

## **PERBEDAAN SKOR RSI PENDERITA *LARYNGOPHARYNGEAL REFLUX* YANG MENDAPAT OMEPRAZOLE DAN LANSOPRAZOLE**

Sri Endah Eka Putri<sup>1</sup>, Willy Yusmawan<sup>2</sup>, Kanti Yunika<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

<sup>2</sup>Staf Pengajar Ilmu THT-KL, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro  
Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang-Semarang 50275, Telp. 02476928010

### **ABSTRAK**

**Latar Belakang :** *Laryngopharyngeal Reflux* (LPR) adalah hasil aliran balik isi lambung ke laring faring yang menyebabkan cedera mukosa laring dan faring. *Reflux Symptom Index* (RSI) digunakan sebagai diagnosis dan evaluasi terapi LPR. Omeprazole dan lansoprazole adalah *Proton Pump Inhibitor* (PPI) yang paling sering digunakan sebagai terapi *initial* LPR. Secara farmakokinetik lansoprazole memiliki bioavailabilitas yang lebih tinggi dan interaksi dengan obat lain sedikit.

**Tujuan :** Mengetahui perbedaan efektifitas omeprazole dibanding lansoprazole terhadap skor RSI penderita LPR

**Metode :** Penelitian observasional komparatif menggunakan data rekam medis di poliklinik THT-KL RSUP Dr. Kariadi Semarang tahun 2013-2017. Terdapat 47 sampel penelitian yang telah mendapat terapi selama 3 bulan dan dikelompokkan menjadi kelompok yaitu omeprazole dan lansoprazole. Evaluasi LPR setelah terapi dinilai dengan skor *Reflux Symptom Index* (RSI). Analisis hasil data dengan uji *Independent T test*, *Mann Whitney* dan *Wilcoxon*.

**Hasil :** Rerata skor RSI sebelum terapi antara kedua kelompok dengan  $p=0,033$ . Sedangkan rerata skor RSI sesudah terapi antara kedua kelompok dengan  $p=0,056$  ( $p>0,05$ ). Uji statistik menunjukkan tidak terdapat perbedaan efektifitas yang bermakna antara kelompok omeprazole dan lansoprazole terhadap skor RSI sesudah terapi. Selisih rerata sebelum dan sesudah terapi kelompok omeprazole  $-7,30 \pm 5,52$  sedangkan lansoprazole  $-8,67 \pm 5,86$ . Terdapat perbaikan yang bermakna pada seluruh gejala RSI pada kelompok lansoprazole.

**Simpulan :** Tidak terdapat perbedaan efektifitas yang bermakna antara kedua kelompok dan perbaikan masing masing gejala RSI pada lansoprazole lebih baik dibanding omeprazole

**Kata Kunci :** *Laryngopharyngeal Reflux*, *Reflux Symptom Index* (RSI), omeprazole, lansoprazole

### **ABSTRACT**

## **DIFFERENCE OF RSI SCORE IN LARYNGOPHARYNGEAL REFLUX (LPR) USED OMEPRAZOLE COMPARED LANSOPRAZOLE**

**Background:** Laryngopharyngeal reflux (LPR) is result of retrograde flow of gastric content into laryngopharyngeal area that cause damage on larynx pharynx mucosa. Reflux Symptom Index (RSI) is questionnaire which could clinicians to diagnosis and evaluation treatment. Omeprazole and lansoprazole are the commonly used Proton Pump Inhibitor as initial therapy for LPR. In pharmacokinetics lansoprazole has high bioavailability and less interaction with others drug

**Aim :** to know the effectiveness difference omeprazole compared lansoprazole against RSI score in LPR

**Method** : this research observational comparative study with medical records in polyclinic THT RSUP Dr. Kariadi Semarang period 2013-2017. Sample were 47 patients, who had used PPI 3 month and divided two groups is omeprazole and lansoprazole. Evaluate LPR used Reflux Symptom Index (RSI). Data will analysis using Independent T test, Mann Whitney and Wilcoxon

**Result** : average score RSI between two groups before treatment was  $p=0,033$ , while after treatment  $p=0,056$  ( $p>0,05$ ). Statistical analysis showed no significant effectiveness difference between omeprazole and lansoprazole against RSI score. Difference of average before and after treatment for omeprazole group  $-7,30 \pm 5,52$  while lansoprazole group  $-8,67 \pm 5,86$ . There is a significant difference on all symptom RSI in group lansoprazole

**Conclusion** : there is no significant effectiveness difference between omeprazole and lansoprazole against RSI score and improvement on each symptom RSI lansoprazole group better than omeprazole group

**Key Word** : Laryngopharyngeal Reflux, Reflux Symptom Index (RSI), omeprazole, lansoprazole

## PENDAHULUAN

*Laryngopharyngeal reflux* (LPR) merupakan aliran balik cairan isi lambung ke laringofaring, hypofaring, trakea-bronkus dan kadang mencapai area hidung-sinus dan telinga<sup>1</sup>. Gejala klinis LPR terjadi akibat reflus asam hidroklorik dan pepsin yang mencederai mukosa laring faring. Kejadian LPR dilaporkan teridentifikasi dan terdiagnosis sekitar 10% dari seluruh pasien yang datang kedokter THT<sup>2</sup>, prevalensi LPR sebesar 15-20 % dan sekitar 50% pasien dengan suara serak memiliki LPR.<sup>3</sup> Belafsky dalam penelitiannya mengembangkan kuisioner *Reflux Symptom Index* (RSI) yang dijadikan sebagai parameter diagnosis dan evaluasi terapi LPR. *Reflux Symptom Index* (RSI) menggunakan nilai 0 (tidak ada keluhan) sampai 5 (keluhan berat) dengan nilai maksimum 45. RSI menunjukkan reprodutivitas dan validitas tinggi untuk

diagnosis LPR jika skor RSI  $>13$ , dikategorikan abnormal. Reprodutivitas dan validitas tinggi RSI meningkat karena ketepatannya dalam menilai perbaikan gejala LPR.<sup>3</sup> Kuisioner RSI lebih mudah dilakukan dan perbaikan yang ditimbulkan lebih cepat dibanding diagnosis menggunakan temuan pemeriksaan fisik sehingga digunakan sebagai evaluasi terapi.<sup>4</sup>

Terapi medikamentosa untuk LPR tahap awal yang terbukti efektif dan paling banyak digunakan saat ini yaitu *proton pump inhibitor* (PPI). PPI bekerja langsung menghambat pompa  $H^+K^+ATPase$  di jalur produksi asam di sel parietal.<sup>5</sup> PPI mengurangi produksi asam lambung dan mengaktivasi pepsin sehingga kerusakan jaringan dapat dicegah. Lama penggunaan PPI yang efektif minimal 8-12 minggu.<sup>6,7</sup> Terdapat lima jenis PPI: omeprazole, lansoprazole, rabeprazole, esomeprazol

dan pantoprazole. Sampai saat ini masih banyak penelitian mengenai efektifitas obat PPI. Jenis PPI yang lebih awal digunakan adalah omeprazole dan lansoprazole. Lansoprazole secara farmakokinetik lebih unggul dibanding omeprazole seperti bioavailabilitas tinggi.<sup>8</sup> Kelebihan lain yaitu interaksi dengan obat lain sedikit dan tidak menyebabkan pengurangan absorpsi B12 seperti pada omeprazole<sup>9</sup>. Omeprazole tergolong kategori C pada *Food and Drug Association Pregnancy Category* sedangkan lansoprazole tergolong kategori B.<sup>10</sup>

## METODE

Penelitian observasional komparatif menggunakan data rekam medis. Penelitian ini dilakukan di RSUP Dokter Kariadi Semarang pada bulan Mei-Agustus tahun 2017. Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien yang telah terdiagnosis LPR (RSI > 13 dan RFS > 7), pasien telah mendapat pengobatan tahap awal dengan omeprazole atau lansoprazole, usia  $\geq 18$  tahun. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah pasien yang sudah mendapat pengobatan tahap lanjut dengan kombinasi dan data rekam medis yang kurang lengkap atau tidak jelas sehingga sulit dipahami.

Sampel diambil dengan cara *consecutive sampling* dan dikelompokkan

menjadi kelompok omeprazole dan lansoprazole. Berdasarkan rumus besar sampel didapatkan minimal 24 sampel tiap kelompok. Pengambilan data menggunakan data rekam medis dengan data yang diambil usia, jenis kelamin, berat badan serta skor *Reflux Symptom Index* (RSI) sebelum dan setelah terapi omeprazole atau lansoprazole selama 3 bulan.

Variabel bebas penelitian ini adalah terapi omeprazole dan lansoprazole sedangkan variabel terikat penelitian ini adalah gejala klinis (Skor RSI).

Pada kedua kelompok dilakukan uji normalitas data dengan uji Saphiro-Wilk karena sampel kurang 50. Skor RSI kelompok omeprazole sebelum terapi berdistribusi tidak normal sedangkan RSI kelompok lansoprazole sebelum terapi berdistribusi normal sehingga uji yang digunakan yaitu *Mann Whitney*. Selanjutnya untuk RSI kelompok omeprazole sesudah terapi dan RSI kelompok lansoprazole sesudah terapi berdistribusi normal sehingga menggunakan uji *Independent T test*. Untuk selisih rerata skor RSI sebelum dan sesudah terapi pada kelompok omeprazole berdistribusi tidak normal dan kelompok lansoprazole berdistribusi tidak normal sehingga yang digunakan yaitu *Mann Whitney*.

**HASIL**

Data penelitian yang digunakan yaitu rekam medis pasien bulan Januari

2013 sampai Juli 2017. Jumlah sampel penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi adalah 47 subjek.

**Tabel 1 :** Distribusi usia, jenis kelamin, berat badan dan terapi subjek penelitian

Variabel	F (%)	Mean ± SD	Median (Range)
Usia pasien		43,17 ± 11,25	44 (18 – 67)
Berat badan		55,81 ± 11,60	54 (36 – 92)
Jenis kelamin			
Laki-laki	17 (36,2)		
Perempuan	30 (63,8)		
Terapi yang diberikan			
Omeprazole	23 (48,9)		
Lansoprazole	24 (51,1)		

Karakteristik subjek penelitian berdasarkan usia didapatkan rerata usia kedua kelompok yaitu 43 tahun (± 11,25). Usia termuda 18 tahun dan tertua 67 tahun. Distribusi berdasarkan berat badan diperoleh rerata kedua kelompok 55,81 kg (±11,6 kg) dengan berat badan terendah 36 kg dan tertinggi 92 kg.

Subjek penelitian berdasarkan jenis kelamin paling banyak berdistribusi perempuan yakni sebanyak 30 orang (63,8 %) sedangkan laki – laki hanya 17 orang (36,2 %). Terdapat 23 subjek (48,9 %) dengan terapi omeprazole dan 24 subjek (51,1%) dengan terapi lansoprazole.

**Tabel 2 :** Distribusi gejala RSI

No	RSI	N	%
1	Lendir di tenggorok ( <i>post nasal drip</i> )	44	93,6
2	Rasa mengganjal di tenggorokan ( <i>globus pharyngeus</i> )	43	91,5
3	<i>Throat clearing</i> (mendehem)	42	89,4
4	Heart burn, rasa nyeri di dada, gangguan pencernaan dan regurgitasi asam	40	85,1
5	Suara serak / problem suara	38	80,9
6	Kesukaran menelan	33	70,2
7	Batuk setelah makan atau berbaring	32	68,1

8	Kesukaran bernafas	31	66,0
9	Batuk yang mengganggu	29	61,7

Secara keseluruhan, subjek penelitian mempunyai gejala yang lebih dari satu dimana gejala yang paling banyak diderita pasien adalah lendir di

tenggorokan / *post nasal drip* 44 (93,6 %), diikuti rasa mengganjal di tenggorokan / *globus pharyngeus* 43 (91,5 %) dan mendehem / *throat clearing* 42 (89,4 %) subjek.

**Tabel 3 :** Uji beda skor RSI antara kelompok omeprazole dan lansoprazole sebelum terapi

Skor RSI	Omeprazole	Lansoprazole	p
	Mean ± SD n=23	Mean ± SD n=24	
<b>Sebelum</b>	18,70 ± 5,21	23,71 ± 7,90	<b>0,033<sup>‡</sup></b>

Keterangan : <sup>‡</sup> Mann Whitney Test

Berdasarkan tabel 3 menunjukkan rerata skor RSI sebelum pemberian obat pada kelompok omeprazole 18,70 ± 5,21 dan kelompok lansoprazole 23,71 ± 7,90. Pada uji statistik terdapat perbedaan yang bermakna dengan p = 0,033 (p<0,05) pada skor RSI sebelum pemberian terapi antara kedua kelompok. Oleh karena itu uji

statistik yang akan dilakukan yaitu analisis skor RSI antara kelompok omeprazole dan lansoprazole sesudah terapi serta selisih rerata skor RSI sebelum dan sesudah terapi pada kedua kelompok.

**Tabel 4 :** Uji beda skor RSI antara kelompok omeprazole dan lansoprazole sesudah terapi

Skor RSI	Omeprazole	Lansoprazole	p
	Mean ± SD n=23	Mean ± SD n=24	
<b>Sesudah</b>	11,39 ± 5,32	15,04 ± 7,24	<b>0,056<sup>§</sup></b>

Keterangan : <sup>§</sup> Independent t test

Setelah pengobatan 3 bulan kelompok omeprazole menunjukkan rerata skor RSI sesudah terapi pada kelompok

omeprazole 11,39 ± 5,32 dan rerata RSI sesudah terapi kelompok lansoprazole 15,04 ± 7,24. Kemudian dilakukan

perbandingan skor RSI antara kelompok omeprazole dan lansoprazole sesudah terapi didapatkan hasil tidak terdapat

perbedaan yang bermakna dengan  $p = 0,056$  ( $p > 0,05$ ).

**Tabel 5 :** Uji beda selisih rerata skor RSI antara kedua kelompok sebelum dan sesudah terapi

Skor RSI	Omeprazole	Lansoprazole	p
	Mean ± SD n=23	Mean ± SD n=24	
Selisih skor RSI	-7,30 ± 5,52	-8,67 ± 5,86	<b>0,608<sup>‡</sup></b>

Keterangan : <sup>‡</sup> Mann Whitney Test

Berdasarkan tabel 5 didapatkan selisih rerata skor RSI sebelum dan sesudah terapi pada kelompok omeprazole dan lansoprazole adalah  $-7,30 \pm 5,52$  dan  $-8,67 \pm 5,86$ . Penurunan skor RSI pada

kelompok lansoprazole lebih banyak dibandingkan kelompok omeprazole.

**Tabel 6 :** Uji beda gejala RSI sebelum dan sesudah terapi kelompok omeprazole dan lansoprazole

RSI	Sebelum dan Sesudah Omeprazole	Sebelum dan Sesudah Lansoprazole
	p	p
Suara serak	<b>0,005<sup>¥</sup></b>	<b>0,001<sup>¥</sup></b>
Kesukaran menelan	<b>0,048<sup>¥</sup></b>	<b>0,014<sup>¥</sup></b>
Batuk setelan makan dan berbaring	<b>0,015<sup>¥</sup></b>	<b>0,024<sup>¥</sup></b>
Kesukaran bernafas	<b>0,003<sup>¥</sup></b>	<b>0,004<sup>¥</sup></b>
Rasa mengganjal di tenggorokan ( <i>globus pharyngeus</i> )	<b>0,048<sup>¥</sup></b>	<b>0,021<sup>¥</sup></b>
Heart burn, nyeri dada, gangguan pencernaan, regurgitasi asam	<b>0,022<sup>¥</sup></b>	<b>0,003<sup>¥</sup></b>
Mendehem ( <i>throat clearing</i> )	<b>0,080<sup>¥</sup></b>	<b>0,002<sup>¥</sup></b>
Lender di tenggorokan ( <i>post nasal drip</i> )	<b>0,080<sup>¥</sup></b>	<b>0,001<sup>¥</sup></b>
Batuk yang mengganggu	<b>0,125<sup>¥</sup></b>	<b>0,023<sup>¥</sup></b>

Keterangan : <sup>¥</sup> Uji Wilcoxon

Berdasarkan tabel 6, pemeriksaan gejala RSI pada kelompok lansoprazole didapatkan perbaikan di seluruh gejala RSI sedangkan pada kelompok omeprazole terdapat perbaikan hampir diseluruh gejala kecuali mendehem / *throat clearing*, lendir di tenggorokan / *post nasal drip* dan batuk yang mengganggu.

## PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan rerata usia subjek penelitian yaitu 43 tahun dimana pada usia lebih 40 tahun terjadi perubahan mukosa laring dan mukosa epitel plika vokalis tipis sehingga meningkatkan kejadian LPR. Pada usia tua secara histologi retikulum endoplasma dan apparatus golgi sedikit ditemukan pada mucus dan serose laring sehingga jumlah sekresi yang dikeluarkan sedikit. Perempuan ditemukan lebih banyak menderita LPR dengan perempuan 30 (63,8 %) subjek penelitian dibanding laki laki 17 (36,2 %) dengan perbandingan 1,8 : 1. Hal sama didapatkan pada penelitian Chrisma dengan perbandingan 1,7 : 1.<sup>11</sup> Koufman dalam penelitiannya menyebutkan bahwa keadaan ini berhubungan dengan faktor hormonal yang meningkatkan produksi asam lambung dan pepsin.<sup>4</sup>

Rerata berat badan penderita LPR 55 kg dimana faktor kegemukan dinilai

menjadi salah satu faktor meningkatnya sekresi asam lambung disamping faktor lainnya seperti pola hidup dan faktor psikis.<sup>1</sup> Penelitian sebelumnya oleh Francis dkk menyatakan penurunan berat badan dapat memperbaiki gejala LPR.<sup>12</sup> Gejala LPR yang paling banyak ditemukan yaitu lendir di tenggorokan / *post nasal drip* 44 (93,6%) diikuti rasa mengganjal di tenggorokan / *globus pharyngeus* 43 (91,5%) dan mendehem / *throat clearing* 42 (89,4%). Athanasia dkk dalam penelitiannya juga mendapatkan hal yang sama.<sup>13</sup> Reflux menyebabkan barrier pelindung mukosa rusak sehingga menimbulkan trauma, inflamasi serta disfungsi silia saluran pernafasan yang menimbulkan mukus terakumulasi dan stasis yang menimbulkan gejala klinis *post nasal drip*, *globus pharyngeus* dan menginduksi *throat clearing*. Reflux juga meningkatkan sekresi di nasal dan sensasi sekret di belakang hidung.<sup>12,14</sup> Reflux yang berulang akan menimbulkan inflamasi local di laring dan kumpulan mukus yang melewati plika vokalis memicu sensitivitas saraf sehingga menimbulkan laryngospasme dan memicu terjadi batuk.<sup>15</sup>

Hasil penelitian menunjukkan tidak terdapat perbedaan efektifitas yang bermakna antara omeprazole dan lansoprazole terhadap penurunan skor RSI. Penelitian sebelumnya Tantri dkk juga

**JKD**, Vol. 7, No. 1, Januari 2018 : 348-358

menyatakan tidak terdapat perbedaan bermakna antara pemberian terapi omeprazole dibanding lansoprazole pada penderita rhinosinusitis akibat LPR.<sup>16</sup> Pada penelitian Blum dkk membandingkan lansoprazole dengan omeprazole sediaan oral, yang mendapatkan lansoprazole menjaga PH > 3 secara signifikan dan rerata PH 24 jam lebih baik dibanding omeprazole.<sup>17</sup> Hal ini tidak signifikan dapat diakibatkan oleh beberapa hal seperti lama terapi, diet dan modifikasi hidup. Beberapa penelitian sebelumnya menyarankan terapi dua kali sehari selama 2-3 bulan sudah memperbaiki gejala klinis secara signifikan, namun penelitian Belafsky dkk mendapatkan terapi 2 bulan menurunkan 19 % gejala klinis, 4 bulan 37 % dan 6 bulan 47 % gejala klinis.<sup>4</sup> Diet yang disarankan untuk penderita LPR yaitu menghindari minuman berkarbonat, kafein, makanan yang berlemak, pedas, yang banyak bumbu (*spicy*), coklat, *citrus fruit*, *hot pepper sauces* dan *wine merah*.<sup>7,18</sup> Penelitian sebelumnya oleh Koufman dkk menyatakan terapi PPI yang disertai diet rendah asam menurunkan skor RSI secara signifikan.<sup>18</sup> Modifikasi gaya hidup yang dibutuhkan yaitu pengurangan berat badan, berhenti merokok, menghindari alkohol, jarak waktu makan dengan tidur, menghindari pakaian ketat dan meninggikan posisi kepala saat tidur.<sup>7</sup>

Pada penelitian sebelumnya David dkk, modifikasi gaya hidup menjadi faktor signifikan yang mempengaruhi respon terapi.<sup>19</sup>

Hasil penelitian ini menunjukkan masing masing gejala RSI sebelum dan sesudah terapi pada kelompok lansoprazole lebih baik dibanding kelompok omeprazole. Lansoprazole memperbaiki di seluruh gejala RSI, dimana hasil sama juga didapatkan di penelitian Chun dan Lee dengan 32 sampel penelitian.<sup>20</sup> Sedangkan kelompok omeprazole memperbaiki 6 dari 9 gejala RSI. Penelitian sebelumnya oleh Noordji menyebutkan terjadi resistensi obat omeprazole pada beberapa penderita LPR sehingga disarankan pemakaian dosis tinggi 40 mg sebagai dosis awal.<sup>21</sup>

Keterbatasan penelitian ini yaitu rekam medis yang tidak lengkap, tidak dapat menganalisis instrument *Reflux Finding Score* (RFS) karena RFS tidak dilakukan pada semua pasien LPR saat evaluasi terapi serta tidak dapat mengontrol subjek penelitian seperti dalam hal diet dan modifikasi gaya hidup yang dapat mempengaruhi hasil.

## SIMPULAN DAN SARAN

### Simpulan

Tidak terdapat perbedaan efektifitas yang bermakna antara omeprazole dan lansoprazole terhadap penurunan skor RSI



dan perbaikan masing masing gejala RSI pada lansoprazole lebih baik dibanding omeprazole

### Saran

Penelitian selanjutnya diharapkan menggunakan dengan metode *cohort* untuk menganalisis faktor lain yang mempengaruhi seperti diet dan modifikasi gaya hidup. Perlu penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih banyak serta perlu penelitian lebih lanjut dengan menyertakan hasil pemeriksaan laring menggunakan kuisioner *Reflux Finding Score* (RFS)

### DAFTAR PUSTAKA

1. Koufman JA, Aviv JE, Casiano RR, Shaw GY. Laryngopharyngeal reflux: Position statement of the Committee on Speech, Voice, and Swallowing Disorders of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2002;127(1):32–5.
2. Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal. Vol. 101, *The Laryngoscope.* 1991. p. 1–78.
3. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). Vol. 16, *Journal of Voice.* 2002. p. 274–7.
4. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA, Patients B. Laryngopharyngeal Reflux Symptoms Improve Before Changes in Physical Findings. 2001;(June):979–81.
5. Siupsinskiene N, Adamonis K, Toohill RJ, Sereika R. Predictors of response to short-term proton pump inhibitor treatment in laryngopharyngeal reflux patients. *J Laryngol Otol.* 2008;122(11):1206–12.
6. Campagnolo AM, Assunção AR, Thoen RH, Medeiros T. Laryngopharyngeal Reflux: Diagnosis, Treatment, and Latest Research. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2014;18(Febrero):184–91.
7. Ford CN. CLINICIAN'S CORNER of Laryngopharyngeal Reflux. 2005;294(12).
8. Udupa N, Information P, Reviews L, Inhibitors PP, Overview A, Omeprazole D. Proton Pump Inhibitors - An Overview Proton pump inhibitors were introduced in **JKD**, Vol. 7, No. 1, Januari 2018 : 348-358

- 1980 for the treatment of heartburn , ulcers and Gastroesophageal reflux disease ( GERD ). 2006;
9. Valuck RJ, Ruscin JM. A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults. *J Clin Epidemiol.* 2004;57(4):422–8.
10. Vanderhoff BT, Tahboub RM, Hershey MS. Proton Pump Inhibitors: An Update. *Am Fam Physician.* 2002;66(2):273–80.
11. Pramana C, Antono D. Laporan Penelitian Pengaruh suplementasi zinc terhadap perbaikan klinis penderita laryngopharyngeal reflux disease. 2014;44(2):131–6.
12. Reflux L, An W, On E, Surgery N. TITLE : Laryngopharyngeal Reflux With An Emphasis On Diagnostic And Therapeutic Considerations SOURCE : Grand Rounds Presentation , The University of Texas Medical Branch , Department of Otolaryngology DATE : August 25 , 2009 RESIDENT PHYSICIAN : Viet Pha. 2009;(August):1–12.
13. Printza A, Kyrgidis A. Assessing Laryngopharyngeal Reflux Symptoms with the Reflux Symptom Index : Validation and
- Prevalence in the Greek Population. 2011;
14. Phua SY, McGarvey LPA, Ngu MC, Ing AJ. Patients with gastro-oesophageal reflux disease and cough have impaired laryngopharyngeal mechanosensitivity. *Thorax.* 2005;60(6):488–91. A
15. Hanson DG, Jiang JJ. Diagnosis and management of chronic laryngitis associated with reflux. *Am J Med.* 2000;108(4 SUPPL. 1):112–9.
16. Kurniawati T, Madiadipoera T, Sarbini TB, Saifuddin OM. Perbandingan Efektivitas antara Omeprazol dan Lansoprazol terhadap Perbaikan Kualitas Hidup Penderita Rinosinusitis Kronik Akibat Refluks Laringofaring. 2009;44(3):138–46.
17. Katzung BG, Master SB, Trevor AJ. Farmakologi Dasar dan Klinik. In: Soeharsono R, Haeriyanto P, Iskandar M, Octavius H, editors. 12th ed. EGC; 2002. p. 1227–36.
18. Koufman JA. Low- Acid Diet for Recalcitrant Laryngopharyngeal Reflux: Therapeutic Benefits and Their Implications. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2011;120(5):281–7.
19. Steward DL, Wilson KM, Kelly DANH. Proton pump inhibitor

- therapy for chronic laryngopharyngitis : A randomized placebo-control trial. 2004;342–50.
20. Lee BCD. The effect of itopride combined with lansoprazole in patients with laryngopharyngeal reflux disease. 2013;1385–90.
21. Noordzij JP, Khidr a, Evans B a, Desper E, Mittal RK, Reibel JF, et al. Evaluation of omeprazole in the treatment of reflux laryngitis: a prospective, placebo-controlled, randomized, double-blind study. *Laryngoscope*. 2001;111(12):2147–51.