

Laporan Penelitian**Pengaruh N-asetilsistein terhadap transpor mukosilia tuba Eustachius penderitanya otitis media supuratif kronis tanpa kolesteatoma**

Ajeng Putika Sari, Johannes Bambang Soemantri, Endang Retnoningsih
Bagian Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher
Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/Rumah Sakit Dr.Saiful Anwar
Malang

ABSTRAK

Latar belakang: Otitis Media Supuratif Kronik (OMSK) adalah radang telinga tengah dengan perforasi membran timpani dan keluarnya sekret lebih dari 2 bulan. Pengobatan OMSK saat ini masih belum memuaskan. Peneliti mengharapkan dengan kelebihan dari N-asetilsistein (NAC) dapat memperbaiki transpor mukosilia tuba Eustachius. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan membandingkan waktu transpor dan penurunan waktu transpor mukosilia tuba Eustachius penderitanya OMSK tanpa kolesteatoma sebelum dan setelah diberikan pengobatan, baik pada kelompok pemberian NAC maupun pada kelompok kontrol. **Metode:** Uji klinis pada 24 subjek penelitian dengan desain penelitian *non randomized double blind pre post test control group* dengan pendekatan *cohort*. **Hasil:** Waktu transpor mukosilia yang dinilai dengan siprofloksasin pada kelompok pemberian NAC sebelum pengobatan sebesar 683,00 detik dan setelah pengobatan sebesar 279,83 detik dengan rerata selisih sebesar 403,17 detik, sedangkan pada kelompok kontrol sebelum pengobatan 538,33 detik dan sesudah pengobatan 225,00 detik dengan rerata selisih sebesar 313,33 detik. Pada penilaian dengan *Methylene blue* (MB) pada kelompok pemberian NAC sebelum pengobatan sebesar 118,50 detik dan setelah pengobatan sebesar 244,25 detik dengan rerata selisih sebesar 125,75 detik, pada kelompok kontrol sebelum pengobatan 100,67 detik dan sesudah pengobatan 38,33 detik dengan rerata selisih sebesar 62,33 detik. **Kesimpulan:** Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada waktu transpor dan penurunan waktu transpor mukosilia tuba Eustachius penderitanya OMSK tanpa kolesteatoma sebelum dan setelah diberikan pengobatan NAC baik pada kelompok pemberian NAC maupun kelompok kontrol.

Kata kunci: OMSK tanpa kolesteatoma, transpor mukosilia, N-asetilsistein

ABSTRACT

Background: Chronic Suppurative Otitis Media (CSOM) is a chronic inflammation of the middle ear with tympanic membrane perforation and discharges, for more than 2 months. Treatment of CSOM is still unsatisfactory. We hoped that N-acetylsistein (NAC) could improve the mucociliary transport of Eustachian tube. **Purpose:** To compare mucociliary transport time and the decrease of Eustachian tube mucociliary transport time in patients after and before treatment between NAC treated group and control group. **Method:** This was a randomized double blind pre and post test control group clinical trial with cohort approach involving 24 subjects. **Result:** Mucociliary transport time subjectively in NAC-treated group before and after NAC therapy were 683,00 seconds and 279,83 seconds respectively, with mean difference -403,17 seconds. Mucociliary transport time in control group before and after therapy were 538,33 seconds and 225,00 seconds respectively, with mean difference -313,33 seconds. Mucociliary transport time objectively in NAC-treated group before and after NAC therapy were 118,50 seconds and 244,25 seconds respectively, with mean difference -125,75 seconds. Mucociliary transport time in control group before and after therapy were 100,67 seconds and 38,33 seconds respectively, with mean difference -62,33 seconds. **Conclusion:** There was no significant difference of mucociliary transport time and the decrease of mucociliary transport time of Eustachian tube in CSOM without cholesteatoma before and after NAC treatment in both of group.

Keywords: CSOM without cholesteatoma, mucociliary transport, N-acetylcysteine

Alamat Korespondensi: putikaajeng@gmail.com

PENDAHULUAN

Otitis media adalah peradangan pada sebagian atau seluruh mukosa telinga tengah, tuba Eustachius, antrum mastoid, dan sel-sel mastoid. Otitis Media Supuratif Kronik (OMSK) adalah suatu radang kronis telinga tengah dengan perforasi gendang telinga dan riwayat keluarnya sekret dari telinga lebih dari 2 bulan, baik terus menerus atau hilang timbul. Sekret dapat berbentuk encer atau kental, bening atau berupa nanah.¹

OMSK diklasifikasikan menjadi OMSK tanpa kolesteatoma dan OMSK dengan kolesteatoma. OMSK tanpa kolesteatoma ditandai oleh adanya perforasi sentral dengan kerusakan yang terbatas pada mukosa saja dan jarang mengenai tulang. Pada OMSK dengan kolesteatoma lebih sering mengenai pars flaksida dan ditemukan adanya kolesteatoma. Kolesteatoma adalah suatu massa *amorfa*, konsistensi seperti mentega, berwarna putih, terdiri dari lapisan epitel bertatah. Patogenesis OMSK merupakan stadium kronis dari Otitis Media Supuratif Akut (OMSA) dengan perforasi yang sudah terbentuk diikuti dengan keluarnya sekret yang terus-menerus.²

Penatalaksanaan OMSK yang efektif berdasarkan faktor-faktor penyebabnya dan stadium penyakit. Prinsip pengobatan tergantung dari jenis penyakit dan luasnya infeksi. Pengobatan OMSK terdiri atas konservatif dan operatif. Pada OMSK dengan kolesteatoma harus dilakukan operasi. Obat-obatan dapat digunakan untuk mengontrol infeksi sebelum dilakukan operasi. Tujuan operasi adalah menghentikan infeksi secara permanen, memperbaiki gendang telinga yang perforasi, mencegah terjadinya komplikasi, mencegah kerusakan pendengaran yang lebih berat, serta memperbaiki pendengaran.³

Salah satu fungsi tuba Eustachius adalah mengeluarkan sekret dari ruang telinga tengah ke nasofaring. Fungsi pengeluaran sekret diperankan oleh transpor mukosilia. Transpor mukosilia tuba Eustachius sangat penting untuk mengurangi proses radang pada telinga tengah yang dapat berpengaruh pada penyembuhan mukosa telinga tengah, sirkulasi lokal, dan perbaikan tekanan telinga tengah. Pemeriksaan fungsi tuba Eustachius dengan menilai transpor mukosilia tuba merupakan salah satu pemeriksaan yang dapat dilakukan pada perforasi gendang telinga. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk menilai fungsi pengeluaran sekret tuba Eustachius diantaranya dengan menggunakan *methylene blue* (MB).⁴

N-asetilsistein (NAC) merupakan varian dari asam amino L-sistein yang merupakan sumber dari golongan SH dan diubah dalam tubuh menjadi metabolit yang mampu menstimulasi sintesis *Gluthatione* (GSH), menginduksi detoksifikasi, dan bertindak secara langsung mengurangi radikal bebas. NAC telah digunakan secara klinis selama lebih dari 30 tahun dan bekerja secara primer sebagai mukolitik dan memiliki efektivitas tambahan sebagai pengurangan GSH atau stres oksidatif. NAC memiliki efek antioksidan baik secara langsung maupun tidak langsung melalui fungsinya sebagai prekursor antioksidan GSH. NAC dimetabolisme oleh tubuh dengan cepat menjadi sistein yang merupakan prekursor sintesis GSH intraseluler, sehingga kebutuhan GSH intraseluler dapat dipenuhi oleh NAC. NAC juga dapat menurunkan sekresi mukosa sehingga dapat memperbaiki transpor mukosilia serta menghambat pertumbuhan biofilm.²

Pengobatan OMSK sampai saat ini masih belum memuaskan. Penyebab OMSK yang multifaktorial, waktu penyembuhan yang lambat, dan tingkat komplikasi yang masih tinggi menjadi persoalan utama. Pada OMSK tidak hanya terjadi proses infeksi namun didapatkan sel-sel radang yang secara spontan melepaskan oksidan. Oksidan adalah radikal bebas yang memiliki kemampuan untuk menginduksi kerusakan pada sel epitel telinga tengah. Pengobatan yang saat ini tersedia belum dapat mengurangi atau menghambat oksidan ini.⁵

Data-data ini menyebabkan peneliti tertarik untuk meneliti efek pemberian NAC pada penderita dengan OMSK tanpa kolesteatoma. Peneliti mengharapkan dengan beberapa kelebihan dari NAC yang dapat menghambat pelepasan *Reactive Oxygen Species* (ROS), menghambat pertumbuhan biofilm dan sebagai mukolitik yang memudahkan pembersihan sekresi mukosa sehingga dapat memperbaiki transpor mukosilia tuba Eustachius pada OMSK. Salah satu cara untuk menilai pemberian NAC tersebut adalah dengan menilai fungsi transpor mukosilia tuba Eustachius dengan menggunakan tetes siprofloksasin dan MB.

METODE

Penelitian yang dilakukan adalah penelitian uji klinis dengan desain penelitian *non randomized double blind pre-post test control group* dengan pendekatan *cohort* untuk membandingkan transpor mukosilia tuba Eustachius pada penderita OMSK tanpa kolesteatoma pada kelompok kontrol dan kelompok pemberian NAC.

Penelitian dilakukan di poliklinik THT-KL RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Endoskopi telinga dan endoskopi hidung ostium tuba Eustachius dilakukan di ruang operasi lokal THT-KL RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Penelitian dilakukan sampai jumlah sampel yang diperlukan terpenuhi.

Populasi penelitian ini adalah semua penderita OMSK tanpa kolesteatoma yang berobat ke poliklinik THT-KL RSUD Dr. Saiful Anwar Malang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusif.

Kriteria inklusi kelompok kontrol dan pemberian NAC ialah penderita baru OMSK tanpa kolesteatoma yang berobat ke poliklinik THT-KL RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Penderita tidak mempunyai riwayat pemberian pengobatan antibiotik selama satu bulan terakhir, baik sistemik ataupun topikal. Usia penderita lebih dari 16 tahun dan bersedia menandatangani pernyataan untuk ikut serta dalam penelitian setelah mendapatkan penjelasan.

Kriteria eksklusif untuk kedua kelompok ialah penderita OMSK tanpa kolesteatoma dengan jaringan granulasi dan polip yang memenuhi rongga telinga tengah, massa di daerah nasofaring, tanda-tanda klinis rinitis alergi dan vasomotor. Penderita memiliki infeksi saluran pernapasan atas dan riwayat operasi telinga sebelumnya. Penderita memiliki tanda komplikasi intrakranial OMSK seperti vertigo, muntah, nyeri kepala. Penderita mempunyai riwayat palatoskhis, diabetes melitus, kontra indikasi endoskopi hidung (hipertensi berat dengan riwayat *stroke*), dan penderita yang tidak dapat menyelesaikan penelitian.

Penderita OMSK tanpa kolesteatoma yang berobat ke klinik THT-KL RSUD Dr. Saiful Anwar Malang memenuhi kriteria inklusi akan dilanjutkan dengan tes transpor mukosilia. Cara penilaian transpor mukosilia secara subjektif dengan tetes telinga siprofloksasin yaitu penderita duduk tegak dengan posisi kepala dimiringkan ke arah kontralateral ($\pm 45^\circ$) dari telinga, kemudian diteteskan siprofloksasin sebanyak 0,1 ml ke dalam rongga telinga tengah dengan *disposable syringe* yang tidak traumatik. Waktu yang dibutuhkan oleh penderita untuk merasakan pahit di faring akan dicatat dengan *stopwatch* dalam hitungan menit

dan detik. Waktu tersebut akan digunakan sebagai acuan dalam endoskopi hidung (t1). Cara penilaian transpor mukosilia secara obyektif dengan MB yaitu penderita duduk tegak dengan posisi kepala dimiringkan ke arah kontralateral ($\pm 45^\circ$) dari telinga ditetesi dengan MB sebanyak 0,1 ml ke dalam rongga telinga tengah dengan *disposable syringe* yang tidak traumatik. Penilaian warna biru di ostium tuba Eustachius dilakukan dengan endoskopi hidung mulai t1–5 menit. Waktu yang dibutuhkan mulai dari penetesan MB sampai warna biru muncul di ostium tuba Eustachius dicatat sebagai t2 dalam menit

dan detik dengan menggunakan *stopwatch*. (standar transpor mukosilia normal ± 10 menit). Penderita diberikan amplop berisi paket obat selama 7 hari beserta petunjuk pemakaian. Penderita diminta untuk datang kembali setelah 7 hari untuk menilai hasil pengobatan dengan melakukan penilaian transpor mukosilia ulang dengan prosedur yang sama. Pengelompokan data dilakukan setelah jumlah sampel terpenuhi menjadi kelompok pemberian NAC dan kelompok kontrol. Setelah itu dilakukan tabulasi dan analisa data.

HASIL

Tabel 1. Karakteristik umum subjek menurut usia, pendidikan, dan pekerjaan

Karakteristik umum	Pemberian NAC	Kontrol	Total	%
Usia (tahun)				
16 -20	0	0	0	0,00
21-30	2	3	5	20,83
31-40	3	4	7	29,17
41-50	3	4	7	29,17
51-60	3	2	5	20,83
Pendidikan				
SD	4	2	6	25,00
SMP	3	3	6	25,00
SMA	4	6	10	41,70
Sarjana	1	1	2	8,30
Pekerjaan				
Tidak bekerja	5	10	15	62,50
Karyawan pabrik	3	1	4	16,65
Guru	1	0	1	4,17
Katering	1	0	1	4,17
Petani	0	1	1	4,17
Karyawan				
BUMN	0	1	1	4,17
Mahasiswa	1	0	1	4,17
Total	12	12	24	100,00

Mayoritas usia penderita adalah 31-40 tahun dan 41-50 tahun, yaitu sebanyak 7 penderita (29,17%). Sebagian besar penderita memiliki tingkat pendidikan hingga jenjang SMA (41,7%). Jenis pekerjaan terbanyak yang dimiliki penderita adalah tidak bekerja sebanyak 15 penderita (62,5%).

Beberapa gejala yang dialami oleh penderita OMSK tanpa kolesteatoma yaitu adanya keluhan telinga keluar cairan, gangguan pendengaran, tinitus ataupun otalgia. Sebagian besar penderita mengalami keluhan telinga keluar cairan lebih dari 5 tahun yaitu sebanyak 16 penderita (66,7%), sedangkan

4 penderita (16,67%) memiliki keluhan 1–5 tahun dan <1 tahun. Sebanyak 19 penderita (79,5%) mengalami gangguan pendengaran, 10 penderita (41,7%) mengalami tinitus, 1 penderita (4,17%) mengalami nyeri telinga.

Pada pemeriksaan telinga didapatkan 2 jenis perforasi telinga yaitu perforasi sentral sebanyak 18 penderita (75%) dan perforasi subtotal sebanyak 6 penderita (25%). Pada pemeriksaan didapatkan gambaran sekret, hiperemia dan edema di daerah liang

telinga luar dan rongga telinga tengah. Pada tabel 2, sekret didapatkan pada semua penderita sebelum mendapatkan pengobatan. Hiperemia dan edema mukosa telinga tengah didapatkan pada 4 penderita (16,65%) sebelum mendapatkan terapi dengan rincian 2 penderita pada kelompok pemberian NAC dan 2 penderita pada kelompok kontrol.

Tabel 2. Karakteristik klinis menurut lama dan jenis keluhan

	Pemberian NAC	Kontrol	Total	%
Lama keluar cairan				
< 1 tahun	1	3	4	16,67
1-5 tahun	3	1	4	16,67
>5 tahun	8	8	16	66,66
Gangguan pendengaran				
+	11	8	19	79,15
-	1	4	5	20,85
Tinitus				
+	5	5	10	41,70
-	7	7	14	58,30
Otalgia				
+	1	0	1	4,17
-	13	10	23	95,83
Jenis perforasi				
Sentral	9	9	18	75,00
Subtotal	3	3	6	25,00
Total	0	0	0	0,00
Sekret				
+	12	12	24	100,00
-	0	0	0	0,00
Hiperemia mukosa telinga tengah				
+	2	2	4	16,65
-	10	10	20	83,35
Edema mukosa telinga tengah				
+	2	2	4	16,65
-	10	10	20	83,35
Total	12	12	24	100

Rasa pahit dirasakan pada 9 penderita (37,5%) dengan 6 orang pada kelompok pemberian NAC dan 3 orang pada kelompok kontrol. Warna biru dari MB hanya terlihat

pada 7 penderita (29,19%), 4 orang pada kelompok pemberian NAC dan 3 orang penderita pada kelompok kontrol (tabel 3).

Tabel 3. Penilaian transpor mukosilia sebelum terapi

	Pemberian NAC	Kontrol	Total	%
Rasa pahit +	6	3	9	37,50
Rasa pahit -	6	9	15	62,50
<i>Methylene blue</i> +	4	3	7	29,19
<i>Methylene blue</i> -	8	9	17	71,81
Total	12	12	24	100,00

Penilaian hasil terapi dengan tetes siprofloksasin

Jumlah subjek penelitian yang melaporkan adanya rasa pahit dalam waktu 30 menit setelah diteteskan siprofloksasin pada telinga sebanyak 11 penderita dari 24 subjek penelitian. Satu penderita (4,2%) melaporkan rasa pahit sebelum terapi saja dan satu penderita (4,2%) melaporkan rasa pahit setelah terapi saja, sedangkan 9 penderita (37,5%) dapat melaporkan rasa pahit pada dua kali pengukuran sebelum dan sesudah pengobatan (tabel 4).

Terdapat penurunan lama waktu transpor mukosilia sesudah terapi, baik pada kelompok dengan pemberian NAC maupun kelompok kontrol. Namun, hasil uji statistik menunjukkan bahwa penurunan waktu transpor pada kelompok NAC dan kelompok kontrol tidak didapatkan perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$). Selisih lama waktu transpor mukosilia pada kelompok NAC lebih besar daripada kelompok kontrol. Walaupun demikian, hasil uji beda menggunakan *independent sample t-test* menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna selisih lama waktu transpor pada dua kelompok yang diteliti.

Tabel 4. Hasil penilaian lama waktu transpor mukosilia dengan siprofloksasin

Kelompok	N	Rerata lama waktu transpor mukosilia (detik)		Rerata selisih lama waktu transpor mukosilia (detik)
		Sebelum terapi	Setelah terapi	
NAC	6	683,00 ($\pm 618,50$)	279,83 ($\pm 266,73$)	-403,17 ($\pm 430,27$)
Kontrol	3	538,33 ($\pm 555,66$)	225,00 ($\pm 182,76$)	-313,33 ($\pm 436,67$)

Penilaian hasil terapi dengan MB menggunakan endoskop hidung

Pengukuran waktu transpor mukosilia menggunakan MB memberikan hasil tidak jauh berbeda dengan pemeriksaan menggunakan siprofloksasin. Hanya 7 penderita (29,19%) dari 24 subjek penelitian yang dapat dinilai waktu transpor mukosilianya dengan menggunakan MB.

Pada kelompok pemberian NAC didapatkan peningkatan lama waktu transpor mukosilia pada saat setelah pengobatan dibandingkan sebelum pengobatan, sedangkan pada kelompok kontrol sebaliknya, didapatkan penurunan waktu transpor. Hasil uji statistik menunjukkan bahwa tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara lama waktu transpor mukosilia sebelum dan sesudah

pengobatan ($p>0,05$), baik pada kelompok pemberian NAC maupun kelompok kontrol.

Selisih lama waktu transpor mukosilia pada kelompok pemberian NAC lebih besar

daripada kelompok kontrol, tetapi secara statistik tidak didapatkan perbedaan yang bermakna ($p>0,05$).

Tabel 5. Hasil penilaian lama waktu transpor mukosilia dengan MB menggunakan endoskop hidung

Kelompok	N	Rerata lama waktu transpor mukosilia (detik)		Rerata selisih lama waktu transpor mukosilia (detik)
		Sebelum terapi	Setelah terapi	
NAC	4	118,50 ($\pm 156,30$)	244,25 ($\pm 277,39$)	125,75 ($\pm 285,63$)
Kontrol	3	100,67 ($\pm 103,35$)	38,33 ($\pm 25,42$)	-62,33 ($\pm 92,09$)

DISKUSI

Kelompok usia terbanyak ialah pada usia 31-40 tahun dan 41-50 tahun yaitu sebanyak 7 penderita (29,19%). Menurut penelitian yang ditulis oleh Adoga et al,⁶ OMSK sering dialami oleh anak dibawah 5 tahun sebesar 79,5% namun dapat juga dialami oleh penderita dewasa. Pada penelitian yang dilakukan oleh Hadiningsih dkk,⁷ sampel terbanyak didapatkan pada usia 14 - 25 tahun sebesar 48,4%.

Distribusi pendidikan penderita paling banyak adalah SMA sebanyak 10 penderita (41,7%). Sebanyak 15 penderita (62,5%) tidak bekerja. Pada penelitian yang dilakukan oleh Adoga et al,⁶ sebanyak 16,2% adalah pekerja kasar dan 14,9% tidak bekerja.

Pengeluaran sekret dari telinga tengah dilakukan oleh sistem transpor mukosilia yang terletak di bagian kartilago dari tuba Eustachius. Sade yang dikutip oleh Chao et al,⁸ melaporkan bahwa duapertiga anterior dari tuba Eustachius memiliki aktivitas transpor mukosilia yang paling aktif.

Gangguan fungsi tuba Eustachius merupakan salah satu faktor patogenesis timbulnya OMSK. Tes fungsi tuba tidak secara rutin dilakukan karena cukup sulit untuk dikerjakan. Pada penelitian ini digunakan pemeriksaan fungsi transpor mukosilia

dengan menggunakan tetes siprofloksasin dan MB. Tetes siprofloksasin digunakan karena OMSK tidak memiliki efek pada saraf glosofaringeus. Saraf glosofaringeus sensitif terhadap rasa pahit sehingga lebih mudah diidentifikasi oleh penderita. MB digunakan karena memiliki warna biru yang dapat dilihat dengan mudah di nasofaring sehingga mudah dievaluasi.

Hasil penelitian menunjukkan tidak semua subjek penelitian merasakan rasa pahit ataupun terdeteksi warna biru pada nasofaring. Rasa pahit hanya dirasakan pada 9 penderita (37,5%) dan warna biru hanya terlihat pada 7 penderita (29,19%). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Reddy et al,⁹ rasa pahit dari siprofloksasin tidak mencapai nasofaring dapat disebabkan oleh kerusakan dari silia akibat infeksi yang berulang dan lama.

Pada penelitian ini didapatkan penderita yang merasa pahit lebih banyak dibandingkan pada penderita yang terdeteksi warna biru pada nasofaring. Hal ini diduga karena tetes siprofloksasin lebih encer dibandingkan dengan MB. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Bluestone¹⁰ apabila jumlah cairan yang melewati tuba Eustachius sedikit dan encer maka cairan tersebut akan dikeluarkan dari telinga tengah oleh aktivitas sistem transpor mukosilia. Jika jumlah cairan

yang melewati tuba Eustachius banyak dan encer, cairan tersebut akan dikeluarkan dari telinga tengah oleh aktivitas otot, sedangkan bila cairan yang melewati tuba Eustachius pekat akan dikeluarkan dari telinga tengah oleh aktivitas sistem transpor mukosilia dan aktivitas otot.

Tetes siprofloksasin dan MB memiliki berat molekul yang berbeda. Siprofloksasin memiliki bentuk bubuk kristal berwarna kuning dengan rumus kimia $C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$ dan berat molekul 385,8 gr/mol sedangkan MB memiliki bentuk bubuk berwarna hijau dengan rumus kimia $C_{16}H_{18}ClN_3S$ dan berat molekul 319,86 gr/mol. Pada penelitian ini digunakan tetes siprofloksasin 0,3% sehingga untuk dapat memiliki daya larut yang sama MB seharusnya diencerkan sampai konsentrasi 0,3%. Larutan MB yang pekat akan lebih lambat dan lebih sulit dialirkan oleh transpor mukosilia tuba Eustachius. Hal ini menimbulkan perbedaan hasil dari penilaian transpor mukosilia menggunakan kedua zat tersebut.

Subjek penelitian ini mengalami sumbatan pada tuba Eustachius sebesar 62,5% jika dinilai dengan siprofloksasin dan 70,81% jika dinilai dengan MB. Hasil penelitian Bhatta et al,⁴ menunjukkan adanya sumbatan pada tuba Eustachius sebesar 50% pada 38 subjek penelitian. Penelitian tersebut sesuai dengan Yuceturk et al yang dikutip oleh Stenqvist et al¹¹ menilai adanya sumbatan pada 71,7% penderita dengan OMSK. Berlawanan dengan penelitian yang dilakukan Prasad et al yang dikutip oleh Stenqvist et al,¹¹ dimana sumbatan tuba Eustachius hanya ditemukan sebesar 32%.

Peradangan pada pars osseus tuba Eustachius yang menimbulkan sumbatan akan menyulitkan cairan melewati pars kartilago, di bagian tersebut didapatkan aktivitas paling aktif dari transpor mukosilia serta aktivitas otot. Proses radang yang terjadi di dalam mukosa rongga telinga tengah juga menyebabkan proses radang di dalam mukosa

tuba Eustachius. Hal ini karena mukosa tuba Eustachius dan rongga telinga tengah secara embriologi merupakan sama-sama berasal dari endoderm. Proses radang ini merupakan salah satu penyebab obstruksi fungsional pada tuba Eustachius yang memengaruhi aktivitas silia dalam menggerakkan *mucous blanket* ke muara tuba Eustachius. Pergerakan *mucous blanket* merupakan salah satu bagian terpenting dalam transpor mukosilia. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Bluestone¹⁰ untuk menilai fungsi tuba Eustachius dengan menggunakan kontras. Menurut penelitian Bluestone¹⁰ ada beberapa hal yang dapat menimbulkan sumbatan pada tuba Eustachius di antaranya adalah hipertrofi adenoid, celah palatum, dan OMSK. Penyebab lain dari timbulnya sumbatan mekanik pada tuba Eustachius adalah adanya kolesteatoma ataupun tumor pada tuba Eustachius.^{8,12}

Lamanya keluhan otore menunjukkan lamanya penyakit berlangsung. Pada tabel 2 didapatkan keluhan otore terbanyak pada penderita dengan keluhan >5 tahun. Selama rentang waktu tersebut terjadi proses inflamasi yang melepaskan berbagai mediator inflamasi. Pada tabel 2 didapatkan adanya sekret, hiperemia, dan edema dari mukosa telinga tengah yang menunjukkan adanya tanda-tanda inflamasi. Sitokin proinflamasi $TNF-\alpha$, $IL1-\beta$, dan $IL-8$ memegang peran penting dalam produksi mukus dengan meningkatkan MUC5AC dan MUC5B oleh sel-sel goblet telinga tengah. Keadaan ini menyebabkan disfungsi mukosiliar pada telinga tengah, sehingga terjadi penumpukan mukus di telinga tengah dan menurunkan transpor mukosilia pada tuba Eustachius. Penelitian yang dilakukan oleh Wright dan Meyerhoff,¹³ mendapatkan obstruksi yang lama di telinga tengah akibat infeksi mengakibatkan perubahan yang menetap pada mukosa dan tulang di telinga tengah.

Pada penelitian ini didapati penurunan lama waktu transpor mukosilia sesudah terapi, baik pada kelompok pemberian NAC maupun

kelompok kontrol dengan menggunakan tetes siprofloksasin. Pengobatan yang diberikan pada penderita OMSK tanpa kolesteatoma dapat mengontrol sekaligus mengatasi proses infeksi, mengurangi proses radang yang dapat menyebabkan obstruksi fungsional pada tuba Eustachius, dan memperbaiki keadaan mukosa tuba telinga tengah. Setelah diberikan pengobatan konservatif pada penderita OMSK tanpa kolesteatoma diharapkan waktu transpor mukosilia akan menjadi lebih singkat.¹⁴

NAC memiliki sifat antioksidan langsung dan tidak langsung. Gugus tiol (SH) bebas mampu berinteraksi langsung dengan bagian elektrofilik dari *Reactive Oxygen Species* (ROS). Interaksi ini menjadikan ROS membentuk formasi antara NAC-tiol dengan NAC-disulfida sebagai produk akhir utama. Efek antioksidan tak langsung dari pemberian NAC adalah perannya sebagai prekursor glutation. Glutation secara langsung mendetoksifikasi spesies reaktif melalui proses konjugasi dan/atau reduksi. NAC memediasi aktivitas signal reduksi-oksidasi (redoks) sel dan jalur transkripsi seperti NF- κ B yang mengatur berbagai mediator proinflamasi. 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 ICAM-1, VCAM-1, Eselectin), mediator inflamasi, faktor pertumbuhan, imunoreseptor dan protoonkogen. Pemberian NAC menurunkan aktivitas NF- κ B membentuk mediator inflamasi dan cenderung menormalkan komposisi sel dan meningkatkan konsentrasi limfosit. Pemberian NAC meningkatkan aktivitas fagositik makrofag alveolar dan sekresi leukotrien B4. Penanda aktivitas inflamasi *Eosinofilik Cationik Protein* (ECP), laktoferin dan antikomotripsin juga menurun setelah pemberian NAC, sehingga transpor mukosilia sesudah terapi mengalami perbaikan dengan waktu menjadi lebih singkat dibandingkan sebelum terapi.¹⁵

Selisih lama waktu transpor mukosilia pada kelompok NAC lebih besar daripada kelompok kontrol. Walaupun demikian, hasil uji beda menggunakan *independent sample t-test* menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan selisih lama waktu transpor pada dua kelompok yang diteliti.¹⁴ Peneliti berharap dengan beberapa kelebihan tersebut, NAC dapat memperbaiki transpor mukosilia tuba Eustachius lebih baik dibandingkan terapi konvensional dengan antibiotik saja.

NAC memiliki suatu gugus tiol (SH) yang memecah ikatan disulfida. Tiol berikatan dengan mukoprotein dan bertanggung jawab terhadap aktivitas mukolitik sehingga mengalami depolimerisasi. Penelitian *in vitro* didapatkan bahwa pemberian NAC menurunkan viskositas sehingga diduga dapat memperbaiki transpor mukosilia pada OMSK.¹⁴

NAC dapat menurunkan adhesi bakteri terhadap sel epitelial. Zhao et al yang dikutip oleh Varela et al,¹⁴ menemukan bahwa NAC memiliki sifat antibakteri dan dapat merusak biofilm yang dibuat oleh *Pseudomonas aeruginosa*. Endotoksin atau biofilm dari bakteri serta enzim proteolitik yang dihasilkan oleh neutrofil yang timbul pada OMSK diduga dapat menurunkan aktivitas silia dan frekuensi gerak silia sehingga penambahan NAC mampu meningkatkan aktivitas dan gerak silia sehingga transpor mukosilia menjadi lebih cepat.

Hasil tes transpor mukosilia dengan tetes siprofloksasin berbeda dengan tes MB. Hasil tes MB pada kelompok pemberian NAC menunjukkan peningkatan waktu transpor mukosilia setelah pengobatan dibandingkan sebelum pengobatan. Sebaliknya pada kelompok kontrol, didapatkan penurunan waktu transpor mukosilia. Pada penderita yang mengalami peningkatan waktu transpor mukosilia setelah terapi, didapatkan sekret yang banyak sebelum pengobatan dan sekret jauh berkurang setelah terapi. Menurut Reddy et al,⁹ pada sekret yang banyak didapatkan

tanda-tanda inflamasi yang akan membawa isi dari telinga tengah seperti sekret dan zat pewarna MB, namun apabila tanda-tanda inflamasi berkurang atau menghilang maka transpor mukosilia akan lebih lama dibandingkan pada saat sekret meningkat. Pada infeksi telinga tengah didapatkan peningkatan jumlah dan pembesaran sel goblet pada telinga tengah, sumbatan pada tuba Eustachius serta gangguan ventilasi di telinga tengah. Selain itu mungkin pada penderita ini didapatkan obstruksi yang timbul karena fibrosis sehingga lumen tuba Eustachius menyempit dan menimbulkan perubahan pada pergerakan silia menjadi tidak beraturan. Hal tersebut menyulitkan silia untuk mentranspor zat penilai ke arah nasofaring. NAC memiliki kemampuan sebagai antiinflamasi yang kompleks dan berkaitan dengan aktivitas antioksidan menstabilkan keseimbangan redoks. Namun pemberian NAC tidak dapat mengatasi obstruksi yang disebabkan oleh fibrosis, sehingga transpor mukosilia setelah pemberian NAC pada penderita tersebut tidak mengalami perbaikan. OMSK dapat menimbulkan perubahan yang menetap pada mukosa dan tulang telinga tengah. Hasil tes MB pada satu penderita meningkat dengan selisih yang besar yaitu 542 detik. Apabila penderita tersebut tidak diperhitungkan maka didapatkan penurunan waktu transpor mukosilia pada kelompok pemberian NAC.

Subjek penelitian yang melaporkan adanya rasa pahit dalam waktu 30 menit setelah diteteskan siprofloksasin sebanyak 11 penderita dari 24 subjek penelitian. Satu penderita (4,2%) melaporkan rasa pahit hanya sebelum terapi dan satu penderita yang lain (4,2%) melaporkan rasa pahit hanya setelah terapi. Kedua penderita tersebut merupakan kelompok kontrol yang hanya mendapatkan terapi siprofloksasin oral. Pada penderita yang merasa pahit hanya sebelum mendapat terapi juga mengalami penurunan waktu transpor mukosilia yang dinilai dengan MB. Pada penderita ini didapatkan sekret yang jauh berkurang, sehingga didapatkan transpor

mukosilia yang lebih lama seperti yang telah dijelaskan pada paragraf sebelumnya.

Pada satu penderita lain didapatkan rasa pahit hanya setelah terapi. Hal ini diduga didapatkan perbaikan akibat pemberian terapi. NAC memiliki beberapa kelebihan sehingga dapat memperbaiki transpor mukosilia. Pada kasus penderita ini diduga perbaikan transpor mukosilia masih dalam tahap awal, sehingga dibutuhkan penggunaan NAC lebih lama dari waktu yang ditentukan pada penelitian ini. Saat ini belum ada standar baku pemberian NAC baik dosis maupun lama penggunaan sehingga dibutuhkan penelitian lebih lanjut tentang pemberian dosis dan lama penggunaan yang tepat dan mampu memberikan efek yang optimal.

Waktu transpor mukosilia tuba Eustachius penderita OMSK tanpa kolesteatoma yang dinilai dengan tetes telinga siprofloksasin setelah diberikan pengobatan lebih cepat dibandingkan sebelum pengobatan pada kedua kelompok. Pada penilaian dengan MB pada kelompok NAC setelah diberikan pengobatan lebih lambat dibandingkan sebelum pengobatan, sebaliknya pada kelompok kontrol, namun hasil uji statistik tidak didapatkan perbedaan yang bermakna.

Penurunan waktu transpor mukosilia tuba Eustachius penderita OMSK tanpa kolesteatoma yang dinilai dengan tetes telinga siprofloksasin setelah diberikan pengobatan antara kelompok pemberian NAC lebih besar dibandingkan dengan kelompok kontrol, sebaliknya penilaian dengan MB.

Pada penelitian ini subyek penelitian diberikan pengobatan NAC dengan dosis 3 x 200 mg selama satu minggu. Hasil yang didapatkan mungkin akan berbeda jika dosis ditingkatkan dan waktu pemberian NAC diperpanjang. Tidak dinilai adanya faktor obstruksi tuba, yang mungkin disebabkan oleh radang kronis (fibrosis) yang belum dapat diatasi dengan pemberian NAC dengan dosis dan waktu penggunaan tersebut di atas.

Pada penelitian ini secara subyektif didapatkan perbaikan waktu transport mukosilia dengan pemberian NAC namun secara statistik tidak signifikan. NAC dapat dipertimbangkan sebagai terapi tambahan pada OMSK.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lin YS, Lin LC, Lee FP, Lee KJ. The prevalence of chronic otitis media and its complication rates in teenagers and adult patients. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009; 140(2):165-70.
2. Verhoeff M, Veen EL, Rovers MM, Sanders EA, Schilder AG. Chronic suppurative otitis media: A review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006; 70(1):1-12.
3. Testa B, Testa D, Mosolella M, D'Errico G, Tricarico D, Motta G. Management of chronic otitis media with effusion : the role of glutathione molse. *Laryngoscope.* 2001;111(8):1486-9.
4. Bhatta R, Guragain R, Bhusal CL. Evaluation of mucocilliary function of Eustachian tube in children with chronic otitis media mucosal type. *Nepalese Journal of ENT Head and Neck Surgery.* 2011; 2(1)1-3.
5. Varshney J, Varshney H, Das AK, Biswas S, Ghosh SK. Relationship between Eustachian tube function and location of the perforation in chronic otitis media. *Indian Journal of Otology.* 2015; 21(1):51-6.
6. Adoga A, Nimkur T, Silas O. Chronic suppurative otitis media: Socio-economic implications in a tertiary hospital in northern Nigeria. *Pan African Medical Journal.* 2010; 4(3):1-8.
7. Hadiningsih C, Sedjawidada R, Kodrat L, Kadir A. Pengaruh pengobatan konservatif terhadap "*Mucociliar clearance*" tuba Eustachius penderita OMSK Benigna. *Oto Rhino Laryngologica Indonesiana.* 2010;1-12.
8. Chao WY, Chang SJ. Ultrastructure of Eustachian tube mucosa in chronic otitis media with cholesteatoma. *Am J Otolaryngol.* 1996;17(3): 161-6.
9. Reddy RR, Murthy AV, Pragadeeswaran K. Drainage function of Eustachian tube in suppurative otitis media. *National Journal of Otorhinolaryngology and Head & Neck Surgery.* 2013; 1(10):6-7.
10. Bluestone CD. Anatomy and physiology of the Eustachian tube system in: Bailey B, Johnson J, Newsland S, editors. *Head and Neck Surgery-Otolaryngology.* 4 ed. Lippincott williams and wilkins. 2006; p. 1254-1264.
11. Stenqvist M, Anniko M, Andersen HR. Middle ear mucosa changes following exposure to *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin A. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1999; 256(10):484-90.
12. Goroulu O, Ozelci M, Ozdemir S, Yasar M, Oloun MK, Arikan OK. The role of allergy in the pathogenesis of chronic suppurative otitis media. *Journal of International Advanced Otology.* 2012; 8(2):276-281.
13. Wright CG, Meyerhoff WL. Pathology of otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 1994; 163 :24-6.
14. Varela HV, Liesa RF, López JR, Collado JIA. Evolution of the tubotympanal mucociliary system activity evaluated with scintigraphy, after ventilation tube insertion in adults with chronic otitis media with effusion. *Acta Otorrinolaringologica.* 2010;61(3):173-179.
15. Prawiro AR, Antariksa B. Peranan N-Asetilsistein pada penyakit paru obstruktif kronis. *Jurnal Kedokteran Indonesia.* 2015; 4:8-14.