

**Laporan Penelitian****Makrolid menurunkan IL-8 sekret hidung dan meningkatkan fungsi penghidu pada rinosinusitis kronik tanpa polip****Edo Wira Candra, Teti Madiadipoera, Iwin Sumarman, Sinta Sari Ratunanda**Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok-Bedah Kepala Leher  
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung**ABSTRAK**

**Latar belakang:** Rinosinusitis kronik (RSK) merupakan inflamasi kronik dengan etiologi multifaktorial. Interleukin-8 (IL-8) adalah sitokin proinflamasi yang dominan pada RSK tanpa polip. Penurunan fungsi penghidu merupakan suatu gejala yang sering dikeluhkan pada RSK. Klaritromisin merupakan antibiotik makrolid yang efektif karena memiliki efek antibakteri dan antiinflamasi. **Tujuan:** Untuk mengetahui perbaikan gejala klinis, fungsi penghidu dan kadar IL-8 sekret mukosa hidung, serta mencari korelasi antara IL-8 dengan fungsi penghidu pada RSK tanpa polip. **Metode:** Penelitian ini merupakan *randomized clinical trial open labeled pre and posttest design*. Data dianalisis dengan menggunakan 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)*. **Hasil:** Didapatkan perbaikan VAS, 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 antara penurunan IL-8 dengan peningkatan fungsi penghidu ( $p=0,05$ ) dan dengan gejala hidung tersumbat ( $p=0,022$ ) hanya pada kelompok klaritromisin. **Kesimpulan:** Pemberian klaritromisin efektif menurunkan gejala klinis terutama hidung tersumbat, menurunkan kadar IL-8 sekret hidung, dan meningkatkan fungsi penghidu pada RSK tanpa polip.

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

**ABSTRACT**

**Background:** Chronic rhinosinusitis (CRS) is a chronic inflammatory disease with multifactorial etiology. Interleukin-8 (IL-8) plays an important role as a major proinflammatory cytokine in CRS without nasal polyp. The common symptom is of olfactory function impairment. Clarithromycin as macrolide antibiotic is effective for CRS because of their antibacterial and antiinflammatory activity. **Purpose:** To observe improvement of clinical symptoms, olfactory function, IL-8 level of nasal secretion and correlation between IL-8 with olfactory function in CRS without nasal polyp. **Method:** This was a randomized controlled trial open labeled pre and posttest design. Data was analysed using Wilcoxon, Mann Whitney, and Rank Spearman correlation test. This study was conducted in Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery Department Dr. Hasan Sadikin hospital. 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), nasoendoscopy, sniffin sticks test and nasal secretion of IL-8 by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Result:** The two groups had a significant improvement VAS score after therapy ( $p=0.001$ ) and clarithromycin group showed statistically significant ( $p=0.036$ ) on decreasing total VAS score than amoxicillin/clavulanate group. There was significant correlations between reduction of IL-8, improvement of olfactory function ( $p=0.05$ ) and nasal obstruction symptom in VAS ( $p=0.022$ ) only in clarithromycin group. **Conclusion:** Clarithromycin was effective in clinical symptoms reduction especially in nasal obstruction, IL-8 reduction in nasal secretion, and improvement of olfactory function in chronic rhinosinusitis without nasal polyp.

**Keywords:** Clarithromycin, interleukin-8, chronic rhinosinusitis without nasal polyp, *sniffin sticks test*.

**Alamat korespondensi:** Edo Wira Candra, e-mail: dr.edo.candra@gmail.com

Karya tulis ini merupakan pemenang ke-1 Lomba Presentasi dan Makalah Penelitian dalam rangka 9<sup>th</sup> JifESS course – workshop, 1 – 3 Maret 2013 di Hotel Grand Hyatt Jakarta.

## PENDAHULUAN

Rinosinusitis kronik (RSK) merupakan inflamasi mukosa hidung dan sinus paranasal dengan jangka waktu gejala  $\geq 12$  minggu yang ditandai oleh dua atau lebih gejala yang salah satunya berupa hidung tersumbat/obstruksi/kongesti atau sekret nasal (*anterior, posterior nasal drip*). Keadaan ini ditambah nyeri wajah spontan atau pada penekanan, atau berkurangnya/kehilangan sensasi penghidu serta temuan endoskopis berupa polip atau sekret mukopurulen yang berasal dari meatus medius dan atau edema/obstruksi mukosa primer pada meatus medius, dan atau temuan tomografi komputer (TK) berupa perubahan mukosa pada kompleks osteomeatal dan atau sinus paranasal.<sup>1</sup>

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

Rinosinusitis kronik merupakan penyakit yang dipengaruhi berbagai faktor.<sup>1,4</sup> Sebanyak 61–83% pasien RSK mengalami gangguan fungsi penghidu dan sekitar 25–30% nya terdapat gangguan fungsi penghidu derajat

sedang hingga berat. Gangguan fungsi penghidu ini secara signifikan menurunkan kualitas hidup karena acapkali menimbulkan kesulitan dalam berbagai hal seperti memasak, emosi yang tidak stabil, hilangnya selera makan, dan berkurangnya persepsi kebersihan diri.<sup>5</sup>

Penyebab gangguan fungsi penghidu pada RSK berhubungan dengan faktor gangguan konduksi aliran udara dan gangguan sensorineural akibat kerusakan pada epitel olfaktori yang keduanya sering kali bersamaan dengan derajat yang bervariasi.<sup>5</sup>

Di antara sitokin proinflamasi yang ada, interleukin-8 (IL-8) didapatkan meningkat paling signifikan pada RSK tanpa polip. Beberapa penulis telah meneliti ekspresi dan sekresi IL-8 pada mukosa nasal dan paranasal pada orang normal dan yang mengalami inflamasi. Rekrutmen neutrofil dalam jumlah besar pada efusi sinus paranasal penderita dengan RSK bersifat signifikan. Interleukin-8 dihasilkan oleh beberapa sel, yaitu fibroblast, sel epitel, serta monosit dalam darah perifer dan neutrofil. Sekresi IL-8 ini pada akhirnya akan menginduksi migrasi neutrofil lebih lanjut dan menjadikan suatu lingkaran purulensi lokal.<sup>6</sup>

Tujuan terapi RSK yaitu untuk mengurangi tingkat beratnya gejala penyakit, mencegah perburukan atau rekurensi penyakit, dan meningkatkan kualitas hidup.<sup>7</sup> Pemberian terapi medikamentosa maksimal harus dilakukan terlebih dahulu sebelum dilakukan tindakan pembedahan.

Berdasarkan panduan penatalaksanaan RSK,<sup>1</sup> direkomendasikan penggunaan antibiotik, steroid topical serta cuci hidung dengan larutan NaCl fisiologis. Pemilihan antibiotik sangatlah penting dan haruslah memiliki berbagai kemampuan di antaranya daya eradikasi bakteri, penetrasinya ke mukosa dan sekret sinus, meningkatkan gerakan silia, mencegah pembentukan biofilm bakteri, dan dapat menekan proses inflamasi-nya.<sup>8</sup> Secara *in vitro* dari kultur sel epitel hidung manusia, pemberian makrolid dapat menghambat sekresi IL-8 yang diinduksi lipopolisakarida (LPS). Lipopolisakarida akan mengaktivasi monosit, yang pada 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- $\kappa$ B* (NF- $\kappa$ B) pada sel epitel. Lipopolisakarida menstimulasi *toll-like receptor-4* yang akan mengaktivasi AP-1 dan NF- $\kappa$ B, yang memainkan peranan utama dalam reaksi selular pada proses inflamasi.<sup>9</sup> Antibiotik lainnya yang masih menjadi terapi standar untuk RSK adalah amoksisilin/klavulanat.<sup>1</sup>

## METODE

Penelitian ini merupakan *randomized clinical trial open label pre and posttest design*. Alokasi ke dalam perlakuan dilakukan secara randomisasi blok permutasi. Pada subjek penelitian dilakukan 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 26 subjek yang ditentukan berdasarkan taraf kepercayaan 95% dan *power test* 90% serta atas dasar kemaknaan  $p < 0,05$ , yang terbagi menjadi 2 kelompok penelitian, yaitu kelompok perlakuan sebanyak 14 subjek dan kontrol sebanyak 12 subjek. Pada kelompok perlakuan diberikan terapi makrolid (klarithromisin) dan kortikosteroid intranasal, sedangkan pada kelompok kontrol diberikan amoksisilin-klavulanat dan kortikosteroid intranasal. Pengamatan ulang dilakukan hari ke-14 pascaterapi.

Untuk menganalisis data dalam penelitian ini digunakan uji Wilcoxon, Mann Whitney dan korelasi Rank Spearman untuk mengetahui korelasi antara IL-8 dengan variabel lainnya. Kemaknaan ditentukan berdasarkan nilai  $p < 0,05$ .

Subjek penelitian adalah penderita RSK tanpa polip-non alergi di poliklinik Rinologi-Alergi THT-KL RS Dr. Hasan Sadikin Bandung sejak bulan November hingga Desember 2012 yang sesuai dengan kriteria inklusi dan tidak termasuk kriteria eksklusi, serta menyetujui dan menandatangani lembar persetujuan mengikuti penelitian (*informed consent*). Kriteria inklusi adalah penderita RSK tanpa polip, berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisis THT, nasoendoskopi, dan tes kulit tusuk negatif dengan rentang usia penderita 18–60 tahun, sedangkan 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 tindakan pembedahan daerah hidung, adanya riwayat refluks laringofaring.

## HASIL

Data berdasarkan jenis kelamin, terdapat 11 laki-laki dan 15 perempuan.

Hasil perhitungan analisis statistik menunjukkan bahwa jenis kelamin pada kedua kelompok penelitian berdasarkan uji chi-kuadrat memiliki nilai  $p=0,126$  (tidak bermakna) dan usia subjek penelitian berdasarkan uji Mann Whitney memiliki nilai  $p=0,860$  (tidak berbeda bermakna), maka dapat disimpulkan bahwa subjek pada kedua kelompok penelitian ini relatif homogen, sehingga layak untuk diperbandingkan (tabel 1).

**Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan identitas penderita**

Karakteristik	Kelompok penelitian		p
	Klaritromisin (n=14)	Amoksisilin/klavulanat (n=12)	
Jenis kelamin			
Laki-laki	4	7	0,126*
Perempuan	10	5	
Usia (tahun)			
Rerata (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; \*=uji Chi-kuadrat; \*\*=uji Mann Whitney

Dari hasil penelitian terhadap 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 dengan nilai  $p=0,001$ , sedangkan kelompok kontrol nilai  $p=0,017$  hingga  $p=0,002$  (tabel 2). Berdasarkan perhitungan persentase penurunan rerata skor VAS total, VAS menurun sebanyak 62,2% pada kelompok klaritromisin dan 45% pada kelompok amok-

sisilin/klavulanat, sehingga didapatkan hasil yang berbeda signifikan melalui uji Mann Whitney yaitu dengan nilai  $Z_{M-W}=2,085$  dan  $p=0,036$ .

Berdasarkan pemeriksaan fungsi penghidu praterapi yang dilakukan, didapatkan 7,7% pasien anosmia, 65,4% hiposmia, dan 23,1% normosmia. Pada pascaterapi didapatkan data 0% pasien anosmia, 46,15% hiposmia, dan 50% normosmia. Dari data pra dan pascaterapi tersebut dapat disimpulkan secara keseluruhan terjadi penurunan jumlah

pasien anosmia dan hiposmia serta peningkatan jumlah pasien yang normosmia.

Terlihat perbedaan skor ambang-diskriminasi-identifikasi (ADI) *sniffin sticks test* yang sangat bermakna pada pascaterapi dengan uji Wilcoxon dengan nilai  $p=0,003$  pada kedua kelompok penelitian. Terlihat kecenderungan peningkatan persentase rerata skor ADI yang lebih baik pada kelompok perlakuan (22,83%) dibandingkan kelompok kontrol (14,08%), namun secara statistik uji Mann Whitney tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok penelitian (tabel 3).

Terdapat penurunan kadar IL-8 yang sangat bermakna pascaterapi (dengan uji

Wilcoxon) pada kedua kelompok penelitian dengan nilai  $p=0,001$  pada kelompok perlakuan dan  $p=0,002$  pada kontrol (tabel 3), akan tetapi persentase penurunan rerata dan perhitungan secara statistik dengan uji Mann Whitney, penurunan IL-8 antara kelompok perlakuan dan kontrol tidak berbeda bermakna dengan nilai  $Z_{M-W}=0,051$  dan  $p=0,980$ .

Berdasarkan perhitungan statistik, terlihat korelasi yang bermakna antara penurunan kadar IL-8 dengan penurunan skor VAS hidung tersumbat pada kelompok perlakuan dengan nilai  $r_s=0,605$  dan  $p=0,022$  (tabel 4). Dapat juga dilihat adanya korelasi antara IL-8 dengan skor penghidu (ADI) bila dilakukan uji satu pihak dengan nilai  $p=0,05$ .

**Tabel 2. Perbandingan skor Visual Analogue Scale (VAS) pada kelompok penelitian**

VAS		Kelompok penelitian		$Z_{M-W}$	p
		Klaritromisin (n=14)	Amoksisilin/klavulanat (n=12)		
<b>Rinore</b>					
Praterapi	Median	6	5	0,892	0,403
	Rentang	1-8	3-7		
Pascaterapi	Median	2	2,5	1,468	0,160
	Rentang	1-5	0-6		
Perbandingan pra vs pasca	$Z_w$	3,195	3,108		
	p	<b>0,001</b>	<b>0,002</b>		
<b>Hidung tersumbat</b>					
Praterapi	Median	6	5,50	0,104	0,940
	Rentang	3-9	4-8		
Pascaterapi	Median	2	3,00	2,025	0,460
	Rentang	0-5	2-5		
Perbandingan pra vs pasca	$Z_w$	3,370	3,126		
	p	<b>0,001</b>	<b>0,002</b>		
<b>Nyeri wajah</b>					
Praterapi	Median	5	3	3,043	<b>0,002</b>
	Rentang	2-10	0-7		
Pascaterapi	Median	2	1	1,116	0,297
	Rentang	0-7	0-3		
Perbandingan pra vs pasca	$Z_w$	3,328	3,020		
	p	<b>0,001</b>	<b>0,002</b>		
<b>Gangguan penghidu</b>					
Praterapi	Median	4	3	1,817	0,76
	Rentang	2-7	1-9		
Pascaterapi	Median	2	2	0,000	1,000
	Rentang	0-5	0-5		
Perbandingan Pra vs Pasca	$Z_w$	3,359	2,388		
	p	<b>0,001</b>	<b>0,017</b>		
<b>Total skor VAS</b>					
Praterapi	Median	21,79	17,42	2,715	<b>0,005</b>
	Rentang	17-26	11-27		
Pascaterapi	Median	8,57	9,67	0,878	0,403
	Rentang	2-20	3-15		
% penurunan (rerata)		62,2	45	2,085	<b>0,036</b>

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

**Tabel 3. Perbandingan skor ADI dan kadar IL-8 pada kelompok penelitian**

		Kelompok penelitian		Z <sub>M-W</sub>	p
		Klaritromisin (n=14)	Amoksisilin/klavulanat (n=12)		
Skor ADI	Praterapi				
	X(SD)	24,12(7,16)	25,69(5,21)	0,438	0,687
	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	Zw P	3,014 <b>0,003</b>	2,973 <b>0,003</b>	
% Peningkatan (rerata)		22,83	14,08	1,095	0,291
Kadar IL-8	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	Zw P	3,296 <b>0,001</b>	3,059 <b>0,002</b>	
% Penurunan (rerata)		47,7	45,2	0,051	0,980

Keterangan: ADI=ambang-diskriminasi-identifikasi (*sniffin sticks test*); IL-8=interleukin-8; Z<sub>M-W</sub>=uji Mann Whitney; Z<sub>w</sub>=uji Wilcoxon; p<0,05=bermakna

**Tabel 4. Korelasi kadar IL-8 dengan variabel lainnya**

Korelasi IL-8	Kelompok Klaritromisin		Kelompok Amoksisilin/klavulanat	
	r <sub>s</sub>	p	r <sub>s</sub>	p
VAS rinore	0,151	0,606	0,068	0,833
VAS hidung tersumbat	0,605	<b>0,022</b>	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<sub>s</sub>=koefisien korelasi *rank Spearman*; r<sub>s</sub>>0,4=bermakna; \*) uji dua pihak

## DISKUSI

Menurut panduan *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps* (EP3OS) 2012, prevalensi RSK ditemukan

lebih tinggi pada wanita dibandingkan dengan pria dengan rasio 6:4 dengan rentang prevalensi sekitar 3,4% pada pria dan 5,7% pada wanita. Berdasarkan literatur lainnya

didapatkan perbandingan persentase prevalensi laki-laki 45,33% dan perempuan 54,67% perempuan dengan hasil tidak terdapat perbedaan signifikan antar gender secara statistik.<sup>1,10</sup> Pada penelitian ini ditemukan prevalensi RSK tanpa polip antara 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.

Pada penelitian ini terlihat penurunan skor VAS yang signifikan pada keluhan rinore, hidung tersumbat, nyeri wajah dan gangguan penghidu pada kedua kelompok perlakuan (tabel 2). Tidak didapatkan perbedaan yang signifikan secara statistik pada skor VAS hidung tersumbat, rinore, nyeri wajah maupun gangguan penghidu antara kelompok perlakuan dan kontrol pascaterapi. Didapatkan hasil yang berbeda bermakna ( $Z_{M-W}=2,085$ ;  $p=0,036$ ) berdasarkan uji Mann Whitney bila ditilik dari persentase penurunan skor total VAS, diketahui bahwa penurunan skor total VAS pada kelompok klaritromisin 62,2% lebih baik dibandingkan dengan kelompok amoksisilin/klavulanat dengan penurunan hanya 45%. Sarafraz et al<sup>11</sup> yang menggunakan klaritromisin 2x500 mg sehari selama tiga bulan, 66,6% di antaranya memberikan hasil yang baik 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 terapi klaritromisin dengan kortikosteroid topikal intranasal dapat memperbaiki fungsi penghidu penderita RSK. Secara teoritis penggunaannya dapat memperbaiki potensi kompleks osteomeatal dengan cara mengurangi inflamasi mukosa. Ketika dikombinasikan dengan antibiotik makrolid (klaritromisin) didapatkan peningkatan efektivitas derajat sedang dalam mengurangi gejala klinis. Kelebihan lainnya dari klaritromisin adalah dapat meningkatkan sensitivitas reseptor steroid, sehingga dapat meningkatkan efek terapi.<sup>7</sup> Hal ini sesuai dengan hasil penelitian pada kelompok perlakuan yang menggunakan kombinasi klaritromisin dan kortikosteroid intranasal memiliki efektivitas tinggi terhadap perbaikan klinis bukan hanya pada perbaikan fungsi penghidu namun terutama keluhan hidung tersumbat, rinore dan nyeri wajah pascaterapi melalui uji Wilcoxon dengan nilai  $p=0,001$ . Temuan ini berbeda dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan Moretti et al<sup>12</sup> dengan kortikosteroid intranasal tunggal dan penelitian Sarafraz et al<sup>11</sup> yang menggunakan klaritromisin saja yang melaporkan tidak memberikan perbaikan fungsi penghidu pada rinosinusitis kronik.

Terlihat perbedaan skor ADI yang sangat bermakna pada pascaterapi dengan uji Wilcoxon dengan nilai  $p=0,003$  pada kedua kelompok penelitian (tabel 3). Terlihat



kecenderungan peningkatan skor ADI yang lebih baik pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok control, namun pada uji Mann Whitney tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok. Gaines,<sup>5</sup> dalam artikelnya menyebutkan bahwa inflamasi merupakan faktor utama yang menyebabkan gangguan fungsi penghidu di samping faktor lainnya seperti kerusakan mukosa dan sensorineural. Faktor inflamasi ini menyebabkan edema mukosa yang kemudian menyebabkan obstruksi nasal, sehingga odoran tidak dapat mencapai epitel olfaktori dan terjadi gangguan fungsi penghidu. Perbaikan fungsi penghidu pascaterapi pada kedua kelompok nampaknya berkaitan erat dengan peranan preparat antiinflamasi (kortikosteroid intranasal) yang digunakan pada kedua kelompok untuk menekan proses inflamasi yang menyebabkan gangguan penghidu secara konduktif serta peranan klaritromisin yang dapat secara sinergi dengan kortikosteroid intranasal yang bekerja saling memperkuat efektivitas terhadap perbaikan fungsi penghidu, meskipun antara kelompok perlakuan dan kontrol tidak didapatkan perbedaan yang bermakna secara statistik, namun pada kelompok perlakuan dapat terlihat kecenderungan peningkatan fungsi penghidu yang lebih baik dibandingkan dengan kontrol.

Terdapat penurunan yang bermakna kadar IL-8 baik pada kedua kelompok pascaterapi, namun dengan uji statistik Mann Whitney memberikan hasil yang

tidak bermakna antara kedua kelompok dikarenakan sama efektifnya dalam menurunkan kadar IL-8 (tabel 3). Hal ini terjadi karena kortikosteroid telah dibuktikan mampu menghambat produksi IL-8 dan MCP-1 yang dihasilkan oleh eosinofil dan neutrofil. Mekanisme kerja kortikosteroid adalah kemampuannya melakukan penetrasi ke dalam sel dan kemudian berikatan dengan reseptor glukokortikoid (GR). Kompleks GR ini dapat secara langsung berinteraksi dengan faktor transkripsi seperti NF- $\kappa$ B dan AP-1. Hal ini diyakini merupakan mekanisme mayor efek antiinflamasi dari kortikosteroid<sup>13</sup> Kikuchi et al<sup>9</sup> meneliti secara *in vitro* dan menemukan bahwa klaritromisin bekerja pada monosit dan sel epitel hidung dan dapat menekan sinyal LPS bakteri yang pada akhirnya dapat menghambat AP-1 dan NF $\kappa$ B. Hal ini menunjukkan bahwa klaritromisin efektif menekan produksi IL-8 pada lokasi tempat infeksi. Menurut Mac-Leod et al<sup>14</sup> terapi klaritromisin 2x500 mg secara signifikan menurunkan IL-8, efek ini selaras dengan perbaikan pada skor edema 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 dari glukokortikoid.<sup>7</sup> Hal ini menjadi bukti kuat bahwa antara klaritromisin dengan kortikosteroid dapat bersinergi dalam menurunkan inflamasi. Pada penelitian ini kombinasi

antara klaritromisin dengan kortikosteroid topikal menunjukkan penurunan persentase rerata yang lebih baik dibandingkan dengan kelompok kontrol meskipun secara uji statistik sama baiknya dengan kelompok kontrol.

Dari hasil ini muncul dugaan bahwa amoksisilin/klavulanat juga memiliki efek antiinflamasi, walaupun belum banyak data penelitian mengenai efek antiinflamasi yang dimiliki oleh amoksisilin/klavulanat. Casellas et al<sup>15</sup> pada tahun 1998 menemukan bukti bahwa amoksisilin/klavulanat untuk terapi kolitis ulseratif memperlihatkan efek antiinflamasi yang ditandai dengan adanya penurunan marker inflamasi IL-8 dan *eicosanoids* intraluminal. Dalam penelitiannya dibandingkan terapi amoksisilin/klavulanat tunggal selama 5 hari dengan dosis 3x1250 mg dengan kontrol amoksisilin/klavulanat yang dikombinasikan dengan steroid, namun secara statistik hasilnya tidak signifikan berbeda antara kelompok perlakuan dan kontrol, namun dalam penelitiannya tidak dapat dijelaskan melalui mekanisme apa amoksisilin/klavulanat mampu menurunkan inflamasi.

Terlihat adanya korelasi antara penurunan kadar IL-8 dengan VAS hidung tersumbat pada kelompok perlakuan yang secara statistik bermakna (uji korelasi *Rank Spearman* dengan nilai  $p=0,02$ ) (tabel 4). Hal ini menunjukkan adanya keterkaitan antara faktor inflamasi yang menyebabkan obstruksi nasal dengan kadar IL-8 sekret hidung pada

rhinosinusitis kronik tanpa polip nonalergi. Dapat juga dilihat adanya korelasi antara IL-8 dengan 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 RSK memiliki dasar inflamasi yang menyebabkan timbulnya obstruksi nasal sehingga terjadi gangguan konduksi dari odoran. Faktor inflamasi ini yang diketahui memiliki keterkaitan dengan kadar IL-8 sekret hidung. Dengan adanya temuan korelasi ini, maka kadar IL-8 sekret mukosa hidung dapat dijadikan parameter terhadap beratnya penyakit khususnya keluhan hidung tersumbat dan gangguan fungsi penciuman. Jordan et al<sup>16</sup> menemukan adanya korelasi yang bermakna antara mediator inflamasi (IL-5, IL-8, MCP-1, Eotaxin, sVCAM-1, dan LTC-4) dengan adanya keluhan hidung tersumbat.

Maka dapat disimpulkan bahwa pemberian klaritromisin yang dikombinasikan dengan kortikosteroid intranasal efektif memperbaiki gejala klinik terutama pada keluhan hidung tersumbat, meningkatkan fungsi penghidu, dan menurunkan kadar IL-8 sekret mukosa hidung pada RSK tanpa polip. Klaritromisin dapat dijadikan pilihan terapi medikamentosa yang optimal pada RSK tanpa polip dengan frekuensi minum obat perhari lebih sedikit yakni 2 kali perhari sehingga lebih meningkatkan kepatuhan minum obat bagi pasien.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. 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 Suppl* 2004; 193:6–9.
5. Gaines AD. Anosmia and hyposmia. *Allergy Asthma Proc* 2010; 31(3):185–9.
6. 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.
7. Scadding GK. Medical management of chronic rhinosinusitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24(1):103–18.
8. Ariza H, Rojas R, Johnson P, Gower R, Benson A, Herrington J, et al. 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.
9. Kikuchi T, Hagiwara K, Honda Y, Gomi K, Kobayashi T, Takahashi H, et al. Clarithromycin suppresses lipopolysaccharide-induced interleukin-8 production by human monocytes through AP-1 and NF-kappa B transcription factors. *Antimicrob Chemother* 2002; 49(5):745–55.
10. Pilan RR, Pinna FR, Bezerra TF, Mori RL, Padua FG, Bento RF, Perez-Novo C, Bachert C, Voegels RL. Prevalence of chronic rhinosinusitis in São Paulo. *Rhinology* 2012; 50(2):129–38.
11. 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.
12. Moretti A, Augurio A, Croce A. Anti-inflammatory and anti-allergy drugs in rhinosinusitis. *Antiinflamm and Antiallergy Agents Med Chem* 2009; 8(1):101–13.
13. 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. *Inflamm* 2006;3:1–10.
14. 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.
15. Casellas F, Borruel N, Papo M, Guarner F, Antolin M, Videla S, Malagelada JR. Anti-inflammatory effects of enterically coated amoxicillin-clavulanic acid in active ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 1998; 4(1):1–5.
16. Jordan TR, Pfrogner E, Rasp G, Kramer MF. Clinical symptoms and mediators in the allergic early and late phase reaction. *Laryngorhinotologie* 2006; 85(2):113–23.