

Terapi Maksimal Medikamentosa pada Rinosinusitis Kronis

Vitta Kusmawijaya, Yoan Levia Magdi

Bagian I.K.T.H.T.K.L. Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/
Departemen I.K.T.H.T.K.L. RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang

ABSTRACT

Chronic rhinosinusitis (CRS) is a group of symptoms and signs that can be caused by a variety of different etiologies. Continuous inflammation of the mucosa and thick mucus often causes symptoms of post nasal drip, nasal congestion, also decrease the sense of smell along with facial tenderness. The exact etiology of chronic rhinosinusitis is still unknown and is multifactorial, and there is no exact single molecular mechanism that explains injury from tissue changes. Maximum medical therapy (MMT) is a standard of care for chronic rhinosinusitis care before recommendations for surgery. The chosen therapy regimen varies for each individual where the duration of inflammation is related to the duration of use of maximal pharmacologic therapy. The main type of medical therapy used for chronic rhinosinusitis consists of antibiotics, corticosteroids, and nasal irrigation. MMT is useful in reducing the symptoms and complaints of patients, and helps to facilitate the success of operations performed, that will have an impact on quality of life and socioeconomic aspects.

Keyword : *Chronic rhinosinusitis, Maximum medical therapy, Multifactorial etiology*

ABSTRAK

Rinosinusitis kronis (RSK) merupakan kumpulan gejala dan tanda yang dapat timbul dari berbagai etiologi yang berbeda. Peradangan mukosa yang terus-menerus dan lendir yang kental sering menyebabkan gejala-gejala *post nasal drip*, hidung tersumbat, penurunan indra penciuman dan atau nyeri tekan wajah. Etiologi pasti RSK masih belum diketahui dan bersifat multifaktorial, dan tidak ada mekanisme molekul tunggal yang menjelaskan cedera dari perubahan jaringan. Terapi maksimal medikamentosa (MMT) adalah standar perawatan untuk perawatan RSK sebelum rekomendasi untuk operasi. Regimen terapi yang dipilih bervariasi dari individu ke individu dimana lama inflamasi berhubungan dengan lama penggunaan terapi maksimal medikamentosa. Jenis terapi utama medikamentosa yang digunakan untuk RSK terdiri dari antibiotik, kortikosteroid, dan irigasi hidung. MMT berguna dalam mengurangi gejala dan keluhan penderita, dan membantu memperlancar kesuksesan operasi yang dilakukan yang berdampak pada aspek kualitas hidup dan aspek sosioekonomi.

Kata kunci: Rinosinusitis kronis, Terapi maksimal medikamentosa, multifaktorial etiologi

PENDAHULUAN

Rinitis didefinisikan sebagai proses inflamasi yang mengenai mukosa hidung yang ditandai dengan gejala klinis rinorea anterior atau posterior, bersin, hidung tersumbat atau hidung tersumbat dan atau gatal-gatal pada hidung. Sinusitis adalah proses peradangan atau infeksi dari satu atau lebih pada membran mukosa sinus paranasal dan terjadi obstruksi dari mekanisme drainase normal. Rinitis dan sinusitis biasanya terjadi bersamaan pada sebagian besar individu dengan demikian, terminologi yang benar sekarang adalah rinosinusitis. Sebagian besar pedoman sekarang telah mengadopsi istilah rinosinusitis daripada sinusitis. Rinosinusitis terdiri dari rinosinusitis akut (RSA) dan rinosinusitis kronis (RSK), RSK secara luas dianggap sebagai peradangan hidung dan sinus paranasal yang berlangsung lebih dari 12 minggu. RSK merupakan kumpulan gejala dan tanda yang dapat timbul dari berbagai etiologi yang berbeda. RSK ditandai oleh serangkaian gejala dan tanda klinis yang konsisten. Peradangan mukosa yang terus-menerus dan lendir yang kental sering menyebabkan gejala-

gejala *post nasal drip*, hidung tersumbat, penurunan indra penciuman dan atau nyeri tekan wajah. Etiologi pasti RSK masih belum diketahui dan bersifat multifaktorial, dan tidak ada mekanisme molekuler tunggal yang menjelaskan cedera dari perubahan jaringan.^{1,2}

RSK mewakili suatu siklus infeksi dan peradangan. Kegagalan terapi dalam menangani kedua aspek ini dapat menyebabkan hasil yang tidak adekuat. Tujuan dari tatalaksana RSK adalah untuk mengembalikan integritas fungsional lapisan mukosa yang meradang dengan menghilangkan gejala-gejala pada pasien. Meskipun etiologi RSK bersifat multifaktorial, terapi medis awal RSK difokuskan pada peradangan mukosa dan drainase sekret mukopurulen yang dapat di tatalaksana dengan anti- infeksi, anti-inflamasi, dan irigasi hidung.^{2,3} Terapi maksimal medikamentosa (MMT) adalah standar perawatan untuk perawatan RSK sebelum rekomendasi untuk operasi. Regimen terapi yang dipilih bervariasi dari individu ke individu. Setelah diagnosis ditegakkan, dan kemungkinan faktor predisposisi, seperti defisiensi imun, telah dipertimbangkan dan disingkirkan, regimen terapi yang diberikan meliputi kombinasi cuci hidung, steroid intranasal, bersama dengan antibiotik makrolide jangka panjang idealnya diberikan selama 2 minggu sampai 3 bulan. Sampai saat ini, tidak ada rekomendasi absolut mengenai regimen MMT yang diberikan.² Konsensus mendukung penggunaan MMT sebelum mempertimbangkan pilihan bedah. Bahkan jika MMT akhirnya gagal untuk mengendalikan gejala, tetap akan mengoptimalkan pembedahan. Terapi perioperatif yang optimal termasuk perawatan sebelum operasi, intraoperatif, dan pasca operasi, harus diberikan untuk membantu memastikan hasil pembedahan yang baik. Terapi medikamentosa pra operasi dan pasca operasi dapat mencakup kortikosteroid oral dan atau topikal, antibiotik, antihistamin, mukolitik, antijamur, dekongestan dan cuci hidung. Secara umum dinyatakan bahwa sebelum terapi pembedahan dipertimbangkan untuk RSK, MMT harus diberikan.¹ Kegagalan dalam terapi medis ini sering direkomendasikan untuk bedah sinus endoskopi fungsional. Bedah sinus endoskopi fungsional (BSEF) telah menjadi pengobatan standar untuk pasien dengan RSK yang tidak respon terhadap MMT. Sedangkan tindakan/operasi yang dilakukan pada dasarnya bertujuan memperbaiki drainase sinus paranasal, membuang jaringan patologis dengan tetap mempertahankan mukosa yang baik (preservasi mukosa) dengan bantuan endoskopi.^{1,3}

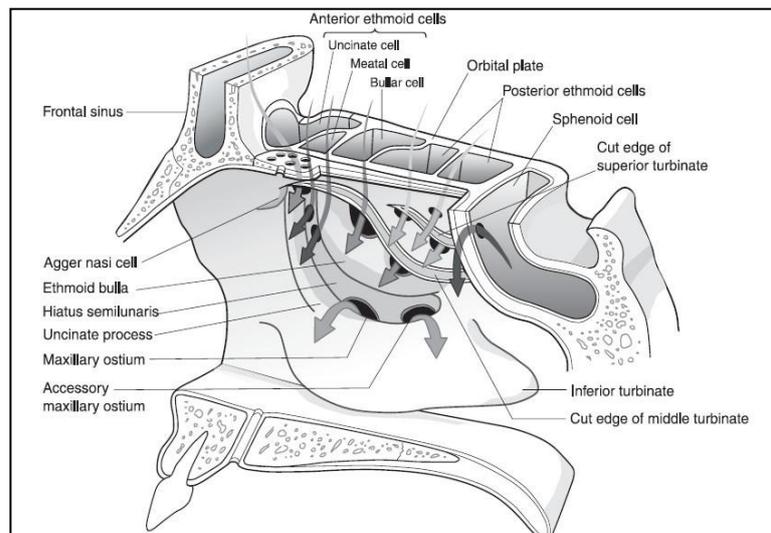
PEMBAHASAN

Rinosinusitis Kronik

1. Definisi

Johnson dan Ferguson (1998) menyatakan bahwa karena mukosa kavum nasi dan sinus paranasal saling berhubungan sebagai satu kesatuan maka inflamasi yang terjadi pada kavum nasi biasanya berhubungan dengan inflamasi dalam sinus paranasal. Secara histologi, mukosa kavum nasi dan mukosa sinus mempunyai sejumlah kesamaan yaitu *mucous blanket* sinus senantiasa berhubungan dengan kavum nasi dan pada studi dengan *CT-Scan* untuk *common cold* ditunjukkan bahwa mukosa kavum nasi dan sinus secara simultan mengalami proses inflamasi bersama-sama. Alasan lainnya karena sebagian besar penderita sinusitis juga menderita rinitis, jarang sinusitis tanpa disertai rinitis, gejala pilek, buntu hidung dan berkurangnya penciuman ditemukan baik pada sinusitis maupun rinitis. Fakta tersebut menunjukkan bahwa sinusitis merupakan kelanjutan dari rinitis, yang mendukung konsep “*one airway disease*” yaitu bahwa penyakit di salah satu bagian saluran napas akan

cenderung berkembang ke bagian yang lain. Sejumlah kelompok konsensus menyetujui pernyataan tersebut sehingga terminologi yang lebih diterima hingga kini adalah rinosinusitis daripada sinusitis.^{4,5}



Gambar 1. Hubungan antara sinus paranasal dan kavum nasi dan struktur yang terdapat pada kompleks ostiomeatal meatus medius.⁶

Sejak tahun 1984 sampai saat ini telah banyak dikemukakan definisi RSK tanpa polip nasi oleh para ahli, masing-masing dengan kriterianya, antara lain menurut Kennedy tahun 1993 (pada Konferensi Internasional Penyakit Sinus, Princeton New Jersey), sinusitis kronik adalah sinusitis persisten yang tidak dapat disembuhkan hanya dengan terapi medikamentosa, disertai adanya hiperplasia mukosa dan dibuktikan secara radiografik. Pada orang dewasa, keluhan dan gejala berlangsung persisten selama delapan minggu atau terdapat empat episode atau lebih sinusitis akut rekuren, masing-masing berlangsung minimal sepuluh hari, berkaitan dengan perubahan persisten pada *CT-scan* setelah terapi selama empat minggu tanpa ada pengaruh infeksi akut.³

Menurut *Task Force on Rinosinusitis* (TFR) 1996 disponsori oleh *American Academy of Otolaryngology / Head and Neck Surgery* (AAO- HNS), disebut RSK bila rinosinusitis berlangsung lebih dari dua belas minggu dan diagnosa dikonfirmasi dengan kompleks faktor klinis mayor dan minor dengan atau tanpa adanya hasil pada pemeriksaan fisik. Tabel 1 menunjukkan faktor klinis mayor dan minor yang berkaitan dengan diagnosis rinosinusitis kronik. Bila ada dua atau lebih faktor mayor atau satu faktor mayor disertai dua atau lebih faktor minor maka kemungkinan besar

rhinosinusitis kronik. Bila hanya satu faktor mayor atau hanya dua faktor minor maka rhinosinusitis perlu menjadi diferensial diagnosa.³

Tabel 1. Faktor-faktor yang berkaitan dengan diagnosis rhinosinusitis kronik, terdiri dari faktor mayor (utama) dan faktor minor (pelengkap).³

Tabel 1. Faktor-faktor yang berkaitan dengan diagnosis rhinosinusitis kronik, terdiri dari faktor mayor (utama) dan faktor minor (pelengkap).³

Major factors	Minor factors
Facial pain, pressure (alone does not constitute a suggestive history for rhinosinusitis in absence of another major symptom)	P
Facial congestion, fullness	U
Nasal obstruction/blockage	R
Nasal discharge/ purulence/ discolored nasal drainage	U
Hyposmia/anosmia	L
	E
	N
	C
	E
	L
	N
	A
	S
	A
	L

Definisi RSK terbaru dinyatakan dalam makalah EPOS tahun 2012 yaitu suatu inflamasi pada mukosa hidung dan sinus paranasal, berlangsung selama dua belas minggu atau lebih disertai dua atau lebih gejala dimana salah satunya adalah hidung buntu (*nasal blockage / obstruction / congestion*) atau *nasal discharge (anterior / posterior nasal drip)* dengan atau tanpa nyeri wajah / *pressure*, dengan atau tanpa penurunan / hilangnya daya penciuman dan di dukung oleh pemeriksaan endoskopik, dimana terdapat polip atau sekret mukopurulen yang berasal dari meatus medius dan atau udem mukosa primer pada meatus medius dan atau dapat juga disertai perubahan mukosa pada kompleks ostiomeatal dan atau sinus paranasal pada pemeriksaan CT scan.¹

Berdasarkan definisi yang terakhir, dapat dilihat bahwa rhinosinusitis dapat dibedakan lagi menjadi kelompok dengan polip nasi dan kelompok tanpa polip nasi. RSK merupakan kelompok primer sedangkan polip nasi merupakan subkategori dari rhinosinusitis kronik. Alasan rasional RSK, dibedakan antara dengan polip dan tanpa polip nasi berdasarkan pada beberapa studi yang menunjukkan adanya gambaran patologi jaringan sinus dan konka media yang berbeda pada kedua kelompok tersebut.^{1,6}

2. Anatomi Hidung dan Sinus Paranasal

Banyaknya variabilitas anatomi dan hubungan antar sinus, maka teknik bedah endoskopi memerlukan pengetahuan yang rinci mengenai anatomi untuk menghindari komplikasi potensial. Sehingga mengetahui anatomi daripada hidung dan rongga sinus dengan baik penting untuk mengetahui fungsinya dan melakukan operasi yang aman.⁷

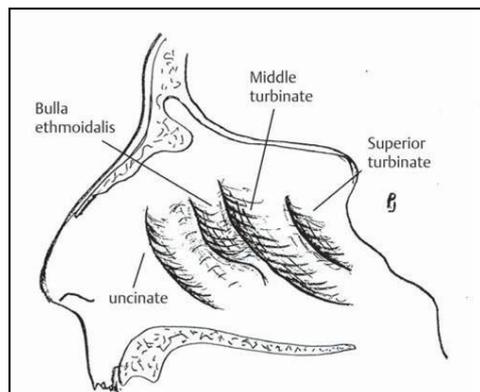
Hidung dibagi atas hidung bagian luar dan hidung bagian dalam. Hidung bagian luar dibentuk oleh kerangka tulang dan tulang rawan yang dilapisi oleh kulit, jaringan ikat, dan beberapa otot kecil yang berfungsi untuk melebarkan atau menyempitkan lubang hidung. Rongga hidung berbentuk terowongan dari depan ke belakang dipisahkan oleh septum nasi dibagian tengahnya menjadi kavum nasi kanan dan kiri. Tiap kavum nasi memiliki 4 dinding yaitu dinding medial, lateral, inferior dan superior. Pada dinding lateral terdapat 4 buah konkka. Yang terbesar dan letaknya paling bawah ialah konkka inferior, kemudian yang lebih kecil ialah konkamedia, lebih kecil lagi ialah konkka superior, sedangkan yang terkecil disebut konkka suprema yang biasanya rudimenter. Diantara konkka-konka dan dinding lateral hidung terdapat rongga sempit yang disebut meatus. Tergantung dari letak meatus, ada tiga meatus yaitu meatus inferior, medius dan superior. Meatus inferior terletak diantara konkka inferior dengan dasar hidung dan dinding lateral rongga hidung, dan pada meatus inferior terdapat ostium duktus nasolakrimalis. Meatus medius terletak di antara konkka media dan dinding lateral rongga hidung. Pada meatus medius terdapat muara sinus frontal, sinus maksila, dan sinus etmoid anterior. Pada meatus superior yang merupakan ruang di antara konkka superior dan konkka media terdapat muara sinus etmoid posterior dan sinus sfenoid.⁸

Dinding superior atau atap hidung sangat sempit dan dibentuk oleh lamina kribiformis, yang memisahkan rongga tengkorak dari rongga hidung. Lamina kribiformis merupakan tempat masuknya serabut-serabut saraf olfaktorius. Di bagian posterior atap rongga hidung dibentuk oleh os sfenoid. Celah pada dinding lateral hidung yang dibatasi oleh konkka media dan lamina papirasea disebut sebagai kompleks ostiomeatal (KOM). Struktur anatomi yang penting membentuk KOM adalah prosesus uncinatus, infundibulum etmoid, hiatus semilunaris, bula etmoid, agger nasi dan resesus frontal. KOM merupakan unit fungsional yang tempat ventilasi dan drainase dari sinus-sinus yang letaknya di anterior yaitu sinus maksila, etmoid anterior dan frontal. Jika terjadi obstruksi pada celah yang sempit ini maka akan terjadi perubahan patologis yang signifikan pada sinus-sinus yang terkait.⁸

Prosesus uncinatus paling baik dinilai dengan memaparkan secara sagital setelah memindahkan konkka media kearah superior. Bagian posterior bebas sedangkan batas anterior berbatasan dari hiatus semilunaris. Prosesus uncinatus membentuk dinding medial dari infundibulum etmoid. Menempel bagian anterior superior pada krista etmoid dari maksila, dibawahnya prosesus uncinatus bergabung dengan bagian posterior tulang lakrimal. Sedangkan bagian anterior inferior tidak memiliki perlekatan tulang. Pada bagian superior medial merupakan rantai dari resesus frontal yang sangat penting diperhatikan saat pembedahan resesus frontal. Bagian tengah sejajar dengan bula etmoid, ini yang menjadi alasan pembuangan prosesus uncinatus adalah salah satu tahap pertama pada pembedahan sinus endoskopi karena memberikan akses bedah dari bula etmoid dan struktur etmoid yang lebih dalam. Bagian inferior berbatasan dengan bagian medial dari sinus maksila. Ostium sinus maksila terletak medial dan superior terhadap bagian ini, dengan demikian bagian ini harus dibuang

untuk memperlebar ostium alami.^{7,8}

Infundibulum etmoid dinding anterior dibentuk oleh prosesus uncinatus, dinding medial dibentuk oleh prosesus frontalis os maksila dan lamina papiracea. Dibatasi secara medial oleh prosesus uncinatus yang terlindungi mukosa, secara lateral oleh lamina orbitalis, secara anterior dan superior oleh resesus frontal dari maksila dan tulang lakrimal secara superolateral. Infundibulum etmoid bergabung dengan meatus medius melewati hiatus semilunaris. Bula etmoid adalah salah satu sel udara etmoid yang paling konstan dan besar, terletak diantara meatus medius dan secara langsung berada dibagian posterior prosesus uncinatus dan anterior terhadap lamina basalis. Dinding anterior dari bula etmoid dapat mengalami perpanjangan sampai basis kranii dan membentuk batas posterior dari resesus frontal. Jika bula tidak mencapai basis kranii, sebuah resesus suprabular terbentuk diantara basis kranii dan permukaan superior dari bula. Hiatus semilunaris adalah celah berbentuk bulan sabit diantara batas bebas bagian posterior dari prosesus uncinatus dan dinding anterior dari bula etmoid. Hiatus semilunaris melewati celah dua dimensi yang berorientasi secara sagital atau jalur dimana meatus media bergabung dengan infundibulum etmoid.^{7,8}



Gambar 2. Anatomi hidung bagian lateral⁷

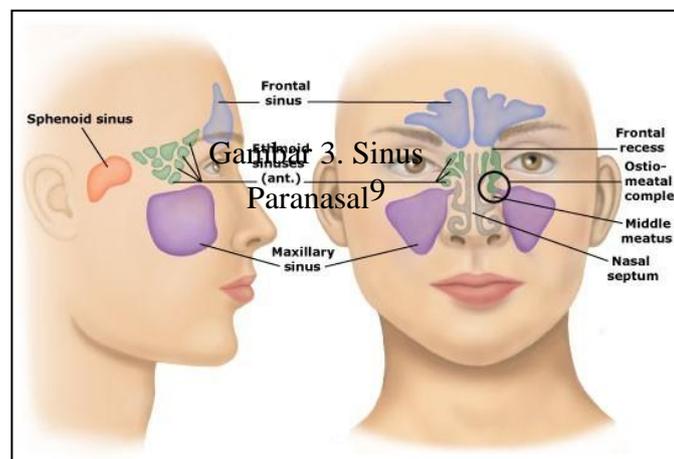
Resesus frontal merupakan bagian paling anterior dan superior dari sinus etmoid anterior yang berhubungan dengan sinus frontal. Resesus frontal adalah ruang diantara sinus frontalis dan hiatus semilunaris yang menuju ke aliran sinus. Bagian anterior dibatasi oleh sel agger nasi, superior oleh sinus frontalis, bagian medial oleh konka media, dan bagian lateral dengan lamina papiracea. Struktur yang anomali seperti sinus lateralis (bagian posterior ke resesus frontalis didasar tengkorak) dan bula frontalis (bagian posterior ke resesus didasar sinus frontalis) menyebabkan salah interpretasi seperti sinus frontalis saat operasi sinus.^{7,8}

Sel Agger nasi dijumpai di os lakrimal anterior dan superior persimpangan dari konka media dengan dinding lateral nasal. Sel ini tersembunyi di belakang anterior prosesus uncinatus dan mengalirkan ke dalam hiatus semilunaris. Ini merupakan sel yang pertama pneumatisasi pada bayi yang baru lahir dan terdapat satu sampai tiga sel. Dinding sel posterior membentuk dinding anterior dari resesus frontalis. Atap sel agger nasi adalah dasar dari sinus frontal, yang merupakan tanda penting untuk operasi sinus frontal.^{7,8}

Sinus paranasal merupakan salah satu organ tubuh manusia yang sulit

dideskripsikan karena bentuknya yang bervariasi untuk tiap individu. Ada empat pasang sinus paranasal, yaitu : sinus maksila, sinus frontal, sinus etmoid, dan sinus sfenoid kanan dan kiri. Sinus paranasal merupakan hasil pneumatisasi tulang-tulang kepala sehingga terbentuk rongga di dalam tulang. Semua sinus mempunyai muara ke dalam rongga hidung. Secara embriologis sinus paranasal berasal dari invaginasi rongga hidung dan perkembangan dimulai sejak fetus berusia 3-4 bulan kecuali sinus sfenoid dan sinus frontal.^{7,8}

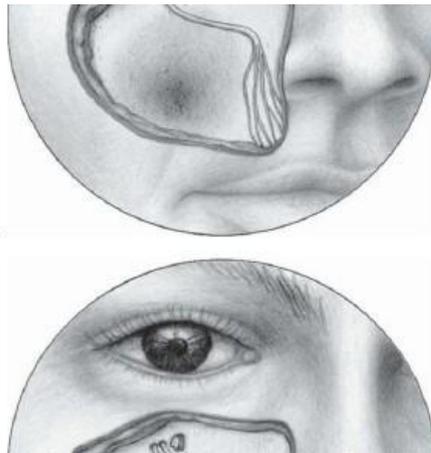
Sinus maksilaris orang dewasa adalah berbentuk piramida mempunyai volume kira-kira 15 ml (34x33x23 mm). Dasar dari piramida adalah dinding nasal dengan puncak yang menunjuk ke arah prosesus zigomatikum. Dinding anterior mempunyai foramen infraorbital berada pada bagian midsuperior dimana nervus infraorbital berjalan diatas atap sinus dan keluar melalui foramen itu. Saraf ini dapat *dehisense* (14%). Bagian yang tertipis dari dinding anterior adalah sedikit diatas fosa kanina. Atap dibentuk oleh dasar orbita dan ditranseksi oleh nervus infraorbita. Dinding posterior tidak bisa ditandai. Ostium maksilaris terletak dibagian superior dari dinding medial sinus. Intranasal biasanya terletak pertengahan posterior infundibulum etmoidalis, atau dibawah 1/3 bawah prosesus uncinatus. Tepi posterior dari ostium ini berlanjut dengan lamina papiracea, sekaligus ini menjadi tanda (*landmark*) untuk batas lateral dari diseksi pembedahan. Ukuran ostium ini rata-rata 2,4 mm tetapi bervariasi antara 1-17 mm. Ostium ini jauh lebih kecil dibanding defek pada tulang sebab mukosa mengisi area ini dan menggambarkan tingkat dari pembukaan itu. 88% dari ostium bersembunyi dibelakang prosesus uncinatus oleh karena itu tidak terlihat secara endoskopi.^{7,8}



Sel etmoid bervariasi dan sering ditemukan diatas orbita, sfenoid lateral, ke atap maksila, dan sebelah anterior diatas sinus frontal. Sel ini disebut sel supraorbital dan ditemukan 15% dari pasien. Penyebaran sel etmoid ke dasar sinus frontal disebut frontal bula. Penyebaran ke konka media disebut konka bullosa. Sel yang berada pada dasar sinus maksila (infraorbita) disebut sel Haller dan dijumpai pada 10% populasi. Sel-sel ini dapat menyumbat ostium maksila dan membatasi infundibulum mengakibatkan gangguan pada fungsi sinus. Sel yang meluas ke anterior lateral sinus sfenoid disebut sel Onodi. Sel Onodi adalah sel-sel etmoid yang terletak anterolateral menuju sinus sfenoidalis. Struktur penting seperti arteri karotis dan nervus optikus bisa

melalui sel ini. Struktur ini sering *dehisense*. Perlu tindakan yang hati-hati di area ini dan pemeriksaan radiografi yang baik untuk menghindari hasil yang tidak diinginkan. Variasi dari sel ini penting pada saat preoperatif untuk memperjelas anatomi pasien secara individu.^{7,8,9}

Persarafan dilakukan oleh nervus V_1 dan V_2 . Nervus V_1 mensarafi bagian superior sedangkan V_2 mensarafi bagian inferior. Persarafan parasimpatis melalui nervus Vidian, sedangkan saraf simpatis melalui ganglion simpatis servikal dan berjalan bersama pembuluh darah menuju mukosa sinus. Struktur yang memisahkan antara sel



etmoid anterior dengan sel etmoid posterior disebut sebagai lamella basalis.^{7,8,9}

Gambar 4. Persarafan di rongga sinus maksilaris⁹

Sinus frontalis dibentuk dari perkembangan keatas oleh sel-sel etmoid anterior. Volume sinus ini sekitar 6-7 ml (28 x 24 x 20 mm). Anatomi sinus ini sangat bervariasi namun secara umum ada dua sinus. Sinus sfenoidalis adalah struktur yang unik yang tidak dibentuk dari kantong rongga hidung. Sinus ini dibentuk didalam kapsul rongga hidung dari hidung janin. Tidak berkembang hingga usia 3 tahun. Usia 7 tahun pneumatisasi mencapai sella turcica. Usia 18 tahun sinus sudah mencapai ukuran penuh. Volume sinus sfenoidalis 7,5 ml (23 x 20 x 17 mm). Secara umum terletak posterosuperior dari rongga hidung. Ostium sinus ini bermuara ke resesus sfenoetmoidalis, ukurannya 0,5-4 mm dan letaknya sekitar 10 mm dari dasar sinus.^{7,8,9}

Kekerapan

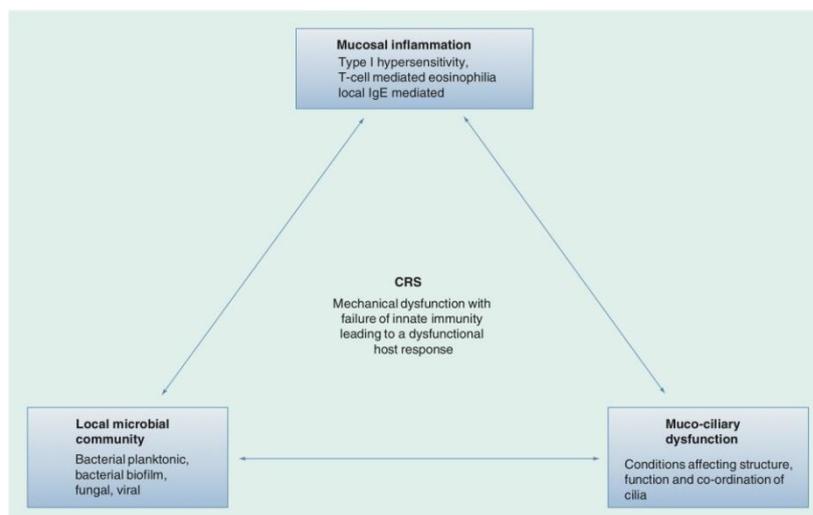
Di Amerika Serikat pada 2009 prevalensi RSK tercatat 13% dari populasi. Sedangkan di Eropa prevalensi RSK tercatat 10,9% dari populasi. Data dari Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung dan Tenggorok Bedah Kepala dan Leher (THT-KL) RS Cipto Mangunkusumo menunjukkan angka kejadian RSK yang tinggi, yaitu 300 penderita (69%) dari 435 penderita rawat jalan poli rinologi yang datang selama periode Januari–Agustus 2005. Data di bagian Rinologi-Alergi THT-KL Rumah Sakit Hasan Sadikin pada tahun 2011 tercatat 46% kasus RSK. Di poliklinik THT-KL RSUD Dr. Moewardi Surakarta tercatat sepanjang tahun 2014 angka kejadian

RSK sebanyak 204 kasus (13,01%) dari 1567 pasien rawat jalan rawat jalan. Di poliklinik RSUP Dr. Moh Hoesin Palembang tercatat sepanjang tahun 2018 angka kejadian RSK sebanyak 346 penderita (45,8%) dari 755 penderita rawat jalan poli rinologi. Dampak yang diakibatkan RSK meliputi berbagai aspek, antara lain aspek kualitas hidup (*Quality of Life / QOL*) dan aspek sosioekonomi.^{1,10}

Klasifikasi

Rinosinusitis kronik terdiri dari rhinosinutis kronik tanpa polip dan rinosinusitis kronik dengan polip nasi. Rinosinusitis kronik tanpa polip didefinisikan sebagai RSK tidak terlihat polip pada meatus media. RSK dengan polip didefinisikan sebagai RSK bilateral dan pemeriksaan endoskopi tampak polip bilateral pada meatus media. Definisi ini menerima bahwa ada spektrum penyakit pada RSK yang mencakup perubahan polipoid pada sinus dan atau meatus media tetapi mengecualikan dengan penyakit polipoid yang muncul di rongga hidung untuk menghindari tumpang tindih.^{1,2,3}

Etiologi



Gambar 5. Etiologi RSK interaksi antara infeksi, inflamasi dan disfungsi mukosiliar¹¹

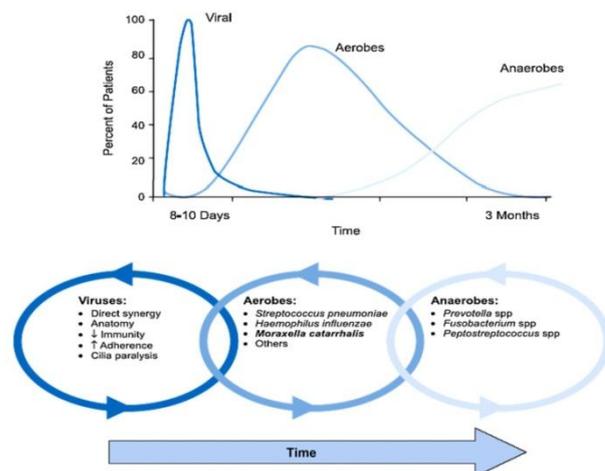
Penyebab terjadinya RSK dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya Infeksi (bakteri, virus, dan jamur), inflamasi mukosa dan mukosiliar inflamasi. Jamur mengandung protease intrinsik yang dapat menginduksi sitokin via aktivasi reseptor PAR pada berbagai jenis sel, mungkin melalui respon *T Helper* (Th) tipe 2. Ekstrak jamur dapat menghambat sinyal JAK-STAT1 pada epitel, efek yang dapat menghambat Th1 dan meningkatkan respons Th2. Jamur juga kemungkinan memainkan peran kunci dalam sinusitis jamur alergi klasik. Terakhir, dinding sel jamur mengandung *chitin*, yang telah terbukti menginduksi respons Th2 pada beberapa model manusia dan hewan, namun peran rinosinusitis kronis yang masih belum jelas. Saat ini, sebagian besar peneliti menduga bahwa jamur kemungkinan berperan penting

dalam etiologi rinosinusitis.¹¹

Berdasarkan teknik kultur, telah lama menemukan peranan penting dari bakteri *Staphylococcus aureus* pada rinosinusitis kronis. Selain kolonisasi permukaan, *Staphylococcus* juga mampu berada di dalam sel epitel dan makrofag pasien rinosinusitis. Pada rinosinusitis akut bakteri yang ditemukan adalah patogen pernapasan umum (*S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, dan *S. pyogenes*) dan yang dianggap sebagai bagian dari flora normal hidung (*S. aureus*). Sejumlah penelitian meneliti patogen bakteri yang terkait dengan rinosinusitis kronis. Studi telah menggambarkan perbedaan yang signifikan pada mikroba patogen yang ada pada rinosinusitis kronis dibandingkan dengan rinosinusitis akut. *S. aureus*, *S. epidermidis*, dan bakteri gram negatif anaerob mendominasi RSK. Meskipun anaerob umumnya diisolasi dari hanya 10% pasien dengan rinosinusitis akut, mereka dapat diisolasi dari hingga 67% pasien dengan infeksi kronis. Spesies yang dominan meliputi basil gram negatif anaerob (mis., *Bacteroides*, *Prevotella*, dan *Porphyromonas* spp.) Coccobacilli gram negatif (*Peptostreptococcus* spp.), dan *Fusobacterium* spp.¹¹

Dalam keadaan normal, bakteri termasuk *Staphylococcus* menerima respons pertahanan inang inflamasi Th. Salah satu kesulitan untuk mendukung hipotesis bakteri sebagai etiologi terjadinya rinosinusitis kronis adalah kesulitan dalam menjelaskan respons Th2 yang terlihat pada jaringan pasien yang refrakter. Namun demikian, tiga hipotesis berbasis

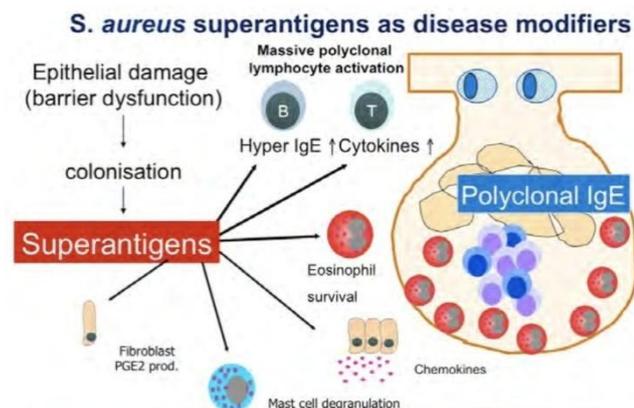
bakteri telah diusulkan sebagai berikut: (1) hipotesis superantigen, (2) hipotesis biofilm, dan (3) hipotesis mikrobiom.



Gambar 6. Bakteri pada Rinosinusitis¹¹

Hipotesis Superantigen menunjukkan eksotoksin superantigen yang dihasilkan oleh bakteri *Staphylococcus* memperkuat respon lokal melalui serangkaian mekanisme, sehingga mendorong terbentuknya polip. Teori ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh RSK dengan polip dengan mendapatkan tingginya persentase *S. Aureus* pada pasien polip. Superantigen staphylococcal juga telah terdeteksi pada control dengan polip, namun tidak berada pada jaringan kontrol atau RSK tanpa polip. Toksin ini bertindak dengan memicu respons imunologis yang besar dan tidak terkontrol yang mengaktifkan sebanyak 30% populasi sel T pada individu yang terkena, dibandingkan

dengan 0,001% yang diaktifkan pada respons kekebalan spesifik antigen normal. Toksin mengikat reseptor sel T di luar alur pengikat antigen, begitu juga kompleks histokompatibilitas *human leukocyte antigen* (HLA) kelas II dari sel penyajian antigen. Dengan mekanisme ini, superantigen melewati langkah normal pengenalan antigen dan mempromosikan proliferasi limfosit T poliklonal dan pelepasan sitokin besar, yang dalam kasus polip hidung khas, memiliki komponen Th2 yang kuat. Banyak jenis sel lainnya yang terpengaruh, termasuk sel B, menghasilkan respon IgE poliklonal lokal pada polip hidung. Akibatnya, tidak jelas apakah superantigen (SAG) bersifat kausatif, tapi mungkin hanya menonjolkan respons inflamasi yang sudah ada di jaringan. Pada polip eosinofilik, efek SAG akan meningkatkan intensitas respons Th2 yang telah terbentuk, menciptakan fenotipe yang lebih berat secara klinis. Sebagai konsekuensinya, *Staphylococcus* superantigen umumnya dipandang sebagai modifikator penyakit untuk pengembangan polip hidung, bukan agen etiologi.^{1,11}



Gambar 7. Superantigen pada RSK¹

Hipotesis *biofilm* digambarkan bakteri *biofilm* telah dikaitkan sebagai fitur penting dari bakteri sinonasal endogen di RSK tanpa polip dan RSK dengan polip dengan tingkat deteksi 42-75% pada pasien yang menjalani operasi sinus. *Biofilm* sangat terorganisir, berupa struktur kompleks terdiri dari komunitas bakteri yang terbungkus dalam matriks ekstraselular. Matriks eksternal ini, yang tersusun dari polisakarida, asam nukleat, dan protein, menyediakan mekanisme bagi bakteri untuk mengurangi tingkat metabolisme mereka dalam kondisi yang kurang optimal untuk pertumbuhan, melindungi mereka dari pertahanan host dan antibiotik konvensional.^{1,8}

Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa di rongga sinonasal, bakteri *biofilm* berkontribusi pada penurunan kerentanan terhadap antibiotik 10 sampai 1000 kali lipat dibandingkan dengan bakteri dari spesies yang sama. Bakteri dalam *biofilm* ini, mempertahankan kemampuan untuk melepaskan bakteri plankton dan kemungkinan eksotoksin, yang bertanggung jawab untuk merangsang respons inflamasi pada rinosinusitis kronis. Beberapa spesies bakteri, termasuk *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, dan

Moraxella catarrhalis, diketahui menghasilkan biofilm, namun biofilm *S. aureus* paling sering dikaitkan dengan RSK yang refrakter. Tidak seperti bakteri lain, *S. aureus* memiliki kemampuan teoritis melalui pelepasan SAG atau cara-cara lain untuk meningkatkan respons imun adaptif Th2 yang kuat yang terlihat pada kebanyakan kasus RSK berat.^{1,8,10}

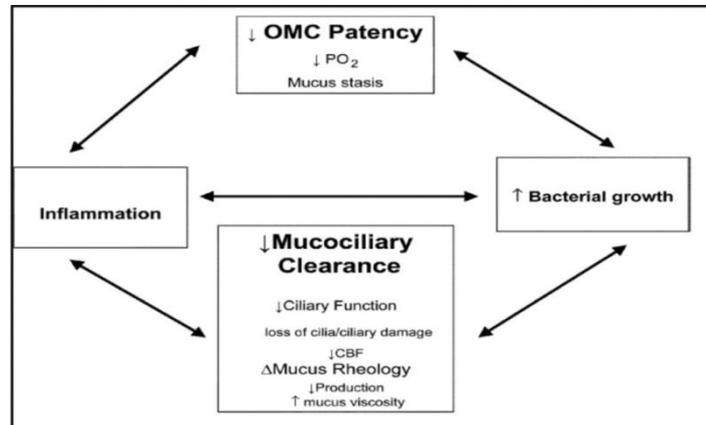
Pada Hipotesis *microbiome* sinonasal belum dipelajari secara ekstensif dengan menggunakan teknik kultur-molekular yang lebih sensitif. Sistem organ yang telah dipelajari dengan lebih baik adalah saluran gastrointestinal dan kulit. Bukti menunjukkan bahwa perubahan eksternal pada mikrobiom dapat memediasi peradangan kronis melalui proliferasi sekunder flora patogen yang biasanya dapat ditekan oleh komensal. Mikroorganisme komensal ini bekerja sebagian dengan mensekresikan protein antimikroba dan menghasilkan produk samping lipida yang membantu mempertahankan homeostasis dengan menekan pertumbuhan patogen. Ini telah ditafsirkan bahwa restorasi mikrobioma melalui probiotik dapat mengatasi peradangan. Sebuah studi pendahuluan di RSK telah menyarankan bahwa antibiotik atau perubahan viral yang disebabkan oleh mikrobioma sinonasal juga akan memungkinkan munculnya organisme patogen yang memediasi RSK.

Fungsi silia mempunyai peran penting pada proses pembersihan sinus dan mencegah terjadinya inflamasi kronis. Mukosa cavum nasi dan sinus paranasal memproduksi sekitar satu liter mukus per hari, yang dibersihkan oleh transport mukosiliar. Obstruksi ostium sinus KOM akan mengakibatkan akumulasi dan stagnasi cairan, membentuk lingkungan yang lembab dan suasana hipoksia yang ideal bagi pertumbuhan kuman patogen. Diskinesia silia sekunder ditemukan pada pasien dengan RSK, kemungkinan bersifat reversibel, meski membutuhkan waktu untuk proses tersebut. Pada pasien dengan diskinesia silia primer, misalnya pada sindrom Kartagener dan *cystic fibrosis*, RSK merupakan hal yang sering ditemukan. Polip nasi ditemukan pada 40% pada pasien dengan *cystic fibrosis*. Selain itu, obstruksi KOM juga dapat disebabkan oleh berbagai kelainan anatomis seperti deviasi septum, konkua bulosa, sel Haier (ethmoidal infraorbital), prosesus uncinatus horizontal, skar akibat bekas operasi dan anomali kraniofasial.^{1,8}

Patofisiologi

Terjadinya stasis dari sekresi mukus cavum nasi dipicu oleh adanya obstruksi mekanis pada kompleks ostiomeatal (KOM) yang berhubungan dengan kelainan anatomi dan edema pada mukosa cavum nasi yang disebabkan oleh berbagai etiologi (misalnya rinitis virus akut atau alergi). Kesehatan sinus setiap orang bergantung pada sekresi mukus yang normal baik dari segi viskositas, volume dan komposisi; transport mukosiliar yang normal untuk mencegah stasis mukus dan kemungkinan infeksi; serta patensi kompleks ostiomeatal untuk mempertahankan drainase dan aerasi. Kompleks ostiomeatal (KOM) merupakan tempat drainase bagi kelompok sinus anterior (frontalis, ethmoid anterior dan maksilaris) dan berperan penting bagi transport mukus dan debris serta mempertahankan tekanan oksigen yang cukup untuk mencegah pertumbuhan bakteri. Obstruksi ostium sinus pada KOM merupakan faktor predisposisi yang sangat berperan bagi terjadinya rinosinusitis kronik. Namun demikian, kedua faktor yang lainnya juga sangat berperan bagi terjadinya rinosinusitis kronik. Interupsi pada satu atau lebih faktor diatas akan mempengaruhi faktor lainnya dan kemudian memicu terjadinya kaskade

yang berkembang menjadi RSK dengan perubahan patologis pada mukosa sinus dan juga mukosa nasal.¹²



Gambar 8. Siklus Patologi Rinosinusitis Kronis¹²

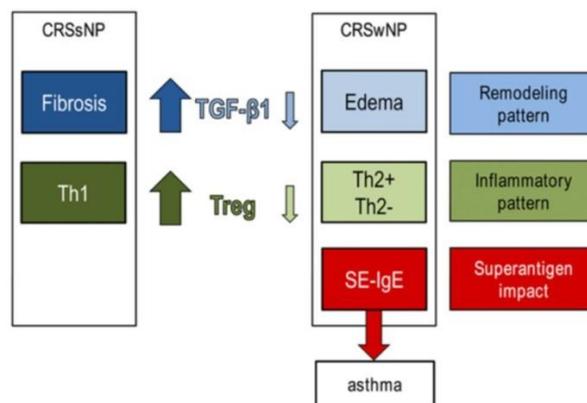
Stagnasi mukosa pada sinus membentuk media yang kaya untuk pertumbuhan berbagai patogen. Tahap awal sinusitis sering merupakan infeksi virus yang umumnya berlangsung hingga 10 hari dan sembuh dalam 99% kasus. Namun, sejumlah kecil pasien dapat berkembang menjadi infeksi bakteri akut sekunder yang umumnya disebabkan oleh bakteri aerobik (yaitu *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*). Awalnya, sinusitis akut yang dihasilkan hanya melibatkan satu jenis bakteri aerobik. Dengan adanya infeksi yang persistensi, flora campuran dari organisme dan kadang kala jamur berkontribusi terhadap patogenesis rinosinusitis kronis. Sebagian besar kasus sinusitis kronis disebabkan oleh sinusitis akut yang tidak diobati atau tidak merespons pengobatan. Pemikiran saat ini mendukung konsep bahwa rinosinusitis kronis (RSK) sebagian besar merupakan penyakit radang multifaktor.^{13,14}

Faktor pengganggu yang dapat menyebabkan peradangan adalah sebagai berikut: infeksi yang persisten, alergi dan penyakit imunologis, faktor-faktor intrinsik saluran nafas atas, pengobatan infeksi jamur yang menginduksi peradangan eosinofilik dan kelainan metabolik seperti peka sensitif terhadap aspirin. Semua faktor ini dapat berperan dalam terganggunya sistem transportasi mukosiliar intrinsik. Hal ini karena adanya perubahan pada patensi ostia sinus, fungsi siliaris, atau kualitas sekresi menyebabkan stagnasi sekresi, penurunan kadar pH, dan menurunkan kadar oksigen di dalam sinus. Perubahan ini menciptakan lingkungan yang menguntungkan bagi pertumbuhan bakteri yang selanjutnya berkontribusi terhadap peningkatan peradangan mukosa.¹³

Pola imunologis pada kedua penyakit (RSK dengan polip dan RSK tanpa polip) diketahui berbeda. RSK dibagi menjadi RSK tanpa polip (gangguan Th1), dan RSK dengan polip (gangguan pada Th2). Peradangan pada RSK tanpa polip jarang diselidiki dan penelitian terbatas menunjukkan bahwa RSK tanpa polip ditandai oleh peradangan tipe 1. RSK tanpa polip menunjukkan tidak ada defisit dalam jumlah sel T reg dan kapasitas migrasi dan menampilkan reaksi mukosa inflamasi yang jauh lebih parah. Dominasi Th1 dengan peradangan neutrofilik yang lebih signifikan terlihat, dengan

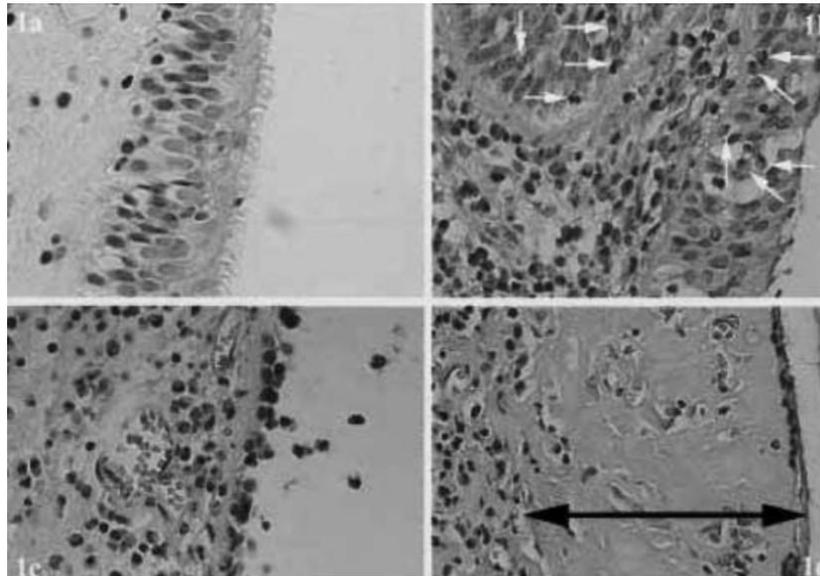
profil sitokin Th1 terkait dari IFN- γ , TNF- α , IL-1, IL-3, IL-6, IL-6, dan IL-8.¹³

Peradangan pada RSK dengan polip menunjukkan peradangan tipe 2 dan eosinofilia pada nasal polip (NP). Peradangan pada polip hidung eosinofilik terutama dikendalikan oleh sitokin tipe 2, IL-5 dan IL-13, yang dapat diproduksi dari beberapa sel imun termasuk sel Th2, sel mast dan kelompok 2 sel limfoid bawaan (ILC2s) yang semuanya meningkat pada NP eosinofilik. IL-5 sangat menginduksi eosinofilia. IL-13 mengaktifkan makrofag, sel B dan sel epitel untuk menginduksi rekrutmen eosinofil dan sel Th2, reaksi yang dimediasi IgE dan remodeling. Sitokin turunan epitel, TSLP, IL-33 dan IL-1 dapat secara langsung dan tidak langsung mengontrol produksi sitokin tipe 2 dari sel-sel ini dalam NP eosinofilik.¹³



Gambar 9. Pola Fenotip RSK berdasarkan parameter inflamasi dan *remodeling*¹³

Remodeling jaringan adalah perubahan komposisi dan struktur jaringan normal karena pengaruh stress, seperti inflamasi kronis. *Remodeling* saluran nafas merupakan proses dinamis antara akumulasi dan degradasi matriks ekstraseluler. Proses tersebut menghasilkan suatu rekonstruksi terhadap kerusakan jaringan yang penting dalam proses penyembuhan luka. Inflamasi kronis pada mukosa saluran nafas menyebabkan *remodeling* mukosa dengan gambaran proliferasi epitel, hiperplasia sel goblet, ketidakseimbangan antara penumpukan dengan degradasi kolagen sehingga menghasilkan penebalan lapisan membran basalis, infiltrasi sel-sel inflamasi, dan pembentukan pembuluh darah baru. Durasi gejala RSK berhubungan dengan tingkat ketebalan membran basalis. Hal itu dibuktikan oleh Rehl *et al.* yang menyatakan bahwa membran basalis yang tebal ditemukan pada penderita RSK dengan durasi gejala yang lebih lama dibandingkan dengan membran basalis yang lebih tipis. Kerusakan epitel terjadi pada RSK dengan berbagai derajat, mulai dari Kerusakan epitel dan penebalan membran basalis dalam berbagai derajat yaitu epitel normal dan tidak ada penebalan membran basalis (derajat 0), silia menghilang (derajat 1), lapisan atas epitel mengalami erosi, lapisan dasar masih intak (derajat 2) dan erosi komplrit epitel (derajat 3). Penebalan epitel pada RSK dibagi menjadi tidak ada penebalan membran basalis (derajat 0), penebalan membran basalis $<20 \mu\text{m}$ (derajat 1), penebalan masif membran basalis $>20 \mu\text{m}$ (derajat 2).¹³



Gambar 10. Perubahan epitel pada RSK^{13,14}

Pada RSK dengan polip nasi, terbentuk odem pada matriks ekstraseluler, sedangkan pada RSK tanpa polip nasi terjadi proses fibrosis. *Transforming growth factor-β* ditemukan dalam jumlah tinggi pada RSK tanpa polip, dan dalam kadar rendah pada RSK dengan polip. Rendahnya kadar TGF-β pada RSK dengan polip nasi menggambarkan rendahnya proses perbaikan jaringan dan pembentukan kolagen, sehingga terjadi akumulasi albumin dan odema jaringan. Tingginya TGF-β pada RSK tanpa polip nasi mengakibatkan penebalan membran basalis, akumulasi kolagen yang berlebihan dan fibrosis. Sedangkan pada RSK dengan polio eosinofil berperan dalam *remodeling* melalui rilis mediator, termasuk *eosinophilic cationic protein*, *major basic protein*, dan leukotrien C4. Mediator-mediator tersebut menyebabkan penumpukan matriks ekstraseluler, kerusakan lapisan epitel, dan penebalan membran basalis. Eosinofil juga memproduksi sitokin profibrotik yaitu IL-11 dan IL-17A. Ekspresi IL-11 mengakibatkan penumpukan kolagen tipe I, sedangkan IL-17A menyebabkan kerusakan epitel dan penebalan membran basalis. Infiltrasi eosinofil terjadi lebih tinggi pada penderita RSK yang mempunyai asma atau intoleransi terhadap aspirin.¹⁴

Tatalaksana

Prinsip penatalaksanaan RSK pada orang dewasa dibedakan menjadi dua yaitu penatalaksanaan medikamentosa dan pembedahan. Pada RSK dengan polip nasi, terapi pembedahan mungkin menjadi pilihan yang lebih baik dibanding terapi medikamentosa. Adanya latar belakang seperti alergi, infeksi dan kelainan anatomi rongga hidung memerlukan terapi yang berlainan juga. Pengobatan tergantung pada etiologi dari gejala rinosinusitis. Tujuan terapi rinosinusitis adalah untuk mempercepat penyembuhan, mencegah komplikasi dan mencegah perubahan menjadi kronik. Prinsip pengobatan adalah membuka sumbatan KOM sehingga drenase dan ventilasi sinus- sinus pulih alami.^{1,4}

Terapi medikamentosa memegang peranan dalam penanganan RSK yakni berguna

dalam mengurangi gejala dan keluhan penderita, membantu dalam diagnosis RSK (apabila terapi medikamentosa gagal maka cenderung digolongkan menjadi rinosinusitis kronik) dan membantu memperlancar kesuksesan operasi yang dilakukan. Pada dasarnya yang ingin dicapai melalui terapi medikamentosa adalah mengurangi edeme, serta mengurangi perdarahan durante operasi dan kemungkinan terjadinya komplikasi operasi BSEF akibat tidak adekuatnya visualisasi akibat perdarahan atau hilangnya penanda anatomi.^{1,4,15}

Pada dasarnya pemberian medikamentosa pada rinosinusitis meliputi nasal irrigasi/cuci hidung menggunakan larutan NaCl fisiologis (setara), pemberian antibiotika sesuai indikasi, kortikosteroid intranasal, terapi suportif /simptomatik, terapi untuk faktor predisposisi rinosinusitis. Terapi penunjang lainnya meliputi dekongestan, anti histamine, analgetik dan antipiretik, kortikosteroid topical, cuci hidung larutan garam fisiologis, mukolitik dan herbal. Terapi bedah yang dilakukan bervariasi dimulai dengan tindakan sederhana dengan peralatan yang sederhana sampai operasi menggunakan peralatan canggih endoskopi. tindakan pembedahan yang sering dilakukan pada RSK adalah tindakan Bedah Sinus Endoskopi Fungsional (BSEF). BSEF adalah prosedur operasi infasif minimal dengan membuka rongga sinus dan tulang sinus secara endoskopi. Prinsip yang dipakai yaitu membuang jaringan yang menghambat drainase dari KOM dan memfasilitasi drainase dengan mempertahankan jaringan dan struktur anatomi normal yang tidak mengganggu sistem drainase sinus dan mukus membran.^{1,15}

Indikasi absolut tindakan BSEF adalah rinosinusitis dengan komplikasi, mukosil yang luas, rinosinusitis jamur alergi atau invasif dan kecurigaan neoplasma. Indikasi relatif tindakan ini meliputi polip nasi simptomatik dan RSK atau rekuren simptomatik yang tidak respon dengan terapi medikamentosa. Sedangkan kontraindikasi pada tindakan BSEF meliputi osteitis atau osteomielitis tulang frontal yang disertai pembentukan sekuester, pasca operasi radikal dengan rongga sinus yang mengecil (hipoplasi), penderita yang disertai hipertensi maligna, diabetes mellitus serta kelainan hemostasis yang tidak terkontrol.¹⁵

Tujuan BSEF adalah membersihkan penyakit di kompleks osteomeatal dengan panduan endoskopi dan memulihkan kembali drainase dan ventilasi sinus besar yang sakit secara alamiah. Prinsip BSEF adalah bahwa hanya jaringan patologik yang diangkat sedangkan jaringan sehat dipertahankan agar tetap berfungsi. Teknik operasi BSEF secara bertahap mulai dari 1) Unsinektomi, 2) Antrostomi meatus medius, 3) Etmoidektomi anterior, 4) Etmoidektomi posterior, 5) Sfenoidektomi, 6) Bedah sinus frontal. Indikasi tahapan tersebut tergantung dari luasnya penyakit dan variasi anatomi. Cara melakukan tahapan BSEF tersebut tergantung dari teknik operasi yang dikuasai operator dan ketersediaan alat yang memadai. Sesuai dengan indikasi, falsafah dan konsep BSEF maka penatalaksanaan selalu didahului oleh terapi medikamentosa dengan tujuan mengurangi edem, serta mengurangi perdarahan durante operasi dan kemungkinan terjadinya komplikasi operasi BSEF akibat tidak adekuatnya visualisasi akibat perdarahan atau hilangnya penanda anatomi.¹⁵

Terapi Medikamentosa Maksimal

Definisi Terapi

Medikamentosa Maksimal (MMT) adalah tidak universal. Berbagai terapi yang digunakan, waktu, dan dosis dapat bervariasi antara praktisi dan berbagai spesialisasi untuk mengobati penyakit RSK. Di RSCM, definisi operasional MMT adalah terapi pada faktor risiko RSK (rinitis alergi atau LPR) selama 4 - 8 minggu (mengikuti algoritma guideline ARIA (allergic rhinitis and its impact on asthma) dan guideline LPR (PPI selama 6 minggu). Tujuan dari terapi medis yang maksimal adalah untuk melancarkan drainase dari sinus ostia yang tersumbat dan sekresi yang terhenti, mengurangi edema mukosa, menghilangkan bakteri dan atau jamur, serta mengurangi perdarahan durante operasi dan kemungkinan terjadinya komplikasi operasi BSEF akibat tidak adekuatnya visualisasi akibat perdarahan atau hilangnya penanda anatomi.^{1,10,16}

Menurut EPOS 2012, terapi medikamentosa maksimal merupakan pengobatan dengan pemberian steroid intranasal selama 12 minggu dan antibiotik selama 4-12 minggu (antibiotik jangka pendek dan jangka panjang). Menurut *International Forum of Allergy and Rhinology 2015*, MMT adalah pemberian topical intranasal steroid selama 8 minggu dan oral antibiotik selama 3 minggu. Dari penelitian yang dilakukan oleh Kazuba and Stewart yang melakukan survey terhadap American Rhinologic Society (ARS), didapatkan pada maximal medical treatment, panjang pemberian antibiotik oral antara 3-4 minggu dengan pemberian steroid oral antara 6- 14 hari. Menurut Cambell et.al MMT adalah pemberian oral steroid, topical steroid, irigasi nasal selama 3 minggu dan pemberian antibiotic oral selama 20 hari bila terjadi perubahan warna pada secret di meatus media.^{1,10}

Menurut Valerie J Lund, penggunaan terapi medis maksimal sebelum mempertimbangkan pilihan bedah. Bahkan jika terapi medik akhirnya gagal untuk mengendalikan gejala, itu akan mengoptimalkan bidang bedah. Selain itu, karena kondisi kontribusi lain seperti alergi, banyak pasien memerlukan perawatan jangka panjang setelah operasi dilakukan.^{1,10,16}

Filosofi

RSK adalah suatu inflamasi pada mukosa hidung dan sinus paranasal yang berlangsung selama dua belas minggu atau lebih gejala dimana salah satunya adalah buntu hidung (*nasal blockage/obstruction/congestion*) atau *nasal discharge* (*anterior/posterior nasal drip*), ± nyeri fasial/*pressure*, ± penurunan/hilangnya daya penciuman yang didukung oleh pemeriksaan penunjang endoskopi atau *CT- scan*. RSK terjadi karena adanya gangguan fungsi silia yang mempunyai peran penting pada proses pembersihan sinus dan mencegah terjadinya inflamasi kronis. Inflamasi kronis pada mukosa saluran nafas menyebabkan *remodeling* mukosa dengan gambaran proliferasi epitel, hiperplasia sel goblet, ketidakseimbangan antara penumpukan dengan degradasi kolagen sehingga menghasilkan penebalan lapisan membran basalis, infiltrasi sel-sel inflamasi, dan pembentukan pembuluh darah baru. *Remodeling* mukosa pada RSK dapat menyebabkan gagalnya terapi dengan obat-obatan, sehingga memerlukan tindakan bedah. Teknik operasi yang lebih radikal dapat dilakukan pada RSK yang

sudah mengalami *remodeling* mukosa.^{1,14}

Komponen komponen MMT

Terapi medikamentosa memegang peranan dalam penanganan RSK yakni berguna dalam mengurangi gejala dan keluhan penderita, membantu dalam diagnosis RSK (apabila terapi medikamentosa gagal maka cenderung digolongkan menjadi rinosinusitis kronik) dan membantu memperlancar kesuksesan operasi yang dilakukan. Pada dasarnya yang ingin dicapai melalui terapi medikamentosa adalah kembalinya fungsi drainase ostium sinus dengan mengembalikan kondisi normal rongga hidung.^{1,4,15}

Jenis terapi utama medikamentosa yang digunakan untuk RSK terdiri dari antibiotik, kortikosteroid, dan irigasi hidung. Antibiotika merupakan modalitas tambahan pada RSK mengingat terapi utama adalah pembedahan. Jenis antibiotika yang digunakan adalah antibiotika spektrum luas antara lain : Amoksisilin + asam klavulanat, sefalosporin (cefuroxime, cefaclor, cefixime), floroquinolon (ciprofloksasin), makrolid : eritromisin, klaritromisin, azitromisin), klindamisin, metronidazole. Antiinflamatori dengan menggunakan kortikosteroid topikal (beklometason, flutikason, mometason) atau kortikosteroid sistemik, banyak bermanfaat pada RSK dengan polip nasi dan rinosinusitis fungal alergi. Terapi penunjang lainnya meliputi: irigasi dengan salin, dekongestan oral/topikal yaitu golongan agonis α -adrenergik, antihistamin, *stabilizer* sel mast, sodium kromoglikat, sodium nedokromil, mukolitik, antagonis leukotrien, imunoterapi dan lainnya seperti humidifikasi, olahraga, *avoidance* terhadap iritan dan nutrisi yang cukup.^{17,18}

Kortikosteroid

Kortikosteroid merupakan terapi lini pertama dalam manajemen medis RSK. Glukokortikoid memiliki efek luas pada mukosa hidung. Studi glukokortikoid menunjukkan bahwa dapat menekan banyak fase dari proses inflamasi dengan menghambat pelepasan mediator vasoaktif, mengurangi ventilasi, ekstrasvasasi cairan, edema, dan pengendapan mediator lokal. RSK dengan nasal polip yang diterapi dengan glukokortikoid telah menunjukkan regulasi turun dari sitokin proinflamasi dan molekul adhesi yang menarik dan mengaktifkan eosinofil. Studi asma dan rinitis alergi (AR) menunjukkan bahwa glukokortikoid menurunkan berbagai macam sitokin proinflamasi, kemokin, molekul adhesi, dan enzim yang mensintesis mediator seperti diinduksi nitrat oksida sintase, cyclooxygenase-2, dan phospholipase-A2. Baik kortikosteroid topikal dan oral sering digunakan untuk RSK dan dibahas dalam dua bagian berikut.^{1,18}

Glukokortikoid yang diberikan secara topikal telah meningkatkan pengobatan penyakit peradangan saluran napas bagian atas (rinitis, nasal) dan lebih rendah (asma). Efikasi klinis glukokortikoid sebagian bergantung pada kemampuannya untuk mengurangi infiltrasi eosinofil jalan napas dengan mencegah peningkatan viabilitas dan aktivasi. Glukokortikoid topikal dan sistemik dapat mempengaruhi fungsi eosinofil dengan secara langsung mengurangi viabilitas dan aktivasi atau secara tidak langsung mengurangi sekresi sitokin chemotactic oleh mukosa hidung dan sel epitel polip. Cara

kerja biologis glukokortikoid dimediasi melalui aktivasi reseptor glukokortikoid intraseluler (GR) yang diekspresikan ke jaringan dan sel. Kortikosteroid dapat mengurangi infiltrasi eosinofil, proliferasi fibroblas dan diferensiasi miofibroblas, sehingga bisa mencegah terjadinya *remodeling* bila digunakan lebih awal.^{1,14,18}

Dua isoform manusia dari GR telah diidentifikasi, GR α dan GR β , yang berasal dari gen yang sama dengan splicing alternatif dari transkrip primer GR. Setelah pengikatan hormon, GR α meningkatkan anti-inflamasi atau menekan transkripsi gen pro-inflamasi, dan memberikan sebagian besar efek anti-inflamasi glukokortikoid melalui interaksi protein-protein antara GR dan faktor transkripsi, seperti AP-1 dan NF- κ B. Isoform GR β tidak mengikat steroid tetapi dapat mengganggu fungsi GR. Mungkin ada beberapa mekanisme yang menjelaskan resistensi terhadap efek antiinflamasi glukokortikoid, termasuk ekspresi GR β yang berlebihan atau ekspresi GR α yang menurun. Peningkatan ekspresi GR β telah dilaporkan pada pasien dengan polip hidung sementara penurunan regulasi kadar GR setelah pengobatan dengan glukokortikoid juga telah dikemukakan menjadi salah satu penjelasan yang mungkin untuk fenomena resistensi glukokortikoid sekunder.^{1,14,18}

Sejumlah penelitian telah menunjukkan kemanjuran steroid intranasal dalam pengelolaan RSK dengan nasal polip. Semprotan ini digunakan paling umum dalam pengelolaan gejala yang terkait dengan rinitis alergi musiman dan persisten. Kortikosteroid nasal telah terbukti menghambat reaksi fase segera dan fase akhir terhadap stimulasi antigenik pada pasien dengan rinitis alergi. Dalam steroid nasal umum dengan bioavailabilitas sistemik yang rendah (seperti mometasone furoate, fluticasone propionate, atau furoate) belum dikaitkan dengan pertumbuhan tulang atau penekanan adrenal, yang pertama kali dicatat dengan agen yang tersedia secara lebih sistemik seperti bedomethasone dipropionate. Juga tidak ada bukti kuat bahwa penggunaan kortikosteroid hidung berkorelasi dengan perubahan sistemik dalam biologi mineral tulang, katarak, atau glaukoma. Efek samping seperti iritasi hidung, epistaksis, dan pengerasan dengan steroid nasal jarang terjadi, terjadi pada kurang dari 10% pasien. Perforasi septum jarang dilaporkan dengan penggunaan semprotan steroid hidung. Oleh karena itu, untuk meminimalkan epistaksis dan kemungkinan perforasi, pasien sering diminta untuk mengarahkan semprotan hidung ke arah aspek lateral internal rongga hidung dan tidak menuju septum hidung.¹⁸ Kortikosteroid topikal secara rutin digunakan untuk mengobati RSK dengan peradangan eosinofilik atau nasal polip. Pedoman dari *European Position Paper 2007* tentang rhinosinusitis dengan nasal polip merekomendasikan steroid topikal sebagai obat lini pertama berdasarkan hasil beberapa uji coba terkontrol secara acak dengan fluticasone propionate, bedomethasone dipropionate, budesonide atau mometasone furoate. Penelitian telah menunjukkan bahwa kortikosteroid topikal bermanfaat dalam pengobatan polip ukuran kecil hingga sedang, gejala hidung, dan bahwa efek ini dapat dipertahankan dengan penggunaan berkelanjutan. Semprotan kortikosteroid hidung juga telah terbukti menunda kambuhnya polip setelah operasi. Ada juga beberapa literatur baru-baru ini yang menggambarkan penggunaan budesonide respules (Pulmicort; AstraZeneca, Wilmington, DE) sebagai metode adjuvant untuk mengobati RSK eosinofilik atau polipoid ketika kapsul langsung diterapkan sebagai tetes hidung atau sebagai tambahan pada irigasi hidung. Dalam teori, konsentrasi kortikosteroid yang jauh lebih tinggi dapat diterapkan pada mukosa sinus dengan budesonide respules dibandingkan dengan semprotan steroid hidung

konvensional.^{1,18}

Meskipun terbukti kemanjuran steroid intranasal untuk RSK dengan NP. manfaat untuk RSK nonpolypoid lebih sulit ditunjukkan. Sebuah studi acak, double-blind, terkontrol plasebo pada pasien dengan RSK tanpa nasal polip tidak menemukan peningkatan yang signifikan pada endoskopi dan skor gejala dengan fluticasone propionate selama 16 minggu. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mendukung penggunaan steroid intranasal untuk RSK tanpa nasal polip.^{1,18}

Kortikosteroid oral biasanya digunakan dalam pengobatan RSK dengan dan tanpa nasal polip untuk kasus-kasus yang persisten (VAS > 7) atau ketika selesai dilakukan operasi. Namun, meskipun digunakan secara luas di antara ahli otolaringologi umum dan ahli rhinologi, ada kurangnya bukti kuat sehubungan dengan indikasi, dosis dan durasi. Pada 2007, ulasan Cochrane hanya menemukan satu percobaan acak terkontrol tentang terapi steroid oral untuk RSK dengan nasal polip. Hasil penelitian ini dan yang lainnya telah menunjukkan bahwa steroid oral dapat secara dramatis mengurangi ukuran polip pada pasien dengan RSK, mengurangi sumbatan hidung, meningkatkan kualitas hidup, dan mengurangi kemokin inflamasi dan sitokin. Tetapi tanpa perawatan tambahan lainnya, manfaat ini biasanya tidak bertahan lama. Bukti terbaru menunjukkan bahwa terapi kombinasi dengan kortikosteroid oral dan intranasal dapat memberikan pengurangan jangka panjang dalam ukuran polip dan peningkatan kualitas hidup tanpa efek samping yang signifikan.^{1,18}

Efek samping paling umum dari penggunaan steroid oral termasuk intoleransi glukosa, hipertensi, perdarahan saluran cerna, dan perubahan suasana hati. Efek buruk yang terkait dengan penggunaan steroid oral jangka panjang termasuk penambahan berat badan, glaukoma, katarak, komplikasi gastrointestinal, supresi protein, supresi pertumbuhan, diabetes mellitus, osteoporosis, dan nekrosis avaskular (paling umum pada pinggul). Risiko-risiko ini harus dipertimbangkan secara hati-hati, dan pasien harus diberi konseling tentang efek samping ini sebelum memulai terapi jangka panjang.^{1,14,18}

Irigasi nasal

Irigasi nasal atau nasal lavage atau nasal douche adalah suatu prosedur yang bertujuan mencuci rongga hidung untuk mengeluarkan mukus dan debris yang berlebihan dari hidung dan sinus. Dari beberapa tes klinis menunjukkan bahwa prosedur ini aman dan menguntungkan dengan tanpa menimbulkan efek samping yang signifikan. Irigasi nasal larutan garam (INLG) adalah suatu prosedur yang sederhana dan murah yang telah sering digunakan bertahun-tahun untuk terapi keadaan sinus dan hidung. Irigasi nasal larutan garam atau saline nasal irrigation merupakan suatu terapi adjuvan untuk kelainan dalam hidung, untuk membersihkan rongga hidung dengan garam yang diberikan secara semprotan (spray), larutan atau nebulizer.^{13,15}

Irigasi nasal larutan garam berasal dari tradisi medik Ayurveda yang disebut jala neti. merupakan bahasa Sansekerta yang artinya pembersihan hidung. Cara ini telah mulai dilaporkan di Lancet pada tahun 1902. Irigasi nasal larutan garam dianggap sebagai salah satu komponen penting dalam prevensi terjadinya rinosinusitis dan merupakan komponen penting dalam terapi RSK. Hal ini disebabkan karena dengan seringnya INLG dilakukan maka akan mencegah akumulasi krusta dalam hidung dan memperbaiki transpor silia. Mekanisme kerja INLG yang pasti belum diketahui

dengan jelas. Rusaknya fungsi protektif dari mukosa hidung tampaknya memegang peranan penting pada sebagian besar penyakit- penyakit sinonasal

Dalam hal ini, INLG dapat memperbaiki fungsi mukosa hidung dengan melakukan irigasi pembersihan, membuang mediator inflamasi, melembabkan kavum nasi dan memperbaiki fungsi mukosiliar yang ditunjukkan dengan meningkatnya frekuensi gerak silia (ciliary beat frequency). Garam dapat meningkatkan tebal dan pekatnya lapisan sol mukus dan menurunkan viskositas mukus. Penggunaan garam yang hipertonik dilaporkan meningkatkan mucociliary transport time. Larutan hipertonik dapat mengurangi udem melalui difusi gradien osmolar, sehingga dapat memperbaiki transpor mukosiliar dan memperbaiki patensi ostium sinus. Disamping itu, karena larutan hipertonik adalah larutan alkali ringan, maka lingkungan yang alkali dapat menyebabkan mukus dalam keadaan sol. Garam, dalam bentuk semprot hidung maupun bentuk irigasi, bertindak sebagai dekongestan ringan yang diduga dengan mengurangi aliran darah hidung secara refleksif. Irigasi nasal larutan garam digunakan pada RSK dan gejala nasal lainnya, sebagai terapi tambahan (adjuvan) yang efektif. Terapi ini dilaporkan dapat meningkatkan kualitas hidup, mengurangi penggunaan obat-obatan termasuk antibiotik.^{1,14,15}

Selain itu, beberapa laporan menyebutkan bahwa INLG dapat membantu meringankan hay-fever dan common cold. Penggunaan INLG untuk asma, poliposis nasal dan rinitis pada kehamilan belum banyak dilaporkan tetapi gejala dari beberapa kondisi ini diharapkan dapat berkurang dengan cara yang sama. Menurut penelitian 10 tahun terakhir ini, RSK merupakan indikasi yang utama untuk INLG. Indikasi lainnya yang sedang berkembang adalah infeksi saluran napas atas karena virus, rinitis alergi, pregnancy rhinitis derajat sedang – berat, rinosinusitis akut dan perawatan pasca bedah sinus endoskopi fungsional (BSEF), walaupun untuk ini belum banyak penelitian-penelitian dikerjakan selain terhadap RSK. ^{1,13}

Prosedur INLG aman digunakan pada dewasa maupun anak-anak dan belum ada laporan mengenai efek samping serius selama alergen potensial seperti iodium atau kontaminan seperti jamur tidak ada pada NaCl, air atau bahan buffer yang digunakan. Yang perlu diperhatikan adalah garam meja mengandung iodium, sementara garam laut mengandung algae atau kontaminan lain. Pedoman terapi di Kanada dan United State saat ini menggunakan INLG untuk semua kasus rinosinusitis dan untuk pembersihan pasca operasi kavum nasi. hidung tersumbat dan drainase post nasal yang lebih sedikit.^{1,4,13,15}

Antibiotika

Antibiotika dapat diberikan jika terdapat 3 gejala dan tanda infeksi bakteri dari 5 kriteria sebagai berikut ingus mukopurulen dominan satu sisi, nyeri wajah dominan satu sisi, demam lebih dari 38⁰C, terdapat ‘double sickening’ – gejala yang memberat sesudah terjadi perbaikan, pemeriksaan CRP dan LED meningkat. Adapun pilihan antibiotik yang dapat digunakan pada terapi RSK antara lain amoksisilin klavulanat, kotrimoksazol, eritromisin, sefalosporin oral generasi

2 dan 3, klindamisin, klaritromisin, azitromisin, atau antibiotika sesuai hasil pemeriksaan kultur dan resistensi dan/atau dengan pemberian dosis sesuai umur, BB, serta penyakit penyerta. Banyak dari bakteri aerob dan anaerob dapat menghasilkan enzim b-laktamase, yang membuat pilihan terapi antimikroba lebih sulit. Pilihan

antibiotik harus dibuat berdasarkan dan bila memungkinkan, pada hasil kultur yang tepat yang mengarah pada bakteri yang di kultur. Tempat pengumpulan sampel termasuk meatus tengah dan resesus sphenothmoidal. Pengambilan sample melalui antrum maksila adalah standar emas yang diakui untuk memperoleh kultur. Namun, ini adalah prosedur invasif.^{1,18,19}

Studi terbaru menunjukkan bahwa apusan kultur dan aspirator hisap yang diarahkan secara endoskopi dapat menghasilkan hasil yang sebanding. Namun, tidak selalu didapatkan biakan menggunakan metode ini, karena pasien mungkin tidak terdapat pus pada pasien. Dalam kasus ini, terapi empiris dipilih. Antibiotik empiris yang digunakan untuk RSK harus mencakup organisme bakteri aerob dan anaerob yang paling umum ditemukan dalam kondisi ini. Pengobatan terhadap bakteri aerob dan anaerob terbukti lebih unggul daripada pengobatan terhadap aerob saja. Contoh-contoh dari antibodi empirik yang tepat termasuk kombinasi dari penicillin dan penghambat b-laktamase (misalnya, asam klavulanat), klindamisin, kombinasi metronidazole dan makrolide, atau kuinolon yang juga efektif terhadap bakteri anaerob (misalnya, moksifloksasin. B-laktam yang umum tersedia saat ini adalah penisilin dan sefalosporin. Mereka tergantung pada waktu, dan memperoleh konsentrasi di atas MIC ke tempat infeksi selama lebih dari 40% hingga 50% dari waktu memastikan tingkat kematian bakteri tertinggi. Antibiotik ini umumnya digunakan dalam pengobatan sinusitis akut, di mana mereka memiliki aktivitas yang sangat baik terhadap *S. pneumoniae* yang rentan terhadap penisilin.^{1,15,16}

Dalam RSK, bagaimanapun, ada insiden tinggi beberapa pneumonia *S. resistansi* obat dan b-laktamase yang menghasilkan aerob dan anaerob. Untuk alasan ini, amoksisilin dalam kombinasi dengan inhibitor b-laktamase (klavulanat) meningkatkan aktivitas amoksisilin terhadap organisme ini. Sefalosporin generasi kedua memiliki efikasi sedang terhadap pneumokokus yang resisten terhadap penicillin tingkat menengah serta *H. influenzae*.^{5,6}

Penggunaannya dalam RSK terbatas mengingat kurangnya aktivitas relatif terhadap organisme gram negatif dan aerob. Di antara fluoroquinolon, siprofloksasin digunakan dalam RSK untuk mengobati organisme gram negatif aerob termasuk *Pseudomonas spp.* Agen yang lebih baru, seperti gatifloxacin, moxifloksacin, dan gemifloksacin, memiliki aktivitas melawan bakteri aerob gram positif dan negatif serta beberapa anaerob oral. Aktivitas antibiotik ini tergantung konsentrasi, dan mereka juga digunakan untuk persiapan topikal. Kombinasi yang efektif pada pasien dengan RSK dan tulang sinonasal osteitis, efektif terhadap flora polimikroba, adalah klindamisin ditambah trimetoksim sulfametoksazol atau sefalosporin generasi ketiga (mis., Sefiksिम). Clindamycin memiliki penetrasi tulang yang baik, dan efektif terhadap strain *S. pneumoniae* yang resistan dan b- laktam yang resistan; trimetoprim-sulfametoksazol sefiksिम aktif terhadap organisme gram negatif aerob.^{2,3,14,18}

Macrolides (Eritromisin, klaritromisin, dan azitromisin) dan ketolides (Telithromycin) memiliki penggunaan antibakteri yang terbatas dalam RSK. Ada peningkatan resistensi terhadap makrolide oleh *S. pneumoniae* dan *S. aureus*, dan kedua kelas memiliki aktivitas kecil terhadap aerob enterik gram negatif dan anaerob. Meskipun aktivitas antimikroba mereka terbatas, makrolide mungkin memiliki peran dalam pengobatan aspek inflamasi pada RSK.^{10,16}

Terapi makrolide dosis rendah jangka panjang merupakan satu upaya mengendalikan peradangan yang terkait dengan RSK. Agen yang memiliki sifat

antiinflamasi yang dapat ditoleransi dengan baik dicari untuk membantu mengurangi ketergantungan pada kortikosteroid sistemik. Penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa makrolide menurunkan kadar sitokin inflamasi IL-5, IL-8, dan G-CSF dan telah membandingkan efek *in vitro*nya dengan prednisolon. Studi klinis jangka panjang, terapi makrolide dosis rendah setelah pembedahan sinus endoskopi, yang biasanya setengah dari dosis yang digunakan untuk efek antibakteri, telah menunjukkan peningkatan subjektif dan objektif dibandingkan dengan kontrol. Diperlukan lebih banyak studi klinis, tetapi terapi makrolide jangka panjang mungkin merupakan terapi antiinflamasi yang dapat ditoleransi dengan baik yang dapat digunakan untuk membatasi penggunaan steroid dalam pengobatan RSK. Salah satu kekhawatiran mengenai penggunaan terapi makrolide jangka panjang adalah kemungkinan pemilihan resistensi antimikroba untuk ini, serta kelas antibiotik lainnya.^{10,16,17,18}

Dalam ulasan ini pengobatan RSK tanpa polip jangka pendek dengan antibiotik didefinisikan sebagai durasi pengobatan lebih pendek dari 4 minggu. Tidak ada uji coba terkontrol plasebo yang tersedia. Namun tiga studi acak diidentifikasi, dua double-blind dan satu terbuka membandingkan efek 2 antibiotik yang berbeda. Dalam multisenter, uji klinis acak paralel terbuka 206 orang dewasa dengan eksaserbasi RSK diacak menjadi amoksisilin / asam klavulanat (875 mg / 125 mg b.i.d) atau cefuroxime axetil (500 mg b.i.d). Tingkat respons klinis adalah serupa masing-masing 95 dan 88%. Tingkat kesembuhan bakteriologis masing-masing adalah 65 dan 68%. Relaps klinis secara signifikan lebih tinggi pada kelompok cefuroxime, 8% dibandingkan dengan 0% pada kelompok amoksisilin / asam klavulanat.^{1,10,16}

Dalam penelitian double-blind, 251 pasien RSK diacak menjadi ciprofloxacin atau amoxicillin / asam klavulanat. Kesembuhan klinis dan tingkat pemberantasan bakteriologis adalah serupa pada kedua kelompok yaitu sekitar 60% dan 90%. Namun, pada 40 hari setelah pengobatan, angka kesembuhan secara signifikan lebih tinggi pada kelompok siprofloksasin dan ada lebih banyak efek samping gastrointestinal pada kelompok amoksisilin

/ klavulan. Dalam studi oleh Huck et al membandingkan cefaclor dengan amoksisilin hanya 15 pasien dengan RSK dimasukkan, terlalu sedikit untuk memungkinkan analisis statistik.^{1,10,16}

Tabel 1. Short term antibiotik pada RSK tanpa polip¹

Study	Drug	Number	Time/Dose	Effect on symptoms	Evidence
Huck 1993 ⁽¹⁶⁸³⁾	cefaclor vs. amoxicillin	56 acute rhinosinusitis 25 recurrent rhinosinusitis 15 chronic maxillary sinusitis	2x 500mg 3x500mg for 10 days	clinical improvement: acute rhinosinusitis 86% recurrent rhinosinusitis 56% chronic maxillary sinusitis no statistics	1b (-)*
Legent 1994 ⁽¹⁶⁸²⁾	ciprofloxacin vs. amoxicillin clavulanate	251	9 days	nasal discharge disappeared: ciprofloxacin 60% amoxicillin clavulanate 56% clinical cure: ciprofloxacin 59% amoxicillin clavulanate 51% clinical cure: ciprofloxacin 59% amoxicillin clavulanate 51% bacteriological eradication: ciprofloxacin 91% amoxicillin clavulanate 89%	1b (-)
Namyslowski 2002 ⁽¹⁶⁸¹⁾	amoxicillin clavulanate vs. cefuroxime axetil	206	875/125mg for 14 days 500mg for 14 days	clinical cured: amoxicillin clavulanate 5% cefuroxime axetil 88% bacterial eradication: amoxicillin clavulanate 65% cefuroxime axetil 68% clinical relapse: amoxicillin clavulanate 0/ 98 cefuroxime axetil 7/89	1b (-)

Dalam ulasan ini pengobatan RSK tanpa polip jangka panjang dengan antibiotik didefinisikan sebagai durasi pengobatan lebih lama dari 4 minggu. Meskipun pengobatan antibiotik adalah salah satu andalan pengobatan RSK, jumlah uji coba terkontrol plasebo terbatas pada dua studi.. Penelitian Wallwork dan rekan kerja menunjukkan efek klinis roxithromycin dengan peningkatan signifikan dalam skor SNOT-20, endoskopi hidung, waktu transit sakarin, dan kadar IL-8 dalam cairan lavage, studi oleh Videler dan rekan kerja menunjukkan bahwa azitromisin kurang kemanjuran. Dalam studi Wallwork tingkat respons secara keseluruhan pada kelompok perlakuan adalah 67%, dibandingkan dengan 22% pada kelompok plasebo sedangkan dalam studi Videler itu

44% untuk azitromisin dan 28% untuk plasebo.¹

Tabel 2. Long term antibiotik pada RSK tanpa polip¹

Study	Drug	N=	Time/dose	Effect symptoms	Level of evidence
Wallwork 2006 ⁽¹⁷⁰⁸⁾	Roxithromycin	64	12 weeks/150 mg daily	Significant effect on SNOT-20 score, nasal endoscopy, saccharine transit time, and IL-8 levels. CRSsNP population. Improved or cured in treatment group was 67% vs 22% in placebo group. In a subgroup with normal IgE levels 93% were improved or cured in the treatment group.	1b
Videler 2011 ⁽¹⁷⁰⁹⁾	Azithromycin placebo controlled	60	12 weeks/500 mg week	No significant effect. Response rate was 44% in treatment group vs 22% in placebo group.	1b (-)

Pengobatan jangka pendek dengan antibiotik pada rinosinusitis kronis dengan polip. Dua studi terkontrol plasebo baru-baru ini tersedia. Ini adalah teori endotoksin yang menghasilkan stafilokokus sebagai penyebab penyakit RSK dengan polip. Sebuah studi terkontrol plasebo oleh van Zele et al, membandingkan efek metilprednisolone dalam waktu 3 minggu (32 mg untuk 1 minggu, 16 mg untuk 1 minggu dan akhirnya 8 mg selama 1 minggu) dengan doksisisiklin (100 mg kecuali untuk hari pertama 200 mg) selama 20 hari dengan plasebo.¹

Studi terkontrol plasebo lain dilakukan oleh Schalek et al (1845) 23 pasien yang menjalani FESS, yang dites positif untuk strain yang memproduksi enterotoksin *S. Aureus* secara acak dengan antibiotik anti- stafilokokus oral (quinolone, plasebo. Kedua kelompok dibandingkan sebelum operasi dan pada 3 dan 6 bulan menggunakan skor endoskopi dan SNOT-22. Hasil yang sedikit lebih baik ditemukan pada kelompok antibiotik tetapi tidak mencapai signifikansi. Penanda inflamasi diukur dalam sekresi hidung dan darah, ukuran polip diperkirakan dan gejala terdaftar.^{1,8}

Metilprednisolone memiliki efek singkat tetapi dramatis pada ukuran dan gejala polip. Doksisisiklin memiliki efek yang signifikan tetapi kecil pada ukuran polip dibandingkan dengan plasebo, yang hadir selama studi 12 minggu. Doksisisiklin menunjukkan efek yang signifikan pada pelepasan postnasal tetapi gejala lainnya tidak berubah. Analisis sekresi hidung mengungkapkan bahwa doksisisiklin mengurangi metalloproteinase-9 (MMP-9) serta myeloperoxidase (MPO) dan protein kationik eosinofilik (ECP). Namun kualitas pengukuran kehidupan masih kurang dan tidak dapat disimpulkan dari hasilnya pengaruh doksisisiklin dalam meningkatkan kualitas

hidup pada populasi penelitian

Tabel 3. Long term antibiotik pada RSK dengan polip¹

Study	Drug	N	Time/dose	Effect symptoms	Level of evidence
Schalek 2009 (1845)	anti staph anti-biotic placebo controlled	23	3 weeks	no significant effect at 3 and 6 months, endoscopy, SNOT-22	1b (-)
Van Zele 2010 (928)	doxycycline placebo controlled	47	3 weeks/ 100 mg day	reduction of polyp size and postnasal secretion, reduction of pro-inflammatory markers	1b

Ada beberapa studi di mana populasi penelitian telah didefinisikan dengan benar menjadi kelompok dengan, atau tanpa polip. Namun seseorang dapat mengidentifikasi setidaknya 3 studi terbuka di mana efek pada ukuran polip disebutkan. Dalam uji coba yang tidak terkontrol, dua puluh pasien dengan RSK dengan polip hidung dirawat setidaknya selama 3 bulan dengan klaritromisin 400 mg / hari. Pada kelompok yang polipnya berkurang ukurannya, kadar IL-8 menurun dan awalnya secara signifikan lebih tinggi sebelum pengobatan makrolide dibandingkan kelompok yang polipnya tidak menunjukkan perubahan (1846).¹

Dalam percobaan lain yang tidak terkontrol, 40 pasien secara bersamaan diobati dengan roxithromycin 150 mg saja atau dalam kombinasi dengan antihistamin (azelastine) selama setidaknya 8 minggu. Polip kecil lebih cenderung menyusut dan ini terjadi pada sekitar setengah dari pasien (1702). Sebuah studi kecil, n = 12, terbuka, menggunakan Roxithromycin 150 mg x1, juga menunjukkan pengurangan IL-8 dan peningkatan aerasi pada CT.¹

Manajemen alergi

Rinitis alergi adalah salah satu penyakit akibat manifestasi reaksi hipersensitifitas tipe I yang diperantarai oleh immunoglobulin E dengan mukosa hidung sebagai organ sasaran utama. Gejalanya dapat berupa bersin, hidung tersumbat, dan rinore (WHO ARIA, 2007). Salah satu dampak dari rinitis alergi adalah rinosinusitis kronik. Ostium sinus akan menyempit karena edema dan hipersekresi kelenjar mukus akibat adanya reaksi alergi. Penyempitan semakin bertambah dengan terjadinya perubahan fisiologis mukosa hidung akibat serangan rinitis alergi yang periodik atau terus menerus, sehingga resiko terjadinya RSK semakin besar.^{8,14}

RSK sulit diterapi tanpa diikuti oleh koreksi faktor resiko yang salah satunya adalah rinitis alergi. Rinitis alergi dipilih untuk diteliti karena melihat prevalensinya yang semakin meningkat dan sifatnya yang rekuren, kronis, dan progresif. Tujuan pengobatan rinitis alergi adalah mengurangi gejala akibat paparan alergen, hiperreaktifitas nonspesifik dan inflamasi, perbaikan kualitas hidup penderita sehingga

dapat menjalankan aktifitas sehari-hari, mengurangi efek samping pengobatan, edukasi penderita untuk meningkatkan ketaatan berobat dan kewaspadaan terhadap penyakitnya, merubah jalannya penyakit/ pengobatan kausal. Antihistamin digunakan dalam terapi umum untuk pasien dengan rinitis alergi yang mendasarinya, tetapi penggunaannya pada pasien tanpa atopi dapat menyebabkan lebih banyak kerusakan daripada kebaikan. Antihistamin secara efektif meringankan gejala gatal, rinore, dan bersin pada pasien alergi, tetapi pada pasien yang tidak alergi dapat menyebabkan penebalan sekresi, yang dapat mencegah drainase yang diperlukan dari sinus ostia.^{8,14}

Untuk mencapai tujuan pengobatan rinitis alergi, dapat ditempuh dengan terapi kombinasi antara cuci hidung, antihistamin, dekongestan, sodium kromolin, kortikosteroid intranasal. Cuci hidung menggunakan larutan salin termasuk terapi adjuvan yang efektif dan tidak mahal. Berguna untuk menurunkan mediator inflamasi (histamin, prostaglandin D2 dan leukotrien C4), membersihkan sekret hidung serta menurunkan gejala hidung. Cuci hidung dengan larutan NaCl fisiologis/ hipertonic telah diketahui mempunyai efek anti inflamasi dan menurunkan basofil dan sel inflamasi lain. Penggunaan 2 kali sehari selama 3-6 minggu secara signifikan memperlihatkan perbaikan gejala. Penggunaan larutan NaCl hipertonic 3 kali sehari dapat mengurangi penggunaan antihistamin. Antihistamin menghambat kerja reseptor H₁ dan bekerja sebagai *reverse agonist*. Golongan obat ini mempunyai efek anti inflamasi melalui modulasi nuclear factor kappa B (NFkB) dan meredam ekspresi ICAM-1.^{8,14}

Tabel 4. Penggolongan antihistamin¹

AntiHistamin	Nama obat
Generasi 1	Dexchlorpheniramine Chlorpheniramin maleat
Generasi 2	Cetirizin Loratadin Feksofenadin Levocetirizin Desloratadin Bepostatin Besilat

Dekongestan oral berguna untuk vasokonstriksi, namun tidak mempunyai efek anti inflamasi. Obat golongan ini bersifat simpatomimetik sehingga kontraindikasi bagi penderita hipertensi. Efek samping yang dapat ditimbulkan palpitasi, agitasi, tremor, insomnia, sakit kepala, membran mukosa kering, retens urin, eksaserbasi glaukoma. Dekongestan intranasal merupakan dekongestan topikal, mempunyai efek yang sama dengan oral tetapi kemampuan lebih rendah. Termasuk dalam golongan ini oksimetazolin. Obat ini tidak boleh diberikan lebih dari 10 hari karena akan menimbulkan terjadi rinitis medika mentosa.^{1,15,16}

Kombinasi antihistamin dan dekongestan oral dimaksud untuk mengatasi obstruksi hidung yang tidak dipengaruhi oleh antihistamin. Tetapi harus diingat bahwa farmakokinetik kedua obat ini tidak sama dan biasanya diberikan BID, sedikit trial klinik yang menunjukkan kelebihannya dibanding dengan pemakaian antihistamin saja. kombinasi antihistamin sedatif dengan dekongestan oral, efek sedasinya tidak

berkurang karena stimulasi vasokonstriktor.¹⁶

Pemakaian glukokortikoid digunakan untuk menekan reaksi alergi mulai dari sensitisasi, fase cepat dan fase lambat. Sediaan topikal mempunyai efek anti-inflamasi yang kuat dan mempunyai afinitas yang tinggi pada reseptornya dengan risiko efek sistemik yang minimal. Beberapa sediaan glukokortikoid topikal seperti budesonide, triamcinolone acetonide, fluticasone furoat, mometasone furoat. Efek samping dari preparat glukokortikoid topikal dapat dipakai dalam waktu lama tanpa atrofi mukosa. Efek yang dilaporkan antara lain rasa kering, terbentuk krusta, epistaksis ringan. Yang dipakai pada rinitis alergi adalah disodium kromoglikat dan sodium nedocromil. Mekanisme kerjanya adalah menstabilkan sel mast dari proses degranulasi/pelepasan mediator. Lebih efektif terhadap gejala bersin, rinore lebih baik dari pada terhadap hidung tersumbat.

Meskipun efektif kromolin pada rinitis alergi kurang dibanding anti H1.¹⁶ Pada anak dan wanita hamil, kromolin dapat dianjurkan pemakaiannya karena sangat aman. Namun kesulitannya, penggunaan obat 4 kali sehari membuat kepatuhan pasien tidak dapat diandalkan. Golongan obat Anti Leukotrien menekan sisteinil leukotrien yang merupakan mediator utama penyebab obstruksi hidung. Termasuk golongan obat ini zafirlucast, montelukast.¹⁶

Manajemen LPR

Beberapa faktor telah terlibat sebagai alasan bahwa kasus RSK menjadi refraktori setelah pengobatan yang dioptimalkan termasuk perubahan genotipik atau fenotipik pada mukosa, bekas luka dan sinekia, alergi, merokok, dan refluks asam gastroesofageal. Terutama pada anak-anak banyak penelitian telah mendalilkan hubungan antara RSK dan acid reflux, baik gastroesophageal reflux disease (GERD) dan laryngopharyngeal reflux (LPR). Namun, sulit untuk menghubungkan secara langsung antara RSK dan refluks asam. Hingga saat ini tidak ada bukti yang terdokumentasi tentang kemungkinan hubungan antara RSK dan refluks asam pada orang dewasa. Beberapa teori tentang hubungan antara refluks asam dan RSK muncul. Yang pertama adalah paparan langsung dari mukosa hidung dan nasofaring ke asam lambung, menyebabkan peradangan mukosa dan gangguan pembersihan mukosiliar, yang dapat menyebabkan obstruksi sinus ostia dan infeksi berulang. Diketahui bahwa variasi pH mempengaruhi ciliary motilitas dan morfologi pada mukosa pernapasan. Hipotesis kedua adalah hubungan yang dimediasi oleh saraf vagus, suatu mekanisme yang sudah terbukti di jalan napas bawah dan di mukosa hidung pasien dengan rinitis, tetapi tidak pada pasien dengan RSK. Disfungsi sistem saraf otonom dapat menyebabkan refleks pembengkakan dan peradangan sinonasal, dan akibatnya penyumbatan ostia. Wong et al. menunjukkan bahwa dengan menyuntikkan saline dengan asam hidroklorat di kerongkongan bawah sukarelawan sehat, terjadi peningkatan produksi lendir hidung, peningkatan skor gejala hidung, dan berkurangnya aliran inspirasi hidung puncak, yang akan mendukung teori ini. Mekanisme terakhir adalah peran langsung *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Koc et al. mengamati *H. pylori* hadir dalam polip hidung, tetapi tidak pada jaringan kontrol, sedangkan Morinaka et al. menemukan *H. pylori* melalui reaksi rantai polimerase (PCR) di mukosa hidung pasien yang memiliki RSK dan keluhan gastroesophageal refluks.^{1,16,18}

Refluks ekstra-esofagus diduga menjadi penyebab yang mungkin RSK, namun

data klinis tentang frekuensi refluks ekstra-esofagus pada pasien dengan rinosinusitis tidak mendukung hubungan ini. Tidak ada penelitian pada inhibitor pompa proton dalam pengobatan RSK tanpa polip pada orang dewasa yang diidentifikasi. Dalam satu percobaan yang tidak terkontrol pada 11 pasien RSK dewasa dengan pemantauan pH abnormal, omeprazole 20 mg setiap hari selama 12 minggu menyebabkan perbaikan gejala sederhana. Proton Pump Inhibitor (PPI) adalah kelompok senyawa kimia yang berfungsi utama untuk menghambat produksi asam pada final common pathway di sel parietal gaster. PPI bekerja sangat selektif dan sangat efektif. Bahan yang dapat menghambat pompa proton yaitu benzimidazol, tahun 1988 ditemukan benzimidazol yang pertama yaitu omeprasole.^{1,18}

Terdapat 5 anggota PPI yaitu omeprasol, pantoprasol, rabeprasol, lansoprasol, deklansoprasol dan esomeprasol. Semua PPI dimetabolisma oleh sistem enzim sitokrom P450 (CYP) dan rabeprasol paling tidak tergantung pada proses metabolisme. Obat ini terkonsentrasi dalam sel parietal di kanalikuli interselular, secara ireversibel berikatan dengan sistem enzim H⁺/K⁺ATPase yang akan menghambat produksi asam. Semua PPI dimetabolisme di hati dan memiliki waktu paruh yang singkat (60 menit). Studi terakhir menyebutkan bahwa, parameter farmakokinetik PPI sangat bervariasi, tergantung dari usia; sehubungan dengan kematangan sistem enzim sesuai usia. PPI memiliki potensi supresi asam yang lebih baik dibandingkan dengan antagonis reseptor H₂. Pada pemberian PPI, penghambatan sekresi asam berlangsung selama 24 jam, sehingga lambung menjadi kosong dan volume refluks berkurang. Sediaan PPI adalah delayed release, dan supresi asam paling cepat didapatkan dalam 4 hari.^{1,16}

Menurut literatur, perbaikan gejala menurut SGR dan perbaikan STR dapat dinilai dalam 8 minggu, sedang perbaikan proses inflamasi secara mikroskopik dapat ditemukan dalam 6 bulan pemberian. PPI yang disetujui oleh Food Drug Administration (FDA) untuk anak adalah omeprasol, lansoprasol, esomeprasol; sedangkan di Eropa hanya omeprasol dan esomeprasol.^{1,16,18}

Walaupun supresi PPI lebih baik dari antagonis reseptor H₂ dalam hal penyembuhan esofagitis erosif dan perbaikan gejala PRGE lebih cepat, penggunaan PPI dalam jangka waktu lama tidak dianjurkan dan harus diberikan dalam dosis rendah. Antagonis reseptor H₂ akan mengurangi sekresi asam dengan menghambat reseptor H₂ pada sel parietal. Ranitidin yang diberikan 2mg/kg per kali mengurangi waktu pH gaster < 4,0 sebesar 44 % apabila diberikan 2 kali sehari, dan 90 % bila diberikan 3 kali sehari. Takipilaksis atau pengurangan respons setelah pemberian supresi asam, dalam hal ini ranitidin intravena dan hilangnya efek penghambatan asam terjadi pada pemberian 6 minggu. Empat studi ditemukan yang mengevaluasi efek pengobatan dengan PPI pada peningkatan gejala hidung pada pasien dengan RSK.^{1,20}

Tabel 5. Efek pengobatan dengan PPI pada RSK¹

Author	Type	Sample	Selection criteria	Measure	Risk of bias/EBM level	Result
Vaezi et al. (2010) ³³	Controlled randomized test	75	Postnasal drip with no CRS or allergy	Symptoms evaluation and pH-metry using PPI	High/	Important improvement of symptoms compared to control group
DiBaise et al. (2002) ³⁴	Cohort	11	CRS that is refractory to medical and surgical treatment	Symptoms score, pH-metry via dual-channel tube, nasolaryngoscopy after PPI treatment for 3 months	Mod/4	Mild improvement of symptoms
Pincus et al. (2006) ³⁵	Cohort	30	CRS that is refractory to medical and surgical treatment	Evaluation of symptoms and pH-metry using PPI	High/4	25 of 30 had LPR or nasal reflux events. 14 of 15 improved with PPI
Durmus et al. (2010) ³⁶	Case-control	50 vs. 30	GERD and LPR vs. absence of GERD	Nasal saccharin test and clinical evaluation before and after treatment with PPI	Mod/2b	No difference on saccharin test. There was significant improvement of symptoms

CRS, chronic rhinosinusitis; LPR, laryngopharyngeal reflux; PPI, proton pump inhibitor; GERD, gastroesophageal reflux disease.

Terapi Lain

Seperti yang dinyatakan sebelumnya, manajemen medis RSK jarang tergantung pada obat tunggal. Dalam banyak kasus, berbagai agen dengan mekanisme aksi yang berbeda diberikan dengan harapan pada akhirnya mempromosikan drainase sekresi dan peningkatan oksigenasi ke ostia sinus yang terhambat. Salah satu obat tersebut adalah dekongestan. Dekongestan adalah agonis α -adrenergik yang bertindak untuk menyempitkan pembuluh kapilasi dan mengurangi edema mukosa. Terapi topikal seperti oxymetazoline atau neosynephrine dapat digunakan dalam keadaan akut, tetapi penggunaan yang berlebihan akan menghasilkan efek rebound dan rhinitis medicamentosa. Dekongestan sistemik dapat digunakan untuk periode waktu yang lebih lama, tetapi dapat menyebabkan efek samping insomnia dan dapat memperburuk hipertensi sistemik yang mendasarinya. Obat yang ditoleransi dengan baik yang mengurangi sekresi untuk memfasilitasi drainase adalah guaifenesin dosis tinggi (gliseril guaicolate). Diberikan dosis harian 2400 mg, pasien mungkin mengalami lebih sedikit.^{1,8,14,20}

Inhibitor leukotrien adalah obat sistemik yang memblokir reseptor dan atau produksi leukotrien, mediator lipid kuat yang meningkatkan rekrutmen eosinofil, produksi sel goblet, edema mukosa, dan remodeling jalan nafas. Penggunaannya dalam asma telah didokumentasikan dengan baik, dan kelas obat baru-baru ini disetujui untuk digunakan dalam rinitis alergi. Peran mereka dalam RSK dan poliposis hidung jauh lebih tidak jelas. Satu seri kasus mendokumentasikan peningkatan hasil subyektif dan obyektif pada pasien dengan poliposis hidung pada anti-leukotrien, tetapi studi ini harus dikontrol lebih baik sebelum penilaian dapat dibuat pada utilitas mereka dalam manajemen RSK dan poliposis hidung.^{1,8,14,20}

Table. 6 Terapi anjuran untuk RSK dengan nasal polip

Therapy	Level	Grade of recommendation	Relevance
topical steroids	Ia	A	yes
oral steroids	Ia	A	yes
oral antibiotics short term <4 weeks	Ib and Ib(-)	C ^a	yes, small effect
oral antibiotic long term ≥ 12 weeks	III	C	yes, especially if IgE is not elevated, small effect
capsaicin	II	C	no
proton pump inhibitors	II	C	no
aspirin desensitisation	II	C	unclear
furosemide	III	D	no
immunosuppressants	IV	D	no
nasal saline irrigation	Ib, no data in single use	D	yes for symptomatic relief
topical antibiotics	no data	D	no
anti-IL5	no data	D	unclear
phytotherapy	no data	D	no
decongestant topical / oral	no data in single use	D	no
mucolytics	no data	D	no
oral antihistamine in allergic patients	no data	D	no
antimycotics – topical	Ia (-) **	A(-)	no
antimycotics – systemic	Ib (-) #	A(-) ³	no
anti leukotrienes	Ib (-)	A(-)	no
anti-IgE	Ib (-)	A(-)	no

Therapy	Level	Grade of recommendation	Relevance
steroid – topical	Ia	A	yes
nasal saline irrigation	Ia	A	yes
bacterial lysates (OM-85 BV)	Ib	A	unclear
oral antibiotic therapy short term < 4 weeks	II	B	during exacerbations
oral antibiotic therapy long term ≥ 12 weeks**	Ib	C	yes, especially if IgE is not elevated
steroid – oral	IV	C	unclear
mucolytics	III	C	no
proton pump inhibitors	III	D	no
decongestant oral / topical	no data on single use	D	no
allergen avoidance in allergic patients	IV	D	yes
oral antihistamine added in allergic patients	no data	D	no
herbal en probiotics	no data	D	no
immunotherapy	no data	D	no
probiotics	Ib (-)	A(-)	no
antimycotics – topical	Ib (-)	A(-)	no
antimycotics – systemic	no data	A(-)	no
antibiotics – topical	Ib (-)	A(-) ⁵	no

Tabel 7. Terapi anjuran untuk RSK tanpa nasal polip¹

KESIMPULAN

RSK merupakan kumpulan gejala dan tanda yang dapat timbul dari berbagai etiologi yang berbeda. RSK mewakili suatu siklus infeksi dan peradangan. Kegagalan terapi dalam menangani kedua aspek ini dapat menyebabkan hasil yang tidak adekuat. Tujuan dari tatalaksana RSK adalah untuk mengembalikan integritas fungsional lapisan mukosa yang meradang dengan menghilangkan gejala-gejala pada pasien. Terapi maksimal medikamentosa (MMT) adalah standar perawatan untuk perawatan RSK sebelum rekomendasi untuk operasi. Regimen terapi yang dipilih bervariasi dari individu ke individu. Jenis terapi utama medikamentosa yang digunakan untuk RSK terdiri dari antibiotik, kortikosteroid, dan irigasi hidung. Lama inflamasi berhubungan dengan lama penggunaan terapi maksimal medikamentosa.

DAFTAR PUSTAKA

1. Fokkens W, Lund V, Mullol J, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinology*, 2007; 45(suppl 20): 1-139.
2. Gosepath J, Mann WJ. Current concepts in therapy of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *ORL*, 2005; 67: 125-136.
3. Clement PAR. Classification of rhinosinusitis. In Brook I, eds. *Sinusitis from microbiology to management*. New York: Taylor & Francis, 2006; 15-34.
4. Gosepath J, Mann WJ. Current concepts in therapy of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *ORL*, 2005; 67: 125-136.
5. Pawankar R, Nonaka M, Yamagishi S, et al. Pathophysiologic mechanisms of chronic rhinosinusitis. *Immunol Allergy Clin N Am*, 2004; 24:75-85.



6. Shah DR, Salamone FN, Tami TA. Acute & chronic rhinosinusitis. In Lalwani AK, eds. Current diagnosis and treatment in otolaryngology – head and neck surgery. New York: Mc Graw Hill, 2008; 273-281
7. Snow JB, Wackym PA. Ballenger's Otolaryngology Head and Neck Surgery. 17th Ed. Connecticut: People's Medical Publishing House; 2009.
8. Lee KJ. The nose and paranasal sinuses. In Essential Otolaryngology Head and Neck Surgery. 10th Ed. 2013: p365-371.
9. Johnson JT, Rosen CA. Bailey's Head and Neck Otolaryngology. 5th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
10. Candra EW, Madiadipoera T, Sumarman I, Ratunanda SS. Makrolid menurunkan IL-8 sekret hidung dan meningkatkan fungsi penghidu pada rinosinusitis kronik tanpa polip. Jurnal Oto Rhino Laryngologica Indonesiana. 2013; 43(1):60-70.
11. Timperley D, Schlosser RJ, Harvey RJ. *Chronic rhinosinusitis: an education and treatment model*. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2010;143(5 Suppl. 3), S3–S8.
12. Jackman AH, Kennedy DW. Pathophysiology of sinusitis. In Brook I, eds. Sinusitis from microbiology to management. New York: Taylor & Francis, 2006; 109-129.
13. Van Crombruggen Et Al. Pathogenesis Of Chronic Rhinosinusitis: Inflammation. J Allergy Clin Immunol. 2011 Oct;128(4):728-32
14. Mahardhika Mr, Kristyono I. *Remodeling Mukosa Pada Rinosinusitis Kronis*. Jurnal Tht – Kl. 2014;7(1), 26–36.
15. Flint PW, et al. Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery. 6th Ed. Philadelphia: Saunders; 2015.
16. Lund VJ. Impact of chronic rhinosinusitis on quality of life and health care expenditure. In Hamilos DL, Baroody FM, eds. Chronic rhinosinusitis Pathogenesis and medical management. New York: Informa, 2007; 15-21.
17. Oakley GM, et al. The Role of Macrolides in Chronic Rhinosinusitis (CRSsNP and CRSwNP). Curr Allergy Asthma Rep (2017). 17:30
18. Eloy P, et al. Actual Concepts in Rhinosinusitis: A Review of Clinical Presentations, Inflammatory Pathways, Cytokine Profiles, Remodeling, and Management. Curr Allergy Asthma Rep (2011) 11:146–162
19. Watelet JB. Fibrogenic growth factors and metalloproteinases during wound healing after sinus surgery. Allergy 2004 59: 54-60
20. Zimmermann P, Ziesenitz VC, Curtis N and Ritz N. The Immunomodulatory Effects of Macrolides—A Systematic Review of the Underlying Mechanisms. Front. Immunol. 2018; 9:302