

TESIS

**PERBANDINGAN KADAR PROCALCITONIN DENGAN EOSINOFIL
DAN NEUTROFIL ANTARA PASIEN RINOSINUSITIS KRONIS
DISERTAI POLIP DAN TANPA POLIP**

***COMPARISON OF PROCALCITONIN LEVELS WITH EOSYNOFIL
AND NEUTROPHIL BETWEEN CHRONIC RHINOSINUSITIS
WITH AND WITHOUT POLYPS***

MUHAMMAD ANWAR



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

2021

**PERBANDINGAN KADAR PROCALCITONIN DENGAN EOSINOFIL
DAN NEUTROFIL ANTARA PASIEN RINOSINUSITIS KRONIS
DISERTAI POLIP DAN TANPA POLIP**

TESIS

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis-1

(Sp-1)

Program Studi
Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok
Bedah Kepala Leher

Disusun dan diajukan oleh

MUHAMMAD ANWAR

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1 (SP-1)
ILMU KESEHATAN TELINGA HIDUNG TENGGOROK
BEDAH KEPALA LEHER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

LEMBAR PENGESAHAN KARYA AKHIR

**PERBANDINGAN KADAR PROCALCITONIN DENGAN EOSINOFIL DAN NEUTROFIL
ANTARA PASIEN RINOSINUSITIS KRONIS DISERTAI POLIP DAN TANPA POLIP**

Disusun dan diajukan oleh

MUHAMMAD ANWAR

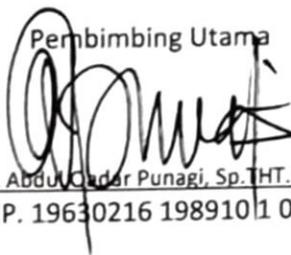
Nomor Pokok C035172006

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Program Studi Magister Program Studi Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 29 Oktober 2021

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

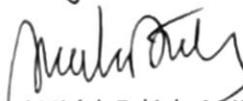
Menyetujui

Pembimbing Utama



Prof. Dr. dr. Abdul Qadir Punagi, Sp.THT.BKL (K), FICS
NIP. 19630216 198910 1 001

Pembimbing Pendamping



Dr. dr. Azmi Mir'ah Zakiah, M.Kes, Sp.THT.BKL (K)
NIP. 19781207 2014 04 2 001

Ketua Program Studi



Prof. Dr. dr. Eka Savitri, Sp.THT.BKL (K)
NIP. 19620221 198803 2 003

Dekan Fakultas Kedokteran UNHAS



Prof. dr. Budu, Ph.D. Sp. M(K), M.Med.Ed
NIP. 19661231 199503 1 009

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : MUHAMMAD ANWAR

NIM : C035172006

Program Studi : Ilmu Kesehatan THT-BKL

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul "**PERBANDINGAN KADAR PROCALCITONIN DENGAN EOSINOFIL DAN NEUTROFIL ANTARA PASIEN RINOSINUSITIS KRONIS DISERTAI POLIP DAN TANPA POLIP**" adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta orang lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, Oktober 2021

Yang Menyatakan,



MUHAMMAD ANWAR

PRAKATA

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh

Alhamdulillah, puji dan syukur saya panjatkan kepada Allah SWT atas segala berkat, rahmat dan karunia-Nya sehingga karya akhir ini dapat saya selesaikan. Karya akhir ini disusun sebagai salah satu tugas akhir dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) di bagian Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Saya mengucapkan terima kasih yang tulus dan sedalam-dalamnya kepada pembimbing saya Prof.Dr.dr.Abdul Qadar Punagi, Sp.THT-BKL(K), FICS, Dr.dr.Azmi Mir'ah Zakiah, Sp.THT-BKL(K), dan Dr.dr.Arifin Seweng, MPH, yang telah meluangkan waktu dan membimbing, memberikan arahan, sejak penyusunan proposal, pelaksanaan penelitian hingga selesainya karya akhir ini. Terima kasih pula saya ucapkan kepada penguji saya Prof.Dr.dr.Eka Savitri,Sp.THT-BKL(K), Dr.dr.Masyita Gaffar, Sp.THT-BKL(K), dan dr. Andi Baso Sulaiman, Sp.THT-BKL (K),M.Kes.

Terima kasih yang tulus saya sampaikan kembali kepada seluruh staf pengajar Departemen Ilmu Kesehatan THT-BKL baik yang masih aktif maupun yang telah memasuki masa purna bakti: (Alm.) Prof.dr.R. Sedjawidada, Sp.THT-BKL(K), Prof.dr. Abdul Kadir, PhD, Sp.THT-BKL(K), MARS, Prof.Dr.dr.Sutji Pratiwi Rahardjo, Sp.THT-BKL(K), dr. Mahdi Umar, Sp.THT-BKL(K), dr. Aminuddin Azis, Sp.THT-BKL(K), M.Kes, Dr.dr. Nani I Djufri, Sp.THT-BKL(K), FICS, Dr.dr.Nova A.L.Pieter, Sp.THT-BKL(K), FICS, dr.Trining Dyah, Sp.THT-BKL(K), M.Kes, dr.Sri Wartati, Sp.THT-

BKL(K), Dr. dr. Syahrjuita, Sp.THT-BKL(K), M.Kes, dr.Amirah Tri Raihanah, Sp.THT-BKL(K), dr.Yarni Alimah, Sp.THT-BKL(K), dr.Khaeruddin H.A, Sp.THT-BKL, M.Kes atas segala bimbingan dan dukungan yang diberikan selama menjalani pendidikan sampai pada penelitian dan penulisan karya akhir ini.

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

1. Pimpinan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis yang telah memberi kesempatan kepada saya untuk mengikuti pendidikan di Departemen Ilmu Kesehatan THT-BKL Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
2. Kepala Bagian dan Staf Pengajar Bagian Anatomi, Radiologi, Gastroenterohepatologi, Pulmonologi, dan Anestesiologi yang telah membimbing dan mendidik saya selama mengikuti pendidikan terintegrasi.
3. Seluruh teman sejawat peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) di Departemen Ilmu Kesehatan THT-BKL Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas Do'a, bantuan, dukungan, kebersamaan, serta kerjasama yang terjalin selama mengikuti pendidikan ini dan Insya Allah akan tetap terjaga untuk masa yang akan datang. Secara khusus saya haturkan terima kasih kepada dr. R. Sultan, dr.Dini Anggraini, dr. Afrizal, dan dr.Tuti Jatiningrum yang secara langsung membantu

pelaksanaan penelitian ini. Juga kepada teman-teman angkatan saya dr. Mahfuzah, dr. Asmawati, dr. Mila Habibasari, dr. Helta Tandi Sarira, dr. Edwardsyah Putra Sembiring, dan dr. Subari Mokoagow atas bantuan, kerjasama, dan dukungan moril yang diberikan selama saya berada dalam program studi hingga saya dapat menyelesaikan tugas akhir ini.

4. Direktur RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar, RSP Universitas Hasanuddin, RSUD Labuang Baji Makassar, RS. Pelamonia Makassar, RSUD Haji Makassar, RSI Faisal Makassar, dan RS Ibnu Sina Makassar.
5. Seluruh karyawan dan perawat Unit Rawat Jalan, perawat ruang rawat inap THT, karyawan dan staf non medis THT khususnya kepada Hayati Pide, ST, Nurlaela, S.Hut, dan Pak Indy atas segala bantuan dan kerjasama yang telah diberikan kepada saya dalam melaksanakan tugas sehari-hari selama pendidikan.
6. Kepada semua pihak yang tidak sempat saya sebutkan satu persatu dan telah membantu saya selama menjalani pendidikan hingga selesainya karya akhir ini.

Karya akhir ini saya persembahkan untuk keluarga yang saya cintai, terima kasih dan rasa sayang tiada terhingga untuk Ibunda tercinta (Alm.)Hj.Nur Alam, Ayahanda tercinta Muhammad Said, dan mertua saya Muh. Yasin dan Hartini, serta istri tercinta Sri Dewi, SE atas cinta kasih, perhatian, semangat, dorongan, kesabaran, dan Segenap Do'a yang tidak pernah putus untuk kesuksesan saya.

Terkhusus untuk istriku yang tercinta Sri Dewi, SE beserta anak kami tersayang Muhammad Maher Anwar yang dengan ikhlas memberikan waktu yang seharusnya hak kalian, namun semangat, kesabaran dan do'a begitu berarti selama penulis mengikuti pendidikan.

Terima kasih banyak kepada saudara-saudara saya Hj.Nur Haedah, Hj.Nur Sidar, Nur Wahidah, Apt.Armansyah, S.Farm, kakak ipar Ayyub, SH yang selalu memberikan dukungan moril, nasihat, dan do'a selama penulis menjalani pendidikan.

Akhirul kalam, kepada semua pihak yang telah membantu dan membbri dukungan yang tidak dapat disebutkan satu persatu, penulis ucapkan banyak terima kasih, permohonan maaf yang sebesar-besarnya bila terdapat kesalahan dan kekhilafan selama ini, semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan Rahmat, Taufik, dan Hidayah-Nya kepada kita semua serta membalas budi baik mereka yang telah mendidik dan memberikan dorongan kepada saya. Aamiin Ya Rabbal Alaamiin.

Wassalamu alaikum Warahmatullahi wabarakatuh

Makassar, Oktober 2021

MUHAMMAD ANWAR

ABSTRAK

MUHAMMAD ANWAR. *Perbandingan Kadar Procalcitonin dengan Eosinofil dan Neutrofil antara Pasien Rinosinusitis Kronis dengan Polip dan Tanpa Polip* (dibimbing oleh Abdul Qadar Punagi, Azmi Mir'ah Zakiah, dan Arifin Seweng).

Penelitian ini bertujuan mengetahui perbandingan *procalcitonin* (PCT) dengan skor Lund-Mackay, eosinofil, dan neutrofil penderita rinosinusitis kronis dengan polip dan tanpa polip.

Penelitian ini merupakan kajian potong lintang yang bersifat analitik observasional untuk mengetahui kadar *procalcitonin*, skor Lund-Mackay, jumlah sel eosinofil dan neutrofil penderita rinosinusitis kronis dengan apusan atau swab mukosa hidung di RSUP Wahidin Sudirohusodo dan RS Jejaring di Makassar, Provinsi Sulawesi Selatan, Indonesia

Hasil penelitian menunjukkan bahwa total 46 sampel terdiri dari 24 pasien rinosinusitis kronis dengan polip dan 22 pasien tanpa polip. Nilai *mean procalcitonin* ditemukan tidak berbeda signifikan antara pasien rinosinusitis kronis disertai polip dengan pasien tanpa polip, yaitu 0,28 dibandingkan 0,30 ($p>0,05$). Skor Lund-Mackay pasien rinosinusitis kronis dengan polip didapatkan nilai *mean* 14,96 ($SD\pm 0,55$) dengan 0,0001. Nilai *mean* eosinofil signifikan lebih tinggi pada rinosinusitis kronis disertai polip dibandingkan tanpa polip, yaitu 181 dibandingkan 36,82 ($p<0,001$). Pada rinosinusitis kronis dengan polip terdapat korelasi signifikan secara statistik ($p<0,05$) antara *procalcitonin* dan skor Lund-Mackay ($r=-0,292$) dan neutrofil ($-0,49$), dan tidak ada korelasi *procalcitonin* dengan eosinofil ($p>0,05$), sedangkan pada rinosinusitis kronis tanpa polip tidak ditemukan korelasi antara *procalcitonin* dengan skor Lund-Mackay, eosinofil, dan neutrofil ($p>0,05$). Dengan kata lain, kadar *procalcitonin* dipengaruhi oleh beratnya infeksi. Pada rinosinusitis kronis dengan eksaserbasi akut menyebabkan kadar *procalcitonin* meningkat.

Kata kunci: rinosinusitis kronis dengan polip dan tanpa polip, *procalcitonin*, eosinofil, neutrofil



ABSTRACT

MUHAMMAD ANWAR. *Comparison of Procalcitonin Levels with Eosinophil and Neutrophil Between Chronic Rhinosinusitis with and without Polyps* (Supervised by **Abdul Qadar Punagi, Azmi Mir'ah Zakiah, and Arifin Seweng**)

This research aims to know the difference between procalcitonin, neutrophils, and eosinophils levels of patients diagnosed with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and CRS without nasal polyps (CRSsNP).

This study was an analytical observational study with a cross-sectional design to evaluate procalcitonin levels using Lund-Mackay score, eosinophil and neutrophil levels of CRSsNP and CRSwNP patients from nasal smears or swabs at Wahidin Sudirohusodo Hospital and the network hospital in Makassar, South Sulawesi, Indonesia.

The results show that a total of 46 subjects consists of twenty-four patients CRSwNP and twenty-two patients CRSsNP. The mean procalcitonin levels are not significantly different ($p > 0.05$) between patients CRSwNP (0.28 ng/ml) and CRSsNP (0.30 ng/ml). Mean Lund Mackay score is significantly higher in CRSwNP (14.96 with 0.96) compared to CRSsNP (4.77 with SD 0.55), $p < 0.0001$. The mean levels of eosinophils and neutrophils are significantly higher in CRSwNP patients than CRSsNP ($P < 0.01$). Correlation test finds a significant correlation between procalcitonin level and CRSwNP ($r = -0.292$, $p < 0.05$). There is a significant correlation between neutrophils levels and CRSwNP ($r = -0.49$). No significant correlation is found between procalcitonin and eosinophils ($p > 0.05$). While in CRSsNP group it shows no correlation among procalcitonin and Lund-Mackay scores, eosinophils, and neutrophils ($p > 0.05$). However, procalcitonin levels are affected by the severity of infection. The level of procalcitonin in chronic rhinosinusitis with acute exacerbations is elevated.

Keywords: CRSsNP, CRSwNP, Procalcitonin, eosinophils, neutrophils



DAFTAR ISI

Halaman

COVER	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PRAKATA	v
ABSTRAK	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GRAFIK	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. LATAR BELAKANG MASALAH	1
B. RUMUSAN MASALAH	3
C. TUJUAN PENELITIAN	3
D. MANFAAT PENELITIAN	4
E. HIPOTESIS PENELITIAN	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
A. ANATOMI HIDUNG DAN SINUS PARANASAL	6
B. FISILOGI HIDUNG DAN SINUS PARANASAL.....	18
C. RINOSINUSITIS KRONIS	19
D. IMUNOLOGI	39
E. ELISA.....	62
F. KERANGKA TEORI	64
G. KERANGKA KONSEP	65
BAB III METODE PENELITIAN	66
A. JENIS DAN DESAIN PENELITIAN	66
B. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN	66
C. SAMPEL DAN CARA PENGAMBILAN SAMPEL	66
D. BESAR SAMPEL.....	67
E. KRITERIA INKLUSI DAN EKSKLUSI	67

F. IZIN PENELITIAN DAN <i>ETHICAL CLEARANCE</i>	68
G. ALAT DAN BAHAN PENELITIAN	68
H. CARA KERJA PENELITIAN	69
I. IDENTIFIKASI VARIABEL.....	73
J. DEFINISI OPERASIONAL	73
K. PENGOLAHAN DAN ANALISIS DATA.....	76
L. ALUR PENELITIAN.....	77
M. BIAYA PENELITIAN.....	78
BAB IV HASIL PENELITIAN.....	79
BAB V PEMBAHASAN	88
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....	97
DAFTAR PUSTAKA.....	99
LAMPIRAN.....	106

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Bagian Luar Hidung.....	7
Gambar 2. Struktur Dinding Lateral Hidung	10
Gambar 3. Anatomi Sinus Paranasal	11
Gambar 4. Sinus Paranasal	11
Gambar 5. Klasifikasi Rinosinusitis Kronis Primer	23
Gambar 6. Klasifikasi Rinosinusitis Kronis Sekunder	23
Gambar 7. Patogenesis Rinosinusitis Kronis	25
Gambar 8. Patogenesis Rinosinusitis Kronis Eosinofilik	28
Gambar 9. Rekomendasi Tata Laksana RSK	37
Gambar 10. Tata Laksana RSK <i>Diffuse</i>	38
Gambar 11. Hubungan Mediator Inflamasi pada Proses Infeksi	40
Gambar 12. <i>Innate Lymphoid Cells</i>	45
Gambar 13. Inflamasi Tipe 1	45
Gambar 14. Inflamasi Tipe 2	46
Gambar 15. Mekanisme Imunitas RSK	47
Gambar 16. Inflamasi Tipe 3	47
Gambar 17. Skema <i>Tomassen</i>	48
Gambar 18. Struktur (A) Procalcitonin, (B) 3D Calcitonin	50
Gambar 19. Skema Procalcitonin pada Kondisi Normal dan Inflamasi ...	53
Gambar 20. Studi ProHOSP	56
Gambar 21. <i>Cut off Point</i> Procalcitonin	56
Gambar 22 Keterlibatan Sitokin dalam Produksi & Survivabilitas Eosinofil	61
Gambar 23. Prosedur Pewarnaan Papanicolau.....	72
Gambar 24. Gambaran Mikroskopik Eosinofil dan Neutrofil Mukosa Hidung	73
Gambar 25. Korelasi Procalcitonin dengan Eosinofil dan Neutrofil	87

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Faktor yang berperan dalam Rinosinusitis Kronis.....	25
Tabel 2. Skor Endoskopik dengan Metode <i>Lund-Kenedy</i>	33
Tabel 3. Skor CT Scan dengan Metode <i>Lund-Mackay</i>	34
Tabel 4. Tata Laksana RSK Anak dan Dewasa.....	36
Tabel 5. PAMPs dan DAMPs pada Imunitas Bawaan.....	43
Tabel 6. PRRs pada Imunitas Bawaan.....	44
Tabel 7. Karakteristik Usia dan Jenis Kelamin.....	79
Tabel 8. Karakteristik Skor <i>Lund-Mackay</i>	80
Tabel 9. Perbandingan Procalcitonin Pada RSK.....	81
Tabel 10. Perbandingan Eosinofil Pada RSK.....	83
Tabel 11. Perbandingan Neutrofil Pada RSK.....	84
Tabel 12. Perbandingan Sel Inflamasi Pada RSK dengan Polip.....	85
Tabel 13. Perbandingan Sel Inflamasi Pada RSK tanpa Polip.....	86

DAFTAR GRAFIK

Halaman

Grafik 1. <i>Bar Chart</i> Karakteristik Usia dan Jenis Kelamin RSK	79
Grafik 2. <i>Box Plot</i> Karakteristik Skor <i>Lund-Mackay</i> pasien RSK	81
Grafik 3. <i>Bar Chart</i> dan <i>Box Plot</i> Perbandingan kadar Procalcitonin RSK82	
Grafik 4. <i>Bar Chart</i> dan <i>Box Plot</i> Perbandingan Eosinofil RSK	83
Grafik 5. <i>Bar Chart</i> dan <i>Box Plot</i> Perbandingan Neutrofil RSK.....	84
Grafik 6. <i>Box Plot</i> Perbandingan Eosinofil dan Neutrofil RSK dengan Polip	86
Grafik 7. <i>Box Plot</i> Perbandingan Eosinofil dan Neutrofil RSK tanpa Polip	86

DAFTAR SINGKATAN

ANC	: <i>Absolute Neutrophyl Count</i>
CFTR	: <i>Cystic Fibrosis Transmembran Regulator</i>
CGRP	: <i>Calcitonin Gene Related Peptide</i>
CLP	: <i>Common Lymphoid Progenitor</i>
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
CRSsNP	: <i>Chronic Rhinosinusitis without Nasal Polyps</i>
CRSwNP	: <i>Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps</i>
CT	: <i>Computed Tomography</i>
CWL	: <i>Caldwell-Luc</i>
DAMPs	: <i>Damaged-Assosiated Molecular Patterns</i>
ECP	: <i>Eosinophilic cationic protein</i>
e-CRS	: <i>Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis</i>
ELISA	: <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
EPOS	: <i>European Position Paper on Rinosinusitis and Nasal Polyps</i>
GM-CSF	: <i>Granulocyte Makrofag – Colony Stimulating Factor</i>
ICAM	: <i>Intercellular Adhesion Molecule</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
Ig	: <i>Imunoglobulin</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
ILCs	: <i>Innate Lymphoid Cells</i>
KOM	: <i>Kompleks Ostiomeatal</i>
LFA	: <i>Lymphocyte Function Associated Antigen</i>
MPO	: <i>Myeloperoxidase</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
Non e-CRS	: <i>Non Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis</i>
PA	: <i>Postero-Anterior</i>
PAMPs	: <i>Pathogen Assosiated Molecular Patterns</i>

PRRs : *Pattern Recognition Receptors*
PCT : Procalcitonin
PND : Posterior Nasal Drips
RAG : *Recombination activating gene*
RSK : Rinosinusitis Kronis
SIRS : *Systemic Inflammatory Response Syndrome*
Th : *Sel T-helper*
THTKL : Telinga, Hidung, Tenggorok, Bedah Kepala dan Leher
TGF : *Transforming Growth Factor*
TNF : *Tumor Necrosis Factor*
VCAM : *Vascular Cell Adhesion*

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Rinosinusitis kronis (RSK) merupakan masalah bagi dokter umum dan dokter ahli telinga, hidung, tenggorok dan bedah kepala leher (THT-KL) mengingat etiologi yang kompleks serta prevalensi yang cukup tinggi. Menurut *National Ambulatory Medical Care Survey*, sebanyak 14% penduduk Amerika paling sedikit pernah mengalami episode rinosinusitis semasa hidupnya dan sekitar 15% diperkirakan menderita RSK. Pada tahun 2001 di USA sebanyak 12,3 juta kunjungan ke pelayanan kesehatan disebabkan oleh RSK atau 1,3% total kunjungan per tahun. Di Eropa, rinosinusitis diperkirakan 10-30% populasi. Di Cina insiden rinosinusitis 13%. Insiden kasus baru rinosinusitis tercatat di Departemen THT-KL RS. Cipto Mangunkusumo Januari-Agustus 2005 sebanyak 300 (69%) dari 435 pasien. Pada rumah sakit pendidikan di Makassar periode Januari 2010 sampai Desember 2014 dilaporkan sebanyak 238 kasus. (Osguthorpe Jd, 2001; Soetjipto D, 1995; Punagi AQ, 2018; File 2006; Kentjono, 2004; Hastan D, 2011; Albu S,2020)

RSK jarang mengancam jiwa, namun gejala yang ditimbulkan dapat mengganggu kualitas hidup dan beban besar terhadap perekonomian masyarakat, oleh karena itu diagnosis dan tata laksana yang tepat sangat diperlukan untuk mengatasi hal tersebut. (Naclereo, 1999; Uren B, 2008)

Menurut teori Bernstein, proses inflamasi pertama terjadi di dinding lateral nasal atau mukosa cavum nasi dan sinus akibat interaksi virus-

bakteri *host* atau sekunder dari turbulensi aliran udara terutama terjadi di kompleks ostiomeatal di meatus medius sehingga terjadi ulserasi atau prolaps submukosa. Banyak bakteri patogen pada permukaan mukosa hidung membentuk *biofilm* yang berkontribusi dalam proses inflamasi meskipun bakteri ini bukan agen penyebab utama RSK. (Punagi AQ, 2018) Sehingga dengan dasar ini perlu dilakukan penilaian respon inflamasi melalui apusan mukosa hidung.

Penelitian Bilici *et al.* (2019) didapatkan peningkatan kadar procalcitonin pada serum dan jaringan mukosa hidung pada rinosinusitis kronis dengan polip dibandingkan tanpa polip. Padahal procalcitonin dikenal sebagai biomarker pada infeksi bakteri akut dan sepsis. Begitupun kadar procalcitonin meningkat pada infeksi bakteri dan tidak meningkat pada infeksi virus. Hal ini sejalan Assicot (1993) dalam penelitiannya berjudul *High serum Procalcitonin concentrate and infection* menunjukkan kenaikan kadar procalcitonin sebanding tingkat keparahan infeksi bakteri sehingga dapat membantu untuk pemberian antibiotik. (Paramythiotis *et al*, 2009; Assicot *et al.*, 1993)

Selanjutnya sel inflamasi eosinofil dan neutrofil pada mukosa hidung berkorelasi dengan respon inflamasi pada penderita rinosinusitis kronis dan telah digunakan untuk diagnostik dengan nilai sensitivitas 82,1% dan spesifisitas 64,3%. (Sood, 2005; Sudiro M *et al*, 2010)

Namun saat ini, belum ada penelitian yang menilai kadar procalcitonin dengan apusan atau swab mukosa hidung pada rinosinusitis kronis terutama di Indonesia. Oleh karena itu, perlu ada penelitian tentang

respon inflamasi procalcitonin dengan eosinofil dan neutrofil pada penderita rinosinusitis kronis dengan apusan atau swab mukosa hidung. Sehingga kami tertarik untuk melakukan penelitian:

“Perbandingan Kadar Procalcitonin dengan Eosinofil dan Neutrofil Antara Pasien Rinosinusitis Kronis Disertai Polip dan Tanpa Polip”.

A. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas sehingga dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

1. Apakah ada perbedaan kuantitas kadar procalcitonin mukosa cavum nasi pada penderita rinosinusitis kronis disertai polip dengan tanpa polip?
2. Apakah ada perbedaan jumlah eosinofil dan neutrofil mukosa cavum nasi pada penderita rinosinusitis kronis disertai polip dengan tanpa polip?
3. Apakah ada hubungan antara kadar procalcitonin dengan jumlah eosinofil dan neutrofil mukosa cavum nasi pada penderita rinosinusitis kronis dengan polip dan tanpa polip?

B. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui perbandingan kadar procalcitonin, eosinofil, dan neutrofil mukosa cavum nasi antara penderita rinosinusitis kronis dengan polip dan tanpa polip.

2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar procalcitonin pada penderita rinosinusitis kronis dengan polip dan tanpa polip.
2. Membandingkan kadar procalcitonin antara penderita rinosinusitis kronis dengan polip dan tanpa polip.
3. Mengetahui jumlah eosinofil dan neutrofil pada pasien rinosinusitis kronis dengan polip dan tanpa polip.
4. Membandingkan jumlah eosinofil dan neutrofil antara pasien rinosinusitis kronis dengan polip dan tanpa polip.
5. Menilai hubungan kadar procalcitonin dengan jumlah eosinofil dan neutrofil pasien rinosinusitis kronis dengan polip dan tanpa polip.

C. Manfaat Penelitian

1. Menambah pengetahuan tentang gambaran respon inflamasi procalcitonin, eosinofil, dan neutrofil mukosa cavum nasi pada penderita rinosinusitis kronis dengan polip dan tanpa polip.
2. Monitoring dan evaluasi beratnya infeksi bakteri pada pasien rinosinusitis kronis.
3. Indikator pemberian antibiotik.
4. Mengurangi pemberian antibiotik tidak tepat.
5. Menurunkan resiko resistensi antibiotik.
6. Acuan atau pedoman penelitian selanjutnya mengenai kadar procalcitonin, jumlah eosinofil dan neutrofil penderita rinosinusitis kronis.

D. Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah :

1. Kadar Procalcitonin lebih tinggi pada pasien rinosinusitis kronis dengan polip dibandingkan tanpa polip.
2. Jumlah Eosinofil lebih tinggi pada pasien rinosinusitis kronis dengan polip dibandingkan tanpa polip.
3. Jumlah Neutrofil lebih tinggi pada pasien rinosinusitis kronis tanpa polip dibandingkan dengan polip.
4. Terdapat hubungan kadar Procalcitonin dengan jumlah Eosinofil dan Neutrofil mukosa cavum nasi pada pasien rinosinusitis kronis dengan polip dan tanpa polip.

BAB II

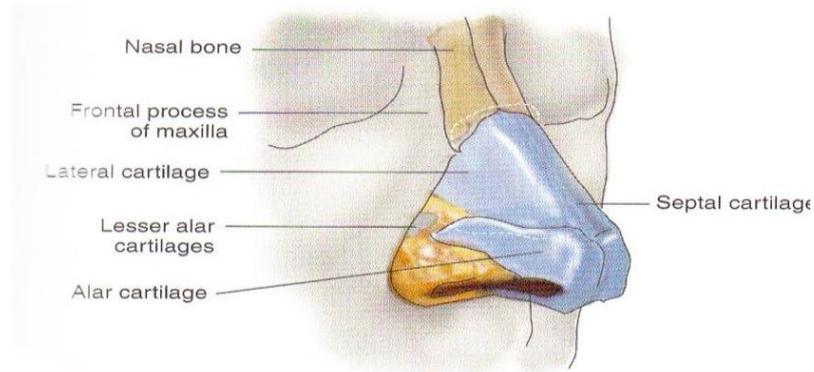
TINJAUAN PUSTAKA

A. Anatomi Hidung dan Sinus Paranasal

Anatomi Hidung

Hidung berbentuk piramid dengan puncaknya di atas dan di bagian bawah terdapat dasar. Piramid hidung terdiri dari tulang dan tulang rawan yang dilapisi oleh otot dan kulit. (Dhingra, 2014)

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) Prosesus frontal *os.maksila* dan 3) Prosesus nasal *os.frontal*, sedangkan kerangka tulang rawan terdiri dari beberapa pasang tulang rawan yang terletak di bagian bawah hidung, yaitu :1) Sepasang kartilago nasal superior, 2) Sepasang kartilago nasal lateral inferior yang disebut juga sebagai kartilago *ala mayor* dan 3) Tepi anterior kartilago septum. (Soetjipto D, 2012)



Gambar 1. Bagian Luar Hidung (Dhingra, 2014)

Kavum nasi merupakan celah irregular yang terdapat di antara palatum kavum oris dan *basis cranii*. Bagian bawah kavum nasi yang paling lebar dan dalam secara vertikal adalah regio sentralnya, dipisahkan oleh septum nasi menjadi *cavum nasi dextra* dan *sinistra*. Pintu masuk dari kavum nasi adalah *nares*, dan di posterior akan masuk ke nasofaring melalui koana. Hampir seluruh bagian dari kavum nasi dilapisi oleh mukosa kecuali area *vestibulum nasi* yang dilapisi oleh kulit. Mukosa kavum nasi melekat pada *periosteum* dan perikondrium dari tulang yang membentuk kavum nasi dan tulang rawan dari hidung. (Soetjipto D, 2012)

Bagian 2/3 inferior mukosa *cavum nasi* adalah area respirasi dan 1/3 superior adalah area olfaktori. Area respirasi dari kavum nasi, mukosanya dilapisi oleh epitel berlapis semu bersilia dengan sel banyak sel goblet. Ada banyak kelenjar seromukus dalam lamina propria dari mukosa hidung. Sekresinya membuat permukaannya menjadi lengket sehingga bisa menjebak partikel-partikel yang terdapat di udara yang terinspirasi. Mukosa terus-menerus digerakkan oleh aksi siliar (eskalator mukosiliar) ke arah posterior ke nasofaring dengan

kecepatan 6 mm per menit. Gerakan palatal memindahkan mukus dan partikel yang terperangkap ke orofaring selama menelan, namun beberapa juga memasuki *vestibulum nasi* di anterior. Sekresi mukosa hidung mengandung *lisozim* yang bersifat bakterisidal, *β-defensin*, laktoferin, dan juga *imunoglobulin* sekretoris (IgA). Mukosa *cavum nasi* berlanjut ke mukosa nasofaring melalui koana, ke konjungtiva melalui *ductus nasolacrima* dan *canaliculi lacrima*, dan mukosa dari sinus paranasal melalui muaranya pada *meatus nasi*. (Moore; 2015, Wardana IG; 2017)

Tiap *cavum 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. ethmoidal*, 2) *Vomer*, 3) *Crista nasal os. maxilla*, 4) *Crista nasal os. palatine*. 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. Di antara konka dan dinding lateral hidung terdapat rongga sempit yang disebut meatus.

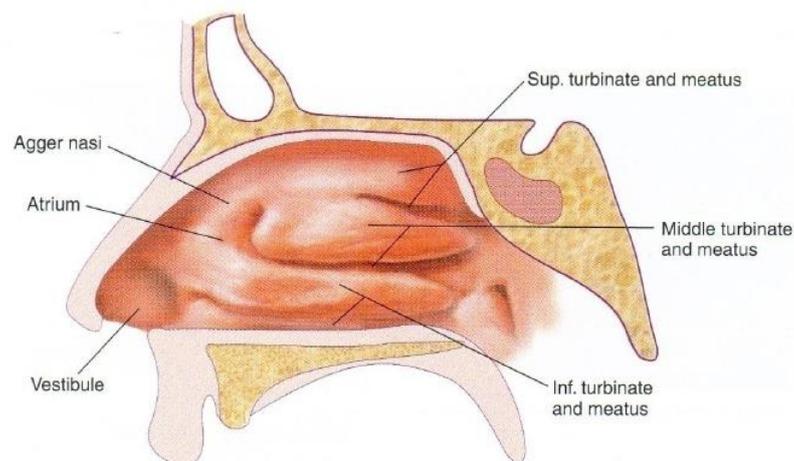
Tergantung dari letak meatus, ada tiga meatus yaitu meatus inferior, medius dan superior. (Hwang PH *et al*, 2009)

Meatus Inferior terletak di antara konka inferior dengan dasar hidung dan dinding lateral rongga hidung. Meatus inferior adalah yang terbesar di antara ketiga meatus, mempunyai muara duktus nasolakrimal yang terdapat kira-kira antara 3 sampai 3,5 cm di belakang batas posterior nostril. Pada meatus inferior terdapat muara (ostium) dari duktus lakrimal. (Hwang PH *et al*, 2009)

Meatus medius merupakan salah satu celah yang penting yang merupakan celah yang lebih luas dibandingkan dengan meatus superior. Di sini 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. Pada dinding inferior dan medial infundibulum membentuk tonjolan yang berbentuk seperti laci dan dikenal sebagai *processus uncinatus*. Di atas infundibulum ada penonjolan hemisfer yaitu bulla 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 dan di depan korpus os sfenoid terdapat resesus sfeno-etmoidal, tempat bermuaranya sinus sfenoid. (Hwang PH *et al*, 2009)

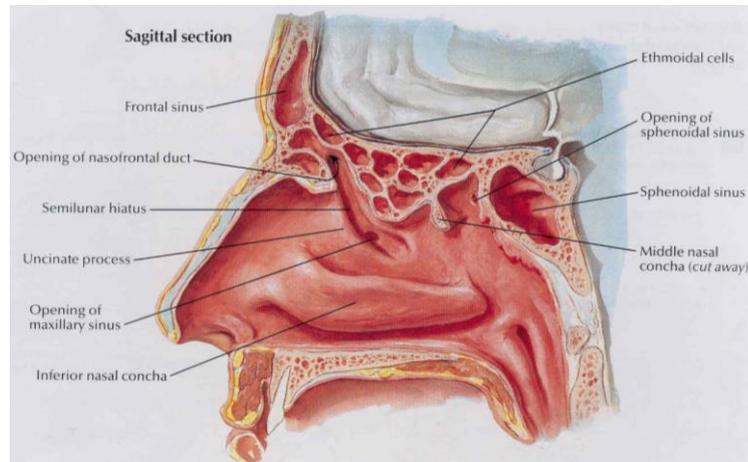


Gambar 2. Struktur dinding lateral hidung (Dhingra, 2014)

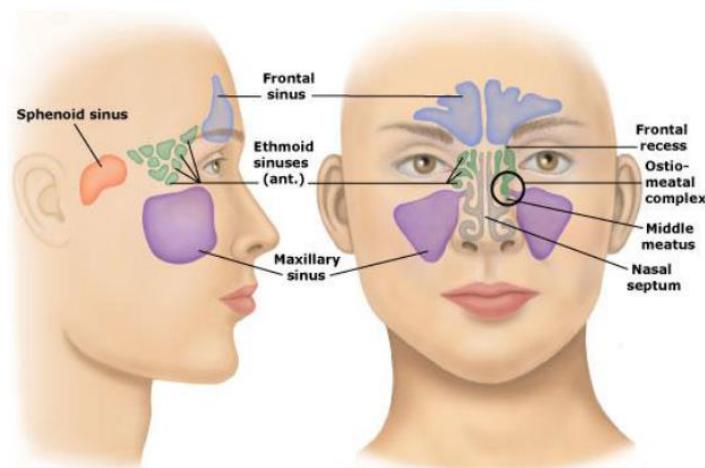
Anatomi Sinus Paranasal

Terdapat delapan sinus paranasal, empat buah pada tiap-tiap sisi hidung, yaitu: sinus frontal kanan dan kiri, sinus etmoid kanan dan kiri (anterior dan posterior), sinus maksila kanan dan kiri (*antrum highmore*) dan sinus sfenoid kanan dan kiri. Semua rongga sinus ini dilapisi oleh mukosa yang merupakan lanjutan dari mukosa hidung, berisi udara dan

semua bermuara di rongga hidung melalui ostiumnya masing- masing.
(Hwang PH *et al*, 2009)



Gambar 3. Anatomi Sinus Paranasal (Netter, 2006)



Gambar 4. Sinus Paranasal (*National Cancer Institute*, 2015)

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 mencapai ukuran maksimal sebelum usia 20 tahun. Bentuk dan ukuran sinus frontal sangat bervariasi tergantung pada derajat pneumatisasinya. Seringkali juga berbeda

bentuk dan ukurannya dari sinus dan pasangannya, kadang-kadang juga ada sinus yang rudimenter. Bentuk sinus frontal kanan dan kiri biasanya tidak simetris, satu lebih besar dari pada lainnya 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 3 cm, 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 resessus 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 lambat, sampai pada waktu lahir evaginasi mukosa ini belum tampak berhubungan dengan kartilago nasal 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 adalah tinggi 2 cm, dalamnya 2,3 cm, dan lebarnya 1,7 cm. Volumennya berkisar dari 5 sampai 7,5 ml. Saat sinus berkembang, pembuluh darah dan nervus bagian 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 kaverosus dan a.karotis interna (sering tampak sebagai indentasi) dan di sebelah posterior berbatasan dengan fosa serebri posterior di daerah pons. (Hwang PH *et al*, 2009; Leung RM *et al*, 2014)

Sinus Sfenoid banyak berperan penting dalam bidang neurovaskular. Arteri karotis interna berada di lateral sinus sfenoid, sehingga menyebabkan sinus kaverosus menghasilkan penonjolan pada dinding lateral sinus sfenoid pada kurang lebih 65% individu. Kira-kira 25 % kapsul tulang yang memisahkan arteri karotis interna dari sinus sfenoid 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 irreguler* dengan dasar menghadap ke fosa nasal dan puncaknya ke arah 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 fosa kanina. Ostium sinus maksila berada di sebelah superior dinding medial sinus dan bermuara ke hiatus semilunaris melalui infundibulum etmoid. Menurut Morris, 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 di bagian anterior atas dinding medial sinus. Ostium ini biasanya terbentuk dari membran. 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 mengakibatkan sinusitis. 2) Sinusitis maksila dapat menimbulkan komplikasi orbita. 3) 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 drainase sinus maksila dan selanjutnya menyebabkan sinusitis. Pada 2% individu, akar gigi molar pertama dan kedua menembus dinding sinus maksila, 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 paling bervariasi dan dianggap paling penting karena merupakan fokus infeksi 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 penting pada hidung dengan anatomi yang kompleks. Sel-sel etmoid atau labirin terletak di kiri-kanan kavum nasi di lateral setengah atau sepertiga atas hidung dan di medial orbita. Dinding lateral dari sinus etmoid, atau lamina papirasea, membentuk dinding tipis sebelah medial dari orbita. Tulang etmoid mempunyai bidang horizontal dan bidang vertikal yang saling tegak lurus. Bagian superior bidang vertikal disebut *crista galli* dan inferiornya disebut *lamina perpendicularis* os etmoid yang merupakan bagian dari septum. Bidang horizontalnya terdiri dari bagian medial, yang tipis dan berlubang-lubang yaitu lamina kribosa, merupakan tulang paling tipis dari seluruh tulang tengkorak, dan

bagian lateral yang lebih tebal merupakan atap selulae etmoid. Sinus etmoid berongga-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 etmoid yaitu kelompok anterior dan posterior, di mana 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 di bawah sedangkan kelompok posterior ada di atas dan di belakang. Pada pemeriksaan ukuran kedua kelompok tersebut 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 resesus frontal. KOM merupakan unit fungsional yang merupakan tempat ventilasi dan drainase sinus-sinus yang terletak anterior. Jika terjadi obstruksi pada celah sempit ini, maka

terjadi perubahan patologis yang signifikan pada sinus terkait.
(Soetjipto D, 2012)

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

B. Fisiologi Hidung dan Sinus Paranasal

Berdasarkan teori struktural, teori revolusioner dan teori fungsional, fungsi fisiologis hidung dan sinus paranasal adalah 1) Fungsi respirasi untuk mengatur kondisi udara (*air conditioning*), penyaring udara, humidifikasi, dan penyeimbang dalam pertukaran tekanan dan mekanisme imunologi 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

Definisi

Rinosinusitis menurut kriteria *EPOS (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyposis) 2020* adalah inflamasi hidung dan sinus paranasal yang ditandai adanya dua atau lebih gejala, salah satunya termasuk hidung tersumbat/obstruksi/kongesti atau pilek (sekret hidung anterior/posterior), dengan atau tanpa nyeri wajah/ rasa tertekan di wajah, dengan atau tanpa penurunan/hilangnya penghidu dialami ≥ 12 minggu 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, 2020)

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. (Johnson & Ferguson, 2005). 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 *cavum* nasi dan sinus secara simultan mengalami proses inflamasi. (Yamagishi S et al.,2006). Alasan lainnya karena sebagian besar penderita sinusitis juga menderita rinitis, jarang sinusitis tanpa disertai rinitis, gejala pilek, obstruksi nasi, dan berkurangnya penghidu ditemukan pada rinitis

maupun sinusitis. Fakta tersebut menunjukkan bahwa sinusitis merupakan kelanjutan dari rinitis, yang mendukung konsep "one airway disease" yaitu penyakit di salah satu bagian saluran napas akan cenderung berkembang ke bagian 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, 2011)

Sinusitis didefinisikan sebagai inflamasi pada salah satu atau lebih mukosa sinus paranasal, umumnya disertai rinitis sehingga disebut 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 dengan gejala obstruksi nasi, rinore, dan hiposmia. (Rosenfeld *et al.* 2015; Johnson & Rosen, 2014)

Berdasarkan *Multinasional Questionnaire survey* tahun 2011 insiden rinosinusitis akut mencapai 6-10% dari keseluruhan populasi sedangkan rinosinusitis kronis dilaporkan terjadi pada 16% orang dewasa di Amerika Serikat. Prevalensi meningkat seiring dengan peningkatan usia pada kelompok 20-29 tahun dan 50-59 tahun masing-masing 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 gigi. Infeksi sinus paranasal disebabkan interaksi beberapa etiologi seperti faktor agen (mikroba), lingkungan, dan faktor *host* yang terdiri dari gangguan anatomi, genetik, fisiologi dan imunitas (Johnson & Rosen, 2014).

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; Johnson & Rosen, 2014)

Klasifikasi

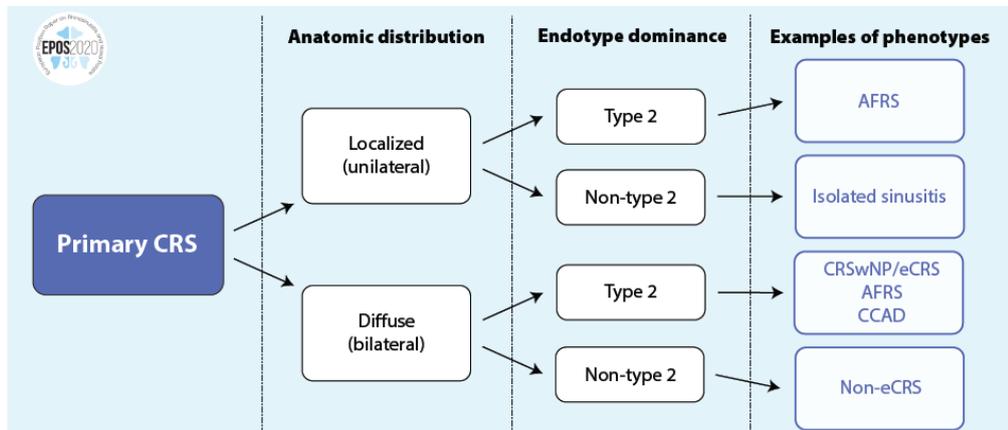
Berdasarkan *EPOS* 2020, RSK diklasifikasikan menjadi primer dan sekunder, berdasarkan distribusi anatomi dapat bersifat lokal dan difus. Pada rinosinusitis kronis primer dianggap berdasarkan dominasi endotipe, baik tipe 2 atau *non* tipe 2. Rinosinusitis primer memiliki distribusi anatomi patologi yang terlokalisasi dibagi menjadi dua fenotipe yaitu rinosinusitis jamur alergi dan sinusitis terisolasi. Sedangkan rinosinusitis kronis difus, fenotipe klinis sebagian besar adalah rinosinusitis kronis eosinofilik dan rinosinusitis kronis *non* eosinofilik. Hal ini ditentukan oleh histologis jumlah eosinofil pada

mukosa hidung sebanyak 8-12 atau ≥ 10 /lapangan pandang (pembesaran 400x). (Fokkens *et al*, 2020; Sayin I, 2020)

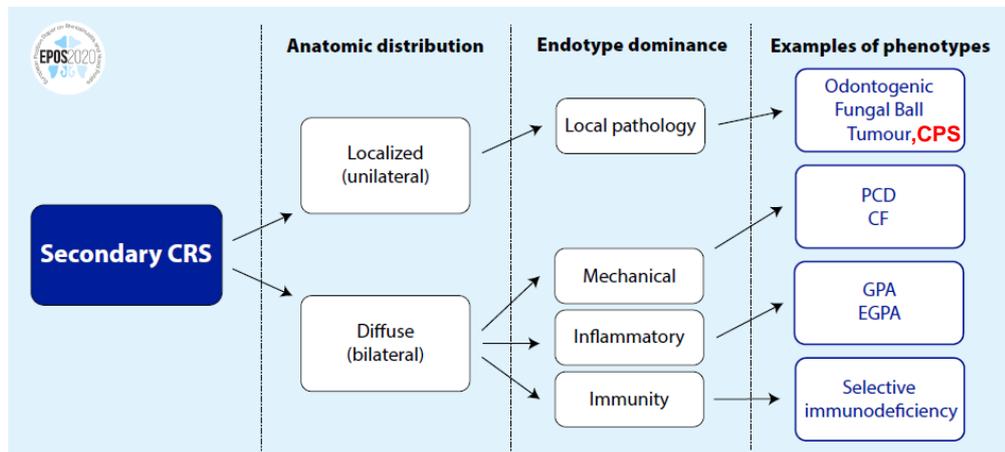
RSK sekunder memiliki distribusi anatomi lokal (*unilateral*) dengan endotipe yaitu *local pathology* dengan fenotipe klinis seperti *odontogenic, fungal ball*, tumor, dan CPS (*choanal polyps*) seperti: polip antrokoanal, polip septokoanal, polip etmodokoanal, dan polip sfenoidokoanal. Selanjutnya distribusi anatomi difus (*bilateral*) dengan endotipe mekanik, inflamasi dan faktor imunologi. (Fokkens *et al*, 2020)

Rinosinusitis kronis dengan polip dan tanpa polip dibedakan berdasarkan temuan endoskopi. Dalam hal etiologi dan patogenesis, rinosinusitis kronis tanpa polip lebih erat kaitannya dengan proses penyumbatan dari kompleks ostiomeatal, sementara rinosinusitis kronis dengan polip umumnya karena respon inflamasi mukosa yang lebih menyebar. (Leung *et al.*,2011)

Karakteristik rinosinusitis kronis dengan polip dikaitkan dengan inflamasi eosinofilik sedangkan rinosinusitis kronis tanpa polip dihubungkan dengan inflamasi *non* eosinofilik, akumulasi neutrofil, remodeling jaringan, dan fibrosis. Namun, etiologi pasti dan patogenesis rinosinusitis kronis masih belum jelas. Bakteri, virus, jamur, alergen dan sitokin berperan dalam pembentukan proses inflamasi. (London NR, 2016; Fokken W *et al*, 2020)



Gambar 5. Klasifikasi Rinosinusitis Primer (AFRS: Rinosinusitis alergi jamur, CCAD: *Central compartment atopic disease*, CRSwNP: Rinosinusitis kronis dengan Polip, eCRS: Rinosinusitis eosinofilik) (Fokkens *et al*, 2020)



Gambar 6. Klasifikasi Rinosinusitis Sekunder (CF: *Cystic Fibrosis*, EGPA: *Eosinophilic granulomatosis with polyangitis* (penyakit Churg-Strauss); GPA: *Granulomatosis with Polyangitis* (penyakit Wegener); PCD: *Primer Ciliary Dyskinesia*, CPS: *Choanal polyps*) (Fokkens *et al*, 2020)

Patogenesis

Patogenesis rinosinusitis kronis berawal dari suatu inflamasi dan infeksi yang menyebabkan pelepasan mediator diantaranya *vasoactive amine*, *proteases*, *arachidonic acid* metabolit, kompleks imun, lipopolisakarida dan lain-lain. Hal tersebut menyebabkan terjadinya kerusakan mukosa hidung dan menyebabkan disfungsi mukosiliar yang

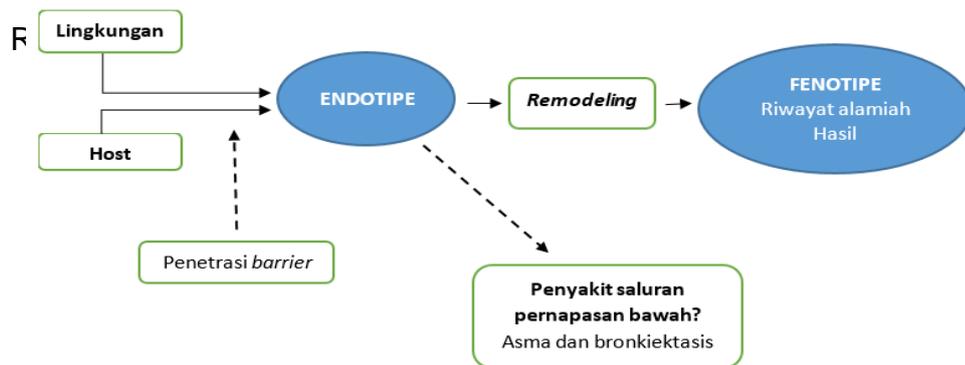
mengakibatkan stagnasi mukus dan menyebabkan bakteri semakin mudah berkolonisasi dan inflamasi akan terjadi. (Rosenfeld *et al*, 2015; Johnson & Rosen, 2014; Tsybikov N, 2016).

Terdapat hubungan mikroorganisme intramukosa dan pola inflamasi pada rinosinusitis kronis. Variasi bakteri intramukosa telah diidentifikasi pada endotipe rinosinusitis kronis. Didapatkan bahwa *Staphylococcus aureus* memicu tipe inflamasi tipe 2 pada rinosinusitis kronis dengan polip, sementara bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dihubungkan dengan proses inflamasi RSK tanpa polip. (Chalermwatanchai *et al*, 2015; Albu S, 2020; Dong D *et al*, 2020; Panchatcharam BS *et al*, 2020)

Sekitar 79% pasien RSK memiliki lebih dari satu bakteri pada mukosanya. *Staphylococcus aureus* adalah spesies terbanyak (61%), *Staphylococcus epidermidis* (55%), *Nocardia asteroides* (24%), *Haemophilus influenza* (13%) dan *Pseudomonas aeruginosa* (8%). (Boase *et al*, 2013)

Bakteri dapat berkembang menjadi patogen bila lingkungannya sesuai. Bila sumbatan berlangsung terus akan terjadi hipoksia dan retensi lendir, sehingga bakteri anaerob akan berkembang. Bakteri akan memproduksi sitoksin yang merusak silia. Selanjutnya terjadi perubahan jaringan seperti hipertropi, polipoid atau terbentuk polip dan kista. Mikroorganisme dalam sinus berasal dari rongga hidung sebelum ostium tertutup atau komensal di dalam rongga sinus. Virus dan bakteri yang masuk ke dalam mukosa akan menembus submukosa, diikuti

infiltrasi sel polimorfonuklear, sel mast dan limfosit, kemudian diikuti pelepasan histamin dan prostaglandin. Zat-zat kimia ini menyebabkan vasodilatasi kapiler, sehingga permeabilitas pembuluh darah meningkat dan terjadi uedema di submukosa. Selain virus dan bakteri sebagai penyebab infeksi pada peradangan rongga sinus juga dipengaruhi faktor predisposisi lokal dan sistemik (Rosenfeld *et al.* 2015; Johnson &



Gambar 7. Patogenesis Rinosinusitis Kronis (Fokkens *et al.*, 2020)

Tabel 1. Faktor Berperan dalam Rinosinusitis Kronis (Cain RB *et al.*, 2013)

Faktor Host	Faktor Agen & Lingkungan
Lokal: Anatomi, neoplasma, disfungsi mukosiliar didapat, riwayat trauma atau operasi Sistemik: Alergi, imunodefisiensi, gangguan mukosiliar, <i>cystic fibrosis</i> , penyakit granulomatous, <i>GERD</i> , intoleransi aspirin	1. Mikroorganisme (bakteri, jamur, virus) 2. Bahan kimia berbahaya 3. Obat-obatan

1. Rinosinusitis Kronis Eosinofilik (eCRS)

Rinosinusitis kronis eosinofilik merupakan inflamasi yang didominasi tipe 2 yang berkorelasi dengan rinosinusitis kronis dengan

polip yang penyebabnya sangat beragam dan multifaktorial seperti infeksi, alergi, faktor imunologi, penyakit gangguan metabolisme, penyakit hereditas seperti *cystic fibrosis*, gangguan autoimun, gangguan gerak silia seperti sindrom kartagener dan sindrom *Young's*. (Punagi AQ, 2018)

Secara mikroskopik dalam stroma polip hidung mengandung jaringan ikat longgar, edema, sel-sel radang dengan sedikit kelenjar dan pembuluh darah kapiler yang dilapisi sel epitel torak berlapis semu bersilia dengan sel goblet. Perbedaan mendasar mukosa polip nasi dan mukosa normal adalah mukosa polip mengandung eosinofil, edema, perubahan pertumbuhan epitel dan terbentuknya formasi kelenjar yang baru. (Fokken W *et al.*, 2012)

Penyebab utama terbentuknya polip nasi dengan ditemukannya sel inflamasi sitokin dalam jumlah besar. Sel inflamasi sitokin ini menyebabkan peningkatan regulasi reseptor permukaan endotelial pembuluh darah dan integritas pada permukaan sel yang terinflamasi. Pada keadaan ini telah terjadi *adhesi* dan migrasi eosinofil mikrovaskular pada lamina propria yang disebabkan pelepasan mediator peradangan seperti interleukin IL-1 β , TNF α , *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) dan IL-8. Kemudian eosinofil teraktivasi, berdegranulasi dan melepaskan mediator inflamasi dan melepaskan IL-3 dan IL-5, kedua sitokin ini

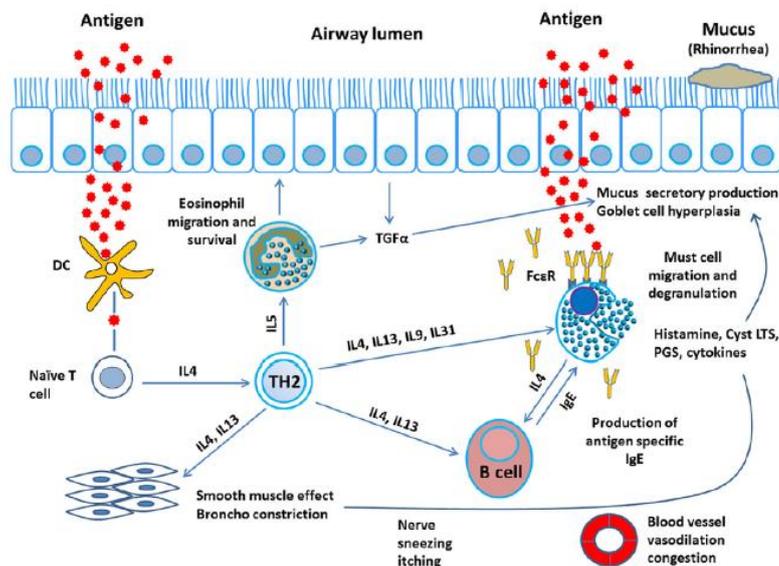
berfungsi meningkatkan penarikan eosinofil, selanjutnya sitokin ini bertanggung jawab atas penekanan apoptosis sehingga meningkatkan kemampuan bertahan eosinofil. Keadaan tersebut menyebabkan pembentukan granula protein dasar yang berefek dalam memproduksi mukus bersamaan dengan perubahan ion, sehingga terjadi pergerakan ion sodium dan cairan dari lumen ke dalam sel dan lamina propria yang terlihat sebagai edema dalam polip nasi. *Interferon gamma* (IFN- γ) dan *transforming growth factor beta* (TGF- β) memiliki efek antagonis inflamasi yang dimediasi Th2 pada polip nasi. (Fokken W *et al.*, 2012; Min, 2016)

Peningkatan sintesis *leukotrien* pro inflamasi dan penurunan sintesis *prostaglandin* anti inflamasi (PGE2) juga diduga merupakan mekanisme terjadinya rinosinusitis kronis dengan polip. (Bardy J *et al.*, 2012)

Hipotesis *Staphylococcal superantigen* adalah eksotoksin mempunyai efek sel multipel termasuk sel epitel, limfosit, eosinofil, fibroblast, dan sel mast. Efek ini membantu mikroorganisme mengganggu respon imun *host*. Efek *host* primer adalah respon inflamasi tipe 2, 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* adalah defek pada barrier mekanik dan respon imun *innate* dari epitel sinonasal bermanifestasi sebagai rinosinusitis kronis. Defek ini menyebabkan

meningkatnya kolonisasi agen mikroba. Kerusakan epitel dan disfungsi barrier *host* menyebabkan kolonisasi *S.aureus* mensekresi superantigen yang merupakan faktor terbentuknya polip. (Curragh D, 2019; Fokken W *et al*, 2012)

Beberapa penelitian menunjukkan keberadaan eosinofil dan mediator lainnya berhubungan dengan polip nasal. Inflamasi mukosa menyebabkan kongesti, seperti dilatasi vena, peningkatan sekret hidung, dan edema jaringan. Pola inflamasi tipe 2 pada kelompok *eCRSwNP* memiliki karakteristik berupa produksi IgE, infiltrasi eosinofil dan *upregulation* sitokin dan mediator seperti IL-5, ECP dan *eotaxin* yang memicu respon eosinofil. (Dewi AR, Sutanegara SW, Saputra KA, 2019)



Gambar 8. Patogenesis Rinosinusitis Kronis Eosinofilik (Shah SA *et al*, 2016)

2. Rinosinusitis Kronis Non Eosinofilik (*Non-eCRS*)

Rinosinusitis kronis non eosinofilik domainnya inflamasi *non* tipe 2 termasuk inflamasi tipe 1 dan 3. Inflamasi tipe 1 berkorelasi dengan sel

Th1 sedangkan inflamasi tipe 3 berkorelasi dengan Th17 yang memproduksi IL-17 dan IL-22. Sitokin ini memainkan peranan penting dalam inflamasi, kanker, pertahanan tubuh dan penyakit autoimun. IL-17 secara langsung maupun tidak langsung menginduksi rekrutmen neutrofil ke daerah inflamasi. Korelasi positif ditemukan pada kadar ekspresi IL-17 dan jumlah neutrofil pada saluran pernafasan. Pada CRSwNP, IL-17 memodulasi neutrofil yang ditemukan pada inflamasi *non-eosinofilik*. (Dewi AR, Sutanegara SW, Saputra KA, 2019)

Kegagalan transport mukus dan menurunnya ventilasi sinus merupakan faktor utama berkembangnya sinusitis. Patofisiologi rinosinusitis digambarkan sebagai lingkaran tertutup, dimulai dengan inflamasi mukosa hidung khususnya kompleks ostiomeatal (KOM). Struktur yang membentuk KOM letaknya berdekatan dan bila terjadi edema, mukosa yang berhadapan akan saling bertemu sehingga silia tidak dapat bergerak dan ostium tersumbat. Akibatnya terjadi tekanan negatif di dalam rongga sinus menyebabkan terjadinya transudasi, yang awalnya bersifat serous. Kondisi ini dianggap sebagai rinosinusitis non bakteri dan biasanya sembuh beberapa hari tanpa pengobatan. (Mangunkusumo, 2007; Levina, 2005)

Bila kondisi ini menetap, sekret yang terkumpul dalam sinus merupakan media tumbuhnya bakteri sehingga sekret menjadi purulen. Keadaan ini disebut sebagai rinosinusitis akut bakteri dan memerlukan terapi antibiotik. Jika terapi tidak berhasil dan inflamasi berlanjut sehingga terjadi hipoksia dan terjadi perkembangan bakteri anaerob.

Akibatnya mukosa semakin menebal disertai kerusakan silia sehingga ostium sinus makin tersumbat. Mukosa yang tidak dapat kembali normal setelah inflamasi akut dapat menyebabkan gejala persisten dan mengarah pada rinosinusitis kronis.(Walsh WE, 2006)

Gangguan fungsi sistem mukosilier disebut sebagai prekursor dalam patogenesis rinosinusitis kronis. Saat terjadi infeksi, baik struktur dan fungsi dari sistem mukosiliar terganggu. Bentuk dismorfik dari silia melibatkan gangguan mikrotubuler selama fase akut (7 hari). Terdapat jumlah sel silia berkurang secara progresif. Kualitas dan karakteristik sekret sinus berperan dalam patogenesis sinusitis. Sel silia hanya dapat berfungsi pada media cairan. Lapisan mukus pada traktus respiratori terdiri dua lapis yaitu: lapisan sol merupakan lapisan tipis, memiliki viskositas rendah yang membungkus silia dan membantu silia bergerak bebas, kemudian lapisan gel yang terjadi apabila perubahan viskositas sekret pada lapisan mukus, berubah menjadi lebih kental sehingga saat proses inflamasi di sinus akan menyebabkan gangguan pergerakan silia. Masuknya bakteri patogen pada traktus respirasi menyebabkan sitokin dan mediator inflamasi akan berdampak pada fungsi silia, dan terjadi siklus inflamasi. (Mustafa M *et al*, 2015; Patel ZM *et al*, 2014)

Mukosa nasal pada RSK ditemukan adanya perubahan struktural mukosa sel epitel olfaktorius *pseudostratified* bersilia dengan sel goblet, metaplasia sel skuamosa menunjukkan gambaran erosi epitel olfaktorius dengan gejala gangguan fungsi penghidu, dan didapatkan

infiltrasi sel berupa neutrofil dan eosinofil pada mukosa nasal. (Candra EW dkk, 2014)

Rekrutmen neutrofil pada pasien rinosinusitis kronis bersifat signifikan. IL-8 memicu aktivitas kemotaksis sel neutrofil yang poten. IL-8 dihasilkan oleh beberapa sel, yaitu sel fibroblas, epitel, monosit darah perifer dan neutrofil. Sekresi IL-8 ini akan menginduksi migrasi sel neutrofil lebih lanjut dan menjadikan suatu lingkaran purulensi lokal. Secara *in vitro* dari kultur sel epitel hidung manusia, pemberian makrolid dapat menghambat sekresi IL-8 yang diinduksi oleh lipopolisakarida. Lipopolisakarida akan mengaktivasi sel monosit, yang akhirnya memproduksi IL-8 dan merangsang penarikan sel inflamasi ke tempat infeksi. (Candra EW, dkk, 2014)

Gejala Klinis Rinosinusitis

Diagnosis rinosinusitis kronis ditegakkan dengan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Gejala lokal rinosinusitis kronis seperti obstruksi nasi, *nasal discharge*, nyeri wajah (*facial pain*), dan gangguan penghidu. Selain gejala lokal terdapat gejala-gejala lain yang disebabkan iritasi pada faring, laring dan trakea seperti batuk, disfoni, sesak, nyeri tenggorok, rasa dahak di tenggorok, nafas berbau, nyeri telinga atau telinga terasa penuh, nyeri pada gigi dan demam. (Fokkens *et al.* 2012; Rosenfeld *et al.* 2015; Johnson & Rosen 2014)

Studi Brook (2001) dikutip oleh Mulyarjo mendapatkan gejala rinosinusitis kronis antara lain ingus purulen 71%, batuk 72%, sakit

kepala 66%, demam 47%, hiposmia 43% dan nyeri geraham 18%.
(Mulyarjo, 2004)

Pemeriksaan fisik dapat dilihat adanya edema atau perubahan warna pada sekitar wajah. Bila terdapat sinusitis saat di palpasi maka bagian di sekitar pipi dan mata terasa sakit. Pemeriksaan intraoral dilakukan untuk mengevaluasi keadaan gigi, seperti ganggren atau karies penyebab terjadinya sinusitis dentogen. (Rosenfeld *et al.* 2015; Johnson & Rosen 2014)

Rinoskopi anterior dilakukan untuk mengevaluasi keadaan mukosa hidung, menilai adakah inflamasi, sekret pada mukosa hidung dan meatus media, deformitas atau deviasi septum nasi. (Rosenfeld *et al.* 2015; Johnson & Rosen 2014)

Pemeriksaan Penunjang

1. Transluminasi

Pemeriksaan sederhana untuk menilai adanya kelainan patologi di sinus maksila dan sinus frontal. Syarat pemeriksaan transluminasi adalah dilakukan pada ruangan gelap. Pemeriksaan ini memperkuat diagnosis rinosinusitis jika terdapat perbedaan hasil transluminasi antara sinus maksila kanan dan kiri demikian juga pada sinus frontal. (Benninger & Gottschall, 2006; Mulyarjo, 2004; Mangunkusumo & Soetjipto, 2007)

2. Nasoendoskopi

Pemeriksaan ini 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, konka bulosa, konka paradoksikal, spina septum. (Busquets & Hwang, 2006; Mulyarjo, 2004, Dharmabakti & Soetjipto, 2006)

Nasoendoskopi memberikan visualisasi yang baik pada kavum nasi, sehingga polip kecil di meatus medius dapat diidentifikasi. Pemeriksaan ini menunjukkan asal polip pada meatus medius dan struktur abnormal dari anatomi hidung. Penggunaan endoskopi juga menuntun untuk biopsi dan kultur sekret. (Punagi AQ, 2018)

Tabel. 2 Skor Endoskopik dengan Metode *Lund-Kenedy* yaitu:

Features	Right nasal cavity	Left nasal cavity
Polyp (0, 1, 2)		
Edema (0, 1, 2)		
Discharge (0, 1, 2)		
Total		

Notes:
 Polyps: 0 - absent, 1 - restricted to MM, 2 - extending to the nasal cavity
 Edema of mucosa: 0 - absent, 1 - mild/moderate edema, 2 - polypoid degeneration
 Discharge: 0 - absent, 1 - hyaline, 2 - thickened and/or mucopurulent

3. Radiologi :

Foto polos posisi *water's*, PA (Postero-Anterior) dan lateral, umumnya hanya mampu menilai kondisi sinus-sinus yang besar seperti sinus maksila dan frontal. Kelainan akan terlihat perselubungan, batas udara-cairan atau penebalan mukosa. Namun, sudah tidak diindikasikan untuk rinosinusitis akut.

CT-Scan sinus paranasal potongan koronal, aksial, dan sagital. CT scan merupakan *gold standard* pemeriksaan penyakit rinologi

termasuk RSK. CT scan dapat menilai tingkat keparahan inflamasi dengan menggunakan sistem gradasi yaitu skor *Lund-Mackay*. Sistem ini sangat sederhana untuk digunakan secara rutin dan didasarkan pada skor angka hasil gambaran CT scan. Sistem ini paling banyak digunakan karena dianggap lebih sederhana dan direkomendasikan oleh *Task Force* untuk mendiagnosis RSK.

Skor berdasarkan temuan CT scan pada setiap sinus dan bagian kanan dan kiri kemudian diberi skor :

- a) 0 = Tidak ada kelainan
- b) 1 = Perselubungan parsial
- c) 2 = Perselubungan total

Sedangkan kompleks osteo meatal kanan dan kiri diberi skor :

- a) 0 = Tidak ada obstruksi
- b) 2 = Obstruksi

Sehingga skor total adalah 24. (Rosenfeld *et al*, 2015; Johnson & Rosen, 2014)

Tabel. 3 Skor CT scan dengan Metode *Lund-Mackay*

paranasal sinuses	Right	Left
Maxillary (0,1,2)		
Anterior Ethmoid (0,1,2)		
Posterior Ethmoid (0,1,2)		
Sphenoid (0,1,2)		
Frontal (0,1,2)		
Ostiomeatal Complex (0,2)*		
Total		
Note: 0- without abnormalities; 1- partial opacification; 2- total opacification		
*0- no obstruction; 2- obstructed		

Magnetic Resonance Imaging (MRI), modalitas yang baik untuk melihat adanya massa jaringan lunak (*soft tissue mass*), tapi tidak terlalu baik untuk menunjukkan gambaran tulang. (Benninger, Gottschall, 2006; Mangunkusumo & Soetjipto, 2007, Mulyarjo, 2004)

4.Pungsi Sinus Maksila

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

5.Pemeriksaan lain

Tes alergi, kliren mukosa, dan tes aliran udara di rongga hidung (*nasal air flow*) mungkin diperlukan pada kasus tertentu. Dilaporkan pemeriksaan ultrasonografi belum banyak dilakukan karena nilai diagnostiknya belum jelas. (Mulyarjo, 2004)

Penatalaksanaan Rinosinusitis

Prinsip tata laksana rinosinusitis kronis adalah membuka sumbatan di KOM sehingga drainase dan ventilasi sinus pulih secara alami. Oleh karena itu tata laksana dapat dilakukan dengan cara konservatif (medikamentosa) dan pembedahan. (Mangunkusumo, 2007; Ooi ML, 2018; Soetjipto, 2000).

Terapi konservatif rinosinusitis kronis adalah kortikosteroid intranasal (*drops, spray, aerosol*), irigasi nasal (*saline irrigation*), kortikosteroid oral 1 mg/kg pada dosis awal setelah itu di *tapering off* selama 20 hari, antibiotik (makrolid), antihistamin, dan dekonjestan. (Chan, 2016; Kaper NM *et al*, 2019; Kayode AS, 2020; Patel G *et al*, 2020; Rot P *et al*, 2020; Wormald PJ, 2004)

Bila pengobatan konservatif gagal, dilakukan terapi radikal, yaitu mengangkat mukosa patologik dan membuat drainase dari sinus yang terkena. Beberapa macam tindakan bedah mulai dari antrostomi meatus medius, operasi *Caldwell-Luc*, etmoidektomi intranasal atau ekstranasal, trepanasi sinus frontal dan bedah sinus endoskopi fungsional. (Fokkens *et al*, 2020; Liang J, 2013)

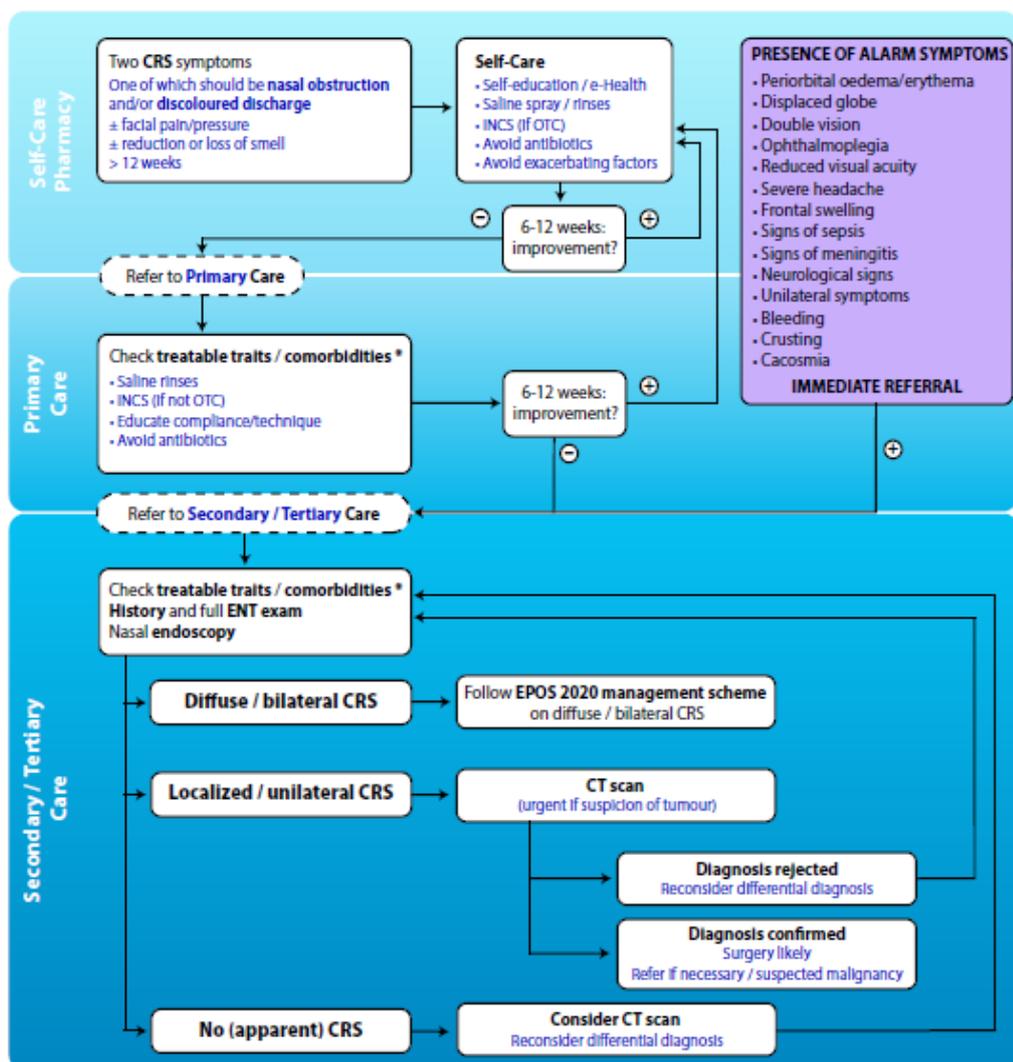
Tabel 4. Tata Laksana RSK Anak & Dewasa (Snidvongs K *et al*, 2020; Alfarado J, 2020)

<i>Pediatric</i>	<i>Adult</i>
STEP 1: First line medications	
<ul style="list-style-type: none"> - Intranasal corticosteroids - Nasal saline irrigation - Antibiotics for CRS with acute exacerbation 	<ul style="list-style-type: none"> - Intranasal corticosteroids - Nasal saline irrigation - Antibiotics for CRS with acute exacerbation
STEP 2: Second line medications	
<ul style="list-style-type: none"> - Increased doses of Intranasal corticosteroids - Short course of systemic corticosteroids (optional) 	<ul style="list-style-type: none"> - Increased doses of Intranasal corticosteroids - Long-term low-dose macrolides (for CRSsNP) - Short course of systemic corticosteroids (for CRSwNP) - Doxycycline (optional for CRSwNP) - Biologic agents (optional for refractory CRSwNP) - Aspirin desensitization (for N-ERD)
STEP 3: Surgery	
<ul style="list-style-type: none"> - Adenoidectomy ± middle meatal irrigation - Endoscopic surgery if adenoidectomy failure 	<ul style="list-style-type: none"> - Endoscopic sinus surgery
STEP 4: After Surgery	
<ul style="list-style-type: none"> -Nasal saline irrigation -Intranasal corticosteroids 	<ul style="list-style-type: none"> -Nasal saline irrigation -Intranasal corticosteroids - Consider long-term low-dose macrolides (for CRSsNP) - Consider biologic agents (for refractory CRSwNP) - Consider Aspirin desensitization (for N-ERD)

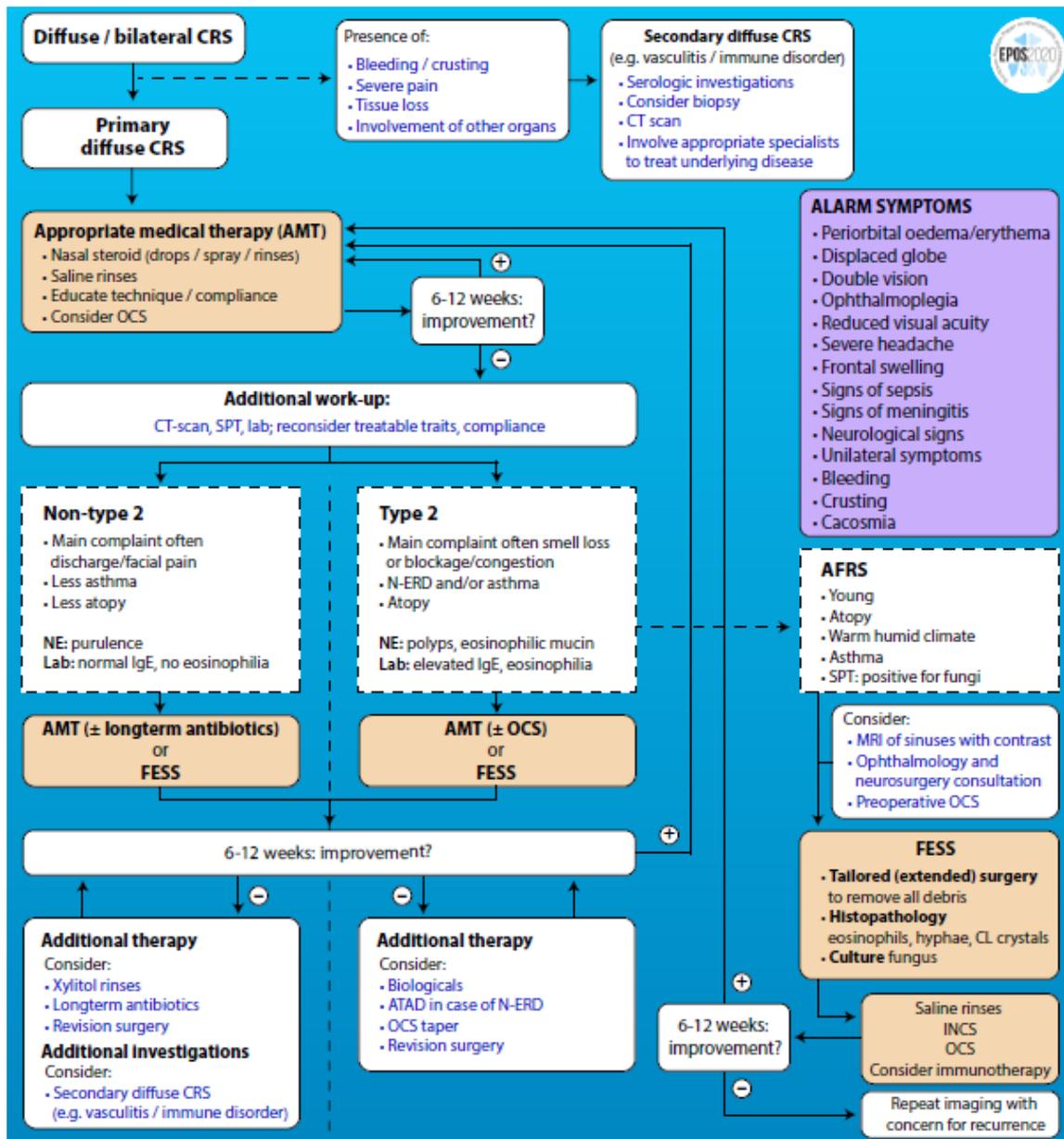
BSEF bertujuan jaringan patologik dapat diangkat tanpa melukai jaringan normal dan ostium sinus yang tersumbat diperlebar sehingga

drainase dan ventilasi sinus menjadi lancar secara alami dan jaringan normal tetap berfungsi serta sembuh sendiri. (Mangunkusumo & Soetjipto, 2007; Soetjipto, 2000)

Rinosinusitis lokal/*unilateral* secara umum, baik tipe 2 atau *non* tipe 2, tidak responsif terhadap perawatan medis dan perlu pembedahan. Oleh karena itu, *EPOS* menyarankan pasien dirujuk ke perawatan sekunder untuk diagnosis lebih lanjut.



Gambar 9. Tata Laksana RSK Lokal/*Unilateral* (Fokkens *et al*, 2020)



Gambar 10. Tata Laksana RSK Diffuse (Fokken W, et al, 2020)

AMT: Terapi medis yang tepat; ATAD: pengobatan Aspirin setelah desensitisasi; CRS: rinosinusitis kronis; CT: *computed tomography*; FESS: bedah sinus endoskopi fungsional; INCS: semprotan kortikosteroid intranasal; MRI: *magnetic resonance imaging*; NE: endoskopi hidung; N-ERD: penyakit pernapasan diperburuk oleh NSAID; OCS: kortikosteroid oral; SPT: Tes cukit kulit

Dalam studi terbaru pasien dewasa dengan RSK tanpa komplikasi, disepakati bahwa bedah sinus endoskopi dapat dilakukan dengan tepat ketika skor CT *Lund-Mackay* ≥ 1 dan telah diberikan minimal delapan

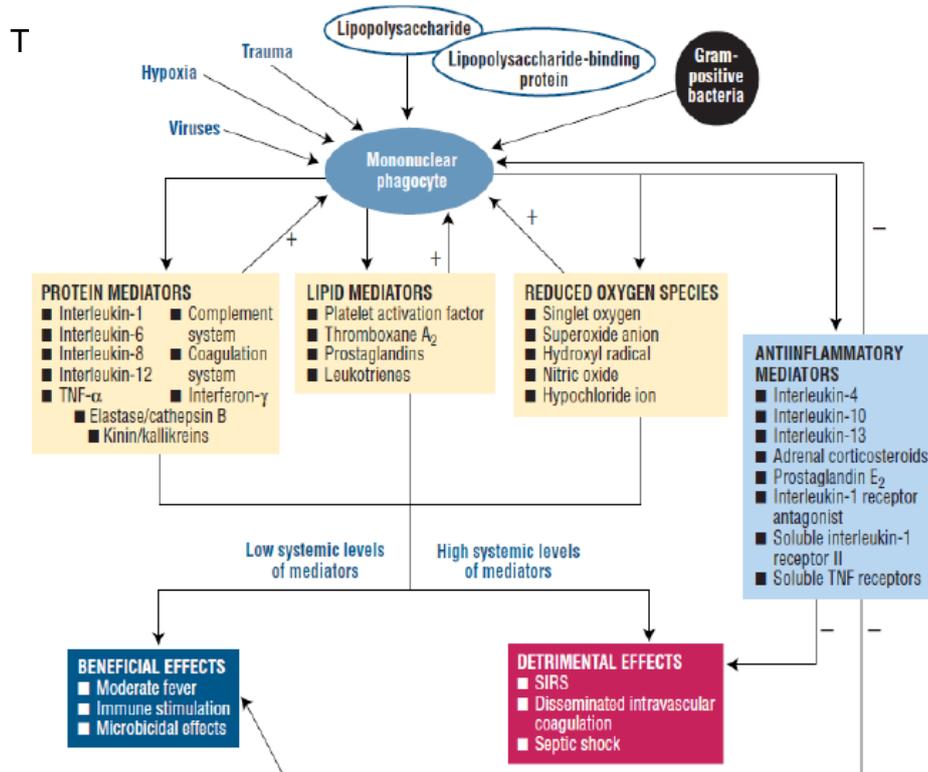
minggu kortikosteroid intranasal topikal ditambah kortikosteroid sistemik jangka pendek (rinosinusitis kronis dengan polip) atau antibiotik sistemik spektrum luas jangka pendek atau berdasarkan kultur atau penggunaan jangka panjang antibiotik dan anti inflamasi sistemik dosis rendah (rinosinusitis kronis tanpa polip). (Fokkens *et al*, 2020)

D. Immunologi

Respon imun terdiri dari respon imun bawaan (alamiah/*non* spesifik/*natural/innate/non* adaptif) dan respon imun didapat (spesifik/adaptif/*acquired*) yang keduanya saling berinteraksi pada proses inflamasi. Pada infeksi berbagai sel pada sistem imun bawaan (monosit-makrofag, eosinofil, neutrofil, dan sel NK) yang teraktivasi oleh pengaruh patogen akan menyebabkan respon inflamasi. Sel imun teraktivasi akan memproduksi dan mensekresi sitokin proinflamasi dan sitokin anti inflamasi. Sitokin proinflamasi memicu inflamasi luas sehingga menimbulkan edema, nyeri, kemerahan, dan peningkatan suhu lokal dan sistemik. Berbagai mediator terlibat dalam respon imun adalah TNF- α , *interleukin-1*, PAF, *prostaglandin*, faktor pembekuan darah, dan sistem komplemen. Sitokin anti inflamasi berperan meredam inflamasi yaitu TNFsr, IL1ra, IL10, TGF- β , dan mediator *non* sitokin (*antagonis PAF*, *inhibitor siklooksigenase*, *antagonis receptor bradikinin*, antibodi anti endotoksin). Mediator lain yang terlibat selama proses inflamasi yaitu procalcitonin. (Nasronudin dkk, 2011)

Inflamasi merupakan respon jaringan terhadap adanya *injury* atau adanya mikroorganisme dan sangat penting peranannya oleh karena

dapat memicu pergerakan sel fagosit dan molekul-molekul pertahanan tubuh, seperti imunoglobulin dan komplemen dari darah ke tempat infeksi atau trauma jaringan. Pada tahap pertama proses pengenalan trauma jaringan atau adanya invasi mikroba. Sel yang *injury* akan melepaskan mediator (*histamin*) dan mensintesis substansi proinflamasi seperti prostaglandin, *thromboxane*, leukotrien, IL-1, dan



Gambar 11. Hubungan Mediator Inflamasi pada Proses Infeksi, SIRS dan Syok Septik (Wirawati IA,dkk, 2016)

Mukosa sinonasal dilapisi oleh epitel kolumner *pseudostratified* bersilia. Epitel respirasi terdiri beberapa macam sel yang bervariasi yaitu: sel bersilia (<75%), sel goblet mensekresi mukus (<20%), dan sel basal (<5%). Sel respirasi bersilia ditemukan di sepanjang traktus respirasi kecuali daerah vestibulum nasi, dinding posterior orofaring,

daerah laring, cabang terminal bronkus. Sekitar 50-200 silia di permukaan apikal sel epitel bergerak terkordinasi. Dalam kondisi normal, seluruh selaput lendir sinus dibersihkan dalam 10 menit. Berdasarkan penelitian, gerakan silia berfrekuensi sekitar 700-800 gerak/menit, dengan transpor mukosiliar sekitar 1 cm/menit. Sel goblet menghasilkan glikoprotein yang bertanggung jawab terhadap ketebalan dan kekentalan mukus yang bergantung terhadap rangsang saraf simpatis dan parasimpatis. Sekitar 20-40 ml mukus dihasilkan oleh 160 cm² dari mukosa hidung normal setiap hari. Fungsi sel basal belum diketahui, namun dianggap sebagai sel pluripoten. (Hwang *et al.*,2009)

Frekuensi gerakan silia bervariasi tergantung keadaan kimia, termal, mekanik, dan rangsangan hormonal. Selain itu, perubahan pH berdampak pada frekuensi gerakan silia. Gangguan pembersihan mukosiliaris menyebabkan stasis lendir, dalam kondisi tertentu menyebabkan pertumbuhan bakteri dan infeksi. Lendir yang dikeluarkan oleh sel goblet terdiri dari air, glikoprotein, imunoglobulin, dan leukosit. Patogen dan partikel aerosol lebih besar dari 0,5-1 μ m terperangkap di lapisan gel lendir dan akhirnya dibawa ke posterior nasofaring dan orofaring untuk ditelan. (Suh *et al.*,2012)

Produksi mukus pada saluran pernafasan dipengaruhi oleh berbagai stimulus seperti virus, enterotoksin bakteri, alergen, mediator inflamasi. Oleh karena itu, gangguan produksi mukus akan terjadi pada keadaan inflamasi saluran pernafasan atas, seperti infeksi virus akut, bakteri, rinitis alergi, rinosinusitis kronis. Peningkatan produksi mukus

meningkatkan kemampuan pembersihan mikroba, namun produksi mukus berlebihan menyebabkan obstruksi dan proses bersihan mukosiliar menjadi patologis. (Zhang *et al.*,2016)

Barier mukosa respirasi diatur oleh pertemuan beberapa epitel sel termasuk *apical tight junction* (TJs) dan *adherens junction* (AJs). Struktur multiprotein dari TJs dan AJs akan membangun hubungan antar sel dan polaritas sel, membentuk barier mekanik yang efektif dan sulit ditembus. TJs sangat penting mempertahankan integritas epitel, lebih lanjut memiliki peran dalam mekanisme transduksi sinyal yang meregulasi proliferasi, diferensiasi, ekspresi, dan morfogenesis sel epitel. Sedangkan AJs penting mempertahankan perlekatan antar sel. Perlekatan antar epitel yang lemah memudahkan penetrasi alergi inhalan, bakteri, dan virus pada daerah subepitel. (Zhang *et al.*,2016)

Sel epitel dipertimbangkan sebagai bagian sistem imunitas *innate* dengan jalan menyediakan barier fisik termasuk bersihan mukosilier, penanda mikroba patogen disebut PAMPs (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*), dan DAMPs (*Danger-Associated Molecular Patterns*) berperan dalam pengaturan antigen spesifik melalui jalur pengenalan reseptor PRRs (*Pattern Recognition Receptors*). (Zhang *et al.*,2016)

PAMPs (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*) ini berbeda-beda tergantung jenis patogen (virus, bakteri gram positif/negatif, dan jamur). Penanda patogen tersebut seperti *double-stranded* RNA pada virus, lipopolisakarida pada bakteri gram negatif, *lipoteichoic acid* pada

bakteri gram positif. Satu jenis PAMPs dapat ditemukan pada jenis patogen yang berbeda dan tidak berubah sampai sekarang. Imunitas *innate* mengenal molekul *endogenous* yang dilepas atau diproduksi sel yang rusak atau mati disebut DAMPs (*Damaged-Associated Molecular Patterns*). Kematian atau kerusakan sel terjadi akibat infeksi atau sebab lain seperti racun kimia, trauma, terbakar, atau iskemia atau hipoksia. (Wahid S & Miskad U, 2016)

Tabel 5. PAMPs dan DAMPs Imunitas Bawaan(Wahid S & Miskad U, 2016)

PAMPs		Jenis mikroba	DAMPs	
Asam nukleik	ssRNA dsRNA CpG	Virus Virus	<i>Stress-induced proteins</i>	HSPs
Protein	Pilin Flagellin	Bakteri Bakteri	Kristal	Monosodium urat
<i>Cell wall lipids</i>	LPS <i>Lipoteichoic acid</i>	Bakteri gram negatif Bakteri gram positif	Protein nuklear	HMGB1
Karbohidrat	Mannan <i>Dectin glucans</i>	Jamur, bakteri Jamur		

ssRNA, single-stranded RNA; dsRNA, double-stranded RNA; CpG, cytidine-guanine dinucleotide; LPS, lipopolysaccharide; HSPs, heat shock proteins; HMGB1, high-mobility group box 1.

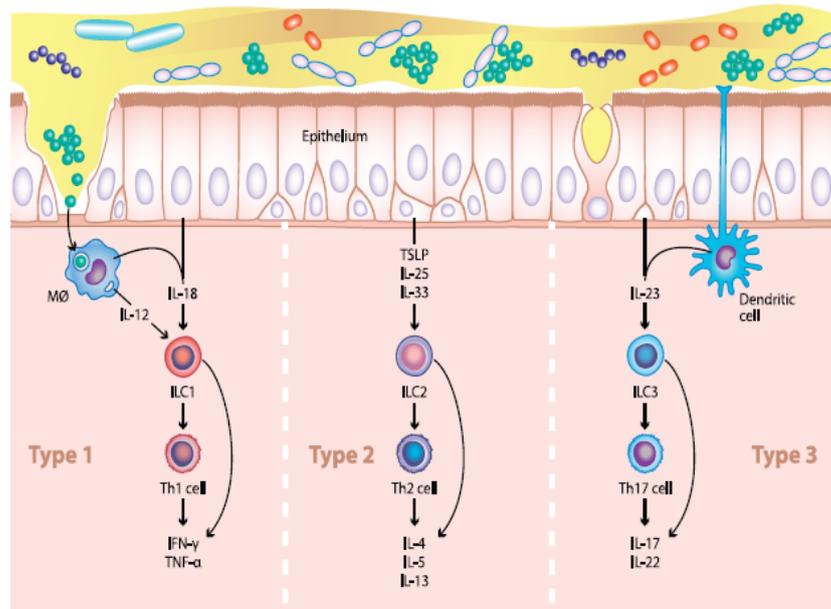
Pattern Recognition Receptors (PRRs) merupakan reseptor seluler yang mengikat PAMPs dan DAMPs. PRRs berada pada berbagai sel yang berperan dalam imunitas *innate* seperti fagosit (makrofag, neutrofil, dan sel dendritik) dan sel epitel yang membatasi tubuh dengan dunia luar. (Wahid S & Miskad U, 2016)

Tabel 6. PRRs Imunitas Bawaan (Wahid S & Upik M, 2016)

PRRs	Lokasi	Contoh	PAMP/DAMP ligands
<i>Toll-like receptors (TLRs)</i>	Membran plasma dan membran endosomal sel dendritik, fagosit, sel B, sel endotel, dll	TLR 1-9	LPS, <i>peptidoglycans</i> , produk sel rusak
<i>NOD-like receptors (NLRs)</i>	Sitoplasma fagosit, sel epitel dan sel lain	NOD1/2 <i>NLRP family (inflammasome)</i>	Flagellin, LPS, kristal urat, produk sel rusak
<i>RIG-like receptors (RLRs)</i>	Sitoplasma fagosit dan sel lain	RIG-1, MDA-5	RNA virus
<i>C-type lectin-like receptors</i>	Membran plasma fagosit	Reseptor mannose Dektin	Karbohidrat pada permukaan mikroba dengan terminal mannose dan fruktose, Glukan pada dinding sel jamur
<i>Scavenger receptor</i>	Membran plasma fagosit	CD36	<i>Microbial diacylglycerides</i>
<i>N-formyl met-leu-phe receptors</i>	Membran plasma fagosit	FPR dan FPRL1	Peptida mengandung residu <i>N-formylmethionyl</i>

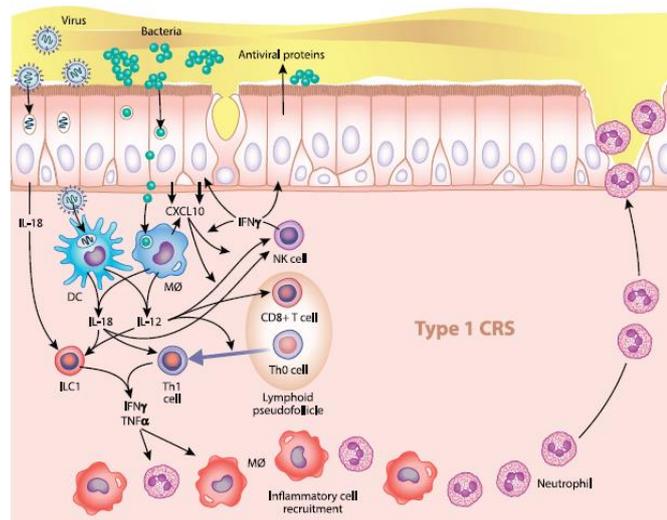
NOD, nucleotide oligomerization domain-containing protein; RIG-1, retinoic acid-inducible gene 1; MDA-5, melanoma differentiation-associated gene 5;

Innate lymphoid cells (ILCs) adalah kelompok sel imun bawaan yang berasal dari progenitor limfoid (CLP) dan termasuk turunan limfoid. Sel-sel ini tidak memiliki reseptor sel B atau T spesifik antigen karena kurangnya gen pengaktif rekombinasi (RAG). ILC tidak mengekspresikan penanda sel *myeloid* atau dendritik. Sel limfoid bawaan memiliki peran penting dalam kekebalan protektif dan pengaturan homeostasis dan peradangan, sehingga disregulasi sel-sel ini dapat menyebabkan patologi kekebalan tubuh seperti alergi, asma bronkial dan penyakit autoimun. Turunan sel imun bawaan (ILC1, ILC2, ILC3) dengan cepat memproduksi sitokin (*IFN- γ* , IL-5, IL-13, IL-17, IL-22) setelah teraktivasi. Dengan demikian, ILCs dapat bertindak sebagai lini pertama pertahanan mukosa jalan napas. ILC1, ILC2 dan ILC3 berkorelasi masing-masing terhadap Th1, Th2, dan Th17. (Sayin I, 2020)



Gambar 12. *Innate lymphoid cells* (Fokken W, et al, 2020)

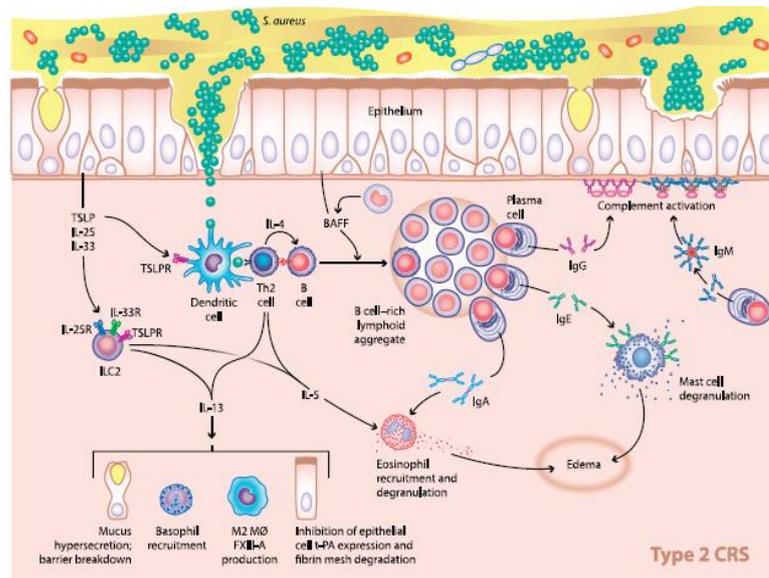
Pada inflamasi tipe 1, ILC1 berkorelasi sitokin Th1 menghasilkan IFN γ dan TNF α setelah stimulasi IL-12 atau IL-18. Inflamasi ini berespon terhadap infeksi virus (*obligate intraseluler*) dan bakteri *intraseluler*. Pada ILC1 berhubungan dengan sel T sitotoksik, sel *Natural Killer* (NK) dan neutrofil. (Spits et al, 2012; Patel G et al, 2020)



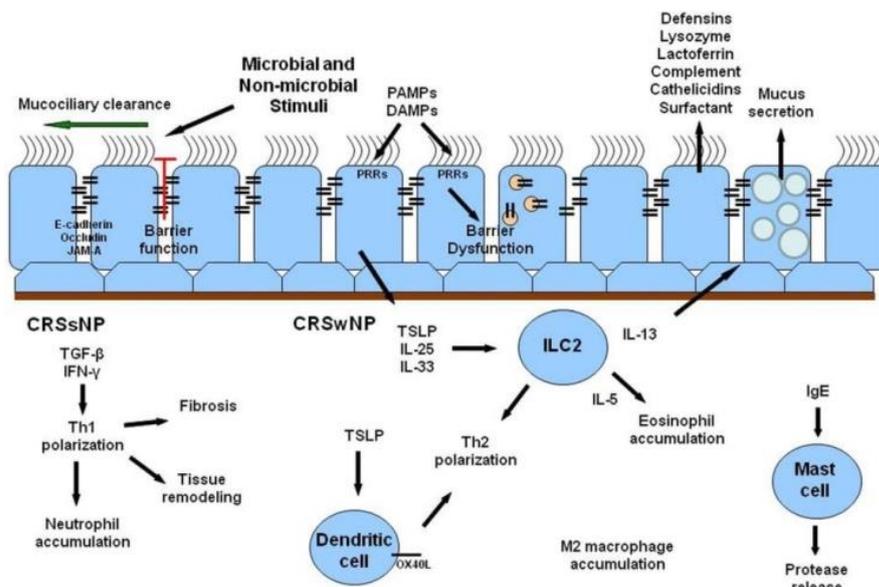
Gambar 13. *Inflamasi tipe 1* (Fokken W, et al, 2020)

Inflamasi tipe 2 melibatkan eosinofil, basofil, sel mast, sel CD4(+), sel Th2, sel limfoid bawaan tipe-2 (ILC2), subset sel tipe-2 NK-T, dan

makrofag yang menyebabkan penyakit eosinofilik kronis seperti *CRSwNP* dan asma. ILC2 mengekspresikan penanda permukaan dan reseptor karakteristik untuk kemokin yang terlibat dalam distribusi sel limfoid ke lokasi organ tertentu. ILC2 membutuhkan IL-7 untuk perkembangannya dan mengaktifkan dua faktor transkripsi yaitu ROR α dan GATA3. Setelah stimulasi dengan sitokin polarisasi Th2 (misalnya: IL-25, IL-33, TSLP), ILC2 penting untuk respon primer terhadap antigen Th2 lokal misalnya cacing dan itulah sebabnya ILC2 berlimpah di jaringan kulit, paru-paru, hati, dan usus. Sel ILC2 bersama Th2 pada kasus alergi seperti rinosinusitis kronis dengan polip. ILC2 bersama Th2 memproduksi IL-4, IL-5, IL-13. ILC2 menghasilkan IL-5 untuk mempromosikan respon sitotoksik dari eosinofil. (Spits, *et al*, 2012)

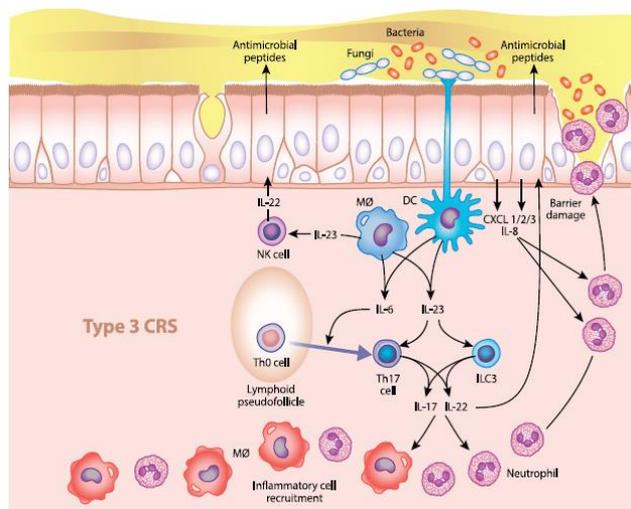


Gambar 14. Inflamasi tipe 2 (Fokken W, *et al*, 2020)



Gambar 15. Mekanisme imunitas RSK (Nyal R & Lane P, 2016)

Inflamasi tipe 3, ILC3 merupakan pasangan sel Th17 bawaan untuk menghasilkan sitokin IL-17 dan IL-22. Target ILC3 adalah organisme ekstraseluler dan bakteri. ILC3 diasosiasikan dengan neutrofil. (Castanogli R, *et al*, 2020; Miljkovic D, 2017; Spits, *et al*, 2012)



Gambar 16. Inflamasi tipe 3 (Fokken W, *et al*, 2020)

Endotipe RSK dibedakan berdasarkan pola sel inflamasi, terutama sel T dan ILC, yang mengontrol sitokin dan kemokin dominan

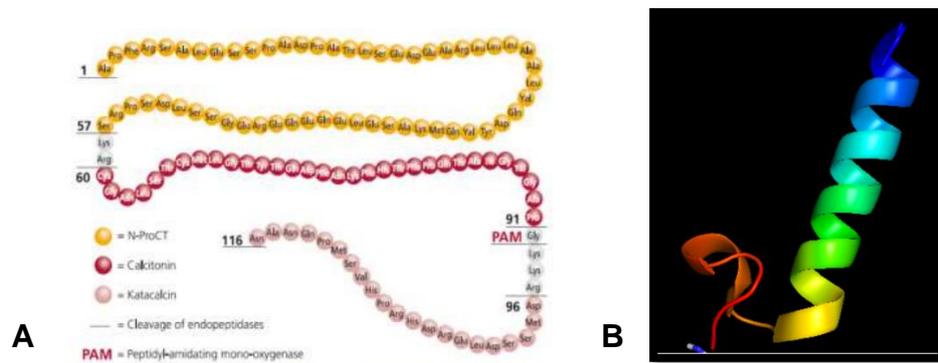
sehingga terakumulasi sel efektor seperti eosinofil dan neutrofil. Polip nasi umumnya dianggap eosinofilik di negara barat, namun kebanyakan polip memiliki jumlah neutrofil dan eosinofil yang bervariasi pada orang dewasa dengan polip bilateral neutrofilik terutama di Asia, tetapi sedikit di Eropa dan Amerika Utara. Berbagai pola inflamasi pada polip nasi di seluruh dunia dan dipengaruhi faktor-faktor seperti kolonisasi bakteri mukosa hidung. Sebagian besar pasien dengan jaringan eosinofilia terkait dengan IL-5. Sel T dan ILC tipe 2 menghasilkan IL-5, sehingga pengobatan anti-IL-5 dapat mengurangi inflamasi terkait eosinofil dan ukuran polip. (Bachert C, 2019)

PROCALCITONIN (PCT)

Procalcitonin adalah polipeptida yang terdiri dari 116 asam amino dengan BM \pm 13 kDa, yang dikode dengan gen Calc-I yang terletak pada kromosom 11 dan diproduksi pada sel C kelenjar tiroid dan merupakan prohormon calcitonin. PCT pertama kali diidentifikasi dari sel *medullary thyroid carcinoma*. Bentuk procalcitonin terdiri dari tiga jenis molekul sebagai suatu prohormon, yaitu kalsitonin (32 asam amino), kalsin (21 asam amino), dan fragmen N-terminal atau aminoprokalsitonin (57 asam amino). Procalcitonin dibentuk oleh prePCT yang terdiri 141 asam amino dengan bobot molekul 16 kDa. PCT mempunyai *half life* 25-30 jam. (Khoshdell *et al*, 2008; Wirawati IA dkk, 2016;Dharaniyadewi dkk,2015;Wahyuddin AM, 2017;Sipayung E, 2015)

Gen Calc-I menghasilkan dua transkripsi yang berbeda oleh *tissue-specific alternative splicing*. Pertama, didapat *exon* 1-4 dari 6 *exon*

merupakan kode prePCT, sebuah rantai *peptide* yang terdiri dari 141 asam amino dimana memiliki sebuah rantai *peptide* yang terdiri dari 25 asam amino signal hidrofobik. Pada sel C kelenjar tiroid, proses proteolitik menghasilkan sebuah fragmen N-terminal (57 AA), *calcitonin* (32 AA), dan katalcalcin (21 AA). Kehadiran sinyal peptide membuat PCT disekresikan secara intak setelah glikosilasi oleh sel lain. Transkrip yang kedua dipotong secara terpilih yang mengandung exon 1,2,3,5,6 dan merupakan kode untuk *Calcitonin Gene-Related Peptide* (CGRP), dimana CGRP dieskpresikan secara luas pada saraf di otak, pembuluh darah, dan saluran cerna. CGRP ini mempunyai peranan dalam immunomodulasi, *neurotransmitter*, dan mengontrol vaskuler. (Sipayung E, 2015)



Gambar 18. Struktur (A) Procalcitonin, (B) 3D Calcitonin

PCT mRNA diekspresi pada sel mononuklear darah perifer manusia, bermacam-macam sitokin proinflamasi dan lipopolisakarida. Sekitar 1/3 dari limfosit dan monosit manusia yang tidak distimulasi mengandung protein PCT dapat didemonstrasikan secara imunologi, keadaan ini dipicu oleh lipopolisakarida bakteri, tetapi monosit pada pasien syok sepsis memperlihatkan nilai basal meningkat dan

peningkatan PCT distimulasi oleh lipopolisakarida. (BaskaraE,2012; Sipayung E, 2015)

Produksi PCT belum diketahui, diduga dibentuk di monosit, sel hati, sel neuroendrokin kelenjar tiroid, paru dan pankreas. Procalcitonin dihasilkan sebagai respon terhadap endotoksin atau mediator yang dilepaskan akibat infeksi bakteri dan berkorelasi kuat dengan luas dan derajat keparahan infeksi bakteri. Konsentrasinya meningkat 3-4 jam setelah mendapat paparan endotoksin, kadar tertinggi dalam 6 jam dan tetap meningkat selama lebih 24 jam. (Dharaniyadewi dkk, 2015)

Konsentrasi PCT berhubungan dengan ringan beratnya infeksi, tetapi tidak dipengaruhi tipe bakteri. Kadar PCT tertinggi dijumpai pada pasien infeksi jamur, khususnya infeksi *Aspergillus*. Pada infeksi jamur lokal seperti kandidiasis mukosa mulut, kadar PCT berada dalam batas normal, namun proses infeksi bakteri terjadi peningkatan kadar PCT oleh karena pelepasan lipopolisakarida. (Baskara E, 2012)

Produksi plasma PCT dapat diinduksi dari manusia sehat dengan injeksi lipopolisakarida dalam jumlah yang rendah. Peninggian konsentrasi PCT, pertama kali terdeteksi 2 jam sesudah injeksi endotoksin dan dalam waktu 6 hingga 8 jam kadar PCT akan meningkat dan mencapai *plateu* dalam waktu ± 12 jam. Setelah 2-3 hari, kadar PCT kembali normal. Induksi yang spesifik dan cepat oleh stimulus yang adekuat akan menimbulkan produksi yang tinggi dari PCT pada pasien dengan infeksi bakteri berat atau sepsis. Keadaan ini memperlihatkan patofisiologi PCT pada respon imun akut. Sedangkan pada orang sehat

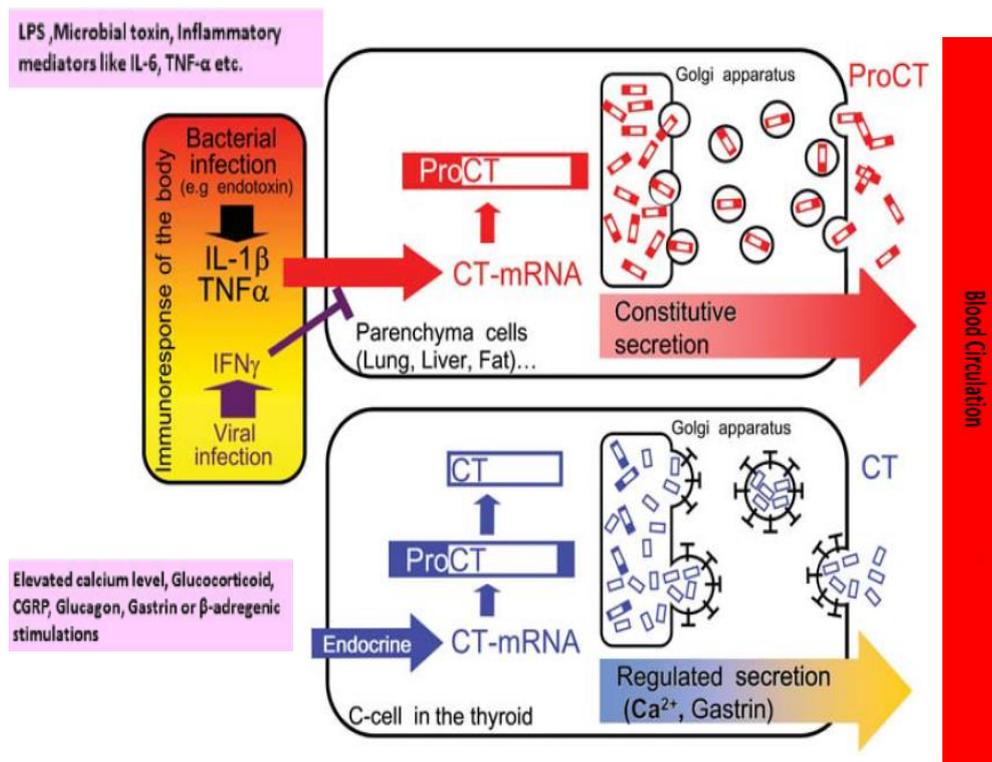
PCT diubah dan tidak ada sisa yang bebas ke aliran darah sehingga kadar PCT tidak terdeteksi (<0,1 ng/ml). Tetapi selama infeksi berat yang bermanifestasi sistemik, kadar PCT dapat meningkat hingga melebihi 0,1 ng/ml. Berbeda dengan waktu paruh *calcitonin* hanya 10 menit, PCT memiliki waktu paruh yang panjang yaitu 25-30 jam. (Baskara E, 2012)

Pada literatur lain, sintesis PCT dapat dideteksi dalam serum darah dalam waktu 4 jam. Kadar procalcitonin mencapai puncaknya dalam waktu 12 sampai 48 jam dan menurun 48 sampai 72 jam. Pada neonatus, kadar procalcitonin akan meningkat secara fisiologis dan turun beberapa hari pertama setelah lahir jika tidak ditemukan infeksi. (Khoshdell *et al.*, 2008; Crain *et al.*, 2004; Meissner, 2000)

Peningkatan PCT cukup besar pada reaksi peradangan sistemik yang disebabkan endotoksin bakteri, *exotoxin*, *toxic shock syndrome*, komplikasi infeksi pasca operasi, dan beberapa jenis sitokin. Beberapa penyakit di luar infeksi bakteri dapat meningkatkan PCT seperti malaria, penyakit jamur (*fungemia*), dan penyakit autoimun. Peningkatan PCT secara langsung berkaitan dengan keparahan penyakit dan mortalitas. (Iskandar HR dkk, 2010; Wirawati IA dkk, 2016; Dharaniyadewi dkk, 2015; Wahyuddin AM, 2017)

Turhal (2019) menjelaskan terdapat peningkatan kadar PCT pada rinosinusitis kronis yang persisten dan rekuren. Eksotoksin *Staphylococcus* pada RSK berpotensi mengaktifkan superantigen dan menstimulasi respon inflamasi *massive*, sehingga kadar procalcitonin

meningkat. *Staphylococcus aureus* memicu inflamasi tipe 2 pada RSK dengan polip untuk produksi IgE, *upregulation* sitokin dan mediator seperti IL-5, *eosinophil cationic protein* (ECP) dan *eotaxin*, yang memicu respon eosinofil dan procalcitonin. (Turhal *et al.*,2019; Chalermwatanchai T *et al.*,2015; Dewi AR, Sutanegara SW, Saputra KA,2019)



Gambar 19. Skema Procalcitonin pada kondisi normal dan inflamasi (Crain, *et al.*, 2008; Vijayan A, 2017)

Penelitian Uzzan *et al.* (2006) menunjukkan sekresi PCT sistemik merupakan komponen dari respon infeksi bakteri sistemik. Simon *et al* (2004) mendapatkan PCT memiliki sensitivitas 92% dan spesifitas 73%, sedangkan CRP memiliki sensitivitas 86% dan spesifitas 70%. Sehingga diperlukan pemeriksaan PCT saat adanya suspek infeksi

bakteri. (Arumaningsih F, 2018; Fenty *et al*, 2014; Wardhani AK *et al*, 2020; Simon *et al*, 2004)

Pada inflamasi yang disebabkan infeksi bakteri, dimana makrofag akan mensintesis sitokin proinflamasi *tumor necrosis factor* (TNF- α) sebagai respon adanya infeksi. TNF- α memiliki peran dalam patogenesis polip nasi dan menstimulasi produksi PCT. Bakteri dan mediator inflamasi akan mengaktifkan produksi PCT pada jaringan parenkim. (Bilici *et al*, 2019)

Procalcitonin jarang meningkat pada infeksi yang disebabkan virus. Hal ini diperkirakan akibat stimulasi makrofag untuk mensintesis *interferon gamma* yang mencegah sintesis TNF- α . (Dellinger *et al.*, 2013; Assicot *et al.*, 1993; Guntur, 2009)

PCT dapat digunakan sebagai alat diagnostik pada sepsis bakterial karena kadarnya meningkat pada awal infeksi. Berbagai studi mempelajari kemampuan diagnostik PCT pada pasien kritis dan untuk membedakan *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) dengan sepsis bakterial. Peningkatan kadar PCT akibat infeksi terjadi lebih cepat daripada *C-reactive protein* (CRP) dan turun lebih cepat saat infeksi terkontrol. Sehingga PCT merupakan suatu penanda yang baik untuk diagnosis dini dan pengawasan infeksi. (Dharaniyadewi dkk, 2015)

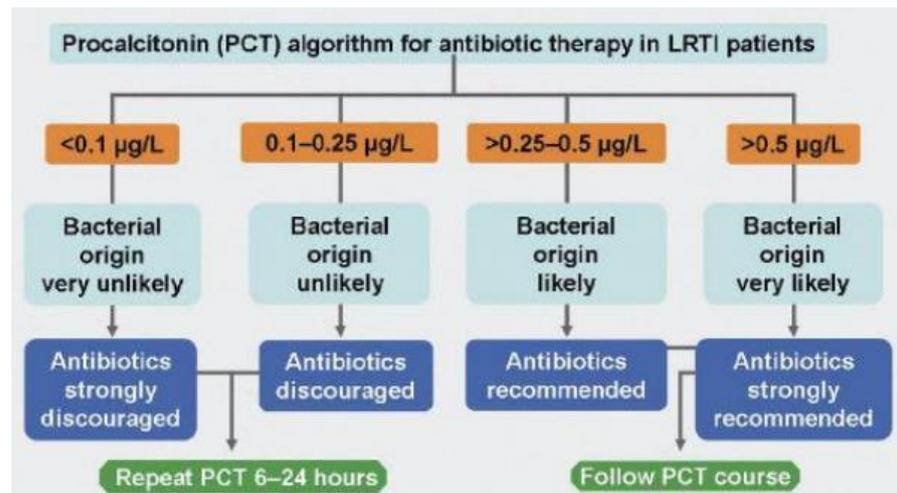
PCT digunakan menyingkirkan adanya infeksi bakteri sistemik. Hasil negatif palsu dapat ditemukan jika pemeriksaan dilakukan pada awal perjalanan infeksi. Karena itu, pemeriksaan harus diulang 6-12

jam kemudian. Jika semua hasil kultur mikrobiologis negatif dan sumber infeksi tidak dapat dijelaskan dalam 24 jam dengan kadar PCT tetap rendah maka pemberian antibiotik dapat dihentikan dan dipikirkan diagnosis lainnya. (Dharaniyadewi dkk, 2015)

Penggunaan procalcitonin sebagai petunjuk penggunaan antibiotik sangat menarik karena terjadinya peningkatan resistensi antibiotik. Pemeriksaan PCT harian atau serial menjadi salah satu petunjuknya. Antibiotik dihentikan jika kadar PCT telah turun sampai nilai tertentu. Penggunaan PCT untuk menghindari penggunaan antibiotik yang tidak diperlukan. Namun, pemeriksaan PCT tetap harus diinterpretasikan sesuai dengan temuan klinis, dan parameter laboratorium lainnya. (Dharaniyadewi dkk, 2015)

PCT mempunyai sensitivitas dan spesifisitas yang lebih baik dibanding pemeriksaan CRP, jumlah leukosit, dan ANC (*absolute neutrophil count*) dalam memprediksi infeksi bakteri yang berat. Crain, *et al* merekomendasikan panduan pemberian antibiotik pada pasien dengan gejala sepsis berdasarkan kadar PCT sebagai berikut, yaitu < 0,1 ng/mL antibiotik sangat tidak dianjurkan, < 0,25 ng/mL antibiotik tidak dianjurkan, > 0,25 ng/mL antibiotik dianjurkan dan > 0,5 ng/mL antibiotik sangat dianjurkan. Peningkatan PCT akibat infeksi terjadi lebih cepat daripada CRP dan turun lebih cepat ketika infeksi terkontrol. Hal ini membuat PCT merupakan suatu penanda yang baik untuk diagnosis dini dan pengawasan infeksi. (Cahayasari dkk, 2012)

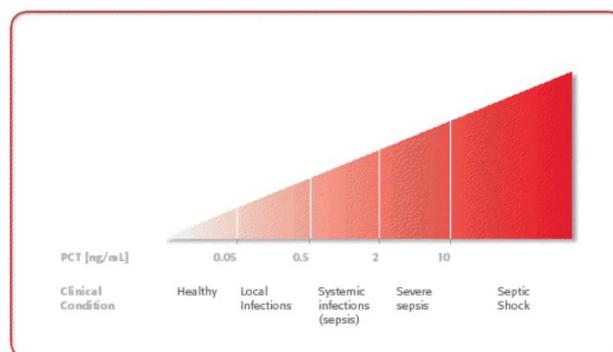
Studi ProHOSP kadar PCT dapat digunakan sebagai indikator menentukan pemberian antibiotik dalam kasus infeksi. Pembagian kategori yang digunakan adalah normal (PCT <0,1 ng/ml), infeksi bukan bakteri (PCT 0,1-0,25 ng/ml) dan infeksi disebabkan bakteri (PCT >0,25 ng/ml). (Soreng & Levy, 2011)



Gambar 20. Studi ProHOSP (Soreng & Levy, 2011)

Cut-off procalcitonin adalah indikator dalam menentukan apakah seseorang dalam risiko rendah maupun tinggi mengalami sepsis. *Cut-off* procalcitonin juga digunakan sebagai indikator pemberian antibiotik. Pada keadaan normal kadar PCT dalam darah <0,1 ng/mL. (Wahyuddin AM, 2017)

A Novel Biomarker of Sepsis Risk and Severity



Gambar 21. *Cut off point* procalcitonin orang sehat sampai sepsis (Ahmadinejad *et al.*, 2009)

Beberapa penelitian mengatakan level procalcitonin pada sepsis antara 0.5-3.5 ng/ml, *severe sepsis* 6.2-9.1 ng/ml dan *septic shock* 12.8-38.5 ng/ml. (Ahmadinejad *et al.*, 2009)

Indikasi pemeriksaan Procalcitonin, yaitu:(Wirawati IA dkk, 2016)

- a. Diagnosis sepsis, sepsis berat dan septik syok
- b. Differential diagnosis antara infeksi bakteri dan sepsis
- c. Evaluasi beratnya infeksi bakteri
- d. Monitoring perjalanan penyakit dengan sepsis
- e. Evaluasi pemberian antibiotik

EOSINOFIL

Hematopoiesis menjadi dasar pembentukan sel-sel darah dalam tubuh manusia. Suatu sel *stem multipotential hematopoietic* akan berdiferensiasi menjadi dua jenis sel yaitu *common myeloid progenitor* dan *common lymphoid progenitor*. (Sipayung E, 2015)

Common myeloid progenitor selanjutnya berdiferensiasi dan proliferasi menjadi tiga (3) seri yaitu seri megakariosit, seri eritrosit, seri mieloblast. Dikenal dengan sebutan faktor pertumbuhan hemopoietik (FPH) yaitu faktor yang dapat merangsang stimulasi, proliferasi, diferensiasi dan aktivasi fungsional dari sel-sel bakal darah. FPH yang merangsang pembentukan mieloblast disebut *granulocyte monocyte colony stimulating factor* (GM-CSF), selanjutnya IL-3 dan IL-5 serta GM-CSF menstimulasi pembentukan eosinofil. Sel induk pluripoten yang berdiferensiasi di sum-sum tulang menjadi eosinofil kemudian bermigrasi ke dalam sirkulasi. (Sipayung E, 2015)

Pada janin berusia 18-30 minggu, jumlah granulosit sebesar 10% dari leukosit total, dengan 10-20% dari seluruh granulosit terdiri atas eosinofil. Setelah lahir jumlah eosinofil meningkat dan mencapai puncaknya pada minggu ketiga hingga keempat *post natal*. Eosinofil normal berkisar 1-4% dari leukosit total. (Sipayung E, 2015)

Eosinofil umumnya memiliki inti dengan dua lobus (*bilobed*). Sesuai namanya sel eosinofil berwarna eosin (pink), hal ini disebabkan oleh sitoplasma yang diisi sekitar 200 butiran (granul) berwarna merah muda. Eosinofil memiliki sejumlah zat kimia seperti histamin, *eosinofil peroksidase*, *ribonuklease*, *deoksiribonuklease*, *lipase*, *plasminogen* dan beberapa asam amino. Zat-zat ini bersifat toksin terhadap parasit dan jaringan tubuh yang akan dikeluarkan ketika eosinofil teraktivasi. (Jungueira C *et al*,1997)

Eosinofil mengalami diapedesis sebagai respon terhadap faktor kemoatraktan yang diproduksi 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 menyebabkan penebalan mukosa akibat pelepasan berbagai mediator proinflamasi dari eosinofil yang teraktivasi. Penebalan mukosa sinus dapat dilihat dengan CT scan sinus paranasal. (Kresno, 2005; Jungueira C *et al*, 1997)

Eosinofil efektif menyingkirkan antigen yang merangsang pembentukan IgE. Sel ini mempunyai reseptor untuk IgE dan melekat

erat pada partikel yang dilapisi IgE. Eosinofil terdapat dalam jumlah banyak pada reaksi alergi, dalam konteks ini eosinofil turut bertanggung jawab atas kerusakan jaringan dan inflamasi. (Jungueira C *et al*,1997)

Eosinofil yang dimediasi oleh IgE secara potensial mengekspresikan tiga jenis reseptor IgE, yakni reseptor IgE afinitas rendah, molekul *lectin type binding* IgE, dan reseptor IgE afinitas tinggi (FcεRI). Bila terjadi inhalasi alergen, antibodi IgE yang bersirkulasi akan menghasilkan ikatan silang dengan reseptor IgE FcεRI yang berada pada sel mast. Hal ini menyebabkan degranulasi sel mast dan pelepasan histamin sehingga menimbulkan gejala berupa bersin. Di sisi lain, pada RSK fase awal dari reaksi cepat di atas tidak terjadi karena infiltrasi eosinofil pada RSK tidak bergantung pada IgE, sehingga gejala bersin sebagai salah satu dari gejala pelepasan histamin tidak menjadi karakteristik penyakit RSK. (Dewi AR dkk, 2019)

Beberapa literatur menjelaskan bahwa ada keterkaitan antara eosinofilia perifer dan persentase infiltrasi eosinofil yang tinggi di sinus paranasal. Bahkan ada hubungan antara peningkatan hitung eosinofil di sirkulasi dengan derajat keparahan sinus paranasal berdasarkan CT scan. Selain itu eosinofil pada darah sangat berhubungan dengan infiltrasi eosinofil pada nasal polip, persentase darah eosinofil dapat dijadikan petunjuk adanya inflamasi eosinofilik pada pasien rinosinusitis kronis dengan polip. (Ferguson, 2000; Takeda, 2010)

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa keberadaan eosinofil dan mediator lainnya berhubungan dengan polip nasal. Inflamasi

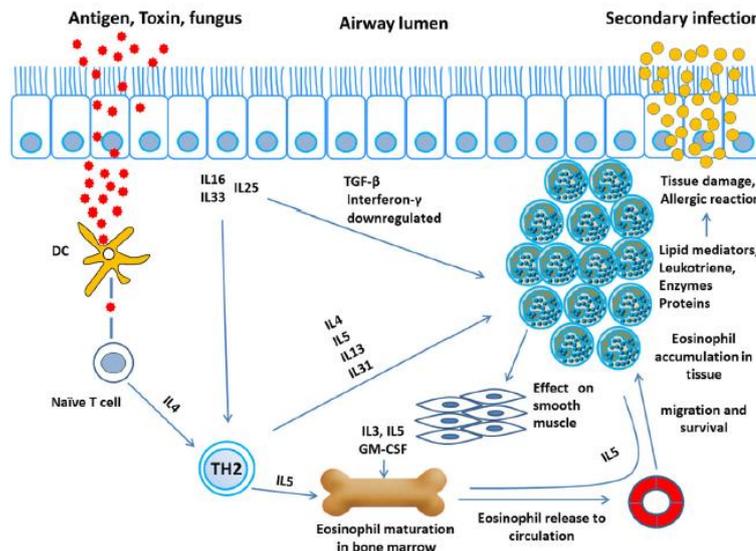
mukosa pada kondisi ini bertanggung jawab atas kondisi yang berkontribusi menyebabkan kongesti, seperti dilatasi vena, peningkatan sekret hidung, dan edema jaringan. Pola inflamasi yang didominasi tipe 2 pada kelompok *eCRSwNP* memiliki karakteristik berupa produksi IgE, infiltrasi eosinofil dan *upregulation* dari sitokin dan mediator, seperti IL-5, ECP dan *eotaxin*, yang memicu respon eosinofil. Hal ini menyebabkan persentase keluhan obstruksi nasi bernilai lebih tinggi pada kelompok *eCRSwNP* dibandingkan dengan pada kelompok *non-eCRSwNP*. (Dewi AR dkk, 2019)

Pemeriksaan jumlah eosinofil mukosa hidung merupakan pemeriksaan penunjang yang cukup spesifik, dapat dikerjakan di sarana kesehatan dan menggunakan pewarnaan sederhana. Berbagai cara pengambilan sekret mukosa hidung yaitu isap mikro, biopsi, dan kerokan. Berbagai macam teknik pengecatan seperti *Hansel* khusus untuk menilai eosinofil, *Wright-Giemsa* untuk eosinofil-neutrofil-basofil, *Wright* untuk basofil dan *toluidine blue* untuk basofil. (Meltzer, Orgel, Jalowayski, 1993; Crobach M, Hermans J, Kaptein A, 2009)

Adanya eosinofil pada sekret hidung menandakan suatu rinitis alergi karena sel-sel inflamasi yang terakumulasi pada organ sasaran seperti pasca uji provokasi hidung. Dari segi jumlah, eosinofil paling konsisten menunjukkan hubungan tingkat beratnya gejala rinitis alergi. (Juliusson *et al*, 1992)

Sumarman (1996) pada mukosa hidung hanya jumlah eosinofil aktif yang menunjukkan korelasi dengan tingkat beratnya gejala pasca

paparan alergen. Peningkatan jumlah eosinofil dan sel mastosit ditemukan pada penderita riinitis alergi yang diperiksa melalui apusan mukosa hidung.



Gambar 22. Keterlibatan sitokin dalam produksi & survivabilitas eosinofil (Shah SA *et al*, 2016)

NEUTROFIL

Sel-sel ini merupakan 60-70% dari leukosit yang bersirkulasi. Garis tengahnya 12-15 μm , 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. 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. (Cohen S, Burns RC, 2002)

Fungsi neutrofil yang utama adalah memberikan respon imun *non* spesifik dengan melakukan fagositosis yang membunuh mikroorganisme yang masuk. Fungsi ini ditingkatkan oleh komplemen

atau antibodi untuk mengikat komplemen dan antibodi neutrofil mempunyai reseptor untuk Fc-IgG maupun reseptor untuk C3b dan C3d. (Cohen S, Burns RC, 2002)

Neutrofil mempunyai granula yang berisi enzim perusak dan berbagai protein yang dapat merusak mikroorganisme juga dapat menyulut reaksi inflamasi bila dilepaskan. Pada pengecatan dengan hematoxylin dan eosin baik secara histologi atau sitologi neutrofil berwarna merah muda dan eosinofil berwarna merah terang. (Cohen S, Burns RC, 2002)

E. *Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)*

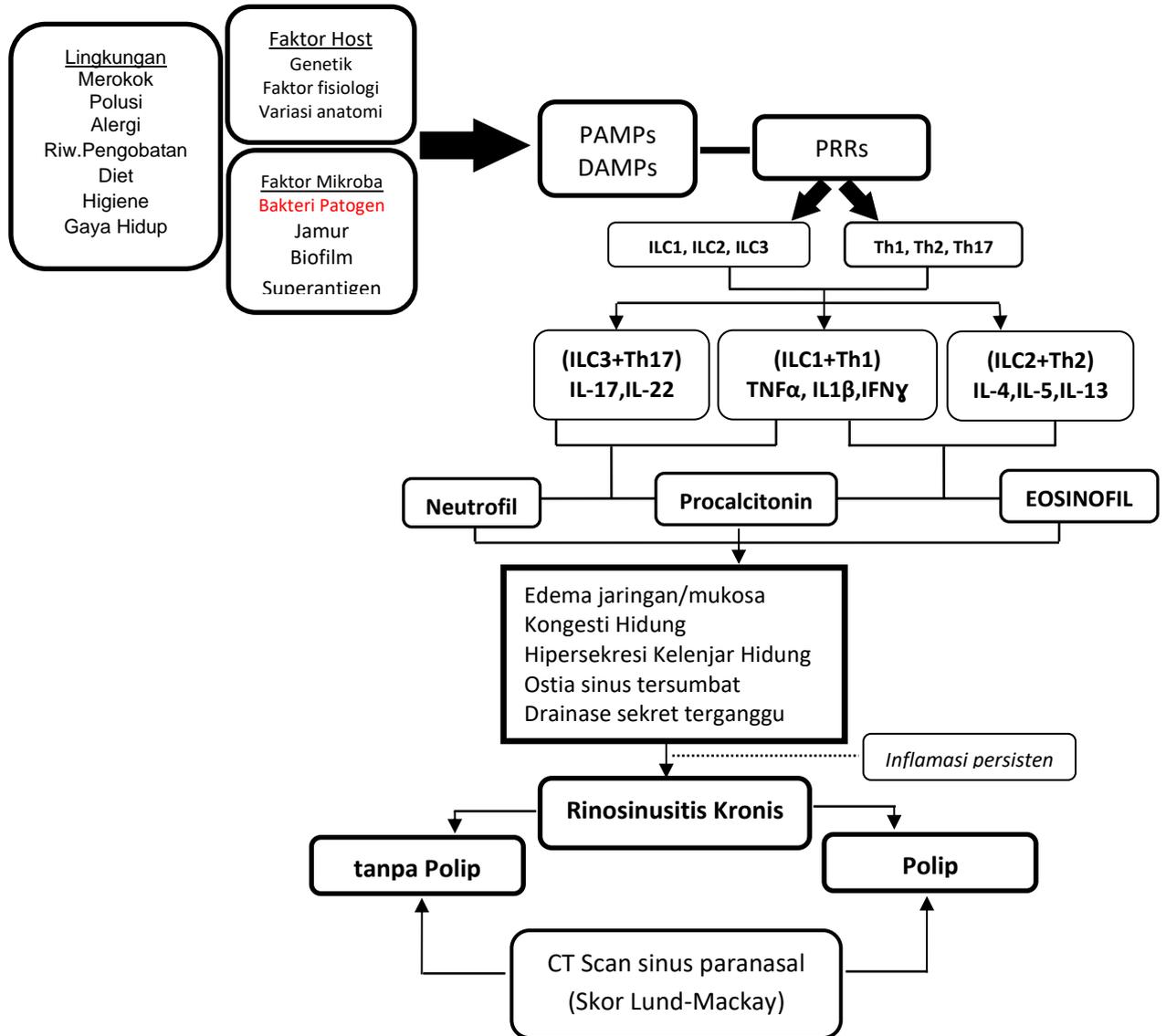
ELISA merupakan uji serologis yang umum digunakan di laboratorium imunologi. Uji ini memiliki berbagai macam keunggulan seperti teknik pengerjaan yang relative sederhana, dan memiliki sensitivitas yang cukup tinggi. Teknik *ELISA* merupakan teknik kualitatif dan kuantitatif, dapat digunakan untuk mendeteksi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

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

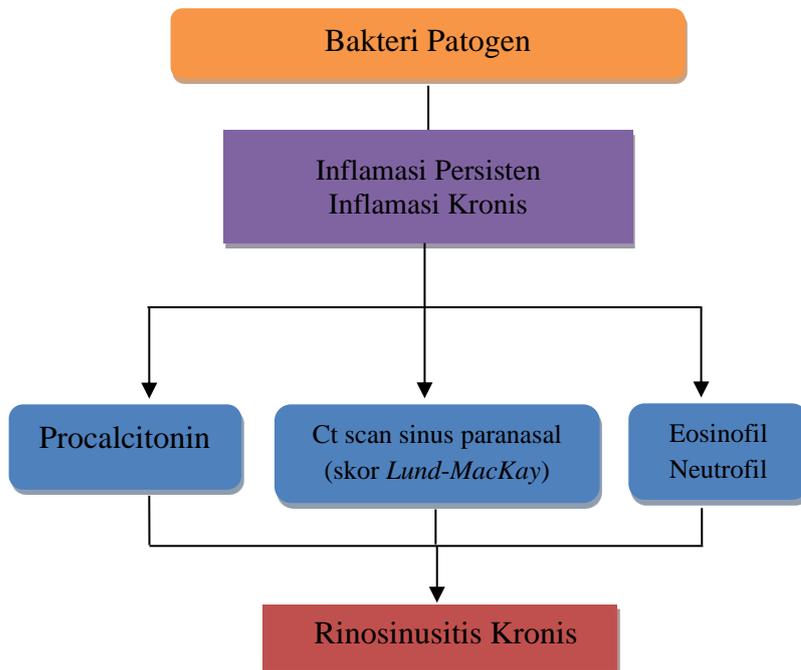
Kekurangan *ELISA* adalah metode imobilisasi antigen non-spesifik, ketika serum digunakan sebagai sumber antigen tes, semua

protein dalam sampel bisa tetap berpegang pada plat mikro dengan baik, konsentrasi begitu kecil dalam serum harus bersaing dengan protein serum lainnya ketika mengikat ke permukaan. *Sandwich* atau *ELISA* memberikan solusi untuk masalah ini, dengan menggunakan “menangkap” antibodi spesifik untuk antigen tes yang ditarik keluar dari campuran molekul serum tersebut. (Kresno SB, 2010)

F. Kerangka Teori



G. Kerangka Konsep



Keterangan :

 : Variabel Luar

 : Variabel Antara

 : Variabel Bebas

 : Variabel Terikat