

KARYA AKHIR

**HUBUNGAN KADAR *HEAT SHOCK PROTEIN* (HSP) 70 DAN INTERLEUKIN 6
TERHADAP RINOSINUSITIS KRONIK PRIMER *DIFFUSE* BERDASARKAN
GAMBARAN KLINIS DAN SKOR *LUND MACKAY***

***(RELATIONSHIP OF HEAT SHOCK PROTEIN (HSP) 70 LEVEL AND
INTERLEUKIN 6 TO DIFFUSE PRIMARY CHRONIC RHINOSINUSITIS BASED
ON CLINICAL FEATURE AND LUND MACKAY SCORE)***



Oleh:

dr. Ratih Finisanti

PEMBIMBING:

Prof. Dr. dr. Abdul Qadar Punagi, Sp.THT.KL, Subsp.Rino.(K), FICS

Dr. dr. Muh. Fadjar Perkasa, Sp.THT.KL, Subsp.Rino.(K)

dr. Firdaus Hamid, Ph.D, Sp.MK

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS – 1 (Sp-1)

DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN THT-KL

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

**HUBUNGAN KADAR *HEAT SHOCK PROTEIN* (HSP) 70 DAN INTERLEUKIN 6
TERHADAP RINOSINUSITIS KRONIK PRIMER *DIFFUSE* BERDASARKAN
GAMBARAN KLINIS DAN SKOR *LUND MACKAY***

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

RATIH FINISANTI

Kepada

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

2022

LEMBAR PENGESAHAN KARYA AKHIR

**HUBUNGAN KADAR *HEAT SHOCK PROTEIN* (HSP) 70 DAN INTERLEUKIN 6
TERHADAP RHINOSINUSITIS KRONIK PRIMER DIFFUSE BERDASARKAN
GAMBARAN KLINIS DAN SKOR LUND MACKAY**

Disusun dan diajukan oleh

RATIH FINISANTI

Nomor Pokok C035181003

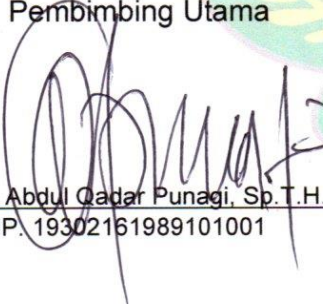
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 15 November 2022

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping


Prof. Dr. dr. Abdul Qadar Punagi, Sp.T.H.T.B.K.L(K),FICS Dr. dr. Muh. Fadjar Perkasa, Sp.T.H.T.B.K.L(K)
NIP. 19302161989101001 NIP. 197103032005021005

Ketua Program Studi

Dekan Fakultas Kedokteran UNHAS


Dr. dr. Muh. Fadjar Perkasa, Sp.T.H.T.B.K.L(K) Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes.Sp.PD(KGH), Sp.GK
NIP. 197103032005021005 NIP. 196805301996032001



PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : RATIH FINISANTI
NIM : C035181003
Program Studi : Ilmu Kesehatan THT-BKL

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul “ **HUBUNGAN KADAR *HEAT SHOCK PROTEIN (HSP) 70* DAN *INTERLEUKIN 6* TERHADAP *RINOSINUSITIS KRONIK PRIMER *DIFFUSE* BERDASARKAN GAMBARAN KLINIS DAN SKOR *LUND MACKAY**” 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, November 2022

Yang menyatakan,



RATIH FINISANTI

PRAKATA

Assalamu alaikum warahmatullahi wabarakatuh.

Alhamdulillah, puji serta syukur saya panjatkan kepada Tuhan Semesta Alam Allah SWT atas karunia, rahmat, magfirah, dan berkat-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.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa karya akhir ini tidak akan terselesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, Penulis menyampaikan terima kasih yang setulus dan sedalam-dalamnya kepada pembimbing saya Prof.Dr.dr.Abdul Qadar Punagi, Sp.T.H.T.B.K.L.(K),FICS sebagai dosen pembimbing materi dan penelitian, yang dengan penuh perhatian, pengertian, kesabaran, dan senantiasa memberikan dorongan, motivasi, nasihat, dan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.

Ucapan terima kasih yang tulus penulis sampaikan kepada Dr. dr. Muh. Fadjar Perkasa,Sp.T.H.T.B.K.L.(K), untuk senantiasa membimbing, memberikan masukan di tengah-tengah kesibukan beliau masih selalu meluangkan waktu dan

koreksi dalam membantu penulis menyelesaikan penulisan karya akhir ini. Penulis juga menyampaikan terima kasih kepada dr.Firdaus Hamid, Ph.D,Sp.MK sebagai Dosen pembimbing statistik atas bimbingannya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir ini.

Penulis juga menyampaikan terima kasih kepada para penguji, Prof. dr. Abdul Kadir, Sp.T.H.T.B.K.L.(K), Dr. dr. Nani Iriani Djufri, Sp.T.H.T.B.K.L(K),FICS , Dr. dr. Nova Pieter, Sp.T.H.T.B.K.L.(K),FICS dan Dr. dr. Masyita Gaffar, Sp.T.H.T.B.K.L(K) yang telah memberikan masukan dan perbaikan untuk kesempurnaan karya akhir Saya.

Terima kasih yang tulus saya sampaikan kepada staf pengajar Departemen Ilmu Kesehatan THT-BKL : Prof. Dr. dr. Eka Savitri, Sp.T.H.T.B.K.L(K), Prof. Dr. dr. Sutji Pratiwi Rahardjo, Sp.T.H.T.B.K.L(K), Dr. dr. Riskiana Djamin, Sp.T.H.T.B.K.L(K), Dr. dr. Amsyar Akil, Sp.T.H.T.B.K.L(K), dr. Aminuddin Azis,Sp.T.H.T.B.K.L(K), M.Kes, Dr. dr. Azmi Mir'ah Zakiah, Sp.T.H.T.B.K.L(K) ,Dr.dr.Syahrijuita,Sp.T.H.T.B.K.L(K), dr. Andi Baso Sulaiman, Sp.T.H.T.B.K.L(K) , dr. Mahdi Umar, Sp.T.H.T.B.K.L(K), dr. Trining Dyah, Sp.T.H.T.B.K.L(K), dr. Rafidawaty Alwi, Sp.T.H.T.B.K.L(K), dr. Sri Wartati, Sp.T.H.T.B.K.L(K), dr. Amira Trini Raihanah, Sp.T.H.T.B.K.L(K), dr. Yarni Alimah, Sp.T.H.T.B.K.L(K), dr.Khaeruddin H.A, Sp.T.H.T.B.K.L(K) atas segala bimbingan dan dukungan yang diberikan selama menjalani Pendidikan sampai pada penelitian dan penulisan karya akhir ini.

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

1. Rektor Universitas Hasanuddin dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima Saya sebagai peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
2. Direktur Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) dr. Wahidin Sudirohusodan direktur rumah sakit jejaring yang telah memberikan kesempatan untuk menimba ilmu dan mendapatkan pengalaman selama Penulis menjalani proses Pendidikan.
3. Staf Administrasi Departemen Ilmu Kesehatan T.H.T.B.K.L : Hayati Pide, ST, Nurlaela, S.Hut, dan Vindi Juniar G, S.Sos atas bantuan yang telah diberikan, kepada seluruh karyawan dan perawat unit rawat jalan maupun unit rawat inap THT atas bantuan dan kerja samanya yang diberikan selama Penulis menjalani proses Pendidikan.
4. Kepada Orang tua saya tercinta, alm. Muh.Aki dan alm. Supraptini, dan Siti rohani, terima kasih atas doa, kasih sayang dan nasihatnya yang tanpa hentinya yang sangat berarti selama Penulis menjalani Pendidikan, dan kepada saudara/i saya Heru hermawan, Heni Rahmawati, dan Kiki Herlina, Karmila, atas perhatian motivasinya kepada Penulis.
5. Kepada Suami saya tercinta Muhammad Abdu dan kedua anak saya tersayang Caiira Khenalula Abdu dan Dutra Renzorelio Abdu, dari hati yang paling dalam Penulis ucapkan terima kasih atas kasih sayang, pengertiannya, kesabaran, dan pengorbanan waktu, tenaga, dan *financial*, dan selalu setia mendampingi Penulis di setiap jenjang Pendidikan.

6. Teman seperjuangan Juli 2018 terkeren dr. Yanneca Bamba Pirade, dr. Adi Matra Prawira, dr. Rizke Ayu Pujiati, untuk suka, duka, canda, dan tawanya selama menjalani proses Pendidikan dan menyelesaikan tugas akhir ini.
7. Teman-teman residen THTKL FK Unhas (Oemar,dkk, dinna,dkk,Habibi, dkk, Fachri, dkk, Akhir, dkk, Ihsan, dkk, Andika, dkk, dan Nia, dkk) Teman-teman AHHA (Herbert, Rezka, Ria, Selvi, Dewi, Sukma, Emil) yang selalu setia mendoakan dan mendukung selama pendidikan.
8. Kepada semua pihak yang tidak sempat saya sebutkan satu persatu dan telah membantu saya selama menjalani Pendidikan hingga selesainya karya akhir ini.

Penulis menyadari bahwa karya akhir ini masih jauh dari kata sempurna dan masih banyak keterbatasannya, olehnya saran dan kritik untuk kesempurnaan karya akhir ini Penulis terima dengan hati terbuka dan kerendahan hati. Semoga Allah SWT yang maha baik melimpahkan rahmat dan hidayat-Nya kepada kita semua. Aamiin Allahumma Aamiin.

Makassar, November 2022

dr. Ratih Finisanti

ABSTRAK

RATIH FINISANTI. *Hubungan Kadar Heat Shock Protein (HSP) 70 dan Interleukin 6 terhadap Rinosinusitis Kronik Primer Diffuse Berdasarkan Gambaran Klinis dan Skor Lund Mackay* (dibimbing oleh Abdul Qadar Punagi, Muhammad Fajar Perkasa, dan Firdaus Hamid).

Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan kadar *heat shock protein* (HSP) 70 dan interleukin 6 (IL-6) terhadap rinosinusitis kronik primer *diffuse* berdasarkan gambaran klinis dan skor Lund Mackay. Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain penelitian potong lintang. Cuci hidung pasien RSK diambil dari 44 pasien RSK primer difus yang belum pernah menjalani operasi FESS, yaitu 21 pasien RSK primer difus eosinofilik dan 23 pasien RSK primer difus noneosinofilik. Kadar HSP 70 dan IL-6 pada cuci hidung tersebut diukur dengan metode ELISA. Rekaman CT-scan sinus paranasal ditinjau berdasarkan skor Lund Mackay. Data diolah menggunakan SPSS versi 25. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan kadar HSP 70 pada pasien rinosinusitis kronis primer difus eosinofilik dan noneosinofilik. Terdapat peningkatan skor Lund Mackay pada pasien rinosinusitis kronis eosinofilik yang lebih tinggi dibandingkan pada pasien rinosinusitis noneosinofilik. Pada penelitian ini, hasil pemeriksaan IL-6 pada pasien rinosinusitis kronis noneosinofilik ditemukan lebih tinggi dibandingkan pada pasien dengan rinosinusitis kronis eosinofilik. Kadar HSP 70 berkorelasi negatif dengan IL-6 pada pasien dengan rinosinusitis kronis primer difus.

Kata kunci: rinosinusitis kronis, heat shock protein 70, Interleukin 6, skor Lund Mackay



ABSTRACT

RATIH FINISANTI. *Correlation Between Heat Shock Protein (hsp) 70 Level and Interleukin 6 to Diffuse Primary Chronic Rhinosinusitis Based on Clinical Feature and Lund Mackay Score* (supervised by Abdul Qadar Punagi, Muhammad Fadjar Perkasa, dan Firdaus Hamid)

This study aims to determine the correlation between level of heat shock protein (hsp) 70 and interleukin 6 on diffuse primary chronic rhinosinusitis based on clinical features and Lund Mackay score. This research was an analytic observational study with a cross sectional research design. Nasal washing of CRS patients was taken from 44 patients with primary diffuse CRS who had never undergone FESS surgery, i. e. 21 patients with diffuse eosinophilic primary CRS and 23 patients with primary non-eosinophilic diffuse CRS. HSP 70 and IL-6 levels in the nasal wash were measured by the ELISA method. Paranasal sinus CT scan records were reviewed based on the Lund-Mackay score. The data were processed using SPSS version 25. It is found that there is no difference in HSP 70 level in eosinophilic and non-eosinophilic diffuse primary chronic rhinosinusitis patients. There is an increase in the Lund-Mackay score in patients with chronic eosinophilic rhinosinusitis which is higher than in patients with non- eosinophilic rhinosinusitis. In this study, the results show that IL-6 examination in non-eosinophilic chronic rhinosinusitis patients is higher than the one in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis. HSP 70 level is negatively correlated with IL-6 in patients with diffuse primary chronic rhinosinusitis.

Keywords: chronic rhinosinusitis, heat shock protein 70, Interleukin 6, Lund Mackay score



DAFTAR ISI

HALAMAN

Halaman Judul.....	ii
Halaman pengesahan.....	iii
Pernyataan Keaslian	iv
Prakata.....	v
Daftar Isi.....	xi
Daftar Gambar.....	xiii
Daftar Singkatan.....	xiv
Daftar Tabel.....	xvi
<i>PENDAHULUAN</i>	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah	6
1.3. Tujuan Penelitian.....	6
1.4. Hipotesa Penelitian	7
1.5. Manfaat penulisan	7
<i>TINJAUAN PUSTAKA</i>	8
2.1. Anatomi Hidung	9
2.2. Rhinosinusitis Kronik.....	13
2.3. Heat stroke protein (HSP) – 70	42
2.4. Korelasi antara HSP-70 dan Interleukin 6.....	44
2.5. Hubungan Rinosinusitis Kronik dengan HSP-70	45
2.6. Kerangka teori.....	48
2.7.. Kerangka Konsep	49
<i>METODE PENELITIAN</i>	50
3.1. Rancangan penelitian.....	50
3.2. Waktu dan lokasi penelitian	50
3.3. Partisipan penelitian	50
3.4. Perkiraan besar sample	51
3.5. Kriteria Subjek Penelitian	52

3.6. Izin Penelitian dan Ethical Clearance.....	53
3.7. Alat dan Bahan penelitian	53
3.8. Variabel penelitian.....	53
3.9. Definisi operasional.....	54
3.10. Cara kerja	57
3.11. Teknik pengolahan dan analisis data	61
3.12. Alur penelitian	63
HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	64
KESIMPULAN DAN SARAN.....	80
DAFTAR PUSTAKA	81
LAMPIRAN.....	86

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Anatomi Kavum Nasi.....	8
Gambar 2. Anatomi Septum Nasi	11
Gambar 3. Vaskularisasi hidung	12
Gambar 4. Hubungan sinus paranasal dan Kompleks Ostiomeatal...	14
Gambar 5. Etiologi dan pathogenesis rhinosinusitis kronik.....	16
Gambar 6. Siklus patologis rinosinusitis kronik	17
Gambar 7. Respon Imun Fisiologis	18
Gambar 8. Respon Imun Tipe 1 Pada Rinosinusitis Kronis	19
Gambar 9. Respon Imun Tipe 2 Pada Rinosinusitis Kronis	20
Gambar 10. Respon Imun Tipe 3 Pada Rinosinusitis Kronis	20
Gambar 11. Inflamasi negatif tipe-2 dan non tipe 2	23
Gambar 12. Klasifikasi RSK primer	24
Gambar 13. gambaran polip dan CCAD.....	24
Gambar 14. Klasifikasi RSK sekunder	25
Gambar 15. Penilaian Kontrol Rhinosinusitis Kronik.....	26
Gambar 16. Nasoendoskopi Cavum Nasi.....	27
Gambar 17. Ct Scan Sinus Paranasal.....	29
Gambar 18. Rekomendasi Terapi Rinosinusitis Kronis Orang Dewasa...	32
Gambar 19. Tatalaksana Pada Rinosinusitis Difus	33
Gambar 20. Pengobatan Biologis Rinosinusitis Kronis	34
Gambar 21. Respon Biologis Pengobatan Rinosinusitis Kronis.....	34
Gambar 22. Struktur molekul heat shock protein 70.....	40
Gambar 23. Prosedur pewarnaan <i>Papanicolau</i>	50

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
RSK	Rinosinusitis Kronis
IL	<i>Interleukin</i>
<i>HSP</i>	<i>Heat Shock Protein</i>
IgE	Imunoglobulin E
<i>CT</i>	<i>Computed Tomography</i>
µm	Mikro Meter
cm	centimeter
mm	milli meter
<i>EPOS</i>	<i>European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyposis</i>
<i>CCAD</i>	<i>Central Compartment Atopic Disease</i>
<i>CRSwNP</i>	<i>Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyp</i>
<i>CRSsNP</i>	<i>Chronic Rhinosinusitis without Nasal Polyp</i>
CRS Primer	Chronic Rhinosinusitis Primer
CRS Secondary	Chronic Rhinosinusitis Secondary
ml	milli liter
<i>AFRS</i>	<i>Acute Fungal Rhinosinusitis</i>
<i>eCRS</i>	<i>Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis</i>
<i>CF</i>	<i>Cystic Fibrosis</i>
<i>EGPA</i>	<i>Eosinophilic Granulomatosis with Polyangitis</i>
<i>GPA</i>	<i>Granulomatosis with Polyangitis</i>
<i>PCD</i>	<i>Primer Cilliary Dyskinesia</i>
pH	power of Hydrogen
Th	T helper
IFN-g	Interferon-gamma
<i>ILC</i>	<i>Innate Lymphoid Cell</i>

<i>AAOA</i>	<i>American Academy of Otolaryngology Allergy</i>
<i>ARS</i>	<i>American Rhinologic Society</i>
<i>IgG</i>	<i>Imunoglobulin G</i>
<i>NaCl</i>	<i>Natrium Clorida</i>
<i>ESS</i>	<i>Endoscopic Sinus Surgery</i>
<i>NE</i>	<i>NasoEndoscopic</i>
<i>NSAID</i>	<i>NonSteroid Anti Inflammation Drugs</i>
<i>FESS</i>	<i>Functional Endoscopic Sinus Surgery</i>
<i>INCS</i>	<i>Intranasal Corticosteroid</i>
<i>SPT</i>	<i>Skin Prict Test</i>
<i>mg</i>	<i>milligram</i>
<i>FDA</i>	<i>Food and drugs Administration</i>
<i>EMA</i>	<i>European Medicines Agency</i>
<i>ICP</i>	<i>Intergrated Care Pathway</i>
<i>nmol/L</i>	<i>nanomole/Litre</i>
<i>DAMP</i>	<i>Danger Associated Molecular Pattern</i>
<i>PAMP</i>	<i>Pathogen-associated Molecular Pattern</i>
<i>mRNA</i>	<i>messenger RiboNucleic Acid</i>
<i>CXCL</i>	<i>Chemokine and Cytokine Cellular</i>
<i>PMN</i>	<i>PoliMorfoNuklear</i>
<i>MCP-1</i>	<i>monosit protein chemoattractant 1</i>
<i>HMGB</i>	<i>High-Mobility-Group Box</i>
<i>HNE</i>	<i>HydroxyNonEnal</i>
<i>RNA</i>	<i>RiboNucleic Acid</i>
<i>ISPA</i>	<i>Infeksi Saluran Pernafasan Atas</i>
<i>SNOT-22</i>	<i>Sino-nasal outcome test 22</i>

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian	63
Tabel 2. Perbedaan kadar HSP-70, IL-6, Skor Lund-Mackay, dan SNOT-22 berdasarkan rhinosinusitis kronik primer difus tipe eosinofilik dan non-eosinofilik	64
Tabel 3. Korelasi kadar HSP-70, IL-6, Skor Lund-Mackay, dan SNOT-22 terhadap kadar eosinofil pada rhinosinusitis kronik primer difus	65
Tabel 4. Korelasi kadar HSP-70 dan IL-6 terhadap Skor Lund-Mackay pada rinosinusitis kronik primer difus.....	66
Tabel 5. Korelasi kadar HSP-70 dan IL-6 terhadap Skor SNOT-22 pada rinosinusitis kronik primer difus.....	67

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Rinosinusitis kronik (RSK) diderita sekitar 15% dari seluruh populasi. Sebanyak 36 juta penduduk Amerika setiap tahunnya dilaporkan menderita rinosinusitis kronik. Berdasarkan data *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) untuk kejadian rinosinusitis pada orang dewasa di Amerika Serikat tahun 2014 mencapai 29,4 juta orang atau 12,3%, serta jumlah kunjungan ke dokter dengan diagnosis utama rinosinusitis kronis sebesar 11,7 juta orang pada tahun 2009. Pada rinosinusitis kronis, data terbaru menunjukkan bahwa penyakit ini mempengaruhi sekitar 5-15% dari populasi umum baik di Eropa dan di Amerika Serikat. (Husni and Pradista, 2012; Krisna *et al.*, 2018) Data terkini tentang prevalensi RSK berdasarkan definisi *European position paper on rhinosinusitis (EPOS) symptom-based* menunjukkan prevalensi 5,5% di Brasil, 8% di Cina, 11% di Eropa dan Korea, dan 12% di Amerika Serikat. (Hastan *et al.*, 2011; Pilan *et al.*, 2012)

Rinosinusitis kronik adalah masalah kesehatan yang signifikan dan mempengaruhi 5% sampai 12% dari populasi umum. RSK memiliki pengaruh yang signifikan terhadap kualitas hidup yang berhubungan dengan kesehatan dan berhubungan dengan biaya perawatan kesehatan dan produktivitas yang substantial. Prevalensi rinosinusitis kronis dengan polip

hidung di Eropa diperkirakan antara 2,1% (Prancis) sampai 4,4% Finlandia) dan 4,2% di Amerika Serikat. Wanita dengan rinosinusitis kronis lebih tinggi dibandingkan pria. Hasil ini serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Tomassen et al., Kolethekkat et al., Dan Hodeson and Wise, bahwa prevalensi rinosinusitis pada wanita dua kali lebih tinggi dibandingkan pada pria. Mayoritas pasien dengan rinosinusitis kronis berusia 25-44 tahun. Munir juga menemukan bahwa distribusi usia tersering pada sinusitis maksilaris kronis adalah antara 35-44 tahun. (Tomassen *et al.*, 2011; Kolethekkat *et al.*, 2013; Dharmaputri, Lasminingrum and Sofiatin, 2017; Zhang *et al.*, 2017; Hoddeson *et al.*, 2014)

Di Indonesia data epidemiologi yang pasti mengenai prevalensi rinosinusitis kronik masih belum jelas. Data dari Departemen Kesehatan Republik Indonesia tahun 2003 menyatakan bahwa penyakit hidung dan sinus berada pada urutan ke 25 dari 50 pola penyakit peringkat utama atau sekitar 102.817 penderita rawat jalan di rumah sakit. Data dari Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung dan Tenggorok Bedah Kepala dan Leher (THT-KL) RS. Cipto Mangunkusumo menunjukkan angka kejadian rinosinusitis yang tinggi, yaitu 300 penderita (69%) dari 435 penderita rawat jalan poli rinologi yang datang selama periode Januari– Agustus 2005. (Nurmalasari and Nuryanti, 2017) Data di bagian Rinologi-Alergi THT-KL Rumah Sakit Hasan Sadikin pada tahun 2011 tercatat 46% kasus rinosinusitis. Selain itu, dari tiga rumah sakit pendidikan di kota Makassar tahun 2003-2007 tercatat 4,5% kasus rhinosinusitis dari seluruh kasus yang

di tangani bagian Rinologi. (Punagi 2008; Candra *et al.*, 2014; Lintang Amelia *et al.*, 2017)

Kejadian Rinosinusitis Kronik yang merupakan akibat dari infeksi saluran pernafasan akut (ISPA) berkelanjutan dan merupakan kasus yang sering terjadi di Indonesia. Rinosinusitis kronik ditandai oleh peradangan kronis di lingkungan yang dikolonisasi oleh bakteri dan jamur dengan atau tanpa biofilm, dengan peningkatan jumlah sel respon imun adaptif. Studi baru-baru ini menunjukkan bahwa sel-sel apoptosis dan nekrotik melepaskan molekul pola kerusakan yang terkait *Danger Associated Molecular Pattern* (DAMP). Beberapa molekul DAMP diselidiki di saluran napas bagian atas. Berdasarkan penelitian sebelumnya, *High-Mobility-Group Box* HMGB1 dikaitkan dengan tingkat keparahan peradangan pada pasien dengan rinosinusitis kronik. Berdasarkan beberapa hasil studi, fungsi HMGB1 mirip dengan *Heat shock Protein 70* (HSP70), dan ekspresi HSP70 dilaporkan pada apusan mukosa hidung. HSP adalah respon homeostasis utama selain respons inflamasi terhadap ancaman (insult) ekstraselular. (Thomas *et al.*, 2008; Fokkens *et al.*, 2020; Kwon and O'Rourke, 2020)

Heat shock protein (HSP) adalah kelompok protein yang banyak tersedia dan berperan penting sebagai sitoprotektif. HSP dibagi dalam 5 famili berdasar dari berat molekulnya, HSP100, HSP90, HSP70, HSP60, HSP40 dan small HSP (25-28kDa). Jenis HSP70 adalah yang paling banyak diteliti. HSP70 ada di mana-mana dan memiliki anggota konstitutif dan

dapat diinduksi dan merupakan pendamping molekuler utama dari eukariota dan ada di semua kompartemen seluler. HSP70 merupakan HSP yang sedikit atau tidak ada pada kondisi normal, tetapi meningkat ekspresinya saat kondisi sakit sehingga bisa dijadikan sebagai diagnostik marker apabila ditemukan dalam konsentrasi yang tinggi. Beberapa penelitian telah menunjukkan peran penting dari pola molekul terkait kerusakan dalam patogenesis penyakit alergi. Beberapa HSP berperan sebagai antigen diri, yang menghasilkan produksi autoantibodi, yang terlibat dalam patogenesis dan / atau prognosis berbagai penyakit. Sebelumnya, autoantibodi terhadap HSP70 ditemukan terkait dengan keparahan asma dan berkorelasi dengan tingkat imunoglobulin E (IgE) dan interleukin (IL) 4 yang lebih tinggi. (Tsybikov *et al.*, 2016; Kwon and O'Rourke, 2020)

HSP70 terdiri atau HSc70/Hsp73 (*sitosol*), Hsp72 (*sitosol stress-inducer*), GRP78 retikulum endoplasma/ER, mitokondria mt-Hsp70. HSP&) memiliki dua domain fungsi utama yaitu NH 2-terminal yang mengikat ADP dan ATP, menghidrolisis ATP. Sedang domain COOH-terminal memiliki fungsi mengikat polipeptida. HSP70 mempunyai sifat anti apoptosis dalam jalur ekstrinsik dan intrinsik, dan yang paling utama merupakan satu terminal C unphosphorilase protein kinase C yang mengaktivasi pephosphorilase dan stabilisasi kinase. HSP70 dapat memainkan berbagai efek imunologis pada RSK. Untuk lebih mendefinisikan HSP70 sebagai pendamping dan sitokin, Asea *et al.*

menyebut HSP70 ekstraseluler sebagai pendamping. Setelah bersentuhan dengan HSP70 eksogen, sel yang menyajikan antigen melepaskan beberapa sitokin proinflamasi, termasuk faktor nekrosis tumor α , IL-1 β , IL-6, dan IL-12. Namun demikian, hasil penelitian lain menunjukkan bahwa HSP70 juga dapat berperan sebagai anti inflamasi pada beberapa penyakit inflamasi dan fenomena ini dijelaskan oleh Chen et al. sebagai "paradoks heat shock". Verri et al., 2006, IL-6 merupakan glikoprotein terfosforilasi yang mengandung 185 asam amino, termasuk sitokin pleiotropic yang terlibat dalam proses fisiologis dan patologis yang berbeda seperti peradangan, metabolisme tulang, sintesis protein C – reaktif dan karsinogenesis. Sitokin dan reseptor ini merupakan kelas polipeptida yang memediasi proses inflamasi. IL-6 merupakan mediator proinflamasi yang paling dominan ditemukan dalam hidung, IL-6 diproduksi sebagai tanggapan terhadap sensitisasi inflamasi oleh IL-1, tumor necrosis factor α (TNF- α), bakteri produk, dan infeksi virus, yang terlibat dalam merangsang hematopoiesis dan saraf differensiasi, aktivasi dan proliferasi limfosit T dan B, immunoglobulin sekresi, penebalan membrane basal, fibrosis subepitel dan sel osteogenesis pematangan terlihat pada mukosa RSK. (Stocki and Dickinson, 2012; Wang *et al.*, 2017)

RSK diklasifikasikan menjadi primer dan sekunder, dan bersifat lokal dan difus. Pada rinosinusitis kronik primer dibagi dua fenotipe yaitu rinosinusitis jamur alergi dan sinusitis terisolasi. Untuk difus, fenotipe terbesar adalah rinosinusitis kronik eosinofil dan non eosinofil. Diagnosis

RSK di tegakkan dari gejala yang timbul serta melalui pemeriksaan pencitraan seperti CT scan, yang merupakan gold standar. Beberapa kriteria pengklasifikasian rhinosinusitis kronik berdasarkan gambaran CT scan dengan sistem skoring Lund MacKay, karena dianggap lebih sederhana dan yang direkomendasikan oleh Task Force. Pada beberapa hasil studi didapatkan hasil hubungan antara HSP70 dengan keparahan rhinosinusitis kronik dan hasil akhir untuk menjalani operasi berdasarkan penilaian dari CT Scan dengan sistem skoring Lund MacKay. (Min, Yoon and Kim, 2016)

Oleh sebab itu, dalam penelitian ini, penulis akan menguji hubungan antara kadar HSP-70 dan kadar interleukin 6 pada rhinosinusitis kronik primer *diffuse* berdasarkan gambaran klinis dan skor *Lund Mackay* khususnya pada populasi di Kota Makassar. Dengan harapan penelitian ini dapat menjadikan alternatif penentuan diagnosis, terapi sehingga dapat memperbaiki kualitas hidup pasien rhinosinusitis kronik.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah bagaimanakah gambaran tingkat kadar heat shock protein (HSP)-70, interleukin 6, skor Lund Mackay dan klinis pada pasien rhinosinusitis kronik eusinofilik dan non eusinofilik di Kota Makassar.

1.3. Tujuan Penelitian

a. Tujuan umum

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui gambaran hubungan kadar heat shock protein (HSP)-70 dan interleukin 6 dengan berdasarkan

gambaran klinis dan skor Lund Mckay pada pasien rinosinusitis kronis primer di Kota Makassar.

b. Tujuan khusus

1. Mengukur kadar HSP 70 pada pasien rinosinusitis kronik eusinoofilik dan non eusinoofilik
2. Mengukur hasil pemeriksaan IL-6 pada pasien rinosinusitis kronik eusinoofilik dan non eusinoofilik
3. Mengetahui gambaran klinis dan skor Lund Mackay pada pasien rinosinusitis kronik eusinoofilik dan non eusinoofilik
4. Mengetahui hubungan kadar HSP 70 dan interleukin 6 pada pasien rinosinusitis kronik primer *diffuse* berdasarkan gambaran klinis dan skor *lund MacKay*

1.4 Hipotesa Penelitian

- 1) Terdapat korelasi positif antara kadar HSP 70, skor Lund-Mackay dan IL-6 serta SNOT-22 pada penderita rinosinusitis kronik eosinofilik dan non eosinofilik
- 2) Terdapat korelasi positif antara kadar HSP 70 dan IL-6 pada penderita rinosinusitis kronis eosinofilik dan non eosinofilik
- 3) Terdapat korelasi positif antara HSP 70 dan skor Lund-Mackay pada penderita rinosinusitis kronis eosinofilik
- 4) Terdapat korelasi positif antara IL-6 dan *SNOT-22* pada penderita rinosinusitis kronis non eosinofilik
- 5) Kadar IL-6 lebih tinggi pada rhinosinusitis kronik non eosinofilik

1.5 Manfaat penulisan

hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat berupa:

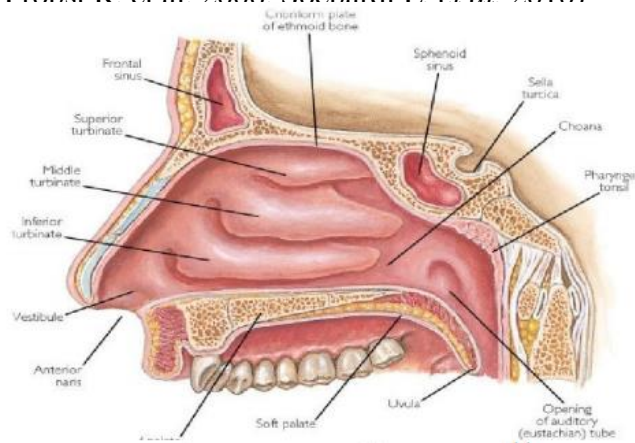
1. Memberikan informasi gambaran kadar heat shock protein (HSP)-70 dan interleukin 6 serta skor *Lund Mckay* pada pasien rinosinusitis kronis primer *diffuse* di Kota Makassar.
2. Menjadi dasar pada pengembangan penelitian serupa yang menggunakan variable HSP-70 atau rinosinusitis kronis.
3. Menjadi bahan evaluasi klinis bagi para tenaga medis dalam menilai perkembangan derajat penyakit atau mengevaluasi penatalaksanaan kasus pada setiap pasien rinosinusitis kronik eusinofilik dan non eusinofilik.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Anatomi Hidung

Bagian hidung dalam terdiri atas struktur yang membentang dari nares anterior hingga koana di posterior yang memisahkan rongga hidung dari nasofaring. Septum nasi memisahkan bagian hidung dalam menjadi kavum nasi kanan dan kiri. Setiap kavum nasi mempunyai 4 buah dinding yaitu dinding medial, lateral, inferior dan superior. Bagian inferior kavum nasi berbatasan dengan kavum oris dipisahkan oleh palatum durum. Ke arah posterior berhubungan dengan nasofaring melalui koana. Di sebelah lateral dan depan dibatasi oleh nasus externus. Di sebelah lateral belakang berbatasan dengan orbita : sinus maksilaris, sinus etmoidalis, fossa pterygopalatina, fossa pterigoides (Probst R. et al 2006 Soenardi E. *et al* 2010)



Gambar 1. Anatomi kavum nasi (Probst R. *et al*. 2006)

2.1.1. Dasar Hidung

Dibentuk oleh prosesus palatina os maksila dan prosesus horizontal os palatum. Atap hidung terdiri dari kartilago lateralis superior dan inferior, dan tulang-tulang os nasale, os frontale lamina cribrosa, os etmoidale, dan corpus os

sphenoidale. Dinding medial rongga hidung adalah septum nasi. Septum nasi terdiri atas kartilago septi nasi, lamina perpendikularis os etmoidale, dan os vomer. Sedangkan di daerah apex nasi, septum nasi disempurnakan oleh kulit, jaringan subkutis, dan kartilago alaris major. (Probst R. et al. 2006. Soepardi E. *et al.* 2010)

2.1.2. Dinding Lateral

Dinding lateral dibagi menjadi tiga bagian, yaitu di anterior terdapat prosesus frontalis os maksila, di medial terdapat os etmoidal, os maksila serta konka, dan di posterior terdapat lamina perpendikularis os palatum, dan lamina pterigoides medial. Bagian terpenting pada dinding lateral adalah empat buah konka. Konka terbesar dan letaknya paling bawah ialah konka inferior kemudian konka yang lebih kecil adalah konka media, konka superior dan yang paling kecil adalah konka suprema. Konka suprema biasanya akan mengalami rudimenter. Diantara konkakonka dan dinding lateral hidung terdapat rongga sempit yang dinamakan dengan meatus. Terdapat tiga meatus yaitu meatus inferior, media dan superior. (Probst R. et al. 2006. Soepardi E. et al. 2010)

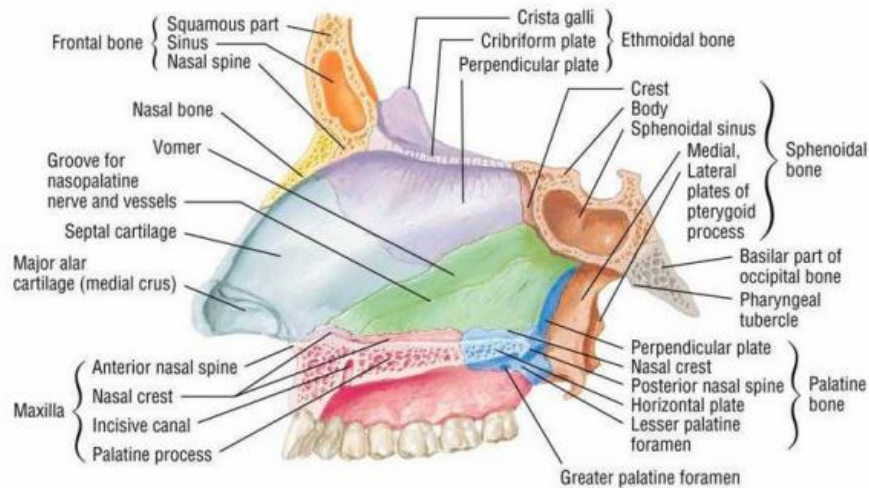
Meatus superior atau fisura etmoid merupakan suatu celah yang sempit antara septum dan massa lateral os etmoid di atas konka media. Resesus frooetmoidal terletak di posterosuperior konka superior dan di depan konka os sphenoid. Resesus sfenoetmoidal merupakan tempat bermuaranya sinus sfenoid. Meatus media merupakan salah satu celah yang di dalamnya terdapat muara sinus maksila, sinus frontal dan bagian anterior sinus etmoid. Di balik bagian anterior konka media yang letaknya menggantung, pada dinding lateralnya terdapat celah berbentuk bulan sabit yang disebut sebagai infundibulum. Muara atau fisura

berbentuk bulan sabit yang menghubungkan meatus medius dengan infundibulum dinamakan hiatus semilunaris. Dinding inferior dan medial infundibulum membentuk tonjolan yang berbentuk seperti laci dan dikenal sebagai prosesus uncinatus. Ostium sinus frontal, antrum maksila, dan sel-sel etmoid anterior 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. Meatus nasi inferior adalah yang terbesar di antara ketiga meatus, mempunyai muara duktus nasolakrimalis yang terdapat kira-kira antara 3 sampai 3,5 cm di belakang batas posterior nostril. (Probst R. et al. 2006. Soepardi E. *et al.* 2010)

2.1.3. Septum Nasi

Septum nasi memisahkan kavum nasi menjadi ruang kanan dan kiri. Bagian posterior dibentuk oleh lamina perpendikularis os etmoid, bagian anterior oleh kartilago septum, premaksila dan kolumela membranosa. Bagian posterior dan inferior oleh os vomer, krista maksila, krista palatina dan krista sfenoid. Pada bagian depan septum terdapat anastomosis dari cabang-cabang a.sfenopalatina, a. etmoid anterior, a. labialis superior, dan a. palatina mayor yang disebut Pleksus Kiesselbach (Little's area). Pleksus Kiesselbach letaknya superfisial dan mudah

cedera oleh trauma, sehingga sering menjadi sumber epistaksis (pendarahan hidung) terutama pada anak. (Probst R. *et al.* 2006. Soepardi E. *et al.* 2010)

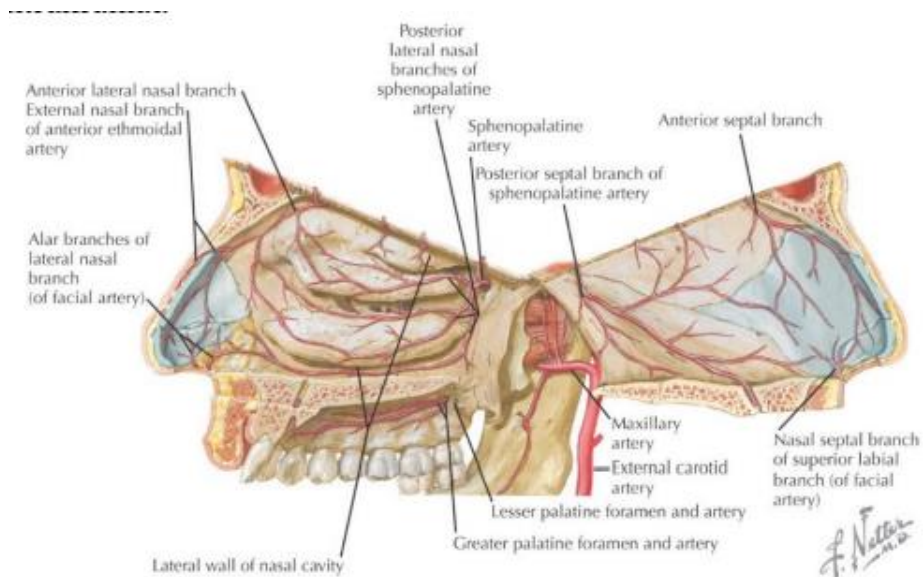


Gambar 2. Anatomi septum nasi (Probst R. *et al.* 2006)

Vena-vena hidung mempunyai nama yang sama dan berjalan berdampingan dengan arteri. Vena di vestibulum dan struktur luar hidung bermuara ke v.oftalmika yang berhubungan dengan sinus kavernosus. Vena-vena di hidung tidak memiliki katup sehingga merupakan faktor predisposisi untuk mudahnya penyebaran infeksi hingga ke intracranial. (Probst R. *et al.* 2006. Soepardi E. *et al.* 2010)

Bagian depan dan atas rongga hidung mendapat persarafan sensoris dari n. etmoidalis anterior, yang merupakan cabang dari n. nasosiliaris, yang berasal dari n. oftalmikus (N.V1). Rongga hidung lainnya, sebagian besar mendapat persarafan sensoris dari n. maksila melalui ganglion sfenopalatinum. Ganglion sfenopalatinum selain memberikan persarafan sensoris juga memberikan persarafan vasomotor atau otonom untuk mukosa hidung. Ganglion ini menerima serabut-serabut sensoris dari n. maksila (N.V2), serabut parasimpatis dari n. petrosus superfisialis mayor dan serabut-serabut simpatis dari n. petrosus profundus. Ganglion sfenopalatinum

terletak di belakang dan sedikit di atas ujung posterior konka media. Nervus olfaktorius turun dari lamina kribrosa dari permukaan bawah bulbus olfaktorius dan berakhir pada sel-sel reseptor penghidu pada mukosa olfaktorius di daerah sepertiga atas hidung. (Probst *et al.*, 2006; Grayson, Cavada and Harvey, 2019)



Gambar 3. Vaskularisasi Hidung (Probst *et al.*, 2006)

2.2. Rinosinusitis Kronik

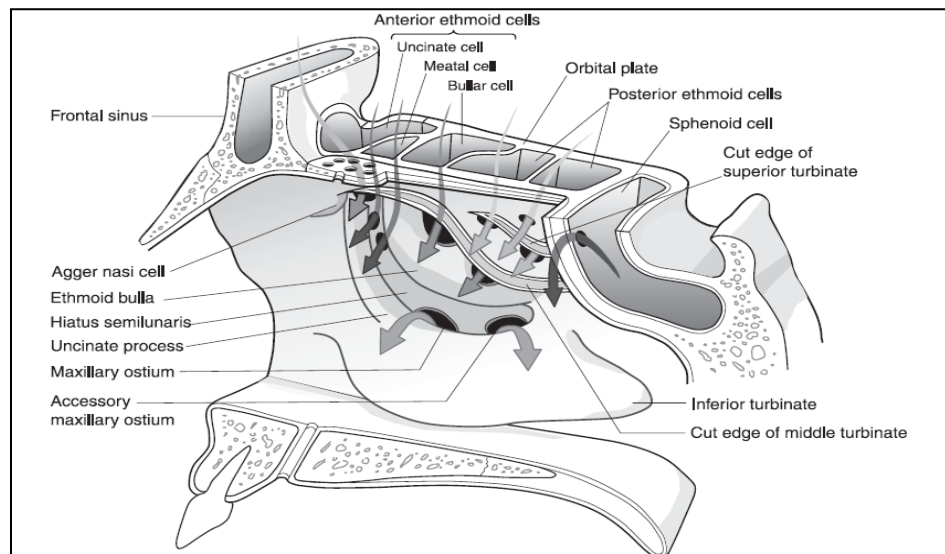
1. Definisi

Rinosinusitis kronik (RSK) adalah penyakit kompleks yang sebelumnya telah digunakan untuk menggambarkan kondisi mulai dari sinusitis tunggal unilateral, sinusitis odontogenik, sinusitis jamur, hingga peradangan saluran napas yang meluas. Definisi RSK primer yang saat ini diakui diwakili oleh peradangan kronis pada sinus paranasal. (Hoffmans *et al.*, 2018; Grayson, Cavada and Harvey, 2019)

Berdasarkan EPOS 2020, rinosinusitis kronis merupakan inflamasi mukosa hidung dan sinus paranasal dengan jangka waktu gejala ≥ 12 minggu, ditandai oleh dua atau lebih gejala, salah satunya berupa hidung tersumbat atau obstruksi atau sekret nasal (anterior, posterior nasal drip) dengan disertai hilangnya atau penurunan penghidu dan salah satu temuan nasoendoskopi (disertai polip dan atau sekret mukopurulen dari meatus medius dan edem atau obstruksi mukosa di meatus medius) serta gambaran CT scan (adanya perubahan mukosa di sinus dan atau dikompleks osteomeatal). (Thomas *et al.*, 2008; Fokkens *et al.*, 2020)

Johnson dan Ferguson (1998) menyatakan bahwa karena mukosa kavum nasi dan sinus paranasal saling berhubungan sebagai satu kesatuan maka inflamasi yang terjadi pada kavum nasi biasanya berhubungan dengan inflamasi dalam sinus paranasal. Secara histologi, mukosa kavum nasi dan mukosa sinus mempunyai sejumlah kesamaan; mucous blanket sinus senantiasa berhubungan dengan kavum nasi dan pada studi dengan CT-Scan untuk common cold ditunjukkan bahwa mukosa kavum nasi dan sinus secara simultan mengalami proses inflamasi bersama-sama. Alasan lainnya karena sebagian besar penderita sinusitis juga menderita rinitis, jarang sinusitis tanpa disertai rinitis, gejala pilek, buntu hidung dan berkurangnya penciuman ditemukan baik pada sinusitis maupun rhinitis. (Hoffmans *et al.*, 2018)

Fakta tersebut menunjukkan bahwa sinusitis merupakan kelanjutan dari rinitis, yang mendukung konsep “one airway disease” yaitu bahwa penyakit di salah satu bagian saluran napas akan cenderung berkembang ke bagian yang lain. Hubungan antara sinus paranasal dan kavum nasi secara lebih jelas dapat dilihat pada gambar 4. (Pawankar *et al.*, 2004)

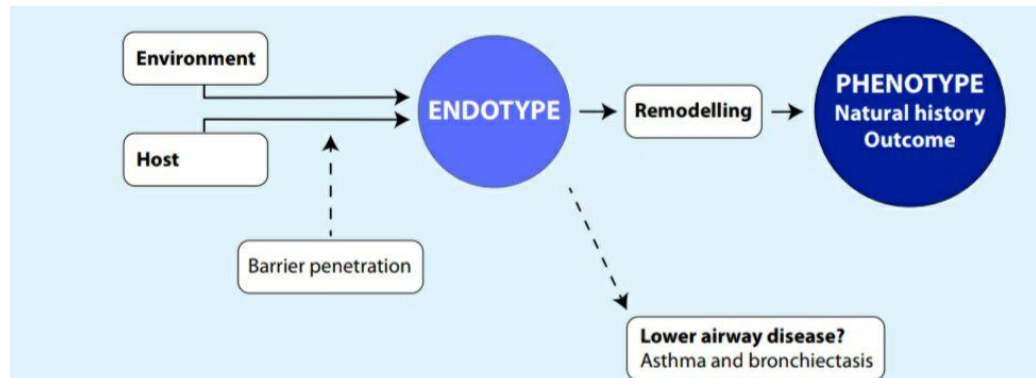


Gambar 4. Hubungan antara sinus paranasal dan kavum nasi dan struktur pada kompleks ostiomeatal meatus medius (Pawankar *et al.*, 2004)

2. Etiologi dan Patofisiologi rinosinusitis kronik

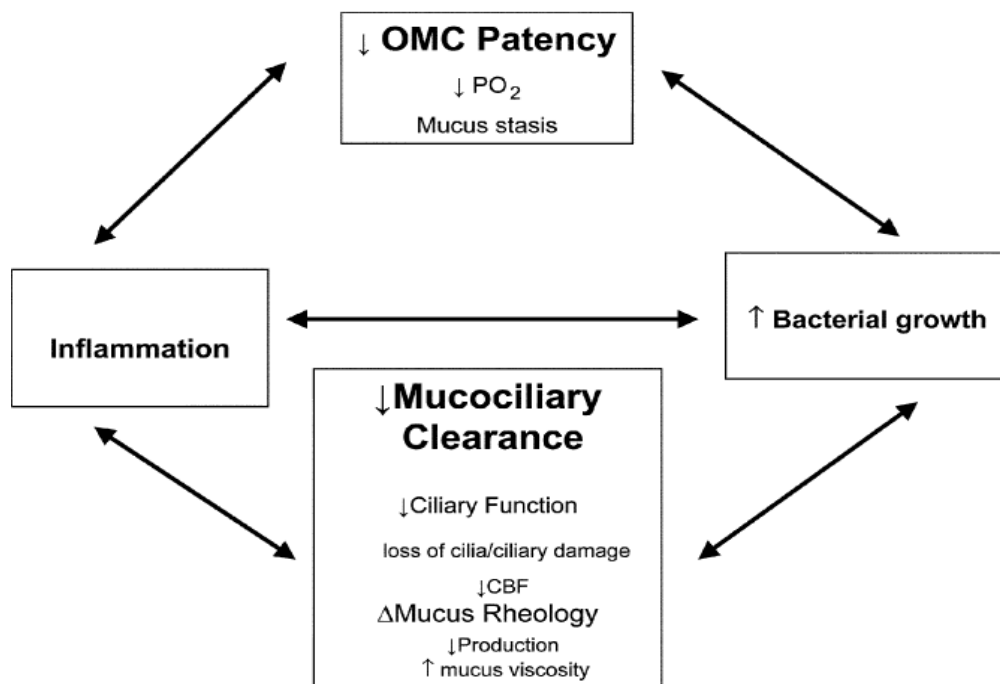
Etiologi rinosinusitis akut dan rinosinusitis kronik berbeda secara mendalam. Pada rinosinusitis akut, infeksi virus dan bakteri patogen telah ditetapkan sebagai penyebab utama. Namun sebaliknya, etiologi dan patofisiologi rinosinusitis kronik bersifat multifaktorial dan belum sepenuhnya diketahui. rinosinusitis kronik merupakan sindrom yang terjadi karena kombinasi etiologi yang multipel. Ada beberapa pendapat dalam mengkategorikan etiologi rinosinusitis kronik. Berdasarkan EP3OS 2007,

faktor yang dihubungkan dengan kejadian rinosinusitis kronik tanpa polip nasi yaitu “*ciliary impairment*, alergi, asma, keadaan *immunocompromised*, faktor genetik, kehamilan dan endokrin, faktor lokal, mikroorganisme, jamur, osteitis, faktor lingkungan, faktor iatrogenik, *H.pylori* dan refluks laringofaringeal”. Dari sudut pandang host, variasi genetik dan epigenetik dari sistem imunitas mukosa diyakini memiliki peranan penting dalam rhinosinusitis kronik, tetapi banyak gen yang biasa terlibat. Agen lingkungan utama juga sebagian besar utama di kaitkan, seperti asap rokok, jamur, virus, bakteri, polutan dan allergen. Agen mikroba yang paling sering di bahas adalah staphylococcus aureus, dan beberapa bukti menunjukkan disbiosi komunitas mikroba secara keseluruhan, bukan patogen dominan spesifik. Saat ini untuk RSK, beberapa hipotesis luas telah diajukan yang menekankan satu atau lebih host atau faktor lingkungan yang telah dikaitkan dengan etiologi RSK. Sementara kepentingan relatif dari masing-masing faktor tetap menjadi bahan perdebatan, ada konsensus yang muncul pada dua poin: (1) faktor spesifik kemungkinan bervariasi dalam kepentingannya pada setiap pasien dan (2) RSK adalah proses antegrade di mana peradangan mukosa paling banyak biasanya dipicu oleh agen eksogen yang dihirup melalui hidung. Secara keseluruhan, hal ini mengarah pada konsep bahwa RSK secara inklusif digambarkan sebagai interaksi disfungsional yang terjadi di lokasi antarmuka antara host dan lingkungan dan mukosa sinonasal. (Perić and Gaćeša, 2008; Lee and Lane, 2011; Lam, Schleimer and Kern, 2015; Fokkens *et al.*, 2020)



Gambar 5. Etiologi dan pathogenesis rhinosinusitis kronik (Fokkens *et al.*, 2020)

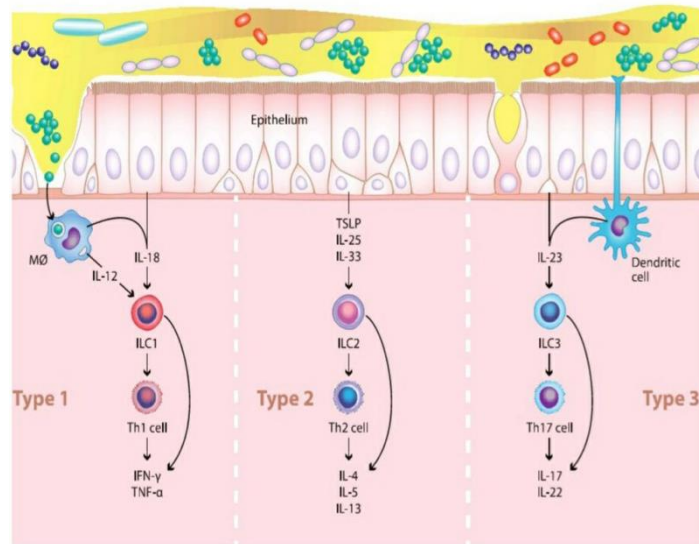
Kompleks ostiomeatal (KOM) merupakan tempat drainase bagi kelompok sinus anterior dan berperan penting bagi transport mukus dan debris serta mempertahankan tekanan oksigen yang cukup untuk mencegah pertumbuhan bakteri. Obstruksi ostium sinus pada KOM merupakan faktor predisposisi yang sangat berperan bagi terjadinya rhinosinusitis kronik. Namun demikian, kedua faktor yang lainnya fungsi dari silia dan kualitas sekret juga sangat berperan bagi terjadinya rhinosinusitis kronik. Interupsi pada satu atau lebih faktor diatas akan mempengaruhi faktor lainnya dan kemudian memicu terjadinya kaskade yang berkembang menjadi rhinosinusitis kronik dengan perubahan patologis pada mukosa sinus dan juga mukosa nasal, seperti yang tergambar pada gambar 5. (Shah DR, *et al.*, 2008; Slovick, Long and Hopkins, 2014; Shi *et al.*, 2015)



Gambar 6. Siklus patologis rinosinusitis kronik, perubahan pada salah satu faktor akan mengakibatkan terjadinya proses yang berkelanjutan dengan hasil akhirnya adalah rinosinusitis kronik. Slovick, Long and Hopkins, 2014

Pada rinosinusitis kronik penelitian etiologi dan pathogenesis pertama kali adalah penelitian jamur, yang di ikuti setelahnya *Staphylococcus aureus* (pathogen saingan) dalam format biofilm untuk kemungkinan resistensi yang lebih besar. Selanjutnya hipotesis disiosis mikroba yang merupakan komunitas mikroba kolektif tidak normal dan pathogen, yang menyebabkan peradangan sinonasal pada tempat yang rentan di lihat secara anatomis. Meskipun hasil yang di dapatkan mengecewakan. Kemudian beralih antimikroba dan menuju tujuan memperbaiki disfungsi kekebalan individu pada penderita rinosinusitis kronik. Pada orang yang sehat, mukosa di memiliki fungsi sebagai interaksi modulasi *barrier* relatif dengan sistem kekebalan tubuh. Membatasi

peradangan. Pasien rinosinusitis kronik, barrier di tembus dengan hasil peradangan kronik, terdapat perubahan bentuk jaringan dan gejala klinis. Pada penelitian terdapat banyak hal tentang sifat peradangan yang ada pada jaringan pasien rhinosinusitis kronik. (Fokkens *et al.*, 2020)



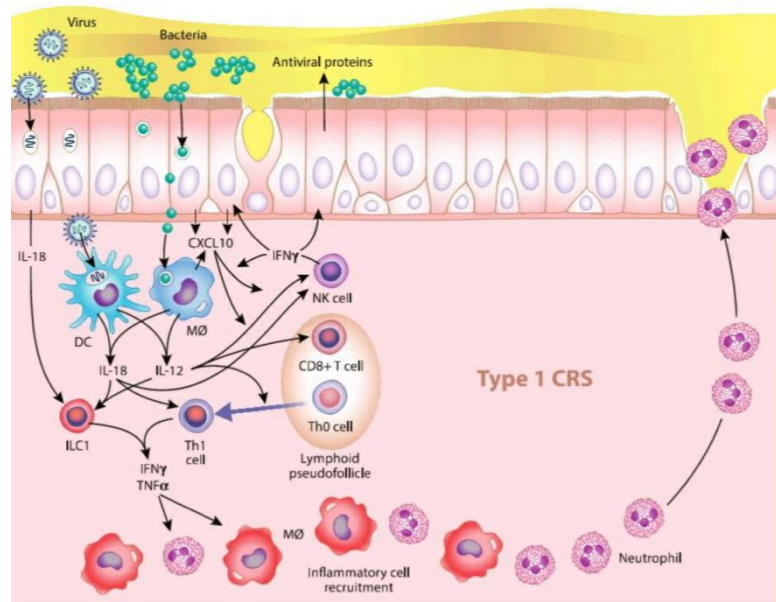
Gambar 7. Respon imun fisiologis melintasi barrier mukosa di sesuaikan untuk mengatasi kelas tertentu dari patogen pemicu (Fokkens *et al.*, 2020)

Meskipun interaksi lingkungan host kompleks dan dimulai di saat awal kehidupan (sejak dalam Rahim) perlu di ingat sebagian besar rhinosinusitis kronik adalah gangguan di saat dewasa. Durasi, intensitas dan urutan pemaparan yang termasuk infeksi virus, kemungkinan menjadi komponen kunci patogenesis pada pasien rinosinusitis kronik. Mukosa memiliki fungsi sebagai interaksi modulasi barrier relatif dalam sistem kekebalan tubuh, meningkatkan toleransi dan mencegah atau mengurangi peradangan pada orang yang sehat. Pada pasien dengan rinosinusitis kronik, barrier di tembus, terjadi perubahan bentuk jaringan dan gejala klinis. Pada

penelitian saat ini identifikasi jalur molekuler atau endotipe telah di aktifkan. ketika barrier di terobos, respon imunodeffensif dihasilkan yang di tandai dengan repertoar seluler dan sitokin yang menargetkan salah satu dari tiga patogen :

1. Respon tipe 1 menargetkan virus

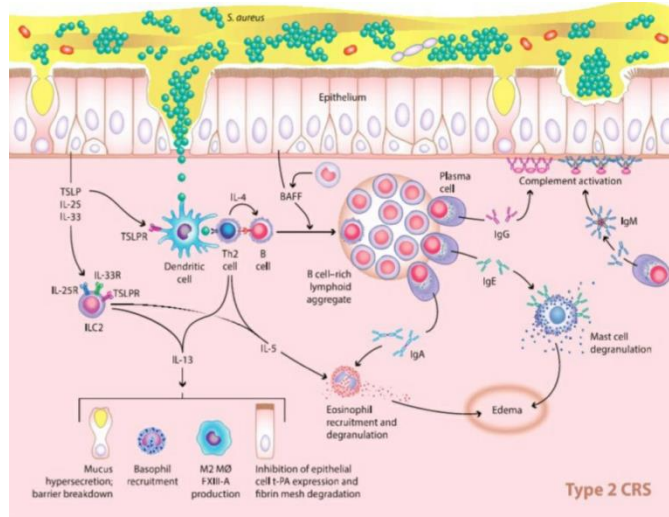
Sitokin kanonik tipe 1 termasuk interveron γ (IFN- γ) dan IL-12 dengan respon yang ditujukan mengatasi patogen virus (gambar 8)



Gambar 8. Respon imun tipe 1 (Fokkens *et al.*, 2020)

2. Respon tipe 2 menargetkan parasite

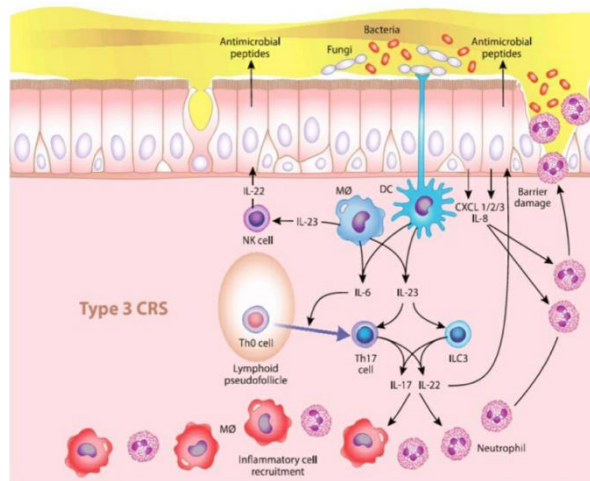
Sitokin kanonik tipe 2 adalah IL-4, IL-5, dan IL-13 yang mempromosikan imunitas anti-cacing dan pengaturan regenerasi jaringan setelah cedera (gambar 9)



Gambar 9. respon imun tipe 2 (Fokkens *et al.*, 2020)

3. Respon tipe 3 menargetkan bakteri dan jamur ekstraseluler.

Sitokin termasuk IL-17a dan IL22 dengan efek imunologis di tujukan terhadap bakteri dan jamur ekstraseluler (gambar 10)



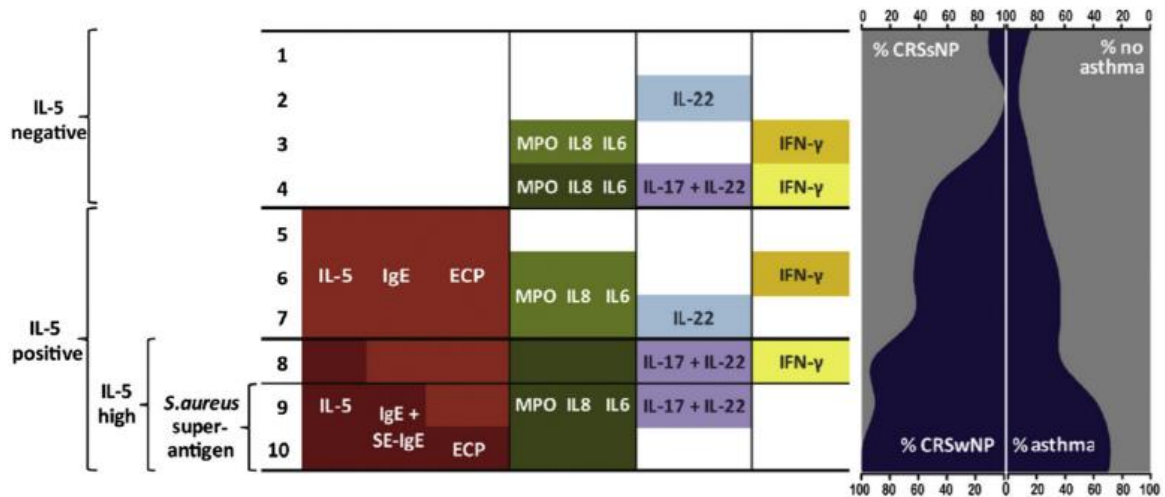
Gambar 10. Respon imun tipe 3 (Fokkens *et al.*, 2020)

Setiap jalur respon imun diatur oleh subset innate lymphoid cell (ILC) yang unik dan T helper (th) yang sebagian besar mengeluarkan sitokin kunci. Yang penting, respon in vivo adalah sering bercampur, dengan

plastisian yang signifikan dalam subset ILC dan Th serta perjalanan waktu terbatas. Dalam kasus RSK, penetrasi penghalang mukosa oleh agen lingkungan juga memanggil jalur tipe 1,2 dan 3. Namun berbeda dengan respon spesifik, self limited, patogen yang terkait dengan tubuh secara fisiologis, respon RSK bersifat kronik dan poliklonal, diarahkan terhadap serangkaian target yang sejauh ini tidak di karakterisasi dengan baik termasuk antigen sendiri dalam beberapa kasus yang parah. Jaringan inflamasi yang dihasilkan adalah pola campuran dan intensitas, berpotensi melibatkan beberapa endotipe dan menunjukkan variabilitas dalam presentasi klinis (fenotipe), riwayat alamiah, komorbiditas dan hasil. (Fokkens *et al.*, 2020)

Rinosinusitis kronik dengan sitokin tipe 2 paling banyak di kaitkan dengan asma dan resistensi pada terapi saat ini. Peradangan jaringan di kaitkan dengan pola remodeling diantaranya fibrosis, edema polipoid, deposisi fibrin, dan kegagalan barrier. Tidak jelas apakah faktor yang terkait terkait dengan kegagalan barrier yang memediasi penetrasi inisial barrier, tetapi kegagalan dapat mendorong proses penerusan umpan dimana hilangnya barrier menghasilkan stimulasi antigenik yang lebih besar dan inflamasi yang lebih banyak, yang selanjutnya merusak barrier dan menumbuhkan kronisitas. Inflamsi non tipe 2 pada rinosinusitis kronik adalah gabungan tipe 1 dan tipe 3, yang berhubungan dengan infiltrasi neutrophil yang signifikan. Invasi patogen ke epitel nasal menyebabkan

pelepasan IL-6, IL-8, Tumor Necrosis Factor α (TNF α), dan berbagai kemokine dari epitel nasal. (Fokkens *et al.*, 2020)

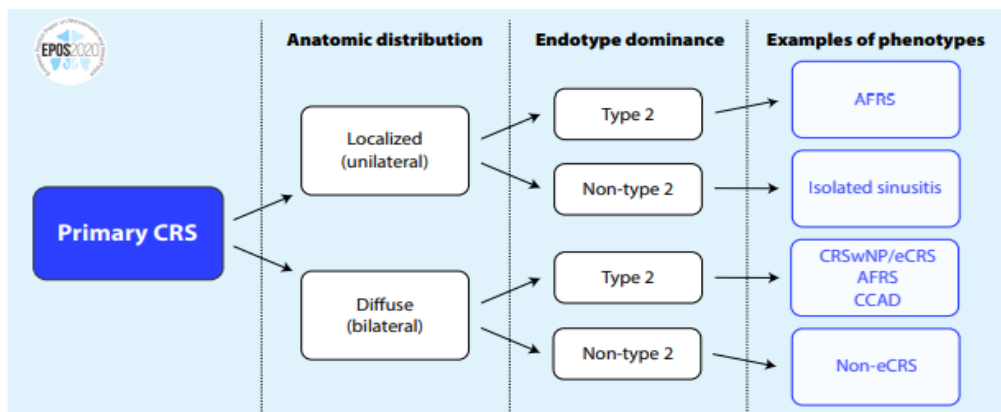


Gambar 11. Inflamasi negatif tipe-2 dan non tipe 2 (Tomassen P *et al*, 2016)

3. Klasifikasi rinosinusitis kronik

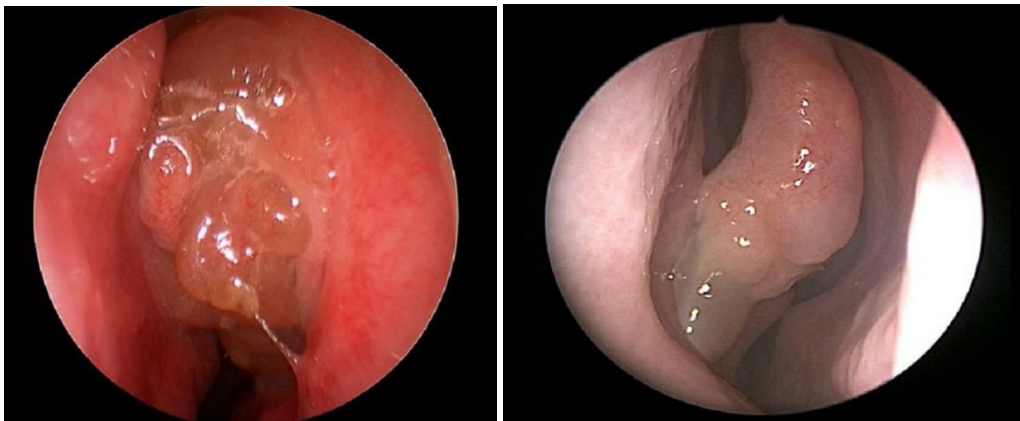
EPOS2020 mengklasifikasikan RSK menjadi primer dan sekunder (Gambar 12 dan 14). Dan membaginya menjadi lokal dan difus berdasarkan distribusi anatomi. Pada RSK primer, penyakit ini dianggap berdasarkan dominasi endotipe, baik tipe 2 atau non-tipe 2. (Thomas *et al.*, 2008; Fokkens *et al.*, 2020)

RSK primer yang terlokalisasi secara klinis kemudian dibagi menjadi dua fenotipe - rinosinusitis jamur alergi (AFRS) atau sinusitis terisolasi. Untuk RSK difus, fenotipe klinis sebagian besar adalah *eCRS* dan *non-eCRS*, ditentukan oleh kuantifikasi histologis jumlah eosinofilik, yaitu 10 / hpf (400x) atau lebih tinggi. (Thomas *et al.*, 2008; Fokkens *et al.*, 2020)

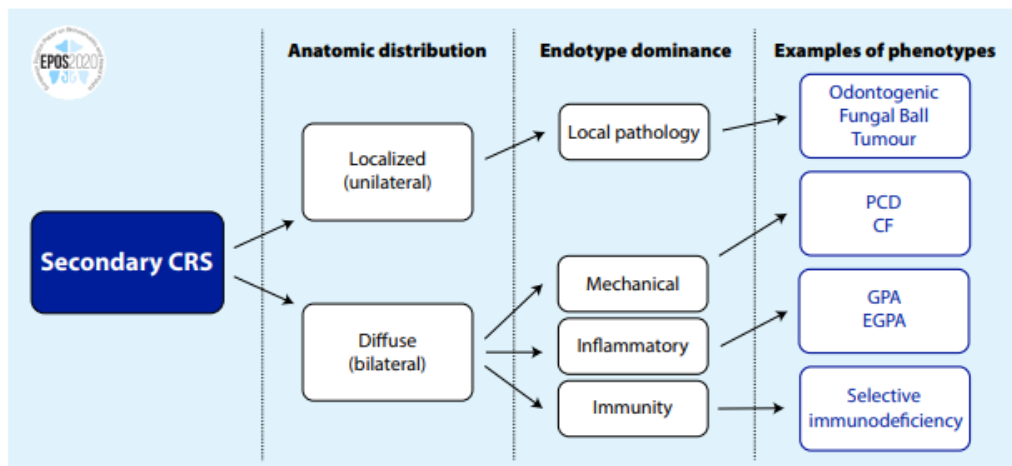


AFRS, allergic fungal rhinosinusitis; CCAD, central compartment allergic disease; CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyps; eCRS, eosinophilic CRS.

Gambar 12. Klasifikasi RSK primer (Grayson, Cavada and Harvey, 2019)



Gambar 13. Pada gambar kiri tampak gambaran polip CRSwNP, pada kanan CCAD (Grayson and Harvey, 2019)



CF, cystic fibrosis; EGPA, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss disease); GPA, granulomatosis with polyangiitis (Wegener's disease); PCD, primary ciliary dyskinesia.

Gambar 14. Klasifikasi RSK sekunder (Grayson, Cavada and Harvey, 2019)

Untuk RSK sekunder, pembagiannya menjadi terlokalisasi atau difus dan kemudian dibagi oleh empat kategori yang bergantung pada patologi lokal, faktor mekanis, inflamasi dan imunologi. Dari situ berbagai fenotipe klinis dimasukkan seperti yang ditunjukkan. Terdapat beberapa diskusi tentang kemungkinan istilah umum 'rinosinusitis jamur eosinofilik' tetapi disepakati bahwa rinosinusitis jamur 'alergi' harus dipertahankan sebagai istilah prinsip karena penggunaan umum, mengakui bahwa tidak semua kasus memiliki bukti reaksi alergi terhadap jamur misalnya *prick test* positif dan / atau IgE spesifik.

a. **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)

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)

b. 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)

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)

4. Diagnosis

Meskipun banyak tumpang tindih antara rinosinusitis akut dan rinosinusitis kronik sehubungan dengan gejala individu, rinosinusitis kronik jauh lebih heterogen. Diagnosis rinosinusitis ditegakkan dengan anamnesa, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang.

Pedoman konsensus klinis dari *American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* mendefinisikan rinosinusitis kronis ditegakkan dengan ditandai adanya dua dari empat gejala kardinal (yaitu, nyeri tekan wajah, hiposmia / anosmia, obstruksi hidung, dan sekret hidung/ post nasal drip) untuk di setidaknya 12 minggu berturut-turut, sebagai tambahan untuk bukti objektif pada pemeriksaan fisik (rinoskopi anterior atau endoskopi) atau radiografi, seperti *computed tomography*. (Fokkens *et al.*, 2020)

EPOS 2020: Assessment of current clinical control of CRS (in the last month)			
	Controlled (all of the following)	Partly controlled (at least 1 present)	Uncontrolled (3 or more present)
Nasal blockage ¹	Not present or not bothersome ²	Present on most days of the week ³	Present on most days of the week ³
Rhinorrhoea / Postnasal drip ¹	Little and mucous ²	Mucopurulent on most days of the week ³	Mucopurulent on most days of the week ³
Facial pain / Pressure ¹	Not present or not bothersome ²	Present on most days of the week ³	Present on most days of the week ³
Smell ¹	Normal or only slightly impaired ²	Impaired ³	Impaired ³
Sleep disturbance or fatigue ¹	Not present ²	Present ³	Present ³
Nasal endoscopy (if available)	Healthy or almost healthy mucosa	Diseased mucosa ⁴	Diseased mucosa ⁴
Rescue treatment (in last 6 months)	Not needed	Need of 1 course of rescue treatment	Symptoms (as above) persist despite rescue treatment(s)

¹ Symptoms of CRS; ² For research VAS ≤ 5; ³ For research VAS > 5; ⁴ Showing nasal polyps, mucopurulent secretions or inflamed mucosa

RS, chronic rhinosinusitis; VAS, visual analogue scale.

Ketika anamnesis, perlu juga di tanyakan riwayat merokok, alergi, asma, sensitivitas aspirin, trauma hidung, atau operasi hidung sebelumnya. (Hong *et al.*, 2017)

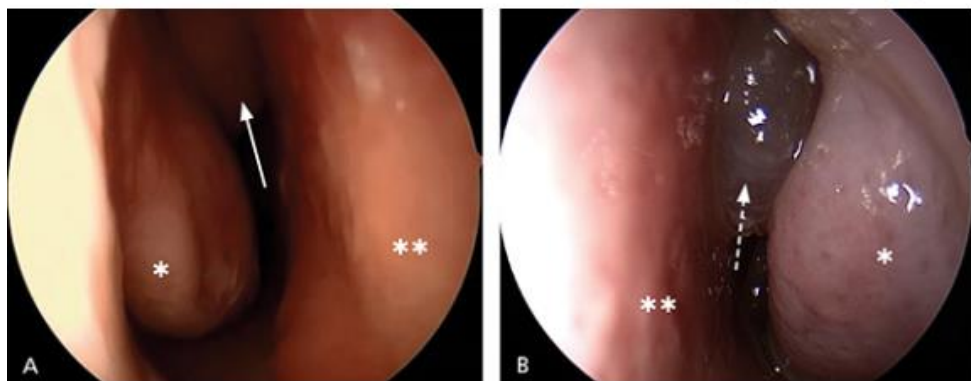
Gambar 15. Penilaian kontrol klinis RSK saat ini. (Grayson, Cavada and Harvey, 2019)

Bukti obyektif dari rinosinusitis kronis ditambahkan sebagai kriteria diagnostik karena walaupun adanya gejala sensitif untuk diagnosis rinosinusitis kronis, itu tidak spesifik. Dari empat gejala kardinal yang digunakan untuk diagnosis, obstruksi hidung yang paling umum (81% hingga 95% pasien), diikuti oleh nyeri tekan wajah (70% hingga 85%), sekret hidung berubah warna (51% menjadi 83%), dan hiposmia (61% hingga 69%). (Ah-See, MacKenzie and Ah-See, 2012; Sedaghat, 2017)

Pemeriksaan fisik diperlukan untuk menetapkan bukti obyektif diagnosis dan harus mencakup pemeriksaan rongga hidung

menggunakan rinoskopi anterior dan endoskopi hidung saat tersedia (Gambar 15). Dalam pengaturan perawatan primer, rinoskopi anterior mudah dilakukan dengan otoskop atau spekulum hidung dan lampu. Adanya drainase hidung, khususnya drainase mukopurulen, harus dinilai dengan menggunakan rinoskopi anterior.

Patensi jalan nafas hidung juga harus dievaluasi dengan menilai deviasi septum dan pembesaran konka inferior atau media. Polip atau massa lain harus disingkirkan. Jika ragu, pasien harus dirujuk ke otolaryngologist untuk endoskopi hidung. Prosedur ini memiliki manfaat cukup besar, penilaian anatomi yang lebih baik dari rongga hidung dan struktur, dan peningkatan visualisasi mukopurulensi atau polip yang timbul khususnya dari sinus paranasal. (Meltzer and Hamilos, 2011; Ah-See, MacKenzie and Ah-See, 2012)



Gambar 16. Gambar rinoskopi anterior, yang dapat diperoleh dengan menggunakan endoskopi (A) Rongga hidung kanan normal. (B) Rongga hidung kiri dengan polip hidung. Konka inferior (tanda bintang tunggal), septum hidung (tanda bintang ganda), konka media (panah), dan polip hidung (panah putus-putus) (Grayson and Harvey, 2019)

Pemeriksaan penunjang untuk menegaskan diagnosis rinosinusitis

kronik disesuaikan dengan yang ada, namun pemeriksaan Computerized Tomography (CT scan) sinus paranasal adalah pemeriksaan penunjang

yang merupakan baku emas (gold standard) untuk mendiagnosis rhinosinusitis kronik. Gambaran CT scan dapat memperlihatkan abnormalitas dan luas kelainan mukosa sinus, keunggulan pemeriksaan CT scan sinus paranasal untuk diagnosis rhinosinusitis kronik telah di publikasikan oleh beberapa peneliti. Radiografi film sinus polos tidak lagi direkomendasikan untuk evaluasi sinus paranasal karena akurasi yang buruk. (Meltzer and Hamilos, 2011; Ah-See, MacKenzie and Ah-See, 2012; Fokkens *et al.*, 2020)

Pemeriksaan CT Scan sinus paranasal harus dilakukan hanya pada pasien dengan setidaknya dua kriteria subyektif untuk rinosinusitis kronis karena ada tingkat positif palsu yang tinggi untuk mendeteksi kelainan sinonasal. Sebagai contoh, penebalan mukosa dalam sinus paranasal mungkin merupakan akibat dari infeksi pernapasan atas virus yang dapat terlihat pada radiografi selama berminggu-minggu. Sinus CT dapat berguna dalam pengaturan perawatan primer sebagai pengganti endoskopi. Pada pasien bergejala, CT sinus secara definitif dapat menyingkirkan atau mengkonfirmasi rinosinusitis kronis, memungkinkan untuk perawatan segera. Sekarang ini kita menggunakan sistem skroning berdasarkan CT scan yang dikenal dengan nama "*Lund MacKay Score*". Sistem yang paling banyak digunakan karena dianggap lebih sederhana dan juga merupakan satu-satunya system yang direkomendasikan oleh Task Force untuk mendiagnosis rhinosinusitis kronis.

Skor berdasarkan penemuan CT scan pada setiap sinus dan disetiap bagian kanan dan kiri, diberi skor nomor :

0 = Tidak ada kelainan

1 = Perselubungan parsial

2 = Perselubungan total

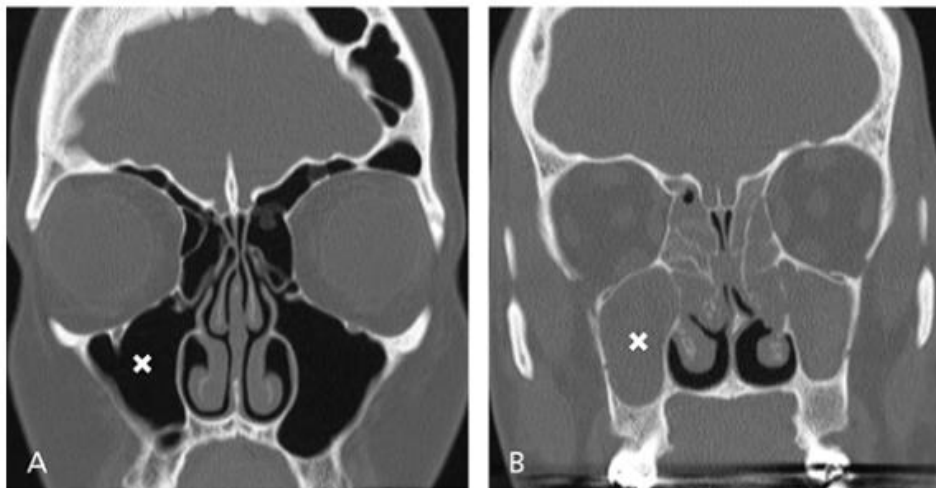
Sedangkan untuk kompleks osteo meatal (KOM) kanan dan kiri diberi skor

0 = Tidak ada obstruksi

1 = Obstruksi parsial

2 = Obstruksi total

Sehingga skor total adalah 24. (Meltzer and Hamilos, 2011; Sedaghat, 2017)



Gambar 17. Potongan koronal dari CT sinus. (A) Pemindaian normal menunjukkan sinus yang berudara baik (area hitam). (B) Scan menunjukkan kekeruhan (daerah abu-abu) dari sinus paranasal, yang konsisten dengan rinosinusitis kronis. Sinus frontal (asterisk) dan sinus maksilaris (x) ditandai untuk orientasi (Meltzer and Hamilos, 2011)

5. Pertimbangan Diagnostik Khusus

Gejala unilateral atau temuan pemeriksaan fisik, termasuk drainase hidung, massa hidung polipoid, atau nyeri wajah, harus segera mempertimbangkan etiologi selain rinosinusitis kronis, seperti neoplasma.

Rujukan awal ke otolaringologis untuk evaluasi endoskopi bermanfaat pada pasien ini. Penglihatan ganda dan penurunan penglihatan, edema / selulitis periorbital, ophthalmoplegia, dan meningismus menunjukkan komplikasi orbital atau intrakranial dari sinusitis dan harus segera dilakukan pemeriksaan, evaluasi, dan pengobatan segera. (Meltzer and Hamilos, 2011; JAPC, 2019; Sedaghat, 2017)

6. Tatalaksana

Tujuan pengobatan pada pasien dengan rinosinusitis kronis adalah untuk mengelola gejala dan meningkatkan atau mempertahankan kualitas hidup. Perawatan diarahkan untuk meningkatkan pembersihan mukosiliar, meningkatkan drainase / aliran sinus, memberantas infeksi lokal dan peradangan, dan meningkatkan akses untuk obat-obatan topikal. Perawatan terdiri dari manajemen medis, dan operasi sinus endoskopi jika manajemen medis yang tepat tidak berhasil. (JAPC, 2019)

Tatalaksana rinosinusitis kronik:

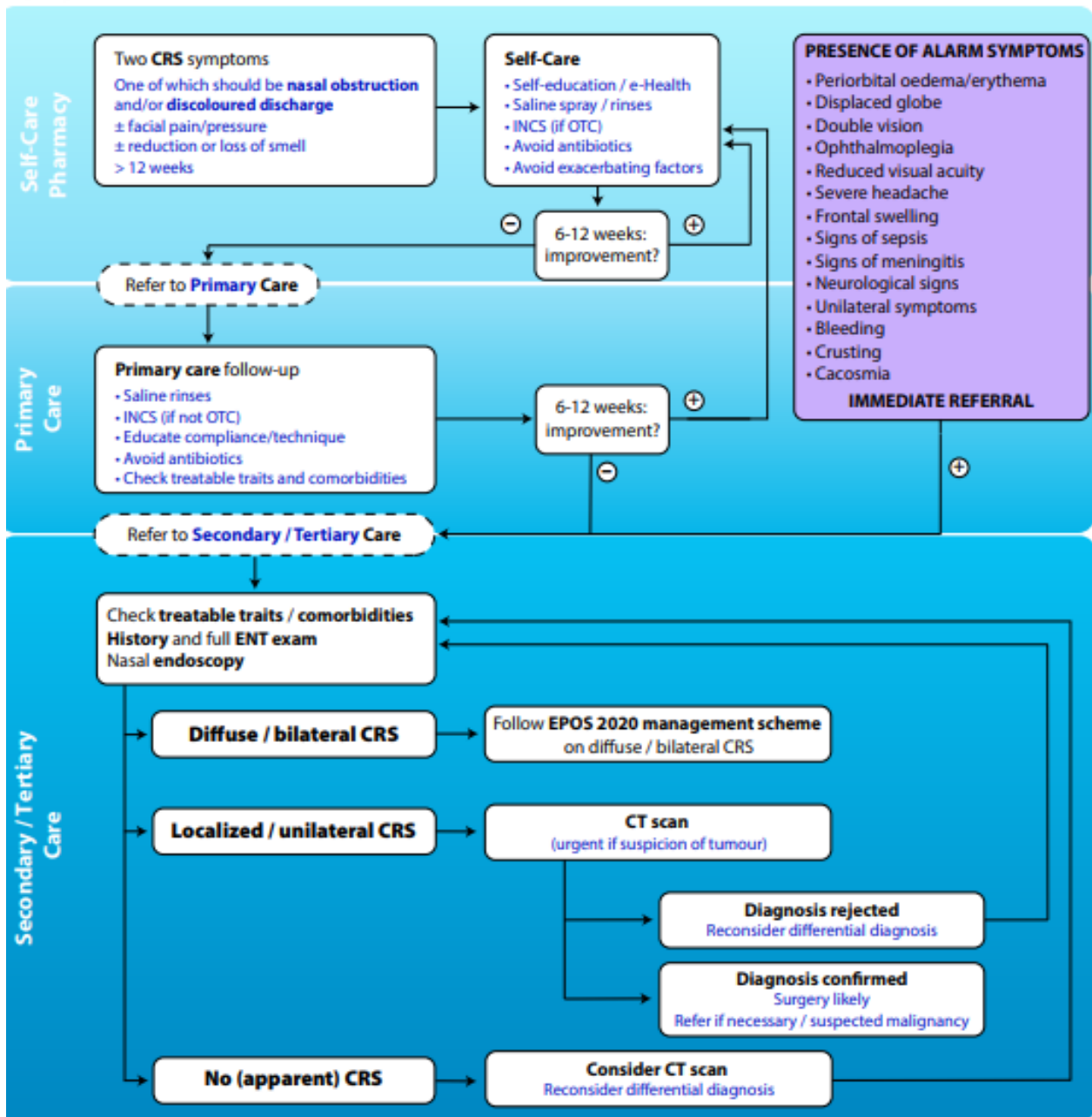
- a. Irigasi saline nasal
- b. Kortikosteroid intranasal topikal
- c. Antibiotik
- d. Agen biologis
- e. Tatalaksana bedah

Banyak pasien dengan rinosinusitis kronis memiliki alergi, asma, dan penyakit penyerta lainnya yang kurang umum (misalnya Vaskulitida, penyakit granulomatosa, fibrosis kistik, defisiensi imun) yang secara

langsung berkontribusi pada rinosinusitis kronis. Infeksi odontogenik juga dapat berkontribusi pada rinosinusitis kronis. Oleh karena itu, pasien yang tidak menanggapi terapi medis lini pertama harus dirujuk ke otolaryngologist. (Meltzer and Hamilos, 2011; Sedaghat, 2017)

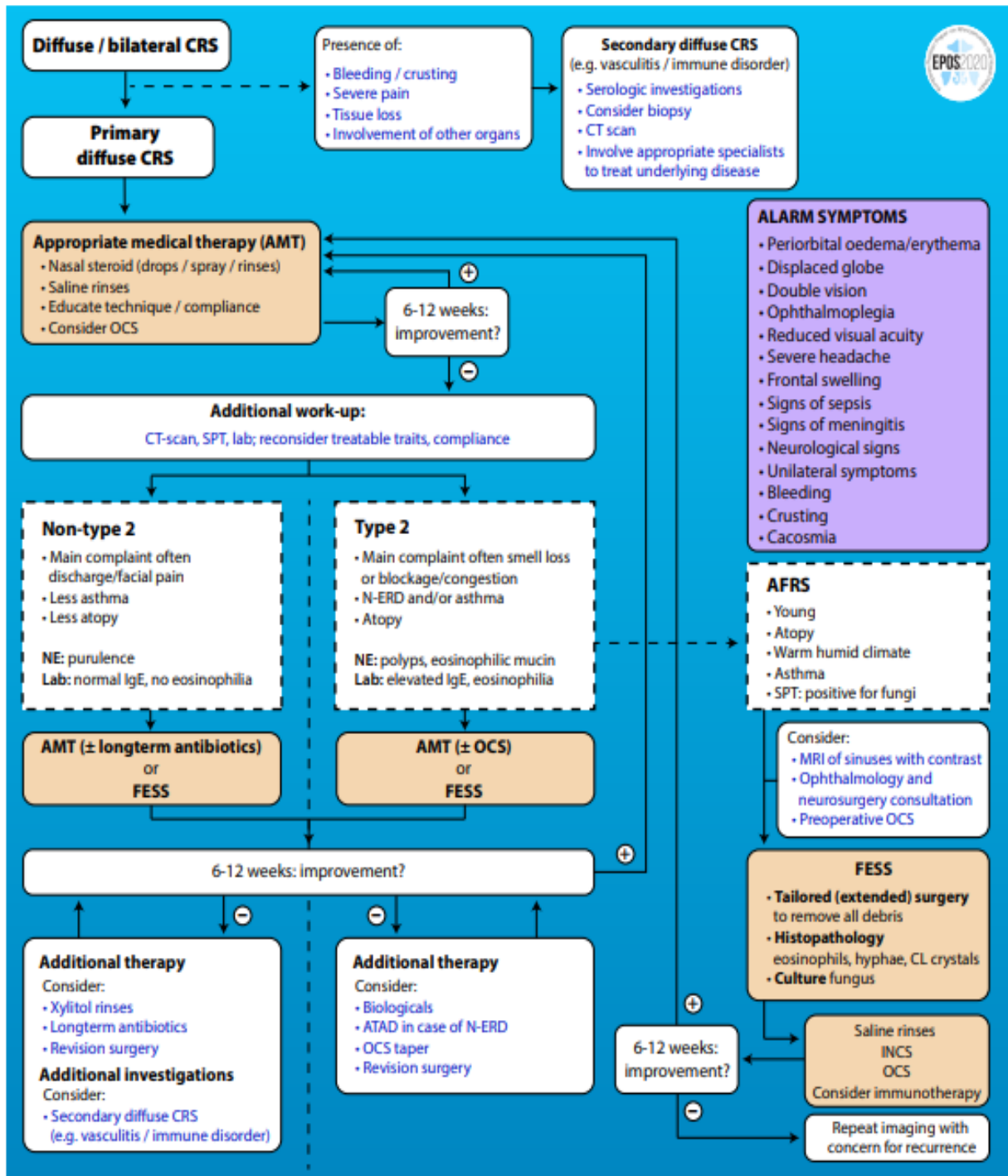
EPOS2020 mengusulkan klasifikasi klinis baru berdasarkan penyakit dilokalisasi (seringkali unilateral) atau menyebar (selalu bilateral). Kedua kelompok ini dapat dibagi lagi menjadi penyakit tipe 2 atau non tipe 2. Untuk tatalaksana RSK, tinjauan literatur yang sistematis telah dilakukan. Banyak bentuk RSK terlokalisasi. Secara umum, baik tipe 2 maupun non-tipe 2, tidak responsif terhadap perawatan medis dan memerlukan pembedahan. Oleh karena itu, EPOS2020 menyarankan pasien dengan penyakit unilateral untuk dirujuk ke perawatan sekunder untuk diagnosis lebih lanjut. (Thomas *et al.*, 2008; Fokkens *et al.*, 2020)

Untuk RSK bilateral difus, kortikosteroid lokal dan saline tetap sebagai perawatan utama (Gambar 17). Selain itu, jalur perawatan terintegrasi (ICP) menyarankan untuk memeriksa gejala yang dapat diobati, untuk menghindari faktor-faktor yang memperburuk dan tidak menyarankan penggunaan antibiotik. Dalam perawatan sekunder, endoskopi hidung dapat memastikan penyakit, mengarah ke RSK sekunder (misalnya vaskulitis) dan selanjutnya membedakan antara lokal dan difus (Gambar 18). (Thomas *et al.*, 2008; Fokkens *et al.*, 2020)

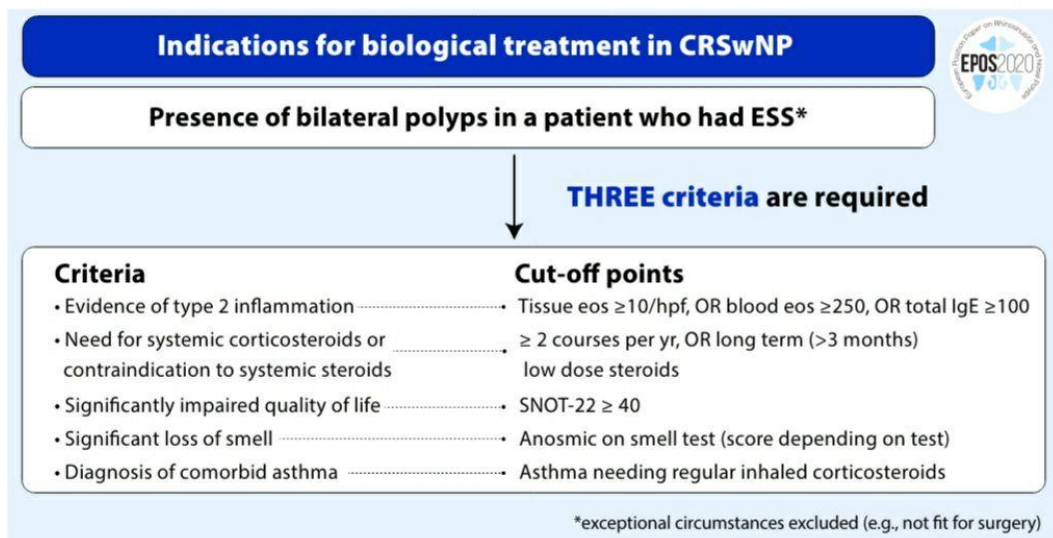


CRS: chronic rhinosinusitis; CT, computed tomography; INCS, intranasal corticosteroids spray; OTC, over-the-counter.

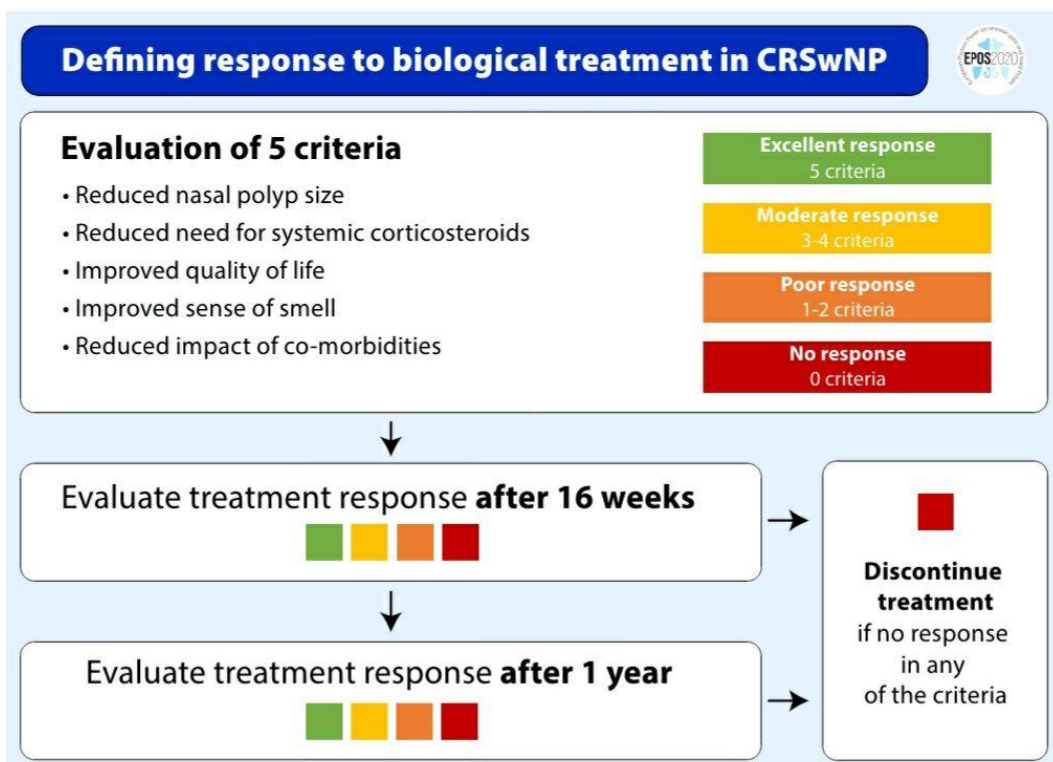
Gambar 18. Evidence based dan rekomendasi pengobatan untuk orang dewasa dengan rinosinusitis kronik (Fokkens *et al.*, 2020)



Gambar 19. Alur tatalaksana EPOS2020 pada RSK difus. (Fokkens *et al.*, 2020)



Gambar 20. Indikasi pengobatan agen biologis pada rhinosinusitis kronik (Fokkens *et al.*, 2020)



Gambar 21. Kriteria respon agen biologis pada pengobatan rhinosinusitis kronik (Fokkens *et al.*, 2020)

a. Irigasi saline nasal

Berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa setidaknya irigasi saline harian mengurangi gejala dan meningkatkan kualitas hidup pada pasien dengan rinosinusitis kronis. Irigasi saline tekanan rendah, volume tinggi (240 mL) dapat secara signifikan mengurangi gejala sinonasal pada 50% pasien dan lebih unggul daripada semprotan garam salin dalam mengurangi gejala sinonasal. Saline nasal paling sering dilakukan dengan menggunakan larutan isotonik atau hipertonik saline atau air laut, dan biasanya meningkatkan fungsi mukosa hidung sebagai hasil dari pembersihan mukosa langsung; menghilangkan antigen, biofilm atau mediator inflamasi (dengan demikian mengatasi peradangan) dan meningkatkan fungsi mukosiliar. (Chong *et al.*, 2015, 2016; Casale *et al.*, 2018; Deutsch *et al.*, 2019)

Meskipun irigasi saline isotonik dan hipertonik terbukti sama efektifnya dalam uji coba terkontrol acak (RCT), setidaknya satu studi menunjukkan bahwa irigasi salin hipertonik menyebabkan rasa terbakar yang lebih besar atau ketidaknyamanan pasien. Saat ini, irigasi saline isotonik direkomendasikan sebagai komponen terapi medis standar untuk rinosinusitis kronis. Irigasi saline idealnya digunakan dalam kombinasi dengan semprotan kortikosteroid intranasal, berdasarkan pada studi kecil yang tidak dibuktikan dan profil efek buruk saline yang rendah, serta pendapat ahli tentang mekanisme aksi dominan yang saling melengkapi untuk saline dan kortikosteroid (meningkatkan pembersihan mukosiliar vs

anti- efek inflamasi, masing-masing). (Hoffmans *et al.*, 2018; Grayson and Harvey, 2019)

b. Kortikosteroid intranasal topikal

Penggunaan Intranasal steroid tetap menjadi terapi lini pertama dalam manajemen medis rinosinusitis kronis, biasanya bersamaan dengan irigasi saline nasal isotonik. Steroid intranasal harus digunakan dengan menundukkan kepala ke depan untuk melihat lantai dan menyemprotkan ke samping (jauh dari septum hidung). Pasien tidak boleh mengendus terlalu keras setelah penyemprotan (Ah-See, MacKenzie and Ah-See, 2012)

Intranasal steroid adalah obat yang direkomendasikan pada rinosinusitis kronik tanpa dan dengan polip. fungsinya dapat mengurangi inflamasi, infiltrasi neutrophil dan esusinofildan serta meningkatkan fungsi dari silia dan mengurangi reaktivitas konka yang mengurangi gejala di hidung sebelum operasi bedah sinus endoskopi. Steroid intranasal yang aman digunakan adalah kelompok generasi kedua diantaranya momethasone furoat, fluticasone furoat, fluticasone propionate, dimana bioavailabilitas sistemik terbukti minimal di bandingkan pada generasi pertama misalnya dexamethasone, triamsinolone, flunisolide. Efek samping dari intranasal steroid diantaranya gatal, hidung kering, epitaksis, Untuk saat ini penggunaan intranasal steroid jangka panjang cukup aman bagi penderita rinosinusitis kronik dengan dan tanpa polip. (Slovick, Long and Hopkins, 2014)

c. Antibiotik

Peran antibiotik untuk pengobatan rinosinusitis kronis tidak jelas, dan ada sedikit bukti untuk mendukung penggunaannya. Terapi antibiotik untuk rinosinusitis kronis dapat bersifat jangka pendek (hingga tiga minggu) dan jangka panjang. Pada pasien dengan rinosinusitis kronis dan bukti infeksi (mis., Drainase mukopurulen pada endoskopi), pendapat para ahli menyarankan terapi antibiotik jangka pendek yang dipandu oleh kultur endoskopi cairan yang diperoleh melalui endoskopi hidung. (Barshak and Durand, 2017)

Penggunaan jangka panjang antibiotik macrolide, yang diketahui memiliki sifat anti-inflamasi, untuk mengobati rinosinusitis kronis telah dilaporkan. Namun, review Cochrane baru-baru ini dari lima RCT dengan 293 pasien menemukan sedikit bukti untuk mendukung manfaat antibiotik jangka panjang dalam pengobatan rinosinusitis kronis dan menyimpulkan bahwa diperlukan penelitian yang lebih berkualitas. Selain itu, kemungkinan efek samping, seperti *Clostridium difficile* colitis, juga harus dipertimbangkan. (Suh and Kennedy, 2011)

d. Agen Biologis

Penerimaan dupilumab (anti IL-4R α) untuk pengobatan rinosinusitis kronik dengan polip oleh Food And Drug Administration (FDA) AS dan European medicine agency (EMA) pada tahun 2019 telah mengubah pilihan pengobatan pada RSK tipe 2 dan diharapkan antibody monoclonal lain akan mengikuti. Hingga 2019 antimonoklonal hanya akan

di resepkan pada penderita asma (parah) yang terjadi bersamaan. EPOS2020 menyimpulkan bahwa biologis diindikasikan pada pasien dengan polip bilateral, yang pernah menjalani operasi sinus atau tidak fit untuk operasi dan tidak memiliki tiga karakteristik berikut : penyakit tipe 2 (jaringan eosinophil ≥ 10 /HPF atau eosinofil darah ≥ 250 atau IgE total ≥ 100). Perlu setidaknya dua rangkaian kortikosteroid sistemik atau penggunaan terus menerus kortikosteroid sistemik (≥ 2 program per tahun atau steroid dosis rendah jangka panjang (> 3 bulan) atau kontraindikasi terhadap steroid sistemik), secara signifikan mengganggu kualitas hidup (SNOT-22 ≥ 40) anosmia pada tes penciuman dan atau diagnosis asma komorbid yang butuh kortikosteroid nasal secara teratur. (Fokkens *et al.*, 2020)

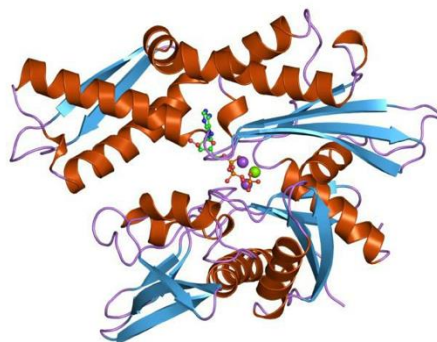
e. Tatalaksana Bedah

Pembedahan sinus endoskopi adalah pengobatan efektif untuk rinosinusitis kronis ketika terapi medis yang tepat tidak efektif. Tujuan dari operasi sinus endoskopi dalam pengobatan rinosinusitis kronis adalah untuk memberikan ventilasi dan drainase sinus paranasal dan untuk memperbesar sinus paranasal untuk menciptakan akses yang lebih besar untuk obat topikal. Meskipun tidak ada RCT pada operasi untuk rinosinusitis kronis, satu studi kohort prospektif multisenter menunjukkan bahwa operasi sinus endoskopi mengarah pada peningkatan yang lebih besar dari gejala sinonasal dan temuan endoskopi daripada terapi medis lanjutan pada pasien dengan rinosinusitis kronis refraktori. Penting untuk dicatat bahwa meskipun operasi sinus endoskopi meningkatkan gejala dan kualitas hidup,

itu tidak menyembuhkan kondisi, dan pasien akan memerlukan terapi medis pasca operasi untuk mempertahankan perbaikan ini. (Kurniasih and Ratnawati, 2019)

2.3. Heat stroke protein (HSP) – 70

HSP dibagi dalam 5 famili berdasar dari berat molekulnya, HSP100, HSP90, HSP70, HSP60, HSP40 dan small HSP (25-28kDa). Heat shock protein 70 (HSP70) adalah protein sitoplasma dan nuklir yang sangat evolusioner yang berfungsi dalam berbagai proses intraseluler dan sebagai pendamping molekuler untuk protein intraseluler yang rusak. Perannya terutama terlibat dalam respons inang terhadap berbagai macam stres, termasuk infeksi, cedera, kerusakan oksidatif, hipoksia, dan stres termal. HSP70 dapat mengikat dan melepaskan protein non-native untuk memfasilitasi *folding*, *refolding*, dan degradasi protein, yang memiliki peran penting dalam metabolisme protein seluler. Lebih lanjut, HSP70 memodulasi fungsi kekebalan dan melindungi sel dari kematian. (Hussain *et al.*, 2018; Kurniasih and Ratnawati, 2019)



Gambar 22. Struktur molekul heat shock protein 70.

Heat shock protein 70 (HSP70) adalah kelompok protein yang banyak tersedia dan berperan penting sebagai sitoprotektif. HSP70 merupakan HSP yang sedikit atau tidak ada pada kondisi normal, tetapi meningkat ekspresinya saat kondisi sakit HSP70 familial merupakan pola molekuler terkait kerusakan yang paling dilestarikan dan paling banyak dipelajari. Ketika HSP70 dilepaskan ke kompartemen ekstraseluler, HSP70 memberikan sinyal pematangan ke sel dendritik dan mengaktifkan jalur faktor nuklir (NF) κ B, yang memodulasi produksi beberapa sitokin. Beberapa penelitian telah menunjukkan peran penting dari pola molekul terkait kerusakan dalam patogenesis penyakit alergi. Konsentrasi dahak dan plasma HSP70 meningkat pada asma dan berhubungan dengan keparahan penyakit. Beberapa HSP berperan sebagai self-antigen, yang menghasilkan produksi autoantibodi, yang terlibat dalam patogenesis dan / atau prognosis berbagai penyakit. (Tsybikov *et al.*, 2016; Cwiklinska *et al.*, 2020; Kwon and O'Rourke, 2020)

2.4. Korelasi antara HSP-70 dan Interleukin 6

IL 6 merupakan glikoprotein terfosforilasi yang mengandung 185 asam amino, termasuk sitokin pleiotropic yang terlibat dalam proses fisiologis dan patologis yang berbeda seperti peradangan, metabolisme tulang, sintesis protein C-reaktif, karsinogenesis. Sitokin dan reseptor ini adalah kelas polipeptida yang memediasi proses inflamasi. polipeptida ini di bagi menjadi sitokin pro dan anti-inflamasi. pro inflamasi sitokin mempromosikan inflamasi sistemik, meliputi *interferon gamma 1 (IFNG1)*, *IFNG Reseptor 1 (IFNGR1)*,

IL1R1, IL-2, IL-8, IL-17A, Nuklear Factor Kappa beta 1 (NFkB1), NFkB2 dan Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF α). sitokin anti-inflamasi menekan aktivitas sitokin pro inflamasi dan termasuk : IL-1R2, IL4, IL-10 dan IL-13, IFNG1. IL-1B, dan IL-6 mempunyai sifat pro dan anti-inflamasi (Min, Yoon and Kim, 2016; Tylicka *et al.*, 2020)

Secara teoritis, HSP70 dapat memainkan berbagai efek imunologis pada RSK. Untuk lebih mendefinisikan HSP70 sebagai pendamping dan sitokin, Asea *et al.* menyebut HSP70 ekstraseluler sebagai pendamping. Setelah bersentuhan dengan HSP70 eksogen, sel yang menyajikan antigen melepaskan beberapa sitokin proinflamasi, termasuk faktor nekrosis tumor α , IL-1b, IL-6, dan IL-12. Namun demikian, hasil penelitian lain menunjukkan bahwa HSP70 juga dapat berperan sebagai anti inflamasi pada beberapa penyakit inflamasi dan fenomena ini dijelaskan oleh Chen *et al.* sebagai "paradoks heat shock". (Stocki and Dickinson, 2012; Wang *et al.*, 2017)

HSP70 ekstraseluler berperan dalam biologi-molekuler terutama dalam respons innate immunity. Telah dijelaskan bahwa eHSP70 dapat mengikat dengan afinitas tinggi ke reseptor membran plasma, memunculkan aktivasi NF- κ B dan mengatur ekspresi sitokin pro-inflamasi, seperti TNF- α , IL-1 β dan IL-6 dalam monosit manusia. TNF- α , IL-1 β dan IL-6 masing-masing meningkatkan invasi kanker dan keganasan; Tingkat ekspresi mRNA dari mediator pro-inflamasi ini diamati dimodulasi oleh eHSP70 dengan cara yang bergantung pada RAGE (*Reseptor for advanced glycation end products*). Hal ini dijelaskan dengan baik bahwa eHSP70 menginduksi produksi sitokin di APC melalui TLR dan kelompok lektin tipe-c lainnya, tetapi juga dilaporkan

bahwa eHSP70 dapat mengikat ke jalur sel nonAPC, terutama yang berasal dari epitel atau endotel. RAGE (*Reseptor for advanced glycation end products*) adalah pengenalan penting dari eHSP70, dan khususnya dalam model sel, reseptor ini penting untuk mendorong ekspresi sitokin oleh eHSP70. (Stocki and Dickinson, 2012; Tylicka *et al.*, 2020)

2.5. Hubungan Rinosinusitis Kronik dengan HSP-70

Sel-sel epitel hidung memainkan beberapa fungsi seperti pembersihan mukosiliar, pengenalan paparan mikroba dengan reseptor pengenalan pola yang diekspresikan pada sel-sel epitel, sekresi mediator inflamasi, peptida antimikroba, dan interaksi dengan respon imun adaptif. Tidak hanya sel epitel hidung tetapi juga jenis sel lain, seperti neutrofil, basofil, dan eosinofil, telah ditemukan terlibat dalam respon imun bawaan. IL-8 telah diidentifikasi sebagai mediator penting dari respon imun bawaan pada mukosa jalan nafas atas, dan terdeteksi dalam sekresi hidung pasien dengan rinosinusitis kronik yang menunjukkan korelasi dengan parameter klinis.

Salah satu dari berbagai teori etiopatogenesis RSK adalah respon immunitas bawaan dari mukosa sinonasal terhadap rangsangan bakteri maupun pathogen lainnya. Yang melibatkan jalur immunitas permukaan mukosa dalam reaksi inflamasi sebagai host dari kuman pathogen. Immunitas bawaan dimulai dengan diaktifkan sel-sel fagosit (magrofaq dan sel dendritif) di aktifkan oleh reseptor pengenalan pathogen dalam bentuk protein permukaan yaitu *toll like reseptors* (TLRs), dimana memegang peranan mekanisme aktivasi penting.

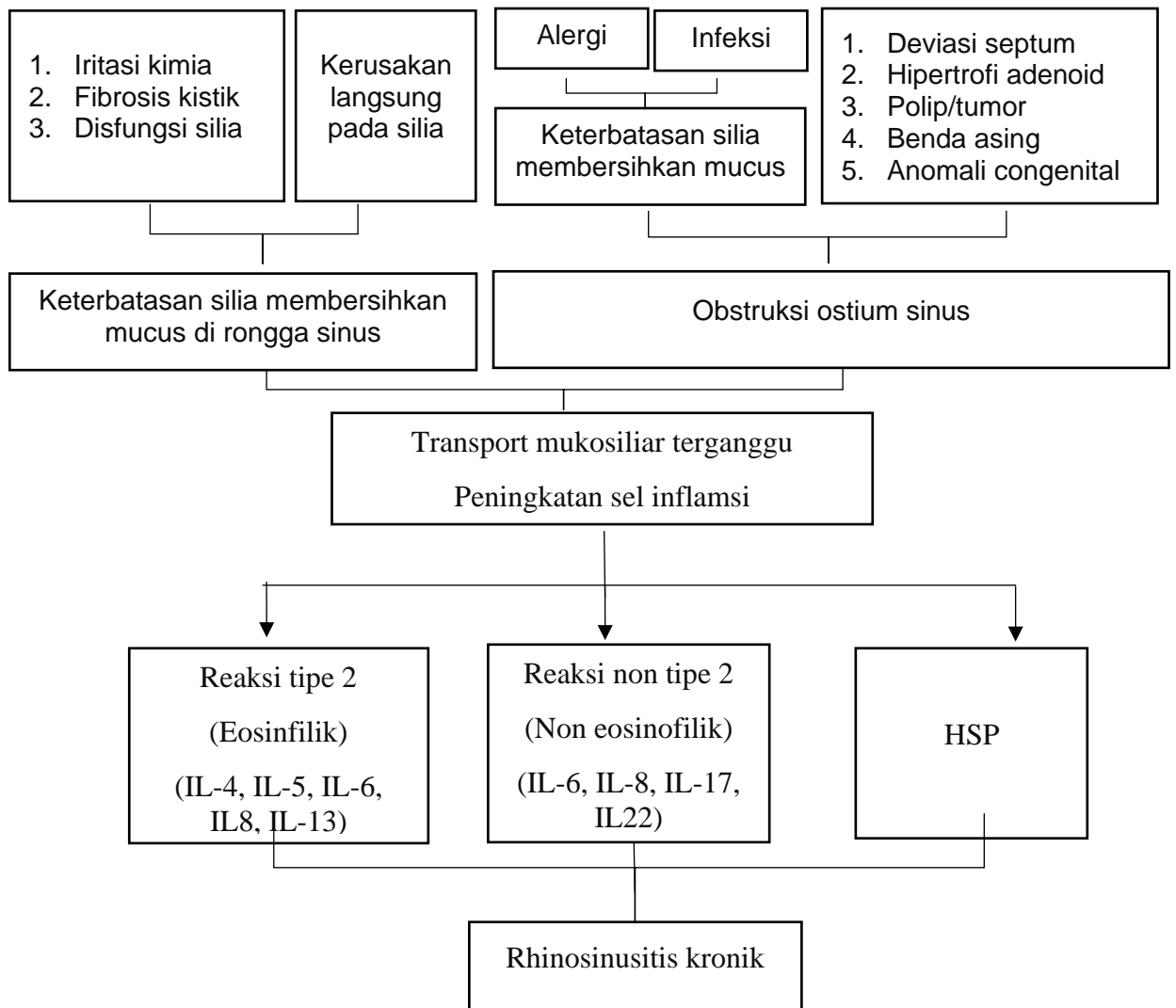
Aktifasi makrofag oleh TLR merupakan awal penting dalam inisiasi ekspresi sitokin (TNF α). Reseptor TLR ini merupakan pattern recognition receptors (PRRs) utama dalam mengenal kuman patogen melalui molekul pengenalan pola patogen (*pathogen associated molecular pattern /PAMPs*). Secara garis besar respon PRRs dibagi menjadi respon pengenalan pola membrane sitoplasma yaitu mengenal patogen terkait pola molekul (*pathogen associated molecular pattern atau PAMPs*) dan (*damage associated molecular pattern atau DAMPs*) dimana pada keadaan ini reseptor bereaksi terhadap molekul berbahaya akibat kerusakan jaringan, injury dan stress. Baru-baru ini, beberapa molekul DAMP diselidiki di saluran napas bagian atas. Berdasarkan penelitian sebelumnya, HMGB1 dikaitkan dengan tingkat keparahan peradangan pada pasien dengan rhinosinusitis kronik. Berdasarkan beberapa hasil studi, fungsi HMGB1 mirip dengan HSP70, dan ekspresi HSP70 dilaporkan pada apusan mukosa hidung. (Kern,2008 ; lee and Lane 2011; Bachert dan Holtappels,2015 ; Jimenes-Dalmaroni, et al.2016 : Tsybikov *et al.*, 2016; Jackman *et al.*, 2006)

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Min, *et al.* menunjukkan bahwa HSP70 banyak ditemukan dalam sekresi hidung rhinosinusitis kronik, yang menunjukkan deteksi positif yang tinggi, dan tingkat HSP70 dalam sekresi hidung dikaitkan dengan keparahan peradangan pada pasien dengan rhinosinusitis kronik untuk pertama kalinya. Menariknya, tingkat HSP70 lebih tinggi pada pasien dengan rhinosinusitis kronik dengan polip hidung dibandingkan dengan rhinosinusitis kronik tanpa polip hidung.

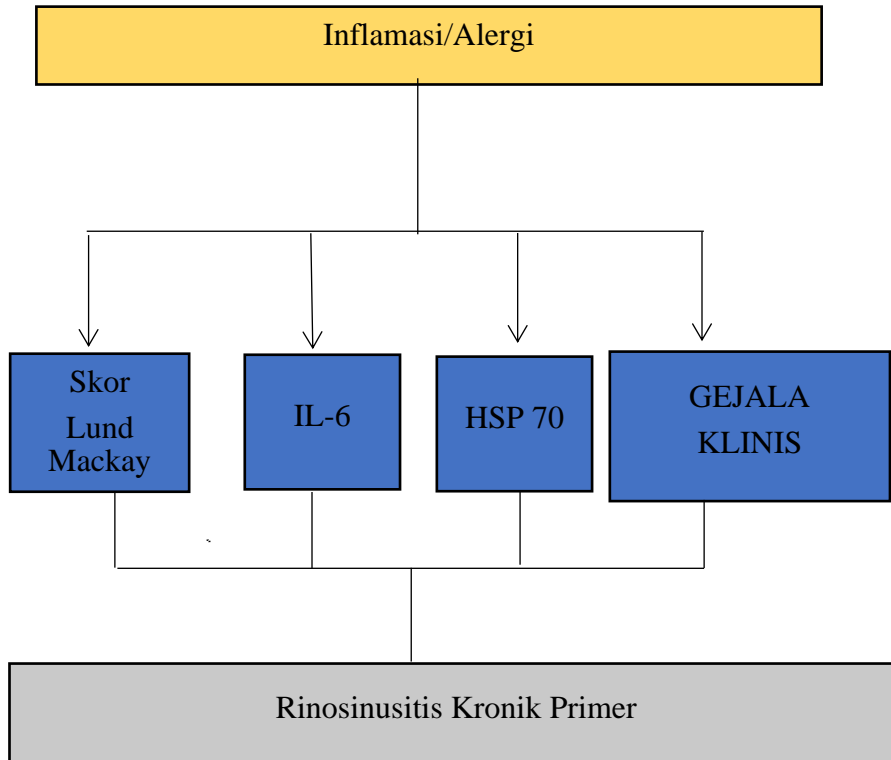
Tingkat HSP70 dalam sekresi hidung dikaitkan dengan tingkat keparahan objektif mukosa saluran napas bagian atas dan, lebih jauh, hasil bedah ESS (Endoscopy Sinus Surgery). Studi lain melaporkan bahwa reaktivitas imun positif HSP70 diamati pada 69% dari mukosa rinitis alergi. Oleh karena itu, ada kemungkinan bahwa tingkat HSP70 mungkin berbeda dalam kondisi alergi dan non alergi.

Dengan menggunakan sel HNE (*human nasal epitel*), diidentifikasi temuan yang tidak diketahui bahwa kondisi hipoksia secara signifikan meningkatkan sekresi HSP70 di daerah ekstraseluler. Dalam sekresi hidung, beberapa protein ditemukan dalam konsentrasi yang jauh lebih tinggi daripada sampel darah. Tingkat IL-8 dalam sekresi hidung adalah 40 kali lebih tinggi dibandingkan dengan tingkat IL-8 dalam sampel darah normal. Berdasarkan hasil penelitian Min, *et al.* tingkat HSP70 dalam sekresi hidung adalah 60 kali lebih tinggi dibandingkan dengan tingkat HSP70 darah yang dilaporkan. Meskipun nilai normal HSP70 dalam sampel cairan bilas hidung belum ditentukan, hasil menunjukkan bahwa HSP70 lokal mungkin memainkan peran penting dalam peradangan saluran napas bagian atas

2.6 Kerangka teori



2.7 Kerangka Konsep



Keterangan :

- Kotak biru = variable antara
- Kotak kuning = variable terikat
- Kotak abu-abu = variable bebas