

## Artikel Penelitian

# Gambaran Kadar Pepsin pada Saliva Pasien Refluks Laringofaring di RSUP Dr. M. Djamil Padang

Mutiara Adinda Rahma 1), Ade Asyari 2), Yustini Alioes 3), Husnil Kadri 3), Gusti Revilla 4)

1) Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang, Universitas Andalas, 2) Bagian THT-KL FK Universitas Andalas/ RSUP Dr. M Djamil Padang, 3) Bagian Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang 4) Bagian Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang

## ABSTRAK

**Pendahuluan** : Refluks laringofaring (RFL) adalah kondisi inflamasi jaringan pada saluran aerodigestive bagian atas akibat efek refluks isi lambung dan duodenum sehingga menimbulkan gejala seperti post nasal drip, sensasi globus, dan heartburn yang dapat menurunkan kualitas hidup penderitanya. Diagnosis RFL ditegakkan dengan Reflux Symptom Index (RSI) dan Reflux Finding Score namun bersifat subjektif. Mendeteksi kadar pepsin pada saliva menggunakan ELISA dapat menjadi penanda diagnostik yang sensitif dan objektif untuk RFL karena pepsin hanya dihasilkan oleh chief cell di lambung. **Metode** : Desain penelitian ini adalah deskriptif observasional retrospektif yang berlangsung pada bulan September – Oktober 2022 di bagian rekam medis RSUP M. Djamil Padang. Jumlah minimal sampel pada penelitian ini dengan menggunakan rumus lemeshow, dengan nilai proporsi kejadian sebesar 22%. **Hasil** : Rerata kadar pepsin dalam saliva 15,863 ng/mL. Pepsin ditemukan pada seluruh sampel.

**Kata kunci**: refluks laringofaring, pepsin, saliva

## ABSTRACT

**Introductions** : *Laryngopharyngeal reflux (RFL) is a condition of tissue inflammation in the upper aerodigestive tract due to the reflux of gastric and duodenal contents, the symptoms such as post-nasal drip, globus sensation, and heartburn which decrease quality of life. RFL was diagnosed subjectively using the Reflux Symptom Index (RSI) and Reflux Finding Score (RFS). The pepsin levels in saliva that were detected by ELISA can be a sensitive and objective diagnostic marker for RFL because pepsin was only produced by chief cells in the stomach. This study was a descriptive observational retrospective design. From September to October 2022, this study was carried out at the Medical Record Department of RSUP Dr. M. Djamil Padang. The Lemeshow formula was used as the minimum number sampling in this study, 22% was the value of the proportion of events. Pepsin levels in saliva was 15.863 ng/mL. Pepsin was found in all samples.*

**Keywords**: *laryngopharyngeal reflux, pepsin, saliva*

## Korespondensi

Mutiara Adinda Rahma, Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang ,  
adindamutiara@gmail.com

## Article Information

Received: February 17, 2023

Available online: December 24, 2023

## PENDAHULUAN

Refluks laringofaring (RFL) adalah kondisi inflamasi jaringan yang terdapat pada saluran aerodigestive (saluran nafas dan cerna) bagian atas karena efek langsung dan tidak langsung dari refluks isi lambung atau duodenum, yang menginduksi perubahan morfologi pada saluran aerodigestive bagian atas.<sup>1</sup>

Diagnosis RFL ditegakkan dengan mengidentifikasi gejala klinis dan pemeriksaan laringoskopi.<sup>2</sup> Upaya lain untuk menegakkan diagnosis RFL adalah skoring.<sup>3</sup> Menurut Belafsky, terdapat dua jenis skoring untuk menilai penyakit RFL. Kuesioner pertama adalah Reflux Symptom Index (RSI) yang berguna untuk menilai keparahan gejala dan efektivitas obat.

Kuisisioner kedua adalah Reflux Finding Score (RFS) yang diisi oleh dokter THT-KL berdasarkan hasil pemeriksaan laringoskopi. Studi membuktikan bahwa kedua kuisisioner ini memiliki kelemahan. Kuisisioner RSI memiliki ruang lingkup gejala yang dijelaskan secara singkat, sehingga tidak dapat membedakan gejala penyakit RFL dengan gejala penyakit di saluran napas atas karena kondisi lain. Selanjutnya, kuisisioner RFS memiliki kelemahan pada kriteria penilaian yang kurang jelas dalam menggambarkan perubahan yang terjadi pada laringofaring.<sup>4,5</sup> Pemeriksaan *gold standard* penegakan diagnosis RFL adalah *ambulatory 24 hours double-probe pH metry*, tetapi merupakan tindakan invasif, memiliki biaya yang cukup besar, dan tidak semua fasilitas kesehatan menyediakan

pemeriksaan ini.<sup>6</sup>

Pepsin di laringofaring tidak aktif secara enzimatik, karena pH rata-rata laringofaring adalah 6,8. Namun pepsin bisa diaktifkan kembali oleh penurunan pH oleh refluks berikutnya, seperti yang terjadi selama peristiwa refluks asam atau setelah penyerapan ke kompartemen intraseluler dengan pH lebih rendah.<sup>7</sup> Penelitian menyatakan bahwa pengukuran pepsin yang dideteksi pada saliva dan sekret saluran napas dapat menjadi penanda diagnostik yang sensitif untuk RFL.<sup>8,9</sup> Pepsin hanya dihasilkan oleh chief cell lambung dan memiliki molekul yang besar sehingga dapat dijadikan sebagai biomarker spesifik untuk refluks lambung yang dapat dideteksi pada saliva, sputum, dan sekret pada otitis media.<sup>10,11</sup> Mendeteksi pepsin dalam saliva merupakan cara diagnostik yang efektif dan tidak bersifat invasif bagi pasien RFL.<sup>12,13</sup>

## METODE

Penelitian ini adalah penelitian deskriptif observasional retrospektif dengan mengumpulkan data rekam medis penderita RFL di RSUP M. Djamil Padang.

Populasi penelitian ini adalah seluruh penderita dengan diagnosis RFL yang melakukan pemeriksaan kadar pepsin pada saliva menggunakan metode ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*) di RSUP M. Djamil Padang. Sampel dari penelitian ini mencakup semua populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Penelitian ini telah lolos kaji etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUP Dr. M. Djamil Padang dengan nomor surat LB.02.02/5.7/315/2022.

## HASIL

Penelitian ini dilakukan di Instalasi Rekam Medis RSUP Dr. M Djamil Padang pada bulan Agustus 2022. Data awal yang diperoleh peneliti berjumlah 22 orang, sebanyak 2 orang dengan rekam medis yang tidak tersedia, sehingga didapatkan 20 orang yang memenuhi syarat untuk penelitian.

Tabel 1. Distribusi frekuensi penderita RFL berdasarkan usia

Usia (Tahun)	Frekuensi (n=20)	Persentase (%)
<40	7	35,0
40-50	6	30,0
>50	7	35,0
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>100%</b>

Pada tabel 1 didapatkan hasil yang hampir merata pada setiap kelompok umur.

Tabel 2. Distribusi Frekuensi Penderita RFL berdasarkan Jenis Kelamin

Jenis Kelamin	Frekuensi (n=20)	Persentase (%)
Laki-laki	8	40,0
Perempuan	12	60,0
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>100%</b>

Pada penelitian ini didapatkan data jenis kelamin perempuan lebih banyak (60,0%).

Tabel 3. Distribusi frekuensi penderita RFL berdasarkan keluhan pada RSI

RSI	N	%
Problem suara	15	75,0
Sering mengeluarkan lender tenggorok	18	90,0
Mukus berlebihan	19	95,0
Kesukaran menelan	9	45,0
Batuk setelah makan/ berbaring	8	40,0
Kesukaran bernapas/ chocking	13	65,0
Batuk yang mengganggu	6	30,0
Rasa mengganjal di tenggorok	18	90,0
Heartburn	16	80,0

Pada penelitian ini didapatkan data keluhan yang paling banyak dirasakan oleh penderita RFL adalah mukus berlebihan (95,00%).

Tabel.4 Distribusi frekuensi penderita RFL berdasarkan kelainan anatomi pada RFS.

RFS	N	%
Edema subglotik	3	15,0
Ventrikular obliterasi	18	90,0
Eritema/hyperemia	19	95,0
Edema pita suara	17	85,0
Edema laring difus	20	100,0
Hipertrofi komisura posterior	15	75,0
Granula/ jaringan granulasi	2	10,0
Mukus kental endolaring	10	50,0

Pada penelitian ini didapatkan edema laring difus pada seluruh sampel (100%).

Tabel. 5 Rerata kadar pepsin pada penderita RFL di RSUP DR. M. Djamil Padang.

Rerata (ng/ml)	Nilai Minimum (ng/ml)	Nilai Maksimum (ng/ml)
15,863	1,286	29,409

Hasil penelitian didapatkan rata-rata kadar pepsin sebesar 15,863 ng/ml.

## PEMBAHASAN

### Usia Penderita RFL

Penelitian menunjukkan dari 20 orang sampel penelitian, didapatkan hasil yang hampir sama pada ketiga kelompok usia. Carrau *et al* dalam penelitiannya menemukan kelompok usia terbanyak >50 tahun dengan persentase 40,2%.<sup>14</sup> Berdasarkan penelitian oleh Xiao *et al* pada seluruh instansi THT di Cina didapatkan usia penderita RFL terbanyak berada pada kelompok usia menengah dan tua.<sup>15</sup> Penelitian Asyari *et al* menemukan rentang umur terbanyak dari usia 48-57 tahun (40,0%). Peningkatan kasus RFL mulai terjadi saat memasuki rentang umur 38-47 tahun (30,0%).<sup>16</sup>

Kahane *et al* menyatakan pada penelitiannya bahwa kelenjar mukosa yang melumasi laring mengalami perubahan involusi sesuai bertambahnya usia sehingga dapat mengakibatkan dehidrasi pada lapisan epitel dan mukus yang dihasilkan akan lebih kental, hal ini berhubungan dengan keadaan serosa laring saat ditinjau secara histologi, seiring bertambahnya usia jumlah aparatus

golgi dan granular retikulum endosplasmik akan berkurang.<sup>17</sup> Fungsi esofagus secara alami memburuk ketika mulai memasuki usia 40 tahun dan seterusnya. Hilangnya fungsi fisiologis akan menyebabkan tingginya kejadian refluks dan disfagia yang sering ditemukan pada kelompok usia lanjut.<sup>18</sup>

### Jenis Kelamin Penderita RFL

Pada penelitian ini penderita RFL ditemukan lebih banyak pada perempuan (60,0%) dibandingkan laki-laki (40,0%). Sesuai dengan penelitian Mesallam *et al* menemukan prevalensi wanita (65,0%) lebih banyak dari laki-laki (35,0%).<sup>19</sup> Hasil yang sama juga ditemukan pada penelitian Andriani *et al* yang menunjukkan bahwa penderita RFL lebih banyak pada perempuan (62,75%).<sup>20</sup> Anatomi pita suara wanita lebih pendek dan tipis serta permukaan getar pita suara wanita juga lebih kecil daripada laki-laki sehingga lebih mudah terganggu oleh refluks isi lambung.<sup>21</sup> Kadar asam hyaluronic pada ruang reinke di SLLP wanita cenderung lebih sedikit sehingga dapat menyebabkan pita suara menjadi lebih lemah dalam menahan refluks isi lambung.<sup>22</sup>

### Keluhan Penderita RFL berdasarkan RSI

Hasil penelitian didapatkan pasien paling banyak memiliki keluhan mukus berlebihan (95,0%), diikuti dengan keluhan sering mengeluarkan lendir dari tenggorokan/ mendehem dan rasa mengganjal di tenggorok (90,0%).

Kejadian refluks yang berulang menyebabkan barrier pelindung mukosa saluran napas atas mengalami inflamasi, disfungsi sel silia, dan trauma menimbulkan peningkatan produksi mukus yang terakumulasi dan stasis sehingga menyebabkan keluhan mengeluarkan lendir dari tenggorokan secara terus menerus, gejala mukus berlebihan, dan tenggorokan terasa berdahak.<sup>23,24</sup>

### Kelainan Anatomi Penderita RFL berdasarkan RFS

Penelitian ini menemukan kelainan anatomi yang ditemukan pada seluruh sampel adalah edema laring difus.

Selanjutnya diikuti oleh eritema/hyperemia (95,0%). Hasil yang sama juga ditemukan pada penelitian Mesallam *et al* menunjukkan tanda yang paling sering ditemukan pada pemeriksaan *videostroboskopik* adalah eritema dan/atau hiperemia (85%), diikuti oleh edema laring difus (77,5%).<sup>19</sup>

Kejadian refluks dapat memicu terjadinya inflamasi dengan gambaran eritema, edema laring, serta peningkatan produksi lendir akibat peradangan jaringan lokal. Iritasi karena refluks menyebabkan inflamasi lokal berupa eritema/hiperemis hingga edema pada laring. Gambaran tersebut adalah tanda patologis yang sering didapatkan pada penderita RLF. Eritema/hiperemis melibatkan tulang rawan aritenoid dan komisura posterior, Meluas menuju plika vokalis, plika vestibularis, mukosa subglotis, dan mukosa faring. Pada kasus lanjut komisura posterior dapat menjadi edema.<sup>25</sup> Gambaran tersebut merupakan kelainan anatomi yang bersifat akut setelah terjadinya refluks dengan frekuensi yang tinggi. Efek kronis dari paparan asam dan pepsin akan menimbulkan gambaran lesi mukosa laring seperti granuloma, polip, dan metaplasia.<sup>24,26</sup>

### **Keberadaan Pepsin Pada Saliva Penderita RFL**

Data hasil penelitian menunjukkan pepsin pada saliva penderita RFL dengan rata-rata 15,863  $\mp$  8,031 ng/mL. Kadar pepsin yang didapatkan dalam penelitian ini memiliki rentang dari 1,286 ng/mL - 29,409 ng/mL. Penelitian Asyari *et al* menemukan pepsin dalam saliva pada seluruh sampel penelitian dengan rata-rata 2,75  $\mp$  1,23 ng/ml.<sup>16</sup> Studi prospektif yang dilakukan oleh Divakaran *et al* di rumah sakit perawatan tersier menemukan pepsin pada saliva positif pada 68,1% pasien, Tujuh puluh dua pasien menunjukkan respons positif terhadap pengobatan dan 63 di antaranya dengan peptest positif.<sup>27</sup>

Penelitian menunjukkan bahwa pepsin secara aktif diangkut ke dalam sel epitel laring dan tetap stabil pada pH 7,4 tetapi tidak aktif secara ireversibel pada pH 8. Setelah pepsin diaktifkan kembali dengan penurunan dari pH 7,4 ke pH 3, 72% aktivitas peptik tetap ada dan aktivitas pepsin akan optimal pada pH 2. 127,128

Pada pH rata-rata 6,8, pepsin pada laring yang dapat diaktifkan kembali selama episode refluks berikutnya atau oleh ion hidrogen dari sumber apa pun, termasuk sumber makanan.<sup>28</sup> Penelitian Johnston *et al* menunjukkan bahwa pepsin dapat menimbulkan kerusakan intraseluler pada organel sel seperti kompleks golgi dan lisosom.<sup>29</sup> Keberadaan pepsin dalam jaringan juga dikaitkan dengan penipisan protein pelindung utama seperti E-cadherin, karbonat anhidrase, dan Sep 70 (squamous epithelial stress protein).<sup>30</sup>

### **KESIMPULAN**

Dari hasil pemeriksaan kadar pepsin pada saliva pasien refluks laringofaring di RSUP Dr. M. Djamil Padang didapatkan Kelompok usia penderita RFL ditemukan merata. RFL lebih banyak dialami oleh perempuan. Keluhan yang paling banyak dirasakan oleh penderita RFL adalah mukus berlebihan. Kelainan anatomi yang paling banyak ditemukan pada penderita RFL adalah edema laring difus. Pepsin ditemukan pada saliva seluruh penderita RFL dengan rata-rata 15,863 ng/mL

### **DAFTAR PUSTAKA**

1. Lechien JR, Saussez S, Schindler A, Karkos PD, Hamdan AL, Harmegnies B, *et al*. Clinical outcomes of laryngopharyngeal reflux treatment: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2019 May 1;129(5):1174–87.
2. Koufman, J A. The otolaryngologic manifestation of reflux disease. A clinical investigation of 225 patients hour pH monitoring and an experimental investigation pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* №4. 1991;101:Pt 2.-Suppl 53.-P.1-78.
3. Vance D, Alnouri G, Shah P, O'Connell Ferster AP, Lyons K, Ross J, *et al*. The validity and reliability of the reflux finding score. *Journal of Voice*. 2020; S0892-1997(20)30421-5.
4. Almeida AG do P, Saliture TBS, da Silva AS, Eckley CA. Translation and cultural adaptation of the reflux finding score into Brazilian

- Portuguese. Braz J Otorhinolaryngol. 2013;79(1):47–53.
5. Silva AS, Duprat AC, Machado SR, Melo DN, Nascimento Ribeiro DK. Evaluation of the reflux symptom index and the endolaryngeal findings scale after treatment in individuals with laryngopharyngeal reflux. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2021 Jan;25(1): e115-e122.
  6. Postma GN. Ambulatory pH monitoring methodology. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 2000; 184:10-4.
  7. Bardhan KD, Strugala V, Dettmar PW. Reflux revisited: advancing the role of pepsin. *Int J Otolaryngol*. 2012 ;2012:1–13.
  8. 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.
  9. Knight J, Lively MO, Johnston N, Dettmar PW, Koufman JA. Sensitive pepsin immunoassay for detection of laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope*. 2005;115(8):1473–8.
  10. Doğru M, Kuran G, Haytoğlu S, Dengiz R, Arıkan OK. Role of laryngopharyngeal reflux in the pathogenesis of otitis media with effusion. *J Int Adv Otol*. 2015;11(1):66–71.
  11. Iannella G, di Nardo G, Plateroti R, Rossi P, Plateroti AM, Mariani P, et al. Investigation of pepsin in tears of children with laryngopharyngeal reflux disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(12):2312–5.
  12. Andriani Y, Akil MA, Gaffar M, Punagi AQ. Deteksi pepsin pada penderita refluks laringofaring yang didiagnosis berdasarkan reflux symptom index dan reflux finding score. *Oto Rhino Laryngologica Indonesiana*. 2011;41(2):121.
  13. Guo Z, Wu H, Jiang J, Zhang C. Pepsin in saliva as a diagnostic marker for gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *Medical Science Monitor*. 2018;24:9509–16.
  14. 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.
  15. Xiao S, Li J, Zheng H, Yan Y, Li X, Zhang L, et al. An epidemiological survey of laryngopharyngeal reflux disease at the otorhinolaryngology-head and neck surgery clinics in China. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2020 Oct 1;277(10):2829–38.
  16. Asyari A, Amri D, Fitri F, Yerizal E, Bachtiar H, Zulka Kautzia Rachmawati E, et al. Deteksi pepsin pada saliva pasien refluks laringofaring. *Oto Rhino Laryngologica Indonesiana*. 2018;48(1):65–73.
  17. Kahane JC. Connective tissue changes in the larynx and their effects on voice. *Journal of Voice*. 1987 Jan 1;1(1):27–30.
  18. Johns MM, Arviso LC, Ramadan F. Challenges and opportunities in the management of the aging voice. Vol. 145, *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2011. p. 1–6.
  19. Mesallam TA, Stemple JC, Sobeih TM, Elluru RG. Reflux symptom index versus reflux finding score. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2007;116(6):436–40.
  20. Andriani Y, Akil MA, Gaffar M, Punagi AQ. Deteksi pepsin pada penderita refluks laringofaring yang didiagnosis berdasarkan reflux symptom index dan reflux finding score. *Oto Rhino Laryngologica Indonesiana*. 2011;41(2):121.
  21. Zhukhovitskaya A, Battaglia D, Khosla SM, Murry T, Sulica L. Gender and age in benign vocal fold lesions. *Laryngoscope*. 2015;125(1):191–6.
  22. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J Voice*. 2002;16(2):274–7.
  23. Anggraini G, Kandhi PW. Karakteristik dan gaya hidup



- penderita dengan refluks laringofaring di RSUD Dr. Moewardi Surakarta. *Jurnal Medika Moewardi*. 2015;3-4.
24. Hanson DG, Jiang J, Chi W. Quantitative color analysis of laryngeal erythema in chronic posterior laryngitis. *J Voice* . 1998;12(1):78–83.
  25. Iannella G, Vicini C, Polimeni A, Greco A, Gobbi R, Montevecchi F, et al. Laryngopharyngeal Reflux Diagnosis in Obstructive Sleep Apnea Patients Using the Pepsin Salivary Test. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(11).
  26. Toohill RJ, Kuhn JC. Role of Refluxed acid in pathogenesis of laryngeal disorders. *Am J Med*. 1997; 103(5A):100S-106S.
  27. Divakaran S, Rajendran S, Thomas RM, Jacob J, Kurien M. Laryngopharyngeal Reflux: Symptoms, Signs, and Presence of Pepsin in Saliva - A Reliable Diagnostic Triad. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2021;25(2):e273.
  28. Johnston N, Wells CW, Blumin JH, Toohill RJ, Merati AL. Receptor-mediated uptake of pepsin by laryngeal epithelial cells. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2007 ;116(12):934–8.
  29. Johnston N, Knight J, Dettmar PW, Lively MO, Koufman J. Pepsin and carbonic anhydrase isoenzyme III as diagnostic markers for laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope*. 2004;114(12):2129–34.
  30. Zubčić Ž, Mendeš T, Včeva A, Mihalj H, Bogović V, Milanković SG. Presence of pepsin in laryngeal tissue and saliva in benign and malignant neoplasms. *Biosci Rep*. 2020;40(11).