

Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Keberhasilan Terapi GERD

¹Suzanna Ndraha, ²Donny Oktavius, ²Fransisca, ²Julian Leonard Sumampouw,
²Ni Nyoman Juli, ²Ricco Marcel

¹ Staf Pengajar Bagian IPD, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Krida Wacana (Ukrida)

² Mahasiswa Strata 1 Program Studi Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran Ukrida

Alamat Korespondensi: susannndraha@gmail.com

Abstrak

Introduksi: Penyakit Refluks Gastro Esofagus (PRGE) atau yang lebih dikenal dengan nama *Gastro Esophageal Reflux Disease* (GERD), merupakan kondisi yang terjadi bila aliran balik isi lambung ke esofagus memberikan keluhan dan mengganggu kualitas hidup seseorang.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis faktor-faktor yang berhubungan dengan keberhasilan terapi GERD, serta menguji keefektifan dalam mendiagnosis GERD dengan menggunakan kuesioner GERD Q.

Metode: Enam puluh subjek yang memiliki gejala *heartburn* dan atau regurgitasi didata selama periode Maret-Mei 2015, dengan menggunakan disain analitik kuantitatif observasional. Kuesioner GERD Q terdiri atas enam pertanyaan sederhana meliputi gejala refluks, dispepsia, dan konsumsi obat, skor ≥ 8 yang mendukung diagnosis GERD. Pasien GERD diterapi selama dua minggu dan diberikan obat sesuai dengan resep dokter dan kontrol kembali.

Hasil: Berdasarkan hasil univariat, didapatkan 56,7% (34 subjek) adalah perempuan, gejala klinis *heartburn* atau regurgitasi saja ditemukan 63,3% (38 subjek), usia < 40 sebanyak 55% (33 subjek), nilai IMT ≥ 25 ditemukan 66,7% (40 subjek), pemberian terapi PPI dan prokinetik ditemukan 50% (30 subjek), gaya hidup sehat sebanyak 81,7% (49 subjek), dan GERD Q *post-test* yang membaik sebanyak 66,7% (40 orang). Pada hasil bivariat didapatkan hubungan yang bermakna antara keberhasilan terapi dengan usia ($p 0.028$, OR 3.667), jenis kelamin ($p 0.002$; OR 7.667), gejala klinis ($p 0.037$; OR 3.222), IMT ($p 0.033$; OR 4.188), dan terapi ($p 0.001$; OR 7.429).

Kesimpulan: Pasien GERD di RSUD Koja yang berusia ≥ 40 tahun, laki-laki, nilai IMT ≥ 25 kg/m², dan memiliki gejala *heartburn* atau regurgitasi saja, setelah diterapi dengan PPI dan prokinetik memiliki keberhasilan terapi yang lebih baik. Tetapi keberhasilan terapi GERD tidak dipengaruhi gaya hidup.

Kata kunci: GERD Q, *heartburn*, regurgitasi, terapi

Factors Associated with The Success of GERD Therapy

Abstract

Introductions: *Gastro Esophageal Reflux Disease (PRGE) or better known as Gastro Esophageal Reflux Disease (GERD) is a condition that occurs when the backflow of gastric contents into the esophagus giving complaints and interfere with quality of life.*

Objective: *This study aimed to analyze the factors associated with the therapeutic efficacy on GERD as well as to test the effectiveness of using questionnaire that are to diagnose, GERD Q.*

Methods: *Sixty subjects with symptoms of heartburn and regurgitation recorded during the period from March until May 2015 using a quantitative analytical observational design. Q GERD questionnaire consist of six simple questions include symptoms of reflux, dyspepsia and drug consumption, the score ≥ 8 that support the diagnosis of GERD. GERD patients treated for 2 weeks and was given medication as prescribed and control back.*

Results: *Based on univariate results, 56.7% (34 subjects) were women, the clinical symptoms of heartburn or regurgitation alone found in 63.3% (38 subjects), age < 40 were 55% (33 subjects), the*

value of BMI ≥ 25 was found 66.7% (40 subjects), PPI and prokinetic therapy found 50% (30 subjects), a healthy lifestyle as much as 81.7% (49 subjects) and GERD Q post-test were improved as much as 66.7% (40 people). In the bivariate results of a significant association between the therapeutic efficacy with age (p 0.028, OR 3667), gender (p 0.002; OR 7,667), clinical symptoms (p 0.037; OR 3.222), BMI (p 0.033; OR 4188), and therapy (p 0.001; OR 7429).

Conclusion: Patients GERD in Koja Hospital ≥ 40 years old, male, BMI values ≥ 25 kg / m², and have symptoms of heartburn or regurgitation alone, after therapy with PPI and prokinetic have a better therapeutic success. But the success of GERD therapy is not influenced by lifestyle.

Keywords: Q GERD, heartburn, regurgitation, therapy

Pendahuluan

Penyakit refluks gastroesofageal (*Gastroesophageal Reflux Disease/ GERD*) adalah suatu keadaan patologis sebagai akibat refluks isi lambung ke dalam esofagus, dengan berbagai gejala yang timbul akibat keterlibatan esofagus, faring, laring, dan saluran napas. Reflusk gastroesofageal adalah fenomena biasa yang dapat timbul pada setiap orang sewaktu-waktu, pada orang normal refluks ini terjadi pada posisi tegak sewaktu habis makan, karena sikap posisi tegak tadi dibantu oleh adanya kontraksi peristaltik primer, isi lambung yang mengalir ke esofagus segera kembali ke lambung, refluks sejenak ini tidak merusak mukosa esofagus dan tidak menimbulkan keluhan. Keadaan ini dikatakan patologis bila refluks terjadi berulang-ulang dan dalam waktu yang lama.¹

Prevalensi GERD di Asia relatif rendah dibandingkan negara maju. Di Amerika, hampir 7% populasi mempunyai keluhan *heart burn* dan 20-40% diperkirakan menderita GERD. Prevalensi esofagitis di negara-negara Barat berkisar 10-20% sedangkan di Asia hanya 3-5%, terkecuali Jepang dan Taiwan (13-15%). Tidak ada predileksi gender pada GERD, laki-laki dan perempuan mempunyai risiko yang sama, namun insidens esofagitis pada laki-laki lebih tinggi (2:1 sampai 3:1), begitu pula *Barrett's esofagitis* lebih banyak dijumpai pada laki-laki (10:1).^{1,2}

Sebagian besar pasien GERD ternyata mempunyai tonus LES yang normal. Faktor-faktor yang dapat menurunkan tonus LES: 1). adanya hiatus hernia, 2). panjang LES (makin pendek LES, makin rendah tonusnya), 3). obat-obatan seperti antikolinergik, beta adrenergik, teofilin, opiat, dan lain-lain, 4). faktor hormonal. Selama kehamilan, peningkatan kadar progesteron dapat menurunkan tonus LES.¹

Gejala klinik yang khas dari GERD adalah nyeri/rasa tidak enak di epigastrium atau retrosternal bagian bawah. Rasa nyeri biasanya dideskripsikan sebagai rasa terbakar (*heartburn*), kadang-kadang bercampur dengan gejala disfagia (kesulitan menelan makanan), mual atau regurgitasi, dan rasa pahit di lidah. Walau demikian derajat berat ringannya keluhan *heartburn* ternyata tidak berkorelasi dengan temuan endoskopik. Kadang-kadang timbul rasa tidak enak retrosternal yang mirip dengan keluhan pada serangan angina pectoris. Disfagia yang timbul saat makan makanan padat mungkin terjadi karena striktur atau keganasan yang berkembang dari *Barrett's esophagitis*. Odinofagia (rasa sakit pada waktu menelan makanan) bisa timbul jika sudah terjadi ulse-rasi esofagus yang berat. GERD dapat juga menimbulkan manifestasi gejala ekstra esofageal yang atipik dan sangat bervariasi mulai dari nyeri dada non-kardiak (*non-cardiac chest pain/NCCP*), suara serak, laringitis, erosi gigi, batuk kronik, bronkiektasis, atau asma.^{2,3}

Tabel 1. GERD-Q

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

Di sarana kesehatan yang belum mampu melakukan pemeriksaan endoskopi SCBA, maka dilakukan wawancara dengan kuesioner khusus. GERD kuesioner adalah kombinasi dari kuesioner divalidasi digunakan dalam studi DIAMOND. Sebuah analisis lebih dari 300 pasien di pelayanan kesehatan primer menunjukkan bahwa GERD-Q dapat memberikan sensitivitas dan spesifisitas dari 65% dan 71%. Selain itu, GERD-Q juga menunjukkan kemampuan untuk mengevaluasi dampak relatif dari GERD pada kehidupan pasien dan untuk memberikan bantuan dalam memilih terapi. Untuk setiap pertanyaan yang dapat dilihat pada tabel 1, responden harus mengisi sesuai dengan frekuensi gejala bahwa mereka memiliki pengalaman dalam seminggu. Skor 8 atau lebih adalah

direkomendasikan *cut-off point* untuk mendeteksi individu dengan kecenderungan tinggi untuk memiliki GERD.³

Pemeriksaan endoskopi saluran cerna bagian atas merupakan standar baku untuk diagnosis *GERD* dengan ditemukannya *mucosal break* di esofagus (*esofagitis refluks*) terlihat pada tabel 1. Dengan melakukan pemeriksaan endoskopi dapat dinilai perubahan makroskopik dari mukosa esofagus, serta dapat menyingkirkan keadaan patologis lain yang dapat menimbulkan gejala *GERD*. Jika tidak ditemukan *mucosal break* pada pemeriksaan endoskopi saluran cerna bagian atas pada pasien dengan gejala khas *GERD*, keadaan ini disebut sebagai *non-erosive reflux disease (NERD)*.²

Tabel 2. Klasifikasi Los Angeles Berdasarkan Gambaran Endoskopi²

Gambaran Endoskopi
A. Erosi kecil-kecil pada mukosa esofagus dengan diameter < 5mm
B. Erosi pada mukosa/lipatan mukosa dengan diameter >5mm tanpa saling berhubungan
C. Lesi yang konfluen tetapi tidak mengenai/mengelilingi seluruh lumen
D. Lesi mukosa esofagus yang bersifat sirkumferensial (mengelilingi seluruh lumen esofagus)

Konsensus nasional tahun 2004 untuk GERD menyebutkan bahwa pengobatan di Indonesia dengan PPI adalah obat yang paling efektif untuk mengobati GERD, dibandingkan dengan antasida, prokinetik, dan *H2 bloker receptor*. PPI bekerja dengan menghambat sekresi ion H⁺ oleh sel parietal. PPI memiliki beberapa efek samping, tetapi dapat ditoleransi dengan penggunaan jangka panjang. PPI harus diberikan selama delapan minggu sebagai pengobatan awal GERD. Karena keunggulan dan keefektifan PPI maka terapi GERD harus dimulai dengan PPI. Namun dalam beberapa kasus pemberian PPI saja tidak cukup untuk mengatasi gejala GERD. Beberapa studi membuktikan bahwa kombinasi PPI dan prokinetik lebih baik efikasinya dibandingkan dengan PPI monoterapi. PPI tidak stabil pada pH rendah, dan dismotilitas akan memperlambat pengosongan lambung, yang mengakibatkan retensi PPI. Retensi PPI dalam lambung dapat menyebabkan efek gangguan supresi asam, sebaliknya transit PPI yang lebih cepat akan meningkatkan efikasinya. Prokinetik adalah agen yang meningkatkan tekanan sfingter esofagus bagian bawah (LESP), meningkatkan peristaltik esofagus, dan meningkatkan pengosongan lambung.³

Hasil

Penelitian ini dilakukan pada pasien dengan gejala *heartburn* atau regurgitasi. Dari 60 subjek penelitian didapatkan sebanyak 56,7% (34 subjek) adalah perempuan, sedangkan 43,3% (26 subjek) adalah laki-laki. Gejala klinis *heartburn* atau regurgitasi lebih banyak ditemukan yaitu 63,3% (38 subjek),

sedangkan 36,7% (22 subjek) dengan gejala *heartburn* dan regurgitasi. Usia < 40 tahun ditemukan sebanyak 55% (33 subjek) sedangkan 45% (27 subjek) berusia ≥ 40 tahun. Nilai IMT ≥ 25 kg/m² ditemukan sebanyak 66,7% (40 subjek) sedangkan 33,3% (20 subjek) dengan nilai IMT < 25 kg/m². Pemberian terapi PPI dan Prokinetik ditemukan 50% (30 subjek) dan dengan terapi lainnya ditemukan 50% (30 subjek). Gaya hidup sehat sebanyak 81,7% (49 subjek) sedangkan gaya hidup yang tidak sehat sebanyak 18,3% (11 subjek) terlihat pada tabel 3.

Pada hasil bivariat dengan uji *Chi Square* terlihat pada tabel 4 didapatkan bahwa pada pasien usia ≥ 40 tahun setelah diberi terapi selama dua minggu terjadi perbaikan pada 22 subjek (81,5%), dan memiliki keberhasilan terapi GERD tiga kali lebih baik, dibandingkan pasien dengan umur < 40 tahun. Pada pasien laki-laki setelah diberi terapi selama dua minggu, terjadi perbaikan sebanyak 22 subjek (88,5%) dan memiliki keberhasilan terapi GERD tujuh kali lebih baik, dibandingkan pasien perempuan. Pasien dengan gejala klinis *heartburn* atau regurgitasi saja, setelah diterapi selama dua minggu terjadi perbaikan pada 29 orang (76,3%) dan memiliki keberhasilan terapi GERD tiga kali lebih baik, dibandingkan pasien yang memiliki gejala *heartburn* dan regurgitasi. Pasien yang memiliki indeks massa tubuh ≥ 25 kg/m² setelah diterapi selama dua minggu, terjadi perbaikan pada 23 orang (57,5%), dan memiliki keberhasilan terapi GERD tiga kali lebih baik, dibandingkan pasien yang memiliki indeks massa tubuh < 25 kg/m².

Tabel 3. Karakteristik 60 Subyek Penelitian

No.	Karakteristik	Frekuensi	Persentase (%)
1.	GERD <i>Post Test</i>		
	a. Tidak membaik	20	33.3
	b. Membaik	40	66.7
2.	Jenis Kelamin		
	a. Perempuan	34	56.7
	b. Laki-laki	26	43.3
3.	Usia		
	a. <40 Tahun	33	55
	b. ≥40 Tahun	27	45
4.	Gejalaklinis		
	a. <i>Heartburn</i> dan Regurgitasi	22	36.7
	b. <i>Heartburn</i> / Regurgitasi	38	63.3
5.	IMT		
	a. ≥25 kg/mm ²	40	66.7
	b. <25 kg/mm ²	20	33.3
6.	Terapi		
	a. Terapi Lain	30	50
	b. PPI dan Prokinetik	30	50
7.	Gaya Hidup		
	a. Tidak Sehat (≥3)	11	18.3
	b. Sehat (<3)	49	81.7

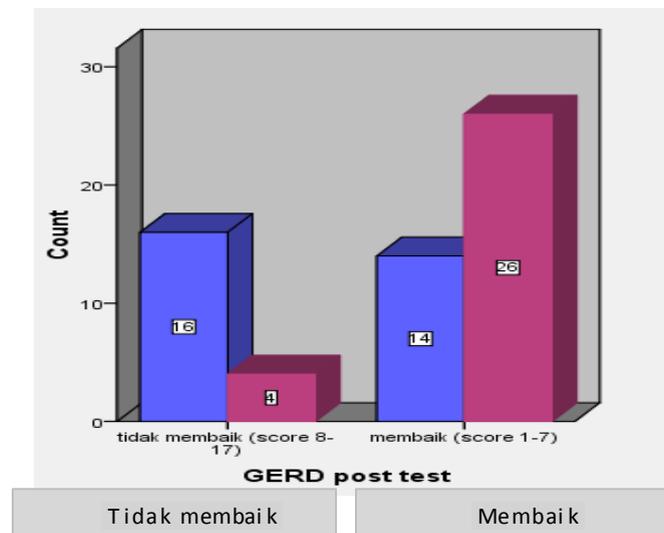
GERD Q skor yang dilakukan pada 60 subjek penelitian yang telah diterapi selama dua minggu terjadi perbaikan skor post test sebanyak 66.7% (40 orang), sedangkan 33.3% (20 subjek) tidak membaik.

Tabel 4. Hasil Bivariat pada Keberhasilan Terapi GERD

No.	Variable	Perbaikan Skor GERD		Total	p value	OR (95% CI)
		Tidak Membaik n	Membaik n			
1.	Jenis Kelamin					
	a. Perempuan	17	17	34	0.002	7.667 (1.932-30.420)
	b. Laki-laki	3	23	26		
	Jumlah	20	40	60		
2.	Umur					
	a. < 40 tahun	15	18	33	0.028	3.667 (1.117-12.034)
	b. ≥ 40 tahun	5	22	27		
	Jumlah	20	40	60		
3.	Gejala Klinis					
	a. <i>Heartburn</i> dan Regurgitasi	11	11	22	0.037	3.222 (1.055-9.890)
	b. <i>Heartburn</i> / Regurgitasi	9	29	38		
	Jumlah	20	40	60		
4.	IMT					
	a. ≥25 kg/m ²	17	23	40	0.033	4.188 (1.056-16.619)
	b. <25 kg/m ²	3	17	20		
	Jumlah	20	40	60		
5.	Terapi					
	a. Terapi lain	16	14	30	0.001	7.429 (2.078-26.553)
	b. PPI dan Prokinetik	4	26	30		
	Jumlah	20	40	60		
6.	Gaya Hidup					
	a. Tidak sehat (≥3)	3	8	11	0.637	0.706 (0.165-3.014)
	b. Sehat (<3)	17	32	49		
	Jumlah	20	40	60		

Pemberian PPI dan prokinetik selama dua minggu menunjukkan keberhasilan terapi pada 26 orang (86,7%) dan memiliki keberhasilan terapi GERD empat kali lebih

baik, dibandingkan pasien yang diberi terapi lainnya terlihat pada gambar 1. Sedangkan gaya hidup tidak mempunyai nilai kemaknaan pada keberhasilan terapi GERD.



Gambar 1. Hubungan antara Terapi dengan Keberhasilan Terapi GERD

Diskusi

Kebanyakan pasien yang diteliti adalah perempuan sebanyak 34 subjek (56,7%). Beberapa penulis di negara-negara Barat melaporkan bahwa perbedaan jenis kelamin tidak mempengaruhi kejadian GERD. Studi menemukan bahwa pasien perempuan dengan GERD lebih dominan dibandingkan dengan laki-laki. Di Jepang, Miyamoto meneliti 163 subyek, dengan hasil penderita GERD sebanyak 99 orang (60,7%) adalah perempuan.⁴

Namun untuk keberhasilan terapi GERD pada penelitian ini ditemukan, bahwa laki-laki sebanyak 22 subjek (88,5%) memiliki keberhasilan terapi GERD tujuh kali lebih baik daripada pasien dengan jenis kelamin perempuan. Miyamoto, dkk mengemukakan bahwa keberhasilan terapi tunggal PPI pada pria memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan terapi tunggal PPI pada wanita. Alasan perempuan lebih rentan untuk menderita GERD mungkin terkait dengan hormon wanita. Tubuh wanita memproduksi hormon estrogen dan progesterone. Salah satu fungsi hormon ini adalah untuk merelaksasi otot dalam tubuh, termasuk otot dalam saluran pencernaan. Maka dari itu, wanita lebih rentan terkena GERD.¹

Umur dapat mempengaruhi terjadinya GERD, karena seiring dengan bertambahnya umur maka produksi saliva yang dapat membantu penetralan pH pada esofagus berkurang sehingga tingkat keparahan GERD menjadi meningkat. Sehingga, pada usia >40 tahun terjadi peningkatan insiden GERD.¹ Hasil bivariat pada penelitian ini menunjukkan terdapat 22 orang (81,5%) yang berusia ≥ 40 tahun memiliki keberhasilan terapi GERD tiga kali lebih baik daripada pasien usia < 40 tahun. Namun belum ada penelitian lain yang menunjukkan usia dengan keberhasilan terapi GERD.

Manifestasi klinis GERD dapat berupa gejala yang tipikal (esofagus) dan gejala atipikal (ekstraesofagus). Gejala GERD 70% merupakan tipikal, yaitu: *heartburn* dan atau regurgitasi. Gejala atipikal (ekstraesofagus) berupa; batuk kronik dan kadang *wheezing*, suara serak, pneumonia aspirasi, fibrosis paru, bronkiektasis, dan nyeri dada nonkardiak. Menurut penelitian gejala yang khas dan yang paling sering dijumpai yaitu *heartburn* dan regurgitasi. Keluhan ini dapat dihubungkan dengan GERD karena memiliki angka sensitivitas 93% dan spesifisitas 71%.⁵ Dari hasil bivariat didapatkan pasien dengan gejala klinis *heartburn* atau regurgitasi saja sebanyak 29 orang (76,3%) memiliki keberhasilan terapi

GERD tiga kali lebih baik daripada pasien dengan gejala *heartburn* dan regurgitasi.

Pace E, dkk⁶ mengemukakan bahwa pemberian terapi PPI yang berhubungan dengan indeks massa tubuh (IMT) memberikan efektivitas yang sama saja baik pada IMT <25 kg/m² maupun ≥25 kg/m².^{6,7} Hasil bivariat pada penelitian ini menunjukkan bahwa indeks massa tubuh ≥ 25 kg/m² setelah diberi terapi dua minggu terjadi perbaikan sebanyak 23 (57.5%) dan memiliki keberhasilan terapi GERD tiga kali lebih baik daripada pasien dengan indeks massa tubuh < 25 kg/m². Ketidaksiharian ini mungkin disebabkan karena pengukuran yang tidak akurat.

Malekzadeh et al,¹⁰ melaporkan beberapa faktor risiko yang meningkatkan resiko untuk terjadinya GERD, seperti obesitas, diet tinggi lemak, terlalu banyak makan, makanan pedas, merokok, pakaian ketat, stres emosional, makanan cepat saji biasa, teh dan kopi, kehamilan, obat, serta kebiasaan berbaring segera setelah makan.^{7,8} Pada hasil bivariat penelitian ini didapatkan gaya hidup sehat sebanyak 32 subjek (65.3%), dimana tidak terdapat hubungan yang bermakna antara keberhasilan terapi GERD dengan gaya hidup yang sehat maupun tidak, dikarenakan faktor seperti usia, merokok, alkohol, tingkat pendidikan, dan penggunaan NSAID tidak terkontrol.

Miyamoto mengatakan bahwa skor FSSG yang tinggi adalah salah satu faktor yang berhubungan dengan kegagalan monoterapi PPI, selain jenis kelamin perempuan, konsumsi alkohol, dan obesitas. Dengan demikian, GERD dengan skor FSSG yang tinggi membutuhkan kombinasi terapi PPI dengan prokinetik untuk mendapatkan hasil yang memuaskan.^{4,9} Dari hasil bivariat penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian PPI dan prokinetik selama dua minggu menunjukkan adanya perbaikan gejala pada 26 orang (86.7%) dan memiliki keberhasilan terapi GERD empat kali lebih baik, dibandingkan pasien yang diberi terapi lainnya.

Kesimpulan

Pada penelitian ini didapatkan adanya hubungan yang bermakna pada faktor-faktor

yang mempengaruhi keberhasilan terapi GERD, faktor tersebut antara lain umur, jenis kelamin, gejala klinis, indeks massa tubuh, dan pemberian PPI dengan prokinetik. Tetapi gaya hidup tidak mempengaruhi keberhasilan terapi GERD.

Daftar Pustaka

1. Makmun D. Penyakit refluks gastroesofageal. Dalam: Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi ke-5. Jakarta: Interna Publishing; 2009.p.317-21.
2. Ndraha S. Bahan ajar gastroenterohepatologi. Jakarta: Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Ukrida, 2013.h.21-4.
3. Kelompok Studi GERD Indonesia. Konsensus nasional penatalaksanaan penyakit refluks gastroesofageal (Gastroesophageal Reflux Disease/ GERD) di Indonesia 2004. Perkumpulan Gastroenterologi Indonesia 2004.p.7-17
4. Miyamoto M, Haruma K, Takeuci K, Kuwabara M. Frequency scale for symptoms of gastroesophageal reflux disease predicts the need for addition of prokinetics to proton pump inhibitor therapy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23:746–51.
5. Mark H. Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease. University of Georgia, Athens, Georgia *Am Fam Physician.* 2010 May 15;81(10):1278-80. Diunduh tanggal 22 April 2015
6. Pace F, et all. Does BMI affect the clinical efficacy of proton pump inhibitor therapy in GERD? The case for rabeprazole. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23: 845-5
7. Ndraha S. Frequency scale for the symptoms of GERD score for gastroesophageal reflux disease in Koja Hospital. *The Indonesian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Digestive Endoscopy* 2010; 11(2): 75-8
8. Ndraha S. Combination of PPI with a prokinetic drug in gastroesophageal reflux disease. *Acta Med Indones-Indones J Intern Med* 2011;43(4): 233-6.
9. Yusuf I. Medical review: diagnosis gastroesofageal refluks disease (GERD) secara klinis. Volume 22. Jakarta : FKUI. 2009, hal.117-20
10. Malekzadeh R, MoghaddamSN, Sotoudeh M. Gastroesophageal reflux disease: the new epidemic (cited 2010 August 25). Available from url:<http://www.ams.ac.ir/aim/0362/0362127.htm>