

**PERBANDINGAN MANFAAT  
TERAPI KOMBINASI LANSOPRAZOL DAN SISAPRID  
DENGAN LANSOPRAZOL SAJA PADA  
PENYAKIT REFLUKS GASTROESOFAGEAL**



**RACHMEILDRIA**

**BAGIAN ILMU PENYAKIT DALAM  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ANDALAS  
RS. Dr. M. DJAMIL PADANG**

**2011**

**PERBANDINGAN MANFAAT  
TERAPI KOMBINASI LANSOPRAZOL DAN SISAPRID  
DENGAN LANSOPRAZOL SAJA PADA  
PENYAKIT REFLUKS ESOFAGEAL**

**Oleh**

**RACHMEILDRIA**

**Tesis ini untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh  
gelar Spesialis Ilmu Penyakit Dalam pada Pendidikan Profesi Dokter Spesialis I**

**Disetujui oleh**

**Prof. dr. Julius, SpPD-KGEH  
Pembimbing**



**Prof. Dr. dr. Nasrul Zubir, SpPD-KGEH  
Pembimbing**



**dr. Arina Widya Murni SpPD- KPsi  
Pembimbing**

**Menyetujui**



**Prof. Dr. dr. Asman Manaf, SpPD-KEMD  
KPS PPDS Ilmu Penyakit Dalam  
FK-UNAND**

**Prof. Dr. dr. Nasrul Zubir, SpPD-KGEH  
Ketua Bagian/ SMF Ilmu Penyakit Dalam  
FK-UNAND/RS dr. M. Djamil Padang**

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan Rahmat dan Karunia-Nya serta panutan umat, Muhammad SAW sang pembawa sumber dari segala ilmu sehingga penulis dapat menyelesaikan makalah akhir ini yang berjudul **“Perbandingan manfaat terapi kombinasi lansoprazol dan sisaprid dengan lansoprazol saja pada penyakit refluks gastroesofageal”**.

Makalah ini dibuat untuk memenuhi persyaratan dan merupakan tugas akhir penulis sebagai peserta Program Studi Pendidikan Profesi Dokter Spesialis I untuk mencapai gelar keahlian Ilmu Penyakit Dalam di Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/RS Dr. M. Djamil Padang.

Mudah-mudahan hasil penelitian ini akan mendapat memberikan sumbangan data bagi Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, khususnya di bidang Gastroentoro-Hepatology

Penulis sangat menyadari bahwa tesis ini masih banyak mempunyai kelemahan dan kekurangan. Untuk itu penulis sangat mengharapkan kritik dan saran dari pembaca guna kesempurnaan tulisan ini.

Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih banyak kepada berbagai pihak yang telah banyak membantu dan mempermudah jalannya penelitian ini, yaitu antara lain :

1. Bapak Prof. dr. Julius, SpPD-KGEH, Bapak Prof. Dr. dr. Nasrul Zubir, SpPD-KGEH, Ibu dr. Arina Widya Murni SpPD-KPsi, sebagai pembimbing yang

- telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan selama persiapan, pelaksanaan hingga penulisan tugas akhir ini.
2. Bapak Prof. Dr. dr. Asman Manaf, SpPD-KEMD selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis (KPS-PPDS) Ilmu Penyakit Dalam FK UNAND yang telah memberikan kesempatan, bimbingan, dan dukungan moril dalam menyelesaikan pendidikan ini.
  3. Bapak dr. Eva Decroli, SpPD-KEMD, FINASIM selaku Sekretaris Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis (KPS-PPDS) Ilmu Penyakit Dalam FK UNAND yang telah memberikan kesempatan, bimbingan, dan dukungan moril dalam menyelesaikan pendidikan ini.
  4. Bapak Prof. Dr. dr. Nasrul Zubir, SpPD-KGEH FINASIM, selaku Kepala Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNAND/RS dr. M. Djamil Padang yang telah memberikan kesempatan, bimbingan, dan dukungan moril dalam menyelesaikan pendidikan ini.
  5. Bapak Prof. dr. H. Hanif, SpPD-KHOM yang telah banyak memberikan nasihat dan dorongan moril selama penulis mengikuti pendidikan, baik selama dalam institusi maupun di luar institusi.
  6. Ibu Prof. Dr. dr. Rizanda Machmud, MKes, yang telah banyak membantu dalam melakukan analisis statistik data penelitian ini.
  7. Bapak Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dan Direktur RS. Dr. M. Djamil Padang yang telah memberi kesempatan penulis mengikuti pendidikan keahlian Ilmu Penyakit Dalam.
  8. Ibu dr. Arnelis, SpPD-KGEH, sebagai Kepala Intalasi IDT beserta staf yang telah membantu penulis pada sarana endoskopi yang dibutuhkan dalam penelitian ini.
  9. Bapak Prof. dr. Julius SpPD-KGEH, Bapak Prof. Dr. dr. Nasrul Zubir, SpPD-KGEH, FINASIM, Ibu dr. Arnelis, SpPD-KGEH dan dr. Saptino Miro SpPD, sebagai operator endoskopi dalam penelitian ini.

10. Seluruh staf pengajar Ilmu Penyakit Dalam, yaitu : Bapak Prof. dr. H. Saharman Leman, DTM&H SpPD-KKV, FINASIM, Bapak Prof. dr. Syafril Syahbuddin SpPD-KEMD FINASIM, Bapak Prof. dr. Nusirwan Acang DTM&H, SpPD-KHOM, FINASIM, Bapak Prof. dr. Zulkarnain Arsyad, SpPD-KP, Bapak dr. Djusman Djaafar (alm), SpPD, Bapak dr. Asri, SpPD, Bapak dr. Syaiful Azmi, SpPD, KGH, FINASIM, Bapak dr. Yerizal Karani, SpPD, SpJP, FIHA, Bapak dr. Syafruddin Tamar, SpPD-KKV, Bapak dr. H.A.M. Hanif, SpPD, MARS, Bapak dr. Najirman, SpPD, KR, Bapak dr. Armen Ahmad, SpPD-KPTI, Bapak dr. Irza Wahid, SpPD-KHOM, Ibu dr. Arnelis SpPD-KGEH, Ibu dr. Rose Dinda Martini, SpPD, Bapak dr. Saptino Miro, SpPD, Bapak dr. Raveinal, SpPD, Bapak dr. Harnavi Harun, SpPD, Bapak dr. Drajat Priyono, SpPD, Bapak dr. Fauzar, SpPD, Bapak dr. Iskandar, SpPD, Bapak dr. Eifel Faheri, SpPD, Bapak dr. Rony Yuliwansyah, SpPD yang telah mendidik/mengajar penulis dalam memahami Ilmu Penyakit Dalam.
11. Ibu Busneti, Amd-Kep, sebagai kepala instalasi rawat jalan bagian Ilmu Penyakit Dalam RS. Dr. M. Djamil Padang beserta staf, yang telah membantu penulis dalam penelitian ini.
12. Teman-teman sejawat residen atas bantuan dan kerjasama yang telah kita bina selama ini.
13. Para medis dan karyawan di Bagian Ilmu Penyakit Dalam yang telah banyak membantu penulis selama ini.

Rasa hormat dari lubuk hati yang paling dalam dan penghargaan tertinggi serta ribuan terima kasih penulis ucapkan kepada Ayahanda dan Ibunda tercinta, atas segala jasa-jasa dan doa beliau yang tak terhitung jumlahnya sehingga penulis tetap bersemangat dalam menyelesaikan pendidikan ini.

Rasa hormat dan terimakasih yang sedalam-dalamnya juga penulis ucapkan kepada kakak-kakak dan adik-adik penulis yaitu : Dr. Ing Rizqa Derfiora MSc MTD, Ir. Kurnia Rumdhonny, Ir. Dede Syalda, Dipl. Ing. Muhammar Khamdevi ST . dan Deva Rahma Inalumia, Ssi. Apt, yang selalu membantu, memberikan semangat dan doanya dalam menyelesaikan pendidikan ini.

Kepada Suamiku tercinta Hendri Andi Mesta SEAk, MM dan anak-anak tersayang Muhammad Yazid Ilham Rabbani dan Qudsyiah Zahra Ilham Naseela, penulis mengucapkan terima kasih atas kesetiaan, pengertian, kesabaran, pengorbanan, semangat dan doa yang telah diberikan serta dengan ikhlas dan penuh kesetiaan mendampingi penulis dengan penuh kasih sayang selama menjalani pendidikan ini.

Akhirnya penulis memohon perlindungan kepada Allah SWT, semoga penulis dapat menjadi hamba-Nya yang selalu bersyukur atas nikmat dan Karunia-Nya serta tetap istiqamah di jalan-Nya serta memanfaatkan ilmu yang didapat untuk digunakan di jalan yang diridhoi-Nya. Amin

Padang, Desember 2010

Penulis

## DAFTAR ISI

<b>KATA PENGANTAR</b>	i
<b>DAFTAR ISI</b>	v
<b>DAFTAR TABEL</b>	vii
<b>DAFTAR GAMBAR</b>	viii
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b>	ix
<b>DAFTAR SINGKATAN</b>	x
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	1
1.1. Latar Belakang Masalah	1
1.2. Identifikasi Masalah	6
1.3. Tujuan Penelitian	6
1.4. Hipotesis Penelitian	7
1.5. Manfaat Penelitian	7
1.6. Kerangka Konseptual	8
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1. Definisi PRGE	11
2.2. Prevalensi PRGE	12
2.3. Anatomi esofagus	14
2.4. Patofisiologi PRGE	17
2.5. Gambaran klinik	26
2.6. Penatalaksanaan	28
2.7. Pemantauan terapi	37
<b>BAB III BAHAN DAN METODE PENELITIAN</b>	
3.1. Desain Penelitian	39
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian	39
3.3. Populasi dan Pengambilan sampel	39
3.4. Besar Sampel	40
3.5. Kriteria inklusi dan kriteria eksklusi	40
3.6. Izin Penelitian	41

3.7	Cara Kerja	42
3.8	Definisi Operasional	43
3.9	Kerangka Penelitian	46
3.10.	Analisis statistik	47
<b>BAB IV</b>	<b>HASIL PENELITIAN</b>	
4.1.	Karakteristik Sampel	49
4.2.	Perbedaan skor keluhan refluks asam FSSG antar kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada pengukuran awal, minggu ke-2 dan minggu ke-4	50
4.3.	Perbedaan skor keluhan dismotilitas FSSG antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada pengukuran awal, minggu ke-2, dan minggu ke-4	52
4.4.	Perbedaan skor FSSG antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pemberian terapi kombinasi pengukuran awal, minggu ke-2, dan minggu ke-4	54
4.5.	Gambaran Efek samping pemberian terapi kombinasi lansoprazol dan sisaprid serta terapi lansoprazol saja	56
<b>BAB V</b>	<b>PEMBAHASAN</b>	
5.1.	Karakteristik Sampel	59
5.2.	Pengaruh pemberian terapi kombinasi lansoprazol dan sisaprid terhadap keluhan refluks asam berdasarkan skor FSSG	64
5.3.	Pengaruh pemberian terapi kombinasi lansoprazol dan sisaprid terhadap skor keluhan dismotilitas berdasarkan FSSG	65
5.4.	Pengaruh pemberian terapi kombinasi lansoprazol dan sisaprid terhadap skor FSSG.	68
5.5.	Efek samping	70
5.6.	Keterbatasan penelitian	72
<b>BAB VI</b>	<b>KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
6.1.	Kesimpulan	74
6.2.	Saran	75
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>		76



## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1.	Perbandingan Farmakokinetik PPP	30
Tabel 3.1.	Jadwal Penelitian	39
Tabel 3.2.	Klasifikasi refluks esofagitis menurut kriteria <i>Los Angeles</i>	45
Tabel 4.1.	Karakteristik dasar kedua kelompok penelitian sebelum pengobatan	49
Tabel 4.2.	Skor keluhan refluks asam berdasarkan FSSG antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada pengukuran awal, minggu ke-2 dan minggu ke-4	50
Tabel 4.3.	Skor keluhan dismotilitas berdasarkan FSSG antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada pengukuran awal, minggu ke-2 dan minggu ke-4	52
Tabel 4.4.	Skor FSSG antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada pengukuran awal, minggu ke-2 dan minggu ke-4	54
Tabel 4.5.	Efek samping lansoprazol dan sisaprid	57
Tabel 4.6.	Efek samping lansoprazol	58

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1	Kerangka Konseptual	8
Gambar 2.1.	Definisi PRGE 2006 berdasarkan <i>Global Montreal Definition</i>	12
Gambar 2.2	Anatomi <i>Esophageal junction</i>	15
Gambar 2.3.	Jalur persyarafan LES dan diafragma krura	16
Gambar 2.4.	Mekanisme refluks pada hernia hiatal	19
Gambar 2.5.	Pertahanan Preepitelial	25
Gambar 2.6.	Pertahanan Epitelial	26
Gambar 2.7.	Spektrum injuri esofageal pada PRGE	28
Gambar 3.1.	Kerangka Penelitian	46
Gambar 4.1.	Grafik perbedaan skor keluhan refluks asam berdasarkan FSSG pada kelompok perlakuan dan kontrol, pada pengukuran awal, minggu ke-2 dan minggu ke-4	51
Gambar 4.2.	Grafik perbedaan skor keluhan dismotilitas berdasarkan FSSG pada kelompok perlakuan dan kontrol, pada pengukuran awal, minggu ke-2 dan minggu ke-4	53
Gambar 4.3.	Grafik perbedaan skor FSSG pada kelompok perlakuan dan kontrol, pada pengukuran awal, minggu ke-2 dan minggu ke-4	55

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Surat persetujuan dari komite medik	xi
Lampiran 2	Penjelasan Sebelum Persetujuan	xii
Lampiran 3	Persetujuan Tindakan Medis	xiii
Lampiran 4	Formulir Penelitian	xv
Lampiran 5	<i>Curriculum vitae</i>	xvii
Lampiran 6	Struktur Organisasi Penelitian	xxv
Lampiran 7	Tabel induk penelitian	xxvi

## DAFTAR SINGKATAN

ARH2	: Antagonis reseptor H2
CCK	: <i>Cholecystokinin</i>
CI	: <i>Confidence Interval</i>
CRH	: <i>Corticotropine Releasing Hormon</i>
FSSG	: <i>Frequency scale for symptoms of gastroesophageal reflux</i>
GABA	: <i>Gamma-aminobutyric acid</i>
HPA	: <i>Hypothalamo-Pituitary-Adrenal</i>
5HT4	: <i>5-Hydroxytryptamine4</i>
IMT	: Indeks Massa Tubuh
LA	: <i>Los Angeles</i>
LES	: <i>Lower esophageal Sphincter</i>
MAO	: Monoamin oksidase
NTT	: <i>Number To Treat</i>
OR	: <i>Odd ratio</i>
PPP	: Penghambat Pompa Proton
PRGE	: Penyakit Refluks Gastroesofageal
PRGNE	: Penyakit Refluks Gastroesofageal Nonerosif
RR	: Risiko relatif
TLESR	: <i>Transient Lower esophageal Sphincter relaxation</i>

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang Masalah

Penyakit Refluks Gastroesofageal (PRGE) adalah suatu keadaan patologis yang disebabkan oleh kegagalan dari mekanisme antirefluks untuk melindungi mukosa esofagus terhadap refluks asam lambung dengan kadar yang abnormal dan paparan yang berulang.<sup>1</sup>

Penyakit Refluks Gastroesofageal (PRGE) merupakan suatu spektrum dari penyakit yang menghasilkan gejala *heartburn* dan regurgitasi asam serta mengakibatkan kerusakan jaringan dalam esofagus, orofaring, laring, dan saluran napas. Kelainan yang ditemukan di esofagus, dapat berupa esofagitis, striktur esofagus, dan *Barrett's esophagus* sedangkan di ekstraesofagus, seperti faringitis, laringitis, sinusitis, erosi gigi dan gejala pulmoner seperti asma dan batuk.<sup>2</sup>

Penyakit ini merupakan salah satu masalah kesehatan yang berdampak pada kualitas hidup dan dalam penatalaksanaannya akan menambah biaya substansial pada pasien dan akan menurunkan produktivitas kerja.<sup>3</sup>

Prevalensi PRGE di negara Barat berdasarkan keluhan ditemukan sekitar 10-20%, sedangkan di Asia kurang dari 5%.<sup>4,5</sup> Studi epidemiologi di Indonesia, yang dilakukan di Jakarta (Simadibrata dkk, 2007) menemukan proporsi pasien PRGE 34.5%.<sup>6</sup> Kasus esofagitis (data endoskopi) ditemukan sebanyak 22,8% dari semua pasien yang menjalani pemeriksaan endoskopi atas indikasi dispepsia pada Divisi Gastroenterohepatologi Departemen IPD FKUI- RSUPN Cipto Mangunkusumo

Jakarta.<sup>2</sup> Lusvita dkk tahun 2006 (RS Dr. M. Djamil Padang) menemukan pasien PRGE 4,2% dengan cara yang sama.<sup>7</sup>

Tingginya indeks massa tubuh (IMT)<sup>8</sup>, merokok<sup>9</sup> dan herediter<sup>10</sup>, telah berkembang menjadi faktor risiko, sedangkan gejala respirasi<sup>11</sup>, ansietas dan depresi<sup>12</sup>, diabetes mellitus<sup>13</sup>, penyakit kardiovaskular dan gejala gastrointestinal lainnya<sup>14</sup>, serta rendahnya status sosioekonomi<sup>15</sup> mempunyai hubungan dengan peningkatan prevalensi PRGE dan cenderung menjadi faktor risiko.

Mekanisme yang termasuk dalam patogenesis PRGE adalah (1) Abnormalitas motor, seperti gangguan tekanan istirahat *lower esophageal sphincter* (LES), *transient lower esophageal sphincter relaxation* (TLESR), gangguan pembersihan asam esofageal (*impaired oesophageal acid clearance*) dan keterlambatan pengosongan lambung (*delayed gastric emptying*), (2) Faktor anatomis, seperti hernia hiatal, (3) Hipersensitivitas viseral dan (4) Gangguan resistensi mukosal.<sup>16</sup>

Gangguan psikis dapat menyebabkan gangguan pada jalur EMS (*Emotional Motor System*) di hipotalamus. Gangguan ini akan menimbulkan berbagai respon dalam tubuh terutama aktivasi poros HPA (*Hypothalamo-Pituitary-Adrenal*) yang akan merangsang pengeluaran hormon CRH (*Corticotropine Releasing Hormon*), sehingga terjadi peningkatan kortisol yang akan mengganggu keseimbangan faktor agresif dan faktor defensif pada mukosa lambung dan pada akhirnya secara tidak langsung juga akan berdampak pada PRGE.<sup>17</sup>

Terapi PRGE dimulai dengan melakukan modifikasi gaya hidup, dilanjutkan dengan terapi medikamentosa dan bila perlu dilakukan terapi pembedahan. Tujuan utama terapi PRGE adalah menurunkan iritasi esofagus dari reflus isi lambung,

selanjutnya adalah menyembuhkan lesi esofagus, menghilangkan gejala/keluhan, mencegah kekambuhan, memperbaiki kualitas hidup dan mencegah timbulnya komplikasi.<sup>2</sup>

Mekanisme PRGE selalu berhubungan dengan asam lambung, dengan demikian penekan asam lambung adalah pendekatan terapi yang paling banyak digunakan. Pemberian obat terapi penekan asam lambung untuk refluks esofagitis, seperti antagonis reseptor H<sub>2</sub> (ARH<sub>2</sub>) dan penghambat pompa proton (PPP) banyak digunakan. Dari studi yang ada telah terlihat bahwa PPP lebih efektif melawan refluks esofagitis dibandingkan ARH<sub>2</sub>.<sup>1,2,5</sup>

Penghambat pompa proton (PPP) seperti omeprazol, lansoprazol, rabeprazol dan esomeprazol saat ini secara luas digunakan sebagai terapi pertama penghambat asam lambung. Dimana dengan cepat menghilangkan keluhan pasien dan penyembuhan luka esofagitis pada sebagian besar pasien PRGE.<sup>1,2,5</sup>

Caro dkk (2001), menyimpulkan bahwa PPP terbaru (lansoprazol, rabeprazol dan pantoprazol) mempunyai efikasi yang sama dengan omeprazol dalam mengontrol *heartburn*, tingkat penyembuhan, dan tingkat kekambuhan. Semua PPP lebih superior dari ranitidin dan plasebo untuk menyembuhkan esofagitis erosif dan penurunan tingkat kekambuhan.<sup>18</sup> Begitu juga yang dilaporkan oleh Mulder dkk (2002).<sup>19</sup>

Studi meta analisis dari data *Cochrane* (2007), penggunaan terapi jangka pendek dengan tujuan menekan asam lambung untuk menghilangkan gejala PRGE, PPP dengan RR 0.37 (95% CI: 0.32-0.44) lebih unggul dari prokinetik dengan risiko relatif (RR) 0.86 (95% (*confidence interval*) CI: 0.73-1.01) dan ARH<sub>2</sub> dengan RR 0.77 (CI: 0.60-0.99).<sup>20</sup>

Saat ini, pengobatan PPP berdasarkan *step-down* (PPP dosis penuh dulu, kemudian diganti dengan PPP dosis rendah atau ARH2) terbukti lebih efektif menghilangkan gejala dan lebih efektif terhadap biaya dibandingkan dengan strategi *step-up*. Pengobatan PPP dapat mengeliminasi gejala PRGE lebih cepat dibandingkan pengobatan ARH2. Ditambahkan, bahwa pengobatan PPP dilaporkan menjadi lebih murah dari segi biaya dibandingkan pengobatan lain.<sup>21,22</sup>

Terapi inisial PRGE berdasarkan Konsensus Penatalaksanaan Penyakit Refluks Gastroesofageal di Indonesia tahun 2004, adalah pemberian PPP secara berkelanjutan selama 8 minggu dengan dosis ganda. Pada esofagitis ringan bila terapi inisial selesai dapat dilanjutkan dengan *on demand therapy*. Esofagitis sedang dan berat dilanjutkan dengan *maintenance therapy* (dapat diberikan sampai 6 bulan).<sup>30</sup>

Di Indonesia, terdapat 2 PPP (omeprazol 20 mg dan lansoprazol 30mg) ditanggung oleh sistem asuransi untuk terapi inisial refluks esofagitis. Berdasarkan kepustakaan ternyata lansoprazol sedikit lebih unggul secara farmakokinetik dibandingkan omeprazol.<sup>kuip23</sup>

Yamaghisi dkk 2008, melaporkan bahwa lansoprazol 30 mg bermakna meningkatkan median pH dengan cepat pada fase awal setelah pemberian dosis tunggal dibandingkan tablet rabeprazol 10 mg.<sup>24</sup>

Untuk menurunkan gejala *heartburn* PPP lebih superior dibandingkan plasebo (56% vs 4%) selama 4 minggu.<sup>25</sup> Penghambat pompa proton juga lebih superior dari antagonists reseptor H<sub>2</sub> (ARH2) (77% vs 48%) selama 4-12 minggu.<sup>26</sup>

Walaupun banyak studi melaporkan bahwa kerusakan dan inflamasi esofagus berhubungan dengan peningkatan asidifikasi esofagus yang disebabkan oleh refluks



asam lambung patologik ( $\text{pH} < 4$ ) selama pemeriksaan pH 24 jam, akan tetapi mayoritas pasien PRGE mempunyai produksi asam lambung sama dengan orang normal. Ini menggambarkan bahwa adanya ketidakefektifan mekanisme pertahanan reflus pada PRGE.<sup>16</sup>

Prokinetik seperti sisaprid, mosaprid, itoprid, metklopramid, dan domperidon juga efektif untuk pengobatan PRGE. Prokinetik bekerja menurunkan reflus cairan gastroduodenal ke esofagus dengan cara meningkatkan tekanan LES dan meningkatkan motilitas esofagus dan lambung sehingga secara tidak langsung bila dikombinasikan dengan PPP akan mempercepat absorpsi PPP, dimana metoklopramid dan domperidon tidak mempunyai kemampuan ini.<sup>27</sup> Akan tetapi prokinetik tidak ideal digunakan sebagai monoterapi pada sebagian besar pasien PRGE. Prokinetik hanya digunakan sebagai terapi tambahan pada terapi penekan asam pada pasien PRGE.<sup>5,21</sup>

Sejumlah kecil pasien ternyata gagal dalam merespon secara adekuat pengobatan PPP monoterapi baik dosis satu kali sehari atau dua kali sehari (10-40%), selain itu lebih dari 50% pasien reflus tidak puas dengan pengobatannya.<sup>kutip28</sup> Oleh karena itu peneliti mencoba menggabungkan terapi PPP dengan sisaprid sebagai agen prokinetik dalam terapi inisial PRGE.

## 1.2. Identifikasi Masalah

Apakah pemberian terapi kombinasi lansoprazol dan sisaprid lebih bermanfaat dibandingkan dengan terapi lansoprazol saja pada penyakit refluks gastroesofageal?

## 1.3. Tujuan Penelitian

### *Tujuan Umum :*

Untuk mengetahui manfaat terapi kombinasi lansoprazol dan sisaprid dibandingkan dengan terapi lansoprazol saja pada penyakit refluks gastroesofageal.

### *Tujuan khusus :*

1. Untuk mengetahui manfaat terapi kombinasi lansoprazol dan sisaprid dibandingkan dengan terapi lansoprazol saja dalam mengurangi keluhan refluks asam pada penyakit refluks gastroesofageal.
2. Untuk mengetahui manfaat terapi kombinasi lansoprazol dan sisaprid dibandingkan dengan \*terapi lansoprazol saja dalam mengurangi keluhan dismotilitas pada penyakit refluks gastroesofageal.
3. Untuk mengetahui manfaat terapi kombinasi lansoprazol dan sisaprid dibandingkan dengan \*terapi lansoprazol saja dalam mengurangi keluhan refluks asam dan dismotilitas pada penyakit refluks gastroesofageal.
4. Untuk menilai efek samping yang ditemukan setelah pemberian obat tersebut.

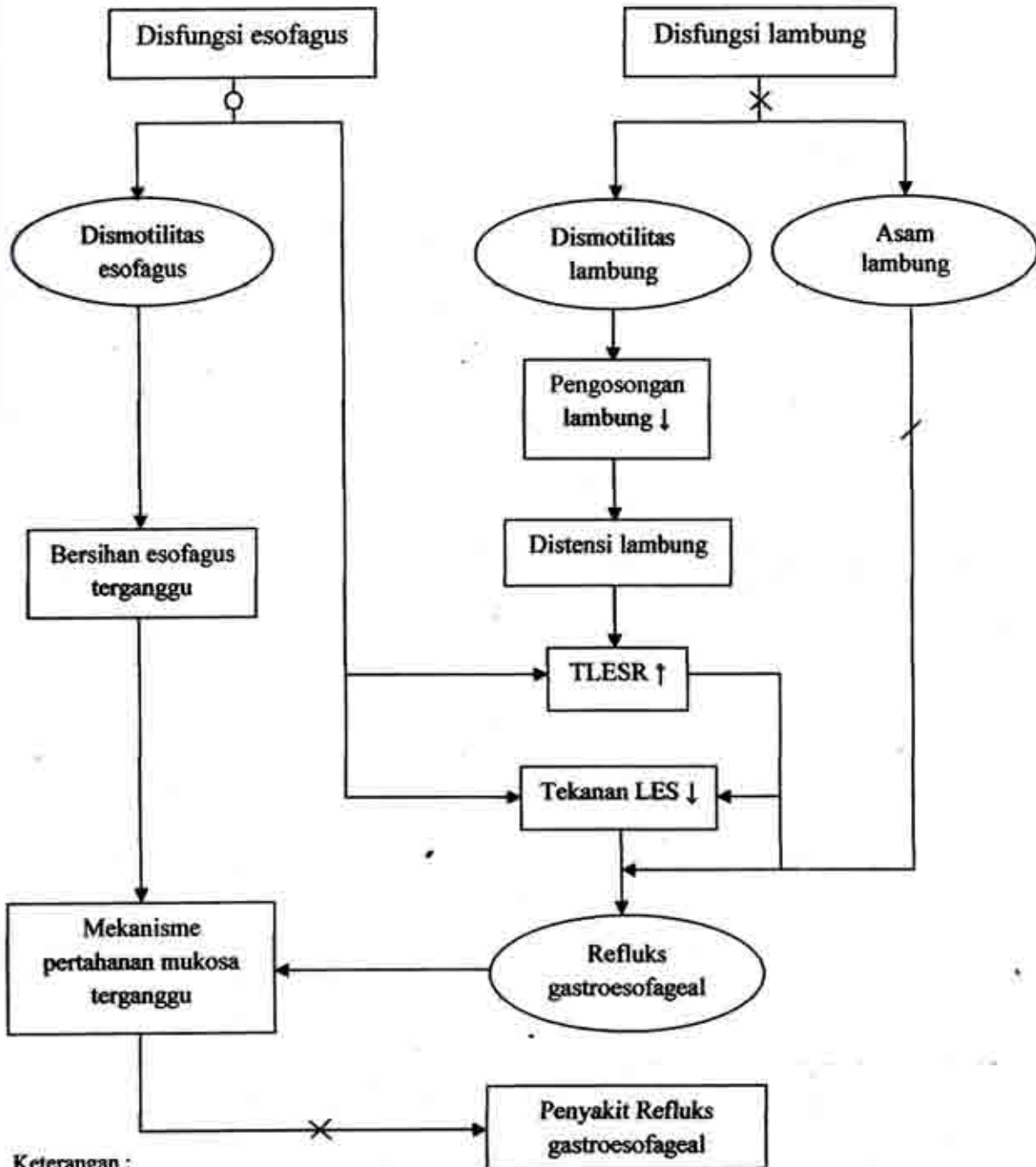
#### **1.4. Hipotesis Penelitian**

1. Terapi kombinasi lansoprazol dan sisaprid lebih bermanfaat dibandingkan dengan terapi lansoprazol saja dalam mengurangi keluhan refluks asam pada penyakit refluks gastroesofageal.
2. Terapi kombinasi lansoprazol dan sisaprid lebih bermanfaat dibandingkan dengan terapi lansoprazol saja dalam mengurangi keluhan dismotilitas pada penyakit refluks gastroesofageal.
3. Terapi kombinasi lansoprazol dan sisaprid lebih bermanfaat dibandingkan dengan terapi lansoprazol saja dalam mengurangi keluhan refluks asam dan dismotilitas pada penyakit refluks gastroesofageal.

#### **1.5. Manfaat Penelitian**

1. Didapatkan terapi yang lebih baik untuk pengobatan penyakit refluks gastroesofageal
2. Memberikan informasi baru tentang penatalaksanaan penyakit refluks gastroesofageal
3. Sebagai sumber data untuk penelitian selanjutnya.

## 1.6. Kerangka Konseptual



Keterangan :

/ : Penghambat Pompa Proton (PPP)

o : Prokinetik

X : PPP + Prokinetik

LES : *Lower Esophageal Sphingter*

TLESR : *Transient Lower Esophageal Sphingter Relaxation*

Gambar 1.1. Kerangka Konsep

Secara skematik, esofagus, LES, dan lambung dapat digambarkan sebagai suatu saluran yang sederhana. Esofagus berfungsi sebagai pompa *antegrade*, LES sebagai katup, dan lambung sebagai penampung. Abnormalitas yang berkontribusi pada PRGE dapat diawali dari beberapa komponen dari sistem ini. Lemahnya motilitas esofageal menurunkan bersihan asam. Disfungsi LES menyebabkan refluks sebagian besar cairan lambung, dan keterlambatan pengosongan lambung dapat meningkatkan volume dan tekanan pada penampung dan melemahkan mekanisme katup menyebabkan refluks asam dan akhirnya terjadi PRGE.

Mekanisme pertahanan esofageal dapat dibagi pada 2 kategori, yaitu bersihan esofageal dan pertahanan mukosa. Bersihan esofageal yang baik adalah faktor penting untuk mencegah injuri mukosa. Terdapat keterbatasan bersihan normal pada esofagus yang terpapar campuran refluskat asam atau empedu dan asam lambung. Peristaltik abnormal dapat menyebabkan ketidak-efisienan dan keterlambatan bersihan asam. Peristaltik abnormal diidentifikasi 25% pasien dengan esofagitis ringan dan 48% pada pasien dengan esofagitis berat.

Pertahanan mukosal esofageal sebagai mekanisme protektif adalah penting. Diklasifikasikan sebagai faktor pre-epitelial dan epitelial. Ketika pertahanan ini gagal, esofagitis dan komplikasi lain pada penyakit refluks akan muncul.

Disfungsi LES lebih sering sebagai etiologi PRGE, yang terjadi melalui satu atau lebih mekanisme. Dimana dapat berupa *transient lower esophageal sphincter relaxation* (mekanisme paling sering), relaksasi LES yang menetap, dan peningkatan tekanan transien intra-abdominal yang melemahkan tekanan LES. *Transient lower esophageal sphincter relaxation* dapat disebabkan oleh makanan (kopi, alkohol,

coklat, makanan berlemak), obat-obatan (*beta-blocker*, *nitrat*, *calcium channel blocker*, antikolinergik), dan nikotin.

Keterlambatan pengosongan lambung dapat menyebabkan PRGE. Mekanisme ini digambarkan sebagai akibat dari peningkatan isi lambung yang akan menghasilkan peningkatan tekanan intragaster, yang secara tidak langsung akan meningkatkan tekanan LES. Tekanan ini akhirnya akan melemahkan LES dan menyebabkan refluks. Bagaimanapun studi objektif menghasilkan konflik data yang mendukung terhadap peran keterlambatan pengosongan lambung pada patogenesis PRGE.

Hernia hiatal berkontribusi dalam terjadinya refluks melalui bermacam mekanisme. *Lower esophageal sphincter* (LES) dapat berpindah ke rongga dada dan kehilangan kemampuan kontriksi akibat gangguan/kelemahan kemampuan fungsi krura sebagai spingter eksternal. Akhirnya, isi lambung terperangkap pada kantong hernia dan refluks ke proksimal ke esofagus selama LES berelaksasi.

Hipersekresi asam dan pepsin dapat menyebabkan PRGE melalui 3 faktor yaitu melalui muntah, tekanan LES < 16 mmHg dan obesitas.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

Penyakit Refluks Gastroesofageal (PRGE) adalah suatu kondisi kronik yang berkembang ketika isi lambung direflukskan secara abnormal ke esofagus, menyebabkan gejala *heartburn* dan regurgitasi serta komplikasi berupa esofagitis, striktur esofagus, *Barrett's esophagus* dan adenokarsinoma.<sup>29,30</sup>

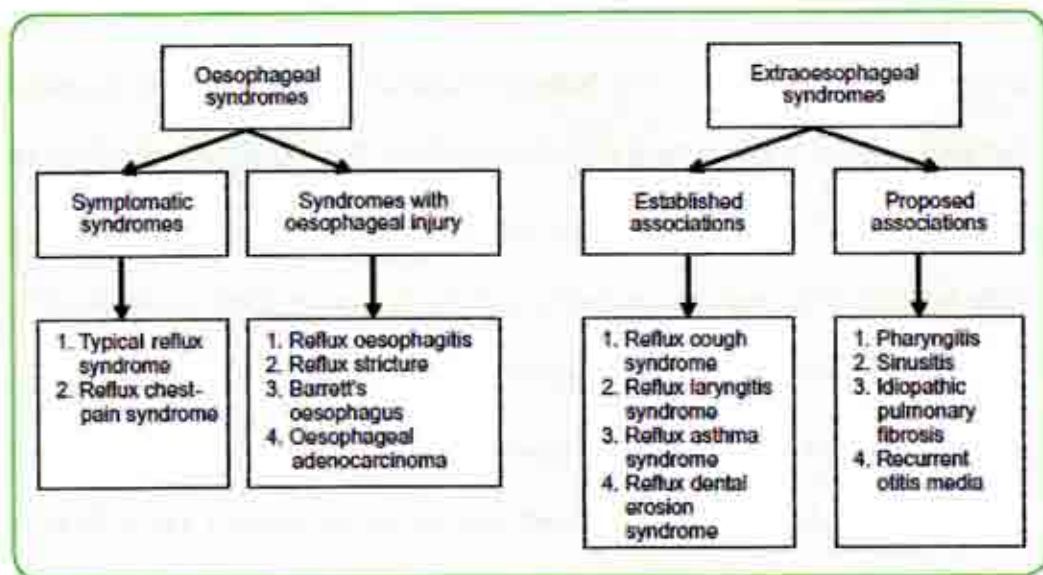
Refluks asam sendiri merupakan suatu pergerakan dari isi lambung dari lambung ke esofagus. Refluks ini bukan merupakan suatu penyakit, bahkan keadaan ini merupakan keadaan fisiologis. Refluks ini terjadi pada semua orang, khususnya pada saat makan banyak, tanpa menghasilkan gejala atau tanda rusaknya mukosa esofagus.<sup>1</sup>

#### 2.1. Definisi PRGE

Menurut kesepakatan Genval, PRGE meliputi kelompok orang yang mengalami gangguan refluks gastroesofageal atau yang mengalami penurunan kualitas hidup karena komplikasi akibat refluks gastroesofageal, meskipun telah diberi penjelasan bahwa penyakit ini sebenarnya adalah ringan. Komplikasi fisik tersebut dapat berupa esofagitis, asma, aspirasi pneumoni, dan laringitis akibat refluks.<sup>31</sup>

Berdasarkan definisi sederhana PRGE adalah kelainan yang menyebabkan cairan lambung dengan berbagai kandungannya mengalami refluks ke dalam esofagus dan menimbulkan gejala khas berupa *heartburn* (rasa terbakar di dada yang kadang-kadang disertai rasa nyeri dan pedih) serta gejala-gejala lain seperti regurgitasi (rasa asam dan pahit dilidah), nyeri epigastrium, disfagia atau odinofagia.<sup>32</sup>

Definisi Umum Montreal PRGE 2006, PRGE adalah kondisi yang terjadi ketika refluks dari isi lambung yang menimbulkan gangguan dan keluhan yang terlihat pada gambar dibawah ini.<sup>29</sup> (Gambar 2.1)



Gambar 2.1. Definisi PRGE 2006 berdasarkan *Global Montreal Definition*<sup>Kutip 33</sup>

Terdapat 2 kelompok pasien PRGE, yaitu : 1) kelompok PRGE; pasien dengan esofagitis erosif yang ditandai dengan adanya lesi mukosa di esofagus pada pemeriksaan endoskopi, 2) kelompok penyakit refluks gastroesofageal nonerosif (PRGNE) pada pemeriksaan endoskopi tidak ditemukan lesi mukosa.<sup>32</sup>

## 2.2. Prevalensi PRGE

Prevalensi PRGE berbeda tergantung dasar analisis yang dipakai, apakah berdasar keluhan atau berdasar gejala yang dijumpai. Bila berdasar keluhan utama *heartburn*, penyakit ini cukup banyak dijumpai di negara Barat (10-20%) sedangkan di Asia kurang dari 5%.<sup>4</sup> Insidensi PRGE diperkirakan 5 dari 1000 orang pertahun



dan meningkat secara dramatik setelah usia 40 tahun, biasanya lebih banyak ditemukan pada pria dibanding wanita.<sup>4</sup> Pasien PRGE akan mengalami ulserasi sekitar 5%, striktur 4 - 20%, dan 8 - 20 % akan menjadi *Barrett's esophagus*.<sup>5</sup>

Dari hasil studi yang dilakukan di Asia Timur (2008), prevalensi pasien PRGE diantara total pasien yang diobati meningkat. Lebih dari setengah dokter yang disurvei, mengobati pasien PRGE (lebih dari 10-25% total pasien ). Ini menunjukkan bahwa PRGE adalah penyakit yang sering ditemukan di Asia Timur.<sup>34</sup>

Di Indonesia, studi epidemiologi yang dilakukan di Jakarta (Simadibrata dkk, 2007) menemukan proporsi pasien PRGE 34,5%, dengan karakteristik lebih sering ditemukan pada perempuan dan kelompok umur terbanyak 55-64 tahun.<sup>6</sup> Dari data endoskopi di Divisi Gastroenterohepatologi Departemen IPD FKUI- RSUPN Cipto Mangunkusumo Jakarta, didapatkan kasus esofagitis sebanyak 22,8% dari semua pasien yang menjalani pemeriksaan endoskopi atas indikasi dispepsia.<sup>2</sup> Di Surabaya dilaporkan sekitar 16% dari hasil endoskopi pasien dengan dispepsia, terbanyak ditemukan pada pria dan kelompok usia > 50 tahun.<sup>35</sup> Di RS Dr. M. Djamil Padang, Lusvita dkk tahun 2006 menemukan pasien PRGE 4,2% dari data yang sama.<sup>7</sup>

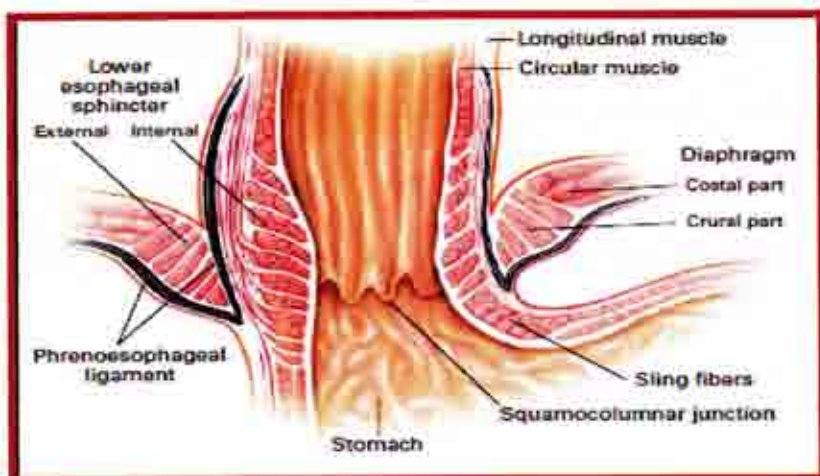
### 2.3. Anatomi esofagus

Esofagus mempunyai dua fungsi, yaitu sebagai transport makanan dari mulut ke lambung dan mencegah isi lambung kembali ke esofagus. Esofagus berbentuk tabung dengan panjang 25 cm, yang mempunyai *upper esophagus sphincter* (UES) yang terletak setinggi servikal 5-6 dan *Lower esophageal sphincter* (LES).<sup>36</sup>

Otot esofagus terdiri dari 2 lapis yaitu bagian dalam tersusun secara sirkuler dan bagian luar tersusun secara longitudinal. Bagian sirkuler bila berkontraksi menyebabkan penyempitan lumen, sedangkan bagian otot longitudinal bila berkontraksi menyebabkan pemendekan esofagus.<sup>36</sup>

Mukosa esofagus terdiri dari epitel skuamosa, pada bagian yang berbatasan dengan lambung, sel berganti menjadi sel epitel silindris dan daerah tersebut bernama *squamocollumnar junction* atau garis Z yang terletak 2 cm dari distal hiatus diafragma yang merupakan bagian dari *esophagogastric junction*.<sup>36</sup>

*Esophagogastric junction* ini merupakan daerah kritis yang mencegah refluks isi lambung, dimana pertahanannya dipelihara oleh *Lower esophageal sphincter* (LES), yang membentuk suatu cincin yang kuat akibat kontraksi otot yang terdiri dari 2 komponen otot halus. Komponen pertama dibentuk dari jepitan pendek otot yang melintang secara semisirkuler, sedangkan komponen spingter lainnya adalah serabut otot penyangga yang berjalan melingkar secara oblik. Secara anatomi kedua komponen otot halus ini membentuk LES yang sebenarnya dan merupakan bagian dari dinding esofagus. Secara fisiologis bagian proksimal serabut otot lurik dari diafragma krura menambah kekuatan tekanan LES, sehingga bagian otot halus disebut sebagai komponen interna dan bagian otot lurik sebagai komponen eksterna dari LES (Gambar 2.2). Bagian distal esofagus terikat pada diafragma krura oleh ligamen *phrenicoesophageal*. Normalnya panjang LES adalah 4 cm, tekanan saat istirahat berhubungan dengan tonus otot intrinsik. Otot ini berkontraksi saat istirahat dan sisanya terjadi saat denervasi. Inervasi pada LES memodulasi tonus instrinsik.

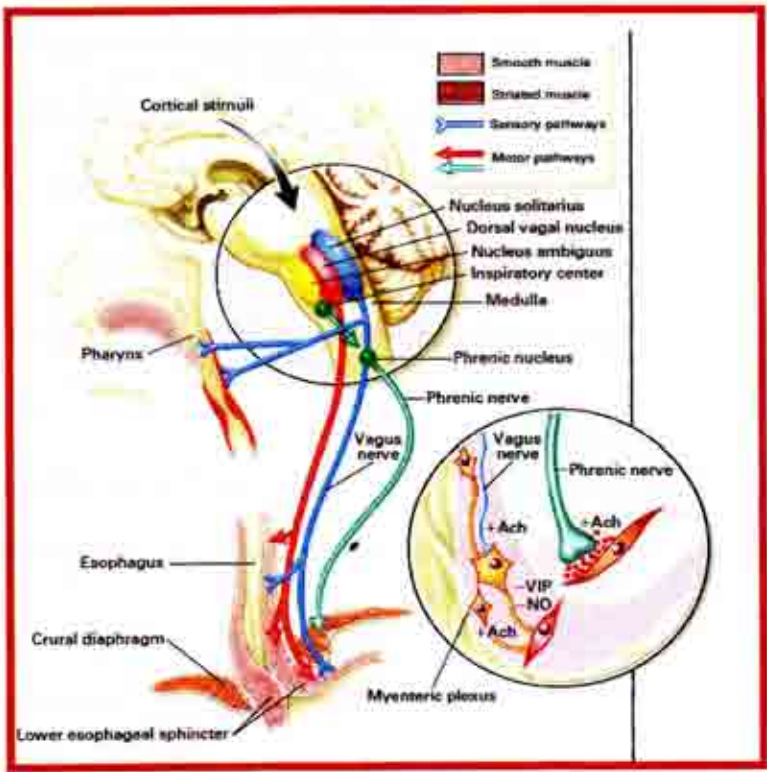


Gambar 2.2. Anatomi *Esophagogastric junction*<sup>37</sup>

*Lower esophageal sphincter* (LES) mempunyai persarafan intrinsik dan ekstrinsik. Inervasi ekstrinsik dibentuk dari serabut saraf parasimpatis preganglionik dan serabut saraf simpatis postganglionik. Serabut parasimpatis keluar dari bagian dorsal nukleus vagus dan berjalan mengikuti nervus vagus kemudian menginervasi neuron postganglionik pada pleksus mienterikus. Sebagian besar serabut simpatis mencapai LES dan bersama dengan nervus vagus melewati rongga torak dan berakhir pada pleksus mienterikus, dan memainkan peran kecil untuk mengontrol LES.<sup>38</sup>

Jalur parasimpatis yang diatur oleh nervus vagus akan menyebabkan LES berelaksasi dan kontraksi. Mayoritas nervus vagus terdiri dari serabut preganglionik kolinergik yang bersinaps dengan membangkitkan jalur kolinergik dan menghambat jalur nonadrenergik nonkolinergik yang mengatur peningkatan dan penurunan pada tonus otot. Umumnya, respon relaksasi yang distimulasi secara vagal yang diperantarai oleh neurotransmitter nonadrenergik nonkolinergik, seperti *nitric oxide*

~~stimulus~~ *vasoactive intestinal polipeptide*. Pelepasan 5-HT akibat stimulasi dari mukosa  
~~stimulus~~ distensi lumen mencetuskan aktivitas aferen neuron intrinsik, meningkatkan  
~~kolinerjik~~ interneuron dan meneruskan signal ke motor neuron pembangkit yang  
~~terdiri~~ dari asetilkolin dan substansi P yang akan menstimulasi otot sirkuler untuk  
~~berkontraksi~~.<sup>38,39</sup>



**Gambar 2.3 Jalur persarafan LES dan diafragma krura<sup>37</sup>**

## 2.4. Patofisiologi PRGE

Refluks gastroesofageal adalah fenomena fisiologis normal yang dialami sesaat pada banyak orang, terutama setelah makan. Penyakit refluks gastroesofageal terjadi bila sejumlah cairan lambung mengalir kembali ke kerongkongan melebihi batas normal, menyebabkan gejala dengan atau tanpa dihubungkan dengan injuri mukosa esofageal.<sup>40</sup>

Banyak studi yang melaporkan bahwa kerusakan dan inflamasi esofagus berhubungan dengan peningkatan asidifikasi esofagus. Bagaimanapun refluks asam yang patologik terjadi jika  $\text{pH} < 4$  saat pemeriksaan pH 24 jam. Akan tetapi mayoritas pasien PRGE mempunyai produksi asam lambung yang normal, ini sepertinya menggambarkan bahwa mekanisme pertahanan pada PRGE tidak efektif.<sup>40</sup>

Setiap mekanisme dibawah ini, berperan dalam patofisiologi Penyakit Refluks Gastroesofageal.

### 2.4.1. Faktor *Esophagastric junction*

Beberapa faktor yang memperengaruhi *Esophagastric junction* adalah sebagai berikut :

#### 2.4.1.1. Tekanan LES yang abnormal

Pada kondisi istirahat, LES memelihara daerah tekanan tinggi 15-30 mmHg di atas tekanan intragastrik, bila tekanan LES  $< 6$  mmHg. Secara kronik menurunnya tekanan istirahat LES, biasanya berhubungan dengan esofagitis. Dengan cara yang sama, defek LES telah ditemukan pada banyak pasien dengan komplikasi PRGE lainnya, seperti striktur esofageal dan *Barrett's esophagus*.<sup>16,37</sup>

Faktor yang menurunkan tekanan LES termasuk hormon endogen (*cholecystokinin, progesterone* saat hamil), obat-obatan (nitrat, *calcium channel blockers*, dan lain-lain), makanan spesifik seperti makanan berlemak tinggi dan coklat dan kebiasaan merokok, kafein dan alkohol.<sup>30</sup>

#### **2.4.1.2. Transient lower esophageal sphincter relaxation (TLESR)**

Banyak pasien PRGE mempunyai tekanan istirahat LES normal dan tidak mempunyai hernia hiatal, oleh karena itu refluks gastroesofageal abnormal pada subjek ini dapat diterangkan dengan teori alternatif.<sup>37,41</sup>

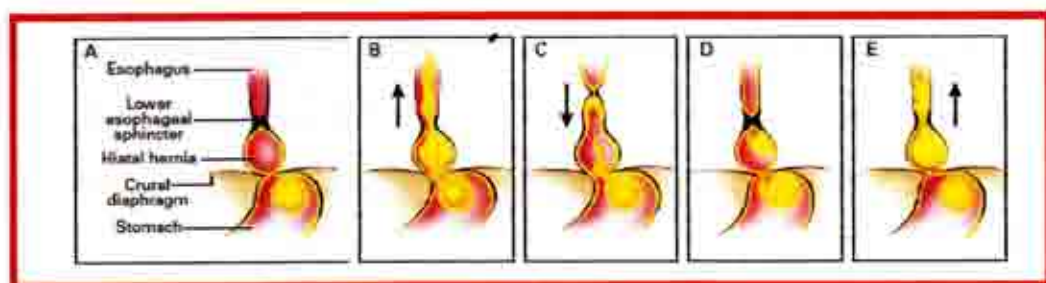
*Transient lower esophageal sphincter relaxation* (TLESR) adalah episode singkat relaksasi LES yang tidak berhubungan saat menelan atau gerakan peristaltik. Studi neurofisiologi menunjukkan bahwa TLESR adalah refleks viseral dengan jalur vagal aferen dan eferen yang mengirimkan informasi ke dan dari nukleus dorsal vagus. Distensi lambung, dengan menstimulasi tekanan lambung proksimal dan reseptornya, telah diakui sebagai faktor utama yang mempengaruhi TLESR.<sup>42</sup>

Refluks gastroesofageal pada subjek normal terjadi akibat TLESR selama proses menelan yang diinduksi oleh relaksasi LES, sedangkan pada pasien dengan PRGE, TLESR bertanggung jawab pada 48-73% dari episode refluks; jadi TLESR bertanggung jawab pada mayoritas episode refluks gastroesofageal.<sup>41,42</sup> Frekuensi TLESR sama seperti tekanan saat istirahat LES, dipengaruhi oleh makanan (lemak, coklat, dan lain-lain), alkohol dan merokok.<sup>29</sup>

### 2.4.1.3. Hernia hiatal

Hernia hiatal sering ditemukan pada pasien dengan PRGE. Bagian proksimal lambung berpindah melalui hiatus pada diafragma ke dada, dan diafragma kura menjadi pemisah LES. Ini merupakan faktor penting yang mengganggu integritas spingter gastroesofageal, menghasilkan peningkatan ekspos asam esofageal. Hernia hiatal ditemukan pada 90% pasien dengan erosi esofagitis berat, khususnya jika komplikasi ditemukan, seperti striktur esofageal atau *Barrett's esophagus*.<sup>16</sup>

Mekanisme potensial hernia hiatal dapat menyebabkan refluks karena aksinya sebagai penampung bahan berisi asam, sehingga asam terjebak di kantung hernia saat proses pembersihan asam esofageal dan kemudian direflukskan ke esofagus selama relaksasi LES saat pasien menelan. Mekanisme ini bertanggung jawab terhadap gangguan bersihan asam, yang berhubungan dengan PRGE.<sup>45</sup>



**Gambar 2.4. Mekanisme Refluks pada hernia hiatal<sup>37</sup>**

## 2.4.2. Faktor Gastroduodenal

Komponen lambung paling sering menyebabkan injuri adalah asam lambung yang diproduksi oleh sel parietal dan pepsin yang diproduksi oleh sel *chief* lambung. Hasil pemeriksaan endoskopi, sering ditemukan isi lambung tercampur dengan material duodenal (asam empedu dan tripsin). Refluks isi lambung ke esofagus terdiri dari agen lambung dan agen duodenal berkontribusi terhadap patogenesis PRGE. Faktor lain yang berkontribusi terhadap patogenesis PRGE yang berasal dari lambung adalah *Helicobacter pilory*, yang akan berdampak pada sekresi asam lambung dan beratnya derajat pengosongan lambung.

### 2.4.2.1. Efek material refluks

Yang menyebabkan injuri mukosa esofagus adalah cairan lambung yang bersifat kaustik. Zat yang terkandung dalam cairan lambung yang bersifat kaustik adalah asam lambung, pepsin, cairan empedu dan enzim pankreas.<sup>36</sup>

Studi pada binatang memperlihatkan bahwa asam saja dapat menyebabkan injuri pada mukosa esofageal bila konsentrasinya sangat rendah (pH 1-2). Selain itu, kombinasi asam dan sedikit kadar pepsin menghasilkan injuri mukosa secara makroskopis dan mikroskopis. Asam menghasilkan kerusakan selular karena tingginya konsentrasi ion hidrogen yang mengganggu regulasi volume sel, ini menyebabkan edema dan akhirnya menjadi nekrosis. Pepsin dapat merusak esofagus pada pH sedikit asam (pH<4), akibat efek proteolitiknya, dan pepsin akan inaktif bila pH>4.<sup>16</sup>

Banyak penelitian yang mendukung peran ekspos asam esofageal yang berhubungan dengan gejala *heartburn* oleh material refluks dengan pH<4, dan



terlihat bahwa tingkat kerusakan mukosa esofagus berhubungan dengan frekuensi dan lamanya ekspos refluks asam esofagus pada  $\text{pH} < 4$ .<sup>16</sup>

Yang menarik disini adalah bahwa peningkatan ekspos asam pada esofagus telah didemostrasikan pada pasien PRGE, akan tetapi produksi asam pada lambung tidak meningkat pada pasien ini. Hirschowitz (1991) melaporkan bahwa stimulasi sekresi basal dan pentagastrin pada asam lambung dan pepsin pada PRGE sama dengan orang normal.<sup>46</sup> Hanya sedikit pasien, seperti sindrom *Zollinger-Ellison* yang diketahui mempunyai hipersekresi asam yang menyebabkan peningkatan refluks gastroesofageal.<sup>47</sup>

Data terakhir yang dilaporkan oleh Hirschowitz dkk (2004), menyimpulkan bahwa tingginya prevalensi esofagitis pada pasien dengan hipersekresi asam dan pepsin disebabkan oleh faktor risiko yang mendukung ekspos asam abnormal pada esofagus, yaitu melalui muntah, tekanan LES  $< 16$  mmHg dan obesitas.<sup>48</sup>

Refluks duodenalgastrik adalah suatu kondisi regurgitasi isi duodenal (sekresi asam empedu dan pankreas) ke lambung. Normalnya kondisi ini terjadi secara khusus setelah makan dan saat malam hari.<sup>8</sup> Asam empedu dan enzim pankreas yang masuk ke lambung melalui pilorus akan bercampur dengan sekresi lambung. Peran asam empedu dan enzim pankreas yang akan menyebabkan injuri mukosa esofagus masih kontroversi.<sup>16</sup>

Beberapa studi mengusulkan bahwa kerusakan mukosa esofageal tergantung pada status konyugasi asam empedu. Asam empedu terkonyugasi menyebabkan kerusakan bila pH dalam suasana asam, sementara asam empedu tidak terkonyugasi menyebabkan kerusakan pada suasana alkali. Mekanisme yang diusulkan pada

kerusakan sel adalah akibat putusnya membran lipid di mukosa dan merusak intra mukosa setelah asam empedu masuk ke sel. Tripsin bersama-sama dengan pepsin menyebabkan kerusakan sel melalui mekanisme proteolitik dan sering terjadi pada pH 5-8. Jadi kombinasi pepsin dan tripsin atau asam empedu menyebabkan kerusakan mukosa yang bermakna.<sup>49</sup>

#### **2.4.2.2. Keterlambatan waktu pengosongan lambung (*Delayed gastric emptying*)**

Penundaan pengosongan lambung menghasilkan perluasan retensi asidifikasi cairan lambung selama periode *post-prandial*, yang mungkin meningkatkan terjadinya PRGE. Tidak ada kesepakatan pada kepustakaan tentang peran nyata pengosongan lambung pada predisposisi refluks.<sup>2,37,41</sup> Penelitian terbaru yang menilai waktu pengosongan lambung dengan skintigrafi, hanya 26% dari pasien PRGE yang mempunyai hasil yang abnormal.<sup>50</sup>

Efek distensi lambung telah diselidiki pada studi pompa balon intragastrik pada pasien dengan PRGE dan kontrol, distensi lambung secara bermakna meningkat sesuai dengan peningkatan TLESR, menegaskan bahwa distensi lambung mungkin sebagai faktor pencetus PRGE saat setelah makan.<sup>51</sup>

#### **2.4.3. Hipersensitivitas viseral**

Biasanya hipersensitivitas viseral berhubungan dengan respon refleksi yang berlebihan pada beberapa bagian alat viseral. Satu studi menemukan bahwa kelompok pasien dengan ekspos asam esofageal normal dapat mengalami gejala PRGE yang diakibatkan oleh hipersensitivitas viseral.<sup>52</sup> Mekanisme yang mendasari gangguan persepsi viseral ini masih belum jelas, tetapi dipercaya akibat perubahan proses input sensori serebral melalui aktivitas neural kortikal.<sup>53</sup>

#### 2.4.4. Faktor esofagus

Faktor esofagus yang berperan adalah gangguan pembersihan asam dan resistensi pertahanan mukosa esofagus.

##### 2.4.4.1. Gangguan pembersihan asam esofageal (*Impaired oesophageal acid clearance*)

Derajat injuri mukosa esofageal dan frekuensi serta beratnya gejala disebabkan oleh derajat dan durasi ekspos asam esofageal. Oleh karena itu, proses pembersihan asam esofageal adalah mekanisme protektif yang terpenting melawan perkembangan PRGE. Proses ini meliputi gerakan peristaltik yang bersamaan dengan saat menelan saliva bikarbonat. Peristaltik primer dan sekunder berperan dalam mekanisme pembersihan esofageal. Menelan berhubungan dengan gerakan peristaltik primer terjadi kira-kira 60 kali per jam, sementara gerakan peristaltik sekunder terjadi pada saat tidak menelan dan dapat ditimbulkan oleh distensi atau asidifikasi esofageal. Saat menelan saliva (pH 7.8-8.0) penting sekali dalam kelengkapan dari pembersihan asam esofageal dan pemulihan pH esofageal.<sup>2,38,41</sup>

Pada eksperimen refluks yang diinduksi atau secara spontan, pada pasien PRGE telah ditemukan waktu pembersihan asam dua sampai tiga kali lebih lama dari subyek tanpa PRGE.<sup>16</sup> Gangguan pembersihan esofageal dapat disebabkan oleh peningkatan isi refluskat dan mungkin sangat jarang disebabkan oleh penyakit yang mendasari seperti skleroderma.<sup>54</sup>

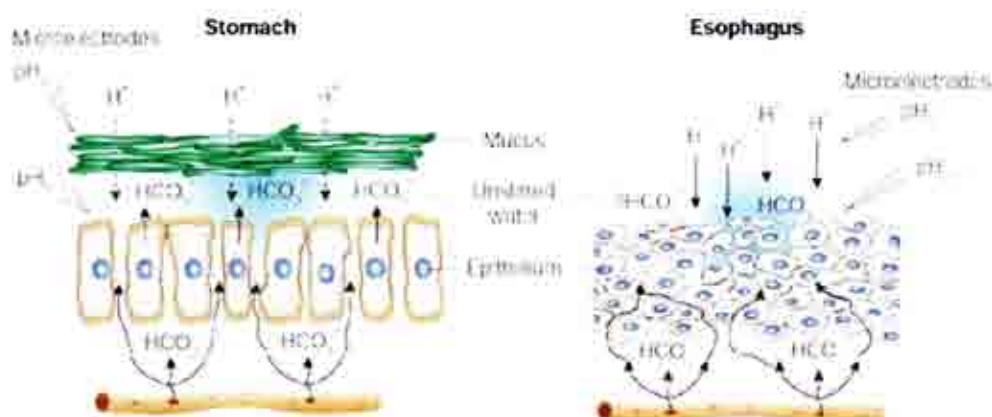
Dua mekanisme gangguan pembersihan isi refluskat yang telah dikenali adalah : disfungsi peristaltik dan re-reflusk. Disfungsi peristaltik adalah karakteristik dari kegagalan gerak peristaltik dan amplitudo kontraksi yang rendah (<30 mmHg),

menyebabkan ketidak-sempurnaan pengosongan esofageal. Disfungsi peristaltik sering meningkat sesuai dengan peningkatan beratnya esofagitis. Re-refluks berhubungan dengan hernia hiatal, bila bersihan cairan tertahan dalam hernia, akan kembali ke esofagus setelah relaksasi LES. Pembersihan asam yang berlangsung lama akan mengurangi jumlah saliva atau akan mengurangi kapasitas saliva untuk menetralkan asam. Penurunan salivasi, terutama saat tidur bertanggung jawab terhadap lamanya waktu pembersihan asam, yang kelihatannya menjadi faktor penyebab utama bentuk PRGE yang lebih serius. Penurunan frekuensi menelan yang diinduksi gerakan peristaltik selama tidur juga memperpanjang ekspos asam esofageal.<sup>2,38,41</sup>

#### **2.4.4.2. Gangguan resistensi mukosal (*Impaired mucosal resistance*)**

Kemampuan mukosa esofageal menahan injuri adalah faktor yang menentukan pada perkembangan PRGE. Mukosa esofageal terdiri dari beberapa struktur dan komponen fungsional yang bertindak sebagai pertahanan protektif melawan zat yang membahayakan lumen (pertahanan pre-epitelial dan pertahanan epitelial) yang didukung oleh suplai darah. Pertahanan pre-epitelial terdiri dari sedikit lapisan air dengan kapasitas bufer yang terbatas, yang berkaitan dengan hadirnya turunan bikarbonat dari sekresi saliva yang tertelan dan dari sekresi kelenjar submukosal esofageal. Kapasitas bufer yang terbatas ini tampaknya cukup untuk mengendalikan nilai pH permukaan untuk menghindari aktivitas pepsin. Bila mekanisme ini gagal, maka pertahanan epitelial akan beraksi. Pertahanan epitelial terdiri dari tiga komponen utama yaitu : membran sel dan kompleks ikatan interseluler, yang membatasi penetrasi jumlah ion hidrogen ke ruang interseluler atau

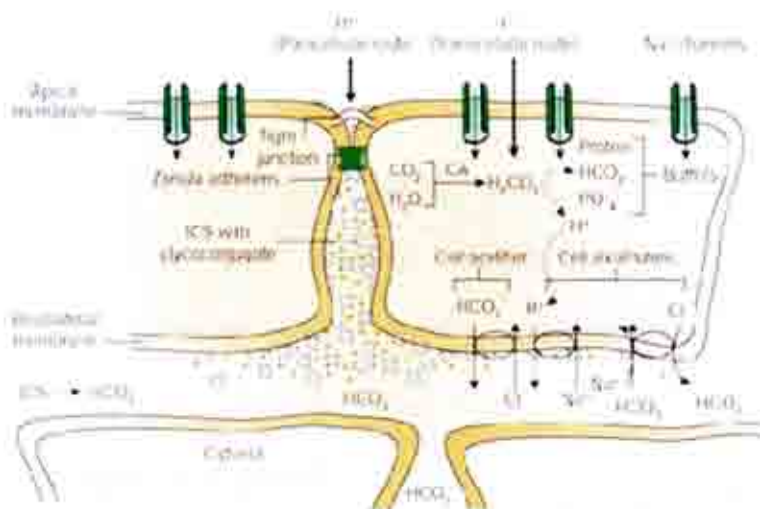
sel sitosol, hadirnya bufer seluler dan interselular (bikarbonat, protein, fosfat) yang menetralkan *back-diffusing* asam luminal, dan hadirnya ion transporter membran sel sebagai penekan asam sel sitosol bila pH intraseluler jatuh ke tingkat asam.<sup>2,55,56</sup>



**Gambar 2.5. Pertahanan Preepitelial<sup>57</sup>**

Akan tetapi, mekanisme pertahanan ini mempunyai keterbatasan, yaitu bila isi refluksat berada pada tingkat keasaman yang sangat tinggi atau akibat tingginya kadar alkohol, panas, osmolalitas atau zat kimia yang dikeluarkan asap rokok. Bila faktor agresif menurunkan tahanan esofageal, injuri pada mukosal dapat terjadi. Asam dan asam pepsin pertama kali menyerang dan merusak ikatan interseluler, yang menghasilkan peningkatan permeabilitas paraseluler, dicerminkan secara morfologik dengan dilatasi ruang interseluler. Keistimewaan ini hadir pada epitel esofageal yang erosif dan nonerosif dan dapat membantu ke arah penjelasan gejala (*heartburn*) dan tanda penyakit refluks. Gejala ini diterangkan oleh hadirnya sensori neuron dalam ruang interseluler yang dapat membangun impuls transmisi sentral.<sup>2,16,55,56</sup>

Erosi pada ruang interseluler akan menghasilkan asidifikasi intraseluler dan akhirnya sel menjadi edema dan nekrosis. Selanjutnya, pertahanan epitelial lainnya yang akan mencegah nekrosis adalah dengan hadirnya *salivary epidermal growth factor*, dimana terlihat pada pasien dengan refluks esofagitis berkurang, sehingga menghasilkan defek pada perbaikan.<sup>2,55,56</sup>



**Gambar 2.6 Pertahanan Epitelial<sup>57</sup>**

## 2.5. Gambaran klinik

Kira-kira 50% pasien dengan refluks lambung berkembang menjadi esofagitis. Penyakit refluks gastroesofageal dapat menimbulkan gejala tipikal (esofageal) atau gejala atipikal (ekstraesofageal). Akan tetapi, diagnosa PRGE berdasarkan hadirnya gejala tipikal hanya ditemukan pada 70% pasien.

Gejala tipikal (esofageal) meliputi sebagai berikut:<sup>2,30</sup>

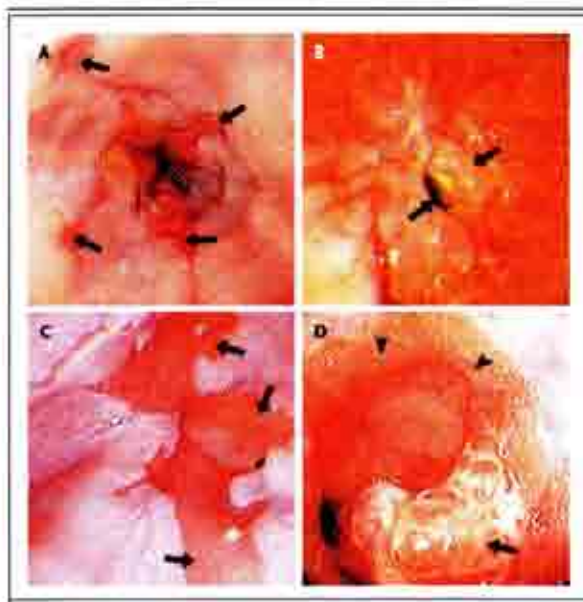
- *Heartburn* adalah gejala tipikal yang paling sering pada PRGE. *Heartburn* dirasakan seperti rasa terbakar atau kurang nyaman di retrosternal biasanya terjadi setelah makan atau bila berbaring terlentang atau telungkup.
- Regurgitasi adalah kembalinya isi lambung ke esofageal dan/atau faring. Regurgitasi dapat menginduksi komplikasi respirasi jika isi lambung tumpah ke cabang trakeobronkial.
- Disfagia terjadi kira-kira pada sepertiga pasien, disebabkan oleh karena striktur mekanik atau masalah fungsional (misalnya, disfagia nonobstruktif sekunder pada peristaltik esofageal abnormal). Pasien dengan riwayat disfagia dirasakan seperti makanan yang tertahan, terutama di daerah retrosternal.

Gejala atipikal (ekstraesofageal) meliputi sebagai berikut:

- Batuk dan/atau *wheezing* adalah gejala respirasi yang dihasilkan dari aspirasi isi lambung ke cabang trakeobronkial atau dari arkus refleks vagal yang menghasilkan bronkokonstriksi. Kira-kira 50% pasien PRGE yang diinduksi oleh asma tidak mempunyai riwayat *heartburn*.
- Suara parau menghasilkan iritasi pita suara oleh reflus lambung. Suara parau sering dialami pada pasien dipagi hari.

- Nyeri dada nonkardiak yang disebabkan oleh refluks asam, diperkirakan sekitar 58% kasus.<sup>58</sup> Pasien ini ditemukan pada bagian gawat darurat dengan keluhan nyeri dada yang menyerupai infark miokardial.

Kelainan patologik yang ditemukan di esofagus berupa spektrum injuri yang terdiri dari esofagitis (gambar 2.7A), striktur (gambar 2.7B), perkembangan metaplasia kolumnar yang menggantikan epitel skuamous yang normal (*Barrett's esophagus*) (gambar 2.7C), dan adenokarsinoma (gambar 2.7D).<sup>30</sup>



Gambar 2.7. Spektrum injuri esofageal pada PRGE<sup>30</sup>

## 2.6. Penatalaksanaan

Terapi dimulai dengan melakukan modifikasi gaya hidup, dilanjutkan dengan terapi medikamentosa dan bila perlu dilakukan terapi pembedahan. Tujuan utama terapi PRGE adalah menurunkan iritasi esofagus dari refluksat isi lambung,



selanjutnya adalah menyembuhkan lesi esofagus, menghilangkan gejala/keluhan, mencegah kekambuhan, memperbaiki kualitas hidup dan mencegah timbulnya komplikasi.<sup>2,20,30,32</sup>

Penghambat pompa proton adalah pendekatan terapi inisial pada penatalaksanaan PRGE, sedangkan agen prokinetik lebih sering digunakan sebagai terapi tambahan.

### 2.6.1. Lansoprazol

Lansoprazol merupakan penghambat pompa proton yang selektif dan ireversibel. Dalam lingkungan asam di sel parietal lambung, lansoprazol dikonversi menjadi turunan sulfenamid aktif yang terikat dengan gugus sulfhidril dari (H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>)-ATPase, yang juga dikenal sebagai pompa proton. Hambatan lansoprazol pada (H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>)-ATPase menyebabkan hambatan sekresi asam lambung. Efek penghambatan ini terkait dengan dosis.<sup>59,60</sup>

Nama & Struktur Kimia : *2-((3-Methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridyl)methyl) sulphinylbenzimidazole*. *C16H14F3N3O2S*. Berat molekul 369.363 g/mol.<sup>61</sup>

#### 2.6.1.1. Farmakokinetik dan Farmakodinamik

Lansoprazol adalah penghambat pompa proton (PPP) yang mempunyai persamaan tingkat farmakologik seperti omeprazol. Lansoprazol di plasma waktu paruh eliminasinya tidak proporsional dengan efek lamanya obat (penekan asam lambung). *Mean* eliminasi waktu paruh plasma 1.5 jam dan efek obat lebih dari 24 jam setelah digunakan untuk satu hari atau lebih.<sup>59</sup>

Lansoprazol tidak stabil pada pH asam sehingga dibuat dalam bentuk granul salut enterik dengan pelepasan yang tertunda (*delayed-release*). Lansoprazol cepat diabsorpsi di sistemik setelah pemberian per oral, dengan konsentrasi plasma puncak dicapai setelah 1,5 jam. Bioavaibilitas lebih dari 80%, makanan dapat menurunkan absorpsi. Volume distribusi (sistemik) 0,5 l/kg, sembilan puluh tujuh persen terikat pada protein plasma. Lansoprazol dimetabolisme di hati dan diekskresikan melalui sistem biliarifekal 2/3; ginjal 14-25%, kurang dari 1% dalam bentuk tidak berubah. Pasien dengan penyakit hati, tidak perlu penyesuaian dosis, dosis tidak boleh melebihi 30 mg sehari. Tidak perlu mengubah dosis pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal. Waktu paruh eliminasi pada dewasa 1,5 jam, pada geriatrik 1,9-2,9 jam.<sup>59,60</sup>

**Tabel 2.1. Perbandingan farmakokinetik PPP<sup>katip23</sup>**

Obat	pKa	Bioavaibilitas (%)	T1/2 (jam)	Tmax (jam)	Dosis lazim
Omeprazol	4	40-65	0.5-1.5	1-3.5	20-40 mg
Esomeprazol	4	>80	1.2-1.5	1.6	20-40 mg
Lansoprazol	4	>80	1.5	1.7	30-60 mg
Pantoprazol	3.9	77	1.0-1.9	2.5-4.0	20-40 mg
Rabeprazol	5	52	1.0-2.0	2.0-5.0	20 mg

### 2.6.1.2. Efek Samping

Efek samping yang paling sering muncul yaitu nyeri abdomen, diare, mual, sakit kepala, kemerahan pada kulit.<sup>30</sup> Gejala ini tidak berbeda bermakna pada penelitian klinik, akan tetapi lebih sering terjadi pada PPP, dibandingkan dengan plasebo.

Risiko potensial pada pemakaian PPP jangka panjang adalah hipergastrinemia sekunder, malabsorpsi dan hipoklorhidria.<sup>59</sup> Risiko ini masih teoritikal, tetapi banyak studi berdasarkan populasi dan epidemiologi menyatakan bahwa pemakaian PPP jangka lama berhubungan dengan peningkatan risiko fraktur panggul 1.4 kali pada subyek berumur lebih dari 50 tahun (diperkirakan berhubungan dengan malabsorpsi kalsium)<sup>61,62</sup>, peningkatan risiko infeksi gastroenteritis 1.5 kali dan dua kali berisiko *Colitis Clostridium difficile*.<sup>63</sup>

## 2.6.2 Sisaprid

Sisaprid merupakan suatu obat yang bersifat prokinetik yang ditujukan untuk kelainan yang disebabkan oleh kegagalan koordinasi motilitas gastrointestinal dan waktu transit makanan di gastrointestinal. Sisaprid mempunyai efek utama melalui aktivasi dari reseptor 5HT4 yang bersifat kolinergik terhadap saraf. Sisaprid bekerja meningkatkan pelepasan asetilkolin di saluran cerna yang akan mendorong kontraksi otot polos.<sup>64,65</sup>

Sisaprid merupakan satu dari berbagai macam obat prokinetik yang digunakan secara umum. Sisaprid bekerja mempercepat waktu pengosongan lambung dan memperbaiki keluhan pada pasien dengan gastroparesis karena berbagai macam penyebab dan juga memperpendek waktu transit usus halus.<sup>64,65</sup>

Penelitian pada hewan, sisaprid meningkatkan tonus istirahat LES dan meningkatkan amplitudo kontraksi esofagus bagian distal. Pengosongan lambung dipercepat, waktu transit oral saekum memendek, peristaltik kolon meningkat.<sup>66</sup>

### 2.6.2.1. Struktur kimia

Sisaprid adalah substitusi *piperidinyl benzamide* dimana efek antidopaminergik atau kolinergik yang khas secara langsung, lebih kurang dari derivat *benzamide* lainnya. Efikasi dan keamanannya telah didokumentasi melalui uji klinik pada lebih dari 1700 pasien dengan refluks gastrooesofageal dan gangguan motilitas lainnya pada sistem gastrointestinal.<sup>67</sup>

Struktur kimia sisaprid menyerupai derivat *procainamidic metoclopramide*.

Dimana nama kimia komplitnya adalah : *cis - 4 - amino - 5 - chloro - N - {1 - [3 - (4 - fluorophenoxy) propyl] - 3 - methoxy - 4 - piperidyl} - 2 - methoxy - benzamide monohydrate (R 51619)*.<sup>67</sup>

### 2.6.2.2 Farmakodinamik

Tinjauan artikel pertama sisaprid menegaskan bahwa obat ini meningkatkan motilitas traktus gastrointestinal secara langsung yang difasilitasi oleh pelepasan asetilkolin dari pleksus mienterik otot longitudinal pada usus (dimediasi oleh serabut saraf postsinaptik). Sepertinya asetilkolin adalah mediator kimia akhir pada motilitas otot halus, pemberian atropin atau agen antimuskarinik lainnya diduga berlawanan aksi farmakologikalnya pada sisaprid. Hipotesis ini telah dikonfirmasi secara eksperimen.<sup>67</sup>

Aksi farmakologik sisaprid bekerja sebagai aksi reseptor agonis 5-HT<sub>4</sub>. Meningkatkan ukuran pada kecepatan potensial stimulasi nikotinic postsinaptik *Excitatory Post Synaptic Potentials* (EPSP) yang penting pada bagian akhir dari mikrosirkuit mioneural enterik. Sisaprid juga berperan dalam aksi antagonistik pada reseptor 5-HT<sub>3</sub>. Penelitian original mempertimbangkan bahwa aksi prokinetik

sisaprid dapat dipertimbangkan melalui aksi ini. Akhirnya disimpulkan bahwa kekayaan farmakologik sisaprid dihasilkan dari aksi agonistik pada reseptor 5-HT<sub>4</sub> yang kerjanya lebih baik daripada memblok reseptor 5-HT<sub>3</sub>. Kesimpulan ini telah diperkuat oleh observasi lainnya yang mengetahui bahwa antagonistik reseptor 5-HT<sub>3</sub> mempunyai efek yang sedikit pada motilitas dan peristaltik pada sepanjang traktus gastrointestinal.<sup>27</sup>

Sisaprid tidak memperlihatkan aksi antagonistik pada reseptor dopamin, setelah pemberian 5 atau 10 mg sisaprid 3 atau 4 kali sehari selama terapi jangka lama, kadar prolaktin plasma normal pada sukarelawan sehat sama seperti pada pasien. Sisaprid juga memperlihatkan aksi non-eklektik kolinomimetik, setelah pemberian intravena pada sukarelawan sehat atau setelah pemberian per oral pada pasien dengan ulkus regresif, peningkatan sekresi cairan lambung tidak terlihat. Selanjutnya, sisaprid memperlihatkan aksi antagonistik pada reseptor 5-HT<sub>1</sub> neuron enterik, tetapi aksi prokinetik tidak dihubungkan terhadap aksi ini. Akhirnya pemberian sisaprid memprovokasi peningkatan kadar endorfin, motilin dan pankreatik polipeptida, sementara itu akan menurunkan kadar substansi P dan kolesistokinin.<sup>27</sup>

#### **2.6.2.3. Farmakokinetik**

Sisaprid diabsorpsi dari traktus gastrointestinal, dengan kadar puncak di plasma 1-2 jam setelah pemberian dosis 5-20 mg. Nilai kadar plasma meningkat ketika obat diberikan bersamaan dengan makanan. Bioavailabilitas dari sisaprid oral 40-50% pada orang sehat.<sup>67</sup>

Dimetabolisme secara luas di hati dan dinding usus. Metabolisme ini melalui oksidasi *N-dealkylation* oleh sitokrom P450 isoenzim CYP3A4, menghasilkan metabolit mayor non-sisaprid dan aromatik hidrosilasi. Lebih dari 90% dosis diekskresikan di urin dan feses, juga didistribusi di air susu dalam jumlah sedikit. Sisaprid berikatan dalam protein plasma lebih kurang 98%.<sup>66,67</sup>

Waktu paruh kira-kira 10 jam pada orang sehat setelah regimen dosis tunggal dan ganda. Waktu paruh diperpanjang pada kelainan hepar dan pada usia lanjut. Pada insufisiensi renal menyebabkan perubahan eliminasi secara nyata pada pemakaian sisaprid dan sisaprid tidak hilang dengan hemodialisis pada pasien dengan gagal ginjal berat.<sup>27,65</sup>

#### 2.6.2.4. Efek samping

Umumnya efek samping dari sisaprid adalah berupa gangguan gastrointestinal seperti kram perut dan diare. Sakit kepala dan pusing mungkin juga dapat terjadi. Hipersensitivitas (termasuk kemerahan, pruritus dan bronkospasme), konvulsi, efek ekstrapiramidal, dan meningkatnya frekuensi urin kadang-kadang dapat terjadi. Efek samping yang jarang terjadi seperti pada kasus-kasus aritmia, termasuk tahikardi ventrikel, fibrilasi ventrikel, *torsade de pointes* dan interval QT yang memanjang merupakan penyebab kematian pada pemakaian sisaprid, dan telah menunjukkan restriksi yang hebat dalam pemakaian obat ini. Terdapat juga pada sebagian kasus, sisaprid dapat mengganggu fungsi hati.<sup>25,65,67</sup>

### 2.6.3. Terapi kombinasi

Sejak diketahui bahwa terapi penekan asam mempunyai efektivitas 80-90% untuk pengobatan PRGE, PPP banyak digunakan sebagai terapi pilihan pertama. Studi terakhir memperlihatkan bahwa kegagalan terapi PPP sekitar 10-40% dan tidak puas terhadap pengobatan sekitar 50%.<sup>kutip28</sup>

Bukti yang berkembang bahwa patofisiologi PRGE disebabkan oleh gangguan motilitas dan bukan hipersekresi asam. Faktor kunci patogenesis PRGE adalah gangguan fungsi *lower esophageal sphincter*. Faktor lainnya termasuk keterlambatan pengosongan lambung dan penurunan peristaltik esofagus. Gejala tipikal PRGE adalah *heartburn* dan regurgitasi, akan tetapi banyak studi mendemonstrasikan lebih dari 50% pasien mempunyai gejala lainnya seperti gejala dismotilitas termasuk rasa tidak nyaman epigatrik atau perut terasa penuh, mual dan cepat kenyang.<sup>68</sup>

Penggunaan agen prokinetik secara logika diterima. Dibandingkan dengan efikasi domperidon dan metaklopramid, sisaprid merupakan agen prokinetik pilihan untuk penatalaksanaan terapi inisial dan terapi pemeliharaan pada PRGE.<sup>27</sup>

Penggunaan obat kombinasi mulai banyak diusulkan setelah ditemukan adanya kegagalan dan ketidakpuasan terhadap terapi penekan asam. Terutama di Asia, dimana terlihat banyaknya keluhan dismotilitas dibandingkan dengan keluhan refluks asam pada PRGE ini. Selain itu mulai berkembangnya isu penggunaan PPP jangka lama yang menyebabkan terjadinya atrofi mukosa lambung dan kemungkinan terjadinya hiperplasia sel lambung yang berakhir ke adenokarsinoma lambung.<sup>69</sup>

Penggunaan terapi kombinasi masih kontroversi, dimana banyak penelitian yang mendukung bahwa terapi PPP tunggal sama baiknya dengan terapi PPP dengan

sisaprid untuk terapi inisial dan terapi pemeliharaan. Salah satu contoh untuk terapi inisial adalah yang dilaporkan oleh Van Rensburg dkk (2001) melaporkan bahwa setelah pengobatan 4 minggu 81% dan 82% dan setelah 8 minggu 89% dan 90% sembuh (secara endoskopi) pada pasien PRGE yang mendapat terapi pantoprazol 40 mg sekali sehari dan pantoprazol 40 mg sekali sehari ditambah sisaprid 20 mg dua kali sehari. Perbaikan gejala terlihat tidak berbeda bermakna terhadap 2 regimen.<sup>70</sup>

Vigneri dkk (1995) melaporkan bahwa terapi pemeliharaan kombinasi omeprazol dan sisaprid, omeprazol 20 mg, lebih efektif dibandingkan dengan terapi sisaprid saja atau ranitidin saja atau ranitidin ditambah sisaprid ( $p < 0.05$ ) setelah 12 bulan terapi.<sup>71</sup>

Kusano dkk (2007), melaporkan bahwa pasien PRGE tidak hanya menderita gejala refluks, tetapi juga gejala dispepsia yang berhubungan dengan asam dan PPP memperbaiki kedua gejala tersebut ( $p < 0.0001$ ).<sup>72</sup>

Hasil yang berbeda diperlihatkan oleh Madan dkk (2004), yang melaporkan bahwa penambahan mosaprid lebih efektif daripada pantoprazol saja dalam memperbaiki gejala pasien dengan esofagitis ( $p < 0.05$ ), tetapi tidak bermanfaat pada pasien PRGNE.<sup>73</sup>

Miyamoto dkk (2008), melakukan evaluasi gejala PRGE menggunakan skor FSSG dan endoskopi pada kasus kegagalan PPP monoterapi. Terlihat peningkatan yang bermakna tidak hanya pada skor dismotilitas tetapi juga skor refluks asam melalui penambahan agen prokinetik pada PPP. Agen prokinetik mempunyai kontribusi tidak hanya meningkatkan motilitas gastrointestinal tetapi juga meningkatkan farmakokinetik PPP.<sup>74</sup>



Futagami dkk (2010) melaporkan bahwa penambahan mosaprid sitrat pada omeprazol memperbaiki gejala refluks dan pengosongan lambung pada pasien PRGE yang resisten PPP dengan keterlambatan pengosongan lambung ( $p < 0.05$ ).<sup>75</sup>

## 2.7. Pemantauan terapi

Pemantauan terapi PRGE yang banyak digunakan adalah berdasarkan perbaikan keluhan dengan menggunakan kuesioner dan pemantauan penyembuhan PRGE berdasarkan hasil pemeriksaan endoskopi.

Kuesioner gejala PRGE yang telah banyak digunakan untuk menskrening PRGE dan menilai respon pengobatan, yaitu : *Questionnaire for diagnosis of reflux esophagitis (QUEST)*<sup>76</sup>, *Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSR)*<sup>77</sup>, dan *Medical Outcomes Study Short Form-36 health survey (SF36)*.<sup>78</sup>

Stanghellini dkk (2004), menyatakan idealnya kuesioner gejala PRGE seharusnya mempunyai karakteristik sebagai berikut, yaitu sensitif pada pasien dengan PRGE, memasukkan frekuensi dan intensitas gejala tipikal dan atipikal PRGE, multidimensional (merangkum seluruh dimensi gejala) dan berguna untuk menilai perubahan selama dan sesudah terapi.<sup>79</sup>

Kuesioner *Frequency scale for symptoms of gastroesophageal reflux (FSSG)* dapat digunakan untuk mengevaluasi gejala PRGE. Kuesioner FSSG adalah kuisoner yang spesifik untuk PRGE yang dirancang oleh Kusano dkk (2004), yang mengekstraksi 12 pertanyaan, dimana pilihan jawaban berdasarkan derajat frekuensi dari masing-masing gejala (tidak ada=0, jarang=1, kadang-kadang=2, selalu=3, sering=4). Dari 12 pertanyaan tersebut, tidak hanya merangkum gejala refluks asam tetapi juga gejala dismotilitas. FSSG berguna untuk mendiagnosis awal PRGE, dan

juga secara kuantitatif menilai efek pengobatan dan perubahan gejala setiap waktu (sensitivitas 62%, spesivitas 59% dan keakuratannya 60% dengan skor *cut of point* 8).<sup>80</sup>

Danjo dkk (2008), melakukan studi yang membandingkan penemuan endoskopi dengan kuesioner FSSG dan QUEST untuk mendiagnosis PRGE. Kesimpulannya skor FSSG dapat merepleksikan beratnya penemuan endoskopi pada PRGE.<sup>81</sup>

Ito dkk (2008) menyatakan bahwa FSSG cukup dipercaya untuk mendiagnosa dan menilai efek terapi PRGE.<sup>82</sup>

Tsuboi dkk (2008), melakukan penelitian untuk melihat hubungan antara hasil FSSG dan penemuan endoskopi anatomi spingter kardia, dilaporkan bahwa FSSG berguna untuk menilai adanya refluks esofagitis, tetapi tidak dapat memprediksi kelainan anatomi spingter kardia.<sup>83</sup>

Miyamoto dkk (2008), melaporkan bahwa skor refluks bermakna untuk menentukan terapi pemeliharaan PPP dengan *odds ratio* untuk skor FSSG  $\geq 7$  adalah 2.0 (95% *confidence interval* [CI] 1.2–3.4,  $P = 0.0052$ ). Skor FSSG juga bermakna sebagai faktor untuk menghentikan pengobatan dengan *odds ratio* skor Refluks  $\leq 6$  of 1.7 (95% CI 1.1–2.9,  $p = 0.0314$ ).<sup>84</sup>

## BAB III

### METODE PENELITIAN

#### 3.1. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan suatu uji klinis, yaitu suatu penelitian eksperimental yang terencana dan dilakukan pada manusia, dengan bentuk *non randomized pretest-posttest control group design*. Pada uji klinis ini peneliti memberikan perlakuan atau intervensi pada subjek penelitian, kemudian pengaruh perlakuan diukur dan dianalisis.

#### 3.2. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Poliklinik dan rawat inap Rumah Sakit Dr. M. Djamil di Kota Padang, Sumatera Barat, selama lebih kurang 6 bulan.

Tabel 3.1. Jadwal Penelitian

	Bulan					
	1	2	3	4	5	6
Persiapan	x					
Pengumpulan data		x	x	x	x	x
Analisis data					x	x
Penulisan laporan						x

#### 3.3. Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi adalah penderita PRGE dengan gejala tipikal dan ditemukan esofagitis pada pemeriksaan endoskopi dan memenuhi kriteria. Sampel penelitian diambil secara konsekutif dengan teknik *matching*, dibagi atas 2 kelompok.

Kelompok perlakuan menerima lansoprazol dan sisaprid dan kelompok kontrol menerima lansoprazol saja.

### 3.4. Besar sampel

Besar sampel dari dua kelompok independen diambil berdasarkan rumus *Lameshow* (Madiyono 1995).<sup>85</sup>

$$n_1 = n_2 = \left( \frac{Z_\alpha \sqrt{2PQ} + Z_\beta \sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2}}{(P_1 - P_2)^2} \right)^2$$
$$= 19,487 \text{ orang}$$

Jadi besar sampel kedua kelompok masing-masing sebanyak 20 orang.

$P_1 =$  Angka perbaikan keluhan obat yang diteliti (87%)       $Q_1 = 1 - P_1$

$P_2 =$  Angka perbaikan keluhan obat standar (56%)       $Q_2 = 1 - P_2$

$P = \frac{P_1 + P_2}{2}$        $Q = 1 - P$

$P_1 = 0,87$  dan  $P_2 = 0,56$

$Z_\alpha = 1,96$  dan  $Z_\beta = 1,282$

### 3.5. Kriteria inklusi dan kriteria eksklusi

Kriteria inklusi adalah

- Umur antara 18 sampai 60 tahun.
- Pasien rawat jalan dan rawat inap di RS Dr. M. Djamil Padang.
- Penderita PRGE dengan gejala tipikal, regurgitasi asam, *heartburn* dan bersendawa dan nyeri di epigastrium serta ditemukannya esofagitis pada pemeriksaan endoskopi berdasarkan kriteria Los Angeles.

- Pasien telah menerima penghambat pompa proton, dihentikan selama 2 minggu sebelum investigasi endoskopi.

Kriteria eksklusi adalah :

- Riwayat alergi lansoprazol dan sisaprid.
- Wanita hamil dan menyusui.
- Ditemukan striktur, *Barett's esophagus* dan adenokarsinoma pada pemeriksaan endoskopi.
- Ditemukan riwayat penurunan BB dan perdarahan gastrointestinal, gangguan motilitas gastrointestinal, faktor psikis, diabetes melitus, menggunakan obat penghambat monoamin oksidase, uremia dan penyakit hati dekompensata.
- Sedang menerima pengobatan yang mempunyai efek fungsi motor esofageal, termasuk agen promotilitas, antasida, antagonis reseptor H<sub>2</sub>, atau penghambat pompa proton.
- Adanya perubahan EKG : seperti aritmia dan interval QTc yang memanjang
- Pasien-pasien dalam pengobatan yang menyebabkan munculnya efek samping sisaprid dan lansoprazol.

### 3.6. Izin Penelitian

Sebelum dilakukan penelitian, dilakukan telaah etik oleh komite etik RS Dr M. Djamil Padang. Persetujuan juga diminta kepada setiap peserta penelitian dalam bentuk penandatanganan lembar persetujuan setelah diterangkan terlebih dahulu alur pelaksanaan penelitian, risiko dan manfaat penelitian.

### 3.7. Cara Kerja

- Semua penderita yang menjadi sampel penelitian (telah memenuhi persyaratan sesuai dengan kriteria yang telah ditentukan) dan harus mengisi dan menandatangani *informed consent*.
- Dilakukan pencatatan karakteristik data dasar semua penderita yang terpilih sebagai sampel penelitian yang meliputi : nama, umur, jenis kelamin, alamat, berat badan dan tinggi badan.
- Dilakukan pemeriksaan fisik termasuk tekanan darah, hitung pernapasan, suhu tubuh dan berat badan.
- Dilakukan pemeriksaan laboratorium fungsi ginjal (ureum dan kreatinin) dan fungsi hati (SGOT dan SGPT), Gula darah puasa dan Gula darah 2 jam setelah makan, serta pemeriksaan elektrokardiografi (EKG).
- Dilakukan skrining gangguan psikosomatis dengan menggunakan *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)* (lampiran 4).
- Dilakukan pemeriksaan endoskopi untuk menilai adanya lesi mukosa.
- Dilakukan penilaian skor keluhan refluks asam dan skor keluhan dismotilitas berdasarkan *Frequency Scale for the Symptoms of GERD (FSSG)* (lampiran 4).
- Sampel dibagi dalam 2 kelompok, yaitu kelompok perlakuan sebanyak 20 orang penderita, masing masing menerima lansoprazol 2x30 mg per hari dan sisaprid 3x5 mg per hari, selama 4 minggu dan kelompok kontrol sebanyak 20 orang, menerima lansoprazol 2x30 mg selama 4 minggu.

- Pasien diinstruksikan untuk meminum obat lansoprazol pada tiap pagi dan sore hari 30-60 menit sebelum makan dan obat sisaprid pada pagi, siang dan sore hari 15 menit sebelum makan.
- Setelah 2 minggu dilakukan kunjungan *follow-up* pasien, diulang penilaian skor keluhan refluks asam dan skor keluhan dismotilitas berdasarkan FSSG oleh peneliti.
- Selama penelitian berlangsung dilakukan pemeriksaan EKG sekali seminggu, karena ada indikasi sisaprid dapat mempengaruhi EKG.
- Setelah 4 minggu perlakuan, dinilai kembali skor keluhan refluks asam dan skor keluhan dismotilitas berdasarkan FSSG.
- Adanya efek samping yang diobservasi dan dicatat oleh peneliti.

### 3.8. Definisi Operasional

- a. Umur adalah usia penderita yang diukur dalam tahun.
- b. Jenis kelamin dibedakan atas laki-laki dan perempuan.
- c. Indeks massa tubuh (IMT) dihitung dari berat badan (kg) dibagi tinggi badan pangkat dua (m).
- d. Daftar pertanyaan untuk PRGE.

Semua pasien dievaluasi gejala tipikal PRGE berupa *heartburn*, regurgitasi asam, disfagia, sendawa, dan nyeri epigastrium oleh peneliti.

- *Heartburn* dirasakan seperti rasa terbakar atau kurang nyaman di retrosternal biasanya terjadi setelah makan atau bila berbaring terlentang atau telungkup.

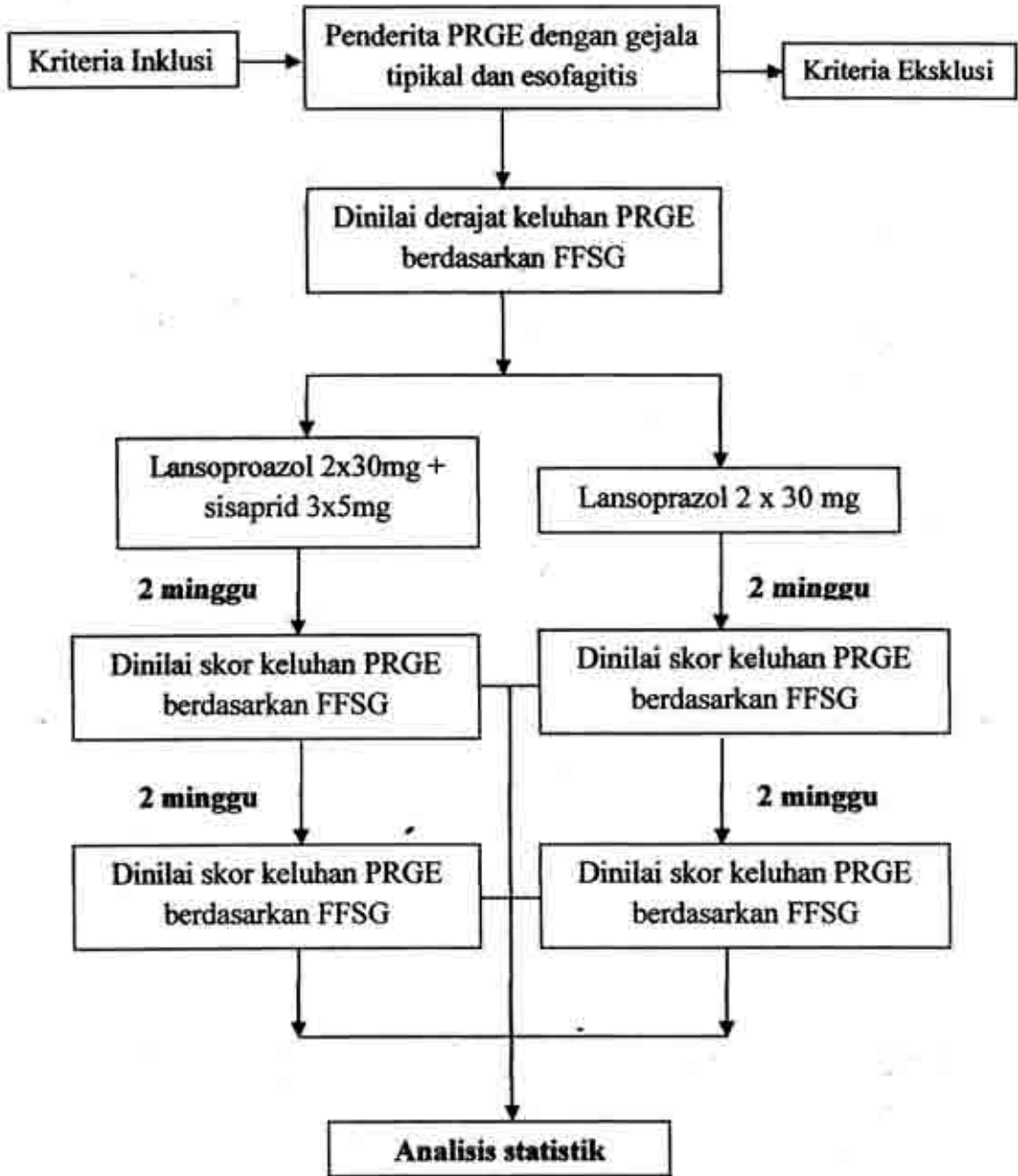
- Regurgitasi adalah kembalinya isi lambung ke esofageal dan/atau ke faring. Dirasakan pasien sebagai rasa asam dan pahit dilidah
  - Disfagia dirasakan seperti makanan yang tertahan, terutama di daerah retrosternal.
  - Kembang adalah perasaan penuh pada lambung, walaupun lambung tidak berisi makanan
  - Sendawa adalah keluarnya udara dari lambung melalui mulut
  - Nyeri epigastrium adalah rasa nyeri dan pedih didaerah epigastrium
  - Untuk menilai berat ringannya gejala digunakan kuesioner *Frequency Scale for the Symptoms of GERD (FFSG)* (lampiran 4).<sup>80</sup>
- Kuesioner ini memuat skor keluhan refluks asam dan dismotilitas.

Tidak pernah	(0)	: Tidak pernah mengeluhkan keluhan tersebut
Jarang	(1)	: Keluhan muncul sekali sebulan
Kadang-kadang	(2)	: Keluhan muncul hanya satu hari dalam seminggu
Sering	(3)	: Keluhan muncul dua sampai tiga hari dalam seminggu
Selalu	(4)	: Keluhan muncul empat sampai tujuh hari dalam seminggu

e. Kelompok perlakuan adalah penderita yang mendapatkan terapi kombinasi lansoprazol 2x30 mg dan sisaprid 3x5 mg selama 4 minggu. Kelompok kontrol adalah penderita yang mendapat terapi lansoprazol saja 2x30 mg selama 4 minggu



### 3.9. Kerangka Penelitian



Gambar 3.1. Kerangka Penelitian

### 3.10. Analisis statistik

Analisis statistik dilakukan secara komputer dengan menggunakan program *SPSS versi 16*.

- Harga rata-rata dinyatakan bersama dengan standar deviasi (SD) untuk menunjukkan populasi yang sebenarnya.
- Untuk membandingkan nilai rata-rata 2 variabel kontinu digunakan uji T tidak berpasangan.
- Untuk analisis terhadap tiga kelompok pengukuran skor sebelum dan sesudah perlakuan digunakan *General Linear Model Repeated Measures*.

## BAB IV

### HASIL PENELITIAN

Telah dilakukan penelitian terhadap pasien Penyakit Refluks Gastroesofageal (PRGE) yang berkunjung di poli dan rawat inap ilmu penyakit dalam RSUP M. Djamil Padang dari bulan Juni 2010 sampai Oktober 2010. Tercatat 57 orang penderita PRGE berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan endoskopi ditemukan adanya lesi mukosa (*mucosal break*). Tujuh belas orang subyek dieksklusi oleh karena kontrol rutin di poliklinik jiwa sebanyak 2 orang, berumur lebih dari 60 tahun 2 orang, menggunakan obat-obatan penghambat MAO 2 orang, ditemukan Baret Esofagus 1 orang, dan 10 orang tidak kontrol kembali setelah diberi terapi selama 2 minggu. Subyek penelitian yang memenuhi kriteria berjumlah 40 orang.

Subyek penelitian dibagi atas 2 (dua) kelompok, yaitu kelompok perlakuan yang mendapat terapi kombinasi lansoprazol 30 mg 2 kali sehari dan sisaprid 5 mg 3 kali sehari dan kelompok kontrol yang mendapat terapi lansoprazol saja 30 mg 2 kali sehari. Penelitian dilakukan selama 4 minggu dan dilakukan pemantauan terhadap skor keluhan refluks asam, skor keluhan dismotilitas dan total skor FSSG, sebelum terapi, minggu ke-2 dan minggu ke-4 setelah terapi.

#### 4.1. Karakteristik Sampel

Karakteristik pasien Penyakit Refluks Gastroesofageal (PRGE) yang menjadi sampel penelitian dapat dilihat dalam tabel 4.1.

**Tabel 4.1** Karakteristik dasar kedua kelompok penelitian sebelum pengobatan

Variabel		Perlakuan		Nilai p
		Perlakuan (n=20)	Kontrol (n=20)	
Umur (tahun)	Mean±SD	43.9±1	45.5±1	>0.05
Jenis Kelamin				
Laki-laki	(%)	10 (50)	7 (35)	>0.05
Perempuan	(%)	10 (50)	13 (65)	
IMT (kg/m <sup>2</sup> )	Mean±SD	22.4±3.4	23,7±2.9	>0.05
Hasil Endoskopi				
Esofagitis A	(%)	12 (60)	12 (60)	>0.05
Esofagitis B	(%)	6 (30)	7 (35)	
Esofagitis C	(%)	2 (10)	1 (5)	
Skor FFSG				
Keluhan Refluks	Mean±SD	11.6±5.17	11.95±4.76	>0.05
Keluhan Dismotilitas	Mean±SD	11.1±2.94	10.7±4.27	>0.05
Total	Mean±SD	22.7±7.54	22.65±7.67	>0.05

Hasil penelitian diatas, menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna karakteristik subyek penelitian antara kelompok perlakuan terapi kombinasi lansoprazol dan sisaprid dengan kelompok kontrol terapi lansoprazol saja.

#### 4.2. Perbedaan skor keluhan refluks asam FSSG antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada pengukuran awal, minggu ke-2 dan minggu ke-4

Pada tabel dibawah ini akan terlihat hasil pengukuran skor keluhan refluks asam berdasarkan FSSG antara kelompok perlakuan dan kontrol pada awal pengukuran, minggu ke-2 dan minggu ke-4.

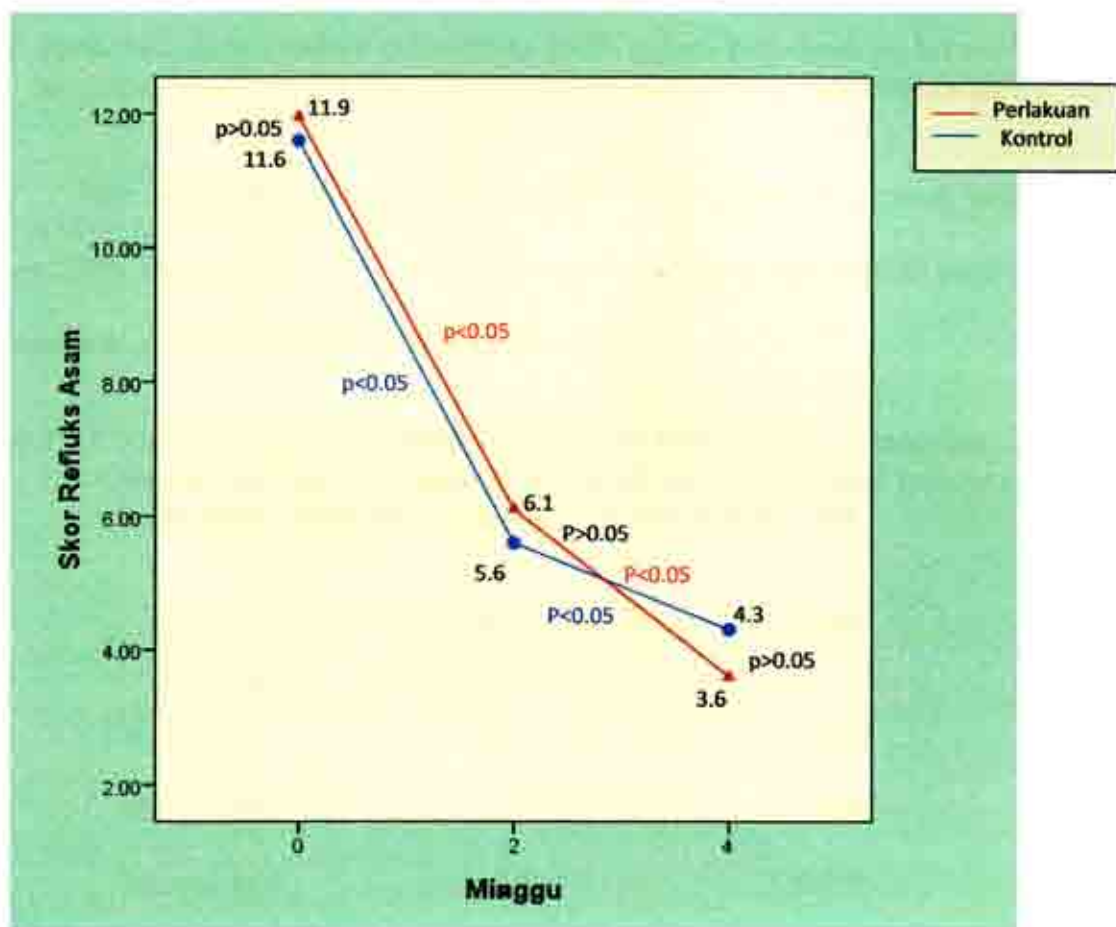
**Tabel 4.2. Skor keluhan refluks asam berdasarkan FSSG antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada pengukuran awal, minggu ke-2 dan minggu ke-4**

Skor Refluks Asam FSSG	Perlakuan (Mean±SD)	Kontrol (Mean±SD)
Awal	11.9±4.8	11.6±5.2
Minggu ke 2	6.1±4.5	5.6±4.6
Minggu ke 4	3.6±3.1	4.3±5.1

Pada penelitian ini didapatkan hasil penurunan skor keluhan refluks asam pada kelompok perlakuan dan kontrol setelah 2 minggu dan 4 minggu terapi. Pada kelompok perlakuan, rerata skor keluhan sebelum terapi, 2 minggu dan 4 minggu terapi adalah 11.9±4.8, 6.1±4.5 dan 3.6±3.1 dan penurunan kadar ini bermakna secara statistik (setelah 2 minggu nilai  $p < 0.05$  dan setelah 4 minggu nilai  $p < 0,05$ ).

Pada kelompok kontrol, rerata total skor keluhan refluks asam sebelum terapi, 2 minggu dan 4 minggu terapi adalah 11.6±5.2, 5.6±4.6 dan 4.3±5.1 dan penurunan kadar ini bermakna secara statistik (setelah 2 minggu nilai  $p < 0,05$  dan setelah 4

minggu nilai  $p < 0,05$ ). Ini menunjukkan bahwa kedua terapi sama efektif menurunkan keluhan refluks asam. Akan lebih jelas terlihat pada gambar 4.1.



**Gambar 4.1.** Grafik perbedaan skor keluhan refluks asam berdasarkan FSSG pada kelompok perlakuan dan kontrol, pada pengukuran awal, minggu ke-2 dan minggu ke-4

Hasil penelitian menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna terhadap skor keluhan refluks asam antara pemberian terapi kombinasi lansoprazol dan sisaprid dengan terapi lansoprazol saja pada pengukuran awal (nilai  $p > 0.05$ ), minggu ke-2 (nilai  $p > 0.05$ ) dan minggu ke-4 (nilai  $p > 0.05$ ) (Gambar 4.1).

Selanjutnya, akan dilihat perbedaan keluhan dismotilitas antara kedua kelompok terapi kombinasi lansoprazol dan sisaprid dengan terapi lansoprazol saja.

#### 4.3. Perbedaan skor keluhan dismotilitas FSSG antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada pengukuran awal, minggu ke-2, dan minggu ke-4

Pada tabel dibawah ini akan terlihat hasil pengukuran skor keluhan dismotilitas berdasarkan FSSG antara kelompok perlakuan dan kontrol pada awal pengukuran, minggu ke-2 dan minggu ke-4.

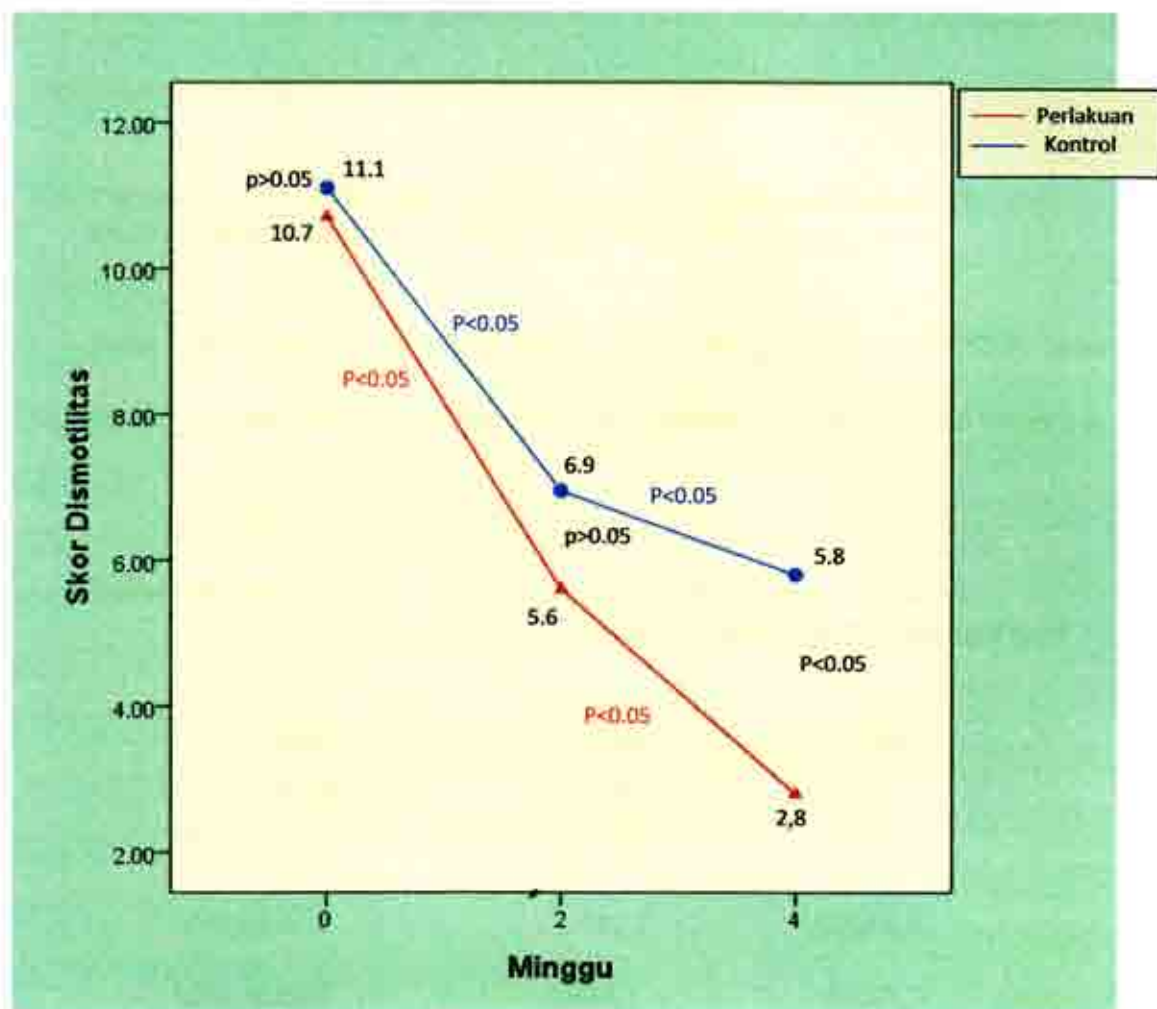
**Tabel 4.3. Skor keluhan dismotilitas berdasarkan FSSG antara pemberian terapi kombinasi lansoprozol dan sisaprid dengan terapi lansoprazol pada pengukuran awal, minggu ke-2 dan minggu ke-4**

Skor dismotilitas (FSSG)	Perlakuan (Mean±SD)	Kontrol (Mean±SD)
Awal	10.7±4.3	11.1±4.3
Minggu ke 2	5.6±3.8	6.9±3.5
Minggu ke 4	2.8±1.7	5.8±3.8

Pada penelitian ini didapatkan hasil penurunan skor keluhan dismotilitas pada kelompok perlakuan dan kontrol setelah 2 minggu dan 4 minggu terapi. Pada kelompok perlakuan, rerata skor keluhan dismotilitas sebelum terapi, 2 minggu dan 4 minggu terapi adalah 10.7±4.3, 5.6±3.8 dan 2.8±1.7 dan penurunan skor ini bermakna secara statistik (setelah 2 minggu  $p < 0,05$  dan setelah 4 minggu  $p < 0,05$ ).

Pada kelompok kontrol, rerata total skor keluhan dismotilitas sebelum terapi, 2 minggu dan 4 minggu terapi adalah 11.1±4.3, 6.9±3.5 dan 5.8±3.8 dan penurunan

skor ini bermakna secara statistik (setelah 2 minggu  $p < 0,05$  dan setelah 4 minggu  $p < 0,05$ ). Akan lebih jelas terlihat pada gambar 4.2.



**Gambar 4.2. Grafik perbedaan skor keluhan dismotilitas berdasarkan FSSG pada kelompok perlakuan dan kontrol, pada pengukuran awal, minggu ke-2 dan minggu ke-4**

Hasil penelitian menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna terhadap skor keluhan dismotilitas antara pemberian terapi kombinasi lansoprazol & sisaprid dengan terapi lansoprazol saja pada pengukuran awal (nilai  $p > 0.05$ ), minggu



ke-2 (nilai  $p > 0.05$ ) dan perbedaan yang bermakna mulai terlihat pada minggu ke-4 (nilai  $p < 0.05$ ) (Gambar 4.2).

Selanjutnya, akan dilihat perbedaan skor FSSG antara kedua kelompok terapi kombinasi lansoprazol dan sisaprid dan terapi lansoprazol saja.

#### 4.4. Perbedaan skor FSSG antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada pengukuran awal, minggu ke-2, dan minggu ke-4

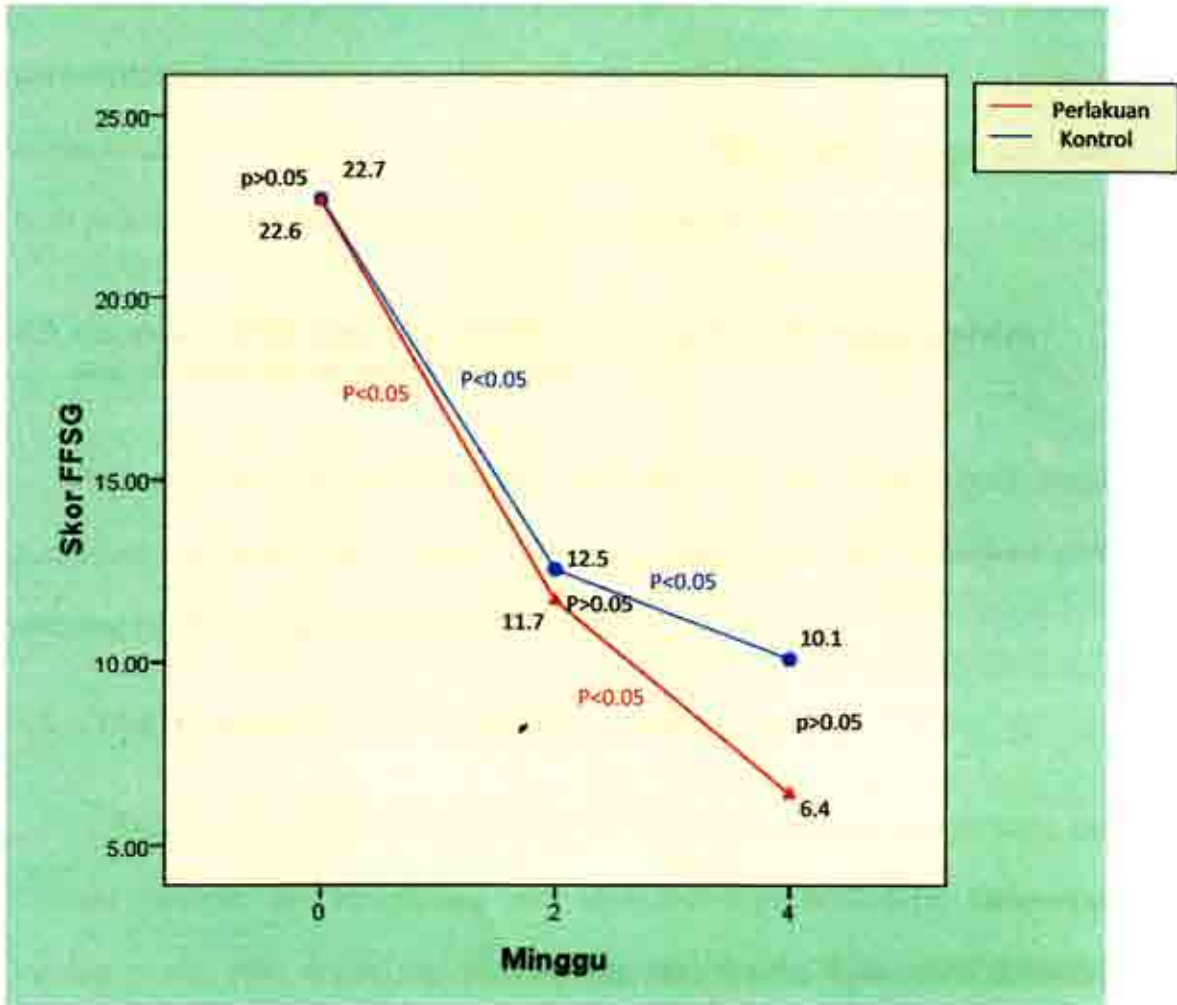
Pada tabel dibawah ini akan terlihat hasil pengukuran skor FSSG antara kelompok perlakuan dan kontrol pada awal pengukuran, minggu ke-2 dan minggu ke-4.

**Tabel 4.4. Skor FSSG antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada pengukuran awal, minggu ke-2 dan minggu ke-4**

Skor FSSG	Perlakuan (Mean±SD)	Kontrol (Mean±SD)
Awal	22.6±7.7	22.7±7.5
Minggu ke 2	11.7±6.9	12.5±6.9
Minggu ke 4	6.4±4.1	10.1±7.7

Pada penelitian ini didapatkan hasil penurunan skor FSSG pada kelompok perlakuan dan kontrol setelah 2 minggu dan 4 minggu terapi. Pada kelompok perlakuan, rerata skor FSSG, 2 minggu dan 4 minggu terapi adalah 22.6±7.7, 11.7±6.9 dan 6.4±4.1 dan penurunan skor ini bermakna secara statistik (setelah 2 minggu  $p < 0,05$  dan setelah 4 minggu  $p < 0,05$ ).

Pada kelompok kontrol, rerata total skor FSSG sebelum terapi, 2 minggu dan 4 minggu terapi adalah  $22.7 \pm 7.5$ ,  $12.5 \pm 6.9$  dan  $10.1 \pm 7.7$  dan penurunan total skor ini bermakna secara statistik (setelah 2 minggu  $p < 0,05$  dan setelah 4 minggu  $p < 0,05$ ). Akan lebih jelas terlihat pada gambar 4.3.



**Gambar 4.3.** Grafik perbedaan total skor FSSG pada kelompok perlakuan dan kontrol, pada pengukuran awal, minggu ke-2 dan minggu ke-4

Hasil penelitian menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna terhadap skor FSSG antara pemberian terapi kombinasi lansoprazol & sisaprid dengan terapi lansoprazol saja pada pengukuran awal (nilai  $p > 0.05$ ), minggu ke-2 (nilai  $p > 0.05$ ) dan pada minggu ke-4 (nilai  $p > 0.05$ ) (Gambar 4.3).

Setelah diketahui perbandingan penurunan skor keluhan refluks asam, keluhan dismotilitas dan FSSG pada pengukuran minggu awal, minggu ke-2 dan minggu ke-4 antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol, maka selanjutnya dapat kita lihat hasil pemantauan efek samping obat dari kedua kelompok terapi.

#### **4.5. Gambaran Efek samping pemberian terapi kombinasi lansoprazol dan sisaprid serta terapi lansoprazol saja.**

Pada penelitian ini juga dianalisis efek samping yang terjadi pada terapi kombinasi lansoprazol dan sisaprid serta terapi lansoprazol saja. Gambaran efek samping tersebut dapat dilihat pada uraian dibawah ini.

##### **4.5.1. Efek Samping terapi kombinasi lansoprazol dan sisaprid**

Tabel 4.5 ditemukan efek samping obat kombinasi pada minggu pertama dan keluhan menurun dan menghilang pada minggu-minggu berikutnya. Dilaporkan keluhan pusing 20%, begitu juga pada keluhan sakit kepala, diare, nyeri abdomen, mual dan kembung (masing-masing 5%).

**Tabel 4.5. Efek Samping lansoprazol dan sisaprid**

<b>Jenis Keluhan</b>	<b>Persentase</b>
Pusing	20
Sakit kepala	5
Diare	5
Nyeri abdomen	5
Mual	5
Kembung	5

Dari hasil pemeriksaan EKG tiap minggu selama 4 minggu, tidak ditemukan aritmia pada penderita PRGE yang diberi terapi sisaprid.

#### **4.5.2. Efek Samping terapi lansoprazol**

Tabel 4.6 dapat kita lihat beberapa keluhan efek samping obat. Pada minggu-minggu pertama kembung adalah keluhan yang terbanyak dijumpai pada pasien PRGE 25%, kemudian keluhan muntah 10% dan nyeri abdomen, mual, pusing serta diare hanya ditemukan masing-masing 5%.

**Tabel 4.6. Efek Samping lansoprazol**

<b>Jenis keluhan</b>	<b>Persentase</b>
Kembung	25
Muntah	10
Nyeri Abdomen	5
Mual	5
Pusing	5
Diare	5

Secara keseluruhan keluhan ini terjadi pada minggu pertama terapi dan berkurang sampai menghilang pada minggu-minggu berikutnya.

## BAB V

### PEMBAHASAN

Gambaran karakteristik sampel penderita PRGE dan hasil analisis pemeriksaan skor keluhan refluks asam, dismotilitas dan skor FSSG sebelum terapi, 2 minggu dan 4 minggu terapi dari penelitian ini telah diperoleh.

Sesuai dengan tujuan penelitian yaitu untuk melihat pengaruh pemberian terapi kombinasi terhadap penurunan skor keluhan refluks asam, dismotilitas dan skor FSSG pada penderita PRGE yang berkunjung di poli dan rawat inap penyakit dalam RSUP M. Djamil Padang, maka telah dilakukan penelitian terhadap 40 orang PRGE yang dibagi dalam 2 (dua) kelompok sampel. Masing-masing kelompok jumlahnya sama banyak (20 orang) yang dipilih secara acak. Kelompok perlakuan diberikan terapi kombinasi lansoprazol 2 kali 30 mg sehari dan sisaprid 3 kali 5 mg sehari dan kelompok kontrol diberikan terapi lansoprazol 2 kali 30 mg sehari. Pengamatan dilakukan pada kondisi sebelum terapi, 2 minggu dan 4 minggu terapi.

#### **5.1. Karakteristik Sampel**

Subyek yang ikut penelitian ini sebanyak 40 orang, dibagi atas dua kelompok. Kelompok perlakuan menerima terapi kombinasi lansoprazol dan sisaprid sebanyak 20 orang dan kelompok kontrol menerima terapi lansoprazol saja sebanyak 20 orang.

Setelah diuji secara statistik dengan menggunakan uji t yang tidak berpasangan pada  $\alpha=5\%$ , menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna ( $p>0.05$ ) antara kelompok kedua kelompok. Hal ini menunjukkan bahwa kedua kelompok mempunyai karakter yang sama, sehingga bila terjadi perbedaan setelah diberi

perlakuan yang berbeda, perbedaan tersebut betul-betul diakibatkan oleh pengaruh perlakuan.

### 5.1.1. Umur

Hubungan umur dengan prevalensi PRGE masih belum jelas. Beberapa studi menyimpulkan bahwa periode prevalensi penyakit ini meningkat sesuai dengan umur, tetapi banyak hasil studi *cross-sectional* tidak menemukan adanya hubungan tersebut.

Den dkk (2005), dari studi epidemiologi menemukan adanya peningkatan yang bermakna terhadap risiko peningkatan umur (OR 1.1 (95% CI 1.0-1.1)).<sup>4</sup> Diaz dkk (2000) menyatakan adanya hubungan sedikit antara peningkatan umur terhadap gejala refluks, tetapi hubungan ini lebih bermakna terhadap beratnya esofagitis.<sup>88</sup> Hasil yang sama juga dilaporkan oleh Mostaghni dkk (2009) bahwa umur  $\geq 40$  tahun terlihat gejala PRGE lebih banyak ditemukan daripada umur  $\leq 40$  tahun ( $p=0.046$ ).<sup>89</sup>

Lee dkk (2007) melaporkan adanya hubungan peningkatan umur pada paparan asam di esofagus ( $p<0.0001$ ), akan tetapi beratnya gejala refluks menurun sesuai umur ( $p<0.006$ ). Perubahan ini berhubungan dengan penurunan progresif panjang LES abdominal ( $p<0.001$ ) dan motilitas esofagus ( $p<0.01$ ). Peningkatan beratnya PRGE pada usia lanjut berhubungan dengan degradasi pada *gastroesophageal junction* dan terganggunya bersihan esofagus.<sup>90</sup>

Hasil penelitian ini umur rata-rata penderita PRGE  $43.9\pm 1$  pada kelompok perlakuan dan  $45.5\pm 1$  pada kelompok kontrol, sedangkan secara keseluruhan umur rata-rata pada sampel penelitian  $44.70\pm 10.52$ .

Studi epidemiologi di Jakarta dilaporkan bahwa periode umur 55-64 tahun mempunyai prevalensi tertinggi<sup>6</sup>, di Surabaya terbanyak ditemukan pada kelompok

usia > 50 tahun.<sup>34</sup> Studi epidemiologi di Cina melaporkan bahwa umur rata-rata penderita PRGE  $46.7 \pm 13.4$ .<sup>91</sup> Secara keseluruhan di Asia dilaporkan umur rata-rata berkisar 49.0-59.7 tahun,<sup>89</sup> sedangkan studi epidemiologi di Iran menemukan rerata umur yang lebih rendah yaitu  $36.1 \pm 12.4$ .<sup>93</sup>

### 5.1.2. Jenis Kelamin

Prevalensi PRGE pada kedua jenis kelamin adalah sama, tetapi laki-laki mempunyai penyakit refluks yang lebih berat dan mempunyai lebih banyak refluks esofagitis dari pada perempuan (1.5:1 sampai 3:1).<sup>1,4,94</sup> Studi data dasar endoskopi ditemukan laki-laki mempunyai faktor risiko yang bermakna terhadap esofagitis.<sup>95</sup>

Berbeda dengan hasil yang dilaporkan oleh Watanabe dkk (2007), bahwa 35% laki-laki mempunyai gejala PRGE positif dan perempuan 40%, prevalensi PRGE lebih tinggi pada wanita di semua kelompok umur.<sup>96</sup> Mostaghni dkk (2009) juga melaporkan hal yang sama 32.7% laki-laki mempunyai gejala PRGE positif sedangkan perempuan 33,3%.<sup>89</sup> Moraes-Filho dkk (2009), melaporkan 63.9% penderita esofagitis erosif adalah perempuan sedangkan laki-laki 36.1% ( $p < 0.0001$ ).<sup>97</sup>

Begitu juga dengan hasil penelitian ini, jenis kelamin perempuan lebih banyak ditemukan (57,5%) sedangkan laki-laki 42,5% (kelompok perlakuan 50% vs 50% sedangkan kelompok kontrol 65% vs 35%.

Hasil yang sama juga dilaporkan di Asia, dimana perempuan lebih banyak ditemukan dari pada laki-laki (1.18-7.13).<sup>90</sup> Hasil studi epidemiologi di Jakarta yang dilakukan oleh Simadibrata dkk (2007) juga menemukan hasil yang sama.<sup>6</sup> Begitu juga yang dilaporkan dari studi epidemiologi oleh Cao dkk (2008) di Cina, ditemukan



perempuan 55,4% dan laki-laki 44.6%<sup>91</sup>, serta studi epidemiologi di Iran oleh Nouraie dkk (2007), dilaporkan perempuan 58% dan laki-laki 42%.<sup>93</sup>

### 5.1.3. Indeks Massa Tubuh (IMT)

Banyak penelitian yang menghubungkan peningkatan IMT dengan PRGE. Studi metaanalisis yang dilakukan oleh Hampel dkk (2005) melaporkan bahwa obesitas secara statistik bermakna meningkatkan risiko PRGE dimana dari 8 studi terlihat respon yang meningkat terhadap hubungan gejala PRGE dengan *odd ratio* 1.43 (95%CI, 1.158-1.774) untuk IMT 25 kg/m<sup>2</sup>- 30 kg/m<sup>2</sup> dan 1.94 (95%CI, 1.468-2.566) untuk IMT > 30 kg/m<sup>2</sup>.<sup>98</sup>

Zafar dkk (2008), melihat adanya hubungan positif antara IMT dengan frekuensi muntah ( $p=0.02$ ), nyeri epigastrium ( $p=0.03$ ), regurgitasi makanan ( $p=0.02$ ), *heartburn* ( $p=0.002$ ) dan rasa penuh setelah makan ( $p=0.01$ ). Mayoritas gejala PRGE sepertinya lebih berat terjadi dengan peningkatan IMT.<sup>99</sup>

Penyebab peningkatan prevalensi PRGE pada obes belum jelas, kemungkinan yang dapat diterima adalah peningkatan stres mekanik pada *gastroesophageal junction* yang akan menyebabkan hiatus hernia. Terlihat disrupsi *gastroesophageal junction*, hiatus hernia yang akan meningkatkan tekanan intragastrik dan gradient tekanan gastroesofageal, dengan menggunakan teknik manometri.<sup>100</sup>

Wu dkk (2007) melaporkan bahwa *transient lower esophageal sphincter relaxation* (TLESR) meningkat pada obesitas dan refluks asam selama periode postprandial pada subjek tanpa PRGE. Keabnormalitasan tersebut mungkin

merupakan peristiwa awal yang dapat menjelaskan patogenesis obesitas yang dihubungkan dengan PRGE.<sup>101</sup>

Hasil penelitian ini rerata indeks massa tubuh penderita PRGE adalah  $23 \pm 3.2$  kg/m<sup>2</sup>, dikelompokkan dalam kategori *overweight*, sesuai dengan kriteria WHO modifikasi untuk Asia Pasifik.

#### **5.1.4. Hasil pemeriksaan endoskopi**

Tinjauan sistemik yang dilakukan oleh Wong (2006), dari 12 studi terlihat prevalensi esofagitis 3.4%-16.3% dan proporsi esofagitis ringan yang terbanyak (esofagitis ringan LA grade A dan B atau Grade S-M I dan II 78-98.3%). Prevalensi esofagitis di Jepang sekitar 15% dan kasus terbanyak adalah esofagitis LA grade A dan B, sedangkan di Negara Barat lebih banyak ditemukan esofagitis grade C dan D.<sup>102</sup>

Hasil ini tidak jauh berbeda dengan hasil penelitian ini, dimana ditemukan esofagitis LA grade A 60%, grade B 30% dan Grade C 2% pada kelompok perlakuan dan esofagitis LA grade A 60%, grade B 35% dan grade C 5% pada kelompok kontrol (dari seluruh sampel penelitian prevalensi esofagitis LA grade A 60%, grade B 32.5% dan grade C 7.5%).

Studi yang dilakukan di Jakarta oleh Sijabat dkk (2008) melaporkan bahwa prevalensi esofagitis 15.4% (Esofagitis LA grade A 54.54%, grade B 35.71% dan grade C 20.78%).<sup>103</sup>

## 5.2. Pengaruh pemberian terapi kombinasi lansoprazol dan sisaprid terhadap skor keluhan refluks asam berdasarkan FSSG

Penyakit Refluks Gastroesofageal (PRGE) adalah penyakit yang berhubungan dengan refluks asam yang ditandai dengan penurunan kualitas hidup. Tidak diperdebatkan lagi bahwa PPP sebagai terapi pilihan pertama untuk pasien PRGE. Gejala refluks seperti *heartburn* dan regurgitasi asam merupakan gejala tipikal pada PRGE, walaupun demikian sering ditemukan kegagalan terapi dengan menggunakan terapi PPP.

Prokinetik bekerja menurunkan refluks cairan gastroduodenal ke esofagus dengan cara meningkatkan tekanan LES dan meningkatkan motilitas esofagus dan lambung sehingga secara tidak langsung bila di kombinasikan dengan PPP akan mempercepat absorpsi PPP, dimana metoklopramid dan domperidon tidak mempunyai kemampuan ini. Jadi sisaprid memperpendek waktu transit bolus pada esofagus, menurunkan lamanya episode refluks dan waktu fraksi refluks, dan meningkatkan kekuatan kontraksi pada LES.<sup>27</sup>

Penambahan sisaprid pada penelitian ini saat terapi inisial PRGE, dengan harapan akan meningkatkan absorpsi PPP. Vigneri dkk (1995), melaporkan bahwa sisaprid (agent prokinetik, antagonis reseptor 5 HT<sub>4</sub>) mempunyai efek sinergik dengan PPP dalam memelihara pengobatan refluks esofagitis.<sup>69</sup>

Terlihat bahwa setelah pemberian terapi kombinasi lansoprazol dan sisaprid dari hasil penelitian ini, dapat menurunkan keluhan refluks asam secara bermakna ( $p < 0.05$ ) setelah 2 minggu terapi dan 4 minggu terapi ( $p < 0.05$ ). Hal yang sama juga terlihat pada kelompok terapi lansoprazol saja ( $p < 0.05$ ). Ini menunjukkan bahwa

kedua terapi ini memiliki efektivitas yang sama untuk menurunkan keluhan refluks asam ( $p > 0.05$ ).

Katz dkk (2007), melihat adanya hubungan antara kontrol asam lambung dengan penyembuhan esofagitis erosif ( $p = 0.0002$ ), kontrol asam lambung berkorelasi dengan rendahnya gejala heartburn pada siang dan malam hari serta skor gejala refluks ( $r = -0.029, -0.029$  dan  $-0.021$ ;  $P = 0.003, 0.003$  dan  $0.0032$ ).<sup>104</sup>

Jika dilihat dari manfaat biaya terlihat bahwa terapi lansoprazol lebih menguntungkan dibandingkan terapi kombinasi lansoprazol dan sisaprid.

### **5.3. Pengaruh pemberian terapi kombinasi lansoprazol dan sisaprid terhadap skor keluhan dismotilitas berdasarkan FSSG**

Karakteristik motilitas esofagus pada pasien PRGE di Asia adalah tekanan istirahat LES menurun sedang, episode refluks/jam meningkat sedang, peristaltik primer menurun sedang, peristaltik sekunder menurun sedang dan bersihan asam terlambat sedang.<sup>91</sup>

Telah diketahui bahwa obat prokinetik tidak ideal sebagai monoterapi pada sebagian besar penderita PRGE. Prokinetik hanya digunakan sebagai terapi tambahan pada terapi penekan asam pada penderita PRGE.<sup>101</sup> Prokinetik seperti sisaprid, mosaprid, itoprid, metklopramid, dan domperidon juga efektif untuk pengobatan PRGE. Prokinetik bekerja menurunkan refluks cairan gastroduodenal ke esofagus dengan cara meningkatkan tekanan LES dan meningkatkan motilitas esofagus dan lambung sehingga secara tidak langsung bila di kombinasikan dengan PPP akan mempercepat absorpsi PPP, dimana metoklopramid dan domperidon tidak

mempunyai kemampuan ini. Jadi sisaprid memperpendek waktu transit bolus pada esofagus, menurunkan lamanya episode refluks dan waktu fraksi refluks, dan meningkatkan kekuatan kontraksi pada LES.<sup>27</sup>

Oridate dkk (2008), melakukan studi yang mengevaluasi gejala abdominal pada refluks laringofaringeal sebelum dan sesudah terapi supresi asam dengan menggunakan skor *FSSG*, dilaporkan bahwa keluhan skor dismotilitas dan refluks asam pada refluks laringofaringeal adalah sama. Frekuensi gejala dismotilitas sebelum terapi lebih sering dari gejala berhubungan refluks asam, mungkin dapat memprediksi respon pasien terhadap terapi penekan asam.<sup>105</sup>

Lin dkk (2004), melaporkan bahwa banyak pasien PRGE juga mengalami konstipasi, ini menunjukkan terjadi penurunan motilitas pada traktus gastrointestinal. Gejala konstipasi mungkin berisiko untuk terjadinya PRGE, tetapi juga menyebabkan kegagalan monoterapi PPP.<sup>106</sup>

Refluks isi lambung berhubungan dengan TLESR pasien PRGE. Bagaimanapun, kontrol TLESR adalah bagian terpenting yang lain untuk pengobatan PRGE.<sup>107</sup> Keterlambatan pengosongan lambung menghasilkan perluasan retensi asidifikasi isi lambung pada perut selama periode *post-prandial*, yang mungkin akan meningkatkan PRGE. Penelitian terbaru yang menilai waktu pengosongan lambung dengan skintigrafi, terlihat bahwa 26% dari pasien PRGE mempunyai hasil yang abnormal sekitar 240 menit *post-prandial*.<sup>50</sup>

Efek distensi lambung telah diselidiki pada studi pompa balon intragastrik pada pasien dengan PRGE dan kontrol, distensi lambung secara signifikan meningkat

dengan peningkatan TLESR, mengesankan bahwa distensi lambung mungkin sebagai faktor pencetus PRGE saat setelah makan.<sup>51</sup>

Hasil penelitian ini memperlihatkan bahwa setelah pemberian terapi kombinasi lansoprazol dan sisaprid dapat menurunkan keluhan dismotilitas secara bermakna ( $p < 0.05$ ) setelah 2 minggu dan 4 minggu terapi ( $p < 0.05$ ). Hal yang sama juga terlihat pada kelompok kontrol yang diberikan terapi lansoprazol saja ( $p < 0.05$ ). Ini menunjukkan bahwa kedua terapi ini memiliki efektivitas yang sama untuk menurunkan gejala dismotilitas pada pasien PRGE ( $p > 0.05$ ).

Hasil analisis antara kedua kelompok terapi terlihat bahwa terapi kombinasi lansoprazol dan sisaprid secara bermakna menurunkan keluhan dismotilitas setelah pemberian terapi 4 minggu jika dibandingkan dengan kontrol ( $p < 0.05$ ). Ini menunjukkan penambahan obat prokinetik bermanfaat menurunkan keluhan dismotilitas pada pasien PRGE.

Berdasarkan hasil penelitian ini terlihat bahwa penambahan prokinetik bermanfaat pada terapi PRGE tetapi bila dilihat dari efektifitasnya tidak jauh berbeda dengan terapi lansoprazol saja. Ini mengisyaratkan bahwa agen prokinetik hanya bermanfaat sebagai terapi tambahan pada penderita PRGE yang mempunyai keluhan dismotilitas yang menonjol. Bila diukur dengan manfaat biaya, penambahan prokinetik pada terapi PPP tidak menguntungkan.

Hasil yang sama juga diperlihatkan oleh Madan dkk (2004), yang melaporkan bahwa penambahan mosaprid lebih efektif daripada pantoprazol saja dalam memperbaiki gejala pasien dengan esofagitis ( $p < 0.05$ ), tetapi tidak bermanfaat pada pasien PRGNE.<sup>73</sup>

Futagami dkk (2010) melaporkan bahwa penambahan mosaprid sitrat pada omeprazol memperbaiki gejala pengosongan lambung pada pasien PRGNE yang resisten PPP dengan keterlambatan pengosongan lambung ( $p < 0.05$ ).<sup>75</sup>

#### **5.4. Pengaruh pemberian terapi kombinasi lansoprazol dan sisaprid terhadap Total skor FSSG.**

Dari hasil penelitian ini terlihat bahwa setelah pemberian terapi kombinasi lansoprazol dan sisaprid dapat menurunkan total skor FSSG secara bermakna ( $p < 0.05$ ) setelah 2 minggu terapi dan setelah 4 minggu terapi ( $p < 0.05$ ). Hal yang sama juga terlihat pada kelompok kontrol yang diberikan terapi lansoprazol saja ( $p < 0.05$ ). Ini menunjukkan bahwa kedua terapi ini memiliki efektivitas yang sama untuk menurunkan total skor FSSG ( $p > 0.05$ ).

Hasil yang sama juga dilaporkan oleh Kusano dkk (2007), bahwa pasien PRGE tidak hanya menderita gejala refluks, tetapi juga gejala dispepsia yang berhubungan dengan asam dan PPP memperbaiki kedua gejala tersebut ( $p < 0.0001$ ).<sup>72</sup>

Miyamoto dkk (2008) menyimpulkan bahwa semua regimen PPP terlihat mempunyai efikasi yang bermakna dalam menurunkan gejala (skor FSSG) mulai hari pertama sampai pemberian hari ke 14.<sup>108</sup> Hasil yang sama juga dilaporkan oleh Unakami dkk (2008) yang menilai efikasi *on on-demand therapy* antara rabeprazol dan lansoprazol, yang dievaluasi dengan menggunakan skor FSSG pada minggu ke 8 dan ke 12, tidak terlihat perbedaan yang bermakna antara kedua terapi tersebut.<sup>109</sup>

Madan dkk (2004), yang melaporkan bahwa penambahan mosaprid lebih efektif daripada pantoprazol saja dalam memperbaiki gejala pasien dengan esofagitis ( $p < 0.05$ ), tetapi tidak bermanfaat pada pasien PRGNE.<sup>73</sup>

Studi yang dilakukan oleh Miyamoto dkk (2008), melakukan evaluasi gejala PRGE menggunakan skor FSSG dan endoskopi ini pada kasus kegagalan PPP monoterapi. Terlihat peningkatan yang bermakna tidak hanya pada skor dismotilitas tetapi juga skor refluks asam melalui penambahan agen prokinetik pada PPP. Agen prokinetik mempunyai kontribusi tidak hanya meningkatkan motilitas gastrointestinal tetapi juga meningkatkan farmakokinetik PPP.<sup>84</sup>

Futagami dkk (2010) melaporkan bahwa penambahan mosaprid sitrat pada omeprazol memperbaiki gejala refluks dan pengosongan lambung pada pasien PRGNE yang resisten PPP dengan keterlambatan pengosongan lambung ( $p < 0.05$ ).<sup>75</sup>

Yang menyebabkan injuri mukosa esofagus adalah cairan lambung yang bersifat kaustik. Zat yang terkandung di cairan lambung yang bersifat kaustik adalah asam lambung, pepsin, cairan empedu dan enzim pancreas. Atas dasar inilah peran penting PPP yaitu untuk menghambat sekresi asam lambung dan pepsin dalam penatalaksanaan PRGE. Keterlambatan pengosongan lambung akan menyebabkan produksi asam lambung meningkat yang akhirnya juga akan menyebabkan penurunan tonus LES yang menetap. Oleh karena itu penatalaksanaan PRGE adalah dengan menghambat produksi asam lambung.<sup>2,36</sup>

Penghambat Pompa Proton tidak stabil pada pH rendah. Retensi PPP pada lambung untuk waktu yang lama dapat menghasilkan gangguan efek supresi asam, jadi transit cepat PPP pada usus halus akan bermanfaat. Takeuchi dkk (2005),



melaporkan bahwa parameter farmakokinetik termasuk nilai puncak rata-rata ( $C_{max}$ ) dan AUC<sub>4</sub> pada PPP meningkat bermakna dan meningkat cepat bermakna setelah ditambahkan mosaprid sitrat. Disimpulkan bahwa mosaprid serotonin antagonis reseptor 5HT<sub>4</sub> selektif, bermanfaat terhadap efek farmakokinetik melalui peningkatan pengosongan lambung.<sup>110</sup>

## 5.5. Efek samping

Selanjutnya akan dibahas efek samping yang ditimbulkan dari pemakaian kelompok terapi kombinasi lansoprazol dan sisaprid dan terapi lansoprazol.

### 5.5.1. Efek samping terapi lansoprazol dan sisaprid

Mengingat efek samping kedua obat ini tumpang tidih maka peneliti menggabungkan efek samping lansoprazol dan sisaprid. Hasil penelitian menemukan bahwa efek samping obat kombinasi lansoprazol dan sisaprid pada minggu pertama dan keluhan menurun dan menghilang pada minggu-minggu berikutnya. Dilaporkan keluhan pusing 20%, keluhan sakit kepala, diare, nyeri abdomen, mual dan kembung (masing-masing 5%).

Robertson dkk (1993), melaporkan bahwa efek samping sisaprid jarang, sering ringan dan tidak spesifik yaitu kram di epigastrium dan sakit kepala.<sup>111</sup>

Efek samping yang jarang terjadi seperti pada kasus-kasus aritmia, termasuk tahikardi ventrikel, fibrilasi ventrikel, *torsade de pointes* dan interval QT yang memanjang merupakan penyebab kematian pada pemakaian sisaprid sehingga terjadi penurunan yang hebat dalam pemakaian obat ini.

Hasil pemeriksaan EKG pada penelitian ini tidak ditemukan aritmia pada penderita PRGE yang diberi terapi sisaprid. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian sisaprid 3x5 mg (15mg/hari) belum menimbulkan kelainan di EKG.

Hasil yang sama juga dilaporkan oleh Esmaeilidooki dkk (2008), pemberian sisaprid 0.6 mg/kgBB tidak menyebabkan pemanjangan QTc pada anak-anak yang tidak mempunyai faktor risiko.<sup>117</sup> Sedangkan Abbaslou dkk (2009) melaporkan adanya pemanjangan QTc pada 48-72 jam terapi sisaprid (4,8%) dan setelah 12 minggu terapi tidak ditemukan pemanjangan QTc.<sup>112</sup>

Sisaprid dilarang beredar sejak tahun 2000 di Amerika Serikat dan Jepang, karena terjadi peningkatan risiko kardiologi (aritmia berat). Sebagai pengganti sisaprid, mosaprid (agen prokinetik, antagonis reseptor 5HT4 selektif) dikembangkan untuk terapi simptomatik pada pasien yang mengalami bermacam gangguan gastrointestinal. Mosaprid menurunkan refluks asam ke esofagus pada pasien dengan PRGE.<sup>113</sup>

Mosaprid dan sisaprid adalah *5-HT4 receptor agonist*, dan aksi metabolitnya seperti *5-HT3 receptor antagonist*, hanya saja mosaprid bekerja lebih selektif. Mosaprid dan sisaprid dapat menurunkan frekuensi TLESR, mengakibatkan penurunan refluks asam lambung pada pasien PRGE.<sup>114</sup>

### **5.5.2. Efek samping terapi lansoprazol**

Efek samping terapi lansoprazol yang paling sering muncul adalah nyeri abdomen, diare, mual, sakit kepala, kemerahan pada kulit. Efek samping yang lain meliputi gatal, pusing, konstipasi, mual, muntah, kembung, nyeri abdomen dan mulut kering.

Hasil penelitian ini memperlihatkan beberapa keluhan akibat efek samping obat. Kembang adalah keluhan yang terbanyak dijumpai pada pasien PRGE (20%), kemudian keluhan muntah (10%) dan mual, nyeri abdomen, diare dan pusing hanya ditemukan masing-masing 5%. Secara keseluruhan keluhan ini terjadi pada minggu pertama terapi dan berkurang sampai menghilang pada minggu-minggu berikutnya.

Kovac dkk (2009), melaporkan efek samping yang terbanyak ditemukan adalah diare (10%), sakit kepala (8%), dan nyeri abdominal (6%), ditemukan dalam derajat ringan sampai sedang.<sup>115</sup>

Bila kita tinjau secara deskriptif terlihat bahwa dengan penambahan obat prokinetik sepertinya akan menurunkan gejala efek samping lansoprazol. Jadi perlu dipertimbangkan pemberian sisaprid bila gejala dismotilitas muncul saat pemberian lansoprazol.

## **5.6. Keterbatasan penelitian**

Secara teoritis PRGE disebabkan terjadinya keabnormalitasan motor seperti penurunan tonus LES, meningkatnya TLESR, gangguan bersihan esofagus, keterlambatan pengosongan lambung dan peningkatan refluks asam. Jadi, dengan pemberian terapi kombinasi diharapkan dapat dengan cepat menghilangkan gejala PRGE.

Pada penelitian ini, terapi kombinasi lansoprazol dan sisaprid tidak berbeda kemaknaannya dibandingkan dengan terapi lansoprazol saja. Banyak kemungkinan yang menyebabkan keterbatasan pada penelitian ini, yaitu : 1) Sampel penelitian dengan esofagitis grade A lebih banyak dibandingkan dengan esofagitis grade B dan

C (setelah 8 minggu terapi PPP angka penyembuhan esofagitis ringan LA A dan B 95%; sedang angka penyembuhan esofagitis berat LA C dan D 60%)<sup>116</sup>, 2) Sampel penelitian tidak diambil secara random, sehingga tidak mewakili populasi yang sesungguhnya, 3) Obat yang diberikan pada sampel penelitian tidak menggunakan plasebo, 4) Penilaian terhadap hasil penelitian ini sangat subyektif karena hanya menggunakan kuesioner untuk menilai penurunan keluhan PRGE dan penilaian hanya dilakukan oleh peneliti) 5) Banyaknya faktor perancu juga mempengaruhi hasil penelitian ini, walaupun sebagian besar faktor tersebut telah dieksklusi. Tidak ada jaminan bahwa pasien akan mematuhi, terutama menyangkut masalah perubahan gaya hidup.

## BAB VI

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 6.1. Kesimpulan

1. Terapi kombinasi lansoprazol dan sisaprid mempunyai manfaat yang sama dengan terapi lansoprazol saja dalam mengurangi keluhan refluks asam pada penyakit refluks gastroesofageal.
2. Terapi kombinasi lansoprazol dan sisaprid mempunyai manfaat yang sama dengan terapi lansoprazol saja dalam mengurangi keluhan dismotilitas pada penyakit refluks gastroesofageal, akan tetapi terapi kombinasi lansoprazol dan sisaprid lebih bermakna menurunkan keluhan dismotilitas setelah 4 minggu.
3. Terapi kombinasi lansoprazol dan sisaprid mempunyai manfaat yang sama dengan terapi lansoprazol saja dalam mengurangi keluhan refluks asam dan dismotilitas pada penyakit refluks gastroesofageal.
4. Efek samping terbanyak ditemukan pada terapi kombinasi lansoprazol dan sisaprid adalah pusing, sedangkan pada terapi lansoprazol adalah kembung dan muntah.

## 6.2. Saran

1. Pemberian sisaprid pada penatalaksanaan penyakit refluks gastroesofeal hanya disarankan pada pasien yang mempunyai keluhan dismotilitas yang menonjol.
2. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menilai manfaat terapi kombinasi pada pasien penyakit refluks gastroesofageal dengan waktu pemantauan yang lebih lama (8-12 minggu).

## DAFTAR PUSTAKA

1. Fisichella PM, Patti MG. Gastroesophageal reflux disease. <http://emedicine.medscape.com/article/176595> (update : Apr, 28, 2009).
2. Makmun D. Penyakit refluks gastroesofageal. Dalam: editor Sudoyo AW, Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen IPD FKUI, 2006. p.317-24.
3. Zhao Y, Encinosa W. Gastroesophageal reflux disease (GERD) Hospitalizations in 1998 and 2005. *Healthcare Cost And Utilization Project. January 2008*:1-11.
4. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: A systematic review. *Gut* 2005;54:710-17
5. Vakil N, Malfertheiner P, Salis G, Flook N, Hongo M. An international primary care survey of GERD Terminology and Guidelines. *Dig Dis* 2008; 26:231-36.
6. Simadibrata M, Fauzi A, Rani AA et al. Gastroesophageal reflux disease (GERD). In: editors, *Proceeding Indonesian Digestive Disease Week (IDDW) and International Endoscopy Workshop 2007, Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam FKUI Jakarta April 2000*:122. (Abstract)
7. Lusvita, Julius, Zubir N dkk. Gambaran endoskopi pada penderita dyspepsia di RS Dr. M. Djamil Padang tahun 2005-2006. *The Indonesian Journal of Internal Medicine* 2006;36:289-91.
8. Corley DA, Kubo A. Body mass index and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2619-28.
9. Nilsson M, Johnsen R, Ye W, et al. Lifestyle related risk factors in the aetiology of gastro-oesophageal reflux. *Gut* 2004;53:1730-1735.
10. Zheng Z, Nordenstedt H, Pedersen NL, et al. Lifestyle factors and risk for symptomatic gastroesophageal reflux in monozygotic twins. *Gastroenterology* 2007;132:87-95.
11. Highland KB, Harding SM. GERD-related lung disease, *Practical Gastroenterology* 2005;10:75-80.
12. Jansson C, Nordenstedt H, Wallander MA, et al. Severe gastroesophageal reflux symptoms in relation to anxiety, depression and coping in a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:683-91.
13. Wang X, Pitchumoni CS, Chandrarana K, Shah N. Increased prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux diseases in type 2 diabetics with neuropathy. *World J Gastroenterol* 2008; 14(5): 709-712.
14. Jansson C, Nordenstedt H, Wallander MA, et al. Severe symptoms of gastro-oesophageal reflux disease are associated with cardiovascular disease and other gastrointestinal symptoms, but not diabetes: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:58-65.
15. Jansson C, Nordenstedt H, Johansson S, et al. Relation between gastroesophageal reflux symptoms and socioeconomic factors: a population-based study (the HUNT Study). *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1029-34.

16. Vela MF, Vaezi MF. The pathophysiology of gastroesophageal reflux disease, GERD/Dyspepsia. In: Fass R editor, *HOT TOPICS*. Philadelphia: Hanley & Belfus Inc, 2004.p.41-55.
17. Mayer EA. The neurobiology of stress and gastrointestinal disease. *Gut* 2000; 47 :86-9.
18. Caro JJ, Salas M, Ward A. Healing and relapse rates in gastroesophageal reflux disease treated with the newer proton-pump inhibitors lansoprazole, rabeprazole, and pantoprazole compared with omeprazole, ranitidine, and placebo: evidence from randomized clinical trials. *Clinical Therapeutics* 2001; 23(7):998-1017.
19. Mulder CJJ. On behalf of the Dutch omeprazole MUPS study group, A double-blind, randomized comparison of omeprazole Multiple Unit Pellet System (MUPS) 20 mg, lansoprazole 30 mg and pantoprazole 40 mg in symptomatic reflux oesophagitis followed by 3 months of omeprazole MUPS maintenance treatment: a Dutch multicentre trial. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2002;14(6):649-56.
20. Khan M, Santana J, Donnellan C, Preston C, Moayyedi P. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD003244.(Abstract)
21. Koya DL, Castell DO. Acid Suppression Therapy for GERD: The Devil's in the Details. *Practical Gastroenterology* 2006; 1(1): pp30-9.
22. Habu Y. "Proton pump inhibitor-first" strategy versus "step-up" strategy for the acute treatment of reflux esophagitis: a cost-effectiveness analysis in Japan. *J Gastroenterol* 2005; 40: 1029-35.
23. Estuningtyas A, Arif A. Obat Penghambat Sekresi Asam Lambung, Obat Lokal. Dalam: Editor Gunawan SG, Farmakologi dan Terapi. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik FK-UI, 2007.p.522-24.
24. Yamagishi H, Koike T, Ohara S, Horii T, Kikuchi R, Kobayashi S et al. Early effects of Lansoprazole orally disintegrating tablets on intragastric pH in CYP2C19 extensive metabolizers. *World J Gastroenterol* 2008 April 7; 14(13): 2049-54.
25. Dean BB, Cano AD Jr, Knight K, Ofman JJ, Fass R. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:656-64.
26. Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, Hunt RH. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1997;112:1798-810.
27. Georgiadis GT, Kyroudis SM, Triantafyllidis. Prokinetic agent: current aspect with focus on cisapride. *Annal of Gastroenterology* 2000;13(4):269-89.
28. Yan Y, Hunt RH. Evolving issues in the management of reflux disease? *Curr Opin Gastroenterol*. 2009;25(4):342-51.
29. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidencebased consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900-1920.
30. Kahrilas PJ. Gastroesophageal reflux disease. *N Engl J Med* 2008;359:1700-7.



31. Anon. An evidence-based appraisal of reflux disease management: Genval Workshop Report. *Gut* 1999; 44 (suppl2):S1-16.
32. Kelompok Studi GERD Indonesia (KSGI). Konsensus nasional penatalaksanaan penyakit refluks gastroesofageal (gastroesophageal reflux disease/GERD). *Indonesia* 2004:1-24.
33. Schneider HR. Gastro-oesophageal reflux disease: The Montreal definition and classification, *SA Fam Pract* 2007;49(1): 19-26.
34. The IGICS Study Group. A 2008 Questionnaire-based survey of gastroesophageal reflux disease and related diseases by physicians in East Asian countries. *Digestion* 2009; 80:119-28.
35. Hermono K. Dispepsia dan GERD "An overlapping syndrome". Dalam: editor, *Naskah lengkap Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan-XVIII. Ilmu Penyakit Dalam*. Surabaya: Pusat Penerbit FK-UNAIR 2003.p.13-4.
36. Yusuf I. Diagnosis gastroesophageal refluks disease (GERD) secara klinis, *Medicinus*, 2009;22(3):116-20.
37. Mittal RK, Balaban DH. The esophagogastric junction, *NEJM* 1997;336(13): 924-31.
38. Buttar NS, Falk GW. Pathogenesis of gastroesophageal reflux and Barrett Esophagus. *Mayo Clin Proc* 2001;76:226-34.
39. Goyal RK, Hinaro I. The enteric nervous system. *NEJM* 1996;4:1106-15.
40. Hirsch DP, Tytgat GNJ, Doeckxstaens GEE. Review article: transient lower oesophageal sphincter relaxations-a pharmacological target for gastro-oesophageal reflux disease? *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:17-26.
41. Kahrilas PJ, Shi G. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease: The Antireflux Barrier and Luminal Clearance Mechanisms. In : Orlando RC editor, *Gastroesophageal Reflux Disease*. New York: *Marcel Dekker Inc*, 2000.p.137-64.
42. Holloway RH, Hongo M, Berger K et al. Gastric distension: a mechanism for postprandial gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1985;89:779-84.
43. Schoeman MN, Tippet MD, Akkermans LM et al. Mechanisms of gastroesophageal reflux in ambulatory healthy human subjects. *Gastroenterology* 1995;108:83-91.
44. Mittal RK, McCallum RW. Characteristics and frequency of transient relaxations of the lower esophageal sphincter in patients with reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1988;95:593-9.
45. Mittal RK, Lange RC, McCallum RW. Identification and mechanism of delayed esophageal acid clearance in subjects with hiatus hernia. *Gastroenterology* 1987;92:130-5.
46. Hirschowitz BI. A critical analysis, with appropriate controls, of gastric acid and pepsin secretion in clinical esophagitis. *Gastroenterology* 1991; 101: 1149-58.
47. Miller LS, Vinayek R, Frucht H. Reflux esophagitis in patients with Zollinger Ellison syndrome. *Gastroenterology* 1990;98:341-6.