Laporan Penelitian

Polipektomi sederhana endoskopik rawat jalan dilanjutkan steroid intranasal sebelum Bedah Sinus Endoskopik Fungsional

Retno S. Wardani, Endang Mangunkusumo

Divisi Rinologi, Departemen Ilmu Penyakit Telinga Hidung Tenggorok
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – RS Dr. Cipto Mangunkusumo
Jakarta

ABSTRAK

Latar belakang: Indikasi Bedah Sinus Endoskopik Fungsional (BSEF) pada polip hidung adalah kegagalan respons adekuat setelah terapi medikamentosa maksimal. **Tujuan:** Mengetahui proporsi penderita polip hidung yang responsif terhadap protokol terapi medikamentosa maksimal dengan polipektomi sederhana endoskopik serta terapi steroid intranasal selama 6 minggu. Pasien yang tidak responsif, menjalani terapi BSEF dan ditindak-lanjuti selama 12 bulan. Juga dievaluasi perbedaan profil ekspresi gen yang mempengaruhi perbedaan respons klinis tersebut. **Metode:** Desain penelitian adalah eksperimental dengan kontrol sendiri pra dan pasca intervensi polipektomi sederhana endoskopik dan terapi steroid intranasal selama 6 minggu pada penderita polip hidung bilateral. Pemeriksaan *microarray* yang divalidasi dengan pemeriksaan *real time RT-PCR*, dilakukan untuk mengetahui perbedaan profil ekspresi gen sebelum dan sesudah protokol terapi. **Hasil:** Sesudah protokol pengobatan terdapat 16 subjek (55,17%) menunjukkan respons terapi baik, dan 13 subjek (44,83%) dengan tanda klinis menetap atau memburuk, dan selanjutnya menjalani terapi BSEF. Tindak-lanjut selama 1 tahun pasca BSEF pada 13 subjek, didapatkan polip rekurens pada 5 subjek (17,24%) dan tidak ada polip 8 subjek (27,6%). Ekspresi gen F5 adalah variabel yang bermakna dengan nilai $\text{Exp B} = 0,042$ dan $p = 0,04$. Nilai *Nagelkerke R square* sebesar 49,9% menunjukkan kekuatan gen F5 sebagai determinan respons kesembuhan. **Kesimpulan:** Penelitian klinik dengan melakukan tindakan polipektomi sederhana endoskopik dilanjutkan terapi steroid intranasal sebagai terapi lini pertama pada polip hidung sebelum intervensi BSEF, mendapatkan bukti pada tingkat molekuler untuk dapat lebih memahami terjadinya proses resolusi inflamasi kronik.

Kata kunci: polip hidung, polipektomi sederhana endoskopik, bedah sinus endoskopik fungsional, gen F5,

ABSTRACT

Background: Functional Endoscopic Sinus Surgery (FESS) is only indicated for nasal polyps (NP) cases which not responsive to maximal medical treatment. **Objectives:** To find proportion of NPs responsive to maximal medical treatment protocol consisted of office based endoscopic simple polypectomy followed by a 6-week intranasal steroid. Subjects who failed the treatment protocol underwent FESS and followed up until 12 months. The difference of gene expression profile was also evaluated based on their different clinical responses. **Method:** An experimental study of pre and post self-control to evaluate patients with naïve bilateral nasal polyps who had underwent endoscopic simple polypectomy under local anesthesia followed by intranasal steroid for six weeks. Microarray examination validated by real time RT-PCR was performed to determine the difference of gene expression profile before and after protocol treatment. **Result:** There were 16 responsive subjects (55.17%) to protocol treatment and 13 unresponsive subjects (44.83%) that subsequently underwent FESS. Twelve months follow up showed recurrent nasal polyps in 5 subjects (17.24%) and no recurrence in 8 subjects (27.6%). F5 gene expression was the determinant

*in response to protocol treatment, with Exp B= 0.042 and p=0.04. Nagelkerke R square value of 49.9% showed the equation of F5 as determinant of reponsiveness. **Conclusion:** Clinical research of endoscopic simple polypectomy followed by intranasal steroid before FESS intervention in bilateral NP obtained evidence in biomolecular level to gain deeper understanding of how resolution of chronic inflammation happened.*

Keywords: nasal polyps, endoscopic simple polypectomy, functional endoscopic sinus surgery, F5 gene

Alamat korespondensi: Retno S. Wardani, Divisi Rinologi - Departemen THT FKUI – RSCM, Jl. Diponegoro 71 Jakarta, email: retno.wardani@ui.ac.id

PENDAHULUAN

Bedah Sinus Endoskopik Fungsional (BSEF) merupakan terapi bedah di bidang Rinologi untuk mengatasi kasus inflamasi hidung dan sinus paranasal, seperti rinosinusitis kronis dengan dan tanpa polip hidung, yang tidak sembuh dengan terapi maksimal medikamentosa, serta sebagai pendekatan untuk pengangkatan tumor jinak dan ganas.¹

Falsafah dan konsep BSEF adalah mengembalikan fungsi dan atau mempertahankan semaksimal mungkin fungsi ventilasi dan drainase hidung dan sinus paranasal serta mempertahankan mukosa yang normal sebanyak mungkin agar terjadi proses penyembuhan dengan regenerasi epitel bertingkat semu bersilia dan sistem transport mukosilier. Dengan menggunakan endoskop melalui koridor hidung dan sinus paranasal, dapat diperoleh akses ke orbita, dasar tengkorak, fosa anterior dan fosa infratemporal. Keuntungan yang dapat diperoleh ialah tidak adanya luka parut di wajah, lama perawatan di rumah sakit yang lebih singkat dan visualisasi maksimal. Di sisi lain, komplikasi seperti hematoma atau perdarahan intraorbita akibat terpotongnya arteri etmoid anterior, trauma arteri karotis interna, cedera nervus optikus yang mengakibatkan kebutaan, cedera muskulus rektus medialis yang mengakibatkan strabismus, cedera dura yang mengakibatkan kebocoran cairan serebrospinal dapat terjadi jika pemahaman anatomi endoskopik tiga dimensi dan anatomi radiologik dinding lateral hidung dan daerah rawan tembus tidak dikuasai dengan baik.

Sesuai dengan indikasi, falsafah dan konsep BSEF maka penatalaksanaan polip hidung bilateral selalu didahului oleh terapi medikamentosa dengan tujuan mengurangi edem, mengecilkan ukuran polip serta mengurangi perdarahan durante operasi dan kemungkinan terjadinya komplikasi operasi BSEF akibat tidak adekuatnya visualisasi akibat perdarahan atau hilangnya penanda anatomi.

Panduan penatalaksanaan polip hidung yang dibuat oleh Kelompok Studi Rinologi PP PERHATI-KL pada tahun 2007,² menganjurkan untuk melakukan reduksi volume pada polip stadium 2 dan 3, memberikan terapi steroid oral dosis tinggi dengan penurunan bertahap dalam waktu 9 hari, serta steroid intranasal selama 4–12 minggu. Panduan ini merupakan modifikasi dari panduan penatalaksanaan dari EP3OS (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps) yang hanya memberikan terapi steroid oral dan steroid intranasal sesuai dengan derajat polip dan keluhan pasien berdasarkan VAS (*visual analogue scale*).³ Reduksi volume polip dengan polipektomi sederhana endoskopik dianjurkan karena rerata penderita polip hidung yang mencari pengobatan di Indonesia datang dengan polip yang berukuran besar yaitu derajat 2 atau 3. Selain memperkecil ukuran polip, keuntungan tambahan adalah memperluas area kontak mukosa hidung dan meningkatkan absorpsi steroid intranasal. Penggunaan steroid intranasal ditujukan untuk menghindari terjadinya efek samping steroid oral seperti diabetes melitus, hipertensi, iritasi lambung, *moon face*, osteoporosis dan lain-lain.

Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan proporsi pasien polip hidung bilateral yang memberikan respons keberhasilan dengan protokol pengobatan polipektomi sederhana endoskopik dan pemberian steroid intranasal selama 6 minggu. Baik kelompok non-responder yang menjalani terapi bedah BSEF dan kelompok responder akan dievaluasi terhadap rekurensi polip 12 bulan pasca pengobatan protokol. Evaluasi keberhasilan terhadap respons protokol pengobatan dan tidak terjadinya rekurensi dilakukan dengan menilai perbedaan tingkat ekspresi gen sebelum dan sesudah protokol pengobatan. Ekspresi gen yang berperan pada proses kesembuhan diperiksa dengan *microarray* dan divalidasi dengan pemeriksaan *real-time RT-PCR*.

METODE

Tiga puluh satu penderita polip hidung bilateral yang datang ke Poliklinik Rawat Jalan Rinologi–Departemen THT FKUI RSCM diikutsertakan secara konsekutif pada periode waktu September 2009–Januari 2010, dan ditindak lanjuti sampai dengan Maret 2011.

Polipektomi sederhana endoskopik dilakukan dalam anestesi lokal dengan menyisipkan tampon kapas yang ditetesi larutan adrenalin:lidokain = 1/5000 (1 cc adrenalin 1/1000 diencerkan dengan 4 cc lidokain) dan diolesi pada 2 sisi permukaan kapas dengan gel Xylocaine[®]. Tampon disisipkan di antara massa polip dengan bantuan respatorium ke meatus medius, di superior perlekatan konka media di dinding lateral hidung, resesus sfenoetmoid, meatus inferior dan menutup seluruh permukaan polip hidung, dengan waktu antara 15–30 menit. Gel Xylocaine[®] berguna sebagai preparat anestesi lokal yang sangat poten untuk menghilangkan edema melalui penghambatan serabut saraf sensorik tanpa myelin-tipe-c cabang nervus trigeminus; sehingga tangkai dan asal polip akan mudah diidentifikasi. Tindakan ini merupakan modifikasi dari penelitian yang dilakukan oleh Kanai.⁴

Setelah tampon dikeluarkan, dilakukann

polipektomi sederhana endoskopik: tangkai polip atau polip yang melekat pada struktur anatomi KOM dipotong dengan gunting atau forsep potong lurus. Jumlah perdarahan minimal dan dibersihkan dengan alat penghisap. Pasca tindakan rongga hidung ditampon sementara dan setelah tampon dikeluarkan, evaluasi perdarahan dilakukan selama 30 menit sampai dengan 1 jam. Selanjutnya penderita dipulangkan dan tidak diperlukan rawat inap. Antibiotika amoksisilin-asam klavulanat 500mg/125 mg diberikan 3 kali sehari selama 7 hari dan bila perlu dapat diperpanjang sampai dengan 14 hari. Steroid intranasal yang diberikan adalah mometason furoat dengan dosis 400 ug per hari (2 semprot setiap rongga hidung, 2 kali sehari). Setiap 1 semprot mometason furoat memiliki dosis terukur 50 ug.

Kunjungan untuk kontrol dilakukan pada minggu pertama, minggu ke-2, minggu ke-4 dan minggu ke-6. Pada setiap kunjungan dilakukan nasoendoskopi dan penimbangan berat botol steroid intranasal untuk menilai kepatuhan subjek. Evaluasi ukuran polip hidung dilakukan pada minggu ke-6. Jika masih terdapat polip, dilakukan polipektomi sederhana endoskopik pada sisa polip, jika polip sudah menghilang, biopsi dilakukan pada prosesus uncinatus dan konka media.

BSEF dilakukan pada 13 subjek yang tidak respons dengan protokol terapi dan perawatan pasca operasi dilakukan sesuai dengan panduan baku perawatan pasca operasi.

Jaringan polip hidung yang berpasangan, sebelum dan sesudah protokol terapi dibagi menjadi 3 bagian untuk ekstraksi RNA, fiksasi dalam larutan formalin dan dibuat blok parafin serta penyimpanan sebagai jaringan segar yang direndam dalam *tissue freezing medium* dalam lemari es -80°. Ekstraksi RNA, analisis *microarray* sampel RNA dan pemeriksaan real time RT-PCR dilakukan di Research Laboratory of ENT Department Yong Lo Lin School of Medicine – National University Singapore.

Ekstraksi RNA total dari jaringan polip dalam RNA later menggunakan Trizol (Invitrogen)

dilanjutkan dengan pencucian Rneasy Mini Kit dengan tambahan perlakuan Dnase sesuai dengan pabrik pembuat (Qiagen).

Sampel RNA diperiksa integritasnya dengan mendeteksi pita 18s:28s pada gel elektroforesis. Jaringan polip pada sampel berpasangan dengan respons klinik terbaik (n=5) dilakukan pemeriksaan *microarray*. RNA dipreparasi untuk analisis *microarray* menggunakan protokol baku Affymetrix (Affymetrix, Inc.). 1ug total RNA ditranskripsi terbalik menjadi cDNA dua rantai. Selanjutnya transkripsi in-vitro dari cDNA dua rantai menjadi cRNA dilakukan menggunakan T7 polimerase dan *biotinilated* uTP. *Biotinilated* cRNA (15ug) difragmentasi dan dihibridisasi pada human *UI33 Plus 2.0 array*. cRNA hibridisasi dideteksi dengan menggunakan streptavidin yang diperkuat dengan fikoeritrin dan divisualisasikan menggunakan pemindai laser. Data gambar (dokumen CEL) dikuantifikasi untuk memunculkan nilai ekspresi gen dan rasio ekspresi gen di antara sampel hibridisasi (*heat map analysis*). Untuk itu, dokumen CEL

diimport ke dalam perangkat lunak *GeneSpring 7.3 (Agilent Technologies)* dan ditransformasi dengan *Robust Multichip Analysis (RMA)*. Perangkat lunak tersebut selanjutnya digunakan untuk mengidentifikasi transkrip yang mengalami peningkatan/ penurunan ekspresi secara bermakna antara polip hidung sebelum dan sesudah terapi.

HASIL

Dari 31 penderita polip hidung bilateral, 2 dikeluarkan karena tidak dapat dilakukan polipektomi sederhana endoskopik yang ke-2 sehingga hanya ada 29 subjek yang mengikuti seluruh protokol penelitian. Respons terapi sesudah protokol pengobatan terdapat 16 subyek (55,17%) menunjukkan respons terapi baik, dan 13 subjek (44,83%) dengan tanda klinis menetap atau memburuk, dan selanjutnya menjalani terapi BSEF. Tindak lanjut selama 1 tahun pasca BSEF pada 13 subjek non-responder, didapatkan polip rekurens pada 5 subjek (17,24%) dan polip tidak rekurens – tetap menghilang pada 8 subjek

Gambar 1. Bagan tahapan penelitian untuk evaluasi respons terapi terhadap protokol pengobatan 6 minggu & tindak lanjut 12 bulan

(27,6%). Pada kelompok responder, setelah evaluasi 12 bulan, subjek dengan polip rekuren sebanyak 6 orang (20,9%) dan tetap menghilang sebanyak 10 orang (30,48%). (Gambar 1)

Analisis *microarray* dilakukan pada lima pasang spesimen dari 5 subjek yang menunjukkan kriteria respons terbaik terhadap protokol pengobatan. Hasil pemeriksaan *microarray* menunjukkan 44 gen yang mengalami peningkatan regulasi dengan *foldchange* di atas 2, dan 18 gen yang menurun ekspresinya dengan *foldchange* di bawah. Seleksi kandidat gen diperoleh melalui *heat map analysis* dan *hierarchical cluster*, yaitu: 1) memiliki ekspresi gen dengan nilai ekspresi (*foldchange*) tertinggi, 2) menunjukkan nilai statistik yang stabil, yaitu dengan FDR (*False Discovery Rate*) kurang dari 10, 3) belum pernah dilaporkan perannya pada penelitian polip hidung berdasarkan literatur yang ada sampai dengan tahun 2010. Didapati 6 gen yang akan divalidasi dengan real time RT PCR yaitu *statherin* (STATH), *prolactin-induced protein* (PIP), *deleted in malignant brain tumor-1* (DMBT-1), *haptoglobin* (HP), *lactotransferin* (LTF), *coagulation factor 5* (F5). (Gambar 2 dan Tabel 1)

Validasi ekspresi gen dengan *real time* RT-PCR hanya dapat dilakukan pada 22 sampel berpasangan dari 22 subjek. Validasi ekspresi gen terpilih dibandingkan dengan gen pembanding (*house keeping gene*) yaitu GAPDH. Nilai median tingkatan ekspresi gen lalu dikelompokkan berdasarkan kelompok responder dan non-responder terhadap protokol pengobatan 6 minggu dan kelompok polip rekuren dan tidak rekuren pasca BSEF 12 bulan. (Tabel 2 dan Tabel 3). Pada analisis protokol pengobatan 6 minggu, hanya gen F5 pada kelompok non-responder yang memiliki nilai interval kepercayaan terhadap median tidak bermakna; sedangkan pada analisis tabulasi silang dengan melakukan kategorisasi ulang ekspresi gen menjadi ekspresi tinggi dan ekspresi rendah berdasarkan nilai mediannya pada seluruh subjek, didapati gen F5 sebagai variabel gen yang signifikan terhadap keberhasilan protokol terapi, dengan hasil perhitungan statistik OR: 7,88;

Gambar 2. Heat Map Analysis Microarray pada 5 pasang spesimen Kolom hijau: ekspresi gen subjek sebelum terapi (*downregulated genes*), kolom merah: ekspresi gen sesudah terapi (*upregulated genes*). Lajur menunjukkan jenis gen. Diagram pohon (dendrogram)menghubungkan gen yang berkelompok(*cluster*) sesuai hirarki. 1a: Heat map analysis sebelum pengelompokkan (*clustering*) sesuai hirarki. 1b: Heat map analysis sesudah pengelompokkan (*clustering*) sesuai hirarki.

interval kepercayaan 95%: 1,11–56,12. Dengan demikian ekspresi gen F5 yang lebih tinggi dari mediannya memiliki risiko sebesar 7,88 kali lebih besar untuk menyebabkan keberhasilan protokol terapi 6 minggu dibanding gen F5 yang ekspresinya rendah. Analisis multivariat dengan menggunakan regresi logistik dengan metode Forward Stepwise (Likelihood Ratio) menunjukkan bahwa gen F5 menunjukkan nilai $\text{Exp}(B)=0,042$, $p=0,04$ (IK 95% 0,002–0,88), R square (Nagelkerke) 49,9%.

Tabel 1. Ekspresi gen berdasarkan analisis *Heat Map – Microarray*

<i>Transcript cluster id</i>	<i>Gene symbol</i>	<i>Gene title</i>	<i>Fold change</i>	<i>FDR (%)</i>
8095422	STATH	<i>statherin</i>	115,33	8,81
8136839	PIP	<i>prolactin-induced protein</i>	26,45	12,20
7931108	DMBT1	<i>deleted in malignant brain tumors 1</i>	21,10	0
8141374	AZGP1	alpha-2-glycoprotein 1, zinc-binding	13,12	0
7997188	HP	<i>haptoglobin</i>	12,85	8,81
8086607	LTF	<i>lactotransferrin</i>	10,15	0
7948444	TCN1	transcobalamin I (vitamin B12 binding protein, R binder family)	10,13	0
8095456	ODAM	odontogenic, ameloblast associated	8,95	0
7957023	LYZ	lysozyme (renal amyloidosis)	8,31	8,81
7922174	F5	<i>coagulation factor V (proaccelerin, labile factor)</i>	4,90	8,81
7976496	SERPINA3	serpin peptidase inhibitor, clade A (alpha-1 antiproteinase, antitrypsin), member 3	4,54	0
7921690	ITLN1	intelectin 1 (galactofuranose binding)	4,39	8,81
7977615	RNASE1	ribonuclease, RNase A family, 1 (pancreatic)	3,96	0
8095491	SMR3B /// IGHA1	submaxillary gland androgen regulated protein 3B /// immunoglobulin heavy constant alpha 1	3,80	8,81
7961365	MANSC1	MANSC domain containing 1	3,68	0
8061883	PLUNC	palate, lung and nasal epithelium associated	3,65	3,40
7922229	SELE	selectin E	3,42	3,40
7902687	CYR61	cysteine-rich, angiogenic inducer, 61	3,31	9,61
8136709	LOC93432	maltase-glucoamylase-like pseudogene	3,19	9,61
7926410	MRC1L1 /// MRC1	mannose receptor, C type 1-like 1 /// mannose receptor, C type 1	3,09	9,61
7926451	MRC1L1 /// MRC1	mannose receptor, C type 1-like 1 /// mannose receptor, C type 1	3,09	9,61
8043436	IGKC	immunoglobulin kappa constant	2,94	9,61
7922598	ANGPTL1	angiopoietin-like 1	2,89	9,61
8028924	MIA	melanoma inhibitory activity	2,81	9,61
8072587	SLC5A1	solute carrier family 5 (sodium/glucose cotransporter), member 1	2,72	8,81
8162388	OMD	Osteomodulin	2,60	12,20
8148059	DEPDC6	DEP domain containing 6	2,55	9,61
7923929	PIGR	polymeric immunoglobulin receptor	2,47	8,81
7988414	GATM	glycine amidinotransferase (L-arginine:glycine amidinotransferase)	2,44	9,61
7958000	CHPT1	choline phosphotransferase 1	2,41	8,81
8111915	SEPP1	selenoprotein P, plasma, 1	2,41	8,81
8103254	SFRP2	secreted frizzled-related protein 2	2,39	8,81
8147132	CA2	carbonic anhydrase II	2,38	9,61
8122365	GPR126	G protein-coupled receptor 126	2,34	9,61
8057677	SLC40A1	solute carrier family 40 (iron-regulated transporter), member 1	2,32	8,81

<i>Transcript cluster ID</i>	<i>Gene symbol</i>	<i>Gene title</i>	<i>Fold change</i>	<i>FDR (%)</i>
7972239	SLITRK6	SLIT and NTRK-like family, member 6	2,30	8,81
8166784	TSPAN7	tetraspanin 7	2,28	8,81
8141035	SGCE	sarcoglycan, epsilon	2,17	9,61
7947481	ELF5	E74-like factor 5 (ets domain transcription factor)	2,14	9,61
8162502	FBP1	fructose-1,6-bisphosphatase 1	2,08	9,61
8149927	CLU	Clusterin	2,07	12,20
8101957	EMCN	Endomucin	2,06	12,20
8122071	ENPP3	ectonucleotide pyrophosphatase/ phosphodiesterase 3	2,02	9,61
8103789	GPM6A	glycoprotein M6A	1,97	9,61
8107769	SLC12A2	solute carrier family 12 (sodium/potassium/ chloride transporters), member 2	1,97	9,61
8016739	TOB1	transducer of ERBB2, 1	1,96	9,61
8040103	ID2	inhibitor of DNA binding 2, dominant negative helix-loop-helix protein	1,94	12,20
8132118	AQP1 /// INMT	aquaporin 1 (Colton blood group) /// indolethylamine N-methyltransferase	1,92	9,61
7965335	DUSP6 /// LOC100131490	dual specificity phosphatase 6 /// hypothetical LOC100131490	1,91	9,61
7997491	HSD17B2	hydroxysteroid (17-beta) dehydrogenase 2	1,89	9,61
7902527	PTGFR	prostaglandin F receptor (FP)	1,87	9,61
8101659	SPARCL1	SPARC-like 1 (hevin)	1,86	9,61
8094301	SLIT2	slit homolog 2 (Drosophila)	1,86	9,61
8046895	FAM171B	family with sequence similarity 171, member B	1,85	9,61
7950731	PRCP	prolylcarboxypeptidase (angiotensinase C)	1,84	9,61
7949916	CHKA	choline kinase alpha	1,81	9,61
8096704	NPNT	Nephronectin	1,78	9,61
8127989	SNORD50B	small nucleolar RNA, C/D box 50B	1,78	9,61
8073015	KDEL3	KDEL (Lys-Asp-Glu-Leu) endoplasmic reticulum protein retention receptor 3	1,71	9,61
7921970	ALDH9A1	aldehyde dehydrogenase 9 family, member A1	1,70	12,20
7945110	ST3GAL4	ST3 beta-galactoside alpha-2,3- sialyltransferase 4	1,59	12,20

Fold change: perbedaan ekspresi sebelum dan sesudah terapi. *FDR*: false discovery rate.

Tabel 2. Nilai median tingkatan ekspresi gen (*Median fold change*) polip hidung berdasarkan kelompok *responder* dan *non-responder* terhadap protokol terapi 6 minggu

Gene title	Responder		Non-Responder	
	Median Fold Change	95% Confidence Interval	Median Fold Change	95% Confidence Interval
STATH	300,42	1,34 – 1257,32	72,76	21,81 – 1285,91
PIP	19,56	1,75 – 130,70	15,71	3,84 – 29,79
LTF	18,49	1,66 – 151,22	2,78	1,10 – 323,667
DMBT1	17,50	1,75 – 127,98	18,80	1,88 – 2247,89
HP	7,53	1,58 – 136,39	13,49	1,22 – 88,21
F5	3,72	1,37 – 23,06	1,81	0,96 – 10,08

Tabel 3. Nilai median tingkatan ekspresi gen (*Median fold change*) polip hidung berdasarkan kelompok tidak rekuren dan rekuren pada periode tindak lanjut 12 bulan

Gene Title	Tidak Rekuren (Sembuh)		Rekuren	
	Median Fold Change	95% Confidence Interval	Median Fold Change	95% Confidence Interval
STATH	351,98	21,81 – 1257,32	6,22	0,13 – 1024,97
PIP	19,56	3,84 – 41,70	8,54	0,39 – 29,79
LTF	10,63	1,90 – 44,23	16,02	1,01 – 630,72
DMBT1	17,50	4,61 – 120,38	18,80	0,99 – 1179,18
HP	19,99	2,08 – 94,86	7,53	0,84 – 13,50
F5	2,14	1,37 – 7,33	2,67	0,96 – 39,77

Pada periode tindak lanjut 12 bulan, gen STATH, PIP, DMBT-1, LTF, HP, F5 menunjukkan ekspresi yang lebih tinggi secara bermakna pada kelompok polip tidak rekuren, dan pada kelompok rekuren gen LTF menunjukkan tingkatan ekspresi yang bermakna pada kelompok polip rekuren berdasarkan interval kepercayaan 95% terhadap nilai median.

DISKUSI

Pada penelitian ini dibuktikan bahwa 6 molekul seroprotein yang diekspresikan oleh gen dengan nama yang sama memiliki peran terhadap keberhasilan pengobatan serta mencegah terjadinya rekurensi polip hidung. Seroprotein nasal adalah protein yang ditemukan pada epitel hidung, dan dapat berasal dari kelenjar seromusinos, sel goblet bahkan protein-protein yang merupakan transudat, material ekstrasvasi dari pembuluh darah. STATH dan PIP adalah protein yang dihasilkan oleh kelenjar submukosa hidung dan jika dihubungkan dengan keberhasilan respon pengobatan adalah untuk mengembalikan homeostasis yang terkait dengan keseimbangan transpor ion dan air pada penderita polip hidung.⁵ Pada makalah ini akan dibahas lebih mendalam tentang peran gen F5 yang terkait dengan peran epitel hidung yang bukan hanya merupakan sawar epitel (*epithelial barrier*) yang bersifat fisik-mekanik tetapi juga mencerminkan kemampuan epitel hidung untuk menjawab adanya perubahan lingkungan, invasi patogen, paparan alergen dan juga trauma. Dilaporkan juga bahwa epitel hidung mampu memproduksi mediator yang memiliki fungsi imuno-modulator dan menjadi komponen aktif dari respons imunologi melalui proses rekrutmen dan aktivasi sel-sel sistem imunitas.⁶

Faktor koagulasi 5 (F5), yang dikenal juga sebagai *pro accelererin*, *labile factor*, berbeda dengan faktor koagulasi lain, protein ini tidak diaktivasi secara enzimatis tetapi berfungsi sebagai kofaktor. F5 bersirkulasi di dalam plasma sebagai molekul rantai tunggal dengan waktu paruh sekitar 12–36 jam. F5 mampu berikatan dengan platelet yang teraktivasi dan diaktivasi oleh thrombin. F5 aktif merupakan kofaktor kompleks trombinase Faktor Xa bersama dengan ion kalsium dan bekerja untuk mengkonversi protrombin menjadi thrombin pada membran sel permukaan. Selain fungsi untuk mendukung fungsi transudasi platelet dan serum pembuluh darah dalam proses koagulasi, aktivasi platelet dan penyembuhan luka, F5 juga berperan dalam komposisi seroprotein nasal untuk membantu

sistem sawar epitel (*epithelial barrier*) secara tidak langsung melalui efektor PAR-2 (*Protease Activated Receptor-2*) yang akan mengaktivasi protease pada pajanan alergen Der P1, Pen C13, alergen kecoa, alergen aspergillus dan alternaria.³ Penelitian ini akan menjadi dasar bagi penelitian selanjutnya pada penderita rinitis alergi untuk membuktikan bahwa proses inflamasi alergik kronik bisa disebabkan defek pada transudasi F5 untuk mendukung kekuatan sawar epitel.

Resolusi inflamasi adalah suatu proses aktif yang terkontrol dan terkendali untuk mengakhiri inflamasi melalui penekanan ekspresi gen pro-inflamasi, penghentian migrasi dan aktivasi leukosit, dan pembersihan sel-sel pro-inflamasi melalui apoptosis dan fagositosis. Penelitian terkini menunjukkan bahwa resolusi inflamasi diperankan oleh mediator lipid, seperti lipoksin, resolvin, dan derivat prostaglandin (*cyclopentenone prostaglandin* – cyPGs).^{7,8} Levi et al⁹ menunjukkan suatu hubungan dua arah (*bidirectional*) antara inflamasi dan koagulasi, sedangkan Frangogiannis¹⁰ melaporkan regulasi respons inflamasi pada proses penyembuhan miokard. Faktor koagulasi atau protein antikoagulan dapat mengaktivasi reseptor sel spesifik pada sel-sel mononuklear atau sel endotel sehingga sehingga terjadi apoptosis sel-sel pro-inflamasi. Proses inflamasi kronik terjadi akibat terganggunya sinyal berhenti (*stop signals*) pada inflamasi akut karena gangguan sinyal atau tidak teraturnya sinyal untuk mengendalikan proses resolusi inflamasi.^{7,8}

Pada penelitian ini didapatkan bahwa faktor determinan terhadap respons kesembuhan adalah F5, karena secara bermakna menyebabkan kesembuhan 7,88 kali lebih besar pada kelompok responder dibandingkan kelompok non-responder. Sampai saat ini proses kesembuhan polip hidung terkait dengan proses resolusi inflamasi kronik serta dihubungkan dengan faktor koagulasi, belum pernah dilaporkan dalam literatur tetapi didapatkan dalam penelitian ini.

Proses membuat luka baru untuk memicu suatu kesembuhan merupakan hal yang sering

dilakukan di bidang THT seperti tindakan melukai tepi-tepi membran timpani yang perforasi agar terjadi regenerasi sel baru dan menutupnya perforasi dan mendapatkan membran timpani yang kembali utuh. Proses yang sama terjadi juga pada polipektomi sederhana endoskopik, karena trauma yang terjadi justru akan memicu respons penyembuhan dan resolusi inflamasi kronik melalui aktivasi platelet yaitu F5. Berdasarkan analisis multivariat, dengan nilai Exp B =0,042 dan p=0,04 peningkatan gen F5 memberikan risiko kesembuhan lebih besar 0,042 kali dibanding dengan gen F5 yang tidak mengalami peningkatan ekspresi. Nilai *Nagelkerke R square* sebesar 49,9% menunjukkan permodelan ini mampu memperlihatkan kekuatan 1 variabel yaitu gen F5 sebagai determinan proses penyembuhan luka dan resolusi inflamasi kronik, tetapi selain gen F5 masih ada variabel-variabel lain yang belum dapat diidentifikasi dan mungkin mempengaruhi respons kesembuhan sebesar 100%-49,9%=41,1%. Hal ini sesuai dengan konsep penulis bahwa proses inflamasi baik pro-inflamasi ataupun resolusi inflamasi, proses penyembuhan luka adalah seperti sebuah orkestra yang memainkan simfoni dengan harmonis. Dalam orkestra ada pemain dan instrumen musik yang dominan, tetapi instrumen musik yang hanya dimainkan sesekali juga sama pentingnya, karena tetap diperlukan untuk menjaga kelengkapan harmoni dan keindahan sebuah simfoni. Konsep peneliti ini didukung oleh Prof. Heinz Stammberger, MD, Hon. FRCS(Ed), FRCS (Eng), Hon. FACS, Professor, Head of Department of General ENT Head & Neck Surgery Graz University, Graz Austria: “... *your thoughts on nasal polyps are completely in my line but unfortunately these thoughts cannot be immediately translated into our medical action for our patients. The problem is that all researchers have been into extreme details to discover “the one and only” switch which is wrong in the immune system or homeostasis of this disease, be this Il5, Th17, MBP, fungal hyper-responsiveness, “allergy”, Staph. aureus superantigens, alloproteinases etc, etc. This*

*immune system however, is an extremely complex thing and rather can be looked at not as a single "organism", but rather as a colony of millions of ants, which act and function like one organisms. This however, needs - as you put it – homeostasis, which apparently can be interfered with in multiple ways. So by trying to analyse individual ants with the name of IL5, Staph aureus, allergy etc, etc., ...we will not come to conclusions."*¹¹

Penelitian inflamasi di bidang biomolekuler tidak dapat dilepaskan dari peran klinisi, karena gambaran klinik yang lengkap akan mempermudah pemahaman interaksi biologik di tingkat molekul. Fokus pada penelitian ini adalah mengetahui respons polip hidung bilateral terhadap terapi, sehingga analisis di tingkat molekul secara sistematis juga dikaitkan dengan peran molekul pada proses penyembuhan luka (*wound healing*) yang ditandai dengan terjadinya resolusi inflamasi. Polip hidung yang mengalami rekurensi sesudah terapi medikamentosa dan intervensi BSEF, merupakan pekerjaan rumah untuk penelitian selanjutnya.

Bukti keberhasilan pengobatan polip hidung di tingkat klinik dan didukung bukti di tingkat molekuler, berdasarkan prinsip kedokteran berbasis bukti (*evidence based medicine*), memberikan bukti di tingkat IIB dengan rekomendasi B. Dengan demikian diharapkan dapat menyakinkan dokter spesialis THT bahwa penatalaksanaan lini pertama polip hidung bilateral, yang merupakan penyakit inflamasi, adalah terapi medikamentosa maksimal dan bukan BSEF. BSEF hanya diindikasikan untuk polip hidung bilateral yang tidak responsif terhadap terapi maksimal medikamentosa. Kompetensi untuk melakukan BSEF dengan koordinasi tangan, mata dan otak yang baik, juga akan diasah dengan banyak melakukan tindakan-tindakan di poliklinik, seperti melakukan polipektomi sederhana endoskopik. Tujuan akhirnya adalah keselamatan pasien agar terhindar dari 'bencana' akibat komplikasi BSEF.

KEPUSTAKAAN

1. Lund VJ, Stammberger H, Nicolai P, Castelnovo. European Position Paper on Endoscopic Management of Tumours of the Nose, Paranasal Sinuses and Skull Base. *Rhinol* 2010; 22(Suppl):1-143
2. Soetjipto D, Wardani RS, et al. Panduan penatalaksanaan penyakit di bidang THT. PP PERHATI-KL, 2007
3. Fokkens WJ, Lund V, Mullol J. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps. *Rhinol Suppl*, 2007; 1-139
4. Kanai A, Suzuki A, Kobayashi M, Hoka S. Intranasal lidocaine 8% spray for second-division trigeminal neuralgia. *Br J Anaesth* 2006; 97(4):559-63.
5. Wardani RS, Mangunkusumo E, Gangguan transport ion pada polip hidung, *ORLI* 2011; 41(2):78-85
6. Vroiling AB, Duinsbergen D, Fokken WJ, van Drunnen CM, Allergen induced gene expression of airway epithelial cells shows a possible role for TNF- α . *Allergy* 2007; 62(11):1310-9
7. Serhan CN. Resolution of inflammation: the devil in the flask and in the details. *Faseb J* 2011; 25:1441-8
8. Lawrence T, Willoughby DA, Gilroy DW. Anti-inflammatory lipid mediators and insights into the resolution of inflammation. *Nat Rev Immunol* 2002; 2:787-95
9. Levi M, van der Poll, Buller HR. Bidirectional relation between inflammation and coagulations. *Circulation* 2004; 109:2698-704
10. Frangogiannis N. Regulation of the inflammatory response in cardiac repair. *Circ Res* 2012; 110:159-73.
11. Personal email correspondence to Professor Heinz R. Stammberger, 2011.