

# Efek *Smoking Cessation* Terhadap Perbaikan Gejala Penyakit *Gastroesophageal Reflux* : Telaah Sistematis

Ahmad Sabiq Shalih<sup>1\*</sup>, Eti Poncorini Pamungkasari<sup>2</sup>, Vitri Widyaningsih<sup>2</sup>

1. Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta

2. Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta

Korespondensi : [ahmadsabiq@student.uns.ac.id](mailto:ahmadsabiq@student.uns.ac.id)

## ABSTRAK

**Pendahuluan:** Merokok merupakan salah satu faktor risiko yang memicu *Gastroesophageal reflux disease* (GERD). Berhenti merokok dianjurkan para klinisi untuk pasien perokok dengan GERD sebagai terapi modifikasi gaya hidup disamping terapi farmakologis. Namun, sejauh ini belum ada tinjauan sistematis yang mengevaluasi efek berhenti merokok terhadap gejala GERD. Oleh karena itu, tinjauan sistematis ini bertujuan untuk mensintesis dan mengevaluasi bukti mengenai efektivitas berhenti merokok dalam memperbaiki gejala GERD dan kualitas hidup penderita.

**Metode:** Penelitian ini merupakan tinjauan sistematis mengenai berhenti merokok dan perbaikan gejala GERD, dengan menggunakan data sekunder dari jurnal yang dipublikasikan hingga 3 Mei 2024 pada *database* PubMed, *ScienceDirect*, dan *Cochrane library*. Hasil yang dikumpulkan meliputi penilaian GERD dengan membandingkan antara perokok dan mantan perokok, atau sebelum dan sesudah berhenti merokok. Risiko bias dinilai menggunakan *Newcastle-Ottawa scale* (NOS), dan sintesis data dilakukan secara deskriptif.

**Hasil:** Dari 573 artikel yang teridentifikasi pencarian, 13 artikel dipilih untuk analisis, yang terdiri dari studi *cohort*, *case-control*, dan *cross-sectional*. Hasil menunjukkan bahwa berhenti merokok secara signifikan mengurangi frekuensi refluks yang diukur dengan *Frequency Scale for the Symptoms of GERD* (FSSG), menurunkan risiko komplikasi GERD, dan meningkatkan kualitas hidup pasien. Durasi berhenti merokok juga ditemukan sebagai faktor penting dalam menurunkan risiko komplikasi, dengan penurunan nilai OR 0.9 setiap tahunnya. Meskipun prevalensi refluks yang ditemukan tidak konsisten, pengendalian faktor risiko lain, seperti indeks massa tubuh (IMT), berperan dalam hasil tersebut.

**Kesimpulan:** Berhenti merokok memiliki efek yang positif terhadap perbaikan gejala GERD dalam hal menurunkan frekuensi refluks, menurunkan risiko komplikasi ataupun meningkatkan kualitas hidup.

**Kata Kunci:** berhenti merokok; GERD; faktor risiko; kualitas hidup

## ABSTRACT

**Introduction:** Smoking is one of the risk factors that lead to gastroesophageal reflux disease (GERD). Smoking cessation is recommended by clinicians for smoker patients with GERD as a lifestyle modification therapy in addition to pharmacological therapy. However, no systematic review has so far evaluated the effect of smoking cessation on GERD symptoms. Therefore, this systematic review aims to synthesize and evaluate the evidence on the effectiveness of smoking cessation in improving GERD symptoms and quality of life.

**Methods:** This study was a systematic review of smoking cessation and improvement of GERD symptoms, using secondary data from journals published up to May 3, 2024 in PubMed, ScienceDirect, and Cochrane library databases. Outcomes of interest included assessment of GERD by comparing smokers and ex-smokers, or before and after smoking cessation. Risk of bias was assessed using the Newcastle-Ottawa scale (NOS), and data synthesis was performed descriptively.

**Results:** Of the 573 articles identified, 13 articles were selected for analysis, including cohort, case-control, and cross-sectional studies. Results found that smoking cessation significantly reduced reflux frequency as measured by the Frequency Scale for the Symptoms of GERD (FSSG), decreased the risk of GERD complications, and improved patients' quality of life. The duration of smoking cessation was also identified as an important factor in reducing the risk of complications, with a decrease in OR value of 0.9 per year. Although inconsistent reflux prevalence was found, controlling for other risk factors, such as body mass index (BMI), contributed to these results.

**Conclusion:** *Smoking cessation has a positive effect on improving GERD symptoms in terms of reducing reflux frequency, lowering the risk of complications or improving quality of life.*

**Keywords:** *smoking cessation; GERD; risk factors; quality of life*

---

## PENDAHULUAN

*Gastroesophageal reflux disease* (GERD) adalah gangguan pencernaan kronis yang ditandai dengan naiknya isi lambung yang bersifat asam ke kerongkongan sehingga menimbulkan gejala atau komplikasi yang mengganggu (Clarrett and Hachem, 2018). GERD menjadi isu kesehatan global yang penting karena berkaitan dengan penurunan kualitas hidup dan tingkat morbiditas yang tinggi. GERD merupakan penyakit global yang umum dengan lebih dari 5,6 juta kunjungan ke dokter setiap tahunnya. Sekitar 10 - 20% orang dewasa di negara-negara Barat dan hampir 5% dari populasi di Asia mengalami gejala GERD setidaknya seminggu sekali (Young *et al.*, 2020).

Etiologi dari GERD berkaitan dengan faktor kelainan motorik seperti dismotilitas esofagus, penurunan tonus pada sfingter esofagus bagian bawah, faktor anatomi seperti hernia hiatus dan peningkatan tekanan intraabdominal pada obesitas dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya GERD (Shaqrان *et al.*, 2023). Beberapa faktor risiko eksternal seperti merokok, konsumsi alkohol, dan obat-obatan yang mengandung *calcium channel blockers*, *anticholinergics* dan *nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs)* juga dikaitkan dengan prevalensi GERD yang tinggi.

Merokok diketahui dapat menurunkan tekanan sfingter esofagus bagian bawah (LES) yang mengakibatkan gangguan fungsi penghalang dan peningkatan refluks asam. Selain itu, nikotin disebutkan dapat meningkatkan produksi asam di lambung yang selanjutnya berkontribusi terhadap refluks asam (Almourgi *et al.*, 2022). Merokok terbukti mengganggu motilitas esofagus yang menyebabkan penundaan pembersihan esofagus dari paparan asam yang berkepanjangan (Takahashi *et al.*, 2021). Merokok juga dapat mengurangi sekresi bikarbonat air liur yang berfungsi menetralkan keasaman isi lambung dan juga meningkatkan risiko adenokarsinoma esofagus (Ness-Jensen *et al.*, 2014).

Mengingat potensi dampak merokok terhadap GERD, berhenti merokok menjadi aspek penting dalam manajemen GERD sebagai salah satu terapi modifikasi gaya hidup yang direkomendasikan oleh para klinisi selain dari terapi farmakologis (Katz *et al.*, 2022). Namun, sejauh ini belum ada tinjauan sistematis yang mengevaluasi efek berhenti merokok terhadap gejala GERD. Oleh karena itu, tujuan dari tinjauan sistematis ini adalah untuk mengumpulkan literatur yang tersedia dan memberikan analisis tentang pengaruh antara berhenti merokok dan gejala GERD.

## METODE

Penelitian ini merupakan telaah sistematis. Penelitian ini menggunakan data sekunder dari jurnal yang dikumpulkan dari *database* PubMed, *ScienceDirect*, dan *Cochrane library*. Studi yang diterbitkan hingga 3 Mei 2024, diambil dan dinilai untuk dimasukkan dalam telaah ini. Studi tambahan juga dicari melalui pencarian referensi dan kutipan studi dari artikel yang relevan. Strategi pencarian dibuat secara spesifik untuk setiap basis data dengan didasarkan pada poin-poin penting "*Smoking Cessation*" dan "*Gastroesophageal Reflux Disease*" (Lampiran 1). Seleksi artikel mengikuti alur diagram PRISMA.

### Kriteria Kelayakan

Uji coba terkontrol secara acak (RCT) dan studi observasional yang mencakup pasien dewasa berusia 18 tahun ke atas dengan data yang membandingkan efek antara perokok dan mantan perokok terhadap GERD; dan menggunakan bahasa Inggris; memenuhi syarat untuk diikutsertakan. Telaah

sistematis ini mengecualikan artikel *review*, seri kasus, laporan kasus, penelitian *in vitro* dan penelitian pada hewan serta penelitian yang tidak memasukkan mantan perokok dalam analisis.

### **Ekstraksi Data**

Hal-hal berikut diekstraksi dari artikel yang memenuhi kriteria inklusi: penulis, tahun, negara, desain penelitian, ukuran sampel, ukuran paparan (status merokok), ukuran hasil (perubahan gejala GERD), hasil dan kesimpulan.

### **Definisi Operasional Variabel**

Hasil yang diminati berupa hasil pengobatan GERD yang bersifat subjektif dan objektif. Penilaian subjektif dapat berupa evaluasi gejala nyeri ulu hati, tingkat kepuasan pasien yang diukur dengan skala *Likert 5 poin* (Gorczyca *et al.*, 2019), penilaian kualitas hidup yang melibatkan skor HRQL dan QOLRAD, atau penilaian QOL global dan juga risiko komplikasi yang mungkin (Hancerlioglu *et al.*, 2019). Sementara itu, hasil obyektif pengobatan meliputi pemeriksaan skor *Johnson-DeMeester*, waktu paparan asam esofagus dan tekanan LES rata-rata.

Intervensi yang dilakukan adalah berhenti merokok, yaitu berhentinya dari perilaku merokok tembakau atau produk alternatifnya. Dalam penelitian ini akan memasukkan semua jenis dari definisi merokok yang dilaporkan, baik itu berupa laporan diri, *bio-validasi* atau *abstinence rate* (Piper *et al.*, 2020). Tidak ada batas waktu minimal berhenti merokok yang ditentukan.

### **Penilaian Risiko Bias**

Dalam telaah sistematis ini penilaian risiko bias dilakukan oleh peneliti dengan menggunakan skala *Jadad* untuk penelitian RCT dan *Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale (NOS)* untuk penelitian observational.

### **Sintesis Data**

Artikel penelitian yang telah memenuhi kriteria inklusi pada tinjauan sistematis ini akan difokuskan pada pengaruh *smoking cessation* terhadap perbaikan gejala GERD atau peningkatan kualitas hidup penderita serta perbandingan dengan individu yang tetap merokok. Sintesis data akan dilakukan dengan metode analisis secara deskriptif tanpa meta-analisis.

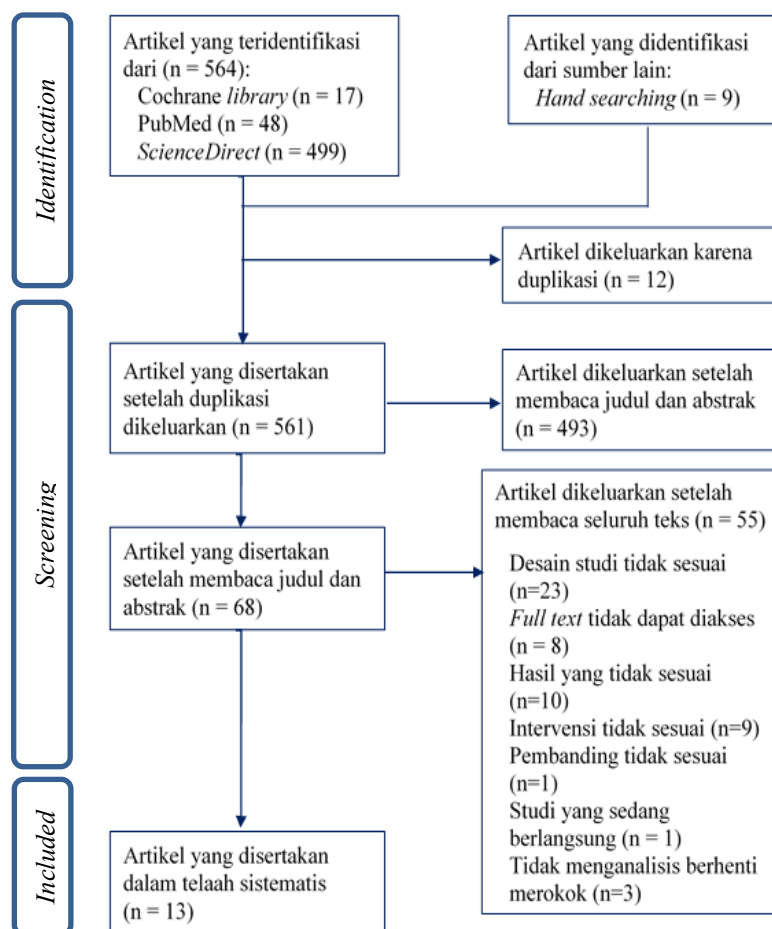
## **HASIL**

Dari total 573 makalah yang diidentifikasi dari *database* elektronik dan pencarian langsung, 12 artikel dikeluarkan karena duplikasi. Pada tahap kedua, 493 artikel dikeluarkan setelah peninjauan judul atau abstrak. Pada tahap selanjutnya, 68 artikel dibaca secara lengkap. Setelah evaluasi artikel lengkap, 23 artikel dikeluarkan karena desain studi yang tidak sesuai, 8 artikel tidak dapat diakses secara full text, 1 artikel merupakan studi yang sedang berlangsung, 3 artikel dikeluarkan karena tidak menganalisis berhenti merokok, dan 20 artikel dikeluarkan karena PICO yang tidak sesuai. Sehingga tersisa 13 artikel yang dimasukkan ke dalam telaah sistematis ini (Gambar 1). Hanya studi observasional yang disertakan karena tidak ada studi RCT yang ditemukan.

### **Studi yang Disertakan**

#### **Artikel Berdesain *Cohort***

Di antara 13 jurnal observasi yang disertakan, 7 di antaranya merupakan penelitian *cohort*. Karakteristik 7 jurnal tersebut dapat dilihat pada Tabel 1. Secara keseluruhan, 33,040 individu diikuti selama periode waktu antara 24 jam hingga 15 tahun. Jenis kelamin untuk 5 jurnal terdiri dari 1350 (38.1%) perempuan dan 2125 (61.9%) laki-laki, sedangkan pada 2 jurnal lainnya, tidak menyebutkan karakteristik jenis kelamin partisipan awal secara keseluruhan.



Gambar 1. Alur penyaringan artikel

Perilaku merokok ditentukan menggunakan kuesioner yang dilaporkan sendiri, kepatuhan terhadap intervensi *smoking cessation* yang diukur dengan tes nafas karbon monoksida, atau catatan harian partisipan. Untuk kategori hasil yang ditemukan berupa frekuensi gejala refluks (diukur dengan kuesioner atau pemantauan pH esofagus <4), kasus GERD baru, ataupun progresifitas kasus *Barrett's Esophagus* (BE) menjadi *High-Grade Dysplasia* yang merupakan komplikasi dari GERD.

### Artikel Berdesain *Case-control*

Tiga penelitian (Kubo *et al.*, 2009; Smith *et al.*, 2009; Filiberti *et al.*, 2015) dengan desain *case-control* dimasukkan dalam telaah sistematis ini. Karakteristik 3 jurnal tersebut dapat dilihat pada Tabel 2. Sebanyak 3723 individu yang terdiri dari 2160 (58.1%) laki-laki dan 1563 (41.9%) perempuan disertakan.

Penilaian status merokok didapatkan dari kuesioner mandiri yang diisi partisipan atau melalui wawancara. Untuk hasil yang dimasukkan dalam telaah sistematis ini adalah kemungkinan komplikasi GERD berupa risiko BE atau *esophagitis* (E) pada mantan perokok dibandingkan dengan perokok saat ini.

### Artikel Berdesain *Cross-sectional*

Tiga dari tiga belas jurnal inklusi merupakan penelitian *cross-sectional* (Locke *et al.*, 1999; Balasubramanian *et al.*, 2013; Awadalla, 2019). Karakteristik studi dengan desain *cross-sectional* dapat dilihat pada Tabel 3. Sebanyak 5458 individu dengan rentang usia 18 – 74 tahun disertakan, terdiri dari 3076 (56.3%) laki-laki dan 2382 (43.7%) perempuan.

Tabel 1. Karakteristik studi *cohort* yang termasuk dalam tinjauan ini

Penulis (Negara)	Durasi <i>follow up</i>	Karakteristik subjek	Penilaian status merokok	Penilaian hasil	Temuan utama
Coleman <i>et al.</i> , 2012 (Irlandia Utara)	0.5 – 16 tahun	3167 pasien dengan BE (Usia rata-rata 62 tahun; 62.2 % laki-laki) yang terdaftar pada <i>Northern Ireland Barrett's Esophagus Register</i>	Wawancara terstruktur dari catatan kasus rumah sakit Perokok saat ini: Individu yang masih aktif merokok pada waktu diagnosis BE Mantan perokok: Individu yang telah berhenti merokok sebelum diagnosis BE Bukan perokok: Individu yang tidak pernah merokok	Pelacakan kasus <i>High-Grade Dysplasia</i> (HGD) pada <i>Northern Ireland Cancer Registry</i> Hasil: progresifitas BE ke HGD, HR (95% CI)	Jumlah (%) kasus BE yang berprogres ke HGD (n = 117): perokok saat ini: 43 (36.8%) mantan perokok: 30 (25.6%) bukan perokok: 40 (34.2%)  HR (95% CI) perokok saat ini: 2.03 (1.29-3.17) mantan perokok: 1.45 (0.89-2.37)
Hallan <i>et al.</i> , 2015 (Norwegia)	11 – 12 tahun	29,610 individu pada survei kesehatan HUNT 2 di Nord-Trøndelag, Norwegia	Kuesioner mandiri dari survei kesehatan nasional Perokok saat ini: Partisipan yang menjawab "sesekali" atau "harian" di HUNT3/Mini-Q Berhenti merokok: Partisipan yang berubah dari merokok menjadi tidak merokok dari HUNT2 ke HUNT3/Mini-Q Bukan perokok: Partisipan yang menjawab "tidak pernah" pada kedua survei HUNT2 dan HUNT3/Mini-Q	Kuesioner mandiri mengenai kejadian <i>heartburn</i> dan regurgitasi selama 12 bulan terakhir Hasil: <i>New Onset GERS</i> atau partisipan yang melaporkan tidak memiliki keluhan <i>GERS</i> di HUNT2 dan kemudian melaporkan keluhan parah di HUNT3 atau Mini-Q	Jumlah (%) untuk <i>New Onset GERS</i> : perokok saat ini (n = 3099): 109 (3.5%) berhenti merokok (n = 1585): 94 (5.9%) bukan perokok (n = 6615): 171 (2.6%)  aOR untuk <i>New Onset GERS</i> : berhenti merokok: 1.73 (1.31–2.27) perokok saat ini: 1.29 (1.00–1.67)
Kayali Dinc <i>et al.</i> , 2020 (Turki)	2 bulan	24 partisipan perokok (Usia rata-rata 44.6 tahun; 14 perempuan)	Penilaian terhadap hasil intervensi berhenti merokok selama 2 bulan Berhenti merokok: individu yang berhasil menjalani program berhenti merokok. Semua partisipan berhasil mengikuti program berhenti merokok selama 2 bulan	Kuesioner yang tervalidasi Hasil: nilai <i>Reflux Symptom Indeks</i> (RSI) dan <i>Reflux Finding Score</i> (RFS) sebelum dan sesudah intervensi	Skor RSI mengalami penurunan dari 16.4 ± 10.2 menjadi 7.9 ± 7.1 setelah 2 bulan intervensi Skor RFS mengalami penurunan dari 4.5 ± 2.4 menjadi 0.7 ± 0.99
Kohata <i>et al.</i> , 2016 (Jepang)	1 tahun	191 partisipan (laki-laki 114, perempuan 77)	Kuesioner yang dikirim lewat email 1 tahun setelah program berhenti merokok dengan varenicline selama	Kuesioner yang tervalidasi	Perbaikan GERD kelompok berhasil (43.1%) vs kelompok gagal (18.2%)

Penulis (Negara)	Durasi follow up	Karakteristik subjek	Penilaian status merokok	Penilaian hasil	Temuan utama
			12 minggu Berhenti merokok: individu yang berhasil menjalani terapi varenicline Terus merokok: individu yang gagal menjalani terapi varenicline	Hasil: nilai <i>Frequency Scale for the Symptoms of GERD</i> (FSSG), HRQoL dengan <i>Short Form 8</i> (SF-8)	Kasus GERD baru kelompok berhasil (7.8%) vs kelompok gagal (7.1%) FSSG score (mean $\pm$ SE) kelompok sukses 7.01 $\pm$ 0.58 menjadi 5.64 $\pm$ 0.52 vs kelompok gagal 7.32 $\pm$ 0.87 menjadi 7.04 $\pm$ 0.95 Skor SF8 QoL: (mean $\pm$ SD) <i>Physical component summary</i> (PCS) kelompok sukses 48.46 $\pm$ 7.21 menjadi 49.12 $\pm$ 7.71 vs kelompok gagal 49.27 $\pm$ 7.01 menjadi 49.2 $\pm$ 8.41; <i>Mental component summary</i> (MCS) 47.39 $\pm$ 7.72 menjadi 48.73 $\pm$ 7.44 vs kelompok gagal 46.4 $\pm$ 7 menjadi 46.43 $\pm$ 8.38.
Nakajima <i>et al.</i> , 2011 (Jepang)	12 minggu	33 pasien (Usia rata-rata 54.8 tahun, laki-laki 22)	Kuesioner mandiri yang divalidasi dengan tes nafas karbon monoksida Berhenti merokok: individu yang berhasil menjalani terapi varenicline 12 minggu. Tidak ada perbandingan dengan kelompok lain, seluruh partisipan mengikuti program berhenti merokok.	Kuesioner yang tervalidasi Hasil: nilai <i>Frequency Scale for the Symptoms of GERD</i> (FSSG), HRQoL dengan SF-8.	Total score of FSSG: (mean $\pm$ SE) 8.6 $\pm$ 1.8 saat baseline menjadi 3.7 $\pm$ 1.2 pada minggu ke -12 Skor SF8 QoL: PCS pada saat baseline 47.3 $\pm$ 5.4 menjadi 50.6 $\pm$ 5.6 pada minggu ke-12; MCS 48.9 $\pm$ 6.6 saat baseline menjadi 50.2 $\pm$ 7.0 pada minggu ke-12.
Ness-Jensen <i>et al.</i> , 2014 (Norwegia)	11 -12 tahun	29610 individu (yang berusia 20 tahun keatas) pada survei kesehatan Nasional di Nord-Trøndelag, Norwegia	Kuesioner mandiri yang diukur pada HUNT 2 dan HUNT 3 Berhenti merokok: Partisipan yang pada survei HUNT 2 melaporkan merokok setiap hari dan pada survei HUNT 3 melaporkan tidak merokok sama sekali atau hanya merokok sesekali.	Kuesioner survei pada HUNT 3 Hasil: Perbaikan GERS yang didefinisikan sebagai perubahan status dari keluhan berat di survei HUNT 2 menjadi tanpa keluhan atau	Perbaikan gejala GERD Berhenti merokok OR 1.78 (CI 95% 1.07 – 2.97) dibandingkan merokok terus-menerus. Individu yang berhenti merokok dikaitkan dengan 1,78 kali kemungkinan perbaikan gejala GERD yang parah jika dibandingkan

Penulis (Negara)	Durasi <i>follow up</i>	Karakteristik subjek	Penilaian status merokok	Penilaian hasil	Temuan utama
Smit <i>et al.</i> , 2001 (Belanda)	24 jam	15 partisipan (Usia rata-rata 41 tahun, 9 laki-laki)	Perokok harian: Mereka yang melaporkan merokok setiap hari di kedua survei. Catatan mandiri terkait periode sedang merokok dan tidak sedang merokok Periode merokok: individu sedang merokok dalam 24 jam Berhenti merokok: individu sedang tidak merokok dalam 24 jam.	keluhan minor di survei HUNT 3/Mini-Q. Pemantauan pH esofagus bagian atas dan bawah dengan dua sensor pH antimonokristalin. Hasil: frekuensi Refluks yang ditunjukkan dengan pH<4 pada esophagus.	dengan individu merokok terus-menerus. median (%) waktu pH<4 pada distal probe (Frekuensi GER) periode merokok: 5.8% berhenti merokok: 2.2%

Tabel 2. Karakteristik studi *case-control* yang termasuk dalam tinjauan ini

Penulis	Karakteristik subjek	Penilaian status merokok	Penilaian hasil	Temuan utama
Filiberti <i>et al.</i> , 2015 (Itali)	1420 pasien yang dirujuk untuk endoskopi di 12 unit endoskopi di Itali (terbagi 3 kelompok:kelompok BE 339; kelompok <i>esophagitis</i> /E 462; dan kelompok kontrol (GERD negatif dan positif) 619)	Kuesioner mandiri saat pemeriksaan endoskopi Perokok saat ini: individu yang merokok setidaknya satu rokok per hari selama satu tahun terakhir Mantan perokok: individu yang telah berhenti merokok setidaknya satu tahun sebelum diwawancarai atau mengisi kuesioner. Bukan perokok: individu yang tidak pernah merokok atau yang merokok kurang dari 100 rokok dalam seumur hidup mereka.	Pemeriksaan endoskopi dan histologi untuk BE dan E Hasil: Kejadian BE dan E pada kelompok kontrol yang positif GERD	OR (95% CI) kejadian BE: <i>riwayat merokok &gt; 32 tahun</i> mantan perokok: 2.35 (1.10-5.03) perokok saat ini: 2.38 (1.22-4.65) <i>riwayat merokok &gt; 18 batang rokok/hari</i> mantan perokok: 1.26 (0.69-2.19) perokok saat ini: 1.46 (0.72-2.95) OR (95% CI) kejadian E: <i>riwayat merokok &gt; 32 tahun</i> mantan perokok: 1.23 (0.61-2.49) perokok saat ini: 0.87 (0.46-1.65) <i>riwayat merokok &gt; 18 batang rokok/hari</i> mantan perokok: 1,21 (0.74-1.97) perokok saat ini: 1.07 (0.58-1.96)

Penulis	Karakteristik subjek	Penilaian status merokok	Penilaian hasil	Temuan utama
				OR (95% CI) kejadian BE dan E pada mantan perokok berdasar lama berhenti merokok >20 tahun BE : 1.82 (0.93–3.56) E : 1.47 (0.79–2.74)
Kubo <i>et al.</i> , 2009 (USA)	953 pasien (Usia antara 20 -79 tahun; perempuan 287; IMT rata-rata 29.5 kg/m <sup>2</sup> ) kasus BE 320 kasus GERD 316 kontrol populasi 317	Kuesioner terukur yang dikelola oleh pewawancara Perokok saat ini: individu yang merokok selama satu bulan sebelum tanggal wawancara Mantan perokok: individu yang telah berhenti merokok kurang dari 10 tahun yang lalu Bukan perokok: individu yang merokok kurang dari 20 bungkus selama hidupnya	Pemeriksaan klinis atau peninjauan catatan endoskopi dan patologi Hasil: kejadian BE pada populasi dengan GERD	OR (95% CI) kejadian BE pada populasi GERD <i>berdasar status merokok</i> bukan perokok: 1 (ref) mantan perokok: 1.21 (0.85-1.73) perokok saat ini: 1.27 (0.80-2.02) <i>berdasar durasi berhenti merokok</i> <5 tahun : 3.79 (0.93-1.54) 5-14.9 tahun : 3.42 (1.24-9.43) 15-24.9 tahun : 0.87 (0.41-1.87)
Smith <i>et al.</i> , 2009 (Australia)	1350 pasien (393 kasus BE, 313 kontrol peradangan, 644 kontrol populasi)	Kuesioner mandiri yang diikuti dengan wawancara melalui telepon oleh perawat Status merokok dinilai berdasarkan pertanyaan: apakah mereka pernah merokok lebih dari 100 batang rokok perokok saat ini, mantan perokok, dan bukan perokok tidak didefinisikan secara spesifik	Pemeriksaan klinis dan histologi Hasil: kejadian BE sederhana dan displastik	Jumlah (%) pasien dengan BE berdasar status merokok BE sederhana (n = 264) perokok saat ini: 44 (17%) OR 2.41 (1.39–4.17) mantan perokok: 129 (49%) OR 2.39 (1.59–3.60) BE displastik (n = 101) perokok saat ini: 24 (24%) OR 4.01 (1.86–8.65) mantan perokok: 56 (56%) OR 2.92 (1.58–5.39)
Awadalla, 2019 (Arab Saudi)	2878 mahasiswa (Usia antara 18 – 36 tahun; laki-laki 47.2%) dari King Khalid University	Kuesioner mandiri Perokok saat ini: Mahasiswa yang saat ini masih aktif merokok	Kuesioner mandiri Hasil: prevalensi GERD	Jumlah (%) prevalensi GERD perokok saat ini (n= 397): 194 (48.9%)

Penulis	Karakteristik subjek	Penilaian status merokok	Penilaian hasil	Temuan utama
		Mantan perokok: Mahasiswa yang sebelumnya merokok tetapi telah berhenti merokok Bukan perokok: Mahasiswa yang tidak pernah merokok sama sekali		mantan perokok (n= 210): 106 (50.5%) bukan perokok (n= 2271): 655 (28.8%)  aOR untuk prevalensi GERD perokok saat ini: 1.71(1.31-2.23) mantan perokok: 1.84 (1.33-2.54)
Balasubramanian <i>et al.</i> , 2013 (USA)	1056 pasien dengan GORD (Usia rata-rata 57.2 tahun; 985 (93.3%) laki-laki; IMT rata-rata 29.6 kg/m <sup>2</sup> ) yang terdaftar di <i>Veterans Affairs Medical Center</i> untuk pemeriksaan endoskopi	Kuesioner yang diisi mandiri Perokok saat ini: individu yang masih merokok atau yang sudah berhenti merokok kurang dari 1 tahun Mantan perokok: individu yang berhenti merokok satu tahun atau lebih Bukan perokok: individu yang tidak merokok	Hasil pemeriksaan biopsi Hasil: Kejadian <i>Barrett's Esophagus</i> (BE)	Jumlah (%) kejadian <i>Barrett's Esophagus</i> (BE) perokok saat ini (n = 353): 63 (17.7%) mantan perokok (n = 474): 79 (16.5%) bukan perokok (n = 229): 12 (5.2%) aOR kejadian BE perokok saat ini: 4.0 (1.9–8.1) mantan perokok: 3.0 (1.5–6.0) OR (95% CI) untuk kejadian BE mantan perokok <10 tahun : 4.08 (1.78 – 9.33) 10-20 tahun : 3.19 (1.34-7.59) >20 tahun : 1.52 (0.62-3.68)
Locke <i>et al.</i> , 1999 (USA)	1524 orang (Usia antara 25 – 74 tahun; perempuan 52%)	Kuesioner mandiri Perokok saat ini: individu yang melaporkan jumlah rokok harian Mantan perokok: individu yang melaporkan riwayat merokok masa lalu Bukan perokok: tidak dijelaskan secara spesifik	Kuesioner mandiri Hasil: Frekuensi gejala refluks	Jumlah (%) individu dengan gejala refluks yang sering perokok saat ini (n = 232): 54 (23%) mantan perokok (n = 434): 100 (23%) bukan perokok (n = 847): 143 (17%) aOR gejala refluks yang sering perokok saat ini: 1.3 (0.8–2.1) mantan perokok: 1.6 (1.1–2.3)

Penilaian status merokok menggunakan kuesioner yang diisi mandiri. Sedangkan hasil yang dinilai berupa: prevalensi GERD, kejadian BE pada pasien GERD, atau frekuensi gejala GERD dengan faktor risiko merokok saat ini ataupun merokok di masa lalu.

### Penilaian Risiko Bias

#### Artikel Berdesain *Cohort*

Penilaian risiko bias pada studi *cohort* dievaluasi oleh peneliti dengan menggunakan skala NOS (Tabel 4). Dari 7 studi *cohort* yang disertakan, tidak ada studi yang dianggap memiliki risiko bias yang tinggi. Empat jurnal (57,2 %) memiliki risiko bias rendah, dan 3 lainnya memiliki risiko bias sedang.

#### Artikel Berdesain *Case-control*

Risiko bias dari studi *case-control* ditunjukkan pada Tabel 5. Keseluruhan jurnal yang termasuk *case-control* dinilai memiliki risiko bias yang rendah.

#### Artikel Berdesain *Cross-sectional*

Penilaian risiko bias untuk studi ini menggunakan skala NOS yang sudah dimodifikasi untuk penelitian berdesain *cross-sectional* (Modesti *et al.*, 2016). Menurut penilaian oleh peneliti, keseluruhan studi menunjukkan risiko bias yang rendah (Tabel 6).

### Sintesis Data

#### Prevalensi GERD

Prevalensi GERD diukur dalam empat artikel dengan populasi total 5.957 orang. Dari 3.728 perokok, 9,58% melaporkan GERD, sementara 13,46% dari 2.229 mantan perokok juga mengalami hal serupa. Dua studi *cross-sectional* (Awadalla, 2019; Locke *et al.*, 1999) menunjukkan bahwa perokok dan mantan perokok memiliki risiko lebih tinggi untuk GERD dibandingkan non-perokok, dengan mantan perokok memiliki odds ratio (OR) lebih tinggi untuk GERD dibandingkan perokok aktif.

Penelitian *cohort longitudinal* oleh Hallan *et al.* (2015) mendukung temuan ini, di mana mantan perokok (OR 1,73, 95%CI 1,31-2,27) memiliki risiko lebih tinggi untuk GERD baru dibandingkan perokok (OR 1,29, 95%CI 1,00-1,67), dengan catatan bahwa mantan perokok cenderung mengalami peningkatan indeks massa tubuh (IMT). Sementara itu, studi oleh Kohata *et al.* (2016) menunjukkan bahwa mereka yang berhasil berhenti merokok melalui terapi varenicline mengalami perbaikan GERD lebih besar (43,1%) dibandingkan mereka yang gagal berhenti (18,2%).

Tabel 4. Penilaian risiko bias penelitian berdesain *cohort*

Studi	Seleksi (maks. 4)	Komparabilitas (maks. 2)	Hasil (maks. 3)	Total (maks. 9)
Coleman <i>et al.</i> , 2012	4	1	3	8
Hallan <i>et al.</i> , 2015	4	2	2	8
Kayali-Dinc <i>et al.</i> , 2020	4		1	5
Kohata <i>et al.</i> , 2016	3	2	2	7
Nakajima <i>et al.</i> , 2011	4		2	6
Ness-Jensen <i>et al.</i> , 2014	4	2	2	8
Smit <i>et al.</i> , 2001	3		2	5

Tabel 5. Penilaian risiko bias penelitian berdesain *case-control*

Studi	Seleksi (maks. 4)	Komparabilitas (maks. 2)	Paparan (maks. 3)	Total (maks. 9)
Filiberti <i>et al.</i> , 2015	3	2	3	8
Kubo <i>et al.</i> , 2009	4	2	3	9
Smith <i>et al.</i> , 2009	4	2	2	8

Tabel 6. Penilaian risiko bias penelitian berdesain *cross-sectional*

Studi	Seleksi (maks. 5)	Komparabilitas (maks. 2)	Hasil (maks. 3)	Total (maks.10)
Awadalla <i>et al.</i> , 2019	5	1	2	8
Balasubramanian <i>et al.</i> , 2013	4	2	3	9
Locke <i>et al.</i> , 1999	5	2	2	9

### Frekuensi Refluks

Frekuensi refluks diukur menggunakan skala FSSG dalam dua studi *cohort* (Nakajima *et al.*, 2011; Kohata *et al.*, 2016), yang keduanya menunjukkan penurunan signifikan setelah program berhenti merokok dengan varenicline atau *nicotine patch*. Studi Nakajima *et al.* (2011) mencatat penurunan nilai FSSG sebesar 56,9%, dari  $8,6 \pm 1,8$  pada baseline menjadi  $3,7 \pm 1,2$  pada minggu ke-12. Kohata *et al.* (2016) juga melaporkan penurunan FSSG lebih besar pada kelompok yang berhasil dalam terapi varenicline (19,5%) dibandingkan kelompok yang gagal (3,8%).

Penelitian Smit *et al.* (2001) mengukur frekuensi refluks dengan parameter % waktu pH<4 pada esofagus, menemukan bahwa persentase waktu pH<4 lebih tinggi selama merokok (5,8%) dibandingkan saat tidak merokok (2,2%). Hasil serupa juga ditemukan pada esofagus atas. Dalam studi lain, Kayalı-Dinc *et al.* (2020) melaporkan penurunan signifikan dalam RSI dan RFS setelah partisipan berhenti merokok selama dua bulan (51,8% dan 84,4%).

### Risiko Komplikasi GERD

Lima studi membandingkan mantan perokok dan perokok saat ini terkait komplikasi GERD (Coleman *et al.*, 2012; Filiberti *et al.*, 2015; Kubo *et al.*, 2009; Smith *et al.*, 2009; Balasubramanian *et al.*, 2013). Secara keseluruhan, analisis menunjukkan bahwa mantan perokok memiliki risiko lebih rendah untuk *Barrett's Esophagus* (BE) dan komplikasinya dibandingkan dengan perokok saat ini. Berhenti merokok terbukti berkaitan dengan penurunan risiko BE dan komplikasi GERD lainnya. Penelitian oleh Balasubramanian *et al.* (2013) mencatat bahwa durasi berhenti merokok setiap tahunnya menurunkan risiko BE dengan OR(95% CI) 0,95 (0,92–0,98) p = 0,01.

### Kualitas Hidup Penderita

Dua studi *cohort* prospektif yang melibatkan 224 pasien GERD menilai kualitas hidup menggunakan kuesioner *SF-8*, yang mengukur aspek fisik dan mental (Tabel 7). Studi-studi ini melibatkan intervensi berhenti merokok dengan varenicline atau *nicotine patch*. Hasilnya menunjukkan peningkatan rata-rata pada aspek mental (2,7%) dan fisik (2%) setelah berhenti merokok. Sebaliknya, pasien yang gagal berhenti merokok tidak mengalami perubahan signifikan dalam kualitas hidup mereka.

Tabel 7. Penelitian dengan data nilai kualitas hidup pasien GERD

Studi ( <i>follow up</i> )	Skor SF-8QoL	
	<i>Baseline</i>	<i>Follow up</i>
Kohata <i>et al.</i> , 2016 (1 tahun)	Kelompok berhasil berhenti merokok	Kelompok berhasil berhenti merokok
	PCS 48.46 ± 7.21	PCS 49.12 ± 7.71
	MCS 47.39 ± 7	MCS 48.73 ± 7
	Kelompok gagal	Kelompok gagal
	PCS 49.27 ± 7.01	PCS 49.2 ± 8.41
	MCS 46.4 ± 7	MCS 46.43 ± 8
Nakajima <i>et al.</i> , 2011 (12 minggu)	PCS 47.3 ± 5.4	PCS 50.6 ± 5.6
	MCS 48.9 ± 6.6	MCS 50.2 ± 7

## PEMBAHASAN

Tujuan dari telaah sistematis ini adalah untuk merangkum bukti apakah berhenti merokok dapat mengurangi risiko GERD beserta komplikasinya atau memperbaiki gejala yang ada. Hasil telaah ini menunjukkan bahwa berhenti merokok memiliki dampak positif terhadap GERD, termasuk penurunan prevalensi penyakit, pengurangan frekuensi gejala, peningkatan kualitas hidup pasien, serta penurunan risiko komplikasi terkait.

Pada studi Kohata *et al.*, (2016), penurunan prevalensi GERD ditemukan lebih besar pada kelompok yang berhasil berhenti merokok dibandingkan dengan kelompok yang gagal menjalani terapi. Lima puluh lima pasien yang melaporkan GERD awal pada kelompok berhasil, 22 (43.1%) diantaranya melaporkan tidak mengalami GERD pada 1 tahun setelah terapi berhenti merokok 12 minggu. Sedangkan pada kelompok gagal hanya 18.2% yang melaporkan perbaikan. Hal tersebut menunjukkan bahwa mantan perokok atau mereka yang berhenti merokok memiliki dampak positif terhadap perbaikan GERD.

Temuan yang menarik adalah bahwa mantan perokok memiliki risiko GERD yang lebih tinggi dibandingkan dengan perokok aktif dalam beberapa studi *cross-sectional* yang dimasukkan dalam telaah sistematis ini (Locke *et al.*, 1999; Awadalla, 2019). Hal ini bertentangan dengan studi *cohort* sebelumnya bahwa berhenti merokok akan mengurangi prevalensi GERD. Alasan yang mungkin untuk hasil tersebut adalah keterbatasan dalam desain studi *cross-sectional* itu sendiri, terutama pengambilan data hanya pada satu waktu sehingga tidak dapat mengontrol perubahan indikator seiring waktu. Faktor seperti peningkatan IMT setelah berhenti merokok yang merupakan faktor risiko kuat untuk GERD atau kapan berhenti merokok dilakukan mungkin berperan. Teori kenaikan IMT setelah berhenti merokok didukung oleh hasil penelitian di Swiss yang menunjukkan orang yang berhenti merokok cenderung mengalami kenaikan IMT rata-rata 0,9 unit dalam 5 tahun walaupun tanpa mengubah pola asupan makan (Patriota *et al.*, 2021). Di sisi lain, nikotin yang terkandung dalam rokok dapat menekan nafsu makan, yang bisa menyebabkan penurunan berat badan. Hal ini terjadi karena pengurangan asupan makanan, peningkatan pengeluaran energi, peningkatan laju metabolisme saat istirahat, serta peningkatan lipolisis dan oksidasi lemak (Mahyoub *et al.*, 2023). Hasil serupa juga ditunjukkan penelitian *cohort* oleh Hallan *et al.*, (2015), yang menyebutkan kelompok mantan perokok memiliki risiko yang lebih tinggi dibandingkan dengan perokok aktif dikarenakan kelompok berhenti merokok cenderung mengalami kenaikan IMT.

Efek dari *smoking cessation* terhadap frekuensi refluks juga menunjukkan pengaruh yang positif berupa penurunan nilai FSSG ataupun persentase waktu pH esofagus <4 lebih sedikit ketika berhenti merokok. Obat-obatan terapi pendukung untuk *smoking cessation* seperti varenicline dan *nicotine patch* dapat membantu proses tersebut. Faktor yang mungkin berkontribusi terhadap penurunan frekuensi refluks adalah perubahan fisiologis yang terjadi ketika pengurangan paparan nikotin dalam

tubuh saat individu berhenti merokok. Beberapa literatur menunjukkan bahwa merokok kronis dapat meningkatkan sekresi asam lambung, menurunkan pH lambung, dan mempengaruhi tekanan LES (Li *et al.*, 2014; Almourgi *et al.*, 2022), yang semuanya merupakan etiologi dari terjadinya refluks, sehingga dengan berhenti merokok dapat mengurangi faktor penyebab terkait. Sebagaimana dalam penelitian lain berhasil menyebutkan bahwa dalam 1 minggu setelah berhenti merokok dapat menurunkan sekresi asam lambung hingga 31,43% (Kadota *et al.*, 2010).

Telaah yang dilakukan terhadap beberapa studi mengindikasikan bahwa mantan perokok memiliki risiko yang lebih rendah untuk *barrett* esofagus dan komplikasi GERD lainnya dibandingkan dengan perokok saat ini. Meskipun nilai OR tidak signifikan, penelitian Balasubramanian *et al.*, (2013), menyebutkan bahwa durasi berhenti merokok dapat mengurangi risiko BE dengan nilai OR 0.9 setiap tahunnya setelah berhenti merokok. Mekanisme yang mungkin mendasari hal ini adalah kerusakan jaringan epitel esofagus akibat paparan asap rokok dan juga efek dari merokok yang menurunkan produksi saliva bikarbonat yang berfungsi sebagai pembersih esofagus dari refluks asam, sehingga menyebabkan refluks berulang (Trudgill *et al.*, 1998; Li *et al.*, 2014).

Efek *smoking cessation* terhadap kualitas hidup pasien GERD juga menunjukkan hasil positif. Dua studi *cohort* yang menilai kualitas hidup dengan menggunakan skala SF-8 menunjukkan peningkatan dalam hal fisik maupun mental setelah berhenti merokok. Sejalan dengan telaah sistematis dan meta analisis oleh Taylor *et al.*, (2021), menyebutkan bahwa berhenti merokok dapat meningkatkan kesehatan mental dengan menurunkan gejala stress maupun depresi. Hal ini menunjukkan bahwa berhenti merokok memiliki manfaat yang luas bukan hanya mengurangi gejala GERD melainkan juga meningkatkan kualitas hidup secara keseluruhan.

Keterbatasan telaah sistematis ini meliputi hanya memperoleh jurnal dengan desain observasional, tanpa adanya penelitian berdesain RCT yang membatasi kemampuan untuk menarik kesimpulan sebab-akibat yang kuat. Selain itu, variasi definisi berhenti merokok dan heterogenitas kategori outcome dalam jurnal-jurnal yang dianalisis dapat mempengaruhi hasil dan interpretasi. Diperlukan batasan kriteria inklusi dan eksklusi yang lebih spesifik. Penelitian mendatang diharapkan menggunakan definisi yang konsisten dan metode pengukuran yang standar untuk meningkatkan validitas temuan.

Keterbatasan lain adalah akses terbatas terhadap penelitian *full text* dan pencarian *grey literature* yang kurang maksimal. Juga, terbatasnya pencarian jurnal non-Inggris dan kemampuan analisis yang bisa mempengaruhi kesimpulan terkait bias publikasi. Telaah ini hanya menggunakan metode sintesis narasi deskriptif. Karena itu, disarankan penelitian lanjutan menggunakan metode yang lebih kuat seperti meta-analisis atau meta-regresi.

Temuan dalam tinjauan ini diharapkan memiliki implikasi klinis dalam manajemen pasien GERD. Merokok harus dianggap sebagai faktor risiko penting yang dapat dimodifikasi dalam pengelolaan GERD, dan program berhenti merokok perlu dimasukkan sebagai bagian dari terapi komprehensif untuk GERD yang berpotensi tidak hanya mengurangi gejala GERD tetapi juga meningkatkan hasil kesehatan secara umum.

## KESIMPULAN

Berhenti merokok memiliki efek yang positif terhadap GERD dalam mengurangi gejala, menurunkan frekuensi refluks dan meningkatkan kualitas hidup penderita. Mantan perokok memiliki risiko komplikasi GERD yang lebih rendah dibandingkan dengan perokok aktif. Durasi berhenti merokok juga memiliki peran penting dalam menurunkan risiko komplikasi.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih peneliti ucapkan kepada semua pihak yang terlibat dalam penelitian ini dan orang tua peneliti yang tidak pernah berhenti mendukung peneliti, mendo'akan peneliti siang dan malam dalam setiap detik kehidupan.

## DAFTAR PUSTAKA

- Almourgi, M. A., Alamri, T. M., Algashmari, A. F., Nassir, R. A., Alharthi, A. A., & Alsharief, Q. F. (2022). Prevalence of Smokers among Gastroesophageal Reflux Disease Patients in Western Saudi Arabia region. *Pharmacophore*, 13(2), 96–100. <https://doi.org/10.51847/rzfyk4xnev>
- Awadalla, N. J. (2019). Personal, academic and stress correlates of gastroesophageal reflux disease among college students in southwestern Saudi Arabia: A cross-section study. *Annals of Medicine and Surgery*, 47, 61–65. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2019.10.009>
- Balasubramanian, G., Gupta, N., Giacchino, M., Singh, M., Kanakadandi, V., Gaddam, S., Wani, S. B., Higbee, A. D., Rastogi, A., Bansal, A., & Sharma, P. (2013). Cigarette smoking is a modifiable risk factor for Barrett's oesophagus. *United European gastroenterology journal*, 1(6), 430–437. <https://doi.org/10.1177/2050640613504917>
- Clarrett, D. M., & Hachem, C. (2018). Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Missouri medicine*, 115(3), 214–218.
- Coleman, H. G., Bhat, S., Johnston, B. T., McManus, D., Gavin, A. T., & Murray, L. J. (2012). Tobacco Smoking Increases the Risk of High-Grade Dysplasia and Cancer Among Patients With Barrett's Esophagus. *Gastroenterology*, 142(2), 233–240. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.10.034>
- Filiberti, R., Fontana, V., De Ceglie, A., Bianchi, S., Grossi, E., Della Casa, D., Lacchin, T., De Matthaecis, M., Ignomirelli, O., Cappiello, R., Foti, M., Laterza, F., Annese, V., Iaquinto, G., & Conio, M. (2015). Smoking as an independent determinant of Barrett's esophagus and, to a lesser degree, of reflux esophagitis. *Cancer Causes & Control : CCC*, 26(3), 419–429. <https://doi.org/10.1007/s10552-014-0518-8>
- Gorczyca, R., Pardak, P., Pękala, A., & Filip, R. (2019). Impact of gastroesophageal reflux disease on the quality of life of Polish patients. *World Journal of Clinical Cases*, 7(12), 1421–1429. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v7.i12.1421>
- Hallan, A., Bomme, M., Hveem, K., Møller-Hansen, J., & Ness-Jensen, E. (2015). Risk factors on the development of new-onset gastroesophageal reflux symptoms. A population-based prospective cohort study: The HUNT study. *The American Journal of Gastroenterology*, 110(3), 393–400; quiz 401. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.18>
- Hancerlioglu, S., Yildirim, Y., & Bor, S. (2019). Validity and reliability of the Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QoLRAD) questionnaire in patients with gastroesophageal reflux disease for the Turkish population. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 30(6), 511–516. <https://doi.org/10.5152/tjg.2019.18689>
- Kadota, K., Takeshima, F., Inoue, K., Takamori, K., Yoshioka, S., Nakayama, S., Abe, K., Mizuta, Y., Kohno, S., & Ozono, Y. (2010). Effects of Smoking Cessation on Gastric Emptying in Smokers. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 44(4), e71–e75. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181be9a0f>
- Katz, P. O., Dunbar, K. B., Schnoll-Sussman, F. H., Greer, K. B., Yadlapati, R., & Spechler, S. J. (2022). ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *American Journal of Gastroenterology*, 117(1), 27–56. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001538>

- Kayali Dinc, A. S., Cayonu, M., Sengezer, T., & Sahin, M. M. (2020). Smoking Cessation Improves the Symptoms and the Findings of Laryngeal Irritation. *Ear, Nose, & Throat Journal*, 99(2), 124–127. <https://doi.org/10.1177/0145561319881559>
- Kohata, Y., Fujiwara, Y., Watanabe, T., Kobayashi, M., Takemoto, Y., Kamata, N., Yamagami, H., Tanigawa, T., Shiba, M., Watanabe, T., Tominaga, K., Shuto, T., & Arakawa, T. (2016). Long-Term Benefits of Smoking Cessation on Gastroesophageal Reflux Disease and Health-Related Quality of Life. *PLOS ONE*, 11(2), e0147860. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147860>
- Kubo, A., Levin, T. R., Block, G., Rumore, G., Quesenberry, C. P. J., Buffler, P., & Corley, D. A. (2009). Cigarette smoking and the risk of Barrett's esophagus. *Cancer Causes & Control: CCC*, 20(3), 303–311. <https://doi.org/10.1007/s10552-008-9244-4>
- Li, L. F., Chan, R. L. Y., Lu, L., Shen, J., Zhang, L., Wu, W. K. K., Wang, L., Hu, T., Li, M. X., & Cho, C. H. (2014). Cigarette smoking and gastrointestinal diseases: The causal relationship and underlying molecular mechanisms (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, 34(2), 372–380. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2014.1786>
- Locke, G. R., Talley, N. J., Fett, S. L., Zinsmeister, A. R., & Melton, L. J. (1999). Risk factors associated with symptoms of gastroesophageal reflux. *The American Journal of Medicine*, 106(6), 642–649. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)00121-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)00121-7)
- Mahyoub, M. A., Al-Qurmoti, S., Rai, A. A., Abbas, M., Jebril, M., Alnaggar, M., & He, S. (2023). Adverse physiological effects of smoking cessation on the gastrointestinal tract: A review. *Medicine*, 102(38), e35124. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000035124>
- Modesti, P. A., Reboldi, G., Cappuccio, F. P., Agyemang, C., Remuzzi, G., Rapi, S., Perruolo, E., Parati, G., & ESH Working Group on CV Risk in Low Resource Settings. (2016). Panethnic Differences in Blood Pressure in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, 11(1), e0147601. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147601>
- Nakajima, K., Nagahara, A., Kurosawa, A., Seyama, K., Asaoka, D., Osada, T., Hojo, M., & Watanabe, S. (2011). Quit smoking improves gastroesophageal reflux symptoms and quality of life. *Health*, 03(11), 677–683. <https://doi.org/10.4236/health.2011.311114>
- Ness-Jensen, E., Lindam, A., Lagergren, J., & Hveem, K. (2014). Tobacco smoking cessation and improved gastroesophageal reflux: A prospective population-based cohort study: The HUNT study. *The American Journal of Gastroenterology*, 109(2), 171–177. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.414>
- Patriota, P., Guessous, I., & Marques-Vidal, P. (2021). No changes in dietary intake after quitting smoking; a prospective study in Switzerland. *BMC Nutrition*, 7(1), 34. <https://doi.org/10.1186/s40795-021-00440-4>
- Piper, M. E., Bullen, C., Krishnan-Sarin, S., Rigotti, N. A., Steinberg, M. L., Streck, J. M., & Joseph, A. M. (2020). Defining and Measuring Abstinence in Clinical Trials of Smoking Cessation Interventions: An Updated Review. *Nicotine & Tobacco Research*, 22(7), 1098–1106. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntz110>
- Shaqran, T. M., Ismaeel, M. M., Alnuaman, A. A., Al Ahmad, F. A., Albalawi, G. A., Almubarak, J. N., AlHarbi, R. S., Alaqidi, R. S., AlAli, Y. A., Alfawaz, K. S., & Daghriri, A. A. (2023). Epidemiology, Causes, and Management of Gastro-esophageal Reflux Disease: A Systematic Review. *Cureus*, 15(10), e47420. <https://doi.org/10.7759/cureus.47420>
- Smit, C. F., Copper, M. P., Schoots, I. G., Van Leeuwen, J. A. M. J., & Stanojcic, L. D. (2001). Effect of Cigarette Smoking on Gastropharyngeal and Gastroesophageal Reflux. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 110(2), 190–193. <https://doi.org/10.1177/000348940111000216>

- Smith, K. J., O'Brien, S. M., Green, A. C., Webb, P. M., & Whiteman, D. C. (2009). Current and Past Smoking Significantly Increase Risk for Barrett's Esophagus. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 7(8), 840–848. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.04.018>
- Takahashi, S., Matsumura, T., Kaneko, T., Tokunaga, M., Oura, H., Ishikawa, T., Nagashima, A., Shiratori, W., Akizue, N., Ohta, Y., Kikuchi, A., Fujie, M., Saito, K., Okimoto, K., Maruoka, D., Nakagawa, T., Arai, M., Kato, J., & Kato, N. (2021). Clinical Characteristics of Esophageal Motility Disorders in Patients With Heartburn. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 27(4), 545–554. <https://doi.org/10.5056/jnm20131>
- Taylor, G. M., Lindson, N., Farley, A., Leinberger-Jabari, A., Sawyer, K., Te Water Naudé, R., Theodoulou, A., King, N., Burke, C., & Aveyard, P. (2021). Smoking cessation for improving mental health. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2021(3), CD013522. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013522.pub2>
- Trudgill, N. J., Smith, L. F., Kershaw, J., & Riley, S. A. (1998). Impact of smoking cessation on salivary function in healthy volunteers. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 33(6), 568–571. <https://doi.org/10.1080/00365529850171792>
- Young, A., Kumar, M. A., & Thota, P. N. (2020). GERD: A practical approach. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 87(4), 223–230. <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.19114>

**Lampiran 1.** Pertanyaan (*query*) dalam pencarian masing-masing basis data elektronik

<b>Basis Data Elektronik</b>	<b>MeSH terms dan keyword</b>	<b>Filter</b>
PubMed	("Gastroesophageal Reflux"[MeSH Terms] OR ("Gastroesophageal Reflux"[Text Word] OR "Gastro-oesophageal Reflux"[Text Word] OR "GERD"[Text Word] OR "GORD"[Text Word] OR "Gastric Acid Reflux"[Text Word])) AND ("Smoking Cessation"[MeSH Terms] OR "Tobacco use cessation"[MeSH Terms] OR ("Smoking Cessation"[Text Word] OR "Quitting Smoking"[Text Word] OR "Stopping Smoking"[Text Word] OR "Giving Up Smoking"[Text Word] OR "Tobacco use cessation"[Text Word]))	<i>Text            availability :            Full text;            Language :            English</i>
ScienceDirect	("Gastroesophageal Reflux" OR "Gastro- oesophageal Reflux" OR GERD OR GORD OR "Gastric Acid Reflux") AND ("Smoking Cessation" OR "Quitting Smoking" OR "Giving Up Smoking" OR "Tobacco use cessation")	<i>Article type :            Research            articles            Language :            English</i>
Cochrane Library	(((("Gastroesophageal Reflux" OR "Gastro- oesophageal Reflux" OR GERD OR GORD OR "Gastric Acid Reflux") AND ("Smoking Cessation" OR "Quitting Smoking" OR "Stopping Smoking" OR "Giving Up Smoking" OR "Tobacco use cessation"))):ti,ab,kw	<i>Language :            English</i>



Studi	NOS untuk penelitian Cross Sectional								Total (maks. 10)
	Seleksi (maks. 5)				Perbandingan (maks. 2)		Hasil (maks. 3)		
	Representasi sampel	Ukuran sampel	Non responden	Pengukuran paparan	Usia	BMI	Penilaian hasil	Uji statistik	
Awadalla, 2019	★	★	★	★★	★		★	★	8
Balasubramanian <i>et al.</i> , 2013	★	★		★★	★	★	★★	★	9
Locke <i>et al.</i> , 1999	★	★	★	★★	★	★	★	★	9

**Lampiran 3.** Studi-studi yang dieksklusikan saat seleksi *fulltext* (n=55)

<b>Studi</b>	<b>Alasan eksklusi</b>
Alsaleem <i>et al.</i> , 2021	Tidak menganalisis berhenti merokok
At-Talalwah dan Woodward, 2013	Desain studi yang tidak sesuai
Bakloka <i>et al.</i> , 2023	Tidak menganalisis berhenti merokok
Cheng <i>et al.</i> , 2023	Desain studi yang tidak sesuai
Cook <i>et al.</i> , 2010	Desain studi yang tidak sesuai
Cook <i>et al.</i> , 2012	Desain studi yang tidak sesuai
Fass <i>et al.</i> , 2003	Desain studi yang tidak sesuai
Frezza <i>et al.</i> , 2007	Intervensi yang tidak sesuai
Gerson <i>et al.</i> , 2000	Outcome yang tidak sesuai
Giannoni <i>et al.</i> , 1998	Intervensi yang tidak sesuai
Gyawali dan Fass, 2018	Desain studi yang tidak sesuai
Habr <i>et al.</i> , 2013	Intervensi yang tidak sesuai
Halperin <i>et al.</i> , 2009	Outcome yang tidak sesuai
Hasanoglu <i>et al.</i> , 2003	Intervensi yang tidak sesuai
Holmes dan Vaughan, 2007	Desain studi yang tidak sesuai
Shruti, 2023	Studi yang sedang berlangsung
Hungin <i>et al.</i> , 2024	Desain studi yang tidak sesuai
Irwin dan Madison, 2000	Desain studi yang tidak sesuai
Kadakia <i>et al.</i> , 1995	Full text tidak dapat diakses
Kahrilas And Gupta, 1989	Full text tidak dapat diakses
Kang dan Kang, 2015	Desain studi yang tidak sesuai
Kitchin dan Castell, 1991	Desain studi yang tidak sesuai
Lee <i>et al.</i> , 2016	Tidak menganalisis berhenti merokok
Lin <i>et al.</i> , 2009	Intervensi yang tidak sesuai
Lopez-Colombo <i>et al.</i> , 2017	Intervensi yang tidak sesuai
Lubin <i>et al.</i> , 2012	Desain studi yang tidak sesuai
Maret-Ouda <i>et al.</i> , 2016	Desain studi yang tidak sesuai
Maret-Ouda <i>et al.</i> , 2020	Desain studi yang tidak sesuai
Mukhtar <i>et al.</i> , 2022	Desain studi yang tidak sesuai
Nakamura <i>et al.</i> , 2017	Outcome yang tidak sesuai
Ness-Jensen dan Lagergren, 2017	Desain studi yang tidak sesuai
Ness-Jensen <i>et al.</i> , 2016	Desain studi yang tidak sesuai
Nocon dan Muller-Riemenschneider, 2009	Desain studi yang tidak sesuai
Okamoto dan Ito, 2023	Desain studi yang tidak sesuai
Olson, 1991	Full text tidak dapat diakses
O'malley <i>et al.</i> , 2018	Outcome yang tidak sesuai
Pandolfino dan Kahrillas, 2000	Desain studi yang tidak sesuai
Pehl <i>et al.</i> , 1997	Full text tidak dapat diakses
Puls <i>et al.</i> , 2011	Outcome yang tidak sesuai
Rahal, 1995	Full text tidak dapat diakses
Raupach <i>et al.</i> , 2008	Outcome yang tidak sesuai
Salyers <i>et al.</i> , 2007	Outcome yang tidak sesuai
Schindlbeck, 1987	Full text tidak dapat diakses
Sharma dan Ho, 2016	Desain studi yang tidak sesuai
Sihvo dan Hemminki, 1999	Desain studi yang tidak sesuai
Slomski, 2014	Full text tidak dapat diakses
Spreafico <i>et al.</i> , 2017	Desain studi yang tidak sesuai
Thoman <i>et al.</i> , 2002	Intervensi yang tidak sesuai
Trudgill <i>et al.</i> , 1998	Outcome yang tidak sesuai
Vaezi <i>et al.</i> , 2006	Outcome yang tidak sesuai

Wang <i>et al.</i> , 2021	Intervensi yang tidak sesuai
Waring <i>et al.</i> , 1989	Full text tidak dapat diakses
Wilson <i>et al.</i> , 2011	Outcome yang tidak sesuai
Wright <i>et al.</i> , 1999	Pembandingan yang tidak sesuai
Yang <i>et al.</i> , 2018	Intervensi yang tidak sesuai