

Pengaruh Cuci Hidung dengan NaCl 0,9% Terhadap Ekspresi Gen IL-1Beta dan TNF-Alpha Mukosa Hidung Penderita Rinosinusitis Kronis di RSUP Dr M Djamil Padang

Triola, S¹

¹Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/ RSUP. Dr. M. Djamil Padang
E-mail : triolaseres@gmail.com

Abstrak

Latar belakang: Rinosinusitis kronis merupakan penyakit inflamasi pada mukosa hidung dan sinus paranasal yang menghasilkan beberapa sitokin proinflamasi, yaitu; IFN- γ , TGF- β 1, IL-1 β , IL-3, IL-6, IL-8, TNF- α dan IL-5. Sitokin IL-1 β , TNF- α dan IL-6 mempunyai peranan yang besar dalam menimbulkan gejala hidung berair. Pada beberapa literatur penggunaan cuci hidung dengan NaCl 0,9% pada rinosinusitis kronis dapat mengurangi sekresi musin, menurunkan produksi *postnasal drip*, mempercepat perbaikan mukosa dan mengurangi gejala sumbatan hidung. **Tujuan:** Mengetahui pengaruh cuci hidung dengan NaCl 0,9% terhadap kadar sitokin IL-1 β dan TNF- α pada mukosa hidung dan sinus paranasal pada penderita rinosinusitis kronis. **Metode:** Studi eksperimental dengan teknik *pre* dan *post test design* untuk mengetahui pengaruh pemberian cuci hidung dengan NaCl 0,9% terhadap ekspresi gen IL-1 β dan TNF- α mukosa hidung penderita rinosinusitis kronis. **Hasil:** Jumlah log *copynumber* gen IL-1 β sebelum dan sesudah cuci hidung didapatkan $8,07 \pm 0,95$ dan $8,20 \pm 0,93$ ($p > 0,05$). Jumlah log *copynumber* gen TNF- α sebelum dan sesudah cuci hidung dengan NaCl 0,9% adalah $8,83 \pm 3,83$ dan $6,72 \pm 2,55$ ($p > 0,05$). Ratio gen IL-1 β awal dan akhir pada kelompok perlakuan dan kontrol adalah $52,51 \pm 1,21$ dan $61,99 \pm 1,13$. Ratio gen TNF- α awal dan akhir pada kelompok perlakuan dan kontrol adalah $9,63 \pm 2,21$ dan $334,4 \pm 1,31$. **Kesimpulan:** Pada penelitian ini tidak dijumpai penurunan yang bermakna pada ekspresi absolut (jumlah log *copynumber*) gen IL-1 β dan gen TNF- α mukosa hidung penderita rinosinusitis kronis setelah diberikan terapi medikamentosa disertai cuci hidung dengan NaCl 0,9%.

Katakunci — Rinosinusitis kronis, IL-1 β , TNF- α , cuci hidung dengan NaCl 0,9%

Abstract

Background: Chronic rhinosinusitis is an inflammatory disease of the nasal mucosa and paranasal sinuses which produces several proinflammatory cytokines including; IFN- γ , TGF- β 1, IL-1 β , IL-3, IL-6, IL-8, TNF- α , IL-5. The use of NaCl 0.9% nasal wash in chronic rhinosinusitis could reduce mucin secretion, decrease the production of postnasal drip, accelerate mucosal repair and reduce the symptoms of nasal obstruction. **Objective:** To know the effect of NaCl 0.9% nasal wash of the levels of cytokines IL-1 β and TNF- α in the mucosa of the nose and paranasal sinuses in patients with chronic rhinosinusitis. **Method:** This research is an experimental study with the technique of *pre* and *post test design* to determine the effect of NaCl 0.9% nasal wash of the gene expression of IL-1 β and TNF- α of nasal mucosa of patients with chronic rhinosinusitis. **Result:** The amount of IL-1 β gene copynumber before and after nasal wash is obtained 8.07 ± 0.95 and 8.20 ± 0.93 ($p > 0.05$). The amount of TNF- α gene copynumber before and after nasal wash was 8.83 ± 3.83 and 6.72 ± 2.55 ($p > 0.05$). IL-1 β gene ratio starting and ending intervention in two groups was 52.51 ± 1.21 and 61.99 ± 1.13 . TNF- α gene ratio starting and ending intervention in two groups was 9.63 ± 2.21 and 334.4 ± 1.31 . **Conclusion:** there was no significant reduction in the absolute expression (log copynumber) gene IL-1 β and TNF- α of nasal mucosa after being given medical treatment with NaCl 0,9% nasal wash.

Keywords— Chronic rhinosinusitis, IL-1 β , TNF- α , NaCl 0,9% nasal wash

I. PENDAHULUAN

Rinosinusitis merupakan proses inflamasi pada mukosa hidung dan sinus paranasal yang menjadi salah satu masalah kesehatan di dunia dengan peningkatan secara nyata serta memberikan dampak bagi pengeluaran finansial masyarakat. Pada tahun 2012 sebuah panel konsensus mendefinisikan rinosinusitis kronis merupakan suatu inflamasi hidung dan sinus paranasal yang disertai gejala karakteristik (> 2 gejala sebagai berikut: hidung tersumbat, nyeri wajah, sekret hidung anterior atau posterior, dan gangguan penciuman), durasi >12 minggu dan bukti objektif penyakit disertai temuan klinis dengan endoskopik atau pencitraan.^{1,2}

Penyakit infeksi hidung dan sinus paranasal memiliki prevalensi yang cukup tinggi dalam populasinya.¹⁻⁸ Rinosinusitis kronis menjadi salah satu penyakit kronis yang paling populer di AS melebihi penyakit asma, penyakit jantung, diabetes melitus dan sefalgi.^{1,4} Di RSUP Dr. M.Djamil Padang pada periode Oktober 2011 sampai September 2012 ditemukan 106 kasus baru rinosinusitis kronis.⁹

Kondisi yang berperan dalam terjadinya rinosinusitis kronis, seperti; abnormalitas dari struktur hidung, faktor pembawa, faktor lingkungan, faktor alergi, virus, bakteri/fungi, biofilm dan superantigen.^{2,5,10} Beberapa pendapat lain mengelompokkan faktor-faktor yang berperan dalam terjadinya rinosinusitis kronis, di antaranya; faktor genetik (hiperaktifitas saluran nafas, imunodefisiensi, sensitifitas aspirin, disfungsi mukosiliar klirens, kistik fibrosis, penyakit autoimun), faktor lingkungan (alergi, merokok, zat iritan/ polusi, virus, bakteri, jamur, stress) dan faktor struktural (deviasi septum, konkka bulosa, konkka media paradoks, sel Haller, jaringan sikatrik, inflamasi tulang, anomali kraniofasial,

penyakit dentogen, benda asing, trauma mekanik, barotrauma).^{2,4,11-16}

Rinosinusitis kronis menghasilkan beberapa sitokin proinflamasi yang menyebabkan terjadinya perubahan struktur sel dan jaringan. Beberapa sitokin yang berperan dalam proses inflamasi rinosinusitis kronis di antaranya; *Interferon* (IFN), *Colony-Stimulating Factors* (CSF), *Tumor Necrosis Factors* (TNF), 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 , IL-5. Pada kasus alergi, sel Th2 berperan besar dalam menghasilkan beberapa sitokin diantaranya; IL-4, IL-5, IL-13, IL-8. Sitokin-sitokin di atas memiliki peranan penting dalam proses inflamasi sehingga menimbulkan kumpulan gejala klinis yang bervariasi.^{10,13,15-17}

Hipersekresi musin yang sering disebut hidung berair merupakan gejala klinis tersering yang dirasakan penderita rinosinusitis kronis. Pada beberapa penelitian dikatakan bahwa sitokin inflamasi IL-1 β , TNF- α dan IL-6 bertanggung jawab dalam menimbulkan hipersekresi musin melalui metaplasia sel goblet pada mukosa saluran nafas. IL-1 β dan TNF- α dapat menginduksi ekspresi gen musin5AC (MUC5AC) pada sel epitel hidung manusia normal dengan cara inhibisi kerja secara farmakologik dan genetik dari ERK atau p38 MAP kinase sehingga merangsang terjadinya hipersekresi musin.^{15,18-20}

Pada dekade terakhir ini dikembangkan penggunaan terapi topikal untuk mengurangi efek samping yang muncul berupa penggunaan cairan salin/ cairan hipertonik untuk cuci hidung dan kortikosteroid semprot hidung.^{2,3,7,8,14}

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk menilai efisiensi dari cuci hidung dalam menurunkan gejala klinis rinosinusitis

kronis. Harvey et al²¹ meneliti tentang perbandingan antara cuci hidung dengan terapi topikal lainnya dalam memperbaiki gejala klinis penderita rinosinusitis kronis. Berdasarkan penelitian tersebut didapatkan bahwa cuci hidung dengan NaCl 0,9% cukup berperan dalam mengurangi gejala klinis dari rinosinusitis kronis dengan mekanisme menurunkan produksi *postnasal drip*, sekresi cairan, mempercepat perbaikan mukosa dan mengurangi gejala sumbatan hidung. Perbaikan gejala klinis terjadi akibat mekanisme kerja dari cuci hidung yang bekerja membilas mukosa hidung dari zat-zat iritan sehingga proses inflamasi dapat ditekan serta memperbaiki fungsi mukosiliar klirens pada mukosa hidung dan sinus paranasal.^{3,7,8,14,22-27}

Di Amerika dan Eropa, NaCl 0,9% sudah digunakan sebagai cairan cuci hidung pada kasus-kasus infeksi hidung dan sinus paranasal. Cuci hidung dengan NaCl 0,9% ini merupakan salah satu terapi tambahan yang murah dan efektif untuk mengatasi kondisi inflamasi pada saluran nafas atas.^{3,28-30} Di China, penelitian mengenai NaCl 0,9% ini terbukti dapat menurunkan jumlah dari netrofil dan eosinofil pada mukosa hidung, yang secara nyata diobservasi pada sekret hidung dari beberapa pasien dalam waktu 2 minggu.^{3,29-31}

Di RSCM Jakarta, NaCl 0,9% telah digunakan sebagai cuci hidung untuk menjaga stabilisasi fungsi hidung dan sinus paranasal. Sub divisi Rinologi RSCM telah mengeluarkan beberapa leaflet mengenai manfaat dan tatacara cuci hidung dengan tujuan sosialisasi penggunaan cuci hidung pada penderita infeksi hidung dan sinus paranasal. Kelompok studi Rinologi Indonesia berpendapat bahwa penggunaan cuci hidung selain mengurangi proses inflamasi lokal pada hidung, juga dapat membersihkan debu-debu yang tersaring pada siliar-siliar epitel hidung sehingga iritasi mukosa dan proses infeksi dapat dicegah.³² Di RSUP Dr. M. Djamil,

penggunaan cuci hidung dengan NaCl 0,9% sudah dilakukan pada penderita rinosinusitis kronis dengan hasil perbaikan gejala klinis pada beberapa pasien.

Penelitian mengenai jumlah sitokin inflamasi pada rinosinusitis kronis setelah proses cuci hidung belum banyak dilakukan.^{2,33} Slapak dkk³⁸ menyatakan terdapat korelasi antara cairan cuci hidung terhadap sitokin inflamasi pada kasus rinitis, dimana terlihat penurunan kadar IL-8 setelah dilakukan cuci hidung dengan cairan salin.

Dari uraian di atas peneliti ingin mengetahui pengaruh cuci hidung NaCl 0,9% terhadap ekspresi gen sitokin inflamasi terutama IL-1 β dan TNF- α pada mukosa hidung penderita rinosinusitis kronis yang diperiksa secara kuantitatif menggunakan *Real Time PCR*.

II. METODOLOGI PENELITIAN

Jenis penelitian ini adalah studi eksperimental dengan teknik *pre* dan *post test design* untuk mengetahui pengaruh pemberian cuci hidung dengan NaCl 0,9% terhadap ekspresi gen IL-1 β dan TNF- α mukosa hidung penderita rinosinusitis kronis.

Penelitian dilakukan di Poliklinik Subbagian Rinologi Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher (THT-KL) RSUP. Dr. M. Djamil Padang. Penelitian dilakukan dari bulan Agustus 2014 sampai jumlah sampel tercapai. Populasi penelitian adalah penderita rinosinusitis kronis yang datang ke poliklinik THT-KL RSUP Dr. M. Djamil Padang yang memenuhi kriteria penerimaan dan kriteria penolakan.

Besar sampel penelitian ditentukan dengan menggunakan rumus :

$$n1 = n2 = 2 \left\{ \frac{(Z\alpha + Z\beta)S}{X1 - X2} \right\}^2$$

$n1 = n2$ = besar sampel masing-masing kelompok

Z_{α} = deviat baku alfa, derajat kepercayaan 5% = 1,96
 Z_{β} = deviat baku beta derajat kepercayaan 20% = 0,842
SD = simpang baku populasi standar = 4,33
 $X_1 - X_2$ = selisih minimal rerata yang dianggap bermakna = 4,75
 $n_1 = n_2 = 14$ orang

Standar deviasi 4,33 merupakan nilai SD dan 4,75 merupakan selisih minimal rerata yang dianggap bermakna menurut Tuszyńska dkk.⁴⁸ Kesalahan tipe I (Z_{α}) ditetapkan sebesar 5% = 1,96 dan kesalahan tipe II (Z_{β}) ditetapkan 20% = 0,842. Berdasarkan rumus sampel di atas, didapatkan jumlah sampel minimal $n_1 = n_2 = 14$ orang, sehingga jumlah total sampel minimal sebesar 28 orang. *Drop out* sampel dihitung sebanyak 10% dari jumlah sampel.

Penelitian ini memiliki kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Kriteria inklusi diantaranya yaitu penderita rinosinusitis kronis sesuai dengan kriteria berdasarkan EPOS 2012, penderita yang bersedia menjalani prosedur penelitian dan berusia diantara 18 tahun sampai 60 tahun. Kriteria eksklusi meliputi penderita yang memiliki polip nasi grade 3 bilateral, memiliki septum deviasi sedang dan berat menurut Jin RH³⁸, memiliki rinosinusitis unilateral, memiliki pemeriksaan kultur dan sensitivitas kuman pada sekret hidung didapatkan hasil kuman resisten terhadap amoksisilin klavulanat dan memiliki riwayat alergi terhadap amoksisilin klavulanat dan ambroksol.

III. HASIL PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan di bagian Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher (THT-KL) Fakultas Kedokteran Universitas Andalas (FK. UNAND)/ RSUP Dr. M. Djamil Padang sejak bulan Agustus 2014 sampai Mei 2015.

Subjek penelitian adalah penderita rinosinusitis kronis dengan kriteria sesuai

EPOS 2012, yang berobat ke bagian THT-KL RSUP Dr. M. Djamil Padang dan bersedia untuk dilakukan terapi cuci hidung dengan NaCl 0,9%. Sebanyak 28 orang subjek yang memenuhi kriteria penelitian dibagi menjadi dua kelompok. Kelompok pertama merupakan kelompok perlakuan, yaitu subjek yang mendapat terapi medikamentosa dengan tambahan cuci hidung dengan NaCl 0,9% sedangkan kelompok kedua yaitu kelompok kontrol, yaitu subjek yang mendapat pemberian terapi medikamentosa tanpa cuci hidung. Pemeriksaan sampel yaitu ekspresi gen dengan Real Time PCR dilakukan di Laboratorium Biomedik FK.UNAND.

Penelitian dilakukan terhadap 28 orang subjek teliti yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi terdiri dari 14 orang kelompok perlakuan dan 14 orang kelompok kontrol yang dibagi secara random pada awal penelitian. Berdasarkan tabel 4.1 terlihat pada kelompok perlakuan terdapat 14 orang (100%) subjek dengan jenis kelamin perempuan dan tidak terdapat jenis kelamin laki-laki pada kelompok tersebut, sedangkan pada kelompok kontrol terdapat perempuan sebanyak 10 orang (71,42%) dan 4 orang dengan jenis kelamin laki-laki (28,57%). Hampir semua responden berumur kurang dari 40 tahun yaitu sebanyak 10 orang (71,43%) pada kelompok perlakuan dan 13 orang (92,85%) pada kelompok kontrol. Subjek yang berusia lebih atau sama 40 tahun dijumpai sebanyak 4 orang (28,57%) pada kelompok perlakuan dan 1 orang (7,14%) orang pada kelompok kontrol.

Keluhan hidung tersumbat, hidung berair dan rasa tertelan dahak didapatkan pada seluruh subjek penelitian. Rasa berat di wajah ditemukan pada 27 subjek (96,42%), yang terdiri dari 13 subjek pada kelompok perlakuan dan 14 subjek pada kelompok kontrol. Sakit kepala didapatkan pada 22 subjek (78,57%), yang terdiri dari 10 kasus pada perlakuan dan 12 kasus pada kontrol. Gangguan penciuman ditemukan pada 18

subjek (64,28%), 10 subjek pada perlakuan dan 8 subjek pada kontrol. Keluhan lain diikuti oleh bersin-bersin, batuk, nafas berbau dan telinga terasa penuh.

Pada penelitian ini dari 28 responden didapatkan nilai rerata *log copy number* IL-1 β adalah $8,71 \pm 2,24$ sedangkan nilai rerata *log copy number* TNF- α adalah $7,87 \pm 3,24$. Berdasarkan perbandingan nilai rerata *log copy number* dengan gen sel basal (*house keeping gene/ GAPDH*) didapatkan ekspresi IL-1 β yang lebih tinggi 2,8 kali lipat dibanding ekspresi GAPDH ($8,71 \pm 2,24$ vs $3,06 \pm 1,98$). Analisis terhadap ekspresi TNF- α memperlihatkan fenomena yang sama, dimana *log copy number* TNF- α lebih tinggi 2,6 kali lipat dibandingkan dengan GAPDH ($7,87 \pm 3,24$ vs $3,06 \pm 1,98$).

Kedua kelompok kontrol dan perlakuan mendapat terapi medikamentosa yang sama, sehingga perbedaan hanya terdapat pada perlakuan tanpa atau disertai pemberian cuci hidung dengan NaCl 0,9%. Hasil penelitian memperlihatkan adanya perbaikan semua keluhan subjektif pada dua kelompok penelitian sesudah terapi, kecuali pada keluhan telinga terasa penuh pada kelompok perlakuan. Perbaikan yang besar ditemukan pada rasa berat di wajah, nafas berbau, batuk, hidung berair dan sakit kepala, karena hampir semua subjek yang memperlihatkan keluhan pada sebelum pengobatan menjadi tidak ada keluhan setelah pengobatan. Keluhan hidung tersumbat, rasa tertelan dahak dan gangguan penciuman memperlihatkan perbaikan yang cukup besar, berkisar antara 30 – 80%, walupun secara umum perbaikan pada kelompok kontrol lebih banyak.

Perbandingan nilai rerata *log copy number* IL-1 β antara sebelum dan sesudah pengobatan tidak mengalami penurunan pada kelompok perlakuan, berbeda halnya pada ekspresi IL-1 β pada kelompok kontrol yang mengalami penurunan yang bermakna. Pada kelompok perlakuan tidak terdapat

penurunan atau cenderung sama jika dilihat dari nilai rerata *log copy number* IL-1 β yang didapat sebelum dan sesudah pengobatan, yaitu $7,94 \pm 0,99$ dan $8,07 \pm 0,96$. Pada kelompok kontrol terdapat perbedaan yang bermakna pada nilai rerata *log copy number* IL-1 β sebelum dan sesudah pengobatan, yaitu $9,47 \pm 2,86$ dan $7,86 \pm 0,66$ ($p < 0,05$).

Untuk menggambarkan perubahan ekspresi yang lebih jelas dilakukan analisis rasio tingkat ekspresi menggunakan metoda Livax. Tingkat ekspresi masing-masing gen dikoreksi menggunakan GAPDH masing-masing sampel selanjutnya dibandingkan antara kelompok perlakuan dan kontrol. Pada penelitian ini ditemukan rasio ekspresi IL-1 β antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol pada awal pengobatan adalah $16,27 \pm 33,09$. Pada akhir pengobatan didapatkan rasio ekspresi IL-1 β adalah $10,31 \pm 20,47$. Secara umum dapat disimpulkan bahwa ekspresi IL-1 β mengalami penurunan setelah pemberian cuci hidung dengan NaCl 0,9%.

Perbandingan nilai rerata *log copy number* TNF- α antara sebelum dan sesudah pengobatan memperlihatkan pola yang hampir sama, dimana tingkat ekspresi tidak mengalami penurunan secara bermakna pada akhir tahapan penelitian. Pada kelompok perlakuan, didapatkan rata-rata *log copy number* TNF- α sebelum dan sesudah pengobatan sebesar $8,42 \pm 3,83$ dan $6,30 \pm 2,54$. Nilai-nilai tersebut secara statistik memperlihatkan perbedaan yang tidak bermakna ($p > 0,05$). Pada kelompok kontrol tidak terdapat penurunan atau cenderung sama jika dilihat dari nilai rerata *log copy number* TNF- α yang didapat sebelum dan sesudah pengobatan, yaitu $7,32 \pm 2,56$ dan $7,84 \pm 2,77$ ($p > 0,05$) (Tabel 4.5).

Pada analisis rasio tingkat ekspresi menggunakan metoda Livax, dapat disimpulkan bahwa ekspresi TNF- α memperlihatkan penurunan setelah

pemberian terapi cuci hidung dengan NaCl 0,9%.

IV. PEMBAHASAN

Penelitian ini adalah *experimental study* dengan teknik penelitian *pre* dan *post test design* untuk mengetahui pengaruh cuci hidung dengan NaCl 0,9% terhadap ekspresi gen IL-1 β dan TNF- α mukosa hidung penderita rinosinusitis kronis. Responden dibagi menjadi dua kelompok, yakni kelompok kontrol mendapat intervensi terapi medikamentosa tanpa disertai cuci hidung dengan NaCl 0,9% dan kelompok perlakuan dengan intervensi terapi medikamentosa disertai cuci hidung dengan NaCl 0,9%. Subjek diambil secara *simple random sampling*. Pada penelitian ini dilakukan penilaian ekspresi gen IL-1 β dan TNF- α mukosa hidung dengan menggunakan *real time* PCR (RT-PCR) dengan hasil berupa penilaian absolut (*copynumber*) dan penilaian relatif (*ratio*) pada penderita rinosinusitis kronis sebelum dan sesudah intervensi.

Berdasarkan data penelitian didapatkan responden terbanyak berjenis kelamin perempuan yakni 24 orang (85,71%). Hampir semua responden berumur kurang dari 40 tahun yaitu sebanyak 23 orang (82,14%) dan hanya 5 orang (17,85%) yang berusia lebih atau sama 40 tahun. Sama halnya dengan penelitian yang dilakukan Dudvarski dkk ditemukan penderita RSK sebanyak 41% pria, 59% wanita, namun dijumpai umur rata-rata penderita RSK adalah 44 tahun.

Menurut EPOS 2012, RSK lebih sering dijumpai pada wanita dibandingkan pria dengan rasio 6:4. Di Kanada dilaporkan penderita RSK berkisar antara umur 20-39 tahun atau 50-59 tahun. Setelah usia 60 tahun dijumpai prevalensi dari RSK mulai menurun hingga 50%.⁵

Patogenesis pasti mengenai predileksi jenis kelamin dan usia ini masih belum begitu jelas. Pada beberapa teori dikatakan bahwa hormon estrogen dan hormon pertumbuhan memiliki korelasi dengan keadaan mukosa hidung. Pada keadaan hormon yang tidak stabil, vaskularisasi dari mukosa hidung dapat terganggu, sehingga terjadi kerusakan sel, gangguan oksigenasi dan gangguan fungsi dari mukosa hidung. Selain efek hormon, zat-zat polutan yang ada lingkungan di sekitar kita dapat bersifat sebagai iritan yang merusak epitel pernafasan sehingga terjadi gangguan pada mukosiliar klirens, fungsi hidung dan sinus paranasal. Hal tersebut yang menjadi alasan pada usia produktif sering menderita RSK dibandingkan usia di atas 40 tahun.³⁴⁻³⁶

Berdasarkan penelitian ini, didapatkan pada 28 responden mengalami keluhan hidung berair, hidung tersumbat dan ingus rasa tertelan sebelum dilakukan intervensi. Keluhan lain yang mengikuti adalah keluhan sakit kepala, rasa berat di wajah, gangguan penghidu, batuk dan nafas berbau. Nafas berbau merupakan keluhan paling sedikit yang muncul pada penelitian ini.³⁴⁻³⁶

Berdasarkan beberapa penelitian yang dilakukan, gejala klinis hidung berair dikeluhkan pada 93% penderita RSK, sedangkan keluhan hidung tersumbat menempati tempat teratas yaitu sebesar 95%. Keluhan lain pada rinosinusitis kronis berupa keluhan rasa berat di wajah, gangguan penghidu, sakit kepala dan fatigue.³⁵⁻³⁷

Gejala klinis pada rinosinusitis kronis terjadi akibat penurunan rasio transport mukus yang signifikan dibandingkan pada orang sehat. Hal tersebut berhubungan dengan kerusakan pada silia epitel mukosa hidung yang menyebabkan terganggunya fungsi mukosiliar klirens. Kerusakan pada silia terjadi akibat kontak jangka panjang antara mukosa dengan kolonisasi mikroorganisme patogen pada mukosa dan penggunaan antibiotik jangka panjang.³⁵⁻³⁷

Terdapat perbaikan dalam keluhan subyektif setelah pemberian terapi pada masing-masing kelompok, namun pada pengamatan terhadap perbaikan gejala subyektif tanpa dan dengan cuci hidung, perbaikan gejala gangguan penciuman dan sakit kepala lebih banyak dijumpai pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok kontrol. Pada kelompok kontrol dijumpai perbaikan yang lebih banyak pada gejala hidung tersumbat, rasa tertelan dahak, hidung berair dan bersin-bersin dibandingkan pada kelompok perlakuan.

Rinosinusitis kronis merupakan penyakit multifaktorial dengan beberapa gejala klinis yang ditimbulkannya. Banyak penderita yang mendapat pengobatan medis untuk mengurangi gejala klinis tersebut. Penggunaan cuci hidung menjadi perhatian pada penelitian ini dalam memperbaiki gejala klinis dan kualitas hidup penderita rinosinusitis kronis.^{35,37}

Gejala klinis merupakan suatu keluhan yang bersifat subyektif sehingga diperlukan pemeriksaan objektif untuk menguatkan pemeriksaan subjektif yang didapat. Gejala hidung tersumbat dapat dilakukan dengan pemeriksaan secara objektif dengan menggunakan rinomanometri akustik. Pemeriksaan objektif lain yang digunakan untuk beberapa gejala klinis pada RSK antara lain; pemeriksaan waktu mukosiliari klirens dengan menggunakan sakarin, *ciliary beat frequency (CBF)* dengan menggunakan mikroskop elektron, *diary card* sebagai *follow up* gejala klinis perhari, *quality of life questionnaire*, dsb.³⁸

Beberapa jurnal berpendapat mengenai gejala klinis yang diobservasi setelah terapi medikamentosa, gejala rasa berat di wajah, hidung tersumbat dan rasa lelah cukup signifikan mengalami perbaikan setelah pemberian 1 bulan terapi medikamentosa pada penderita rinosinusitis, namun perbaikan gejala hidung berair dan gangguan penghidu mengalami perbaikan yang

signifikan setelah dilakukan terapi selama 3 bulan. Untuk gejala gangguan penghidu pada RSK akan bersifat irreversible apabila setelah terapi selama 18 bulan tidak mengalami perbaikan.^{22-26,35}

Rinosinusitis merupakan proses inflamasi pada mukosa hidung dan sinus paranasal. Cuci hidung dilakukan pada rongga hidung dengan tujuan memperbaiki gejala klinis pada rinosinusitis. Cuci hidung tidak hanya membersihkan sekret yang menumpuk dan memperbaiki mukosiliar klirens pada rongga hidung, akan tetapi juga berpotensi memperbaiki fungsi dari sinus dengan menekan proses inflamasi pada mukosa kompleks osteomeatal sehingga drainase udara di dalam sinus dan fungsi mukosiliar klirens mengalami perbaikan.⁶

Pada beberapa penelitian, penggunaan cuci hidung NaCl 0,9% memberikan perbaikan terhadap gejala klinis setelah pemberian 14 hari. Namun pada penelitian yang dilakukan mengenai cuci hidung, dijumpai perbaikan gejala hidung tersumbat, hidung berair dan rasa berat di wajah setelah pemberian cuci hidung selama 4 minggu. Pendapat lain juga menyatakan waktu 4-12 minggu merupakan waktu yang cukup untuk terapi cuci hidung dalam memperbaiki gejala hidung berair, hidung tersumbat, gangguan penciuman dan rasa berat di wajah pada rinosinusitis kronis.²⁴⁻²⁶

Cairan isotonik merupakan cairan dengan konsentrasi zat terlarut dan zat pelarut yang sama, sehingga cairan isotonik terhadap sel tidak memberikan efek transport aktif ke dalam sel. Mekanisme kerja cairan isotonik sebagai pembilas zat-zat iritan dan alergen yang berada di rongga hidung, sehingga dapat menekan mediator-mediator inflamasi yang ada. Cairan hipertonik merupakan suatu cairan dengan konsentrasi yang lebih tinggi dibanding cairan di dalam sel, sehingga proses transpor aktif dapat mempercepat stabilnya keadaan intra sel. Pada beberapa literatur cairan hipertonik lebih efektif dalam

menurunkan gejala klinis terutama keluhan hidung tersumbat, hidung berair, batuk dan sakit kepala dibandingkan penggunaan cairan isotonik.²³

Gangguan mukosiliar klirens terjadi akibat peningkatan jumlah bakteri dan perubahan pada viskoelastisitas mukus sehingga terjadi proses rehidrasi pada mukosa hidung yang menyebabkan terjadinya gangguan gerakan silia. Pencucian hidung berperan dalam memperbaiki fungsi mukosiliar klirens melalui pembilasan terhadap koloni-koloni kuman yang ada. Pada beberapa penelitian menyatakan peningkatan mukosiliar klirens tidak begitu signifikan terlihat pada penggunaan cuci hidung dengan cairan isotonik, tetapi sebaliknya terjadi peningkatan yang bermakna pada penggunaan cairan hipertonik. Cairan hipertonik menyebabkan terjadinya peningkatan pelepasan Ca^{+2} dari dalam sel yang merangsang peningkatan frekwensi gerakan silia akibat asupan dari adenosin tripospat pada akson silia.³⁵

Pada penelitian molekuler dengan menggunakan teknologi RT-PCR secara penilaian absolut dan relatif, dapat dilihat karakteristik profil sitokin yang ada pada RSK. Pada penelitian ini terlihat nilai rata-rata ekspresi IL-1 β dan TNF- β lebih tinggi dari nilai rata-rata gen sel basal (GAPDH). *Tumor Necrosis Factors* (TNF) dan Interleukin (IL) merupakan sitokin yang paling dominan dijumpai pada proses inflamasi rinosinusitis kronis. Kedua sitokin tersebut diproduksi oleh Th1 dan memiliki peranan penting dalam proses inflamasi RSK sehingga menimbulkan kumpulan gejala klinis yang bermakna bagi penderitanya.^{10,13,16}

Pada 28 sampel yang diperiksa terlihat kadar IL-1 β cenderung lebih tinggi dibanding ekspresi TNF- α . Kadar TNF- α pada proses inflamasi rinosinusitis kronis dapat ditekan oleh suatu zat tertentu, sehingga sitokin tersebut memiliki nilai lebih rendah dari

sitokin-sitokin inflamasi lainnya termasuk IL-1 β . Zat yang dapat menekan kerja dari TNF- α yaitu *Tumor necrosis factor-soluble receptor* (sTNFR) merupakan suatu zat pada permukaan sel yang bekerja sebagai penghambat ikatan TNF- α dengan reseptor inflamasi pada permukaan sel. Penghambatan ikatan tersebut menyebabkan TNF- α tidak berikatan dengan reseptor inflamasi sehingga tidak memperberat proses inflamasi yang terjadi.³⁶

Nilai ekspresi gen IL-1 β dan TNF- α mukosa hidung penderita rinosinusitis kronis pada penelitian ini membuktikan bahwa tidak terdapat penurunan mediator inflamasi yang signifikan pada pemberian cuci hidung dengan NaCl 0,9% sedangkan terdapat penurunan ekspresi gen IL-1 β mukosa hidung pada pemberian terapi medikamentosa saja. Pada penilaian absolut disimpulkan terdapat peningkatan ekspresi gen IL-1 β dan TNF- α mukosa hidung yang dibandingkan pada awal dan akhir pengobatan di kedua kelompok.

Penelitian mengenai hubungan antara perubahan sitokin inflamasi terhadap penggunaan cuci hidung belum banyak dilakukan. Pada penelitian yang dilakukan Slapak dkk³⁸ menyatakan pengurangan kadar interleukin-8 setelah dilakukan cuci hidung dengan cairan isotonik pada pasien dengan infeksi saluran nafas atas dan rinitis, dimana pada penelitian tersebut membuktikan sifat alkali yang ada pada cairan isotonik mampu memperbaiki mukosiliari klirens sehingga memberikan efek perbaikan gejala klinis pada penderita rinitis.³⁸ Berbeda halnya dengan penelitian yang dilakukan Boek dkk seperti yang dikutip Slapak³⁹, melaporkan penurunan aktivitas silia terjadi pada penggunaan larutan isotonik 0,9% dibandingkan larutan garam hipertonik. Mekanisme terjadinya hal tersebut masih belum diketahui pasti. Beberapa faktor yang mempengaruhi dapat berupa faktor cara pemakaian cuci hidung, pembersihan lendir masing-masing individu, alat yang

digunakan untuk cuci hidung atau komponen garam yang terkandung dapat memainkan peran penting, karena sejumlah produk tersedia dalam berbagai tonisitas, jenis cairan, berbagai jenis perangkat cuci hidung dan lainnya.³⁸

Cuci hidung bekerja melalui beberapa mekanisme, diantaranya; secara langsung cairan cuci hidung membersihkan atau menghilangkan sekret kental dan krusta yang berada pada rongga hidung, menghilangkan atau menurunkan mediator inflamasi seperti histamin, prostaglandin, leukotrin, sitokin, eosinofil dan meningkatkan fungsi mukosiliar klirens pada mukosa hidung dan sinus.²²⁻²⁴

V. KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan dari penelitian ini adalah tingkat ekspresi gen IL-1 β dan TNF- α cenderung lebih tinggi dibandingkan *housekeeping gene* (GAPDH) atau gen sel basal penderita rinosinusitis kronis, terdapat kecenderungan penurunan ekspresi gen IL-1 β setelah pemberian terapi medikamentosa namun tidak dijumpai perubahan pada ekspresi gen TNF- α , ketiga tidak terdapat penurunan ekspresi gen IL-1 β dan TNF- α setelah pemberian medikamentosa yang dikombinasikan dengan cuci hidung dan terdapat kecenderungan penurunan ekspresi gen IL-1 β dan TNF- α akibat pengaruh pemberian kombinasi medikamentosa dan cuci hidung

Saran dari penelitian adalah pada penatalaksanaan rinosinusitis kronis, pemberian terapi medikamentosa tanpa atau disertai cuci hidung dengan NaCl 0,9% pada penelitian ini belum terlihat perbedaan yang signifikan dari manfaat klinisnya sebaiknya dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai penggunaan cuci hidung dengan menggunakan cairan cuci hidung jenis lain, waktu pemberian yang lebih lama, teknik dan penggunaan alat cuci hidung jenis lain sehingga memberikan manfaat bagi

perbaikan gejala klinis RSK. Selain itu perlu penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih banyak serta pemahaman yang lebih dalam mengenai pemilihan cara pengambilan sampel, penyimpanan sampel dan transportasi sampel ke laboratorium agar mendapatkan hasil yang sesuai dengan standar interpretasi pemeriksaan pada RT-PCR. Hubungan antara gejala klinis, jumlah dan jenis kuman, jumlah sitokin inflamasi dan aktifitas gen musin pada mukosa hidung penderita rinosinusitis kronis setelah pemberian terapi rinosinusitis kronis juga dapat dijadikan objek untuk penelitian selanjutnya.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Guilemany JM, Alobid I, Mullol J. Controversies in the treatment chronic rhinosinusitis Expert Rev. Resp. Med. 2010; 4(4): 463-77
- [2] Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C. Chronic Rhinosinusitis with or without nasal polyps. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012: 55-107
- [3] Kumar RA, Viswanatha B, Krishna N, Jayanna N, Shetty DR. Efficacy of hypertonic saline and normal saline in the treatment of chronic sinusitis. International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery 2013; (2): 90-6
- [4] Hamilos DL. Chronic rhinosinusitis: epidemiology and medical. Allergy Clin Immunol 2011; (128): 693-707
- [5] Dousary DH, Lima WA, Baudoin T, Cobo R, Constantinidis J, Dhong HJ, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyposis. *Rhinology* 2012; 50 Supplement 23: 8-13
- [6] Hoffmans R, Schermer T, Weel C, Fokkens W. Management of rhinosinusitis in dutch general practice. Primary Care Respiratory Journal 2010; (19): 1-15
- [7] Arnold JL, Rosenfeld RM, Andes D, Bhattacharyya N, Cheung D, Eisenberg S, Ganiats TG, et al. Clinical practice guideline: adult sinusitis. Otolaryngology Head and Neck Surgery 2007; (137): 1-31
- [8] Uren B, Psaltis A, Wormald PJ. Nasal lavage with mupirocin for the treatment of surgically recalcitrant chronic rhinosinusitis. Laryngoscope 2008; (118): 1677-80
- [9] Subbagian Rinologi THT-KL. Rekapitulasi pasien poliklinik periode Oktober 2011 - September 2012. Padang. FK. UNAND. 2012
- [10] Tan BK, Schleimer RP, Kern RC. Perspectives on the etiology of chronic rhinosinusitis. Current

- Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery 2010; (18): 21-6
- [11] Busquets JM, Hwang PH. Nonpolypoid rhinosinusitis. In: Bailey BJ, Johnson JT, Newlands SD. Classification, diagnosis and treatment. Eds. Head & Neck Surgery-Otolaryngology. 4th ed. Vol 1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 406-16
- [12] P. Piromchai, S. Thanaviratananich, M. Laopaiboon. Systemic antibiotics for chronic rhinosinusitis without nasal polyps in adults (Review). *The Cochrane Library* 2011; Issue 5: 1-29
- [13] Chu YH, Lu DW, Wang HW. Ambient cold air decreased nasal mucosa blood flow measured by laser Doppler flowmeter. *Rhinology* 2010; (48): 160-2
- [14] GIGER, Roland. Current conservative treatments in chronic rhinosinusitis with or without nasal polyps. Review and analysis of reports on controlled clinical trials 2010; 17-53
- [15] Song KS, Lee WJ, Chung KC, Koo JS, Yang EJ, Choi JY, et al. Interleukin-1 β and tumor necrosis factor induce MUC5AC overexpression through a mechanism involving erk/p38 mitogen-activated protein kinases-msk1-creb activation in human airway epithelial cells. *The Journal of Biological Chemistry* 2003; (23): 243-50
- [16] Jackman AH, Kennedy DW. Pathophysiology of sinusitis. In: Brook I, eds. Sinusitis from microbiology to management. New York: Taylor & Francis; 2006. p.109-29
- [17] Eloy P, Poirrier AL, Dorlodot CD, Zele TV, Watelet JB, Bertrand B, et al. Actual concepts in rhinosinusitis: a review of clinical presentations, inflammatory pathways, cytokine profiles, remodeling, and management. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011; (11): 146-62
- [18] Fujisawa T, Velichko S, Thai P, Hung LY, Huang F, Wu R, et al. Regulation of airway MUC5AC expression by IL-1 α and IL-17A; the NF- κ B paradigm. *The Journal of Immunology* 2009; (183): 6236-43
- [19] Wang B, Lim DJ, Han J, Kim YS, Basbaum CB, Li JD, et al. Novel cytoplasmic proteins of nontypeable haemophilus influenzae up-regulate human MUC5AC mucin transcription via a positive p38 mitogen-activated protein kinase pathway and a negative phosphoinositide 3-kinase-akt pathway. *The Journal Of Biological Chemistry*. January 11 2002; 2(277): 949-57
- [20] Dong-Hyun Kim a, Sang Won Yeo. Up-regulation of MUC5AC and MUC5B mucin genes in chronic rhinosinusitis. *Arch Otolaryngology Head Neck Surg*. 2004; (130): 747
- [21] Harvey RJ, Debnath N, Srubiski A, Bleier B, Schlosser RJ. Fluid residuals and drug exposure in nasal irrigation. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 2009; (141): 757-61
- [22] Satdhabudha A, Poachanukoon O. Efficacy of buffered hypertonic saline nasal irrigation in children with symptomatic allergic rhinitis: A randomized double-blind study. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2012; (76): 583-8
- [23] Culig J, Leppee M, Vceva A, Djanic D. Efficiency of hypertonic and isotonic seawater solutions in chronic rhinosinusitis. *Med Glas Ljek komore Zenicko-doboj kantona* 2010; 7(1): 116-23
- [24] Wei JL, Sykes KJ, Johnson P, He J, Mayo MS. Safety and efficacy of once-daily nasal irrigation for the treatment of pediatric chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2011; (121): 1989-2000
- [25] Arnold JL. Nasal lavage in treatment of rhinosinusitis. *Journal of Asthma & Allergy Educators* 2011; (2): 189
- [26] Hernandez JG. Nasal saline irrigation for sinonasal disorders. *Philipp J Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 22 (1,2): 37-9
- [27] Lean JL. Nasal lavage in treatment of rhinosinusitis. *Journal of Asthma & Allergy Educators* 2011; (2): 189
- [28] Cervin A, Wallwork B, MackaySim A, Coman WB, Greiff L. Effects of long-term clarithromycin treatment on lavage-fluid markers of inflammation in chronic rhinosinusitis. *Clin Physiol Funct Imaging* 2009; (29): 136-42
- [29] Helms S, Miller AL. Natural treatment of chronic rhinosinusitis. *Altern Med Rev* 2006; 11(3): 196-207
- [30] Rohrer JW, Dion GR, Brenner PS, Abadie WM, McMains KC, Roy F, et al. Surfactant improves irrigant penetration into unoperated sinuses. *Am J Rhinol Allergy* 2012; (26): 197-200
- [31] Ehnhage A, Kolbeck KG, Juto JE, Grudemo G, Stjarnar P. Swine dust exposure is a model for rapid induction of non-allergic neutrophil inflammation in the nasal mucosa of healthy volunteers, and the symptoms as well as the microcirculation are modified by nasal lavage. *Rhinology* 2007; 45: 292-8
- [32] Rabago D, Barrett B, Marchand L, Maberry R, Mundt M. Qualitative aspects of nasal irrigation use by patients with chronic sinus disease in a multi-method study. *Annals of Family Medicine*. 2006; (4): 295-301
- [33] Hamilos DL. Chronic rhinosinusitis pattern of illness. In: Hamilos DL, Baroody FM, eds. Chronic rhinosinusitis pathogenesis and medical management. New York: Informa; 2007. p.1-12
- [34] Walsh WE, Kern RC. Sinonasal anatomy, function, and evaluation. In: Bailey BJ, Johnson JT, et al editors. *Otolaryngology Head and Neck*

- Surgery, 4th Ed Vol 1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p.331-40
- [35] Taccariello M, Parikh A, Darby Y, Scadding G. Nasal douching as a valuable adjunct in the management of chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 1999; 32: 29-32
- [36] Soler ZM, Mace J, Smith TL. Symptom-based presentation of chronic rhinosinusitis and symptom-specific outcomes after endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol* 2008; (22): 297–301
- [37] Dudvarski Z, Pendjer I, Djukic V, Janosevic L, Mikic A. The analysis of clinical characteristics of the chronic rhinosinusitis: complicated and uncomplicated form. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008; (265): 923–27
- [38] Jin RH, Lee YJ. New description method and classification system for septal deviation. *J Rhinol* 2007; 14(1): 27-31
- [39] Slapak I, Skoupa J, Strnad P, Hornik P. Efficacy of isotonic nasal wash (seawater) in the treatment and prevention of rhinitis in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 134(1): 67-74