

Laporan Penelitian**Deteksi pepsin pada saliva pasien refluks laringofaring**

Ade Asyari*, **Deni Amri***, **Novialdi***, **Fachzi Fitri***, **Eti Yerizal****,
Hafni Bachtiar***, **Elvie Zulka Kautzia Rachmawati******

*Bagian Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok - Bedah Kepala Leher
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

**Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

***Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/
Rumah Sakit Dr. M. Djamil Padang

****Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok - Bedah Kepala Leher
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo
Jakarta

ABSTRAK

Latar belakang: Refluks laringofaring (RLF) didefinisikan sebagai aliran balik cairan lambung ke daerah laring dan faring, sehingga berkontak dengan saluran pencernaan dan pernapasan bagian atas yang menyebabkan keluhan suara serak, batuk, sensasi globus, *throat clearing*, dan *post nasal drip*. RLF memberikan dampak negatif terhadap kualitas hidup terutama fungsi fisik dan emosi. Diagnosis RLF ditegakkan dengan mengetahui riwayat penyakit, gejala klinis, pemeriksaan laringoskopi, serta menentukan adanya aliran balik cairan lambung ke laringofaring. Pemeriksaan *ambulatory 24 hours double-probe pHmetri* merupakan baku emas untuk diagnosis RLF, tetapi pemeriksaan ini masih belum ideal. Salah satu cara untuk menentukan RLF saat ini adalah dengan menentukan keberadaan pepsin pada laring dan faring, menggunakan metode *Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)*. Hal ini berdasarkan fakta bahwa pepsin hanya dihasilkan pada lambung. **Tujuan:** Mengetahui karakteristik pasien, gambaran *reflux symptom index (RSI)*, gambaran *reflux finding score (RFS)* dan mengetahui kadar pepsin pada saliva pasien RLF. **Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif untuk mengetahui gambaran hasil pemeriksaan RSI, RFS, dan kadar pepsin dalam saliva pasien RLF dengan metode *ELISA* di bagian Telinga Hidung Tenggorok-Bedah Kepala dan Leher Rumah Sakit Dr. M. Djamil Padang, mulai Januari–Oktober 2015. **Hasil:** Dari 30 responden yang terdiri dari perempuan 23 orang (76,7%), dan laki-laki 7 orang (23,3%), didapatkan kelompok usia terbanyak 48-57 tahun (40%), dengan rata-rata usia $47,2 \pm 12,06$ tahun. Nilai rerata RSI $18,53 \pm 4,46$, nilai rerata RFS $11,47 \pm 2,50$, dan pada semua sampel didapatkan pepsin (+) dengan nilai rerata kadar pepsin dalam saliva responden $2,75 \pm 1,23$ ng/ml. **Kesimpulan:** Pepsin terdeteksi pada semua sampel saliva responden RLF.

Kata kunci: refluks laringofaring, laringoskopi, *reflux symptom index*, *reflux finding score*, pepsin

ABSTRACT

Background: *Laryngopharyngeal reflux (LPR)* is defined as the backflow of gastric contents into larynx and pharynx areas, making contacts with upper digestive and respiratory tracks causing hoarseness, cough, globus sensation, *throat clearing* and *post nasal drip*. LPR has a negative impact on quality of life. LPR diagnosis is confirmed by disease history, clinical symptoms, laryngoscopy examination and the backflow of gastric fluid into laryngopharynx. *Ambulatory examination of 24 hours double-probe pHmetry* is the gold standard for LPR diagnosis, although it is not yet ideal. To detect the presence of pepsin in the larynx and pharynx using *ELISA* is now being used to determine LPR, based on the fact that pepsin is only produced in the stomach. **Purpose:** To investigate patient characteristics, reflux symptom index (RSI) and reflux finding score (RFS) descriptions, and pepsin level in the saliva of LPR patients. **Methods:** A descriptive research to describe RSI, RFS, and levels of pepsin in the saliva of LPR patients using *ELISA* at the Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery Departement of Dr. M. Djamil Hospital, Padang, from January-October 2015. **Results:** Thirty respondents consisted of 23 females (76.7%), and 7 males (23.3%), revealed the largest age group was 48-57 years (40%), with an average age of

47.2±12.06 years. The average value of RSI 18.53±4.46, the average value of RFS 11.47±2.50, and pepsin result (+) in all samples, with an average value of pepsin level in respondents' saliva 2.75±1.23 ng/ml. **Conclusion:** Pepsin was detected in all samples of LPR patients' saliva.

Key words: laryngopharyngeal reflux, laryngoscopy, reflux symptom index, reflux finding score, pepsin

Alamat korespondensi: Ade Asyari. Departemen Telinga Hidung Tenggorok-Bedah Kepala dan Leher, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/ Rumah Sakit Dr. M. Djamil, Padang. Email: adeasyari2@gmail.com.

PENDAHULUAN

Refluks laringofaring (RLF) didefinisikan sebagai aliran balik cairan lambung ke daerah laring dan faring, dan cairan tersebut kontak dengan saluran pencernaan dan pernapasan bagian atas yang menyebabkan keluhan suara serak, batuk, sensasi globus, *throat clearing*, dan *post nasal drip*.¹ Gejala dan diagnosis kelainan di kepala dan leher banyak berhubungan dengan RLF. 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.² Hal ini menyebabkan perlunya pengenalan penyakit RLF karena selain berkaitan dengan penyakit-penyakit lainnya di saluran pencernaan dan pernapasan bagian atas, yang juga memengaruhi kualitas hidup penderitanya.^{1,3,4}

Berdasarkan *systematic literature review* yang dikombinasikan dengan evaluasi kelompok penderita RLF yang dilakukan Lenderking dkk⁵ didapatkan kesimpulan bahwa penyakit RLF memberikan dampak negatif terhadap kualitas hidup terutama fungsi fisik dan emosi. Carrau dkk² mendapatkan hasil penyakit RLF mempunyai dampak negatif yang signifikan pada semua fungsi yang menggambarkan kualitas hidup. Siupsienskiene dkk⁶ pada penelitiannya mendapatkan penurunan kualitas hidup pada penderita RLF berkaitan dengan gejala yang dialami penderita.

Prevalensi RLF sangat sulit untuk ditentukan karena keterbatasan standar baku emas dan variasi gejala RLF yang cukup

banyak. 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 Kamani⁶ menunjukkan gejala dan tanda RLF terdapat pada 4-10% dari pasien yang datang ke praktek dokter telinga hidung tenggorok (THT). Angka kejadian pada populasi dengan gejala RLF di Inggris seperti yang diteliti oleh Kamani dkk adalah 34,4%.^{6,7} Di Poliklinik Laring Faring THT Rumah Sakit Dr. M. Djamil Padang jumlah kasus RLF pada tahun 2011-2013 didapatkan 206 kunjungan.⁸ Dari penelitian Belafsky dkk⁹ didapatkan rata-rata umur dari pasien dengan refluks laringofaring 50 tahun dan 73% adalah wanita. Carrau dkk² mendapatkan rata-rata umur pasien dengan refluks laringofaring 48 tahun, 66,7% diantaranya adalah wanita. Hasil dari beberapa penelitian menunjukkan penderita RLF lebih banyak pada wanita karena faktor hormonal berperan dalam meningkatkan sekresi asam lambung. Faktor hormonal pada sekresi asam dapat secara langsung menstimulasi sel parietal dan kelenjar peptik tanpa intervensi sistem saraf. Jalur hormonal ini diperantarai mulai dari hipotalamus, kelenjar pituitari anterior, dan *adrenocorticotropic* hormone (ACTH) memengaruhi kelenjar adrenal menghasilkan kortison dan adrenalin yang akan merangsang sel parietal dan kelenjar peptik untuk menghasilkan HCl dan pepsin.¹⁰

Diagnosis RLF ditegakkan dengan mengetahui riwayat penyakit, gejala klinis, pemeriksaan laringoskopi, serta menentukan adanya aliran balik cairan lambung ke laringofaring. Pemeriksaan *ambulatory* 24

hours double-probe pHmetri merupakan baku emas untuk diagnosis RLF. Namun, pemeriksaan ini masih jauh dari ideal oleh karena sensitifitas *pHmetri* dilaporkan hanya 50%-80%. Lebih kurang 12% pasien tidak dapat menoleransi prosedur ini. Modifikasi diet dapat menyebabkan negatif palsu pada hasil pemeriksaan, dan biaya pemeriksaan masih mahal, serta tidak semua pusat pelayanan kesehatan memiliki alat ini.¹¹ Saat ini telah dikembangkan kombinasi *24 hours double-probe pHmetri* dengan *multichannel intraluminal impedancemetry (MII)* untuk menegakkan diagnosis RLF. Kombinasi pemeriksaan ini dapat mengidentifikasi refluks tidak hanya dalam bentuk bolus cairan tetapi juga dalam bentuk gas atau campuran keduanya, dan mampu mendeteksi refluks asam maupun non asam.¹²

Pepsin memainkan peranan yang sangat penting sebagai penyebab terjadinya penyakit akibat refluks cairan lambung. Pepsin dapat dijadikan sebagai *marker* dari suatu RLF karena mudah dideteksi pada sekret yang dihasilkan pada saluran pencernaan dan pernapasan 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 pencernaan dan pernapasan bagian atas, dan hanya dihasilkan pada lambung. Adanya pepsin dalam saluran pencernaan dan pernapasan bagian atas menunjukkan adanya aliran balik isi cairan lambung.^{11,13}

Sampai saat ini masih sulit untuk membuat diagnosis RLF. Lebih dari 92% praktisi Telinga Hidung Tenggorok-Bedah Kepala dan Leher (THT-KL) dalam praktek sehari-hari menegakkan diagnosis RLF berdasarkan gejala klinis saja, dari pada berat ringannya penyakit.¹⁴

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui gambaran pepsin pada saliva

pasien refluks laringofaring, sehingga dapat dijadikan acuan untuk menggunakan pengukuran kadar pepsin pada saliva sebagai salah satu cara untuk menegakkan diagnosis RLF.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif gambaran kadar pepsin pada saliva pasien refluks laringofaring. Penelitian dilakukan pada Januari-Oktober 2015 di Poliklinik Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher (THT-KL) Rumah Sakit. Dr. M. Djamil, Padang. Sampel yang didapat diperiksa dan diteliti di Bagian Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Sampel diambil secara *consecutive sampling* dengan jumlah sampel sebanyak 30 orang. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah usia ≥ 18 tahun dengan gejala-gejala RLF, dan mengisi lembar *inform consent*, dengan kriteria eksklusi berupa penderita yang menunjukkan gejala RLF tetapi disertai dengan infeksi saluran napas atas akut, infeksi saluran napas bawah akut, tumor pada kepala-leher, sedang mendapat pengobatan dengan PPI, dan pernah menjalani radioterapi pada kepala leher.

Tiga puluh subjek dilakukan pengisian RSI, dan dilakukan pemeriksaan RFS di Rumah Sakit Semen Padang. Bila didapatkan RSI >13 dan RFS >7 dilakukan pengambilan saliva. Saliva dikumpulkan sebanyak minimal 1 cc di dalam tabung. Saliva diambil minimal 2 jam setelah responden makan, dan disimpan pada suhu -80°C . Pemeriksaan dilakukan dengan teknik pemeriksaan *ELISA (Elabscience Biotechnology Co., Ltd)* dengan *antibody monoclonal* spesifik untuk *human pepsin*. Identifikasi densitas optik pada setiap *well* dalam 30 menit menggunakan *ELISA microplate reader (Elabscience Biotechnology Co., Ltd)* set pada 450 nm.

HASIL

Penelitian ini dilakukan di Poliklinik THT-KL Rumah Sakit Dr. M. Djamil, Padang mulai Januari-September 2015. Populasi responden penelitian adalah pasien dengan keluhan RLF umur 18 tahun atau lebih, yang datang ke Poliklinik THT-KL Rumah Sakit Dr. M. Djamil, Padang. Pada semua responden dilakukan anamnesis, pemeriksaan THT rutin, dan laringoskopi serat optik lentur dilakukan di Rumah Sakit Semen Padang untuk menegakkan diagnosis RLF. Responden yang memenuhi kriteria penerimaan dimasukkan dalam penelitian. Terdapat 30 responden yang masuk dalam kriteria penerimaan dan bersedia ikut dalam penelitian, selanjutnya dilakukan pengambilan sampel saliva dan pemeriksaan kadar pepsin saliva dengan metode *ELISA*.

Tabel 1 menunjukkan penderita RLF lebih banyak perempuan yaitu 23 orang (76,7%), dan kelompok umur terbanyak adalah 48-57 tahun, yaitu 12 orang (40%). Usia rata-rata adalah $47,20 \pm 12,06$ tahun.

Tabel 2 menunjukkan keluhan yang paling banyak pada penderita RLF adalah sering mengeluarkan lendir atau mendehem/*throat clearing*. Keluhan lainnya yang banyak dilaporkan penderita adalah rasa mengganjal di tenggorok dan rasa nyeri di dada (*heartburn*), atau gangguan pencernaan. Nilai rerata RSI pada penderita RLF adalah $18,53 \pm 4,46$.

Berdasarkan tabel 3, kelainan laring yang paling sering ditemukan pada penderita RLF adalah obliterasi dan eritema/hiperemia ventrikel, diikuti oleh edema laring difus dan

Tabel 1. Karakteristik responden

Variabel	Frekuensi	Persentase
Usia rerata adalah $47,20 \pm 12,06$ tahun		
Jenis kelamin		
Laki-laki	7	23,30
Perempuan	23	76,70
Kelompok umur (tahun)		
18 – 27	2	6,67
28 – 37	3	10,00
38 – 47	9	30,00
48 – 57	12	40,00
58 – 67	2	6,67
68 – 77	2	6,67

Tabel 2. Distribusi responden RLF berdasarkan riwayat keluhan yang dialami

Keluhan	n	Persentase
Suara serak/problem suara	24	80,00
<i>Throat clearing</i> (sering mengeluarkan lendir tenggorok/mendehem)	30	100,00
Mukus berlebih/PND (<i>post nasal drip</i>)	20	66,67
Kesukaran menelan	15	50,00
Batuk setelah makan/berbaring	18	60,00
Kesukaran bernapas/ <i>chocking</i>	10	33,33
Batuk yang mengganggu	23	76,67
Rasa mengganjal di tenggorok	27	90,00
<i>Heartburn</i> , rasa nyeri di dada, gangguan pencernaan, regurgitasi asam	25	83,33

Tabel 3. Distribusi kelainan laring pada pemeriksaan laringokopi serat optik lentur

Kelainan anatomi	n	Persentase
Edema subglotik/pseudosulkus	20	66,67
Obliterasi ventrikel	30	100,00
Eritema/hyperemia	30	100,00
Edema pita suara	26	86,67
Edema laring difus	29	96,67
Hipertrofi komisura posterior	29	96,67
Granula/jaringan granulasi	0	0,00
Mukus kental endolaring	10	33,33

Tabel 4. Rerata kadar pepsin responden RLF

Rerata (ng/ml)	Standar deviasi	Nilai minimum (ng/ml)	Nilai maksimum (ng/ml)
2,75	1,23	1,03	5,63

hipertrofi komisura posterior. Nilai rerata RFS pada penderita RLF adalah $11,47 \pm 2,50$.

Tabel 4 menunjukkan kadar pepsin terendah adalah 1,03 ng/ml, dan kadar pepsin tertinggi adalah 5,63 ng/ml.

DISKUSI

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif untuk mengetahui gambaran RSI, gambaran RFS, dan mengetahui kadar pepsin pada saliva responden refluks laringofaring.

Berdasarkan karakteristik jenis kelamin, pada penelitian ini penderita RLF lebih banyak ditemukan pada perempuan, yaitu 23 responden (76,7%) dibandingkan laki-laki yang hanya 7 responden (23,3%). Hal ini sama dengan penelitian Andriani dkk¹⁵ yang mendapatkan penderita RLF terbanyak adalah perempuan 62,75%, penelitian yang dilakukan Birtic dkk¹⁶ mendapatkan penderita perempuan 62,22%, dan penelitian Sarkar dkk¹⁷ mendapatkan penderita RLF perempuan sebanyak 68,2%.

Kelompok usia terbanyak penderita RLF pada penelitian ini adalah 48–57 tahun. Usia rata-rata responden RLF pada penelitian ini adalah 47,2 tahun dengan standar deviasi 12,06. Hasil yang sama juga didapatkan oleh

Sereg dkk¹² dan Andriani dkk.¹⁵ Pada usia di atas 40 tahun terjadi perubahan mukosa laring, yaitu edema lapisan superfisial pada lamina propria terutama pada wanita setelah menopause. Perubahan terjadi pada kelenjar di laring yang menyebabkan produksi mukus berkurang. Secara histologis pada usia tua granular retikulum endoplasmik dan aparatus Golgi di mukus dan serosa laring ditemukan hanya sedikit, sehingga secara kualitas dan kuantitas sekresinya berkurang. Perubahan juga terjadi pada mukosa epitel plika vokalis menjadi lebih tipis, menyebabkan pada usia di atas 40 tahun keadaan laring menjadi rentan apabila terpapar zat asam, sehingga meningkatkan angka kejadian RLF. Selain itu, terjadi juga perubahan daerah supralaring berupa atrofi dari otot-otot wajah, faring, dan otot-otot mastikator disertai kelemahan sfingter esofagus, sehingga memudahkan terjadinya refluks.¹⁸ Menurut Lee dkk¹⁹ didapati bahwa responden RLF usia tua memiliki skor RSI yang lebih tinggi. Selain itu, pada responden tersebut dampak negatif dari gejala RLF dirasakan lebih berat.

Pada penelitian ini dari RSI didapatkan keluhan terbanyak adalah sering mengeluarkan lendir di tenggorok/mendehem pada 30 responden (100%), diikuti keluhan pada RSI berupa rasa mengganjal di tenggorok

sebanyak 27 responden (90%). Andriani dkk¹⁵ mendapatkan hasil yang hampir sama. Pada penelitian tersebut rasa mengganjal ditenggorok merupakan keluhan RSI yang paling banyak ditemukan yaitu 49 responden (96,08%), sedangkan mengeluarkan lendir di tenggorok/ mendeheh terdapat pada 43 responden (83,31%). Penelitian Carrau dkk² pada 117 responden RLF mendapatkan keluhan sering mengeluarkan lendir di tenggorok/ mendeheh (85,5%), rasa mengganjal di tenggorok (82,1%), dan suara serak (80,3%). Penelitian yang dilakukan Zucato²⁰ juga mendapatkan keluhan sering mengeluarkan lendir di tenggorok/ mendeheh sebagai keluhan terbanyak (85,7%) pada 35 responden RLF.

Keluhan sering mengeluarkan lendir di tenggorok/ mendeheh dapat dijelaskan berdasarkan dua teori. Pertama, paparan langsung asam pepsin yang dapat menimbulkan trauma pada laring dan jaringan di sekitarnya. Kedua, adanya paparan isi lambung pada bagian distal esofagus akan menimbulkan reflek vagal. Reflek ini akan menyebabkan bronkokonstriksi yang menimbulkan efek mendeheh (*throat clearing*) dan batuk. Kemungkinan lain adalah kedua teori tersebut memainkan peranan secara bersamaan, gejala dapat muncul akibat trauma langsung pada mukosa atau kerusakan yang timbul pada silia laring. Kerusakan ini akan menyebabkan stasis dari mukus, dan menimbulkan usaha untuk mengeluarkan lendir (*throat clearing*) dan batuk.²¹

Nilai rerata RSI yang didapatkan dari penelitian ini adalah 18,53 dengan standar deviasi 4,46. Hasil yang hampir sama didapatkan oleh Belafsky dkk²² yaitu 19,9. Zucato²⁰ juga mendapat nilai rata-rata RSI yang hampir sama yaitu 20.

Kelainan laring yang paling banyak ditemukan pada penelitian ini adalah obliterasi dan eritema/hiperemia ventrikel (100%), edema laring difus dan hipertrofi komisura posterior (96,67%). Reimer dkk²³

dalam penelitiannya juga mendapatkan eritema/ hiperemia sebagai temuan kelainan laring yang paling banyak (92%), diikuti oleh hipertrofi komisura posterior (77%), dan obliterasi ventrikel (60%). Pada penelitian yang dilakukan Andriani dkk¹⁵ juga mendapatkan kelainan laring terbanyak adalah eritema/hiperemis (100%), mukus endolaring (76,92%) dan obliterasi ventrikel (75%).

Belafsky dkk²⁴ melakukan penelitian terhadap 30 pasien yang didiagnosis dengan menggunakan *pH monitoring*, dan mendapatkan pseudosulkus pada 70% sampel penelitian. Belafsky membuat kesimpulan bahwa keberadaan pseudosulkus sugestif untuk diagnosis RLF. Pada penelitian ini didapatkan pseudosulkus sebanyak 66,67%.

Nilai rerata RFS pada penelitian adalah $11,47 \pm 2,50$ dengan nilai minimum 8, dan nilai maksimum 16. Reimer dkk²³ dalam penelitiannya mendapatkan nilai rerata RFS adalah 13. Sereg dkk¹² mendapatkan nilai rerata RFS hampir sama yaitu $13,7 \pm 2,9$. Belafsky dkk²⁵ menyatakan bahwa dengan tingkat kepercayaan 95% nilai RFS > 7 merupakan diagnostik untuk RLF. Powel dan Cocks²⁶ menyatakan bahwa RFS memiliki sensitifitas yang baik (87,8%), tetapi memiliki spesifisitas yang kurang baik (37,5%).

Pada penelitian ini didapatkan kadar rata-rata pepsin pada saliva penderita RLF adalah 2,75 ng/ml dengan standar deviasi 1,23 ng/ml, Kadar pepsin paling rendah yang didapatkan adalah 1,03 ng/ml, dan kadar pepsin tertinggi adalah 5,63 ng/ml. Andriani dkk¹⁵ mendapatkan kadar pepsin terendah pada percontoh saliva yang diambil dalam 15–30 menit setelah makan adalah 4,84 ng/ml, dan kadar tertinggi adalah 112,25 ng/ml. Sereg dkk¹² mendapatkan nilai rerata kadar pepsin pada saliva responden RLF adalah $29,8 \pm 16$ µg/ml. Wang dkk¹⁶ melakukan penelitian yang sama, dan menemukan bahwa pepsin terdeteksi pada sekret oral sebanyak 93,8% dari 32 penderita RLF yang

didiagnosis berdasarkan RSI dan RFS. Wang dkk¹⁶ mendapatkan konsentrasi rata-rata pepsin pada kelompok RLF adalah 199,59 ng/ml.

Pada penelitian ini didapatkan hasil positif pada semua sampel saliva responden. Kim dkk²⁷ dengan menggunakan analisis *Western blot* untuk mengukur pepsin mendapatkan hasil pepsin positif pada 45% sampel responden yang dikumpulkan saat timbul gejala. Printza dkk²⁸ dengan menggunakan metode *assay bovine fibrinogen* mendapatkan hasil negatif untuk semua sampel saliva yang diperiksa.

Kadar pepsin dalam saliva responden penelitian ini lebih rendah dibandingkan dengan kadar pepsin penelitian yang ada sebelumnya. Perbedaan ini kemungkinan disebabkan saat pengambilan sampel saliva yang berbeda. Pada penelitian ini sama seperti yang dilakukan oleh Sereg dkk¹² pengambilan sampel dilakukan minimal 2 jam setelah responden makan. Spyridoulis dkk²⁹ dalam penelitiannya melakukan pengambilan sampel 2-4 jam setelah responden makan. Penelitian yang dilakukan Andriani dkk¹⁵ pengambilan sampel dilakukan 15-30 menit setelah makan dan sesaat setelah responden bangun tidur di pagi hari. Knight dkk¹¹ melakukan pengambilan sampel saat muncul gejala dan 30 menit setelah makan. Meskipun demikian, menurut Spyridoulis dkk²⁹ konsentrasi pepsin yang rendah dalam saliva tetap memiliki tingkat sensitifitas yang tinggi (78%) dan spesifisitas 53% dalam memprediksi pasien dengan gambaran laring dan gejala klinis RLF.

Faktor lain yang dapat menyebabkan kadar pepsin yang lebih rendah adalah adanya mekanisme pembilasan (*washing out*) pepsin dari mulut. Dalam kondisi sadar, aliran saliva pada manusia terjadi secara terus menerus dengan kecepatan aliran 0,5 ml/menit (*resting flow*). Kecepatan ini membawa saliva ke esofagus pada saat proses menelan yang terjadi secara spontan dan berlangsung setiap menit.²⁸

Penyebab lain kadar pepsin lebih rendah adalah pengaruh dari pH pada saliva, tetapi pada penelitian ini tidak dilakukan pemeriksaan pH saliva, sehingga tidak diketahui pH dari responden RLF ini. Menurut Printza dkk²⁸ pH saliva bersifat alkali yang berperan sebagai buffer dalam saliva, dalam kondisi dimana terdapat pH>6,5 akan mengakibatkan kerusakan (denaturasi) terhadap pepsin.

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemeriksaan pepsin dapat digunakan sebagai salah satu pemeriksaan untuk menegakkan diagnosis refluks laringofaring. Perlu penelitian lebih lanjut dalam mendeteksi pepsin pada penderita RLF yang dibandingkan dengan orang normal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Campagnolo AM, Priston J, Thoen RH, Medeiros T, Assunção AR. Laryngopharyngeal reflux: diagnosis, treatment, and latest research. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2014; 18(2): 184–91.
2. Carrau RL, Khidr A, Crawley JA, Hillson EM, Davis JK, Pashos CL. The impact of laryngopharyngeal reflux on patient-reported quality of life. *Laryngoscope*. 2004;114(4):670–4.
3. Cohen JT, Bach KK, Postma GN, Koufman JA. Clinical manifestations of laryngopharyngeal reflux. *Ear Nose & Throat Journal*. 2002;81(9):19–23.
4. Ford CN. Evaluation and Management of Laryngopharyngeal Reflux. *JAMA J Am Med Assoc*. 2005;294(12):1534–40.
5. Lenderking WR, Hillson E, Crawley J a, Moore D, Berzon R, Pashos CL. The clinical characteristics and impact of laryngopharyngeal reflux disease on health-related quality of life. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2003;6(5):560–5.
6. Kamani T, Penney S, Mitra I, Pothula V. The prevalence of laryngopharyngeal reflux in the English population. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2012; 269(10):2219–25.

7. Patel D, Vaezi MF. Normal Esophageal Physiology and Laryngopharyngeal Reflux. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2013;46(6):1023–41.
8. Bagian Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher RSUP Dr. M. Djamil Padang. Laporan Rekapitulasi Pasien Subbagian Laring Faring 2011-2013. Padang. 2014.
9. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux symptoms improve before changes in physical findings. *The Laryngoscope*. 2001;111(6):979–81.
10. Ossof R, Shapshay S, Woodson G, Netterville J. The aging larynx. The larynx. GE W, editor. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.p.251-58.
11. Knight J, Lively MO, Johnston N, Dettmar PW, Koufman JA. Sensitive pepsin immunoassay for detection of laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope*. 2005;115(8):1473–8.
12. Sereg-Bahar M, Jerin A, Jansa R, Stabuc B, Hocevar-Boltezar I. Pepsin and bile acids in saliva in patients with laryngopharyngeal reflux-a prospective comparative study. *Clinical Otolaryngology*. 2015;40(3):234–9.
13. Wang L, Liu X, Liu Y, Zeng F, Wu T, Yang C, et al. Correlation of pepsin-measured laryngopharyngeal reflux disease with symptoms and signs. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*. 2010;143(6):765–71.
14. Milstein CF, Charbel S, Hicks DM, Abelson TI, Richter JE, Vaezi MF. Prevalence of laryngeal irritation signs associated with reflux in asymptomatic volunteers: impact of endoscopic technique (rigid vs. flexible laryngoscope). *The Laryngoscope*. 2005; 115(12): 2256–61.
15. Andriani Y, Akil MA, Gaffar M, Punagi AQ. Deteksi pepsin pada penderita refluks laringofaring yang didiagnosis berdasarkan reflux symptom index dan reflux finding score. *ORLI*. 2011; 41(2):121–7.
16. Birtić D, Vceva A, Kotromanović Z, Zubčić Z, Mihalj H, Jovanović S. Significance of the Pepsin from the Saliva in the Diagnosis and Treatment of Laryngopharyngeal Reflux Disease. *Coll Antropol*. 2012;36(2):83–6.
17. Sarkar R, Singh MK, Dutta M, Ghatak S, Sinha R. Laryngopharyngeal Reflux Disease - Do Prokinetic Drugs have any Role in Management?. *Bengal Journal of Otolaryngology and Head Neck Surgery*. 2013; 22(1):13–6.
18. Blumin J, Johnston N. Bailey's head and neck surgery-otolaryngology. Johnson J, Rosen CA, editors. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.p.958-974.
19. Lee YC, Lee JS, Kim SW, Kwon KH, Eun YG. Influence of age on treatment with proton pump inhibitors in patients with laryngopharyngeal reflux disease: a prospective multicenter study. *JAMA Otolaryngol head neck Surg*. 2013;139(12):1291–5.
20. Zucato B, Behlau MS. Índice de sintomas do refluxo Faringo-Laríngeo: relação com os principais sintomas de refluxo gastroesofágico, nível de uso de voz e triagem vocal. *Rev CEFAC*. 2012;14(6):1197–203.
21. Andersson O. Laryngopharyngeal reflux development and refinement of diagnostic tools. Göteborg: Intellecta DocuSys; 2009.p.1–75.
22. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J Voice*. 2002;16(2):274–7.
23. Reimer C, Bytzer P. Management of laryngopharyngeal reflux with proton pump inhibitors. *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4(1):225–33.
24. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The association between laryngeal pseudosulcus and laryngopharyngeal reflux. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2002;126(6):649–52.
25. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *The Laryngoscope*. 2001;111(8):1313–7.
26. Powell J, Cocks HC. Mucosal changes in laryngopharyngeal reflux - Prevalence, sensitivity, specificity and assessment. *Laryngoscope*. 2013;123(4):985–91.
27. Kim TH, Lee KJ, Yeo M, Kim DK, Cho SW. Pepsin detection in the sputum/saliva for the diagnosis of gastroesophageal reflux disease in patients with clinically suspected atypical gastroesophageal reflux disease symptoms. *Digestion*. 2008;77(3–4):201–6.

28. Printza A, Speletas M, Triaridis S, Wilson J. Is pepsin detected in the saliva of patients who experience pharyngeal reflux? *Hippokratia*. 2007;11(3):145–9.
29. Spyridoulas A, Lillie S, Vyas A, Fowler SJ. Detecting laryngopharyngeal reflux in patients with upper airways symptoms: Symptoms, signs or salivary pepsin ? *Respir Med*. 2015;109(8):963–9.