

Hubungan Kadar IL-8 Sekret Mukosa Hidung pada Rinosinusitis Kronik tanpa Polip-Nonalergi dengan Fungsi Penghidu Setelah Pemberian Antibiotik Makrolid

Edo Wira Candra,¹ Iwin Sumarman,² Sinta Sari Ratananda,² Teti Madiadipoera²

¹Rumah Sakit Petamedika Sentul City, ²Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung

Abstrak

Rinosinusitis kronik (RSK) merupakan inflamasi kronik dengan etiologi multifaktorial. Interleukin-8 (IL-8) adalah sitokin proinflamasi yang dominan pada RSK tanpa polip-nonalergi. Penurunan fungsi penghidu merupakan suatu gejala yang sering dikeluhkan. Klaritromisin merupakan antibiotik makrolid yang efektif karena memiliki efek antibakteri dan antiinflamasi. Tujuan penelitian untuk mengetahui perbaikan gejala klinis, fungsi penghidu dan kadar IL-8 sekret mukosa hidung, serta mencari korelasi IL-8 dengan fungsi penghidu pada RSK tanpa polip-nonalergi. Penelitian ini merupakan *randomized clinical trial open labeled pre and posttest design*. Data dianalisis memakai Uji Wilcoxon, Mann Whitney, dan korelasi *Rank Spearman*. Penelitian berlangsung di poliklinik Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin pada 26 subjek yang dibagi menjadi dua kelompok. Kelompok pertama diberikan klaritromisin dan kelompok kedua diberikan amoksisilin-klavulanat. Diagnosis berdasarkan penilaian skor gejala dengan *visual analogue scale* (VAS), nasoendoskopi, fungsi penghidu dengan *sniffin sticks test*, dan dilakukan pengukuran kadar IL-8 sekret mukosa hidung dengan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Didapatkan perbaikan VAS, nasoendoskopi, fungsi penghidu, dan kadar IL-8 yang signifikan ($p=0,001$) pada kedua kelompok pascaterapi, dan penurunan skor VAS total yang signifikan pada kelompok klaritromisin ($p=0,036$). Terdapat korelasi signifikan penurunan kadar IL-8 dengan peningkatan fungsi penghidu ($p=0,05$) dan dengan gejala hidung tersumbat ($p=0,022$) hanya pada kelompok klaritromisin. Simpulan, pemberian klaritromisin efektif menurunkan gejala klinis terutama hidung tersumbat, meningkatkan fungsi penghidu, dan menurunkan kadar IL-8 sekret mukosa hidung pada RSK tanpa polip nonalergi. [MKB. 2014;46(1):6–14]

Kata kunci: Interleukin-8, klaritromisin, rinosinusitis kronik tanpa polip nonalergi, *sniffin sticks test*

Correlation between IL-8 level of Nasal Secretion in Non Allergic-Chronic Rhinosinusitis without Nasal Polyp and Olfactory Function After Macrolide Treatment

Abstract

Chronic rhinosinusitis (CRS) is a chronic inflammatory disease caused by multifactorial etiology. Interleukin-8 (IL-8) plays an important role as a major proinflammatory cytokine in non-allergic chronic rhinosinusitis without polyp. The common symptom is olfactory function disturbance. Clarithromycin as a macrolide antibiotics is effective for CRS because of their antibacterial and antiinflammatory activities. The purpose of this study was to observe improvement of clinical symptom depending on the visual analogue scale (VAS) score, olfactory function, IL-8 level of nasal secretion, and correlation between IL-8 with olfactory function in non-allergic CRS without nasal polyp. This was a randomized controlled trial open labeled pre- and post-test design. Data analysis used Wilcoxon, Mann Whitney, and rank Spearman correlation test. This study was conducted at the Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery Division of Dr. Hasan Sadikin General Hospital Bandung. There were 26 subjects divided in two groups, the first group was given clarithromycin and the second group was given amoxicillin-clavulanate. The two groups underwent visual analogue scale (VAS) assessment, nasoendoscopy, sniffing sticks test and nasal secretion of IL-8 by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The two groups had a significant improvement VAS score after therapy ($p=0.001$) and clarithromycin group showed a statistically significant ($p=0.036$) effect on decreasing the total VAS score compared to the amoxicillin-clavulanate group. There was significant correlations between decreasing IL-8 level, increasing olfactory function ($p=0.05$), and nasal obstruction symptom in VAS ($p=0.022$) was showed only in clarithromycin group. In conclusion, clarithromycin is effective in reducing clinical symptoms, especially in nasal obstruction, increasing olfactory function and decreasing IL-8 of nasal mucous secretion in non-allergic chronic rhinosinusitis without polyp. [MKB. 2014;46(1):6–14]

Key words: Clarithromycin, interleukin-8, non allergic-chronic rhinosinusitis without polyp, sniffin sticks test

Korespondensi: Edo Wira Candra, dr., M.Kes, Sp.THT-KL, Rumah Sakit Petamedika Sentul City, Jalan MH Thamrin No.1 Sentul City, Bogor, *mobile* 0817206061, *e-mail* dr.edo.chandra@gmail.com

Pendahuluan

Rinosinusitis kronik (RSK) merupakan inflamasi mukosa hidung dan juga sinus paranasal dengan jangka waktu gejala ≥ 12 minggu yang ditandai oleh ≥ 2 gejala yang salah satunya berupa hidung tersumbat atau sekret nasal (*anterior, posterior nasal drip*). Keadaan ini dapat disertai nyeri wajah spontan atau pada penekanan, atau menurunnya sensasi penghidu serta hasil endoskopis berupa polip atau dapat juga sekret mukopurulen yang berasal dari meatus media dan atau edema/obstruksi mukosa primer pada meatus media, dan/atau hasil dari *computed tomography* (CT) *scan* berupa perubahan mukosa pada kompleks osteomeatal dan atau sinus paranasal.¹

Data dari Departemen Rinologi-Alergi Ilmu Kesehatan Telinga Hidung dan Tenggorok Bedah Kepala dan Leher (THT-KL) Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung (RSHS) pada tahun 2011 tercatat 46% kasus rinosinusitis, terdiri atas 46,04% laki-laki dan 53,86% pada perempuan.² Rinosinusitis kronik merupakan penyakit yang sering ditemukan dengan insidensi dan prevalensi yang terus meningkat dan merupakan salah satu penyakit kronik paling sering di Amerika Serikat, yang secara kasar diperkirakan terjadi pada sekitar 35 juta penduduk Amerika setiap tahunnya.³

Rinosinusitis kronik merupakan penyakit yang dipengaruhi oleh multifaktorial^{1,4} dan menjadi penyebab utama gangguan penghidu. Sebanyak 61–83% pasien RSK mengalami gangguan fungsi penghidu dan bahkan sekitar 25–30% nya terdapat gangguan penghidu derajat sedang hingga berat. Gangguan fungsi penghidu ini secara signifikan menurunkan kualitas hidup. Penderita dengan gangguan penghidu acapkali memiliki kesulitan dalam berbagai hal seperti memasak, emosi yang tidak stabil, serta penurunan selera makan dan persepsi kebersihan diri.⁵

Penyebab gangguan fungsi penghidu pada rinosinusitis kronik berhubungan dengan faktor gangguan konduksi aliran udara dan gangguan sensorineural akibat kerusakan epitel olfaktorius yang keduanya sering kali timbul bersamaan dengan derajat yang bervariasi.⁵ Dari suatu studi yang meneliti patologi mukosa hidung pada RSK didapatkan temuan antara lain perubahan struktural mukosa sel epitel olfaktorius normal *pseudostratified* bersilia dengan *intermixing* dari sel-sel goblet, metaplasia sel yang menyerupai sel skuamosa, dan terdapat gambaran erosi epitel olfaktorius. Selain itu, ditemukan juga penurunan jumlah persentase epitel normal dan juga neuron sensoris epitel olfaktorius pada rinosinusitis kronik, terutama pada penderita dengan gangguan fungsi penghidu memperlihatkan gambaran erosi epitel dan konsentrasi tinggi infiltrasi sel antara lain

eosinofil dan neutrofil pada mukosa.⁶

Di antara sitokin proinflamasi interleukin-8 (IL-8) didapatkan meningkat paling signifikan pada RSK nonalergi. Beberapa penulis sudah meneliti ekspresi dan sekresi IL-8 pada mukosa nasal dan paranasal pada orang normal serta yang mengalami inflamasi. Rekrutmen neutrofil dalam jumlah besar pada efusi sinus paranasal penderita rinosinusitis kronik bersifat signifikan. Interleukin-8 (IL-8) memicu aktivitas kemotaksis sel neutrofil yang poten. Interleukin-8 dihasilkan oleh beberapa sel, yaitu sel fibroblas, epitel, dan juga monosit darah perifer dan neutrofil. Sekresi IL-8 ini pada akhirnya akan menginduksi migrasi sel neutrofil lebih lanjut dan menjadikan suatu lingkaran purulensi lokal.⁷

Tujuan terapi RSK untuk mengurangi gejala dan tanda, mencegah perburukan atau rekurensi penyakit, dan juga meningkatkan kualitas hidup.⁸ Terapi medikamentosa maksimal harus dilakukan terlebih dahulu sebelum tindakan pembedahan.

Dalam suatu panduan tatalaksana rinosinusitis kronik dewasa,¹ direkomendasikan penggunaan antibiotik, juga steroid topikal, serta pencucian hidung dengan larutan *saline* (NaCl fisiologis). Pemilihan antibiotik sangatlah penting dengan memperhatikan berbagai jenis kemampuan, antara lain eradikasi bakteri, daya penetrasi ke mukosa dan sekret sinus, mampu meningkatkan gerakan silia, mencegah pembentukan biofilm bakteri, serta dapat memengaruhi sistem imun sehingga mampu menekan proses inflamasinya.⁹ Secara *in vitro* dari kultur sel epitel hidung manusia, pemberian makrolid dapat menghambat sekresi Interleukin-8 yang diinduksi oleh lipopolisakarida (LPS). Lipopolisakarida akan mengaktifasi sel monosit, yang akhirnya akan memproduksi IL-8 dan akan merangsang penarikan sel inflamasi ke tempat infeksi. Makrolid menekan IL-8 melalui *activator protein-1* (AP-1) dan *nuclear factor- κ B* (NF- κ B) pada sel epitel. Lipopolisakarida menstimulasi *toll-like receptor-4* yang akan mengaktifasi AP-1 dan NF- κ B, yang memainkan peranan utama dalam reaksi selular pada proses inflamasi.¹⁰

Dalam tatalaksana RSK, peranan antibiotik penting. Sesuai dengan panduan tatalaksana yang ada,¹ amoksisilin-klavulanat menjadi salah satu terapi standar untuk RSK. Golongan penisilin telah luas dipergunakan untuk meminimalkan risiko resistensi golongan penisilin yang mampu eradikasi bakteri dengan betalaktamase yaitu dengan amoksisilin-klavulanat. Rechtweg dkk.¹¹ menyatakan bahwa penderita yang mendapatkan terapi klaritromisin merasa lebih cepat membaik dibandingkan dengan penderita yang mendapat terapi amoksisilin-klavulanat pada hari ke-14, namun dalam keadaan kecepatan untuk eradikasi

kuman patogen amoksisilin-klavulanat diketahui lebih cepat. Pada akhirnya setelah 28 hari, hasil kedua agen obat ternyata sama.

Metode

Penelitian ini merupakan *randomized clinical trial open label pre and posttest design*. Alokasi ke dalam perlakuan dilakukan secara randomisasi blok permutasi. Terhadap semua subjek penelitian dilaksanakan pemeriksaan gejala klinis dengan *visual analogue scale* (VAS), nasoendoskopi, penilaian skor fungsi penghidu dengan *sniffin sticks test*, dan pemeriksaan IL-8 sekret mukosa hidung dengan teknik *nasal lavage*.

Penelitian ini melibatkan sebanyak 26 subjek yang ditentukan berdasarkan taraf kepercayaan 95%, *power test* 90%, serta kemaknaan $p < 0,05$ yang terbagi menjadi dua kelompok penelitian, yaitu kelompok perlakuan sebanyak 14 subjek dan kontrol 12 subjek. Pada kelompok perlakuan terapi berupa antibiotik makrolid (klaritromisin) disertai kortikosteroid intranasal, sedangkan pada kontrol diberi antibiotik amoksisilin-klavulanat dan kortikosteroid intranasal. Pengamatan ulang dilakukan pada hari ke-14 pascaterapi.

Untuk analisis data penelitian ini digunakan Uji Wilcoxon, Mann Whitney, dan Korelasi Rank Spearman untuk mengetahui korelasi antara IL-8 dan variabel lainnya. Kemaknaan berdasarkan nilai $p < 0,05$.

Subjek penelitian adalah penderita RSK tanpa polip-nonalergi di poliklinik rinologi-alergi THT-KL RSHS Bandung selama November–Desember 2012 yang sesuai dengan kriteria inklusi dan tidak termasuk kriteria eksklusi, serta menyetujui dan menandatangani lembar persetujuan (*informed consent*). Kriteria inklusi adalah penderita RSK tanpa polip nonalergi berdasarkan pada anamnesis,

pemeriksaan fisis THT, nasoendoskopi, dan tes kulit tusuk dengan rentang usia 18 sampai 60 tahun, Kriteria eksklusi adalah RSK dengan polip hidung, terbukti positif alergi dengan *skin prick test* (SPT), riwayat asma, terdapat deviasi septum berat, alergi terhadap klaritromisin, amoksisilin-klavulanat, pernah dilakukan pembedahan daerah hidung, dan terdapat riwayat *laryngopharyngeal reflux* (LPR).

Hasil

Terdapat 11 laki-laki dan 15 perempuan. Jenis kelamin kedua kelompok penelitian berdasarkan uji chi-kuadrat memiliki nilai $p = 0,126$ dan usia subjek penelitian berdasarkan Uji Mann Whitney memiliki nilai $p = 0,860$; maka dapat disimpulkan subjek pada kedua kelompok penelitian ini relatif homogen, sehingga layak untuk diperbandingkan (Tabel 1).

Dari hasil penelitian skor VAS, didapatkan perbaikan skor VAS pra dan pascaterapi dengan Uji Wilcoxon yang sangat bermakna meliputi keluhan rinore, hidung tersumbat, nyeri wajah dan gangguan penghidu baik pada kelompok perlakuan ($p = 0,001$), sedangkan pada kelompok kontrol nilai $p = 0,017$ hingga $p = 0,002$ (Tabel 2). Berdasarkan perhitungan persentase penurunan skor VAS total rata-rata, VAS menurun sebanyak 62,2% pada kelompok klaritromisin dan 45% pada kelompok amoksisilin-klavulanat, sehingga didapatkan hasil yang berbeda signifikan melalui Uji Mann Whitney yaitu dengan nilai $Z_{M-W} = 2,085$ dan $p = 0,036$.

Skor nasoendoskopi pada kedua kelompok terdapat perbedaan yang sangat bermakna (Uji Wilcoxon) pada pra dan pascaterapi yang meliputi perbaikan skor edema mukosa dengan nilai $p = 0,002$ pada kedua kelompok dan perbaikan

Tabel 1 Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	Kelompok Penelitian		P
	Klaritromisin (n=14)	Amoksisilin-klavulanat (n=12)	
Jenis kelamin			
Laki-laki	4	7	0,126
Perempuan	10	5	
Usia (tahun)			
Rata-rata (SD)	38,5(13,7)	37,9(11,8)	0,860
Median	37,50	34,00	
Rentang	18–60	25–60	

Keterangan: SD=standar deviasi; n=jumlah subjek penelitian; $p < 0,05$ =bermakna

Tabel 2 Perbandingan Skor VAS

Skor VAS		Kelompok Penelitian		Z_{M-W}	p
		Klaritromisin (n=14)	Amoksisilin- klavulanat (n=12)		
Rinore					
Persentase	Praterapi	60	50	0,892	0,403
Keluhan (%)	Pascaterapi	20	25	1,468	0,160
Perbandingan pra	Z_w	3,195	3,108		
vs pasca	p	0,001	0,002		
Hidung tersumbat					
Persentase	Praterapi	60	55	0,104	0,940
Keluhan (%)	Pascaterapi	20	30	2,025	0,460
Perbandingan pra	Z_w	3,370	3,126		
vs pasca	p	0,001	0,002		
Nyeri wajah					
Persentase	Praterapi	50	30	3,043	0,002
Keluhan (%)	Pascaterapi	20	10	1,116	0,297
Perbandingan pra	Z_w	3,328	3,020		
vs pasca	p	0,001	0,002		
Gangguan penghidu					
Persentase	Praterapi	40	30	1,817	0,76
Keluhan (%)	Pascaterapi	20	20	0,000	1,000
Perbandingan pra	Z_w	3,359	2,388		
vs pasca	p	0,001	0,017		
Total skor VAS					
Persentase penurunan		62,2	45	2,085	0,036
rata-rata (%)					

Keterangan: Z_{M-W} =Uji Mann Whitney; Z_w =Uji Wilcoxon; $p<0,05$ =bermakna

skor sekret hidung dengan nilai $p=0,001$ pada kedua kelompok, namun Uji Mann Whitney untuk membandingkan kedua kelompok tidak memperlihatkan perbedaan bermakna pada skor edema pascaterapi ($Z_{M-W}=0,952$; $p=0,980$) dan skor sekret ($Z_{M-W}=1,539$; $p=0,252$; Tabel 3).

Berdasarkan pemeriksaan fungsi penghidu praterapi ternyata terdapat 7,7% pasien anosmia, 65,4% hiposmia, dan 23,1% normosmia. Pada pascaterapi didapatkan data 0% pasien anosmia, 46,15% hiposmia, dan 50% normosmia. Secara keseluruhan terjadi penurunan jumlah pasien anosmia dan hiposmia serta peningkatan jumlah pasien yang normosmia.

Terdapat perbedaan skor ambang-diskriminasi-identifikasi (ADI) *sniffin sticks test* yang sangat bermakna pada pra dan pascaterapi dengan Uji Wilcoxon dengan nilai $p=0,003$ pada kedua

kelompok penelitian. Terdapat kecenderungan peningkatan persentase skor ADI rata-rata yang lebih baik pada kelompok perlakuan (22,83%) dibandingkan dengan kelompok kontrol (14,08%), namun secara statistik Uji Mann Whitney tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok penelitian.

Terdapat penurunan kadar IL-8 yang sangat bermakna pra dibandingkan dengan pascaterapi (dengan Uji Wilcoxon) pada kedua kelompok penelitian dengan nilai $p=0,001$ pada kelompok perlakuan dan $p=0,002$ pada kontrol (Tabel 5). Persentase penurunan rata-rata dan perhitungan secara statistik menggunakan Uji Mann Whitney, penurunan IL-8 antara kelompok perlakuan dan kontrol tidak berbeda bermakna dengan nilai $Z_{M-W}=0,051$ dan $p=0,980$.

Untuk menentukan korelasi kadar IL-8 dan

Tabel 3 Perbandingan Skor Nasoendoskopi

Nasoendoskopi		Kelompok Penelitian		Z_{M-W}	p
		Klaritromisin (n=14)	Amoksisilin-klavulanat (n=12)		
Edema mukosa					
Praterapi	Median	2	2	0,669	0,631
	Rentang	1-2	1-2		
Pascaterapi	Median	1	1	0,952	0,980
	Rentang	0-1	0-1		
Perbandingan Pra vs Pasca	Z_w	3,153	3,127		
	p	0,002	0,002		
Sekret hidung					
Praterapi	Median	2	1,50	1,497	0,231
	Rentang	1-2	1-2		
Pascaterapi	Median	0,00	0,00	1,539	0,252
	Rentang	0-1	0-1		
Perbandingan Pra vs Pasca	Z_w	3,416	3,357		
	p	0,001	0,001		

Keterangan: Z_{M-W} =Uji Mann Whitney; Z_w =Uji Wilcoxon; $p<0,05$ =bermakna

variabel lainnya dipergunakan Uji Korelasi Rank Spearman (Tabel 6). Koefisien korelasi ditetapkan sebesar $r_s > 0,4$. Berdasarkan perhitungan secara statistik, terlihat korelasi yang bermakna antara penurunan kadar IL-8 dan penurunan skor VAS hidung tersumbat kelompok perlakuan ($r_s = 0,605$; $p = 0,022$; Tabel 6). Dapat juga dilihat korelasi

antara IL-8 dan skor penghidu (ADI) bila dilakukan uji satu pihak dengan nilai $p = 0,05$.

Pembahasan

Menurut panduan *European Position Paper*

Tabel 4 Perbandingan Skor Fungsi Penghidu (ADI)

Skor ADI		Kelompok Penelitian		Z_{M-W}	p
		Klaritromisin (n=14)	Amoksisilin-klavulanat (n=12)		
Praterapi					
X (SD)		24,12 (7,16)	25,69 (5,21)	0,438	
Median		25,88	26,50		
Rentang		11,38-33,88	15,88-33,0		
Pascaterapi					
X(SD)		28,45 (5,72)	29,0 (5,17)	0,466	0,647
Median		29,50	31,5		
Rentang		18,0-37,38	19,75-33,5		
Perbandingan pra vs pasca	Z_w	3,014	2,973		
	p	0,003	0,003		
% Peningkatan (rata-rata)		22,83	14,08	1,095	0,291

Keterangan: ADI=ambang-diskriminasi-identifikasi (*sniffin sticks test*), Z_{M-W} =Uji Mann Whitney; Z_w =Uji Wilcoxon; $p<0,05$ =bermakna

Tabel 5 Perbandingan Kadar IL-8

IL-8	Kelompok Penelitian		Z_{M-W}	p
	Klaritromisin (n=14)	Amoksisilin-klavulanat (n=12)		
Praterapi				
X (SD)	225,51 (486,6)	50,31 (70,08)	1,106	0,274
Median	51,01	28,48		
Rentang	11,89–1616	11,89–266,40		
Pascaterapi				
X(SD)	70,53 (192,63)	16,60 (8,73)	0,515	0,631
Median	17,58	13,38		
Rentang	9,41–738,90	9,90–40,11		
Perbandingan pra vs pasca	Z_w	3,296	3,059	
	p	0,001	0,002	
% Peningkatan (rata-rata)		47,7	45,2	0,051 0,980

Keterangan: IL-8=interleukin-8; Z_{M-W} =Uji Mann Whitney; Z_w =Uji Wilcoxon; $p<0,05$ =bermakna

on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EP3OS) 2012,¹ prevalensi RSK ditemukan lebih tinggi pada wanita bila dibandingkan dengan pria (rasio 6:4) dengan rentang prevalensi sekitar 3,4% pada pria dan 5,7% pada wanita. Berdasarkan literatur lainnya perbandingan prevalensi laki-laki 45,33% dan perempuan 54,67% dengan hasil tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara gender.¹² Pada penelitian ini ditemukan prevalensi RSK tanpa polip nonalergi perempuan dan laki-laki dengan perbandingan 1,4:1 hampir mendekati perbandingan prevalensi secara umum. Persentase prevalensi didapatkan yaitu laki-laki 42,3% dan perempuan 57,7% dan secara statistik tidak didapatkan perbedaan yang signifikan antar gender.

Terdapat penurunan skor VAS yang bermakna pada keluhan rinore, hidung tersumbat, nyeri wajah, dan juga gangguan penghidu antara kedua kelompok perlakuan. Tidak didapat perbedaan yang bermakna pada skor VAS tanda klinis antara kelompok perlakuan dan kontrol pascaterapi. Didapatkan hasil yang berbeda bermakna ($Z_{M-W}=2,085$; $p=0,036$) berdasarkan pada Uji Mann Whitney bila ditilik persentase penurunan skor total VAS, diketahui bahwa penurunan skor total VAS pada kelompok klaritromisin 62,2% lebih baik bila dibandingkan dengan kelompok amoksisilin-klavulanat dengan penurunannya hanya 45%. Sarafranz dkk.¹³ yang menggunakan klaritromisin 2x500 mg sehari selama tiga bulan, 66,6% di antaranya memberikan hasil yang baik

Tabel 6 Korelasi Kadar IL-8 dengan Variabel lainnya

Korelasi IL-8	Kelompok Klaritromisin		Kelompok Amoksisilin-klavulanat	
	r_s	p	r_s	p
Skor nasoendoskopi	0,115	0,695	0,288	0,158
VAS rinore	0,151	0,606	0,068	0,833
VAS hidung tersumbat	0,605	0,022	0,283	0,372
VAS nyeri wajah	0,056	0,848	0,483	0,112
VAS gangguan penghidu	0,154	0,598	0,139	0,666
Skor total VAS	0,308	0,284	0,050	0,878
Skor penghidu (ADI*)	0,458	0,100	0,136	0,689

Keterangan: IL-8=interleukin-8; VAS=visual analogue scale; ADI=ambang-diskriminasi-identifikasi r_s =koefisien korelasi Rank Spearman; $r_s>0,4$ =bermakna; *) uji dua pihak

terhadap pengobatan meliputi perbaikan skor endoskopi hidung dan VAS yang paling signifikan berubah adalah keluhan hidung tersumbat dengan $p < 0,05$ dan secara umum didapatkan perbaikan gejala, namun tidak didapatkan perubahan yang signifikan pada penghidu.

Kombinasi klaritromisin dengan kortikosteroid topikal intranasal mampu memperbaiki fungsi penghidu penderita rinosinusitis kronik, karena efektivitas kortikosteroid topikal intranasal yang baik pada pengobatan rinosinusitis dan juga dapat memperbaiki patensi kompleks osteomeatal ini dengan mengurangi inflamasi mukosa. Kombinasi dengan antibiotik golongan makrolid didapatkan peningkatan efektivitas derajat sedang dalam mengurangi gejala klinis. Kelebihan klaritromisin antara lain mampu meningkatkan sensitivitas reseptor steroid, sehingga dapat meningkatkan efek terapi.⁸ Hal ini sesuai dengan hasil penelitian pada kelompok perlakuan yang menggunakan kombinasi klaritromisin dengan kortikosteroid topikal intranasal dengan efektivitas yang tinggi terhadap perbaikan klinis bukan hanya pada perbaikan fungsi penghidu namun terutama keluhan hidung tersumbat, rinore, dan juga nyeri wajah pun mengalami perbaikan yang signifikan pascaterapi melalui Uji Wilcoxon dengan nilai $p = 0,001$. Temuan ini berbeda dengan penelitian sebelumnya yang telah dilakukan oleh Moretti dkk.¹⁴ dengan kortikosteroid intranasal tunggal dan penelitian yang dilakukan Sarafraz dkk.¹³ menggunakan klaritromisin saja yang melaporkan tidak memberikan perbaikan fungsi penghidu pada rinosinusitis kronik.

Terdapat perbaikan skor nasoendoskopi yang sangat bermakna pra dan pascaterapi pada kedua kelompok yang meliputi perbaikan edema mukosa dan sekret hidung, namun secara statistik melalui Uji Mann Whitney tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok. Cervin dkk.¹⁵ mendapatkan 12 dari 17 pasien rinosinusitis berespons baik dengan pengobatan klaritromisin 1x250 mg, secara statistik terdapat perbaikan skor nasoendoskopi dan VAS yang meliputi obstruksi hidung dan rinore. Skor nasoendoskopi dapat menggambarkan derajat berat inflamasi mukosa. Riffer dkk.¹⁶ menyatakan pemberian klaritromisin lebih baik bila dibandingkan dengan amoksisilin-klavulanat dalam hal menurunkan produksi sekret purulen nasal, namun pada penelitian ini pada kedua kelompok sama-sama memiliki efektivitas yang baik dalam memperbaiki skor sekret pra dan pascaterapi. Hal ini menunjukkan bahwa kedua antibiotik memiliki daya eradikasi yang baik terhadap bakteri patogen sinus dan membuktikan bahwa bakteri patogen masih sensitif terhadap kedua jenis antibiotik tersebut.

Terlihat perbedaan skor ADI yang sangat

bermakna pada pra dan pascaterapi dengan Uji Wilcoxon dengan nilai $p = 0,003$ pada kedua kelompok penelitian ini. Terlihat kecenderungan peningkatan skor ADI yang lebih baik pada perlakuan bila dibandingkan dengan kontrol, namun berdasarkan Uji Mann Whitney tidak didapatkan perbedaan bermakna antara kedua kelompok. Gaines⁵ dalam artikelnya menyatakan bahwa inflamasi merupakan faktor yang utama menyebabkan gangguan fungsi penghidu di samping faktor-faktor lainnya seperti kerusakan mukosa dan sensorineural. Faktor inflamasi ini menyebabkan edema mukosa yang kemudian menyebabkan obstruksi nasal, sehingga odoran tidak dapat mencapai epitel olfaktorik dan terjadi gangguan fungsi penghidu. Perbaikan fungsi penghidu praterapi dan pascaterapi pada kedua kelompok berkaitan erat dengan peranan agen antiinflamasi (kortikosteroid topikal intranasal) yang dipergunakan pada kedua kelompok untuk menekan proses inflamasi. Hal ini menyebabkan gangguan fungsi penghidu secara konduktif dan peranan klaritromisin yang dapat secara sinergis dengan kortikosteroid intranasal yang bekerja saling memperkuat efektivitas perbaikan fungsi penghidu, meskipun antara kelompok perlakuan dan kontrol tidak berbeda bermakna, tetapi pada kelompok perlakuan fungsi penghidu cenderung lebih baik dibandingkan dengan kontrol.

Terdapat penurunan yang bermakna kadar IL-8 kedua kelompok pra dan pascaterapi, namun dengan Uji Mann Whitney memberikan hasil yang tidak bermakna karena sama efektifnya menurunkan kadar IL-8. Hal ini terjadi karena glukokortikoid mampu menghambat produksi IL-8 dan MCP-1 yang dihasilkan oleh eosinofil dan neutrofil. Mekanisme kerja glukokortikoid adalah kemampuan untuk melakukan penetrasi ke dalam sel-sel dan kemudian berikatan dengan reseptor glukokortikoid (GR). Kompleks GR ini dapat secara langsung berinteraksi dengan faktor transkripsi seperti NF-kB dan AP-1. Hal ini diyakini merupakan mekanisme mayor efek antiinflamasi kortikosteroid.¹⁷ Kikuchi dkk.¹⁰ meneliti secara *in vitro* dan menemukan bahwa klaritromisin bekerja pada monosit dan sel epitel hidung serta dapat menekan sinyal LPS bakteri yang pada akhirnya dapat menghambat AP-1 dan NF-kB. Hal ini menunjukkan bahwa klaritromisin efektif menekan produksi IL-8 pada lokasi tempat infeksi. Menurut Mac-Leod dkk.¹⁸ terapi klaritromisin 2x500 mg secara bermakna menurunkan kadar IL-8, efek ini selaras dengan perbaikan pada skor edema pra dan pascaterapi dan perbaikan gejala klinis yang meliputi nyeri sinus, nyeri kepala, obstruksi hidung, dan rinore setelah 14 hari terapi. Klaritromisin telah dibuktikan dapat meningkatkan sensitivitas reseptor steroid,

sehingga dapat meningkatkan efek terapi glukokortikoid.⁸ Hal ini menjadi bukti kuat bahwa antara klaritromisin dan kortikosteroid mampu bersinergi dalam menurunkan inflamasi. Pada penelitian ini kombinasi klaritromisin dengan kortikosteroid topikal menunjukkan penurunan persentase rata-rata yang lebih baik dibandingkan dengan kelompok kontrol meskipun secara uji statistik sama baiknya dengan kelompok kontrol.

Berdasarkan hasil ini muncul dugaan bahwa amoksisilin-klavulanat juga mempunyai efek antiinflamasi, walaupun belum banyak data penelitian mengenai efek antiinflamasi yang dimiliki oleh amoksisilin-klavulanat. Penelitian yang dilakukan oleh Casellas dkk.¹⁹ menemukan bukti bahwa amoksisilin-klavulanat dosis besar untuk terapi kolitis ulseratif memperlihatkan efek antiinflamasi yang ditandai dengan penurunan marker inflamasi IL-8 dan *eicosanoids* intraluminal, namun dalam penelitiannya tidak dapat dijelaskan melalui mekanisme apa amoksisilin-klavulanat mampu menurunkan inflamasi.

Terlihat korelasi yang bermakna penurunan kadar IL-8 sekret mukosa hidung dengan VAS hidung tersumbat pada kelompok perlakuan dengan Uji Korelasi *Rank Spearman* ($p=0,02$). Hal ini menunjukkan keterkaitan faktor inflamasi yang menyebabkan obstruksi nasal dengan kadar IL-8 sekret hidung pada rinosinusitis kronik tanpa polip nonalergi. Dapat juga dilihat korelasi antara IL-8 dan skor penghidu (ADI) jika dilakukan uji satu pihak dengan nilai $p=0,05$ (nilai p uji 2 pihak dibagi 2). Hal ini menunjukkan bahwa gangguan fungsi penghidu yang terjadi pada pasien rinosinusitis memiliki dasar inflamasi yang menimbulkan obstruksi nasal sehingga terjadi gangguan konduksi odoran. Faktor inflamasi ini yang diketahui memiliki keterkaitan dengan kadar IL-8 sekret hidung. Dengan temuan korelasi ini, maka kadar IL-8 sekret mukosa hidung dapat dijadikan parameter beratnya penyakit khususnya keluhan hidung tersumbat dan gangguan fungsi penciuman. Dalam penelitiannya Jordan dkk.²⁰ menemukan korelasi bermakna antara mediator inflamasi (IL-5, IL-8, MCP-1, *eotaxin*, sVCAM-1, dan LTC-4) dengan keluhan hidung tersumbat.

Simpulan, klaritromisin yang dikombinasikan kortikosteroid intranasal efektif memperbaiki gejala klinis terutama keluhan hidung tersumbat, meningkatkan fungsi penghidu, dan menurunkan kadar IL-8 sekret mukosa hidung pada RSK tanpa polip nonalergi. Klaritromisin dapat dijadikan pilihan terapi medikamentosa yang optimal pada RSK tanpa polip-nonalergi dengan frekuensi minum obat per hari lebih sedikit yakni 2 kali per hari sehingga lebih meningkatkan kepatuhan minum obat bagi pasien dibandingkan dengan amoksisilin-klavulanat 3 kali per hari.

Daftar Pustaka

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, dkk. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012; 50(1):1–12.
2. Prastianingsih P, Madiadipoera T, Lasminingrum L. Perbandingan jumlah eosinofil dan kadar IL-5 pada mukosa hidung antara rinosinusitis kronis disertai polip hidung dengan yang tanpa polip hidung [tesis]. Bandung: Universitas Padjadjaran; 2006.
3. Brandsted R, Sindwani R. Impact of depression on disease-specific symptoms and quality of life in patients with chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. 2007;21(1):50–4.
4. Kennedy DW. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2004;193(Suppl):6–9.
5. Gaines AD. Anosmia and hyposmia. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31(3):185–9.
6. Yee KK, Pribitkin EA, Cowart BJ, Vainius AA, Klock CT, Rosen D, dkk. Neuropathology of the olfactory mucosa in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2010;24(2):110–20.
7. Wallwork B, Coman W, Feron F, Mackay-Sim A, Cervin A. Clarithromycin and prednisolone inhibit cytokine production in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2002;112(10):1827–30.
8. Scadding GK. Medical management of chronic rhinosinusitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004;24(1):103–18.
9. Ariza H, Rojas R, Johnson P, Gower R, Benson A, Herrington J, dkk. Eradication of common pathogens at days 2, 3 and 4 of moxifloxacin therapy in patients with acute bacterial sinusitis. *BMC Ear Nose Throat Disord*. 2006;6:8.
10. Kikuchi T, Hagiwara K, Honda Y, Gomi K, Kobayashi T, Takahashi H, dkk. Clarithromycin suppresses lipopolysaccharide-induced interleukin-8 production by human monocytes through AP-1 and NF-kappa B transcription factors. *Antimicrobial Chemother*. 2002; 49(5):745–55.
11. Rechtweg JS, Moinuddin R, Houser SM, Mamikoglu B, Corey JP. Quality of life in treatment of acute rhinosinusitis with clarithromycin and amoxicillin/clavulanate. *Laryngoscope*. 2004;114(5):806–10.
12. Pilan RR, Pinna FR, Bezerra TF, Mori

- RL, Padua FG, Bento RF, dkk. Prevalence of chronic rhinosinusitis in São Paulo. *Rhinology*. 2012;50(2):129–38.
13. Sarafraz M, Khosravi AD, Ahmadi K. Clinical and microbiological evaluation of long term clarithromycin in the treatment of chronic rhinosinusitis. *J Med Sci*. 2008;8(7):669–72.
 14. Moretti A, Augurio A, Croce A. Anti-inflammatory and anti-allergy drugs in rhinosinusitis. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2009;8(1):101–13.
 15. Cervin A, Wallwork B, Mackay-Sim 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(2):136–42.
 16. Riffer E, Spiller J, Palmer R, Shortridge V, Busman TA, Valdes J. Once daily clarithromycin extended-release vs twice-daily amoxicillin/clavulanate in patients with acute bacterial sinusitis: a randomized, investigator-blinded study. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(1):61–70.
 17. Janka-Junttila M, Moilanen E, Hasala H, Zhang X, Adcock I, Kankaanranta H. The glucocorticoid RU24858 does not distinguish between transrepression and transactivation in primary human eosinophils. *J Inflamm*. 2006;3:1–10.
 18. Mac-Leod CM, Hamid QA, Cameron L, Tremblay C, Brisco W. Antiinflammatory activity of clarithromycin in adults with chronically inflamed sinus mucosa. *Adv Ther*. 2001;18(2):75–82.
 19. Casellas F, Borrue N, Papo M, Guarner F, Antolín M, Videla S, dkk. Antiinflammatory effects of enterically coated amoxicillin-clavulanic acid in active ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 1998;4(1):1–5.
 20. Jordan TR, Pfrogner E, Rasp G, Kramer MF. Clinical symptoms and mediators in the allergic early and late phase reaction. *Laryngorhinootologie*. 2006;85(2):113–23.