

Laporan Penelitian**Pengaruh suplementasi *zinc* terhadap perbaikan klinis penderita
*laryngopharyngeal reflux disease*****Chrisma Pramana, Muyassaroh, Dwi Antono**Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok - Bedah Kepala Leher
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Rumah Sakit Dr. Kariadi
Semarang**ABSTRAK**

Latar Belakang: *Laryngopharyngeal Reflux Disease* (LPRD) menyebabkan kerusakan mukosa laring dan faring. *Zinc* adalah kelompok zat gizi mikro yang berperan dalam inhibisi terhadap sekresi asam lambung, pembentukan *carbonic anhidrase*, dan reepitelisasi. **Tujuan:** Mengetahui pengaruh suplementasi *zinc* pada perbaikan klinis penderita LPRD. **Metode:** Penelitian eksperimental dengan *pre-post test randomized control trial* pada penderita LPRD di klinik THT-KL RSUP Dr. Kariadi yang memenuhi kriteria penelitian. Kelompok kontrol diberikan omeprazol dan plasebo, sedangkan kelompok perlakuan diberikan omeprazol dan *zinc*. Pemberian terapi dilakukan selama 4 minggu kemudian dianalisis skoring *Reflux Symptom Index* (RSI) dan *Reflux Finding Score* (RFS) sebelum terapi dan sesudah terapi pada kedua kelompok. Analisis data dengan uji Wilcoxon dan *independent t test*. **Hasil:** Sampel sebanyak 27 penderita, kelompok kontrol 13 orang, dan kelompok perlakuan 14 orang. Skor RSI sebelum terapi pada kelompok kontrol $22,92 \pm 6,982$, sedangkan pada kelompok perlakuan $19,57 \pm 6,136$ ($p=0,223$). Skor RFS sebelum terapi pada kelompok kontrol $10,46 \pm 2,367$, sedangkan pada kelompok perlakuan $10,86 \pm 2,983$ ($p=0,767$). Skor RSI sesudah terapi pada kelompok kontrol $15,92 \pm 8,893$, sedangkan pada kelompok perlakuan $9,07 \pm 6,294$ ($p=0,034$). Skor RFS sesudah terapi pada kelompok kontrol $6,54 \pm 1,808$, sedangkan pada kelompok perlakuan $4,54 \pm 2,240$ ($p=0,024$). **Kesimpulan:** Suplementasi *zinc* berpengaruh pada perbaikan klinis penderita LPRD. Perbaikan klinis penderita LPRD yang diberikan suplementasi *zinc* lebih baik dibanding tanpa suplementasi *zinc*.

Kata kunci: *Reflux Symptom Index, Reflux Finding Score, zinc***ABSTRACT**

Background: *Laryngopharyngeal Reflux Disease* (LPRD) could cause mucosal damage on larynx and pharynx. *Zinc* is microsubstance which has a role as inhibiting factor to gastric acid, *carbonic anhidrase* establishment, and reepitelization. **Objective:** The study aimed to know the effect of *zinc* on LPRD patient's clinical improvement. **Methods:** Experimental study with *pre-post test randomized control trial* on LPRD patients in ENT center RSUP Dr. Kariadi. Control group was prescribed omeprazole and placebo, while interventioned group was prescribed omeprazole and *zinc*. The treatment was conducted for 4 weeks, and *Reflux Symptom Index* (RSI) and *Reflux Finding Score* (RFS) were analyzed before and after treatment for both groups. Data were analyzed with Wilcoxon's test and *independent t-test*. **Result:** The sample was 27 patients, consisted of 13 patients in control group and 14 patients in interventioned group. RSI score before therapy on control group was $22,92 \pm 6,982$, on interventioned group $19,57 \pm 6,136$ ($p=0,223$). RFS score on control group $10,46 \pm 2,367$, on interventioned group $10,86 \pm 2,983$ ($p=0,767$). RSI after therapy on control group $15,92 \pm 8,89,3$ while on interventioned group $9,07 \pm 6,294$ ($p=0,034$). RFS score after therapy on control group $6,54 \pm 1,808$, while on interventioned group $4,54 \pm 2,240$ ($p=0,024$). **Conclusion:** This study found that *zinc* supplementation had an effect on clinical improvement on patients with LPRD. Clinical improvement on LPRD patients who got *zinc* supplementation was found better than without *zinc* supplementation.

Keywords: *Reflux Symptom Index, Reflux Finding Score, Zinc*

Alamat korespondensi: Muyassaroh (08122902490), Departemen IKTHT-KL FK Undip/RSUP Dr. Kariadi, Jl. Dr. Sutomo 16 Semarang. Alamat email: muyastht@gmail.com.

PENDAHULUAN

Laryngopharyngeal Reflux Disease (LPRD) adalah penyakit akibat berbaliknya isi lambung ke daerah laringofaring. LPRD dapat dijumpai bersama atau tanpa penyakit *refluks gastro-esofageal* (Gastroesophageal Reflux Disease/GERD).¹ Kejadian LPRD kadang tidak disadari dan terlewatkan oleh dokter karena gejalanya yang tidak khas. Prevalensi LPRD dilaporkan sekitar 10% dari pasien yang datang ke tempat praktek dokter THT dan sekitar 50% pasien dengan serak memiliki LPRD. LPRD dapat merupakan faktor pencetus munculnya penyakit keganasan di laring.²

Mekanisme terjadinya LPRD berbeda dengan GERD. Pada LPRD terjadi kerusakan mukosa laringofaring akibat iritasi asam lambung dan pepsin. Kerusakan terjadi karena lemahnya otot sfingter esofagus atas dan tidak adanya *barrier* pertahanan pada mukosa laringofaring terhadap asam lambung dan pepsin.^{3,4} Mekanisme pertahanan yang memainkan peran penting dalam menjaga mukosa dari efek merusak refluks asam lambung adalah *carbonic anhidrase*. *Carbonic* merupakan suatu metaloenzim dan berperan dalam regulasi pH dan keseimbangan cairan.^{5,6} Hilangnya fungsi spesifik metaloenzim merupakan gejala yang berhubungan dengan defisiensi *zinc*. *Zinc* menawarkan inhibisi yang cepat dan jangka waktu yang lama terhadap sekresi asam lambung. Hal tersebut bersifat reversibel dan bekerja cepat dalam inhibitor sekresi asam.⁷ Fungsi *zinc* juga terbukti dalam proses *wound healing* ataupun reepitelisasi pada saluran nafas.⁸

Zinc termasuk dalam kelompok zat gizi mikro yang mutlak dibutuhkan dalam memelihara kehidupan yang optimal. Secara kimiawi, *zinc* mempunyai keunikan tersen-

diri karena berfungsi pada sel-sel pengatur, katalitik, dan struktural yang penting pada berbagai sistem biologi sel. *Zinc* juga berperan pada metabolisme karbohidrat, lipid, serta sintesis dan degradasi asam nukleat melalui perannya pada enzim *carbonic anhidrase*. *Zinc* penting untuk fungsi pertumbuhan dan perkembangan, fungsi reproduksi, sensori kekebalan, antioksidan, dan stabilisasi membran.⁹

Penatalaksanaan LPRD meliputi diet dan perubahan gaya hidup, medikamentosa, dan pembedahan.¹⁻⁴ Terapi medika mentosa yang menjadi pilihan adalah obat golongan penghambat pompa proton (*Proton Pump Inhibitor/PPI*). Obat-obat penetral asam lambung lain seperti antasid dan antagonis reseptor histamin-2 (*Histamine-2 Receptor Antagonists/ H2RA*), hanya memiliki sedikit kegunaan pada pengobatan LPRD.^{2,3,10} Penelitian Patigaroo et al (2011) pada 50 pasien LPRD yang diberikan terapi PPI selama 16 minggu terdapat perubahan signifikan pada *Refluks Finding Score* (RFS).¹¹ Pengaruh suplementasi *zinc* pada perbaikan klinis LPRD belum pernah dilaporkan. Tujuan penulisan ini adalah untuk mengetahui pengaruh suplementasi *zinc* pada perbaikan klinis penderita LPRD. Diharapkan hasil penelitian dapat memberikan informasi tentang pengaruh suplementasi *zinc* pada perbaikan klinis penderita LPRD.

METODE

Penelitian eksperimental dengan desain *randomized control trial pre-post test design* dengan *simple random sampling* pada pasien usia 15–60 tahun yang datang di klinik THT RSUP Dr. Kariadi Semarang dengan diagnosis LPRD. Subjek diberikan omeprazol 2x20 mg dan preparat *zinc* 2x20 mg un-

tuk kelompok perlakuan, sedangkan kelompok kontrol diberikan omeprazol 2x20 mg dan plasebo. Evaluasi dilakukan 4 minggu setelah pemberian terapi. Sampel yang ditentukan sebanyak 15 orang tiap kelompok. Riwayat mengkonsumsi obat refluks, riwayat pemakaian steroid, riwayat menderita kanker kepala leher, dan riwayat menjalani radioterapi di daerah leher sebelumnya dieksklusikan. Analisis dilakukan pada skor RSI dan RFS sebelum dan sesudah pemberian terapi pada kedua kelompok. Analisis data dengan uji Wilcoxon dan *independent t*

test. Taraf kemaknaan (α) untuk uji hipotesis adalah 0,05.

HASIL

Ada sebanyak 30 orang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Tiga orang gagal mengikuti penelitian dan sebanyak 27 orang dapat dianalisis. Perempuan lebih banyak dibanding laki dengan rasio 1,7:1. Rerata usia adalah 46 tahun ($\pm 11,103$ tahun). Usia terendah 19 tahun dan tertinggi 60 tahun.

Tabel 1. Distribusi keluhan (RSI) dan kelainan laring (RFS).

	N	%
RSI		
Problem suara	25	92,6
<i>Throat clearing</i>	27	100
Lendir di tenggorok	26	96,3
Kesukaran menelan	25	92,6
Batuk setelah makan/berbaring	18	66,7
Kesukaran bernafas	18	66,7
Batuk yang mengganggu	25	92,6
Rasa mengganjal di tenggorok	24	88,9
<i>Heart burn</i>	23	85,2
RFS		
Edema subglotik	6	22,2
Obliterasi ventrikuler	20	74,1
Erytema/hiperemis	25	92,6
Edema pita suara	20	74,1
Edema laring difus	25	92,6
<i>Hipertrofi komissura posterior</i>	20	92,6
Granulasi/jaringan granulasi	2	7,4
<i>Thick endolaryngeal mucus</i>	16	59,3

Tabel 2. RSI dan RFS sebelum terapi pada masing-masing kelompok.

	Mean \pm SD Kontrol (n=13)	Mean \pm SD Perlakuan(n=14)	<i>p</i>
RSI	22,92 \pm 6,982	19,57 \pm 6,136	0,223 [‡]
RFS	10,46 \pm 2,367	10,86 \pm 2,983	0,767 [‡]

Keterangan: [‡] *Mann Whitney Test*

Tabel 3. RSI dan RFS sesudah terapi pada masing-masing kelompok.

	Mean±SD Kontrol (n=13)	Mean±SD Perlakuan(n=14)	<i>p</i>
RSI	15,92 ± 8,893	9,07 ± 6,294	0,034 [¥]
RFS	6,54 ± 1,808	4,64 ± 2,240	0,024 [¥]

Keterangan: [¥] *Mann Whitney Test*

PEMBAHASAN

Usia diatas 40 tahun merupakan subjek terbanyak di penelitian ini. Kecenderungan terjadinya LPRD pada usia di atas 40 tahun karena terjadi perubahan mukosa laring yaitu edema lapisan superfisial pada lamina propia terutama pada perempuan setelah menopause. Perubahan juga terjadi pada mukosa epitel plika vokalis yang menjadi lebih tipis menyebabkan keadaan laring menjadi rentan terpapar zat asam sehingga meningkatkan angka kejadian LPRD. Daerah supralaring juga terjadi perubahan berupa atropi dari otot-otot wajah, faring, dan otot-otot mastikasi disertai kelemahan sfingter esofagus sehingga memudahkan terjadinya refluk.¹²

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa subjek perempuan lebih banyak dibanding laki-laki dengan rasio 1,7:1. Hasil yang sama juga dilaporkan Andriani (2011).¹³ Hal ini disebabkan faktor hormonal berperan dalam meningkatkan sekresi lambung. Faktor hormonal pada sekresi asam dapat secara langsung menstimulasi sel parietal dan kelenjar pentik tanpa intervensi sistem saraf. Jalur hormonal ini diperantai mulai dari hipotalamus, kelenjar pituari anterior, dan ACTH mempengaruhi kelenjar adrenal menghasilkan kortison dan adrenal yang merangsang sel parietal dan kelenjar peptik untuk menghasilkan HCl dan pepsin.¹⁴

Keluhan utama terbanyak yang membawa subjek datang untuk berobat adalah *throat clearing*. Keluhan tersebut terdapat pada semua subjek. Hasil penelitian ini sesuai penelitian Kornel (2008) yang mendapatkan

throat clearing merupakan keluhan pada semua subjek yang didiagnosis LPRD.¹² Epitel respiratori bersilia di laring akan meningkat jumlahnya bila sistem penghalang terjadinya refluk gagal dan disfungsi silia ini akan menyebabkan pengumpulan mukus sehingga terjadi sensasi *post nasal drip* dan merangsang *throat clearing* (mendehem). Iritasi cairan refluk secara langsung menyebabkan batuk dan tersedak akibat sensitifitas saraf sensoris laring terangsang dengan inflamasi lokal. Kombinasi faktor tersebut menyebabkan terjadinya edema plika vokalis, ulkus kontak, dan granuloma yang menyebabkan timbulnya gejala LPRD seperti suara serak, globus faringus, dan nyeri tenggorok.¹⁵⁻¹⁷

Hasil pemeriksaan laringoskopi serat optik didapatkan frekuensi RFS tertinggi pada eritema/hiperemis, edema laring difus, hipertrofi komisura posterior 25 (92,6%), dan terendah pada granuloma 2 (7,4%). Hasil ini sesuai dengan penelitian Adriani (2011) yang mendapatkan frekuensi RFS terbanyak adalah eritema/hiperemis (100%) dan terendah adalah granuloma (3,84%).¹³ Kelainan tersebut didukung oleh analisis beberapa penelitian yang menyebutkan bahwa gejala spesifik tersebut disebabkan oleh iritasi dan inflamasi laring, keadaan tersebut menunjang diagnosis LPRD. Walaupun eritema/hiperemis laring relatif tidak spesifik untuk diagnosis LPRD, namun lebih dari 50% penderita LPRD terdapat eritema/hiperemis. Koufman menyatakan edema laring merupakan penemuan laring yang paling sering dihubungkan dengan refluks.¹⁸

Rerata RSI dan RFS sebelum pemberian terapi pada kelompok kontrol dan perlakuan

tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$). Rerata RSI setelah terapi pada kontrol $15,92 \pm 8,893$ dan perlakuan $9,07 \pm 6,294$ ($p = 0,034$), sedangkan rerata RFS setelah terapi pada kelompok kontrol $6,54 \pm 1,808$ dan kelompok perlakuan $4,64 \pm 2,240$ ($p = 0,024$). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Kirchoff (2010) yang melaporkan bahwa pemberian *zinc* dan omeperazol terjadi peningkatan pH yang lebih cepat secara signifikan dibanding pemberian omeprazol saja.⁷ Hasil penelitian Jing-Jiung et al¹⁹ dengan menggunakan *X-ray fluorescence microscopy* menunjukkan transportasi *zinc* oleh sel parietal adalah bagian penting yang berfungsi untuk mengatur keasaman dalam kompartemen sekretori, termasuk tubulovesikel dari sel parietal dan lumen kelenjar. Keberadaan *zinc* dalam kompartemen ini menyebabkan terjadinya alkalisasi, menunjukkan bahwa adanya *zinc* akan mengisolasi kompartemen terhadap kebocoran ion H^+ .²⁰

Perbaikan skoring RSI secara bermakna terjadi pada semua keluhan (data tidak ditampilkan). Hal ini terjadi karena didapatkan perbaikan RFS. Perbaikan tersebut terdiri dari ventrikular obliterasi, eritema, edema pita suara, edema laring difus, dan hipertrofi komisura posterior. Hal ini terjadi kemungkinan karena efek *zinc* dalam mensupresi asam lebih baik dibanding *zinc* dan omeprazol dengan menaikkan pH lebih cepat dalam jangka waktu lama sesuai dengan penelitian Kirchoff (2010).⁷ Cario et al²¹ menunjukkan bahwa jumlah fisiologis *zinc* eksogen meningkatkan perbaikan epitel dengan memacu penyembuhan luka, serta menurut penelitian Axford et al⁶ secara *laboratory* ditemukan jumlah *carbonic anhidrase* yang cukup tinggi pada komisura posterior.

Zinc berfungsi dalam proses *wound healing*, yaitu *zinc* berperan dalam pembentukan fibroblast dan fibroblast berfungsi sebagai pembentuk membran basalis dari epitel sehingga proses repair dari mukosa laring yang mengalami cedera karena refluks

akan terjadi dengan lebih baik. Kebutuhan *zinc* meningkat pada individu yang mengalami infeksi atau dalam masa penyembuhan.

Zinc juga berfungsi dalam pembentukan *carbonic anhydrase* pada sisi aktifnya, dan *carbonic anhydrase* berfungsi sebagai barrier bikarbonat untuk meningkatkan pH. Penilaian terhadap status *zinc* cukup rumit karena belum ditemukannya cara penilaian yang baku sebab 95% *zinc* berada intraseluler.^{6,19,21}

Keterbatasan dan kendala pada penelitian ini diantaranya adalah edukasi diet dan modifikasi gaya hidup belum bisa diukur ketaatannya dan kondisi kadar *zinc* pada subjek sebelum pemberian *zinc* tidak dinilai. Asupan *zinc* lainnya dari makanan sehari-hari pasien sulit dikontrol oleh peneliti.

Kesimpulan yang dapat diambil dari penelitian ini adalah suplementasi *zinc* berpengaruh pada perbaikan klinis penderita LPR. Perbaikan klinis penderita LPR yang diberikan suplementasi *zinc* lebih baik dibanding tanpa suplementasi *zinc*. Disarankan perlu penelitian lebih lanjut untuk menganalisis faktor lain yang berpengaruh termasuk diet dan modifikasi gaya hidup.

DAFTAR PUSTAKA

1. Naseri I. Laryngopharyngeal reflux: overview and clinical implications. *Northeast Florida Medicine* 2011; 62(1):35-8.
2. Ford C. Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux. *JAMA*. 2005; 294(12):1534-40.
3. Belafsky P, Rees C. Identifying and managing laryngopharyngeal reflux. *Hospital Physician* 2007 ;43(7):15-20.
4. Sataloff R, Hawkshaw M, Gupta R. Laryngopharyngeal reflux and voice disorders: an overview on disease mechanisms, treatments, and research advances. *Discov Med* 2010; 10(52):213-24.
5. Orlando R. Esophageal epithelial defenses against acid injury. *Am J Gastroenterol* 1994; 89(8):S48-52.
6. Axford S, Sharp N, Ross P, Pearson JP,

- Dettmar PW, Panetti M, et al. Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: preliminary studies. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2011; 110(12):1099-108.
7. Kirchhoff P, Socrates T, Sidani SK, Duffy A, Breidhardt T, Grob C, et al. Zinc salts provide a novel, prolonged and rapid inhibition of gastric acid secretion. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(1):62-70.
 8. Tran TA, Carter J, Ruffin R, Zalewski PD. New insights into the role of zinc in the respiratory epithelium. *Immunol Cell Biol* 2001; 79(2):170-7.
 9. King J, Schmid J, Williams T, JD JW. Zinc. Modern nutrition in health and disease. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999. p.223-39
 10. Barry D, Vaezi M. Laryngopharyngeal reflux: more question than answer. *Clev Clin J Med* 2010; 77(5):327-34.
 11. Patigaroo SA, Hashmi SF, Hasan SA, Ajmal MR, Mehfooz N. Clinical manifestations and role of proton pump inhibitors in the management of laryngopharyngeal reflux. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 63(2):182-9.
 12. Kornel Y. Efektivitas terapi omeprazole terhadap perbaikan tingkat gejala klinis dan patologis laring pada penderita refluks laringofaring. *Majalah Kedokteran Bandung* 2008:102-9.
 13. Adriani 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.
 14. Crawford. The gastrointestinal tract. In: Robbins, editors. *Pathologic basic of disease*. 5th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1994. p.761-78
 15. Sidhu H, Shaker R, Hogan J. Gastroesophageal reflux laryngitis. In: Castel O, Richer J, editors. *The esophagus*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p.518-28.
 16. Postma G, McGuirt Jr W, Clyne S. Role of reflux. In: Shapshay S, Woodson G, Nettekville J, editors. *The larynx*. 1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2003. p.499-511.
 17. Tauber S, Gross M, Wolfgang J. Association of laryngopharyngeal symptoms with gastroesophageal reflux disease. *Laryngoscope* 2002; 112:879-86.
 18. Koufman J, Belafsky P, Postma G. Laryngopharyngeal reflux symptoms improve before change in physical findings. *Laryngoscope* 2001; 111:978-81.
 19. Jing-jiung L, Kohler JE, Bias AL, Mocofanescu JAMA. Demand for zinc in acid-secreting gastric mucosa and its requirement for intracellular calcium. *Plos One* 2011; 6(6):1-9.
 20. Gerbino A, Hofer AM, McKay B, Lau BW, Soybel DI. Divalent cations regulate acidity within the lumen and tubulovesicle compartment of gastric parietal cells. *Gastroenterology* 2004; 126(1):182-95.
 21. Cario E, Jung S, d'Heureuse H, Schulte C, Sturm A. Effects of exogenous zinc supplementation on intestinal epithelial repair in vitro. *Eur J Clin Invest* 2000; 30(5):419-28.