

TESIS

**HUBUNGAN EKSPRESI INTERLEUKIN-1 β (IL-1 β) DENGAN
SKOR *LUND-MACKAY* PADA PENDERITA RINOSINUSITIS
KRONIS DENGAN DAN TANPA POLIP**

Disusun dan diajukan oleh

**LIDYA ALLO DATU TURUPADANG
C035171005**



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

**HUBUNGAN EKSPRESI INTERLEUKIN-1 β (IL-1 β) DENGAN SKOR
LUND-MACKAY PADA PENDERITA RINOSINUSITIS KRONIS
DENGAN DAN TANPA POLIP**

Tesis

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

Program Studi
Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok
Bedah Kepala Leher

Disusun dan diajukan oleh

LIDYA ALLO DATU TURUPADANG

Kepada

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

LEMBAR PENGESAHAN KARYA AKHIR

**HUBUNGAN EKSPRESI INTERLEUKIN-1 β (IL-1 β) DENGAN SKOR
LUND-MACKAY PADA PENDERITA RINOSINUSITIS KRONIS
DENGAN DAN TANPA POLIP**

Disusun dan diajukan oleh

Lidya Allo Datu Turupadang

Nomor Pokok C035171005

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 7 Mei 2021

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama,

Dr. dr. Muh. Fajar Perkasa, Sp. T.H.T.K.L(K)
NIP. 197103032005021005

Pembimbing Pendamping,

Dr. dr. Azmi Mir'ah Zakiah, M.Kes, Sp.T.H.T.K.L(K)
NIP. 197812072014042001

Ketua Program Studi,

Prof. Dr. dr. Eka Savitri, Sp.T.H.T.K.L(K)
NIP. 19620221 198803 2 003

Dekan Fakultas Kedokteran UNHAS,



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

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : dr. Lidya Allo Datu Turupadang
Nomor Pokok : C035171005
Program Studi : Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul **“Hubungan Ekspresi Interleukin-1 β (IL-1 β) Dengan Skor Lund-Mackay Pada Penderita Rinosinusitis Kronis Dengan Dan Tanpa Polip”** adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta orang lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, Juni 2021

Yang menyatakan



dr. Lidya Allo Datu Turupadang

PRAKATA

Puji syukur saya panjatkan kehadiran Tuhan Yesus Kristus atas berkat dan karunia-Nya sehingga karya akhir ini dapat saya selesaikan. Karya akhir ini disusun sebagai salah satu persyaratan dalam rangkaian penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) di bagian Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Saya 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 pembimbing saya Dr.dr.Muh.Fadjar Perkasa, Sp.T.H.T.K.L (K), Dr.dr. Azmi Mir'ah Zakiah, Sp.T.H.T.K.L(K), M.Kes dan Dr. dr. Burhanuddin Bahar, M.S yang telah membimbing, memberi dukungan dan arahan kepada saya sejak penyusunan proposal, pelaksanaan penelitian hingga selesainya karya akhir ini. Terima kasih pula saya sampaikan kepada penguji saya Prof.Dr.dr.Eka Savitri Sp. T.H.T.K.L(K), Dr.dr.Muh. Amsyar Akil, Sp.T.H.T.K.L(K), Dr. Dr. Masyita Gaffar, Sp.T.H.T.K.L(K), dan dr. M. Husni Cangara, Ph.D, Sp.PA, DFM yang telah meluangkan waktu dan bersedia memberikan saran dan masukan dalam penulisan karya akhir ini.

Terima kasih yang tak terhingga juga penulis sampaikan kepada seluruh staf pengajar Departemen Ilmu Kesehatan THT-KL : Prof. dr. R.

Sedjawidada, Sp.T.H.T.K.L(K) (Alm.), Prof. Dr. dr. Abdul Qadar Punagi, Sp.T.H.T.K.L(K), FICS., Prof. Dr. dr. Sutji Pratiwi Rahardjo, Sp.T.H.T.K.L(K), Prof. dr. Abdul Kadir. Ph.D, Sp.T.H.T.K.L(K), MARS., dr. F.G. Kuhuwael, Sp.T.H.T.K.L(K) (Alm.), dr. Andi Baso Sulaiman, Sp.T.H.T.K.L(K), Dr. dr. Riskiana Djamin, Sp.T.H.T.K.L(K), dr. Aminuddin Azis, Sp.T.H.T.K.L(K), MARS., Dr. dr. Nani Iriani Djufri, Sp.T.H.T.K.L(K), FICS., Dr. dr. Nova Pieter, Sp. T.H.T.K.L(K), FICS., dr. Rafidawaty Alwi, Sp.T.H.T.K.L(K), dr. Mahdi Umar Sp.T.H.T.K.L, dr. Trining Dyah, Sp.T.H.T.K.L(K), dr. Amira T. Raihanah, Sp.T.H.T.K.L, dr. Yami Alimah, Sp.T.H.T.K.L, dr. Syahrijuita, M.Kes, Sp.T.H.T.K.L, dr. Sriwartati, Sp.T.H.T.K.L, dan dr. Khaeruddin H.A, Sp.T.H.T.K.L atas segala bimbingan dan dukungan yang diberikan selama menjalani pendidikan sampai pada penelitian dan penulisan karya akhir ini.

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

1. Pimpinan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis yang telah memberi kesempatan kepada saya untuk mengikuti pendidikan.
2. Kepala Bagian dan Staf Pengajar Bagian Anatomi, Radiologi, Gastroenterohepatologi, Pulmonologi, dan Anestesiologi yang telah membimbing dan mendidik saya selama mengikuti pendidikan terintegrasi.

3. Kepada seluruh rekan PPDS di Departemen Ilmu Kesehatan THT-KL Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, khususnya teman seangkatan saya dr. Martina Martha Tilova, dr. Soraya Gigantika, dr. Ahmad Wahyuddin, dr. Amrollah Latupono, dr. Dini Anggreini, dan dr. Indra Irawan, Sp.T.H.T.K.L atas bantuan, kerjasama dan dukungan moril selama menjalani pendidikan hingga saya dapat menyelesaikan tugas akhir ini.
4. Kepada rekan saya Wiwir, Ira Prayuni, dr. Rafika Ulandari, dr. Mario Trimulyono, dr. Singgih Winoto, dan dr. Abdul Wahab, yang telah banyak membantu dan memberikan dukungan moril selama saya menjalani masa pendidikan.
5. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, RSP Universitas Hasanuddin, RSUD Labuang Baji Makassar, RS Pelamonia Makassar, RSUD Haji Makassar, RS Ibnu Sina Makassar, RSI Faisal Makassar, dan RS Mitra Husada Makassar.
6. Seluruh karyawan dan perawat Unit Rawat Jalan THT, perawat ruang rawat inap THT, karyawan dan staf non-medis THT khususnya kepada Hayati Pide, ST dan Nurlaela, S.Hut atas segala bantuan dan kerjasama yang telah diberikan kepada saya dalam melaksanakan tugas sehari-hari selama masa pendidikan
7. Kepada semua pihak yang tidak sempat saya sebutkan satu persatu dan telah membantu saya selama menjalani pendidikan hingga selesainya karya akhir ini.

Karya akhir ini saya persembahkan untuk keluarga saya tercinta, terima kasih dan rasa sayang yang tiada terhingga untuk Ibunda terkasih, Martha S Deko dan Ayahanda Pdt.C.U.Turupadang,M.Th yang telah membesarkan saya dengan cinta dan mendidik saya dengan penuh rasa kasih sayang, senantiasa mendoakan, memberikan semangat dan dorongan kepada saya selama menjalani pendidikan.

Terima kasih yang tak terhingga juga kepada saudara-saudara saya, Alfrida Aridianty Turupadang, ST, M.AP, Ruth Adrianthy Turupadang, SE, Benyamin Budianto Turupadang,S.STP, M.Si, dr. Daud Suryaningrat Turupadang, Adv. Abigael Indraningsih, S.H, dan Eglia Aquino Turupadang, S.Si, Apt., serta Nenek terkasih Dorkas Tappi atas dukungan doa yang tiada henti dan kasih sayang yang begitu berarti selama saya mengikuti pendidikan.

Saya menyadari sepenuhnya atas segala keterbatasan dan kekurangan dalam penulisan karya akhir ini, olehnya saran dan kritik yang menyempurnakan karya akhir ini saya terima dengan segala kerendahan hati. Semoga Tuhan Yang Maha Kuasa memberkati dan memberikan damai sejahtera kepada kita semua, Amin.

Makassar, Juni 2021

Lidya Allo Datu Turupadang

ABSTRAK

LIDYA ALLO DATU TURUPADANG. *Hubungan Ekspresi Interleukin-1 β (IL-1 β) dengan Skor Lund-Mackay pada Penderita Rinosinusitis Kronis dengan dan Tanpa Polip* (dibimbing oleh Muh. Fadjar Perkasa, Azmi Mir'ah Zakiah, dan Burhanuddin Bahar).

Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan ekspresi IL-1 β dengan skor Lund-Mackay pada penderita rinosinusitis kronis dengan dan tanpa polip.

Penelitian ini merupakan penelitian *cross sectional* yang bersifat analitik observasional. Total Sampel 50 pasien, diperoleh dengan teknik *consecutive sampling*. BSEF dilakukan dan prosesus unsinatus diambil untuk pemeriksaan imunohistokimia IL-1 β . Skor Lund-Mackay dihitung berdasarkan CT-Scan. Tes U Mann-Whitney dilakukan untuk menguji perbandingan ekspresi IL-1 β dan skor Lund-Mackay antara kelompok polip dan tanpa polip. Uji Spearman dilakukan untuk melihat hubungan ekspresi IL-1 β dengan skor Lund-Mackay.

Hasil menunjukkan bahwa IL-1 β terekspresi pada semua pasien RSK. Ekspresi IL-1 β pada RSK tanpa polip lebih tinggi (*mean rank*=36.38) dibandingkan RSK dengan polip (*mean rank* = 14.62) dengan $p=0.000$. Skor Lund-Mackay pada RSK dengan polip lebih besar (rentang skor = 5-24) dibandingkan RSK tanpa polip (rentang skor = 2-21) dengan $p=0.000$. Terdapat hubungan negatif (-0.403) antara ekspresi IL-1 β dengan skor Lund-Mackay sehingga belum dapat digunakan untuk menggambarkan berat ringannya RSK ($p<0.05$)

Kata kunci: Rinosinusitis Kronis, Interleukin-1 β , Skor Lund-Mackay



ABSTRACT

LIDYA ALLO DATU TURUPADANG. *Correlation Between Interleukin-1B (IL-1B) Expression and Lund-Mackay Score in Chronic Rhinosinusitis Patients with and without Polyps* (supervised by Muh. Fadjar Perkasa, Azmi Mir'ah Zakiah, and Burhanuddin Bahar)

The aim of this study is to determine the correlation between IL-1B expression and Lund-Mackay score in chronic rhinosinusitis patients with and without polyps.

This research was a cross sectional study with an analytic observational research. The total sample of 50 patients was obtained using consecutive sampling technique. FESS was performed and the uncinata process was taken for IL-1B immunohistochemistry examination. Lund-Mackay score was calculated based on CT-Scan. Mann-Whitney U test was conducted to examine the comparison of IL-1B expression and Lund-Mackay score between polyp and non-polyp groups. Spearman test was done to find out the correlation between IL-1B expression and Lund-Mackay score.

The results show that IL-1B is expressed in all CRS patients. IL-1B expression in CRS without polyps is higher (mean rank=36.38) than CRS with polyps (mean rank=14.62) with p-value 0.000. Lund-Mackay score for CRS with polyps is higher (score range = 5-24) compared to CRS without polyps (score range = 2-21) with (p=0.000). There is a negative correlation (-0.403) between the expression of IL-1B and Lund-Mackay score, so it cannot be used to describe the severity of CRS (p<0.05).

Keywords: chronic rhinosinusitis, interleukin-1B, Lund-Mackay score



DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGANTAR	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GRAFIK	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	7
C. Tujuan Penelitian	7
D. Hipotesis Penelitian	8
E. Manfaat Penelitian	8
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
A. Anatomi Hidung dan Sinus Paranasal	9
B. Histologi Hidung dan Sinus Paranasal	21
C. Fisiologi Hidung dan Sinus Paranasal	25
D. Rinosinusitis Kronis	26
E. Imunohistokimia	53
F. Kerangka Teori	58
G. Kerangka Konsep	59

BAB III METODE PENELITIAN

A. Desain Penelitian	60
B. Tempat dan waktu penelitian	60
C. Populasi penelitian	60
D. Sampel dan cara pengambilan sampel	60
E. Besar Sampel	61
F. Kriteria Sampel	62
G. Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	63
H. Alat dan Bahan Penelitian	63
I. Cara Kerja	64
J. Identifikasi Variabel	67
K. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	67
L. Pengolahan dan Analisa Data	70
M. Alur Penelitian	71

BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Penelitian	72
B. Pembahasan	78
C. Keterbatasan Penelitian	85

BAB V PENUTUP

A. Kesimpulan	86
B. Saran	86

DAFTAR PUSTAKA	88
----------------------	----

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Anatomi hidung luar	10
Gambar 2. Anatomi cavum nasi, dinding lateral dan medial	11
Gambar 3. Anatomi ostium sinus paranasal	13
Gambar 4. Anatomi sinus paranasalis potongan sagital	14
Gambar 5. Anatomi sinus paranasal potongan coronal.....	17
Gambar 6. Anatomi sinus paranasal pada kadaver potongan axial	18
Gambar 7. Mukosa sinus paranasal	24
Gambar 8. Lapisan epitel sinus paranasalis dan mucous blanket.....	25
Gambar 9. Hubungan cavum nasi, sinus paranasal, dan duktus lakrimalis	26
Gambar 10. Klasifikasi rinosinusitis kronis	28
Gambar 11. Distribusi sitokin pada RSK dengan dan tanpa polip.....	28
Gambar 12. Sitokin – sitokin yang berperan dalam rinosinusitis tanpa polip	33
Gambar 13. Sitokin – sitokin yang berperan dalam rinosinusitis dengan polip	36
Gambar 14. Tipe reaksi inflamasi pada rinosinusitis kronis.....	37
Gambar 15. Patogenesis rinosinusitis kronis dengan polip	38
Gambar 16. Jalur aktivasi interleukin-1beta	43
Gambar 17. Tingkat densitas jaringan	49
Gambar 18. Skema penanganan manajemen rinosinusitis kronis tanpa polip untuk dokter ahli THT	52
Gambar 19. Skema penanganan manajemen rinosinusitis kronis dengan polip untuk dokter ahli Tht	53
Gambar 20. Ekspresi IL-1 β pada RSK dengan polip yang ditunjukkan oleh sel-sel yang berwarna coklat pada pemeriksaan imunohistokimia	75

Gambar 21. Ekspresi IL-1 β pada RSK tanpa polip yang ditunjukkan oleh sel-sel yang berwarna coklat pada pemeriksaan imunohistokimia 76

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Faktor yang berperan dalam rinosinusitis kronis	27
Tabel 2. Skoring CT scan sinus paranasalis menurut “Lund Mackay”	50
Tabel 3. Karakteristik Sampel Penelitian Berdasarkan Jenis RSK	73
Tabel 4. Ekspresi IL-1 β pada RSK dengan dan tanpa polip	75
Tabel 5. Skor Lund-Mackay pada RSK dengan dan tanpa polip	76
Tabel 6. Hubungan ekspresi IL 1- β dan Skor Lund-Mackay	77

DAFTAR GRAFIK

	Halaman
Grafik 1. Ekspresi IL-1 β pada RSK dengan dan tanpa polip	76
Grafik 2. Skor Lund-MacKay pada RSK dengan dan tanpa polip	77

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Data dasar hasil penelitian	95
Lampiran 2. Rekomendasi Persetujuan Etik	96
Lampiran 3. Dokumentasi Penelitian	97
Lampiran 4. Uji Statistik SPSS.....	101

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
AAOA	<i>American Academy of Otolaryngic Allergy</i>
Ab	Antibody
Ag	Antigen
ABC	<i>Avidin-Biotin-Complex</i>
ARS	<i>American Rhinologic Society</i>
ASC	<i>Adaptor apoptosis-associated speck-like protein containing CARD</i>
BSEF	Bedah Sinus Endoskopik Fungsional
CFTR	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator</i>
COX-2	<i>Cyclooxygenase-2</i>
CSF	<i>Colony Stimulating Factors</i>
CT-Scan	<i>Computed Tomography Scan</i>
DAB	Diaminobenzidine
DAMPs	<i>Danger Associated Molecular Patterns</i>
EPOS	<i>European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps</i>
FITC	<i>Fluorescent Isothiocyanate</i>
GM-CSF	<i>Granulocyte Macrophage Colony Stimulating factor</i>
RSK	Rinosinusitis Kronis
IFN	Interferon
TNF	<i>Tumor Necrosis Factors</i>
ICAM-1	<i>Intercellular Adhesion Molecule-1</i>
ICE	<i>Interleukin-1 converting enzyme</i>
IHK	Immunohistokimia
IgA	Immunoglobulin A
IgG	Immunoglobulin G
IL	Interleukin
IL-1	Interleukin-1

IL-3	Interleukin-3
IL-4	Interleukin-4
IL-5	Interleukin-5
IL-6	Interleukin-6
IL-8	Interleukin-8
IL-13	Interleukin-13
IL-1 β	Interleukin 1-beta
ILC2	<i>Innate Lymphoid Cell tipe 2</i>
KEPK	Komisi Etik Penelitian Kesehatan
KOM	Kompleks Ostiomeatal
<i>LFA-1</i>	<i>Lymphocyte Function Associated antigen-1</i>
LRR	<i>Leucin Rich Repeat</i>
MDP	<i>Muramyl Dipeptide</i>
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
NOD	<i>Nucleotide-binding Oligomerization Domain</i>
NLRs	<i>NOD Like Receptors</i>
PAMPs	<i>Pathogen Associated Molecular Patterns</i>
PAP	<i>Peroxidase-Anti-Peroxidase</i>
PGE2	Prostaglandin E2
PGI2	Prostaglandin I2
PRRs	<i>Pattern Recognition Receptors</i>
PYD	<i>Pyrin Domain</i>
RIG	<i>Retinoic acid-Induced Gene</i>
RLRs	<i>RIG-1 Like Receptors</i>
RT-PCR	<i>Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction</i>
TGF- β	<i>Transforming growth factor beta</i>
Th1	Sel T Helper 1
Th2	Sel T Helper 2
TLRs	<i>Toll-like receptors</i>
VCAM-1	<i>Vascular Cell Adhesion Molecule-1</i>

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Rinosinusitis kronis merupakan inflamasi mukosa hidung dan sinus paranasal yang gejalanya berlangsung ≥ 12 minggu. Penyakit ini ditandai oleh lebih dua gejala yang salah satunya berupa hidung tersumbat atau sekret nasal (*anterior, posterior nasal drip*), gejala dan tanda lainnya dapat berupa nyeri wajah spontan atau pada penekanan, berkurangnya atau kehilangan sensasi penghidu serta temuan hasil endoskopi berupa polip atau dapat juga sekret mukopurulen yang berasal dari meatus medius dan atau edema, obstruksi mukosa primer pada meatus medius. Selain ini dapat dinilai pula hasil dari *Computed Tomography (CT)* scan berupa perubahan mukosa pada kompleks ostiomeatal dan atau sinus paranasal. (Fokken W *et al.*, 2020).

Rinosinusitis kronis sering dijumpai dalam praktek kedokteran sehari-hari. Prevalensinya cukup bervariasi, dimana terdapat 10,9% kejadian di Eropa, 12 % di Amerika, 11 % di Korea Selatan, dan sekitar 8 % di Cina (Fokken W *et al.*, 2020). Belum ada data terbaru mengenai prevalensi di Indonesia. Namun, berdasarkan data DEPKES RI tahun 2003 menyatakan bahwa penyakit hidung dan sinus berada pada urutan ke-25 dari 50 pola penyakit peringkat utama. Insiden kasus baru rinosinusitis pada penderita dewasa yang datang ke Departemen THT Rumah Sakit

Wahidin Sudirohusodo terus meningkat. Dilaporkan sebanyak 41,5% dari seluruh kasus yang ditangani Sub Bagian Rinologi merupakan rinosinusitis kronis. (Punagi AQ, 2008; Bose S *et.al*, 2016)

Selain insiden yang cukup tinggi, penyakit ini membutuhkan perhatian khusus karena etiologinya yang kompleks dan gejala yang ditimbulkan dapat mengganggu kualitas hidup, seperti; gangguan tidur, depresi, cemas, rasa lelah, dan kurang produktifitas. Rinosinusitis kronis merupakan salah satu masalah kesehatan yang dapat menjadi beban besar terhadap perekonomian masyarakat. Penyakit ini dapat menyebabkan pengeluaran tahunan yang sangat besar. Berdasarkan penelitian sistematik di Amerika Serikat, sekitar 8,6 milyar biaya yang dikeluarkan negara per tahun karena penyakit ini. Oleh karenanya diagnosis dan penatalaksanaan yang tepat sangat diperlukan untuk mengurangi angka tersebut. (Bose S, *et.al*, 2016).

Rinosinusitis kronis dapat dibagi menjadi dua subtipe yaitu rinosinusitis kronis disertai polip dan rinosinusitis tanpa polip. Keduanya dapat dibedakan berdasarkan hasil pemeriksaan nasoendoskopi dan dari CT-Scan. Kedua kelompok rinosinusitis tersebut berbeda dalam hal profil inflamasi dan proses *remodeling*-nya. Perbedaan dalam hal tersebut dapat mempengaruhi prognosis, komorbiditas asma, prosedur bedah yang tepat, tingkat kekambuhan, dan manajemen secara farmakologis. (Leung *et al.*,2011). Dalam menegakkan diagnosis RSK, pemeriksaan pencitraan seperti *CT scan* merupakan pemeriksaan penunjang penting. Terdapat

beberapa kriteria untuk klasifikasi rinosinusitis berdasarkan gambaran *CT scan*, salah satunya adalah sistem *staging CT scan "Lund-Mackay"*. Sistem ini lebih sering digunakan dan direkomendasikan secara Internasional karena dianggap sederhana untuk mendiagnosis rinosinusitis (Aygün et al. 2006; Patel ZM and Hwang PH, 2014). Beberapa penelitian juga melaporkan tentang keakuratan *CT scan* dalam mendiagnosis RSK berdasarkan skor *Lund-Mackay*. Nilai sensitivitas hingga 84% dan spesifisitas 74%, jika terdapat polip maka nilainya mencapai 94% (Patel ZM and Hwang PH, 2014).

Etiologi pasti dan patogenesis rinosinusitis kronis masih belum jelas. Bakteri, superantigen bakteri, virus, jamur, serta allergen juga berperan dalam pembentukan proses inflamasi (Fokken W *et al.*, 2020). Pada rinosinusitis kronis, sitokin memainkan peranan penting yang menyebabkan terjadinya perubahan struktur sel dan jaringan. Sitokin merupakan protein yang berperan dalam pensinyalan sel. Pelepasan sitokin mempengaruhi sel disekitar mereka. Sitokin dapat berperan dalam pensinyalan autokrin, parakrin, dan endokrin. Beberapa sitokin yang berperan dalam proses inflamasi rinosinusitis kronis di antaranya; Interferon (IFN), *Colony Stimulating Factors* (CSF), *Tumor Necrosis Factors* (TNF), dan Interleukin (IL). Sitokin-sitokin tersebut diproduksi oleh sel Th1, Th2 dan Treg. Pada rinosinusitis kronis mayoritas sitokin dihasilkan oleh sel Th1, diantaranya; IFN- γ , TGF- β 1, IL-1, IL-3, IL-6, IL-8, TNF α , dan IL-5. Pada kasus alergi, sel Th2 berperan besar dalam

menghasilkan beberapa sitokin diantaranya; IL-4, IL-5, IL-13, dan IL-8 (Triola S, 2019). Terdapat beberapa sitokin proinflamasi yang terlibat pada rinosinusitis kronis dengan dan tanpa polip, diantaranya IL-1 β , IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF- β dan IFN- γ . (Min YG and Lee KS, 2000)

Interleukin 1 (IL-1) terutama dikaitkan dengan inflamasi akut dan kronis dibandingkan interleukin lainnya. Berdasarkan penelitian, IL-1 berkontribusi dalam menghasilkan sitokin-sitokin tipe 2 yang berperan dalam patogenesis RSK dengan polip. IL-1 terdiri dari 11 family dimana pada manusia dapat dijumpai IL-1 α dan IL-1 β yang berperan pada rinosinusitis kronis. Namun, berdasarkan penelitian oleh Hamaguchi, et. al, diketahui bahwa kadar IL-1 β pada mukosa rinosinusitis dengan polip lebih besar dibandingkan kadar IL-1 α . Interleukin IL-1 β merupakan salah satu sitokin yang paling dominan dijumpai pada proses inflamasi rinosinusitis kronis (Min YG and Lee KS, 2000).

IL-1 β berperan dalam aktivitas selular seperti proliferasi, diferensiasi dan piroptosis. Induksi cyclooxygenase-2 (COX-2) oleh sitokin ini berkaitan erat dengan proses inflamasi dan rasa nyeri yang terjadi pada penderita rinosinusitis. COX-2 membentuk Prostaglandin E2 (PGE2) dan Prostaglandin I2 (PGI2) yang menyebabkan beberapa proses biologis seperti peningkatan permeabilitas kapiler, agen piretik dan hiperalgesia (Mustazar et.al, 2012). Seperti halnya TNF, IL-1 β juga meningkatkan regulasi ekspresi *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1) dan *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1), yang meningkatkan infiltrasi leukosit

pada mukosa hidung. (Cheng, Et. All, 2006). Respon IL-1 β dalam *innate immunity* mengaktifkan sel T dan monosit, serta mengatur ekspresi dari sejumlah sitokin dan protein inflamasi, yaitu meningkatkan migrasi transendotelial eosinofil dan rekrutmen neutrofil sehingga menimbulkan kumpulan gejala klinis yang bermakna bagi penderitanya (Endam, LM *et al*, 2010).

Interleukin ini merupakan sitokin dengan struktur heterodimer yang secara teratur diekspresikan hidung oleh makrofag, monosit, limfosit, dan neutrofil. (Naclerio RM and Chaaban MR, 2014). IL-1 β awalnya diproduksi sebagai suatu prekursor yang tidak aktif, disebut pro-IL-1 β , sebagai suatu respon terhadap molekul yang membawa patogen yaitu *pathogen associated molecular patterns* (PAMPs) kemudian berikatan dengan *pattern recognition receptors* (PRRs) pada makrofag yang berfungsi mengontrol ekspresi gen. Sel yang sudah terinduksi kemudian bertemu dengan PAMPs lebih lanjut atau *danger associated molecular patterns* (DAMPs), yang merupakan molekul endogen yang dilepaskan oleh sel mati, untuk menginduksi sekresi molekul aktif IL-1 β . (Castejon and Brough, 2011).

Pro-IL-1 β dipecah oleh protease caspase-1 pro-inflamasi, dimana terjadi rekrutmen kompleks multi-protein yang disebut inflammasom yang merupakan serangkaian molekul yang terdiri dari molekul *adaptor apoptosis-associated speck-like protein containing CARD* (ASC), sitosolik PRR, dan pro-caspase-1. Inflammasom dengan ciri terbaik, dibentuk oleh

sitosolik PRR NOD-Like Receptor Pyrin domain containing 3 (NLRP3). Pro-caspase 1 berikatan dengan ASC melalui interaksi homotipik dari domain CARD yang kemudian mengaktifkan jalur caspase-1. Setelah pemrosesan pro-IL-1 β yang bergantung pada caspase-1, IL-1 β matang dikeluarkan dengan cepat dari sel (Castejon and Brough, 2011).

Pemeriksaan ekspresi IL-1 β dapat dilakukan dengan berbagai cara, yaitu; *Bioassay* yang bersifat kuantitatif, *immunoassay* yang dapat membedakan sitokin- sitokin yang memiliki persamaan efek biologis, Immunohistokimia (IHK) yang dapat melihat distribusi sitokin ini dalam jaringan melalui reaksi antigen-antibodi, serta reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) untuk mendeteksi mRNA sitokin. (Amsen D, de Visser KE, and Town T, 2009)

Saat ini, IL-1 β telah dikembangkan sebagai target terapi untuk kondisi inflamasi lokal dan sistemik, seperti *pyogenic arthritis*, *psoriatic arthritis*, *ankylosing spondylitis*, *rheumatoid arthritis*, *atherosclerosis*, dan *Alzheimer disease*. Pada penyakit ini, netralisasi dari IL-1 β menyebabkan tingkat keparahan menurun dengan cepat dan berlangsung terus menerus (Dinarello C, 2011). Penelitian mengenai IL-1 β pada pasien rinosinusitis kronis berdasarkan imunohistokimia masih sedikit, khususnya yang melihat perbandingannya dengan grading CT-Scan. Oleh karena itu, kami tertarik untuk melakukan penelitian **“Hubungan Ekspresi Interleukin-1 β (IL-1 β) dengan Skor Lund-Mackay Pada Penderita Rinosinusitis Kronis Dengan dan Tanpa Polip”**

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas dapat dirumuskan pertanyaan sebagai berikut: Bagaimana hubungan antara ekspresi interleukin-1 β dengan skor Lund Mackay pada penderita rinosinusitis kronis dengan dan tanpa polip?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan ekspresi IL-1 β dengan skor Lund-Mackay pada penderita rinosinusitis kronis dengan dan tanpa polip

2. Tujuan Khusus

1. Menghitung ekspresi IL-1 β pada penderita rinosinusitis kronis dengan polip berdasarkan pemeriksaan imunohistokimia
2. Menghitung ekspresi IL-1 β pada penderita rinosinusitis kronis tanpa polip berdasarkan pemeriksaan imunohistokimia
3. Membandingkan ekspresi IL- 1 β pada rinosinusitis kronis dengan dan tanpa polip berdasarkan pemeriksaan imunohistokimia
4. Menentukan skor Lund-Mackay pada penderita rinosinusitis kronis dengan polip berdasarkan pemeriksaan CT-Scan Sinus Paranasal
5. Menentukan skor Lund-Mackay pada penderita rinosinusitis kronis tanpa polip berdasarkan pemeriksaan CT-Scan Sinus Paranasal
6. Membandingkan skor Lund-Mackay pada pasien rinosinusitis kronis dengan dan tanpa polip berdasarkan pemeriksaan CT-Scan Sinus Paranasal

7. Mengetahui hubungan ekspresi IL-1 β dengan skor Lund-Mackay pada penderita rinosinusitis kronis dengan polip
8. Mengetahui hubungan ekspresi IL-1 β dengan skor Lund-Mackay pada penderita rinosinusitis kronis tanpa polip

D. Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah :

1. Ekspresi IL-1 β pada penderita rinosinusitis kronis dengan polip lebih tinggi dibandingkan pada penderita rinosinusitis tanpa polip
2. Skor Lund Mackay pada penderita rinosinusitis kronis dengan polip lebih tinggi dibandingkan pada penderita rinosinusitis tanpa polip
3. Terdapat korelasi antara ekspresi IL-1 β dengan skor Lund Mackay pada penderita rinosinusitis kronis

E. Manfaat Penelitian

1. Mengetahui peran interleukin-1 β pada patomekanisme rinosinusitis kronis dengan dan tanpa polip.
2. Mengetahui hubungan ekspresi interleukin-1 β dengan berat ringan rinosinusitis berdasarkan skor lund-mackay
3. Dapat digunakan sebagai pertimbangan target terapi rinosinusitis kronis di masa yang akan datang

BAB II

TINJAUAN PUSAKA

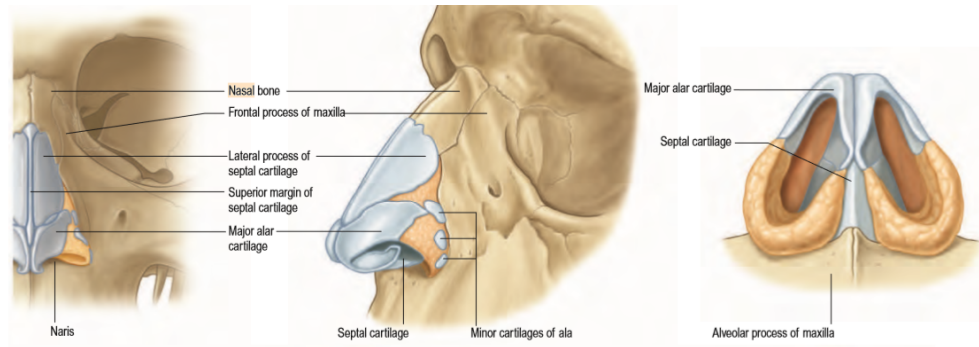
A. Anatomi Hidung dan Sinus Paranasal

1. Anatomi Hidung

Hidung merupakan bagian dari traktus respiratorius yang memiliki peran dalam menghangatkan, melembabkan, dan menyaring udara yang terhirup. Pada hidung juga terdapat epitel olfaktorius yang berperan dalam pembauan molekul udara yang terhirup. Hidung terdiri dari hidung bagian luar atau pyramid hidung dan rongga hidung (cavum nasi) yang dipisahkan oleh septum menjadi sisi kanan dan kiri. 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 lateralis inferior yang disebut juga sebagai

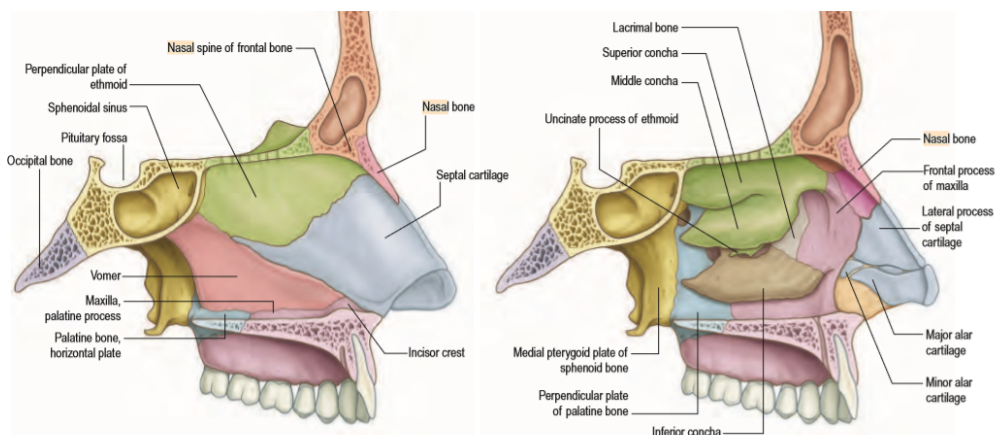
kartilago ala mayor dan 3). Tepi anterior kartilago septum. (Soetjipto D, 2012)



Gambar 1. Anatomi hidung luar (Standring S, 2016)

Pintu atau lubang masuk kavum nasi dibagian depan disebut nares anterior dan lubang di belakang disebut nares posterior (koana) yang menghubungkan kavum nasi dengan nasofaring. Bagian dari kavum nasi yang letaknya sesuai dengan ala nasi, tepat di belakang nares anterior disebut vestibulum. Vestibulum ini dilapisi oleh kulit yang memiliki banyak kelejar sebacea dan rambut panjang di sebut vibrissae. (Soetjipto D, 2012) Tiap kavum nasi mempunyai 4 buah dinding yaitu dinding medial, lateral, inferior dan superior. Dinding medial adalah septum nasi yang dibentuk oleh tulang dan tulang rawan. Bagian tulang adalah 1). Lamina perpendikularis os etmoidalis, 2). Vomer, 3). Krista nasalis os maksila, 4). Krista nasalis os palatine. Bagian tulang rawan adalah 1). Kartilago septum (lamina kuadrangularis) dan 2) Kolumela. (Soetjipto D, 2012; Leung RM *et al.*, 2014).

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



Gambar 2. Anatomi cavum nasi, dinding lateral dan medial (Standring S, 2016)

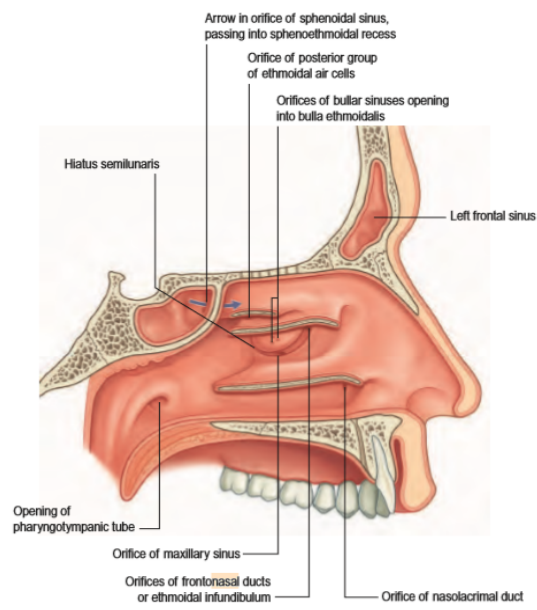
Meatus Inferior terletak diantara konka inferior dengan dasar hidung dan dinding lateral rongga hidung. Meatus inferior adalah yang terbesar di antara ketiga meatus, mempunyai muara duktus

nasolakrimalis yang terdapat kira-kira antara 3 sampai 3,5 cm di belakang batas posterior nostril. Pada meatus inferior terdapat muara (ostium) dari duktus lakrimalis. (Hwang PH *et al.*, 2009). Meatus medius merupakan celah yang lebih luas dibandingkan dengan meatus superior dan merupakan salah satu celah yang penting karena terdapat muara sinus maksila, sinus frontal dan bagian anterior sinus etmoid. Pada bagian anterior konka media yang menggantung, pada dinding lateral terdapat celah yang disebut infundibulum. Terdapat muara atau fisura yang disebut hiatus semilunaris. Muara ini berbentuk bulan sabit, menghubungkan meatus medius dengan infundibulum. Dinding inferior dan medial infundibulum membentuk tonjolan dikenal sebagai prosesus uncinatus. Di atas infundibulum ada penonjolan yaitu bula etmoid.

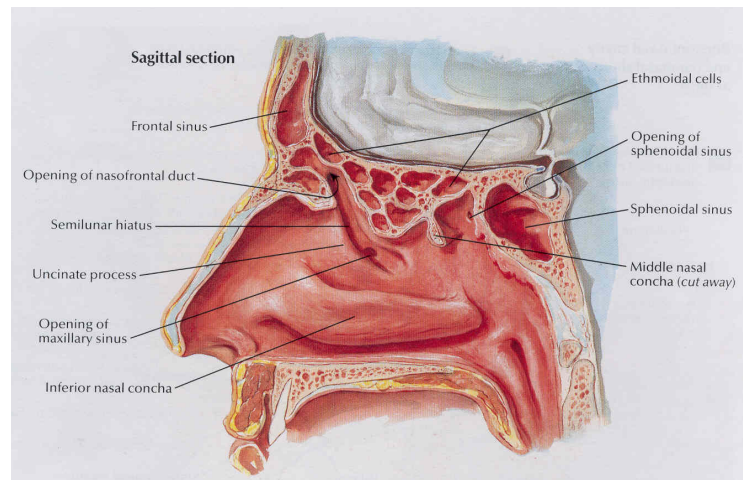
Ostium sinus frontal, antrum maksila, dan sel-sel etmoid anterior biasanya bermuara di infundibulum. Sinus frontal dan sel-sel etmoid anterior biasanya bermuara di bagian anterior atas, dan sinus maksila bermuara di posterior muara sinus frontal. (Soetjipto D, 2012; Hwang PH *et al.*, 2009). Meatus superior atau fisura etmoid merupakan celah yang sempit antara septum dan massa lateral os etmoid di atas konka media. Kelompok sel-sel etmoid posterior bermuara di sentral meatus superior melalui satu atau beberapa ostium yang besarnya bervariasi. Di atas belakang konka superior dan di depan korpus os sfenoid terdapat resesus sfeno-etmoidal, tempat bermuaranya sinus sfenoid. (Hwang PH *et al.*, 2009)

2. Sinus Paranasal

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



Gambar 3. Anatomi Ostium Sinus Paranasal (Standring S, 2016)



Gambar. 4 Anatomi sinus paranasalis, potongan sagittal
(Netter, 2012)

a. Sinus Frontal

Sinus frontal yang terletak di os frontal mulai terbentuk sejak bulan ke empat fetus, berasal dari sel-sel resesus frontal atau dari sel-sel infundibulum etmoid. Sesudah lahir, sinus frontal mulai berkembang pada usia 8-10 tahun dan akan mencapai ukuran maksimal sebelum usia 20 tahun.

Bentuk dan ukuran sinus frontal bervariasi bergantung derajat pneumatisasinya. Sinus ini sering berbeda bentuk dan ukuran antara kanan dan kiri, dan terkadang juga ada sinus yang rudimenter. Sekitar 15% orang dewasa hanya mempunyai satu sinus frontal dan kurang lebih 5% sinus frontalnya tidak berkembang. Sinus frontal kanan dan kiri dipisahkan oleh sekat yang terletak di garis tengah. Ukuran rata-rata sinus frontal ; tinggi 3cm, lebar 2-2,5 cm, dalam 1,5-2 cm, dan isi rata-rata 6-7 ml. Sinus frontal dipisahkan oleh tulang yang relatif tipis dari

orbita dan fosa serebri anterior, sehingga infeksi dari sinus frontal mudah menjalar ke daerah ini. Sinus frontal berdrainase melalui ostiumnya yang terletak di ressus frontal yang berhubungan dengan infundibulum etmoid. (Hwang PH *et al.*, 2009; Leung RM *et al.*, 2014)

b. Sinus Sfenoid

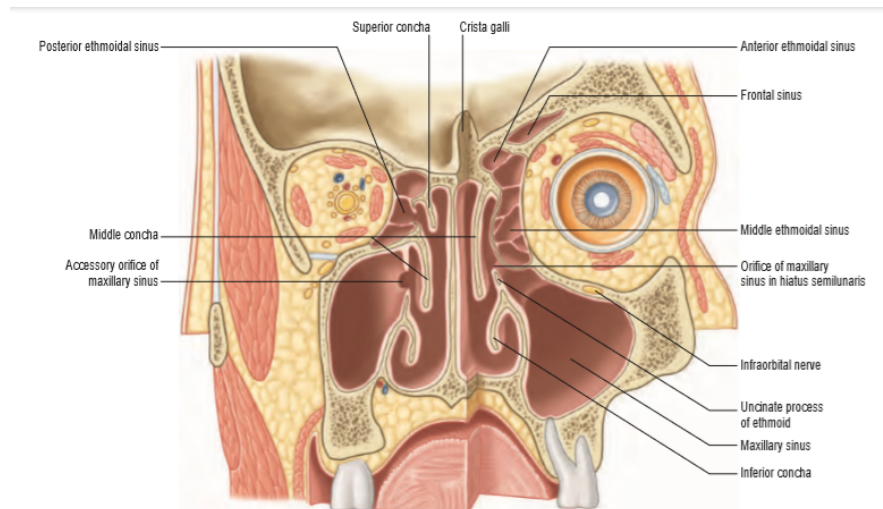
Sinus sfenoid terbentuk pada janin berumur 3 bulan, dimana perkembangannya berjalan lambat, sampai pada waktu lahir evaginasi mukosa ini belum tampak berhubungan dengan kartilago nasalis posterior maupun os sfenoid. Sebelum anak berusia 3 tahun sinus sfenoid masih kecil, namun berkembang sempurna pada usia 12 sampai 15 tahun. Letaknya di dalam korpus os etmoid dan ukuran serta bentuknya bervariasi. Letak sinus sfenoid adalah di dalam os sfenoid di belakang sinus etmoid posterior. Sepasang sinus ini dipisahkan satu sama lain oleh septum tulang yang tipis, disebut septum intersfenoid, yang letaknya jarang tepat di tengah, sehingga salah satu sinus akan lebih besar daripada sisi lainnya. Ukurannya adalah tinggi 2 cm, dalamnya 2,3 cm, dan lebarnya 1,7 cm. Volumennya berkisar dari 5 sampai 7,5ml.

Saat sinus berkembang, pembuluh darah dan nervus bagian lateral os sfenoid akan menjadi sangat berdekatan dengan rongga sinus dan tampak sebagai indentasi pada dinding sinus sfenoid. Batas-batasnya adalah : sebelah superior terdapat fosa serebri media dan kelenjar hipofisa, inferiornya adalah atap nasofaring, sebelah lateral

berbatasan dengan sinus kavernosus dan a.karotis interna (sering tampak sebagai indentasi) dan di sebelah posteriornya berbatasan dengan fossa serebri posterior di daerah pons. Kira-kira 25 % dari kapsul tulang yang memisahkan arteri carotis interna dari sinus sphenoid sebagian tidak terbentuk, sehingga mukosanya berhubungan langsung dengan struktur di dekatnya. (Hwang PH *et al.*, 2009; Leung RM *et al.*, 2014)

c. Sinus Etmoid

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



Gambar 5. Anatomi sinus paranasal potongan coronal
(Standring S, 2016)

Sel-sel etmoid atau labirin terletak di kiri-kanan kavum sebelah lateral di setengah atau sepertiga atas hidung dan di sebelah medial orbita. Dinding lateral dari sinus etmoid (lamina papyrsea) membentuk dinding tipis sebelah medial dari orbita. Tulang etmoid mempunyai bidang horizontal dan bidang vertikal yang saling tegak lurus

Bagian superior bidang yang vertical disebut Krista Galii dan bagian inferiornya disebut lamina perpendikularis os etmoid yang merupakan bagian dari septum. Bidang horisontalnya terdiri dari bagian medial, yang tipis dan berlubang –lubang yaitu lamina kribosa, merupakan tulang paling tipis dari seluruh tulang tengkorak, dan bagian lateral yang lebih tebal merupakan atap selulae etmoid. Sinus etmoid terdiri dari sel-sel yang menyerupai sarang tawon, yang terdapat di dalam massa bagian lateral os etmoid, yang terletak di antara konka media dan dinding medial orbita Terdapat dua kelompok sinus

etmoidalis yaitu kelompok anterior dan posterior, dimana kelompok anterior bermuara ke meatus medius sedangkan kelompok posterior bermuara ke meatus superior.

Sinus etmoidalis anterior dipisahkan oleh sinus etmoidalis posterior oleh lempeng tulang transversal yang tipis. Tempat perlekatan konka media pada dinding lateral hidung juga merupakan patokan letak perbatasan kelompok anterior dan posterior. Kelompok anterior terdapat di depan dan dibawahnya sedangkan kelompok posterior ada diatas dan dibelakangnya. Biasanya kelompok posterior lebih sedikit jumlahnya dibandingkan kelompok anterior namun ukurannya lebih besar. (Hwang PH *et al.*, 2009; Leung RM *et al.*, 2014)



Gambar 6. Anatomi sinus paranasal pada kadaver, potongan axial (Standring S, 2016)

d. Sinus Maksilla

Sinus Maksilla atau disebut juga *Antrum Higmore*, merupakan sinus paranasal yang paling besar. Sinus ini berbentuk pyramid ireguler dengan dasar menghadap ke fossa nasalis dan puncaknya kearah apeks prosesus zigomatikus os maksilla. Dinding medial atau dasar antrum di bentuk oleh lamina vertikal os palatum, prosesus uncinatus, prosesus maksilaris konka inferior, dan sebagian kecil os lakrimalis. Dinding atas memisahkan rongga sinus dengan orbita. Dinding postero-inferior atau dasarnya biasa paling tebal dan dibentuk oleh alveolar os maksila atas dan bagian luar palatum durum. Dinding anterior berhadapan dengan fossa kanina. Ostium sinus maksila berada di sebelah superior dinding medial sinus dan bermuara ke hiatus semilunaris melalui infundibulum etmoid. Ukuran rata-rata sinus ini, pada bayi baru lahir 7-8 x 4-6 mm dan untuk usia 15 tahun 31-32 x 18-20 x 19-20 mm .

Antrum mempunyai hubungan dengan infundibulum di meatus medius melalui lubang kecil, yaitu ostium maksila yang terdapat dibagian anterior atas dinding medial sinus. Ostium ini biasanya terbentuk dari membran. Jadi ostium tulangnya berukuran lebih besar dari pada lubang yang sebenarnya.. Hal ini mempermudah untuk keperluan tindakan irigasi sinus . Pada kasus-kasus (10%) yang mempunyai ostium tambahan , biasa terletak di posterior dari ostium utama. (Hwang PH *et al.*, 2009, Leung RM *et al.*, 2014).

Dari segi klinik yang perlu diperhatikan dari anatomi sinus maksila adalah : 1) dasar sinus maksila sangat berdekatan dengan akar gigi rahang atas , yaitu premolar (P1 dan P2) , molar (M1 dan M2), kadang-kadang juga gigi taring (C) dan gigi molar (M3) , bahkan akar-akar gigi tersebut tumbuh ke dalam rongga sinus, hanya tertutup oleh mukosa saja. Gigi premolar kedua dan gigi molar kesatu dan dua tumbuhnya dekat dengan dasar sinus. Bahkan kadang-kadang tumbuh ke dalam rongga sinus, hanya tertutup oleh mukosa saja. Proses supuratif yang terjadi di sekitar gigi-gigi ini dapat menjalar ke mukosa sinus melalui pembuluh darah atau limfe, sedangkan pencabutan gigi ini dapat menimbulkan hubungan dengan rongga sinus yang akan mengakibatkan sinusitis. 2) sinusitis maksila dapat menimbulkan komplikasi orbita. 3) Ostium sinus maksila lebih tinggi letaknya dari dasar sinus, sehingga drainase hanya tergantung dari gerak silia, dan drainase harus melalui infundibulum yang sempit. (Hwang PH *et al.*, 2009, Leung RM *et al.*, 2014)

e. Kompleks Ostiomeatal (KOM)

Kompleks Ostiomeatal (KOM) merupakan celah pada dinding lateral hidung yang dibatasi oleh konka media dan lamina papirasea. Struktur anatomi penting yang membentuk KOM adalah prosesus uncinatus, infundibulum etmoid, hiatus semilunaris, bulla etmoid, agger nasi, dan resesus frontal. KOM merupakan unit fungsional yang merupakan tempat ventilasi dan drainase dari sinus-sinus yang letaknya

di anterior. Jika terjadi obstruksi pada celah sempit ini, maka terjadi perubahan patologis yang signifikan pada sinus -sinus terkait. (Soetjipto D, 2012). Kompleks Ostiomeatal (KOM) harus di tekankan lebih bersifat fungsional daripada sebagai struktur anatomi, hal ini berkaitan dengan fungsi drainase dari sinus frontal, maxilla, dan sinus etmoid anterior. Secara anatomis, KOM ini memiliki hubungan dengan area infundibulum dari etmoid, meatus nasi media, dan struktur di sekitarnya. (Leung RM *et al.*, 2014)

B. Histologi Hidung dan Sinus Paranasal

Pada bagian anterior kavum nasi dan vestibulum merupakan kelanjutan dari kulit, memiliki epitel skuamosa berlapis yang memiliki keratin. Epitel ini berada diatas lapisan lamina propria. Pada bagian inferior terdapat rambut, disebut *vibrae*, yang melengkung kearah nares. *Vibrae* ini berfungsi untuk menangkap partikel-partikel dalam udara inspirasi. (Standring S, 2016)

Pada bagian posterior cavum nasi, mengalami perubahan menjadi mukosa dengan epitel skuamosa berlapis tidak berkeratin, kemudian menjadi epitel silia berlapis semu. Terdapat kelenjar seromukus dalam lamina propria mukosa hidung ini. Sekresinya membuat permukaannya memiliki lapisan mukus yang lengket. Hal ini penting sebagai proteksi dari hidung, dimana partikel udara dapat melekat dan tidak masuk kedalam saluran napas bawah. Lapisan mukus ini terus bergerak oleh adanya silia

kearah nasofaring, dengan kecepatan 6 mm per menit. Sekresi dari mukosa nasal ini mengandung *bacteriocides lysozyme*, β -*defensin* and *lactoferrin*, dan juga immunoglobulin A (IgA). Mukosa pada konka dan septum nasi sangat tipis dan mengandung banyak vaskuler. Pada lamina propria daerah ini mengandung jaringan vena cavernosus yang kaya akan sinusoid vena. (Standring S, 2016)

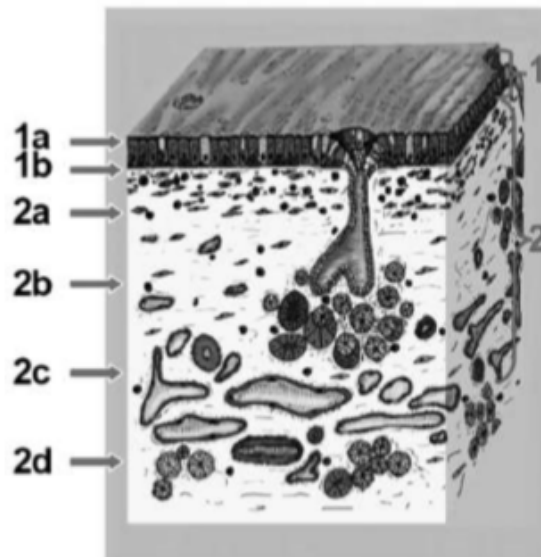
Mukosa sinus paranasalis merupakan lanjutan dari mukosa hidung namun lebih tipis, ketebalannya sekitar 0,3-5 mm (Beule AG, 2010; Amedee RG, Miller AJ, 2006). Mukosa sinus dibentuk oleh epitel kolumnar silia berlapis semu terdiri dari 4 jenis sel dasar. Pertama adalah epitel kolumnar bersilia, mempunyai 50-200 silia per sel, panjang tiap silia 6 mm dan diameter 0,2 mm. Pada suhu tubuh normal, silia bergetar 10-20 kali per detik. Jenis sel kedua adalah sel kolumnar tidak bersilia yang mempunyai mikrovili dengan panjang 1,5 mm dan diameter 0,08 mm. Mikrovili memperluas permukaan epitel sinus sehingga meningkatkan kemampuan humidifikasi dan penghangatan udara. Sel bersilia terdapat pada hampir seluruh permukaan sinus, tetapi 50% sel epitel pada ostium adalah tanpa silia. Selanjutnya adalah sel goblet yang berfungsi memproduksi mukus. Produksi mukus menjadi lebih banyak bila terjadi iritasi. Jenis sel keempat adalah sel basal yang mempunyai berbagai macam bentuk, ukuran dan jumlah. Sel basal merupakan sel punca primitif yang mempunyai kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi epitel jenis lain (Amedee RG and Miller AJ, 2006; Watelet JB, 2004).

Pada inflamasi kronis, sel basal mengalami hiperproliferasi dan berdiferensiasi menjadi epitel skuamosa. Proses tersebut menghasilkan remodeling abnormal pada epitel saluran nafas, termasuk epitel sinus. (Li CW, et.al, 2011). Di bawah membran basal terdapat kelenjar submukosa yang terdiri dari kelenjar serous dan musinous. Kelenjar-kelenjar tersebut dikontrol oleh sistem saraf parasimpatis untuk memproduksi mukus kental dan sistem saraf simpatis untuk memproduksi mukus yang lebih encer. Jumlah sel goblet dan kelenjar submukosa pada sinus lebih sedikit dari hidung.

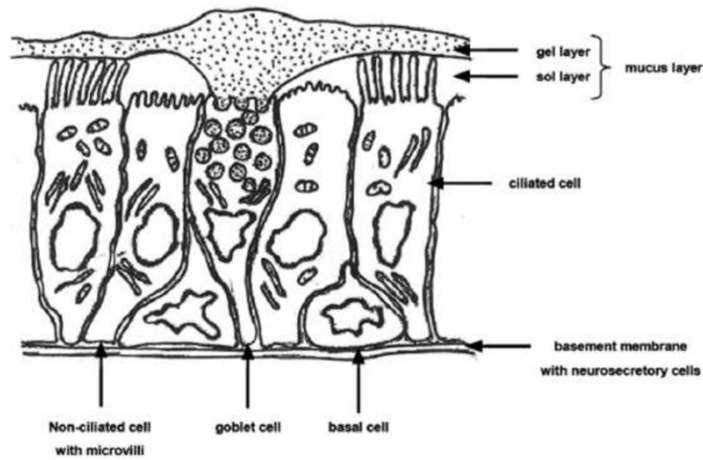
Sinus maksilaris mempunyai jumlah sel goblet paling banyak dibandingkan dengan sinus paranasalis lain.⁶Permukaan mukosa sinus diliputi oleh 2 lapisan mukus dengan ketebalan 10-15 μm yang disebut sebagai *mucous blanket*. Lapisan bawah (lapisan sol) dengan tebal 6 μm merupakan lapisan perisiliar yang membuat silia bisa bergerak bebas. Lapisan atas (lapisan gel) bersifat lebih kental. Ujung silia menempel pada lapisan ini. Lapisan sol diproduksi oleh mikrovili, sedangkan lapisan gel diproduksi oleh sel goblet dan kelenjar submukosa. *Mucous blanket* terbentuk dari mukoglikoprotein yang mengandung 90% air mempunyai fungsi sebagai pelindung dari kelembaban yang rendah, suhu dingin, menangkap benda asing dan bakteri. (Beule AG, 2010; Amedee RG and Miller AJ, 2006)

Mucous blanket juga mengandung immunoglobulin A (IgA) sekretorik yang melindungi permukaan epitel dari bakteri. Immunoglobulin

G (IgG) , INF dan sel-sel inflamasi lain disekresi oleh mukosa sinus sebagai antiviral. *Mucous blanket* juga mengandung lisozim dan laktoferin yang mempunyai kemampuan merusak dinding bakteri. Benda asing dan bakteri yang telah terperangkap dalam *mucous blanket* kemudian dialirkan ke ostium sinus dengan kecepatan antara 3 sampai 25 mm per menit. (Amedee RG and Miller AJ, 2006)



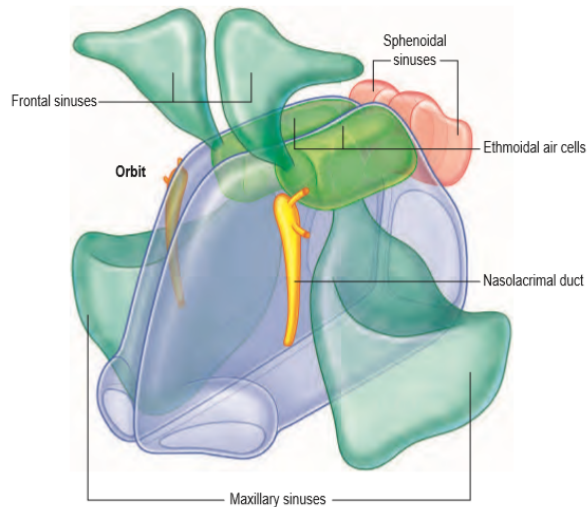
Gambar 7. Mukosa sinus paranasalis: epitel (1), sel-sel epitel (1a), membran basalis (1b), lamina propria (2), lapisan limfoid (2a), lapisan kelenjar superfisial (2b), lapisan vaskular (2c), dan lapisan kelenjar dalam (2d). (Watelet JB, 2004)



Gambar 8. Lapisan epitel sinus paranasalis dan mucous blanket (Zimmermann KS, 2008)

C. Fisiologi Hidung dan Sinus Paranasalis

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



Gambar 9. Hubungan cavum nasi, sinus paransal dan ductus lakrimalis
(Standring, 2016)

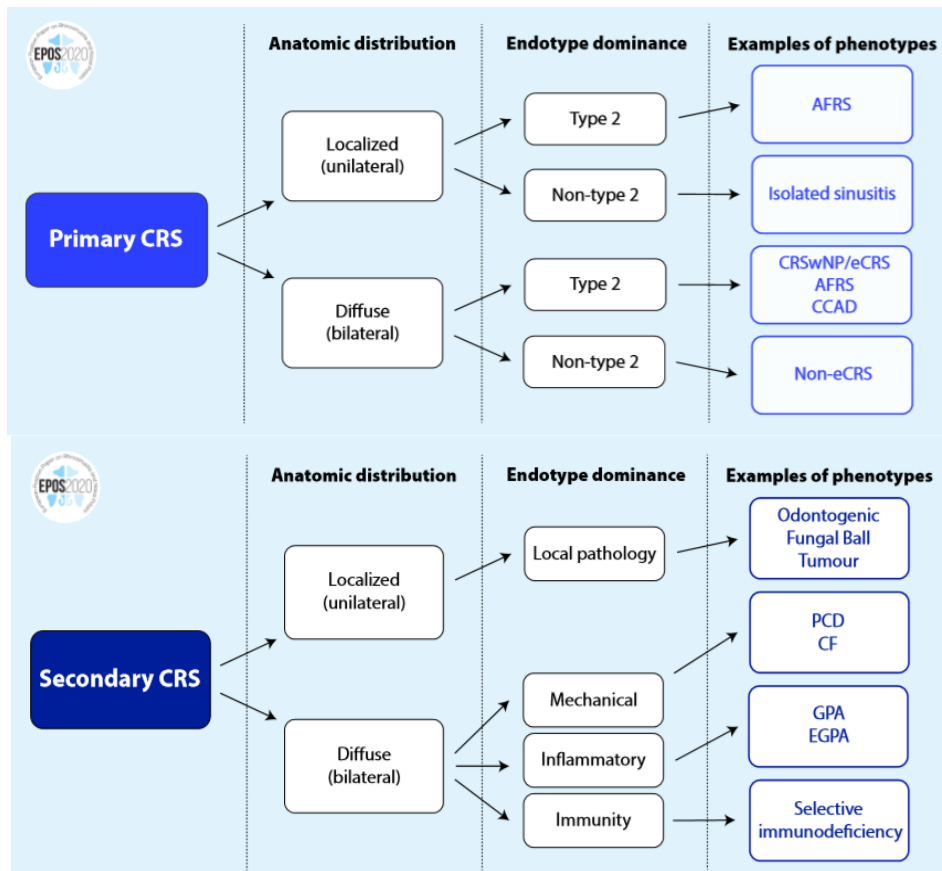
D. Rinosinusitis Kronis

Berdasarkan *European Position Paper on Rinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS) 2020*, rinosinusitis kronis adalah inflamasi hidung dan sinus paranasalis yang berlangsung ≥ 12 minggu dan ditandai dengan adanya dua atau lebih gejala, salah satunya harus termasuk sumbatan hidung/ kongesti atau pilek (sekret hidung anterior/posterior). Keluhan lain berupa nyeri/tekan wajah dan penurunan/hilangnya penghidu. Dan salah satu temuan endoskopi : polip dan atau sekret mukopurulen dari meatus medius dan atau edema/obstruksi mukosa di meatus medius dan atau gambaran tomografi komputer terjadi perubahan mukosa di kompleks ostiomeatal dan atau sinus.(Fokken W *et al.*, 2020).

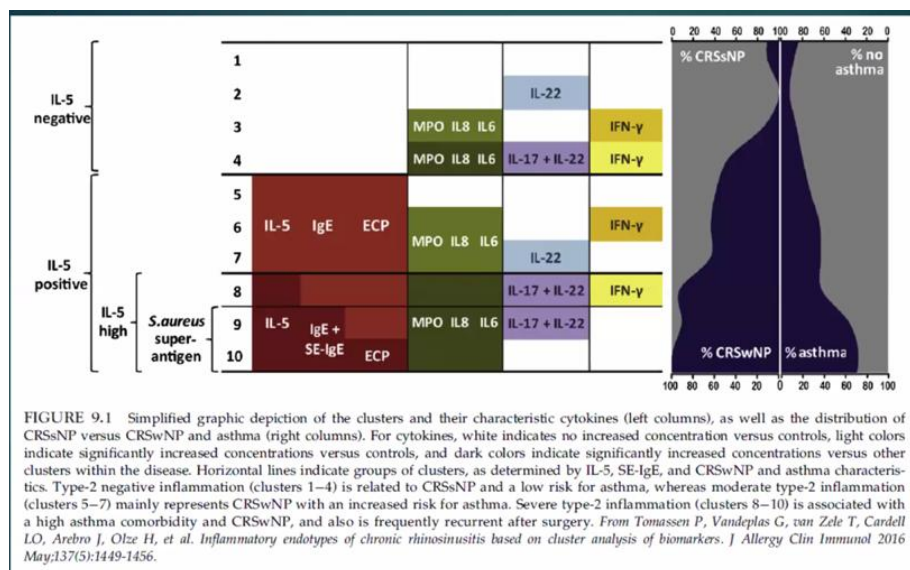
Tabel 1. Faktor yang berperan dalam rinosinusitis kronis (Cain RB *et al.*, 2013)

Faktor Host (Sistemik)	Faktor Host (Lokal)	Faktor Lingkungan
1. Alergi	1. Anatomi	1. Mikroorganisme
2. Immunodefisiensi	2. Neoplasma	(bakteri, jamur, virus)
3. Gangguan Mukosiliar	3. Disfungsi mukosiliar yang didapat	2. Biofilm
4. Kistik Fibrosis	4. Riwayat Trauma atau operasi	3. Polusi
5. Penyakit Granulomatous		
6. GERD	5. Odontogen	
7. Intoleransi Aspirin		

Peradangan ini sering bermula dari infeksi virus yang kemudian karena keadaan tertentu berkembang menjadi infeksi bakterial dengan penyebab bakteri patogen yang terdapat di saluran napas bagian atas. Penyebab lain adalah infeksi jamur, infeksi gigi, dan dapat pula terjadi akibat fraktur dan tumor. Etiologi penyakit ini bersifat multifaktoral. Terdapat faktor dari lokal hidung, faktor sistemik pasien dan faktor lingkungan, seperti yang tercantum dalam Tabel.1. Kombinasi faktor- faktor inilah yang menyebabkan terjadinya rinosinusitis. (Benninger G, 2006; Soetjipto D, 2012). Pada EPOS 2012, klasifikasi RSK dibagi berdasarkan ada tidaknya polip yang menyertai RSK menjadi RSK dengan polip dan RSK tanpa polip. Namun, terdapat perubahan klasifikasi RSK dalam EPOS 2020, dimana klasifikasinya menjadi primer dan sekunder, kemudian dikelompokkan lagi berdasarkan distribusi anatomi dan endotipe nya.



Gambar 10. Klasifikasi Rinosinusitis Kronis (Fokken W *et al.*, 2020)



Gambar 11. Distribusi sitokin pada RSK dengan dan tanpa polip

1. Immunopatologi Rinosinusitis Kronis

Innate Immunity

Innate Immunity (imunitas bawaan) dimiliki oleh individu untuk memblokir masuknya mikroba ke dalam jaringan. Sistem imun ini merupakan system pertahanan awal pada proses inflamasi. Komponen dari imun bawaan ini antara lain : lapisan sel epitel, sel pada mukosa sentinel (makrofag, sel dendritik, sel mast), sel fagosit (monosit dan neutrofil), sel NK, dan komponen non selular seperti system komplemen. Fungsi utama system imun bawaan sinonasal adalah untuk fagositosis, merekrut sel imun ke fokus infeksi, mengaktifkan kaskade komplemen untuk mengidentifikasi dan membersihkan bakteri, membentuk kompleks antibody dan sel mati, identifikasi dan menghilangkan zat asing, serta mengaktifkan system imun adaptif dengan mempresentasikan antigen.

Lapisan sel epitel berfungsi sebagai penghalang fisik dengan pembersihan mukosiliar dan sekresi produk antimikroba. Sel imun bawaan pada epitel sinonasal kemudian mengeluarkan sitokin dan kemokin yang merekrut sel-sel inflamasi dan sitokin proinflamasi sehingga memperkuat respons inflamasi. Sel-sel epitel sinonasal akan mengenali pola-pola molekul PAMPs dan DAMPs melalui PRRs yaitu ; *toll-like receptors* (TLRs), *nucleotide-binding oligomerization domain* (NOD)-*like receptors* (NLRs), *retinoic acid-induced gene* (RIG)21-*like receptors* (RLRs). PRRs dalam bentuk NOD merupakan komponen

utama inflamosome yang mengsekresi IL-1 β dan IL-18. Hal ini akan menghasilkan piroptosis yang merupakan kematian sel yang terprogram.

Neutrofil merupakan leukosit polimorfonuklear yang penting dalam fagositosis mikroba. Rekrutmen leukosit ini melalui sinyal kerusakan jaringan dan pelepasan IL-8. Pada saat jaringan terinfeksi bakteri dan jamur, terjadi peningkatan produksi neutrofil di sum-sum tulang belakang dan akhirnya meningkat pula dalam darah. Secara klasik, RSK tanpa polip telah digambarkan sebagai neutrofilik dan RSK dengan polip sebagai eosinofilik.

Eosinofil adalah kontributor awal terhadap respon inflamasi tipe 2. Jumlahnya meningkat dalam polip hidung dan diaktifkan oleh sitokin, seperti IL-1 dan IL-33 yang mensekresi IL-5 dan IL-13. IL-5 ini sebagai aktivator yang kuat dan faktor ketahanan hidup untuk eosinofil. Jumlah *innate lymphoid cell* tipe 2 (ILC2) dalam RSK dengan polip tipe eosinofilik dua kali lipat dibandingkan dengan noneosinofilik. Sel mast dan basophil juga ditemukan meningkat pada RSK dengan polip. Sel efektor ini melepas berbagai mediator inflamasi dan granula toksik yang membuat respon inflamasi tipe 2 berlangsung lebih lama dan menginduksi kerusakan mukosa sinonasal. Sel mast diduga berperan dalam produksi lendir berlebih yang umumnya menjadi keluhan pasien RSK. Sel mast juga diduga menjadi reservoir untuk *S.aureus* dan

dengan demikian berkontribusi pada kronisitas infeksi pada pasien tertentu. (Lam K, et al 2015)

Adaptive Immunity

Respon imunitas adaptif pada jaringan RSK tanpa polip dan dengan polip, akan meningkat seiring dengan peningkatan jumlah sel efektor imunitas bawaan. Sel imun adaptif ini kemungkinan direkrut ke mukosa sinonasal sebagai akibat dari aktivasi sel efektor imun bawaan. Seperti yang disebutkan sebelumnya, RSK dengan polip dikaitkan dengan respon inflamasi tipe 2. Sel Th2 telah dianggap memainkan peran penting dalam polip sinonasal. Sel T CD3 + ditemukan meningkat pada jaringan CRSsNP dan CRSwNP, tetapi penelitian awal mengandalkan pengukuran ekspresi sitokin dalam homogenat jaringan untuk mengklasifikasikan respons sebagai Th1 atau Th2 (London NR, Lane AP, 2016)

a. Rinosinusitis Kronis tanpa Polip

Kegagalan transport mukus dan menurunnya ventilasi sinus merupakan faktor utama berkembangnya sinusitis. Patofisiologi rinosinusitis digambarkan sebagai lingkaran tertutup, dimulai dengan inflamasi mukosa hidung khususnya kompleks ostiomeatal (KOM). Struktur yang membentuk KOM letaknya berdekatan dan bila terjadi edema, mukosa yang berhadapan akan saling bertemu sehingga silia

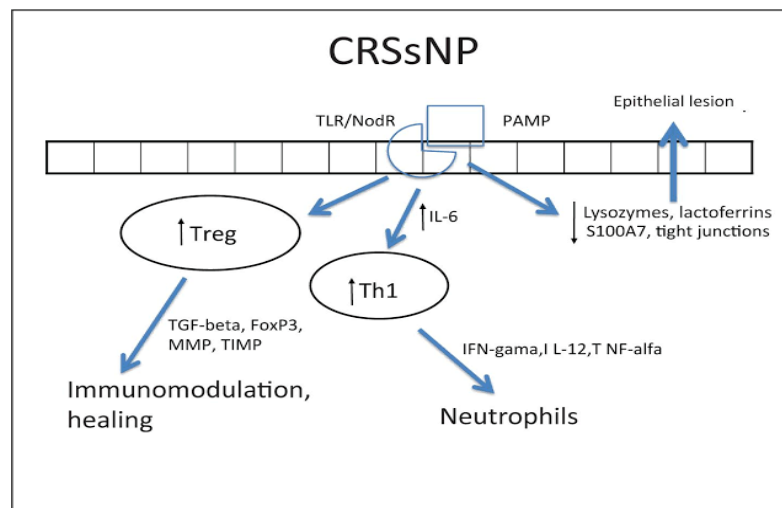
tidak dapat bergerak dan ostium tersumbat. Akibatnya terjadi tekanan negatif di dalam rongga sinus yang menyebabkan terjadinya transudasi, yang mula-mula bersifat serous. Kondisi ini dianggap sebagai rinosinusitis non bakteri dan biasanya sembuh dalam beberapa hari tanpa pengobatan. (Levina, 2005).

Bila kondisi ini menetap, sekret yang terkumpul dalam sinus merupakan media untuk tumbuhnya bakteri sehingga sekret menjadi purulen. Keadaan ini disebut sebagai rinosinusitis akut bakteri dan memerlukan terapi antibiotik. Jika terapi tidak berhasil dan inflamasi berlanjut sehingga terjadi hipoksia dan terjadi perkembangan bakteri anaerob. Akibatnya mukosa semakin menebal disertai kerusakan silia sehingga ostium sinus makin tersumbat. Mukosa yang tidak dapat kembali normal setelah inflamasi akut dapat menyebabkan gejala persisten dan mengarah pada rinosinusitis kronis. (Walsh WE, Kern, 2006)

Sel silia hanya dapat berfungsi pada media cairan. Mukus yang diproduksi terdiri dari dua lapis, lapisan *sol* merupakan lapisan tipis, memiliki viskositas rendah yang membungkus silia yang membantu silia agar dapat bergerak bebas. Apabila terjadi perubahan viskositas sekret pada lapisan mukus, yang berubah menjadi lebih kental seperti gel, pada saat proses inflamasi di sinus maka akan menyebabkan gangguan pergerakan silia. Sitokin dan mediator peradangan lain akibat masuknya bakteri patogen pada traktus respirasi memberikan dampak pada fungsi

silia dan menyebabkan terjadinya siklus inflamasi dan disfungsi dari silia. (Mustafa M *et al.*, 2015; Patel ZM *et al.*, 2014)

Patofisiologi rinosinusitis kronis diungkapkan lebih kompleks dari yang dulu pernah diperkirakan, paradigma mengenai penatalaksanaan rinosinusitis kronis yang dianggap sebagai akibat dari infeksi yang lama sudah mulai ditinggalkan. Pendapat mengenai peradangan sebagai patogenesis dari rinosinusitis kronis sudah mulai meningkat, dengan berbagai macam teori yang merujuk pada satu kesimpulan tentang inflamasi yang terjadi pada mukosa. Inflamasi pada sinus paranasal dapat disebabkan oleh berbagai macam etiologi, termasuk faktor bakteri, faktor lingkungan, dan faktor host seperti abnormalitas struktur anatomi, genetik, fisiologi dan imunitas *innate*. (Patel ZM *et al.*, 2014)



Gambar 12. Sitokin- sitokin yang berperan dalam Rinosinusitis Kronis. (Fokken W *et al.*, 2012)

b. Rinosinusitis Kronis dengan Polip

Secara mikroskopik didalam stroma polip hidung mengandung jaringan ikat longgar, edema, sel-sel radang dan sedikit kelenjar dan pembuluh darah kapiler yang dilapisi oleh beberapa macam epitel terutama epitel khas saluran pernapasan yaitu sel torak berlapis semu bersilia dengan sel goblet di antaranya. Perbedaan mendasar mukosa pada polip nasi dan mukosa normal ialah mukosa polip mengandung eosinofil, edema, perubahan pertumbuhan epitel dan terbentuknya formasi kelenjar yang baru. (Fokken W *et al.*, 2012)

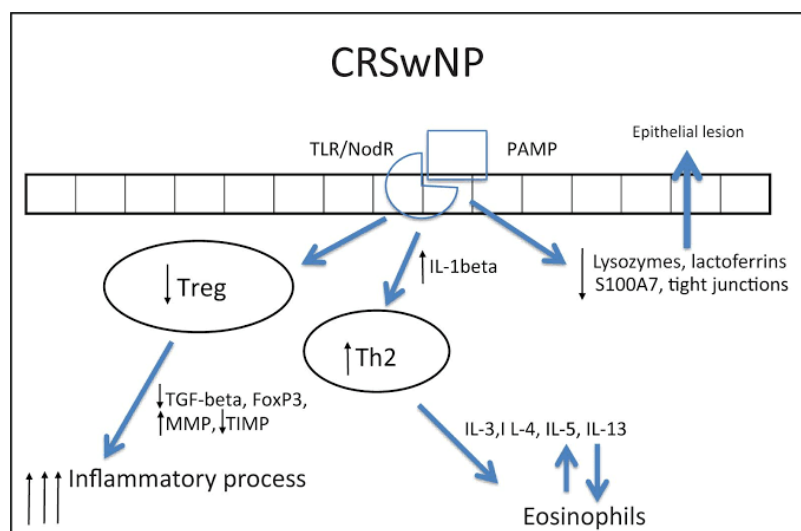
Pada dekade terakhir ini diduga kuat teori reaksi inflamasi adalah penyebab utama terbentuknya polip nasi dengan ditemukannya sel inflamasi sitokin dalam jumlah besar. Sel inflamasi sitokin ini menyebabkan peningkatan regulasi dari reseptor permukaan endotelial pembuluh darah dan integritas pada permukaan sel yang terinflamasi. Pada keadaan ini telah terjadi adesi, migrasi eosinofil mikrovaskular pada lamina propia yang disebabkan oleh pelepasan mediator-mediator peradangan seperti IL-1 β , tumor nekrosis faktor-alfa, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)*, *vascular cell adhesion (VCAM-1)*, *integrins (VLA 4)*, *lymphocyte function associated antigen-1 (LFA-1)* dan *intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)*. Eosinofil akan teraktivasi, berdegranulasi dan melepaskan mediator inflamasi dan juga melepaskan IL-13, IL-5, IL-4, sitokin-sitokin ini berfungsi meningkatkan penarikan eosinofil, selanjutnya sitokin ini bertanggung jawab atas

penekanan apoptosis sehingga meningkatkan kemampuan bertahan eosinofil. Keadaan tersebut menyebabkan peningkatan pembentukan granul protein dasar yang mempunyai efek dalam memproduksi mukus bersamaan dengan perubahan ion, sehingga terjadi pergerakan ion sodium dan cairan dari lumen ke dalam sel dan kemudian ke lamina propia yang terlihat sebagai edema dalam polip nasi. (Fokken W *et al.*, 2012).

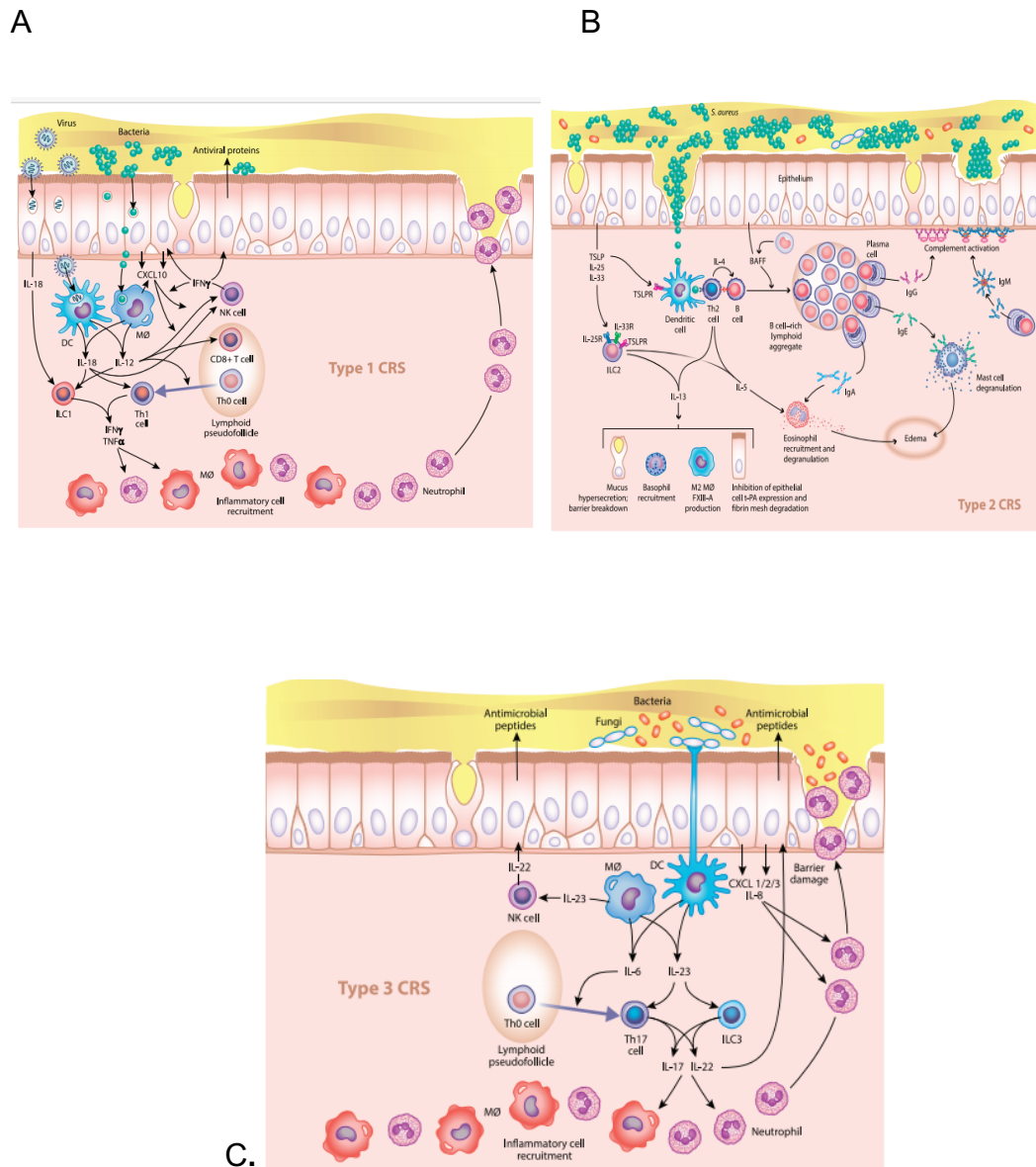
Hancurnya permukaan epitel oleh mediator inflamasi yang berasal dari eosinofil dan sel inflamasi lain menyebabkan regenerasi epitelial baru sehingga terjadi hiperplasia sel goblet, metaplasia sel skuamosa dan hiperplasia sel basal. Keadaan tersebut di atas mengakibatkan gangguan fungsi *cystic fibrosis transmembrane regulator* (CFTR), protein yang berperan pada sekresi klorida sehingga mengakibatkan keseimbangan *sodium channel* yang lebih terbuka dan mengakibatkan peningkatan absorpsi sodium dan retensi cairan. Semua mekanisme tersebut di atas merupakan awal patologi terjadinya polip. (Fokken W *et al.*, 2012).

Peningkatan sintesis leukotrien pro inflamasi dan penurunan sintesis prostaglandin anti inflamasi (PGE₂) juga diduga merupakan mekanisme terjadinya rinosinusitis kronis dengan polip. Beberapa teori mendukung pemikiran tersebut, namun tidak begitu berkembang lagi disebabkan oleh terbatasnya efikasi klinis alur leukotrien inhibitor. Hipotesis "*Staphylococcal superantigen*" menjelaskan bahwa

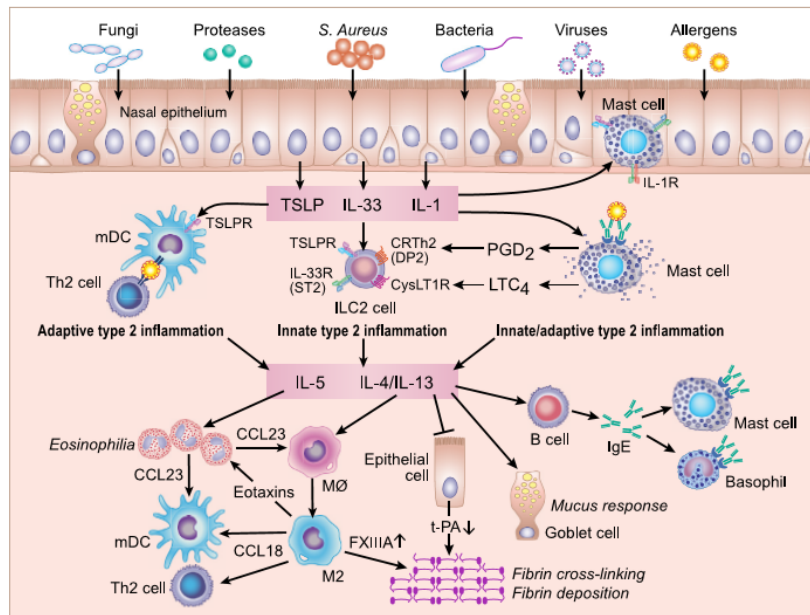
eksotoksin mempunyai efek sel multipel termasuk sel epitel, limfosit, eosinofil, fibroblast dan sel mast. Efek ini untuk membantu mikroorganisme dalam mengganggu respon imun *host*. Efek dari *host* primer adalah respon inflamasi Th2, pembentukan poliklonal lokal IgE, meningkatnya *eosinofil survival*, degranulasi sel mast dan perubahan metabolisme eukosanoid. Efek pada jaringan lokal tersebut merupakan faktor penyebab terbentuknya polip. Hipotesis “*immune barrier*” menjelaskan bahwa defek pada barier mekanik dan respon imun *innate* dari epitel sinonasal bermanifestasi sebagai rinosinusitis kronis. Defek ini menyebabkan meningkatnya kolonisasi agen mikroba. Kerusakan epitel dan disfungsi barier host menyebabkan kolonisasi *S. Aureus* mensekresi superantigen yang merupakan faktor penyebab terbentuknya polip. (Fokken W *et al.*, 2012)



Gambar 13. Sitokin- sitokin yang berperan dalam Rinosinusitis dengan polip (Fokken W *et al.*, 2012)



Gambar 14. Tipe Reaksi Inflamasi pada Rinosinusitis Kronis. (Fokken W et,al. 2020) A. Reaksi Tipe 1 yang melawan patokan intrasel, sebagian besar virus B. Reaksi Tipe 2 melawan patogen besar ekstrasel, parasit, C. Reaksi Tipe 3, melawan patogen ekstraseluler dan jamur. Setiap Reaksi menggunakan respon cepat dimediasi oleh limfosit bawaan (ILC1, 2 dan 3) yang terkait dengan sel T helper (Th1, Th2, Th17). Pada RSK, terjadi satu atau lebih reaksi secara kronis pada mukosa sinonasal.



Gambar 15. Patogenesis Rinosinusitis kronis dengan Polip (Kato A,2014)

2. Sitokin Proinflamasi dalam Rinosinusitis

Saat ini, penyebab RSK diyakini lebih karena proses inflamasi, khususnya RSK dengan polip. Terdapat Sitokin proinflamasi yang terlibat, diantaranya IL-1 β , IL-3, IL4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF- β dan IFN- γ . (Min YG and Lee KS, 2000). Interleukin-13 (IL-13) merupakan sitokin dengan struktur monomer dan berat molekul 15 kD. Interleukin ini dihasilkan oleh makrofag, sel T, eosinofil, sel NK, sel mast, dan sel stromal. Pada rinosinusitis, sitokin ini dihasilkan oleh sel T, sel mast dan eosinofil yang teraktifasi pada mukosa sinus. Sitokin berperan dalam diferensiasi dan aktivasi makrofag, neutrofil, sel mast, dan eosinofil. Dengan demikian, sitokin ini terlibat dalam pertahanan local

dan perbaikan mukosa sinus karena mendorong pelepasan berbagai mediator. Namun, secara tidak langsung dapat menyebabkan fibrosis dan penebalan mukosa yang menyebabkan tersumbatnya kompleks osteomeatal. (Fokken W *et al*, 2012; Naclerio RM and Chaaban MR, 2014; Min-YG and Lee KS, 2000).

Interleukin-4 (IL-4) juga merupakan sitokin monomer dengan berat molekul 15 kD. Beberapa sel yang menghasilkan sitokin ini antara lain, basofil, sel Th2, sel mast, dan sel NKT. IL-4 ini menginduksi diferensiasi sel Th2, meningkatkan regulasi ekspresi MHC kelas II pada sel B, dan berperan dalam adesi dan inflamasi jaringan. Kadar sitokin ini ditemukan meningkat baik pada rinosinusitis dengan polip maupun tanpa polip. Namun, telah ditemukan bahwa sama seperti interleukin-5, sitokin ini lebih berperan pada rinosinusitis yang dihubungkan dengan alergi. IL-5 dihasilkan oleh sel Th2, eosinofil yang teraktifasi dan sel mast. Pada stadium awal polip nasi IL-5 utamanya dihasilkan oleh sel T. Namun, semakin lama eosinofil yang memegang peranan utama dalam menghasilkan sitokin ini. Sitokin dengan struktur dimer ini berfungsi untuk diferensiasi sel myeloid, peningkatan aktifitas kemotaktik dan kemampuan adesi eosinofil. Netralisasi antibody monoclonal terhadap IL-5 menginduksi apoptosis eosinofil dan menurunkan eosinofil jaringan. Sehingga, IL-5 berperan penting dalam menghambat apoptosis polip nasi eosinofilik. (Fokken W *et al.*, 2012; Naclerio RM and Chaaban MR, 2014; Min-YG and Lee KS, 2000).

Interleukin-6 (IL-6) adalah sitokin yang berperan dalam respon inflamasi, infeksi, dalam regulasi proses metabolisme, dan regeneratif.. Strukturnya homodimer dengan berat molekul 19-26 kD, sitokin ini dihasilkan oleh sel endotel, monosit/ makrofag, dan fibroblast. Interleukin ini memiliki sifat proinflamasi dan antiinflamasi. Sifat proinflamasinya adalah menstimulasi proliferasi fibroblast dan sintesis kolagen dalam berbagai respon inflamasi. Kadar interleukin ini tidak berbeda pada pasien rinosinusitis yang berhubungan dengan alergi dengan yang tidak berhubungan dengan alergi.

Interleukin- 8 (IL-8) merupakan sitokin yang berperan besar pada rekrutmen neutrofil, sel NK, sel T, basofil dan eosinofil. Sitokin ini dihasilkan oleh monosit, makrofag, neutrofil, limfosit, sel endotel, sel epitel, keratinosit, fibroblast, kondrosit, sel synovial, dan hepatosit. Sitokin ini juga memiliki fungsi mobilisasi hematopoietic stem sel dan angiogenesis. Interleukin- 13 merupakan sebuah sitokin monomer yang dihasilkan oleh sel T, sel NKT, sel mast, basophil dan eosinofil. Sitokin ini berperan dalam mengaktifkan eosinofil dan sel mast, rekrutmen dan kelangsungan eosinofil, dan melawan infeksi parasit. (Naclerio RM and Chaaban MR, 2014; Min-YG and Lee KS, 2000).

Seperti halnya IL-8, IL-1 β bersifat *proinflammatory* yang berperan dalam respon pertahanan tubuh, baik pada inflamasi akut, kronis maupun penyakit *autoinflammatory*. (Danarello, 2011). IL-1 β merupakan sitokin yang dipecah oleh ICE, dan berperan di dalam

aktivitas selular seperti proliferasi, diferensiasi dan apoptosis. Induksi COX-2 pada sitokin ini berkaitan erat dengan proses inflamasi dan rasa nyeri yang terjadi pada penderita rinosinusitis. IL-1 β juga meningkatkan regulasi ekspresi *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1) dan *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1), yang meningkatkan infiltrasi leukosit pada mukosa hidung dan berkumpul di pusat pengatur suhu hipotalamus, menyebabkan peningkatan suhu tubuh atau demam. (Cheng, Et. All, 2006; Castejon dan Brough, 2011).

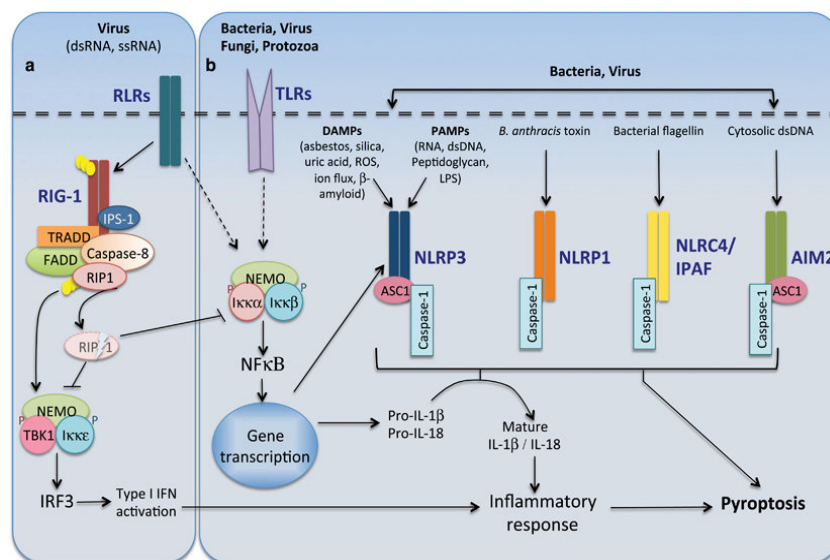
Awalnya, IL-1 β diproduksi sebagai precursor 31kDA yang tidak aktif, disebut pro- IL-1 β , sebagai suatu respon terhadap molekul yang membawa patogen yaitu PAMPs. PAMPs berikatan dengan PRR's pada makrofag yang berfungsi mengontrol ekspresi gen. Proses induksi ini disebut langkah dasar dan kurang efisien sebagai stimulus sekresi. Sel yang sudah terinduksi kemudian bertemu dengan PAMP lebih lanjut atau DAMP, yang merupakan molekul endogen yang dilepaskan oleh sel mati, untuk menginduksi sekresi molekul aktif IL-1 β . Pro-IL-1 β dipecah oleh protease caspase-1 pro-inflamasi (Castejon and Brough, 2011).

Aktivasi caspase-1 terjadi melalui rekrutmen kompleks multi-protein yang disebut *inflammasome*. Inflammasome merupakan serangkaian molekul yang terdiri dari molekul adaptor, sitosolik PRR, dan pro-caspase-1. Inflammasom dengan ciri terbaik, dibentuk oleh sitosolik PRR NLRP3. NLRP3 terdiri dari tiga struktur, yaitu sebuah

PAMP/DAMP yang memiliki C-terminal *Leucine Rich Repeat* (LRR), sebuah central nucleotide binding (NACHT) domain, dan N-terminal pyrin domain (PYD). Bagian PYD tersebut berikatan dengan molekul adaptor apoptosis yang mengandung ASC. Pro-caspase 1 kemudian berikatan dengan ASC melalui interaksi homotipik dari domain CARD yang kemudian mengaktifkan jalur caspase-1. Setelah pemrosesan pro-IL-1 β yang bergantung pada caspase-1, IL-1 β matang dikeluarkan dengan cepat dari sel. Namun, bagaimana IL-1 β dikeluarkan dari sel belum diketahui dengan jelas. (Castejon and Brough, 2011).

Mekanisme sekresi IL-1 β dapat dipengaruhi oleh tipe dan kekuatan stimulus. ATP ekstraseluler yang bekerja melalui reseptor P2X7 menginduksi pelepasan IL-1 β yang bergantung pada caspase-1, dan bergantung pada pembentukan inflammasome NLRP3. Racun nigericin dan maitotoxin, serta infeksi dengan *Staphylococcus aureus* juga menginduksi pelepasan IL-1 β yang bergantung pada NLRP3. Kristal kalsium pirofosfat dihidrat, kristal kolesterol, kristal silika dan garam aluminium, dan agregat beta-amiloid juga dikenal sebagai aktivator NLRP3. Infeksi makrofag dengan *Salmonella typhimurium*, *Shigella flexneri*, *Legionella pneumophila*, dan *Pseudomonas aeruginosa* semuanya menginduksi sekresi IL-1 β melalui aktivasi inflammasome NLRC4. Inflammasome NLRP1 diaktifkan oleh *muramyl dipeptide* (MDP).

IL-1 β yang mengikuti cedera jaringan dan nekrosis sel dapat dibelah secara ekstraseluler oleh protease yang berasal dari neutrofil yang menginfiltrasi, menghasilkan respons inflamasi bergantung IL-1 yang tidak tergantung pada caspase-1. Pro-IL-1 β juga dapat diproses menjadi molekul aktif secara biologis oleh protease dari *S. aureus* dan *Candida albicans* menunjukkan bahwa pemrosesan ekstraseluler juga dapat terjadi pada lesi inflamasi yang disebabkan oleh infeksi. (Castejon and Brough, 2011)



Gambar 16. Jalur Aktivasi Interleukin 1-beta (Shalini S, et.al. 2014)

Pemeriksaan Sitokin

Pemeriksaan sitokin dapat dilakukan dengan beberapa cara yaitu :

- a. *Bioassay*, pemeriksaan ini bersifat kuantitatif yang dapat mengetahui kadar sitokin dalam jaringan. Hasilnya berkisar 0,01- 1000 IU/ml.

- b. *Immunoassay*, pemeriksaan ini lebih mudah dilakukan dibanding dengan bioassay dan dapat digunakan untuk membedakan sitokin-sitokin yang memiliki persamaan efek biologis.
- c. *Immunohistokimia*, merupakan pemeriksaan secara kualitatif yang menggunakan prinsip reaksi antigen-antibodi. Berdasarkan cara ini dapat diperoleh distribusi sitokin dalam jaringan.
- d. *Reverse transcriptase polymerase chain reaction*, pemeriksaan ini bersifat kualitatif untuk mendeteksi mRNA sitokin, produk-produk translasi sitokin serta fenotip sel penghasil sitokin.

(Amsen D, de Visser KE, Town T, 2009)

3. Gejala Klinik Rinosinusitis Kronis

Sampai saat ini diagnosis dan pengobatan rinosinusitis masih menjadi masalah. Berbagai perbedaan pendapat masih terjadi dalam menentukan kriteria diagnosis, menentukan sarana diagnostik serta memilih medikamentosa dalam pengobatan. Oleh karena itu kebutuhan akan standarisasi diagnosis serta pengobatan rinosinusitis dirasakan sangat penting agar dicapai hasil penanganan yang maksimal (Mulyarjo, 2004). Menurut European Position Paper on Rinosinusitis and Nasal Polyps 2020, rinosinusitis didefinisikan sebagai:

- a. inflamasi hidung dan sinus paranasal yang ditandai dengan adanya dua atau lebih gejala, salah satunya harus termasuk sumbatan hidung/ obstruksi/ kongesti atau pilek (sekret hidung anterior/posterior):

± nyeri/ tekanan wajah

± penurunan/ hilangnya penghidu

b. dan salah satu dari temuan nasoendoskopi:

i. polip dan/ atau

ii. sekret mukopurulen dari meatus medius dan/ atau

iii. edema/ obstruksi mukosa di meatus medius

c. dan/ atau

gambaran tomografi komputer: perubahan mukosa di KOM dan/atau sinus (Fokken W *et al.*, 2012)

4. Diagnosis Rinosinusitis Kronis

Anamnesis

Dalam menegakkan rinosinusitis diperlukan anamnesis yang teliti untuk menilai keluhan yang sesuai dengan gejala rinosinusitis. Penting untuk mencari tau kemungkinan faktor yang mendukung, seperti penyebab infeksi berupa virus, bakteri atau jamur, adanya latar belakang alergi, dan kemungkinan terdapat kelainan anatomi rongga hidung, Riwayat pengobatan sebelumnya serta adanya penyakit sistemik yang dapat mempengaruhi perkembangan RSK juga perlu ditanyakan. (Mulyarjo. 2004)

Pemeriksaan fisis

Rinoskopi anterior dan Posterior

Terlihat adanya sekret purulen di meatus medius atau superior. Dapat pula terlihat adanya polip (Soetjipto, 2006). Rinoskopi Posterior merupakan pemeriksaan untuk melihat rongga hidung bagian posterior dan nasofaring, dengan demikian kelainan patologi pada daerah tersebut serta adanya "*post nasal secretion*" dapat terlihat dengan jelas.(Soetjipto, 2006)

Pemeriksaan nasoendoskopi

Pemeriksaan ini dapat menunjukkan kelainan yang tidak dapat terlihat dengan rinoskopi anterior, misalnya sekret purulen minimal di meatus medius atau superior, polip kecil, ostium asesorius, edema prosesus uncinatus, konka bulosa, konka paradoksikal, spina septum dan lain-lain. (Soetjipto, 2006)

Transiluminasi

Pemeriksaan sederhana untuk menilai adanya kelainan patologi di sinus paranasal, khususnya sinus maksila dan sinus frontal. Syarat melakukan pemeriksaan transluminasi adalah dilakukan pada ruangan yang gelap (Soetjipto. 2012)

Pemeriksaan Penunjang

Radiologi

Foto polos, posisi foto dapat berupa posisi water's, PA dan lateral.

Pemeriksaan ini biasanya hanya mampu menilai kondisi sinus-sinus yang

besar seperti sinus maksila dan frontal. Kelainan akan terlihat perselubungan, batas udara-cairan atau penebalan mukosa.

Magnetic Resonance Imaging (MRI) , merupakan modalitas yang baik untuk melihat adanya massa jaringan lunak (*soft tissue mass*), tapi tidak terlalu baik untuk menunjukkan gambaran tulang. (Soetjipto. 2006)

Computed Tomography Scanning (CT-Scan) sinus paranasalis, potongan koronal dan axial mampu menilai kelainan anatomi hidung dan sinus paranasalis, adanya kelainan patologi dalam hidung, sinus dan KOM secara keseluruhan dan perluasannya.

CT scan merupakan pencitraan medis dengan metode tomografi. Proses geometri digital digunakan untuk menghasilkan gambaran 2 dimensi organ bagian dalam dari berbagai gambaran X-ray yang diambil dari rotasi aksis tunggal. Istilah tomografi berasal dari bahasa Yunani yaitu *tomos* (potongan) dan *graphein* (menulis). (Rosenfeld *et al.* 2015).

CT scan memberikan informasi yang terinci tentang struktur tulang dan jaringan lunak dibanding dengan foto konvensional lainnya. Daerah sinonasal yang tersembunyi bisa diperoleh dengan mudah. Oleh karena itu CT scan merupakan pilihan utama pemeriksaan radiologi untuk proses inflamasi yang terjadi di sinus paranasalis. Konsep penting pada CT scan sinus paranasal adalah untuk membedakan densitas udara dari jaringan lunak dan jaringan lunak dari tulang(Aygun *et al.* 2005, Zeifer and Curtin, 2006). Potongan koronal merupakan format yang terbaik karena

memberikan visualisasi yang baik tentang anatomi, dan sesuai dengan posisi untuk pembedahan. (Rosenfeld *et al.* 2015).

Gambar CT scan sinus paranasal diperlukan untuk mengidentifikasi penyakit dan perluasannya serta mengetahui *landmark* dan variasi anatomi sinus paranasal dan hubungannya dengan dasar otak dan orbita serta mempelajari daerah-daerah rawan tembus ke dalam orbita dan intra kranial (Soetjipto D dan Wardani RS, 2006). Parameter CT scan sinus paranasalis potongan koronal adalah :

- a. Posisi pasien : *prone* (kepala hiperekstensi maksimal)
- b. *Gantry angulation* : tegak lurus dengan garis infraorbito-meatal
- c. Tebal irisan : 3 mm
- d. *Scan limit* : dari dinding posterior sinus sfenoid sampai dinding anterior sinus frontal
- e. *Exposure* : 450 mAs, 125 kV
- f. *Window level* : jaringan lunak dan tulang
- g. *Densitas jaringan* : sesuai dengan "*Hounsfield Unit*"

(Aygun *et. Al*, 2005; Hofer 2000)

Menurut Hounsfield , yang kemudian menjadi nama satuan unit (*Hounsfield Unit=HU*.) menyatakan bahwa setiap jaringan memiliki tingkat densitas yang dapat diukur secara kuantitas.

<i>Bone</i>	<i>1000</i>
<i>Liver</i>	<i>40 to 60</i>
<i>White Matter</i>	<i>46</i>
<i>Grey Matter</i>	<i>43</i>
<i>Blood</i>	<i>40</i>
<i>Muscle</i>	<i>10 to 40</i>
<i>Kidney</i>	<i>30</i>
<i>Cerebrospinal Fluid</i>	<i>15</i>
<i>Water</i>	<i>0</i>
<i>Fat</i>	<i>-50 to -100</i>
<i>Air</i>	<i>-1000</i>

Gambar 17. Tingkat densitas jaringan (Hofer 2000)

Untuk menilai tingkat keparahan inflamasi terdapat beberapa sistem staging antara lain yang dikemukakan oleh Friedman (1990), Kennedy (1992), May (1993) serta Glinklich dan Metson (1994) berdasarkan gejala, hasil endoskopi, hasil CT scan atau kombinasinya. Sistem-sistem ini dinilai berdasarkan lokasi sinus yang terlibat infeksi, tetapi dianggap terlalu rumit sehingga tidak diterima secara luas. Sehingga saat ini, sistem skoring CT scan menurut “Lund-MacKay”, paling banyak digunakan karena dianggap lebih sederhana dan merupakan satu-satunya sistem yang direkomendasikan oleh “Task Force” untuk mendiagnosis rinosinusitis.

Lund-MacKay Radiologic Staging System ditentukan dari Gradasi Radiologik sinus maksila, etmoid anterior, etmoid posterior dan sinus sfenoid serta ada tidaknya obstruksi kompleks osteomeatal. (Rosenfeld *et al.* 2015; Johnson and Rosen 2014). Skor berdasarkan penemuan CT scan pada setiap sinus dan di setiap bagian kanan dan kiri kemudian diberi skor nomor : 0 = tidak ada kelainan, 1= perselubungan parsial, dan 2 =

perselubungan total. Sedang untuk KOM kanan dan kiri diberi skor nomor 0 = tidak ada obstruksi dan 2= obstruksi, sehingga skor total kemungkinan adalah 24. Hal ini terlihat pada tabel 3 (Patel ZM and Hwang PH, 2014). ; Soetjipto dan Dharmabakti, 2006).

Tabel 2. Skoring CT scan sinus paranasalis menurut “Lund Mackay”

Sinus paranasalis	Kanan	Kiri
maxila	(0,1,2)	(0,1,2)
Ethmoid anterior	(0,1,2)	(0,1,2)
Ethmoid posterior	(0,1,2)	(0,1,2)
Frontal	(0,1,2)	(0,1,2)
Sfenoid	(0,1,2)	(0,1,2)
Kompleks Ostio Meatal	(0,2)	(0,2)
Total		

5. Penatalaksanaan Rinosinusitis Kronis

Tujuan terapi sinus ialah mempercepat penyembuhan, mencegah komplikasi dan mencegah perubahan menjadi kronis. Prinsip pengobatan adalah membuka sumbatan di KOM sehingga drainase dan ventilasi sinus pulih secara alami. Oleh karena itu pengobatan dapat dilakukan dengan cara konservatif dan pembedahan. (Soetjipto D dan Wardani RS, 2006).

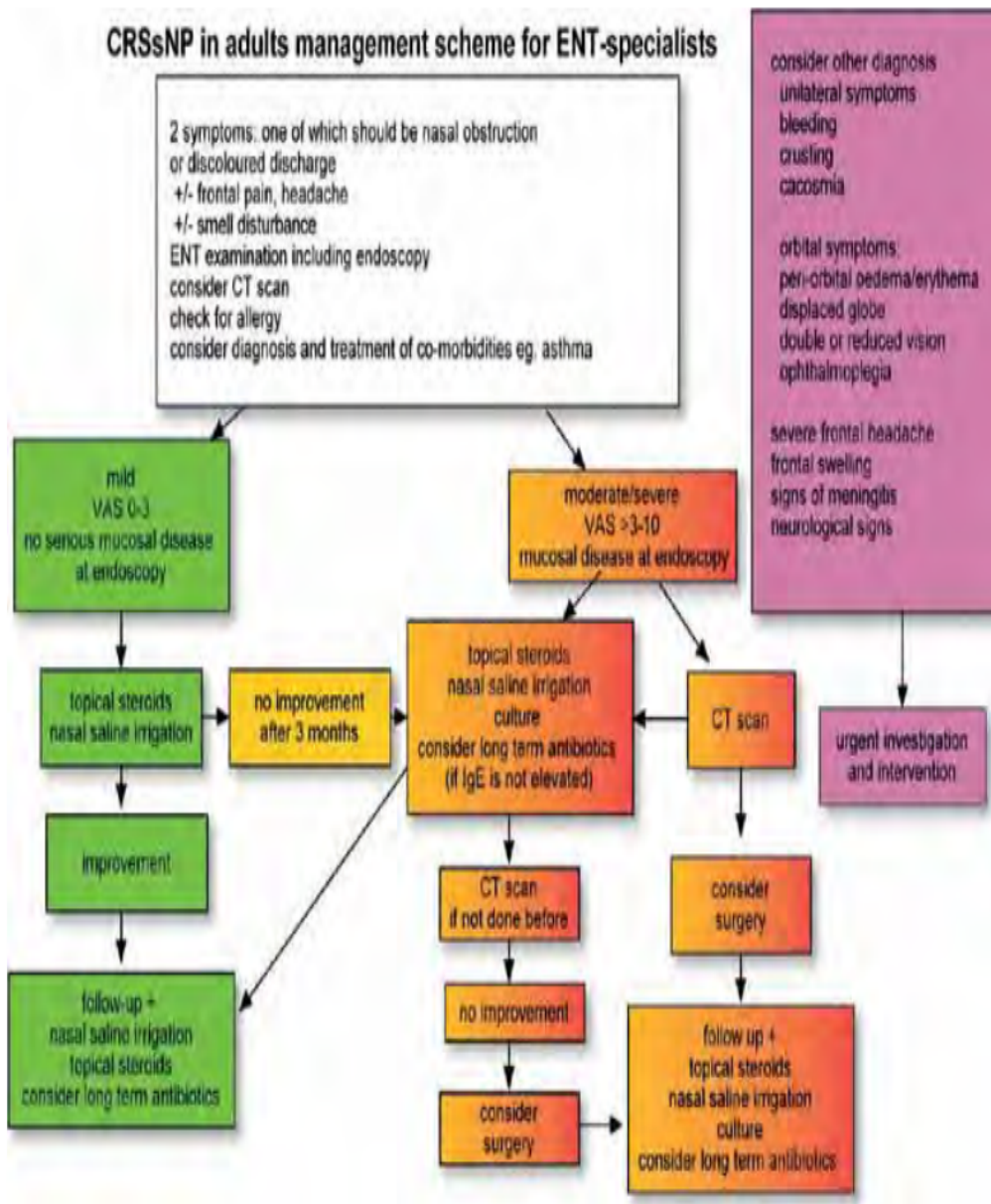
Terapi Konservatif

- a. Istirahat yang cukup.
- b. Antibiotik yang adekuat paling sedikit diberikan selama 10-14 hari atau lebih jika diperlukan.

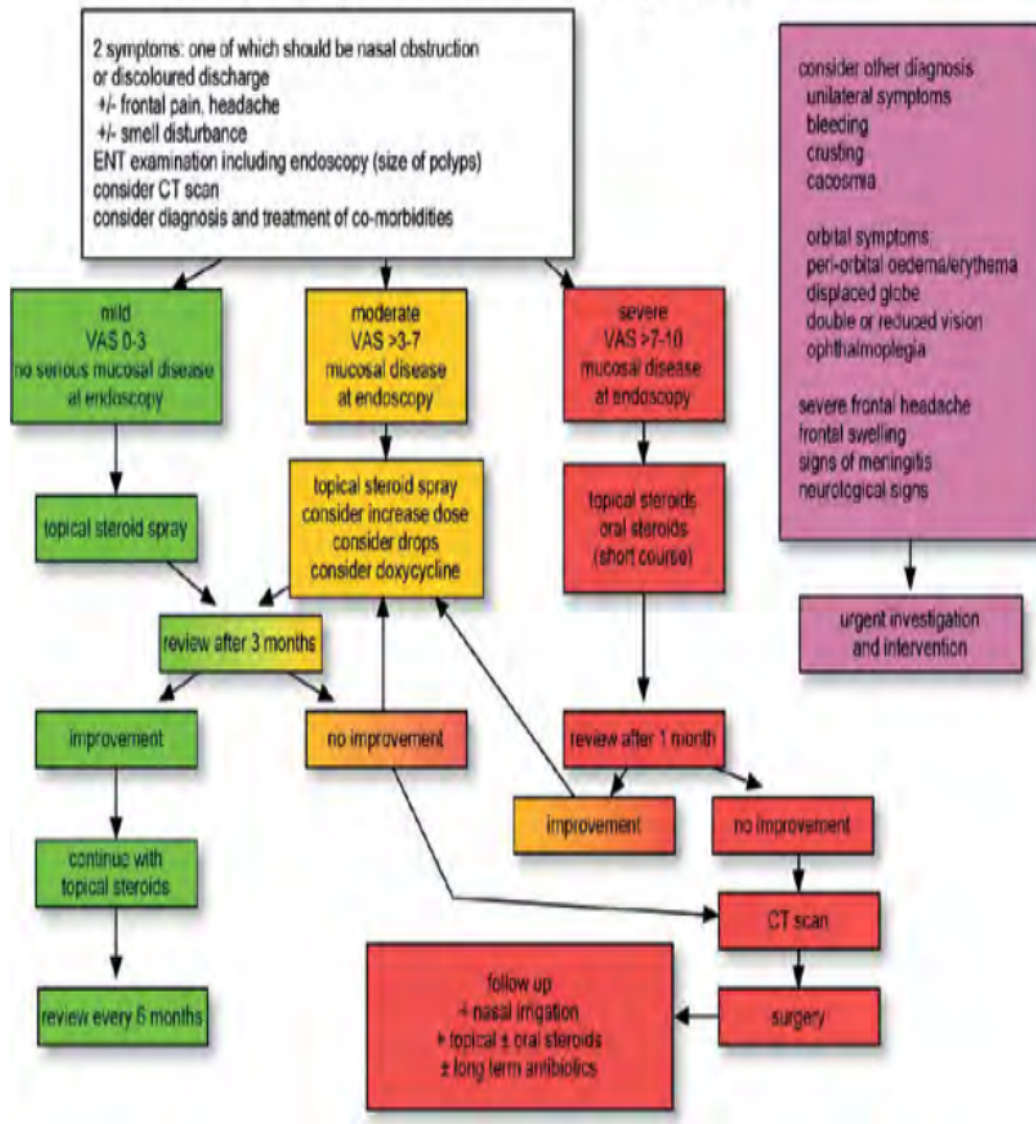
- c. Terapi tambahan berupa dekongestan, kortikosteroid oral dan/atau topical serta mukolitik. Antihistamin dan imunoterapi dapat dipertimbangkan pada penderita atopi.
- d. Diatermi gelombang pendek pada sinus yang sakit selama 10 hari di daerah yang sakit.
- e. Pada sinusitis maksilaris dapat dilakukan irigasi sinus, sedang sinusitis etmoidalis, sinusitis frontalis atau sinusitis sfenoidalis dapat dilakukan tindakan pencucian sinus dengan cara "*Proetz displacement therapy*".

Pembedahan

Bila pengobatan konservatif gagal, dilakukan terapi mengangkat mukosa yang patologik dan membuat drainase dari sinus yang terkena. Beberapa macam tindakan bedah mulai dari antrostomi meatus inferior dan operasi *Caldwell-Luc*, etmoidektomi intranasal atau ekstranasal, trepanasi sinus frontal dan bedah sinus endoskopi fungsional. Bedah sinus endoskopi fungsional merupakan kemajuan dalam bedah sinus dimana jaringan patologik dapat diangkat tanpa melukai jaringan normal dan ostium sinus yang tersumbat dapat diperlebar. Dengan demikian drainase dan ventilasi sinus menjadi lancar secara alami dan jaringan normal tetap berfungsi serta akan sembuh sendiri. (Soetjipto D dan Wardani RS, 2006).



Gambar 18. Skema penanganan manajemen Rinosinusitis Kronis tanpa Polip untuk dokter ahli THT (Fokken A, et.al, 2012)



Gambar 19. Skema penanganan manajemen Rinosinusitis Kronis dengan Polip untuk dokter ahli THT (Fokken A, et.al, 2012)

E. Imunohistokimia

Imunohistokimia (IHK) merupakan suatu cara pemeriksaan untuk mengukur derajat imunitas atau kadar antibodi atau antigen dalam sediaan jaringan. Nama imunohistokimia diambil dari nama immune yang

menunjukkan bahwa prinsip dasar dalam proses ini ialah penggunaan antibodi dan histo menunjukkan jaringan secara mikroskopis. Dengan kata lain, imunohistokimia adalah metode untuk mendeteksi keberadaan antigen spesifik di dalam sel suatu jaringan dengan menggunakan prinsip pengikatan antara antibodi (Ab) dan antigen (Ag) pada jaringan hidup. Pemeriksaan ini membutuhkan jaringan dengan jumlah dan ketebalan yang bervariasi tergantung dari tujuan pemeriksaan. Secara luas pemeriksaan ini untuk mendekteksi kanker karena antigen spesifik tumor diregulasi pada kanker tertentu. (Duraiyan, J. et.al, 2012)

Prinsip dasar pemeriksaan IHK pertama kali ditemukan pada tahun 1930-an, tetapi studi pertama kali tentang pemeriksaan ini dilakukan pada tahun 1941. Studi ini dilakukan pada jaringan yang terinfeksi untuk menilai antigen pneumococcal pada jaringan tersebut. Teknik ini diawali dengan pembuatan irisan jaringan (histologi) untuk diamati dibawah mikroskop. Interaksi antara antigen-antibodi adalah reaksi yang tidak tampak dengan mata. Tempat pengikatan antara antibodi dengan protein spesifik diidentifikasi dengan marker yang biasanya dilekatkan pada antibodi dan bisa divisualisasi secara langsung atau dengan reaksi untuk mengidentifikasi marker. Label yang digunakan pertama kali yaitu fluorescent isothiocynate (FITC), namun seiring berkembangnya teknik IHK, ditemukan pula enzim yang dapat digunakan untuk melabel antigen yaitu peroxidase dan enzim alkalin fosfat. (Duraiyan, J. et.al, 2012)

Langkah-langkah dalam melakukan imunohistokimia dibagi menjadi 2, yaitu preparasi sampel dan labeling. Preparasi sampel adalah persiapan untuk membentuk preparat jaringan dari jaringan yang masih segar. Preparasi sample terdiri dari pengambilan jaringan yang masih segar, fiksasi jaringan biasanya menggunakan formaldehid, embedding jaringan dengan parafin atau dibekukan pada nitrogen cair, pemotongan jaringan dengan menggunakan mikrotom, deparafinisasi dan antigen retrieval untuk membebaskan epitop jaringan, dan bloking dari protein tidak spesifik lain. Labeling sampel adalah pemberian bahan-bahan untuk dapat mewarnai preparat. Labeling sampel terdiri dari imunodeteksi menggunakan antibodi primer dan sekunder, pemberian substrat, dan counterstaining untuk mewarnai jaringan lain di sekitarnya.

Terdapat dua metode dasar identifikasi antigen dalam jaringan dengan imunohistokimia, yaitu metode langsung (direct method) dan tidak langsung (indirect method). Metode langsung (direct method) merupakan metode pengecatan satu langkah Karena hanya melibatkan satu jenis antibodi, yaitu antibodi yang terlabel, contohnya antiserum terkonjugasi fluorescein isothiocyanate (FITC) atau rodhamin. Di sisi lain, metode tidak langsung (indirect method) menggunakan dua macam antibodi, yaitu antibodi primer (tidak berlabel) dan antibodi sekunder (berlabel). Antibodi primer bertugas mengenali antigen yang diidentifikasi pada jaringan (first layer), sedangkan antibodi sekunder akan berikatan dengan antibodi primer (second layer). Antibodi kedua merupakan anti-antibodi primer. Pelabelan

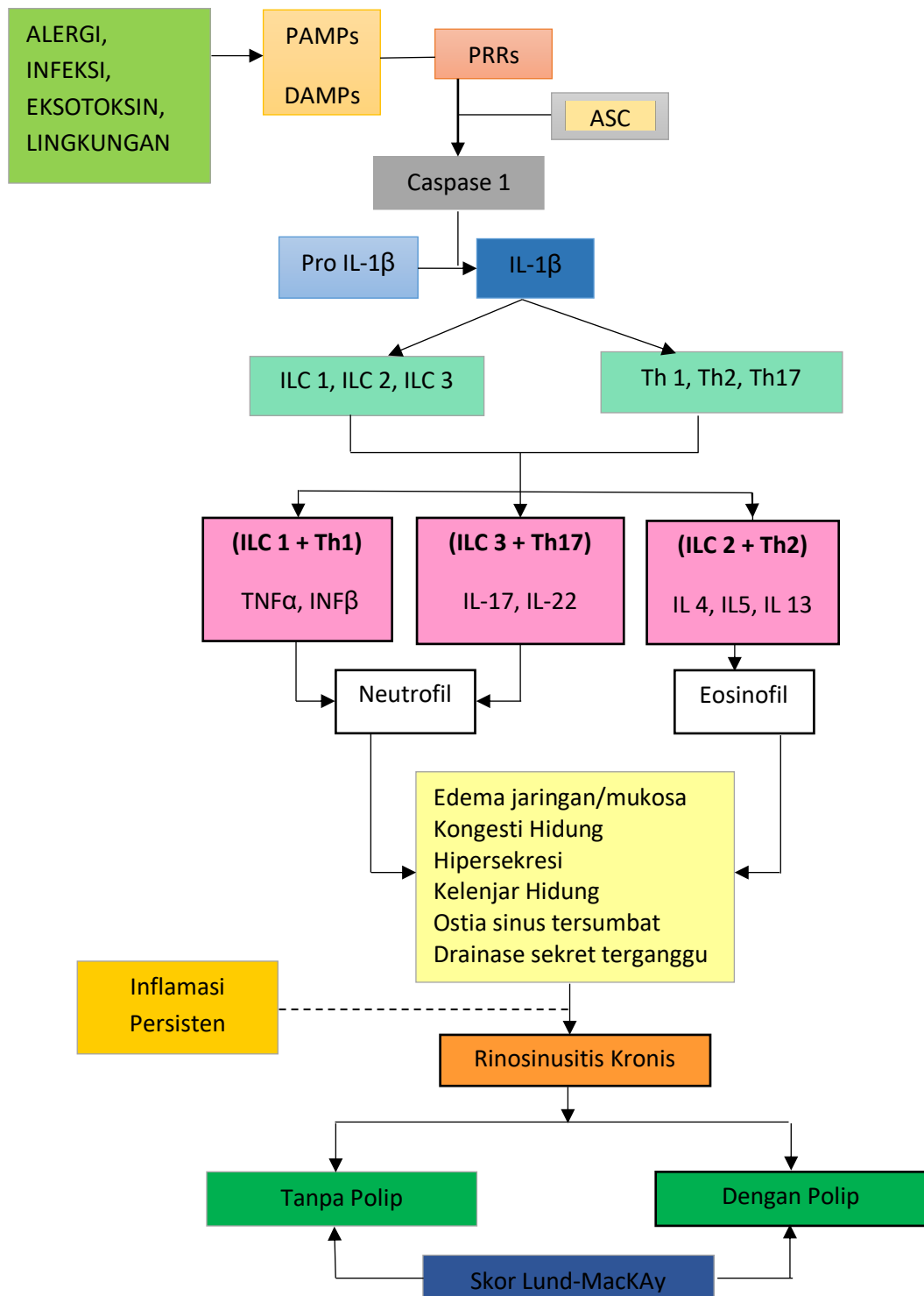
antibodi sekunder diikuti dengan penambahan substrat berupa kromogen. Kromogen merupakan suatu gugus fungsi senyawa kimiawi yang dapat membentuk senyawa berwarna bila bereaksi dengan senyawa tertentu. Disamping kedua metode di atas, analisis imunohistokimia juga dapat dilakukan melalui metode Peroxidase-anti-Peroxidase dan metode Avidin-Biotin-Complex (ABC).

Metode Peroxidase-anti-Peroxidase (PAP) adalah analisis imunohistokimia menggunakan tiga molekul peroksidase dan dua antibodi yang membentuk seperti roti sandwich. Teknik ini memanfaatkan afinitas antibodi terhadap antigen (enzim) untuk membentuk kompleks imun stabil sebagai perlawanan terhadap proses kimia terkonjugasi. Fitur unik dari prosedur ini adalah larutan enzim-antibodi dan kompleks imun PAP. Enzim Horseradish Peroksidase, protein imunogenik, digunakan untuk menyuntik spesies tertentu dan merespon imun poliklonal yang dihasilkan terhadap enzim. Antiserum ini dipanen dan ditempatkan dalam larutan pada enzim sehingga membentuk kompleks imun yang larut. Metode Avidin-Biotin-Complex (ABC) adalah metode analisis imunohistokimia menggunakan afinitas terhadap molekul avidin-biotin oleh tiga enzim peroksidase. Situs pengikatan beberapa biotin dalam molekul avidin tetraavalen bertujuan untuk amplifikasi dan merespon sinyal yang disampaikan oleh antigen target. (Kabiraj, A. et.al, 2015). IHK merupakan teknik deteksi yang sangat baik dan memiliki keuntungan yang luar biasa untuk dapat menunjukkan secara tepat di dalam jaringan mana protein tertentu yang diperiksa. IHK juga

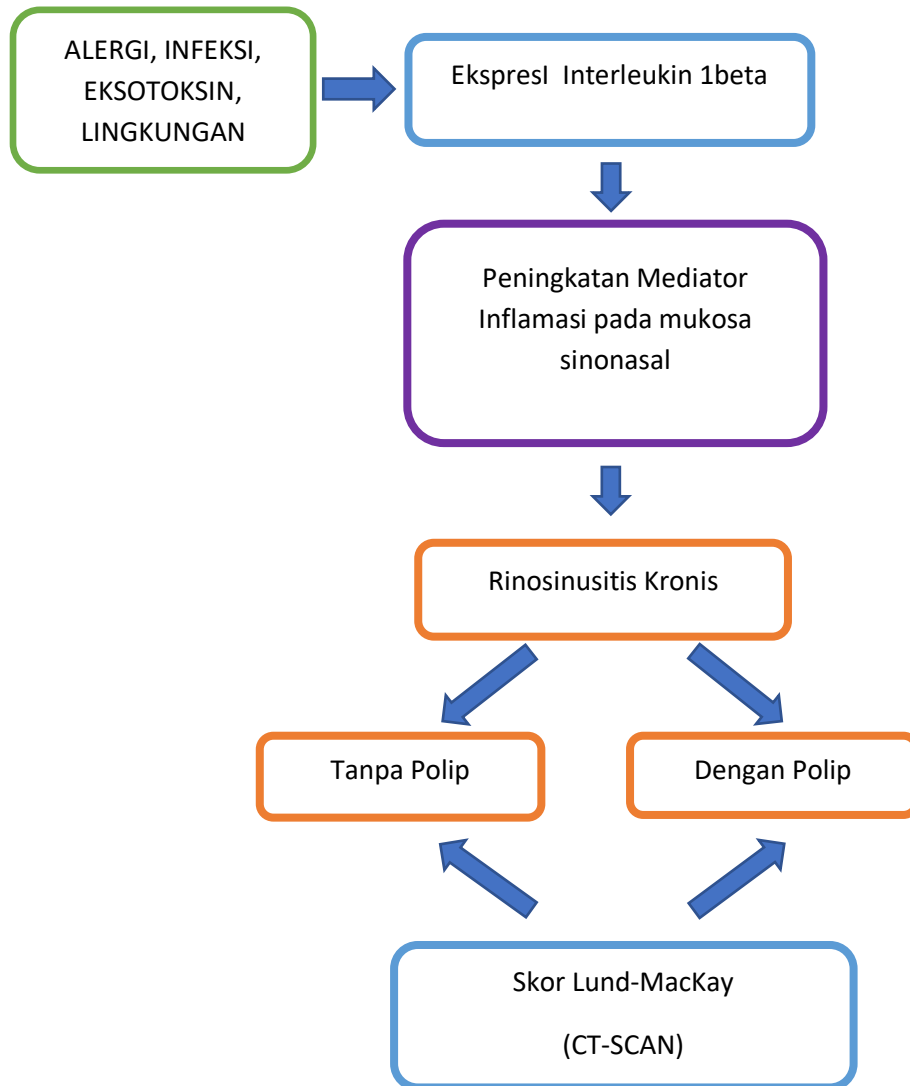
merupakan cara yang efektif untuk memeriksa jaringan. Teknik ini telah digunakan dalam ilmu saraf, yang memungkinkan peneliti untuk memeriksa ekspresi protein dalam struktur otak tertentu. Kekurangan dari teknik ini adalah kurang spesifik terhadap protein tertentu tidak seperti teknik immunoblotting yang dapat mendeteksi berat molekul protein dan sangat spesifik terhadap protein tertentu. Teknik ini banyak digunakan dalam diagnostik patologi bedah terhadap kanker, tumor, dan sebagainya. Pemeriksaan ini dapat diaplikasikan pada berbagai penyakit, seperti untuk membantu diagnosis dan sebagai marker prognosis kanker, menilai respon terapi, mengkonfirmasi agen infeksius pada jaringan, penyakit neurodegenerative, dan masih banyak lagi. Pemeriksaan ini juga dapat dilakukan untuk melihat berbagai sel inflamasi dan sitokin pada jaringan. (Duraiyan, J. et.al, 2012).

Secara imunohistokimia, mukosa sinus normal menunjukkan sel T yang tersebar luas di lamina propria, namun kebanyakan ditemukan pada lapisan permukaan daripada lapisan dalam. Pada kasus pasien rinosinusitis akut, ditemukan reaksi inflamasi yang nyata pada lamina propria, ditandai dengan edema dan infiltrasi massif sel polimorfonuklear dan sel mononuclear, peningkatan jumlah limfosit T secara difus pada submukosa, dan peningkatan limfosit B yang secara umum teragregasi disekitar vena kecil, kelenjar seromukus, dan dibawah epitel. (Berger, G. et.al, 2000)

F. Kerangka Teori



G. Kerangka Konsep



Keterangan :

- : Variabel Luar
- : Variabel Bebas
- : Variabel Antara
- : Variabel Terikat