

**KARYA AKHIR**

**EKSPRESI TOLL-LIKE RESEPTOR 2 DAN TOLL- LIKE RESEPTOR 4  
TERHADAP GAMBARAN SEL INFLAMASI PADA MUKOSA KAVUM NASI  
PADA PASIEN RINOSINUSITIS KRONIS TANPA POLIP DAN DENGAN POLIP**

**THE EXPRESSION OF TOLL LIKE RECEPTORS 2 AND TOLL LIKE  
RECEPTORS 4 TO INFLAMMATORY CELLS IN THE NASAL CAVITY MUCOSA  
IN CHRONIC RHINOSINUSITIS WITHOUT POLYPS AND WITH POLYPS  
PATIENTS**

**MASYITA DEWI RURAY**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS – 1 (Sp.1)  
ILMU KESEHATAN TELINGA HIDUNG TENGGOROK  
BEDAH KEPALA LEHER**

**KULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2019**



Optimization Software:  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)

**EKSPRESI TOLL LIKE RESEPTOR 2 DAN TOLL LIKE RESEPTOR 4 TERHADAP  
GAMBARAN SEL INFLAMASI PADA MUKOSA KAVUM NASI PADA PENDERITA  
RINOSINUSITIS KRONIS TANPA POLIP DAN DENGAN POLIP**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis-1 (Sp-1)

Program Studi  
Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok  
Bedah Kepala Leher

Disusun dan diajukan oleh

**MASYITA DEWI RURAY**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)  
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN TELINGA HIDUNG TENGGOROK  
BEDAH KEPALA LEHER**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2019**



**KARYA AKHIR**  
**EKSPRESI TOLL LIKE RESEPTOR 2 DAN TOLL LIKE RESEPTOR**  
**4 TERHADAP GAMBARAN SEL INFLAMASI PADA MUKOSA**  
**KAVUM NASI PADA PASIEN RINOSINUSITIS KRONIS TANPA**  
**POLIP DAN DENGAN POLIP**

Disusun dan diajukan oleh :  
**MASYITA DEWI RURAY**  
Nomor Pokok : C103214203

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis  
Pada tanggal 05 April 2019  
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat



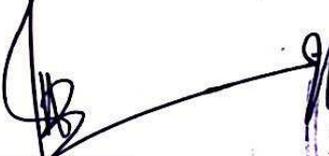
**Menyetujui**  
**Komisi Penasehat,**

  
Prof. Dr. dr. Abdul Qadar Punagi, Sp.T.H.T.K.L(K), FICS  
Pembimbing Utama

  
Dr. dr. Riskjana Djamin, Sp.T.H.T.K.L (K)  
Pembimbing Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis  
Fakultas Kedokteran Unhas

Dekan,  
Wakil Dekan Bid. Akademik,  
Riset dan Inovasi

  
Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes  
NIP. 19671103 199802 1 001



  
Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes  
NIP. 19671103 199802 1 001



**HALAMAN PENGESAHAN  
SEMINAR HASIL PENELITIAN**

Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Disetujui untuk diseminarkan : **Hubungan Ekspresi Toll-Like Reseptor 2 dan Toll-Like Reseptor 4 pada Pasien Rinosinusitis Kronik dengan Polip dan Tanpa Polip Terhadap Gambaran Sel- Sel Inflamasi Pada Mukosa Kavum Nasi**

Nama Mahasiswa : dr. Masyita Dewi Ruray  
Nomor Pokok : C103214203  
Program Pendidikan : Dokter Spesialis Terpadu FK. UNHAS  
Program Studi : Biomedik  
Tahun Masuk : Januari 2015  
Hari / Tanggal : Jumat / 5 April 2019  
Tempat : Ruang Pertemuan Departemen Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L It. 5 Gedung A RS. UNHAS  
Komisi Penasihat :

Ketua



Sekretaris



Dr.dr. Abdul Qadar Punagi Sp.T.H.T.K.L(K), FICS      Dr. dr. Riskiana Djamin, Sp.T.H.T.K.L(K)

Mengetahui,

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis  
Fakultas Kedokteran UNHAS



dr. Uleno Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D  
NIP. 19680518 199802 2 001



## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Masyita Dewi Ruray  
NIM : C103214203  
Program Studi : Ilmu Kesehatan THT-KL

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, April 2019

Yang menyatakan

Masyita Dewi Ruray



## PRAKATA

Puji dan syukur kami panjatkan kehadiran Allah Subhanahu wata'ala atas segala berkat dan Rahmat-Nya pada penulis sehingga karya akhir ini dapat kami selesaikan.

Karya akhir ini disusun sebagai salah satu tugas akhir dalam Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) di bagian Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Kami menyampaikan ucapan terima kasih yang tulus dan sedalam - dalamnya kepada pembimbing kami Prof. Dr. dr. Abdul Qadar Punagi, Sp.T.H.T.K.L (K), FICS, Dr. dr. Riskiana Djamin, Sp.T.H.T.K.L (K), Dr. dr. Ilham Jaya Patellongi, M.Kes, yang telah membimbing dan mendorong kami sejak penyusunan proposal, pelaksanaan penelitian hingga selesainya karya akhir ini. Terima kasih pula kami sampaikan kepada penguji kami Prof. Dr.dr. Eka Savitri, Sp.T.H.T.K.L (K), Dr.dr. M.Amsyar Akil, Sp.T.H.T.K.L (K), dr.Aminuddin Azis , Sp.T.H.T.K.L (K) MARS.

Terima kasih tak terhingga juga kami sampaikan kepada para dosen kami: Prof. Dr. R. Sedjawidada, Sp.T.H.T.K.L (K), Prof. dr. H. Abdul Kadir, Ph.D, Sp.T.H.T.K.L (K), MARS, Prof. Dr. dr. Sutji Pratiwi Rahardjo, Sp.T.H.T.K.L (K), dr. F.G. Kuhuwael, Sp. T.H.T.K.L (K) (Alm.), FICS, Dr.dr. M. Fadjar Perkasa, Sp.T.H.T.K.L (K), Dr.dr Nani. I. Djufri, Sp.T.H.T.K.L (K), FICS dan dr. A.Baso Sulaiman, Sp.T.H.T.K.L (K), M.Kes, Dr. dr. Nova A.L Pieter, Sp.T.H.T.K.L (K), FICS dr. Rafidawaty, Sp.T.H.T.K.L (K), dr. Mahdi Umar Sp.T.H.T.K.L, dr. Linda Kodrat, Sp.T.H.T.K.L (K), Dr.dr. Masyita Gaffar, Sp.T.H.T.K.L (K), dr.Trining Dyah, Sp.T.H.T.K.L (K), dr. Sri Wartati, Sp.T.H.T.K.L, dr. ... nah, Sp.T.H.T.K.L, dr. Yarni Alimah, Sp.T.H.T.K.L, dr. Syahrjuita, M.Kes, dr. Khaeruddin, Sp.T.H.T.K.L, M.Kes, dr. Azmi Mir'ah Zakiah,



Sp.T.H.T.K.L (K), M.Kes, yang telah membimbing penulis selama pendidikan sampai pada penelitian dan penulisan karya akhir ini.

Pada kesempatan ini pula penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Pimpinan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Ketua Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu yang telah memberi kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan di Bagian Ilmu Kesehatan THT-KL Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
2. Kepala Bagian dan Staf Pengajar Bagian Anatomi, Radiologi, Gastroenterohepatologi dan Anestesiologi yang telah membimbing dan mendidik penulis selama mengikuti pendidikan integrasi.
3. Dr. Upik Andriani Miskad, Ph.D Sp.PA dan seluruh staf laborstorium patologi anatomi dan laboratorium HUM-RC RS.UNHAS atas segala bantuan, bimbingan dan kerjasama selama proses guna menyelesaikan karya akhir.
4. Seluruh teman sejawat peserta Pendidikan Dokter Spesialis di bagian Ilmu Kesehatan THT-KL Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas segala bantuan dan kerjasama yang terjalin selama ini.
5. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, RSUD Labuang Baji Makassar, RS Pelamonia Makassar, RSUD Haji Makassar, RS Mitra Husada Makassar, RS Ibnu Sina Makassar, RSP UNHAS, RSI. Faisal Makassar.
6. Hayati Pide,ST atas segala bantuan administrasi kami selama pendidikan.

Untuk semua pihak yang tidak sempat kami sebutkan satu persatu dan telah membantu kami selama mengikuti pendidikan hingga selesainya karya akhir ini.



Selain itu kami haturkan terima kasih dan penghargaan yang setinggi - tingginya kepada ayahanda Kol (Purn) dr. Djunaidi Ruray Sp.PD FINASIM MARS dan Ibunda Dr.dr. Nani Iriani Djufri, Sp. Sp.T.H.T.K.L (K), FICS yang telah mengasuh dan membimbing saya serta bantuan materi yang kapanpun tidak bisa kami balas. Kepada suami saya tercinta A. Baso Erzad Adiaksa, SE. M. SP atas dukungan dan kesabaran dalam menemani selama proses pendidikan. Serta saudara-saudara saya yaitu dr. Rizka Ramadhani Ruray, dr. Ilham Syahid Ruray dan Ghina Salsabila Ruray, S.Ked, serta keluarga besar yang telah mendampingi saya serta memberikan semangat dan dukungan doa serta ketulusan, kesabaran dan kasih sayang yang begitu berarti serta bermanfaat selama penulis mengikuti pendidikan.

Kami menyadari sepenuhnya atas segala keterbatasan dan kekurangan dalam penulisan karya akhir ini, olehnya saran dan kritik yang menyempurnakan karya akhir ini kami terima dengan segala kerendahan hati. Semoga Allah Subhanawataala melimpahkan rahmat dan kasih-Nya serta membalas budi baik mereka yang telah mendidik dan memberi dorongan kepada kami.

Makassar, April 2019

Masyita Dewi Ruray



## ABSTRACT

**MASYITA DEWI RURAY.** *The Expression of Toll Like Receptor 2 and Toll Like Receptor 4 on Inflammatory Cells of Nasal Cavity Mucosa in Chronic Rhinosinusitis Patients without Polyps and With Polyps* (supervised by **Abdul Qadar Punagi, Riskiana Djamin, and Ilham Patellongi**)

This research aims to analyze the correlation between toll like receptor 2 and toll like receptor 4 levels on the number of neutrophil and eosinophil cells in chronic rhinosinusitis without polyps (CRsNP) and with polyps (CRwNP).

This research was conducted using cross sectional technique to 40 chronic rhinosinusitis patients who had functional endoscopic sinus surgery. The samples were tissues of uncinata process in which their toll like 2 and toll like 4 levels were examined and nasal cytogram was performed.

The results of the research indicate that the level of TLR 4 is higher in CRSwNP than the one in CRSsNP. Meanwhile, the level of TLR 2 in CRSwNP and the one in CRSsNP are relatively the same and they do not have a significant difference. The number of eosinophil and neutrophil cells is higher in CRSwNP than in CRSsNP. This indicates that there is a significant correlation between the level of TLR 4 and the number of nasal inflammatory cells in CRSwNP. However, there is no correlation between TLR 2 and nasal inflammatory cells in CRSsNP, CRSwNP, and TLR 4 in CRSsNP.

**Key words:** chronic rhinosinusitis without polyps (CRsNP), chronic rhinosinusitis with polyps (CRwNP), toll like receptor (TLR), TLR 2, TLR 4, neutrophil, eosinophil



Optimization Software:  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)

## ABSTRAK

**MASYITA DEWI RURAY.** *Ekspresi Toll-Like Reseptor 2 dan Toll-Like Reseptor 4 terhadap Gambaran Sel Inflamasi pada Mukosa Kavum Nasi pada Pasien Rinosinusitis Kronis tanpa Polip dan dengan Polip ( dibimbing Oleh Abdul Qadar Punagi, Riskiana Djamin, Ilham Jaya Patellongi).*

Penelitian ini bertujuan melihat adanya hubungan antara kadar *toll like* reseptor 2 dan 4 terhadap jumlah sel neutrofil dan eosinofil pada penderita rinosinusitis kronis tanpa polip dan dengan polip.

Penelitian ini dilakukan secara *cross-sectional* terhadap 40 penderita rinosinusitis kronis yang akan menjalani bedah sinus endoskopik fungsional. Sampel berupa jaringan dari prosesus uncinatus dan akan diperiksa kadar *toll like* reseptor 2 dan *toll like* reseptor 4 dan kerokan mukosa hidung.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar TLR 4 pada rinosinusitis kronis dengan polip lebih tinggi daripada tanpa polip. Adapun kadar TLR 2 pada rinosinusitis kronis tanpa polip dan dengan polip relatif sama dan tidak memiliki perbedaan yang signifikan. Jumlah sel eosinofil dan neutrofil pada rinosinusitis kronis dengan polip lebih banyak daripada tanpa polip. Hal ini menunjukkan hubungan yang signifikan antara peningkatan kadar TLR 4 terhadap sel inflamasi pada rinosinusitis kronis dengan polip. Namun, tidak terlihat adanya hubungan pada kadar TLR 2 terhadap sel inflamasi pada rinosinusitis kronis dengan polip maupun tanpa polip juga TLR 4 pada rinosinusitis kronis tanpa polip.

**Kata Kunci:** Rinosinusitis Kronis Tanpa Polip (CRSsNP), Rinosinusitis Kronis dengan Polip, (CRSwNP) *Toll Like* Reseptor (TLR), TLR2, TLR 4, Neutrofil, Eosinofil



## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PENGANTAR .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN .....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	iv
PARAKATA .....	v
ABSTRAK .....	ix
ABSTRACT.....	x
DAFTAR ISI .....	xi
DAFTAR GAMBAR .....	xiv
DAFTAR TABEL .....	xv
DAFTAR SINGKATAN .....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN .....	xviii
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang Masalah .....	1
B. Rumusan Masalah .....	6
C. Tujuan penelitian .....	6
D. Hipotesis .....	7
Manfaat penelitian .....	8



BAB II. TINJAUAN PUSTAKA .....	9
A. Anatomi Hidung dan Sinus Paranasalis.....	9
B. Fisiologi Hidung dan Sinus Paranasalis.....	18
C. Definisi Rinosinusitis Kronis.....	18
D. Patogenesis Rinosinusitis Kronis tanpa Polip .....	20
E. Gejala Klinis Rinosinusitis Kronis .....	24
F. Penatalaksanaan Rinosinusitis Kronis .....	27
G. Immunologi .....	32
H. Toll Like Reseptor .....	39
I. ELISA .....	48
J. Sitologi Hidung .....	49
K. Kerangka Teori .....	50
L. Kerangka Konsep .....	51
BAB III. METODE PENELITIAN .....	52
A. Desain Penelitian .....	52
B. Lokasi dan Waktu Penelitian .....	52
C. Populasi Penelitian .....	52
D. Sampel Penelitian dan Cara pengambilan Sampel .....	52
E. Besar Sampel .....	53
F. Kriteria Subyek Penelitian .....	53
G. Izin Penelitian dan Ethical Clearance .....	54
Metode Pengumpulan Data.....	54
Variabel Penelitian .....	60
Definisi Operasional .....	60



K. Pengolahan dan Analisis data .....	63
L. Alur Penelitian .....	64
M. Biaya Penelitian .....	65
BAB IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN .....	66
A. Hasil Penelitian .....	66
B. Pembahasan .....	72
C. Keterbatasan Penelitian .....	75
BAB V. PENUTUP .....	76
A. Kesimpulan .....	76
B. Saran .....	76
DAFTAR PUSTAKA .....	77
LAMPIRAN .....	81



**DAFTAR GAMBAR**

<b>GAMBAR</b>	<b>Halaman</b>
1. Bagian Luar Hidung .....	9
2. Anatomi Kavum Nasi .....	12
3. Skema Perubahan Sel Epitel Respiratorik .....	33
4. Neutrofil .....	38
5. Eosinofil .....	39
6. Jalur Sinyal <i>Toll Like Receptors</i> .....	43
7. Jalur Pengaktifan TLR 4 .....	48
8. Mekanisme Imunitas Alami .....	48



## DAFTAR TABEL

<b>TABEL</b>	<b>Halaman</b>
1. Faktor yang berperan dalam Rinosinusitis Kronis .....	23
2. Penatalaksanaan Rinosinusitis Kronis tanpa polip .....	30
3. Perbedaan macam TLR pada berbagai mikroba .....	40
4. Statistik deskriptif kadar Toll Like Reseptor .....	68
5. Sebaran Kategori Variabel .....	68
6. Sebaran jenis kelamin penderita Rinosinusitis Kronis tanpa polip dan dengan polip .....	68
7. Rerata umur penderita Rinosinusitis Kronis tanpa polip dan dengan polip .....	69
8. Hubungan riwayat alergi dengan rinosinusitis kronis tanpa polip dan dengan polip .....	69
9. Hubungan antara jumlah eosinofil dan rinosinusitis kronis tanpa polip dan dengan polip .....	69
10. Hubungan antara jumlah neutrofil dan rinosinusitis kronis tanpa polip dan dengan polip .....	70
11. Perbandingan kadar TLR 2 dan TLR 4 pada rinosinusitis kronis tanpa polip dan dengan polip .....	70
12. Perbandingan kadar TLR 2 dan TLR 4 menurut jumlah eosinofil .....	71
Perbandingan kadar TLR 2 dan TLR 4 menurut jumlah eosinofil .....	72



## DAFTAR SINGKATAN

<b>Lambang/Singkatan</b>	<b>Arti dan Keterangan</b>
EPOS	<i>European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps</i>
RSK	Rinosinusitis Kronik
CRSwNP	Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps
CRSsNP	Chronic Rhinosinusitis without Nasal Polyps
KOM	Kompleks Osteomeatal
CT	<i>Computed Tomography</i>
Th	T-Helper
IFN	Interferon
TLR 2	Toll Like Reseptor 2
TLR 4	Toll Like Reseptor 4
IL- 3	Interleukin 3
IL-4	Interleukin 4
IL-5	Interleukin 5
IL-8	Interleukin 8
IgE	Immunoglobulin E
HLA DR	<i>human leukocyte antigen DR</i>
	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
	<i>Ribonucleic Acid</i>



TNF- $\alpha$	<i>Tumor Necrosing Factor Alpha</i>
GM-CSF	<i>Granulocyte Macrophage Colony- Stimulating Factor</i>
IFN- $\gamma$	<i>Interferon gamma</i>
TGF- $\beta$	<i>Transforming Growth Factor – beta</i>
ICAM- 1	<i>Intercellular Adhesion Molecule 1</i>
VCAM- 1	<i>Vascular Cell Adhesion Molecule 1</i>
LPS	Lipopolisakarida
LFA-1	<i>), lymphocyte function associated antigen-1</i>
IU	<i>International Unit</i>
ml	mililiter
$\mu$ m	Mikrometer
ELISA	<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
RT-PCR	<i>Real Time Polymerase Chain Reaction</i>
BSEF	Bedah Sinus Endoskopik Fungsional
FESS	<i>Functional Endoscopic Sinus Surgery</i>



## DAFTAR LAMPIRAN

1. Tabel Data Dasar Hasil Penelitian .....	81
2. Rekomendasi Etik .....	83
3. Lampiran gambar penelitian .....	84



## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### A. Latar Belakang Masalah

Johnson dan Ferguson (1998) menyatakan bahwa karena mukosa kavum nasi dan sinus paranasal saling berhubungan sebagai satu kesatuan, maka inflamasi yang terjadi pada kavum nasi biasanya berhubungan dengan inflamasi dalam sinus paranasal (Taylor & Francis, 2006). Secara histologi, mukosa kavum nasi dan mukosa sinus mempunyai sejumlah kesamaan; *mucous blanket* sinus senantiasa berhubungan dengan kavum nasi dan pada studi dengan *CT-Scan* untuk *common cold* ditunjukkan bahwa mukosa kavum nasi dan sinus secara simultan mengalami proses inflamasi bersama-sama (Yamagishi S, et al, 2006). Alasan lainnya karena sebagian besar penderita sinusitis juga menderita rinitis, jarang sinusitis tanpa disertai rinitis, gejala pilek, buntu hidung dan berkurangnya penciuman ditemukan baik pada sinusitis maupun rinitis. Fakta tersebut menunjukkan bahwa sinusitis merupakan kelanjutan dari rinitis, yang mendukung konsep “*one airway disease*” yaitu bahwa penyakit di salah satu bagian saluran napas akan cenderung berkembang ke bagian yang lain (Kentjono WA, 2004). Sejumlah kelompok konsensus menyetujui pernyataan tersebut, sehingga terminologi yang lebih diterima hingga kini adalah rinosinusitis daripada sinusitis (Taylor & Francis, 2006, Hamilos, 2007).

Berdasarkan *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal*

*Polyps* (EPOS 2012), rinosinusitis kronis (RSK) merupakan inflamasi mukosa

dan/atau sinus paranasal dengan jangka waktu gejala  $\geq 12$  minggu yang

diperoleh dua lebih gejala yang salah satunya berupa hidung tersumbat/



obstruksi/ kongesti atau sekret nasal (*anterior, posteriornasal drip*). Keadaan ini dapat disertai nyeri wajah spontan atau pada penekanan, atau berkurangnya/kehilangan sensasi penghidu serta temuan hasil endoskopis berupa polip atau dapat juga sekret mukopurulen yang berasal dari meatus medius dan atau edema/ obstruksi mukosa primer pada meatus medius dan atau hasil dari *Computed Tomography (CT)* scan berupa perubahan mukosa pada kompleks ostiomeatal dan atau sinus paranasal (Fokken W et al., 2012). Alasan rasional rinosinusitis kronis dibedakan antara dengan polip dan tanpa polip nasi berdasarkan pada beberapa studi yang menunjukkan adanya gambaran patologi jaringan sinus dan konka media yang berbeda pada kedua kelompok tersebut (Hamilos, 2007).

Diperkirakan sebanyak 13,4-25 juta kunjungan ke dokter per tahun dihubungkan dengan rinosinusitis dan atau akibatnya. Sebanyak 14% penduduk Amerika paling sedikitnya pernah mengalami episode rinosinusitis semasa hidupnya dan sekitar 15% diperkirakan menderita RSK. Insiden kasus baru rinosinusitis pada penderita dewasa yang datang ke divisi rinologi Departemen THT Rumah Sakit RS Cipto Mangunkusumo Januari-Agustus 2005 dari 435 penderita, 69% (300 penderita) menderita rinosinusitis, di Makassar dari tiga rumah sakit pendidikan periode tahun 2003-2007 dilaporkan sebanyak 41,5% dari seluruh kasus yang ditangani Sub Bagian Rinologi (OsguthorpeJd, 2001; Soetjipto D, 1995; Punagi AQ, 2008;File,2006, Kentjono, 2004, Puruckher dkk).

Etiologi pasti dan patogenesis rinosinusitis kronis masih belum jelas.

erantigen bakteri, virus dan jamur, alergen juga berperan dalam proses inflamasi. Selain itu, berbagai sitokin juga dapat berperan (Fokken W et al, 2012). Rinosinusitis kronis merupakan



sindrom yang terjadi karena kombinasi etiologi yang multipel. Berdasarkan EPOS 2007, faktor yang dihubungkan dengan kejadian rinosinusitis kronis tanpa polip nasi yaitu "*ciliary impairment*, alergi, asma, keadaan *immunocompromised*, faktor genetik, kehamilan dan endokrin, faktor lokal, mikroorganisme, jamur, osteitis, faktor lingkungan, faktor iatrogenik, *H.pylori* dan refluks laringofaringeal (Fokkens W et al, 2012).

Gangguan pada Sinonasal epitelial barrier berkontribusi dalam terjadinya rinosinusitis kronis dengan cara meningkatkan paparan dari stimuli dan agen inflamasi yang terjadi secara kronis dan berulang terus menerus. Barrier pada epitel sinonasal memegang peranan yang penting dalam pertahanan tubuh alamiah (*innate immune*). Mekanisme pada pertahanan tubuh Innate Immunity mencakup *Pattern Recognition Receptors (PRRs)*, *secreted endogenous antimicrobials*, dan sitokin yang membantu dalam mekanisme perbaikan. Karakteristik rinosinusitis kronis dengan polip adalah adanya polip dan infiltrasi dari inflamasi eosinofilik sedangkan rinosinusitis kronis tanpa polip dikarakteristikkan sebagai inflamasi *non* eosinofilik dan berhubungan dengan akumulasi neutrofil, remodeling jaringan, dan fibrosis (London NR, 2016).

Mekanisme terjadinya rinosinusitis kronis juga berkaitan dengan adanya pengenalan patogen secara spesifik yang dilakukan oleh sistem imun alami. Sistem imunitas alami dapat mengenali patogen melalui *pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)*. Molekul yang dikenali berupa molekul bakteri gram positif dan gram negatif, DNA dan RNA virus, jamur dan protozoa. Setiap molekul tersebut memiliki target yang spesifik. Salah satu reseptor pengenalan

molekul sistem imunitas alami adalah *Toll-like Receptors (TLRs)* (EPOS 2007).



*Toll-like receptor* (TLR) termasuk kelompok glikoprotein yang berfungsi sebagai reseptor permukaan transmembran dan terlibat dalam respons imun alami terhadap mikroorganisme patogen. *Toll-like receptor 4* merupakan reseptor yang pertama kali ditemukan pada manusia, dan dapat mengenali lipopolisakarida bakteri gram negatif. *Toll-like receptor 4* juga dapat mengenali protein yang dikode oleh virus pada traktus respiratorius, dan *self-protein* seperti *protein heat-shock* dan  $\beta$ -*defensin*. Selain itu, protein matriks yaitu fibronektin dan fibrinogen protein plasma juga dikenali melalui TLR 4 dan TLR 2 dapat mengenali banyak ligan, misalnya lipopeptida bakteri, jamur, protein parasit dan virus serta *lipoteichoic acid* (LTA) bakteri gram positif (Terhorst, 2010).

Diduga pengaktifan Toll-Like Reseptor pada Mukosa hidung karena adanya infeksi bakteri. *Toll-like receptor 4* menjadi mediator respons host terhadap *lipopolysaccharide* (LPS) bakteri gram negatif. TLR 2 menjadi mediator respons terhadap peptidoglikan bakteri gram-positif. Heterodimer TLR 2/1 selanjutnya akan menjadi mediator respons terhadap lipoprotein triacylated dan heterodimer TLR 2/6 merupakan mediator terhadap lipoprotein diacylated (Paul-Clark M, 2006, McIntruff J, 2005 ).

Selain itu, ekspresi TLR 2 dan TLR 4 ditemukan meningkat pada sel epitel hidung pada penderita rinosinusitis kronis dibandingkan dengan kontrol. Ekspresi TLR 4 telah dilaporkan meningkat pada rinosinusitis kronis dengan polip nasi dan menurun pada rinosinusitis kronis tanpa polip nasi dan dibandingkan dengan subjek kontrol. Penelitian terbaru yang di publikasi tahun

studi asosiasi saat ini menduga bahwa ekspresi dari TLR 2 dan TLR nya dengan infiltrasi neutrofil pada rinosinusitis kronis tanpa polip, dari ekspresi TLR ini dapat berpotensi meningkatkan inflamasi yang



bersifat kronis yang disebabkan oleh kegagalan respon atau respon yang berlebihan pada ligan TLR (Wang X et al, 2015).

Perbandingan analisis dengan RT-PCR pada Rinosinusitis kronis dengan polip dan tanpa polip menunjukkan peningkatan yang signifikan pada TLR 2. Hal ini sangat kontras pada salah satu penelitian lainnya yaitu didapatkan penurunan TLR 2 pada rinosinusitis kronis dengan polip dan hal ini menunjukkan adanya keberagaman pada penyakit ini atau meningkatnya insiden dari rinosinusitis kronis pada populasi studi (Paul-Clark M, 2006).

Alterasi potensial pada mukosa nasal yang terjadi setelah paparan patogen. Semua itu mengakibatkan peningkatan ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule 1*) dan sitokin lainnya. Molekul HLA-DR (*human leukocyte antigen DR*) pada permukaan epitelial ikut meningkat, selanjutnya respon imun spesifik akan berperan melalui sel TH1 dan TH2 untuk kemudian melepaskan berbagai sitokin spesifik. GM-CSF (*granulocyte-macrophage-colony stimulating factor*), IL-8 dan TNF- $\alpha$  (*tumor necrosing factor alpha*) ikut dilepaskan yang kemudian memberikan efek kepada sel makrofag, mastosit, eosinofil dan neutrofil (Hamilos, 2000. Bernstein JM, 2006).

Karena keberagaman dari hasil penelitian lainnya maka peneliti tertarik dalam melihat peranan Toll-Like reseptor pada penyakit rinosinusitis kronis yang dihubungkan dengan gambaran sel yang mendominasi pada mukosa kavum nasi sehingga judul dari penelitian ini adalah :

**“Ekspresi Toll-Like Reseptor 2 dan Toll-Like Reseptor 4 Terhadap Gambaran Sel Inflamasi Pada Mukosa Kavum Nasi pada Pasien Rinosinusitis Kronis tanpa Polip dan dengan Polip”**



## B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah di atas maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

1. Apakah terdapat perbedaan kadar TLR 2 pada rinosinusitis kronis tanpa polip dan rinosinusitis kronis dengan polip.
2. Apakah terdapat perbedaan kadar TLR 4 pada rinosinusitis kronis tanpa polip dan rinosinusitis kronis dengan polip.
3. Apakah terdapat perbedaan gambaran sel inflamasi pada rinosinusitis kronis tanpa polip dan rinosinusitis kronis dengan polip.
4. Apakah terdapat hubungan antara kadar ekspresi TLR 2 dan TLR 4 terhadap gambaran sel inflamasi pada rinosinusitis kronis tanpa polip.
5. Apakah terdapat hubungan antara kadar ekspresi TLR 2 dan TLR 4 terhadap gambaran sel inflamasi pada rinosinusitis kronis dengan polip.

## C. Tujuan Penelitian

### 1. Tujuan Umum

Diketahuinya hubungan antara kadar ekspresi TLR 2 dan TLR 4 dan jumlah sel inflamasi pada mukosa kavum nasi yang dominan pada rinosinusitis kronis tanpa polip dan rinosinusitis kronis dengan polip.

### 2. Tujuan Khusus

1. Mengukur kadar ekspresi Toll Like Reseptor 2 pada penderita rinosinusitis kronis tanpa polip dan rinosinusitis kronis dengan polip.

Mengukur kadar ekspresi Toll Like Reseptor 4 pada penderita rinosinusitis kronis tanpa polip dan rinosinusitis kronis dengan polip.



3. Membandingkan jumlah sel inflamasi yang dominan pada rinosinusitis kronis tanpa polip dan rinosinusitis kronis dengan polip.
4. Mengetahui hubungan antara kadar ekspresi Toll Like Reseptor 2 dan Toll Like Reseptor 4 dan jumlah sel inflamasi pada rinosinusitis kronis tanpa polip.
5. Mengetahui hubungan antara kadar ekspresi Toll Like Reseptor 2 dan Toll Like Reseptor 4 dan jumlah sel inflamasi pada rinosinusitis kronis dengan polip.

#### **D. Hipotesis Penelitian**

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah :

1. Kadar ekspresi Toll Like reseptor 2 lebih tinggi pada Rinosinusitis kronis tanpa polip dibandingkan Rinosinusitis kronis dengan polip.
2. Kadar ekspresi Toll Like reseptor 4 lebih tinggi pada Rinosinusitis kronis dengan polip dibandingkan Rinosinusitis kronis tanpa polip.
3. Terdapat perbedaan jumlah sel inflamasi antara Rinosinusitis kronis tanpa polip dan Rinosinusitis kronis dengan polip
4. Terdapat hubungan antara Kadar ekspresi Toll Like reseptor 2 dan Toll Like Reseptor 4 dan jumlah sel inflamasi yang mendominasi pada rinosinusitis kronis tanpa polip.
5. Terdapat hubungan antara Kadar ekspresi Toll Like reseptor 2 dan Toll Like Reseptor 4 dan jumlah sel inflamasi yang mendominasi pada rinosinusitis kronis dengan polip.



### E. Manfaat Penelitian

1. Menambah wawasan riset dan ilmu pengetahuan mengenai peranan Toll Like Reseptor 2 dan 4 yang merupakan reseptor dan mekanisme awal terjadinya proses inflamasi pada Rinosinusitis kronis tanpa polip maupun dengan polip.
2. Diharapkan dapat menjadi acuan dalam memperbaiki kualitas pelayanan penderita rinosinusitis kronis dalam memberikan data maupun petunjuk perkembangan manajemen dan tatalaksana rinosinusitis kronis.

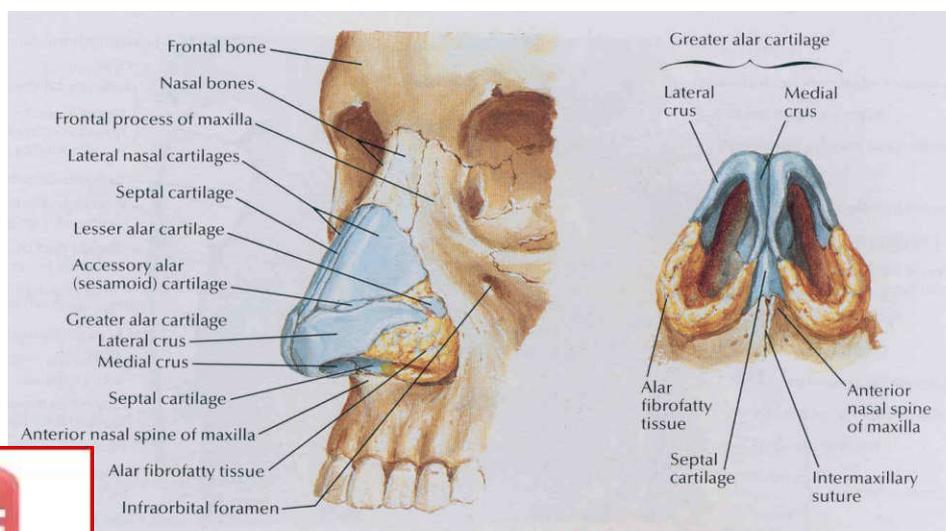


## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Anatomi Hidung dan Sinus Paranasalis

Hidung terdiri dari hidung bagian luar atau pyramid hidung dan rongga hidung. Struktur hidung luar dengan bagian-bagiannya dari atas ke bawah : 1. Pangkal Hidung ( *bridge*), 2. batang hidung (*dorsum nasi*), 3. Puncak hidung (*tip*), 4. Ala Nasi, 5. Kolumela, 6. Lubang hidung (*nares anterior*). Hidung luar dibentuk oleh kerangka tulang dan tulang rawan yang dilapisi oleh kulit, jaringan ikat, dan beberapa otot kecil yang berfungsi untuk melebarkan atau menyempitkan lubang hidung. Kerangka tulang terdiri dari 1. Tulang hidung (*os nasal*), 2. *Processus frontalis os maksila* dan 3. *Processus nasalis os frontal* ; sedangkan kerangka tulang rawan terdiri dari beberapa pasang tulang rawan yang terletak di bagian bawah hidung , yaitu : 1. sepasang kartilago nasalis superior, 2. sepasang kartilago nasalis lateralis inferior yang disebut juga sebagai kartilago ala mayor dan 3. Tepi anterior kartilago septum (Soetjipto D, Mangunkusumo E, ; 2012).



Gambar 1. Bagian Luar Hidung ( Netter; 2012)



Rongga hidung atau kavum nasi berbentuk terowongan dari depan ke belakang dipisahkan oleh septum nasi dibagian tengahnya menjadi kavum nasi kiri dan kanan. Pintu atau lubang masuk kavum nasi dibagian depan disebut nares anterior dan lubang di belakang disebut nares posterior (koana) yang menghubungkan kavum nasi dengan nasofaring. Bagian dari kavum nasi yang letaknya sesuai dengan ala nasi, tepat di belakang nares anterior disebut vestibulum. Vestibulum ini dilapisi oleh kulit yang memiliki banyak kelejar sebacea dan rambut panjang di sebut vibrissae (Soetjipto D ; 2012).

Tiap kavum nasi mempunyai 4 buah dinding yaitu dinding medial, lateral, inferior dan superior. Dinding medial adalah septum nasi, septum dibentuk oleh tulang dan tulang rawan, bagian tulang adalah 1.Lamina perpendikularis os etmoidalis, 2.Vomer, 3.Krista nasalis os maksila, 4.Krista nasalis os palatine sedangkan bagian tulang rawan adalah 1. Kartilago septum (lamina kuadrangularis) dan 2. Kolumela (Soetjipto D ; 2012, Leung RM et al ; 2014).

Pada dinding lateral terdapat 4 buah konka, yang terbesar dan letaknya paling bawah adalah konka inferior, kemudian yang lebih kecil adalah konka media, lebih kecil lagi konka superior sedangkan yang terkecil adalah konka suprema. Konka suprema ini biasanya rudimenter. Konka inferior merupakan tulang sendiri yang melekat pada os maksila dan labirin etmoid, sedangkan konka media, superior, dan suprema merupakan bagian dari labirin etmoid. Diantara konka dan dinding lateral hidung terdapat rongga sempit yang disebut meatus . Tergantung dari letak meatus , ada tiga meatus yaitu meatus inferior, medius dan superior (Hwang PH et al; 2009).



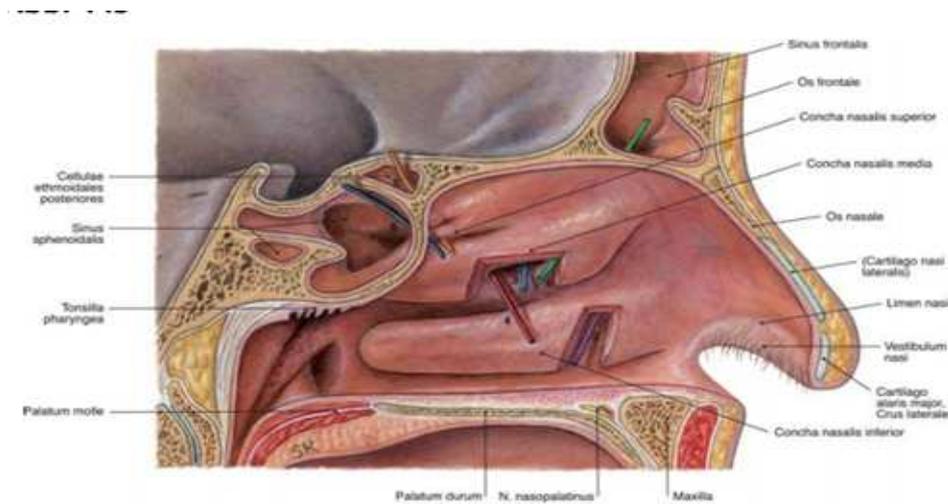
Meatus Inferior terletak diantara konka inferior dengan dasar hidung dan al rongga hidung. Meatus inferior adalah yang terbesar di antara s, mempunyai muara duktus nasolakrimalis yang terdapat kira-kira

antara 3 sampai 3,5 cm di belakang batas posterior nostril. Pada meatus inferior terdapat muara (ostium) dari duktus lakrimalis (Hwang PH et al; 2009).

Meatus medius merupakan salah satu celah yang penting yang merupakan celah yang lebih luas dibandingkan dengan meatus superior, disini terdapat muara sinus maksila, sinus frontal dan bagian anterior sinus etmoid. Di balik bagian anterior konka media yang letaknya menggantung, pada dinding lateral terdapat celah yang berbentuk bulan sabit yang dikenal sebagai infundibulum. Ada suatu muara atau fisura yang berbentuk bulan sabit yang menghubungkan meatus medius dengan infundibulum yang dinamakan hiatus semilunaris. Dinding inferior dan medial infundibulum membentuk tonjolan yang berbentuk seperti laci dan dikenal sebagai prosesus uncinatus. Di atas infundibulum ada penonjolan hemisfer yaitu bula etmoid yang dibentuk oleh salah satu sel etmoid. Ostium sinus frontal, antrum maksila, dan sel-sel etmoid anterior, biasanya bermuara di infundibulum. Sinus frontal dan sel-sel etmoid anterior biasanya bermuara di bagian anterior atas, dan sinus maksila bermuara di posterior muara sinus frontal. Adakalanya sel-sel etmoid dan kadang-kadang duktus nasofrontal mempunyai ostium tersendiri di depan infundibulum. terdapat muara sinus frontal, sinus maksila dan sinus etmoid anterior (Soetjipto D ; 2012, Hwang PH et al; 2009).

Meatus superior atau fisura etmoid merupakan suatu celah yang sempit antara septum dan massa lateral os etmoid di atas konka media. Kelompok sel-sel etmoid posterior bermuara di sentral meatus superior melalui satu atau beberapa ostium yang besarnya bervariasi. Di atas belakang konka superior di korpus os sfenoid terdapat resesus sfeno-etmoidal, tempat bermuara sinus sfenoid (Hwang PH et al; 2009).





Gambar 2. Anatomi cavum nasi (sobotta 2007)

### Anatomi Sinus Paranasalis

Terdapat delapan sinus paranasal, empat buah pada tiap-tiap sisi hidung ; sinus frontal kanan dan kiri, sinus etmoid kanan dan kiri (anterior dan posterior), sinus maksila kanan dan kiri ( antrum highmore) dan sinus sphenoid kanan dan kiri. Semua rongga sinus ini dilapisi oleh mukosa yang merupakan lanjutan dari mukosa hidung yang berisi udara dan semua bermuara di rongga hidung melalui ostiumnya masing- masing (Hwang PH et al ; 2009).

#### 1. Sinus Frontal

Sinus frontal yang terletak di os frontal mulai terbentuk sejak bulan ke empat fetus, berasal dari sel-sel resesus frontal atau dari sel-sel infundibulum etmoid. Sesudah lahir, sinus frontal mulai berkembang pada usia 8-10 tahun dan akan mencapai ukuran maksimal sebelum usia 20 tahun. Bentuk dan ukuran sinus frontal sangat bervariasi tergantung pada derajat pneumatisasinya, seringkali juga sangat berbeda bentuk dan ukurannya dari pasangannya, kadang-kadang juga ada sinus yang rudimenter.

sinus frontal kanan dan kiri biasanya tidak simetris, satu lebih besar dari dan dipisahkan oleh sekat yang terletak di garis tengah. Kurang



lebih 15% orang dewasa hanya mempunyai satu sinus frontal dan kurang lebih 5% sinus frontalnya tidak berkembang Kadang terdapat sinus yang rudimenter, dan biasanya terdapat septum yang membagi sinus menjadi satu kompartemen atau lebih. Ukuran rata-rata sinus frontal ; tinggi 3cm, lebar 2-2,5 cm, dalam 1,5-2 cm, dan isi rata-rata 6-7 ml. Tidak adanya gambaran septum-septum atau lekuk-lekuk dinding sinus pada foto rontgen menunjukkan adanya infeksi sinus. Sinus frontal dipisahkan oleh tulang yang relatif tipis dari orbita dan fosa serebri anterior, sehingga infeksi dari sinus frontal mudah menjalar ke daerah ini. Sinus frontal berdrainase melalui ostiumnya yang terletak di ressus frontal yang berhubungan dengan infundibulum etmoid (Hwang PH et al; 2009, Leung RM et al: 2014).

## 2. Sinus Sfenoid

Sinus sfenoid terbentuk pada janin berumur 3 bulan sebagai pasangan evaginasi mukosa di bagian posterior superior kavum nasi. Perkembangannya berjalan lambat, sampai pada waktu lahir evaginasi mukosa ini belum tampak berhubungan dengan kartilago nasalis posterior maupun os sfenoid. Sebelum anak berusia 3 tahun, sinus sfenoid masih kecil, namun telah berkembang sempurna pada usia 12 sampai 15 tahun. Letaknya di dalam korpus os etmoid dan ukuran serta bentuknya bervariasi. Sepasang sinus ini dipisahkan satu sama lain oleh septum tulang yang tipis, yang letaknya jarang tepat di tengah, sehingga salah satu sinus akan lebih besar daripada sisi lainnya. Letak os sfenoid adalah di dalam os sfenoid di belakang sinus etmoid posterior. Sinus sfenoid dibagi dua oleh sekat yang disebut septum intersfenoid. Ukurannya



2 cm, dalamnya 2,3 cm, dan lebarnya 1,7 cm. Volumennya berkisar sampai 7,5ml. Saat sinus berkembang, pembuluh darah dan an lateral os sfenoid akan menjadi sangat berdekatan dengan

rongga sinus dan tampak sebagai indentasi pada dinding sinus sfenoid. Batas-batasnya adalah : sebelah superior terdapat fossa serebri media dan kelenjar hipofisa, sebelah inferiornya adalah atap nasofaring, sebelah lateral berbatasan dengan sinus kavernosus dan arteri karotis interna (sering tampak sebagai indentasi) dan di sebelah posteriornya berbatasan dengan fossa serebri posterior di daerah pons (Hwang PH et al; 2009, Leung RM et al : 2014).

Sinus sfenoid banyak berperan penting dalam bidang neurovaskular. Arteri carotis interna berada di sebelah lateral dari sinus sfenoid, sehingga menyebabkan sinus cavernosus menghasilkan penonjolan pada dinding lateral sinus sfenoid pada kurang lebih 65% individu. Kira-kira 25 % dari kapsul tulang yang memisahkan arteri carotis interna dari sinus sphenoid sebagian tidak terbentuk, sehingga mukosanya berhubungan langsung dengan struktur di dekatnya (Hwang PH et al; 2009, Leung RM et al: 2014).

### 3. Sinus Maksila

Sinus Maksila atau disebut juga *Antrum Highmore*, merupakan sinus paranasal yang paling besar, berbentuk pyramid ireguler dengan dasar menghadap ke fossa nasalis dan puncaknya kearah apeks prosesus zigomatikus os maksila. Dinding medial atau dasar antrum di bentuk oleh lamina vertikal os palatum, prosesus uncinatus, prosesus maksilaris konka inferior, dan sebagian kecil os lakrimalis. Dinding atas memisahkan rongga sinus dengan orbita. Dinding postero-inferior atau dasarnya biasa paling tebal dan dibentuk oleh alveolar os maksila atas dan bagian luar palatum durum. Dinding anterior berhadapan dengan fossa kanina. Ostium sinus



ada di sebelah superior dinding medial sinus dan bermuara ke konaris melalui infundibulum etmoid. Menurut Morris, pada buku tentang manusia, ukuran rata-rata sinus maksila pada bayi baru lahir

7-8 x 4-6 mm dan untuk usia 15 tahun 31-32 x 18-20 x 19-20 mm. Antrum mempunyai hubungan dengan infundibulum di meatus medius melalui lubang kecil, yaitu ostium maksila yang terdapat dibagian anterior atas dinding medial sinus. Ostium ini biasanya terbentuk dari membrane, jadi ostium tulangnya berukuran lebih besar dari pada lubang yang sebenarnya. Hal ini mempermudah untuk keperluan tindakan irigasi sinus. Pada kasus-kasus (10%) yang mempunyai ostium tambahan, biasa terletak di posterior dari ostium utama (Hwang PH et al; 2009, Leung RM et al: 2014).

Dari segi klinik yang perlu diperhatikan dari anatomi sinus maksila adalah :

1. dasar sinus maksila sangat berdekatan dengan akar gigi rahang atas , yaitu premolar (P1 dan P2) , molar (M1 dan M2), kadang-kadang juga gigi taring (C) dan gigi molar (M3), bahkan akar-akar gigi tersebut tumbuh ke dalam rongga sinus, hanya tertutup oleh mukosa saja. Gigi premolar kedua dan gigi molar kesatu dan dua tumbuhnya dekat dengan dasar sinus, bahkan kadang-kadang tumbuh ke dalam rongga sinus, hanya tertutup oleh mukosa saja. Proses supuratif yang terjadi di sekitar gigi-gigi ini dapat menjalar ke mukosa sinus melalui pembuluh darah atau limfe, sedangkan pencabutan gigi ini dapat menimbulkan hubungan dengan rongga sinus yang akan mengakibatkan sinusitis, sinusitis maksila dapat menimbulkan komplikasi orbita, ostium sinus maksila lebih tinggi letaknya dari dasar sinus, sehingga drainase hanya tergantung dari gerak silia, dan drainase harus melalui infundibulum yang sempit. Infundibulum adalah bagian dari sinus etmoid anterior dan pembengkakan akibat radang atau alergi pada daerah ini dapat menghalangi



us maksila dan selanjutnya menyebabkan sinusitis Pada 2%  
ar gigi molar pertama dan kedua menembus dinding sinus

maksilaris, pasien yang demikian memiliki resiko untuk terjadi fistula oroantral pada pencabutan gigi (Hwang PH et al ; 2009, Leung RM et al : 2014).

#### 4. Sinus Etmoid

Dari semua sinus paranasal, sinus etmoid yang paling bervariasi dan akhir-akhir ini dianggap paling penting, karena dapat merupakan fokus infeksi bagi sinus-sinus lainnya. Sel-sel etmoid, mula-mula terbentuk pada janin berusia 4 bulan, berasal dari meatus superior dan suprema yang membentuk kelompok sel-sel etmoid anterior dan posterior. Sinus etmoid sudah ada pada waktu bayi lahir kemudian berkembang sesuai dengan bertambahnya usia sampai mencapai masa pubertas. Pada orang dewasa bentuk sinus etmoid seperti piramid dengan dasarnya di bagian posterior. Ukurannya dari anterior ke posterior 4-5 cm, tinggi 2,4 cm, dan lebarnya 0,5 cm di bagian anterior dan 1,5 cm di bagian posterior, volume sinus kira-kira 14 ml (Hwang PH et al; 2009, Leung RM et al : 2014).

Sinus Etmoid merupakan struktur yang penting pada hidung dengan anatomi yang kompleks. Sel-sel etmoid atau labirin terletak di kiri-kanan kavum nasi kira-kira sebelah lateral di setengah atau sepertiga atas hidung dan di sebelah medial orbita. Dinding lateral dari sinus etmoid, atau lamina papyrsea, membentuk dinding tipis sebelah medial dari orbita. Tulang etmoid mempunyai bidang horizontal dan bidang vertikal yang saling tegak lurus. Bagian superior bidang yang vertikal disebut *Crista Galii* dan bagian inferiornya disebut *lamina perpendicularis os etmoid* yang merupakan bagian dari septum. Bidang horizontalnya terdiri dari bagian medial, yang tipis dan berlubang –lubang yaitu



sa, merupakan tulang paling tipis dari seluruh tulang tengkorak, lateral yang lebih tebal merupakan atap selulae etmoid. Sinus tunggal – rongga terdiri dari sel-sel yang menyerupai sarang tawon,

yang terdapat di dalam massa bagian lateral os etmoid, yang terletak di antara konka media dan dinding medial orbita Terdapat dua kelompok sinus etmoidalis yaitu kelompok anterior dan posterior, dimana kelompok anterior bermuara ke meatus medius sedangkan kelompok posterior bermuara ke meatus superior. Sinus etmoidalis anterior dipisahkan oleh sinus etmoidalis posterior oleh lempeng tulang transversal yang tipis. Tempat perlekatan konka media pada dinding lateral hidung juga merupakan patokan letak perbatasan kelompok anterior dan posterior. Kelompok anterior terdapat di depan dan dibawahnya sedangkan kelompok posterior ada diatas dan dibelakangnya. Pada pemeriksaan, ukuran kedua kelompok tersebut dapat berbeda jauh, biasanya kelompok posterior lebih sedikit jumlahnya dibandingkan kelompok anterior namun ukurannya lebih besar (Hwang PH et al; 2009, Leung RM et al : 2014).

#### 5. Kompleks Ostiomeatal (KOM)

Kompleks Ostiomeatal (KOM) merupakan celah pada dinding lateral hidung yang dibatasi oleh konka media dan lamina papirasea. Struktur anatomi penting yang membentuk KOM adalah prosesus uncinatus, infundibulum etmoid, hiatus semilunaris, bulla etmoid, agger nasi, dan resessus frontal. KOM merupakan unit fungsional yang merupakan tempat ventilasi dan drainase dari sinus-sinus yang letaknya di anterior. Jika terjadi obstruksi pada celah sempit ini, maka terjadi perubahan patologis yang signifikan pada sinus-sinus terkait (Soetjipto D, 2012).

Kompleks Ostiomeatal (KOM) harus di tekankan lebih bersifat fungsional daripada sebagai struktur anatomi, hal ini berkaitan dengan fungsi drainase dari sinus maksilla, dan sinus etmoid anterior. Secara anatomis, KOM ini berhubungan dengan area infundibulum dari etmoid, meatus nasi media, dan sekitarnya (Leung RM et al ; 2014).



## B. Fisiologi Hidung dan Sinus Paranasalis

Berdasarkan teori struktural , teori revolusioner dan teori fungsional, fungsi fisiologis hidung dan sinus paranasalis adalah : 1. Fungsi respirasi untuk mengatur kondisi udara (*air conditioning*), penyaring udara, humidifikasi, dan penyeimbang dalam pertukaran tekanan dan mekanisme imunologik lokal 2. fungsi penghidu karena terdapatnya mukosa olfactorius dan reservoir udara untuk menampung stimulus penghidu 3. fungsi fonetik yang berguna untuk resonansi suara, membantu proses bicara dan mencegah hantaran suara sendiri melalui konduksi tulang 4. Fungsi statik dan mekanik untuk meringankan beban kepala, proteksi terhadap trauma dan pelindung panas 5. Refleks nasal (Soetjipto D, 2012).

## C. Rinosinusitis Kronis

Sinusitis dapat didefinisikan sebagai peradangan pada salah satu atau lebih mukosa sinus paranasal, umumnya disertai atau dipicu oleh rinitis sehingga sering disebut sebagai rinosinusitis. Bila mengenai beberapa sinus disebut multisinusitis, sedangkan bila mengenai semua sinus paranasal disebut pansinusitis (Soetjipto & Wardani, 2007). Secara embriologis mukosa sinus merupakan lanjutan dari mukosa hidung, sehingga sinusitis hampir selalu didahului dengan rinitis dan gejala-gejala obstruksi nasi, rinore serta hiposmia dijumpai pada rinitis maupun sinusitis (Rosenfeld *et al.* 2015).

Rinosinusitis menurut kriteria EPOS (European Position Paper on Rinosinusitis and Nasal Polyposis) 2012 adalah inflamasi hidung dan sinus paranasal yang ditandai adanya dua atau lebih gejala, salah satunya termasuk

sumbat/ obstruksi /kongesti atau pilek (sekret hidung anterior), dengan atau tanpa nyeri wajah/ rasa tertekan di wajah, tanpa penurunan/hilangnya penghidu, dan salah satu temuan dari



temuan nasoendoskopi (polip dan atau sekret mukopurulen dari meatus medius dan udem/obstruksi mukosa di meatus medius) dan gambaran tomografi komputer (perubahan mukosa di kompleks osteomeatal dan atau sinus) (Fokkens et al, 2012). Berdasarkan EPOS 2012 dan KODI Rinologi, Rinosinusitis kronis sendiri terbagi atas Rinosinusitis kronis tanpa polip hidung (CRSsNP) dan Rinosinusitis kronis dengan polip hidung (CRSwNP).

Insiden dari rinosinusitis akut berdasarkan *Multi-nasional Questionnaire survey* yang dilakukan pada tahun 2011 mencapai 6-10% dari keseluruhan populasi. Prevalensi dari rinosinusitis kronis juga dilaporkan terjadi pada 16% orang dewasa di Amerika Serikat. Prevalensi meningkat seiring dengan peningkatan usia dimana pada kelompok usia 20-29 tahun dan 50-59 tahun mencapai 2.7% dan 6.6%. Rinosinusitis kronis lebih sering dijumpai pada wanita dibandingkan dengan pria. Di Indonesia prevalensi rinosinusitis kronis pada tahun 2004 dilaporkan sebesar 12,6% dengan perkiraan sebanyak 30 juta penduduk menderita rinosinusitis kronis (Fokkens *et al.* 2012; Wang *et al.* 2011; Soetjipto & Wardani, 2007).

Umumnya penyebab sinusitis adalah rinogenik yang merupakan perluasan infeksi dari hidung dan dentogenik yang berasal dari infeksi pada gigi. Infeksi pada sinus paranasal dapat disebabkan oleh interaksi dari beberapa etiologi seperti faktor mikrobial, lingkungan, dan faktor host yang terdiri dari gangguan anatomi, genetik, fisiologi dan imunitas (Rosenfeld *et al.* 2015).



#### D. Patogenesis Rinosinusitis Kronis

Patogenesis sinus dipengaruhi oleh patensi dari ostium-ostium sinus dan kelancaran pembersihan mukosiliar di dalam kompleks osteomeatal (KOM). Disamping itu mukus juga mengandung substansi mikrobial dan zat-zat yang berfungsi sebagai pertahanan terhadap kuman yang masuk ke saluran pernafasan. Bila terdapat gangguan di daerah KOM seperti peradangan, edema atau polip maka hal itu akan menyebabkan gangguan drainase sehingga terjadi sinusitis. Bila ada kelainan anatomi seperti deviasi atau spina septum, konka bulosa atau hipertrofi konka media, maka celah yang sempit itu akan bertambah sempit sehingga memperberat gangguan yang ditimbulkannya (Rosenfeld *et al.* 2015).

Infundibulum etmoid dan resesus frontal yang termasuk bagian dari KOM, berperan penting pada patofisiologi sinusitis. Permukaan mukosa ditempat ini berdekatan satu sama lain dan transportasi lendir pada celah yang sempit ini dapat lebih efektif karena silia bekerja dari dua sisi atau lebih. Apabila terjadi edema, mukosa yang berhadapan akan saling bertemu sehingga silia tidak dapat bergerak dan lendir tidak dapat dialirkan, maka akan terjadi gangguan drainase dan ventilasi sinus maksila dan frontal. Gangguan ventilasi akan menyebabkan penurunan pH dalam sinus, silia menjadi kurang aktif dan lendir yang diproduksi menjadi lebih kental sehingga merupakan media yang baik untuk tumbuh kuman patogen. Patogenesis dari rinosinusitis kronis berawal dari adanya suatu inflamasi dan infeksi yang menyebabkan di

lepasnya mediator diantaranya *vasoactive amine, proteases, arachidonic acid* *immune complex, lipolisaccharide* dan lain-lain. Hal tersebut n terjadinya kerusakan mukosa hidung dan akhirnya n disfungsi mukosiliar yang mengakibatkan stagnasi mukus dan



menyebabkan bakteri semakin mudah untuk berkolonisasi dan infeksi inflamasi akan kembali terjadi (Rosenfeld *et al.* 2015).

Bakteri dapat berkembang menjadi kuman patogen bila lingkungannya sesuai. Bila sumbatan berlangsung terus akan terjadi hipoksia dan retensi lendir, sehingga bakteri anaerob akan berkembang baik. Bakteri juga akan memproduksi sitoksin yang akan merusak silia. Selanjutnya dapat terjadi perubahan jaringan menjadi hipertropi, polipoid atau terbentuk polip dan kista. Kuman di dalam sinus dapat berasal dari rongga hidung sebelum ostium tertutup ataupun merupakan kuman komensal di dalam rongga sinus. Virus dan bakteri yang masuk ke dalam mukosa akan menembus kedalam submukosa, yang diikuti adanya infiltrasi sel polimorfonuklear, sel mast dan limfosit, kemudian akan diikuti lepasnya zat-zat kimia seperti histamin dan prostaglandin. Zat-zat kimia ini akan menyebabkan vasodilatasi kapiler, sehingga permeabilitas pembuluh darah meningkat dan terjadilah edema di submukosa. Selain virus dan bakteri sebagai penyebab infeksi pada peradangan rongga sinus juga dipengaruhi oleh faktor predisposisi lokal dan sistemik (Rosenfeld *et al.* 2015).

Faktor predisposisi lokal antara lain: septum deviasi, edema atau hipertropi konka, rinitis alergi, rinitis vasomotor, korpus alienum, rinolit dan sebagainya. Faktor predisposisi sistemik yang mempengaruhi antara lain infeksi saluran nafas atas oleh karena virus, keadaan umum yang lemah, malnutrisi, DM yang tidak terkontrol dan iritasi udara sekitar (Rosenfeld *et al.* 2015).



mikroskopik Didalam stroma polip hidung mengandung jaringan edema, sel-sel radang dan sedikit kelenjar dan pembuluh darah dilapisi oleh beberapa macam epitel terutama epitel khas saluran

pernapasan yaitu sel torak berlapis semu bersilia dengan sel goblet di antaranya. Perbedaan mendasar mukosa pada polip nasi dan mukosa normal ialah mukosa polip mengandung eosinofil, edema, perubahan pertumbuhan epitel dan terbentuknya formasi kelenjar yang baru (Fokken W *et al.*, 2012).

Pada dekade terakhir ini diduga kuat teori reaksi inflamasi adalah penyebab utama terbentuknya polip nasi dengan ditemukannya sel inflamasi sitokin dalam jumlah besar. Sel inflamasi sitokin ini menyebabkan peningkatan regulasi dari reseptor permukaan endotelial pembuluh darah dan integritas pada permukaan sel yang terinflamasi. Pada keadaan ini telah terjadi adesi, migrasi eosinofil mikrovaskular pada lamina propia yang disebabkan oleh pelepasan mediator-mediator peradangan seperti interleukin (IL)-1B, tumor nekrosis faktor-alfa, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)*, *vascular cell adhesion (VCAM-1)*, *integrins (VLA 4)*, *lymphocyte function associated antigen-1 (LFA-1)* dan *intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)*. Eosinofil akan teraktivasi, berdegranulasi dan melepaskan mediator inflamasi dan juga melepaskan IL-3 dan IL-5, kedua sitokin ini berfungsi meningkatkan penarikan eosinofil, selanjutnya sitokin ini bertanggung jawab atas penekanan apoptosis sehingga meningkatkan kemampuan bertahan eosinofil. Keadaan tersebut menyebabkan peningkatan pembentukan granula protein dasar yang mempunyai efek dalam memproduksi mukus bersamaan dengan perubahan ion, sehingga terjadi pergerakan ion sodium dan cairan dari lumen ke dalam sel dan kemudian ke lamina propia yang terlihat sebagai edema dalam polip nasi (Fokken W *et al.*, 2012).



nya permukaan epitel oleh mediator inflamasi yang berasal dari sel inflamasi lain menyebabkan regenerasi epitelial baru sehingga hiperplasia sel goblet, metaplasia sel skuamosa dan hiperplasia sel

basal. Keadaan tersebut diatas mengakibatkan gangguan fungsi *cystic fibrosis transmembrane regulator* (CFTR), protein yang berperan pada sekresi klorida sehingga mengakibatkan keseimbangan *sodium channel* yang lebih terbuka dan mengakibatkan peningkatan absorpsi sodium dan retensi cairan. Semua mekanisme tersebut diatas merupakan awal patologi terjadinya polip yaitu edema (Fokken W *et al.*, 2012).

Peningkatan sintesis leukotrien pro inflamasi dan penurunan sintesis prostaglandin anti inflamasi (PGE<sub>2</sub>) juga diduga merupakan mekanisme terjadinya rinosinusitis kronis dengan polip. Beberapa teori mendukung pemikiran tersebut, namun tidak begitu berkembang lagi disebabkan oleh terbatasnya efikasi klinis alur leukotrien inhibitor. Hipotesis "*Staphylococcal superantigen*" menjelaskan bahwa eksotoksin mempunyai efek sel multipel termasuk sel epitel, limfosit, eosinofil, fibroblast dan sel mast. Efek ini untuk membantu mikroorganisme dalam mengganggu respon imun *host*. Efek dari *host* primer adalah respon inflamasi Th<sub>2</sub>, pembentukan poliklonal lokal IgE, meningkatnya *eosinophil survival*, degranulasi sel mast dan perubahan metabolisme eukosanoid. Efek pada jaringan lokal tersebut merupakan faktor penyebab terbentuknya polip. Hipotesis "*immune barrier*" menjelaskan bahwa defek pada barier mekanik dan respon imun *innate* dari epitel sinonasal bermanifestasi sebagai rinosinusitis kronis. Defek ini menyebabkan meningkatnya kolonisasi agen mikroba. Kerusakan epitel dan disfungsi barier *host* menyebabkan kolonisasi *S. Aureus* mensekresi superantigen yang merupakan faktor penyebab terbentuknya polip (Fokken W *et al.*, 2012).



Tabel 1. Faktor yang berperan dalam rinosinusitis kronis (Cain RB *et al.*,2013)

Faktor Host ( Sistemik)	Faktor Host ( Lokal)	Faktor Lingkungan
1. Alergi	1. Anatomi	1. Mikroorganismen
2. Immunodefisiensi	2. Neoplasma	2. ( bakteri, jamur, virus)
3. Gangguan Mukosiliar	3. Disfungsi mukosiliar yang didapat	3. Bahan kimia berbahaya
4. Kistik Fibrosis		4. Obat –obatan
5. Penyakit Granulomatous	4. Riwayat Trauma atau operasi	
6. GERD		
7. Intoleransi Aspirin		

### E. Gejala Klinis Rinosinusitis

Diagnosis rinosinusitis kronis ditegakkan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik maupun pemeriksaan penunjang. Gejala lokal rinosinusitis kronis berupa obstruksi nasi , nasal discharge, nyeri kepala, nyeri wajah, serta gangguan penghidu. Selain gejala lokal terdapat juga gejala-gejala lain yang disebabkan karena iritasi pada faring, laring dan juga trakea berupa batuk, disfoni, sesak, nyeri tenggorok, rasa dahak di tenggorok, nyeri gigi, nafas berbau, nyeri telinga atau telinga terasa penuh, nyeri pada gigi dan demam (Fokkens *et al.* 2012; Rosenfeld *et al.* 2015).

Studi brook (2001) yang dikutip oleh mulyarjo mendapatkan gejala-gejala rinosinusitis kronis antara lain ingus purulen 71%, batuk 72%, sakit kepala 66%, demam 47%, hiposmia 43% dan nyeri geraham 18%. (Kentjono,

pemeriksaan fisik dapat dilihat terjadinya edema atau perubahan daerah disekitar wajah. Bila terdapat sinusitis pada saat di palpasi



maka bagian disekitar pipi dan sekitar mata akan terasa sakit. Pemeriksaan intraoral dilakukan untuk mengevaluasi keadaan gigi, dimana gigi yang terjadi ganggren atau karies dapat menjadi penyebab terjadinya sinusitis dentogen (Rosenfeld *et al.* 2015).

Rinoskopi anterior dilakukan untuk mengevaluasi keadaan mukosa hidung, menilai adakah inflamasi, sekret pada mukosa hidung dan meatus media, deformitas atau deviasi pada septum (Rosenfeld *et al.* 2015).

### **Pemeriksaan nasoendoskopi**

Pemeriksaan ini dapat menunjukkan kelainan yang tidak dapat terlihat dengan rinoskopi anterior, misalnya sekret purulen minimal di meatus medius atau superior, polip kecil, ostium asesorius, edema prosesus uncinatus, konkakbulosa, konkakparadoksikal, spina septum dan lain-lain ( Busquets, Hwang. 2006; Kentjono. 2004, Soetjipto, 2006 ).

### **Pemeriksaan Penunjang**

#### 1. Trans-iluminasi

Merupakan pemeriksaan sederhana terutama untuk menilai adanya kelainan patologi di sinus maksila dan sinus frontal. Syarat melakukan pemeriksaan transluminasi adalah dilakukan pada ruangan yang gelap. Pemeriksaan ini dapat memperkuat diagnosis rinosinusitis jika terdapat perbedaan hasil transiluminasi antara sinus maksila kanan dan kiri demikian juga pada sinus frontal (Kentjono. 2004; Mangunkusumo, Soetjipto. 2007).

#### 2. Radiologi :

**Foto polos** posisi water's, PA (Postero anterior) dan lateral, umumnya



mampu menilai kondisi sinus-sinus yang besar seperti sinus an frontal. Kelainan akan terlihat perselubungan, batas udara- u penebalan mukosa.

**Computed Tomography Scanning sinus paranasalis** potongan koronal dan axial, mampu menilai kelainan anatomi hidung dan sinus paranasalis, adanya kelainan patologi dalam hidung, sinus dan KOM secara keseluruhan dan perluasannya.

**Magnetic Resonance Imaging (MRI)**, merupakan modalitas yang baik untuk melihat adanya massa jaringan lunak (*soft tissue mass*), tapi tidak terlalu baik untuk menunjukkan gambaran tulang (Mangunkusumo, Soetjipto. 2007, Mulyarjo. 2004).

### 3. Pungsi sinus maksila

Tindakan pungsi sinus maksila dapat dianjurkan sebagai alat diagnostik untuk mengetahui adanya sekret di dalam sinus maksila dan jika diperlukan untuk pemeriksaan kultur dan sensitifitas (Soetjipto. 2006; Mangunkusumo, Soetjipto. 2007; Kentjono. 2004).

### 4. Sinoskopi

Dapat dilakukan untuk melihat kondisi antrum sinus maksila. Pemeriksaan ini menggunakan endoskop, yang dimasukkan melalui pungsi di meatus inferior atau fossa kanina. Dilihat apakah ada sekret, jaringan polip, atau jamur di dalam rongga sinus maksila, serta bagaimana keadaan mukosanya apakah kemungkinan kelainannya masih reversibel atau sudah ireversibel. Selanjutnya dapat dilakukan irigasi sinus untuk terapi (Dharmabakti, Soetjipto. 2006; Mangunkusumo, Soetjipto. 2007).

### Pemeriksaan lain



berbagai tulisan pernah dilaporkan pemeriksaan lain seperti rinoskopi, akan tetapi belum banyak dilakukan karena nilai diagnostiknya tidak terlalu jelas. Tes alergi, kliren mukosa, serta tes aliran udara di rongga

hidung (*nasal air flow*) mungkin diperlukan pada kasus tertentu (Kentjono 2004).

## F. Penatalaksanaan Rinosinusitis

Tujuan terapi sinus ialah mempercepat penyembuhan, mencegah komplikasi dan mencegah perubahan menjadi kronis. Prinsip pengobatan adalah membuka sumbatan di KOM sehingga drainase dan ventilasi sinus pulih secara alami. Oleh karena itu pengobatan dapat dilakukan dengan cara konservatif dan pembedahan (Mangunkusumo, Soetjipto, 2007, Soetjipto, 2000).

### Pemberian Steroid :

Kortikosteroid merupakan terapi medikamentosa lini pertama pada rinosinusitis kronis

1. Kortikosteroid topical
2. Kortikosteroid sistemik

### Antibiotik :

Digunakan untuk mengurangi jumlah bakteri dan mengobati eksaserbasi akut

Berdasarkan hasil kultur dan resistensi. Cuci hidung larutan garam fisiologis :

Secara mekanik membersihkan mukus, krusta, debris dan alergen, memperbaiki klirens mukosilier dan melindungi mukosa sinonasal.

### Antihistamin :

Diberikan hanya pada pasien dengan rinitis alergi

Terapi suportif dan terapi predisposisi Rinosinusitis kronik

### Prosedur pembedahan



Optimization Software:  
www.balesio.com

Pembedahan dilakukan dengan tujuan membuat drainase sinus yang menjadi terbuka dan berfungsi normal kembali, dengan seminimal

rusak mukosa yang normal. Pembedahan dilakukan bila :

- respon pengobatan dianggap tidak berhasil,
- ada komplikasi mengancam,
- terdapat nyeri hebat

**Prosedur pembedahan yang dapat dilakukan :**

- Antrostomi dan irigasi sinus maksilaris (disertai sinuskopi)
- Prosedur Caldwell Luc (untuk mencapai antrum maksila)
- Bedah Sinus Endoskopi

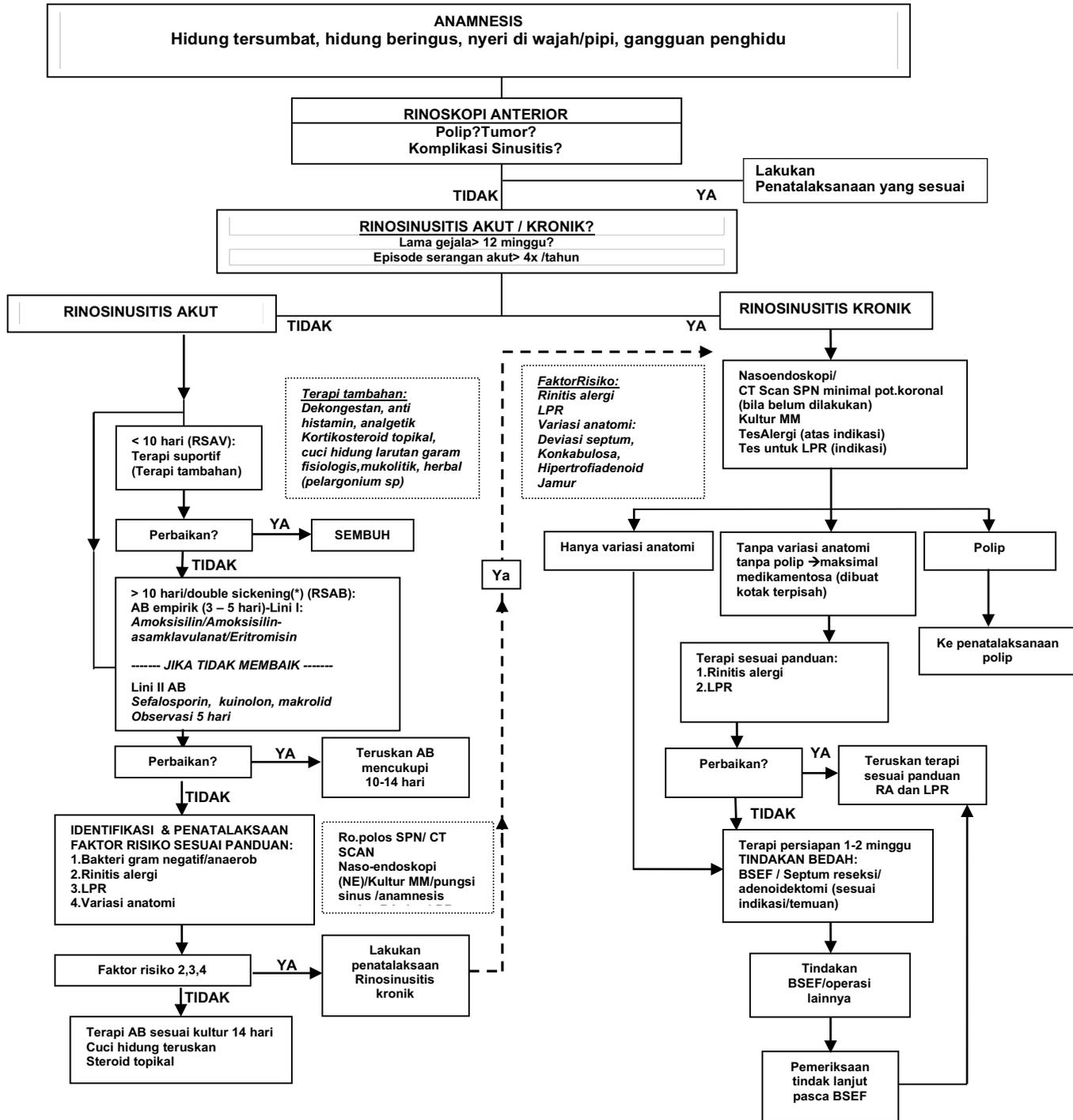
**Pembedahan**

Bila pengobatan konservatif gagal, dilakukan terapi radikal, yaitu mengangkat mukosa yang patologik dan membuat drainase dari sinus yang terkena. Beberapa macam tindakan bedah mulai dari antrostomi meatus inferior dan operasi Caldwell-Luc, etmoidektomi intranasal atau ekstranasal, trepanasi sinus frontal dan bedah sinus endoskopi fungsional.

Bedah sinus endoskopi fungsional merupakan kemajuan pesat dalam bedah sinus yang merupakan tindakan konservatif yang lebih efektif dan fungsional. Jaringan patologik dapat diangkat tanpa melukai jaringan normal dan ostium sinus yang tersumbat dapat diperlebar. Dengan demikian drainase dan ventilasi sinus menjadi lancar secara alami dan jaringan normal tetap berfungsi serta akan sembuh sendiri. (Mangunkusumo, Soetjipto, 2007, Soetjipto 2000).



Algoritma dan prosedur penatalaksanaan rinosinusitis kronis tanpa polip hidung pada dewasa untuk dokter spesialis THT (Fokken et al, 2012):

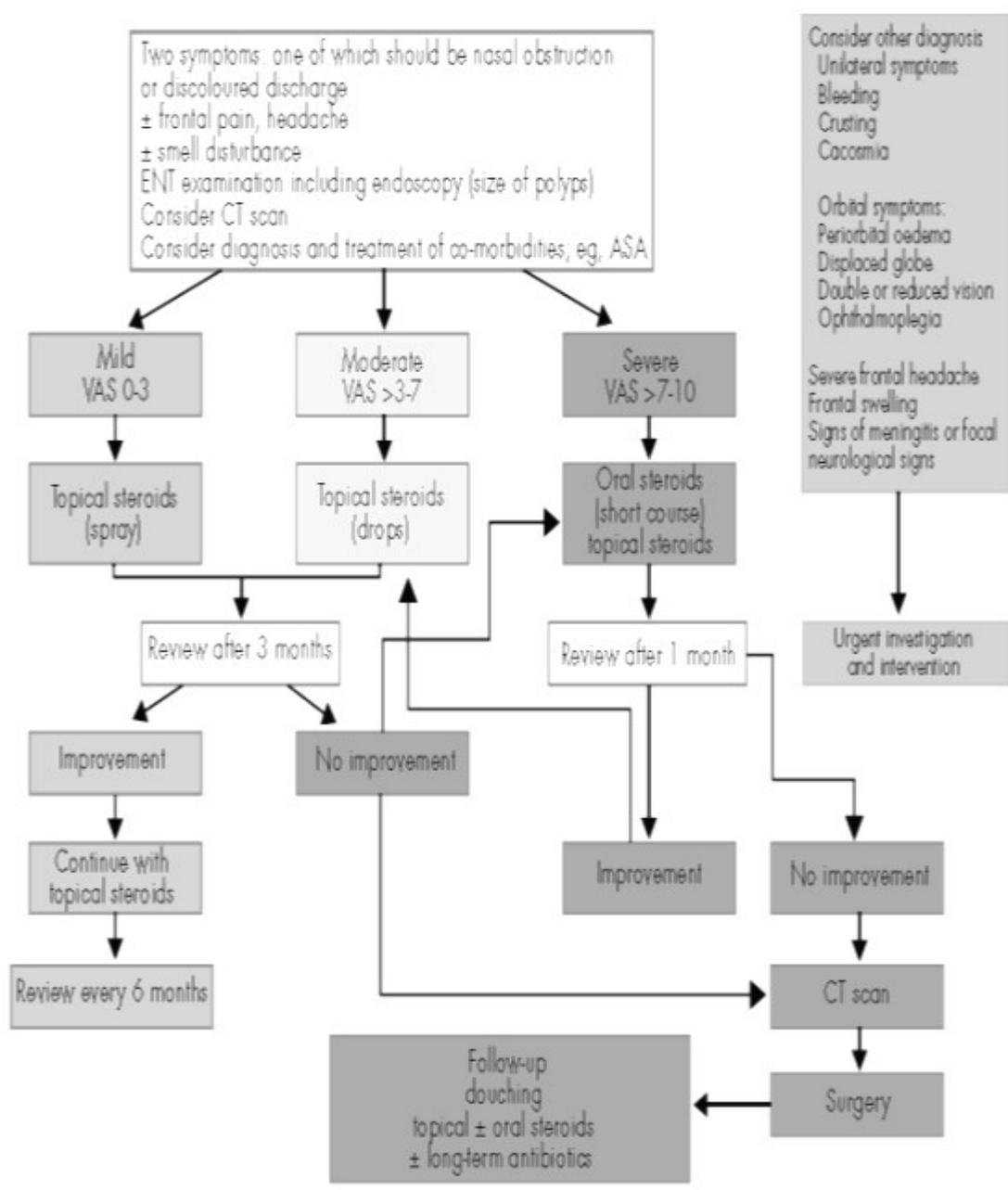


Tabel 2. Penatalaksanaan berbasis bukti dan rekomendasi untuk rinosinusitis Kronis tanpa polip usia dewasa (Fokken et al. 2012):

Terapi	Level	Derajat rekomendasi	Relevansi
Terapi antibiotik oral jangka pendek <2 minggu	Ib	C	Tidak
Terapi antibiotik oral jangka pendek <2 minggu	III	A	Ya
Antibiotik-topikal	Ib	D	Tidak
Steroid topikal	Tidak ada data	A	Ya
Cuci hidung larutan garam fisiologis (salin nasal douching)	Ib	D	Tidak
Dekongestan oral/topikal	Tidak ada data	A	Ya
Mukolitik	III	D	Tidak
Anti jamur sistemik	Ib (-)	C	Tidak
Anti jamur topikal	Ib (-)	D	Tidak
Anti histamine oral pada pasien alergi	Tidak ada data	D	Tidak
Proton pump inhibitor	Tidak ada data	D	Tidak
	Ib	A	
Immunomodulator	Ib (-)	D	Tidak
Fitoterapi	Ib (-)	D	Tidak
Antileukotrien	III	C	Tidak

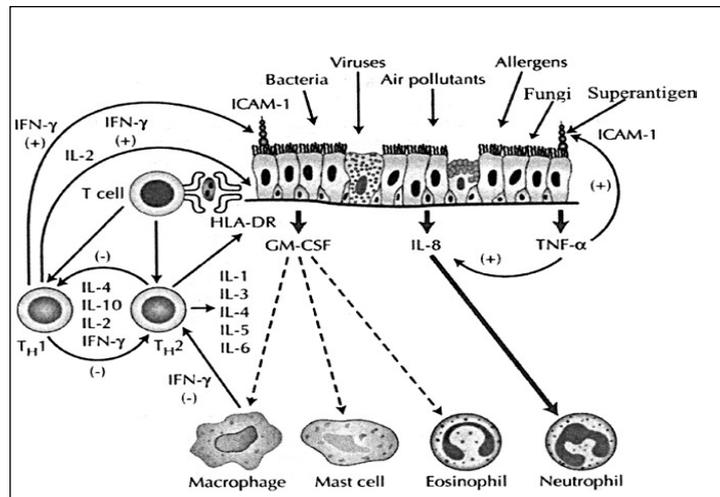


Algoritma dan prosedur penatalaksanaan rinosinusitis kronis dengan polip hidung pada dewasa untuk dokter spesialis THT (Fokken et al, 2012):



## G. Immunologi

Pada berbagai penelitian yang dilakukan ditemukan sel-sel inflamatori dan mediator rinosinusitis kronis. Dibawah ini akan dijabarkan berbagai sel inflamasi dan mediator yang ditemukan pada rinosinusitis kronis.



Gambar 3. Skema perubahan sel epitel respiratorik yang terjadi setelah terpapar benda asing, diikuti berbagai proses yang melibatkan sel limfosit ( Fokkens W, 2007. Kentjono,2009. Hamilos 2000 )

### Sel inflamasi rinosinusitis kronis :

#### 1. Limfosit

Sel T terutama  $CD4^+$  sel T *helper*, berperan pada proses inisiasi dan regulasi inflamasi

#### 2. Eosinofil

Level eosinofil *marker* (eosinofil, eotaksin, eosinofil kationik protein / ECP) pada rinosinusitis kronis tanpa polip nasi lebih rendah bila dibandingkan dengan pada polip nasi, juga infiltrasi sel eosinofil dan sel plasma pada rinosinusitis kronis tanpa polip nasi berbeda dengan pada polip nasi.

#### 3. Makrofag (sel $CD68^+$ )

Peningkatan makrofag pada rinosinusitis dengan polip nasi dan tanpa

polip nasi menunjukkan perbedaan dalam bentuk fenotip yang ada. Pada polip hidung jumlah makrofag agak meningkat dan terdapat ekspresi dari macrophage mannose receptors (MMR), pola alamiah analan reseptor yang memiliki kemampuan untuk fagositosis dan



transduksi isyarat dari mekanisme proinflamasi. Sel-sel dendritik dapat ditemukan di dalam polip hidung dan menunjukkan afinitas reseptor IgE yang tinggi

#### 4. Mastosit

Peningkatan mastosit berhubungan dengan proses inflamasi yang terjadi pada rinosinusitis kronis

#### 5. Neutrofil

Peningkatan neutrofil terjadi melalui pengaktifan IL-8 pada proses inflamasi rinosinusitis kronis ( Fokkens W, 2007; Hamilos, 2000; Bernstein JM, 2006 )

### Mediator inflamasi rinosinusitis kronis :

#### 1. Sitokin

Interleukin 3,5,6 dan 8 (IL-3), (IL-5), (IL-6), (IL-8) menunjukkan peningkatan pada rinosinusitis kronis tanpa polip nasi. Rinosinusitis kronis tanpa polip nasi mempunyai karakteristik yaitu polarisasi T helper 1 dengan level *Interferon gamma* (IFN- $\gamma$ ) dan *Transforming Growth Factor – beta* (TGF- $\beta$ ) yang tinggi; sedangkan pada rinosinusitis kronis dengan polip nasi menunjukkan polarisasi T helper 2 dengan level IL-5 dan Immunoglobulin E (IgE) yang meningkat. Peningkatan *Toll-like Receptor 2* (TLR2) dan sitokin proinflamasi (*RANTES / Regulated on Activation, normal T-cell expressed and secreted* dan *GM-CSF / granulocyte-monocyte colony stimulating factor*) juga ditemukan pada keadaan ini.

#### 2. Kemokin

ul adhesi

anoid

pproteinase dan TGF- $\beta$



6. Immunoglobulin
7. Nitrit oksida (NO)

Sel epitel pada rinosinusitis kronis menunjukkan ekspresi TLR-4 dan iNOS yang kuat dibandingkan kontrol, sedangkan pada kelompok rinosinusitis kronis yang telah mendapat terapi kortikosteroid nasal menunjukkan peningkatan NO.

8. Neuropeptida
9. Musin
10. Mediator lain :

- a. *Vascular Endothelial-cell Growth Factor* (VEGF), diproduksi oleh mukosa hidung dan sinus paranasal, berkaitan dengan kondisi hipoksia yang terjadi pada rinosinusitis kronis.
- b. Surfaktan Protein A (SP-A), juga meningkat pada mukosa pasien rinosinusitis kronis ( Fokkens W, 2007; Yamagishi S, et al, 2004; Hamilos, 2000; Jackman AH, 2006; Bernstein JM, 2006).

### **Respon imun pada sinusitis kronis**

#### 1. Neutrofil

Pada rinosinusitis kronis akibat alergi, ditemukan juga peningkatan neutrofil dan IL-8. Neutrofil merupakan sel imunokompeten yang berperan aktif dalam regulasi proses inflamasi dengan mensekresi berbagai macam sitokin, salah satunya adalah IL-8 yang merupakan faktor kemotaktik neutrofil yang potensial. Segera setelah dihasilkan, IL-8 akan mendukung mekanisme umpan balik positif rekrutmen neutrofil.

neutrofil akan bermigrasi dari pembuluh darah ke mukosa sinus yang selanjutnya akan menyebabkan akumulasi neutrofil ini juga dari mukosa ke dalam cairan sinus sehingga di dalam sekresi nasal



pasien rinosinusitis kronis terjadi akumulasi neutrofil (Kentjono, 2004). Hal ini diduga menyebabkan purulensi lokal pada sekret sinus pasien yang menderita rinosinusitis kronis (Candra et al, 2014)

Neutrofil merupakan granulosit polimorfonuklear karena bergranula dan mempunyai inti berlobus. Neutrofil merupakan leukosit terbanyak diantara granulosit polimorfonuklear. Sitoplasma neutrofil mengandung granula halus yang berwarna ungu atau merah muda yang sukar dilihat dengan mikroskop cahaya biasa. Akibatnya, sitoplasma neutrofil tampak bening. Inti neutrofil terdiri atas beberapa lobus yang dihubungkan oleh benang kromatin halus, jumlah lobus yang lebih sedikit menunjukkan bahwa neutrofil ini kurang atau belum matang.

Garis tengahnya 12-15  $\mu\text{m}$ , dengan sebuah inti terdiri atas 2-5 lobus yang saling berikatan melalui benang kromatin halus. Neutrofil muda (bentuk batang) memiliki inti tanpa segmen dalam bentuk tapal kuda. Pada pengecatan dengan hematoxylin dan eosin baik secara histologi atau sitologi neutrofil berwarna merah muda dan eosinofil berwarna merah terang Peningkatan jumlah neutrofil dari jumlah normal disebut neutrofilia. Peningkatan ini umumnya karena infeksi. Neutrofil membentuk pertahanan terhadap invasi mikroorganisme terutama bakteri. Neutrofil merupakan fagosit aktif terhadap partikel kecil dan disebut sebagai mikrofag untuk membedakannya dari makrofag yang merupakan sel yang lebih besar. Sel-sel ini bersifat tidak aktif, berbentuk bulat sewaktu beredar namun berubah bentuk saat melekat pada substrat padat. Neutrofil yang mati bakteri, dan bahan yang dicerna sebagian membentuk kumpulan

al, biasanya berwarna kuning disebut pus (Roitt,ivan ,2003; V,2002; Jancquira et al, 2005).



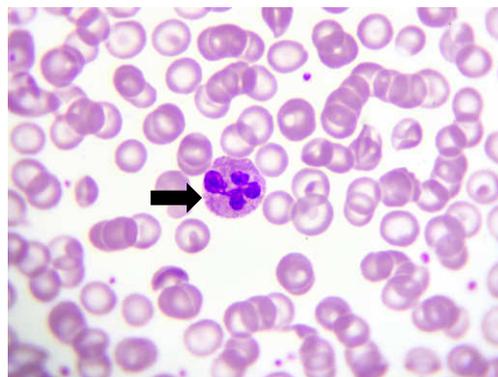
Neutrofil merupakan leukosit utama pada peradangan akut. Pada saat kontak awal tubuh dengan benda asing, terjadi suatu reaksi non spesifik berupa pergerakan unsur-unsur fagosit ke tempat terjadinya peradangan. Pada rinosinusitis, sel ini dijumpai dalam jumlah banyak pada permukaan mukosa sinus, hidung dan kavum oris. Seperti halnya makrofag, fungsi neutrofil yang utama adalah memberikan respon imun nonspesifik dengan melakukan fagositosis yang dapat membunuh mikroorganisme yang masuk dalam tubuh. Dalam pencernaan seluler agen yang mengganggu, sel fagosit harus memilih bahan yang akan difagositosis agar sel normal dan struktur tubuh tidak ikut dicerna. Proses seleksi fagositosis ini disebut opsonisasi. Migrasi neutrofil dari pembuluh darah ke mukosa sinus dan hidung melalui pseudopodia. Neutrofil bereaksi cepat terhadap rangsangan dan dapat bergerak menuju daerah inflamasi karena dirangsang oleh faktor kemotaktik yang antara lain dilepaskan oleh komplemen atau leukosit teraktifasi. Peradangan mukosa sinus menimbulkan akumulasi netrofil dan perubahan ketebalan mukosa sinus (Guyton et al, 2007; Ballenger).

Neutrofil mempunyai granula yang berisi enzim-enzim perusak dan berbagai protein yang selain dapat merusak mikroorganisme juga dapat memicu reaksi inflamasi bila dilepaskan. Seperti halnya makrofag, neutrofil mempunyai sejumlah besar lisosom yang mengandung enzim proteolitik yang khusus dipakai untuk mencerna bakteri dan bahan protein asing lainnya. Apabila jumlah neutrofil ini berlebihan, maka akan terjadi degranulasi lisosom serta degradasi enzimatik membran basal. Enzim-enzim lisosom dan degranulasi



ng dijumpai dalam sedimen radang telinga tengah dan sinusitis.  
radang akut berlanjut dapat berkembang menjadi peradangan  
yton et al, 2007; Ballenger).

Peradangan subakut ditandai dengan adanya akumulasi sel-sel mononukleus terutama makrofag dan sering dihubungkan dengan pembentukan jaringan granulasi. Jumlah pembuluh kapiler meningkat. Pada sinusitis fase ini dikaitkan dengan bertambahnya sintesis glikoprotein dan ditandai adanya sekret mukoid. Sedimen sekret ini terutama terdiri dari makrofag dan limfosit. Inflamasi berperan penting pada patogenesis rinosinusitis kronis. Inflamasi kronis bisa terjadi apabila terdapat kegagalan dalam mengatasi inflamasi akut (Frankhauster, 2010).



Gambar 4. Neutrofil polimorfonuklear (Frankhauster, 2010)

## 2. Eosinofil

Eosinofil umumnya memiliki inti dengan dua lobus (bilobed). Sesuai dengan namanya sel eosinofil berwarna eosin (pink), hal ini disebabkan oleh sitoplasma yang diisi oleh sekitar 200 butiran (granul) berwarna merah muda. Eosinofil memiliki sejumlah zat kimia penting seperti histamin, eosinofil peroksidase, ribonuklease, deoksiribonuklease, lipase, plasminogen dan beberapa asam amino. Zat-zat ini bersifat toksin terhadap parasit dan jaringan

akan dikeluarkan ketika eosinofil teraktivasi.

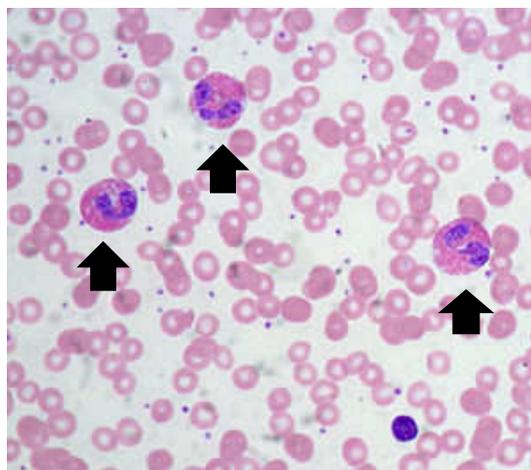
ofil terutama efektif dalam menyingkirkan antigen yang pembentukan IgE. Sel ini mempunyai reseptor untuk IgE dan



dapat melekat erat pada partikel yang dilapisi IgE. Eosinofil terdapat dalam jumlah banyak pada tempat-tempat reaksi alergik, dalam konteks ini eosinofil turut bertanggung jawab atas kerusakan jaringan dan inflamasi ( Jungueira C, Carneiro J, O.Kelly R.,1997).

Eosinofil akan mengalami diapedesis dengan berubah sebagai respons terhadap faktor kemoatraktan yang di produksi di mukosa hidung. Respon eosinofil terhadap kemoatraktan menimbulkan akumulasi ion  $Ca^{2+}$  di dalam sitoplasma, sehingga terjadi polarisasi dan mengempesnya sel eosinofil, yang memudahkan migrasi trans-endotel. Akumulasi eosinofil pada mukosa sinus menimbulkan penebalan mukosa sinus, akibat pelepasan berbagai mediator proinflamasi dari eosinofil yang teraktifasi (Kresno, 2005, Jungueira C, Carneiro J, O.Kelly R.,1997).

Eosinofil juga berfungsi sebagai *antigen-presenting cells* dan dapat juga memproses dan mempresentasikan variasi mikroba, virus dan antigen parasit. Sebagai tambahan, eosinofil dengan GM-CSF mempromosi proliferasi sel T sebagai respon terhadap stimulasi superantigen staphylococcus (staphylococcus A, B dan E) (Shi; 2014).



Gambar 5. Eosinopil (ED Uthman, 2010)



## H. Toll-Like Reseptor (TLR)

Toll Like Reseptor merupakan komponen kunci pada respons imun alami yang dapat mengenali komponen mikroorganisme. Selanjutnya TLR memulai jalur yang memberi sinyal untuk mengaktifkan sitokin, kemokin, dan peptida antimikroba. Toll Like Reseptor dapat meningkatkan perlekatan dan pengaturan kostimulasi molekul yang terlibat dalam respons imun alami dan bawaan. Saat ini telah diketahui 11 macam TLR, yang dibagi menjadi dua tipe yaitu: surface-expressed TLRs, yang aktif terhadap komponen dinding sel bakteri; dan reseptor intraselular, yang mengenali pola molekul virus. Seluruh TLR memiliki kemiripan struktur dan fungsi, namun memberikan respons yang berbeda terhadap komponen mikroorganisme (Normark. S, 2007).

Tabel 3. Perbedaan TLRs pada berbagai macam mikroba (Normark. S, 2007)

TLR	Ligand	Mikrobia
TLR 2	Lipoprotein Peptidoglikan Zymosan LPS Lipoarabinomannan Phosphatidylinositol dimannaside GPI Anchor	Bakteri Bakteri gram positif Jamur Leptospira Mikobakterium Tripanosoma
TLR 3	Double-Stranded RNA	Virus
TLR 4	LPS, Mannan	Bakteri gram negatif, jamur
TLR 5	HSFO Flagellin	Chlamydia Bermacam-macam bakteri
TLR 6	CpG DNA	Bakteri, Protozoa

Pengenalan komponen dinding sel bakteri merupakan peran dari 5 jenis TLR yaitu TLR 1, 2, 4, 5, dan 6, yang disebut juga sebagai TLR ekstraselular karena berada pada permukaan sel dan domain ekstra selular.

Reseptor mengenali dan merespons molekul mikroba yang berbeda, sehingga sistem imun alami dapat membedakan patogen dan menginduksi



respons kaskade yang sesuai. Masing-masing TLR mengenali berbagai pengulangan produk mikroba, contohnya pasangan ligan- reseptor seperti TLR 4 dan lipopolisakarida (LPS), TLR5 dan flagelin, TLR1/TLR2/TLR6 dan lipoprotein, serta TLR3/TLR7/TLR8/TLR9 dan asam nukleat tertentu. Sel imun yang mengekspresikan TLR antara lain monosit, makrofag, granulosit, sel natural killer, dan sel B, sel T. Sel non-imun juga mengekspresikan TLR misalnya keratinosit, fibroblast, dan sel epitel. Toll Like Reseptor terutama ditemukan pada sel yang memulai respons imun primer, yaitu di permukaan sel, membran plasma sel, serta kompartemen intrasel, berupa retikulum endoplasmik dan endosome (Ehrentraut H, 2011).

Jalur penandaan TLR terdiri atas, jalur yang tergantung pada myeloid differentiation factor 88 (MyD88) yang umum terhadap semua TLR, dan jalur yang tidak tergantung pada myeloid differentiation factor 88 (MyD88) yang selektif terhadap TLR3 dan TLR4. Jalur yang tergantung pada myeloid differentiation factor 88 (MyD88) akan menginduksi sitokin inflamasi atau TRIF (Toll-IL-1R domain containing adaptor-inducing interferon  $\beta$ ) yang akan menginduksi produksi interferon tipe 1 yang juga merupakan sitokin inflamasi. TLR 3 dan TLR 4 akan mengaktifkan jalur yang tidak bergantung pada MyD88, yang akan menyebabkan produksi IFN- $\beta$ . Aktivasi MyD88 memulai kaskade penandaan, yang menyebabkan aktivasi berkesinambungan kinasi dan translokasi faktor transkripsi sentral dari nuclear factor (NF)- $\kappa$ B dan interferon regulatory factor (IRF)-3. Akhirnya MyD88 berhubungan dengan toll/interleukin (IL)-1 receptor (TIR) adaptor-containing adapter protein terhadap kompleks MyD88-IL-1 receptor- associated kinase dan tumor necrosis factor (TNF) yang selanjutnya akan mengaktifasi kompleks I $\kappa$ B Kinase (IKK).



Pada penandaan MyD88, molekul adaptor TIR domain-yang mengangkut dan merangsang interferon (IFN)- $\beta$  (TRIF) ditarik ke bagian intrasel TLR3 secara langsung atau ke TLR4 melalui TRIF-related adaptor molecule (TRAM), yang selanjutnya menyebabkan aktivasi tank- binding kinase 1 (TBK-1) dan TRAF-6. Keduanya merupakan tempat terjadinya induksi respons imun yang didominasi oleh (NF)- $\kappa$ B atau respons imun yang didominasi oleh IRF-3 dengan pola aktivasi IFN tipe 1 (Normark S et al, 2007).

Aktivasi ligan TLR akan mengaktivasi fagositosis patogen dan respons inflamasi terhadap kandungan fagosom. Beberapa TLR, yaitu TLR2 dan TLR4, mampu membantu penempatan fagosom, yang merupakan kontak paling dini sistem imun terhadap antigen mikroba yang berpotensi merusak. Karakteristik terpenting aktivasi TLR adalah terbentuknya kondisi proinflamasi yang disajikan oleh sitokin dan kemokin tertentu, didominasi oleh TNF $\alpha$  dan IL-12 pada (NF)- $\kappa$ B dan IFN  $\alpha/\beta$  pada IRF-3 penanda ligan TLR ( Terhorst, 2010).

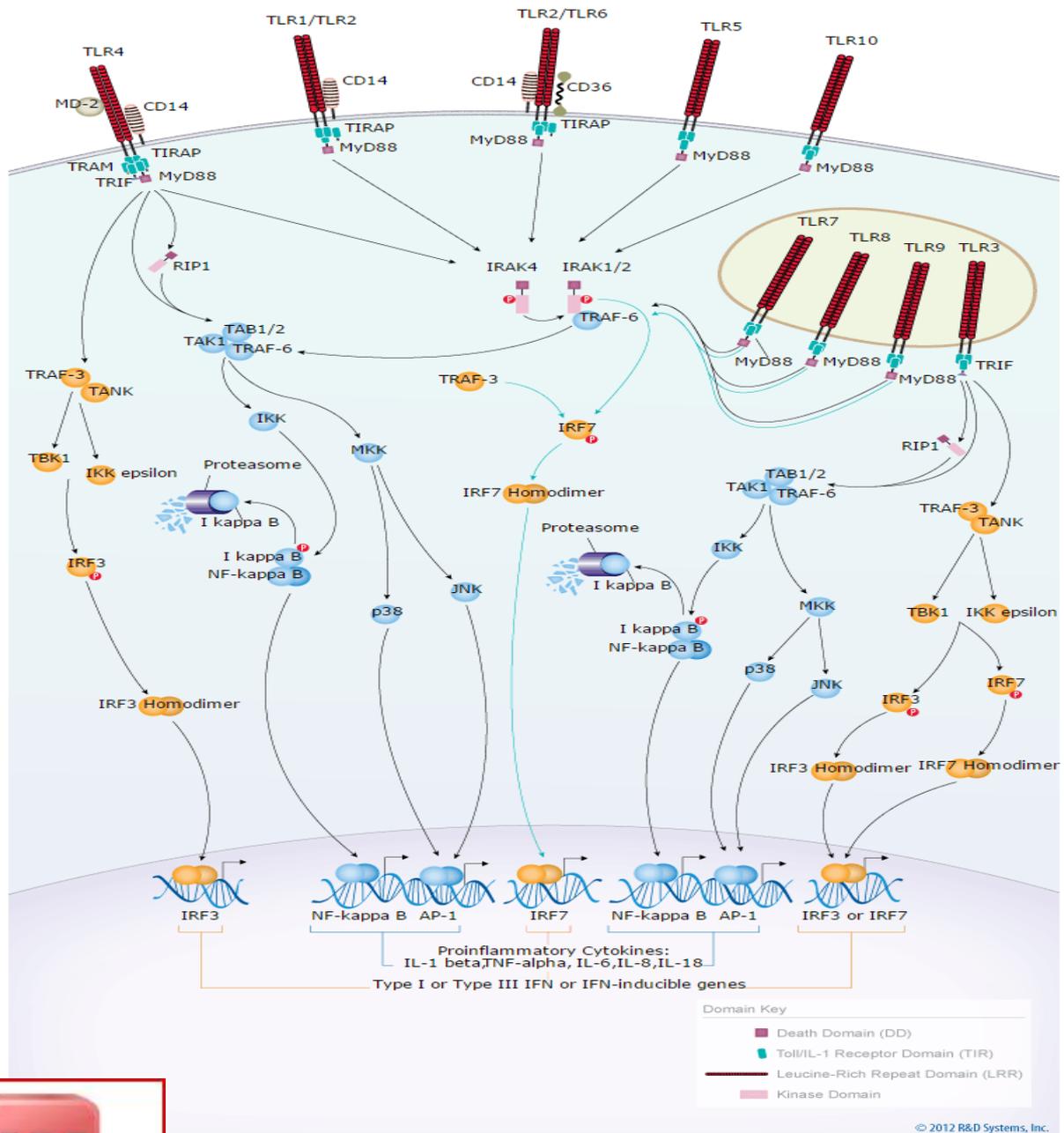
Pemahaman tentang peranan reseptor dan protein tambahan yang terlibat dalam imunitas terhadap bakteri merupakan hal penting terhadap intervensi pengobatan infeksi bakteri. Identifikasi TLR merupakan langkah maju memahami mikroorganisme, terutama bakteri. Ekspresi TLR berbeda tergantung atas tipe sel. Fungsi TLR yang telah diketahui berupa pengenalan PAMPs eksogen dan ligan endogen, dengan tambahan protein intraseluler yang termasuk dalam kelompok *nucleotide binding oligo-merization* domain (NOD) serta diidentifikasi sebagai PRR untuk produk degradasi peptidoglikan. (Carpenter S, 2007)



perbedaan jalur pengaktifan sinyal TLR oleh MyD88 (bersama TRIF adapter protein (bersamaan dengan TRAM). Aktivasi TLR4 tidak memerlukan MyD88 dan TRIF, tetapi pengaktifan TLR2 hanya

menyebabkan penarikan MyD88. Aktivasi TLR4 menyebabkan koinduksi nitric oxide synthesis (NOSII) dan TNF- $\alpha$ , sedangkan aktivasi TLR2 hanya mengaktifkan TNF-  $\alpha$ . nitric oxide synthesis dan TNF- $\alpha$  merupakan gen kunci pada imunitas alami dan inflamasi (Paul-Clark M, 2006).

### Toll-Like Receptor Signaling Pathways



Gambar 6. Jalur sinyal *Toll Like Receptors* (London NR, 2012)



Toll Like Reseptor 2 dan Toll Like Reseptor 4 terdapat pada permukaan sel dan dapat mengenal bakteri. Banyaknya pengenalan ligan ini terjadi karena pembentukan heterodimer TLR 2 dengan dua TLR lain, yakni TLR 1 atau TLR 6, yang dapat mendiskriminasikan sedikit perubahan struktur ligan. Heterodimer TLR 1/TLR 2 dapat mengenali triacylated lipoprotein, sedangkan TLR 2/TLR 6 dapat mengenali diacylated lipoprotein. Ekspresi jalur TLR pada rinosinusitis kronis telah dipelajari dan menunjukkan hasil yang berlawanan dan menunjukkan hasil yang beragam pada penyakit ini. Populasi di Korea sebanyak 214 subjek, ada 2 *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) pada TLR 2 menunjukkan perbedaan yang signifikan pada frekuensi alel minor dan berhubungan dengan risiko terjadinya rinosinusitis kronis. Perbandingan analisis dengan RT-PCR pada Rinosinusitis kronis dengan polip dan tanpa polip menunjukkan peningkatan yang signifikan pada TLR 2. Hal ini sangat kontras pada salah satu penelitian lainnya yaitu didapatkan penurunan TLR 2 pada rinosinusitis kronis dengan polip dan hal ini menunjukkan adanya keberagaman pada penyakit ini atau meningkatnya insiden dari rinosinusitis kronis pada populasi studi (Paul-Clark M, 2006).

### **Toll-Like Reseptor 2 (TLR2)**

Toll Like Reseptor 2 mempunyai karakter spesial diantara 10 grup TLR pada manusia. TLR pada mammalia dan mungkin semua *pathogen recognition receptors*, TLR 2 berkemampuan dalam mendeteksi banyak PAMPs (*pathogen associated molecular patterns*) dari banyaknya variasi pathogen, termasuk bakteri gram positif dan gram negative, mikobakteri, jamur, virus dan parasit. Kemampuan utama dari TLR 2 untuk mengenali ligan-ligan untuk heterodimer bersama TLR 1 atau TLR6. Nyatanya, TLR 2 penting dalam mengenali bakteri gram positif dan mikro bakteri dalam



menentukan suatu klinis tertentu. Bakteri gram positif saat ini adalah penyebab yang sering menyebabkan infeksi berat yang berkaitan dengan *shock septic* di ICU dan tuberkulosis masih menjadi penyebab utama kematian di seluruh dunia (Annane D et al, 2003).

### **Ligand an Sinyal TLR2**

Ekspresi TLR 2 pada jaringan dan sel manusia ini menandakan bahwa ia mempunyai peranan yang penting dalam sistem imun tubuh. Peningkatan ekspresi TLR 2 pada manusia hanya diperuntukkan oleh sebagian kecil jenis sel terutama yang berperan dalam system imun tubuh secara akut dan ekspresi TLR tertinggi didapatkan pada sel yang berasal dari system hematopoiesis (seperti : monosit, makrofag, granulosit dan sel dendrit) dan juga pada populasi sel paru dan limpa (Annane D et al, 2003).

Sebagai contoh, pada neutrofil, ekspresi TLR 2 lebih tinggi dibandingkan TLR 4 yang mana TLR 4 ini sebagai reseptor lipopolisakarida dan hasil metabolisme bakteri gram negatif (Whitney C et al, 2002). Ekspresi TLR 2 juga didapatkan pada sel T yang memediasi imunitas adaptif dan dan pada beragam sel lainnya, termasuk sel endotel pembuluh darah dan usus, sel adiposa dan otot jantung. Walaupun TLR 2 memiliki spesifikasi ligan yang begitu unik, struktur dari TLR 2 memiliki kemiripan terhadap komponen TLR lainnya. Toll Like Reseptor 2 dikodekan melalui urutan DNA yang tersusun dari 2352 basa yang merinci 784 asam amino (Moss M et al, 2003).

Reseptor transmembran tipe I ini ditandai dengan domain ekstraseluler yang kaya akan *leucine*, ( asam amino 1-588), transmembran tunggal (asam amino 589-609) dan domain asitoplasma (asam amino 610-784) yang akan domain intraseluler dari reseptor IL-1 dan berisi reseptor toll/IL-1 homolog (asam amino 643-784). Domain ekstraseluler dari TLR



2 memegang peranan penting dalam menggambarkan ligan yang spesifik dari TLR 2. Banyaknya variasi dari bakteri, jamur, protozoa dan komponen dari virus dapat menstimulasi TLR 2 (Moss M et al, 2003).

### **Toll- Like Reseptor 4 (TLR4)**

Toll like reseptor 4 merupakan protein pada manusia yang dikodekan oleh gen TLR 4. Toll Like Reseptor 4 merupakan protein transmembran yang termasuk *pattern recognition receptor* (PRR) yang mengaktifasi jalur sinyal intraseluler dari NF- $\kappa$ B dan produksi sitokin proinflamasi yang bertanggung jawab dalam pengaktifan sistem imunitas bawaan ( Vaure C, 2014).

Toll Like Reseptor 4 ini sangat baik dalam mengenali lipo-polisakarida yang merupakan komponen dari bakteri gram negatif dan positif. Ligan ini juga mencakup beberapa protein virus, polisakarida dan berbagai protein endogen seperti lipoprotein densitas rendah, beta- defensin dan *heat shock protein*. Toll Like Reseptor 4 juga dibentuk oleh CD284.

Toll Like Reseptor 4 merespon suatu sinyal yaitu dengan membentuk kompleks menggunakan ekstraseluler *leucine rich repeat domain* (LRR) dan intraseluler Toll/interleukin-1 reseptor (TIR). Stimulasi dari LPS merangsang interaksi yang berkesinambungan dengan aktivasi beberapa protein yang membentuk kompleks TLR 4 pada permukaan sel. Pengenalan LPS diinisiasi oleh ikatan LPS dan protein LBP. Kompleks LPS-LBP ini mentransfer LPS ke CD14, CD14 merupakan glycosylphosphatidylinositol yang mengikat membran protein kompleks LPS-LBP dan memfasilitasi transfer dari LPS ke protein MD2, yang mana berhubungan dengan domain TLR 4 ekstraseluler ( Vaure C, 2014).



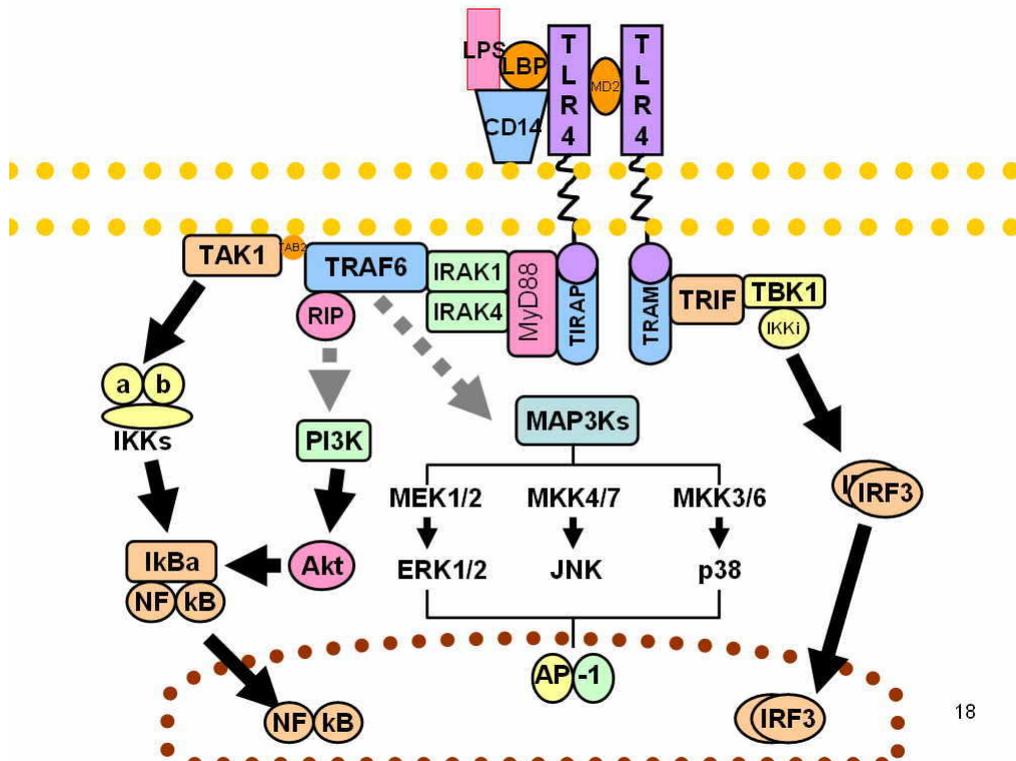
### Jalur Dependen MyD88

Aktivasi MyD88 memulai kaskade penandaan, yang menyebabkan aktivasi berkesinambungan kinasi dan translokasi faktor transkripsi sentral dari nuclear factor (NF)- $\kappa$ B dan *interferon regulatory factor* (IRF)-3. Akhirnya MyD88 berhubungan dengan toll/interleukin (IL)-1 receptor (TIR) adaptor-containing adapter protein terhadap kompleks yang akan menarik IL-1 receptor-associated kinase dan *tumor necrosing factor* (TRAF)-6, yang selanjutnya akan mengaktivasi kompleks I $\kappa$ B Kinase (IKK). Jalur sinyal IKKs merangsang faktor transkripsi NF- $\kappa$ B, pada saat yang bersamaan aktivasi MAPK, mengaktifkan faktor transkripsi AP-1. Keduanya mempunyai peranan penting dalam ekspresi dari sitokin proinflamasi (Ohashi, 2008). Aktivasi NF- $\kappa$ B melalui TAK-1 merupakan jalur yang kompleks dan rumit dan itu semua dimulai dari terbentuknya kompleks protein yang dinamakan *signalosome* yang terdiri dari penyangga protein yang biasa disebut NEMO. Protein kompleks ini terbuat dari 2  $\kappa$ B kinase yang berbeda yaitu IKK $\alpha$  dan IKK $\beta$ . Hal ini menyebabkan adanya penambahan sedikit protein regulasi ke *signalosome* yang disebut *ubiquitin*, yang dapat merangsang pelepasan protein NF- $\kappa$ B, yang mengkoordinasikan translokasi dari nucleus sitokin (O'Neill, 2004).

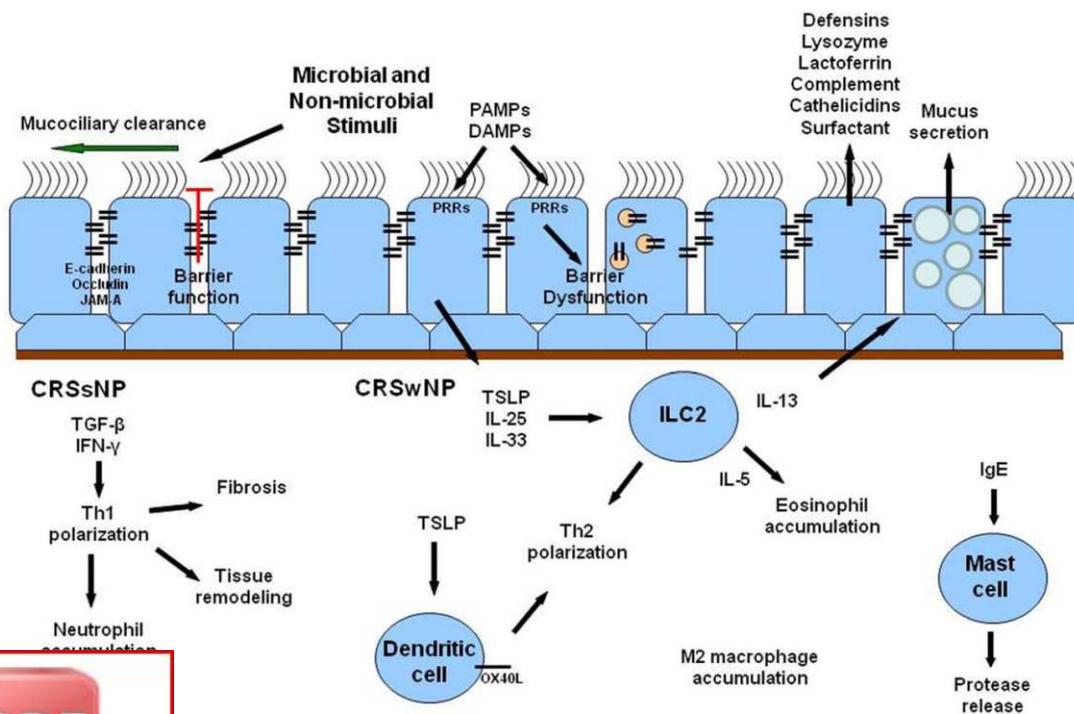
### Jalur Independen MyD88

Jalur dependen TRIF melibatkan penarikan adaptor protein TIR (TIRAP) domain yang mempengaruhi interferon- $\beta$  (TRIF) dan *TRIF-related Adaptor Molecule* (TRAM). Sinyal TRAM-TRIF mengaktifkan transkripsi faktor *regulatory Factor-3* (IRF-3) melalui TRAF3. Aktivasi dari IRF3 ini dan produksi interferon type 1 (Bowie AG et al, 2013)





Gambar 7. Jalur pengaktifan TLR 4 dengan MyD88 dan tanpa MyD88 (Bowie AG et al, 2013).



Mekanisme imunitas alamiah yang berperan dalam patofisiologi rinosinusitis kronis (London, Lane P, 2016).

PDF Optimization Software: [www.balesio.com](http://www.balesio.com)

## I. *Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)*

*Enzyme Linked Immunosorbent Assay* merupakan uji serologis yang umum digunakan diberbagai laboratorium imunologi. Uji ini memiliki berbagai macam keunggulan seperti teknik pengerjaan yang relative sederhana, dan memiliki sensitivitas yang cukup tinggi. Teknik *ELISA* merupakan teknik kualitatif dan kuantitatif, dapat digunakan untuk mendeteksi antigen dan antibodi.

Enzim bertindak sebagai penguat, bahkan jika hanya sedikit enzyme-linked tetap terikat antibodi, molekul enzim akan menghasilkan banyak molekul sinyal. Enzim dapat terus menghasilkan warna tanpa batas waktu, tetapi yang lebih utama antibodi hadir dalam serum antibodi donor yang sekunder + enzim akan mengikat, dan warna lebih cepat akan berkembang (Kresno S.B, 2010).

Kekurangan dari *ELISA* adalah metode imobilisasi antigen *non*-spesifik, ketika serum digunakan sebagai sumber antigen tes, semua protein dalam sampel bisa tetap berpegang pada plat mikro dengan baik, konsentrasi begitu kecil analit dalam serum harus bersaing dengan protein serum lainnya ketika mengikat ke permukaan baik. Sandwich atau langsung *ELISA* memberikan solusi untuk masalah ini, dengan menggunakan “menangkap” antibodi spesifik untuk antigen tes menarik keluar dari campuran molekul serum tersebut (Kresno S.B, 2010).



## J. Sitologi Hidung

Sitologi hidung secara langsung mencerminkan peradangan hidung dan merupakan pemeriksaan penting untuk diagnosis dan pengobatan rinitis. Ada beberapa metode pengumpulan yang mungkin untuk sitologi nasal, termasuk nasal smear, swab, scraping, dan irigasi. Setiap metode sampling dapat mencerminkan peradangan pada lapisan yang berbeda dari mukosa hidung: smear atau bilasan sekresi permukaan, kerokan epitel, usapan antara sekret dan epitel, biopsi semua lapisan. Namun, penggunaan sitologi nasal di klinik memiliki keterbatasan rumitnya prosedur, hasil bervariasi, dan kekurangan standarisasi sistem grading (Chen J, et al 2017).

### Sistem grading untuk sitologi nasal

dengan cara mengamati seluruh slide dan jumlah rata-rata sel inflamasi (neutrofil dan eosinofil) per lapang pandang (x100) di kelompokkan menjadi

- 1). Grade 0, sel inflamasi <10 per lapang pandang
- 2). Grade 1, sel inflamsi 10-49 per lapang pandang
- 3). Grade 2, sel inflamasi 50-149 per lapang pandang
- 4).Grade 3, sel inflamasi 150-299 per lapang pandang
- 5). Grade 4, sel inflamasi >300 per lapang pandang

Jumlah sel Eosinofil vs neutrofil : persentase dari neutrofil dan eosinofil per 100 sel inflamasi dikalkulasi jika

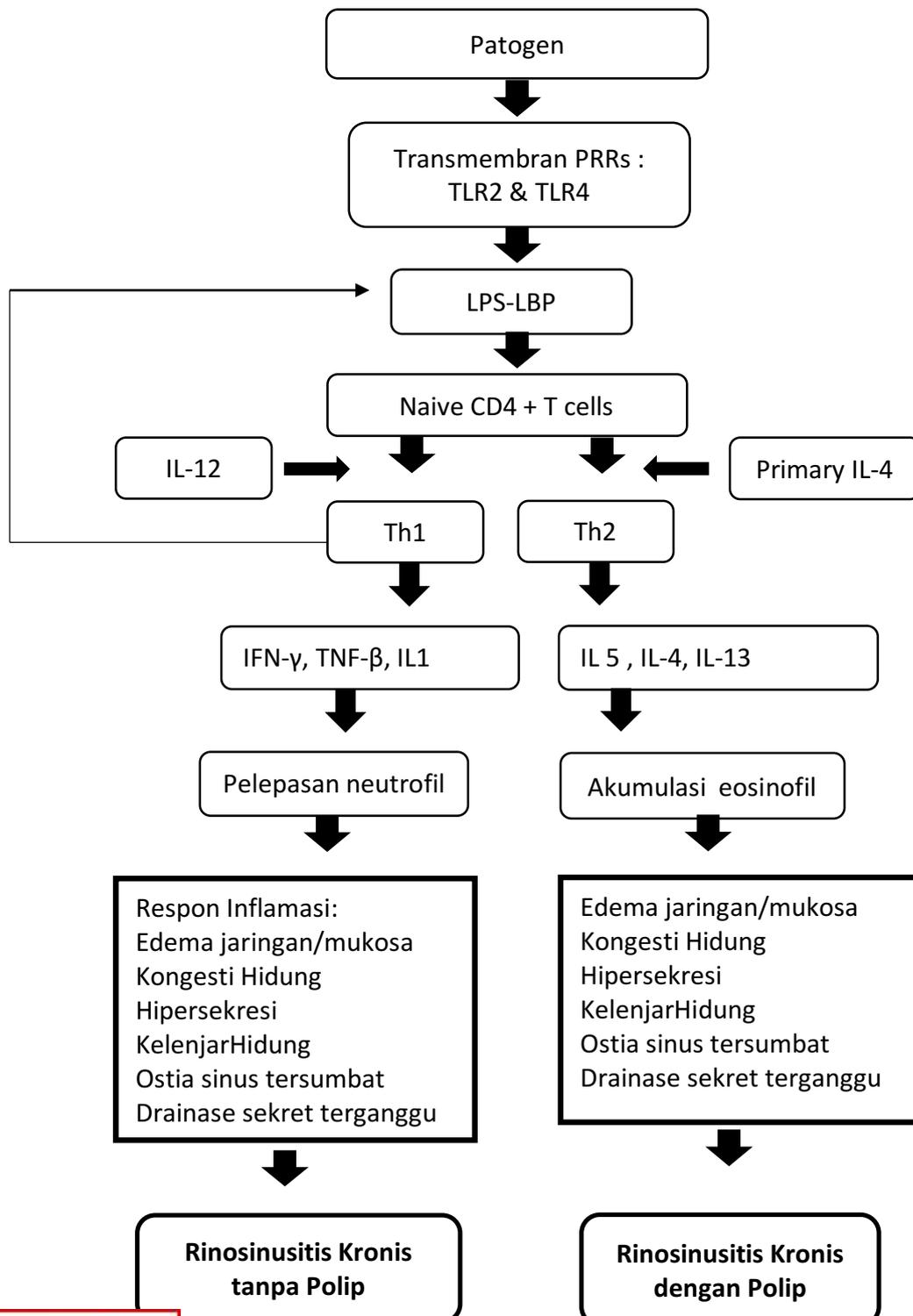
1. jumlah eosinofil  $\geq$  50% dari seluruh sel inflamasi maka dominasi sel eosinofil

neutrofil  $\geq$  90 % dari seluruh sel inflamasi maka dominasi sel

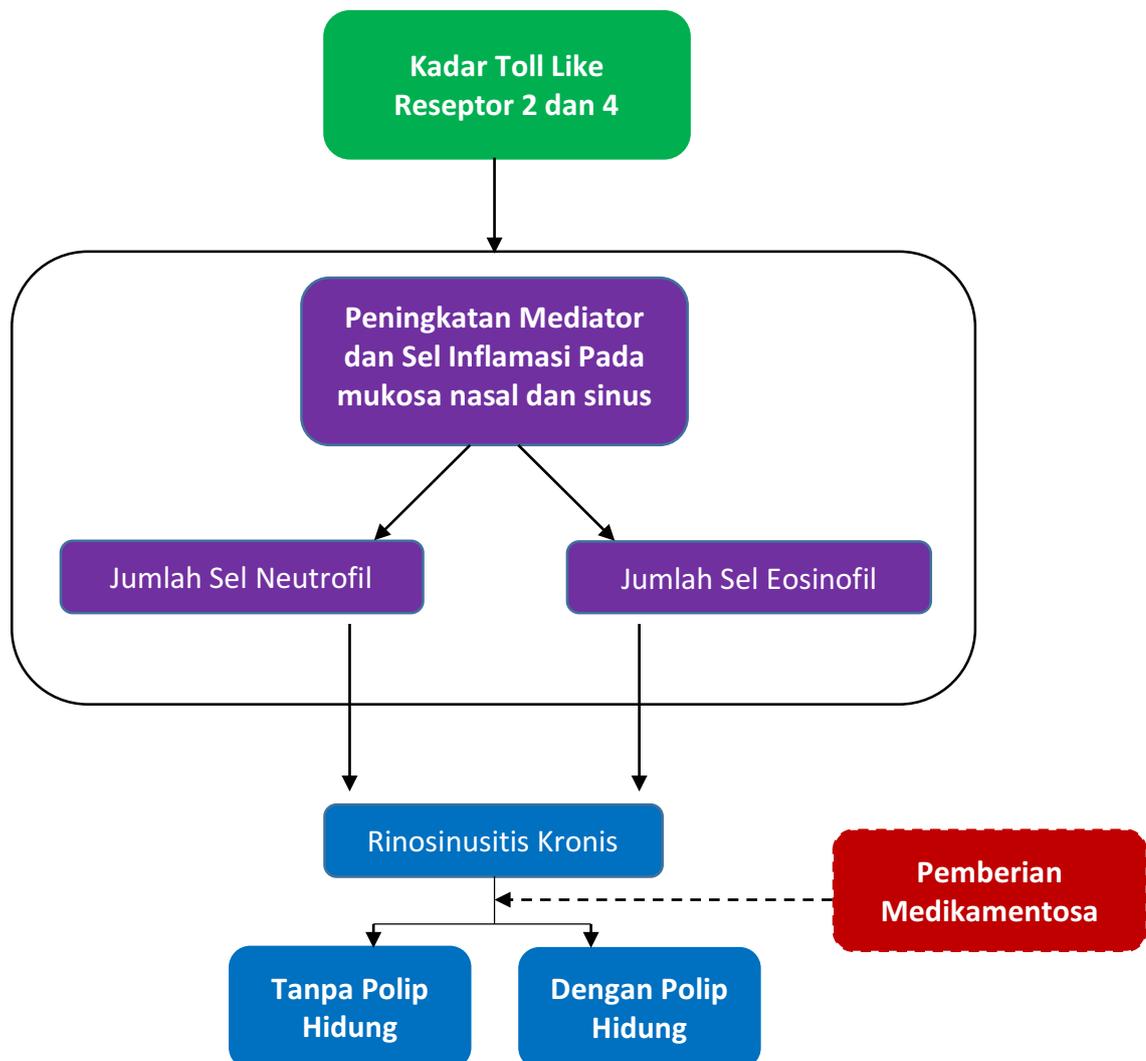
l.



## K. Kerangka Teori



## L. Kerangka Konsep



Keterangan :

 : Variabel Independent

 : Variabel Antara



 : Variabel Dependent

 : Variabel Perancu

## BAB III

### METODE PENELITIAN

#### A. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan studi *cross sectional* yang bersifat analitik observasional.

#### B. Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan di Poliklinik THT-KL RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo, dan RS jejaring di Makassar selama periode waktu Agustus 2018 – Maret 2019.

#### C. Populasi Penelitian

Populasi penelitian adalah penderita rinosinusitis kronis tanpa polip dan dengan polip yang akan menjalani Bedah Sinus Endoskopik Fungsional ( BSEF) di RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo dan RS. UNHAS selama periode waktu Mei 2018 – Maret 2019.

#### D. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel

Sampel adalah seluruh populasi terjangkau yang memenuhi kriteria penelitian dan sampel penelitian diambil dari populasi penelitian yang telah teridentifikasi dan memenuhi kriteria. Pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling*, yaitu semua penderita rinosinusitis kronis dengan polip dan tanpa polip yang akan menjalani Bedah Sinus Endoskopik Fungsional ( BSEF) yang memenuhi kriteria inklusi.



## E. Besar Sampel

Besar Sampel ditetapkan berdasarkan rumus statistik sebagai berikut :

$$n_1 = n_2 = \left( \frac{(Z_\alpha + Z_\beta) + S}{(X_1 - X_2)} \right)^2$$

Keterangan Rumus :

- n : perkiraan besar sampel
- s : simpang baku kedua kelompok (dari pustaka)
- x<sub>1</sub>-x<sub>2</sub>: perbedaan klinis yang diinginkan (*clinical judgement*)
- α : kesalahan tipe 1 (ditetapkan)
- β : kesalahan tipe 2 (ditetapkan)

Teknik pengambilan sampel dilakukan dengan cara acak sampai tercapai jumlah sampel yang ditentukan. Pada penelitian ini jumlah sampel masing-masing kelompok adalah 20 sampel, dengan demikian total sampel sebanyak 40 sampel.

## F. Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi

### 1. Kriteria Inklusi

- a. Penderita yang didiagnosa Rinosinusitis kronis tanpa polip dan rinosinusitis kronis dengan polip berdasarkan anamnesis , pemeriksaan fisis, pemeriksaan endoskopik jika tersedia dan pemeriksaan radiologi.
- b. Penderita berusia 18 tahun keatas
- c. Penderita rinosinusitis Kronis tanpa polip dan dengan polip yang belum ataupun sudah mendapatkan terapi sebelumnya dengan konfirmasi CT scan sinus paranasalis potongan koronal.
- d. Pasien rinosinusitis kronis yang akan menjalani Bedah Sinus Endoskopik

onal .



- e. Penderita bersedia ikut penelitian dan memberikan persetujuan secara tertulis (*informed Consent*) dan menanda-tangani surat persetujuan tindakan medis.
- f. Tidak dibatasi ras, suku dan jenis kelamin.

## 2. Kriteria Eksklusi

- a. Penderita Rinosinusitis kronis dengan penyakit sistemik seperti penyakit jantung, hipertensi dan diabetes mellitus yang tidak terkontrol.
- b. Tumor hidung / sinus paranasalis.
- c. Memiliki riwayat operasi hidung/ sinus sebelumnya.
- d. Penderita Rhinitis Atrofik dan Rinosinusitis Jamur.
- e. Menolak ikut penelitian.

### G. Izin Penelitian dan Ethical Clearance

Dalam pelaksanaan penelitian ini, setiap tindakan dilakukan atas seijin penderita / orang tua penderita melalui lembar *informed consent* dan dinyatakan memenuhi persyaratan etik untuk dilaksanakan dari Komisi Etik Penelitian Biomedik pada Manusia Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Dengan Nomor rekomendasi 897 / H4.8.4.5.31 / PP36-KOMETIK / 2018 dan nomor register UH18080426.

### H. Metode Pengumpulan Data

#### 1. Bahan dan Alat Penelitian

- b. Subyek penelitian yang terdiagnosis sebagai rinosinusitis Kronis dengan polip dan tanpa polip.
- c. Formulir persetujuan ikut penelitian

agnostik set THT

elit Ose

Glass



- d. Alkohol 96%
- e. Larutan Papanicolou
- f. Mikroskop Olympus (Binocular)
- g. ELISA KIT untuk Human TLR 2 dan Human TLR 4 ELISA Kit, Bioassay Technology Laboratoty
- h. Phospat Buffer Saline
- i. Tabung 1,5 mL, 15 mL, dan 50 mL
- j. Pipet Mikro, Eppendorf
- k. Pipet Multichanel, Bio-Rad
- l. Microplate Reader, Thermo Scientific
- m. Maximix II, Thermolyn
- n. Inkubator, Memmert
- o. Sonicator, Bandelin
- p. Air Destilasi (ddH<sub>2</sub>O)
- q. Pipet tip 10  $\mu$ L, 100  $\mu$ L, 1000  $\mu$ L
- r. Penampung cairan/ reagen (*reservoar*)
- s. Tabung 1,5 ml, 15ml, 50 ml

## 2. Cara Kerja Penelitian

- a. Persiapan penelitian

Peneliti mempersiapkan Alat dan bahan yang akan dipakai dalam melakukan penelitian termasuk alat pelindung diri, wadah atau tabung penyimpanan sampel dan cairan seperti alkohol 96% dan phospat buffer

saline. Penelitian dilakukan setelah mendapatkan izin penelitian dari

di Etik Penelitian Biomedik pada Manusia Fakultas Kedokteran

rsitas Hasanuddin, serta ketersediaan laboratorium untuk

lankan penelitian.



b. Identifikasi Subjek yang berpotensi masuk ke dalam penelitian

Identifikasi Subjek dilakukan oleh residen yang berada divisi rinologi. Subjek penelitian merupakan penderita yang di diagnosa sebagai penderita rinosinusitis kronik berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisis dan pemeriksaan CT-Scan Sinus paranasal potongan koronal yang akan menjalani tindakan BSEF. Apabila subjek memenuhi kriteria inklusi, maka peneliti akan dihubungi untuk melakukan *informed consent*.

c. *Informed Consent*

*Informed consent* dilakukan oleh peneliti di poliklinik T.H.T.K.L di Rumah sakit wahidin dan di Rumah sakit UNHAS, subjek yang berpotensi akan diberikan lembar persetujuan, serta kuisisioner yang isinya menanyakan mengenai gejala rinosinusitis kronis serta keluhan bersin-bersin, adanya riwayat alergi pada subyek maupun orangtua, mata sering berair, hidung dan mata terasa gatal dan riwayat asma, jika subjek bersedia ikut serta dalam penelitian maka subjek menandatangani formulir persetujuan. Subjek yang tidak bersedia ikut dalam penelitian akan menjalani prosedur sesuai dengan prosedur rumah sakit.

d. Kerokan Mukosa Hidung

Kerokan mukosa hidung adalah teknik pengambilan sampel berupa lendir atau sekret dari hidung subjek menggunakan sengkeliit ose tanpa menggunakan anastesi. Peneliti memakai lampu kepala merk bistos dan menyiapkan spekulum hidung untuk memfiksasi rongga hidung.

um hidung dimasukkan ke dalam hidung dengan tangan kiri (tangan kiri menjepit bulu hidung pasien) kemudian buka spekulum, arahkan lampu kepala pada rongga hidung, sengkeliit ose di pegang



dengan tangan kanan di masukkan ke dalam rongga hidung sepanjang kurang lebih 2-3 cm menyusuri dasar kavum nasi atau meatus media kemudian lakukan penekanan lembut ke permukaan mukosa kavum nasi sambil tarik sengkeliit ose secara perlahan keluar dari rongga hidung, perhatikan ujung sengkeliit jika ada sekret yang menempel maka itulah sampel yang berupa sekret dipindahkan ke *object glass* merk GEA medical dan disebarakan di area kecil, preparat difiksasi dengan larutan alcohol 96%. Selanjutnya dilakukan pewarnaan dengan larutan papanicolou dan dibiarkan selama 15-20 menit, setelah itu dicuci dengan air dan biarkan vertikal sampai kering, dan dilakukan pewarnaan dengan larutan papanicolou yaitu kombinasi dari *orange*, *eosin acid* dan *hematoxylin*, kemudian hitung jumlah neutrofil dan eosinofil di bawah mikroskop merk Olympus dengan pembesaran 100× periksa di 10 lapang pandang di laboratorium Patologi anatomi RS UNHAS.

- e. Pengambilan sampel jaringan pada Bedah Sinus Endoskopik Fungsional Bedah Sinus Endoskopik Fungsional dilakukan oleh dokter spesialis T.H.T.K.L divisi rinologi, di *Central Operating Theater* RS Wahidin dan RS UNHAS menggunakan alat endoskop dan BSEF set. Bedah Sinus Endoskopik Fungsional merupakan teknik bedah sinus menggunakan endoskop yang ujungnya merupakan kamera. Masukkan endoskop pada hidung dan akan terlihat pada layar dilakukan pengambilan sampel pada area kompleks osteomeatal yaitu jaringan prosesus uncinatus untuk dilakukan pemeriksaan ELISA *human* TLR 2 dan TLR 4 menggunakan *nasal forcep*. Jika saat intra operasi ternyata prosesus uncinatus tidak jelas batasnya, maka dapat dilakukan pengambilan sampel pada bulla ethmoid atau area Kompleks osteomeatal lainnya.



Setelah pengambilan sampel pada prosesus uncinatus, dengan vacutainer transport *phospate buffer saline* dan di beri label dengan nomor dan kode A jika sampel tanpa polip dan kode P jika dengan polip contoh : 1A atau 1P, yang di jaga suhunya  $< - 20^{\circ} \text{C}$ , kemudian dilakukan pemeriksaan kadar TLR 2 dan TLR 4 yang dilakukan di Laboratorium HUM-RC Biologi Molekuler Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin , dengan metode *ELISA* ( *Enzyme-linked Immunosrbent Assay*).

f. Teknik Pemeriksaan

*ELISA Kit* dengan merek *bioassay technology laboratory* ini menggunakan metode *ELISA Sandwich*, yang dimana lempengan mikro ELISA ini telah dilapisi oleh antibodi yang spesifik terhadap *human* TLR 2 dan TLR 4. Standar dan sampel akan diletakkan diatas lempengan mikro ELISA dan akan berikatan dengan antibodi spesifik. *Biotinylated* akan mendeteksi antibodi yang spesifik terhadap TLR2 dan TLR4 kemudian *Avidin Horseradish Peroxidase* (HRP) yang terkonjugasi ditambahkan ke *plate* (lempengan) tersebut kemudian diinkubasi. Setelah diinkubasi, komponen dibersihkan, dan reagen diteteskan ke masing masing *plate*, dan plate yang mengandung TLR 2 dan TLR 4, antibodi *botinylated* dan avidin HRP terkonjugasi akan berwarna biru. Reaksi enzim substrat akan hancur jika ditambahkan *stop solution* dan akan berwarna kuning. Densitas optik (OD) dapat diukur dengan spektrofotometri pada panjang gelombang  $450 \text{ nm} \pm 2 \text{ nm}$ . Nilai Densitas optik proporsional pada konsentrasi dari human TLR2 dan TLR4. Konsentrasi TLR2 dan TLR4 sampel dapat dinilai dengan membandingkan densitas optik dari dengan melihat kurva standar.



g. Persiapan Sampel

1. Timbang sampel jaringan sebanyak 10 mg, masukkan cairan PBS 1x sebanyak 1 ml ke dalam *vacutainer* jaringan
2. Lisiskan sampel dengan sonicator merk bandellin selama 1-3 menit
3. Sentrifus sampel pada kecepatan 1000 x g selama 15 menit
4. Pindahkan *supernatant* ( cairan bagian atas) ke dalam tabung 1,5 ml, hindari proses beku-cair yang berulang, kemudian simpan didalam kulkas 2-8°C maksimum 7 hari, freezer -20°C maksimum 1 bulan dan freezer -80°C maksimum 6 bulan

h. Instruksi

1. Masukkan 50 IIL standar dalam sumur standar
2. Masukkan 40 IIL sampel dalam sumur sampel dan 10IIL anti-TLR 2 antibody ke dalam sumur sampel
3. Tambahkan 50 IIL straptavidin-HRP ke seluruh sumur, tutup dan inkubasi pada suhu 37°C selama 60 menit
4. Aspirasi dan cuci menggunakan wash buffer 1x sebanyak 5 kali
5. Tambahkan 50 IIL *substrat solution* A ke seluruh sumur
6. Tambahkan 50 IIL *substrat solution* B ke seluruh sumur
7. tutup dan inkubasi pada suhu 37°C selama 10 menit, dan hindarkan dari cahaya.
8. Tambahkan 50 IIL *stop solution* ke seluruh sumur
9. Baca dan ukur menggunakan *microplate reader* pada panjang gelombang



## I. Variabel Penelitian

Dalam penelitian ini beberapa variabel dapat diidentifikasi berdasarkan peran dan skalanya :

1. Variabel Independen adalah Kadar ekspresi TLR 2 dan TLR 4
2. Variabel Dependen adalah Rinosinusitis kronis tanpa polip dan tanpa polip
3. Variabel antara adalah gambaran sel sel inflamasi
4. Variabel perancu adalah pemberian pengobatan

## J. Definisi Operasional

1. **Penderita Rinosinusitis kronis (RSK)** adalah orang yang mengalami inflamasi mukosa hidung dan juga sinus paranasal dengan jangka waktu gejala  $\geq 12$  minggu yaitu nyeri pada wajah, hidung tersumbat, sekret nasal (*anterior, posteriornasal drip*) dan berkurang atau hilangnya sensasi penghidu yang belum maupun telah mendapatkan pengobatan berupa antibiotik, kortikosteroid dan dekongestan serta telah dilakukan pemeriksaan Ct-scan sinus paranasal potongan koronal.

2. **Penderita Rinosinusitis kronis dengan Polip** adalah orang yang diagnosa sebagai penderita rinosinusitis kronis disertai polip yaitu suatu massa lunak yang bertangkai, berbentuk bulat atau lonjong, berwarna putih keabu-abuan, dengan permukaan licin tidak mudah berdarah letaknya didalam kavum nasi yang didapatkan melalui pemeriksaan CT-Scan maupun rinoskopi anterior Sistem penderajatan polip hidung menurut Mackay dan Lund (1997) yaitu, grade 0: tidak dijumpai adanya polip

Grade 1: polip masih terbatas di meatus medius

Polip sudah keluar dari meatus media, bisa mencapai konka inferior

yang medial konka media tapi belum memenuhi rongga hidung

Polip yang masif/total, memenuhi kavum nasi.



3. **Kerokan Mukosa Kavum Nasi** adalah teknik pengambilan sampel berupa sekret atau lendir pada mukosa kavum nasi yang letaknya didasar kavum nasi atau meatus media pada pasien rinosinusitis kronis tanpa polip maupun dengan polip tanpa anestesi menggunakan sengkeliit ose.
4. **Sel Inflamasi Mukosa Kavum Nasi** adalah Sel eosinofil dan neutrofil yang berada pada permukaan mukosa kavum nasi yang akan bermigrasi kedalam sekret di kavum nasi.
5. **Eosinofil** merupakan sel yang memiliki inti dua lobus (*bilobed*) dan berwarna pink atau merah terang setelah pewarnaan pada mikroskop cahaya. Jumlah eosinofil mukosa hidung adalah jumlah eosinofil yang terdapat pada preparat sekret dari kerokan mukosa hidung.
6. **Neutrofil** merupakan sel yang mempunyai inti beberapa lobus/inti (2-5 ). Inti akan terlihat berwarna violet jika dilihat dengan cermat dibawah mikroskop cahaya. Jumlah neutrofil mukosa hidung adalah jumlah neutrofil yang terdapat pada preparat sekret dari kerokan mukosa hidung.
7. **Sistem penilaian jumlah sel inflamasi** dengan cara mengamati seluruh slide dan jumlah rata-rata sel inflamasi (neutrofil dan eosinofil) per lapang pandang (x100) di kelompokkan menjadi
  - 1). Grade 0, sel inflamasi <10 per lapang pandang
  - 2). Grade 1, sel inflamsi 10-49 per lapang pandang
  - 3). Grade 2, sel inflamasi 50-149 per lapang pandang
  - 4).Grade 3, sel inflamasi 150-299 per lapang pandang
  - 5). Grade 4, sel inflamasi >300 per lapang pandang

1. Eosinofil vs neutrofil : persentase dari neutrofil dan eosinofil per  
 inflamasi dikalkulasi jika



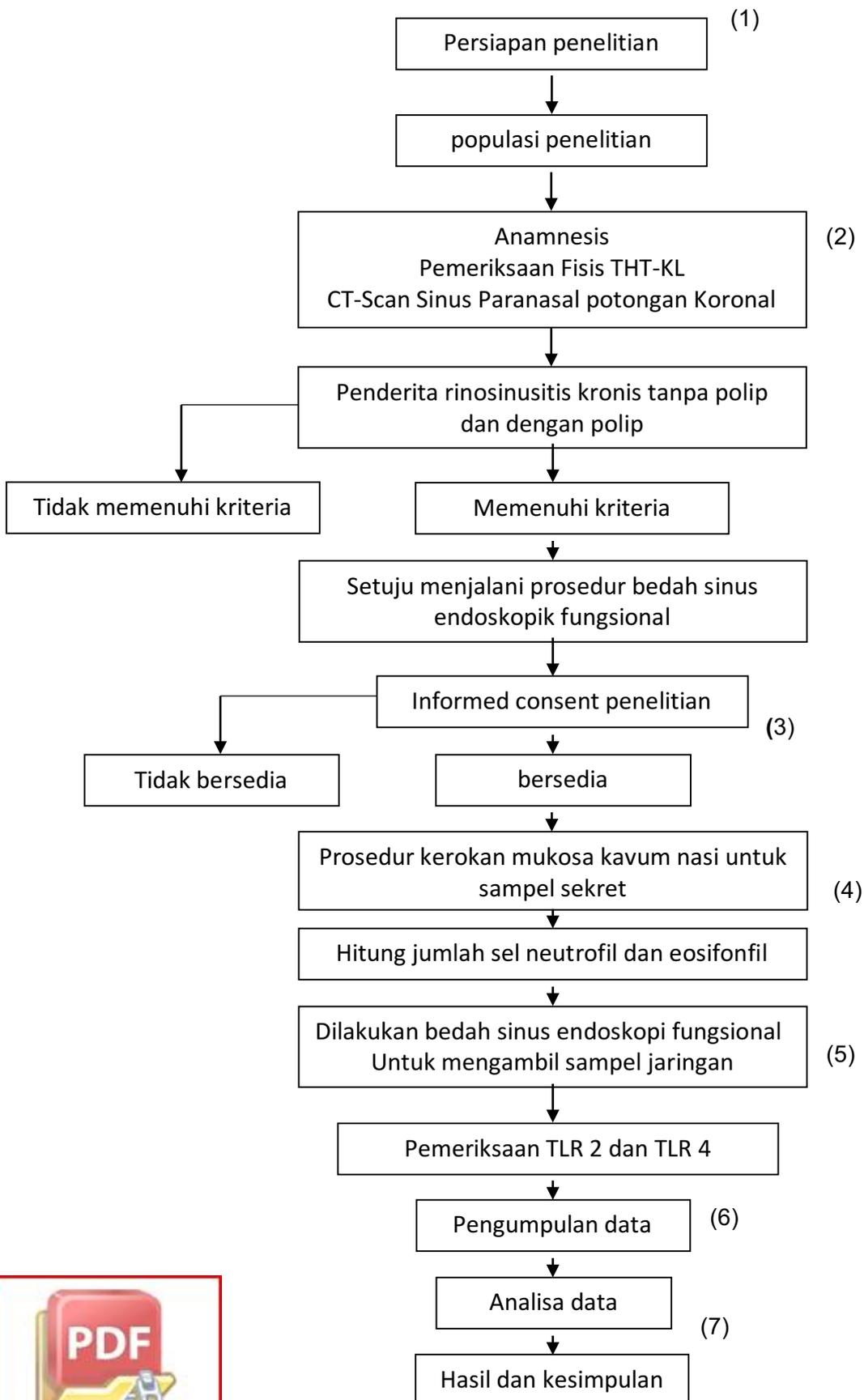


## K. Pengolahan dan Analisis Data

Data yang diperoleh dari hasil penelitian , dikelompokkan sesuai dengan tujuan dan jenis data, kemudian dipilih metode statistik yang sesuai. diolah dengan menggunakan program statistik dan kemudian disajikan dalam bentuk tabel dan grafik yang disertai penjelasan.



### L. Alur Penelitian



### **M. Biaya Penelitian**

Biaya penelitian dan pemeriksaan ditanggung oleh peneliti sendiri dan tidak dibebankan kepada penderita



## BAB IV

### HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

#### A. Hasil Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di poliklinik T.H.T.K.L Rumah Sakit Universitas Hasanuddin dan RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo selama periode Agustus 2018 – Maret 2019. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui ekspresi toll like reseptor 2 dan toll like reseptor 4 dan gambaran dominasi sel inflamasi pada mukosa kavum nasi pada pasien rinosinusitis kronis. Total sampel 40 pasien (sampel), 20 sampel yang menderita rinosinusitis kronis tanpa polip dan 20 sampel yang menderita rinosinusitis kronis dengan polip. Pasien yang akan menjalani bedah sinus endoskopik ini diambil kerokan mukosa hidung untuk diperiksa sel inflamasi (neutrofil dan eosinofil) kemudian saat menjalani pembedahan sampel diambil dari jaringan prosesus uncinatus dan diperiksa ekspresi TLR 2 dan TLR 4 dengan metode ELISA dan kemudian didapatkan data sebagai berikut.

#### Metode Analisis

Analisis data dilakukan dengan menggunakan SPSS versi 22. Analisis statistik yang dilakukan adalah perhitungan statistik diskriptif dan sebaran frekuensi serta uji statistik Chi Square, Fisher Exact dan Mann-Whitney test. Hasil uji signifikan jika nilai  $p < 0,05$

#### Hasil Analisis

##### 1. Karakteristik Sampel

Subyek yang diteliti sebanyak 40 penderita rinosinusitis, yang terdiri dari 20 dengan polip dan 20 tanpa polip. Umur subyek antara 21-57 tahun dengan rata-rata  $36,6 \pm 9,7$  tahun.



**Tabel 4. Statistik Diskriptif Kadar TLR (n=40)**

Variabel	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
TLR 2	0,80	16,22	11,38	2,57
TLR 4	0,30	10,10	4,92	1,87

1. Kadar TLR 2 bervariasi antara 0,80-16,22 dengan rerata  $11,38 \pm 2,57$
2. Kadar TLR 4 bervariasi antara 0,30-10,10 dengan rerata  $4,92 \pm 1,87$

**Tabel 5. Sebaran Kategori Variabel (n=40)**

Variabel	n	%	
Jenis Kelamin	Laki-Laki	21	52,5
	Perempuan	19	47,5
Riwayat Alergi	Ada	5	12,5
	Tidak ada	35	87,5
Eosinofil	Positif	17	42,5
	Negatif	23	57,5
Neutrofil	Positif	19	47,5
	Negatif	21	52,5

Sebagian besar subyek yang diteliti adalah laki-laki (52,5%) dan tidak ada riwayat alergi (87,5%). Hasil pemeriksaan lab menunjukkan eosinofil positif pada 17 subyek (42,5%) dan neutrofil positif pada 19 subyek (47,5%).

**Tabel 6. Sebaran Jenis Kelamin menurut Rinosinusitis**

Jenis Kelamin	Rinosinusitis			p*	
	Dengan Polip	Tanpa Polip	Total		
Laki-Laki	n	12	9	21	0,342
	%	60,0%	45,0%	52,5%	
Perempuan	n	8	11	19	
	%	40,0%	55,0%	47,5%	
Total	n	20	20	40	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

test

jenis kelamin tidak berbeda signifikan antara rinosinusitis dengan jenis kelamin tanpa polip ( $p > 0,05$ )



**Tabel 7. Rerata Umur menurut Rinosinusitis**

Rinosinusitis	n	Mean	SD	p*
Dengan Polip	20	39,10	9,59	0,120
Tanpa Polip	20	34,10	9,45	

\*Mann-Whitney test

Berdasarkan umur, tidak ditemukan adanya perbedaan signifikan diantara kedua kelompok rinosinusitis ( $p>0,05$ )

## 2. Analisis Inflamasi

**Tabel 8. Hubungan Riwayat Alergi dengan Rinosinusitis**

Riwayat Alergi	Rinosinusitis			p*
	Dengan Polip	Tanpa Polip	Total	
Ada	n	2	3	1,000
	%	10,0%	15,0%	
Tidak ada	n	18	17	
	%	90,0%	85,0%	
Total	n	20	20	
	%	100,0%	100,0%	

\*Fisher Exact test

Tidak ditemukan adanya perbedaan riwayat alergi diantara kedua kelompok rinosinusitis kronis ( $p>0,05$ ).

**Tabel 9. Hubungan Eosinofil dengan Rinosinusitis**

Eosinofil	Rinosinusitis			p*
	Dengan Polip	Tanpa Polip	Total	
Positif	n	13	4	0,004
	%	65,0%	20,0%	
Negatif	n	7	16	
	%	35,0%	80,0%	
Total	n	20	20	
	%	100,0%	100,0%	

\*Chi Square test

eosinofil positif ditemukan signifikan lebih tinggi pada rinosinusitis dibandingkan pada tanpa polip, yaitu 65,0% dibandingkan 20,0%



( $p < 0,01$ ). Hal ini menunjukkan adanya hubungan signifikan antara eosinofil positif dengan rinosinusitis kronis dengan polip.

**Tabel 10. Hubungan Neutrofil dengan Rinosinusitis**

Neutrofil	Rinosinusitis			p*	
	Dengan Polip	Tanpa Polip	Total		
Positif	n	15	4	19	0,000
	%	75,0%	20,0%	47,5%	
Negatif	n	5	16	21	
	%	25,0%	80,0%	52,5%	
Total	n	20	20	40	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

\*Chi Square test

Persentase neutrofil positif ditemukan signifikan lebih tinggi pada rinosinusitis kronis dengan polip dibandingkan pada tanpa polip, yaitu 75,0% dibandingkan 20,0% ( $p < 0,001$ ). Hal ini menunjukkan adanya hubungan signifikan antara neutrofil positif dengan rinosinusitis kronis dengan polip.

### 3. Analisis Kadar TLR 2 dan TLR 4

**Tabel 11. Perbandingan Kadar TLR 2 dan TLR 4 menurut Rinosinusitis**

Variabel	Rinosinusitis	n	Mean	SD	p*
TLR 2	Dengan Polip	20	11,10	3,33	0,787
	Tanpa Polip	20	11,67	1,50	
TLR 4	Dengan Polip	20	4,52	0,64	0,088
	Tanpa Polip	20	5,33	2,53	

\*Mann-Whitney test

1. Tidak ditemukan adanya perbedaan signifikan rerata kadar TLR 2 antara rinosinusitis kronis dengan polip dengan rinosinusitis kronis tanpa polip ( $p > 0,05$ )
2. Tidak ditemukan adanya perbedaan signifikan rerata kadar TLR 4 antara rinosinusitis kronis dengan polip dengan rinosinusitis kronis tanpa polip



**Tabel 12. Perbandingan Kadar TLR 2 dan TLR 4 menurut Eosinofil**

Rinosinusitis	Eosinofil	n	Mean	SD	p*	
Dengan Polip	TLR 2	Positif	13	11,60	3,71	0,143
		Negatif	7	10,16	2,46	
	TLR 4	Positif	13	4,80	0,37	0,016
		Negatif	7	3,99	0,73	
Tanpa Polip	TLR 2	Positif	4	12,49	1,54	0,299
		Negatif	16	11,47	1,47	
	TLR 4	Positif	4	5,36	0,64	0,450
		Negatif	16	5,32	2,84	

\*Mann-Whitney test

1. Pada rinosinusitis kronis dengan polip didapatkan hasil:
  - a. Tidak ada perbedaan signifikan rerata TLR 2 antara neutrofil positif dengan negatif ( $p > 0,05$ ). Hal ini menunjukkan tidak ada hubungan signifikan antara neutrofil dengan kadar TLR 2.
  - b. Rerata kadar TLR 4 ditemukan signifikan lebih tinggi pada neutrofil positif (4,80) dibandingkan pada neutrofil negatif (3,99) ( $p < 0,05$ ). Hal ini menunjukkan adanya hubungan signifikan antara neutrofil positif dengan TLR 4 yang tinggi.
2. Pada rinosinusitis kronis tanpa polip didapatkan hasil:
  - a. Tidak ada perbedaan signifikan rerata TLR 2 antara neutrofil positif dengan negatif ( $p > 0,05$ ). Hal ini menunjukkan tidak ada hubungan signifikan antara neutrofil dengan kadar TLR 2.
  - b. Tidak ada perbedaan signifikan rerata TLR 4 antara neutrofil positif dengan negatif ( $p > 0,05$ ). Hal ini menunjukkan tidak ada hubungan signifikan antara neutrofil dengan kadar TLR 4.



**Tabel 13. Perbandingan Kadar TLR 2 dan TLR 4 menurut Neutrofil**

Rinosinusitis	Neutrofil	n	Mean	SD	p*	
Dengan Polip	TLR 2	Positif	15	11,64	3,47	0,074
		Negatif	5	9,45	2,50	
	TLR 4	Positif	15	4,72	0,50	0,026
		Negatif	5	3,92	0,71	
Tanpa Polip	TLR 2	Positif	4	11,88	1,68	0,777
		Negatif	16	11,62	1,51	
	TLR 4	Positif	4	6,64	2,38	0,089
		Negatif	16	5,00	2,53	

\*Mann-Whitney test

1. Pada rinosinusitis kronis dengan polip didapatkan hasil:
  - a. Tidak ada perbedaan signifikan rerata TLR 2 antara neutrofil positif dengan negatif ( $p > 0,05$ ). Hal ini menunjukkan tidak ada hubungan signifikan antara neutrofil dengan kadar TLR 2
  - b. Rerata kadar TLR 4 ditemukan signifikan lebih tinggi pada neutrofil positif (4,72) dibandingkan pada neutrofil negatif (3,92) ( $p < 0,05$ ). Hal ini menunjukkan adanya hubungan signifikan antara neutrofil positif dengan TLR 4 yang tinggi
2. Pada rinosinusitis kronis tanpa polip didapatkan hasil:
  - a. Tidak ada perbedaan signifikan rerata TLR 2 antara neutrofil positif dengan negatif ( $p > 0,05$ ). Hal ini menunjukkan tidak ada hubungan signifikan antara neutrofil dengan kadar TLR 2
  - b. Tidak ada perbedaan signifikan rerata TLR 4 antara neutrofil positif dengan negatif ( $p > 0,05$ ). Hal ini menunjukkan tidak ada hubungan signifikan antara neutrofil dengan kadar TLR 4



## B. Pembahasan

### 1. Karakteristik

Penelitian dilakukan sejak Agustus 2018 – Maret 2019 tentang hubungan ekspresi Toll Like reseptor 2 dan 4 terhadap gambaran sel inflamasi pada pasien rhinosinusitis kronis tanpa polip dan dengan polip. Sampel di bagi 2 kelompok Rhinosinusitis kronis tanpa polip dan rhinosinusitis kronis dengan polip, sampel yang dimasukkan dalam penelitian adalah pasien yang akan menjalani bedah sinus endoskopik, kemudian pasien akan diberi *informed consent* mengenai penelitian apabila setuju maka pasien akan diambil kerokan mukosa hidung kemudian diperiksa jumlah sel eosinofil dan neutrofilnya, kemudian pada saat pembedahan diambil sampel berupa jaringan yang berasal dari prosesus uncinatus kemudian diperiksa kadar ekspresi TLR 2 dan 4 dengan metode ELISA.

Tabel 4 menunjukkan gambaran kadar ekspresi Toll like reseptor 2 memiliki kadar bervariasi dengan nilai minimum 0,80 dan maximum 16,22 dan didapatkan *Mean* 11,38. Pada Toll Like reseptor 4 memiliki kadar bervariasi dengan nilai minimum antara 0,30 dan maximum 10,10 didapatkan *Mean* 4,92. Pada tabel 5 menunjukkan sebaran kategori variabel bahwa sebagian besar penderita adalah laki-laki dan tidak memiliki riwayat alergi sebesar 35 subyek (87,5%) dengan nilai sel inflamasi neutrofil 19 subyek (47,5%) lebih tinggi dibandingkan eosinofil 17 subyek (42,5%).

Karakteristik sampel pada tabel 6 menunjukkan distribusi sebaran jenis kelamin yang hampir sama antara laki-laki dan perempuan, namun dalam didapatkan pada rhinosinusitis kronis tanpa polip laki-laki sebanyak 5,0%) dan perempuan 11 sampel (55,0%) maka, didapatkan lebih banyak 10% dibandingkan laki laki hal ini sesuai dengan yang





tinggi positif pada 15 subyek yaitu 75 % dibandingkan 20% maka nilai ( $p < 0,001$ ). Hal ini menunjukkan adanya hubungan yang signifikan pada neutrofil positif dan rinosinusitis kronis dengan polip. Ishitoya et al (2001) mengatakan rinosinusitis kronis dengan polip terbagi atas 2 klasifikasi yaitu RSK dengan polip eosinofilik dan RSK dengan polip non eosinofilik. Berdasarkan penelitian Lou H (2018) dan Cho SW (2017) bahwa RSK dengan polip non eosinofilik adalah neutrofil yang mendominasi hal ini dikarenakan tipe inflamasi yang dipicu oleh inflamasi gabungan dari  $Th1$  dan  $Th17$ . Pada penelitian didapatkan bahwa orang Asia (China, Jepang, Korea dll) memiliki karakteristik RSK dengan polip dengan neutrofil yang dominan berbeda pada ras Kaukasia yang menunjukkan nilai eosinofil yang lebih dominan.

### 3. Kadar Ekspresi Toll Like Reseptor 2 dan Toll Like Reseptor 4

Berdasarkan Tabel 12 dan 13, menunjukkan bahwa rinosinusitis kronis dengan polip mempunyai nilai kadar TLR 4 yang lebih tinggi. Hal ini signifikan dengan nilai neutrofil dan eosinofil yang juga lebih tinggi pada rinosinusitis kronis dengan polip dibandingkan rinosinusitis kronis tanpa polip. Hal ini sesuai dengan penelitian Wang, X et al (2015) yang mengatakan ekspresi TLR 4 telah dilaporkan meningkat pada rinosinusitis kronis dengan polip nasi. Penelitian terbaru yang terpublikasi tahun 2015 pada studi asosiasi saat ini menduga bahwa ekspresi dari TLR 2 dan TLR 4 ada kaitannya dengan infiltrasi neutrofil, namun kadar TLR 2 pada rinosinusitis kronis dengan atau tanpa polip tidak menunjukkan kadar yang signifikan. Hal ini tidak sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Paul, CM (2006) yaitu Perbandingan analisis dengan RT-PCR



rinosinusitis kronis dengan polip dan tanpa polip menunjukkan yang signifikan pada TLR 2. Hal ini diduga karena perbedaan digunakan dalam penelitian. Gambaran sel neutrofil dan eosinofil

pada rinosinusitis kronis tanpa polip tidak menunjukkan hasil yang signifikan ini diduga karena penyebab lain dari rinosinusitis kronis selain infeksi adalah variasi anatomi yang menyebabkan obstruksi kompleks osteomeatal dan juga pemberian medikamentosa seperti antibiotik, kortikosteroid dan dekonjestan yang pernah diberikan sebelumnya.

### C. Keterbatasan Penelitian

Keterbatasan penelitian adalah subyek tidak melalui pemeriksaan *skin prick test* untuk melihat adanya alergi atau riwayat atopi yang akurat, hanya menggunakan kuisisioner dalam anamnesis pasien dan juga pada subyek penelitian terdapat perancu yaitu pemberian medikamentosa seperti antibiotik oral, kortikosteroid oral maupun topikal dan dekonjestan sebagai persiapan tindakan operatif hal ini dapat menyebabkan bias pada hasil penelitian karena faktor inflamasi dapat ditekan oleh pemberian obat-obatan.



## BAB V

### PENUTUP

#### A. Kesimpulan

1. Toll Like Reseptor 4 memiliki kadar yang lebih tinggi pada rinosinusitis kronis dengan polip
2. Jumlah sel inflamasi pada rinosinusitis kronis dengan polip dengan rinosinusitis kronis tanpa polip memiliki perbedaan. Jumlah neutrofil dan eosinofil lebih tinggi pada rinosinusitis kronis dengan polip di bandingkan dengan rinosinusitis kronis tanpa polip.
3. Pada rinosinusitis kronis dengan polip didapatkan adanya hubungan yang signifikan antara TLR 4 dan peningkatan jumlah sel inflamasi, tetapi belum dapat dibuktikan adanya hubungan TLR 2 dan jumlah sel inflamasi pada rinosinusitis kronis dengan polip
4. Belum dapat dibuktikannya adanya peranan yang signifikan antara kadar TLR 2 maupun TLR 4 terhadap jumlah sel inflamasi pada rinosinusitis kronis tanpa polip.

#### B. Saran

1. Diharapkan untuk penelitian berikutnya dapat dilakukan pemeriksaan *skin prick test* untuk mengetahui alergi atau riwayat atopi secara akurat.
2. Perlunya monitoring pemberian terapi berupa antibiotik, kortikosteroid dan dekongestan pada penderita rinosinusitis kronis tanpa polip dan dengan polip



## DAFTAR PUSTAKA

- Albiger, B. Dahlberg, S., Henriques-Normark B, Normark S. 2007. Role of the innate immune system in host defence against bacterial infections: fokus on the Toll-like receptors. *Journal of Internal Medicine*.;261:1-10.
- Annane. D., Aegerter. P., Jars Guincestre MC, Guidet B. 2003. Current epidemiology of septic shock : the CUB-Rea Network, *Am J Respir Crit Care Med*, vol.168 (pg165-72)
- Assanasen. P, Naclerio RM. Medical and surgical management of nasal polyps. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 9:27–36.
- Ballenger JJ, 1994. Infeksi Sinus Paranasal dalam Penyakit Telinga, Hidung, Tenggorok, Kepala dan Leher, Edisi 13, Jilid 1, Alih Bahasa/Editor Staf Ahli Bagian THT, RSCM-FKUI, Binarupa Aksara, Jakarta, p:232-45
- Bernstein JM, 2006. Chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis. In Brook I, eds. *Sinusitis from microbiology to management*. New York: Taylor & Francis,;371-398.
- Biswas, K. et al. 2017. Toll-Like Receptor Activation by sino-nasal mucus in Chronic rhinosinusitis. *Rhinology international journal* volume 55. p. 59-69.
- Busquets JM, Hwang PH. 2006. Nonpolypoid rhinosinusitis: Classification, diagnosis and treatment. In Bailey BJ, Johnson JT, Newlands SD, eds. *Head & Neck Surgery – Otolaryngology*. 4<sup>th</sup> ed. Vol 1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins ; 406-416.
- Chen, J. et al. 2017. Individualized treatment of allergy rhinitis according to nasal cytology. In : *Allergy, Asthma & Immunology Research*. p. 403-409.
- Cho, SW. et al . 2017. Classification of chronic rhinosinusitis according to a nasal polyp and tissue eosinophilia : limitation of current classification system for Asian population. *Asia Pacific Allergy* 122-130.
- Ehrentraut H, Meyer R, Schwederski M, Ehrentraut S, Velten M, Grohe C. 2011. Systemically administered ligands of Toll-like receptor 2, -4, and -9 induce distinct inflammatory responses in the Murine Lung. *Mediators of inflammation*:1-11.
- Eroschenko VP,2002. *Atlas Histologi di Fiore*. Editor Bahasa Indonesia: Dewi A., Tiara M.N.S. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; hal 63 : 65 : 243.
- Fankhauser DB. 2010. *Histology of circulation system*. Batavia Ohio: University of Cincinnati Clermont College [internet]. [updated 09 April 2010; cited 2012 2 january]; Available from: <http://biology.clc.uc.edu>.
- Johnson JT. Chronic sinusitis. 2005. In Cummings CW, Flint PW, et al eds. *Cummings: otolaryngology - head & neck surgery*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Mosby,; 1-4



- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. 2012. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinol Suppl*;3:1–298.
- Guyton AC, Hall JE. 2007. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi ke-11. Jakarta: EGC; hal 150-70
- Hamilos DL, . 2007. Chronic rinosinusitis pattern of illness. In Hamilos DL, Baroody FM, eds. *Chronic rinosinusitis pathogenesis and medical management*. New York: Informa;1-12.
- Hamilos, DL. 2013. Host-microbial interactions in patients with chronic rhinosinusitis in : *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology volume 131 number 4*. p. 1263-1264.
- Hwang PH, Irwin SB, Griest SE, Caro JE, Nesbit GM. 2003. Abstrak : Radiologic Correlates of Symptom-based Diagnostic Criteria for Chronic Rhinosinusitis, *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, Vol. 128, Issue 4.
- Jackman AH, Kennedy DW. 2006. Pathophysiology of sinusitis. In Brook I, eds. *Sinusitis from microbiology to management*. New York: Taylor & Francis ;109-129.
- Jancquira LC, Carneiro J. 2005. *Basic Histology Text and Atlas*. New York: McGraw-Hill Companies; hal 223-36.
- Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, Melen I, Bende M. 2003. Prevalence of Nasal Polyps in Adults: The Skovde Population Based Study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*;113(4):679-82
- Kentjono WA. 2004. Rinosinusitis: etiologi dan patofisiologi. In Mulyarjo, Soedjak S, Kentjono WA, Harmadji S, JPB Herawati S, eds. *Naskah lengkap perkembangan terkini diagnosis dan penatalaksanaan rinosinusitis*. Surabaya: Dep./SMF THT-KL Univ.Airlangga; 1-16
- Klossek JM Neukirch F, Pribil C, Jankowski R, Serrano E, Chanal et al. Prevalence of Nasal Polyposis in France: A cross-sectional study, Case- control Study. *Allergy*. 2005;60(2):233-7
- Leung RM, Walsh WE, Kern RC. Sinonasal Anatomy and Physiology. In : Jhonson JT, Rosen CA, editors. *Bailey's Head and Neck Surgery Otolaryngology*. Fifth Edition. Philadelphia : Lippincot Williams & Wilkins; 2014. p.359-369.
- London, NR, Tharakan A, Ramanathan M. Karger Publishing 2016 The role of innate immunity and aeroallergens in chronic rhinosinusitis. In: Poetker D, Reh DD, Woodworth BA, eds. *Advances in ORL: Chronic Rinosinusitis with Nasal Polyposis*. Basel, Switzerland
2018. Highlights of eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps definition, prognosis and advancement in : *international forum of Allergy and Rhinology* p.1-8



- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. 2003. The epidemiology of sepsis in the united states from 1979 through 2000, *N Engl J Med*, Vol 348 (pg 1546-54)
- McIntruff J, RL M, Kim J. 2005. The role of Toll-like receptors in the pathogenesis and treatment of dermatological disease. *J Invest Dermatol.*;125:1-8
- NaClerio MR, Durham S, 1999, Rhinitis: Mechanism and Management. New York: Marcel Decker.
- Netter FH. Atlas of Human Anatomy 6th edition. New York: Elsevier. 2006. P.42-43
- O'Neill LA, Golenbock D, Bowie AG (July 2013). "The history of Toll-like receptors - redefining innate immunity". *Nature Reviews. Immunology*. **13** (6): 453–60. doi:10.1038/nri3446. PMID 23681101.
- Osguthorpe JD, 2001. Adult rinosinusitis : diagnosis and management. *American Family Physician.*; 63:69-74
- Pålsson-McDermott. EM, O'Neill LA (2004). "Signal transduction by the lipopolysaccharide receptor, Toll-like receptor-4". *Immunology*. **113** (2): 153–62. doi:10.1111/j.1365-2567.2004.01976.x. PMC 1782563 . PMID 15379975.
- Paul-Clark M, Mc Master S, Belcher E, Sorrentino R, Anandarajah J, Fleet M. 2006. Differential effects of Gram-positive versus Gram-negative bacteria on NOSII and TNFa in macrophages: role of TLRs in synergy between the two. *British Journal of Pharmacology*;148:1067–75.
- Pawankar R, Nonaka M, Yamagishi S, et al. 2004. Pathophysiologic mechanisms of chronic rinosinusitis. *Immunol Allergy Clin N Am*; 24:75-85.
- Polak, LA. et al. 2018. Toll-Like Receptors Modulate Wound Regeneration in Airway Epithelial Cell. In : *international Journal of Molecular Science* volume 19. p. 1-18.
- Puruckher M, Byrd R, Roy T, Krishnaswamy G. 2011. The Diagnosis and Management of Chronic Rinosinusitis, Departement of Medicine East Tennessee State Univ. Johnson City. E-mail : [Khrisnas@etsu.edu](mailto:Khrisnas@etsu.edu)
- Rahmi AD, Punagi Q. 2003-2008. Pola Penyakit sub-Bagian Rinologi di RS Pendidikan Makassar, Bagian Ilmi Kesehatan THTKL, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
- Rosenfeld RM, et al. 2015 : Clinical practice guideline (update): adult sinusitis executive summary. *Otolaryngol Head Neck Surg* ;152:598–609.



*Immunology essential* Edisi 8. 2003. Editor Bahasa Indonesia: Alida Harahap et al. Jakarta: Widya Medika;hal 4-5.

'Eosinophils function as antigen-presenting cells', *J Leukoc Biol*, hh. 76:52.

- Soetjipto D, Mangunkusumo E. 2007. Sinus Paranasal dalam Buku Ajar Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Kepala dan Leher, Soepardi E (Editor), edisi VI, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Gaya Baru, Jakarta, p:145-9
- Soetjipto D, Wardani RS, 2006, Penatalaksanaan Sinusitis. Dalam Guideline Penyakit THT-KL, PERHATI-KL INDONESIA.
- Stevens, et al. 2015. Chronic Rhinosinusitis Pathogenesis. In : J Allergy Cun Immunol Volume 136, Number 6. p. 1442-1453.
- Terhorst D, Kalali B, Ollert M, Ring J, Mempel M. 2010. The role of toll-like receptors in host defenses and their relevance to dermatologic diseases. Am J Clin Dermatol.;11:1-10.
- Wang x et al, 2015 : Relationship of TLR 2, TLR 4and tissue remodellingin chronic Rinosinusitis, Int J Clin Exp Pathol;8:1199-1212





**KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI**  
**UNIVERSITAS HASANUDDIN**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN**  
**RSPTN UNIVERSITAS HASANUDDIN**  
**RSUP Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**  
**KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN**



Sekretariat : Lantai 3 Gedung Laboratorium Terpadu  
 JL.PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10 MAKASSAR 90245.  
 Contact Person: dr. Agussalim Bukhari, MMed, PhD, SpGK Telp. 081225704670 e-mail : agussalimbukhari@yahoo.com

**REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK**

Nomor : 897 / H4.8.4.5.31 / PP36-KOMETIK / 2018

Tanggal: 29 Oktober 2018

Dengan ini Menyatakan bahwa Protokol dan Dokumen yang Berhubungan Dengan Protokol berikut ini telah mendapatkan Persetujuan Etik :

No Protokol	UH18080426	No Sponsor Protokol	
Peneliti Utama	<b>dr. Masyita Dewi Ruray</b>	Sponsor	
Judul Peneliti	Hubungan Ekspresi Toll Like Reseptor 2 dan Toll Like Reseptor 4 Pada Pasien Rinosinusitis Kronis dengan Polip dan Tanpa Polip Terhadap Gambaran Sel-sel Inflamasi Pada Mukosa Kavum Nasi		
No Versi Protokol	2	Tanggal Versi	<b>11 Oktober 2018</b>
No Versi PSP	2	Tanggal Versi	<b>11 Oktober 2018</b>
Tempat Penelitian	<b>RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo dan RS Universitas Hasanuddin Makassar</b>		
Jenis Review	<input type="checkbox"/> Exempted <input checked="" type="checkbox"/> Expedited <input type="checkbox"/> Fullboard Tanggal	Masa Berlaku <b>29 Oktober 2018</b> sampai <b>29 Oktober 2019</b>	Frekuensi review lanjutan
Ketua Komisi Etik Penelitian	Nama <b>Prof.Dr.dr. Suryani As'ad, M.Sc.,Sp.GK (K)</b>	Tanda tangan 	
Sekretaris Komisi Etik Penelitian	Nama <b>dr. Agussalim Bukhari, M.Med.,Ph.D.,Sp.GK (K)</b>	Tanda tangan 	

**Kewajiban Peneliti Utama:**

- Menyerahkan Amandemen Protokol untuk persetujuan sebelum di implementasikan
- Menyerahkan Laporan SAE ke Komisi Etik dalam 24 Jam dan dilengkapi dalam 7 hari dan Laporan SUSAR dalam 72 Jam setelah Peneliti Utama menerima laporan
- Menyerahkan Laporan Kemajuan (progress report) setiap 6 bulan untuk penelitian resiko tinggi dan setiap setahun untuk penelitian resiko rendah
- Menyerahkan laporan akhir setelah Penelitian berakhir
- Menyerahkan laporan penyimpangan dari prokol yang disetujui (protocol deviation / violation)
- Menyerahkan laporan pelanggaran peraturan yang ditentukan



**Lampiran 1. Data Dasar Hasil Penelitian**  
Rinosinusitis kronis tanpa polip

nama	kode sampel	umur	jenis kelamin	riwayat alergi	TLR 2	TLR 4	Eosinofil	Neutrofil
Nn. M	1A	21 Tahun	perempuan	tidak ada	10,5811	10,0576	0	0
Tn. F	2A	36 tahun	laki laki	tidak ada	9,3447	8,9995	0	0
Nn. FT	3A	24 tahun	perempuan	tidak ada	11,1272	8,0871	0	0
Nn. NA	4A	26 tahun	perempuan	tidak ada	9,5637	5,2309	0	3 (150)
Ny. R	5A	34 tahun	perempuan	tidak ada	12,0946	10,1031	0	3 (150)
Tn. J	6A	35 tahun	laki laki	ada (debu dan asap)	12,389	0,3671	0	0
Ny. NH	7A	42 tahun	perempuan	tidak ada	13,5741	6,2999	2 (6)	4 (>300)
Nn. B	8A	28 tahun	perempuan	ada (debu)	11,3798	0,3049	0	0
Ny. RM	9A	37 tahun	perempuan	tidak ada	11,1606	4,9435	0	0
Tn. FQ	10A	26 tahun	laki laki	tidak ada	8,5389	4,438	0	0
Tn. AS	11A	39 tahun	laki laki	tidak ada	12,2771	4,9285	2 (7)	3 (>200)
Nn. AD	12A	22 tahun	perempuan	tidak ada	10,3824	5,2158	1 (1)	0
Tn. SY	13A	42 tahun	laki laki	tidak ada	12,8185	4,2846	0	0
Ny. SL	14A	30 tahun	perempuan	tidak ada	13,595	4,6924	0	0
Tn. MT	15A	22 tahun	laki laki	tidak ada	11,6779	5,1098	0	0
Tn. M	16A	32 tahun	laki laki	tidak ada	11,1519	4,5574	0	0
Ny. R	17A	47 tahun	perempuan	tidak ada	12,4677	5,0852	0	0
Tn. U	18A	50 tahun	laki laki	ada (makanan)	13,9054	4,5379	0	0
Tn. L	19A	53 tahun	laki laki	tidak ada	13,7106	4,9915	1 (4)	0
	20A	36 tahun	perempuan	tidak ada	11,6663	4,3861	0	0
		<b>21 th-53 th</b>	<b>Pr=11</b>	<b>ada =3</b>	<b>233,4065</b>	<b>106,6208</b>	<b>positif = 4</b>	<b>positif = 4</b>
			<b>Lk=9</b>	<b>tidak ada = 17</b>			<b>negatif = 16</b>	<b>negatif = 16</b>



## Rinosinusitis kronis dengan polip

nama	kode sampel	umur	jenis kelamin	riwayat alergi	TLR 2	TLR 4	Eosinofil	Neutrofil
Ny. H	1P	53 tahun	Perempuan	ada	10,1177	4,1579	1	4 (>300)
Tn. B	2P	46 tahun	laki-laki	tidak ada	15,4003	5,179	1	4 (>300)
Tn. S	3P	40 tahun	laki-laki	tidak ada	12,6792	5,088	2 (8)	4 (>300)
Tn. BA	4P	37 tahun	laki-laki	tidak ada	11,8547	5,1628	2	1 (35)
Tn. TM	5P	31 tahun	laki-laki	tidak ada	13,0475	4,8933	0	2 (>100)
Tn. MY	6P	27 tahun	laki-laki	ada	12,5018	5,1885	3	4 (>300)
Ny. SM	7P	44 tahun	perempuan	tidak ada	10,142	4,1847	1	1 (90)
Tn. IS	8P	47 tahun	laki-laki	tidak ada	13,451	4,6216	1	2 (>100)
Tn. RJ	9P	35 tahun	laki-laki	tidak ada	16,2166	5,059	4	4 (>300)
Tn. G	10P	48 tahun	laki-laki	tidak ada	13,4082	5,0334	2	2
Nn. D	11P	26 tahun	perempuan	tidak ada	11,3447	4,6623	1	4 (>300)
Tn. A	12P	42 tahun	laki-laki	tidak ada	8,0011	4,2131	0	0
Ny. DB	13P	46 tahun	perempuan	tidak ada	11,4578	4,3504	4 (20)	2
Tn. P	14P	34 tahun	laki-laki	tidak ada	0,79867	4,837	1	4 (>100)
Tn. R	15P	27 tahun	laki-laki	tidak ada	11,3986	4,9073	1	3 (>150)
Ny. H	16P	30 tahun	perempuan	tidak ada	10,8475	3,4203	0	1
Ny. P	17P	51 tahun	Perempuan	tidak ada	12,9268	4,2963	0	0
Ny. A	18P	57 tahun	perempuan	tidak ada	11,225	4,7309	0	0
Ny. DM	19P	33 tahun	perempuan	tidak ada	7,106	3,081	0	0
MR	20P	28 tahun	laki-laki	tidak ada	7,9937	3,2663	0	0
		<b>26 th-57th</b>	<b>Pr= 8</b>	<b>ada = 2</b>	<b>221,91887</b>	<b>90,3331</b>	<b>positif = 13</b>	<b>positif = 15</b>
			<b>Lk= 12</b>	<b>tidak ada = 18</b>			<b>negatif = 7</b>	<b>negatif = 5</b>



### Lampiran 3 DOKUMENTASI PENELITIAN





Optimization Software:  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)