

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Rinosinusitis kronis (RSK) merupakan masalah di bidang kesehatan Telinga Hidung Tenggorok, Bedah Kepala Leher, karena merupakan salah satu penyakit kronis yang sering ditemui di tengah masyarakat. Penyakit ini menurunkan kualitas hidup penderita, selain menyebabkan beban ekonomi karena tingginya biaya berobat (Van Zele, *et al.*, 2014 ; Tomassen, *et al.*, 2011 ; Eloy, *et al.*, 2011). Di Amerika Serikat rinosinusitis kronis mengenai hampir 16% dari dewasa pertahun, yang menghabiskan dana kesehatan sekitar 5.8 miliar US/tahun (Hsu and Peters, 2011).

Prevalensi rinosinusitis di Indonesia cukup tinggi. Pada tahun 2005, insiden kasus baru rinosinusitis pada penderita dewasa yang datang ke poliklinik Rinologi Departemen THT-KL RS. Cipto Mangunkusumo Jakarta adalah 300 pasien (69%). Berdasarkan data registrasi poliklinik Rinologi THT-KL RSUP dr. M.Djamil Padang, selama periode Oktober 2011 sampai September 2012 ditemukan 106 kasus baru RSK, 87 pasien RSK tanpa polip dan 19 pasien RSK dengan polip.

Kasus polip hidung cukup sering ditemukan yakni lebih kurang 4 % dari seluruh populasi (Kosem, *et al.*, 2010). Rinia, dkk (2007), menyatakan prevalensi polip hidung pada populasi umum mencapai 0,5 – 4,3%, sehingga polip merupakan salah satu dari kasus tersering pada penyakit infeksi saluran nafas atas kronis. Prevalensi rinosinusitis kronis di Eropa lebih tinggi, mencapai 19.7% (Tomassen, *et al.*, 2011). Rinosinusitis Kronis tanpa polip sekitar 60% sedangkan RSK dengan polip sekitar 20-33% (Dykewicz and Hamilos, 2010). Prevalensi polip hidung meningkat pada

pasien dengan asma, fibrosis kistik (39 – 56%), dan intoleransi aspirin (36 -90%) (Rinia, *et al.*, 2007).

Rinosinusitis dengan polip sering mengalami rekurensi. Pasca operasi polip sering tumbuh lagi bahkan pasien harus mengalami operasi yang berulang-ulang. Menurut Kosem, *et al* (2010) angka rekurensi pada polip hidung mencapai 10% . Sampai saat ini belum ada tolok ukur untuk memprediksi kasus yang akan mengalami rekurensi pasca polipektomi. Rinosinusitis dengan polip yang mengalami rekurensi lebih sering ditemukan pada pasien dengan asma, intoleransi aspirin dan fibrosis kistik (Yeo, *et al.*, 2013).

Teori dan penelitian tentang polip telah banyak dilakukan, namun etiologi pasti polip hidung dan faktor penyebab terjadinya rekurensi sampai saat ini masih belum diketahui (Hsu and Peters, 2011). Banyak faktor yang berhubungan dengan polip hidung, tetapi tidak ditemukan hubungan sebab akibat secara langsung. Faktor-faktor yang dianggap mendasari terjadinya polip hidung adalah faktor genetik, faktor alergi, iritan dan polutan, peran infeksi bakteri dan jamur, serta variasi anatomi dinding lateral hidung dan gangguan keseimbangan imunologik lokal. Polip hidung sering didapati bersamaan dengan alergi, asma, infeksi kronis, intoleransi aspirin, fibrosis kistik, dan sindroma Kartagener. Infeksi streptokokus dan stafilokokus juga diduga memiliki peran terhadap terjadinya polip hidung, karena didapatkan hasil kultur bakteri pada spesimen polip dan terjadinya peningkatan IgE spesifik terhadap bakteri tersebut (Fuat, 2010; ; Tomassen, *et al.*, 2011).

Faktor alergi merupakan faktor yang banyak dipelajari sebagai etiologi terjadinya polip hidung. Adanya sel-sel inflamasi seperti eosinofil dan mastosit dalam jumlah yang cukup besar di lapisan epitel dan jaringan stroma polip, dan adanya penumpukan kolagen yang disertai dengan penebalan sel-sel otot polos di sekeliling

pembuluh darah serta hiperplasia sel goblet sangat mirip dengan sel-sel inflamasi yang dijumpai pada penderita penyakit asma. Pada beberapa kepustakaan dikatakan bahwa eosinofil merupakan sel-sel yang predominan pada polip hidung, kecuali pada polip yang terdapat pada fibrosis kistik dan sindroma Kartagener (Sun, *et al.*, 2009 ; Tosun, 2010).

Beberapa dekade terakhir, peranan beberapa mediator (sitokin) seperti interleukin, faktor pertumbuhan dan kemokin dalam proses inflamasi banyak diteliti. Demikian juga dengan peranan berbagai mediator pada patogenesis polip hidung. Perkembangan teknologi saat ini sudah memungkinkan untuk mengidentifikasi mediator kimia tersebut. Pada penelitian terdahulu didapatkan peningkatan mediator inflamasi pada lingkungan mikropolip serta mukosa di sekelilingnya. Selain itu, efek kombinasi sitokin, yang berfungsi sebagai pemberi isyarat pada sel untuk memberikan respons dan faktor pertumbuhan, yang diproduksi oleh sel limfosit T, fibroblas, sel epitel seperti *Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor* (GM-CSF), Interleukin-3 (IL-3) dan Interleukin-5 (IL-5) sangat berperan dalam terbentuknya polip. Sitokin-sitokin tersebut sangat mempengaruhi mekanisme yang penting untuk kelangsungan hidup eosinofil dan aktivasinya. Peningkatan sitokin-sitokin tersebut menunjukkan adanya respon T *helper* 2 (Th2) yang predominan. *Cascade* dari sitokin tersebut akan meningkatkan infiltrasi sel-sel inflamasi, terutama eosinofil. Kemudian eosinofil akan bermigrasi dan meningkatkan proses inflamasi, menyebabkan fibrosis stroma, kerusakan epitel, peningkatan edema di jaringan interstitial dan peningkatan produksi matriks ekstraseluler (Van Crombruggen, *et al.*, 2011).

Beberapa penelitian terakhir melaporkan bahwa terdapat perbedaan *imunoprofile* RSK antara ras Kaukasian dan Asia. Dimana pada populasi Amerika dan Eropa pola inflamasi Th2 (inflamasi eosinofilik) lebih dominan ditemukan sedangkan

pada populasi Asia ditemukan pola inflamasi Th1/Th17 (inflamasi neutrofilik) (Van Zele, *et al.*, 2014 ; Bachert, 2014a ; Mahdavinia, *et al.*, 2015).

Berdasarkan remodeling dan profil mediator inflamasi, terdapat perbedaan entitas penyakit RSK dengan polip. Pada subjek etnis kulit putih, RSK dengan polip kemungkinan diatur oleh sel T *helper* (Th) 2, dengan *Interleukin-5* sebagai sitokin utama, menghasilkan inflamasi tipe eosinofilik, yang berhubungan dengan pembentukan IgE lokal. Berbeda dengan subjek etnis kulit putih, pasien RSK dengan polip beretnis Cina memperlihatkan polarisasi Th1/Th17 dengan kadar *eosinophilic cationic protein* (ECP) yang rendah sehingga mengarah ke inflamasi netrofilik (Van Zele, *et al.*, 2014). Hal tersebut menambahkan kekompleksitasan RSK dengan polip dan meningkatkan kebutuhan untuk kehati-hatian klinis dan menetapkan fenotip imunologi pada pasien-pasien tersebut.

Penatalaksanaan RSK dengan polip merupakan tantangan terapeutik. Operasi endoskopik sinus telah berevolusi menjadi tatalaksana pilihan ketika tatalaksana konservatif gagal. Operasi endoskopik sinus dapat mengurangi gejala hidung dan meningkatkan kualitas hidup. Tanpa melihat teknik operasi yang digunakan, cukup banyak pasien-pasien yang akan mengalami kejadian rekuren. Angka kejadian rekuren bervariasi antara 4-60%. Sensitivitas aspirin, asma bronkial, densitas eosinofil telah dikenal sebagai faktor-faktor yang berhubungan dengan rekurensi polip. Walaupun secara keseluruhan, dengan adanya angka rekurensi 60% setelah operasi sinus endoskopik dan heterogenitas yang besar dalam angka rekurensi pada RSK dengan polip terlihat jelas bahwa tidak semua faktor klinis dan imunologi diketahui. Sejauh ini, hanya sedikit perhatian yang telah diberikan pada fenotip imunologik terhadap angka kejadian rekurensi setelah operasi endoskopik sinus untuk RSK dengan polip (Van Zele, *et al.*, 2014).

Bachert *et al* (2010) meneliti kadar beberapa jenis sitokin dan kemokin pada polip hidung dan konka individu normal. Ia menemukan kadar IL-5 yang tinggi pada hampir seluruh sediaan polip hidung, sedangkan hal tersebut tidak ditemukan pada konka individu normal. Kadar IL-5 ini tidak tergantung pada status atopi. Selain itu, dari penelitian imunohistokimia ditemukan, 70% sel-sel yang mengandung IL-5 merupakan sel-sel eosinofil. Hal tersebut memperkuat dugaan peran autokrin dari IL-5 untuk aktivasi eosinofil. Selanjutnya penelitian tersebut mendapatkan, bahwa terdapat hubungan yang kuat antara kadar IL-5 dan Eosinophilic Cationic Protein (ECP) yang merupakan penanda aktivasi eosinofil. Terapi dengan antibodi monoklonal anti IL-5 akan menyebabkan apoptosis eosinofil dan penurunan eosinofil jaringan. Penelitian Bachert ini menyimpulkan bahwa peningkatan kadar IL-5 menyebabkan dominasi dan aktivasi eosinofil pada polip hidung dan ini merupakan target utama pada terapi (Bachert, *et al.*, 2010).

Transforming Growth Factor- β 1 merupakan mediator yang berhubungan dengan remodeling jaringan. *Transforming Growth Factor - β 1* bersifat pleiotropic dan memiliki faktor pertumbuhan yang multifungsional dengan karakteristik penting sebagai immunomodulator dan fibrogenetik (Van Bruaene, *et al.*, 2009). Salah satu gambaran yang mencolok adalah kurangnya sinyal TGF- β 1 pada RSK dengan polip dan kurangnya produksi kolagen secara bersamaan. TGF- β memainkan peran penting dalam proses remodeling di saluran nafas dengan induksi proliferasi fibroblas, dan up-regulasi sintesis matriks ekstraseluler (Bachert, 2014b).

Pada pembentukan dan perkembangan polip hidung tidak hanya eosinofil yang berperan, misalnya pada penderita dengan fibrosis kistik dan infeksi sinus maksila karena infeksi gigi, sel neutrofil merupakan sel-sel inflamasi yang dominan dan bekerja di bawah pengaruh Interleukin-1 (IL-1) dan Interleukin-8 (IL-8). Penelitian

terkini menunjukkan adanya perbedaan patogenesis pada infeksi sinus yang disertai polip hidung dan infeksi sinus tanpa polip hidung. Bachert menunjukkan IL-8, neutrofil dan TGF β_1 sangat berperan pada proses *remodeling* rinosinusitis kronik tanpa polip (Bachert, 2011).

Rinosinusitis kronis dengan polip pada ras Kaukasia ditandai dengan Th2 dominan tipe inflamasi eosinofilik dengan tingginya tingkat IL-5, ECP dan IgE lokal, sedangkan RSK dengan polip pada bangsa Asia lebih cenderung memiliki polarisasi Th1 / Th17 yang khas, gambaran *remodeling* polip hidung dari kedua etnis kelompok ini berupa akumulasi albumin dan edema (pseudokista) dalam matriks ekstraselular. (Bachert, 2014b). Pada penelitian di Cina bagian Selatan didapatkan dominasi Th1/Th17 sedangkan di Belgia terdapat dominasi sel Th2 pada RSK dengan polip hidung. Terdapatnya peningkatan konsentrasi beberapa sitokin yang berhubungan dengan sel-sel Th17 seperti IL-1b, IL-6 dan IL-17A yang lebih dari sel-sel Th2 pada RSK dgn polip pada bangsa Cina ini, diduga berperan dalam inflamasi netrofilik kronis saluran nafas atas pada populasi Asia dibanding bangsa kulit putih (Zhang, *et al.*, 2008).

Pasien dengan polip hidung sering terdiagnosis pada stadium akhir karena kesulitan diagnostik dengan hanya menggunakan teknik konvensional seperti rinoskopi anterior dengan pencahayaan yang kurang memadai, sehingga sering tidak terdeteksi sejak dini. Hal ini sering terjadi terutama pada polip stadium 1 yang masih dalam meatus media sehingga sulit untuk diagnosis dini, kecuali menggunakan nasoendoskopi yang relatif mahal biaya pemeriksaannya. Diagnosis pasti polip hidung adalah berdasarkan hasil pemeriksaan patologi anatomi jaringan polip.

Pengambilan jaringan polip dapat dilakukan dalam anestesi umum ataupun anestesi lokal pada pasien yang kooperatif dengan tuntunan nasoendoskopi terutama pada polip stadium 1. Anestesi umum biasanya dilakukan pada pasien yang akan dilakukan operasi pengangkatan polip hidung secara keseluruhan, yang saat ini metoda terbaik dengan menggunakan teknik *Functional Endoscopy Sinus Surgery (FESS)*. Pada pasien yang kooperatif dan memenuhi syarat untuk anestesi lokal dapat dilakukan biopsi dan ekstirpasi massa polip, namun tentunya massa yang akan terangkat tidak akan semaksimal tindakan dengan anestesi umum. Hal ini disebabkan karena operator tentunya tidak dapat bekerja seleluasa tindakan anestesi umum, yang bisa disebabkan faktor ketidaknyaman pasien seperti kesakitan, kecemasan selama tindakan ekstirpasi massa polip atau pada kasus polip yang terdapat dalam sinus paranasal. Tindakan biopsi ataupun ekstirpasi polip yang dilakukan dengan anestesi lokal harus dikerjakan dengan prosedur yang memenuhi tingkat keamanan dan kenyamanan pasien (Thamboo and Patel, 2017).

Dengan adanya perbedaan histologik dan pola inflamasi antara rinosinusitis dengan polip yang terdapat pada bangsa Kaukasia dengan rinosinusitis dengan polip di Thailand, Korea dan Cina, untuk itu perlu diteliti pola inflamasi rinosinusitis kronis dengan polip dengan melakukan pemeriksaan pada mukosa polip. Dengan demikian diharapkan keberadaan massa polip dapat terdiagnosis secara dini tanpa harus melalui tindakan polipektomi yang membuat tidak nyaman pasien rinosinusitis dengan polip yaitu dengan tindakan yang lebih sederhana seperti *nasal lavage*, *swab*, *scrapping* atau *brushing* permukaan polip. Pengambilan mukosa polip dengan cara *brushing* dianggap lebih nyaman dan aman karena risiko perdarahan lebih sedikit dibandingkan *scrapping* dan *biopsy* (Ball, *et al.*, 2016 ; Heffler, *et al.*, 2018).

Bedah sinus endoskopi sudah diterima sebagai pengobatan polip hidung yang tidak dapat diatasi dengan terapi medikamentosa (DeConde, *et al.*, 2017). Bagaimanapun juga, banyak penelitian yang menunjukkan tingginya angka rekurensi polip pasca bedah sinus endoskopi. Dengan diketahui faktor prediktor terjadinya rekurensi pasca operasi ini, akan sangat bermanfaat untuk pengobatan dan *follow up* pasien sesudah operasi.

Kesulitan dalam mengidentifikasi kecenderungan timbulnya rekurensi pada RSK polip disebabkan kompleks permasalahan dan banyaknya faktor-faktor yang terlibat pada RSK polip tersebut. Perlu dicari marker untuk dapat dijadikan prediktor dalam memonitor perjalanan penyakit RSK polip ini. Upaya penemuan metoda pengambilan specimen untuk pemeriksaan polip hidung yang mudah dan tidak invasive perlu dikembangkan.

Berdasarkan hal-hal tersebut di atas, maka pada penelitian ini akan diteliti apakah ada perbedaan ekspresi IL-5, IL-8, IL-17A, dan TGF- β 1 antara RSK polip dengan RSK polip rekuren pada mukosa dan jaringan polip hidung.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah di atas, maka dibuat rumusan masalah

1. Apakah ada perbedaan ekspresi IL-5, IL-8, IL-17A dan TGF- β 1 pada mukosa polip antara RSK polip dengan RSK polip rekuren ?
2. Apakah ada perbedaan ekspresi IL-5, IL-8, IL-17A dan TGF- β 1 pada jaringan polip antara RSK polip dengan RSK polip rekuren ?
3. Apakah ada korelasi ekspresi IL-5, IL-8, IL-17A dan TGF- β 1 antara mukosa dan jaringan pada RSK polip ?
4. Di antara variabel di atas manakah variabel yang paling berperan pada polip rekuren?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Membuktikan perbedaan ekspresi mediator inflamasi pada jaringan dan mukosa polip antara rinosinusitis kronis polip dengan rinosinusitis kronis polip rekuren.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Membuktikan perbedaan ekspresi IL-5, IL-8, IL-17A dan TGF- β 1 pada mukosa polip antara RSK polip dengan RSK polip rekuren.
2. Membuktikan perbedaan ekspresi IL-5, IL-8, IL-17A dan TGF- β 1 pada jaringan polip antara RSK polip dengan RSK polip rekuren.
3. Mengetahui korelasi ekspresi IL-5, IL-8, IL-17A dan TGF- β 1 antara mukosa dan jaringan pada RSK polip
4. Mengetahui sitokin yang paling berperan di mukosa dan jaringan polip pada RSK polip rekuren

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

Hasil penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan tentang patogenesis rinosinusitis kronis dengan polip rekuren, sehingga menjadi dasar pengobatan serta menjadi landasan untuk penelitian klinis lebih lanjut

1.4.2 Manfaat Klinik

Dengan mengetahui mediator inflamasi yang paling berperan pada rinosinusitis kronis dengan polip rekuren yang diambil secara brushing dan secara polipektomi dapat ditentukan cara yang terbaik untuk mendiagnosis dini dan

memprediksi kasus polip yang akan rekuren dengan cara yang aman dan nyaman bagi pasien.

1.4.3 Manfaat untuk Pembuat kebijakan

Dengan dapat memprediksi kasus yang akan rekuren, dapat menjadi pertimbangan dalam pemilihan modalitas terapi yang lebih tepat (protap terapi)

