

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Refluks laringofaring (RLF) merupakan masalah dalam bidang penyakit telinga, hidung, dan tenggorok karena penyakit ini sering dihubungkan dengan penyakit saluran napas lainnya seperti batuk kronik, penyakit paru kronik obstruktif (PPOK), dan asma tidak terkontrol (Spyridoulis *et al.*, 2015). Prevalensi RLF sangat sulit untuk ditentukan karena keterbatasan standar baku emas dan variasi gejala RLF yang cukup banyak. (Kamani *et al.*, 2012)

Refluks laringofaring (RLF) didefinisikan sebagai aliran balik cairan lambung dan atau duodenum ke laring, faring, trakea dan bronkus. (Iannella *et al.*, 2015; Ren *et al.*, 2017). Prevalensi RLF tidak diketahui secara pasti, tetapi diperkirakan 20-30% dari pasien dengan keluhan pada laring merupakan pasien RLF. Penelitian yang dilakukan oleh Koufman seperti yang dikutip oleh Kamani menunjukkan gejala dan tanda RLF terdapat pada 4-10% dari pasien yang datang ke praktek dokter spesialis THT-KL (Kamani *et al.*, 2012).

Beberapa penelitian menunjukkan RLF terjadi pada 50-80% pasien asma, 10-20% pasien dengan batuk kronis, 80% pasien dengan suara serak dan 20-50% pasien dengan sensasi globus. Dengan demikian RLF sangat memengaruhi kualitas hidup penderitanya (Carrau *et al.*, 2004; Hoppo *et al.*, 2012; Pedersen, 2012; Fritz *et al.*, 2016)

Cairan tersebut kontak dengan saluran napas dan cerna (*aerodigestive*) bagian atas yang menyebabkan keluhan suara serak, batuk, sensasi globus, *throat*

clearing dan *post nasal drip* (Swenson, 1998). Kejadian refluks dapat menyebabkan paparan yang kronis pada mukosa laring, hal ini dapat menyebabkan terjadinya proses inflamasi dan mengakibatkan perubahan mukosa. Terjadinya peradangan kronis, radikal bebas dan ditambah dengan faktor risiko eksogen menyebabkan kerusakan jaringan bisa bersifat ireversibel, dan memicu proses mutasi ke arah terjadinya kanker, sehingga meningkatkan risiko lesi kanker dan menjadi karsinoma laring. (Kuo, 2020) (Galli *et al.*, 2006)

Hasil penelitian menunjukkan beberapa faktor risiko timbulnya RLF, diantaranya usia, jenis kelamin, merokok, konsumsi alkohol, peningkatan Indeks Massa Tubuh (IMT), pola makan dan depresi.(Kamani *et al.*, 2012). Angka kejadian pada populasi dengan gejala RLF di Inggris seperti yang diteliti oleh Kamani et al adalah 34,4%.(Kamani *et al.*, 2012). Di Poliklinik Laring Faring THT-KL RSUP. Dr. M. Djamil Padang jumlah kasus RLF pada tahun 2011-2013 didapatkan 206 kasus dan pada tahun 2016-2017 sebanyak 175 kasus (Bagian Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Dr.RSUP. M. Djamil Padang).

Diagnosis RLF ditegakkan berdasarkan riwayat penyakit, gejala klinis, pemeriksaan laringoskopi serta menentukan adanya cairan aliran balik lambung ke laringofaring. Kuesioner *Refluks Symptom Index* (RSI) berguna untuk mengukur tingkat keparahan gejala dan respon terhadap pengobatan namun tidak dapat membedakan RLF dengan gejala saluran pernapasan bagian atas yang disebabkan oleh kondisi lain. *Refluks Finding Score* (RFS) menunjukkan tingkat keparahan peradangan pada temuan laringoskopi, namun temuan tersebut juga dapat terjadi pada iritasi laring kronis yang disebabkan kondisi lain.(Spyridoulis *et al.*, 2015)

Pemeriksaan *ambulatory 24 hours double-probe pH metry* merupakan baku emas untuk diagnosis RLF. Namun pemeriksaan ini masih jauh dari ideal oleh karena sensitifitas *pH metry* dilaporkan hanya 50%-80%. Pemeriksaan ini juga tidak dapat ditoleransi oleh 12% pasien. Modifikasi diet dapat menghasilkan negatif palsu dan biaya pemeriksaan masih mahal serta tidak semua pusat pelayanan kesehatan memiliki alat ini. Saat ini telah dikembangkan cara diagnosis dengan PPI test trial, dan kombinasi *24 hours double-probe pH metry* dengan *multichannel intraluminal impedancemetry (MII)* untuk menegakkan diagnosis RLF. Kombinasi pemeriksaan ini dapat mengidentifikasi refluk dalam bentuk cairan, gas atau campuran keduanya dan mampu mendeteksi refluks asam maupun non asam. (Sereg *et al.*, 2015a)

Refluks dapat menyebabkan penurunan pH laring yang signifikan. Kerusakan dapat terjadi karena penurunan pH ini dan juga karena terpapar unsur-unsur berbahaya pada refluks, termasuk pepsin, asam empedu, dan tripsin. (Wood *et al.*, 2011; Kim *et al.*, 2016) Bukti klinis menunjukkan bahwa refluks isi lambung ke dalam laringofaring berkontribusi pada timbulnya karakteristik patofisiologis dari sejumlah gangguan inflamasi dan neoplastik nonspesifik. (Johnston *et al.*, 2004) Aspirasi asam empedu berhubungan dengan munculnya kerusakan pada jaringan paru mulai dari perubahan permeabilitas kation hingga gangguan membran sel. (Grabowski *et al.*, 2011)

Helicobacter pylori adalah bakteri gram negatif yang diketahui sebagai agen penyebab gastritis kronis, ulkus peptikum, adenokarsinoma gaster, dan *gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma*. Meskipun lambung merupakan domain utama dari bakteri ini, beberapa penelitian menunjukkan

keterlibatan *H. pylori* dalam patogenesis penyakit saluran napas atas. Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa *H. pylori* dapat dideteksi di saliva, *oropharyngeal aphthae*, mukosa nasal dan sinus, sekresi dari kavitas timpani, laring, dan jaringan limfoid faring.(Campbell *et al.*, 2017; N Siupsinskiene *et al.*, 2017). Pendeteksian *Helicobacter pylori* dapat dilakukan dengan *urea breath test*, pemeriksaan darah, pemeriksaan feses dan biopsi jaringan. Pemeriksaan dengan PCR dapat mendeteksi bakteri ini secara baik, dengan sensitivitas dan spesifitas 80% dan 70% (Sekhar, 2019).

Pengukuran pepsin lambung di orofaring telah dipelajari sebagai metode non-invasif untuk mendeteksi refluks orofaring pada orang dewasa dan anak-anak.(Fortunato, D'Agostino Jr and Lively, 2016) Pepsin memainkan peranan yang sangat penting sebagai penyebab terjadinya gangguan penyakit akibat refluks cairan lambung. Pepsin dapat dijadikan sebagai *marker* dari suatu RLF karena mudah dideteksi pada sekret *aerodigestive* bagian atas. Salah satu cara untuk menentukan RLF saat ini adalah dengan menentukan keberadaan pepsin pada laring dan faring, dengan menggunakan metode *Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)*. Hal ini berdasarkan fakta bahwa pepsin tidak disintesis oleh sel saluran *aerodigestive* bagian atas dan hanya dihasilkan pada lambung. Selain itu, saat ini telah tersedia pemeriksaan *Peptest*, untuk mendeteksi keberadaan pepsin pada saliva secara semi kuantitatif. Pemeriksaan yang berupa kit ini, memiliki sensitivitas hingga 95-98% untuk mendiagnosis GERD dan RLF (Barona *et al.*,2018 dan Zihao, 2018). Adanya pepsin dalam saluran *aerodigestive* bagian atas menunjukkan aliran balik isi cairan lambung. Namun, laporan-laporan yang telah ada saat ini, menunjukkan fluktuasi kadar pepsin yang terdeteksi di

saliva bergantung pada waktu pengambilan, diet sebelum test, dan bahkan ditemukan 20% pada populasi normal. (Wang *et al.*, 2010).

Kandungan refluks lain seperti asam empedu dan tripsin telah dilaporkan memiliki potensi untuk dijadikan penanda diagnosis RLF (Yuksel, 2012). Asam empedu dapat ditemukan dalam cairan lambung akibat adanya refluks dari duodenum melalui sfingter pilorus. Keberadaan asam empedu dalam cairan lambung dideteksi menggunakan enzim 3 α hidroksidehidrogenase, yang bereaksi dengan grup hidroksil pada cincin steroid asam empedu dan menghasilkan *Nicotinamide Adenine Nucleotide* (NAD) tereduksi. Asam empedu dapat dideteksi di esofagus, namun dalam beberapa kasus saat telah mencapai laring atau faring dan bercampur dengan saliva, asam empedu dapat tidak terdeteksi. (Tack, 2006; Dettmar *et al.*, 2011; Pearson and Parikh, 2011b). Kadar asam empedu ditemukan meningkat sampai tiga kali lebih tinggi pada pasien RLF dibandingkan kelompok normal (Sahar *et al.*, 2015). Pemeriksaan asam empedu pada saliva menunjukkan nilai diagnostik yang bermanfaat. Kandungan asam empedu >1mmol/L dianggap paling cocok untuk menggambarkan severitas RLF dengan sensitivitas mencapai 86% (de Corso, 2020).

Tripsin adalah enzim proteolitik yang bekerja maksimal pada pH alkalin. Keberadaan tripsin diluar lambung mengindikasikan adanya refluks dari duodenum, karena tripsin tidak terdapat di traktus *aerodigestive* bagian atas. Untuk dapat menyebabkan kerusakan pada traktus *aerodigestive* bagian atas, tripsin harus melewati lambung tanpa teraktivasi. (Dettmar *et al.*, 2011; Pearson and Parikh, 2011b; Ali, Parikh and Pearson, 2017)

Dengan modalitas diagnostik yang telah ada, penegakkan diagnosis RLF sering berdasarkan tanda dan gejala yang ditemukan pada pasien, yang bersifat sangat subjektif. Arah pendekatan diagnosis ke depannya harus mampu menjawab hubungan yang jelas antara gejala dan tanda klinis, pemeriksaan MIIpH, serta pemeriksaan biomarker-biomarker yang mudah dan reliabel, untuk meningkatkan akurasi diagnosis RLF. Pemeriksaan penanda refluks pada saliva yang telah dilaporkan, masih belum dapat menjawab hubungan yang konsisten antara kadar komponen refluks dengan diagnosis RLF. Selain itu, studi yang ada saat ini belum ada yang membandingkan semua komponen refluks secara bersamaan sebagai parameter diagnosis RLF. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui rentang nilai dari pepsin, tripsin dan asam empedu serta *H. pylori* secara terpisah ataupun kombinasinya sebagai penanda refluks laring faring, sehingga penegakkan diagnosis dapat dilakukan dengan sederhana yaitu dengan pemeriksaan saliva.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang, disusun rumusan masalah yang akan diteliti sebagai berikut:

1. Apakah terdapat perbedaan kadar pepsin pada saliva penderita RLF dan non RLF?
2. Apakah terdapat perbedaan kadar tripsin pada saliva penderita RLF dan non RLF?
3. Apakah terdapat perbedaan kadar asam empedu pada saliva penderita RLF dan non RLF?
4. Apakah terdapat perbedaan kadar *H. pylori* pada saliva penderita RLF dan non RLF?

5. Diantara variabel pepsin, tripsin, dan asam empedu, manakah yang paling berperan dalam mendiagnosa RLF?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Menganalisis kadar dari pepsin, tripsin, asam empedu, dan *H. Pylori* pada saliva penderita refluks laringofaring dan non refluks laringofaring.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Menganalisis kadar pepsin pada saliva penderita RLF dan non RLF
2. Menganalisis kadar nilai tripsin pada saliva penderita RLF non RLF
3. Menganalisis kadar asam empedu pada saliva penderita RLF dan non RLF
4. Menganalisis keberadaan *H. Pylori* pada saliva penderita RLF dan non RLF
5. Menganalisis kadar pepsin, tripsin dan asam empedu pada saliva pasien RLF dan non RLF sehingga didapatkan konten refluks yang berperan dalam mendiagnosis RLF

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Bagi Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan bagi khasanah ilmu pengetahuan tentang peranan pepsin, tripsin, asam empedu, dan *H.pylori* pada saliva pasien refluks laringofaring dan non refluks laringofaring.

1.4.2. Bagi Praktisi

Dengan diketahuinya perbedaan pepsin, tripsin, asam empedu, dan *H.pylori* pada pada saliva pasien refluks laringofaring dan non refluks

laringofaring, diharapkan dapat menjadi penanda dalam membantu penegakan diagnosis refluks laringofaring dengan metode yang lebih sederhana.

1.4.3 Bagi Masyarakat

Dengan pengetahuan mengenai pepsin, tripsin, asam empedu, dan *H.pylori* yang ada pada saliva pasien refluks laringofaring, diharapkan dapat meningkatkan kewaspadaan pada pasien RLF dan lebih cepat untuk terdiagnosis, sehingga mengurangi kejadian komplikasi yang diakibatkan oleh RLF.

