

Laporan Penelitian**Ekspresi cyclooxygenase-2 (COX-2)
pada penderita rinosinusitis kronis**

Agus Multazar, Siti Nursiah, Andrina Rambe, Ida Sjailandrawati Harahap
Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok-Bedah Kepala Leher
Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/ Rumah Sakit H. Adam Malik
Medan

ABSTRAK

Latar belakang: Rinosinusitis kronis merupakan peradangan mukosa hidung dan sinus paranasal yang erat hubungannya dengan keterlibatan kompleks ostiomeatal atau celah sempit di etmoid anterior, yang merupakan serambi muka bagi sinus maksila dan frontal. Bila terdapat gangguan di daerah kompleks ostiomeatal seperti inflamasi atau edema maka hal itu akan menyebabkan gangguan drainase sehingga terjadi rinosinusitis. Peningkatan regulasi ekspresi COX-2 diperkirakan memegang peran penting sebagai mediator dalam terjadinya rinosinusitis kronis dan peningkatan inflamasi saluran napas di mukosa hidung dan sinus paranasal. **Tujuan:** Mengetahui ekspresi cyclooxygenase-2 pada penderita rinosinusitis kronis di RSUP H. Adam Malik, Medan. **Metode:** Penelitian ini bersifat deskriptif dilakukan di Departemen THT-KL FK USU/RSUP H. Adam Malik, Medan dan Departemen Patologi Anatomi FK USU. Penelitian dilakukan bulan Juli - Desember 2011 pada seluruh penderita yang didiagnosis rinosinusitis kronis, yang menjalani operasi sinus di Divisi Rinologi Departemen THT-KL FK USU/RSUP H. Adam Malik, Medan bulan Juli 2011 - Desember 2011. **Hasil:** Proporsi rasa nyeri terbanyak pada penderita rinosinusitis kronis adalah rasa nyeri/ nyeri tekan wajah, sakit kepala disertai dengan hidung tersumbat 78,6%. Multi sinusitis pada pemeriksaan CT-Scan sinus paranasal sebanyak 88,0%. Ada hubungan yang bermakna antara jumlah sinus yang terlibat dengan ekspresi COX-2 ($p = 0,002$). Ada hubungan yang bermakna antara proporsi rasa nyeri dengan ekspresi COX-2 ($p=0,033$). **Kesimpulan:** Pada penelitian ini didapati pada penderita rinosinusitis kronis, ekspresi COX-2 yang positif yaitu sebanyak 84,0%, sedangkan yang negatif sebanyak 16,0%. Diperkirakan peningkatan regulasi ekspresi COX-2 berperan sebagai mediator dalam terjadinya rinosinusitis kronis.

Kata Kunci: rinosinusitis kronis, kompleks ostiomeatal, cyclooxygenase-2, imunohistokimia.

ABSTRACT

Background: Chronic rhinosinusitis (CRS) is an inflammation of the nasal and paranasal sinus mucosa, which are closely related to the involvement of ostiomeatal complex as the drainage pathway of maxillary and frontal sinuses. Inflammation or edema at the ostiomeatal complex could cause drainage problems leading to rhinosinusitis. Increased expression of COX-2 regulation was considered to play an important role in the development of CRS and increased airway inflammation in the nasal mucosa and paranasal sinuses. **Purpose:** To find out the expression of Cyclooxygenase-2 in our CRS patients. **Methods:** This descriptive research was conducted on July 2011 - December 2011 at ENT Department and Pathology Anatomy Department of Medical Faculty of Sumatera Utara University/H. Adam Malik General Hospital, Medan, to all patients diagnosed with CRS and underwent sinus surgery on July 2011 - December 2011. **Results:** The highest proportion of pain in patients with CRS is facial pain/pressure and headache with nasal congestion which was 78.6%. Multisinusitis on paranasal sinus CT scan was 88.0%. There was a significant correlation between the proportion of pain with the expression of COX-2

($p = 0.033$). There was a significant correlation in proportion between the number of sinuses involved with the expression of COX-2 ($p = 0.002$). **Conclusion:** This study found positive expression of COX-2 was 84,0%, while negative expression was 16,0% in our rhinosinusitis patients. This lead to conclusion that upregulation of COX-2 expression is thought to play a role as a mediator in the development of CRS.

Keywords: chronic rhinosinusitis, ostiomeatal complex, cyclooxygenase-2, immunohistochemical.

Alamat korespondensi: Siti Nursiah. Departemen Ilmu Kesehatan THT-KL FKUSU/RSUP H. Adam Malik, Medan. E-mail: siti_marshall@yahoo.com

PENDAHULUAN

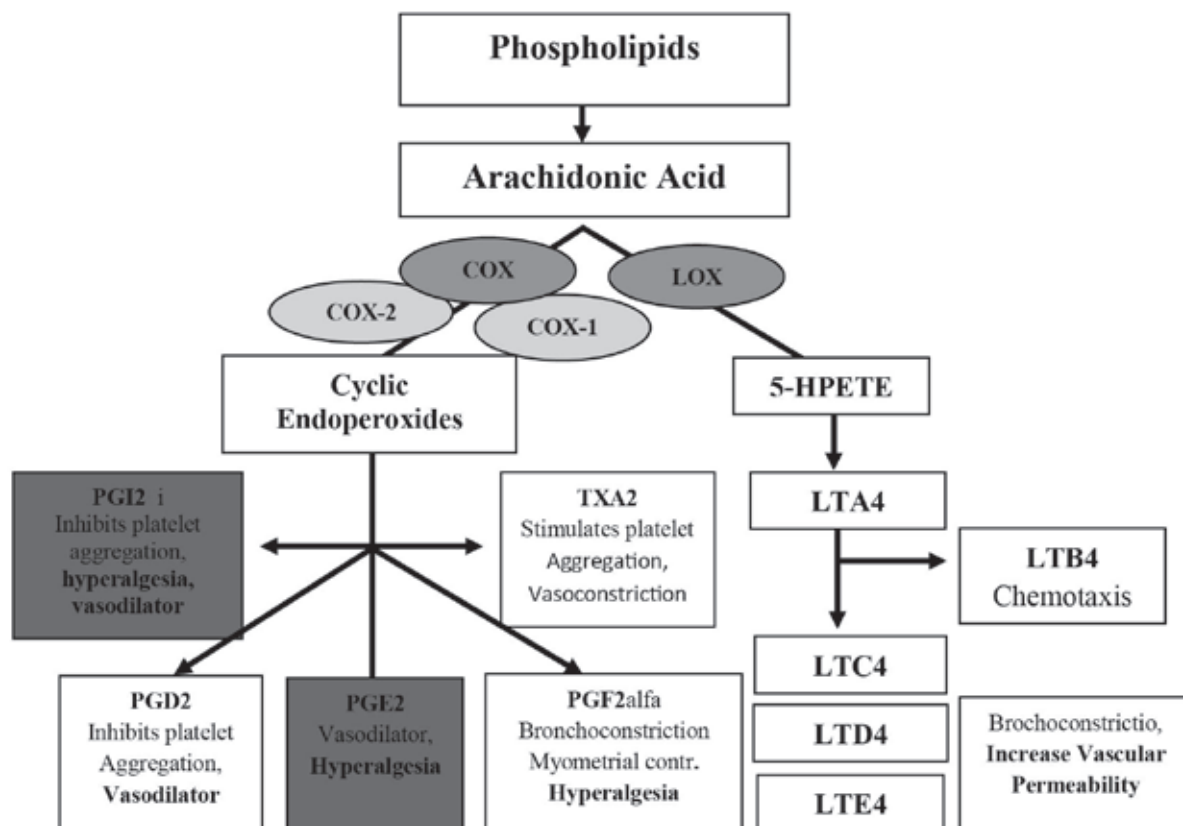
Rinosinusitis kronis merupakan penyakit inflamasi yang sering ditemukan dan mungkin akan terus meningkat prevalensinya. Rinosinusitis kronis menyebabkan beban ekonomi yang tinggi dan penurunan kualitas hidup yang cukup besar, produktifitas menurun demikian juga daya konsentrasi bekerja.¹⁻³

Prevalensi rinosinusitis kronis di Indonesia juga cukup tinggi, terbukti data dari DEPKES RI tahun 2003 menyebutkan bahwa penyakit tersebut berada pada urutan ke-25 dari 50 pola penyakit

peringkat utama.²

Di Departemen THT-KL Fakultas Kedokteran USU/ RSUP H. Adam Malik tahun 2008 didapatkan 296 penderita rinosinusitis kronis dari 783 pasien yang datang ke Divisi Rinologi RSUP H. Adam Malik Medan.⁴

Cyclooxygenase (COX) merupakan enzim pada jalur biosintetik dari Prostaglandin (PG), *Tromboxan* dan *Prostacycline* dari *Arachidonic Acid* (AA). Enzim ini pertama kali ditemukan pada tahun 1988 oleh Dr. Daniel Simmons, seorang peneliti dari *Harvard University*.⁵⁻⁸



Gambar 1. Proses metabolisme *phospolipid*.³

Terdapat dua bentuk COX yaitu *Cyclooxygenase-1* (COX-1) dan *Cyclooxygenase-2* (COX-2). COX-1 berfungsi sebagai *housekeeping* gen pada hampir semua jaringan normal. Enzim COX-2 bertanggung jawab terhadap proses inflamasi dan rasa nyeri. COX-2 membentuk *Prostaglandin E2* (PGE2) dan *Prostaglandin I2* (PGI2) yang menyebabkan beberapa proses biologis seperti peningkatan permeabilitas kapiler, agen piretik dan hiperalgesia.^{9,10-14}

Sakit kepala yang ditimbulkan oleh penyakit yang berasal dari hidung dan sinus paranasal umumnya berhubungan dengan gejala (kongesti hidung, rasa penuh, pus, dan sumbatan hidung), adakalanya gejala penyakit di hidung dan sinus hanya sakit kepala saja.¹⁵

Obat-obatan yang selektif inhibitor COX-2 dapat menghambat aktivitas enzim COX-2 dalam mensintesis *Prostaglandin* (PG) yang merespon rasa nyeri dan proses inflamasi. Pemberian obat-obatan selektif inhibitor COX-2 diduga mempunyai peran penting dalam penatalaksanaan rinosinusitis kronis.¹⁶

Ekspresi COX-2 di mukosa sinonasal lebih signifikan pada penderita rinosinusitis kronis. Induksi dan regulasi COX-2 merupakan kunci proses patofisiologi inflamasi. Peningkatan regulasi ekspresi COX-2 diperkirakan berperan sebagai mediator dalam terjadinya rinosinusitis kronis.^{7,17-19}

Pada penderita rinosinusitis kronis terbukti bahwa akumulasi ketidakseimbangan metabolisme *Arachidonic Acid* dapat memainkan peran penting dalam rinosinusitis kronis. Metabolisme *Arachidonic Acid* dan PG berperan sebagai mediator inflamasi pada suatu penyakit.^{7,20,21}

Pada sepertiga tengah dinding lateral hidung yaitu di meatus medius, ada muara-muara saluran dari sinus maksila, sinus frontal dan sinus etmoid anterior, daerah ini rumit dan sempit dan dinamakan kompleks ostio-meatal (KOM). Gangguan di daerah KOM seperti peradangan atau edema dapat menyebabkan gangguan drainase sehingga terjadi rinosinusitis.²²

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui

ekspresi *Cyclooxygenase-2* pada penderita rinosinusitis kronis di RSUP H. Adam Malik, Medan.

METODE

Penelitian ini bersifat deskriptif dilakukan di Departemen THT-KL FK USU/RSUP H. Adam Malik Medan dan Departemen Patologi Anatomi FK USU. Populasi adalah seluruh penderita yang didiagnosis rinosinusitis kronis yang menjalani operasi sinus di Divisi Rinologi Departemen THT-KL FK USU/RSUP H. Adam Malik Medan sejak bulan Juli 2011 sampai dengan Desember 2011. Sampel pada penelitian ini adalah total populasi penelitian. Pengambilan sampel penelitian adalah dengan cara *non probability consecutive sampling*.

Prosedur pengambilan spesimen mukosa sinonasal dengan teknik Bedah Sinus Endoskopi Fungsional (BSEF), dilakukan pengambilan pada jaringan mukosa sinus yang mengalami infeksi dengan menggunakan forseps yang dikontrol dengan teleskop. Jika terjadi rinosinusitis dupleks, maka jaringan mukosa diambil dari kedua sisi sinus. Jaringan mukosa sinus yang diambil kemudian dimasukkan ke dalam pot/wadah yang berisi larutan formalin 10% dan dikirim ke Departemen Patologi Anatomi FK USU untuk pemeriksaan imunohistokimia.

Analisis data dilakukan secara deskriptif melalui analisis univariat dengan penyajian dalam bentuk tabel distribusi frekuensi dari penderita rinosinusitis kronis berdasarkan ekspresi COX-2 pada penderita rinosinusitis kronis, rasa nyeri, jumlah sinus yang terlibat berdasarkan pemeriksaan CT-scan sinus paranasal (*coronal view*), kemudian dilakukan analisis bivariat untuk menilai adanya perbedaan penderita rinosinusitis kronis berdasarkan variabel yang diteliti melalui uji statistik dengan *Fisher's exact test* dan *t-test*.

HASIL

Terdapat 14 kasus penderita rinosinusitis kronis, sebanyak 3 orang penderita unilateral dan sebanyak 11 orang penderita bilateral, sehingga jumlah sampel yang dilakukan pemeriksaan imunohistokimia sebanyak 25 sampel.

Tabel 1. Proporsi ekspresi COX-2 pada penderita rinosinusitis kronis.

Ekspresi COX-2	f (%)
Positif	21 (84,0)
Negatif	4 (16,0)
Jumlah	25 (100,0)

Tabel 2. Proporsi penderita rinosinusitis kronis menurut rasa nyeri.

Rasa nyeri	f (%)
Nyeri/ tekan wajah, sakit kepala + hidung tersumbat	11 (78,6)
Hidung tersumbat tanpa rasa nyeri	3 (21,4)
Jumlah	14 (100,0)

Tabel 3. Proporsi penderita rinosinusitis kronis menurut jumlah sinus yang terlibat berdasarkan CT-Scan sinus paranasal.

CT Scan Sinus paranasal	f (%)
Multi sinusitis	22 (88,0)
Single sinusitis	3 (12,0)
Jumlah	25 (100,0)

Tabel 4. Proporsi rasa nyeri pada penderita rinosinusitis kronis berdasarkan ekspresi COX-2.

Rasa nyeri	Ekspresi COX-2	
	Positif f (%)	Negatif f (%)
Nyeri/ tekan wajah, sakit kepala + hidung tersumbat	11(91,7)	0 (0,0)
Hidung tersumbat tanpa rasa nyeri	1(8,3)	2 (100,0)
Jumlah	12 (100,0)	2 (100,0)
df=1		p=0,033

Tabel 5. Proporsi jumlah sinus yang terlibat pada penderita rinosinusitis kronis berdasarkan ekspresi COX-2

CT Scan sinus paranasal	Ekpresi COX-2	
	Positif f(%)	Negatif F(%)
Single sinusitis	0 (0,0)	3 (75,0)
Multi sinusitis	21 (100,0)	1 (25,0)
Total	21 (100,0)	4 (100,0)
df=1		p= 0,002

Hasil penelitian menunjukkan proporsi ekspresi COX-2 pada penderita rinosinusitis kronis adalah ekspresi COX-2 positif yaitu sebanyak 21 sampel penderita (84,0%) dan 4 sampel penderita (16,0%) dengan hasil negatif (tabel 1).

Proporsi rasa nyeri pada penderita rinosinusitis kronis terbanyak adalah nyeri tekan wajah, sakit kepala dengan hidung tersumbat sebanyak 11 penderita (78,6%) dan hidung tersumbat tanpa rasa nyeri sebanyak 3 penderita (21,4%) yang digambarkan pada tabel 2.

Pada pemeriksaan CT- Scan sinus paranasal (tabel 3) dijumpai multi sinusitis sebesar 22 sampel penderita (88,0%) dan *single* sinusitis (hanya satu sinus) sebesar 3 sampel penderita (12,0%).

Tabel 4 menunjukkan proporsi ekspresi COX-2 positif lebih tinggi pada nyeri tekan wajah, sakit kepala dengan hidung tersumbat, yaitu 11 penderita (91,7%) dan ekspresi COX-2 negatif lebih tinggi pada hidung tersumbat tanpa rasa nyeri, yaitu 2 penderita (100%). Uji *Fisher exact test* diperoleh nilai $p < 0,05$, hal ini menunjukkan bahwa ada hubungan yang bermakna antara proporsi rasa nyeri dengan ekspresi COX-2.

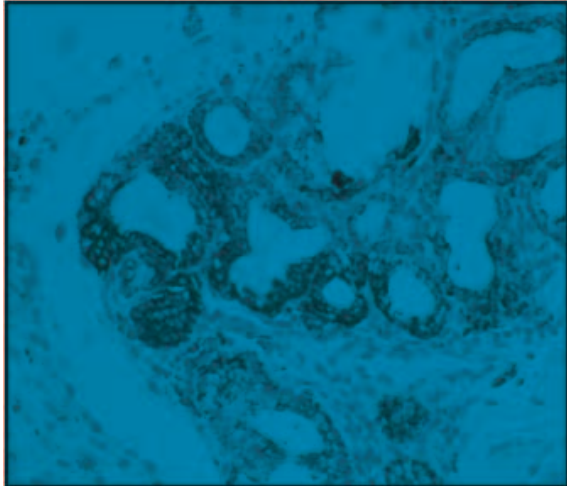
Proporsi ekspresi COX-2 positif lebih tinggi pada multi sinusitis (tabel 5) yaitu 21 sampel penderita (100%), dan ekspresi COX-2 negatif lebih tinggi pada *single* sinusitis dengan 3 sampel penderita (75,0%). Uji *Fisher's exact test* diperoleh nilai $p < 0,05$. Hal ini menunjukkan bahwa ada hubungan yang bermakna antara ekspresi COX-2 dengan jumlah sinus yang terlibat.

DISKUSI

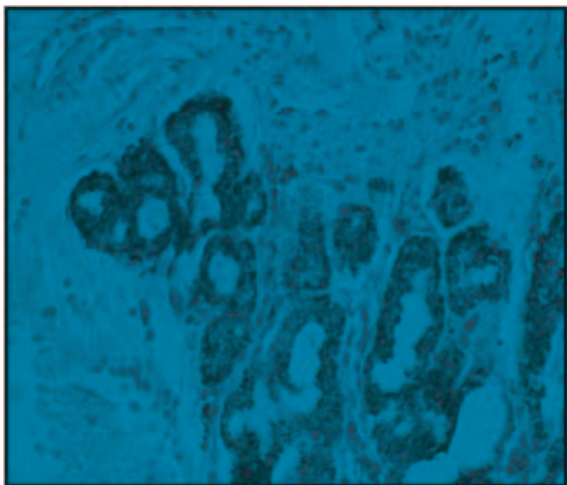
Proporsi ekspresi COX-2 pada penderita rinosinusitis kronis terbanyak adalah dengan ekspresi COX-2 positif dengan persentase 84,0% dan negatif 16,0%.

Cyclooxygenase (COX) adalah enzim isoform yang mengkonversi *arachidonic acid* ke PG dan *thromboxane*. COX-2 diinduksi oleh berbagai stimulus inflamatori seperti sitokin dan *lipopolysaccharide* (LPS) dalam sel secara invitro

dan dilokasi inflamasi secara *invivo*. Temuan ini mendukung hipotesis bahwa induksi COX-2 menyebabkan peningkatan produksi PGE₂ yang dapat menjadi faktor penting dalam terjadinya rinosinusitis kronis.⁷



Gambar 2. COX-2 ditemukan positif/overekspresi lapisan apikal epitel (dengan menggunakan mikroskop Olympus BH-2, pembesaran 20 x 40/ No. Slide. COX-2 112335)



Gambar 3. COX-2 ditemukan 3+ pada pewarnaan sitoplasma lapisan apikal epitel (dengan menggunakan mikroskop Olympus BH-2 pembesaran 20 x 40/ No. Slide. COX-2 112338).

Proporsi rasa nyeri pada penderita rinosinusitis kronis terbanyak adalah nyeri tekan wajah, sakit kepala dengan hidung tersumbat yaitu sebanyak 78,6% diikuti dengan hidung tersumbat tanpa rasa nyeri yaitu sebanyak 21,4%.

Sakit kepala umum dialami seseorang, karena proses patologi maka sakit kepala tersebut

digolongkan sakit kepala sekunder, namun ketika proses patologi tidak jelas sebagai penyebab sakit kepala maka disebut sakit kepala primer. Sakit kepala yang berhubungan dengan rinosinusitis umum dikenal sebagai sakit kepala sinus dan merupakan salah satu sakit kepala sekunder.¹⁵

Peningkatan ekspresi COX-2 di mukosa sinonasal berpengaruh terhadap pembentukan rasa nyeri, dimana nantinya COX-2 membentuk PG yang dihasilkan di terminal perifer dari neuron sensori yang akan menyebabkan hiperalgesia dan kemungkinan besar di induksi COX-2 dari sel-sel yang mengalami inflamasi atau diterminal saraf itu sendiri.^{13,14,22}

Vasodilatasi menyebabkan meningkatnya tekanan mekanik dan kontak mukosa. Jika ada kenaikan aliran sinus beberapa derajat yang disebabkan oleh anatomi yang abnormal akan memperberat sakit yang berakibat meningkatnya kongesti hidung dan hipersekresi.¹⁵

Pada pemeriksaan CT-Scan sinus paranasal dijumpai lebih banyak multi sinusitis yaitu 88,0% daripada *single* sinusitis 12,0%.

Rinosinusitis lebih sering terjadi pada beberapa sinus (multi sinusitis) dibandingkan dengan satu sinus (*single* sinusitis), hal ini kemungkinan berkaitan erat dengan kompleks ostio-meatal (KOM), karena KOM merupakan satu kesatuan dari muara beberapa sinus, jika terjadi gangguan patensi KOM, maka mungkin akan terjadi gangguan pada beberapa sinus. KOM atau celah sempit di daerah etmoid anterior yang merupakan “serambi depan” bagi sinus maksila dan frontal memegang peran penting dalam terjadinya rinosinusitis kronis, bila terdapat gangguan di daerah KOM seperti peradangan atau edema maka hal itu akan menyebabkan gangguan drainase sehingga terjadi rinosinusitis.^{23,24}

Dengan tersedianya fasilitas CT-Scan telah membuat pencitraan sinus paranasal lebih jelas dan terperinci, CT-Scan saat ini diakui sebagai pemeriksaan penunjang terbaik untuk mendiagnosis rinosinusitis. Dengan CT- Scan dapat diperlihatkan dengan jelas gambaran sel-sel etmoid anterior dan posterior serta keadaan KOM

selain keadaan sinus-sinus lainnya. Potongan koronal saja sudah dapat memperlihatkan semua hal tersebut.^{25,26}

Proporsi ekspresi COX-2 positif lebih tinggi pada multi sinusitis yaitu 100%, dan ekspresi COX-2 negatif lebih tinggi pada *single* sinusitis sebesar 75,0%. Rinosinusitis merupakan suatu peradangan pada mukosa hidung dan sinus paranasal, meningkatnya proses inflamasi berbanding lurus dengan meningkatnya ekspresi COX-2, pada penelitian ini terlihat ekspresi COX-2 meningkat jika rinosinusitis terjadi pada beberapa sinus (multi sinusitis). Uji *Fisher's exact test* diperoleh nilai $p < 0,05$, hal ini menunjukkan bahwa ada perbedaan proporsi yang bermakna antara ekspresi COX-2 dengan jumlah sinus yang terlibat yaitu pada *single* sinusitis ekspresi COX-2 negatif dan pada multi sinusitis ekspresi COX-2 positif.

Hal ini sesuai dengan pernyataan Vries²⁸ yang mengutip hasil *clinical trial* Song dkk, pada penyakit inflamasi kronis pankreatitis berat dimana terjadi peningkatan PGE2 yang merupakan suatu faktor dari peningkatan enzim COX-2 setelah dilakukan penyuntikan endotoksin pada hewan coba; *clinical trial* Geer dkk. mengenai arterosklerosis; *clinical trial* Cornetta dkk. pada Hashimoto tiroiditis; *clinical trial* Masashi dkk. pada otitis media efusi, dimana masing-masing penelitian mereka mendapatkan pada penyakit inflamasi kronis terjadi peningkatan yang signifikan ekspresi COX-2 setelah penyuntikan endotoksin dosis tinggi pada hewan coba.

COX-2 adalah enzim isoform yang menginduksi dan ekspresinya dapat meningkat pada berbagai stimulus termasuk faktor sitokin. COX-2 bertanggung jawab dalam pembentukan PG yang diyakini sebagai mediator pro inflamasi yang penting dalam terjadinya rinosinusitis kronis.⁷ Peningkatan ekspresi COX-2 pada penyakit rinosinusitis kronis berkorelasi dengan tingkat keparahan suatu proses inflamasi dan juga dapat mempengaruhi sel-sel epitel di mukosa hidung dan sinus paranasal dalam mensintesis PG yang menyebabkan suatu inflamasi kronis.

Tampaknya epitel di mukosa hidung dan sinus paranasal memainkan peran penting dalam regulasi COX-2.⁷

Pada penelitian ini peningkatan ekspresi COX-2 di mukosa hidung dan sinus paranasal terkait dengan keterlibatan beberapa sinus (multi sinusitis). Ekspresi COX-2 tampaknya menjadi satu faktor dalam terjadinya rinosinusitis kronis.

Proporsi ekspresi COX-2 positif lebih tinggi pada nyeri tekan wajah, sakit kepala dengan hidung tersumbat, yaitu 91,7% dan ekspresi COX-2 negatif lebih tinggi pada hidung tersumbat tanpa rasa nyeri, yaitu 100%. Uji *Fisher exact test* diperoleh nilai $p < 0,05$, hal ini menunjukkan bahwa ada perbedaan proporsi yang bermakna antara rasa nyeri dengan ekspresi COX-2. Hal ini sesuai dengan penelitian Chillingworth dkk²⁷ yang menyimpulkan bahwa peningkatan ekspresi COX-2 berkontribusi dalam peningkatan persepsi rasa nyeri.

Peningkatan ekspresi COX-2 berkaitan erat dengan proses inflamasi dan rasa nyeri yang terjadi pada penderita rinosinusitis. COX-2 membentuk PGE2 dan PGI2 yang menyebabkan beberapa proses biologis seperti peningkatan permeabilitas kapiler, agen piretik dan hiperalgesia.^{13,14} PG dibentuk dari konversi *arachidonic acid* oleh enzim COX-2 memberikan efek nyeri atau lebih tepatnya hiperalgesia. Untuk diketahui PG yang dihasilkan terminal perifer dari neuron sensori yang akan menyebabkan hiperalgesia. Hal ini disertai oleh produksi sitokin pro-inflamasi (IL-1, IL-8, and TNF- α) dan kemungkinan besar diinduksi COX-2 dari sel-sel yang mengalami inflamasi atau diterminal saraf itu sendiri.¹⁵

Pada penelitian ini didapatkan proporsi rasa nyeri terbanyak pada penderita rinosinusitis kronis adalah nyeri tekan wajah, sakit kepala dengan hidung tersumbat 78,6%, proporsi multi sinusitis pada pemeriksaan CT-Scan SPN 88,0%, ada hubungan perbedaan yang bermakna antara jumlah sinus yang terlibat dengan ekspresi COX-2 ($p = 0,002$) dan ada hubungan yang bermakna antara proporsi rasa nyeri dengan ekspresi COX-2 ($p=0,033$). Perlu penelitian lanjutan tentang

peranan COX-2 sebagai penyebab terjadinya inflamasi di mukosa sinonasal, dengan jumlah sampel yang lebih banyak dan dengan disain longitudinal (*cohort, cross sectional, case control*).

COX-2 diperkirakan berperan penting sebagai mediator dalam terjadinya rinosinusitis kronis karena itu perlu penelitian lebih lanjut tentang penggunaan obat-obatan selektif anti COX-2 yang nantinya berperan dalam penatalaksanaan rinosinusitis kronis sebagai anti inflamasi yang lebih tepat di mukosa sinonasal.

Perlunya penelitian yang lebih mendalam tentang obat-obatan selektif anti COX-2 yang ada saat ini seperti yang nantinya dapat digunakan sebagai analgetik dan anti inflamasi di mukosa sinonasal yang berperan penting sebagai penatalaksanaan rinosinusitis kronis (berdasarkan bukti ilmiah kedokteran yang mutakhir dan sah (*evidence based medicine*)).

Penelitian ini menyimpulkan bahwa pada penderita rinosinusitis kronis lebih banyak dijumpai ekspresi COX-2 yang positif yaitu sebanyak 84,0%, sedangkan yang negatif sebanyak 16,0%. Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan regulasi ekspresi COX-2 diperkirakan berperan sebagai mediator dalam terjadinya rinosinusitis kronis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Stankiewicz JA. A diagnostic dilemma for chronic rhinosinusitis: Definition accuracy and validity. *Am J Rhinol* 2001; p.199-20.
2. Soetjipto D. Functional endoscopic sinus surgery di Indonesia. [cited 2010 Juni 4]. Available from URL: www.yanmedik-depket.net 2006
3. Eloy P, Poirrier AL, Dorlodot CD. Actual concepts in rhinosinusitis: A review of clinical presentations, inflammatory pathways, cytokine profiles, remodelling, and management. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011; 11:146-62.
4. Multazar A. Karakteristik penderita rinosinusitis kronis di RSUP H. Adam Malik Medan tahun 2008. Tesis. Medan: Program Pendidikan Magister Kedokteran Ilmu Kesehatan THT-KL FK USU; 2011.
5. Kujubu DA, Fletcher BS, Varnum BC. TIS10, A phorbol ester tumor promoter-inducible M-RNA from Swiss 3t3 cells, encodes a novel pg synthase/cyclooxygenase homologue. *J Biol Chem* 1991; 266(20):12866-72.
6. Xie WL, Chipman JG, Robertson DL. Expression of a mitogen-responsive gene encoding PG synthase is regulated by M-RNA splicing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1991; 88(7):2692-6.
7. Wang Z, Zhang Q, Yuan L. Involvement of mitogen-activated protein kinases and nuclear factor kappa B pathways in signaling COX-2 expression in chronic rhinosinusitis. Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Xuan Wu Hospital. Republic of China, Capital Medical University, 2009; 58:649-58.
8. Claria J. Cyclooxygenase-2 Biology. DNA unit, Institute D'Investigacions Biomediques, Hospital Clinic, Universitat de Barcelona. Spain. *Curr Pharmaceutic Design* 2003; 9:2177-90.
9. Borges MS, Fonseca FC, Hulett AC. Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: An update [cited 2010 Jan 5]. Available from URL: www.mdpi.com/journal/pharmaceuticals 2010
10. Murono S, Inoue H, Tanabe T. Induction of Cyclooxygenase-2 by Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 is involved in vascular endothelial growth factor production in nasopharyngeal carcinoma cells. *PNAS* 2001; 98(12):6905-10.
11. Andrianto Y. Peranan pemeriksaan immunohistokimia COX-2 pada karsinoma nasofaring. Tesis. Medan: Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara; 2008.
12. Levita J, Istyastono EP, Nawawi A. Analyzing the interaction of andrographolide and neoandrographolide, diterpenoid compounds from *andrographis paniculata* (Burm.F) nees, to Cyclooxygenase-2 enzyme by docking simulation. *ITB J Sci* 2009; 41A(2):110-9.
13. Fowler JM, Ramirez N, Cohn DE. Correlation of Cyclooxygenase-2 (COX-2) and aromatase expression in human endometrial cancer: Tissue microarray analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:1262-73.
14. Stables MJ, Gilroy DW. Old and new generation lipid mediators in acute inflammation and resolution. *Progress in lipid research*. Elsevier 2011; 50:35-51.
15. Amanpreet S. Clinical study of headache in relation to sinusitis and its management. Rajiv Gandhi University of Health Sciences Karnataka Bangalore; 2008.p.1-3
16. Sousa AR, Pfister R, Christie PE. Enhanced expression of cyclo-oxygenase isoenzyme 2 (COX-2) in asthmatic airways and its cellular distribution in. 1997 [cited 2012 April 8]. Available from URL: www.thorax.bmj.

- com/52/11/940
17. Judith MC. Mucocilliary clearance in experimental chronic. *Am J Rhinol* 1996; 2:271–9.
 18. Filho JAV, Nonaka CFW, Miguel MC. Immunoexpression of Cyclooxygenase-2 and p53 in oral squamous cell carcinoma. *Am J Otol-Head Neck Med Surg* 2009; 30:89-94.
 19. Cohen S, Efraim ANB, Schaffer FL. The effect of hypoxia and cyclooxygenase inhibitors on nasal polyp derived fibroblasts. *Am J Otol-Head Neck Med Surg* 2010; 32:564-73.
 20. Fitzpatrick AF. Cyclooxygenase enzym: regulation and function. Department of Oncological Sciences & Department of Medical Chemistry, Human Cancer Institute, University of Utah School of Medicine, USA, *Curr Pharmaceutic Design* 2004; 10:577-88.
 21. Ding J, Li J, Xue C. Cyclooxygenase-2 induction by arsenite is through a nuclear factor of activated t-cell dependent pathway and plays an antiapoptotic role in beas-2b cells. *J Biol Chem USA* 2006; 34:24405-13.
 22. Vane RJ, Bakhlel YS, Botting RM. Cyclooxygenases 1 and 2. In: *annu. Rev. Pharmacol. Toxicol* 1998; 38:97–120.
 23. Mangunkusumo E. Persiapan operasi BSEF: Nasoendoskopi dan pemeriksaan tomografi komputer. Dalam: *Kursus bedah sinus endoskopi fungsional*. Makassar. 2000; h.13-25.
 24. Silberstein SD. Headaches due to nasal and paranasal sinus disease. Thomas Jefferson University Hospital, Jefferson Headache Center. Philadelphia; *Neurol Clin N Am* 2004; 22:1–19.
 25. Nizar NW. Anatomi endoskopik hidung sinus paranasal dan patofisiologi sinusitis. Dalam: *Kursus bedah sinus endoskopi fungsional*. Makassar. h.1-12.
 26. Bousquet JM. Nonpolypoid rhinosinusitis: Classification, diagnosis and treatment. In: Baley BJ, Head and Neck Surgery – Otolaryngology vol.1, 4th ed. Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p. 405-16.
 27. Kakiuchi M, Tsujigiwa H, Orita Y, Nagatsuka H, Yoshinobu J, Kariya S, et al. Cyclooxygenase 2 expression in otitis media with effusion. *Am J Otorhinolaryngol Head Neck Med Surg* 2006; 27:81-5.
 28. Vries EPJ. Imaging of Cyclooxygenase-2 (Cox-2) expression: Potensial use in diagnosis and drug evaluation. *Curr Pharmaceutic Design*. Netherland 2006; 12:3847-56.