

Patofisiologi Otitis Media Efusi (OME) Pada Pasien Dengan Refluks Laringofaringeal (LPR)

Aurora Rahyu Pasya^{1*}, Tri Yunita Alicia², Chanelia Dirgatni Liow³, Alvin Rinaldo⁴, Yonatan Adinata⁵

¹Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara Jakarta, Indonesia; aurora28rp@gmail.com

²Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara Jakarta, Indonesia; t.yunitaalicia@gmail.com

³Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara Jakarta, Indonesia; chanelialiw5@gmail.com

⁴Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara Jakarta, Indonesia; alvinrinaldoalvin@gmail.com

⁵Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara Jakarta, Indonesia; yonatan.adinata55@gmail.com

*(Korespondensi e-mail: aurora28rp@gmail.com)

ABSTRAK

Otitis media dengan efusi (OME) adalah suatu kondisi di mana terdapat efusi non-purulen pada telinga tengah tanpa disertai perforasi membran timpani. Selama beberapa dekade terakhir, refluks gastroesofageal, yang kemudian dapat berkembang menjadi refluks laringofaringeal, telah diusulkan sebagai salah satu faktor etiologi yang penting untuk OME. Sebuah studi prevalensi pada tahun 2019 menyatakan kejadian OME ditemukan 4,5 kali lebih banyak pada kelompok pasien dengan LPR dibandingkan kelompok tanpa riwayat LPR. Mekanisme patofisiologis ini sering dipertanyakan dalam penelitian terdahulu, karena terdapat berbagai hipotesis yang dapat menjelaskan pengaruh LPR terhadap patogenesis OME. Tujuan: Penulis ingin memberikan referensi baru yang lebih akurat mengenai patofisiologi terjadinya otitis media efusi pada kasus refluks laringofaringeal berdasarkan referensi-referensi yang telah dibuat sebelumnya. Metode: Pencarian literatur dilakukan dengan menggunakan database seperti PubMed, Cochrane Library, dan Science Direct dengan kata kunci “patofisiologi”, “otitis media efusi”, “OME”, “refluks laringofaringeal” dan “LPR”. Kriteria inklusi dalam studi ini adalah semua studi yang membahas definisi, etiologi, epidemiologi dan mekanisme patofisiologi OME pada pasien dengan LPR. Literatur-literatur yang memenuhi kriteria inklusi dianalisis secara sistematis dan disajikan dalam bentuk artikel, tabel dan diagram yang sesuai untuk mempermudah pemahaman mengenai patofisiologi otitis media efusi pada kasus refluks laringofaringeal. Hasil: Mekanisme LPR dalam mengembangkan OME dapat dibagi menjadi beberapa kemungkinan sugestif: a) disfungsi tuba Eustachius karena LPR; b) stimulasi inflamasi di telinga tengah oleh *H. pylori*; dan c) aktivitas proteolitik pepsin di telinga tengah. Konten yang mengalami refluks dari gaster dapat mencapai tuba Eustachius dan menyebabkan obstruksi tuba secara langsung atau menyebabkan inflamasi, adhesi, dan kolaps pada saluran tersebut sehingga memfasilitasi mikroorganisme untuk mengembangkan OME. Di sisi lain, konten refluks yang mengandung bakteri *H. pylori* dan pepsin juga berperan dalam memicu respon inflamasi yang menyebabkan OME. Kesimpulan: Mekanisme yang paling mungkin menjelaskan patogenesis otitis media efusi (OME) pada kasus refluks laringofaringeal (LPR) terbagi dalam tiga proses patofisiologi utama sebagaimana telah dijelaskan sebelumnya. Pembahasan lebih lanjut mengenai upaya eradikasi *H. pylori* dan modifikasi gaya hidup yang bersifat preventif untuk LPR perlu dilakukan.

Kata kunci: Patofisiologi, Otitis Media Efusi, OME, Refluks Laringofaringeal, LPR

Abstract

Otitis media with effusion (OME) is a condition in which there is a non-purulent effusion in the middle ear without perforation of the tympanic membrane. Over the last few decades, gastroesophageal reflux, which can then develop into laryngopharyngeal reflux, has been proposed as one of the important

*etiologic factors for OME. A prevalence study in 2019 stated that the incidence of OME was found to be 4.5 times more in the group of patients with LPR than in the group without a history of LPR. This pathophysiological mechanism has often been questioned in previous studies because various hypotheses can explain the effect of LPR on the pathogenesis of OME. Objective: The author wants to provide a new, more accurate reference regarding the pathophysiology of otitis media with effusion in cases of laryngopharyngeal reflux based on previous references. Methods: A literature search was performed using databases such as PubMed, Cochrane Library, and Science Direct with the keywords "pathophysiology", "otitis media with effusion", "OME", "laryngopharyngeal reflux" and "LPR". The inclusion criteria in this study were all a study discussing the definition, etiology, epidemiology, and pathophysiological mechanisms of OME in patients with LPR. Literature that met the inclusion criteria was analyzed systematically and presented in appropriate articles, tables, and diagrams to facilitate an understanding of the pathophysiology of otitis media with effusion in cases of laryngopharyngeal reflux. Results: The mechanism of LPR in developing OME can be divided into several suggestive possibilities: a) Eustachian tube dysfunction due to LPR; b) stimulation of inflammation in the middle ear by *H. pylori*; and c) proteolytic activity of pepsin in the middle ear. gastric can reach the Eustachian tube and cause direct tubal obstruction a tau causes inflammation, adhesions, and collapse of the duct thereby facilitating microorganisms to develop OME. On the other hand, reflux content containing *H. pylori* bacteria and pepsin also plays a role in triggering the inflammatory response that causes OME. Conclusion: The mechanism that most likely explains the pathogenesis of otitis media with effusion (OME) in cases of laryngopharyngeal reflux (LPR) is divided into three main pathophysiological processes as previously described. Further discussion regarding efforts to eradicate *H. pylori* and lifestyle modifications that are preventive for LPR needs to be done.*

Keywords: *pathophysiology, otitis media with effusion, OME, laryngopharyngeal reflux, LPR*

PENDAHULUAN

Otitis media dengan efusi (OME) adalah suatu kondisi di mana terdapat efusi non-purulen pada telinga tengah tanpa disertai perforasi membran timpani. Berbeda dengan otitis media akut (OMA), OME tidak disertai tanda peradangan akut pada telinga seperti otalgia atau demam. OME merupakan diagnosis paling umum kedua yang ditegakkan pada pasien anak, setelah selesma (Boronat-Echeverría et al., 2016). Kondisi ini harus mendapat perhatian khusus karena dapat dapat merusak mukosa telinga tengah secara permanen dan menyebabkan gangguan pendengaran. Pada orang dewasa, OME kurang lazim, tetapi masih menyebabkan morbiditas yang cukup besar (Du et al., 2020). OME merupakan penyakit inflamasi kronis dengan etiologi multifaktorial, termasuk infeksi virus dan bakteri pada sistem pernapasan bagian atas, defisiensi aktivitas mukosiliar telinga tengah, alergi, dan disfungsi tuba Eustachius (Emmett et al., 2018). Selama beberapa dekade terakhir, refluks gastroesofageal, yang kemudian dapat berkembang menjadi refluks laringofaringeal, telah diusulkan sebagai salah satu faktor etiologi yang penting untuk OME (Ghadersohi et al., 2017).

Refluks gastroesofageal (GER) didefinisikan sebagai kondisi di mana isi gaster mengalami refluks ke esofagus tanpa disertai gejala muntah. Jika refluks ini telah mencapai ketinggian otot sfingter esofagus bagian atas, maka disebut sebagai refluks laringofaringeal atau laryngopharyngeal reflux (LPR) (Hidaka et al., 2022). GER dan LPR memiliki pola refluks yang berbeda. LPR biasanya terjadi pada siang hari dalam posisi tegak sedangkan GER lebih sering terjadi pada posisi terlentang pada malam hari atau saat tidur. Selama tahun pertama kehidupan, refluks gastroesofageal dapat ditemukan secara fisiologis pada bayi baru lahir; namun kondisi ini dianggap patologis jika persisten sampai rentang waktu setelah itu. Asam yang terkandung dalam cairan dari gaster dapat menyebabkan perubahan patologis sekunder pada epitel saluran pernapasan bagian atas, di mana LPR sendiri juga merupakan penyebab dari

laringitis kronis, granuloma kontak laring, stenosis laring, kejang laring paroksismal, dan batuk kronis (Hooi et al., 2017).

Sebuah studi prevalensi yang dilakukan oleh Karyanta et al. pada pasien di RSUP dr. Sardjito, Yogyakarta pada tahun 2019 menyatakan rasio OME pada kelompok dengan LPR dibandingkan dengan kelompok non-LPR adalah 4,5:1, artinya, kejadian OME ditemukan 4,5 kali lebih banyak pada kelompok pasien dengan LPR (Karyanta et al., 2019). Mendukung hasil tersebut, studi kohort berbasis populasi pada tahun 2021 mengungkapkan hubungan risiko yang cukup signifikan antara LPR dengan OME, di mana orang dewasa yang memiliki riwayat refluks gastroesofageal dan/atau laringofaringeal memiliki risiko 1,84 kali lebih tinggi lebih tinggi untuk menderita OME dibandingkan dengan kelompok kontrol (Kowalik & Krzeski, 2017).

Mekanisme patofisiologis ini sering dipertanyakan dalam penelitian terdahulu, karena terdapat berbagai hipotesis yang dapat menjelaskan pengaruh LPR terhadap patogenesis OME. Sebuah studi yang dilakukan pada hewan coba menunjukkan bahwa LPR berperan menyebabkan disfungsi tuba Eustachius. Lebih lanjut, teori ini menjelaskan mengapa OME umum ditemukan pada pasien anak, yakni terkait kondisi tuba Eustachius yang belum matur dan memiliki sudut yang lebih lebar pada anak-anak. Oleh karena itu, isi gaster dapat lebih mudah mencapai telinga tengah dan memicu proses inflamasi (Jerome R Lechien, Akst, et al., 2019). Mengingat bahwa sebagian besar kasus ulkus peptikum disebabkan oleh infeksi bakteri *H. pylori*, bakteri tersebut juga dapat meningkatkan perkembangan refluks gastroesofageal dengan menginduksi keasaman esofagus. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) adalah bakteri mikroaerofilik gram negatif yang menginfeksi lapisan epitelium gaster. Ditinjau dari sisi epidemiologi, infeksi *H. pylori* merupakan salah satu bentuk infeksi kronis yang ditemukan dalam jumlah signifikan, yakni meliputi lebih dari separuh populasi global. Berdasarkan perkiraan prevalensi regional, ada sekitar 4,4 miliar orang dengan infeksi *H. pylori* di seluruh dunia pada tahun 2015 (Jerome R Lechien, Saussez, et al., 2020). Dalam beberapa tahun terakhir, *H. pylori* juga telah ditemukan di jaringan adenoid, jaringan polip hidung, serta cairan telinga tengah (Lei et al., 2021). Selain itu, patogenesis LPR tidak dapat dilepaskan dari peran enzim pepsin. Pepsin adalah bentuk aktif dari pepsinogen, enzim peptidase yang disekresikan oleh sel chief gaster. Pepsin berperan dalam mencerna protein melalui proses hidrolisis ikatan peptida. Saat terjadi refluks isi gaster, pepsin ikut mengalir keluar bersama isi gaster lainnya dan merusak membran mukosa dari struktur saluran yang berkontak dengannya sehingga pada akhirnya menimbulkan inflamasi (Nemade et al., 2018).

Penelitian terdahulu telah melakukan tinjauan mengenai berbagai kemungkinan mekanisme LPR dalam mempengaruhi OME dan menetapkan hubungan kausal di antra keduanya. Namun, hubungan antara keberadaan *H. pylori*, kadar pepsinogen dan OME masih kerap kali dibahas secara terpisah. Oleh karena itu, kami ingin mengintegrasikan berbagai teori yang mendukung patogenesis OME pada kasus LPR dan menilai kualitas, kuantitas, dan konsistensi penelitian yang telah dipublikasikan mengenai aspek-aspek tersebut dan memberikan referensi terbaru mengenai patofisiologi terjadinya otitis media efusi pada kasus refluks laringofaringeal.

METODE

Tinjauan literatur ini mengambil sampel berupa studi ilmiah terkait yang diterbitkan dalam jangka waktu 10 (sepuluh) tahun terakhir. Pencarian literatur dilakukan dengan menggunakan database seperti PubMed, Cochrane Library, dan Science Direct dengan kata kunci “patofisiologi”, “otitis media efusi”, “OME”, “refluks laringofaringeal” dan “LPR”. Kriteria inklusi dalam studi ini adalah semua studi yang membahas definisi, etiologi,

epidemiologi dan mekanisme patofisiologi OME pada pasien dengan LPR. Studi yang tidak membahas tentang populasi dan sampel yang sesuai dieksklusikan (Salihefendic et al., 2017). Literatur-literatur yang memenuhi kriteria inklusi dianalisis secara sistematis dan hasil dari analisis tersebut dipresentasikan dalam bentuk artikel, tabel dan diagram yang sesuai untuk mempermudah pemahaman mengenai patofisiologi otitis media efusi pada kasus refluks laringofaringeal (Yeo et al., 2021).

HASIL

Otitis media dengan efusi (OME) merupakan suatu kondisi di mana terdapat cairan di telinga tengah, namun tidak disertai tanda infeksi akut. Bukti menunjukkan adanya proliferasi kelenjar mukosa dan sel goblet di epitel telinga tengah pasien dengan OME. Tingkat sekresi mukus lebih besar daripada yang dapat dibersihkan dengan aktivitas mukosiliar, dan cairan kaya musin kemudian mengisi rongga telinga tengah dan memberikan tekanan pada membran timpani. Tekanan ini mengganggu getaran membran timpani dan menurunkan proses konduksi suara di telinga, yang pada akhirnya mengakibatkan penurunan pendengaran pasien pada kisaran 15-50 dB (Erlangga, 2022).

OME dapat dikembangkan baik pada anak-anak maupun orang dewasa, namun etiologi OME pada kedua populasi ini berbeda. Posisi tuba Eustachius yang lebih mendatar pada anak menyebabkan OME lebih sering terjadi pada populasi dengan rentang usia lebih muda. Sebuah studi lain menyatakan posisi kepala anak pada usia ini juga dapat mempengaruhi perkembangan OME (Jenny et al., 2029). Berbagai faktor risiko lain yang berperan termasuk merokok pasif, konsumsi susu formula, riwayat pergi ke penitipan anak, dan riwayat atopi (Zernotti et al., 2017). Anak dengan anomali perkembangan seperti langit-langit mulut sumbing dan Sindrom Down juga cenderung lebih berisiko mengembangkan OME (Han & Lv, 2018). Di luar variasi anatomi ini, pasien dengan sindrom Down juga memiliki gangguan fungsi mukosiliar yang meningkatkan risiko berkembangnya OME (Abou Halfa et al., 2022). Meskipun kasus OME kurang umum ditemukan pada populasi orang dewasa, namun tetap menjadi penyebab morbiditas yang tidak dapat diabaikan. Sejumlah faktor risiko telah diidentifikasi seperti riwayat keganasan, penyakit sinonasal, penyakit refluks gastroesofageal dan/atau laringofaringeal, disfungsi tuba Eustachius, riwayat merokok, rujukan perawatan intensif, infeksi HIV/AIDS, dan gangguan autoimun (Restuti et al., 2022). Penurunan pendengaran merupakan keluhan paling umum pada kasus OME, meskipun tidak selalu ditemukan pada semua pasien. Tanda dan gejala yang mungkin dikeluhkan adalah kesulitan komunikasi, menarik diri, dan kurang perhatian dari pasien dan/atau keluarga serumah pasien. Gangguan bicara dan perkembangan bahasa dapat ditemukan dalam pemeriksaan. Gejala non-spesifik untuk OME seperti otalgia, telinga terasa penuh atau telinga berdenging dapat terjadi secara intermiten. Baik pada anak-anak atau orang dewasa, infeksi saluran pernapasan atas merupakan riwayat penyakit yang paling sering terkait dengan OME (Otteson, 2022). Selama pemeriksaan fisik, tanda-tanda OME meliputi kekeruhan membran timpani dan hilangnya refleksi cahaya (Mostafa Abd El-Moniem Ali et al., 2021).

Refluks laringofaringeal (LPR) dapat didefinisikan reaksi inflamasi pada membran mukosa faring, laring dan organ pernapasan terkait lainnya yang disebabkan oleh refluks isi gaster ke esofagus. Jika inflamasi ini berlangsung kronis, maka dapat menginduksi perubahan morfologi pada struktur tersebut. Iritasi saluran napas oleh isi gaster paling sering bermanifestasi sebagai gejala laring seperti batuk, suara serak, disfagia, globus dan sakit tenggorokan, tetapi bisa juga ada tanda-tanda infeksi hidung, sinus, dan paru-paru (Jerome R Lechien, Chiesa-Estomba, et al., 2020). Berdasarkan durasi perkembangan keluhan selama rentang waktu terapeutik dan non-terapeutik, LPR dapat dikategorikan menjadi akut dan kronis.

LPR yang terklasifikasi sebagai akut terdiri dari perkembangan LPR yang sporadis yang ditangani dengan baik dengan pengobatan yang memadai, sehingga tidak menampilkan gejala kronis. Pasien dengan gejala LPR kronis biasanya memiliki respon terapeutik yang buruk atau gejala berulang yang sering terjadi dari waktu ke waktu (>2 episode per tahun) yang membutuhkan percobaan terapi berulang. Dalam kedua definisi tersebut, LPR dapat didiagnosis dengan pengujian objektif atau pengobatan empiris (Jerome R Lechien, Mouawad, et al., 2019). Sebuah studi prevalensi pada tahun 2019 memperkirakan gejala LPR dapat ditemukan pada 5-30% individu berdasarkan variasi kebiasaan geografis, pola makan dan gaya hidup (J.R. Lechien et al., 2018).

Hubungan antara OME dan LPR telah didukung oleh beberapa studi yang sudah dilakukan selama beberapa dekade terakhir (Swain & Pradhan, 2019). Meskipun mekanisme LPR dalam mengembangkan OME belum diklarifikasi secara pasti, namun terdapat beberapa kemungkinan sugestif: a) disfungsi tuba Eustachius karena LPR; b) stimulasi inflamasi di telinga tengah oleh *H. pylori*; dan c) aktivitas proteolitik pepsin di telinga tengah. Menurut hasil penelitian, keluhan telinga yang paling dominan pada kasus LPR berturut-turut adalah rasa penuh di telinga (25%), gangguan pendengaran (21,43%), dan tinnitus (10,71%) (Schneider-Stickler, 2021).

OME akibat disfungsi tuba Eustachius pada LPR

Sebagaimana telah dibahas pada bagian sebelumnya, refluks laringofaringeal dapat menjadi penyebab dari disfungsi tuba Eustachius. Konten yang mengalami refluks dari gaster dapat mencapai tuba Eustachius dan menyebabkan obstruksi tuba secara langsung atau menyebabkan inflamasi, adhesi, dan kolaps pada saluran tersebut (Jenny et al., 2029). Obstruksi pada tuba Eustachius dalam waktu lama mengakibatkan akumulasi cairan pada rongga telinga tengah, sehingga memberikan kesempatan bagi mikroorganisme untuk mengkontaminasi cairan ini dan bermanifestasi sebagai otitis media. Brunworth et al. melakukan studi kontrol kasus yang membandingkan pH nasofaring antara pasien kontrol dan pasien dengan disfungsi tuba Eustachius menggunakan probe pH yang memungkinkan deteksi tingkat keasaman dalam lingkungan non-likuid. Hasil dari penelitian ini menyatakan disfungsi tuba eustachius dikaitkan dengan jumlah kejadian LPR yang lebih tinggi dan skor pH yang lebih rendah (Han & Lv, 2018). Beberapa studi juga menyelidiki efek LPR pada fungsi tuba Eustachius dengan menggunakan tikus coba. Tikus dalam kelompok intervensi menerima suntikan pepsin dan asam klorida, sedangkan tikus dalam kelompok kontrol menerima suntikan larutan garam fisiologis. Hasil pengukuran tekanan pembukaan dan penutupan pasif tuba Eustachius sebelum dan sesudah injeksi yang diukur pada kedua kelompok mengemukakan bahwa disfungsi tuba Eustachius berkembang pada kelompok intervensi (Ghadersohi et al., 2017).

Stimulasi inflamasi oleh Infeksi *H. pylori* dalam perkembangan OME pada LPR

Mekanisme lain yang dapat menjelaskan peran LPR dalam perkembangan OME adalah kolonisasi *H. pylori*, mikroorganisme gram negatif berbentuk spiral, katalase (+), oksidase (+), protease (+), dan urease (+) yang bergerak mikroaerofilik aktif. Bakteri ini tidak memiliki reservoir selain gaster manusia. *H. pylori* merupakan patogen utama yang menyebabkan gastritis dan penyakit ulkus peptikum yang ditransmisikan melalui jalur gastro-oralis. Prevalensi *H. pylori* bervariasi pada berbagai letak geografis, namun terutama terkait dengan kondisi ekonomi dan kesehatan setempat. Prevalensi infeksi *H. pylori* di negara berkembang dan negara maju berturut-turut mencapai angka 50,8% dan 34,7%. Ditinjau dari populasi, anak-anak rentan terhadap infeksi *H. pylori* dengan tingkat infeksi mencapai 32,6% dan biasanya dapat persisten seumur hidup (Jerome R Lechien, Mouawad, et al., 2019).

Otot sfingter esofagus bagian bawah (lower esophageal sphincter atau LES) adalah struktur penghalang penting untuk mencegah terjadinya refluks gastroesofagus yang dapat berujung pada refluks laringofaringeal. Paparan oksida nitrat dan amonium dapat menyebabkan relaksasi LES dan kedua senyawa nitrat ini meningkat dalam getah lambung pasien yang terinfeksi *H. pylori*. Namun, tidak memungkinkan bagi kedua senyawa nitrat dapat mencapai konsentrasi yang cukup untuk mempengaruhi sel otot kecil esofagus dan menurunkan tekanan LES. Kemungkinan besar peningkatan kadar gastrin serum pada gastritis *H. pylori* yang dominan antrum dapat meningkatkan tekanan LES. Pada sebuah studi yang meninjau frekuensi relaksasi sementara LES (mekanisme umum yang berperan dalam patogenesis refluks gastroesofagus), tidak ditemukan perbedaan frekuensi yang signifikan antara pasien yang terinfeksi *H. pylori* dan yang tidak terinfeksi.

Terdapat bukti ilmiah bahwa *H. pylori* dapat bermigrasi melalui jalur refluks isi gaster ke laringofaringeal hingga mencapai area timpanum dan telinga tengah dan memicu respon inflamasi. Studi lain menunjukkan bahwa tingkat pepsinogen dalam cairan telinga tengah anak-anak dengan OME lebih tinggi secara signifikan jika dibandingkan kadar pepsinogen dalam serum, dan tingkat pepsinogen dalam cairan berhubungan dengan tingkat deteksi *H. pylori* di telinga tengah. Fakta bahwa pepsinogen terutama berasal dari gaster, maka keberadaan *H. pylori* mungkin berhubungan dengan LPR (Swain & Pradhan, 2019).

Efek proteolitik pepsin terhadap patogenesis OME pada LPR

Keberadaan pepsinogen di telinga tengah diduga berasal dari tiga sumber: 1) difusi pepsinogen dari darah; 2) produksi pepsinogen endogen di telinga tengah; dan 3) pepsinogen mencapai telinga tengah dari mekanisme LPR. Gaster merupakan tempat terjadinya sekresi enzim-enzim pencernaan, salah satunya adalah pepsinogen. Gaster memiliki berbagai sel kelenjar, namun sel chief adalah yang bertanggung jawab dalam sekresi enzim peptidase ini. Pepsinogen baru dapat bekerja jika sudah dikonversi menjadi bentuk aktifnya, yaitu pepsin. Pepsin bekerja dalam proses pemecahan protein (proteolitik) dengan menghidrolisis ikatan peptida dan mencapai aktivitas puncaknya di lingkungan asam dengan kisaran pH 2-3,2. Bersama dengan isi gaster lainnya, pepsin ikut mengalir keluar saat terjadi refluks. Selain itu, episode refluks asam yang terjadi berturut-turut mengaktifkan pepsin yang terletak di struktur laring dan nasofaring sehingga menyebabkan kerusakan membran mukosa dari bagian yang dilewatinya tersebut. Pepsin merusak pelindung (barrier) epitel dengan mencerna sambungan celah (gap-junction) dari sel epitelial. Walaupun bekerja paling optimal pada lingkungan dengan pH rendah, beberapa aktivitas pepsin juga diamati pada pH lebih tinggi. Dalam kondisi fisiologis, pH rongga mulut dan saluran pernapasan bagian atas berkisar pada 6-7,2. Setelah penetrasi pepsin ke dalam struktur tersebut, dapat diamati proses destruksi mukosa saluran napas bagian atas dapat terjadi tidak hanya selama episode refluks yang sedikit basa, tetapi dapat bertahan karena kemungkinan aktivasi pepsin pada pH tersebut. Maka, dapat ditarik kesimpulan bahwa refluks dengan pH sedikit basa juga dapat mengaktifkan pepsin (J.R. Lechien et al., 2018).

LPR mengakibatkan terjadinya proses transfer pepsin ke area laringofaringeal dan menjadi faktor predisposisi inflamasi kronis yang dapat berujung pada proses neoplastik. Studi menunjukkan peningkatan kadar pepsin pada jaringan pita suara dengan leukoplakia, menguatkan efek LPR pada perkembangan lesi prakanker. Luo et al. mendeteksi keberadaan pepsinogen pada epitel yang menutupi tonsil faring pada subjek sehat dan pasien dengan otitis media menggunakan uji imunohistokimia. Hasilnya, terdapat konsentrasi pepsinogen yang lebih besar yang ditemukan pada kelompok pasien dengan otitis media dibandingkan dengan kelompok kontrol. Selain itu, keberadaan pepsin dikonfirmasi pada cairan telinga tengah pada kelompok intervensi. LPR terjadi melalui mekanisme yang bersifat dinamis, bukan statis.

Setelah terjadi refluks, pH telinga tengah turun dan aktivitas proteolitik akan dimulai. Meskipun mekanisme peningkatan pH sebagai upaya kompensasi dilakukan, penghambatan pepsinogen secara ireversibel tidak dapat dilakukan pada pH <8. Oleh karena itu, pepsinogen yang masih inaktif dapat diaktivasi oleh episode refluks berikutnya (Restuti et al., 2022).

Tubuh manusia memiliki sistem proteksi bawaan terhadap integritas sel mukosa saluran napas bagian atas, misalnya dengan keberadaan enzim carbonic anhydrase isoenzyme (CAIII) dan protein Hsp70. Enzim CAIII berfungsi sebagai katalisator reversibel CO₂ yang menghasilkan ion bikarbonat. Proses ini memfasilitasi penonaktifan pepsin dengan melakukan alkalisasi lingkungan sekitar, sehingga dapat menimbulkan efek proteksi sel mukosa yang dimediasi oleh CAIII. Sedangkan heat shock protein atau Hsp70 berperan dalam regulasi perjalanan protein lain melalui sel. Enzim pepsin menurunkan kadar CAIII dan Hsp70 sehingga berdampak pada penurunan fungsi sel mukosa saluran napas bagian atas (Jerome R Lechien, Chiesa-Estomba, et al., 2020).

KESIMPULAN

Mekanisme yang paling mungkin menjelaskan patogenesis otitis media efusi (OME) pada kasus refluks laringofaringeal (LPR) terbagi dalam tiga proses patofisiologi utama, yaitu disfungsi tuba Eustachius, stimulasi inflamasi di telinga tengah oleh infeksi *H. pylori*, dan dampak aktivitas proteolitik pepsin di telinga tengah. Refluksi isi gaster dapat menyebabkan inflamasi dan obstruksi pada tuba Eustachius, di mana obstruksi kronis struktur ini dapat mengakibatkan akumulasi cairan pada rongga telinga tengah yang memfasilitasi mikroorganisme untuk mengkontaminasi cairan ini dan mengembangkan otitis media. Selain itu, *H. pylori* dapat bermigrasi melalui jalur refluks isi gaster ke laringofaringeal hingga mencapai area timpanum dan telinga tengah dan memicu respon inflamasi. Terakhir, efek proteolitik dari pepsin yang dapat ditemukan pada cairan refluks menyebabkan kerusakan membran mukosa laringofaringeal. Pembahasan lebih lanjut mengenai upaya eradikasi *H. pylori* dan modifikasi gaya hidup yang bersifat preventif untuk LPR perlu dilakukan.

DAFTAR PUSTAKA

- Abou Halfa, M. A. B., El-Rahman, A., Abdallah Abd El-Rahman, A., Mustafa Emran, T., & Fatehy Ramadan, M. (2022). Presence Of Gastric Pepsinogen In The Middle Ear Fluid Of Patients With Otitis Media With Effusion. *Al-Azhar Medical Journal*, 51(4), 2113–2120. <https://doi.org/10.21608/Amj.2022.258343>
- Boronat-Echeverría, N., Aguirre-Mariscal, H., Carmolina-Ponce, M., Sevilla-Delgado, Y., Miceli-Flores, R., Kennedy-Padilla, A., & Mejía-Aranguré, J. M. (2016). Helicobacter Pylori Detection And Clinical Symptomatology Of Gastroesophageal Reflux Disease In Pediatric Patients With Otitis Media With Effusion. *International Journal Of Pediatric Otorhinolaryngology*, 87, 126–129. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.06.023>
- Du, P., Zong, S., Wen, Y., Liu, T., Qu, Y., Li, H., Yu, W., Wang, E., Zhong, Y., & Xiao, H. (2020). Association Between Helicobacter Pylori And Otitis Media With Effusion In Children: A Systematic Review. *International Journal Of Pediatric Otorhinolaryngology*, 135, 110091. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.110091>
- Emmett, S. D., Kokesh, J., & Kaylie, D. (2018). Chronic Ear Disease. *Medical Clinics Of North America*, 102(6), 1063–1079. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.06.008>

SUPLEMEN

Volume 15, Suplemen, 2023

<https://myjurnal.poltekkes-kdi.ac.id/index.php/hijp>

- Erlangga, E. (2022). Perbaikan Tuli Konduksi Pasca Pemberian Terapi Lpr. *Malang Otorhinolaryngology Head And Neck Surgery Journal*, 1(2), 23–28.
- Ghadersohi, S., Ida, J. B., Bhushan, B., & Billings, K. R. (2017). Outcomes Of Tympanoplasty In Children With Down Syndrome. *International Journal Of Pediatric Otorhinolaryngology*, 103, 36–40. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2017.10.004>
- Han, H., & Lv, Q. (2018). Characteristics Of Laryngopharyngeal Reflux In Patients With Chronic Otitis Media. *American Journal Of Otolaryngology*, 39(5), 493–496. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2018.05.010>
- Hidaka, H., Ito, M., Ikeda, R., Kamide, Y., Kuroki, H., Nakano, A., Yoshida, H., Takahashi, H., Iino, Y., Harabuchi, Y., & Kobayashi, H. (2022). Clinical Practice Guidelines For The Diagnosis And Management Of Otitis Media With Effusion (Ome) In Children In Japan – 2022 Update. *Auris Nasus Larynx*. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2022.12.004>
- Hooi, J. K. Y., Lai, W. Y., Ng, W. K., Suen, M. M. Y., Underwood, F. E., Tanyingoh, D., Malfertheiner, P., Graham, D. Y., Wong, V. W. S., Wu, J. C. Y., Chan, F. K. L., Sung, J. J. Y., Kaplan, G. G., & Ng, S. C. (2017). Global Prevalence Of Helicobacter Pylori Infection: Systematic Review And Meta-Analysis. *Gastroenterology*, 153(2), 420–429. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.022>
- Jenny, S., Darmastuti, B., Thtkl, S., Djohar, T. H., & Soewito, M. Y. (2029). *West Java Otorhinolaryngology Head And Neck Surgery Update On Daily And Emergency Setting*.
- Karyanta, M., Satrowiyoto, S., & Wulandari, D. P. (2019). Prevalence Ratio Of Otitis Media With Effusion In Laryngopharyngeal Reflux. *International Journal Of Otolaryngology*, 2019, 1–3. <https://doi.org/10.1155/2019/7460891>
- Kowalik, K., & Krzeski, A. (2017). The Role Of Pepsin In The Laryngopharyngeal Reflux. *Otolaryngologia Polska*, 71(6), 7–13. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.7194>
- Lechien, J.R., Schindler, A., Hamdan, A. L., Bobin, F., Barillari, M. R., Harmegnies, B., Dequanter, D., Rodriguez, A., Bartaire, E., Ayad, T., Karkos, P., Crevier-Buchman, L., Finck, C., & Saussez, S. (2018). The Development Of New Clinical Instruments In Laryngopharyngeal Reflux Disease: The International Project Of Young Otolaryngologists Of The International Federation Of Oto-Rhino-Laryngological Societies. *European Annals Of Otorhinolaryngology, Head And Neck Diseases*, 135(5), S85–S91. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2018.05.013>
- Lechien, Jerome R, Akst, L. M., Hamdan, A. L., Schindler, A., Karkos, P. D., Barillari, M. R., Calvo-Henriquez, C., Crevier-Buchman, L., Finck, C., Eun, Y.-G., Saussez, S., & Vaezi, M. F. (2019). Evaluation And Management Of Laryngopharyngeal Reflux Disease: State Of The Art Review. *Otolaryngology-Head And Neck Surgery*, 160(5), 762–782. <https://doi.org/10.1177/0194599819827488>
- Lechien, Jerome R, Chiesa-Estomba, C. M., Calvo Henriquez, C., Mouawad, F., Ristagno, C., Barillari, M. R., Schindler, A., Nacci, A., Bouland, C., Laino, L., & Saussez, S. (2020). Laryngopharyngeal Reflux, Gastroesophageal Reflux And Dental Disorders: A

SUPLEMEN

Volume 15, Suplemen, 2023

<https://myjurnal.poltekkes-kdi.ac.id/index.php/hijp>

Systematic Review. *Plos One*, 15(8), E0237581.
<https://doi.org/10.1371/Journal.Pone.0237581>

Lechien, Jerome R, Mouawad, F., Mortuaire, G., Remacle, M., Bobin, F., Huet, K., Nacci, A., Barillari, M. R., Crevier-Buchman, L., Hans, S., Finck, C., Akst, L. M., & Karkos, P. D. (2019). Awareness Of European Otolaryngologists And General Practitioners Toward Laryngopharyngeal Reflux. *Annals Of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 128(11), 1030–1040. <https://doi.org/10.1177/0003489419858090>

Lechien, Jerome R, Saussez, S., Muls, V., Barillari, M. R., Chiesa-Estomba, C. M., Hans, S., & Karkos, P. D. (2020). Laryngopharyngeal Reflux: A State-Of-The-Art Algorithm Management For Primary Care Physicians. *Journal Of Clinical Medicine*, 9(11), 3618. <https://doi.org/10.3390/Jcm9113618>

Lei, L., Yu, Z., Yu, R., Yang, H., Zou, J., Ren, J., Zhang, J., & Zhong, D. (2021). Correlation Of Pathogenic Effects Of Laryngopharyngeal Reflux And Bacterial Infection In Come Of Children. *Acta Oto-Laryngologica*, 141(5), 454–458. <https://doi.org/10.1080/00016489.2021.1883732>

Mostafa Abd El-Moniem Ali, A., Mohamed Ahmed, A., & Shams El-Din Abd El-Haliem, M. (2021). Tympanometric Changes In Gastro Esophageal Reflux Disease Patients. *Al-Azhar Medical Journal*, 50(2), 1209–1216. <https://doi.org/10.21608/Amj.2021.158467>

Nemade, S. V., Shinde, K. J., Rangankar, V. P., & Bhole, P. (2018). Evaluation And Significance Of Eustachian Tube Angles And Pretympanic Diameter In Hrct Temporal Bone Of Patients With Chronic Otitis Media. *World Journal Of Otorhinolaryngology - Head And Neck Surgery*, 4(4), 240–245. <https://doi.org/10.1016/J.Wjorl.2017.12.012>

Otteson, T. (2022). Otitis Media And Tympanostomy Tubes. *Pediatric Clinics Of North America*, 69(2), 203–219. <https://doi.org/10.1016/J.Pcl.2022.01.001>

Restuti, R. D., Tamin, S., Nugroho, D. A., Hutauruk, S. M., & Mansyur, M. (2022). Factors Affecting The Occurrence Of Otitis Media With Effusion In Preschool And Elementary School Children: A Comparative Cross-Sectional Study. *Bmj Open*, 12(9), E065291. <https://doi.org/10.1136/Bmjopen-2022-065291>

Salihefendic, N., Zildzic, M., & Cabric, E. (2017). Laryngopharyngeal Reflux Disease - Lprd. *Medical Archives*, 71(3), 215. <https://doi.org/10.5455/Medarh.2017.71.215-218>

Schneider-Stickler, B. (2021). Extraesophageal Gerd And Management. In *Multidisciplinary Management Of Gastroesophageal Reflux Disease* (Pp. 83–98). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-53751-7_6

Swain, S., & Pradhan, S. (2019). Impact Of Laryngopharyngeal Reflux On Professional Singers. *Apollo Medicine*, 16(4), 220. https://doi.org/10.4103/Am.Am_24_19

Yeo, C. D., Kim, J. S., & Lee, E. J. (2021). Association Of Gastroesophageal Reflux Disease With Increased Risk Of Chronic Otitis Media With Effusion In Adults. *Medicine*, 100(29), E26727. <https://doi.org/10.1097/Md.00000000000026727>

SUPLEMEN

Volume 15, Suplemen, 2023

<https://myjurnal.poltekkes-kdi.ac.id/index.php/hijp>