

KARYA AKHIR

**PERBANDINGAN KADAR *HEAT SHOCK PROTEIN* (HSP)-70
DAN INTERLEUKIN 6 PRE DAN POST OPERASI
PASIEN RINOSINUSITIS KRONIK**

***COMPARISON OF HEAT SHOCK PROTEIN (HSP)-70 AND
INTERLEUKIN 6 IN PATIENT WITH CHRONIC RHINOSINUSITIS
BEFORE AND AFTER SURGERY***



Oleh:

Michelia Iustiana Devi Pallupi

PEMBIMBING:

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

Dr. dr. Nova A. L. Pieter, Sp.THTBKL, Subsp. Onko (K) FICS

Dr. dr. Arifin Seweng, MPH

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN THT-BKL

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023



**PERBANDINGAN KADAR *HEAT SHOCK PROTEIN* (HSP)-70
DAN INTERLEUKIN 6 PRE DAN POST OPERASI
PASIEIN RINOSINUSITIS KRONIK**

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

Michelia Iustiana Devi Pallupi

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP-1)

ILMU KESEHATAN TELINGA HIDUNG TENGGOROK

BEDAH KEPALA LEHER

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024



LEMBAR PENGESAHAN KARYA AKHIR

PERBANDINGAN KADAR HEAT SHOCK PROTEIN (HSP) – 70 DAN INTERLEUKIN 6 PRE DAN POST OPERASI PASIEN RINOSINUSITIS KRONIK

Disusun dan diajukan oleh

MICHELIA IUSTIANA DEVI PALLUPI

Nomor Pokok C035191003

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 1 November 2023

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

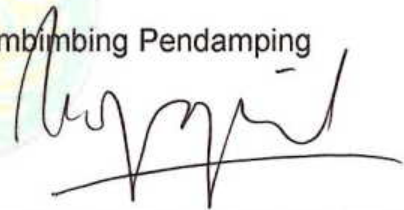
Menyetujui

Pembimbing Utama



Dr. dr. Muhammad Fajjar Perkasa, Sp.T.H.T.B.K.L. Subsp. Rino (K)
NIP. 19710303 200502 1 005

Pembimbing Pendamping



Dr. dr. Nova A.L. Pieter, Sp.T.H.T.B.K.L. Subsp. Onko (K) FICS
NIP. 19661124 199803 2 001

Ketua Program Studi



Dr. dr. Muhammad Fajjar Perkasa, Sp.T.H.T.B.K.L. Subsp. Rino (K)
NIP. 19710303 200502 1 005

Dekan Fakultas Kedokteran UNHAS



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD(KGH), Sp.GK
NIP. 19680530 1996032001



PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Michelia Iustiana Devi Pallupi

NIM : C035191003

Program Studi: Ilmu Kesehatan T.H.T.B.K.L

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul: **Perbandingan Kadar *Heat Shock Protein (Hsp)-70* Dan Interleukin 6 Pre Dan Post Operasi Pasien Rinosinusitis Kronik** 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, April 2024



Michelia Iustiana Devi Pallupi



Optimized using
trial version
www.balesio.com

ABSTRAK

MICHELIA IUSTIANA DEVI PALLUPI. *Perbandingan Kadar Heat Shock Protein (HSP)-70 dan Interleukin-6 Pre dan Post Operasi Pasien Rinosinusitis Kronik* (dibimbing oleh Muhammad Fadjar Perkasa, Nova A.L. Pieter, Abdul Qadar Punagi, dan Arifin Seweng).

Rinosinusitis kronis (RSK) merupakan penyakit kronik yang ditandai dengan adanya peradangan pada mukosa dari hidung dan sinus paranasal. HSP-70 dapat memainkan berbagai efek imunologis pada RSK dan dapat melepaskan beberapa sitokin proinflamasi seperti IL-6. HSP-70 dan IL-6 mungkin dapat memengaruhi hasil akhir setelah operasi. Penelitian ini bertujuan mengetahui perbandingan kadar HSP-70 dan IL-6 sebelum dan sesudah operasi pasien rinosinusitis kronik. Penelitian ini merupakan sebuah studi analitik observasional dengan desain *prospective study* dan dilakukan pada bulan Mei hingga Oktober 2023. Penderita rinosinusitis kronis berdasarkan kriteria *European position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps* 2020 yang menjalankan operasi bedah sinus endoskopik fungsional (BSEF) diikuti pada penelitian ini. HSP-70 dan IL-6 dinilai pada seluruh peserta sebelum operasi dan 1 bulan setelah operasi BSEF. Analisis data menggunakan SPSS 26.0. Delapan belas orang diikuti pada penelitian ini, terdiri atas 13 orang (72,2%) laki-laki dan 5 orang (27,8%) perempuan, 6 orang (33,3%) berusia ≤ 35 tahun, sedangkan sisanya berusia > 35 tahun. Hasil penelitian menunjukkan bahwa rerata IL-6 ditemukan lebih tinggi pada *post* operasi ($7,36 \pm 14,87$) dibandingkan dengan *pre*operasi ($2,92 \pm 8,57$) dan perbedaan tersebut signifikan ($p=0,048$). Rerata HSP-70 lebih tinggi pada *pre*operasi ($2,79 \pm 1,93$) dibandingkan dengan *post* operasi ($2,06 \pm 2,60$), tetapi perbedaan tersebut tidak signifikan ($p=0,184$). Penelitian ini menyimpulkan bahwa kadar HSP-70 pada pasien *pre*operasi rinosinusitis kronik lebih tinggi dibandingkan dengan *post* operasi. Kadar IL-6 pada pasien *pre*operasi rinosinusitis kronik lebih rendah dibandingkan dengan *post* operasi.

Kata kunci: *heat shock* protein-70, interleukin-6, rinosinusitis kronik



Optimized using
trial version
www.balesio.com



ABSTRACT

MICHELIA IUSTIANA DEVI PALLUPI. *A Comparison Between Heat Shock Protein (HSP)-70 and Interleukin-6 Level of Pre and Post Operation in Chronic Rhinosinusitis Patients* (supervised by Muhammad Fadjar Perkasa, Nova A.L. Pieter, Abdul Qadar Punagi, and Arifin Seweng)

Chronic rhinosinusitis (CRS) is a long-term disorder marked by inflammation of the nose and paranasal sinus mucosa. HSP-70 can have a variety of immunological consequences on CRS, including the secretion of proinflammatory cytokines such as IL-6. HSP-70 and IL-6 may have an impact on the outcome of surgery. To determine the comparison between HSP-70 and IL-6 level before and after surgery in patients with chronic rhinosinusitis. This research was an observational analytical study with a prospective study design that took place from May to October 2023. Patients with chronic rhinosinusitis who had functional endoscopic sinus surgery (FESS) and met the criteria of the European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 were included in this study. HSP-70 and IL-6 level were measured in all individuals before and after FESS. SPSS 26.0 was used to analyze the data. The results show that 18 people are included in this study. There are 13 (72.2%) people who are men and five (27.8%) who people are women. Six people (33.3%) are ≤ 35 years old, while the rest are > 35 years old. The mean IL-6 is found to be higher post-operatively (7.36 ± 14.87) compared to pre-operatively (2.92 ± 8.57) and the distinction is crucial ($p=0.048$). The mean HSP-70 is higher preoperatively (2.79 ± 1.93) than postoperatively (2.06 ± 2.60), but the difference is insignificant ($p=0.184$). In conclusion, HSP-70 level in patients with CRS pre-operatively are higher than that of post-operatively. IL-6 level in patients with CRS preoperatively are lower than that of postoperatively.

Keywords: heat shock protein-70, interleukin-6, chronic rhinosinusitis



PRAKATA

Assalamualaikum warahmatullahi wabarokatuh.

Puji syukur saya panjatkan kehadiran Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya sehingga tesis ini dapat saya selesaikan sebagai salah satu persyaratan dalam rangkaian penyelesaian Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok dan Bedah Kepala Leher di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Penulis menyadari bahwa karya akhir ini tidak akan terselesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak, baik berupa bantuan moril maupun materil. Untuk itu saya menyampaikan ucapan terima kasih yang tulus dan sedalam-dalamnya kepada Kepala Departemen Ilmu Kesehatan T.H.T.B.K.L Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Dr. dr. Muhammad Amsyar Akil, Sp.T.H.T.B.K.L, Subsp. BE (K), serta pembimbing saya Dr. dr. Muhammad Fadjar Perkasa, Sp.T.H.T.B.K.L, Subsp. Rino (K), Dr. dr. Nova Audrey Luetta Pieter, Sp.T.H.T.B.K.L, Subsp. Onk. (K), FICS, dan dr. Arifin Seweng, MPH yang telah membimbing dan mengarahkan saya sejak penyusunan proposal, pelaksanaan penelitian hingga selesainya karya akhir ini. Terima kasih pula saya sampaikan kepada penguji saya Prof. Dr. dr. Abdul Qadar Punagi, Sp.T.H.T.B.K.L, Subsp. Rino (K). FICS dan dr. Khaeruddin HA, M. Kes, Sp. T.H.T.B.K.L, Subs. LF (K).

Terima kasih yang tak terhingga juga saya sampaikan kepada : Prof. dr. Abdul Kadir, Ph.D, Sp.T.H.T.B.K.L Subsp. Oto (K), M. Kes, Prof. Dr. dr. Eka Savitri, Sp.T.H.T.B.K.L, Subsp. NO (K), Prof. Dr. dr. Sutji Pratiwi Rahardjo, Sp.T.H.T.B.K.L. Subsp. LF (K), Dr. dr. Riskiana Djamin, Sp.T.H.T.B.K.L, Subsp. K (K), Dr. dr. Nani Iriani Djufri, Sp.T.H.T.B.K.L, Subsp. Onko (K) FICS, dr. Azmi Mir'ah, Zakiah. Sp.T.H.T.B.K.L, Subsp. Rino (K), Dr. dr. Syahrjuita, Sp.T.H.T.B.K.L. Subsp. K (K), M.Kes, dr. Rafidawaty Alwi, Sp.T.H.T.B.K.L. Subsp. BE (K), dr. Andi Baso Sulaiman, Sp.T.H.T.B.K.L. Subsp LF (K), M.Kes, dr. Mahdi Umar Sp.T.H.T.B.K.L Subsp. LF (K), dr. Sri Wartati, Sp.T.H.T.B.K.L, Subsp. Oto (K), Dr. dr. Masyitta Gaffar, Sp.T.H.T.B.K.L. Subsp. Oto (K), dr. Trining Dyah, Sp.T.H.T.B.K.L, Subsp. N.O (K), M. Kes.dr. Aminuddin Azis, Sp.T.H.T.B.K.L, Subsp. A. I (K), dr. Amira Trini h, Sp.T.H.T.B.K.L. Subsp. A.I (K), dr. Yarni Alimah, Sp.T.H.T.B.K.L. Subsp dr. Hilmiyah Syam, M. Kes, Sp.T.H.T.B.K.L. dr. Masyita Dewi Ruray,



Sp.T.H.T.B.K.L, FICS. yang telah membimbing penulis selama pendidikan sampai pada penelitian dan penulisan karya akhir ini.

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

1. Rektor Universitas Hasanuddin, Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc, atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, SpPD, K-GH, SpGK, FINASIM, atas kesempatan menjadi mahasiswa Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
3. Dr. dr. Muhammad Fajar Perkasa, Sp.T.H.T.B.K.L. Subsp. Rino (K), sebagai Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan T.H.T.B.K.L Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
4. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan Direktur RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar.
5. Kepala Bagian dan Staf Pengajar Bagian Anatomi, Radiologi, GastroEnteroHepatologi, Pulmonologi, dan Ilmu Anestesiologi yang telah membimbing dan mendidik saya selama mengikuti pendidikan terintegrasi.
6. Kepada keluarga saya yang dengan ikhlas memberikan waktu, semangat, dan dukungan doa dengan penuh ketulusan, kesabaran dan kasih sayang yang begitu berarti selama saya mengikuti pendidikan.
7. Kepada teman-teman angkatan saya dan senior-senior saya serta rekan-rekan residen T.H.T.B.K.L yang telah membantu dan berperan dalam penulisan tesis ini.
8. Seluruh karyawan dan perawat Instalasi Rawat Jalan T.H.T.B.K.L, perawat Instalasi Rawat Inap T.H.T.B.K.L, karyawan dan staf nonmedis T.H.T.B.K.L khususnya kepada Hayati Pide, ST, Nurlaela, S.Hut dan Vindi Juniar G, S.Sos atas segala bantuan dan kerjasama yang telah diberikan kepada saya dalam melaksanakan tugas sehari-hari selama masa pendidikan.



Saya menyadari sepenuhnya atas segala keterbatasan dan kekurangan dalam penulisan karya akhir ini, olehnya saran dan kritik yang menyempurnakan karya akhir ini kami terima dengan segala kerendahan hati. Semoga Allah SWT melimpahkan berkat kepada kita semua, Amin Ya Rabbal Alamin.

Wassalammualaikum warahmatullahi wabarokatuh

Makassar, November 2023

Michelia Iustiana Devi Pallupi



DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN PENGESAHAN	ii
DAFTAR ISI	iii
DAFTAR GAMBAR	v
DAFTAR TAB EL	vi
DAFTAR SINGKATAN	vii
BAB IPENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah.....	5
1.3. Tujuan Penelitian.....	5
1.4. Hipotesis Penelitian.....	6
1.5. Manfaat Penelitian.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
A. Anatomi Fisiologi Hidung dan Sinus Paranasal	7
B. Rinosinusitis Kronis.....	17
C. Heat Shock Protein (HSP) 70.....	38
D. Hubungan antara HSP-70 dan IL-6.....	42
E. Hubungan antara Rinosinusitis Kronik dan HSP-70.....	44
F. Kerangka Teori	47
G. Kerangka Konsep	48
BAB III METODE PENELITIAN	
A. Rancangan Penelitian	49
B. Waktu dan Lokasi Penelitian.....	49
C. Partisipan Penelitian.....	49
D. Perkiraan Besar Sampel.....	50
E. Kriteria subyek penelitian.....	51
F. Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	51
G. Alat dan Bahan Penelitian	52
Variabel Penelitian	52
Definisi Operasional	53



J. Cara Kerja	54
K. Teknik Pengolahan dan Analisa Data	57
L. Alur Penelitian	58
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	
A. HASIL	59
B. PEMBAHASAN	64
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	
A. KESIMPULAN	69
B. SARAN	69
DAFTAR PUSTAKA	70
LAMPIRAN	76



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Bagian Luar Hidung	8
Gambar 2. Struktur anatomi dinding luar hidung	9
Gambar 3. Anatomi Sinus Paranasalis	10
Gambar 4. Siklus Hidung	16
Gambar 5. Klasifikasi Rinosinusitis Kronik Primer.....	20
Gambar 6. Klasifikasi Rinosinusitis Kronik Sekunder	20
Gambar 7. Etiologi dan Pathogenesis Rinosinusitis Kronik ...	23
Gambar 8. Respon imun fisiologis melintasi barrier mukosa disesuaikan untuk mengatasi kelas tertentu dari patogen pemicu	25
Gambar 9. Gambar respon imun tipe 1 pada rinosinusitis kronik	26
Gambar 10. Gambar respon imun tipe 2 pada rinosinusitis kronik	27
Gambar 11. Gambar respon imun tipe 3 pada rinosinusitis kronik	28
Gambar 12. Rekomendasi terapi rinosinusitis kronik pada orang dewasa	31
Gambar 13. Tatalaksana pada rinosinusitis difus	33
Gambar 14. Indikasi pengobatan agen biologis pada rinosinusitis kronik dengan polip	37
Gambar 15. Kriteria respon pengobatan agen biologis pada rinosinusitis kronik dengan polip	38
Gambar 16. Perbandingan kadar IL-6 pre- dan post-operatif.....	61
Gambar 17. Perbandingan kadar IL-6 individual sampel pre- dan post-operatif.	61
18. Perbandingan kadar HSP-70 pre- dan post-operatif.	62
19. Perbandingan kadar HSP-70 individual sampel pre- t- operatif.	63



DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Fungsi Hidung dan Sinus Paranasalis	14
Tabel 2. Penilaian Kontrol Klinis Terbaru pada Rinosinusitis Kronik	19
Tabel 3. Sebaran karakteristik subjek penelitian	60
Tabel 4. Perbandingan kadar IL-6 pre- dan post-operatif.....	62
Tabel 5. Perbandingan kadar HSP-70 pre- dan post-operatif.....	62



DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
AAOA	<i>American Academy of Otolaryngology Allergy</i>
ADP	<i>Adenosine Triphosphate</i>
AFRS	<i>Acute Fungal Rhinosinusitis</i>
AMT	<i>Appropriate Medical Therapy</i>
APC	<i>Antigen Presenting Cell</i>
ARS	<i>American Rhinologic Society</i>
ATP	<i>Adenosine Triphosphate</i>
BSEF	<i>Bedah Sinus Endoskopi Fungsional</i>
CCAD	<i>Central Compartment Atopic Disease</i>
CF	<i>Cystic Fibrosis</i>
CRS	<i>Chronic Rhinosinusitis</i>
CRSwNP	<i>Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyp</i>
CT	<i>Computed Tomography</i>
DAMP	<i>Damaged Associated Molecular Pattern</i>
eCRS	<i>Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis</i>
EGPA	<i>Eosinophilic Granulomatosis with Polyangitis</i>
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPOS	<i>European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyposis</i>
ER	<i>Endoplasmic Reticulum</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FESS	<i>Functional Endoscopic Sinus Surgery</i>
GERD	<i>GastroEsophageal Reflux Disease</i>
GRAN	<i>Granulomatosis with Polyangitis</i>
HMBG	<i>High-Mobility-Group Box</i>



<i>HNE</i>	<i>HydroxyNonEnal</i>
<i>HSc</i>	<i>Heat Shock Cognate</i>
<i>HSP</i>	<i>Heat Shock Protein</i>
<i>IFN-γ</i>	<i>Interferon-gamma</i>
<i>IgE</i>	<i>Imunoglobulin E</i>
<i>IgG</i>	<i>Imunoglobulin G</i>
<i>IgM</i>	<i>Imunoglobulin M</i>
<i>IL</i>	<i>Interleukin</i>
<i>ILC</i>	<i>Innate Lymphoid Cell</i>
<i>INCS</i>	<i>Intranasal Corticosteroids</i>
<i>ISPA</i>	<i>Infeksi Saluran Pernapasan Atas</i>
<i>KOM</i>	<i>Kompleks Osteomeatal</i>
<i>MCP-1</i>	<i>Monosit Protein Chemoattractant 1</i>
<i>MHC</i>	<i>Major Hystocompatibility Complex</i>
<i>MPO</i>	<i>Myeloperoxidase</i>
<i>MRI</i>	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
<i>mRNA</i>	<i>messenger RiboNucleic Acid</i>
<i>N-ERD</i>	<i>NSAIDs-Exacerbated Respiratory Disease</i>
<i>NSAID</i>	<i>NonSteroid Anti Inflammation Drug</i>
<i>OCS</i>	<i>Oral Corticosteroids</i>
<i>PAMP</i>	<i>Pathogen-associated Molecular Pattern</i>
<i>PCD</i>	<i>Primer Cilliary Dyskinesia</i>
<i>PMN</i>	<i>PoliMorfoNuklear</i>
<i>PPOK</i>	<i>Penyakit Paru Obstruksi Kronis</i>
<i>RAGE</i>	<i>Receptor for Advanced Glycation Endproducts</i>
<i>RSK</i>	<i>Rinosinusitis Kronis</i>
<i>SNOT-22</i>	<i>Sino-Nasal Outcome Test – 22</i>
<i>SPT</i>	<i>Skin Prick Test</i>
<i>TLR</i>	<i>Toll-like Receptors</i>
<i>T_H</i>	<i>T-helper</i>
	<i>Tumor Necrosis Factor</i>



BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Rinosinusitis kronis adalah peradangan pada mukosa hidung dan sinus paranasalis selama lebih dari kurun waktu tiga bulan (Cain *et al.*, 2016). Menurut konsensus internasional, *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS)* tahun 2020, definisi dari rinosinusitis pada orang dewasa adalah suatu proses inflamasi dari hidung yang ditandai dengan dua atau lebih gejala dengan salah satu gejala harus mencakup hidung tersumbat/obstruksi/ kongesti dan atau adanya sekret hidung (anterior/posterior *nasal drip*), nyeri wajah/tekanan daerah sinus, dan penurunan atau hilangnya daya penghidu. Salah satu temuan endoskopi, yaitu: 1) polip nasi, dan atau 2) sekret mukopurulen yang berasal dari meatus nasi media, dan atau 3) edema/ obstruksi mukosa terutama pada meatus nasi media, dan atau gambaran tomografi computer terdapat perubahan mukosa pada daerah kompleks ostiomeatal dan atau sinus dengan perlangsungan lebih dari 12 minggu (Fokkens *et al.*, 2020).

Rinosinusitis kronik diderita sekitar 15% dari seluruh populasi. Sebanyak 36 juta penduduk Amerika setiap tahunnya dilaporkan menderita rinosinusitis kronik. Prevalensi rinosinusitis kronik juga telah dilaporkan di beberapa tempat di Indonesia, pada sebuah penelitian yang dilakukan di Divisi Rinologi Departemen THT RS Cipto Mangunkusumo pada Januari – Agustus 2005, dari 435 penderita, 69 % menderita Rinosinusitis, sementara pada sebuah penelitian yang dilakukan di Makassar, yang diambil dari tiga rumah sakit periode 2003 – 2007 dilaporkan rinosinusitis kronik memiliki prevalensi sebanyak 41,5% dari seluruh kasus yang ditangani di sub divisi rinologi (Kentjono, 2004, Punagi AQ, 2008).



Kejadian Rinosinusitis Kronik yang merupakan akibat dari 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-molekul pola pola kerusakan yang terkait, seperti *heat shock protein* (HSP), yang mempromosikan respon imun bawaan dan adaptif melalui interaksi mereka dengan reseptor pengenalan pola. HSP adalah respon homeostasis utama selain respons inflamasi terhadap ancaman (insult) ekstraselular. (Fokkens W, et al. 2007. Fokkens WJ. Et al, 2020. Kwon E, O'Rourke MC. 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, HSP-100, HSP-90, HSP-70, HSP-60, HSP-40 dan small HSP (25-28kDa). Jenis HSP-70 adalah yang paling banyak diteliti. HSP-70 ada di mana-mana dan memiliki anggota konstitutif dan dapat diinduksi dan merupakan pendamping molekuler utama dari eukariota dan ada di semua kompartemen seluler. HSP-70 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 nunoglobulin E (IgE) dan interleukin (IL) 4 yang lebih tinggi. (Tsybikov et al., 2016; Kwon and O'Rourke, 2020)



HSP-70 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. HSP-70 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. HSP-70 dapat memainkan berbagai efek imunologis pada RSK. Untuk lebih mendefinisikan HSP-70 sebagai pendamping dan sitokin, Asea et al. menyebut HSP-70 ekstraseluler sebagai pendamping. Setelah bersentuhan dengan HSP-70 eksogen, sel yang menyajikan antigen melepaskan beberapa sitokin proinflamasi, termasuk faktor nekrosis tumor α , IL-1b, 5 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 di produksi 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 diferensiasi, aktivasi dan proliferasi limfosit T dan B, immunoglobulin sekresi, penebalan membrane basal, fibrosis subepitel dan sel osteogenesis pematangan terlihat pada mukosa Rinosinusitis kronik (Stocki and Dickinson, 2012; Wang et al., 2017)



Rinosinusitis kronik dibagi dalam hal primer dan sekunder, dan membagi dalam penyakit lokal dan difus. Pada rinosinusitis kronik primer di bagi dua fenotipe yaitu rinosinusitis jamur alergi dan sinusitis terisolasi. Untuk difus, fenotipe terbesar adalah rinosinusitis kronik eusinofil dan non eusinofil. Diagnosis RSK di tegakkan dari gejala yang timbul serta melalui pemeriksaan pencitraan seperti CT scan, yang merupakan gold standar. Beberapa kriteria pengklasifikasian rinosinusitis kronik berdasarkan 6 gambaran CT scan dengan skstem skoring Lund MacKay, karna di anggap lebih sederhana dan yang direkomendasikan oleh Task Force. Pada beberapa hasil studi didapatkan hasil hubungan antara HSP70 dengan keparahan rinosinusitis kronik dan hasil akhir untuk menjalani operasi berdasarkan penilaian dari CT Scan dengan sistim skoring Lund MacKay. (Min, Yoon and Kim, 2016)

Pada jurnal penelitian terbaru beberapa molekul damage-associated molecular pattern (DAMP) diteliti pada jalan napas bagian atas. Salah satunya ialah HSP-70. (Tsybikov, dkk. 2016) melakukan penelitian dengan menghitung kadar HSP-70 pada sekresi hidung pasien rinosinusitis kronis. Hasil HSP-70 tersebut dibandingkan dengan kadar IgE, IL-4, IL-5 serta menggunakan Skor Lund-Mackay untuk menilai keparahan RSK. Dari penelitian tersebut didapatkan terdapat korelasi positif untuk pasien rinosinusitis kronis dengan polip nasi. (Tsybikov N, 2016)

Pada beberapa hasil studi didapatkan hasil hubungan antara HSP-70 dengan keparahan rinosinusitis kronik dan hasil akhir untuk menjalani operasi. Hasil tersebut dibandingkan dengan skor Lund Mackay, oleh karena itu mengetahui lebih lanjut hubungan HSP-70 mungkin dapat memahami tingkat keparahan dan pencegahan pada kejadian rinosinusitis kronik. (Min, HJ. Et al. 2016)

Berdasarkan dari hasil penelitian-penelitian sebelumnya, maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang hubungan kadar SP 70, IL-8, Skor Lund-Mackay dan SNOT-22 pada penderita RSK.



Hal ini berguna untuk mengetahui kadar peningkatan HSP 70, IL-8, peningkatan Skor Lund-Mackay dan SNOT-22 pada pasien dengan rinosinusitis kronis. Penelitian ini merupakan pohon penelitian bersama pada divisi Rinologi Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Adapun penelitian lainnya ialah untuk melihat kadar interleukin 6 dan endotipe pada pasien rinosinusitis kronis. Diharapkan penelitian ini mampu menjadi salah satu alternatif penentuan diagnosis dan terapi untuk RSK sehingga dapat memperbaiki kualitas hidup pasien dan membantu meringankan masalah yang terkait dengan beban ekonomi masyarakat.

Oleh sebab itu, dalam penelitian ini, penulis akan menguji hubungan antara kadar HSP-70 terhadap kejadian kasus rinosinusitis kronis dan hubungannya dengan skor Lund Mackay dan interleukin 6 (IL 6) pada pasien sebelum dan sesudah operasi. Dengan harapan penelitian ini dapat menjadikan alternatif penentuan diagnosis, terapi sehingga dapat memperbaiki kualitas hidup pasien rinosinusitis kronik.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah bagaimanakah perbandingan kadar heat shock protein (HSP)-70 dan interleukin 6 pada pasien sebelum dan sesudah operasi rinosinusitis kronis di Kota Makassar.

1.3. Tujuan Penelitian

a. Tujuan umum

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui perbandingan antara kadar heat shock protein (HSP)-70 dan interleukin 6 pada pasien sebelum dan sesudah operasi rinosinusitis kronis di Kota Makassar.

b. Tujuan khusus

1. menentukan nilai HSP-70 pada pasien pre operasi rinosinusitis kronik

2. menentukan nilai IL 6 pada pasien pre operasi rinosinusitis kronik



3. menentukan nilai HSP-70 pada pasien post operasi rinosinusitis kronik
4. menentukan nilai IL 6 pada pasien post operasi rinosinusitis kronik
5. membandingkan nilai HSP-70 pre dan post operasi rinosinusitis kronik
6. membandingkan nilai IL 6 pre dan post operasi rinosinusitis kronik

1.4. Hipotesa Penelitian

1. Kadar HSP 70 pada pasien pre operasi rinosinusitis kronik lebih tinggi dibandingkan pasien post operasi rinosinusitis kronik.
2. Kadar IL 6 pada pasien pre operasi rinosinusitis kronik lebih tinggi dibandingkan pasien post operasi rinosinusitis kronik.

1.5. Manfaat penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat berupa:

1. Memberikan informasi gambaran kadar heat shock protein HSP-70 dan interleukin 6 pada pasien penderita rinosinusitis kronis di Kota Makassar.
2. Menjadi bahan pertimbangan sebagai penanda diagnostik terhadap berat ringannya rinosinusitis kronik



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. ANATOMI FISILOGI HIDUNG DAN SINUS PARANASAL

Hidung adalah bagian pembentuk wajah, mempunyai fungsi sebagai jalan nafas, pengatur suhu udara pernafasan, penyaring dan pembersih udara pernafasan, indera penghidu, pengatur resonansi suara dan membantu proses dalam berbicara. Hidung mempunyai fungsi sebagai tempat bermuaranya sinus paranasalis dan saluran air mata. Sinus paranasal terdiri dari sinus frontal, maksila, ethmoid dan sphenoid. Jalur drainase sinus membagi sinus paranasal menjadi sistem anterior dan posterior yang secara anatomis dipisahkan oleh lamella basalis dari konka media. Sistem drainase anterior mengalirkan sekret dari frontal, maksila dan ethmoids anterior, dan sistem posterior mengalirkan sekret dari ethmoid posterior dan sphenoid. Kelainan patologi dapat melibatkan satu atau lebih dari sistem drainase ini. (Lalwani, 2007 & Dharmbir S Sethi, 2010)

2.1. Anatomi Hidung dan Sinus Paranasalis

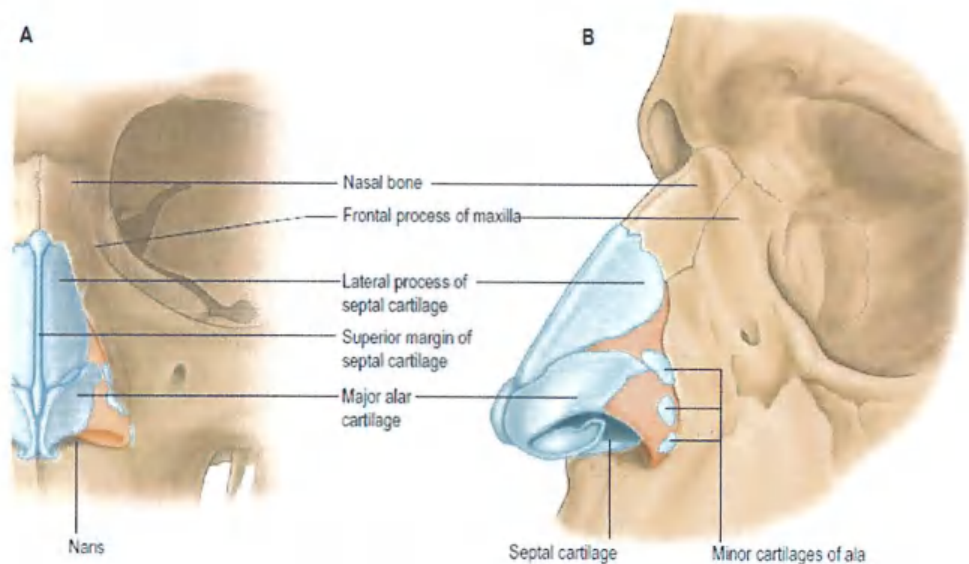
2.1.1. Anatomi Hidung

Hidung terdiri dari hidung bagian luar atau pyramid hidung dan rongga hidung. Struktur hidung luar dengan bagian-bagiannya dari atas ke bawah: 1). Pangkal Hidung (*bridge*), 2). Batang Hidung (*dorsum nasi*), 3). Puncak Hidung (*tip*), 4). Ala Nasi, 5). Kolumela, 6). Lubang Hidung (*nares anterior*). Hidung luar dibentuk oleh kerangka tulang dan tulang rawan yang dilapisi oleh kulit, jaringan ikat, dan beberapa otot kecil yang berfungsi untuk melebarkan atau



menyempitkan lubang hidung. Kerangka tulang terdiri dari 1). Tulang Hidung (os nasal), 2). Processus frontalis os maksilla dan 3). Procesus nasalis os frontal; sedangkan kerangka tulang rawan terdiri dari beberapa pasang tulang rawan yang terletak di bagian bawah hidung, yaitu: 1). Sepasang kartilago nasalis superior, 2). Sepasang kartilago nasalis lateral inferior yang disebut juga sebagai kartilago ala mayor dan 3). Tepi anterior kartilago septum (Soetjipto D, 2012).

Tiap kavum nasi mempunyai 4 buah dinding yaitu dinding medial, lateral, inferior dan superior. Dinding medial adalah septum nasi. Septum dibentuk oleh tulang dan tulang rawan. Bagian tulang adalah 1). Lamina perpendikular os ethmoidal, 2). Vomer, 3). Krista nasalis os maksila, dan 4). Krista nasalis os palatina. Bagian tulang rawan adalah 1). Kartilago septum (lamina kuadrangularis) dan 2). Kolumela (Soetjipto D, 2012; Leung *et al.*, 2014).



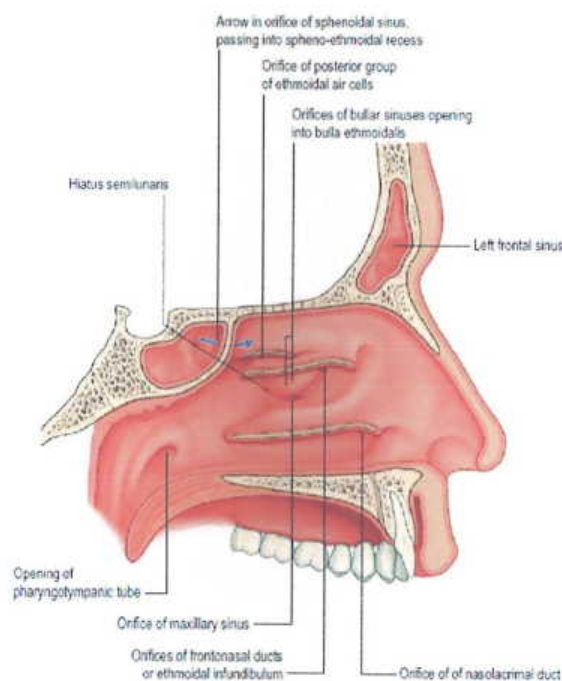
Meatus Inferior terletak diantara konka inferior dengan dasar
Gambar 1. Bagian Luar Hidung (Standring S, 2008)

hidung dan dinding lateral rongga hidung. Pada meatus inferior terdapat muara (ostium) dari duktus lakrimalis (Hwang *et al.*, 2009).

Meatus medius merupakan salah satu celah yang penting. 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 fissura yang berbentuk bulan sabit yang menghubungkan meatus medius dengan infundibulum yang dinamakan hiatus semilunaris. Dinding inferior dan medial infundibulum membentuk tonjolan yang berbentuk seperti laci dan dikenal sebagai prosesus uncinatus. Di atas infundibulum ada penonjolan hemisfer yaitu 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 (Hwang *et al.*, 2009).



Gambar 2. Struktur anatomi dinding lateral hidung (Standring S, 2008)

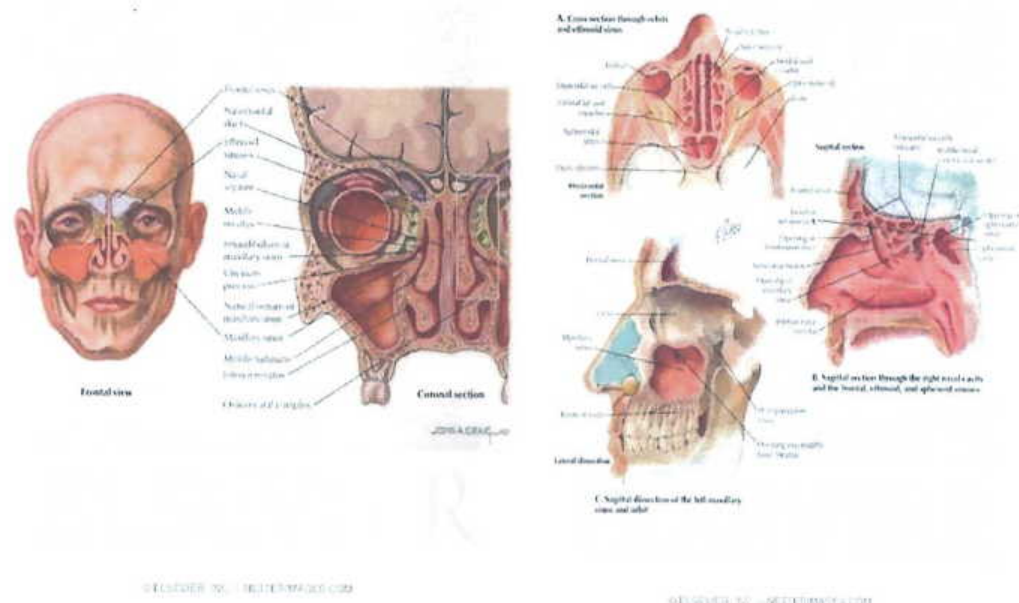


Meatus superior atau fissura etmoid merupakan suatu celah yang sempit antara septum dan massa lateral os etmoid di atas konka media. Kelompok sel-sel etmoid posterior bermuara di sentral

meatus superior melalui satu atau beberapa ostium yang besarnya bervariasi (Hwang *et al.*, 2009).

1.1.2. Anatomi Sinus Paranasalis

Terdapat delapan sinus paranasal, empat buah pada tiap-tiap sisi hidung; sinus frontal kanan dan kiri, sinus etmoid kanan dan kiri (anterior dan posterior), sinus maksilla kanan dan kiri (antrum highmore) dan sinus sphenoid kanan dan kiri (Hwang *et al.*, 2009).



Gambar 3. Anatomi Sinus Paranasalis (Elsevier Inc, 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. Bentuk dan ukuran sinus frontal sangat bervariasi tergantung pada derajat pneumatisasinya. Seringkali juga sangat 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 (Hwang *et al.*, 2009; Leung *et al.*, 2014).

2. Sinus Sfenoid

Sinus sfenoid terbentuk pada janin berumur 3 bulan sebagai pasangan evaginasi mukosa di bagian posterior superior kavum nasi. 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 (Hwang *et al.*, 2009; Leung *et al.*, 2014).

Sinus Sfenoid banyak berperan penting dalam bidang neurovaskular. Arteri carotis interna berada di sebelah lateral dari sinus sphenoid, sehingga menyebabkan sinus cavernosus menghasilkan penonjolan pada dinding lateral sinus sfenoid pada kurang lebih 65% individu (Hwang *et al.*, 2009; Leung *et al.*, 2014).

3. Sinus Maksilla

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



bermuara ke hiatus semilunaris melalui infundibulum etmoid. Antrum mempunyai hubungan dengan infundibulum di meatus medius melalui lubang kecil, yaitu ostium maksila yang terdapat dibagian anterior atas dinding medial sinus. Ostium ini biasanya terbentuk dari membran, jadi ostium tulangnya berukuran lebih besar dari pada lubang yang sebenarnya (Hwang *et al.*, 2009; Leung *et al.*, 2014).

4. Sinus Ethmoid

Dari semua sinus paranasal, sinus etmoid yang paling bervariasi dan akhir-akhir ini dianggap paling penting, karena dapat merupakan fokus infeksi bagi sinus-sinus lainnya. 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 (Hwang *et al.*, 2009; Leung *et al.*, 2014).

Sinus Ethmoid merupakan struktur yang penting pada hidung dengan anatomi yang kompleks. Sel-sel ethmoid atau labirin terletak di kiri-kanan kavum nasi kira-kira sebelah lateral di setengah atau sepertiga atas hidung dan di sebelah medial orbita. Dinding lateral dari sinus ethmoid, atau lamina papiracea, membentuk dinding tipis sebelah medial dari orbita. 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 ethmoidalis yaitu kelompok anterior dan posterior, dimana kelompok anterior bermuara ke meatus medius sedangkan kelompok posterior bermuara ke meatus superior. Sinus ethmoidalis anterior dipisahkan oleh sinus ethmoidalis posterior oleh lempeng tulang transversal yang tipis. Tempat perlekatan konka media pada dinding lateral hidung juga merupakan patokan letak perbatasan kelompok anterior dan posterior. Kelompok anterior terdapat di depan dan dibawahnya sedangkan kelompok posterior ada diatas dan dibelakangnya. Pada



pemeriksaan, ukuran kedua kelompok tersebut dapat berbeda jauh, biasanya kelompok posterior lebih sedikit jumlahnya dibandingkan kelompok anterior namun ukurannya lebih besar (Hwang *et al.*, 2009; Leung *et al.*, 2014).

5. Kompleks Ostiomeatal (KOM)

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

1.2. Fisiologi Hidung dan Sinus Paranasalis

Berdasarkan teori struktural, teori revolusioner dan teori fungsional, fungsi fisiologis hidung dan sinus paranasalis adalah: 1). Fungsi respirasi untuk mengatur kondisi udara (*air conditioning*), penyaring udara, humidifikasi, dan penyeimbang dalam pertukaran tekanan dan mekanisme imunologik lokal; 2). Fungsi penghidu karena terdapatnya mukosa olfaktorius 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 statis dan mekanis untuk meringankan beban kepala, proteksi terhadap trauma dan pelindung panas; 5). Refleks nasal (Soetjipto, 2012; Suh, 2011).



Tabel 1. Fungsi hidung dan sinus paranasalis (Krouse JH et al., 2006)

Tabel 1. Fungsi hidung dan sinus paranasalis
<u>Filtrasi</u> Menyaring bahan partikular Transpor organisme asing, iritan dan allergen Melindungi dari partikel yang besar agar tidak mencapai saluran nafas bawah Menghangatkan Meningkatkan temperatur inspirasi, pada udara dingin Menghantarkan udara hangat ke saluran nafas bawah <u>Humidifikasi</u> Meningkatkan kelembapan udara inspirasi, pada udara kering Menghantarkan udara yang lembap ke saluran nafas bawah Mucociliary clearance Pergerakan mucus blanket melalui sinus dan hidung Transpor mucus blanket ke faring <u>Ventilasi</u> Meningkatkan tekanan oksigen dalam sinus Memungkinkan terdapatnya lingkungan yang normal bagi epitel respiratori

Sistem respirasi manusia dibedakan menjadi saluran pernafasan atas dan bawah. Pada saluran pernafasan atas, udara di filtrasi, dihangatkan dan dilembabkan oleh kavum nasi, yang dikelilingi oleh struktur kavitas berbentuk lingkaran yang berisi udara disebut sinus paranasalis (Al-Hadad *et al.*, 2013).

Selama inspirasi, aliran udara memasuki ruang depan hidung alam arah vertical oblik. Secara aerodinamis, udara ini dalam eadaan *laminar flow*, artinya tidak terjadi pencampuran lapisan

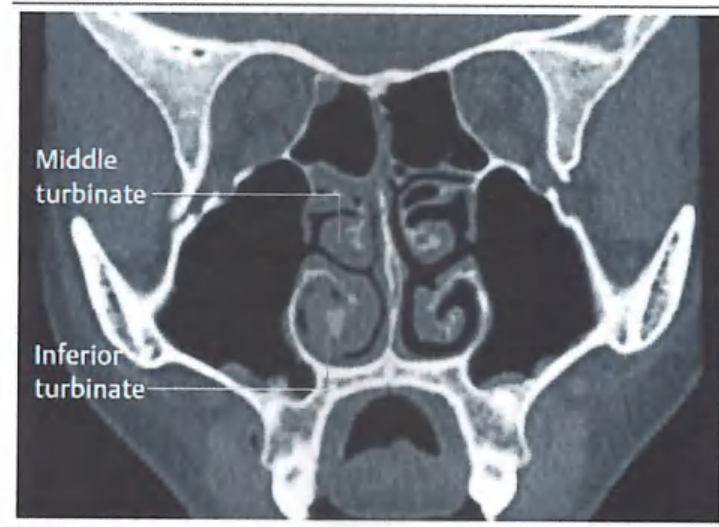


udara yang berbeda. Ketika udara yang diinspirasi mencapai katup hidung yang terletak di antara ruang depan dan rongga hidung, ia melewati tempat tersempit dari saluran pernapasan bagian atas (limen nasi). Hanya melewati katup hidung, penampang jalan napas menjadi sangat luas, menciptakan “efek diffuser” yang mengubah sebagian besar aliran laminar dari udara yang diinspirasi menjadi aliran turbulen, di mana lapisan udara yang berbeda tercampur bersama-sama. Selain kecepatan udara, derajat perubahan karakteristik aliran udara pada tahap ini sangat dipengaruhi oleh anatomi khusus rongga hidung, yang memiliki perbedaan individu yang substansial. Deviasi septum dan taji tulang rawan atau tulang pada septum dapat sama signifikannya dalam hal seperti hiperplasia turbinasi atau perforasi septum. Untuk tingkat tertentu, transisi dari aliran laminar ke turbulen dalam hidung secara fungsional diinginkan karena memperlambat kecepatan aliran udara yang diinspirasi. Ini memperpanjang kontak dengan mukosa hidung, berkontribusi pada penciuman dan memudahkan hidung untuk membersihkan, melembabkan, dan menghangatkan udara yang diinspirasi. (Probst et al., 2006)

Siklus Hidung (*Nasal Cycle*)

Siklus hidung merupakan fenomena fisiologis yang ditandai dengan pergantian antara penyempitan lumen dan pelebaran rongga hidung. Kongesti dan dekongesti mukosa hidung yang bergantian ini dipengaruhi terutama melalui reaksi pembuluh darah kapasitansi vena dari turbin inferior dan tengah, yang diatur oleh sistem saraf otonom. (Probst et al., 2006)





Gambar 4. Siklus hidung. (Probst et al., 2006)

Pengkondisian Udara Terinspirasi

Udara yang diinspirasi dihangatkan dan dilembabkan di hidung sebelum mencapai saluran udara bagian bawah. Aliran turbulen dan kondisi fisik khusus lainnya meningkatkan kontak yang diperlukan antara udara inspirasi dengan mukosa hidung. Selain itu, hubungan yang menguntungkan antara rongga hidung yang relatif kecil dan luas permukaan mukosa yang relatif besar, yang selanjutnya diperbesar oleh turbinat, juga mendorong interaksi yang penting secara fungsional antara udara inspirasi dan mukosa. Humidifikasi dilakukan dengan sekresi dan transudasi dari kelenjar hidung, sel goblet epitel, dan pembuluh lamina propria. Pengaturan suhu dikendalikan oleh sistem vaskular intranasal dan terutama jaringan erektile vena, yang banyak terdapat pada konka inferior. Suhu di bagian anterior rongga hidung lebih rendah daripada di daerah posterior. Gradien suhu ini menghasilkan pemanasan bertahap dari udara yang diinspirasi, sementara pada ekspirasi, kelembaban dan panas dikembalikan ke hidung melalui kondensasi. Kapasitas pemanasan mukosa hidung sangat efisien sehingga bahkan dengan suhu lingkungan di bawah nol, suhu udara yang diinspirasi dinaikkan



sebesar 25°C saat memasuki nasofaring, dengan kelembaban relatif lebih dari 90%. (Probst et al., 2006)

Gangguan dalam fungsi pengkondisian hidung dapat terjadi akibat pengeringan mukosa yang berkaitan dengan usia karena involusi sel goblet dan kelenjar. Mereka juga dapat terjadi akibat perubahan inflamasi kronis atau reseksi luas mukosa selama operasi intranasal. (Probst., 2006)

B. RINOSINUSITIS KRONIS

1. Definisi dan Insiden Rinosinusitis Kronis

Rinosinusitis kronis sesuai menurut kriteria EPOS (*European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyposis*) 2020 adalah inflamasi pada hidung dan sinus paranasal lebih dari 12 minggu yang ditandai dengan adanya dua atau lebih gejala, dimana salah satunya termasuk hidung tersumbat atau obstruksi nasi atau kongesti atau pilek (sekret hidung anterior/posterior), dengan nyeri wajah atau rasa tertekan diwajah, dengan disertai penurunan penghidu / hilangnya penghidu dan salah satu temuan dari nasoendoskopi (disertai polip dan atau sekret mukopurulen dari meatus medius dan edema / obstruksi mukosa di meatus medius) dan gambaran CT scan (perubahan mukosa dikompleks osteomeatal dan atau sinus). (Slovick, dkk, 2014 dan EPOS, 2020)

Secara embriologis mukosa sinus merupakan lanjutan dari mukosa hidung, sehingga sinusitis hampir selalu didahului dengan rinitis dan gejala-gejala obstruksi nasi, rinore serta hiposmia yang dijumpai pada rinitis maupun sinusitis. Prevalensi keseluruhan RSK berbasis gejala pada populasi telah ditemukan antara 5,5% dan 28%, RSK lebih sering terjadi pada perokok dibandingkan non-perokok.

Rinosinusitis kronis dikaitkan dengan asma, dengan prevalensi asma sekitar 25% pada pasien dengan rinosinusitis kronis dibandingkan dengan 5% pada populasi umum. Rinosinusitis kronis juga terkait



dengan penyakit obstruksi paru kronis (PPOK), NSAIDs-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD), hipogammaglobulinemia, dan GastroEsophageal Reflux Disease (GERD). Merokok, polusi udara, dan paparan pekerjaan berkorelasi negatif dengan gejala RSK. (EPOS, 2020)

	Terkontrol (semua di bawah ini)	Sebagian terkontrol (minimal terdapat 1)	Tidak terkontrol
Obstruksi nasi	Tidak ada atau tidak mengganggu	Ada pada hampir setiap hari dalam seminggu	Ada pada hampir setiap hari dalam seminggu
Rinore / <i>post nasal drip</i>	Sedikit dan berlendir	Mukopurulen pada hampir setiap hari dalam seminggu	Mukopurulen pada hampir setiap hari dalam seminggu
Nyeri wajah/ rasa tertekan	Tidak ada atau tidak mengganggu	Ada pada hampir setiap hari dalam seminggu	Ada pada hampir setiap hari dalam seminggu
Penghidu	Normal atau hanya sedikit terganggu	Terganggu	Terganggu
Gangguan tidur dan kelelahan	Tidak ada	Ada	Ada



Nasoendoskopi (bila ada)	Sehat atau mukosa hampir sehat	Mukosa sakit	Mukosa sakit
Perawatan	Tidak dibutuhkan	Membutuhkan 1 perawatan	Gejala (diatas) menetap meskipun telah diberikan perawatan

Tabel 2. Penilaian kontrol gejala klinis terbaru pada Rinosinusitis Kronis dalam sebulan terakhir (EPOS, 2020)

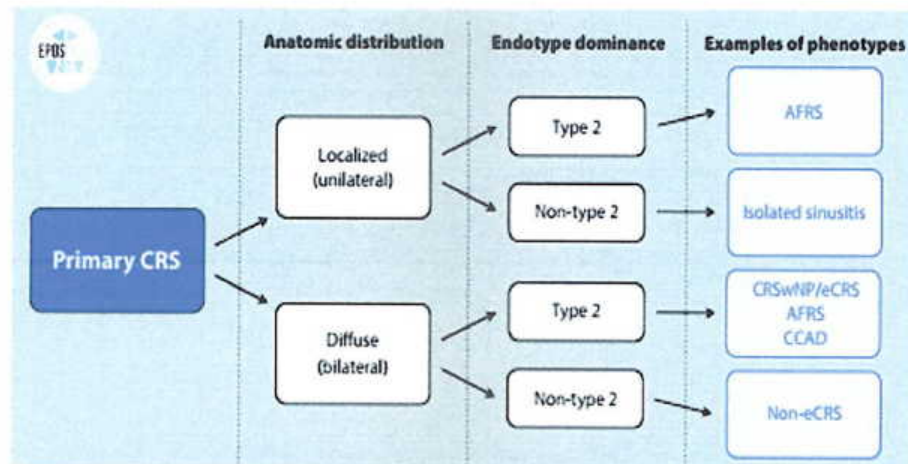
Prevalensi alergi pada RSK dapat bervariasi menurut fenotipe, dengan *Central Compartment Atopic Disease* (CCAD) dan Rinosinusitis alergi jamur memiliki hubungan yang lebih kuat dari rinosinusitis kronis dengan polip nasi dan rinosinusitis kronis tanpa polip nasi. Persentase penting dari subjek yang didiagnosis dengan laporan penyakit saluran napas atas kronis yang diinduksi alkohol memperburuk gejala mereka. (Slovick, dkk., 2014 dan EPOS, 2020)

1. KLASIFIKASI RINOSINUSITIS

Berdasarkan EPOS 2020, RSK diklasifikasikan menjadi primer dan sekunder, serta dapat bersifat lokal dan difus berdasarkan distribusi anatomi. Pada rinosinusitis kronis primer, penyakit ini dianggap berdasarkan dominasi endotipe, baik tipe 2 atau non-tipe 2. Rinosinusitis primer yang memiliki distribusi anatomi patologi yang terlokalisasi dibagi menjadi dua fenotipe yaitu rinosinusitis jamur alergi dan sinusitis terisolasi. Sedangkan pada rinosinusitis kronis difus, fenotipe klinis Sebagian besar adalah rinosinusitis kronis eosinofilik dan rinosinusitis kronis non eosinofilik. Hal ini ditentukan oleh kuantifikasi histologis jumlah eosinofilik, yaitu $> 10 / \text{hpf}$ (400x) atau lebih tinggi. (EPOS, 2020)

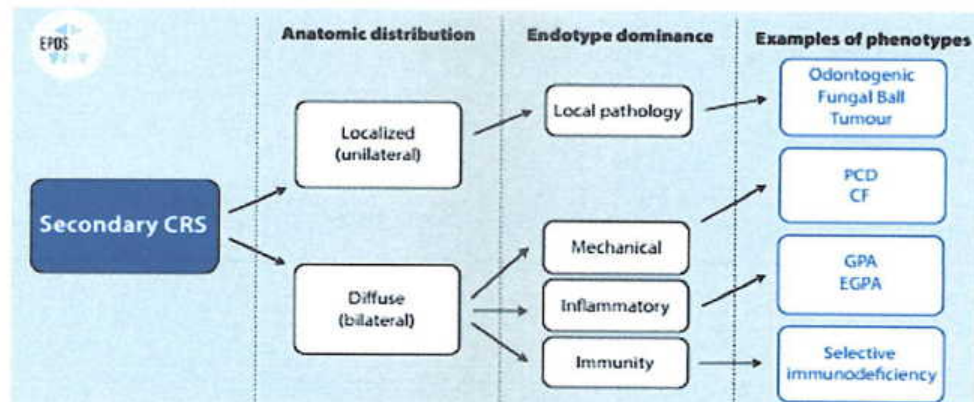


Pada rinosinusitis didapatkan dua gejala mayor atau lebih atau satu gejala mayor disertai dua gejala minor, disertai juga dengan validasi melalui telepon atau wawancara. Pertanyaan tentang gejala alergi (misalnya bersin, rinorea berair, hidung gatal, dan mata berair gatal) harus disertakan.(EPOS, 2020)



Gambar 5. Klasifikasi Rinosinusitis Kronik Primer (EPOS, 2020)

AFRS: Rinosinusitis alergi jamur, CCAD: Central compartment atopic disease, CRSwNP: Rinosinusitis dengan Polip, eCRS: Rinosinusitis eosinofilik



Gambar 6. Klasifikasi Rinosinusitis Kronik Sekunder (EPOS, 2020)



CF: *Cystic Fibrosis*, EGPA: *Eosinophilic granulomatosis with polyangitis* (penyakit Churg-Strauss); GPA: *Granulomatosis with Polyangitis* (penyakit Wegener); PCD: *Primer Ciliary Dyskinesia*.

2. PATOFISIOLOGI RINOSINUSITIS KRONIS

Etiologi dan patogenesis rinosinusitis kronis secara historis dibagi menjadi dua kelompok berdasarkan ada atau tidaknya polip dan kortikosteroid biasanya digunakan untuk rinosinusitis kronis dengan polip nasi dan antibiotik untuk rinosinusitis kronis tanpa polip nasi. Alasan untuk rejimen ini didasarkan pada dugaan selama puluhan tahun bahwa rinosinusitis kronis dengan polip nasi adalah hasil dari infeksi bakteri akut yang tidak diobati dengan sempurna yang kemudian menjadi 'kronis' dan rinosinusitis kronis tanpa polip nasi memiliki beberapa hubungan dengan 'alergi' lokal atau sistemik. Pembedahan adalah satu-satunya pilihan jika terapi medikamentosa gagal. Pandangan yang muncul adalah itu rinosinusitis kronis adalah sindrom dengan etiologi multifaktorial dari interaksi disfungsi antara berbagai faktor lingkungan dan sistem kekebalan tubuh.

Penelitian etiologi dan patogenesis RSK pertama kali pada jamur. Hal ini diikuti setelah *Staphylococcus aureus* sebagai patogen saingan, dalam format biofilm untuk kemungkinan resistensi yang lebih besar. Kemudian, berkembang hipotesis adanya disbiosis mikroba, di mana komunitas mikroba kolektif tidak normal dan patogen, menyebabkan peradangan sinonasal di tempat yang rentan secara anatomis. Sayangnya hasil yang didapatkan sangat mengecewakan. Hal ini kemudian beralih dari antimikroba dan menuju tujuan memperbaiki disfungsi kekebalan individu pasien RSK. Pada individu yang sehat, mukosa berfungsi sebagai interaksi modulasi *barrier* relatif dengan sistem kekebalan tubuh, meningkatkan toleransi dan simbiosis serta mencegah atau membatasi peradangan. Pada pasien dengan RSK, *barrier* ditembus dengan hasil peradangan kronis, terjadi perubahan bentuk jaringan



dan gejala klinis. Namun demikian, pada penelitian mengungkapkan banyak hal tentang sifat peradangan yang ada di jaringan pasien RSK. (EPOS, 2020)

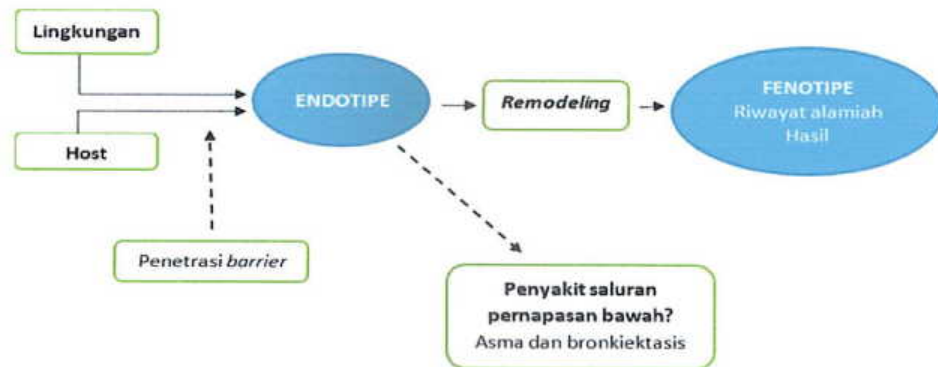
Fokus pada penelitian saat ini adalah pada identifikasi jalur molekuler atau endotipe yang telah diaktifkan. Ketika *barrier* diterobos, respons imunodefensif sendiri-terbatas dihasilkan, ditandai dengan repertoar seluler dan sitokin yang menargetkan salah satu dari tiga kelas patogen: respons imun tipe 1 yang ditujukan untuk mengatasi patogen virus; respons tipe 2 yang ditujukan untuk mengatasi patogen parasit dan target tipe 3 yang ditujukan untuk mengatasi patogen bakteri dan jamur ekstraseluler, yang semuanya dapat sembuh dengan eliminasi patogen dan pemulihan integritas *barrier*. Inflamasi tipe 2 ditandai oleh sitokin IL-4, IL-5 dan IL-13 serta aktivasi dan perekrutan eosinofil dan sel mast. Pasien dengan endotipe tipe 2 murni atau campuran jauh lebih resisten terhadap terapi saat ini, menunjukkan tingkat kekambuhan yang tinggi dibandingkan endotipe tipe 1 atau 3 murni. (EPOS, 2020)

Patofisiologi pada RSK terjadi melalui 3 faktor: patensi ostium sinus, fungsi silia dan kualitas sekret. Penyebab utama dan terpenting adalah obstruksi ostium sinus. Sumbatan daerah kompleks osteomeatal menyebabkan gangguan drainase dan ventilasi sinus-sinus anterior. Terjadinya masalah pada salah satu faktor tersebut atau kombinasi faktor-faktor tersebut membuat terganggunya fisiologi pada hidung dan menimbulkan sinusitis. Kegagalan transport mukus dan menurunnya ventilasi sinus merupakan faktor utama berkembangnya rinosinusitis kronis. (Pinheiro AD, dkk., 2001)

Sumbatan yang berlangsung secara terus menerus akan mengakibatkan terjadinya hipoksia dan retensi sekret serta erubahan PH sekret yang merupakan media yang baik bagi bakteri naerob untuk berkembang biak yang menyebabkan gangguan pada ilia. Beberapa bakteri patogen yang sering ditemukan pada



rinosinusitis orang dewasa menurut beberapa penelitian adalah *S. Aureus*, *S. Pyogenes*, *S. Pneumonia*, *H. Influenza*, *M. Catarrhalis*, *Enterobacteriaceae*, dan *P. Aeruginosa*. (Levina, 2005 dan Mangunkusumo, 2012)



Gambar 7. Etiologi dan pathogenesis rinosinusitis kronis (EPOS, 2020)

Terjadinya infeksi pada sinus-sinus paranasal dapat disebabkan oleh interaksi dari beberapa etiologi seperti faktor mikrobial, lingkungan dan faktor *host* yang terdiri dari gangguan anatomi, genetik, fisiologi dan imunitas. (Johnson & Rosen, 2014) Mekanisme inflamasi rinosinusitis kronis adalah jalur molekuler yang mengarah ke pembentukan inflamasi mukosa dan pembentukan kembali jaringan yang menjadi ciri sindrom luas ini. Ada beberapa mekanisme inflamasi yang beroperasi, berinteraksi secara dinamis, dan menghasilkan pola variable inflamasi jaringan yang secara kasar berkorelasi dengan fenotipe klinis. Upaya terbaru telah dilakukan untuk membagi RSK menjadi endotipe inflamasi, yang didefinisikan sebagai mekanisme patobiologis yang berbeda, yang mungkin bervariasi dalam waktu dan di antara perbedaan situs anatomi sinonasal pada individu pasien. (EPOS, 2020)

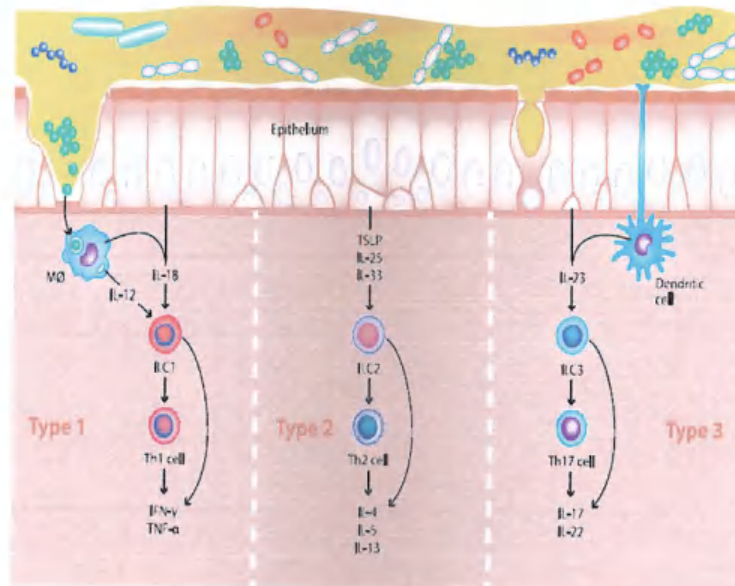


Dari sudut pandang etiopatogenesis, yang berlaku, masih belum terbukti, hipotesisnya adalah bahwa mekanisme inflamasi yang beragam ini didorong oleh interaksi disfungsional pada

permukaan mukosa antara *host* dan lingkungan pemicu stres. Dari sudut pandang *host*, variasi genetik dan epigenetik dari system imunitas mukosa diyakini memainkan peran kunci dalam RSK, tetapi banyak gen yang biasanya terlibat dan sejauh ini, sangat sedikit yang memiliki kaitan dengan ukuran efek yang besar. Agen lingkungan utama juga sebagian besar tetap tidak pasti, tetapi asap rokok, jamur, virus, bakteri, polutan dan alergen semuanya telah terlibat. Agen mikroba yang paling sering dibahas adalah *Staphylococcus aureus*, tetapi beberapa bukti juga menunjukkan implikasi disbiosis komunitas mikroba secara keseluruhan, bukan patogen dominan spesifik. (EPOS,2020)

Meskipun interaksi lingkungan *host* kompleks dan mulai sangat awal dalam kehidupan, mungkin dalam rahim, itu penting untuk diingat bahwa RSK sebagian besar adalah gangguan onset dewasa. Hal ini menyarankan bahwa durasi, intensitas dan urutan pemaparan, termasuk kejadian stokastik seperti infeksi virus, mungkin menjadi komponen kunci patogenesis pada individu pasien RSK. Pada kondisi sehat, mukosa sinonasal bertindak sebagai *barrier* relatif, memodulasi stimulasi lingkungan termasuk organisme komensal dengan respons spesifik dan terbatas. Dalam kasus penetrasi patogen, jalur respons imunologis tunggal atau gabungan Tipe 1, 2 dan 3 dibutuhkan, menghasilkan sitokin, kemokin, seluler bawaan dan respon *T helper (Th)* dirancang untuk menghilangkan kelas patogen yang teridentifikasi dengan kerusakan minimal jaringan kolateral (Gambar 19). (EPOS, 2020)



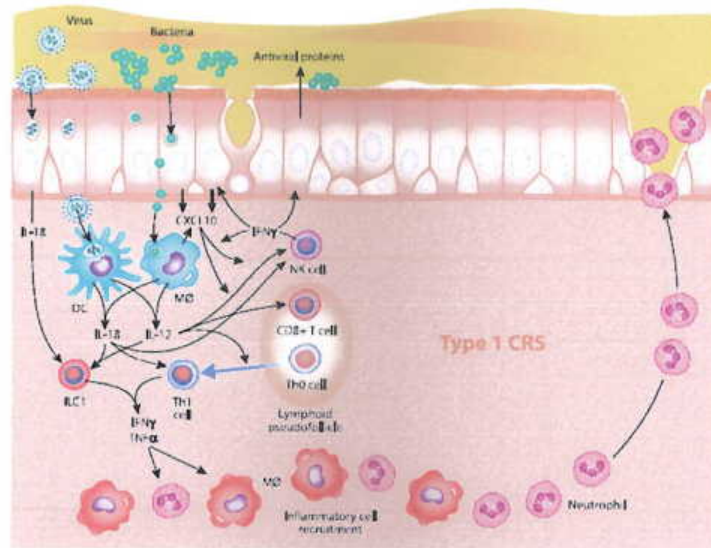


Gambar 8. Respon imun fisiologis melintasi *barrier* mukosa disesuaikan untuk mengatasi kelas tertentu dari patogen pemicu. (EPOS, 2020)

Sitokin kanonik tipe 1 termasuk interveron-gamma (IFN- γ) dan IL-12 dengan respon yang ditujukan untuk mengatasi patogen virus (Gambar 20). Sitokin tipe 2 kanonis adalah IL-4, IL-5, dan IL-13, yang mempromosikan imunitas anti-cacing dan pengaturan regenerasi jaringan setelah cedera (Gambar 21). Sitokin tipe 3 termasuk IL-17A dan IL-22 dengan efek imunologis ditujukan terhadap bakteri dan jamur ekstraseluler (Gambar 22). Setiap jalur respon imun diatur oleh *innate lymphoid cell* (ILC) yang unik dan subset *T helper* (Th) yang mensekresikan mayoritas sitokin kunci. Yang penting, respon *in vivo* adalah sering bercampur, dengan plastisitas yang signifikan pada subset ILC dan Th serta perjalanan waktu terbatas. Dalam kasus rinosinusitis kronis, penetrasi *barrier* mukosa oleh agen lingkungan juga menggunakan jalur Tipe 1, 2 dan 3; Namun, berbeda dengan yang respon terarah patogen spesifik, terbatas, yang berhubungan dengan fisiologi pertahanan *host*, respons rinosinusitits kronis dan oliklonal, ditujukan terhadap serangkaian target yang sejauh ini tidak dikarakterisasi 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. (EPOS, 2020)

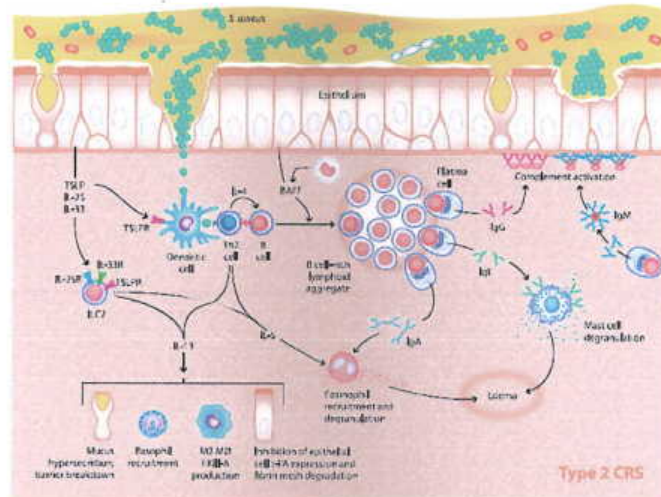


Gambar 9. Gambar respon imun tipe 1 pada rinosinusitis kronis.
(EPOS, 2020)

Rinosinusitis kronis dengan sitokin tipe 2 paling sering dikaitkan dengan asma dan resistensi terhadap terapi saat ini. Peradangan jaringan sering dikaitkan dengan pola *remodeling* termasuk fibrosis, edema polipoid, deposisi fibrin, dan kegagalan *barrier*. Tidak jelas apakah faktor-faktor yang 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 berpotensi menumbuhkan kronisitas. Tantangan masa depan meliputi pemahaman yang lebih baik tentang: 1) faktor etiologi yang mendorong rinosinusitis kronis dengan tujuan untuk pencegahan; 2) mekanisme patofisiologi inflamasi dan endotipe penanda yang



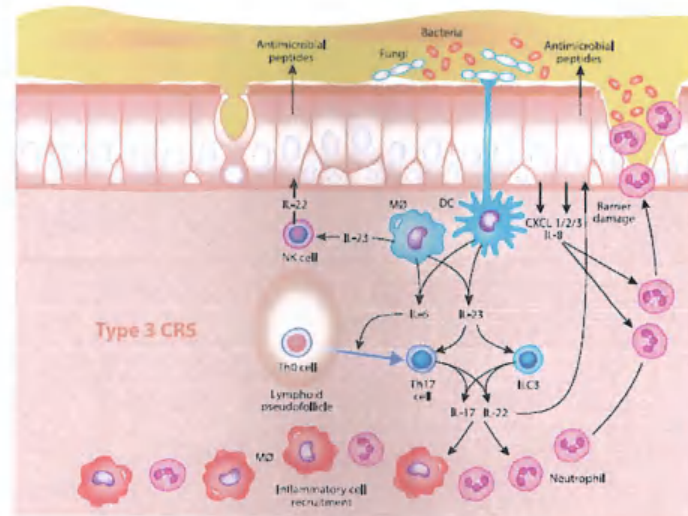
relevan dengan tujuan untuk terapi target 3) mekanisme molekuler *barrier* dan remodeling jaringan yang dapat memainkan peranan dalam persistensi dan kekambuhan. (EPOS, 2020)



Gambar 10. Gambar respon imun Tipe 2 pada rinosinusitis kronis.
(EPOS, 2020)

Inflamasi non-tipe 2 pada rinosinusitis kronis terdiri dari gabungan inflamasi tipe 1 dan tipe 3, biasanya berhubungan dengan infiltrasi neutrofil yang signifikan. Invasi pathogen ke epitel nasal menyebabkan pelepasan IL-6, IL-8, Tumor Necrosis Factor α (TNF α), dan berbagai kemokine dari epitel nasal. Interaksi pathogen-associated molecular patterns (PAMP)/ toll-like receptors (TLR) telah terbukti mensimulasikan produksi IFN- γ dan IL-8. Respon imun bawaan ini merekrut sel imun ke sinus, dan mempengaruhi respon imun selanjutnya. (Ahern dan Cervin, 2019)





Gambar 11. Gambar respon imun Tipe 3 pada rinosinusitis kronis.
(EPOS, 2020)

3. GEJALA KLINIS DAN DIAGNOSTIK RINOSINUSITIS KRONIS

Diagnosis pada rinosinusitis kronis dapat ditegakkan melalui anamnesis, pemeriksaan fisis dan pemeriksaan penunjang. Pada rinosinusitis kronis, gejala 'kardinal' adalah hidung tersumbat atau kongesti, sekret hidung (yang bisa anterior atau posterior), perubahan indera penghidu dan nyeri wajah dan rasa tertekan. Pada rinosinusitis kronis berdasarkan Task Force yang dibentuk oleh *American Academy of Otolaryngology Allergy (AAOA)* dan *American Rhinologic Society (ARS)* menjelaskan bahwa gejala rinosinusitis kronis dewasa dapat digolongkan menjadi 2 kriteria yaitu kriteria mayor dan kriteria minor. (Johnson & Rosen, 2014 dan EPOS, 2020)

Untuk menilai tingkat keparahan inflamasi terdapat beberapa system staging antara lain yang dikemukakan oleh Friedman (1990), Kennedy (1992), May (1993) dan Glinklich & Metson (1994) yang didasarkan pada gejala yang timbul, hasil nasoendoskopi dan hasil CT scan atau kobinasinya. Diera sekarang ini kita menggunakan sistem skoring berdasarkan CT scan yang kita kenal dengan nama *Lund-Mackay Score*". Sistem ini paling banyak digunakan karena



dianggap lebih sederhana dan juga merupakan satu-satunya sistem yang direkomendasikan oleh *Task Force* untuk mendiagnosis RSK.

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

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

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

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

Sehingga skor total kemungkinan adalah 24. (Aygün, dkk., 2006; Busquets & Hwang., 2006; Soetjipto & Dharmabakti., 2006 dan Marple B., dkk., 2012)

Pemeriksaan lain yang dapat dilakukan dalam membantu menegakkan RSK adalah pemeriksaan alergi dengan menggunakan uji alergi seperti uji cukik kulit atau *skin prick test* (pemeriksaan standar) yang dinilai efisien, aman dan tidak mahal. Selain itu dapat juga digunakan pemeriksaan IgE spesifik alergen (IgE Rast). (Slovick, 2014)

Selain biopsi jaringan sinonasal, sekresi dan sel hidung juga dapat memberikan informasi diagnostik dan terapeutik. Teknik yang paling umum adalah cairan *cuci hidung*, penyedotan hidung, insersi tampon hidung, sikat atau gesekan hidung, pilihan ditentukan oleh apakah penanda inflamasi, sel hidung untuk sitologi atau kultur, atau fungsi siliaris diperlukan. Dalam lavage hidung, cairan dimasukkan ke dalam hidung untuk jangka waktu tertentu dan kemudian dikumpulkan kembali, dengan sekresi hidung yang terkait. Mudah dilakukan dan ditoleransi dengan baik. Biasanya 2-10 mL saline, ~ 9% natrium klorida (NaCl) pada suhu tubuh, ditanamkan dengan spuit dan pasien diminta untuk tidak menelan cairan saat kepala dalam keadaan berbaring. Setelah kira-kira 10 detik kepala ditekuk

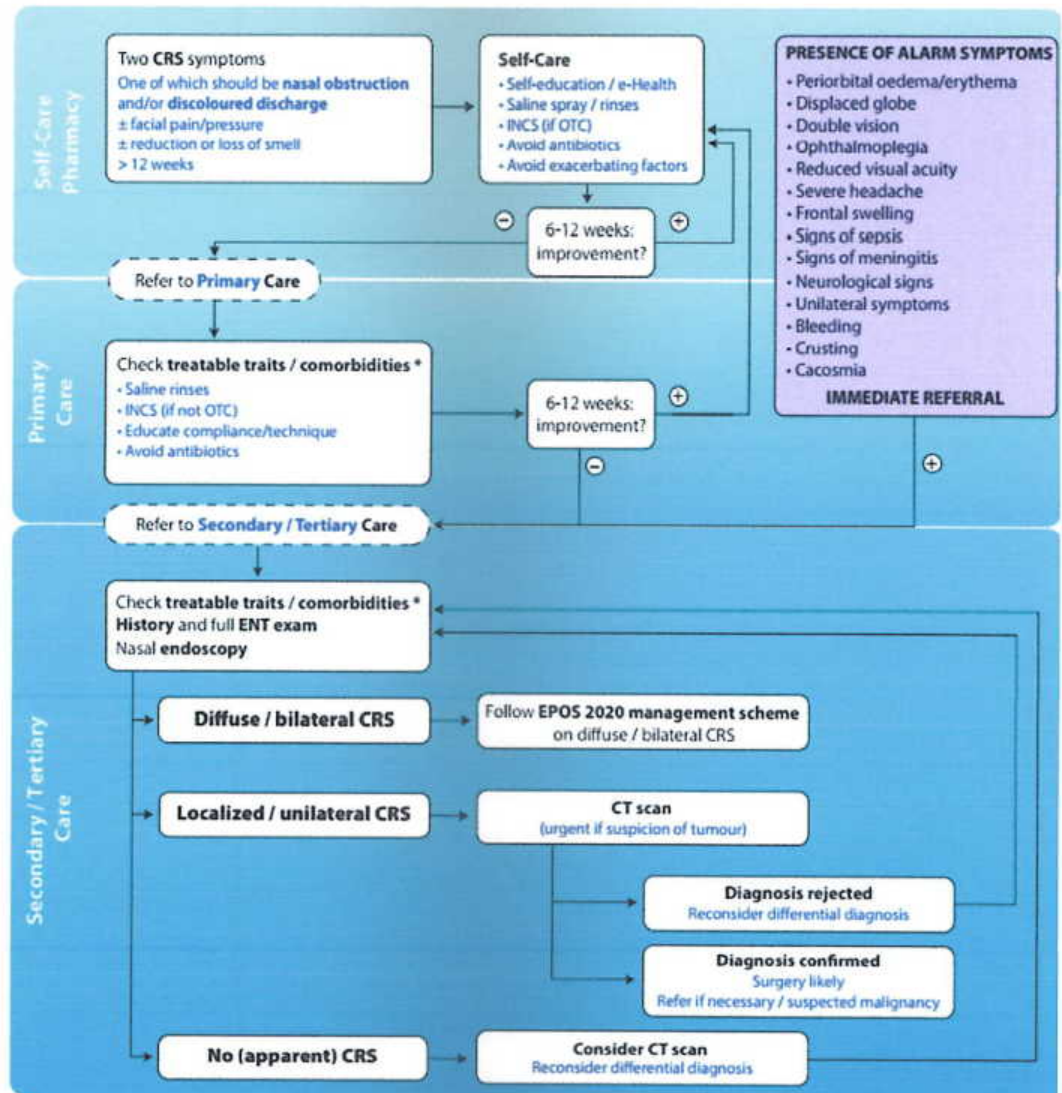


ke depan dan cairan lavage dikumpulkan dalam wadah steril. (EPOS, 2020)

4. PENATALAKSANAAN RINOSINUSITIS KRONIS

Untuk pengelolaan rinosinusitis kronis, tinjauan literatur yang sistematis telah dilakukan. Banyak bentuk rinosinusitis lokal secara umum, baik tipe 2 atau non-tipe 2, tidak responsif terhadap perawatan medis dan membutuhkan pembedahan. Oleh karena itu, EPOS menyarankan pasien dengan penyakit unilateral untuk dirujuk ke perawatan sekunder untuk diagnosis lebih lanjut.





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

Gambar 12. Rekomendasi Terapi Rinosinusitis Kronis pada Orang Dewasa. (EPOS, 2020)

Banyak penelitian tidak membuat perbedaan yang jelas antara rinosinusitis kronis tanpa polip nasi dan rinosinusitis kronis dengan polip nasi. Sangat sedikit penelitian yang menjelaskan lebih lanjut fenotipe atau endotipe rinosinusitis kronis pada penyakit ini.

Penelitian rinosinusitis kronis telah mengungkapkan bahwa pasien dengan endotipe tipe 2 murni atau campuran cenderung lebih resisten terhadap terapi saat ini, menunjukkan tingkat kekambuhan

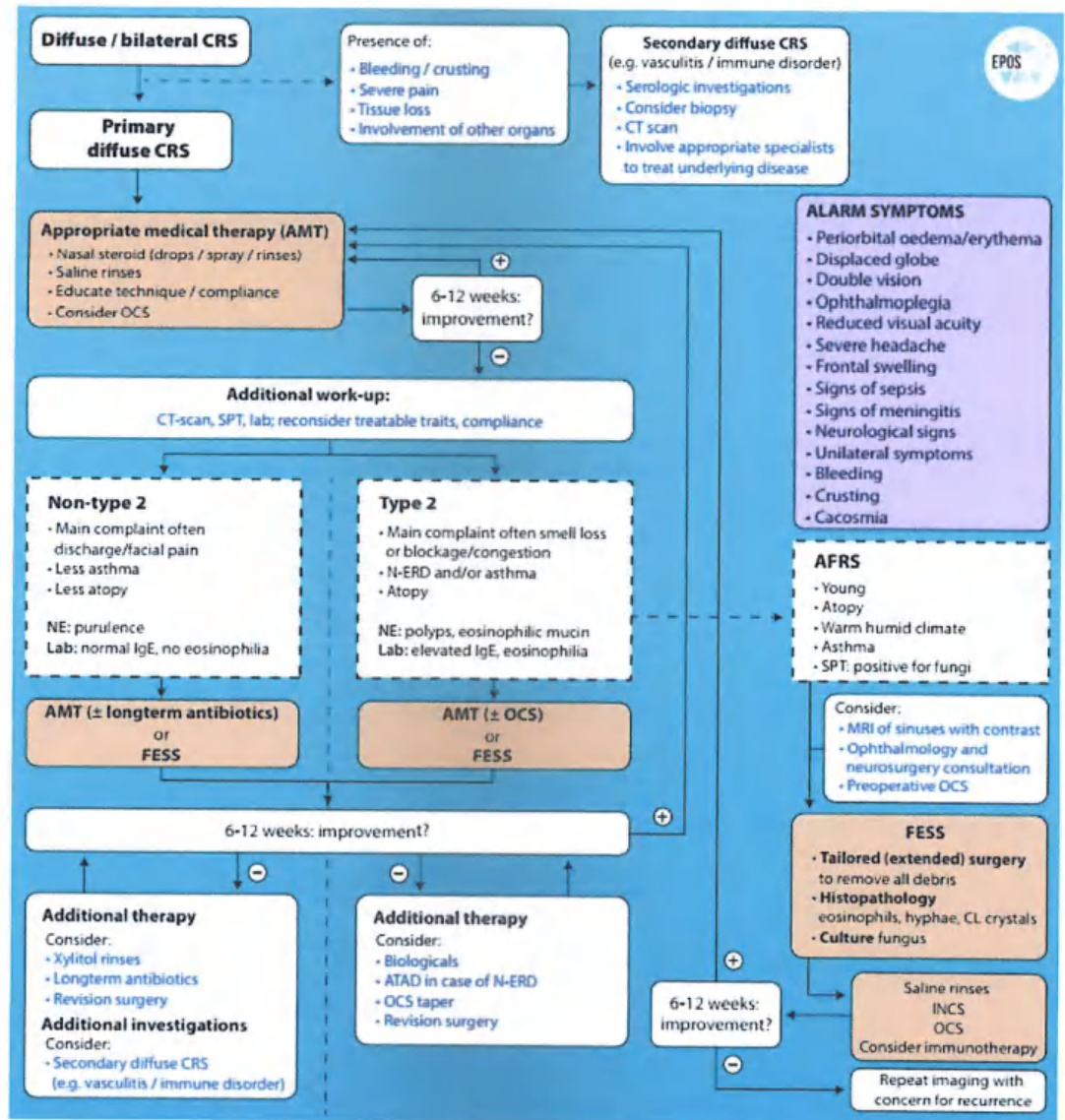


yang tinggi bila dibandingkan dengan endotipe tipe 1 atau 3 murni. Untuk rinosinusitis bilateral yang difus, kortikosteroid lokal dan saline tetap menjadi andalan pengobatan

Lebih lanjut, jalur perawatan terintegrasi menyarankan untuk memeriksa sifat-sifat yang dapat diobati, untuk menghindari faktor-faktor yang memperburuk dan tidak menyarankan penggunaan antibiotik. Dalam perawatan sekunder, endoskopi hidung dapat memastikan penyakit, mengarah ke rinosinusitis kronis sekunder (misalnya vaskulitis) dan selanjutnya membedakan antara penyakit lokal dan difus. (EPOS, 2020)

Selain itu, penekanan pada teknik pemberian pengobatan yang optimal dan kepatuhan. Jika pengobatan dengan steroid hidung dan saline tidak mencukupi, pemeriksaan tambahan dengan CT scan dan endotipe relevan. Bergantung pada indikasi endotipe, perawatan dapat disesuaikan dengan profil tipe 2 atau non-tipe 2 yang lebih banyak. Panduan internasional berbeda mengenai apakah antibiotik jangka panjang dan steroid oral harus dimasukkan sebagai bagian dari terapi medis yang adekuat, yang mencerminkan bukti yang bertentangan dalam literatur saat ini dan masalah yang berkaitan dengan efek samping.





Gambar 13. Tatalaksana pada Rinosinusitis Difus (EPOS, 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 yang diperburuk oleh NSAID; OCS, kortikosteroid oral; SPT, Tes cangkik kulit



endoskopi dapat ditawarkan dengan tepat ketika skor CT Lund-Mackay ≥ 1 dan telah ada uji coba minimal selama setidaknya delapan minggu durasi kortikosteroid intranasal topikal ditambah kortikosteroid sistemik jangka pendek (rinosinusitis kronis dengan polip nasi) atau jangka pendek dari antibiotik sistemik spektrum luas atau berdasarkan kultur atau penggunaan jangka panjang antibiotik antiinflamasi sistemik dosis rendah (rinosinusitis kronis tanpa polip nasi) dengan pasca perawatan total skor *Sino-Nasal Outcome Test (SNOT)*-22 ≥ 20 . Kriteria ini dianggap sebagai ambang minimal, dan jelas tidak semua pasien yang memenuhi kriteria harus menjalani pembedahan, tetapi penerapannya harus mengurangi pembedahan dan variasi praktik yang tidak perlu. Sebuah studi selanjutnya menerapkan kriteria ini secara retrospektif pada pasien yang direkrut ke studi kohort multi-pusat dan menemukan bahwa pasien di mana pembedahan dianggap 'tidak sesuai' melaporkan peningkatan yang lebih sedikit secara signifikan dalam kualitas hidup mereka pasca operasi. (EPOS, 2020)

Beberapa modalitas medikamentosa dalam penanganan rinosinusitis antara lain:

1) Kortikosteroid Intranasal

Steroid intranasal merupakan obat yang paling direkomendasikan pada rinosinusitis kronis tanpa polip dan dengan polip. Steroid terbukti mengurangi inflamasi, infiltrasi neutrofil dan eosinofil, meningkatkan fungsi silia serta dapat mengurangi reaktivitas konka dan juga mengurangi gejala pada hidung sebelum dilakukan operasi bedah sinus endoskopi. Obat yang aman digunakan pada steroid intranasal adalah kelompok generasi kedua yaitu mometasone furoat, fluticasone propionate, ciclesonide dan fluticasone furoat. Bioavailabilitas sistemik generasi kedua ini terbukti minimal dibandingkan pada generasi pertama seperti triamsinolon, budesonide, beclomethasone dan dexamethasone. Adapun efek samping yang dapat timbul seperti hidung kering, epistaksis, gatal



pada hidung dan bersin. Penggunaan jangka Panjang cukup aman pada pasien dengan rinosinusitis kronis dengan polip dan tanpa polip. (Slovick, 2014)

2) Antibiotik

Pada rinosinusitis kronis dengan polip maka antibiotik yang dapat diberikan adalah doxycylin 100mg sekali sehari dengan pengobatan jangka Panjang (3 minggu), sedangkan golongan makrolid seperti azitromysin dan klaritromisin) tidak boleh diberikan atau tidak direkomendasikan. Adapun efek samping yang dapat timbul antara lain resistensi, gangguan saluran cerna atau peningkatan enzim hati. (Mangunkusumo, 2012 dan Slovic, 2014) Sedangkan pada rinosinusitis kronis tanpa polip, antibiotik yang direkomendasikan adalah golongan makrolid, karena memiliki efek menurunkan produksi interleukin 8 (IL-8), mengganggu pembentukan selaput biofilm bakteri dan meningkatkan apoptosis sel inflamasi. (Slovick, 2014)

3) Cuci hidung

Nasal lavage atau cuci hidung merupakan salah satu terapi tambahan pada RSK, untuk mengeliminasi sel-sel inflamasi yang terdapat pada mukosa hidung. Cuci hidung merupakan terapi non farmakologik pada penyakit rinitis alergi, dimana mukosa cavum nasi dicuci untuk mengeluarkan sekret, debris dan sel-sel inflamasi dari mukosa hidung dan sinus paranasalis. Cuci hidung sangat bermanfaat untuk memperbaiki gejala yang terdapat pada sinus sehingga kualitas hidup penderita menjadi lebih baik dan dapat mengurangi penggunaan obat-obatan topikal pada hidung. (Achilles dan Mosges, 2013)

Penelitian yang dilakukan oleh Ural dkk, (2009) menyatakan terdapat perbedaan yang signifikan terhadap waktu transport mukosilia sebelum dan sesudah pemberian larutan cuci hidung



isotonis pada penderita rinosinusitis akut. Tidak ada peneliti yang melaporkan adanya efek samping yang serius terhadap penggunaan cuci hidung isotonis. Adapun keluhan yang biasa dikemukakan oleh pasien adalah rasa tidak nyaman dan cemas saat pemakaian awal cuci hidung. (Rabago dan Zgierska, 2009)

Mekanisme kerja larutan salin pada cuci hidung belum diketahui dengan jelas, namun bertujuan untuk melembabkan mukosa hidung, hidrasi, mengeluarkan debris dan krusta yang berlebihan, zat-zat oksidatif yang berasal dari udara yang kita hirup, zat allergen dan sejumlah mediators permukaan, serta sel-sel yang terlibat dalam reaksi inflamasi baik reaksi alergi maupun non alergi, serta mempercepat penyembuhan mukosa pasca operasi bedah sinus endoskopi. (Papsin & McTavish, 2003; Hauptman & Ryan, 2007; Young, 2012)

Adapun larutan yang dapat digunakan dalam cuci hidung adalah larutan saline hipertonis, hipotonis dan isotonis. Ketiga larutan tersebut mudah ditemukan dengan harga yang terjangkau meskipun tidak dalam kemasan yang nyaman diberikan kepada penderita RSK. Saat ini juga telah tersedia cuci hidung steril yang dikembangkan dalam bentuk sediaan *spray* mikrosolution, yang mudah cara pemberiannya dan nyaman bagi penderita, dengan harga yang sedikit lebih mahal dibandingkan kemasan lama. Untuk larutan cuci hidung yang sering digunakan dibedakan dua jenis yaitu larutan hipertonis adalah larutan NaCl 3%, 5% dan 7%, larutan saline isotonis adalah NaCl 0,9%, dan larutan hipotonis NaCl 0,45%. Larutan cuci hidung salin isotonis dan hipertonis sama-sama dapat memperbaiki waktu transport mukosilia hidung. Kedua larutan tersebut berbeda dalam hal kekuatan osmotik dan gradien konsentrasinya. (Boek, 1999; Ural, 2009; Hauptman & Ryan, 2007; Eatley GD, 2010)

Larutan saline isotonis adalah larutan yang tidak memiliki gradien osmotik dan diyakini sebagai larutan yang paling fisiologis terhadap

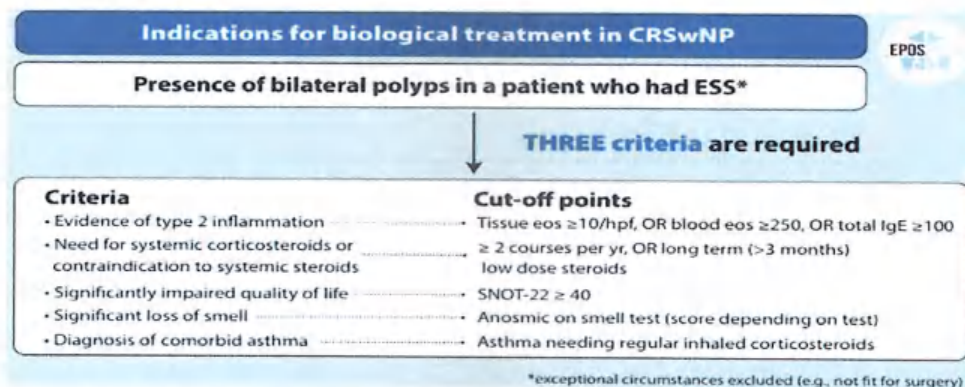


morfologi seluler epitel hidung, sehingga aman dan nyaman digunakan pada bayi, anak-anak, ibu hamil dan usia lanjut. Pada larutan saline hipertonis, kondisi hyperosmolar disaluran pernafasan menyebabkan pelepasan kalsium dan prostaglandin E2 dari intraseluler, peningkatan availabilitas *adenosine triphosphate* pada aksonema silia sehingga terjadi peningkatan *ciliary beat frequency*. (Shoseyov, dkk., 1998; Garavello, dkk., 2003; Kim, 2005)

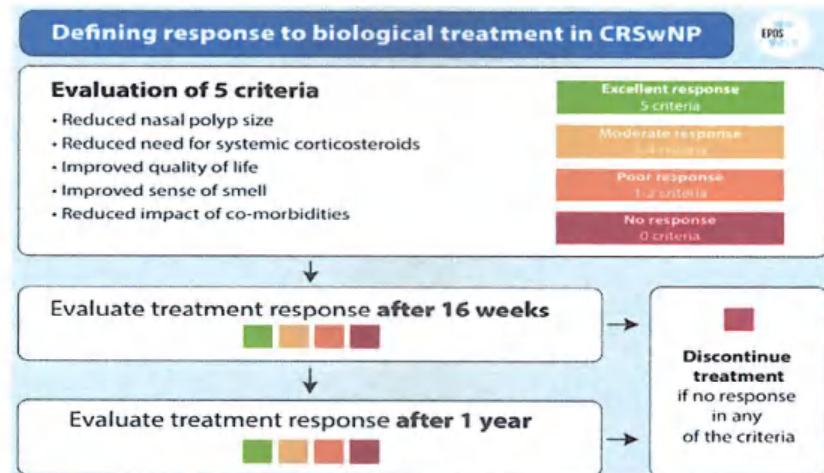
Larutan saline hipertonis juga dapat menginduksi respon neural yang dapat menyebabkan perubahan vaskuler pada mukosa hidung dan menimbulkan rasa tidak nyaman berupa sensasi terbakar dan iritasi pada mukosa hidung sehingga akan mempengaruhi kepatuhan pasien dalam penggunaannya. (Hauptman & Ryan, 2007)

4) Agen biologis (antibody monoklonal)

Diterimanya dupilumab (anti IL-4R α) untuk pengobatan rinosinusitis kronis dengan polip nasi oleh *Food and Drug Administration (FDA) USA* dan *European Medicines Agency (EMA)* pada tahun 2019 telah secara signifikan mengubah pilihan pengobatan pada rinosinusitis tipe 2 dan diharapkan antibodi monoklonal lainnya akan menyusul. Hingga 2019 antibodi monoklonal hanya dapat diresepkan pada pasien dengan asma (parah) yang terjadi bersamaan.



14. Indikasi Pengobatan Agen Biologis pada Rinosinusitis Kronis dengan Polip (EPOS,2020)



Gambar 15. Kriteria Respon Pengobatan Agen Biologis pada Rinosinusitis Kronis dengan Polip (EPOS, 2020)

Grup pengarah EPOS 2020 melakukan beberapa modifikasi dan memperketat kriteria ini. Mereka menyimpulkan bahwa agen biologis diindikasikan pada pasien dengan polip bilateral, yang pernah menjalani operasi sinus atau tidak fit untuk operasi dan memiliki tiga karakteristik berikut: bukti penyakit tipe 2 (jaringan eosinofil ≥ 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 membutuhkan kortikosteroid hirup secara teratur. (EPOS, 2020)

C. HEAT SHOCK PROTEIN 70 (HSP 70)

Heat shock protein (HSP) adalah molekul pendamping yang mengatur tentang *pelipatan* protein yang tepat, *refolding* protein yang gagal melipat, dan degradasi protein yang tidak dapat dipulihkan. Keluarga gen HSP dapat dikategorikan berdasarkan berat molekul nis. HSP kecil, HSP60, HSP70, dan HSP90). Protein ini dapat



terdeteksi dalam kondisi yang fisiologis tetapi dapat juga ditemukan dalam berbagai tekanan, seperti sengatan panas, stres oksidatif, ketidakstabilan tekanan osmotik, dan cedera iskemik. Awalnya gen HSP 70 berperan dalam mengidentifikasi pendamping molekuler, HSP 70 juga berperan pola DAMP di berbagai organ. Dari berbagai isoform HSP, HSP 27 dan HSP 70 saat ini dianggap sebagai biomarker dalam pemantauan latihan-latihan dan mekanisme adaptif. HSP 70 merupakan gen yang dapat mengkodekan panas berlimpah. Multigen HSP70 kebanyakan berasal dari sub family eucaryotes, tetapi tidak semua eucaryotes adalah anggota dari keluarga multigene yang gennya dapat diekspresikan dalam berbagai kondisi fisiologis. Terkait gen HSP70 yang pernah diisolasi sejauh ini mempunyai berat molekul lebih besar 50% dari gen-gen HSP lainnya. Sejarah evolusi keluarga multigene ini tidak dipahami dengan baik. Namun, dalam beberapa kasus (seperti gen GRP78 yang mirip dengan HSP 70) mempunyai kesamaan yaitu lebih besar di antara gen dari spesies yang berbeda dibandingkan gen dari organisme yang sama. (Lindquist. S, 1998 dan Min dkk., 2020).

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. (Husain, S. et al. 2018. Kurniasih, C. Ratnawati, LM. 2019)

Heat shock protein (HSP) 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. (Cwiklinska H. et al. 2020) 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. (Kwon E, O'Rourke MC. 2020. Tsybikov, NN. Et al. 2016)

Latihan fisik mempengaruhi sistem kekebalan tubuh dengan memicu jalur sinyal kritis dan meningkatkan mediator inflamasi. Ada bukti bahwa latihan treadmill dengan intensitas tinggi dapat meningkatkan level ekspresi HSP pada otot jantung dan latihan akut dapat menginduksi fosforilasi ekspresi Sestrin 2 dalam otot kerangka manusia. Pada pemain sepak bola, dilakukan pelatihan untuk meningkatkan kadar protein yang terkait dengan biogenesis mitokondria dan meningkatkan kemampuan antioksidan mitokondria dalam sel mononuklear darah perifer. Demikian juga, latihan dengan intensitas tinggi dapat meningkatkan jumlah leukosit dan menambah analit lain di dalam darah manusia, termasuk myeloperoxidase (MPO), leukosit polimorfonuklear (PMN) elastase, kortisol, aktivitas kreatin kinase, mioglobin, interleukin (IL)-6, IL-10, dan sensitivitas tinggi Protein C-reaktif (hs-CRP). (Min dkk., 2020)

Pada saluran pernapasan, terdapat tekanan mekanis dari nafas yang cepat saat berolahraga yang dapat merusak sel epitel dan memicu pelepasan mediator yang mendorong terjadinya reaksi inflamasi. Telah di laporkan bahwa dengan olahraga membuat sedikit peningkatan HSP yang berasal dari kondensasi hembusan



napas yang diproduksi oleh atlet. Selanjutnya, monosit *protein chemoattractant 1* (MCP-1) dan IL-16 dalam kondensat napas yang dihembuskan pada anak yang diberikan tantangan olahraga (dibandingkan rekan-rekan yang tidak diberi tantangan olahraga) telah terbukti secara signifikan lebih tinggi; dan dalam sputum atlet elit (dibandingkan kontrol), diukur kadar asam urat, *high-mobility-group box-1* (HMGB1), dan IL-8 mRNA secara signifikan lebih tinggi. (Min, dkk., 2020)

Pada jurnal penelitian terbaru beberapa molekul DAMP diteliti pada jalan napas bagian atas. Sebelumnya, HMGB1 dikaitkan dengan derajat keparahan penyakit pada pasien dengan rinosinusitis kronis. Oleh karena itu, kini penelitian ke kriteria baru molekul DAMP, HSP. Berdasarkan jurnal penelitian sebelumnya, fungsi *high mobility group box-1* (HMGB1) adalah mirip dengan HSP 70, dan ekspresi HSP 70 dilaporkan dalam bentuk apusan mukosa hidung. Hasil penelitian Tsybikov, dkk (2016) menunjukkan bahwa kadar HSP 70 didapatkan lebih banyak dalam sekresi hidung pada pasien rinosinusitis kronis, yang menunjukkan nilai positif, dan tingkat HSP70 dalam sekresi hidung dikaitkan dengan tingkat keparahan penyakit pada pasien dengan rinosinusitis kronis. Menariknya, level HSP 70 lebih tinggi pada pasien dengan rinosinusitis kronis dengan polip hidung dibandingkan dengan mereka yang rinosinusitis kronis tanpa polip hidung. Tingkat HMGB1 juga tidak terkait dengan adanya polip hidung. Temuan ini menunjukkan bahwa HSP 70 mungkin secara khusus terlibat dalam pembentukan polip hidung dan itu bisa menjadi salah satu yang fitur unik HSP 70 yang membedakannya dari mediator inflamasi lainnya. (Tsybikov, dkk, 2016)

Pada jurnal penelitian sebelumnya menemukan bahwa HMGB 1 disekresikan ke jaringan ekstraseluler dalam sel-sel manusia pada hidung dan bahwa jumlah HMGB1 dalam sekresi hidung positif berkorelasi dengan tingkat keparahan pada rinosinusitis kronis berdasarkan skor Lund-Mackay. Heat shock



protein (HSP 70) adalah pendamping molekul dan juga dikenal sebagai molekul *damaged associated molecular pattern* (DAMP).

Pada penelitian Hyun Jin Min (2016) menemukan ekspresi tingkat bcl-2 – terkait athnogene-1, protein pengikat HSP 70, meningkat pada pasien dengan rinosinusitis kronis dengan polip hidung eosinofilik dibandingkan pada pasien dengan rinosinusitis kronis dengan polip hidung non eosinofilik. Para peneliti juga menunjukkan tingkat messenger RNA dari HSP 70 meningkat pada pasien dengan rinosinusitis kronis dengan polip hidung eosinofilik dibandingkan pada pasien dengan rinosinusitis kronis dengan polip hidung non eosinofilik. Hasil terbaru dari penelitian yang dilakukan adalah mengevaluasi bahwa tingkat HSP70 dalam sekresi hidung dikaitkan dengan keparahan objektif mukosa saluran napas bagian atas dan lebih lanjut pada pasca ESS. Studi lain melaporkan kekebalan tubuh positif reaktivitas HSP 70 diamati pada 69% dari apusan mukosa rinitis alergi. Oleh karena itu, ada kemungkinan bahwa tingkat HSP 70 mungkin berbeda dalam kondisi alergi dan non alergi. (Min dkk., 2016)

D. HUBUNGAN ANTARA HSP-70 DAN IL-6

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-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”. (Wang J. et al. 2017. Stocki .P. ickinson AM. 2012)



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. 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 adalah pengenalan penting dari eHSP70, dan khususnya dalam model sel, reseptor ini penting untuk mendorong ekspresi sitokin oleh eHSP70. Ekspresi IL-13 juga diturunkan oleh eHSP70 melalui RAGE. IL-13 adalah sitokin M2 yang bertindak sebagai mediator sentral dari perubahan fisiologis yang disebabkan oleh peradangan alergi, tetapi juga menghambat produksi sitokin proinflamasi, mengatur peningkatan monosit MHCII dan CD23 dan menginduksi sintesis IgG dan IgM dalam sel B, di antaranya efek lainnya. Ekspresinya di paru-paru berkorelasi baik dengan hipersekresi mukus, yang berkontribusi pada perkembangan penyakit alergi pada saluran pernapasan. Meskipun demikian, peradangan kronis berperan dalam terjadinya keganasan melalui paparan sitokin pro-inflamasi dan aktivasi jalur pensinyalan yang berkelanjutan seperti NF- κ B. Dalam konteks ini, penghambatan eHSP70 dari IL-13 dapat berkontribusi untuk mendorong sel kanker oleh faktor pro-inflamasi. (Stocki .P. Dickinson AM. 2012. Tylicka M. et al. 2020)



Sebelumnya, autoantibodi terhadap HSP70 ditemukan terkait dengan keparahan asma dan berkorelasi dengan tingkat imunoglobulin E (IgE) dan interleukin (IL) 4 yang lebih tinggi. IL-4

juga telah dijelaskan secara ekstensif sebagai faktor yang dapat menonaktifkan monosit dan menekan sebagian besar fungsi efektor-monositik. Limfokin ini menghambat transkripsi dan pembentukan IL-1, TNF- α , IL-6, dan prostaglandin dan menurunkan sebagian besar reseptor permukaan sel seperti CD14. Hsp70 penting untuk perlindungan monosit yang baru diisolasi dari apoptosis yang masing-masing disebabkan oleh kekurangan serum atau IL-4. IL-4 menginduksi apoptosis yang signifikan dalam hubungannya dengan peningkatan regulasi hsp70 yang bergantung pada konsentrasi. Efek ketergantungan IL-4 pada hsp70 bersifat langsung karena penetral ab terhadap IL-4 memblokir ekspresi hsp70 sepenuhnya. (McCormick SM. Heller NM. 2015. Adji, IS. Et al. 2016)

E. HUBUNGAN ANTARA RINOSINUSITIS KRONIK DAN 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.

Baru-baru ini, beberapa molekul DAMP diselidiki di saluran napas bagian atas. Berdasarkan penelitian kami sebelumnya, HMGB1 dikaitkan dengan tingkat keparahan peradangan pada pasien dengan rinosinusitis kronik. Berdasarkan beberapa hasil studi, fungsi HMGB1 mirip dengan HSP70, dan ekspresi HSP70 dilaporkan pada apusan mukosa hidung. (Tsybikov, NN. Et al. 2016. Ackman AH, Kennedy DW. 2006)



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

Penelitian lain yang menemukan bahwa ekspresi level bcl-2-terkait athnogene-1, protein pengikat HSP70, meningkat pada pasien dengan rinosinusitis kronik eosinofilik dengan polip hidung dibandingkan dengan pasien dengan rinosinusitis kronik nonosinofilik dengan polip hidung. Para peneliti juga menunjukkan bahwa tingkat messenger RNA HSP70 meningkat pada pasien dengan rinosinusitis kronik eosinofilik dengan polip hidung dibandingkan dengan pasien dengan rinosinusitis kronik noneosinofilik dengan polip hidung. Studi ini didasarkan pada jaringan hidung, dan para peneliti berfokus pada berbagai tingkat yang terkait bcl-2 terkait athnogene-1 dalam polip hidung eosinofilik dan noneosinofilik. Kebaruan dari penelitian kami adalah bahwa kami mengevaluasi bahwa tingkat HSP70 dalam sekresi hidung dikaitkan dengan tingkat keparahan objektif mukosa saluran napas bagian atas dan, lebih jauh, hasil bedah ESS. 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

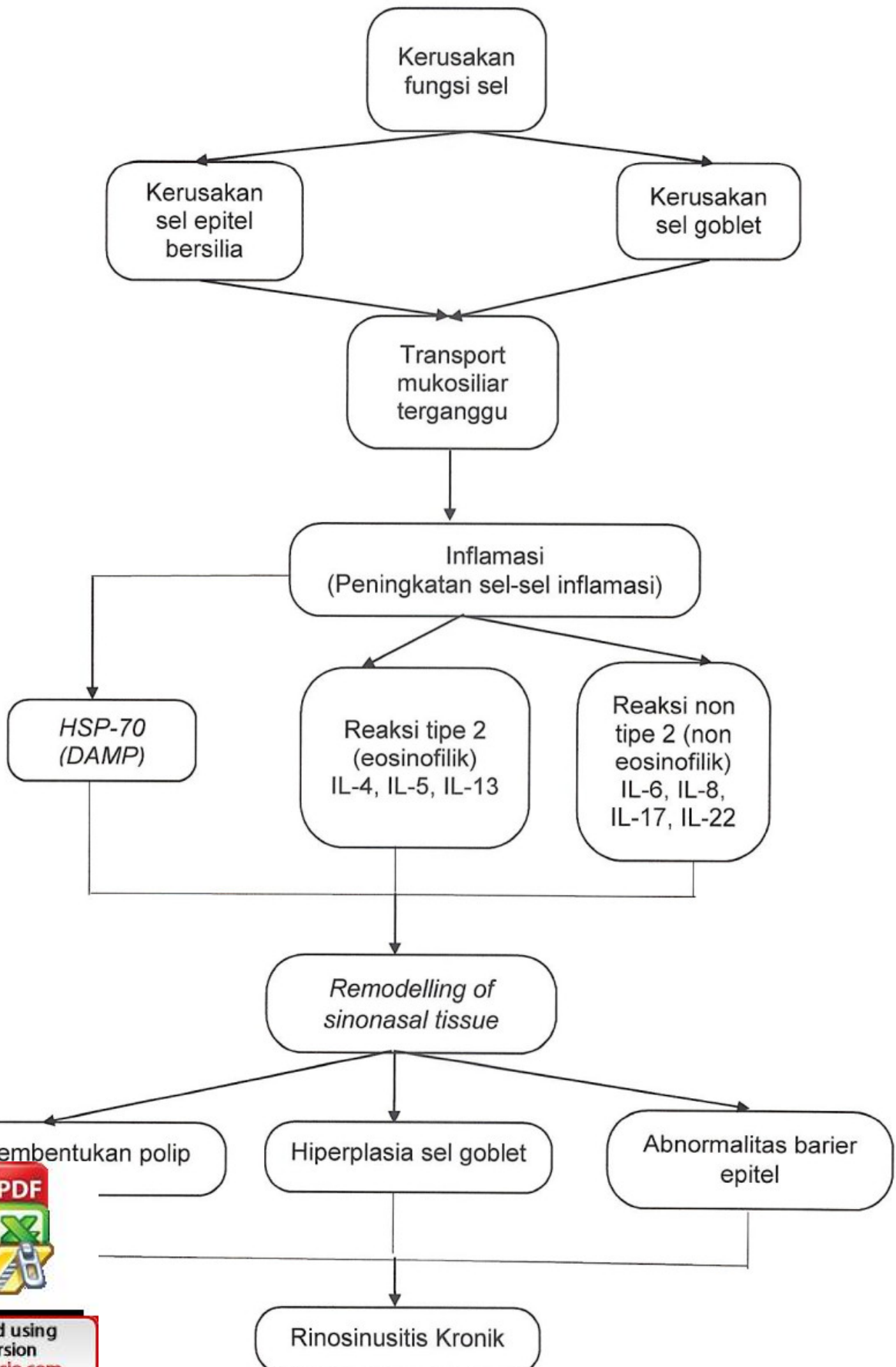


dibandingkan dengan tingkat IL-8 dalam sampel darah normal. Berdasarkan hasil penelitian Min, et al. tingkat HSP70 dalam sekresi hidung adalah 60 kali lebih tinggi dibandingkan dengan tingkat HSP70 darah yang dilaporkan. Meskipun nilai normal HSP70 dalam sampel cairan lavage hidung belum ditentukan. Hasil kami menunjukkan bahwa HSP70 lokal mungkin memainkan peran penting dalam peradangan saluran napas bagian atas. (Tsybikov, NN. Et al. 2016. Min, HJ. Et al. 2016)

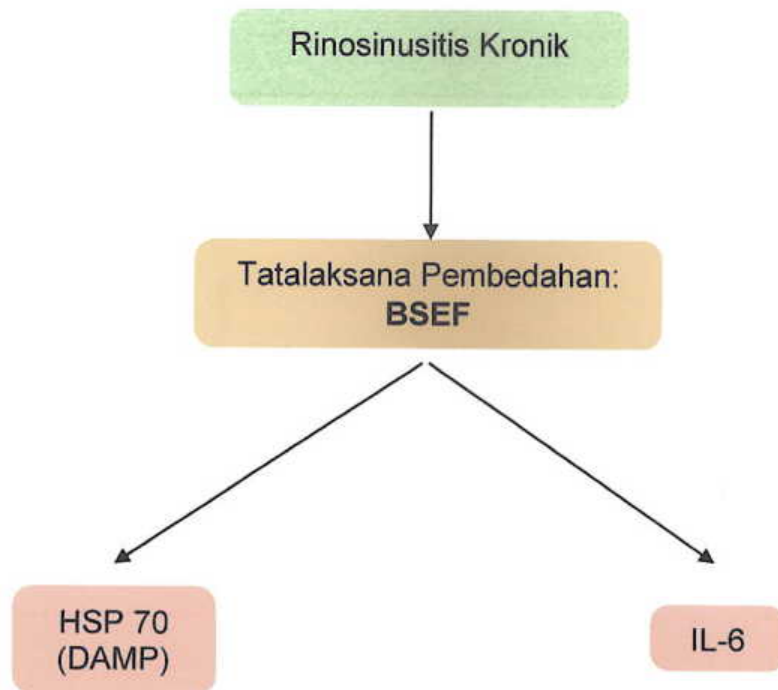
Tingkat HSP70 secara signifikan terkait dengan keparahan rinosinusitis kronik dan hasil bedah. Temuan ini menunjukkan bahwa HSP70 mungkin memainkan peran dalam patogenesis rinosinusitis kronik dan mengusulkan kemungkinan HSP70 sebagai salah satu kandidat untuk biomarker rinosinusitis kronik. (Min, HJ. Et al. 2016)



F. KERANGKA TEORI



G. KERANGKA KONSEP



Keterangan :

 : Subjek penelitian

 : Variabel bebas

 : Variabel terikat

