

KARYA AKHIR

**PENGARUH PEMBERIAN TERAPI TAMBAHAN N-ASETILSISTEIN
TERHADAP PERBAIKAN KLINIS PENDERITA REFLUKS
LARINGOFARING BERDASARKAN *REFLUX SYMPTOM INDEX* (RSI)
DAN *REFLUX FINDING SCORE* (RFS) DI RUMAH SAKIT UMUM
PUSAT DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO**

*(The Effect Of Adjuvant Therapy N-acetylcysteine On The Clinical
Improvement of Laryngopharyngeal Reflux Patients Based On The Reflux
Symptom Index (RSI) and Reflux Finding Score (RFS) At RSUP
Dr. Wahidin Sudirohusodo)*



Oleh :

Yanneca Bamba Pirade

C035181004

Pembimbing :

Dr. dr. Muh. Amsyar Akil, Sp.T.H.T.B.K.L (K)

dr. Rafidawaty Alwi, Sp.T.H.T.B.K.L (K)

Dr. dr. Arifin Seweng, MPH

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN TELINGA HIDUNG
TENGGOROK BEDAH KEPALA LEHER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

**PENGARUH PEMBERIAN TERAPI TAMBAHAN N-ASETILSISTEIN
TERHADAP PERBAIKAN KLINIS PENDERITA REFLUKS
LARINGOFARING BERDASARKAN *REFLUX SYMPTOM INDEX* (RSI)
DAN *REFLUX FINDING SCORE* (RFS) DI RUMAH SAKIT UMUM
PUSAT DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO**

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

YANNECA BAMBA PIRADE

Kepada

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

2022

LEMBAR PENGESAHAN KARYA AKHIR

PENGARUH PEMBERIAN TERAPI TAMBAHAN N-ASETILSISTEIN TERHADAP PERBAIKAN KLINIS PENDERITA REFLUKS LARINGOFARING BERDASARKAN REFLUX SYMPTOM INDEX (RSI) DAN REFLUX FINDING SCORE (RFS) DI RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO

Disusun dan diajukan oleh

YANNECA BAMBA PIRADE

Nomor Pokok C035181004

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 20 Oktober 2022

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama



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

Pembimbing Pendamping



dr. Rafidawaty Alwi, Sp.T.H.T.B.K.L(K)
NIP. 196611102009122001

Ketua Program Studi



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

Dekan Fakultas Kedokteran UNHAS



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

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini ;

Nama : Yanneca Bamba Pirade
NIM : C035181004
Program Studi : Ilmu Kesehatan THTBKL

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul "**Pengaruh Pemberian Terapi Tambahan N-Asetilsistein Terhadap Perbaikan Klinis Penderita Refluks Laringofaring Berdasarkan *Reflux Symptom Index (RSI)* Dan *Reflux Finding Score (RFS)* Di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo**" adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta orang lain. Apabila di kemudian 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, Oktober 2022

Yang menyatakan



YANNECA BAMBA PIRADE

PRAKATA

Puji syukur saya panjatkan Kehadirat Allah Yang Maha Kuasa 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. T.H.T.B.K.L(K) dan dr. Rafidawaty Alwi, Sp. T.H.T.B.K.L(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. dr. Arifin Seweng, MPH 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 Qadar Punagi, Sp. T.H.T.B.K.L(K) FICS, dr. Trining Dyah, Sp. T.H.T.B.K.L(K), Dr. dr. Syahrijuita, M.Kes, Sp. T.H.T.B.K.L(K) dan Dr. dr. Azmi Mir'ah Zakiah, M.Kes, Sp. T.H.T.B.K.L(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 Kadir, Ph.D, Sp.T.H.T.B.K.L(K), M.Kes, Prof. Dr. dr. Eka Savitri, Sp.T.H.T.B.K.L(K), Prof. Dr. dr. Sutji Pratiwi Rahardjo, Sp.T.H.T.B.K.L(K), Dr. dr. Riskiana Djamin, Sp.T.H.T.B.K.L(K), Dr. dr. Muh. Fadjar Perkasa, Sp.T.H.T.B.K.L(K), Dr. dr. Masyita Gaffar, Sp.T.H.T.B.K.L(K), dr. Aminuddin Azis, Sp.T.H.T.B.K.L (K), Dr. dr. Nova Pieter, Sp.T.H.T.B.K.L(K) FICS, Dr. dr. Nani I Djufri Sp.T.H.T.B.K.L (K) FICS, dr. Andi Baso Sulaiman, Sp.T.H.T.B.K.L(K), dr.

Mahdi Umar, Sp.T.H.T.B.K.L(K), dr. Amira Trini Raihanah, Sp.T.H.T.B.K.L(K), dr. Sri Wartati, Sp.T.H.T.B.K.L(K), dr. Yarni Alimah, Sp.T.H.T.B.K.L(K), dr.Khaeruddin H.A, Sp.T.H.T.B.K.L(K) 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 dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima Saya sebagai peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
2. 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.
3. 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.
4. Kepada Orang tua saya tercinta, Ir. Yan Pirade, M.Si dan Dra. Yohana Pirade, terima kasih atas doa, kasih sayang dan nasihatnya yang tanpa hentinya yang sangat berarti selama Penulis menjalani Pendidikan, dan kepada saudara saya Samuel Karya Mali Pirade, SH atas perhatian dan motivasinya kepada Penulis.
5. Kepada anak saya tercinta Evan Pirade Winowoda 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. Kepada Alfred Bandy W atas doa dan dukungan selama pendidikan.

6. Saudara seperjuangan (Juli 2018) dr. Ratih Finisanti, dr. Adi Matra Prawira, dr. Rizke Ayu Pujiati untuk suka, duka, canda, dan tawanya serta doa dan dukungan selama menjalani proses pendidikan dan menyelesaikan tugas akhir ini.
7. Teman-teman persekutuan Ephraim (Agri, Stanley, Vitha, Rezka, Herbert, Shinta, Rio, Fery, Mici, Cj, Maro, Nay, dan Tian) dan AHHA (Ria, Selvi, Dewi, Sukma, Emil) yang selalu setia mendoakan dan mendukung selama pendidikan
8. Teman-teman residen THTKL FK Unhas (Oemar, dkk, Habibi, dkk, Fachri, dkk, Akhir, dkk, Ihsan, dkk, Andika, dkk, dan Nia, dkk) yang selalu mendoakan dan mendukung selama pendidikan
9. Kepada 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, Agustus 2022

dr. Yanneca Bamba Pirade

ABSTRAK

YANNECA BAMBA PIRADE. *Pengaruh Pemberian Terapi Tambahan N-Asetilsistein terhadap Perbaikan Klinis Penderita Refluks Laringofaring Berdasarkan Reflux Symptom Index (RSI) Dan Reflux Finding Score (RFS) di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo* (dibimbing oleh Muhammad Amsyar Akil, Rafidawaty Alwi, Arifin Seweng).

Refluks laringofaring mengakibatkan kontak cairan lambung dengan traktus aerodigestif atas manifestasi klinis yang timbul akibat refluks dikaitkan dengan proses inflamasi. N-asetilsistein berfungsi sebagai mukolitik, antiinflamasi dan antioksidan. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh N-asetilsistein terhadap gejala dan tanda klinis penderita refluks laringofaring berdasarkan skoring RSI dan RFS. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan *design single blind randomized clinical trial* yang dilakukan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Penelitian ini dilakukan pada 36 pasien yang dibagi menjadi dua kelompok yakni kelompok perlakuan (mendapat terapi omeprazole 2x20 mg dan N-asetilsistein 3x200 mg) dan kontrol (mendapat terapi omeprazole 2x20 mg). Pemberian terapi dievaluasi setelah 4 minggu. Hasil penelitian menunjukkan adanya penurunan skor RSI dan RFS yang bermakna pada masing-masing kelompok setelah pemberian terapi ($p < 0,05$). Penurunan skor RSI serta RFS lebih besar pada kelompok perlakuan dibanding kontrol meskipun secara statistik tidak ada perbedaan bermakna ($p > 0,05$). Pemberian N-asetilsistein dapat memperbaiki gejala dan tanda klinis penderita refluks laringofaring.

Kata kunci: refluks laringofaring, N-asetilsistein, Refluks *finding score*



ABSTRACT

YANNECA BAMBA PIRADE. *The Effect of N-Acetylcysteine Adjuvant Therapy on Clinical Improvement of Laryngopharyngeal Reflux Patients Based on Reflux Symptom Index (RSI) and Reflux Finding Score (RFS) at Dr. Wahidin Sudirohusodo* (supervised by Muhammad Amsyar Akil, Rafidawaty Alwi, Arifin Seweng)

Laryngopharyngeal reflux results in gastric fluid contact with the upper aerodigestive tract. Clinical manifestations arising from reflux are associated with an inflammatory process. N-acetylcysteine functions as a mucolytic, anti-inflammatory, and antioxidant. This study aims to determine the effect of N-acetylcysteine on clinical signs and symptoms of patients with laryngopharyngeal reflux based on RSI and RFS scoring. This research is an experimental study with a single blind randomized clinical trial design conducted at Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. This study was conducted on 36 patients who were divided into two groups, namely treatment group receiving 2x20 mg of omeprazole and 3x200 mg of N-acetylcysteine and control group receiving 2x20 mg of omeprazole. The treatment was evaluated after four weeks. The results show that there is a significant decrease in the RSI and RFS scores in each group after being given therapy ($p < 0.05$). The reduction in RSI and RFS scores is greater in the treatment group than in the control group although there is no statistically significant difference ($p > 0.05$). N-acetylcysteine can improve the symptoms and clinical signs of patients with laryngopharyngeal reflux.

Keywords: laryngopharyngeal reflux, N-acetylcysteine, reflux finding score, reflux symptom index



DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Judul	ii
Halaman Pengesahan	iii
Pernyataan Keaslian.....	iv
Prakata	v
Daftar Isi	x
Daftar Gambar	xii
Daftar Tabel	xiii
Daftar Grafik.....	xiv
Daftar Singkatan	xv
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian	
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus.....	5
1.4 Hipotesis.....	5
1.5 Manfaat Penelitian.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Refluks Laringofaring	7
2.1.1 Definisi.....	7
2.1.2 Anatomi dan Fisiologi	8
2.1.3 Etiologi dan Patofisiologi.....	13
2.1.3.1 Etiologi	13
2.1.3.2 Patofisiologi	15
2.1.4 Diagnosis.....	18
2.1.4.1 Anamnesis.....	18
2.1.4.2 Pemeriksaan Fisik	18
2.1.4.3 Pemeriksaan Penunjang.....	19
2.1.5 Penatalaksanaan	22
2.2 Inflamasi.....	25

2.3 N-asetilsistein.....	25
2.3.1 Peran N-asetilsistein.....	27
2.3.2 Indikasi	30
2.4 Kerangka Teori	32
2.5 Kerangka Konsep	33
BAB III METODE PENELITIAN	
3.1 Rancangan Penelitian.....	34
3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	34
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	34
3.4 Kriteria Sampel Penelitian.....	35
3.5 Alat dan Bahan Penelitian.....	36
3.6 Prosedur Penelitian.....	37
3.7 Variabel Penelitian	37
3.8 Definisi Operasional.....	38
3.9 Pengolahan dan Analisis Data	40
3.10 Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	40
3.11 Alur Penelitian.....	41
BAB IV HASIL PENELITIAN	
4.1 Karakteristik subyek penelitian	42
4.2 Perbandingan skor RSI dan RFS menurut kelompok	43
4.3 Perbandingan skor RSI dan RFS menurut waktu pengukuran.....	44
BAB V PEMBAHASAN	
5.1 Karakteristik subyek penelitian	49
5.2 Perbandingan skor RSI dan RFS antara sebelum dan sesudah terapi.....	50
5.3 Keterbatasan penelitian	52
BAB VI Penutup	
6.1 Kesimpulan	53
6.2 Saran	53
Daftar Pustaka	54
Lampiran.....	60

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Mukosa pada traktus aerodigestif atas yang dipengaruhi oleh refluks.....	8
Gambar 2. Anatomi Faring	10
Gambar 3. Anatomi Laring.....	11
Gambar 4. Perubahan Mukosa pada Refluks Laringofaring	17
Gambar 5. Kelainan Pada Laring.....	21
Gambar 6. Tatalaksana Refluks Laringofaring	24
Gambar 7. Struktur Kimia N-asetilsistein	26
Gambar 8. Mekanisme N-asetilsistein sebagai antioksidan dan antiinflamasi.....	29
Gambar 9. Mekanisme N-asetilsistein sebagai mukolitik.....	30

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. <i>Reflux Symptom Index</i>	19
Tabel 2. <i>Reflux Finding Score</i>	20
Tabel 3. Karakteristik usia dan jenis kelamin	42
Tabel 4. Perbandingan RSI dan RFS sebelum terapi	43
Tabel 5. Perbandingan RSI dan RFS setelah terapi	44
Tabel 6. Perbandingan skor RSI antara sebelum dan setelah terapi...	44
Tabel 7. Perbandingan skor RFS antara sebelum dan setelah terapi..	45
Tabel 8. Perbandingan penurunan skor RSI dan RFS setelah pemberian terapi	46
Tabel 9. Perbandingan penurunan skor RSI dan RFS menurut lama menderita sakit.....	47

DAFTAR GRAFIK

	Halaman
Grafik 1. Perbandingan skor RSI sebelum dan setelah terapi	45
Grafik 2. Perbandingan skor RFS sebelum dan setelah terapi	46
Grafik 3. Perbandingan penurunan skor RSI dan RFS setelah pemberian terapi	47

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
RLF	Refluks laringofaring
<i>PPI</i>	<i>Proton pump inhibitor</i>
<i>RFS</i>	<i>Reflux finding score</i>
<i>RSI</i>	<i>Reflux symptom index</i>
NAC	N-asetilsistein
APAP	<i>Acetaminophen</i>
SEA	Sfingter esofagus atas
SEB	Sfingter esofagus bawah
CAIII	<i>Carbonate anhydrase</i>
ROS	<i>Reactive oxygen species</i>
DNA	Deoxyribonucleic acid
IL	<i>Interleukin</i>
pH-MII	<i>Multichannel Intraluminal Impedance and ph Testing</i>
TLESR	<i>Transient lower esophageal sphincter relaxation</i>
H2AT	<i>H2-receptor antagonists</i>
NF-kB	<i>Nuclear factor-kb</i>
TNF α	<i>Tumor necrosis factor α</i>
MIP-1	Macrophage <i>inflammatory</i> protein-1
VCAM-1	Vascular cell adhesion protein 1
ICAM1	<i>Intercellular adhesion molecule</i>
sICAM	<i>Soluble intercellular adhesion molecule</i>
ROS	<i>Reactive oxygen species</i>
RNS	<i>Reactive nitrogen species</i>
hsCRP	<i>High sensitivity c-reactive protein</i>
NH ₂	Amino
GSH	<i>Glutathione</i>
PCR	Polymerase chain reaction
PRGE	Penyakit refluks gastroesofageal

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Refluks laringofaring (RLF) ialah aliran balik cairan lambung ke daerah laring dan faring yang mengakibatkan cairan lambung kontak dengan mukosa pada traktus aerodigestif atas. Refluks laringofaring merupakan salah satu faktor yang terkait dengan terjadinya proses inflamasi pada saluran pernafasan atas dan merupakan faktor resiko terjadinya laringitis kronik (Campagnolo *et al.*, 2014, Blumin & Johnston, 2014).

Refluks laringofaring merupakan penyakit yang mendapat perhatian di bidang THT, sekitar 4% hingga 10% pasien dengan refluks laringofaring berobat ke poliklinik THT serta lebih dari 75% dengan gejala yang sulit disembuhkan sehingga menyebabkan meningkatnya biaya pengobatan untuk terapi anti refluks jangka panjang. Jumlah kasus refluks laringofaring pada tahun 2011-2013 di Poliklinik THT Rumah Sakit Dr. M. Djamil Padang berjumlah 206 kunjungan. Penelitian yang dilakukan oleh Yunida (2011), jumlah kasus refluks laringofaring di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar sebanyak 51 penderita dalam 6 bulan. Penelitian lainnya oleh Alifah (2012) di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo dan Rumah Sakit Ibnu Sina Makassar menunjukkan jumlah kasus refluks laringofaring selama 3 bulan sebanyak 78 penderita (Alifah, 2012) (Andriani, 2011).

Prevalensi refluks baik refluks laringofaring dan refluks gastroesofageal mengalami peningkatan, penderita refluks laringofaring di rawat jalan meningkat 500 % dari tahun 1990 hingga 2001. Berdasarkan variasi geografi, pola makan dan gaya hidup kejadian refluks laringofaring dapat ditemukan pada 5% hingga 30% individu (Campagnolo *et al.*, 2014, Lechien, *et al.*, 2019, Asyari *et al.*, 2018, Alifah, 2012, Andriani, 2011).

Manifestasi klinis yang timbul akibat refluks laringofaring dikaitkan dengan proses inflamasi pada mukosa karena terpapar dengan refluksat. Suara serak (disfonia) merupakan gejala yang paling sering terjadi akibat

refluks laringofaring, dan 69% penderita mengalami laringitis posterior. Sekret pada tenggorok juga merupakan gejala yang sering muncul pada kasus refluks laringofaring (Thibeault, *et al.*, 2007, Morrison & Anderson, 2019, Karkos, *et al.*, 2007).

Refluks laringofaring berperan dalam berbagai gangguan inflamasi pada mukosa traktus aerodigestif atas termasuk laringitis kronik, faringitis, rinosinusitis kronik, otitis media kronik, lesi jinak plika vokalis dan *laryngeal mucosal precursor lesions*. Perubahan pada epitel mukosa ini juga dapat bertransformasi menjadi suatu keganasan. Penelitian oleh Lenderking, *et al* didapatkan kesimpulan bahwa penyakit refluks laringofaring memberikan dampak negatif terhadap kualitas hidup terutama fungsi fisik dan emosi. Carrau, *et al* juga mendapatkan hasil bahwa penyakit refluks laringofaring mempunyai dampak negatif yang signifikan pada semua fungsi yang menggambarkan kualitas hidup (Liu, *et al.*, 2020, Carrau, *et al.*, 2004, Lenderking, *et al.*, 2003).

Penatalaksanaan refluks laringofaring meliputi diet dan perubahan gaya hidup, medikamentosa dan pembedahan. Belum ada protokol pengobatan yang efektif untuk kasus refluks laringofaring. Selama beberapa dekade terakhir, terapi empiris dengan *Proton Pump Inhibitor* (PPI) untuk talaksana dan mendukung diagnosis refluks laringofaring namun saat ini pendekatan ini semakin menjadi kontroversi dengan berbagai alasan, salah satunya yakni adanya studi metanalisis yang menyebutkan bahwa hanya sedikit keunggulan dari PPI pada kasus refluks laringofaring dibandingkan dengan plasebo. Selain itu studi metaanalisis yang dilakukan tahun 2016 juga menemukan bahwa penggunaan PPI tidak menunjukkan perbaikan pada *Reflux Finding Score* (RFS) dibanding dengan plasebo (SMD = 0.62; 95% CI, - 0.96-2.19) dan ada perbaikan pada *Reflux Symptom Index* (RSI) (SMD = 1.65; 95% CI, 0.15-3.14) (Bortoli *et al.*, 2013, Lechien, *et al.*, 2019, Guo, *et al.*, 2016).

Pemberian PPI selama 3 sampai 6 bulan banyak menimbulkan keluhan dari pasien. Penggunaan PPI jangka panjang dapat memberikan

resiko terjadinya osteoporosis, infeksi dan *carcinoid tumor* (Bortoli *et al.*, 2013, Guo, *et al.*, 2016, Chae, *et al.*, 2020, Eusebi, *et al.*, 2017).

LPR Study Group of Young-Otolaryngologists of the International Federation of Oto-rhino-laryngological Societies, mengusulkan beberapa rekomendasi penelitian pada kasus refluks laringofaring, salah satunya adalah penelitian untuk menilai efisiensi dari pengobatan dengan PPI, alginate, magaldrate dan terapi lainnya. Penggunaan PPI yang dikombinasikan dengan terapi farmakologi lain seperti PPI dengan antasida, PPI dengan *H2 receptor antagonist*, dan prokinetik tidak memberikan efek yang signifikan. Terapi kombinasi lainnya yang pernah diteliti yakni penggunaan PPI dan suplementasi zink dimana menunjukkan adanya perbaikan klinis pada penderita refluks laringofaring. (Pramana, *et al.*, 2014, Lechien, Saussez, *et al.*, 2019, Chae, *et al.*, 2020).

Randomized Controlled Trial yang dilakukan oleh Dabirmoghaddam, *et al* (2013) menunjukkan adanya perbaikan klinis yang dievaluasi dengan RSI dan RFS setelah pemberian terapi PPI dan N-asetilsistein (sediaan oral) pada kasus refluks laringofaring setelah 3 bulan terapi. Penelitian lainnya mengenai penggunaan N-asetilsistein (inhalasi) pada kasus refluks laringofaring juga dilakukan oleh Kim,*et al* (2018), menemukan dari 401 penderita refluks laringofaring yang mendapatkan terapi N-asetilsistein (inhalasi) skor RSI menurun secara signifikan dari 19.87 ± 6.34 menjadi 12.78 ± 6.93 setelah 4 minggu pengobatan dan 10.65 ± 7.47 setelah 8 minggu. Skor RFS juga mengalami penurunan dari 9.29 ± 3.4 menjadi 7.17 ± 3.41 setelah 4 minggu dan 6.1 ± 3.73 setelah 8 minggu pengobatan ($p < 0.05$). Penggunaan mukolitik seperti N-asetilsistein pada kasus refluks laringofaring diyakini dapat mengurangi respons inflamasi yang disebabkan oleh refluks laringofaring dan meningkatkan pembersihan produksi mukus laring yang berlebihan, sehingga dapat menghilangkan sensasi rasa mengganjal pada tenggorok (Dabirmoghaddam *et al.*, 2013, Kim, *et al.*, 2018, Chae, *et al.*, 2020).

N-asetilsistein (NAC) merupakan obat yang aman dengan harga yang lebih terjangkau. Selain sebagai mukolitik dan *antidote*, NAC memiliki

efek sebagai antioksidan. Saat ini, terjadi peningkatan penggunaan NAC dalam berbagai penyakit dimana stress oksidatif, degenerasi seluler dan inflamasi merupakan faktor penting dalam perkembangan penyakit (Aldini *et al.*, 2018, Mokhtari, *et al.*, 2017).

Berbagai penelitian dilakukan terkait dengan efektifitas dari NAC antara lain NAC digunakan sebagai terapi *adjuvant* untuk eradikasi *Helicobacter pylori* pada kasus dyspepsia. Efek NAC sebagai antiinflamasi dan gastroprotektif juga dapat digunakan pada pasien dengan dyspepsia tanpa adanya infeksi dari *Helicobacter pylori*. (Shi & Puto, 2020, Hamidian, 2015, Nasser Hajavi, 2019, Mokhtari, *et al.*, 2017, Radomska-Lesniewska, *et al.*, 2012).

N-asetilsistein juga memiliki manfaat untuk mengurangi cedera pada mukosa lambung. Penelitian yang dilakukan pada oleh Rezin *et al* pada tikus yang mengalami kerusakan pada mukosa lambung akibat *indomethacine*, kombinasi antara omeprazole dan NAC dapat mencegah terjadinya *ulcer* pada lambung dibanding dengan pemberian omeprazole saja. Penelitian *in vitro* yang dilakukan oleh Mann *et al* menemukan penyembuhan lesi pada mukosa lambung yang disebabkan oleh *hydrochloric acid* lebih cepat dengan penggunaan NAC. Antewerpen *et al*, menemukan bahwa NAC merupakan senyawa tiol yang paling efektif dalam mengeliminasi radikal bebas dari asam hipoklorit (Jaccob, 2015, Rezin, *et al.*, 2010).

Melihat fungsi dari N-asetilsistein sebagai antiinflamasi, antioksidan dan mukolitik pada berbagai kondisi penyakit serta adanya kelainan patologis yang terjadi akibat refluks laringofaring serta belum adanya penelitian mengenai pengaruh pemberian N-asetilsistein pada kasus refluks laringofaring di Indonesia sehingga penulis tertarik untuk meneliti peranan dari N-asetilsistein terhadap perbaikan klinis penderita refluks laringofaring.

1.2 RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah diatas maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah bagaimana gambaran perbaikan klinis pada penderita refluks laringofaring setelah pemberian terapi kombinasi PPI dan ANC dibandingkan tanpa pemberian NAC?

1.3 TUJUAN PENELITIAN

1.3.1 TUJUAN UMUM

Mengetahui pengaruh N-asetilsistein terhadap gejala dan tanda klinis penderita refluks laringofaring berdasarkan skoring RSI dan RFS

1.3.2 TUJUAN KHUSUS

- a. Membandingkan skor RSI dan RFS sebelum dengan setelah terapi pada kelompok PPI+NAC
- b. Membandingkan skor RSI dan RFS sebelum dengan setelah terapi pada kelompok PPI tanpa NAC.
- c. Membandingkan skor RSI dan RFS setelah terapi antara kelompok PPI+NAC dengan kelompok PPI tanpa NAC.
- d. Membandingkan penurunan skor RSI dan RFS setelah terapi antara kelompok PPI+NAC dengan kelompok PPI

1.4 HIPOTESIS

- a. Terdapat penurunan skor RSI dan RFS setelah terapi pada penderita refluks laringofaring yang diberikan terapi PPI+NAC
- b. Terdapat penurunan skor RSI dan RFS setelah terapi pada penderita refluks laringofaring yang diberikan terapi PPI tanpa NAC
- c. Penurunan skor RSI pada penderita refluks laringofaring yang diberikan terapi PPI+NAC lebih besar dibandingkan skor RSI pada penderita yang diberikan terapi PPI tanpa NAC

- d. Penurunan skor RFS pada penderita refluks laringofaring yang diberikan terapi PPI+NAC lebih besar dibandingkan skor RFS pada penderita yang diberikan terapi PPI tanpa NAC

1.5 MANFAAT PENELITIAN

- a. Memberikan informasi ilmiah mengenai peranan efektivitas terapi kombinasi N-asetilsistein terhadap perbaikan klinis refluks laringofaring di Indonesia.
- b. Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan acuan untuk melakukan penelitian selanjutnya serta dapat berperan dalam mengembangkan keilmuan khususnya di bidang THT.
- c. Memberikan pengetahuan, informasi serta rekomendasi mengenai pemberian terapi kombinasi NAC dalam peningkatan perbaikan klinis penderita refluks laringofaring.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

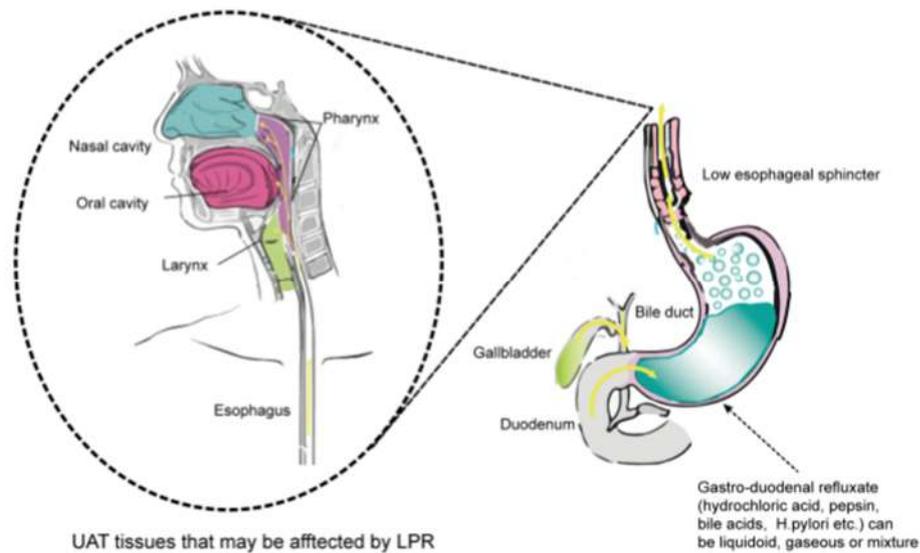
2.1 REFLUKS LARINGOFARING

2.1.1 Definisi

Refluks berasal dari bahasa Latin yaitu dari kata “*re*” artinya balik atau kembali dan “*fluere*” artinya mengalir. Refluks dari cairan lambung ke esofagus merupakan hal yang normal terjadi pada setiap orang, terutama setelah makan. Kontak singkat atau jarang antara cairan lambung dan esofagus tidak menyebabkan cedera atau penyakit menyiratkan adanya mekanisme pertahanan dari esofagus. Gejala dan komplikasi akan muncul jika refluks memanjang dan atau gangguan dalam mekanisme pertahanan. Penyakit ini yang disebut Penyakit Refluks Gastroesofagus (*Gastroesophageal Reflux*) (Blumin & Johnston, 2014, Koufman *et al.*, 2002).

Refluks laringofaring (RLF) adalah aliran balik cairan lambung ke daerah laring dan faring yang mengakibatkan cairan lambung kontak dengan mukosa pada traktus aerodigestif atas. Adanya kontak antara cairan lambung mengakibatkan inflamasi pada jaringan traktus aerodigestif bagian atas. Refluks laringofaring disebut juga refluks ekstraesofageal, refluks supraesofageal, refluks gastroesofagofaringeal, refluks laringitis, *silent reflux*, dan refluks atipikal. Pada pertengahan tahun 1990, istilah refluks laringofaring mulai digunakan dan tahun 2005, Ford memperkenalkan gejala dan patofisiologi dari refluks laringofaring (Campagnolo *et al.*, 2014, Lechien, Saussez, *et al.*, 2019).

Selain mengiritasi laringofaring, cairan lambung dapat juga mencapai kavum nasi ataupun kavum timpani via tuba eustachius (gambar 1), dimana dapat menyebabkan rhinitis, sinusitis ataupun otitis media seperti (Kuo, 2019).



Gambar 1. Mukosa pada traktus aerodigestif atas yang dipengaruhi oleh refluks (Liu, *et al.*, 2020)

2.1.2 Anatomi dan Fisiologi

Traktus aerodigestif bagian atas mengacu pada gabungan antara saluran napas dan saluran pencernaan, termasuk rongga mulut, rongga hidung, sinus paranasal, faring, laring, dan esofagus bagian atas, dan berfungsi untuk pernapasan, menelan, dan produksi bicara. Permukaan mukosa traktus aerodigestif atas mempertahankan homeostasis melalui respon dinamis, termasuk produksi lendir, regulasi persimpangan intraseluler epitel, dan modulasi sistem imun mukosa (Liu, *et al.*, 2020).

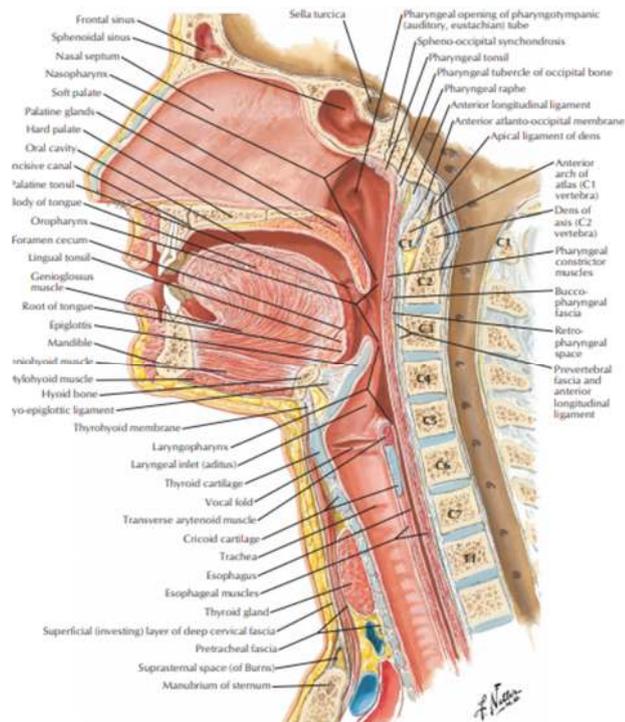
Semua permukaan mukosa diatur dengan cara yang sama. Lapisan pertama adalah lendir, yang disekresikan oleh sel sekresi lendir epitel, dan ini membentuk arsitektur mukoid yang menutupi permukaan mukosa dan memberikan pertahanan terhadap agen berbahaya dan patogen. Di bawah lapisan lendir, lapisan sel epitel berfungsi sebagai komponen struktural utama permukaan mukosa dan terbentuk di atas membran basal aseluler. Di bawahnya adalah lapisan jaringan ikat yang longgar, yang disebut lamina propria, yang meliputi pembuluh darah, limfatik, sel kekebalan, dan komponen lainnya. Lapisan lendir, epitel mukosa, dan sel kekebalan merupakan penghalang fisik dan biologis terhadap tekanan berbahaya, dan

disfungsi penghalang mukosa menyebabkan gangguan dan penyakit inflamasi mukosa (Liu, *et al.*, 2020).

Faring adalah suatu kantong fibromuskuler yang bentuknya seperti corong, yang besar di bagian atas dan sempit di bagian bawah serta terletak pada bagian anterior kolum vertebra. Kantong ini mulai dari dasar tengkorak terus menyambung ke esofagus setinggi vertebra servikal 6. Faring berhubungan dengan rongga hidung melalui koana, berhubungan dengan rongga mulut melalui ismus orofaring, sedangkan dengan laring berhubungan melalui aditus laring dan ke bawah berhubungan dengan esofagus. Dinding faring terbentuk oleh empat lapisan yaitu mukosa, lapisan fibrous, otot dan jaringan kendor. Mukosa faring berbeda tergantung dari letaknya (Frenz & Smith, 2006).

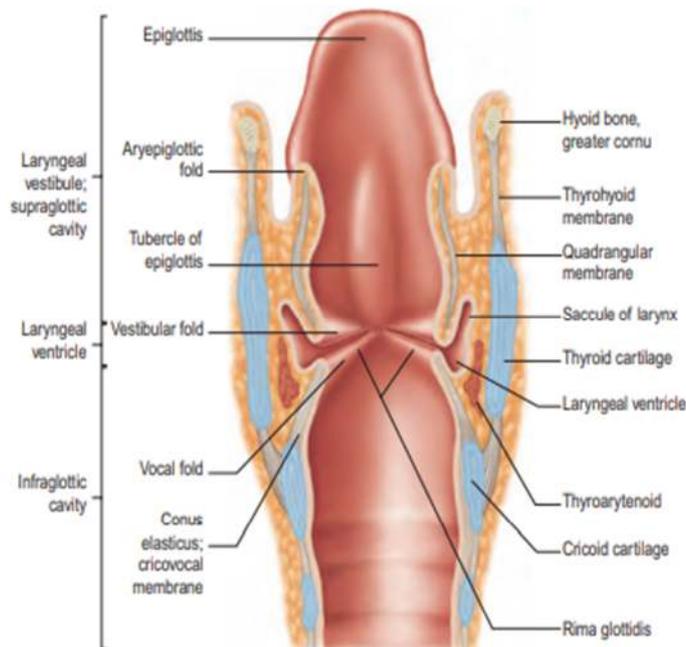
Faring dibagi menjadi nasofaring, orofaring dan laringofaring. Nasofaring adalah bagian dari faring yang terletak diatas palatum molle, orofaring adalah bagian yang terletak diantara palatum mole dan tulang hioid, dan laringofaring adalah bagian dari faring yang meluas dari tulang hioid sampai ke batas bawah kartilago tiroid. Anatomi dari faring dapat dilihat pada gambar 1 (Ballenger, 1994).

Laringofaring atau hipofaring meluas dari batas superior epiglottis, dimana dibatasi dari orofaring oleh bagian lateral dari plika glosopiglotik, ke batas inferior kartilago krikoid dan berhubungan dengan esofagus. Laringofaring merupakan traktus aerodigestif yang dilapisi oleh epitel squamous berlapis non keratinisasi (Standring, 2016).



Gambar 2. Anatomi Faring (Netter, 2014)

Laring merupakan saluran udara, spinkter dan organ fonasi dan meluas dari lidah hingga trakea. Laring merupakan bagian dari saluran nafas bagian atas. Batas atas laring adalah aditus laring sedangkan batas bawahnya adalah batas kaudal dari kartilago krikoid. Laring terletak di bawah lidah dan tulang hyoid, diantara pembuluh darah besar leher dan terletak setinggi vertebra servikalis 4-6. Laring berlokasi di leher dengan sumbu memanjang vertical segaris dengan trakea, berartikulasi dengan anterosuperior tulang hyoid. Pada bagian atas, laring membuka ke laringofaring dan membentuk dinding anterior dari laringofaring dan bagian bawah berlanjut ke trakea (Standing, 2016, Dhingra, 2004).



Gambar 3. Anatomi Laring (Standring, 2016)

Pembagian laring yaitu : a) Supraglotik adalah daerah vestibulum laring yang meliputi epiglottis, plika ariaepiglottis, arytenoid dan plika ventrikularis, b) Glotis adalah daerah laring setinggi plika vokalis, yang meliputi plika vokalis, rima glottis, komisura anterior dan komisura posterior, c) Subglotis adalah daerah di bawah plika vokalis sampai tepi bawah kartilago krikoid. Kerangka yang menyokong laring terdiri dari os hyoid dan sembilan kartilago. Kartilago yang tunggal adalah kartilago tiroid, krikoid, dan epiglottis sedangkan kartilago yang berpasangan yakni arytenoid, kornikulata dan kuneiform. Kartilago ini masing-masing dihubungkan oleh membrane, ligament dan digerakkan oleh otot-otot laring serta dilapisi oleh mukosa (Hermani & Hatauruk, 2007).

Dinding rongga laring terbentuk dari membran fibroelastik dan dilapisi dengan selaput lendir yang terlipat pada tepi bebas dari membran di dalam laring. Laring bagian superior dilapisi oleh epitel skuamosa berlapis non keratinisasi, sedangkan pada bagian inferior dari plika vokalis dilapisi oleh epitel kolumnar bersilia semu, yang terdiri dari sel kolumnar bersilia, sel goblet dan sel basal. Laring mendapat aliran darah yang

berasal dari arteri laringeus superior dan arteri laringeus inferior. Nervus vagus mempersarafi laring melalui tiga cabang utamanya yakni cabang faringeal, laringeus superior dan laringeus rekuren (Standring, 2016).

Laring berfungsi untuk proteksi, respirasi, menelan dan fonasi. Fungsi proteksi yakni mencegah makanan dan benda asing masuk ke dalam trakea, dengan jalan menutup aditus laring dan rima glottis secara bersamaan. Fungsi respirasi ialah mengatur besar kecilnya rima glottis dan fungsi menelan dari laring ialah dengan 3 mekanisme yaitu gerakan laring bagian bawah ke atas, menutup aditus laringis dan mendorong bolus makanan turun ke hipofaring dan tidak mungkin masuk ke dalam laring. Fungsi lainnya untuk fonasi dengan membuat suara serta menentukan tinggi rendahnya nada. Tinggi rendahnya nada diatur oleh ketegangan plika vokalis (Hermani & Hatauruk, 2007).

Esofagus adalah tabung muskularis yang merupakan bagian dari saluran cerna yang menghubungkan hipofaring dengan gaster dan menyalurkan makanan dari rongga mulut dan faring ke gaster. Esofagus dibagi menjadi 3 bagian, yakni servikal, thoracal dan abdominal (Juniati, 2013).

Pada esofagus terdapat 2 daerah bertekanan tinggi yang berfungsi untuk mencegah terjadinya aliran balik dari makanan, yaitu sfingter esofagus atas (SEA) dan sfingter esofagus bawah (SEB). SEA terletak antara faring dan esofagus servikal dan SEB terletak pada perbatasan esofagus dengan gaster. Kedua sfingter tersebut selalu dalam keadaan tertutup kecuali saat ada makanan yang melewatinya (Juniati, 2013).

Sfingter esofagus atas merupakan daerah yang memiliki tekanan tinggi pada *pharyngoesophageal junction*. SEA berfungsi untuk meregulasi pergerakan makanan dari faring ke dalam esofagus. SEA berperan dalam proses relaksasi untuk membawa bolus makanan selama proses menelan. Secara fisiologik, sfingter ini berperan mencegah refluks makanan dari traktus digestif ke traktus respiratorius dan juga mencegah masuknya udara ke esofagus selama proses menelan. SEA merupakan struktur muskulokartilagineus yang dibentuk oleh penekanan permukaan posterior

kartilago cricoid dan arytenoid di bagian anterior, di bagian atas terdapat muskulus interarytenoid, bagian posterior dan lateral dibentuk oleh muskulus krikofaringeus (Tortora & Derrickson, 2009).

Muskulus krikofaringeus merupakan bagian penting dari SEA dan mempunyai beberapa karakteristik yakni kontraksi aktif, elastisitas yang tinggi, tidak mengalami ketegangan maksimal pada tegangan pada kondisi basal, dan tersusun atas campuran serabut lambat dan cepat (dominasi oleh serabut tipe lambat). Keadaan ini membuat muskulus krikofaringeus dapat mempertahankan tonus istirahat dan dapat melakukan pembukaan regangan dengan kekuatan paksa, seperti menelan bolus makanan. Tekanan sfingter atas esofagus ini meningkat bila terjadi stimulasi faring, distensi esofagus dan *intraesophageal infusion* melalui jalur vagal eferen (Blumin & Johnston, 2014).

Sfingter esofagus bawah memiliki ketebalan 2-3 kali dari dinding esofagus proksimal. Sfingter bawah ini berfungsi untuk memasukkan bolus makanan ke dalam lambung dengan cara relaksasi serta mencegah aliran balik makanan ke esofagus. Saat istirahat, sfingter esofagus bawah pada tekanan 15-30 mmHg diatas tekanan intragastrik. Tekanan ini diatur oleh otot polos, saraf dan hormon.

2.1.3 Etiologi dan Patofisiologi

2.1.3.1 Etiologi

Cairan lambung (*hydrochloric acid*, pepsin, empedu, dan tripsin) adalah bahan reflukat yang dapat masuk ke esofagus (refluks gastroesofageal) dan ke laringofaring (refluks laringofaring). pH pada faring adalah normal (pH 7), sedangkan kadar pH pada lambung sekitar 1.5 hingga 2. Refluks dapat menyebabkan penurunan pH yang signifikan dan juga kerusakan disebabkan karena paparan dari relukat (Wood, et al., 2011, Blumin & Johnston, 2014, Campagnolo *et al.*, 2014).

Refluks non-asam semakin terlibat dalam menyebabkan peradangan pada refluks laringofaring dan penyakit refluks gastroesofagus. Studi impedansi pemantauan pH intra-luminal multichannel

mengidentifikasi episode refluks lambung yang non-asam atau asam lemah, pada pasien simtomatik, menunjukkan bahwa cedera mukosa dapat disebabkan oleh komponen refluks non-asam seperti garam empedu dan pepsin (Wood, et al., 2011).

Pepsin berperan terhadap inflamasi pada laring, meskipun pada kondisi non asam. Pepsin dapat menyebabkan kerusakan intraseluler pada laring bahkan jika laring hanya terkena pepsin yang tidak aktif. Pepsin mencerna protein dan merusak fungsi dari sel saluran pernafasan atas dengan mempengaruhi *Carbonate anhydrase* (CAIII) dan *Sep 70* serta menyebabkan inflamasi pada laring, nasofaring dan cavum nasi (Kowalik and Krzeski, 2017, Johnston *et al.*, 2012, Wood, *et al.*, 2011).

Pepsin merupakan bentuk aktif dari pepsinogen yang merupakan enzim peptidase yang disekresi oleh sel glandula pada gaster. Pepsin mencerna protein melalui hidrolisis dari ikatan peptide. Pepsin juga dapat meningkatkan stress oksidatif dan meningkatkan akumulasi dari *reactive oxygen species* (ROS), mempengaruhi ekspresi gen yang terlibat pada stress oksidatif, interaksi dengan reseptor inflamasi dan sitokin inflamasi, mempengaruhi ekspresi gen yang terlibat dalam proses inflamasi, interaksi dengan mitokondria dan DNA mitokondria yang mengalami kerusakan (Kowalik & Krzeski, 2017).

Komponen tak terkonjugasi dari empedu, asam chenodeoxycholic, aktif pada pH 7,0 tetapi tidak pada pH 2,0. Akibatnya, dalam eksperimental, asam empedu terkonjugasi lebih berbahaya bagi mukosa pada pH asam, sedangkan asam chenodeoxycholic lebih aktif pada pH 5,0-8,0. Penelitian terbaru pada mukosa laring tikus menemukan bahwa asam taurocholic berbahaya bagi mukosa laring pada pH 1,5 sedangkan asam chenodeoxycholic menyebabkan inflamasi pada pH 7,4. Hal ini menunjukkan bahwa empedu memiliki mekanisme untuk menimbulkan cedera pada laring di lingkungan asam dan non-asam, meskipun tetap ditentukan apakah mekanisme yang sama terjadi pada laring manusia (Wood, *et al.*, 2011).

2.1.3.2 Patofisiologi

Pada keadaan normal, refluks gastroesofageal dapat terjadi hingga 50 kali dalam 24 jam, namun jika frekuensi refluks lebih dari 5% dari normal maka dapat mengakibatkan kerusakan pada esophagus. Paparan cairan lambung pada laring sebanyak tiga episode saja dapat menyebabkan inflamasi dan kerusakan laring. Hal ini disebabkan karena kurangnya epitel intrinsik dan ekstrinsik sebagai pelindung pada laring dibanding esophagus (Koufman, 1991, Andriani *et al.*, 2011, Campagnolo *et al.*, 2014).

Terdapat 2 (dua) mekanisme terjadinya refluks laringofaring, yakni:

A. Mekanisme langsung

Komponen refluks (refluksat) yang terdiri atas asam lambung, pepsin, asam empedu (*bile*) dan tripsin dapat langsung mengiritasi mukosa pada laring (Kuo, 2019). Iritasi langsung dari bahan refluksat menyebabkan terjadinya proses inflamasi pada mukosa laring sehingga menimbulkan edema, hipersekresi mukus dan sekresi dari mediator inflamasi (Liu, *et al.*, 2020).

B. Mekanisme tidak langsung (*indirect*)

Kontak antara refluksat dan esofagus bagian distal akan merangsang timbulnya refleks vagus yang akan menyebabkan terjadinya bronkokonstriktor dan batuk sehingga terjadi inflamasi pada laring dan faring.

Pada traktus aerodigestif terdapat 4 barier fisiologis yang dapat melindungi dari trauma akibat refluks, yakni sfingter esofagus atas, sfingter esofagus bawah, fungsi pembersihan dari esofagus (*acid clearance*), dan resistensi dari jaringan mukosa esofagus. Sfingter bawah esofagus merupakan faktor yang paling penting untuk mencegah refluks. Kontraksi sfingter bawah esofagus yang lemah akan mengurangi kemampuannya untuk mencegah refluks. Selain itu, relaksasi abnormal dari sfingter bawah yang disebut *transient lower esophageal sphincter relaxation* (TLESR), yaitu relaksasi yang berkepanjangan sehingga memungkinkan refluks lebih mudah terjadi (Ford, 2005).

Fungsi pembersihan dari esofagus dipengaruhi oleh adanya gelombang peristaltik. Gelombang peristaltik mengeluarkan saliva yang mengandung bikarbonat. Bikarbonat berfungsi untuk menetralkan dan membersihkan reflus ke bagian distal dari esofagus. Selain itu faktor lain yang berperan dalam pembersihan esofagus ialah gaya gravitasi .

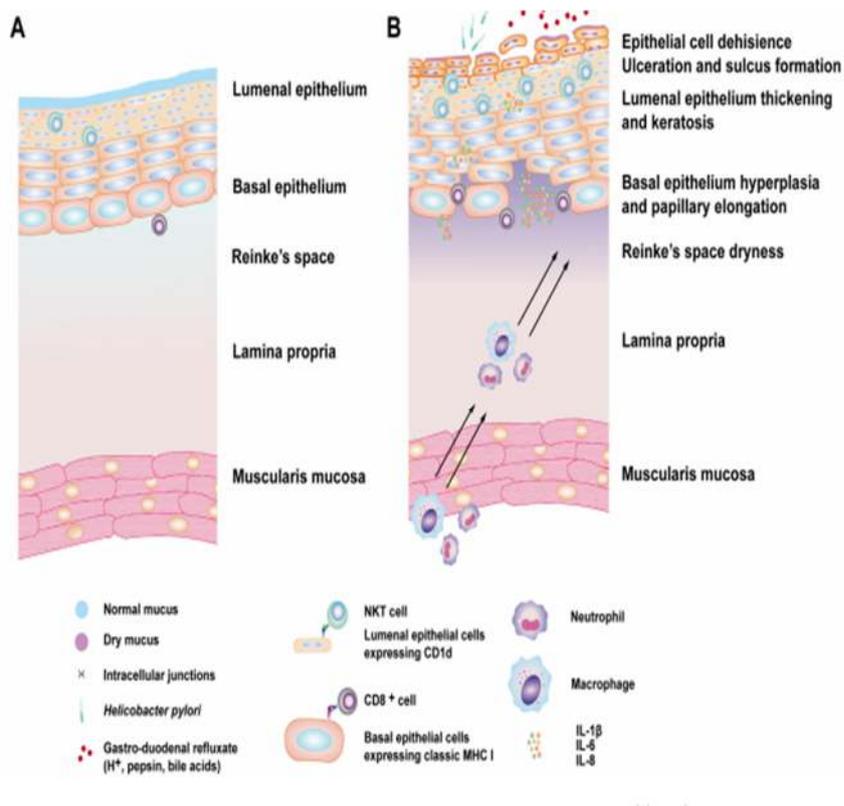
Kegagalan pada barier fisiologis menyebabkan kontak langsung reflus ke esofagus bagian proximal dan sphinkter esofagus atas (SEA) yang berlanjut dengan kerusakan mukosa dan inflamasi pada laring dan faring. Selain itu, kegagalan pada barier dapat mengubah fungsi dari silia pada epitel respiratori laring posterior dimana secara normal berfungsi untuk membersihkan mukus pada tracheobronkial, namun karena adanya disfungsi dari silia sehingga terjadi stasis mukus. Penumpukan mukus menyebabkan adanya sensasi post nasal drip dan merangsang pembersihan tenggorok (*throat clearing*)/aktivitas mendehem serta batuk kronik kemudian terjadi iritasi dan inflamasi (Koufman, et al., 2002).

Selain itu, adanya penurunan kontraksi saat istirahat dari kedua sphinkter esofagus, kelainan anatomi, pola dan kebiasaan makan dan adanya peningkatan dari tekanan intraabdomen juga berhubungan dengan terjadinya reflus. Faktor psikologis seperti stres dapat mempengaruhi sistem saraf otonom yang menstimulasi saraf vagus dan akan menghasilkan asetilkolin. Asetilkolin ini akan merangsang histamin sel parietal akan mensekresi asam.

Adanya *Helicobacter pylori* dalam cairan lambung juga memiliki peranan dalam terjadinya proses inflamasi pada mukosa. Penelitian lain menyebutkan bahwa adanya peran dari *carbonic anhidrase* pada mukosa dari posterior laring yang dapat berperan untuk melindungi jaringan pada laring akibat reflus. *Carbonic anhidrase* mengkatalisasi karbondioksida untuk memproduksi bikarbonat, yang dapat melindungi jaringan dari reflus asam. Bikarbonat dihasilkan secara aktif pada ekstraseluler dan berfungsi untuk menetralkan asam (Liu, et al., 2020)

Interleukin 6 adalah sitokin proinflamasi yang berperan dalam berbagai proses imunologi yakni inflamasi, fase akut, *neutrophil recruitment*,

dan diferensiasi Th17 . Adanya kelainan paologis pada esofagus yang disebabkan karena reflux meningkatkan level dari IL-6 dan IL-6 ini akan berkurang seiiring dengan pengobatan yang dilakukan pada kasus refluks gastroesofageal. Interleukin-6 dapat dipertimbangkan sebagai penanda adanya proses inflamasi akibat refluks pada mukosa dari esofagus atau laring. Selain IL-6, interleukin-8 juga terlibat pada proses inflamasi yang berhubungan dengan penyakit refluks gastroesofageal dan ekspresi dari IL-8 juga meningkat pada kondisi refluks. Pada penelitian *in vitro* menunjukkan adanya peningkatan ekspresi dari IL-8 dan penanda inflamasi lainnya saat mukosa kontak dengan pepsin (Wood, *et al.*, 2011, Liu, *et al.*, 2020).



Gambar 5. Perubahan Mukosa pada Refluks Laringofaring. A: Mukosa kondisi normal; B: Inflamasi pada mukosa akibat refluks (Liu, *et al.*, 2020).

2.1.4 Diagnosis

2.1.4.1 Anamnesis

Gejala klinis pada refluks laringofaring dibagi menjadi 3 kategori, yakni gejala iritasi pada tenggorok, perubahan suara dan gangguan menelan. Gejala iritatif pada tenggorok antara lain tenggorok terasa kering, nyeri atau gatal, mendeheem (*throat clearing*), batuk kronik, dan *globus pharyngeus*. *Globus pharyngeus* adalah adanya rasa mengganjal atau sesasi tidak nyaman pada tenggorok. *Throat clearing* timbul akibat adanya penumpukan mukus pada tenggorok akibat disfungsi dari silia.

Perubahan suara yang terjadi yakni adanya suara serak, suara serak ini timbul akibat refluks yang menyebabkan iritasi dan edema pada pita suara. Keluhan suara serak biasanya muncul di pagi hari mengalami perbaikan di siang hari. Disfagia dan odinofagi dapat juga dikeluhkan pada penderita refluks laringofaring. Disfagia terutama dirasakan pada daerah leher dan dada pada saat proses menelan. Disfagi terjadi karena adanya iritasi pada jaringan akibat refluks sehingga edema pada posterior laring (Campagnolo *et al.*, 2014). Keluhan lain yang biasa dikeluhkan yakni batuk setelah makan atau tersedak dan adanya sekret di belakang hidung (*post nasal drip*) (Morrison & Anderson, 2019).

Berdasarkan survei yang dilakukan oleh *American Bronchoesophagological Association*, gejala umum yang paling sering dikeluhkan oleh penderita antara lain : mendeheem (*throat clearing*) (98%), batuk kronik (97%), *globus pharyngeus* (95%), dan suara serak (95%).

2.1.4.2 Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan pada laring (laringoskopi) merupakan pemeriksaan penting untuk mendiagnosis refluks laringofaring. Manifestasi klinis yang dapat ditemukan yakni eritema, edema pada laring dan pita suara, edema pada subglotik/*pseudosulcus vocalis*, obliterasi ventrikular, hipertrofi komisura posterior, granuloma laring, hipertrofi limfoid, dan mukus yang berlebihan. Tanda klinis yang sering muncul pada kasus refluks

laringofaring yakni eritema pada arytenoid (86%) atau plika vokalis (57%) dan granuloma (42%) (Rees and Belafsky, 2008).

2.1.4.3 Pemeriksaan Penunjang

a. *Reflux Symptom Index (RSI)*

Belafsky *et al* mengembangkan suatu skoring yang terdiri dari 9 item kuisisioner yang digunakan untuk penilaian terhadap gejala yang dirasakan oleh pasien dengan refluks laringofaring. Sistem skoring ini disebut *refluks symptom index (RSI)*. *Reflux Symptom Index (RSI)* merupakan kuesioner yang divalidasi untuk menentukan kemungkinan hasil positif dari diagnosis RLF (Lechien *et al.*, 2017).

Penilaian dengan RSI mudah dan cepat dilakukan serta memiliki reabilitas dan validitas yang baik. Pada RSI terdapat skala untuk tiap komponen, yakni skala 0 (tidak ada keluhan) hingga skala 5 (keluhan berat) dengan total skor 45. Jika skor lebih dari 13 maka dicurigai penyakit refluks laringofaring.

No.	Dalam satu bulan terakhir, apakah anda menderita?	0 = tidak ada keluhan 5 = sangat berat					
		0	1	2	3	4	5
1.	Suara serak/problem suara						
2.	Mendehem (<i>throat clearing</i>)						
3.	Lendir di tenggorokan						
4.	Sulit menelan makanan padat, cair atau pil						
5.	Batuk setelah makan atau berbaring						
6.	Kesukaran bernafas atau rasa tercekik						
7.	Batuk yang mengganggu						
8.	Rasa mengganjal di tenggorokan						
9.	Dada rasa panas, nyeri dada, gangguan pencernaan atau regurgitasi asam						
Total							

Tabel 1 . *Reflux Symptom Index* (Salihefendic, *et al.*, 2017)

b. Reflux Finding Score (RFS)

Pada tahun 2001, Belafsky memperkenalkan skor refluks yaitu *Reflux Finding Score* (RFS) yang merupakan delapan skala penilaian untuk menilai temuan pada pasien dengan dugaan RLF melalui pemeriksaan laringoskop serat optik lentur (*fiber optic laryngoscopy*). RFS memiliki sensitivitas yang baik namun tidak spesifik. Kombinasi antara RFS dan RSI dapat meningkatkan spesifitas (Park KH, 2006, Belafsky, 2001).

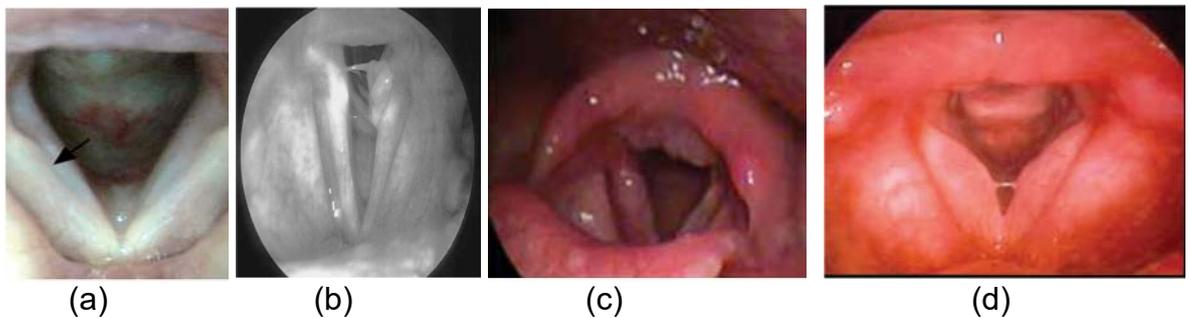
Nilai pada RFS bervariasi, yakni 0 (tidak ada kelainan) hingga nilai maksimal 26. Jika $RFS \geq 7$ dapat didiagnosis sebagai RLF (Ford, 2005). Adapun komponen penilaian *Reflux Finding Score* dapat dilihat pada tabel dibawah ini (Rees and Belafsky, 2008).

No	Temuan	Nilai
1.	Edema subglotik	0 : Tidak ada 2 : Ada
2.	Obliterasi ventrikular	0 : Tidak ada 2 : Parsial 4 : Komplit
3.	Eritema/hyperemia	0 : Tidak ada 2 : Hanya aritenoid 4 : Difus
4.	Edema pita suara	0 : Tidak ada 1 : Ringan 2 : Moderat 3 : Berat 4 : Polipoid
5.	Edema laring difus	0 : Tidak ada 1 : Ringan 2 : Moderat 3 : Berat 4 : Obstruktif
6.	Hipertrofi komisura posterior	0 : Tidak ada 1 : Ringan

		2 : Moderat 3 : Berat 4 : Obstruktif
7.	Granuloma/jaringan granulasi	0 : Tidak ada 2 : Ada
8.	<i>Thick endolaryngeal mucus</i>	0 : Tidak ada 2 : Ada
	Total :	

Tabel 2. *Reflux Finding Score* (Rees and Belafsky, 2008)

RFS dapat digunakan untuk menilai keberhasilan pengobatan pada kasus refluks laringofaring (Belafsky, 2003).



Gambar 6. Kelainan pada Laring: a. Pseudosulkus vokalis bilateral; b. Granuloma pada plika vokalis sinistra; c. Hipertrofi kommisura posterior; d. Obliterasi ventrikel dan *Reinke's Oedema* (Joshi, *et al.*, 2015) (Rees & Belafsky, 2008).

c. *Multichannel Intraluminal Impedance and pH Testing (pH-MII)*

Pemeriksaan pH-MII merupakan teknik baru untuk mendeteksi pasien PRGE yang tidak berespons terhadap terapi PPI. Teknik ini mengkombinasikan pemantauan impedans dengan pemantauan pH 24 jam, sehingga pemeriksaan ini dapat mendeteksi semua episode refluks, pH, distribusi refluks, klirens refluks, dapat membedakan refluksat gas dan refluksat cairan serta dapat mendeteksi adanya refluks asam dan non-asam. Selain itu MCII dapat memberikan informasi mengenai *Transient Lower*

Esophageal Sphincter Relaxation (TLESR), yang sangat berperan dalam patogenesis PRGE (Blumin & Johnston, 2014).

d. Pengukuran pH 24 jam

Pengukuran pH 24 jam merupakan standar emas dalam diagnosis penyakit refluks gastroesofageal, dengan sensitivitas 93,3% dan spesifisitas 90,4%. Alat ini digunakan untuk mengukur pajanan asam di esofagus, untuk evaluasi aktivitas terapi anti asam, untuk menghubungkan gejala refluks (batuk, nyeri dada) dengan episode refluks dan untuk melihat apakah asma merupakan faktor pencetus timbulnya refluks. Akan tetapi, derajat penyakit refluks gastroesofageal pada pemantauan pH 24 jam, tidak berkorelasi secara konsisten dengan beratnya gejala dan komplikasinya (Kuo, 2019).

2.1.5 PENATALAKSANAAN

Penanganan refluks laringofaring antara lain perubahan gaya hidup, pola diet, medikamentosa dan operatif. Adapun tujuan dalam pengobatan RLF ialah untuk menghilangkan gejala, menyembuhkan lesi pada mukosa, menangani komplikasi dan memelihara gejala remisi (Blumin & Johnston, 2014).

Penelitian menemukan rata-rata pasien dengan refluks laringofaring dapat menghindari gejala dengan mengubah gaya hidup. Perubahan gaya hidup ini meliputi pola diet (makanan dan minuman) serta kebiasaan lainnya seperti tidak merokok, menurunkan berat badan, tidur dengan posisi kepala lebih tinggi daripada badan, olahraga serta menggunakan pakaian yang longgar. Pasien dengan RLF disarankan untuk makan terakhir 2 jam sebelum tidur/berbaring, menghindari konsumsi kopi, minuman berkarbonasi dan alkohol serta menghindari makanan yang pedas atau berlemak (Kuo, 2019).

Hingga saat ini belum ada protokol terapi yang baku untuk digunakan sebagai panduan dalam penatalaksanaan pada penderita dengan penyakit refluks laringofaring. *Proton Pump Inhibitor* (PPI) merupakan pengobatan

lini pertama pada kasus penyakit refluks gastroesofageal, PPI menekan asam dengan menghambat transport H⁺/K⁻ ATPase yang mengkatalisis sekresi asam sel parietal. PPI akan menekan asam lambung dengan menghambat baik basal maupun sekresi asam. Efektifitas dari PPI pada kasus RLF hingga saat ini masih beragam dan masih menjadi kontroversi (Blumin & Johnston, 2014, Ahmed Osman, Hassan Abd Elrhman and Abdel Shafy, 2019, Martinucci, et al., 2013)

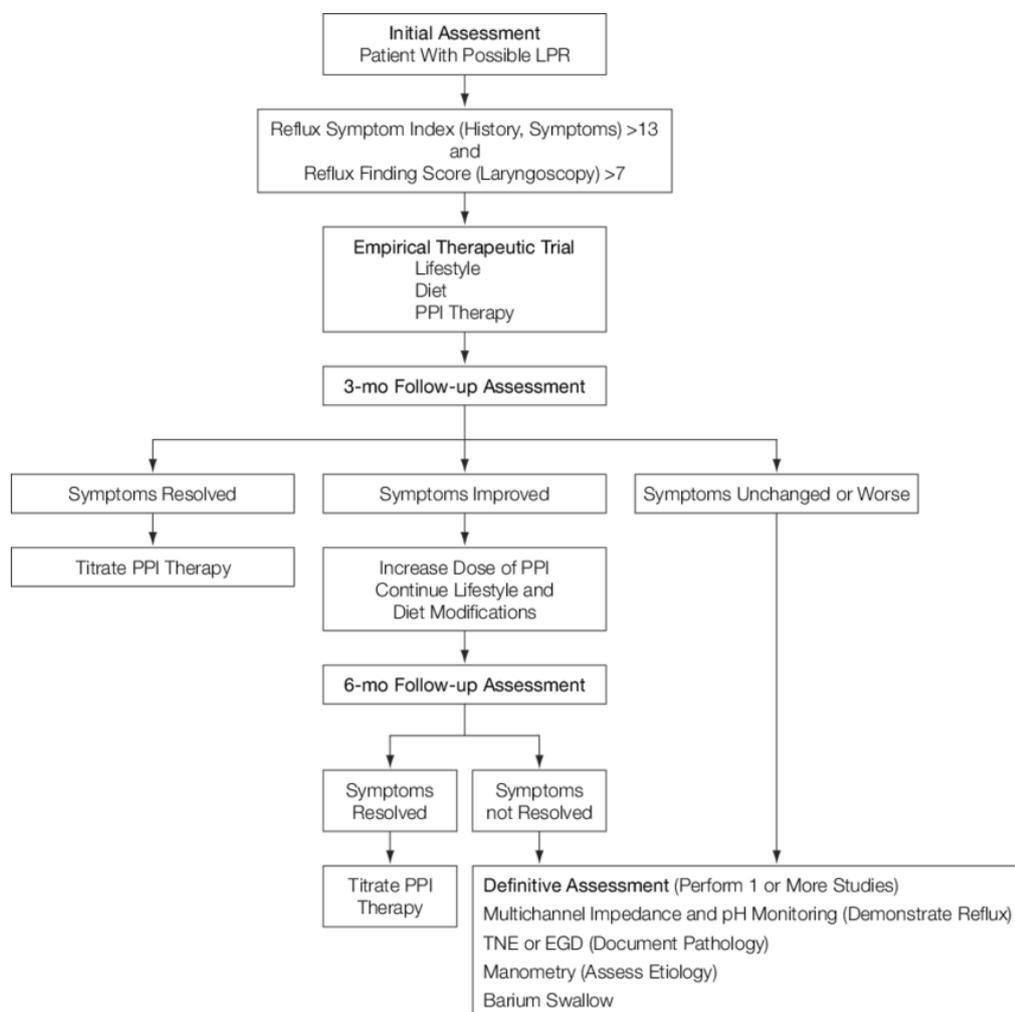
Ada 5 jenis PPI yang beredar saat ini, yakni lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, rabeprazole dan esomeprazole. PPI dapat diberikan dengan dosis dua kali dalam 24 jam untuk menekan asam lambung. Pemberian PPI selama 8 minggu diperlukan pada kasus esophagitis erosif (Ahmed Osman, Hassan Abd Elrhman and Abdel Shafy, 2019).

Menurut *American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, penatalaksanaan pada kasus refluks laringofaring lebih lama dibanding pada kasus refluks gastroesofageal. Hal ini disebabkan karena proses perbaikan mukosa pada kasus refluks laringofaring sekitar 2 hingga 6 bulan. Selain itu, traktus aerodigestif atas lebih sensitif terhadap refluksat (asam) dibanding esofagus, sehingga dibutuhkan dosis PPI yang lebih besar dan durasi yang lama untuk mencapai perbaikan gejala. Selain PPI, *H₂-receptor antagonists* (H₂AT), agen prokinetic dan *mucosal cytoprotectants* (misal Sucralfate) juga dapat digunakan pada kasus RLF (Kuo, 2019, Martinucci, et al., 2013, Rees and Belafsky, 2008)

Penatalaksanaan dari kasus refluks laringofaring menjadi sebuah tantangan dan kontroversi hingga banyak dilakukan uji coba farmakoterapi untuk meredakan gejala dari refluks laringofaring. Penggunaan PPI yang dikombinasikan dengan terapi farmakologi lain seperti PPI dengan antasida, PPI dengan *H₂ receptor antagonist*, dan prokinetik tidak memberikan efek yang signifikan. Omeprazole merupakan salah satu jenis jenis PPI yang sering digunakan pada kasus refluks laringofaring maupun refluks gastroesofageal. Penelitian oleh Mamoon, *et al* menemukan bahwa

omeprazole terbukti lebih efektif untuk mengurangi keasaman dari cairan lambung dibanding lansoprazole (Javed, et al., 2020).

Penggunaan PPI jangka panjang dapat memberikan resiko terjadinya osteoporosis, infeksi dan *carcinoid tumor* yang disebabkan karena penekanan asam infeksi, mengurangi absorbs vitamin dan mineral pada usus, kerusakan ginjal dan demensia (Chae, et al., 2020, Eusebi, et al., 2017). Berikut adalah algoritma untuk tatalaksana pada penderita refluks laringofaring



Gambar 7. Tatalaksana refluks laringofaring (Ford, 2005)

Intervensi pembedahan dapat dipertimbangkan bila tidak ada respon yang signifikan terhadap terapi medikamentosa. Pendekatan yang

digunakan yakni fundoplikasi parsial atau fundoplikasi total melalui operasi laparoskopi (Ford, 2005).

2.2 INFLAMASI/PERADANGAN

Inflamasi merupakan respons protektif setempat yang ditimbulkan oleh cedera atau kerusakan jaringan, yang berfungsi menghancurkan, mengurangi, atau mengurung (sekuestrasi) baik agen pencedera maupun jaringan yang cedera itu. Inflamasi merupakan respon terhadap cedera. Inflamasi adalah satu dari respon utama sistem kekebalan terhadap infeksi dan iritasi. Inflamasi distimulasi oleh faktor kimia yakni histamin, bradikinin, serotonin, leukotrien, dan prostaglandin (Dorlan, 2002).

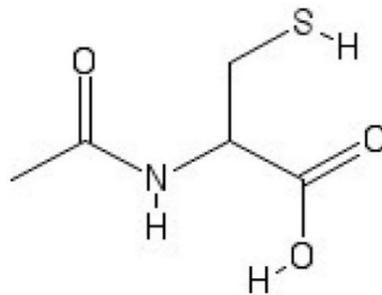
Inflamasi dapat disebabkan oleh :

- a. Mikroorganisme, seperti bakteri, virus, jamur, atau parasit
- b. Benda asing (protein asing, misal pollen, debu asbestos, atau kristal silikon)
- c. Kerusakan jaringan dengan adanya debris jaringan, contohnya kerusakan akibat mekanik (laserasi, ekskoriasi, punctum, benda asing), kerusakan yang diakibatkan bahan kimiawi seperti asam atau basa, akibat faktor fisik (sinar ultraviolet, x-ray, radioaktivitas) dan penyebab endogen seperti sel tumor, reaksi autoimun (Silbernagl, 2000).

Stress oksidatif dapat meningkatkan produksi mediator inflamasi pada sistem respirasi. Stress oksidatif ini berhubungan erat dengan proses inflamasi. Inflamasi dimediasi oleh faktor transkripsi NF- κ B yang merangsang gen proinflamasi seperti sitokin (TNF α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-12), kemokin (IL-8, MIP-1, eotaxin, molekul adhesi ICAM1, VCAM-1, E-selectin), mediator inflamasi, faktor pertumbuhan, immunoreseptor dan protoonkogen. Faktor transkripsi NF- κ B berperan dalam berbagai aspek pada proses inflamasi dan respon imun dengan cara meregulasi ekspresi gen yang terkait (Ajeng Putika, 2015, Pei *et al.*, 2018).

2.3 N-ASETILSISTEIN

N-asetilsistein (NAC) merupakan sebuah obat yang tergolong aman dan murah yang tersedia secara komersial sejak dahulu kala. Penggunaan NAC disetujui oleh *US Food and Drug Administration* sejak tahun 1963. Obat ini tidak dapat diperoleh secara alami, meskipun sistein hadir dalam beberapa makanan seperti daging ayam dan kalkun, bawang putih, yoghurt, dan telur. N-asetilsistein merupakan senyawa tiol yang memiliki rumus kimia $C_5H_9NO_3S$ dan berat molekul 163,2. Obat ini cepat diserap setelah dosis oral 600 mg dengan puncak $4,6 \mu M$ setelah 60 menit (Yanping Pei, 2018, Larsson, Håkansson and Wolk, 2015, Tardiolo, *et al.*, 2018)



Gambar 8. Struktur Kimia N-asetilsistein (Tardiolo, *et al.*, 2018)

Sejak tahun 1960an, N-asetilsistein (NAC) yang merupakan derivat dari asam amino *L-cystein* banyak digunakan sebagai mukolitik dan pada tahun 1970an digunakan sebagai terapi pada kasus keracunan *acetaminophen* serta pada tahun 1980an, NAC digunakan sebagai antioksidan. Selain itu NAC juga berperan sebagai antiinflamasi. NAC juga memiliki efek terapeutik pada berbagai macam kasus, antara lain *cystic fibrosis*, penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), bronkitis, *doxorubicin-induced cardiotoxicity*, infeksi HIV, keracunan logam berat dan gangguan neurologi. Selain itu, N-asetilsistein tidak hanya berperan sebagai antioksidan namun juga berperan dalam menghambat aktivasi neutrofil, vasodilatasi dan *reduced microbial attachment* (Hamidian, 2015, Aldini, *et al.*, 2018, Tardiolo, *et al.*, 2018, Pei, *et al.*, 2018).

NAC adalah senyawa yang mengandung tiol dengan berbagai peran pengaturan dan pelindung yang dapat mengeliminasi/mengeradikasi

radikal bebas dan mempengaruhi aktivitas enzim, viabilitas sel dan stabilitas membran (Soliman 2016).

2.3.1 PERAN N-ASETILSISTEIN

a. Antioksidan

Stres oksidatif intraseluler terjadi saat oksigen reaktif spesies (ROS)/spesies nitrogen reaktif (RNS) diproduksi melebihi kapasitas antioksidan sel (Pei *et al.*, 2018).

NAC merupakan sebuah antioksidan poten yang bisa secara langsung mengeliminasi radikal-radikal hidroksil. Sifat antioksidan NAC berasal dari struktur spesifiknya. N-acetylcysteine mengandung asam amino L-cysteine plus gugus asetil (CO-CH₃) yang terikat pada amino (NH₂) grup. NAC mengurangi efek merugikan dari stress oksidatif dengan bekerja pada *vascular cell adhesion molecules-1* dan adhesivitas yang dimediasi oleh endothelium. Selain itu, NAC mengurangi lesi oksidatif di dalam jaringan target, sehingga memungkinkan konsumsi oksigen yang cukup dan meningkatkan oksigenasi secara keseluruhan. (Indriani, Yasa and Wasyanto, 2019, Radomska-Leśniewska and Skopiński, 2012).

N-asetilsistein juga berperan sebagai antioxidant pada membran seluler, melindungi *maembrane lipids* dari proses peroxidasi oleh *scavenging* peroxy, oksigen dan *radikal bebas superoxide*

Mekanisme NAC sebagai antioksidan ada 3 yakni NAC sebagai prekursor dari sistein yang dapat meningkatkan kadar sistein dalam plasma sehingga meningkatkan glutation (GSH) intrasesular, NAC merupakan komponen *thiol* sehingga NAC bekerja secara langsung sebagai antioksidan terhadap bahan oksidan dan yang terakhir NAC dapat meregulasi kondisi redoks melalui pemecahan *thiolated proteins* dan melepaskan *free thiol*.

Glutation merupakan tripeptide (*γ-L-glutamyl-L-cysteinylglycine*, GSH) yang terdiri dari asam glutamat, sistein dan glisin. GSH berfungsi sebagai proteksi perlawanan terhadap agen toksik internal (metabolisme dari fagosit) dan agen eksternal (nitrit oxide, sulphur oxide, komponen dari

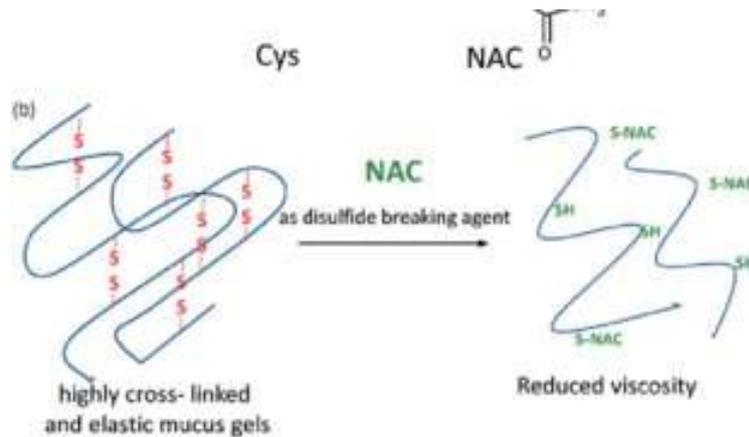
rokok, dan polusi). Kadar GSH dapat ditingkatkan dengan penambahan sistein melalui NAC. Inflamasi dan stress oksidatif dapat menurunkan kadar GSH (Radomska-Leśniewska and Skopiński, 2012). NAC meningkatkan GSH karena merupakan prekursor dari Cys, yaitu faktor pembatas laju dalam biosintesis glutathione seluler (Aldini *et al.*, 2018).

Asyer dan Guilford melakukan tinjauan literatur dari 1980 sampai 2016 tentang peran stres oksidatif dan GSH bermain dalam kondisi telinga, hidung, dan tenggorokan (THT). Penulis menyimpulkan bahwa pada kondisi THT seperti rinitis, rinitis alergi, rinosinusitis kronis (RSK), RSK dengan polip, otitis media dengan efusi, otitis media kronik dengan atau tanpa kolesteatoma, sklerosis membran timpani, tonsilitis, penyakit Meniere, *laryngeal conditions*, dan batuk kronis dikaitkan dengan stres oksidatif dan penurunan GSH, baik secara lokal di jaringan yang terkena dan sistemik. Mereka juga menyarankan bahwa stres oksidatif terkait dengan kondisi tersebut mungkin karena penipisan GSH, yang meningkat kadar O₂ yang lebih tinggi di saluran pernapasan bagian atas. (Aldini *et al.*, 2018).

Zembron-Lacny *et al.*, melaporkan bahwa 1200 mg NAC diberikan kepada orang sehat selama 8 hari secara signifikan meningkatkan tingkat GSH dalam darah (p33%). Kasperczyk *et al.*, menemukan bahwa pada pekerja yang terpapar timbal NAC, konsentrasi GSH eritrosit secara signifikan meningkat 5% dan 6% setelah diberikan NAC 400 mg dan 800 mg masing-masing, dibandingkan dengan yang nilai dasar.

b. Antiinflamasi

Berbagai penelitian menunjukkan pemberian NAC dapat menghambat berbagai petanda inflamasi seperti TNF- α , IL-6, IL-3, *high sensitivity c-reactive protein* (hsCRP), C3, dan *soluble intercellular adhesion molecule* (sICAM). Induksi faktor transkripsi pro-inflamasi *activator protein-1* (AP-1) dan *nuclear factor- κ B* (NF- κ B) dihambat oleh NAC. Pemberian NAC menurunkan aktivitas NF- κ B membentuk mediator inflamasi dan cenderung menormalkan komposisi sel dan meningkatkan



Gambar 10. Mekanisme N-asetilsistein sebagai mukolitik (Aldini, *et al.*, 2018)

2.3.2 INDIKASI

NAC memiliki persetujuan *Federal and Drug Administration* (FDA) untuk pengobatan keracunan *acetaminophen* (APAP) dan hampir 100% efektif jika diberikan dalam waktu 8 jam setelah konsumsi. NAC juga disetujui untuk digunakan dalam kondisi dengan sekresi lendir yang berlebih, kental atau tidak teratur seperti pneumonia, bronkitis, trakeobronkitis, fibrosis kistik, pasien trakeostomi, komplikasi paru pasca operasi, trauma daerah dada, sebelum bronkoskopi diagnostik, gagal hati akut, pencegahan nefropati akibat kontras, dan pengobatan topikal *keratoconjunctivitis siccae* (Ershad, Naji and Vearrier, 2020).

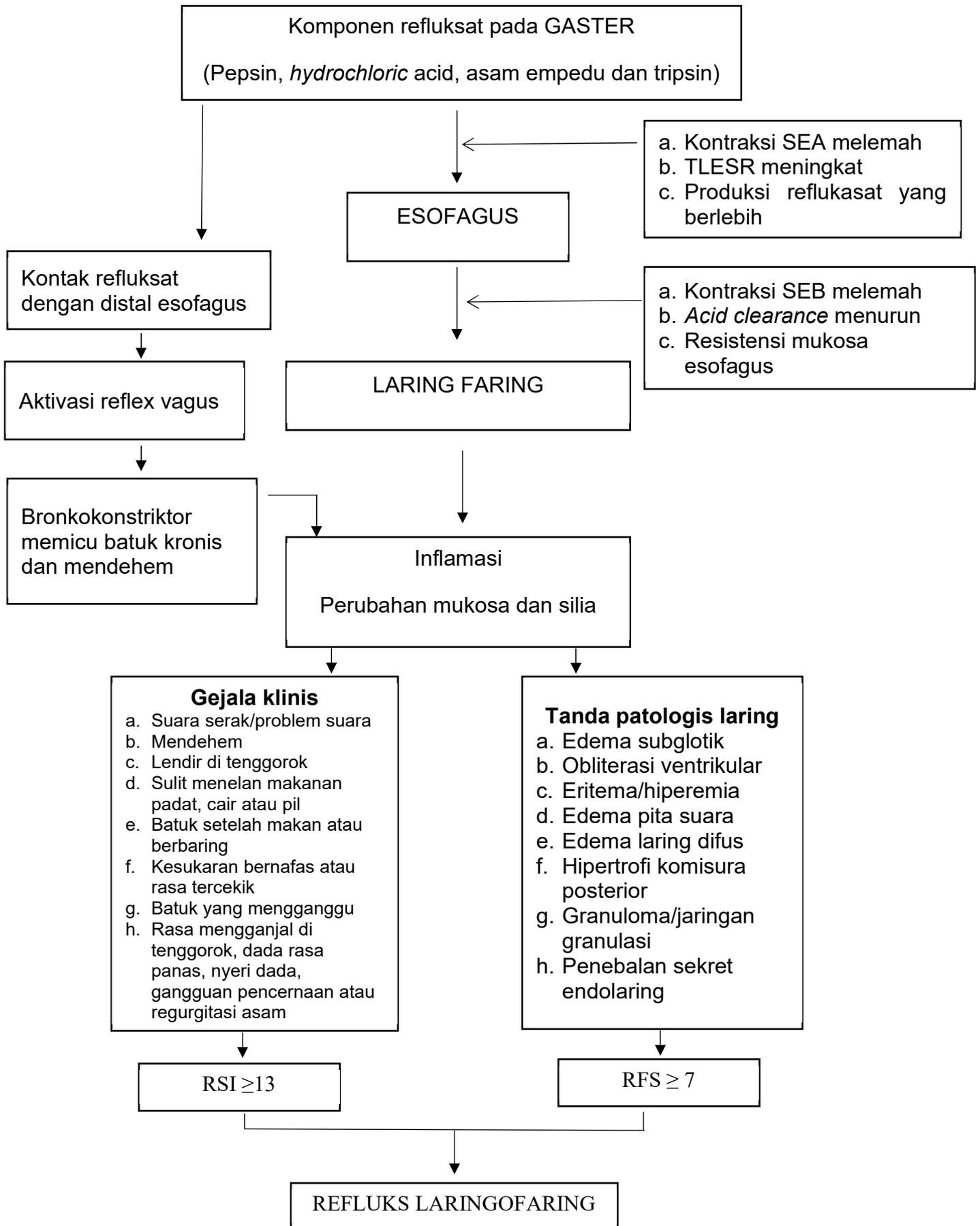
Aplikasi potensial lainnya, tetapi masih dalam tahap percobaan, termasuk NAC yang digunakan sebagai agen antineoplastik serta untuk kondisi kejiwaan seperti skizofrenia, gangguan bipolar, depresi, kondisi gastrointestinal seperti sindrom hepatorenal, infeksi *Helicobacter pylori*, *necrotizing enterocolitis*, pasien perawatan kritis seperti cedera paru, cedera jantung, disfungsi multiorgan, sepsis, dan kondisi hematologis seperti penyakit sel sabit (Ershad, Naji and Vearrier, 2020).

Dosis 600 mg hingga 8 gram setiap hari telah diberikan untuk waktu yang lebih lama dalam banyak uji klinis. Dalam satu studi terhadap penggunaan jangka panjang NAC dengan dosis rata-rata 6,9 gram per hari

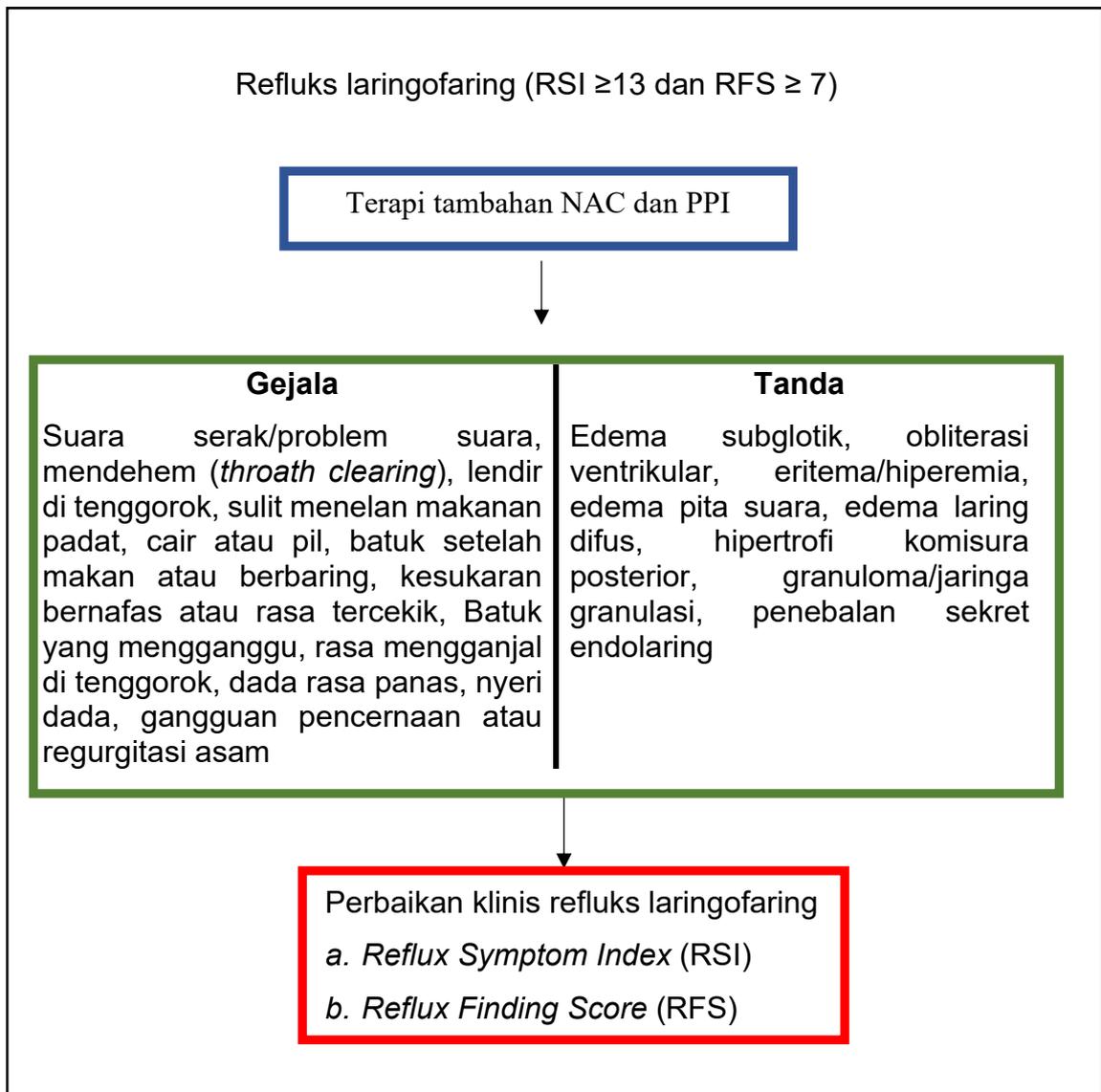
selama 8 minggu atau lebih, tidak ditemukan efek samping. Saat ini, di Eropa, bukti menunjukkan bahwa penggunaan NAC sebagai pereda batuk dan pilek, dosis 600 mg hingga 900 mg per hari merupakan dosis maksimum yang dapat dikonsumsi (Frye, *et al.*, 2019). Penggunaan NAC dengan dosis 600mg per hari merupakan dosis yang disetujui di sebagian besar negara, beberapa studi menunjukkan bahwa penggunaan NAC dosis 600 mg per hari selama 3-6 bulan dan dapat ditoleransi dengan baik (Calverley, *et al.*, 2020).

Data toksikologi menunjukkan bahwa asupan 60-80 g NAC per hari secara oral dapat dikonsumsi tanpa menyebabkan efek samping yang signifikan. (Radomska-Leśniewska and Skopiński, 2012).

2.4 KERANGKA TEORI



2.5 KERANGKA KONSEP



Keterangan :

: Variabel bebas

: Variabel terikat

: Variabel antara