

**KARYA AKHIR**

**PENGARUH TERAPI *PROTON PUMP INHIBITOR* TERHADAP  
KADAR VITAMIN B<sub>12</sub> SERUM DAN PARAMETER HEMATOLOGI  
DALAM DARAH PENDERITA REFLUKS LARINGOFARING**

*(Effect Of Proton Pump Inhibitor Therapy On Serum Vitamin B12  
Levels And Hematological Parameters In Blood Patients With  
Laringopharynx Reflux)*



**Oleh:**

**Foppi Puspitasari**

**C035182001**

**PEMBIMBING**

**Dr. dr. Muhammad Amsyar Akil, Sp. THTBKL, Subsp. B.E (K)**

**Dr. dr. Muh. Fadjar Perkasa, Sp.THTBKL,Subsp.Rino (K)**

**Dr. Abdul Salam, SKM, M.Kes**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1 (SP-1)  
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN TELINGA HIDUNG  
TENGGOROK BEDAH KEPALA LEHER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2023**

**PENGARUH TERAPI *PROTON PUMP INHIBITOR* TERHADAP  
KADAR VITAMIN B<sub>12</sub> SERUM DAN PARAMETER HEMATOLOGI  
DALAM DARAH PENDERITA REFLUKS LARINGOFARING**

TESIS

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis-1  
(Sp-1)

Program Studi  
Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok  
Bedah Kepala Leher  
Disusun dan diajukan oleh

**FOPPI PUSPITASARI**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1 (SP-1)  
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN TELINGA HIDUNG  
TENGGOROK BEDAH KEPALA LEHER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

**LEMBAR PENGESAHAN KARYA AKHIR**

**PENGARUH TERAPI *PROTON PUMP INHIBITOR* TERHADAP KADAR  
VITAMIN B<sub>12</sub> SERUM DAN PARAMETER HEMATOLOGI DALAM DARAH  
PENDERITA REFLUKS LARINGOFARING**

Disusun dan diajukan oleh

**FOPPI PUSPITASARI**  
**Nomor Pokok C035182001**

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 02 Februari 2023

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama



Dr. dr. Muhammad Amsyar Akil, Sp.T.H.T.B.K.L.Subsp.B.E (K)  
NIP. 196807181999031001

Pembimbing Pendamping



Dr. dr. Muh. Fadjar Perkasa, Sp.T.H.T.B.K.L.Subsp.Rino (K)  
NIP. 197103032005021005

Ketua Program Studi



Dr. dr. Muh. Fadjar Perkasa, Sp.T.H.T.B.K.L.Subsp.Rino (K)  
NIP. 197103032005021005



Dekan Fakultas Kedokteran UNHAS

Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD(KGH), Sp.GK  
NIP. 196805301996032001

## PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Foppi Puspitasari  
NIM : C035182001  
Program Studi : Ilmu Kesehatan THTBKL

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul **“PENGARUH TERAPI PROTON PUMP INHIBITOR TERHADAP KADAR VITAMIN B<sub>12</sub> SERUM DAN PARAMETER HEMATOLOGI DALAM DARAH PENDERITA REFLUKS LARINGOFARING”** adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta orang lain. Apabila dikemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, Februari 2023

Yang menyatakan



**FOPPI PUSPITASARI**

## PRAKATA

Puji syukur saya panjatkan Kehadirat Allah S.W.T atas berkat dan karuniaNya sehingga saya dapat menyelesaikan karya akhir ini. Karya akhir ini disusun sebagai salah satu tugas akhir dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) di bagian Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Penulis menyadari sepenuhnya bahwa karya akhir ini tidak akan terselesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, Penulis menyampaikan terima kasih yang tulus dan sedalam-dalamnya kepada pembimbing Dr. dr. Muhammad Amsyar Akil, Sp.THTBKL, Subsp.BE.(K) dan Dr. dr. Muh. Fajar Perkasa, Sp.THTBKL, Subp.Rino.(K) sebagai dosen pembimbing yang dengan penuh perhatian, pengertian, kesabaran, dan kasih sayang di tengah-tengah kesibukan beliau masih selalu meluangkan waktu untuk senantiasa memberikan dorongan, motivasi, nasihat, dan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini. Penulis juga menyampaikan terima kasih kepada Dr. Abdul Salam, SKM, M.Kes selaku Dosen pembimbing statistik atas bimbingannya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir ini.

Penulis juga menyampaikan terima kasih kepada para penguji Prof. Dr. dr. Abdul Kadir, Ph.D, Sp.THTBKL, Subsp.Oto(K), M.Kes dan Dr. dr. Syahrijuita, M.Kes, Sp.THTBKL, Subsp.K(K) yang telah memberikan masukan dan perbaikan untuk kesempurnaan karya akhir Saya. Terima kasih yang tulus saya sampaikan kepada staf pengajar Departemen Ilmu Kesehatan THT-BKL :

Prof. Dr. dr. Abdul Qadar Punagi, Sp.THTBKL.Subsp.Rino.(K)FICS,

Prof. Dr. dr. Eka Savitri, Sp.THTBKL.Subsp.Oto(K),

Prof. Dr. dr. Sutji Pratiwi Rahardjo, Sp.THTBKL.Subsp.L.F(K),

Dr. dr. Riskiana Djamin, Sp.THTBKL.Subsp.Kom(K),

Dr. dr. Masyita Gaffar, Sp.THTBKL.Subsp.Oto(K),

Dr. dr. Nova Pieter, Sp.THTBKL.Subsp.Onk(K),FICS,

Dr. dr. Nani I Djufri Sp.THTBKL.Subsp.Onk(K),FICS,

Dr. dr. Azmi Mir'ah Zakiah, M.Kes, Sp.THTBKL.Subsp.Rino(K),

dr. Rafidawaty Alwi, Sp.THTBKL.Subsp.BE(K),

dr. Trining Dyah, Sp.THTBKL.Subsp.NO(K),  
dr. Aminuddin Azis, Sp.THTBKL, Subsp.AI(K),  
dr. Andi Baso Sulaiman, Sp.THTBKL,Subsp.LF(K),  
dr. Mahdi Umar,Sp.THTBKL,Subsp.LF(K),  
dr. Amira Trini Raihanah, Sp.THTBKL,Subsp.AI(K),  
dr. Sri Wartati, Sp.THTBKL,Subsp.Oto(K),  
dr. Yarni Alimah, Sp.THTBKL,Subsp.Kom(K),  
dr. Khaeruddin H.A, Sp.THTBKL, Subsp.LF(K),  
dr. Hilmiyah Syam, Sp.THTBKL dan  
dr. Masyita Dewi Ruray, Sp.THTBKL, FICS

atas segala bimbingan dan dukungan yang diberikan selama menjalani Pendidikan sampai pada penelitian dan penulisan karya akhir ini.

Pada kesempatan kali ini pula saya menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada.

1. Rektor Universitas Hasanuddin Rektor Universitas Hasanuddin, Prof.Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc, dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, SpPD, K-GH, SpGK, FINASIM atas kesediaannya menerima Saya sebagai peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
2. Kepala Departemen Ilmu Kesehatan T.H.T.B.K.L Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Dr. dr. Muh. Amsyar Akil, Sp.THTBKL, Subsp.BE(K) dan Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan THTKL Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Dr. dr. Muh. Fadjar Perkasa, Sp.THTBKL, Subsp.Rino(K)
3. Direktur Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) dr. Wahidin Sudirohusodo dan direktur rumah sakit jejaring yang telah memberikan kesempatan untuk menimba ilmu dan mendapatkan pengalaman selama Penulis menjalani proses Pendidikan.
4. Kepala Bagian dan Staf Pengajar Bagian Anatomi, Radiologi, GastroEnteroHepatologi, Pulmonologi, dan Ilmu Anestesiologi yang telah membimbing dan mendidik saya selama mengikuti pendidikan terintegrasi

5. Staf Administrasi Departemen Ilmu Kesehatan T.H.T.B.K.L : Hayati Pide, ST, Nurlaela, S.Hut, dan Vindi Juniar G, S.Sos atas bantuan yang telah diberikan, kepada seluruh karyawan dan perawat unit rawat jalan maupun unit rawat inap THT atas bantuan dan kerja samanya yang diberikan selama Penulis menjalani proses Pendidikan.
6. Kepada Orang tua saya tercinta, Rusdy, S.Ag (Almarhum), Fauziah, Spd, Dr. Suardi Abbas, S.H, M.H dan Murni, terima kasih atas doa, kasih sayang dan nasihatnya yang tanpa hentinya yang sangat berarti selama Penulis menjalani Pendidikan, dan kepada seluruh saudara saya atas perhatian dan motivasinya kepada Penulis.
7. Kepada suami saya Dr. John Hendri, M.Kom dan anak saya tercinta Kaesan Gybran Habibie dari hati yang paling dalam Penulis ucapkan terima kasih atas kasih sayang, pengertiannya, kesabaran, dan pengorbanan waktu dan selalu setia mendampingi Penulis di setiap jenjang Pendidikan.
8. Saudara seperjuangan (Januari 2019) dr. Eka Utami Makmur, dr.Oemarh Bachmid, dr. Stanley, dr Agriyana, dr. Dinna Astrib, dr. Nurul Haerani,dr, Raja Pahlevi dan dr. Nisa Furusin untuk suka, duka, canda, dan tawanya serta doa dan dukungan selama menjalani proses pendidikan dan menyelesaikan tugas akhir ini.
9. Seluruh teman teman residen THTBKL FK Unhas yang selalu mendoakan dan mendukung selama pendidikan
10. Semua pihak yang tidak sempat saya sebutkan satu persatu dan telah membantu saya selama menjalani Pendidikan hingga selesainya karya akhir ini.

Penulis menyadari bahwa karya akhir ini masih jauh dari kata sempurna dan masih banyak keterbatasannya, olehnya saran dan kritik untuk kesempurnaan karya akhir ini Penulis terima dengan hati terbuka dan kerendahan hati, Terima kasih.

Makassar, Februari 2023

dr. Foppi Puspitasari

## ABSTRACT

FOPPI PUSPITASARI. *The Effect of Proton Pump Inhibitor Therapy on Serum Vitamin B12 Level and Hematological Parameter in Laryngopharyngeal Reflux Patients* (supervised by Muhammad Amsyar Akil, Muh. Fadjar Perkasa, and Abdul Salam)

Laryngopharyngeal reflux (LPR) is an inflammation of the aerodigestive tract in which retrograde flow of gastric contents into the larynx and pharynx comes into contact with the upper aerodigestive tract. Proton pump inhibitors, especially omeprazole, are often used to treat LPR. Several studies have shown that PPIs have a side effect of anemia. The aims of this study is to analyze the relationship of PPI to serum vitamin B12 and hematological parameters in LPR patients. This research was an analytic study with a cross-sectional approach conducted at the ORL-HNS at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar by comparing the levels of vitamin B12, Hemoglobin, MCV, MCH, MCHC before and after omeprazole therapy for three months. The results show that the study consists of 20 LPR patients. There is a significant effect of omeprazole therapy for three months on RSI and RFS scores ( $p < 0.001$  and  $p < 0.001$ ). There is no significant effect of Hemoglobin, MCV, MCH, MCHC before and after omeprazole therapy for three months ( $p = 0.129$ ;  $0.694$ ;  $0.514$ ;  $0.847$ ). There is no significant effect of vitamin B12 levels before and after omeprazole therapy for three months ( $p = 0.150$ ). Thus, the increase in gastric pH due to PPI reduces the digestive capacity to release vitamin B12 from food so the absorption of the micronutrient vitamin B12 is reduced. It can also reduce intrinsic factor in gastric parietal cells thereby interfering with DNA synthesis in new erythrocytes. In conclusion, omeprazole therapy for three months in LPR patients has no effect on levels of vitamin B12, Hemoglobin, MCV, MCH, MCHC.

Keywords: laryngopharyngeal reflux, omeprazole, vitamin B12, hematology



## ABSTRAK

FOPPI PUSPITASARI. Pengaruh Terapi Proton Pump Inhibitor terhadap Kadar Vitamin B2 Serum dan Parameter Hematologi dalam Darah Penderita Refluks Laringofaring (dibimbing oleh Muhammad Amsyar Akil, Muh. Fadjar Perkasa, dan Abdul Salam).

*Refluks laringofaring* (RLF) merupakan inflamasi saluran aerodigestif karena aliran retrograde isi lambung ke laring dan faring bersentuhan dengan saluran aerodigestif bagian atas. *Proton pump inhibitor*, khususnya *omeprazole* sering digunakan untuk tatalaksana RLF. Beberapa penelitian menunjukkan PPI memberikan efek samping anemia. Penelitian ini bertujuan menganalisis hubungan PPI dengan vitamin serum B dan parameter hematologi pada pasien RLF. Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan pendekatan potong lintang yang dilakukan di poliklinik THTBKL RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dengan membandingkan kadar vitamin B<sub>12</sub>, Hemoglobin, MCV, MCH, MCHC sebelum dan sesudah pemberian terapi *omeprazole* selama tiga bulan. Hasil penelitian menemukan dua puluh pasien RLF. Terdapat pengaruh signifikan antara terapi *omeprazole* selama tiga bulan terhadap skor RSI dan RFS ( $p < 0,001$  dan  $p < 0,001$ ). Tidak terdapat pengaruh signifikan antara hemoglobin, MCV, MCH, MCHC sebelum dan sesudah terapi *omeprazole* selama tiga bulan ( $p = 0,129$ ;  $0,694$ ;  $0,514$ ;  $0,847$ ). Tidak terdapat pengaruh yang signifikan antara kadar vitamin B<sub>12</sub> sebelum dan sesudah terapi *omeprazole* selama tiga bulan ( $p = 0,150$ ). Peningkatan pH gaster akibat PPI mengurangi kapasitas pencernaan untuk melepaskan vitamin B<sub>12</sub> dari makanan sehingga penyerapan mikronutrien vitamin B<sub>12</sub> berkurang. Keadaan ini dapat juga menurunkan faktor intrinsik pada sel parietal gaster sehingga mengganggu sintesis DNA pada erosit baru. Disimpulkan bahwa terapi *omeprazole* selama tiga bulan pada penderita RLF tidak berpengaruh terhadap kadar vitamin B<sub>12</sub>, hemoglobin, MCV, MCH, dan MCHC.

Kata kunci: *refluks laringofaring*, *omeprazole*, vitamin B<sub>12</sub>, hematologi



## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	1
PERNYATAAN KEASLIAN.....	3
PRAKATA .....	5
ABSTRAK .....	8
DAFTAR ISI .....	i
DAFTAR GAMBAR.....	iv
DAFTAR TABEL.....	v
LAMPIRAN.....	vi
DAFTAR SINGKATAN.....	vii
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang Masalah .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	6
1.3 Tujuan Penelitian .....	7
1.3.1 Tujuan Umum .....	7
1.3.2 Tujuan Khusus.....	7
1.4 Manfaat Penelitian .....	7
1.5 Hipotesis Penelitian .....	8
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	9
2.1 Refluks laringofaring (RLF).....	9
2.1.1 Definisi .....	9
2.1.2 Anatomi dan Fisiologi .....	10
2.1.3 Etiopatogenesis .....	14
2.1.4 Diagnosa.....	17

2.1.5 Tatalaksana .....	24
2.2 Proton Pump Inhibitor ( PPI ) .....	26
2.3 Peran Vitamin B <sub>12</sub> .....	29
2.4 Kerangka Teori .....	34
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>	<b>36</b>
3.1 Rancangan Penelitian .....	36
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian .....	36
3.3 Populasi Penelitian dan Sampel Penelitian .....	36
3.4 Teknik Intervensi terapi empiris PPI .....	37
3.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	38
3.6 Ijin Penelitian dan Ethical Clearance .....	39
3.7 Bahan dan Cara Penelitian .....	39
3.8 Teknik Pemeriksaan .....	40
3.9 Biaya Penelitian .....	41
3.10 Metode Analisis .....	41
3.11 Variabel Penelitian .....	41
3.12 Definisi Operasional .....	41
3.13 Alur Penelitian .....	43
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>44</b>
4.1. HASIL .....	44
4.1.1 Karakteristik Responden .....	44
4.1.2 Pengaruh Terapi Omeprazole terhadap RSI dan RFS .....	45
4.1.3 Pengaruh Omeprazole terhadap Parameter Hematologi .....	47
4.1.4 Pengaruh Terapi Proton Omeprazole terhadap Serum Vitamin B <sub>12</sub> .....	49

4.2 PEMBAHASAN .....	50
4.2.1 Karakteristik Subjek.....	50
4.2.2 Perbandingan Skala RSI dan RFS Sebelum dan Sesudah Terapi.....	51
4.2.3 Perbandingan Parameter Hematologi Sebelum dan Sesudah Terapi .....	53
4.2.4 Perbandingan Serum Vitamin B <sub>12</sub> Sebelum dan Sesudah Terapi Omeprazole.....	54
BAB V PENUTUP .....	57
5.1 Kesimpulan .....	57
5.2 Saran.....	57
DAFTAR PUSTAKA.....	58

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Anatomi Faring .....	10
Gambar 2 Anatomi Orofaring .....	11
Gambar 3 Arteri vena yang memperdarahi faring .....	13
Gambar 4 Persarafan pada faring .....	13
Gambar 5 Patofisiologi RLF .....	15
Gambar 6 Patogenesis pepsin pada RLF .....	17
Gambar 7 Perbedaan gambaran normal dan RLF pada nasoendoskopi .	19
Gambar 8 Reflux Symptoms Index (RSI) .....	20
Gambar 9 Reflux Finding Score (RFS).....	21
Gambar 10 Temuan terkait dengan RLF.....	22
Gambar 11 Algoritma penilaian dan penanganan RLF .....	26
Gambar 12 Peran PPI dalam menghambat penyerapan zat besi .....	29
Gambar 13 Struktur vitamin B12 .....	30
Gambar 14 Grafik Perbandingan RSI dan RFS Sebelum dan Sesudah Terapi Omeprazole .....	46
Gambar 15 Grafik Perbandingan Parameter Hematologi Sebelum dan Setelah Terapi Omeprazole .....	48
Gambar 16 Grafik Perbandingan Serum Vitamin B12 Sebelum dan Sesudah Terapi Omerazole.....	50

## DAFTAR TABEL

Tabel 1 Karakteristik Responden .....	44
Tabel 2 Rerata RSI dan RFS Sebelum dan Sesudah Terapi Omeprazole .....	46
Tabel 3 Hubungan Pemberian Omeprazole Terhadap Nilai RSI dan RFS .....	47
Tabel 4 Perbandingan Parameter Hematologi Sebelum dan Setelah Terapi Omeprazole .....	47
Tabel 5 Hubungan Parameter Hematologi dengan Pemberian Terapi Omeprazole .....	49
Tabel 6 Perbandingan Serum Vitamin B12 Sebelum dan Sesudah Terapi Omeprazole .....	49
Tabel 7 Hubungan Serum Vitamin B12 dengan Pemberian Terapi Omeprazole .....	50

## LAMPIRAN

Lampiran 1 Formulir Penelitian.....	70
Lampiran 2 Rekomendasi Persetujuan Etik .....	73
Lampiran 3 Dokumentasi Kegiatan .....	74
Lampiran 4 Data Dasar Penelitian.....	75

## DAFTAR SINGKATAN

RLF	: Refluks Laringofaring
RSI	: Reflux Symptoms Index
RFS	: Reflux Finding Score
PPI	: Proton Pump Inhibitor
PH	: Power of Hydrogen
MII-PH	: Multichannel Intraluminal Impedance PH
MCH	: Mean Corpuscular Hemoglobin
MCV	: Mean Corpuscular Volume
MCHC	: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration
HB	: Hemoglobin
GPR	: Gastropharyngeal Reflux
EPR	: Extrapharyngeal Reflux
EER	: Extraesophageal Reflux
GIT	: Gastrointestinal Tract
THT-KL	: Telinga Hidung Tenggorok – Bedah Kepala Leher
SEA	: Sfingter esophagus atas
SEB	: Sfingter esophagus bawah
FOL	: Fiber optic laryngoscopy
H <sup>+</sup>	: Hidrogen positif
K <sup>+</sup>	: Kalium
ATPase	: Adenosine triphosphatase

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang Masalah**

Refluks laringofaring (RLF) adalah penyakit yang ditandai dengan adanya gejala, tanda, dan perubahan jaringan pada saluran aerodigestif bagian atas sebagai konsekuensi dari pergerakan retrograd dari isi lambung ke laringofaring, yang merupakan area yang sangat rentan terhadap komponen asam dan non-asam dari refluks. Penyakit RLF terjadi karena reaksi inflamasi pada membran mukosa faring, laring dan organ pernapasan lainnya, yang disebabkan oleh refluks isi lambung ke esofagus. RLF dianggap sebagai gejala klinis yang relatif baru dengan sejumlah besar manifestasi klinis yang dirawat oleh multidisiplin bidang kedokteran dan seringkali tanpa diagnosis yang tepat (Salihefendic *et al.*, 2017; Ford, 2005 ).

Prevalensi RLF diperkirakan sekitar 10% dari seluruh pasien yang datang ke poliklinik Telinga Hidung Tenggorok-Bedah Kepala Leher (THTBKL). Diperkirakan penyakit ini menyerang 20-40% populasi Amerika Serikat. Lebih dari 50% pasien dengan suara serak ditemukan memiliki penyakit yang berhubungan dengan refluks. Penelitian oleh Adriani (2011) terhadap pasien dengan keluhan RLF yang datang berobat ke unit rawat jalan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher (THTBKL) Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar menunjukkan bahwa penderita RLF sebanyak 51 penderita dalam 6 bulan dengan prevalensi terbanyak adalah perempuan (62,75%) dan kelompok usia terbanyak adalah 41–50 tahun (54,9%) (Ford, 2005; Adriani, 2011).

Penelitian oleh Koufman et al menyatakan bahwa dari 113 pasien dengan gangguan suara dan laringitis hampir 50% mengalami RLF. Prevalensi RLF mengalami kenaikan sebesar 4% setiap tahunnya. Hampir setiap seperlima pasien yang datang ke dokter menunjukkan gejala RLF

sehingga menurunkan kualitas hidup penderita RLF (Koufman *et al.*, 1991; Spyridoulis *et al.*, 2015).

Manifestasi klinis yang ditimbulkan akibat RLF bervariasi, gejala yang dominan adalah suara serak (disfonia), globus, produksi lendir yang berlebihan (Post nasal drip), kesulitan dalam menelan (disfagia) dan batuk setelah makan atau tersedak (Spyridoulis *et al.*, 2015).

Koufman *et al.* telah menyusun 9 gejala umum dalam bentuk *Reflux Symptom Index* (RSI). Berdasarkan jumlah indeks ini, seorang dokter dapat mengkonfirmasi atau mengesampingkan keberadaan RLF. Kuesioner RSI berguna dalam mengukur keparahan gejala. Skor RSI  $\geq 13$  artinya sugestif RLF. Temuan patologis dengan menggunakan nasoendoskopi juga telah disistematisasi dalam kuesioner oleh penulis yang sama yang dikenal sebagai *Reflux Finding Score* (RFS), yang juga dapat membantu dalam menentukan keberadaan RLF. RFS mengukur keparahan inflamasi temuan nasoendoskopi langsung tetapi memiliki hasil yang berlebihan dengan adanya iritasi laring kronis dari penyebab lain. RFS dengan skor  $\geq 7$  dinilai sebagai sugestif RLF (Nizama *et al.*, 2017; Handa dan Kowdley, 2016; Koufman *et al.*, 2002).

RLF berperan dalam berbagai gangguan inflamasi pada mukosa traktus aerodigestif termasuk laringitis kronik, faringitis, rinosinusitis kronik, otitis media kronik dan lesi jinak plica vokalis. Carrau *et al.* (2004) melaporkan bahwa penyakit RLF mempunyai dampak negatif pada kualitas hidup (Carrau *et al.*, 2004).

Pasien RLF ditatalaksana meliputi modifikasi gaya hidup, medikamentosa dan pembedahan. Pada umumnya pasien yang dicurigai diagnosis RLF di terapi medikamentosa dengan pengobatan empiris *Proton Pump Inhibitor* (PPI). PPI merupakan obat yang secara luas digunakan untuk penyakit yang berkaitan dengan lambung atau sebagai profilaksis terhadap pemberian suatu obat. Saat ini PPI merupakan obat yang paling banyak diresepkan, karena kemanjuran dan keamanannya yang tinggi. Meskipun demikian, dilaporkan sekitar 20%-

30% pasien yang diterapi dengan PPI dan telah menjalani pengobatan sesuai terapi standar tidak menunjukkan respon memuaskan terhadap pengobatan. Kondisi ini kemudian dikenal dengan penderita laringofaring refrakter karena adanya refluks RLF non asam (Ford,2005; Portnoy *et al.*, 2014; Sifrim, 2004).

Pengobatan empiris terdiri dari penggunaan PPI dua kali sehari selama 2 sampai 3 bulan respon pengobatan yang baik digunakan sebagai salah satu dasar konfirmasi RLF. Selain mencegah saluran napas bagian atas terpapar asam lambung, PPI juga mengurangi kerusakan akibat aktivitas enzimatik pepsin, yang membutuhkan media asam (Reimer dan Bytzer, 2008; Ribeiro *et al.*, 2019)

PPI lebih efektif dalam menekan sekresi asam lambung dengan memblokir enzim K+H+ATPase (pompa proton) sehingga pengeluaran asam lambung dari sel kanalikuli dicegah. Di sisi lain penggunaan PPI jangka panjang dapat memberikan resiko, meningkatkan *Power of Hydrogen* (pH) intragastrik, PPI dapat mengganggu penyerapan dan pemanfaatan mikronutrien karena penekanan asam, serta mengurangi absorpsi vitamin dan mineral terutama zat besi, kalsium, magnesium dan vitamin B pada usus. Asam lambung memainkan peran utama dalam jalur fisiologis sebagian besar penyerapan mikronutrien (Shi dan Klotz, 2008; Yadlapati dan Kahrilas, 2018; Guo *et al.*, 2016).

Pada penelitian ini, menggunakan Omeprazole sebagai terapi PPI yang diberikan kepada pasien dengan RLF. Omeprazole adalah PPI yang digunakan dalam pengelolaan dan pengobatan beberapa kondisi, termasuk *heartburn* tanpa komplikasi, ulkus peptik, penyakit refluks gastrointestinal, sindrom Zollinger-Ellison, adenoma endokrin multipel, mastositis sistemik, esofagitis erosif, tukak lambung, dan *helicobacter pylori* infeksi (Shah, 2022). Omeprazole merupakan PPI pilihan pertama yang digunakan untuk RLF, karena terbukti efektif dalam pengobatan RLF dan juga yang tergolong murah dan mudah didapatkan dibandingkan PPI lainnya (Marlina dan Poluan, 2021)

Namun, terdapat beberapa laporan yang menunjukkan beberapa efek samping yang muncul terkait penggunaan PPI jangka panjang. Perubahan terkait penghambatan produksi asam lambung dalam jangka panjang juga akan mempengaruhi absorpsi dari beberapa mineral dan vitamin seperti gangguan absorpsi vitamin B terutama vitamin B<sub>12</sub>. Asupan besi yang dikonsumsi didominasi dalam bentuk besi non-haem berupa Fe<sup>3+</sup> yang akan sulit larut pada pH diatas 3. Sehingga ion tersebut membutuhkan oksidasi menjadi Fe<sup>2+</sup> agar dapat diabsorpsi lebih baik pada duodenum. Proses oksidasi tersebut difasilitasi oleh asam lambung dan komponen besi akan membentuk suatu keadaan yang mempermudah larutnya ion Fe<sup>3+</sup>. Penelitian Salinas et al (2020) melaporkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara penggunaan kronik PPI dan anemia. Vitamin B<sub>12</sub> adalah vitamin yang terikat protein, vitamin ini membutuhkan asam lambung dan pepsin untuk bisa dilepaskan di lambung. Senyawa tersebut berikatan dengan protein R membentuk kompleks-kompleks yang tidak mudah diserap dalam air liur dan asam lambung. Dalam duodenum yang mengandung protease sehingga dapat memecah ikatan B<sub>12</sub> dan protein R yang memungkinkan kobalamin untuk berikatan dengan faktor intrinsik, agar dapat diserap di ileum (Salinas *et al.*, 2020).

Vitamin B<sub>12</sub> penting dalam pematangan akhir sel darah merah untuk sintesis DNA dibutuhkan untuk pembentukan timidin trifosfat, yaitu salah satu zat pembangun esensial DNA. Kekurangan vitamin B<sub>12</sub> dapat menyebabkan abnormalitas dan pengurangan DNA yang berakibat pada kegagalan pematangan inti serta pembelahan sel dan pembentukan nukleus pada erosit yang baru. Anemia megaloblastik adalah anemia akibat gangguan sintesis DNA yang ditandai dengan sel megaloblastik ditandai dengan Mean Corpuscular Volume yang meningkat >100 fl (Amalia dan Tjiptaningrum, 2016).

Meskipun obat PPI dianggap aman dan disetujui untuk penggunaan jangka panjang, penggunaan PPI jangka panjang diyakini terkait dengan

defisiensi vitamin B<sub>12</sub> dengan 2 cara: pertama, dengan penurunan keasaman lambung, yang mengganggu pelepasan vitamin B<sub>12</sub> dari protein di lambung; kedua, dengan peningkatan pH lambung yang akan mengurangi penyerapan vitamin B<sub>12</sub> (Sarzynski *et al*, 2011; Permono *et al*, 2010; Amalia dan Tjiptaningrum, 2016). Seperti pada penelitian Swarnakari KM *et al* (2022) yang menunjukkan penggunaan PPI jangka lama menyebabkan defisiensi vitamin B12 (Swarnakari, 2022). Selain defisiensi vitamin B12, penelitian Tran dan Duy (2019) menunjukkan hubungan yang jelas antara anemia defisiensi besi dan penggunaan PPI baik dari segi durasi pengobatan dan dosis PPI. Penggunaan PPI terus menerus selama 1 tahun atau lebih meningkatkan risiko anemia defisiensi besi (Tran dan Duy,2019). Hemoglobin, MCV, MCH, dan MCHC merupakan indeks eritrosit yang biasa dinilai untuk membantu diagnosis pada anemia. Penelitian Dado *et al* (2017) juga menunjukkan adanya penurunan hemoglobin, MCV dan MCH setelah penggunaan PPI selama 12 tahun (Dado *et al*,. 2017)

Penelitian Marcuard *et al* (1994) mendapatkan terapi PPI dengan menggunakan terapi Omeprazole 20 mg/hari selama 2 minggu melaporkan terjadi penurunan dari absorpsi cyanocobalamin dari 3,2 % menjadi 0,9 % (  $p= 0,031$ ) dan pada penggunaan omeprazol 40 mg/hari, absorpsi cyanocobalamin dari 3.4% menjadi 0,4%(  $P < 0,05$ ) (Marcuard *et al*, 1994)

Salinas *et al* (2020) mendapatkan penggunaan terapi PPI selama > 3 tahun didapatkan defisiensi B<sub>12</sub> serum < 200 pg/m. Pengguna PPI selama lebih dari 1 tahun mengungkapkan penurunan rata-rata hematokrit, hemoglobin (Hb), Mean Corpuscular Hemoglobin (MCH), Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (MCHC) dan Mean Corpuscular Volume (MCV), penyerapan zat besi yang lebih rendah oleh pengguna PPI, karena asam yang diproduksi di lambung akan memfasilitasi penyerapan zat besi nonheme dari makanan dengan

mengubahnya menjadi bentuk besi yang dapat diserap (Salins *et al.*,2020).

Dari beberapa studi sebelumnya yang dilakukan di Makassar tentang RLF, Adriani *et al* (2011) mendeteksi pepsin pada penderita RLF yang telah terkonfirmasi diagnosanya dengan RSI dan RFS, Alifah (2012) mengevaluasi peranan *Helicobacter pylori* terhadap kejadian refluks laringofaring pada penderita RLF, Latupono (2021) Perbandingan Nilai Mean Nocturnal Baseline Impedance (MNBI) Distal dan Proksimal Pada Penderita Refluks Laringofaring (RLF) Berdasarkan Karakteristik Refluks. ( Adriani *et al.*, 2011; Alifah *et al.*,2012; Latupono *et al.*,2021)

Dengan melakukan systematic literature review sejak tahun 2010 sampai 2020 terhadap pengaruh penggunaan PPI jangka panjang terhadap kadar vitamin B<sub>12</sub> dan hematologi yang didokumentasikan dalam 11 jurnal terdapat 10 jurnal studi yang menunjukkan PPI dapat menurunkan kadar vitamin B<sub>12</sub> dan hematologi. Namun penelitian seperti Hartman *et al* (2016) yang menyatakan menentang bahwa menggunakan PPI selama lebih 12 bulan tidak meningkatkan resiko defisiensi vitamin B<sub>12</sub>. Tidak adanya keseragaman kurun waktu dalam menilai efek penggunaan PPI dalam jangka panjang dengan resiko defisiensi vitamin B<sub>12</sub> dan hematologi (Hartman *et al.*, 2016).

Oleh karena itu, kami tertarik untuk meneliti bagaimana: “Pengaruh terapi *Proton Pump Inhibitor* terhadap kadar vitamin B<sub>12</sub> serum dan parameter hematologi dalam darah penderita refluks laringofaring”

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas, maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Bagaimana pengaruh pemberian terapi PPI 3 bulan terhadap kadar vitamin B<sub>12</sub> serum darah penderita RLF ?

2. Bagaimana pengaruh pemberian terapi PPI 3 bulan terhadap parameter Hematologi ( Hb, MCH, MCV, MCHC ) pada darah penderita RLF ?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Untuk mengetahui pengaruh terapi *Proton Pump Inhibitor* terhadap kadar vitamin B<sub>12</sub> serum dan Parameter Hematologi dalam darah penderita refluks laringofaring.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

- a. Mengetahui pengaruh terapi PPI terhadap kadar vitamin B<sub>12</sub> serum penderita RLF
- b. Mengetahui pengaruh terapi PPI terhadap nilai Hemoglobin penderita RLF
- c. Mengetahui pengaruh terapi PPI terhadap nilai MCH penderita RLF
- d. Mengetahui pengaruh terapi PPI terhadap nilai MCV penderita RLF
- e. Mengetahui pengaruh terapi PPI terhadap nilai MCHC penderita RLF

### **1.4 Manfaat Penelitian**

1. Memberikan informasi ilmiah mengenai dampak klinis terhadap pemakaian PPI dalam terapi empiris
2. Memberikan pengetahuan, informasi serta rekomendasi mengenai pertimbangan baru dalam penggunaan PPI sebagai terapi RLF.
3. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan dalam bidang refluks laringofaring untuk penelitian selanjutnya serta

dapat berperan dalam mengembangkan keilmuan khususnya dibidang THT-KL.

### **1.5 Hipotesis Penelitian**

- a. Terdapat pengaruh penggunaan terapi PPI selama 3 bulan terhadap kadar vitamin B<sub>12</sub> serum penderita RLF
- b. Terdapat pengaruh penggunaan terapi PPI selama 3 bulan terhadap nilai Hemoglobin penderita RLF
- c. Terdapat pengaruh penggunaan terapi PPI selama 3 bulan terhadap nilai MCH penderita RLF
- d. Terdapat pengaruh penggunaan terapi PPI selama 3 bulan terhadap nilai MCV penderita RLF
- e. Terdapat pengaruh penggunaan terapi PPI selama 3 bulan terhadap nilai MCHC penderita RLF

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Refluks laringofaring (RLF)**

##### **2.1.1 Definisi**

Refluks laringofaring (RLF) didefinisikan sebagai suatu kondisi inflamasi pada saluran aerodigestif karena adanya aliran *retrograde* isi lambung ke laring dan faring dimana isi lambung bersentuhan dengan saluran aerodigestif bagian atas. Istilah lain dari RLF adalah *gastropharyngeal reflux* (GPR) dan *esophagopharyngeal reflux* (EPR), dan dapat dikelompokkan ke dalam diagnosis komprehensif dari *extraesophageal reflux* (EER). Proses inflamasi pada mukosa laringofaring terutama disebabkan oleh refluks pepsin, yang menyebabkan cedera melalui mekanisme intra dan ekstra seluler (Lechien *et al.*, 2019; Lechien *et al.*, 2020).

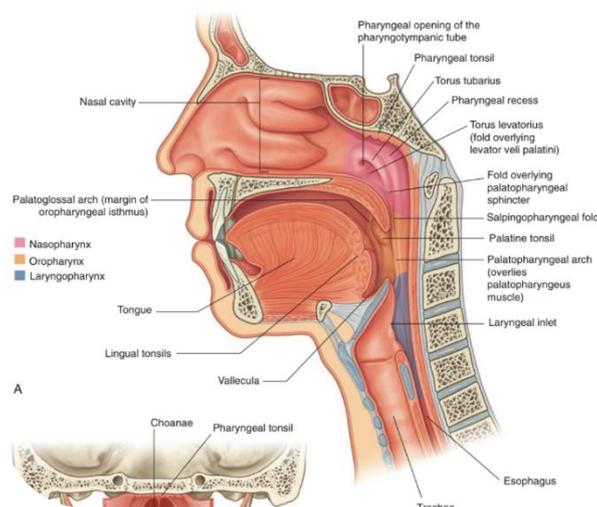
Dalam beberapa kasus, asam empedu dan garam empedu bersama dengan bakteri yang berada pada saluran pencernaan juga dapat menyebabkan RLF. Berdasarkan pada pH asam lambung, dapat dibedakan yaitu:

- Refluks asam (pH <4) – kandungan lambung terutama terdiri dari asam klorida,
- Refluks sedikit asam (pH 4-7) - isi lambung campuran,
- Refluks agak basa (pH < 7) - isi lambung terutama terdiri dari pepsin dan asam empedu dari duodenum (Kowalik, 2017).

Iritasi pada epiglotis atau esophagus distal dapat menstimulasi saraf vagal sehingga dapat menyebabkan bronkospasme dan batuk yang merangsang pembersihan tenggorokan. Cairan lambung dapat mencapai kavum nasi atau kavum timpani, dimana dapat mengakibatkan rhinitis, sinusitis ataupun otitis media (Ravi dan katzka, 2016; Guo dan Wang, 2016).

## 2.1.2 Anatomi dan Fisiologi

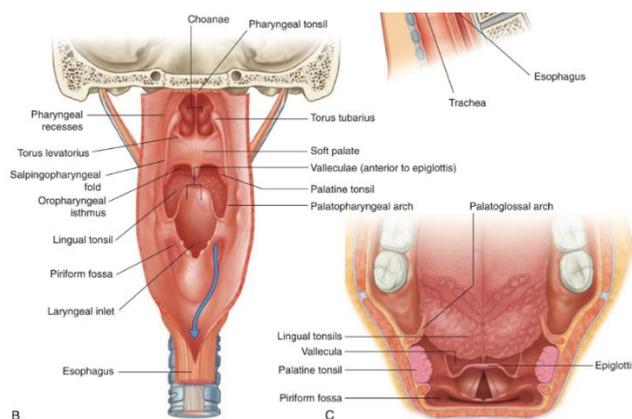
Faring adalah struktur konduktif yang terletak di garis tengah leher. Faring adalah struktur utama, selain rongga mulut, yang terbagi oleh dua sistem organ, yaitu saluran gastrointestinal (GIT) dan sistem pernapasan. Berbentuk corong dengan ujung atasnya lebih lebar dan terletak tepat di bawah permukaan bawah tengkorak, dan ujung bawahnya lebih sempit dan terletak di tingkat vertebra cervical keenam (C6) di mana dimulainya esofagus di bagian posterior dan laring terjadi di anterior (Hermani dan Hatauruk, 2020).



Gambar 1 Anatomi Faring (Drake *et al.*,2018).

Secara regional, faring terbagi menjadi tiga bagian dari superior ke inferior yaitu nasofaring, orofaring dan laringofaring. Nasofaring adalah bagian paling atas dari faring. Di bagian anterior, nasofaring berhubungan melalui koana dengan rongga hidung bilateral. Di bagian atas, nasofaring meluas ke dasar tengkorak (tulang sphenoid dan oksipital). Di posterior, dibatasi oleh dinding superoposterior faring. Di bagian inferior, nasofaring meluas ke langit-langit lunak dan uvula. Beberapa penulis membedakan apa yang disebut velofaring yang meluas ke kaudal dari nasofaring adalah bagian paling atas dari faring. Velofaring adalah struktur anatomi

kompleks yang terdiri dari lima otot berpasangan (levator veli palatini, tensor veli palatini, palatoglossus, palatopharingeus, dan konstriktor faring superior) dan satu otot tunggal (muskulus uvulae). Itu bertanggung jawab untuk pemisahan rongga mulut dan hidung selama berbicara dan menelan. Ketidakmampuan mekanisme ini dapat menyebabkan mendengkur dan / atau regurgitasi nasofaring. Adenoid (tonsil faring) adalah jaringan limfatik yang terletak di dinding superoposterior nasofaring. Pembukaan tuba faringotimpani (menghubungkan ke telinga tengah) ditemukan di dinding lateral nasofaring. Ostium tuba ini biasanya terletak 1–1,5 cm posterior ke ujung dorsal turbinat nasal inferior (Hermani dan Hatauruk, 2020; Drake *et al.*,2018).



Gambar 2 Anatomi Orofaring (Drake *et al.*, 2018).

Orofaring berada di posterior rongga mulut, lebih rendah dari palatum mole, dan lebih tinggi dari batas atas epiglottis. Dinding anterior orofaring inferior dari orofaring isthmus dibentuk oleh sepertiga bagian atas posterior atau bagian faring lidah. Saat menahan cairan atau padatan di rongga mulut, isthmus orofaringeal ditutup oleh depresi langit-langit lunak, peninggian bagian belakang lidah, dan gerakan ke arah garis tengah lipatan palatoglossus dan palatofaringeal. Ini memungkinkan seseorang untuk bernapas sambil mengunyah atau memanipulasi bahan

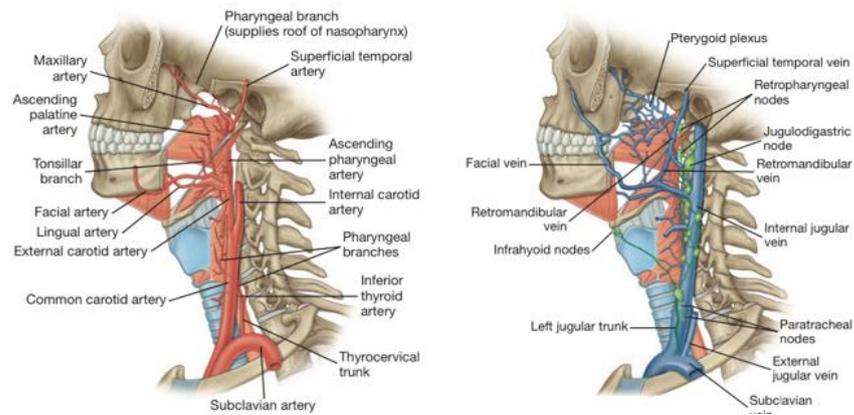
di rongga mulut. Saat menelan, isthmus orofaring dibuka, langit-langit diangkat, rongga laring ditutup, dan makanan atau cairan diarahkan ke esofagus. Seseorang tidak dapat bernapas dan menelan pada saat yang bersamaan karena jalan napas tertutup di dua tempat, yaitu isthmus faring dan laring (Drake *et al.*, 2018).

Laringofaring memanjang dari batas superior epiglottis ke atas esofagus setinggi vertebra Cervical VI. Pintu masuk laring membuka ke dinding anterior laringofaring. Di bagian inferior dari pintu masuk laring, dinding anterior terdiri dari aspek posterior laring. Rongga laringofaring secara anterior berhubungan dengan sepasang kantong mukosa (vallekula), satu di setiap sisi garis tengah, antara pangkal lidah dan epiglottis. Vallekula adalah cekungan yang terbentuk antara lipatan mukosa garis tengah dan dua lipatan lateral yang menghubungkan lidah ke epiglottis. Ada sepasang mukosa lainnya (fossa piriform) antara bagian tengah laring dan lamina yang lebih lateral dari tulang rawan tiroid. Fossa piriform membentuk saluran yang mengarahkan padatan dan cairan dari rongga mulut ke pintu masuk laring lalu ke esophagus (Drake *et al.*, 2018).

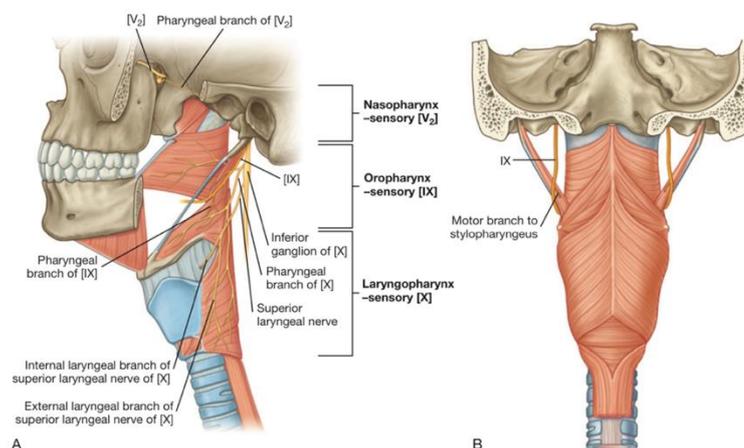
Arteri yang memperdarahi bagian atas faring adalah:

- Arteri faringeal asending
- Percabangan palatina asending dan tonsilar dari arteri fasialis
- Beberapa cabang dari arteri maksilaris dan lingualis

Semua pembuluh darah berasal dari arteri karotis eksternal. Arteri memperdarahi bagian bawah faring yaitu termasuk cabang faringeal dari arteri tiroid inferior, dimana berasal dari tiroservikalis arteri subklavia. Vena pada faring terbentuk dari plekus, dimana mengalir secara superior ke dalam pleksus pterigoid di fossa infratemporal, dan secara inferior ke dalam vena jugularis fasial dan interna (Drake *et al.*, 2018)



Gambar 3 Arteri vena yang memperdarahi faring (Drake *et al.*,2018).



Gambar 4 Persarafan pada faring (Drake *et al.*, 2018).

Faring menerima serabut saraf sensorik dan motorik. Serat sensorik (afere) memasok selaput lendir dari tiga bagian faring dan mengirimkan sensasi umum (nyeri, suhu, tekanan, dan sentuhan). Nasofaring menerima suplai saraf dari divisi kedua saraf kranial kelima (divisi maksila dari saraf trigeminal atau CN V2). Orofaring disuplai oleh saraf kranial kesembilan (saraf glossopharyngeal atau CN IX), dan laringofaring menerima pasokan dari saraf laring internal yang merupakan cabang dari saraf laring superior dari saraf kranial kesepuluh (saraf vagus

atau CN X). Otot-otot faring menerima suplai motorik (eferen) dari saraf kranial kesembilan dan kesepuluh. Otot stylopharyngeus adalah satu-satunya otot yang disuplai oleh saraf glossopharyngeal. Saraf vagus memasok semua otot lainnya (Drake *et al.*, 2018).

Esofagus berbentuk tabung muskularis yang merupakan bagian saluran cerna yang menghubungkan hipofaring dan gaster dan berfungsi menyalurkan makanan dari rongga mulut ke gaster. Pada esophagus terdapat dua bagian bertekanan tinggi berfungsi mencegah terjadinya aliran balik makanan yaitu sfingter esophagus atas (SEA) dan sfingter esophagus bawah (SEB), kedua sfinger dalam keadaan tertutup kecuali saat pada saat makanan lewat (Juniati, 2013).

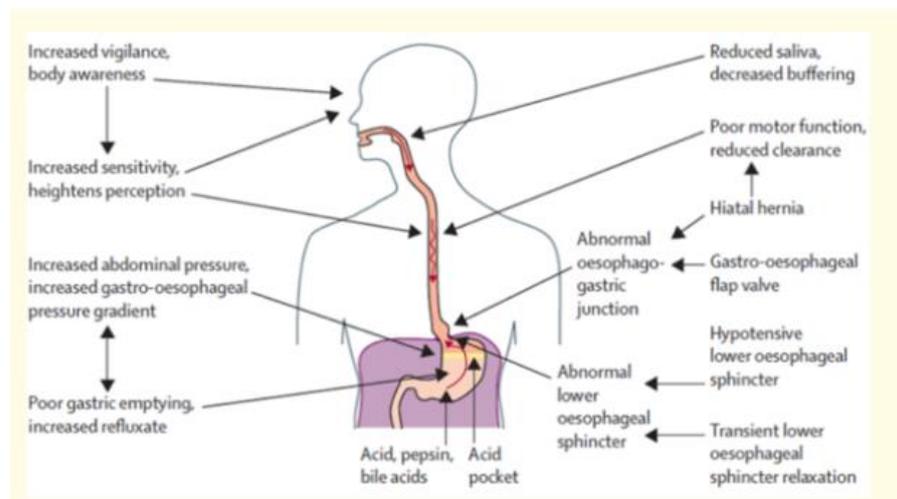
Dinding esophagus terdiri dari 4 lapisan yaitu, mukosa, submukosa, muskularis propia dan jaringan fibrous. Mukosa esophagus terdiri atas epitel skuamus bertingkat non kreatinisasi. Epitel ini memiliki fungsi utama melindungi jaringan yang ada dibawahnya. Pada lapisan submukosa esophagus terdapat kelenjar mucus esophagus dimana sekresi dari kelenjar berfungsi untuk pembersihan dan pertahanan jaringan terhadap asam (Tontora dan Derrickson, 2009).

### **2.1.3 Etiopatogenesis**

Refluks laringofaring melibatkan 2 (dua) mekanisme yakni : mekanisme langsung maupun tidak langsung. Kemungkinan karena adanya interaksi yang kompleks antara fungsi abnormal sfingter esofagus, motilitas esofagus, dan efikasi mekanisme berbagai pertahanan (adanya saliva, barier mukosa, dan aktivitas anhidrase karbonat) yang pada akhirnya mempengaruhi luas dan frekuensi paparan asam, empedu, dan pepsin pada mukosa laringofaring (Koufman, 1991).

Mekanisme terjadi edema pada laringofaring disebabkan oleh kontak langsung laring dengan bahan asam, pepsin, dan bahan non asam lain, serta stimulasi nervus aferen vagal di bagian distal esofagus. Kejadian refluks ke esofagus dapat terjadi hingga lima puluh kali tanpa

menimbulkan kerusakan pada mukosa esofagus, sedangkan kejadian refluks ke laring sebanyak tiga kali dapat menyebabkan kerusakan mukosa esofagus. Disfungsi sfingter esofagus bagian bawah dan dismotilitas esofagus secara langsung berkontribusi pada pembersihan asam esofagus yang berkepanjangan pada pasien dengan RLF. Fungsi sfingter esofagus bagian atas yang abnormal juga merupakan faktor penting lainnya dalam patofisiologi RLF. Relaksasi dini sfingter esofagus bagian atas yang tidak tepat selama peristiwa refluks menyebabkan kerusakan saluran napas. Telah ditunjukkan bahwa kerusakan mukosa yang berkepanjangan dikaitkan dengan defisit sensorik laringofaring (Koufman, 2002).



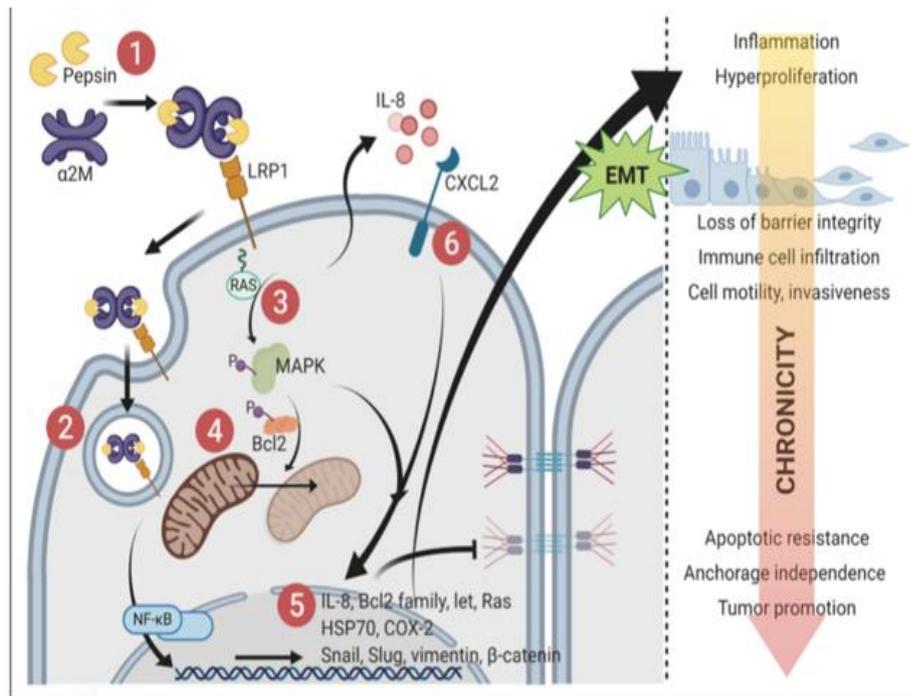
Gambar 5 Patofisiologi RLF (Kuo, 2019)

Mekanisme tidak langsung melibatkan refleks laring yang dimediasi melalui refleks vagal sehingga menyebabkan timbulnya gejala klinis, termasuk batuk kronis dan gejala mirip asma melalui bronkokonstriksi. Penurunan tonus sfingter esofagus bagian atas dan bawah pada saat istirahat dan peningkatan tekanan intraabdominal juga berhubungan dengan terjadinya RLF (Johnston *et al.*, 2007; Kuo, 2019).

Selain itu, asam pepsin juga secara negatif mengubah ekspresi faktor pertumbuhan yang terlibat dalam perbaikan luka, angiogenesis dan vaskulogenesis, mengurangi penyembuhan mukosa dan mendukung pemeliharaan proses iritasi. Berkenaan dengan jaringan pita suara, pepsin yang direfluks mengurangi mekanisme pertahanan mukosa pita suara sehingga menyebabkan cedera epitel. Dengan demikian, pepsin terlibat dalam pengurangan hidrasi mukus, penghambatan ekspresi gen musin dan anhidrase karbonik, dan penipisan protein epitel skuamosa yang terlibat dalam perlindungan seluler dari tekanan mekanis. Dengan pengurangan kedua mekanisme pertahanan dan ekspresi faktor pertumbuhan yang terlibat dalam perbaikan luka, angiogenesis dan vaskulogenesis, pepsin sangat terkait dengan perkembangan mikrotrauma dari epitel pita suara, yang mengarah pada peningkatan risiko untuk mengembangkan lesi jinak pita suara seperti sulci atau nodul. Teori etiologi kedua melibatkan stimulasi kemoreseptor esofagus yang dihasilkan dari bahan yang direfluks dari lambung di esofagus distal, dengan refleks vagal diikuti oleh sekresi mukosa, batuk dan pembersihan tenggorokan berulang. Episode refluks di esofagus dapat terjadi hingga lima puluh kali tanpa efek berbahaya, sedangkan refluks di laring menyebabkan kerusakan mukosa setelah hanya tiga episode. Iritasi refluks langsung dapat menyebabkan peradangan mukosa lokal dan selanjutnya spasme laring. Sensitivitas yang diatur lebih tinggi pada ujung sensorik laring dapat menyebabkan batuk dan tersedak (Lechien *et al.*, 2019; Kuo, 2019).

RLF juga telah terlibat dalam etiologi banyak penyakit laring seperti refluks laringitis, stenosis subglotis, karsinoma laring, granuloma, ulkus, dan nodul vokal. Selain itu, kebiasaan makan, pakaian ketat, stress, dan kelebihan berat badan juga terbukti berkontribusi pada RLF. Kondisi ini lebih sering terjadi pada orang yang biasa mengonsumsi olahan asam, berminyak, atau pedas. Konsumsi alkohol juga merupakan faktor penyebab. Pakaian yang ketat terkadang menyebabkan asam meningkat

dalam saluran makanan yang mengakibatkan RLF. Stres dapat menyebabkan peningkatan tingkat keasaman dan telah terbukti menyebabkan RLF. Orang yang kelebihan berat badan lebih rentan terhadap kondisi ini ( Kuo; 2019).



Gambar 6 Patogenesis pepsin pada RLF (Lechien; 2020).

## 2.1.4 Diagnosa

### 2.1.4.1 Anamnesis

Refluks laringofaring didiagnosa dengan anamnesa yang teliti, dapat ditanyakan tentang riwayat keluarga, kebiasaan diet, genetik dan pola hidup. Gejala RLF yang paling umum adalah *throat clearing*, batuk persisten, globus faringus, dan suara serak. Globus faringus adalah sensasi benjolan atau benda asing yang tidak menyakitkan di tenggorokan. Banyak dari gejala RLF yang secara nonspesifik terkait dengan kondisi nasal yaitu seperti alergi dan *postnasal drip*. Beberapa studi juga mengungkapkan hubungan antara RLF dan halitosis, rasa, atau

gangguan bau. Para peneliti baru-baru ini melaporkan bahwa refluks asam dapat dikaitkan dengan masalah telinga tengah dan dalam, seperti otitis media, tinnitus, dan vertigo perifer. Mekanisme yang mendasari gangguan telinga bagian dalam ini mungkin terkait dengan bahan refluks (khususnya asam klorida dan pepsin) yang bocor ke telinga tengah melalui tuba Eustachius dan memengaruhi struktur tulang (Kuo, 2019).

RLF juga paling sering menyebabkan batuk kronik. Batuk yang disebabkan oleh RLF adalah nonproduktif. Batuk kronik yang disebabkan oleh RLF sering kali mengganggu karena beberapa orang mengeluh batuk yang tidak berhenti, sampai kehilangan kontrol berkemih dan tersedak, batuk sering kali mengganggu tidur. Beberapa keluhan sulit bernafas juga sangat sering ditemukan. Keluhan lain yang jarang diperhatikan adalah keringat malam, jumlah saliva yang berlebihan, telinga yang gatal, dan nyeri tenggorokan (Kuo, 2019).

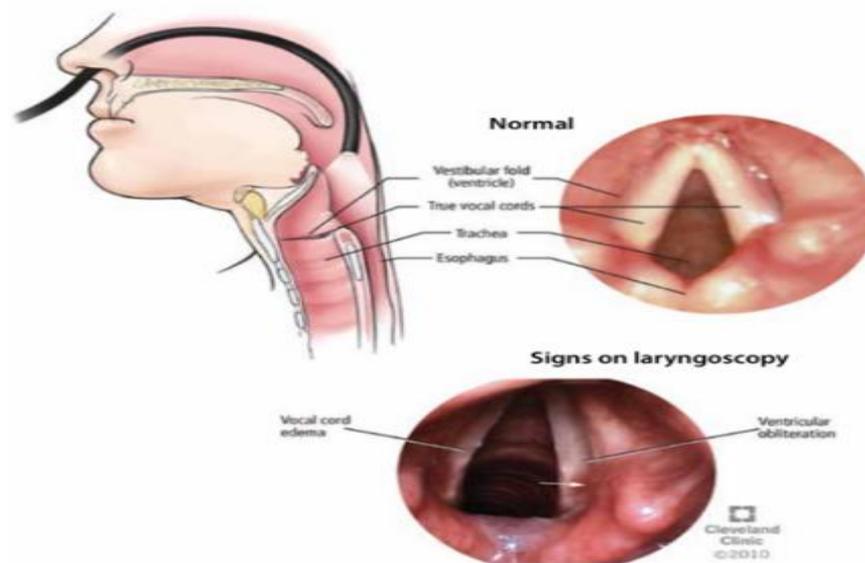
#### **2.1.4.2 Pemeriksaan fisik**

Diagnosis RLF mungkin merupakan aspek penyakit yang paling kontroversial. Untuk memperjelas atau memfasilitasi diagnosis, seseorang juga dapat menggunakan alat diagnostik klinis (kuesioner), melakukan evaluasi endoskopi, pemantauan pH, dan memeriksa keberadaan pepsin di saluran napas bagian atas ( Lechien *et al.*, 2018).

Gejala klinis yang paling banyak ditemukan pada pemeriksaan laringoskopi direct atau indirect adalah eritema, edema pada laring dan plika vokalis, edema pada pseudosulcus vocalis, ventricular obliterasi, hipertrofi komisura posterior, granuloma laring, hipertrofi limfoid dan mukus yang berlebihan (Belafsky *et al.*, 2001).

*Fiber optic laryngoscopy* (FOL) adalah bagian integral dari evaluasi pasien untuk menyingkirkan gangguan laring lainnya (termasuk nodul pita suara dan karsinoma), yang dapat menyebabkan suara serak, disfonia, dan batuk ( Rosen *et al.*, 2018).

Perubahan nasoendoskopi yang khas terkait dengan RLF yaitu edema dan eritema pada komisura posterior, yang disebut sebagai laringitis posterior. Perubahan tambahan yang dilaporkan adalah edema pita suara, pseudosulcus vocalis (edema permukaan bawah pita suara), adanya mukus endolaring yang tebal, hiperplasia limfoid pada faring posterior (*cobblestoning*), dan lebih jarang lagi pembentukan granuloma, stenosis glotik posterior, dan striktur (Rosen *et al.*, 2018).



Gambar 7 Perbedaan gambaran normal dan RLF pada nasoendoskopi (Rosen, 2018).

### 2.1.4.3 Pemeriksaan penunjang

#### a. *Reflux Symptoms Index (RSI)*

Belafsky *et al* dari *Wake Forest Voice Clinic North Caroline* Amerika Serikat menyusun 9 poin kuisisioner *Reflux Symptom Index (RSI)* untuk menilai gejala pasien dengan keluhan reflux yang dapat dinilai dalam 1 menit dan membantu klinisi dalam menilai derajat RLF selama proses penegakan diagnosa atau sebagai metode evaluasi pasca terapi. Skala penilaian individu dari rentang 0 (tidak ada kelainan) sampai 5 (masalah

besar), dengan nilai maksimum 45. Pada RSI, jika skor RSI > 13 maka dapat diidentifikasi sebagai sugestif RLF. Nilai RSI didapatkan tinggi secara signifikan pada pasien yang tidak mendapatkan terapi dibanding pada pasien kontrol ( $p < 0.001$ ) (Belafsky *et al.*, 2001; Lechien *et al.*, 2020).

WHICH ONE OF THOSE SYMPTOMS HAVE YOU EXPERIENCED DURING THE LAST MONTH? INDICATE THE APPROPRIATE NUMBER	0 - NO SYMPTOMS	1	2	3	4	5 - SEVERE SYMPTOMS
1. Hoarseness or other voice problems	0	1	2	3	4	5
2. Throat clearing	0	1	2	3	4	5
3. Sensation of excess mucus or mucus flowing into nasopharynx	0	1	2	3	4	5
4. Difficulty swallowing food, fluids or tablets	0	1	2	3	4	5
5. Cough after eating or in supine position	0	1	2	3	4	5
6. Difficulty breathing or dyspnea	0	1	2	3	4	5
7. Cough (aggravating, irritating)	0	1	2	3	4	5
8. Sensation of an obstacle in the throat, "tight throat" sensation	0	1	2	3	4	5
9. Heartburn, chest pain, dyspepsia, acidic taste in the throat	0	1	2	3	4	5

Gambar 8 Reflux Symptoms Index (RSI)(Lencin *et al.*, 2020)

### **b. Reflux Finding Score ( RFS )**

Belafsky *et al* (2001) memperkenalkan skor refluks yaitu *Reflux Finding Score* (RFS) yang merupakan delapan poin penilaian dalam menentukan beratnya gambaran kelainan laring yang dilihat dari pemeriksaan nasofaringolaringoskopi serat optik lentur. Nilai RFS bervariasi dari nilai 0 (tidak ada kelainan) sampai dengan nilai maksimum 26 (nilai yang terburuk) dan Pada RFS, jika skor RFS > 7 maka dapat dinilai sebagai sugestif RLF (Belafsky *et al.*, 2011; Lechien *et al.*, 2020; Maldhure *et al.*, 2016).

Subglottic edema	0 = absent
	2 = present
Ventricular	2 = partial
	4 = complete
Erythema/hyperemia	2 = arytenoids only
	4 = diffuse
Vocal fold edema	1 = mild
	2 = moderate
	3 = severe
	4 = polypoid
Diffuse laryngeal edema	1 = mild
	2 = moderate
	3 = severe
	4 = obstructing
Posterior commissure hypertrophy	1 = mild
	2 = moderate
	3 = severe
	4 = obstructing
Granuloma/granulation tissue	0 = absent
	2 = present
Thick endolaryngeal mucus	0 = absent
	2 = present

Abbreviation: RFS, Reflux Finding Score. RSF > 7 = Laryngo Pharyngeal Reflux (LPR).

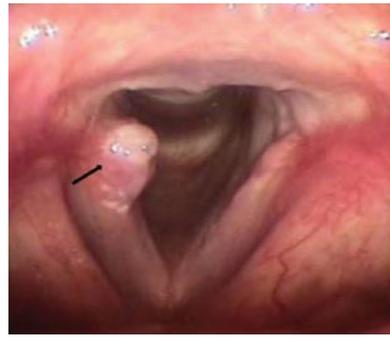
Gambar 9 Reflux Finding Score (RFS) (Lechien *et al.*, 2020).

Mayoritas penelitian klinis yang telah mempelajari gejala RLF menggunakan *Reflux Symptoms Index* (RSI) dan *Reflux Finding Score* (RFS) sebagai alat klinis. Tinjauan sistematis baru-baru ini menunjukkan bahwa 11 gejala dalam RSI dan 8 temuan RFS adalah hasil klinis yang paling sering dinilai dalam evaluasi efisiensi terapeutik (Lechien *et al.*, 2018).

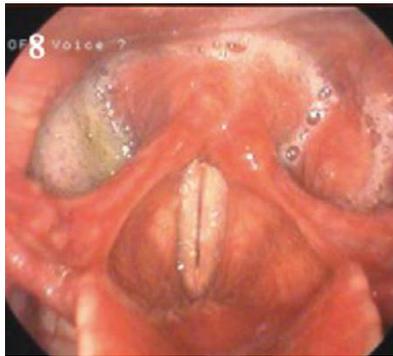
Namun, penelitian Lechien *et al.* (2018) mendukung bahwa RSI dan RFS tidak lengkap dan tidak memperhitungkan banyaknya gejala RLF (nyeri tenggorokan, odinofagia, tekanan telinga, erosi, atau halitosis) dan temuan (eritema pita suara, leukoplakia keratosis, peradangan dinding faring posterior, peradangan pilar anterior, lidah berselaput), yang lazim di RLF (Lechien *et al.*, 2018).



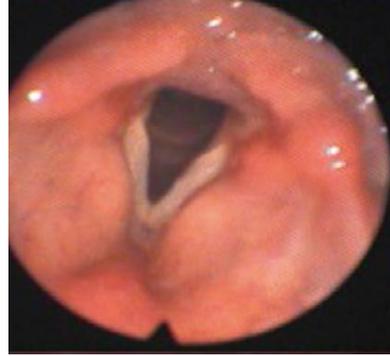
a. obliterasi pita ventrikel



b. granuloma



c. lendir endolaring



d. obliterasi pita ventrikel

Gambar 10 Temuan terkait dengan RLF (Lechien *et al.*, 2020).

### c. **Multichannel Intraluminal Impedance-pH metry (MII-pH metry)**

Peristiwa refluks paling baik ditunjukkan dengan pemantauan *Multichannel Intraluminal Impedance-pH metry* ( *MII-Ph metry*). Metode ini mampu mendeteksi cairan asam dan non-asam atau gas. Meskipun ada kontroversi, peristiwa RLF terjadi ketika pH sensor proksimal turun menjadi  $< 4$  selama atau segera setelah paparan asam distal (dekat sfingter esofagus bagian bawah) dan RLF dipastikan ketika total waktu paparan asam (persentase waktu selama pemantauan 24 jam ketika sensor mendeteksi  $\text{pH} < 4 > 1\%$ ). Tetapi, Probe 24 jam MII-pH mahal dan invasif serta toleransi buruk pada pasien. Selain itu juga tidak ada konsensus mengenai definisi pH abnormal (Campagnolo, 2014).

#### **d. Pengukuran pH 24 jam**

Pemeriksaan pH 24 jam dipertimbangkan sebagai tes yang paling dapat dipercaya sebagai tes untuk RLF. Dua buah elektroda dimasukkan secara intranasal dan diletakkan 5 cm diatas sfingter bawah esofagus dan 0,5-2 cm diatas sfingter atas esophagus. Walaupun dianggap sebagai standar baku emas untuk diagnosis RLF tetapi pemeriksaan ini masih jauh dari tes yang ideal dan menimbulkan banyak kontroversi. Yang pertama, sensitivitas dari tes ini hanya 50-60%. Yang kedua, kira-kira hanya 12% dari pasien THT bertoleransi dengan prosedur pemeriksaan pH 24 jam. Yang ke tiga, modifikasi diet dapat menimbulkan hasil negatif palsu pada pemeriksaan pH. Pemeriksaan pH ini sangat mahal dan terbatas (Kuo, 2019).

#### **e. Tes PPI**

Tes ini dilakukan dengan memberikan terapi PPI dosis terapi selama 2 minggu dan keadaan sebelum dan setelah terapi dinilai. Tes PPI sangat mudah dilakukan, bersifat non-invasif, dan merupakan cara yang baik untuk mendiagnosis RLF. Tes PPI ini masih kontroversial, sebagian para ahli tidak menyetujuinya. Akan tetapi perbaikan keluhan *heartburn* setelah terapi, tidak mengkonfirmasi diagnosis RLF, karena perbaikan gejala tersebut dapat terjadi secara spontan atau karena efek plasebo. Belum ada bukti yang mendukung tes ini sebagai alat diagnostik pada balita dan anak yang lebih kecil dengan gejala RLF (Wang *et al.*, 2020).

Pada anak yang lebih besar dan remaja dapat diberikan terapi empirik selama 4 minggu. *Fass et al* seperti yang dikutip oleh Stavroulaki, menerangkan bahwa respons PPI yang cepat pada pasien tersangka RLF dapat dipergunakan untuk validasi diagnostik (tes PPI), namun harus dibedakan antara tes PPI dan terapi empiris. Terapi empiris diberikan selama beberapa minggu pada pasien tanpa gejala dengan tujuan menyembuhkan kelainan patologis (Hanson, 2000; Stavroulaki, 2006).

## 2.1.5 Tatalaksana

### a. Modifikasi gaya hidup

Modifikasi gaya hidup dan diet dapat menjadi pertolongan yang sangat signifikan pada beberapa kasus dan harus direkomendasikan secara tegas kepada semua pasien. Berhenti merokok, alkohol, kopi, menurunkan berat badan, jangan makan dengan posisi berbaring, dan harus elevasi kepala dari tempat tidur sekitar 4-6 inch adalah rekomendasi yang umum. Mencegah makanan yang dapat memicu terjadinya reflux, yaitu seperti kopi, coklat, mint, lemak, panas, tomat, cuka, bawang bombay, bawang putih dapat menurunkan gejala dan memiliki efek yang baik pada terapi medis (Kuo, 2019).

### b. Medikamentosa

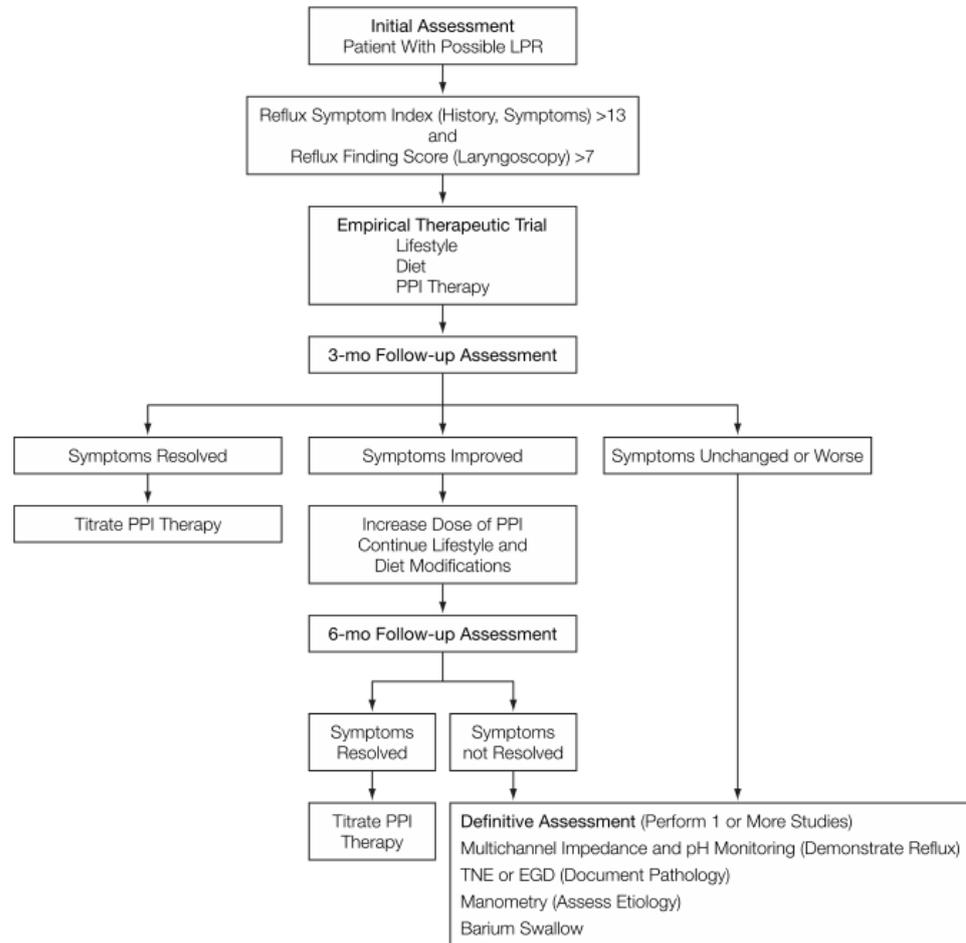
Beberapa dekade terakhir ini, pengobatan standar untuk RLF terdiri dari PPI. Selain itu juga dapat diberikan H<sub>2</sub>-receptor antagonis, agen prokinetik dan sitoprotektif mukosa. Neuromodulator mungkin dapat diberikan apabila pasien tidak membaik dengan supresi asam, terutama pada kasus sensitifitas laring (neuropati) yang berkontribusi dalam gejala RLF. Terapi PPI diberikan 2x sehari selama 3-4 bulan (Lechien *et al.*, 2020; Kuo, 2019).

Menurut survey *American Bronchoesophageal Association*, penderita dengan sangkaan RLF di tegakkan dengan menggunakan skor RSI lebih dari 13 dan RFS lebih dari 7, penderita dapat diterapi empiris dengan *proton pump inhibitor* (PPI) disertai perubahan pola hidup dan diet, kemudian dilakukan observasi selama kurang lebih 3 bulan. Dalam dosis khusus, golongan obat PPI menurunkan dari 80 menjadi 95% produksi asam lambung harian dan terdapat 6 jenis PPI yang terdapat dipasaran untuk penggunaan klinis: Omeprazole, esOmeprazole, lansoprazole, dexlansoprazole, rabeprazole dan pantoprazole (Wilhelm dan Kale-Pradhan, 2014).

PPI secara langsung bekerja dengan menekan produksi asam lambung melalui aktivasi  $H^+ - K^+$  ATPase pada sel parietal. PPI bekerja tidak hanya mencegah paparan asam pada traktus digestif bagian atas, tetapi juga mengurangi kerusakan yang diakibatkan oleh aktifitas enzimatis pepsin, yang membutuhkan perantara asam untuk aktivasi. Obat PPI terkonsentrasi dalam sel parietal di kanalikuli interselular, secara ireversibel berikatan dengan sistem enzim  $H^+/K^+$ ATPase yang akan menghambat produksi asam. Semua PPI dimetabolisme di hati dan memiliki waktu paruh yang singkat (60 menit) ( Reimer dan Bytzer; 2008).

### **c. Pembedahan**

Pembedahan biasanya merupakan pilihan terakhir dari pengobatan RLF. Pembedahan biasanya dilakukan apabila pasien tidak membaik dengan terapi PPI. Pendekatan yang biasa digunakan seperti fundoplikasi parsial atau fundoplikasi total melalui operasi laparoskopi (Kuo, 2019; ford, 2005).



Gambar 11 Algoritma penilaian dan penanganan RLF (Ford, 2005).

## 2.2 Proton Pump Inhibitor ( PPI )

Terdapat 6 jenis PPI yang terdapat dipasaran untuk penggunaan klinis: Omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, dexlansoprazole, rabeprazole dan pantoprazole (Wilhelm dan Kale-Pradhan, 2014).

Omeprazole adalah salah satu PPI pertama yang dirilis di pasaran pada tahun 1989 dan segera menjadi salah satu obat yang paling banyak digunakan dalam sejarah. Setelah diaktivasi asam oleh berbagai faktor, sekresi asam lambung dengan pompa proton dinonaktifkan secara permanen. Sekresi asam hanya terbentuk kembali setelah sintesis

molekul pompa proton baru, yang memungkinkan penekanan jangka panjang (Wilhelm dan Kale-Pradhan, 2014).

PPI adalah turunan benzimidazol tersubstitusi yang menghambat pompa proton (H / K adenosine triphosphatase) di sel parietal gaster. PPI bekerja dengan mengakumulasi di kanalikulus sekretori sel parietal yang mensekresi asam, di mana PPI diprotonasi menjadi bentuk aktif, kationik sulfonamida. Bentuk aktif ini kemudian mengikat gugus sulfhidril pada pompa proton dan dengan penghambatan yang tidak dapat diubah, mencegah sekresi asam ke dalam lumen gaster. Sekresi asam dilanjutkan hanya setelah molekul pompa baru disintesis, PPI memberikan efek penekanan sekresi asam yang panjang (24-48 jam). PPI mengalami lintasan pertama yang cepat dan metabolisme dihati sistemik oleh sitokrom P hati, terutama sitokrom P2C19 dan sitokrom P3A4 (Ribeiro *et al.*, 2019).

Meskipun sebagian besar pasien menunjukkan perbaikan setelah 3 bulan pengobatan, perbaikan gejala dan perbaikan temuan laring biasanya terjadi setelah 6 bulan. Selain mencegah saluran napas bagian atas terpapar asam lambung, PPI juga mengurangi kerusakan akibat aktivitas enzimatis pepsin, yang membutuhkan media asam (Ford, 2005).

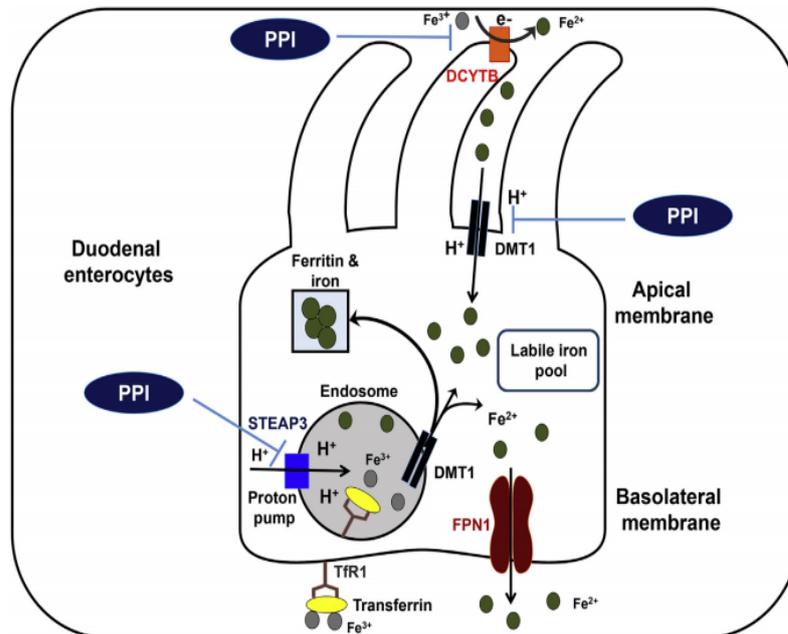
PPI umumnya menyebabkan sedikit efek samping. Efek samping yang paling umum adalah sakit kepala, mual, sakit perut, sembelit, atulensi, dan diare. Efek samping ini biasanya ringan. Namun, efek samping jangka panjang dari PPI baru-baru ini mendapat perhatian, menyebabkan masalah hematologi. Penelitian Stefan *et al* (2016) mendapatkan terapi PPI dengan menggunakan terapi Omeprazole 20 mg/ hari selama 2 minggu melaporkan terjadi penurunan dari absorpsi cyanocobalamin dari 3,2 % menjadi 0,9 % (  $p= 0,031$ ) dan pada penggunaan omeprazol 40 mg/hari, absorpsi cyanocobalamin dari 3.4% menjadi 0,4%(  $P < 0,05$ ) (Marcuard *et al.*, 1994).

Pengguna PPI selama lebih dari 1 tahun mengungkapkan penurunan rata-rata hemoglobin, hematokrit, MCH, MCV dan MCHC, penyerapan zat

besi yang lebih rendah oleh pengguna PPI, karena asam yang diproduksi di lambung akan memfasilitasi penyerapan zat besi nonheme dari makanan dengan mengubahnya menjadi bentuk besi yang dapat diserap (Wang *et al.*, 2020).

Nonheme (terutama predominasi Fe atau Fe<sup>3+</sup>) besi diperkirakan diangkut dengan 2 jalur utama: transferrin (Tf) terikat atau transferrin - tidak terikat. Besi terikat Tf, yang pada gilirannya mengikat reseptor transferin pada permukaan sel (TfR1) melalui endositosis yang dimediasi reseptor. Fe<sup>3+</sup> dilepaskan dari Tf sebagai akibat dari penurunan pH endosom, dan ferrireduktase endosom, antigen epitel enam-transmembran dari prostate 3 (STEAP3), menguranginya menjadi Fe<sup>2+</sup>. Fe<sup>2+</sup> besi kemudian diangkut endosom Divalent Metal Transporter (DMT1) ke dalam sitosol. Besi ini menjadi bagian dari kumpulan besi labil, yang dapat disimpan sebagai kompleks dengan feritin atau digunakan untuk sintesis protein yang mengandung Fe atau diekspor keluar sel oleh ferroportin (FPN1). Besi terikat Non-Tf diambil oleh ferrireduktase seperti Duodenum Sitokrom B (DCYTB). Dengan adanya gradien proton, enzim tersebut mereduksi ferri ( Fe<sup>3+</sup> ) menjadi ferro ( Fe<sup>2+</sup> ), yang diangkut oleh DMT1 ke dalam enterosit. Asam lambung diketahui berperan penting dalam penyerapan zat besi, pH rendah mengarah pada penyerapan zat besi yang optimal dan proton yang diperlukan untuk ferrireduktase ekstraseluler dan endosom, penghambat pompa proton oleh PPI mengurangi absorpsi besi yang optimal (Handa dan Kowdley, 2016; Lane *et al.*, 2015; Gulec *et al.*, 2014)

Obat PPI dianggap sebagai obat yang aman untuk penggunaan perawatan jangka pendek, selama kurang dari 12 minggu, efek samping ringan lebih sering dilaporkan adalah sakit kepala, sembelit dan diare. Sedangkan efek samping berat, biasanya terkait dengan penghambatan asam, seperti komplikasi kardiovaskular dan penurunan penyerapan nutrisi, misalnya, magnesium, zat besi, kalsium, dan vitamin B12, yang membutuhkan asam lambung dalam penyerapannya (Ribeiro *et al.*, 2019).

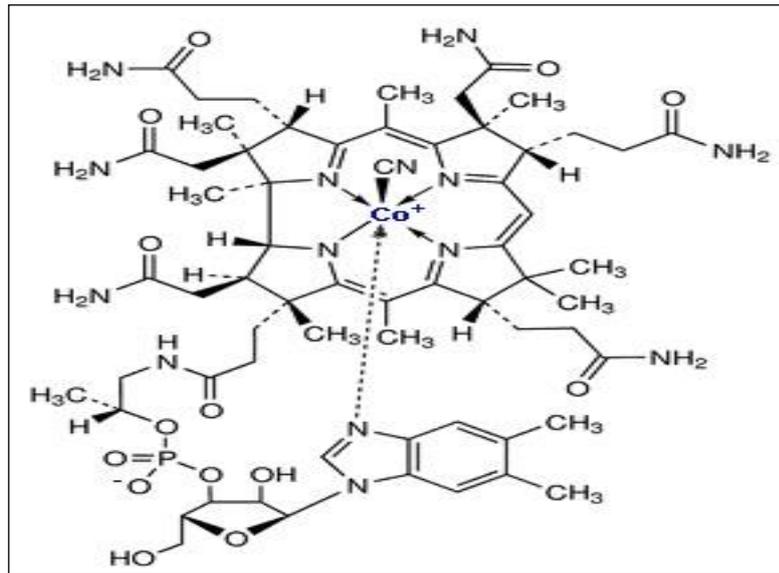


Gambar 12 Peran PPI dalam menghambat penyerapan zat besi

(Lane *et al.*, 2015; Gulec *et al.*, 2014).

### 2.3 Peran Vitamin B<sub>12</sub>

Vitamin B<sub>12</sub> yang merupakan salah satu unsur dari vitamin B. Vitamin yang larut dalam air dan dikenal juga dengan nama kobalamin atau sianokobalamin. Secara struktur, vitamin B<sub>12</sub> adalah vitamin yang paling kompleks karena tersusun atas cincin seperti porfirin dengan pusat berupa atom kobalt yang melekat pada suatu nukleotida. Atom kobalt ini merupakan elemen yang jarang tersedia secara biokimia di alam. Biosintesis dari struktur dasar vitamin ini hanya dapat dilakukan oleh bakteri, namun konversi menjadi bentuk aktifnya yaitu deoksiadenosilkobalamin dan metilkobalamin dapat terjadi dalam tubuh manusia (Kurniati, 2020).



Gambar 13 Struktur vitamin B12

Vitamin B<sub>12</sub> secara alami dapat ditemukan dalam produk hewani seperti ikan, unggas (ayam, bebek), daging (sapi, domba, kelinci), telur, susu, dan produk susu seperti keju. Bagi vegetarian, sumber vitamin B<sub>12</sub> dapat diperoleh dari sereal atau ragi. Selain dari makanan, vitamin B<sub>12</sub> juga dapat ditemukan dalam suplemen makanan baik dalam bentuk tunggal ataupun dalam bentuk sediaan vitamin B kompleks (Garcia *et al.*, 2014; Green dan Datta, 2017).

Vitamin B<sub>12</sub> diperlukan dalam proses pembentukan sel darah merah, fungsi neurologis, dan sintesis DNA. Vitamin B<sub>12</sub> bertindak sebagai kofaktor dalam sintesis metionin dan L-metilmalonil yang berperan dalam reaksi metabolisme lemak dan protein (Garcia *et al.*, 2014; Green dan Datta, 2017).

Salah satu penyebab terjadinya defisiensi vitamin B<sub>12</sub> adalah anemia pernisiiosa yang terjadi akibat penurunan fungsi pada sekresi faktor intrinsik oleh sel mukosa lambung. Vitamin B<sub>12</sub> memiliki potensi untuk berinteraksi dengan beberapa obat tertentu yang akibatnya dapat menurunkan keefektifan kerja dari vitamin B<sub>12</sub> sendiri. Obat-obatan yang termasuk ke dalam golongan *Proton Pump Inhibitors* (PPI) seperti

Omeprazole dan lansoprazole, yang biasanya digunakan untuk terapi RLF dapat mengganggu penyerapan vitamin B<sub>12</sub> dari makanan dengan cara memperlambat pelepasan asam klorida ke dalam saluran pencernaan (Green *et al.*, 2014; Green dan Datta, 2017).

PPI bekerja dengan cara menghambat pompa proton, penghambatan ini akan menyebabkan penghambatan pada sekresi ion Cl<sup>-</sup> di sel parietal, sehingga ion Cl<sup>-</sup> tidak dapat berikatan dengan ion H<sup>+</sup> yang mengakibatkan tidak terbentuknya asam Clorida (HCl) atau asam lambung. Beberapa dampak yang terjadi karena tidak disekresikannya HCL adalah, tidak terjadi perubahan pepsinogen menjadi pepsin. Pepsin berfungsi untuk mencerna protein. Sebagaimana disebutkan dalam penelitian oleh Fedosov (2012) Ketika vitamin B<sub>12</sub> masuk ke dalam sistem pencernaan ia akan diikat oleh r-protein . Ketika mencapai usus, pepsin berfungsi untuk menguraikan protein sehingga vitamin B<sub>12</sub> dapat diabsorpsi. Namun, tidak adanya HCL yang disekresi menyebabkan vitamin B<sub>12</sub> dan protein tidak dapat terurai sehingga tidak dapat diabsorpsi. Selain itu, efek yang paling terlihat adalah penurunan jumlah IF (Intrinsik Faktor). Intrinsik faktor disekresi oleh sel parietal. Ketika terjadi penurunan HCL dalam jangka waktu yang lama, hal ini akan menyebabkan sel tersebut mengalami atrofi, sehingga sekresi faktor intrinsik pun terganggu. Faktor intrinsik berfungsi dalam absorpsi vitamin B<sub>12</sub> sehingga ketika terjadi penurunan IF, maka vitamin B<sub>12</sub> tidak dapat diabsorpsi. Hal ini yang menyebabkan rendahnya kadar vitamin B<sub>12</sub> dalam darah atau didiagnosa defisiensi vitamin B<sub>12</sub> (Fedosov, 2012).

Defisiensi vitamin B<sub>12</sub> ditandai dengan munculnya gejala anemia megaloblastik, kelelahan, sembelit, kehilangan nafsu makan, penurunan berat badan, perubahan neurologis seperti mati rasa dan kesemutan di tangan serta kaki. Gejala tambahan dari defisiensi vitamin B<sub>12</sub> adalah seperti kesulitan menjaga keseimbangan, depresi, kebingungan, demensia, sakit pada mulut dan lidah serta gangguan pada memori (kognitif) (Garcia *et al*, 2014; Green dan Datta, 2017).

Meskipun PPI dianggap aman dan disetujui untuk penggunaan jangka panjang, beberapa pertanyaan tentang keamanan penggunaan jangka panjang, khususnya mengenai penyerapan vitamin B kompleks dipertanyakan. Pada penelitian Rebecca et al menunjukkan bahwa penggunaan jangka panjang (lebih dari 12 bulan) PPI dikaitkan dengan penurunan kadar vitamin B<sub>12</sub> serum dalam darah. Bahkan penggunaan PPI jangka pendek telah terbukti menurunkan Kadar vitamin B<sub>12</sub> serum dalam darah ( Marcuard *et al.*, 1994; Ali *et al.*, 2009).

Efek penggunaan PPI jangka panjang diyakini terkait dengan defisiensi vitamin B<sub>12</sub> dalam 2 cara: pertama, dengan penurunan keasaman lambung, yang mengganggu pelepasan vitamin B<sub>12</sub> dari protein di lambung; kedua, dengan peningkatan pH lambung akan mengurangi penyerapan vitamin ini. Kekurangan vitamin B<sub>12</sub> dapat menyebabkan masalah hematologi (Ribeiro, 2019).

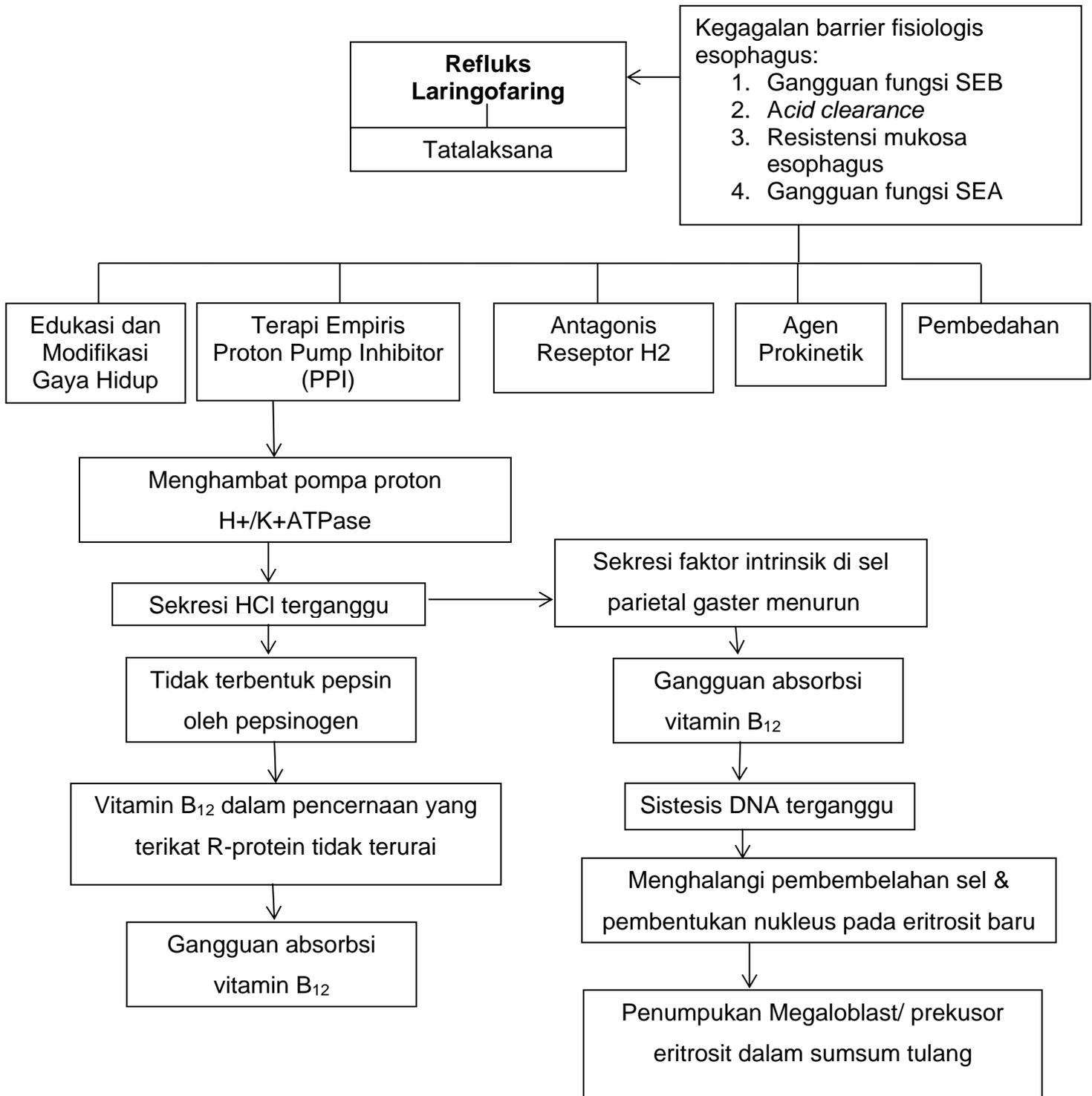
Menurut WHO (2020) penegakan diagnosa defisiensi vitamin B<sub>12</sub> dapat ditegakkan melalui anamnesa, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Dimana, pada pemeriksaan penunjang didapatkan kadar vitamin B<sub>12</sub> serum adalah 203 pg/mL (Ribeiro, 2019).

Anemia defisiensi besi adalah anemia yang disebabkan kurangnya ketersediaan zat besi di dalam tubuh sehingga menyebabkan zat besi yang diperlukan untuk eritropoesis tidak cukup. Diet yang kaya zat besi tidak menjamin ketersediaan zat besi di dalam tubuh karena banyaknya zat besi yang dapat diserap sangat tergantung dari kondisi atau makanan yang dapat menghambat maupun yang mempercepat penyerapan besi. Penyerapan besi sangat tergantung dengan adanya asam lambung yang membantu mengubah ion ferri menjadi ion ferro. Ion ferro ini kemudian diabsorpsi oleh sel mukosa usus halus, di dalam sel mukosa usus bentuk ion ferro akan mengalami oksidasi menjadi bentuk ion ferri kembali. Sebagian kecil ion ferri ini akan berikatan dengan apoferritin membentuk ferritin, dan sebagian besar akan mengalami reduksi menjadi bentuk ion ferro lagi yang akan dilepaskan ke dalam peredaran darah dan ion ferro

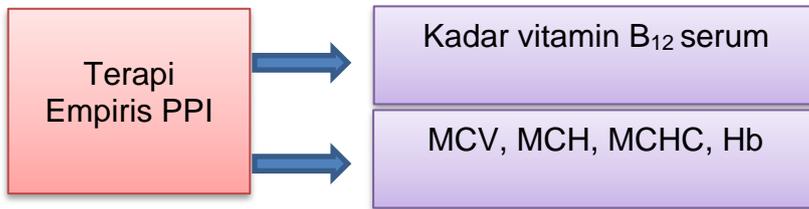
direoksidasi menjadi bentuk ion ferri yang kemudian berikatan dengan transferin dan disimpan sebagai cadangan di dalam hati, lien dan sumsum tulang dalam bentuk feritin. Bila cadangan besi dalam tubuh berkurang atau kebutuhan besi meningkat, maka absorpsi zat besi akan meningkat, sebaliknya bila cadangan zat besi meningkat maka absorpsi akan berkurang (Gulec *et al.*, 2014)

Parameter untuk skrining dan pemeriksaan laboratorium untuk anemia defisiensi besi dapat dilakukan pemeriksaan tes Hematologi Hemoglobin (Hb), Mean Corpuscular volume (MCV), Mean Cell Hemoglobin (MCH), Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (MCHC). MCV merupakan rasio dari hematokrit dibagi eritrosit, MCH merupakan rasio dari Hb dengan eritrosit, MCHC merupakan ratio dari Hb dalam volume eritrosit. Parameter ini digunakan untuk menilai kategori anemia mikrositik, makrositik dan normositik. Nilai MCV kurang dari 80 fL akan menunjukkan gambaran eritrosit yang mikrosit maka gambaran histogram akan miring ke kiri, sedangkan nilai MCV yang lebih dari 100 fL akan terlihat pada histogram miring ke kanan dan ini menunjukkan eritrosit yang makrosit. Terdapat 3 tahap terjadinya anemia defisiensi besi, yaitu: (1). Penurunan serum ferritin (<10-12µg/L) sedangkan pemeriksaan Hb dan zat besi masih normal. (2). Kadar besi didalam serum akan menurun dan kadar hemoglobin masih normal. (3). Penurunan kadar Hb, MCV, MCH dan MCHC (Gulec *et al.*, 2014).

## 2.4 Kerangka Teori



## 2.5 Kerangka Konsep



### Keterangan :

 : variabel bebas

 : variabel terikat