

Efektivitas Premedikasi Simetikon dan Natrium Bikarbonat Pada Tindakan Esofagogastroduodenoskopi

The Effectiveness of Simethicone and Sodium Bicarbonate Premedication in Esophagogastroduodenoscopy

Fauzi Yusuf, Desi Maghfirah*

Divisi Gastroenterohepatologi, Bagian/KSM Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala/Rumah Sakit Umum Daerah dr. Zainoel Abidin, Banda Aceh

*Email: desimaghfirah@usk.ac.id

Submit : 31 Oktober 2022; Revisi: 14 April 2023; Terima: 23 Juli 2023

Abstrak

Simetikon adalah salah satu agen anti busa yang banyak digunakan untuk menghilangkan gelembung dan meningkatkan kenyamanan pasien. Namun penggunaan premedikasi pada esofagogastroduodenoskopi dengan sedasi masih sangat jarang digunakan karena risiko aspirasi. Larutan natrium bikarbonat dikombinasikan dengan simetikon dapat mencegah terbentuknya gelembung busa dengan menetralkan asam lambung. Penelitian ini bertujuan untuk melihat efek premedikasi simetikon terhadap visibilitas mukosa saluran cerna, kebutuhan penyiraman air, dan lama tindakan dibandingkan dengan tanpa premedikasi pada tindakan esofagogastroduodenoskopi yang dilakukan dengan sedasi. Penelitian intervensi *double-blind randomized control trial* yang dilakukan di Instalasi Endoskopi RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh dari 1 Juli sampai 30 September 2022. Kelompok I (kontrol) mendapatkan air hangat sebanyak 100 ml. Kelompok II (percobaan) mendapatkan simetikon 40 mg tablet kunyah dan 100 ml natrium bikarbonat 5% diberikan 2 jam sebelum tindakan. Sampel berjumlah 137 orang yang terdiri dari 73 pada kelompok I dan 64 pada kelompok II. Visibilitas mukosa pada kelompok II lebih baik dibandingkan kelompok I ($p < 0.000$). Durasi tindakan pada kelompok II lebih cepat (4.77 ± 0.63) dibandingkan kelompok I (5.25 ± 1.43) ($p < 0.013$) dan jumlah cairan yang dibutuhkan lebih sedikit pada kelompok II (12.61 ± 15.9) dibandingkan pada kelompok I (61.96 ± 57.47) ($p < 0.000$). Pemberian simetikon dan natrium bikarbonat 2 jam sebelum tindakan esofagogastroduodenoskopi dengan sedasi dapat meningkatkan visibilitas mukosa, mengurangi kebutuhan penyiraman air dan mempercepat durasi tindakan serta tidak terjadi aspirasi pneumonia

Kata Kunci : durasi tindakan, esofagogastroduodenoskopi, natrium bikarbonat, simetikon

Abstract

Simethicone is commonly used as an anti-foaming agent to remove bubbles and increase patient comfort; however, using simethicone for premedication in esophagogastroduodenoscopy with sedation is still rare because of the risk of aspiration. Sodium bicarbonate solution combined with simethicone can prevent the formation of foam bubbles by neutralizing stomach acid. This study aims to see the effect of simethicone premedication on the visibility of the gastrointestinal mucosa, the need for water irrigation, and the length of action compared to without premedication in esophagogastroduodenoscopy performed with sedation. Double-blind, randomized control trial intervention study conducted at the Endoscopy Installation of RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh from 1 July to September 2022. Group I (control) received 100 ml of warm water. Group II (trial) received simethicone 40 mg chewable tablets and 100 ml of 5% sodium bicarbonate, given 2 hours before the procedure. The sample numbered 137 people consisting of 73 in Group I and 64 in Group II. Mucosal visibility in Group II was better than in Group I ($p < 0.000$). The procedure duration in Group II was faster (4.77 ± 0.63) than in Group I (5.25 ± 1.43) ($p < 0.013$), and the amount of fluid needed was less in

Group II (12.61 ± 15.9) than in Group I (61.96 ± 57.47) (p 0.000). Administration of simethicone and sodium bicarbonate 2 hours before esophagogastroduodenoscopy with sedation can improve mucosal visibility, reduce the need for water sprinkling and speed up the duration of the procedure and prevent aspiration pneumonia.

Keywords : esophagogastroduodenoscopy, mucosal visibility, procedure duration, simethicone

1. Pendahuluan

Esofagogastroduodenoskopi (EGD) adalah jenis prosedur endoskopi yang memeriksa saluran cerna bagian atas (SCBA) yaitu esofagus, lambung, dan duodenum atas dengan kamera kecil sehingga dapat dilihat sejelas-jelasnya setiap organ yang diperiksa (Chen et al. 2021). Pemeriksaan EGD memiliki peranan penting untuk mendeteksi dini kanker saluran cerna dan masalah saluran cerna lain, seperti polip dan ulserasi. Kanker saluran cerna bagian atas merupakan masalah kesehatan nasional dan global yang penting. Seringkali kanker terdeteksi saat pasien sudah stadium lanjut dengan hasil pengobatan yang kurang berhasil dibandingkan kanker stadium awal sehingga menghasilkan prognosis yang buruk. Deteksi dini kanker dapat (Wang et al. 2020) meningkatkan kesehatan dan kualitas hidup pasien kanker. EGD memiliki peran penting untuk dapat mendeteksi dini kanker SCBA. Teknologi EGD terus berinovasi untuk dapat mendeteksi dini kanker dan menegaskan diagnosis. Sebagian besar kanker tahap awal dapat dideteksi menggunakan *white light imaging (WLI)* saja dan teknologi EGD yang lebih canggih dapat menggunakan *imaging enhancing endoscopy (IEE)*, *magnifying endoscopy (ME)* dan *chromoendoscopy*, teknologi ini sangat membantu untuk mendeteksi dini lesi kanker. Namun teknik dan teknologi canggih ini jadi kurang efisien jika permukaan mukosa saluran cerna tertutup gelembung dan lendir yang mengganggu visibilitas mukosa ((Mahawongkajit and Kanlerd 2021). Masalah umum bagi ahli endoskopi saat melakukan tindakan EGD yaitu terhalangnya visibilitas mukosa karena adanya gelembung dan lendir saluran cerna yang dapat menutupi lesi kecil pada mukosa lambung dan duodenum. Hal ini meningkatkan risiko tidak terlihatnya lesi halus, menurunkan akurasi diagnostik dan dapat mengurangi kenyamanan pasien. (Chang et al. 2014)

Beberapa mekanisme pembersihan diterapkan untuk membuat visibilitas mukosa yang lebih baik, diantaranya menggunakan mukolitik, agen antibusa, enzim proteolitik dan penetralisir. Simetikon (*polydimethylsiloxane* dan *silicon dioxide*) adalah salah satu agen antibusa yang banyak digunakan untuk menghilangkan gelembung dan meningkatkan kenyamanan pasien dengan durasi tindakan yang lebih singkat dan kebutuhan cairan yang lebih sedikit (Wu et al. 2011; Trial et al. 2009; Chang et al. 2014). Simetikon dapat mengurangi tekanan permukaan gelembung udara, menyebabkan gelembung-gelembung kecil menyatu dan mengecil hingga melepas udara yang terperangkap.(Chang et al. 2014) Peneliti lain melaporkan penggunaan simetikon tunggal tidak menunjukkan perbaikan dalam visibilitas mukosa lambung (Monrroy et al. 2018). Larutan natrium bikarbonat dikombinasikan dengan formula emulsi simetikon dapat mencegah terbentuknya gelembung busa dengan menetralkan asam lambung (Chen 2020; Chang et al. 2014). Penggunaan anti busa 30 menit sebelum tindakan sebagai premedikasi EGD tanpa sedasi sudah menjadi panduan rutin di beberapa negara seperti jepang dan china, namun penggunaan pada EGD dengan sedasi masih sangat jarang digunakan karena risiko aspirasi.

Banyak pasien yang cemas selama pemeriksaan EGD, yang dapat mengganggu prosedur EGD dan waktu yang tidak memadai untuk ahli endoskopi untuk melakukan observasi dan penilaian yang berkualitas. Sedasi digunakan saat pemeriksaan EGD untuk mengurangi rasa sakit dan cemas pada pasien. Penggunaan bahan antibusa untuk premedikasi EGD dengan sedasi telah menimbulkan kekhawatiran terjadinya pneumonia aspirasi, dan risiko ini meningkat pada pasien yang mendapatkan sedasi. Volume anti busa 50-100 ml yang diberikan tepat sebelum pemeriksaan

EGD beresiko menyebabkan pasien mengalami aspirasi terutama ketika tekanan intragastrik meningkat seiring dengan insuflasi gas. Penelitian mengenai manfaat dan keamanan penggunaan obat antibusa untuk premedikasi EGD dengan sedasi masih sedikit (Zhang et al. 2018). Penelitian ini bertujuan untuk melihat efek premedikasi simetikon terhadap visibilitas mukosa saluran cerna, jumlah kebutuhan penyiraman air, dan lama tindakan dibandingkan dengan EGD tanpa premedikasi pada tindakan EGD yang dilakukan dengan sedasi.

2. Metode Penelitian

2.1 Waktu dan tempat penelitian

Penelitian dilakukan di Instalasi Endoskopi RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh dari 1 Juli sampai 30 September 2022.

2.2 Alat dan Bahan

Pada penelitian ini menggunakan unit esofagogastroduodenoskopi dan diagram skor visibilitas mukosa. Bahan yang digunakan larutan natrium bikarbonat dan simetikon tablet kunyah.

2.3 Populasi dan Sampel Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian intervensi dengan desain *double-blind randomized control trial* yang dilakukan di Instalasi Endoskopi RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh. Populasi pada penelitian ini adalah pasien yang akan dilakukan tindakan EGD sesuai indikasi medis. Sampel penelitian adalah populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eklusi.

2.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria inklusi merupakan pasien yang akan dilakukan EGD dengan general anestesi, berumur 18-60 tahun dan bersedia mengikuti penelitian. Pasien dengan riwayat operasi saluran cerna atas, perdarahan aktif saluran cerna atas dan hamil merupakan kriteria eklusi.

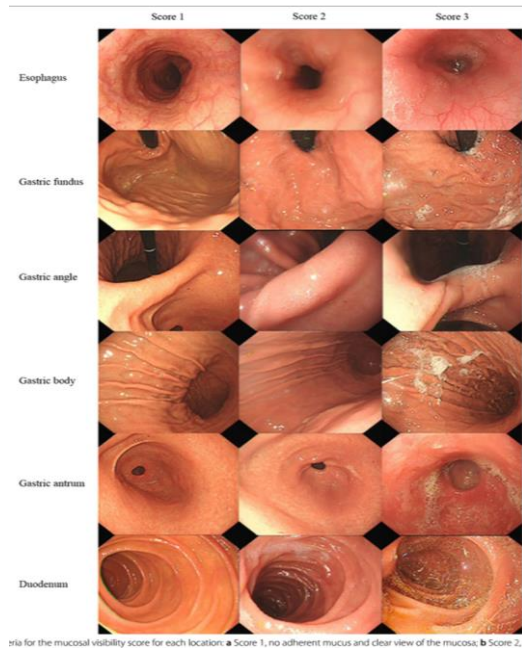
2.5. Prosedur Penelitian

Sampel diacak secara random, *double blind* dalam 2 kelompok, kelompok I sebagai kelompok kontrol, pasien mendapatkan air hangat sebanyak 100 ml. Kelompok II yaitu kelompok perlakuan menggunakan premedikasi dengan 100 ml natrium bikarbonat 5% + simetikon tablet kunyah 40 mg yang diberikan 2 jam sebelum tindakan. Perlakuan standar diberikan pada kedua kelompok yaitu puasa minimal 8 jam (puasa cair dan padat) sebelum prosedur dan general anestesi. Penilaian visibilitas mukosa terlihat pada Gambar 1. Skor 1 jika tidak ditemukan gelembung dan lendir serta mukosa terlihat dengan jelas, skor 2 jika terdapat gelembung atau lendir tipis namun mukosa masih terlihat jelas dan skor 3 jika gelembung dan lendir menutupi mukosa saluran cerna (Chen et al. 2021). Durasi tindakan adalah waktu tindakan yang dihitung saat mulai insersi scope sampai dengan scope dikeluarkan. Kebutuhan penyiraman air merupakan jumlah cairan yang disiram pada mukosa saluran cerna saat dilakukannya tindakan EGD.

2.7. Analisis Data

Analisa statistik menggunakan komputer. Data yang berdistribusi normal dianalisis menggunakan Uji T tidak berpasangan dan disajikan dalam bentuk rerata $\pm$ simpang baku, dan data numerik

yang tidak berdistribusi normal dianalisis menggunakan uji *Mann Whitney*. Data kategorik dua kelompok tidak berpasangan dianalisis menggunakan uji *chi square* dan data katagorik lebih dari dua kelompok tidak berpasangan menggunakan uji *Kolmogorov-smirnov*. Penelitian ini mendapatkan kelayakan etik dari KEPK RSUDZA/FK USK.



Gambar 1. Skor visibilitas mukosa saluran cerna (Chen et al. 2021)

3. Hasil dan Pembahasan

3.1. Efek premedikasi simetikon terhadap visibilitas mukosa saluran cerna

Sampel yang diperoleh berjumlah 137 sampel, terdiri dari 73 sampel pada kelompok I dan 64 sampel pada kelompok II (Tabel 1). Sampel pada kedua kelompok memiliki karakteristik yang sama. Sesuai dengan penelitian di China, tidak ada perbedaan umur, jenis kelamin pada kedua kelompok (Zhang et al. 2018; Liu et al. 2018). Indikasi endoskopi terbanyak dengan keluhan dispepsia diikuti PSMBA dan sirosis hepatis dengan perdarahan varises esofagus. Hal ini sesuai dengan penelitian di Thailand dimana indikasi terbanyak dilakukan endoskopi adalah dispepsia (Mahawongkajit and Kanlerd 2021). Tidak ditemukan efek samping penggunaan obat simetikon maupun aspirasi pneumonia saat tindakan EGD dengan sedasi.

Penggunaan premedikasi EGD masih mengalami perdebatan terutama pada EGD yang menggunakan sedasi karena meningkatkan risiko aspirasi jika diberikan larutan 50-100 ml sebelum tindakan (Zhang et al. 2018; Bhandari et al. 2010). Beberapa peneliti berpendapat bahwa pemberian sedasi saja cukup untuk mengurangi sekresi lambung, sehingga dapat memberikan visibilitas mukosa yang optimal (Zhang et al. 2018). Pembilasan selama tindakan dapat mengakibatkan durasi tindakan lebih lama dan meningkatkan risiko komplikasi. Pemberian premedikasi dapat menurunkan kebutuhan pembilasan selama tindakan dan mempersingkat durasi tindakan (Chen 2020).

Pada penelitian ini premedikasi menggunakan simetikon 40 mg tablet kunyah dan 100 ml natrium bikarbonat 5% diberikan 2 jam sebelum tindakan EGD dengan sedasi dapat meningkatkan

visibilitas mukosa saluran cerna, mengurangi kebutuhan penyiraman air dan dapat mengurangi durasi tindakan serta tidak menyebabkan aspirasi pneumonia. Skor visibilitas mukosa lebih baik pada kelompok yang mendapatkan premedikasi simetikon dibandingkan kelompok yang tidak mendapatkan premedikasi serta bermakna secara statistic (Tabel 2).

Tabel 1. Karakteristik dasar sampel penelitian

Karakteristik	Kelompok I	Kelompok II	Nilai <i>p</i>
Jenis kelamin, n (%)			
Laki-laki	39(53.5)	38(59.37)	0.484
Perempuan	34(46.5)	26(40.63)	
Umur	52.69±15.62	52.09±12.14	0.804
Indikasi Esofagofastroduonoskopi n (%)			
Dispepsia	37(50.7)	27(42)	0.966
PSMBA	24(32.9)	24(37.5)	
Varices Esofagus	2(2.7)	1(1.6)	
Massa Epigastrium	2(2.7)	4(6.3)	
Disfagia	0(0)	1(1.6)	
Sirosis Hepatis	8(11)	4(6.3)	
Nyeri Ulu Hati	0(0)	3(4.7)	
Haemoglobin (g/dl)	10.60(8.00-14.90)	10.35(8.70-17.00)	0.524
Haematokrit (%)	35.61±8.09	34.76±7.04	0.529
Trombosit (sel/mm ³)	278.01±129.40	273.89±130.86	0.858
Leukosit (sel/mm ³)	8.15±3.61	7.77±5.23	0.633
Ureum (g/dl)	44.27±39.08	31.42±24.63	0.027
Kreatinin (g/dl)	0.90(0.70-2.49)	1.36(0.50-5.4)	0.397
GDS (g/dl)	105.00(76.00-214.00)	114.50(86.00-157.00)	0.909
SGOT (g/dl)	36.00(12.00-263.00)	23.50(11.00-59.00)	0.109
SGPT (g/dl)	17.00(7.00-127.00)	15.00(7.00-37.00)	0.222
Natrium (mmol/L)	133.99±11.53	133.53±18.96	0.869
Kalium (mmol/L)	3.87±0.62	3.9±0.5	0.807
Clorida (mmol/L)	107.32±8.48	109.64±9.28	0.151
PT (detik)	1.05±0.25	1.06±0.13	0.638
ApTT (detik)	1.00(0.77-1.60)	1.15(0.97-10.10)	0.168
Bilirubin total (mg/dl)	0.91(0.11-19.70)	0.40(0.20-1.20)	0.341

Tabel 2. Skor Visibilitas Mukosa

	Kelompok I	Kelompok II	Nilai <i>p</i>
Esofagus	1.88 ±0.78	1.19±0.438	0.000
Fundus Gaster	2.07±0.75	1.27±0.485	0.000
<i>Gastric angle</i>	2.03±0.74	1.29±0.55	0.000
Corpus Gaster	2.16±0.68	1.32±0.56	0.000
Antrum	2.33±0.64	1.37±0.57	0.000
Duodenum	2.12±0.81	1.50±1.23	0.000

Penelitian sebelumnya di Jepang menunjukkan bahwa penggunaan simetikon dan pronase 80 mL, diberikan 20 menit sebelum tindakan EGD dengan sedasi aman digunakan dan dapat meningkatkan visibilitas mukosa. Menghisap cairan di dalam lambung, meninggikan kepala saat melakukan EGD dapat mencegah aspirasi (Zhang et al. 2018). Penelitian di Italia menunjukkan bahwa pemberian 2 ml simetikon dan 600 mg N-Acetylsistein dalam 45 ml air hangat diberikan 20 menit sebelum tindakan EGD dapat meningkatkan visibilitas mukosa (Manfredi et al. 2021). Penelitian di laboratorium menunjukkan bahwa pemberian larutan natrium bikarbonat digabungkan dengan emulsi simetikon dapat mencegah pembentukan busa putih dengan cara menetralkan asam lambung (Chen et al. 2021).

Simetikon merupakan anti busa mukosa yang aman dan efektif dan merupakan agen yang umum digunakan sebelum tindakan EGD. Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa simetikon lebih baik dalam meningkatkan visibilitas mukosa jika dibandingkan dengan air dan placebo (Wu et al. 2011; Trial et al. 2009). Penelitian Lain menyebutkan bahwa untuk mendapatkan visibilitas yang paling baik, simetikon dan larutan natrium bikarbonat diberikan 10-30 menit sebelum tindakan EGD (Woo et al. 2013; Mahawongkajit and Kanlerd 2021). Penelitian Chang dkk menyebutkan bahwa pemberian simetikon lebih dari 30 menit sebelum tindakan masih memberikan visibilitas mukosa yang baik juga (Chang et al. 2014). Penambahan larutan natrium bikarbonat pada simetikon dapat meningkatkan visibilitas mukosa (Mahawongkajit and Kanlerd 2021). Pada penelitian ini peneliti memberikan 40 mg simetikon tablet kunyah ditambah 100 ml natrium bikarbonat 5% yang diberikan 2 jam sebelum tindakan EGD dikarenakan pada tindakan EGD dengan sedasi, air masih aman dikonsumsi hingga 2 jam sebelum tindakan. Dari hasil penelitian ini menunjukkan visibilitas mukosa lebih baik dibandingkan placebo.

3.2. Durasi tindakan endoskopi dan jumlah cairan yang diperlukan

Pada penelitian ini didapatkan bahwa durasi EGD pada kelompok yang mendapatkan premedikasi simetikon tablet kunyah lebih singkat dibandingkan pada kelompok yang tidak mendapatkan premedikasi dan bermakna secara statistik dan jumlah cairan yang dibutuhkan untuk pembilasan pada kelompok premedikasi lebih sedikit dibandingkan pada kelompok yang tidak mendapatkan premedikasi dan bermakna secara statistik (Tabel 3).

Tabel 3. Durasi Endoskopi dan Jumlah cairan yang dibutuhkan

	Kelompok I	Kelompok II	Nilai <i>p</i>
Durasi EGD	5.25±1.43	4.77±0.63	0.013
Jumlah cairan	61.96±57.47	12.61±15.9	0.000

Pada percobaan laboratorium, diamati bahwa larutan natrium bikarbonat dikombinasikan dengan emulsi simetikon dapat mencegah terbentuknya presipitasi putih dengan menetralkan asam lambung buatan. Hasil penelitian menunjukkan larutan campuran mengandung minimal 5 ml larutan natrium bikarbonat 5% dan 3 ml emulsi simetikon yang diformulasi ulang diperlukan untuk menjaga stabilitas simetikon dalam 20 ml asam lambung buatan. Oleh karena (Aguila et al. 2020) itu, dalam penelitian klinis, larutan kombinasi mengandung 30 ml natrium bikarbonat 5% dan 15 ml emulsi simetikon yang diformulasi ulang dapat digunakan sebagai premedikasi sebelum EGD, sesuai dengan teori volume maksimum asam lambung. (Chen et al. 2021)

Penelitian Lee dkk menemukan bahwa dibutuhkan waktu yang jauh lebih singkat untuk menyelesaikan EGD pada pasien yang menerima simetikon dan pronase sebelum tindakan, serta kebutuhan cairan yang lebih sedikit pada penggunaan pronase 20 menit sebelum EGD tanpa

sedasi.(Lee et al. 2012) Namun pada penelitian Zhang dkk ditemukan bahwa waktu yang diperlukan untuk prosedur EGD secara signifikan lebih lama pada kelompok premedikasi simetikon + pronase dibandingkan kelompok kontrol. Kemungkinan mereka membutuhkan waktu yang lebih lama untuk mengamati area yang mencurigakan dan menyedot retensi cairan. Karena penelitian ini juga bertujuan untuk melihat jumlah diagnosis lesi prakanker.(Zhang et al. 2018)

Sebagai perbandingan, hasil penelitian Xueqin chen dkk serta penelitian kami menunjukkan waktu yang lebih singkat pada kelompok yang mendapatkan premedikasi simetikon kombinasi dengan natrium bikarbonat mungkin disebabkan oleh peningkatan visibilitas mukosa dan waktu sibuk untuk menyiram dan membersihkan busa atau menghisap retensi cairan yang lebih sedikit, sehingga area yang lebih mencurigakan dapat diamati dengan lebih mudah dan cepat. Durasi tindakan yang lebih singkat dapat mengurangi ketidaknyamanan pasien, yang kemudian akan berkontribusi pada kepuasan EGD yang lebih tinggi dan menghindari keterlambatan diagnosis kanker lambung.(Chen 2020)

Penelitian lanjutan masih perlu dilakukan untuk melihat waktu pemberian dan formula premedikasi EGD yang paling efektif dan efisien.

4. Kesimpulan

Premedikasi simetikon 40 mg tablet kunyah dan natrium bikarbonat sebanyak 100 ml yang diberikan 2 jam sebelum tindakan EGD dengan sedasi bermanfaat diberikan karena dapat meningkatkan visibilitas mukosa saluran cerna, mengurangi durasi tindakan endoskopi dan mengurangi kebutuhan jumlah air yang digunakan.

Ucapan Terima Kasih

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Bagian Penelitian dan Pengembangan RSUDZA yang telah memfasilitasi pembiayaan penelitian ini, terima kasih kepada semua tim dokter dan perawat di instalasi endoskopi serta peserta didik pendidikan dokter spesialis penyakit dalam divisi gastroenterohepatologi yang telah membantu pelaksanaan penelitian ini.

Daftar Pustaka

- Aguila, Enrik John T., Ian Homer Y. Cua, Joy Arabelle C. Fontanilla, Vince Leenard M. Yabut, and Marion Frances P. Causing. 2020. "Gastrointestinal Manifestations of COVID-19: Impact on Nutrition Practices." *Nutrition in Clinical Practice* 35 (5): 800–805. <https://doi.org/10.1002/ncp.10554>.
- Bhandari, P., Susannah Green, H. Hamanaka, T. Nakajima, T. Matsuda, Y. Saito, I. Oda, and T. Gotoda. 2010. "Use of Gascon and Pronase Either as a Pre-Endoscopic Drink or as Targeted Endoscopic Flushes to Improve Visibility during Gastroscopy: A Prospective, Randomized, Controlled, Blinded Trial." *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 45 (3): 357–61. <https://doi.org/10.3109/00365520903483643>.
- Chang, Wei Kuo, Ming Kung Yeh, Hsuang Chun Hsu, Hsuan Wei Chen, and Ming Kuan Hu. 2014. "Efficacy of Simethicone and N-Acetylcysteine as Premedication in Improving Visibility during Upper Endoscopy." *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)* 29 (4): 769–74. <https://doi.org/10.1111/jgh.12487>.
- Chen, Xueqin. 2020. "Prevention of White Flocculate Precipitation with Simethicone During Upper Gastrointestinal Endoscopy : A Double - Blinded , Multi - Center , Randomized Study," 1–15. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-77068/v1>.

- Chen, Xueqin, Ning Dai, Yanyong Deng, Xin Sun, Mingqing Zhang, Jie Pan, Zhiming Huang, et al. 2021. "Premedication with Reformulated Simethicone and Sodium Bicarbonate Improves Mucosal Visibility during Upper Gastrointestinal Endoscopy: A Double-Blind, Multicenter, Randomized Controlled Trial." *BMC Gastroenterology* 21 (1): 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01623-w>.
- Lee, Gyu Jin, Seun Ja Park, Sun Jung Kim, Hyung Hun Kim, Moo In Park, and Won Moon. 2012. "Effectiveness of Premedication with Pronase for Visualization of the Mucosa during Endoscopy: A Randomized, Controlled Trial." *Clinical Endoscopy* 45 (2): 161–64. <https://doi.org/10.5946/ce.2012.45.2.161>.
- Liu, X., C. T. Guan, L. Y. Xue, S. He, Y. M. Zhang, D. L. Zhao, Y. Li, et al. 2018. "Effect of Premedication on Lesion Detection Rate and Visualization of the Mucosa during Upper Gastrointestinal Endoscopy: A Multicenter Large Sample Randomized Controlled Double-Blind Study." *Surgical Endoscopy* 32 (8): 3548–56. <https://doi.org/10.1007/s00464-018-6077-4>.
- Mahawongkajit, Prasit, and Amonpon Kanlerd. 2021. "A Prospective Randomized Controlled Trial Comparing Simethicone, N-Acetylcysteine, Sodium Bicarbonate and Peppermint for Visualization in Upper Gastrointestinal Endoscopy." *Surgical Endoscopy* 35 (1): 303–8. <https://doi.org/10.1007/s00464-020-07397-8>.
- Manfredi, Guido, Roberto Bertè, Elena Iiritano, Saverio Alicante, Claudio Londoni, Giancarlo Brambilla, Samanta Romeo, et al. 2021. "Premedication with Simethicone and N-Acetylcysteine for Improving Mucosal Visibility during Upper Gastrointestinal Endoscopy in a Western Population." *Endoscopy International Open* 09 (02): E190–94. <https://doi.org/10.1055/a-1315-0114>.
- Monrroy, Hugo, Jose Ignacio Vargas, Esteban Glasinovic, Roberto Candia, Emilio Azúa, Camila Gálvez, Camila Rojas, et al. 2018. "Use of N-Acetylcysteine plus Simethicone to Improve Mucosal Visibility during Upper GI Endoscopy: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial." *Gastrointestinal Endoscopy* 87 (4): 986–93. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2017.10.005>.
- Trial, Placebo-controlled, Suriya Keeratichananont, Abhasnee Sobhonslidsuk, Narin Achalanan, Taya Kitiyakara, Supamai Soonthornpun, Reiji Higashi, et al. 2009. "Visibility Prior to Esophagogastroduodenoscopy: A Prospective , Narrow Band Imaging (NBI) in Differentiating Neoplastic from An Adequate Level of Training for Technical Competence in Diagnostic Unsedated Transnasal Endoscopy : A Prospective Interobserv" 69 (5): 2009.
- Wang, X, H Xu, H Jiang, L Wang, C Lu, X Wei, J Liu, and S Xu. 2020. "Clinical Features and Outcomes of Discharged Coronavirus Disease 2019 Patients : A Prospective Cohort Study" 2 (April): 657–65. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa178>.
- Woo, Jae Gon, Tae Oh Kim, Hyoung Jun Kim, Bong Chul Shin, Eun Hee Seo, Nae Yun Heo, Jongha Park, et al. 2013. "Determination of the Optimal Time for Premedication with Pronase, Dimethylpolysiloxane, and Sodium Bicarbonate for Upper Gastrointestinal Endoscopy." *Journal of Clinical Gastroenterology* 47 (5): 389–92. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3182758944>.
- Wu, Liucheng, Yunfei Cao, Cun Liao, Jiahao Huang, and Feng Gao. 2011. "Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Simethicone for Gastrointestinal Endoscopic Visibility." *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 46 (2): 227–35. <https://doi.org/10.3109/00365521.2010.525714>.
- Zhang, Ling Ye, Wen Yan Li, Ming Ji, Fu Kun Liu, Guang Yong Chen, Shan Shan Wu, Qian Hao, Hui Hong Zhai, and Shu Tian Zhang. 2018. "Efficacy and Safety of Using Premedication with Simethicone/Pronase during Upper Gastrointestinal Endoscopy Examination with Sedation: A Single Center, Prospective, Single Blinded, Randomized Controlled Trial." *Digestive Endoscopy* 30 (1): 57–64. <https://doi.org/10.1111/den.12952>.

