79); kelebihan berat badan, 1,76 (0,22-13,64); obesitas, 0,25 (0,01-3,46); merokok, 0,51 (0,06-3,88); dan konsumsi kopi 4-12 cangkir per bulan 1,00 (0,12-7,84); buah jeruk, 14,76 (1,90-114,57); NSAID, 27,77 (1,12-686,11).

Penelitian multicenter trial oleh (Kao dkk., 2015) untuk mengetahui tingkat respon gejala tidak lengkap berikut ini Terapi PPI 8 minggu pada pasien dengan esofagitis erosif ringan (erosif Los Angeles Grade A/B esofagitis) dan (2) untuk menentukan faktor independen yang memprediksi gejala tidak lengkap respon pada pasien dengan esofagitis erosif ringan. Terapi yang diamati pada penelitian ini Esomeprazole 40 mg per hari selama 8 minggu. Hasil dari penelitian ini pasien dengan esofagitis erosif Kelas A/B Los Angeles, 21,6% gagal menjalani pengobatan. Resolusi gejala lengkap setelah terapi PPI 8 minggu. Globus dan insomnia adalah dua faktor independent yang memprediksi respons gejala yang tidak lengkap pada pasien dengan esofagitis erosif ringan. Secara total, 232 pasien (pria/wanita, 126/106) berpartisipasi dalam penelitian ini. Mengikuti 8 minggu terapi esomeprazole, 50 (21,6%) pasien memiliki respon gejala yang tidak lengkap. Analisis univariat menunjukkan jenis kelamin, konsumsi alkohol, penyakit yang mendasari, regurgitasi makanan, nyeri dada, globus, dan insomnia dikaitkan dengan respons gejala yang tidak lengkap. Analisis multivariat



Tabel I. (Continued)

Peneliti, (tahun)	Judul	Metode (Desain dan Tempat)	Jenis dan dosis	Hasil
(Zhang dkk., 2017)	The Predictive Factors of Proton Pump Inhibitor Response in Korean Patients with Gastroesophageal Reflux Disease	Desain: Meta analysis Tempat: Departemen Gastroenterologi, Rumah Sakit Taihe, Hubei Universitas Kedokteran, Provinsi Hubei, Cina	Esomeprazole 20, Esomeprazole 40 mg per hari, Lansoprazole 15, Lansoprazole 30, Lansoprazole 60 mg per hari, Omeprazole 20, Omeprazole 40 mg per hari, Pantoprazole 10, Pantoprazole 20, Pantoprazole 40 mg per hari, Rabeprazole 5, Rabeprazole 10, Rabeprazole 20, Rabeprazole 40 mg per hari, Cimetidine 1600, Cimetidine 40 mg/hari, Famotidine 40, Famotidine 80 mg/hari, Nizatidine 300, Nizatidine 600 mg per hari, Ranitidine 300 mg, Ranitidine 600, Ranitidine 1200 mg/hari.	Analisis menunjukkan bahwa esomeprazole dosis 40 mg per hari adalah yang paling efisien dalam penyembuhan di antara sembilan dosis PPI dan H2 RA yang berbeda. Penelitian ini menyarankan agar dosis (40 mg per hari) esomeprazole harus direkomendasikan sebagai pengobatan lini pertama untuk GERD pada orang dewasa terapi jangka pendek.
(Goh dkk., 2014)	Factors influencing treatment outcome in patients with gastroesophageal reflux disease: outcome of a prospective pragmatic trial in Asian patients	Desain: prospective, open-label study Tempat: Universitas Cina HongKong, Cina	Pantoprazole 40 mg/hari selama 8 minggu	Tingkat respons adalah 44,3% (Minggu 4) dan 63,6% (Minggu 8) pada pasien Asia dibandingkan 60,7% (P <0,001) dan 72,2% (P = 0,010) untuk seluruh dunia. Tingkat respons yang lebih tinggi pada minggu ke-8 terjadi pada pasien dengan erosiif penyakit refluks (ERD; 71,3%) dibandingkan dengan penyakit refluks non-erosif (NERD) pada awal (48,5%).

dengan regresi logistik bertahap menunjukkan bahwa hanya globus dan insomnia merupakan faktor risiko independen untuk respon gejala tidak lengkap dengan rasio odds masing-masing.

Penelitian (Erridge dkk., 2018) suatu *Case-control population study* untuk menganalisis Clinical Practice Research Datalink (CPRD) untuk menentukan faktor-faktor yang meningkatkan kecenderungan pasien obesitas yang menggunakan *Proton Pump Inhibitor* (PPI) untuk mengembangkan Barrett's esofagus (BE) dan karsinoma esofagus. PPI yang diamati pada penelitian ini yaitu Omeprazole, Lansoprazole, Rabeprazole, Esomeprazole. Hasil dari penelitian ini pasien obesitas yang menjalani terapi PPI untuk refluks, BMI yang lebih tinggi tidak dikaitkan dengan peningkatan risiko BE atau karsinoma esofagus. Laki-laki, pasien lanjut usia, dan penderita hernia hiatus mempunyai risiko lebih tinggi terkena BE dan karsinoma. Kegagalan monoterapi PPI merupakan prediksi metaplasia dan displasia di masa depan. Hasil menunjukkan sebanyak 165920 pasien obesitas yang menjalani pengobatan PPI diidentifikasi hingga Juli 2017. Median waktu tindak lanjut adalah 119,0 bulan (kisaran 11,3–1397,9 bulan). Pada pasien GERD, hal-hal berikut dikaitkan dengan peningkatan risiko *esofagus barret* usia diatas 60 tahun.

Penelitian oleh (Kim dkk., 2015) suatu prospektif untuk menyelidiki kemanjuran respons terhadap terapi PPI pada pasien dengan gejala GERD. Terapi PPI yang diamati pada penelitian ini Omeprazole, Lansoprazole, Rabeprazole, Esomeprazole selama 4 minggu. Hasil dari penelitian ini yaitu faktor psikologis, gangguan tidur, indeks massa tubuh  $< 23 \text{ kg/m}^2$ , dan NERD nampaknya menjadi faktor utama yang menyebabkan buruknya respon pengobatan PPI pada pasien gejala GERD. Sebanyak 179 pasien GERD terdaftar dalam penelitian ini, tingkat respons lengkap ( $\geq 80\%$ ), memuaskan ( $\geq 50\%$ ), parsial ( $< 50\%$ ), dan refrakter pada 179 peserta adalah masing-masing 41,3%, 30,2%, 18,4%, dan 10,1%. Dengan demikian, tingkat respons keseluruhan (respons lengkap dan memuaskan) adalah 71,5%. Analisis multivariat menunjukkan indeks massa tubuh kurang dari  $23 \text{ kg/m}^2$ , skor PSQI total lebih tinggi, riwayat psikoterapi atau pengobatan neuropsikiatri, dan NERD dikaitkan dengan respons buruk terhadap terapi PPI.

Penelitian selanjutnya oleh (Lei dkk., 2019) suatu *prospective follow-up analysis* untuk melihat faktor-faktor yang dapat berkaitan dengan kekambuhan GERD. Terapi PPI yang diamati pada penelitian ini Omeprazole, Rabeprazole, Esomeprazole selama 8 minggu. Hasil dari penelitian ini yaitu pasien GERD dengan beban gejala awal yang lebih besar lebih mungkin mengalami kekambuhan setelah penghentian PPI. Studi ini menyoroti pentingnya mengembangkan strategi baru untuk mencegah terulangnya GERD dalam pengelolaan gangguan umum ini. Kekambuhan diamati pada 89 (30,4%) dari 293 pasien selama 1 tahun masa tindak lanjut. Pasien dengan kekambuhan memiliki prevalensi diabetes melitus yang lebih tinggi ( $p=0,037$ ), skor Kuesioner GERD (GERDQ) awal yang lebih tinggi ( $p=0,002$ ).

Sebuah *Meta-Analysis* oleh (Zhang dkk., 2017) mengumpulkan ulasan eksperimental dan observasional yang diterbitkan pada 19 Januari 2019. Penelitian ini merupakan esai untuk mengevaluasi efektivitas dan tolerabilitas berbagai dosis PPI, H2RA dan plasebo pada orang dewasa dengan GERD. Terapi yang diamati pada penelitian ini adalah Esomeprazole 20, Esomeprazole 40 mg per hari, Lansoprazole 15, Lansoprazole 30, Lansoprazole 60 mg per hari, Omeprazole 20, Omeprazole 40 mg per hari, Pantoprazole 10, Pantoprazole 20, Pantoprazole 40 mg per hari, Rabeprazole 5, Rabeprazole 10, Rabeprazole 20, Rabeprazole 40 mg per hari, Cimetidine 1600, Cimetidine 40 mg/hari, Famotidine 40, Famotidine 80 mg/hari, Nizatidine 300, Nizatidine 600 mg per hari, Ranitidine 300 mg, Ranitidine 600, Ranitidine 1200 mg/hari. Hasil dari penelitian ini bahwa esomeprazole dosis 40 mg per hari adalah yang paling efisien dalam penyembuhan di antara sembilan dosis PPI dan H2 RA yang berbeda. Penelitian ini menyarankan agar dosis (40 mg per hari) esomeprazole harus direkomendasikan sebagai pengobatan lini pertama untuk GERD pada orang dewasa terapi jangka pendek.

Penelitian *prospective open-label study* oleh (Goh dkk., 2014) untuk menyelidiki prediktor respon gejala terhadap pantoprazole pada pasien GERD di Asia, studi pertama dari jenisnya pada pasien Asia. Terapi PPI yang diamati adalah Pantoprazole 40 mg per hari selama 8 minggu. Hasil dari penelitian ini adalah Pasien GERD di Asia, terutama yang menderita NERD, mungkin memiliki tingkat respons yang lebih rendah terhadap PPI dibandingkan populasi di Barat. ERD dan gejala gastrointestinal yang tidak terlalu parah dapat membantu memprediksi respons gejala terhadap PPI pada pasien Asia. Sebanyak 209 subjek pasien GERD, tingkat respons adalah 44,3% (Minggu 4) dan

63,6% (Minggu 8) pada pasien Asia dibandingkan 60,7% ( $P < 0,001$ ) dan 72,2% ( $P = 0,010$ ) untuk seluruh dunia. Tingkat respons yang lebih tinggi pada minggu ke-8 terjadi pada pasien dengan penyakit refluks erosif (ERD; 71,3%) dibandingkan pasien dengan penyakit refluks non-erosif (NERD) pada awal (48,5%). Kehadiran ERD ( $P = 0,0143$ ) dan skor GI yang lebih rendah pada awal ( $P = 0,0222$ ) dikaitkan dengan respons

## KESIMPULAN

*Proton Pump Inhibitor* (PPI) merupakan terapi yang sangat besar pengaruhnya akan memulihkan *Gastroesophageal Reflux Disease* (GERD). Terapi kombinasi seperti prokinetik mungkin meningkatkan membuktikan kualitas hidup pasien, namun tidak berpengaruh signifikan. Obesitas, merokok, dan konsumsi kopi 4-12 cangkir per bulan, NSAID merupakan beberapa faktor yang dapat menyebabkan kegagalan terapi pada pasien GERD.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdallah, J., George, N., Yamasaki, T., Ganocy, S., dan Fass, R., 2019. Most Patients With Gastroesophageal Reflux Disease Who Failed Proton Pump Inhibitor Therapy Also Have Functional Esophageal Disorders. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **17**: 1073-1080.e1.
- Aisiyah, N., Yuswar, M.A., dan Purwanti, N.U., 2022. Rasionalitas Penggunaan Obat Pada Pasien GERD di Instalasi Rawat Jalan Rumah Sakit. *Journal Syifa Sciences and Clinical Research (JSSCR)*, **4 Nomor 3** : .
- Cho, J.H., Shin, C.M., Yoon, H., Park, Y.S., Kim, N., dan Lee, D.H., 2020. Efficacy of a high-dose proton pump inhibitor in patients with gastroesophageal reflux disease: a single center, randomized, open-label trial. *BMC Gastroenterology*, **20**: 275.
- Domingues, G. dan Moraes-Filho, J.P.P., 2014. Noncompliance is an impact factor in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, **8**: 761-765.
- Erridge, S., Moussa, O.M., Ziprin, P., Darzi, A., dan Purkayastha, S., 2018. Risk of GERD-Related Disorders in Obese Patients on PPI Therapy: a Population Analysis. *Obesity Surgery*, **28**: 2796-2803.
- Fugit, Randolph V dan Berardi, Rosemary R, 2013. *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*, 10th ed. ed. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Goh, K.L., Choi, K.D., Choi, M.-G., Hsieh, T.-Y., Jung, H.-Y., Lien, H.-C., dkk., 2014. Factors influencing treatment outcome in patients with gastroesophageal reflux disease: outcome of a prospective pragmatic trial in Asian patients. *BMC Gastroenterology*, **14**: 156.
- Hillman, L., Yadlapati, R., Thuluvath, A.J., Berendsen, M.A., dan Pandolfino, J.E., 2017. A review of medical therapy for proton pump inhibitor nonresponsive gastroesophageal reflux disease. *Diseases of the Esophagus*, **30**: 1-15.
- Hunt, R., Armstrong, D., Katelaris, P., Afihene, M., Bane, A., Bhatia, S., dkk., 2017. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*, **51**: 467-478.
- Kao, S., Wu, D., Chuah, S., Kuo, C., Lu, C., Tai, W., dkk., 2015. Risk factors of incomplete response to proton pump inhibitor therapy in patients with mild erosive esophagitis. *Advances in Digestive Medicine*, **2**: 18-24.
- Kim, S.E., Kim, N., Oh, S., Kim, H.M., Park, M.I., Lee, D.H., dkk., 2015. Predictive Factors of Response to Proton Pump Inhibitors in Korean Patients With Gastroesophageal Reflux Disease. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, **21**: 069-077.
- Kuswono, A.D., Yurizali, B., dan Akbar, R.R., 2021. Kejadian Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) Dengan GERD-Q Pada Mahasiswa Kedokteran. *BRMJ, Vol I No 1*, .
- Lei, W.-Y., Chang, W.-C., Wen, S.-H., Yi, C.-H., Liu, T.-T., Hung, J.-S., dkk., 2019. Predicting factors of recurrence in patients with gastroesophageal reflux disease: a prospective follow-up analysis. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, **12**: 175628481986454.
- López-Colombo, A., Pacio-Quiterio, M.S., Jesús-Mejenes, L.Y., Rodríguez-Aguilar, J.E.G., López-Guevara, M., Montiel-Jarquín, A.J., dkk., 2017. Risk factors associated with gastroesophageal

- reflux disease relapse in primary care patients successfully treated with a proton pump inhibitor. *Revista de Gastroenterología de México (English Edition)*, **82**: 106–114.
- May, Dianne, Thiman, Michael L, dan Rao, Satish S.C, 2020. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Eleventh edition. ed. McGraw Hill Medical, New York.
- Ndraha, S., Oktavius, D., dan Sumampouw, J.L., 2016. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Keberhasilan Terapi GERD. *J. KedoktMeditek Volume 22, No. 60, 22*: .
- Patala, R., Tandi, J., Ulzmi, N., dan Fahrudin, F., 2021. Rasionalitas Penggunaan Obat Pada Pasien GERD Di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Anutapura Palu. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, **6**: 62.
- Ren, L.-H., 2014. Addition of prokinetics to PPI therapy in gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*, **20**: 2412.
- Sandhu, D.S. dan Fass, R., 2018. Current Trends in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gut and Liver*, **12**: 7–16.
- Suherman, L., Ramdani, R., Septiani, V., Indrayani, W., Islamiyah, A.N., dan Hasyim, P., 2021. Pola Penggunaan Obat Pada Pasien Gastroesophageal Reflux Disease (Gerd) di Salah Satu Rumah Sakit di Bandung. *Pharmacoscript*, **4**: 222–233.
- Syam, A.F., Aulia, C., Renaldi, K., Simadibrata, M., Abdullah, M., dan Tedjasaputra, T.R. (Editor), 2013. *Penatalaksanaan Penyakit Refluks Gastroesofageal (Gastroesophageal Reflux Disease/GERD) Di Indonesia*. Pengurus Besar Perkumpulan Gastroenterologi Indonesia, Jakarta.
- Zhang, H., Yang, Z., Ni, Z., dan Shi, Y., 2017. A Meta-Analysis and Systematic Review of the Efficacy of Twice Daily PPIs versus Once Daily for Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology Research and Practice*, **2017**: 1–8.