

Gambaran klinis dan endoskopi penyakit refluks gastroesofagus (PRGE) pada pasien asma persisten sedang di RS Persahabatan, Jakarta

*Agus Dwi Susanto **, *Syafruddin ARL***, *Neni Sawitri**, *Wiwien Heru Wiyono**, *Faisal Yunus**, *Sabarinah Prasetyo****

* Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – RS Persahabatan, Jakarta

** Departemen Ilmu Penyakit Dalam, RSPAD Gatot Subroto, Jakarta

*** Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia

ABSTRACT

Background : Gastroesophageal reflux disease (GERD) close associated with any symptoms and airways disorders including chronic cough and asthma. The prevalence of GERD in asthma patients still unclear, approximately 34-89%. In many studies showed that approximately 55-82% asthma patients had GERD symptoms. Endoscopy findings from asthma patients showed that esophagitis prevalence is approximately 27-43%. There is still unknown GERD prevalence and it's characteristic in asthma patients at Persahabatan Hospital.

Methods and subjects : A cross sectional study have done to know endoscopy finding and GERD characteristic in moderate persistent asthma patients with GERD symptoms. Study from November 2004 and finished Oktober 2005 with total sample were 36 patients. Inclusion criteriae was moderate persistent asthma patients age 15-65 years old, postbronchodilator reversibility test $\geq 12\%$, bronchial provocations test must be positive and there was one or more typical GERD symptoms include heartburn, regurgitation, atypical chest pain, dysfagia or water brash. GERD symptoms used RDQ (Reflux Disease Questionnaire) by Dent or Chinese GERD Study Group. Correlation between GERD and asthma used Field et.al questionnaire. Esophagitis established by endoscopy examination used Los Angeles 1994 classifications and or histopatologycal examinations of esophagus biopsy. Endoscopy was performed at subdivision endoscopy department of internal medicine Gatot Subroto-Army Hospital. Histopatology examinations of esophagus biopsy were doing at anatomy patology laboratories at Persahabatan Hospital-Jakarta, Indonesia.

Result : Regurgitation was a most GERD symptom in moderate persistent asthma patients. Reflux associated respiratory symptoms (RARS) was found at 52,8% patients and use of bronchodilator while reflux episode was found at 50% patients. Among patients who completed the study (n=36), a half of patients (50%) had erosive esophagitis. Erosive esophagitis was divided into grade A with 12 (33.3%) patients, grade B with 4 (11.1%) patients and grade C with 2 (5.6%) patients. Esophageal biopsy was performed in 34 (94.4%) patients and 2 (5.6%) patients were absent. Histopathological examination demonstrated esophagitis in 32 (88.8%) patients and not representative in 2 (5.6%) patients.

Conclusion : Totally 50 % moderate persistent asthma patients with GERD symptoms had erosive esophagitis, 52,8% had reflux associated respiratory symptoms (RARS) and 50% use of bronchodilator while reflux episode.

Keyword : gastroesophageal reflux disease, erosive esophagitis , moderate persistent asthma

PENDAHULUAN

Asma adalah gangguan inflamasi kronik saluran napas yang melibatkan berbagai sel inflamasi. Proses inflamasi ini menyebabkan peningkatan kepekaan (hipereaktiviti) saluran napas terhadap berbagai rangsangan sehingga timbul gejala-gejala pernapasan akibat penyempitan saluran napas difus dengan derajat bervariasi yang dapat membaik secara spontan atau dengan pengobatan. Gejala asma dapat ditimbulkan oleh berbagai rangsangan termasuk refluks gastroesofagus.¹

Penyakit refluks gastroesofagus (PRGE) didefinisikan sebagai gejala dan atau kerusakan mukosa esofagus (esofagitis) akibat refluks abnormal isi lambung ke dalam esofagus.²⁻³ Refluks gastroesofagus berhubungan erat dengan berbagai gejala dan kelainan saluran napas termasuk batuk kronik serta asma.⁴ Hubungan penyakit refluks gastroesofagus dan asma dipikirkan oleh William Osler pertama kali pada tahun 1912. Osler memperkirakan bahwa serangan asma mungkin disebabkan oleh iritasi langsung mukosa bronkus atau tidak langsung oleh pengaruh refleks lambung.^{dikutip dari 4-6}

Ada beberapa faktor yang berperan menimbulkan refluks gastroesofagus pada pasien asma. Faktor-faktor tersebut adalah disregulasi otonom, perbedaan tekanan antara rongga toraks dan abdomen, gangguan fungsi diafragma kruralis, hernia hiatus serta penggunaan obat-obat asma.⁶⁻⁸ Kecepatan penyakit refluks gastroesofagus pada asma secara pasti tidak diketahui, diperkirakan antara 34-89%.^{5,9-10} Penelitian menunjukkan sekitar 55-82% pasien asma mempunyai gejala PRGE.^{6,9,11,12} Penelitian dengan pemantauan pH esofagus 24 jam menemukan refluks asam abnormal terjadi pada 69-82% pasien asma.^{6,11,13} Hasil pemeriksaan endoskopi pasien asma menunjukkan kecepatan esofagitis antara 27-43%.^{5,10,14} Data penelitian tentang kecepatan PRGE pada pasien asma di RS Persahabatan belum diketahui. Penelitian ini dilakukan untuk mendapatkan data kecepatan PRGE khususnya esofagitis erosif pada pasien asma di RS Persahabatan.

METODE DAN SUBJEK PENELITIAN

Penelitian bersifat *survey cross-sectional* di poliklinik asma RS Persahabatan. Tujuan penelitian ini untuk mendapatkan data gambaran endoskopi pasien asma persisten sedang dengan gejala klinis penyakit refluks gastroesofagus (PRGE). Pasien asma persisten sedang yang mempunyai gejala klinis PRGE menjalani pemeriksaan endoskopi saluran cerna bagian atas dan biopsi esofagus distal untuk pemeriksaan histopatologi. Penelitian ini telah mendapat persetujuan Komite Etik Penelitian Kedokteran/Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Penelitian ini merupakan bagian penelitian besar tentang asma dan PRGE yang dilaksanakan di RS Persahabatan Jakarta.

Penelitian dilakukan sejak bulan November 2004 sampai Oktober 2005 dengan total sampel penelitian sebanyak 36 pasien. Kriteria inklusi adalah pasien asma persisten sedang sesuai kriteria *Global Initiative for Asthma* (GINA)¹ yaitu asma dengan gejala yang timbul tiap hari sehingga agonis β_2 adrenoseptor kerja cepat inhalasi digunakan tiap hari, gejala malam lebih dari 1 kali dalam 1 minggu, VEP₁ atau APE > 60% dan < 80% prediksi. Usia 15-65 tahun, uji reversibiliti postbronkodilator \geq 12%, uji provokasi bronkus positif dan terdapat 1 atau lebih gejala khas PRGE. Gejala asma diberikan skor

yaitu batuk, gangguan tidur malam, gangguan aktiviti, mengi. Digunakan skor untuk menentukan beratnya gejala yaitu 0 bila tidak ada gejala, 1 bila gejala ringan (jarang), 2 bila gejala sedang (sering) dan 3 bila gejala berat (sangat sering). Skor gejala yang dinilai adalah skor gejala rerata per hari. Skor gejala asma total merupakan penjumlahan seluruh skor gejala asma. Kartu harian akan diberikan pada pasien selama penelitian untuk mendapatkan data dasar skor gejala asma dan skor kebutuhan agonis β_2 kerja cepat (pelega). Pengisian pada kartu harian dilakukan tiap hari oleh subjek penelitian.

Gejala PRGE yaitu *heartburn*, regurgitasi, nyeri dada, disfagia atau *water brash*. *Heartburn* yaitu rasa tidak nyaman, sensasi panas atau perasaan terbakar dibawah/belakang dada (sternum) kadang-kadang menjalar ke arah leher atau punggung (belakang).¹⁵⁻¹⁷ Regurgitasi yaitu pergerakan kembali isi lambung (material refluks) sampai esofagus atau faring yang menimbulkan keluhan sering sendawa dan/ atau mulut rasa asam atau pahit.¹⁵⁻¹⁶ *Water brash* yaitu refleks sekresi saliva di mulut yang distimulasi oleh asam di esofagus.¹⁶ Gejala PRGE menggunakan kuesioner RDQ (Reflux Disease Questionnaire) oleh Dent¹⁸ atau Chinese GERD Study Group.¹⁹ Kuesioner untuk menilai hubungan PRGE dan asma mengadopsi Field dkk.⁹ Esofagitis ditegakkan dengan pemeriksaan endoskopi menggunakan klasifikasi Los Angeles 1994²⁰ dan atau pemeriksaan histopatologi hasil biopsi esofagus. Pasien menjalani pemeriksaan endoskopi di bagian penyakit dalam RSPAD Gatot Subroto Jakarta. Pemeriksaan histopatologi hasil biopsi esofagus dilakukan di bagian patologi anatomi RS Persahabatan Jakarta.

Pengolahan data dilakukan di Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – RS Persahabatan Jakarta. Pengujian data hasil penelitian dilakukan secara analitik terhadap data parametrik dan nonparametrik. Analisis data dilakukan dengan *Statistical Program for Social Sciences* (SPSS) 10. Uji statistik yang dipakai adalah uji *Mann Whitney* atau uji t untuk data nonparametrik dan uji *chi-square* untuk perbedaan antara 2 proporsi data kualitatif.

HASIL PENELITIAN

Subjek yang diteliti adalah pasien asma persisten sedang dengan gejala klinis penyakit refluks gastroesofagus. Sebanyak 36 orang pasien asma persisten sedang dengan gejala klinis PRGE memenuhi kriteria untuk menjalani pemeriksaan endoskopi. Rerata nilai skor harian gejala asma total adalah 3,43, kebutuhan pelega harian 1,66, VEP₁% prediksi adalah 72,18% nilai prediksi dan uji provokasi bronkus positif (PC₂₀ = 0,111 mg/ml). Secara lengkap karakteristik subjek terlihat pada tabel 1.

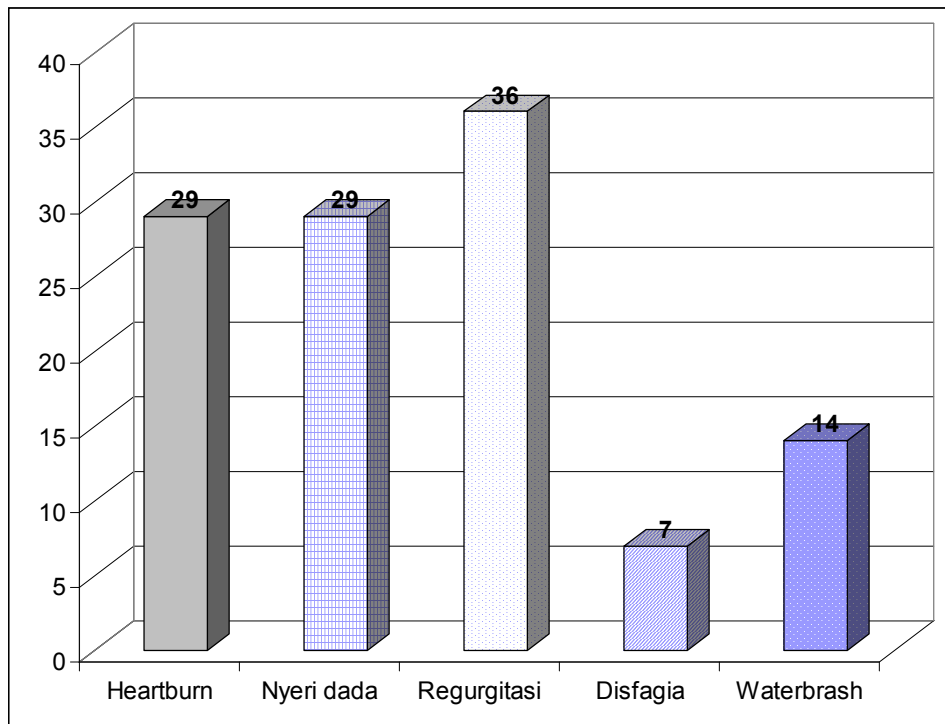
Tabel 1. Karakteristik pasien

	Rerata (SD) *
Jenis kelamin	
Laki-laki	10 (27,8%)
Perempuan	26 (72,2%)
Usia (tahun)	41,06 (10,88)
Tinggi (cm)	156,28 (8,37)
Berat badan (kg)	60,45 (12,36)
Riwayat asma (tahun)	22,95 (13,15)
Skor harian gejala asma total	3,43 (1,57)
Kebutuhan pelega harian	1,66 (1,16)
<i>Faal paru</i>	
KV (ml)	2446,16 (514,47)
KVP % prediksi	79,1 (11,21)
VEP ₁ (ml)	1619,45 (336,68)
VEP ₁ % prediksi	72,18 (7,17)
APE (L/menit)	263,97 (61,65)
<i>Hiperreaktiviti bronkus</i>	
PC ₂₀ (mg/ml)	0,111 (0,175)

* SD = Standard deviasi

Gejala klinis PRGE pada pasien asma

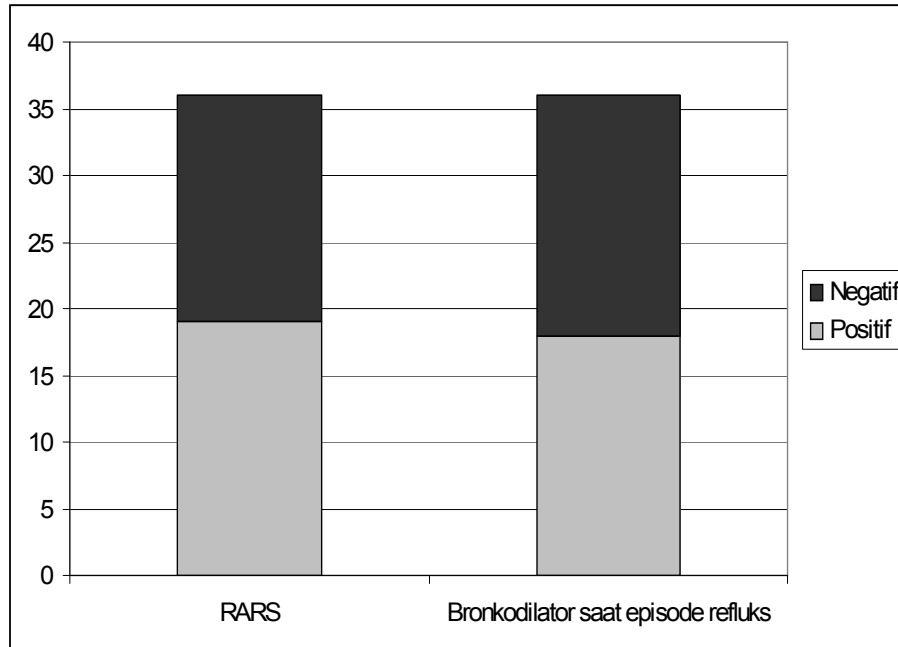
Gejala klinis PRGE pada seluruh subjek adalah *heartburn* sebanyak 29 (80,6%) orang, nyeri dada 29 (80,6%) orang, regurgitasi 36 (100%) orang, disfagia/nyeri menelan 7 (19,4%) orang serta *waterbrash* pada 14 (38,9%) orang (Gambar 1).



Gambar 1. Gejala klinis PRGE pada seluruh kelompok

Refluks associated respiratory symptoms (RARS) dan penggunaan bronkodilator saat episode refluks

Reflux associated respiratory symptoms (RARS) adalah gejala pernapasan (batuk, sesak, mengi, napas berat) yang timbul selama dan setelah episode refluks gastroesofagus.⁹ Rekapitulasi RARS dan penggunaan bronkodilator saat episode refluks pada seluruh subjek dapat dilihat pada gambar 2. *Reflux associated respiratory symptoms (RARS)* ditemukan sebanyak 19 (52,8%) orang. Penggunaan bronkodilator saat episode refluks ditemukan sebanyak 18 (50%) orang.



Gambar 2. RARS dan penggunaan bronkodilator saat episode refluks

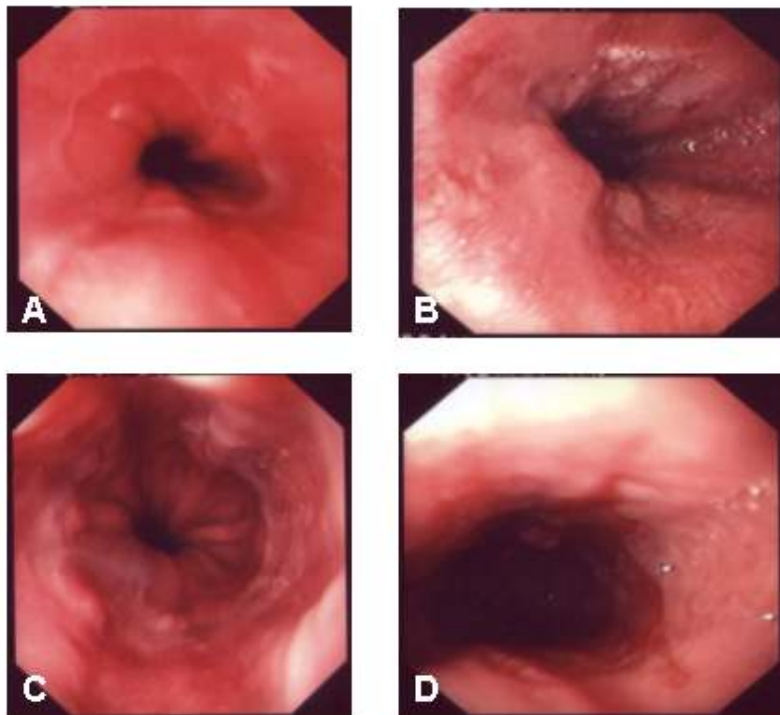
Hasil pemeriksaan endoskopi dan pemeriksaan histopatologi

Gambaran endoskopi esofagus pada seluruh subjek adalah mukosa normal sebanyak 4 (11,1%) orang, esofagitis nonerosif 14 (38,9%) orang, esofagitis erosif 18 (50%) orang (tabel 2 dan gambar 3). Esofagitis erosif terbagi atas esofagitis erosif derajat A 12 (33,3%) orang, derajat B 4 (11,1%) orang dan derajat C 2 (5,6%) orang.

Pada seluruh subjek biopsi esofagus dilakukan terhadap 34 (94,4%) orang sedangkan 2 (5,6%) orang tidak dilakukan tindakan biopsi. Pada pemeriksaan histopatologi jaringan biopsi esofagus menunjukkan hasil kurang representatif pada 2 (5,6%) orang sedangkan sisanya 32 (88,8%) orang disimpulkan terdapat esofagitis kronik.

Tabel 2. Gambaran endoskopi esofagus

	Total
Gambaran endoskopi esofagus	
Mukosa normal	4 (11,1%)
Esofagitis nonerosif	14 (38,9%)
Esofagitis erosif	18 (50%)
Derajat A	12 (33,3%)
Derajat B	4 (11,1%)
Derajat C	2 (5,6%)
Pemeriksaan histopatologi	
Tidak dilakukan	2 (5,6%)
Kurang representatif	2 (5,6%)
Esofagitis	32 (88,8%)



Gambar 3. Hasil endoskopi esofagus pasien asma persisten sedang

- A. Esofagitis nonerosif B. Esofagitis erosif derajat A
C. Esofagitis erosif derajat B D. Esofagitis erosif derajat C

Hubungan riwayat penggunaan obat asma dengan esofagitis

Dari keseluruhan subjek, sebanyak 5 (15,6%) orang mempunyai riwayat menggunakan steroid oral, 15 (46,9%) orang menggunakan steroid inhalasi, 27 (84,4%) orang menggunakan bronkodilator oral dan 19 (59,4%) menggunakan bronkodilator inhalasi. Tabel 3 menunjukkan hubungan riwayat penggunaan obat asma dengan beratnya esofagitis. Sebanyak 16 (59,3%) pasien asma persisten sedang dengan gejala PRGE yang menggunakan bronkodilator oral terbukti mempunyai esofagitis erosif. Secara statistik tidak ditemukan perbedaan bermakna kejadian esofagitis pada pasien yang menggunakan bronkodilator oral, bronkodilator inhalasi, steroid oral atau steroid inhalasi dibandingkan yang tidak menggunakan ($p > 0,05$). Meskipun begitu, terlihat bahwa pasien asma persisten sedang yang menggunakan bronkodilator oral mempunyai risiko lebih tinggi untuk terjadi esofagitis erosif dibandingkan obat-obat asma yang lain.

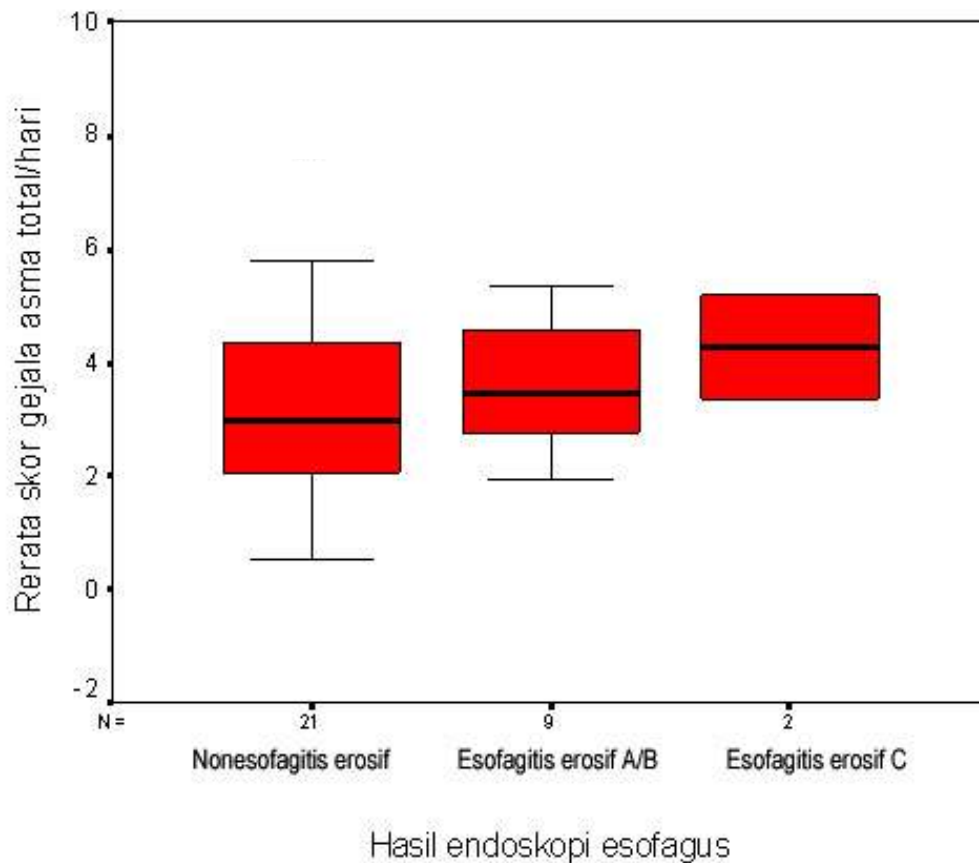
Tabel 3. Hubungan riwayat penggunaan obat asma dengan esofagitis

	Nonesofagitis erosif	Esofagitis erosif	Nilai <i>p</i>
Bronkodilator oral			
Ya	11 (40,7%)	16 (59,3%)	0,106
Tidak	4 (80%)	1 (20%)	<i>Chisquare</i>
Bronkodilator inhalasi			
Ya	10 (52,6%)	9 (47,4%)	0,430
Tidak	5 (38,5%)	8 (61,5%)	<i>Chisquare</i>
Steroid oral			
Ya	3 (60%)	2 (40%)	0,522
Tidak	12 (44,4%)	15 (55,6%)	<i>Chisquare</i>
Steroid inhalasi			
Ya	7 (46,7%)	8 (53,3%)	0,982
Tidak	8 (47,1%)	9 (52,9%)	<i>Chisquare</i>

Hubungan beratnya esofagitis dengan beratnya gejala asma

Tingkat beratnya gejala asma ditentukan dari nilai dasar skor gejala asma total perhari. Semakin tinggi skor gejala asma total perhari menunjukkan semakin berat gejala asma. Tingkat beratnya gambaran endoskopi esofagus dikelompokkan menjadi 3 yaitu nonesofagitis erosif untuk gambaran mukosa normal dan esofagitis nonerosif, esofagitis erosif derajat A/B dan derajat C. Pada kelompok nonesofagitis erosif terlihat rerata nilai skor gejala asma total perhari adalah 3,3 (SD 1,79), kelompok esofagitis erosif derajat A/B 3,53 (SD 1,11) dan kelompok esofagitis erosif derajat C 4,29 (SD 1,31). Pada

gambar 3 terlihat bahwa semakin berat derajat esofagitis skor gejala asma total semakin berat.



Gambar 3. Hubungan beratnya esofagitis dengan beratnya gejala asma

PEMBAHASAN

Karakteristik pasien

Skor harian gejala asma, penggunaan pelega harian, nilai faal paru dan hiperreaktiviti bronkus seluruh populasi sesuai dengan kriteria asma persisten sedang menurut GINA. Distribusi pasien berdasarkan jenis kelamin pada seluruh subjek adalah laki-laki sebanyak 10 orang (27,8%) dan perempuan 26 orang (72,2%). Hasil penelitian menunjukkan bahwa jenis kelamin pasien asma dengan gejala klinis PRGE lebih banyak perempuan yaitu 26 orang (72,2%) dibandingkan laki-laki 10 orang (27,8%). Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya oleh Tuğ dkk.²¹ dan Field dkk.⁹ bahwa pasien asma dengan gejala klinis PRGE lebih banyak perempuan. Penelitian lain di India menunjukkan hasil berbeda yaitu perempuan lebih sedikit sebanyak 13 orang (43,33%) sedangkan laki-laki 17 orang (56,7%).²² Kecepatan PRGE menurut jenis kelamin tidak

berbeda antara laki-laki dan perempuan.²³ Populasi target penelitian adalah pasien asma yang berobat di poliklinik asma RS Persahabatan, Jakarta Timur. Penelitian sebelumnya tentang kekerapan asma di Jakarta Timur menunjukkan perempuan lebih banyak dibanding laki-laki.²⁴ Watson dkk.²⁵ melaporkan penderita asma perempuan lebih banyak dibandingkan laki-laki dan penurunan VEP₁% serta APE pada perempuan sangat berhubungan dengan perubahan siklus hormonal sepanjang hidupnya melalui proses menstruasi, kehamilan, penggunaan obat kontrasepsi hormonal dan menopause. Nilson dkk.²⁶ melaporkan hubungan obesiti, premenopause, penggunaan obat kontrasepsi hormonal (estrogen) pada perempuan dengan peningkatan risiko PRGE. Pada penelitian di RS Persahabatan ini rerata usia adalah 41,06±10,88 tahun. Hasil yang ada hampir sama dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Field dkk.⁹ (43,9±15,8 tahun), Talib dkk.²² (43,43±14,6 tahun) serta Roussos dkk.¹² (42,9 ± 14,2 tahun), usia ini merupakan masa premenopause bagi perempuan. Penelitian *the European community respiratory health survey* dikutip dari²⁵ mendapatkan bahwa penderita asma paling banyak golongan dewasa muda dengan rerata umur antara 20–44 tahun. Rerata BB adalah 60,45 kg (SD 12,36) dibanding tinggi badan ternyata menunjukkan obesiti. Rerata lama sakit asma adalah 22,95 tahun (SD 13,15) hal ini menunjukkan obstruksi saluran napas yang lama akan menyebabkan pendataran diafragma sehingga fungsi sfingter esofagus bawah (SEB) sebagai sawar antirefluks akan terganggu.^{6,8,27}

Gejala klinis PRGE

Gejala klinis PRGE berturut-turut pada seluruh subjek adalah regurgitasi 36 orang (100%), nyeri dada 29 orang (80,6%), *heartburn* sebanyak 29 orang (80,6%), *water brash* pada 4 orang (38,9%) , serta disfagia/nyeri menelan 7 orang (19,4%). Hal ini sesuai dengan empat gejala utama PRGE yang diajukan Talley dikutip dari²⁸ yaitu regurgitasi (75%), nyeri dada (51%), *heartburn* (40%) dan disfagia (8%). Penelitian pada pasien asma menunjukkan hasil yang hampir sama untuk *heartburn* sedangkan regurgitasi sedikit berbeda. Field dkk.⁹ menunjukkan bahwa *heartburn* terjadi pada 77%, regurgitasi 55% dan disfagia 24%. Roussos dkk.¹² memperlihatkan *heartburn* sebanyak 81% sedangkan regurgitasi 57%. O' Connells dkk.²⁹ menunjukkan gejala *heartburn* terjadi pada 72% pasien asma dan regurgitasi malam hari pada 50%. Penelitian Nakase dkk.¹⁴ menunjukkan sebanyak 43 dari 72 pasien asma (67%) mempunyai gejala refluks terbagi atas *heartburn* 30 orang (69,8%), *water brash* 15 orang (34,9%) dan disfagia 2 orang (4,7%). Penelitian di Asia menyatakan bahwa kejadian *heartburn* sangat sedikit karena orang Asia termasuk Indonesia masih susah memahami arti gejala *heartburn*.³⁰ Pada penelitian ini *heartburn* sebanyak 29 orang (80,6%), kemungkinan karena peneliti terlalu mengarahkan gejala *heartburn* pada pasien sehingga hasilnya lebih banyak.

RARS dan penggunaan bronkodilator saat episode refluks

Reflux associated respiratory symptoms (RARS) adalah gejala pernapasan yang timbul selama dan setelah episode refluks gastroesofagus.⁹ Gejala pernapasan sering timbul setelah dan selama episode refluks. Penelitian Harding dkk.¹¹ dengan pemantauan pH esofagus 24 jam membuktikan bahwa 78% gejala pernapasan yang timbul pada

pasien asma dengan PRGE berhubungan dengan pajanan asam dalam esofagus. Pada penelitian kami kejadian RARS ditemukan sebanyak 19 (52,8%) orang dari seluruh subjek. Penggunaan bronkodilator saat episode refluks ditemukan pada 18 (50%) orang dari seluruh subjek. Hasil ini hampir sama dengan penelitian-penelitian yang telah dilakukan sebelumnya di luar negeri. Penelitian Field dkk.⁹ menunjukkan bahwa sebanyak 41% pasien asma dengan gejala PRGE mempunyai RARS dan sebanyak 28% menggunakan bronkodilator inhalasi saat episode refluks. Roussos dkk.¹² menemukan bahwa RARS terjadi pada 65,2% pasien asma sedangkan penggunaan bronkodilator setelah episode refluks terjadi pada 52,1%. Erkstom dkk.³¹ melaporkan sekitar 56,25% pasien asma sedang dan berat dengan gejala refluks menunjukkan RARS. Penelitian Talib dkk.²² di India menemukan sebanyak 21 (70%) pasien asma dengan gejala PRGE terdapat RARS.

Hasil endoskopi dan pemeriksaan histopatologi

Hasil endoskopi esofagus pada seluruh subjek adalah normal sebanyak 4 orang (11,1%), esofagitis nonerosif 14 orang (38,9%), esofagitis erosif 18 orang (50%). Esofagitis erosif derajat A ditemukan pada 12 orang (33,3%), derajat B 4 orang (11,1%) dan derajat C 2 orang (5,6%). Sesuai klasifikasi Los Angeles (LA), hasil pemeriksaan endoskopi dikatakan esofagitis apabila ditemukan kerusakan mukosa esofagus.²⁰ Pada penelitian ini kerusakan mukosa esofagus sesuai klasifikasi LA ditemukan pada 18 (50%) orang, sesuai dengan beberapa penelitian di luar negeri. Talib dkk.²² melakukan penelitian pada 30 pasien asma dengan gejala PRGE dan menemukan mukosa normal pada 7 orang (23,33%), esofagitis erosif 19 orang (63,33%). Sontag dkk.³² menemukan 42,5% pasien asma mempunyai esofagitis erosif dan 58% ditemukan hiatal hernia pada pemeriksaan endoskopi. Penelitian lain mendapatkan kekerapan esofagitis lebih rendah. Penelitian Nakase dkk.¹⁴ pada pasien asma persisten sedang menemukan mukosa normal pada 21 orang (72,4%), 6 orang (20,9%) dengan esofagitis derajat A/B dan 2 orang (6,9%) dengan derajat C/D. Penelitian Hsu dkk.³³ menemukan sebanyak 75% pasien asma persisten ringan di Taiwan mempunyai gambaran endoskopi normal, 17,9% dengan esofagitis derajat A dan 7,1% derajat B. Hasil berbeda karena populasi sampel penelitian yang berbeda. Pada penelitian Nakase dkk.¹⁴ maupun Hsu dkk.³³ sampel adalah pasien asma dengan dan tanpa gejala PRGE, sedangkan sampel penelitian ini dan Talib dkk.²² adalah pasien asma dengan gejala klinis PRGE.

Pada penelitian ini biopsi esofagus dilakukan pada 34 orang (94,44%) sedangkan 2 orang (5,56%) tidak dilakukan biopsi. Pada pemeriksaan histopatologi jaringan biopsi esofagus menunjukkan hasil tidak representatif pada 2 orang (5,6%) sedangkan sisanya 32 orang (88,8%) didapatkan esofagitis kronik. Pemeriksaan histopatologi jaringan hasil biopsi esofagus menunjukkan gambaran sesuai esofagitis pada 32 orang (88,8%), lebih tinggi dibanding gambaran esofagitis secara endoskopi. Hal ini sesuai dengan kepustakaan bahwa endoskopi ditambah tindakan biopsi akan meningkatkan sensitiviti hampir 100% dan keduanya merupakan standar prosedur untuk melihat tipe serta luas kerusakan jaringan pada refluks.^{3,34} Tuğ dkk.²¹ melaporkan pasien asma intermiten dan persisten ringan dengan gejala PRGE pada pemeriksaan endoskopi ditemukan esofagitis 5 orang (27%) sedangkan pasien asma persisten sedang ditemukan esofagitis 2 orang

(18%). Pada pemeriksaan histopatologi ditemukan hasil lebih tinggi sebanyak 10 orang (55%) pada asma intermiten dan persisten ringan sedangkan pasien asma persisten sedang 4 orang (36%). Penelitian Talib dkk.²² pada 30 pasien asma dengan gejala PRGE menemukan 23 orang (76,7%) terdapat esofagitis pada pemeriksaan endoskopi dan biopsi esofagus ditemukan hasil lebih tinggi sebanyak 25 orang (83,33%) sesuai esofagitis. Penelitian yang dilakukan di Indonesia oleh Lelosutan³⁵ terhadap 127 pasien dispepsia mendapatkan esofagitis sebesar 22,8%, sedangkan hasil biopsi esofagus yang dikerjakan pada 30 pasien terlihat esofagitis sebesar 86,7%.³⁵ Pada penelitian lain oleh Sontag dkk.³² menggunakan endoskopi dan biopsi menemukan hasil lebih kecil yaitu sebanyak 39,3% pasien asma mempunyai esofagitis atau *barrett's esophagus* atau keduanya. Hal ini disebabkan populasi sampel penelitian Sontag dkk.³² pada pasien asma dengan dan tanpa gejala PRGE sedangkan penelitian kami, Tuğ dkk.²¹ dan Talib dkk.²² pada pasien asma dengan gejala PRGE.

Hubungan riwayat penggunaan obat asma dengan esofagitis

Riwayat penggunaan obat asma seperti steroid oral ditemukan sebanyak 15,6%, steroid inhalasi 46,9%, bronkodilator oral 84,4% dan bronkodilator inhalasi 59,4%. Sebanyak 16 (59,3%) pasien asma persisten sedang dengan gejala PRGE yang menggunakan bronkodilator oral terbukti mempunyai esofagitis erosif. Secara statistik tidak ditemukan perbedaan bermakna kejadian esofagitis pada pasien yang menggunakan obat asma dibandingkan yang tidak menggunakan. Meskipun demikian terlihat bahwa pasien asma persisten sedang yang menggunakan bronkodilator oral mempunyai risiko lebih tinggi terjadi esofagitis erosif dibandingkan obat-obat asma yang lain. Kepustakaan menunjukkan bahwa bronkodilator oral seperti teofilin, agonis β_2 oral dapat menurunkan tekanan SEB sehingga dapat meningkatkan kejadian refluks asam serta meningkatkan waktu total refluks.^{5,6} Peningkatan kejadian dan waktu total refluks dapat meningkatkan risiko terjadinya lesi atau kerusakan mukosa esofagus (esofagitis erosif).³⁴

Hubungan beratnya gejala asma dengan beratnya esofagitis

Pada penelitian ini terlihat semakin berat derajat esofagitis, skor gejala asma total semakin berat. Sedikit penelitian yang menilai hubungan beratnya esofagitis dengan beratnya asma dan kesimpulannya masih belum jelas. Penelitian Nakase dkk.¹⁴ menunjukkan terdapat hubungan beratnya esofagitis dengan beratnya derajat asma. Esofagitis derajat B dan C lebih banyak ditemukan pada pasien asma derajat sedang – berat. Penelitian Tuğ dkk.²¹ mendapatkan hasil berbeda, pasien asma intermiten dan persisten ringan dengan gejala PRGE pada pemeriksaan endoskopi dan biopsi esofagus ditemukan esofagitis lebih tinggi dibandingkan pasien asma persisten sedang tetapi secara statistik menunjukkan tidak bermakna. Perlu dilakukan penelitian lanjut untuk menilai hubungan beratnya esofagitis dengan beratnya derajat asma.

KESIMPULAN

1. Regurgitasi merupakan gejala PRGE terbanyak yang ditemukan pada pasien asma persisten sedang.
2. Sebanyak 52,8% pasien asma persisten sedang dengan gejala klinis PRGE mengalami RARS dan 50% pasien menggunakan bronkodilator saat episode refluks.
3. Sebanyak 50% pasien asma persisten sedang dengan gejala klinis PRGE terbukti esofagitis erosif secara endoskopi.

DAFTAR PUSTAKA

1. National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Bethesda. Revised 2002.
2. Caestecker J. ABC of the upper gastrointestinal tract. Oesophagus: heartburn. *BMJ* 2001; 323:736-9.
3. DeVault KR, Castell OD. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterology* 1999; 94:1434-42.
4. Gislason T, Janson C, Vermeire P, Plaschke P, Bjornsson E, Gislason D, et. al. Respiratory symptoms and nocturnal gastroesophageal reflux. A population-based study of young adults in three european countries. *Chest* 2002; 121:158-63.
5. Harding SM, Richter JE. The role of gastroesophageal reflux in chronic cough and asthma. *Chest* 1997; 111:1389-402.
6. Stein MR. Gastroesophageal reflux disease and asthma in the adult. *Immunol Allergy Clin North Am* 2001; 21:449-71.
7. Bowrey DJ, Peters JH, DeMeester TR. Gastroesophageal reflux disease in asthma. Effects of medical and surgical antireflux therapy on asthma control. *Ann Surg* 2000; 231:161-72.
8. Harding SM. Gastroesophageal reflux, asthma and mechanisms of interaction. *Am J Med.* 2001; 111(suppl):8-12.
9. Field SK, Underwood M, Brant R, Cowie RL. Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in asthma. *Chest* 1996; 109:316-22.
10. Simpson WG. Gastroesophageal reflux disease and asthma. Diagnosis and management. *Arch Intern Med* 1995; 155:798-803.
11. Harding SM, Schan CA, Richter JE. 24-h esophageal PH testing in asthmatics: respiratory symptom correlation with esophageal acid events. *Chest* 1999; 115:654-9.
12. Roussos A, Gerogianni I, Lagogianni I, Tsimpoukas F, Filippou N, Eliopoulos I. Prevalence of gastroesophageal reflux disease symptoms in bronchial asthma patients in Greece. *Pneumon* 2003; 16: 67-73.

13. Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S, Miller T, Nemchausky B, Schnell TG, et al. Most asthmatics have gastroesophageal reflux with or without bronchodilator therapy. *Gastroenterology* 1990; 99:613-20.
14. Nakase H, Itani T, Mimura J, Kawasaki T, Komori H, Tomioka H, et. al. Relationship between asthma and gastro-oesophageal reflux: significance of endoscopic grade of reflux oesophagitis in adult asthmatics. *J Gastroenterol & Hepatol* 1999; 14:715-22.
15. Kahrilas PJ. Diagnosis of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterology* 2003; 98(suppl.): S15-S23
16. Katelaris P, Holloway R, Talley N, Gotley D, Williams S, Dent J. Gastro-oesophageal reflux disease in adults: guidelines for clinicians. *J Gastroenterolog Hepatol* 2002; 17:825-833.
17. Klauser AG, Schindlbeck NE, Muller-lissner SA. Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 1990; 335:205-8.
18. Dent. J. Highlights International Symposium, Porto, Portugal, 7 Oktober 2000. Evolution of Reflux Disease Management & the role of Nexium.
19. Chinese GERD study Group. Value of reflux diagnostic questionnaire in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *The Chi J Dig Dis* 2004; 5:51-5.
20. Dent J, Brunt J, Fendrick AM, Fennerty MB, Janssens J, Kahrilas PJ, et.al. An evidence-based appraisal of reflux disease management-the Geneva Workshop Report. *Gut* 1999; 44(suppl2):S1-S16.
21. Tuğ T, Bahçecioglu H. The association between severity and stage of asthma symptoms in a distinctive period and gastroesophageal reflux. *Turkish Respiratory J* 2003; 4: 116-9.
22. Talib SH, Sane SD, Gopanpallikar AM, Kumbhakarna NR. Effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients of bronchial asthma with gastroesophageal reflux disease (GERD). *J Ind Ac Clin Med* 2003; 4: 39-49.
23. Patti M. Gastroesophageal reflux disease. [cited 2004 June 12]. Available from: URL: http://www.emedicine.com/med/topic_857.htm.
24. Yunus F, Antaria R, Rasmin M, Mangunegoro H, Jusuf A, Bachtiar A. Asthma prevalence among high school students in East Jakarta, 2001, based on ISAAC questionnaire. *Med J Indon* 2003; 12: 178-86.
25. Watson L, Boezen HM, Postma DS. Differences between males and females in the natural history of asthma and COPD. In: Buist S, editor. *Respiratory diseases in women*. Netherland: Wouters EFM; 2003.p.50-81
26. Nilsson M, Johnsen R, Ye W, Hveem K, Lagergren J. Obesity and estrogen as risk factors for gastroesophageal reflux symptoms. *JAMA* 2003; 290: 66-72.
27. Canning BJ. Role of nerves in asthmatic inflammation and potential influence of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med* 2001; 111 Suppl 8A: 13-7.
28. Lelosutan S. Penyakit refluks gastroesofageal, diagnosis banding dan penatalaksanaannya. *Jurnal Ilmiah Kesehatan RSPAD Gatot Subroto* 2002; 1:9-12.
29. O'Connel S, Sontag SJ, Miller T. Asthmatics have a high prevalence of reflux symptoms regardless of the use of bronchodilators. *Gastroenterology* 1990; 98: A97
30. Aulia C. Prevalence of non-erosive reflux disease in Pondok Indah hospital: a preliminary study. *Acta Med Indones - Indones J Intern Med* 2005; 37: 79-81.

31. Ekstrom T, Lidgren BR, Tibling L. Effect of ranitidine treatment on patients with asthma and a history of gastro-oesophageal reflux: a double blind crossover study. *Thorax* 1989; 44:19-23
32. Sontag SJ, Schnell TG, Miller, Khandelwal S, O'Connell S, Chejfec S, et al. Prevalence of oesophagitis in asthmatics. *Gut* 1992; 33: 872-6.
33. Hsu J, Lien H, Chang C, Chen G. Abnormal acid reflux in asthmatic patients in a region with low GERD prevalence. *J Gastroenterol* 2005; 40: 11-5.
34. Andrijani PK. Gejala subjektif yang spesifik untuk penyakit refluks gastroesofageal pada dispepsia tipe ulkus klinis. Laporan akhir penelitian. Program Studi Ilmu Penyakit Dalam FKUI. Jakarta 2003.
35. Lelosutan S. Peranan derajat keasaman lambung dan tonus spingter esofagus bawah terhadap esofagitis pada dispepsia. Laporan akhir penelitian. Program Studi Ilmu Penyakit Dalam FKUI. Jakarta 1998.