



TINJAUAN PUSTAKA — LITERATURE REVIEW

Laryngopharyngeal Reflux Disease

Ni Made Puspasari Mahadewi¹, Eka Arie Yuliyani²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram
²Bagian THT-KL, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

*Korespondensi:
puspa9913@gmail.com

Abstrak

Laryngopharyngeal reflux (LPR) merupakan suatu variasi dari gangguan reflux cairan lambung yang mengalir secara retrograde hingga segmen laringofaringeal yang bersifat extra-esofageal. LPR tidak memiliki gejala khas dan gejala yang ditunjukkan sangat bervariasi, sehingga sering disalah artikan dengan keluhan gejala laryngeal lainnya. Terdapat beberapa faktor risiko yang dianggap dapat meningkatkan kemungkinan LPR seperti pola hidup yang tidak baik, jenis makanan serta riwayat penyakit komorbid tertentu seperti Diabetes Melitus tipe 2 dan Hipertensi. Walaupun sulit untuk di diagnosis secara pasti, namun penyakit ini cukup sering dikeluhkan terutama pada pasien yang datang ke poli THT yakni sebesar 10%. Selain itu penyakit ini juga dapat meningkatkan risiko penyakit sekunder lainnya, antara lain penyakit pada saluran pernafasan bawah, keganasan, dan laryngitis posterior. Sebagai tatalaksana dari kasus LPR, selain terapi farmakologis sangatlah penting untuk memperhatikan pola hidup dan jenis makanan di konsumsi.

Kata Kunci: Laryngopharyngeal reflux, GERD, laryngitis, review

PENDAHULUAN

Laryngopharyngeal reflux (LPR) merupakan salah satu variasi dari Gastroesophageal reflux disease (GERD) yang melibatkan organ faring dan laring^{1,2}. LPR ini juga sering diperkirakan menjadi etiologi dari penyakit yang menyerang organ laring, seperti: laryngitis reflux, stenosis subglotik (SGS), kanker laring, granuloma, ulkus lokal dan nodul vokalis^{1,3}. Penyakit LPR ini memiliki manifestasi klinis yang bervariasi dan tidak khas, sehingga cukup sulit dibedakan dengan penyakit laring lainnya^{1,3-5}. Penyakit LPR ini sering dikaitkan dengan laryngitis reflux, dimana kembalinya cairan gastrointestinal yang bersifat asam secara retrograde sampai organ laring dapat menyebabkan perubahan struktur maupun kerusakan pada organ laring dan faring (segmen laringofaringeal) terutama bagian posterior sehingga paling sering menyebabkan laryngitis posterior⁶.

DEFINISI

Laryngitis merupakan peradangan pada laring yang merupakan salah satu penyakit yang

paling umum ditemui di masyarakat⁷. Laryngitis ini dapat diklasifikasikan menjadi laryngitis akut dan kronis, infeksi dan inflamasi, maupun bagian dari penyakit sistemik lainnya⁷. Laryngitis yang disebabkan oleh refluks cairan lambung secara retrograde hingga saluran aerodigestive (saluran kombinasi antara organ saluran pernafasan dan pencernaan) disebut dengan laryngopharyngeal reflux (LPR) atau laryngitis reflux^{5,7,8}. LPR ini merupakan salah satu variasi GERD yang bersifat extra-esofageal (diluar esofagus)⁸.

Reflux pada esofagus dikategorikan normal secara fisiologis apabila waktu paparan cairan lambung terhadap permukaan esofagus <5% dalam 24 jam dan tidak menimbulkan erosi dalam waktu yang cepat karena lapisan esofagus yang relative lebih tebal dan terdapatnya mekanisme pertahanan sekitar yang dapat menetralisir sifat asam dari cairan lambung⁸. Berbeda dengan reflux cairan lambung hingga segmen laringofaringeal yang lapisannya cenderung lebih tipis dan lembut dapat menyebabkan kerusakan pada lapisan tersebut, dan umumnya LPR ini lebih sering terjadi pada posisi tegak dibandingkan supinasi⁸.

LPR sering dikaitkan dengan berbagai penyakit THT lainnya, karena dapat menyebabkan



perubahan fungsi (ketegangan otot dan dysphonia), perubahan struktur (spasme dan stenosis), serta transformasi menjadi keganasan (kanker laring)⁴. Tidak hanya itu reflux dari cairan lambung hingga segmen laringofaringeal dapat menyebabkan penyakit sistem pernafasan bawah (asma, batuk kronis, pneumonia aspirasi dan fibrosis paru idiopatik), gejala otolaringologi (serak, laryngitis, stenosis subglotik, granuloma plica vokalis dan kanker laring), serta gejala extra-esofageal lainnya (nyeri dada, erosi gigi, sinusitis, faringitis dan sleep apnea)^{1,3}.

EPIDEMIOLOGI

Penyakit GERD cukup sering ditemukan di masyarakat dengan persentase 35-40% pada populasi dewasa di negara bagian barat¹. LPR yang merupakan salah satu variasi GERD jenis extra-esophageal reflux prevalensinya tidak diketahui, namun diperkirakan penyakit GERD dapat menimbulkan keluhan segmen laringofaringeal dan sekitar 10% dari pasien yang datang ke pelayanan THT memiliki gejala GERD^{1,5,7}. Namun berdasarkan variasi geografi, jenis makanan dan pola hidup keluhan yang menunjukkan gejala LPR ditemukan pada 5-30% individu⁵.

Penyakit LPR ini juga sering mengalami over atau under-diagnosed, dikarenakan gejala yang ditunjukkan tidak spesifik^{4,5}. LPR bukanlah GERD dan GERD bukan LPR⁵. Sebelumnya pasien yang datang tanpa keluhan dada seperti terbakar atau gejala GERD tidak didiagnosis sebagai LPR, namun hal ini tidak sesuai dengan kondisi saat praktik klinis, dimana umumnya pasien dengan LPR tidak datang dengan keluhan GERD dan $\leq 50\%$ pasien LPR memiliki GERD atau 57-94% pasien LPR tidak mengeluhkan gejala heartburn (gejala tipikal pada GERD), namun keluhan laringofaringeal ditemukan pada 32,8% pasien GERD^{5,7}. Pada penelitian cross sectional di Rumah Sakit Muhimbili tidak ditemukan perbedaan yang signifikan antara jenis kelamin perempuan dan laki-laki yang mengalami LPR⁴.

ETIOLOGI

Penyakit LPR atau laryngitis reflux ini merupakan salah satu etiologi dari laryngitis kronis

yang menyebabkan inflamasi pada organ setempat^{5,7}. Adapun beberapa hal yang dapat menyebabkan terjadinya LPR, diantaranya: kegagalan sfingter esofagus untuk mencegah reflux cairan lambung dan kegagalan gerakan peristaltik⁵. Adapun beberapa hal yang dapat meningkatkan risiko terjadinya LPR, yaitu: tidur kurang dari 2 jam setelah makan (87,2%) dan konsumsi makanan yang pedas atau berlemak (72,3%), selain itu terdapat beberapa penyakit komorbid yang sering dijumpai pada LPR, diantaranya: diabetes melitus tipe 2 (42,6%) dan hipertensi (34,0%)⁴. Dengan prevalensi yang lebih rendah pada pasien dengan komorbid asma (21,3%), penyakit infeksi paru kronis (12,8%), chronic inflammatory bowel disease (19,1%) dan penyakit telinga kronis (25,5%)⁴.

PATOFISIOLOGI

LPR terjadi akibat adanya reflux dari cairan lambung. Cairan lambung tidak hanya bersifat asam akibat kandungan asam klorida, namun juga mengandung beberapa jenis enzim (pepsin), bakteri, cairan empedu dan residu makanan⁸. Episode reflux yang mengandung Sebagian besar komponen lambung umumnya hanya pada segmen bawah esofagus, sedangkan reflux hingga segmen laringofaringeal umumnya berupa komponen gas atau aerosol dan droplets⁸. Cairan reflux apabila sudah mencapai segmen laringofaringeal cenderung memiliki akses yang lebih mudah menuju hidung, nasofaring maupun saluran pernafasan bawah⁸. Adapun beberapa komponen dari cairan reflux, yaitu^{3,8}:

1. Pelindung fisiologi

Beberapa pelindung terjadinya LPR secara fisiologi adalah sfingter inferior dari esofagus, gerakan peristaltik esofagus, cairan saliva dan gravitasi, sfingter superior dari esofagus. Yang dimana apabila terjadi kerusakan atau kegagalan dari barrier ini dapat menyebabkan komponen lambung untuk mengalami aliran arus balik dan kontak dengan jaringan laringofaringeal. Paparan dari cairan lambung pada sel epitel laring, dapat menyebabkan kerusakan epitel, disfungsi dari silia, peradangan dan penurunan sensitivitas. Selain itu, pada laring juga terdapat zat carbonic anhydrase tipe III yang berperan dalam sekresi bikarbonat (regulator PH), dan enzim ini tidak ditemukan pada



64% pasien LPR.

2.Asam

PH dari faring adalah netral (PH 7), sedangkan PH cairan lambung sangat asam (PH 1,5-2). Oleh karena itu kerusakan pada faring terjadi akibat penolakan paparan PH asam cairan lambung sebanyak kurang lebih 3 episode, berbeda dengan reflux esofagus yang masih termasuk normal jika alami 50 reflux perharinya.

3.Pepsin

Pepsin merupakan salah satu komponen cairan lambung yang tidak asam, namun dapat menyebabkan kerusakan pada mukosa laring. Pepsin saat dipindahkan pada permukaan sel epitel laring PH nya tetap stabil yaitu 7,4 dan bersifat aktif. Enzim ini akan bersifat tidak aktif pada PH 8 dan bekerja optimal pada PH 2. Pepsin yang berikatan pada mukosa laring/faring akan diserap oleh sel epitel secara endositosis. Saat laring/faring dilipisi oleh cairan reflux, kerja enzim ini akan menurun sesuai dengan perubahan PH kearah netral, namun dapat mudah teraktivasi Kembali apabila mengkonsumsi makanan yang bersifat asam. Enzim pepsin yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan, disebabkan komponen sel (kompleks golgi dan lisosom) memiliki PH asam (PH 4-5) dan pada studi review oleh Campagnolo dan rekannya dinyatakan bahwa pepsin intraseluler terdeteksi ada 19 dari 20 subjek dengan LPR dan keberadaan pepsin pada jaringan ini berhubungan dengan deplesi dari protein pelindung (carbonic anhydrase, E-cadherin dan Sep 70).

4.Cairan empedu

Cairan reflux gastrointestinal yang sebelumnya sudah mencapai duodenum akan mengandung caoran empedu dan pankreas. Cairan ini dapat menyebabkan kerusakan mukosa pada PH yang asam (1,2-1,5). Konjugat cairan ini pada kondisi asam menyebabkan kerusakan mukosa yang lebih berat, dibandingkan komponen asam chenodeoxycholic pada cairan empedu yang teraktivasi di pH 5-8

Selain komponen cairan reflux yang cenderung bersifat asam sehingga menyebabkan inflamasi dan kerusakan jaringan, Adapun beberapa mekanisme lainnya yang diduga menjadi penyebab dari LPR, yaitu: peningkatan stressor dan disfungsi dari nervus otonom yang dapat menyebabkan peningkatan pelepasan sfingter esofagus inferior (LES) dan sfingter esofagus superior (UES), adanya

microbiota pada segmen laringofaringeal yang dapat meningkatkan pelepasan molekul anti-inflamasi dan reaksi imun sehingga menyebabkan peradangan, serta hipersensitivitas dari segmen laringofaringeal.

MANIFESTASI KLINIS

Gejala yang dikeluhkan oleh pasien LPR sangat bervariasi dan tidak khas sehingga cukup sulit untuk menetapkan diagnosis, namun terdapat beberapa gejala yang sering dikeluhkan pasien dengan LRP berdasarkan penelitian oleh W.A. Massawe dan rekannya, yaitu: adanya sensasi glubus (suatu kondisi dengan sensasi adanya benda yang menyangkut di tenggorokan) (95,7%), serak (88,1%), peningkatan keinginan untuk membersihkan tenggorokan (83,0%), sensasi pelekatan mucus pada tenggorokan (70,2%), saliva yang pahit (53,2%), nyeri terbakar epigastrik (38,8%), batuk kronis (31,9%), nyeri tengorokan (23,4) dan kesulitan menelan (14,9%). Gejala yang sama juga dinyatakan pada beberapa studi review lainnya^{1,3,5-7}. Selain itu, terdapat gejala lainnya yang bersifat emergensi yang mengharuskan pasien untuk di rujuk pada spesialis THT (redflags), yaitu: adanya gejala pada pemabuk dan perokok, gejala pada pasien dengan riwayat keganasan kepala leher, adanya gejala maupun nodul leher yang persisten >3 minggu, penurunan berat badan tanpa perubahan makanan dan gaya hidup, infeksi paru dan aspirasi paru, mengalami disfonia yang berat atau disfonia persisten >3 minggu, serta pasien dengan gejala hemoptisis atau dyspnea⁵.

DIAGNOSIS

Diagnosis dari penyakit LPR ini dapat dilakukan dengan mengenai keluhan yang dialami maupun dengan pemeriksaan penunjang. Anamnesis gejala yang dialami pasien umumnya akan menggunakan skoring dengan Reflux Symptom Index (RSI) dengan skor total >10 yang menandakan adanya LPR, >20 LPR derajat sedang dan >30 LPR derajat berat⁸. Adapun penilaian skor RSI yang dapat dilihat pada tabel 1. Selain dari gejala yang dikeluhkan penegakan diagnosis LPR dapat dilakukan dengan skoring Reflux Finding Score (RFS) yang merupakan penilaian 8



penampakan klinis pada segmen laringofaringeal pasien menggunakan laringoskop^{6,8}. 8 poin penampakan klinis yang diperhatikan adalah edema subglotis, obliterasi ventrikel, eritema/hiperemis, edema plica suara, edema laring umum, hipertrofi komisura posterior, granuloma dan mucus berlebih pada laring. Akan dilakukan skoring berdasarkan keparahan, lokasi dan keberadaan klinis, dengan skor total 26 dengan cutoff untuk LPR $\geq 76,8$. Namun hubungan terkait gejala laryngeal dengan kejadian LPR memberikan hubungan yang lemah, sehingga banyak terjadi kegagalan terapi, selain itu gejala laryngeal ini juga didapatkan pada 18,9-85% pasien dengan GERD, 64-86% pada subjek normal, sehingga tidak ditemukan tanda yang khas pada LPR, namun dengan pemeriksaan gejala tadi dapat meningkatkan kecurigaan kearah diagnosis LPR⁸.

Diagnosis LPR selain dengan laringoskopi dan anamnesis gejala dapat dilakukan dengan penilaian komponen reflux sendiri, seperti: tes pepsin dan monitor pH dan impedansi⁸. Pemeriksaan pH dan impedansi dianggap menjadi gold standard, dimana dengan melakukan pengukuran pH pada UES dan LES apabila didapatkan 1-4 episode penurunan pH pada UES akibat reflux cairan dalam 24 jam dapat ditegakkan diagnosis LPR^{1,3,8}. Cutoff pH pada elektroda pengukur pH adalah 4-4,5⁸.

Skor RSI	
Gejala	Skor
Serak/masalah dengan suara	0-5
Membersihkan tenggorokan	0-5
Cairan mucus atau cairan postnasal yang berlebihan	0-5
Kesulitan menelan	0-5
Batuk setelah makan atau berbaring	0-5
Episode kesulitan bernafas/sensasi tercekik	0-5

Batuk persisten	0-5
Sensasi globus pada tenggorokan	0-5
Nyeri dada terbakar, nyeri dada, reflux cairan lambung	0-5

Tabel 1. Skor Reflux Index Symptoms^{5,6,8}

TATALAKSANA

Tatalaksana LPR dapat dilakukan dengan kombinasi terapi non farmakologis dan farmakologis. Terapi non farmakologis yang dapat dilakukan adalah pengaturan diet dan perubahan pola hidup. Tatalaksana farmakologis yang umumnya digunakan adalah penggunaan regimen golongan Proton Pump Inhibitor (PPI), namun terdapat pro dan juga kontra terkait efikasi dari penggunaan regimen ini. Pada beberapa data penelitian jenis sistematik review, metaanalisis dan RCT didapatkan bahwa terapi dengan PPI tidak menunjukkan perbedaan signifikan dengan placebo⁹⁻¹² dan pada studi Kim J dan rekannya didapatkan bahwa penggunaan PPI selama 2 minggu dalam mengurangi gejala laryngeal antara pasien GERD dan non-GERD tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan¹³. Namun penggunaan PPI yang bekerja menghambat sekresi asam lambung masih menjadi pilihan terapi bagi pasien LPR, dimana pada LPR kerja PPI tidak hanya menghambat asam lambung, namun juga mencegah aktivasi dari pepsin. Pemberian PPI ini sebaiknya diberikan 30 menit sebelum sarapan pagi atau makan malam. Selain PPI tatalaksana LPR dapat menggunakan Alginate untuk mengurangi keluhan batuk maupun globus pada LPR dan pada beberapa studi umumnya terapi pada LPR ringan dapat digunakan monoterapi dengan alginate, dan pada LPR sedang hingga berat dikombinasikan dengan PPI^{8,14,15}. Selain itu, beberapa studi juga mengemukakan bahwa penggunaan obat prokinetik yang dikombinasikan dengan PPI juga dapat memberikan efek terapeutik yang lebih baik



pada pasien LPR, namun masih diperlukan studi lebih lanjut 16,17.

Tatalaksana non farmakologis dan farmakologis tentunya menjadi pilihan pertama dalam tatalaksana, namun apabila tidak mengalami perbaikan perlu dilakukan peninjauan kembali terkait diagnosis dan apabila tidak memungkinkan diagnosis lain selain LPR dapat dilakukan tatalaksana bedah berupa operasi antireflux dapat berupa pemasangan implan untuk mencegah reflux cairan lambung⁸.

DAFTAR PUSTAKA

- 1.Toros, A.B. Laryngopharyngeal reflux. 2013. *Journal of Medical Updates*. 3(3):150–153.
- 2.Nartey, A. 2017. The Pathophysiology of Cataract and Major Interventions to Retarding Its Progression: A Mini Review. *Advances in Ophthalmology & Visual System*. 6(3):76–78.
- 3.Campagnolo, A.M., Priston, J., Thoen, R.H., Medeiros, T., dan Assunção, A.R. 2014. Laryngopharyngeal reflux: Diagnosis, treatment, and latest research. 18(2):184-191.
- 4.Massawe, W.A., Nkya, A., Abraham, Z.S., Babu, K.M., Moshi, N., Kahinga, A.A., Ntunaguzi, D. dan Massawe, E.R. 2021. Laryngopharyngeal reflux disease, prevalence and clinical characteristics in ENT department of a tertiary hospital Tanzania. *World Journal of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery*. 7(1):28–33.
- 5.Lechien, J.R., Saussez, S., Muls, V., Barillari, M.R., Chiesa-Estomba, C.M., Hans, S., dan Karkos, P.D. 2020. Laryngopharyngeal reflux: A state-of-the-art algorithm management for primary care physicians. *Journal of Clinical Medicine*. 9(11):3618.
- 6.Da Silva, C.E.D., Niedermeier, B.T., dan Portinho, F. 2014. Reflux laryngitis: Correlation between the symptoms findings and indirect laryngoscopy. *International Archives of Otorhinolaryngology*. 19(3):234–237.
- 7.Wood, J.M., Athanasiadis, T., dan Allen, J. 2014. Laryngitis. *BMJ*. 349.
- 8.Brown, S. 2019. *Otorhinology Head and Neck Surgery*. Edisi ke-8. Vol. 3.
- 9.Megwalu, U.C. 2013. A systematic review of proton-pump inhibitor therapy for laryngopharyngeal. *Ear Nose Throat Journal*. 92(8):364-371.
- 10.Liu, C., Wang, H., dan Liu, K. 2016. Meta-analysis of the efficacy of proton pump inhibitors for the symptoms of

laryngopharyngeal reflux. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 47(7):1-5.

- 11.Wilsono, J.A., Stockeno, D.D., Watsono, G.C., Fouweathero, T., McGlashano, J., MacKenzieo, K., Carding, P., dkk. 2021. Lansoprazole for persistent throat symptoms in secondary care: The TOPPITS RCT. *Health Technology Assessment*. 25(3):1–118.
- 12.Spantideas, N., Drosou, E., Bougea, A., dan AlAbdulwahed, R. 2020. Proton Pump Inhibitors for the Treatment of Laryngopharyngeal Reflux. A Systematic Review. *Elsevier*. 34(6):918-929.
- 13.Kim, J.H., Sung, I.K., Hong, S.N., Lee, S.Y., Park, H.S., Shim, C.S. 2013. Is the proton pump inhibitor test helpful in patients with laryngeal symptoms? *World Journal of Gastroenterology*. 58(6):1663–1667.
- 14.Huestis, M.J., Keefe, K.R., Kahn, C.I., Tracy, L.F. dan Levi, J.R. 2020. Alternatives to Acid Suppression Treatment for Laryngopharyngeal Reflux. 129(10):1030-1039.
- 15.Pizzorni, N., Ambrogi, F., Eplite, A., Rama, S., Robotti, C., Lechien, J. dan Schindler, A. 2022. Magnesium alginate versus proton pump inhibitors for the treatment of laryngopharyngeal reflux: a non-inferiority randomized controlled trial. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 279(5):2533–2542.
- 16.Glicksman, J.T., Mick, P.T., Fung, K., dan Carroll, T.L. 2014. Prokinetic agents and laryngopharyngeal reflux disease: Prokinetic agents and laryngopharyngeal reflux disease: a systematic review. *The Laryngoscope*. 124(10):2375–2379.
- 17.Yoon, Y.H., Park, K.W., Lee, S.H., Park, H.S., Chang, J.W. dan Koo, B.S. 2019. Efficacy of three proton-pump inhibitor therapeutic strategies on laryngopharyngeal reflux disease; a prospective randomized double-blind study. *Clinical Otolaryngology*. 44(4):612–618.