

Penatalaksanaan Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)

Meskipun secara awam GERD mungkin terkesan “penyakit ringan” karena “hanya” menimbulkan gejala refluks, GERD perlu ditangani dengan tepat karena gejala tersebut dapat sangat mengganggu sehingga menurunkan kualitas hidup penderitanya. Suatu kajian sistematis dari 19 penelitian ($n = 55.834$ pasien GERD) menunjukkan bahwa frekuensi dan keparahan gejala GERD dapat mempengaruhi produktivitas kerja, menurunkan kualitas tidur di malam hari, mempengaruhi kesehatan fisik dan mental, serta kondisi kesehatan tubuh secara umum.¹ Berdasarkan hasil pemeriksaan endoskopi, kondisi GERD dapat dibedakan menjadi 2, yaitu gejala refluks tanpa adanya inflamasi atau erosi pada mukosa esofagus (*endoscopy-negative reflux disease/ENRD* atau *non-erosive reflux disease/NERD*) dan gejala refluks disertai inflamasi atau erosi pada mukosa esofagus (*esofagitis* atau *erosive reflux disease/ERD*).² Penatalaksanaan GERD perlu disesuaikan dengan kondisi pasien secara individual karena bervariasi frekuensi dan tingkat keparahan gejala.¹⁻⁴

Tujuan penatalaksanaan GERD adalah mengurangi atau menghilangkan gejala refluks,^{2,3} mengurangi kekambuhan atau lama penyakit GERD, mempercepat penyembuhan mukosa esofagus,² serta mencegah komplikasi,^{2,3} seperti striktur (penyempitan) esofagus, esofagus Barret, dan kanker esofagus.³ Penatalaksanaan GERD terdiri dari penatalaksanaan tanpa obat (nonfarmakologi) dan dengan obat (farmakologi).³⁻⁸

Penatalaksanaan Nonfarmakologi

Penatalaksanaan GERD tanpa obat yang saat ini direkomendasikan karena didasari oleh bukti penelitian yang cukup antara lain: 1) menurunkan berat badan bagi pasien yang *overweight* (kelebihan berat badan) atau yang baru saja mengalami peningkatan berat badan, serta 2) menaikkan posisi kepala pada saat tidur dan tidak makan 2-3 jam sebelum waktu tidur malam untuk pasien yang mengalami gejala refluks di malam hari (*nocturnal GERD*).⁴

Penurunan Berat Badan

Obesitas diduga menyebabkan GERD melalui berbagai faktor antara lain meningkatkan: 1) perubahan (*gradient*) tekanan sfingter gastroesofagus, 2) kejadian hiatal hernia, 3) tekanan intra-abdomen, dan 4) pengeluaran enzim pankreas dan empedu.⁹ Bukti penelitian epidemiologis yang ada mengenai hal ini masih saling bertentangan, meskipun sebagian besar mendukung hubungan GERD dengan obesitas.^{9,10}

Dua meta-analisis dari penelitian epidemiologis di Amerika menunjukkan

adanya hubungan antara indeks massa tubuh (*body mass index*, BMI) dengan GERD. Salah satu meta-analisis menyatakan bahwa bila dibandingkan dengan orang yang tidak *overweight* dan tidak obesitas, gejala GERD lebih banyak dialami oleh orang *overweight* (BMI 25-30 kg/m²) sebesar 1,43 kali (OR 1,43; 95% CI 1,158-1,774), dan oleh obesitas (BMI >30 kg/m²) sebesar hampir 2 kali (OR 1,94; 95% CI 1,468-2,566). Sementara itu, 2 studi berbasis populasi dan 2 studi *cross sectional* di Australia dan beberapa negara Eropa tidak menunjukkan adanya hubungan tersebut. Perbedaan ini diperkirakan terjadi karena 1) perbedaan etnis, 2) banyaknya mekanisme patogenesis GERD, yang mana tidak semua mekanisme tersebut berhubungan dengan atau dipengaruhi oleh adanya obesitas, serta 3) perbedaan metodologi penelitian. Peningkatan berat badan pasien yang mempunyai BMI normal juga berhubungan dengan munculnya gejala GERD baru.¹⁰

Penurunan berat badan terbukti berhubungan dengan berkurangnya gejala GERD. Berdasarkan satu kajian sistematis, terdapat 5 penelitian mengenai hal ini.⁹ Satu studi tak terkontrol ($n = 34$ pasien obesitas) dalam kajian sistematis tersebut menunjukkan penurunan berat badan berkorelasi signifikan dengan pH esofagus (OR 0,55; $p < 0,001$). Ketiga penelitian lainnya juga menunjukkan korelasi positif, sementara hanya 1 penelitian ($n = 20$ pasien obesitas dan refluks esofagitis) yang menunjukkan tidak ada perbedaan gejala refluks antara kelompok kontrol dan kelompok pasien yang menurunkan berat badan sebesar 10% setelah 6 bulan.⁹

Efek penurunan berat badan yang diinduksi oleh tindakan operasi atau endoskopik juga dievaluasi. Terjadi penurunan signifikan paparan asam terhadap mukosa esofagus selama penurunan berat badan menggunakan balon intragastrik. Perbaikan gejala GERD juga terjadi setelah berat badan diturunkan menggunakan metode operasi bariatric dan *Roux-en-Y gastric bypass*.^{4,10} Suatu studi kasus-kontrol yang besar menunjukkan bahwa dibandingkan dengan kelompok kontrol, wanita yang menurunkan berat badannya sebesar $\geq 3,5$ kali berat badan kelompok kontrol, mengalami penurunan frekuensi gejala refluks sebesar 40%.⁴

Menaikkan Posisi Kepala ketika Tidur

Posisi berbaring datar ketika tidur diperkirakan meningkatkan risiko refluks esofagus. Terdapat 3 penelitian terkait dengan manfaat menaikkan posisi kepala ketika tidur. Penelitian pertama ($n = 63$ pasien) membandingkan berbagai posisi tubuh, antara lain: duduk, berbaring dan

menaikkan posisi kepala saat tidur. Hasilnya, dibandingkan dengan pasien yang tidur datar, pasien yang menaikkan posisi kepala ketika tidur dengan menggunakan blok/penyangga setinggi 28 cm secara signifikan mengalami episode dan gejala refluks lebih sedikit, durasi refluks lebih singkat, dan pembersihan asam lebih cepat. Penelitian kedua, *randomised trial*, membandingkan antara tidur menggunakan bantal, tidur dengan posisi kepala dinaikkan, dan tidur datar. Hasilnya, tidur dengan posisi kepala dinaikkan berhubungan secara signifikan dengan berkurangnya paparan asam pada esofagus bila dibandingkan dengan tidur secara datar. Pada penelitian acak lainnya, pada pasien dengan gejala refluks yang diobati dengan golongan penghambat pompa proton (*proton pump inhibitors*, PPIs) dan cisapride, tidak ada hubungan antara menaikkan posisi kepala selama 2 minggu dengan perbedaan penggunaan antasid atau perbaikan gejala, sehingga intervensi ini tampaknya efektif pada sebagian pasien saja.⁹ Contoh posisi menaikkan kepala ketika tidur dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Menaikkan Posisi Kepala ketika Tidur Menggunakan Bantal atau Penyangga

Menghindari Makan Terlalu Malam

Satu kajian sistematis dari 2 penelitian menyelidiki efek waktu makan di malam hari terhadap keasaman lambung selama 24 jam pada subyek sehat. Penelitian pertama menunjukkan makan pada pk. 18.00 menghasilkan pH lambung yang lebih rendah dibandingkan makan pada pk. 21.00 (median pH 1,39 vs 1,67; $p < 0,01$), namun ini hanya terjadi antara tengah malam dan pk. 07.00 pagi. Studi kedua dilakukan pada 10 pasien sehat menunjukkan bahwa keasaman lambung 24 jam dan malam hari tidak dipengaruhi oleh perubahan waktu makan malam.⁹

Penatalaksanaan Nonfarmakologi Lainnya

Beberapa penatalaksanaan non-farmakologi yang juga direkomendasikan antara lain: berhenti merokok dan menghindari konsumsi makanan yang dapat memicu gejala GERD (contoh: coklat, jeruk,

kopi, makanan berlemak, makanan pedas, minuman berkarbonasi, dan alkohol).^{2,6,7} Akan tetapi, suatu meta-analisis tidak menemukan bukti yang kuat untuk mendukung hubungan antara intervensi tersebut dengan GERD.⁹ Meskipun bukti fisiologis menunjukkan bahwa alkohol, coklat, jeruk, makanan berlemak, atau rokok bisa saja berpengaruh negatif pada pH esofagus, namun belum ada bukti yang menunjukkan perbaikan klinis gejala GERD bila konsumsi makanan-minuman tersebut dihentikan.^{4,9}

Penatalaksanaan Farmakologi

Obat-obat yang digunakan dalam penatalaksanaan GERD antara lain: golongan penghambat pompa proton (*proton pump inhibitors*, PPIs) dan penghambat H₂ [*H₂ blockers* atau antagonis reseptor H₂ (*H₂-receptor antagonists*, H₂RAs)]. Nama obat dari golongan tersebut beserta dosisnya diberikan pada tabel 1. Algoritme penatalaksanaan GERD diberikan pada gambar 2.

Penghambat Pompa Proton dan Antagonis Reseptor H₂

Obat-obat dari golongan penghambat pompa proton bekerja dengan cara memblok pompa proton (H⁺,K⁺-ATPase) yang terdapat di membran sel parietal lambung sehingga menghambat sekresi asam lambung oleh sel parietal secara *irreversibel*. Penghambat pompa proton merupakan *prodrug* yang tidak stabil dalam suasana asam. Setelah diabsorpsi dari usus, golongan ini dimetabolisme menjadi bentuk aktifnya yang berikatan dengan pompa proton. Sementara itu, obat-obat dari golongan antagonis reseptor H₂ bekerja dengan cara memblok reseptor histamin di membran sel parietal lambung. Selain hormon gastrin dan asetilkolin, histamin adalah salah satu senyawa yang menstimulasi H⁺,K⁺-ATPase untuk mensekresi asam lambung.¹²

Satu kajian sistematis yang membandingkan efektivitas antara PPIs dan H₂RAs pada pasien dengan ENRD (4 penelitian acak terkontrol) membuktikan bahwa PPIs lebih efektif dalam mencapai remisi gejala *heartburn* dibandingkan dengan H₂RAs (RR 0,78; 95%CI 0,74-0,97). PPIs dan H₂RAs yang digunakan dalam penelitian ini antara lain: pantoprazole 40 mg/hari vs nizatidine 150 mg 2 kali sehari, omeprazole 20 mg/hari vs cimetidine 400 mg 4 kali sehari, omeprazole 20 mg/hari vs famotidine 20 mg 2 kali sehari, serta omeprazole 10 mg/hari dan omeprazole 20 mg/hari vs ranitidine 150 mg 2 kali sehari. Semua intervensi tersebut diberikan selama 4 minggu. Remisi gejala *heartburn* pada kajian ini didefinisikan sebagai mengalami gejala *heartburn* ringan tidak lebih dari satu hari per minggu. PPIs juga terbukti lebih baik daripada H₂RAs dalam memperbaiki keseluruhan gejala *heartburn* (2 penelitian, RR 0,82; 95%CI 0,73-0,93). PPIs dan H₂RAs yang diteliti dalam hal ini adalah 1) omeprazole 20 mg/hari vs famotidine 20 mg 2 kali sehari, dan 2) lansoprazole 15 mg/hari, lansoprazole 30 mg/hari vs ranitidine 150 mg 2 kali sehari.¹³

PPIs juga terbukti lebih superior dibandingkan H₂RAs dalam menyembuhkan esofagitis (meta-analisis, 16 penelitian acak terkontrol, n = 2132 pasien, RR 0,57; 95%CI 0,52-0,63). Proporsi pasien yang mengalami kesembuhan esofagitis adalah 39% (*number needed to treat*, NNT = 6) menggunakan H₂RAs dan 76% (NNT = 2) menggunakan PPIs. Memperpanjang durasi penggunaan PPIs menjadi 2 bulan meningkatkan proporsi kesembuhan sebesar 14%.⁷ Superioritas PPIs terhadap H₂RAs, sukralfat dan plasebo juga tampak pada seluruh derajat esofagitis erosif.⁴

Suatu kajian sistematis (32 penelitian) tidak menemukan bukti yang cukup untuk mendukung superioritas jenis PPI yang satu dengan yang lain dalam pengobatan GERD dan *peptic ulcer*.¹⁴ Semua sediaan PPIs

delayed release harus diberikan 30-60 menit sebelum makan untuk memaksimalkan pengendalian pH lambung. Pemberian pada malam sebelum tidur kurang efektif. Terapi PPIs dimulai dengan dosis sekali sehari, sebelum makan pertama pada hari itu. Bila dosis sekali sehari kurang memberikan respon perbaikan gejala, waktu pemberian dosis dapat disesuaikan dan/atau dosis PPIs dapat dipertimbangkan untuk dinaikkan menjadi 2 kali sehari pada pasien yang mengalami gejala pada malam hari, mempunyai jadwal yang tidak teratur, dan/atau mengalami gangguan tidur. Penggantian ke jenis PPIs yang berbeda juga dapat dipertimbangkan, namun perlu diingat bahwa bukti penelitian untuk hal ini masih terbatas.⁴ Bila pasien tidak merespon PPIs, H₂RAs atau prokinetik dapat dicoba untuk digunakan meskipun penelitian membuktikan bahwa PPIs lebih efektif dibandingkan keduanya. Hal ini karena ada pasien yang secara individual dapat respon terhadap H₂RAs atau prokinetik.⁷

Prokinetik

Obat-obat prokinetik, dalam hal ini metoclopramide, bekerja dengan meningkatkan kekuatan sfingter esofagus bagian bawah, peristaltis esofagus, dan mempercepat pengosongan lambung.⁴ Kajian sistematis yang membandingkan PPIs dan prokinetik (1 penelitian acak terkontrol, n = 423 orang) menunjukkan superioritas PPIs dalam mencapai remisi gejala *heartburn*

Tabel 1. Penghambat Pompa Proton dan Antagonis Reseptor H₂¹¹

Golongan Penghambat Pompa Proton (PPIs)	Low Dose	Full Dose	Double Dose
• Esomeprazole	-	20 mg sekali sehari	40 mg sekali sehari
• Lansoprazole	15 mg sekali sehari	30 mg sekali sehari	30 mg 2 kali sehari
• Omeprazole	10 mg sekali sehari	20 mg sekali sehari	40 mg sekali sehari
• Pantoprazole	20 mg sekali sehari	40 mg sekali sehari	40 mg 2 kali sehari
• Rabeprazole	10 mg sekali sehari	20 mg sekali sehari	20 mg 2 kali sehari
Golongan Antagonis Reseptor H ₂ (H ₂ RAs)	Dosis Lazim	Dosis pada Malam (sebagai tambahan PPIs)	
• Famotidine	20-40 mg 2 kali sehari	-	
• Ranitidine	150 mg 2 kali sehari	150 mg	



Keterangan:
Review: Pasien GERD kronis perlu di-review minimum setahun sekali untuk mendiskusikan gejala dan obat-obat yang digunakan. Sebagian kecil pasien tetap mengalami gejala meskipun sudah diterapi dengan PPIs. Pilihan terapinya: menggunakan *double dose* PPIs, menambahkan H₂RAs pada malam hari sebelum tidur, dan memperpanjang durasi pengobatan.
Self care: antasida bila perlu untuk mengurangi gejala dengan cepat, penatalaksanaan nonfarmakologi (menurunkan berat badan, dsb.), menghindari faktor-faktor yang diketahui memicu terjadinya refluks.

Gambar 2. Algoritme Penatalaksanaan GERD⁷

pada pasien ENRD (RR 0,72, 95%CI 0,56-0,92). PPI yang digunakan adalah omeprazole 10 mg/hari dan 20 mg/hari dibandingkan dengan cisapride 10 mg 4 kali sehari dengan lama pengobatan 4 minggu. Kajian sistematis ini juga menunjukkan tidak ada perbedaan antara H₂RAs dan prokinetik dalam menghilangkan gejala harian pada pasien ENRD (1 penelitian, n = 50 orang, RR 0,83; 95%CI 0,3-2,29). Obat yang diteliti adalah simetidin 300 mg vs metoclopramide 10 mg, masing-masing diberikan 4 kali sehari selama 8 minggu.¹³ Kombinasi H₂RAs-metoclopramide tidak lebih efektif dibandingkan pemberian H₂RAs atau metoclopramide tunggal.⁴

Penggunaan metoclopramide dibatasi oleh efek samping seperti mengantuk, agitasi, iritabilitas, depresi, reaksi distonik, dan *tardive dyskinesia* pada <1% pasien. Sebenarnya, bila pasien tidak sedang mengalami gastroparesis, penggunaan metoclopramide pada GERD tidak jelas manfaatnya. Untuk pasien yang memang respon terhadap metoclopramide, obat prokinetik lainnya seperti domperidone dapat digunakan. Efikasi domperidone setara dengan metoclopramide dalam mengosongkan lambung, tetapi penelitiannya pada kasus GERD masih sangat kurang. Pemantauan perpanjangan interval QT pada elektrokardiogram perlu dilakukan karena adanya risiko kecil terjadi ventrikel aritmia dan *sudden cardiac death*.⁴

Terapi Pemeliharaan

Tanpa terapi pemeliharaan, risiko kekambuhan diperkirakan 60-80% dalam satu tahun. Berdasarkan penelitian, terapi yang paling efektif mencegah kekambuhan adalah PPIs *full dose*, diikuti oleh PPIs *low dose*, dan terakhir H₂RAs.⁷ Terapi pemeliharaan diberikan kepada pasien GERD

yang tetap mengalami gejala setelah PPIs dihentikan dan kepada pasien yang mengalami komplikasi, termasuk esofagitis erosif dan esofagus Barret. Terapi pemeliharaan PPIs diberikan dalam dosis terkecil yang masih efektif, termasuk diberikan sesuai permintaan/kebutuhan (*on demand*) atau terapi *intermittent*.⁴ Sebagai contoh, suatu penelitian menunjukkan lebih banyak proporsi pasien NERD yang mencapai remisi pada bulan ke-6 di kelompok yang menggunakan omeprazole 20 mg sekali sehari ketika timbul gejala (*on demand*) dibandingkan dengan kelompok plasebo [83% (95%CI 77-89%) vs 56% (95%CI 46-64%), p<0,01].¹⁵

Penutup

Dengan penatalaksanaan yang tepat, pasien GERD dapat mempunyai kualitas hidup yang baik. Penatalaksanaan GERD bersifat individual sesuai dengan kondisi pasien. Secara umum, lini pertama pengobatan gejala akut GERD adalah golongan penghambat pompa proton. Pasien yang mengalami kekambuhan setelah pengobatan dihentikan atau pasien dengan esofagitis erosif perlu mendapatkan terapi pemeliharaan sesuai kebutuhan (*on demand*).

Ditulis oleh:

Sylvi Irawati, M. Farm-Klin., Apt.

Kepustakaan

1. Tack J, Becher A, Mulligan C, Johnson A. Systematic review: the burden of disruptive gastro-oesophageal reflux disease in health-related quality of life. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(11):1257-66.
2. Williams DB, Schade RR. Gastroesophageal reflux disease. In: Dipro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, editors. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 7ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2008. p. 555.
3. Digestive Health Foundation. *Gastro-oesophageal reflux disease in adults*. 5th ed. Victoria: Gastroenterological Society of Australia; 2011.

4. Katz Olm Gersib LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:308-28.
5. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2008;135:1383-91.
6. DeVault KR, O Castell D. Updated guidelines for the diagnosis dan treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:190-200.
7. Newcastle Guideline Development and Research Unit. *Dyspepsia: management of dyspepsia in adults in primary care*. London: National Institute for Clinical Excellence; 2004.
8. Tytgat GN, McColl K, Tack J, Holtmann G, Hunt RH, Malfertheiner P, et al. New algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:249-56.
9. Kaltenbach T, Crockett S, Gerson B. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med.* 2006;166:965-71.
10. Festi D, Scailoi E, Baldi F, Vestito A, Pasqui F, Di Biase AR, et al. Body weight, lifestyle, dietary habits and gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol.* 2009; 15(14):1690-701.
11. Clinical Knowledge Summaries. *Dyspepsia – proven gastro-oesophageal reflux disease* [Internet]. 2008 Jun [cited 2010 Nov 2]. Available from: <http://www.cks.nhs.uk>.
12. Brenner GM, Stevens CW. *Pharmacology 2nd ed.* Philadelphia: Elsevier Inc.; 2006.
13. van Pinxteren B, Sigterman KE, Bonis P, Lau J, Numans ME. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H₂-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database of Systematic Review* 2010, Issue 11. Art. No.: CD002095. DOI: 10.1002/14651858.CD002095.pub4.
14. Vakil N, Fennerty MB. Systematic review: direct comparative trials of the efficacy of proton pump inhibitors in the management of gastro-oesophageal reflux disease and peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol and Ther.* 2003;18(6):559-68.
15. Lind T, Havelund T, Lundell L, Glise H, Lauritsen K, Pedersen SA, et al. On demand therapy with omeprazole for the long-term management of patients with heartburn without oesophagitis—a placebo-controlled randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13(7):907-14.

Sambungan dari hal 5.....

menyebabkan terjadinya perubahan pada dinding esofagus seperti inflamasi, ulkus, peradangan, jaringan parut dengan obstruksi. Kondisi pre-kanker yang dinamakan esofagus Barret juga dapat terjadi, sehingga jika penderita mengeluhkan adanya rasa seperti terbakar di dada yang terus menerus dan merasakan adanya refluks harus segera berkonsultasi dengan dokter.

Setelah mendapatkan terapi yang efektif untuk GERD, seperti obat-obatan yang harus diresepkan dan terapi lain yang tersedia saat ini, penderita dapat bebas dari gejala, komplikasi dapat dihindari dan dapat mengembalikan kualitas kehidupan yang terganggu.

Kepustakaan

1. Richter JE. Gastroesophageal reflux disease and its complications. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. P. 905-36.
2. Goyal RK. Diseases of the esophagus. In: Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. New York: Mc Graw Hill companies; 2008. P. 1847-55.
3. Zerbib F, Simon M. Novel therapeutics for gastro-oesophageal reflux symptoms. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2012;5(5):533-41.
4. Johnson DA. New Guidelines on GERD [Internet]. 2013 May. Available at: http://gastroenterology.jwatch.org/issue_pdf/JG1305.pdf.
5. Pluta RM, Perazza GD, Golub RM. Gastroesophageal reflux disease. *JAMA.* 2011;305(19):2024.

6. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:308-28.
7. Fock KM, Poh CH. Gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol.* 2010;45:808-15.
8. American College of Gastroenterology. *Understanding GERD*. Cited 2013 May. Available at: <http://s3.gi.org/patients/pdfs/UnderstandGERD.pdf>.
9. Board of trustees of University of Illinois. *The GERD diet (gastroesophageal reflux disease)*. 2008 Apr [cited 2013 May]. Available at: http://www.mckinley.illinois.edu/handouts/pdfs/gerd_diet.pdf.
10. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2008;135(4):1383-91.