

Laporan Penelitian**Peran β -glucan dalam diagnosis rinosinusitis kronik jamur****Dhaniel Abdi Wicaksana, Rus Suheryanto, Iriana Maharani**Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok-Bedah Kepala dan Leher
Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/ Rumah Sakit dr. Saiful Anwar
Malang**ABSTRAK**

Latar Belakang: Rinosinusitis kronik jamur merupakan permasalahan kesehatan terutama di negara berkembang karena prevalensinya yang semakin meningkat, sulitnya penanganan medis, serta berdampak besar terhadap penurunan kualitas hidup. Saat ini tengah dikembangkan teknologi untuk membantu penegakan diagnosis tanpa tindakan invasif, yaitu dengan memanfaatkan β -glucan sebagai komponen terbesar penyusun dinding sel beberapa spesies jamur. **Tujuan:** Mengetahui hubungan antara kadar β -glucan jaringan sinus dan serum darah untuk diagnosis rinosinusitis kronik jamur. **Metode:** Penelitian *cross sectional* ini melibatkan 20 subjek penelitian. Dilakukan pengambilan sampel darah, dan pembedahan sinus maksila untuk mengambil jaringan mukosa, yang kemudian dilanjutkan pemeriksaan *polymerase chain reaction* (PCR) untuk identifikasi jamur pada mukosa sinus. Bila didapatkan spesies jamur yang memiliki β -glucan, dilakukan pemeriksaan *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) untuk pengukuran kadar β -glucan. **Hasil:** *Aspergillus flavus* merupakan jamur yang paling banyak ditemukan. Seluruh subjek melampaui batasan positif β -glucan (≥ 80 pg/mL) dari spesimen mukosa, dan hanya 1 subjek memberikan hasil *intermediate* (60-79 pg/mL) dari darah. Uji t berpasangan mendapatkan kadar β -glucan darah tidak berbeda bermakna dengan mukosa sinus ($p=0,886$), sehingga pemeriksaan β -glucan pada darah dapat menggambarkan kadar β -glucan pada sinus paranasal. **Kesimpulan:** β -glucan dapat dimanfaatkan untuk membantu memperoleh diagnosis rinosinusitis kronik jamur, sehingga diharapkan diagnosis dapat ditegakkan dengan cepat dan tepat tanpa memerlukan tindakan invasif, namun hasil ini membutuhkan penelitian lebih lanjut, khususnya terkait uji diagnostik.

Kata kunci: Rinosinusitis kronik jamur, diagnosis, β -glucan, ELISA**ABSTRACT**

Background: Chronic fungal rhinosinusitis is a major health problem particularly in developing countries due to its increasing prevalence, difficult medical treatment, and also could make a large impact on the quality of life. The current technology to establish diagnosis without invasive procedure is by utilizing β -glucan, the largest component of fungal cell wall in some fungal species. **Purpose:** To discover the correlation of β -glucan level in paranasal sinus tissue and blood serum as a potential diagnosis marker for chronic fungal rhinosinusitis. **Methods:** A cross sectional study involving 20 subjects. Blood sampling and maxillary sinus surgery were performed, then fungi identification in the sinus mucosa was done by Polymerase Chain Reaction (PCR). If a fungal species with β -glucan was found, then the examination was continued with the measurement of β -glucan by Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) technique in sinus and blood. **Results:** *Aspergillus flavus* is the most commonly found fungus. All subjects passed the positive β -glucan limit (≥ 80 pg/mL) of the mucosal sample, and only 1 subject had intermediate results (60-79 pg/mL) from the blood. Paired t-test result showed no significant difference between the level of β -glucan in blood and mucosal sinus ($p=0.886$), so that β -glucan blood examination could illustrate β -glucan levels in paranasal sinuses. **Conclusion:** β -glucan may be used to establish the diagnosis of fungal chronic rhinosinusitis with one hope that the diagnosis process can be obtained quickly and accurately without invasive procedure, although it still requires more studies, particularly related to diagnostic test.

Keyword: Chronic fungal rhinosinusitis, diagnosis, β -glucan, ELISA

Alamat Korespondensi: dr. Dhaniel Abdi Wicaksana. Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok-Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/ Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Malang. Email: dr_dhaniel@yahoo.co.id

PENDAHULUAN

Rinosinusitis kronik adalah peradangan pada mukosa hidung dan sinus paranasal yang memiliki karakteristik berupa dua atau lebih gejala. Salah satu gejalanya harus berupa hidung tersumbat, obstruksi, kongesti atau sekret hidung (*anterior* atau *posterior nasal drip*), serta adanya temuan lain yang dapat berupa nyeri atau rasa tertekan pada daerah wajah, berkurang atau hilangnya fungsi penghidu; pada pemeriksaan endoskopi ditemukan polip hidung dan/atau sekret mukopurulen yang berasal dari meatus medius, dan/atau edema/obstruksi mukosa pada meatus medius, dan/atau perubahan mukosa pada kompleks osteomeatal, dan/ atau adanya kelainan pada sinus dari pemeriksaan *computed tomographyscanner* (*CT Scan*) yang telah berlangsung ≥ 12 minggu tanpa resolusi gejala yang lengkap. Data di poliklinik Rinologi Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher (IK THT-KL) Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) dr. Saiful Anwar Malang, rinosinusitis menempati peringkat pertama (28% kasus) dari jumlah kunjungan sepanjang tahun 2016.¹⁻³

Sejak tiga dekade terakhir, prevalensi rinosinusitis kronik karena jamur semakin meningkat, terlebih dengan meningkatnya jumlah penderita imunodefisiensi seperti *acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS), tranplantasi organ, dan terapi kanker.⁴ Maharani *et al.*⁵ menemukan jamur melalui pemeriksaan *polymerase chain reaction* (PCR) dari sampel cairan bilasan sinus maksila seluruh penderita rinosinusitis kronik di RSUD dr. Saiful Anwar Malang yang mengikuti penelitian. Rinosinusitis kronik jamur menjadi perhatian karena dinilai menyebabkan dampak yang besar terkait keluhan penderita yang berat,

penurunan kualitas hidup, serta penanganan medis yang lebih sulit bila dibandingkan dengan rinosinusitis kronik akibat penyebab lain.⁶

Tidak semua spesies jamur merupakan patogen pada kasus rinosinusitis kronik, sebagian spesies jamur lainnya tidak menyebabkan kelainan dalam tubuh manusia. Beberapa spesies jamur yang dicurigai berperan dalam rinosinusitis kronik antara lain adalah dari golongan *Alternaria*, *Aspergillus*, *Candida*, *Penicillium*, dan sebagainya. Keberagaman spesies yang terkait dengan infeksi jamur pada tubuh manusia sangat dipengaruhi oleh kondisi geografis (khususnya daerah dengan kelembapan yang tinggi), namun *Candida* dan *Aspergillus* merupakan spesies yang paling sering ditemukan sebagai patogen dan cukup sering menyebabkan kematian.⁴ Penelitian Maharani *et al.*⁵ terhadap 29 penderita rinosinusitis kronik yang menjalani irigasi sinus maksila menemukan *Aspergillus flavus* pada 21 sampel dan *Candida spp.* (*C. albicans* dan *C. parapsilosis*) pada 17 sampel penelitian.

Baik *Candida spp.*, *Aspergillus spp.* serta beberapa spesies jamur lainnya memiliki β -glucan, yaitu suatu polimer glukosa atau polisakarida pada bagian dalam dinding sel beberapa spesies jamur yang berperan dalam aktivasi leukosit, stimulasi respon fagositosis dan sitotoksis, serta produksi *reactive oxygen species* dan *reactive nitrogen species* pada tubuh pejamu.^{7,8} Kadar β -glucan dari *bronchoalveolar lavage* dan serum darah diketahui meningkat pada 87,5% penderita *Pneumocystis pneumonia*.⁷ Hal ini menunjukkan peran β -glucan dalam membantu penegakan diagnosis infeksi jamur dan diharapkan dapat mengurangi tindakan invasif, terlebih dengan sulitnya

penegakan diagnosis infeksi jamur selama ini, dimana 38-86% kasus infeksi jamur invasif memberikan hasil pemeriksaan mikroskopik dan kultur yang negatif.⁹ Penelitian serupa yang terkait mendapatkan rinosinusitis jamur invasif akibat *Aspergillus spp.* dapat dideteksi dengan memanfaatkan antigen dari *Aspergillus galactomannan* dan menggunakan teknik *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) dengan sensitivitas sebesar 64% dan spesifisitas sebesar 60%. Apabila β -glucan terbukti dapat diterapkan sebagai penunjang diagnosis, maka akan lebih menguntungkan karena mencakup lebih banyak spesies jamur dibandingkan pemeriksaan antigen *Aspergillus galactomannan*.¹⁰

β -glucan memiliki banyak peran dalam sistem imun, khususnya sebagai imunomodulator bersama reseptor spesifiknya *dectin-1*. Belum dipahaminya patofisiologi rinosinusitis kronik jamur secara penuh dan belum banyaknya pembahasan mengenai β -glucan, khususnya kemungkinan pemanfaatan sebagai penanda infeksi rinosinusitis kronik jamur, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai hal tersebut. Diharapkan penelitian ini dapat memberikan tambahan pengetahuan dan dapat dimanfaatkan dalam membantu diagnosis penderita rinosinusitis kronik akibat jamur di masa yang akan datang, serta memberikan data dasar bagi penelitian selanjutnya.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional* untuk mengetahui hubungan antara kadar β -glucan jaringan sinus dan serum darah pada penderita rinosinusitis maksila kronik jamur di RSUD dr. Saiful Anwar, Malang. Penelitian dilakukan setelah didapatkan *ethical clearance*, mulai bulan September 2016 hingga September

2017. Berdasarkan perhitungan didapatkan besar sampel minimal sebanyak 20 orang. Pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan tehnik *consecutive sampling* hingga besar sampel terpenuhi.

Sampel penelitian adalah penderita rinosinusitis maksila kronik jamur dengan atau tanpa polip hidung yang datang berobat ke poliklinik IK THT-KL RSUD dr. Saiful Anwar, Malang dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi adalah penderita berusia lebih dari atau sama dengan 18 tahun saat dilakukannya penelitian, yang menjalani pengobatan dengan pembedahan sinus paranasal dan pada pemeriksaan PCR didapatkan jamur yang memiliki β -glucan, serta bersedia untuk ikut serta dalam penelitian dengan menandatangani pernyataan bersedia ikut serta dalam penelitian setelah mendapatkan penjelasan. Penderita dieksklusi bila saat diagnosis ditegakkan sedang menjalani pengobatan dengan anti jamur baik sistemik maupun topikal selama ≥ 4 minggu, atau dengan kortikosteroid sistemik selama ≥ 7 hari dengan dosis setara metilprednisolon 40 mg/hari atau kortikosteroid topikal selama ≥ 1 bulan dengan dosis setara flutikason propionat 400 mcg/hari.

Sebagai bagian dari pemeriksaan darah sebelum menjalani pembedahan sinus maksila, dilakukan pengambilan darah sebanyak 3 mL untuk pemeriksaan ELISA β -glucan dan disimpan dalam tabung *vacutainer* dengan *ethylenediaminetetra acetic acid* (EDTA). Penderita kemudian menjalani pembedahan melalui antrostomi anterior (pungsi fosa kanina atau *Caldwell Luc*) menggunakan pembiusan umum maupun lokal oleh dokter *supervisor* divisi Rinologi Departemen IK THT-KL RSUD dr. Saiful Anwar, Malang. Pada pembedahan tersebut dilakukan pengambilan spesimen jaringan mukosa sinus maksila, dimasukkan dalam wadah steril, dan selama transpor spesimen disimpan dalam kotak pendingin yang untuk

selanjutnya dilakukan pemeriksaan ELISA β -glucan. Pemeriksaan ELISA tersebut menggunakan *Finetest® Human β -glucan ELISA Kit*. Kadar dari pemeriksaan serum darah dan jaringan mukosa sinus dinyatakan negatif bila <60 pg/mL, *intermediate* 60-79 pg/mL dan positif bila ≥ 80 pg/mL.

Penderita akan ditetapkan menjadi subjek penelitian setelah spesimen yang diambil dengan pembedahan diperiksa dengan PCR untuk identifikasi jamur yang memiliki β -glucan, meliputi *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, dan *Cryptococcus neoformans*. Pemeriksaan PCR menggunakan instrumen *Jena Bioscience® DNA Preparation Kit*, *Intron Maxime® PCR Premix (master mix)*, *DNA marker*, *IDT® Primer DNA*. Pemeriksaan PCR dan ELISA dilakukan di Laboratorium Ilmu Faal Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang. Penderita yang tidak memenuhi kriteria inklusi akan dieksklusikan dan tetap mendapat penanganan sesuai dengan panduan praktek klinis yang berlaku.

Semua data yang diperoleh diolah menggunakan program *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 23.0.0*. Data hubungan antara peningkatan kadar β -glucan dari jaringan mukosa sinus maksila dengan serum darah dianalisa dengan menggunakan uji T berpasangan dan Wilcoxon. Perbedaan dikatakan bermakna apabila didapatkan $p < 0,05$.

HASIL

Pada periode awal penelitian, 24 penderita rinosinusitis maksila kronik dengan atau tanpa polip hidung menjalani pembedahan sinus maksila. Setelah dilakukan pemeriksaan PCR, didapatkan 20 penderita rinosinusitis maksila kronik jamur yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi untuk menjadi subjek penelitian.

Tabel 1 memperlihatkan karakteristik umum subjek penelitian. Mayoritas subjek penelitian berada pada kelompok usia 18-29 tahun yaitu sebanyak 6 orang (30%), dan berjenis kelamin laki-laki 11 orang (55%). Dilihat dari status sosialnya, didapatkan 12 orang (60%) memiliki pekerjaan dengan sebagian besar waktunya berada di dalam ruangan (guru, penjahit, karyawan, dan lain-lain), sementara 4 orang bekerja di luar ruangan, dengan 3 orang di antaranya adalah 1 petani dan 1 orang sopir truk.

Seluruh keluhan utama dari subjek penelitian merupakan bagian dari gejala mayor kriteria diagnosis rinosinusitis kronik. Hidung tersumbat merupakan keluhan utama yang paling sering ditemui, yaitu pada 12 orang (60%) kemudian diikuti oleh keluhan pilek dan nyeri wajah yang masing-masing ditemukan pada 4 orang (20%). Berdasarkan anamnesis terkait gejala mayor, didapatkan keseluruhan subjek penelitian mengeluhkan

Tabel 1. Karakteristik umum subjek penelitian

Karakteristik umum	Subjek penelitian	
	n	%
Kelompok usia		
18-29 tahun	6	30
30-39 tahun	3	15
40-49 tahun	5	25
50-59 tahun	5	25
≥ 60 tahun	1	5
Jenis kelamin		
Laki-laki	11	55
Perempuan	9	45
Pekerjaan		
Dalam ruangan	12	60
Luar ruangan	4	20
Agrikultural	3	15
Non agrikultural	1	5
Tidak bekerja	4	20
Pendidikan*		
Rendah	9	45
Tinggi	11	55

Keterangan: * Pendidikan rendah: tidak sekolah hingga tamat SLTP; tinggi: tamat SLTA ke atas

Tabel 2. Karakteristik klinis subjek penelitian

Karakteristik klinis	Subjek penelitian		Karakteristik klinis	Subjek penelitian		p
	n	%		n	%	
Keluhan utama			Penyakit penyerta			
Terkait gejala mayor	20	100	Atopi*	10	40	
Hidung tersumbat	12	60	Infeksi paru	3	15	
Pilek	4	20	Diabetes mellitus	2	10	
Nyeri wajah	4	20	Otoimun	1	5	
Gangguan penghidu	0	0	Tidak ada	9	50	
Terkait gejala minor	0	0				
			Tes cukit kulit (alergen inhalan)			
Gejala mayor			Positif	7	35	
Hidung tersumbat	20	100	Negatif	11	55	
Sekret	20	100	Tidak dilakukan	2	10	
Nyeri wajah	11	55				
Gangguan penghidu	14	70	Rinosinusitis maksila kronik jamur			
			Dengan polip hidung	8	40	
Gejala minor			Tanpa polip hidung	12	60	
Sakit kepala	10	50	Unilateral	10	50	
Demam	5	25	Bilateral	10	50	
Halitosis	6	30				
Nyeri gigi	3	15	SNOT 22			
Letih	16	80	Sebelum pembedahan	48,0 ± 17,625 (rentang 15 - 82)		0,000 ^a
Gangguan telinga	1	5	Setelah pembedahan	20,8 ± 14,795 (rentang 2 - 57)		
Lama keluhan (bulan)	32,95 ± 37,378 (rentang 3 - 120)					

Keterangan: * penyakit atopi meliputi asma, rinitis alergi, *food allergy*, atau alergi obat;

^a uji perbedaan dengan uji t berpasangan setelah diketahui bahwa distribusi data normal

Tabel 3. Distribusi jamur dengan β -glucan

Spesies	Subjek penelitian	
	n	%
<i>Aspergillus flavus</i>	14	70
<i>Aspergillus fumigatus</i>	13	65
<i>Candida albicans</i>	10	50
<i>Cryptococcus neoformans</i>	3	15
<i>Candida parapsilosis</i>	2	10

Tabel 4. Kadar dan hubungan antara β -glucan mukosa sinus maksila dengan serum darah

β -glucan	n	Rerata ± SD	Median	Uji normalitas		p
		(pg/mL)	(min-maks)	p	p*	
Mukosa	20	944,85 ± 981,854	622,0 (179 - 4551)	0,000	0,735	0,886
Darah	20	909,65 ± 487,327	871,5 (77 - 1654)	0,153	-	

Keterangan: * setelah transformasi data

hidung tersumbat dan sekret hidung. Gejala minor yang paling banyak dikeluhkan oleh subjek penelitian adalah rasa letih yang dialami oleh 16 orang (80%) diikuti sakit kepala pada 10 orang (50%). Lama keluhan berlangsung hingga subjek penelitian memeriksakan diri dan dinyatakan menderita rinosinusitis kronik berkisar antara 3 hingga 120 bulan dengan rerata $32,95 \pm 37,378$ bulan.

Selain rinosinusitis kronik, beberapa subjek penelitian memiliki penyakit penyerta, di antaranya 10 orang memiliki kelainan atopi berupa asma, rinitis alergi, *food allergy* atau alergi obat. Dari 20 subjek penelitian, 18 orang menjalani pemeriksaan tes cukit kulit di poliklinik khusus Alergi Imunologi IK THT-KL RSUD dr. Saiful Anwar, dan diperoleh sebanyak 7 orang positif terhadap alergen inhalan. Setelah dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik dan penunjang hingga akhirnya diagnosis rinosinusitis maksila kronik jamur dapat ditegakkan, didapatkan 60% (12 orang) subjek penelitian menderita rinosinusitis maksila kronik tanpa polip hidung, dan sisanya 40% (6 orang) dengan polip hidung. Kejadian ditemukan kelainan unilateral dan bilateral sama banyaknya, yaitu masing-masing 10 orang (50%).

Kuesioner SNOT22 digunakan untuk evaluasi subjektif sebelum dan sesudah pembedahan. Didapatkan penurunan nilai rerata SNOT22 dari $48,0 \pm 17,625$ sebelum pembedahan menjadi $20,8 \pm 14,795$ pada 1 bulan sesudah pembedahan. Penurunan total nilai SNOT22 ini didapatkan bermakna secara statistik dengan nilai $p=0,000$ yang menunjukkan adanya perbaikan secara bermakna dari keluhan subjektif penderita setelah pembedahan.

Identifikasi jamur merupakan proses penting, namun sulit dilakukan karena berbagai keterbatasan dari pemeriksaan penunjang yang tersedia. Meskipun mahal dan sulit untuk dilakukan, PCR merupakan pemeriksaan yang memiliki sensitivitas dan spesifisitas paling tinggi dibandingkan

pemeriksaan lain dalam membantu identifikasi jamur. Pada penelitian ini, spesimen mukosa sinus maksila diperiksa dengan PCR dan dari lima spesies yang diidentifikasi, diperoleh *Aspergillus flavus* merupakan jamur yang paling banyak ditemukan dalam penelitian ini (14 orang), diikuti *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* dan *Candida parapsilosis* seperti tercantum pada tabel 3.

β -glucan sebagai komponen dinding beberapa spesies jamur dapat dimanfaatkan dalam proses diagnosis rinosinusitis kronik jamur dengan bantuan pemeriksaan ELISA. Dalam penelitian ini didapatkan rerata β -glucan mukosa sinus maksila adalah $944,85 \pm 981,854$ pg/mL, sedangkan pada darah $909,65 \pm 487,327$ pg/mL. Uji t berpasangan dilakukan untuk mengetahui hubungan antara β -glucan mukosa dan darah. Tidak didapatkan adanya perbedaan bermakna antara kadar β -glucan mukosa dengan darah ($p=0,886$) yang menunjukkan bahwa kadar β -glucan darah dapat menggambarkan kadar β -glucan pada mukosa sinus paranasal. Dengan demikian, bila mendapatkan kasus yang memenuhi kriteria diagnosis rinosinusitis kronik, dengan pemeriksaan β -glucan darah memberikan nilai positif dapat dinyatakan bahwa penderita tersebut mengalami rinosinusitis kronik jamur. Berdasarkan batasan nilai positif β -glucan (≥ 80 pg/mL), seluruh subjek penelitian melewati ambang batas tersebut untuk spesimen mukosa, dan hanya satu subjek penelitian dengan kadar β -glucan darah yang sesuai dengan batasan *intermediate* (60–79 pg/mL).

DISKUSI

Rinosinusitis kronik merupakan penyakit dengan prevalensi yang tinggi dan hingga saat ini telah terdapat beberapa panduan untuk membantu penegakan diagnosis, salah satunya adalah EP³OS. Berbagai panduan tersebut menggabungkan antara keluhan

subjektif penderita dengan temuan klinis baik dari pemeriksaan fisik maupun pemeriksaan penunjang.^{1,6} Bila rinosinusitis kronik telah diterapi sesuai dengan algoritma namun tidak mengalami perbaikan, perlu dicurigai bahwa penyebabnya adalah infeksi jamur dan untuk membuktikannya dibutuhkan pemeriksaan lanjutan yang seringkali bersifat invasif. Alternatif pemeriksaan lainnya seringkali tidak sensitif atau harganya mahal. Pemeriksaan yang lebih mudah, seperti IgE *Aspergillus* masih sulit diterapkan di Indonesia karena kurangnya fasilitas yang mampu melakukan pemeriksaan tersebut. Oleh karena itu diperlukan suatu modalitas baru yang lebih murah dan mudah dilakukan namun minimal invasif, terlebih dengan semakin meningkatnya kejadian infeksi jamur termasuk rinosinusitis jamur pada tiga dekade terakhir.^{1,7}

Mayoritas usia subjek penelitian memang berkisar antara 18-29 tahun (30%), namun 50% subjek penelitian berada pada usia 40-60 tahun. Rinosinusitis kronik jamur dapat diderita oleh semua kelompok usia, namun cenderung lebih banyak pada kelompok usia kerja. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian Satish *et al.*¹¹ dimana 80% subjek penelitiannya berada pada kelompok usia dekade ke-4 hingga ke-6. Kelompok usia penderita yang berada pada usia kerja dikaitkan dengan paparan jamur yang diperoleh saat kerja, dalam hal ini pekerjaan diduga lebih memiliki peran berkaitan dengan kejadian rinosinusitis jamur daripada usia penderita.

Pada penelitian ini jumlah penderita berjenis kelamin laki-laki sebanyak 11 orang, sedikit lebih banyak dibandingkan dengan perempuan. Senada dengan penelitian Shivani *et al.*¹² yang mendapatkan perbandingan penderita rinosinusitis kronik antara laki-laki dan perempuan adalah 1,4:1 yang menunjukkan kejadian rinosinusitis kronik jamur tidak berkaitan dengan jenis kelamin. Dahulu perbedaan jenis kelamin dikaitkan

dengan lokasi paparan dimana perempuan dikaitkan dengan polusi rumah tangga sementara laki-laki dikaitkan paparan di tempat kerja, namun saat ini hal tersebut dianggap tidak sesuai.

Sekitar 60% subjek penelitian bekerja di dalam ruangan menunjukkan bahwa paparan jamur dalam ruangan juga berperan dalam kejadian infeksi jamur.¹³ Meskipun pada dasarnya jamur tersebut terbawa dari tanah ke dalam ruangan, namun akibat sirkulasi ruangan yang tidak baik menyebabkan jamur tersebut tertahan di dalam ruangan dan meningkatkan peluang terjadinya infeksi jamur karena paparan jamur yang berulang. Jamur tersebut dapat bertahan dan tumbuh dalam ruangan pada celah-celah bangunan yang kemudian tersebar, salah satunya melalui *air conditioner*.

Tingkat pendidikan subjek penelitian ini 55% adalah pendidikan tinggi dan 45% pendidikan rendah. Hal tersebut berbeda dengan penelitian Wahid *et al.*¹⁴ yang mendapatkan hampir 70% subjek penelitiannya berpendidikan rendah. Pendidikan rendah sering dikaitkan dengan status sosioekonomi yang rendah dan kurangnya pengertian akan bahaya higiene yang buruk serta pentingnya kesehatan. Tingkat pendidikan tinggi seringkali dikaitkan dengan pekerja perkantoran atau ruangan, sementara pendidikan rendah seringkali dikaitkan dengan pekerja kasar atau lapangan.

Sebanyak 12 penderita (60%) rinosinusitis maksila kronik jamur datang dengan keluhan utama hidung tersumbat, diikuti dengan keluhan pilek dan nyeri wajah (20%). Temuan tersebut sesuai dengan penelitian Srivastava *et al.*¹⁵ dan Satish *et al.*¹¹ yang mendapatkan hidung tersumbat sebagai keluhan yang paling banyak ditemukan pada penderita rinosinusitis jamur, diikuti dengan adanya sekret hidung. Keluhan hidung tersumbat maupun adanya sekret hidung merupakan keluhan yang tidak spesifik untuk rinosinusitis jamur namun termasuk kriteria

mayor diagnosis rinosinusitis kronik secara umum, dan dialami oleh seluruh subjek dalam penelitian ini. Keluhan tersebut cenderung akan semakin memberat dengan berjalannya waktu hingga akhirnya mengganggu aktivitas maupun tidur penderitanya.

Pada penelitian ini, didapatkan rata-rata penderita telah mengalami gejala rinosinusitis kronik selama $32,95 \pm 37,378$ bulan. Hal tersebut disebabkan karena keluhan rinosinusitis kronik awalnya tidak terlalu mengganggu, sehingga penderita seringkali tidak segera memeriksakan dirinya sejak awal, dan baru memeriksakan diri ketika gejala semakin berat dan mengganggu. Pernyataan yang berbeda disampaikan oleh Wahid *et al.*¹⁴ yang mendapatkan sebesar 76% penderita berobat dengan gejala yang kurang dari tiga bulan atau masih dalam keadaan akut. Rinosinusitis akut seringkali memberikan gejala yang lebih berat dan memiliki angka mortalitas yang lebih tinggi daripada rinosinusitis kronik, sehingga penderita lebih perhatian akan penyakitnya. Penelitian ini hanya mengikut sertakan penderita dengan keluhan kronik atau lebih dari 12 minggu yang sesuai dengan kriteria EP³OS sebagai subjek penelitian.¹

Penyakit atopi merupakan penyakit penyerta yang paling banyak ditemukan pada penelitian ini. Data tersebut didukung dengan hasil tes cukit kulit yang mendapatkan 7 subjek penelitian memberikan hasil positif terhadap alergen inhalan. Rinosinusitis kronik jamur dapat terjadi baik pada penderita imunokompromais ataupun imunokompeten, meskipun lebih banyak literatur menyebutkan peran dari keadaan imunokompromais, seperti penderita diabetes melitus maupun penggunaan steroid jangka panjang.^{16,17} Penderita rinosinusitis kronik yang juga menderita asma mencapai 23%, sementara penyakit atopi lain seperti rinitis alergi juga ditemukan pada 25-58% penderita rinosinusitis, seperti yang disampaikan oleh Hull *et al.*¹⁸ Inflamasi yang berkaitan

dengan Th₂ dan rekrutmen eosinofil yang menyebabkan peradangan tidak hanya menyerang rongga hidung, namun juga akan menginfiltrasi jaringan sekitarnya seperti sinus hingga ke paru. Peradangan menyebabkan kerusakan sistem transpor mukosiliar, sehingga terjadi stagnansi sekret dan menjadi media yang baik untuk pertumbuhan berbagai patogen termasuk jamur. Keadaan pejamu yang imunokompeten memungkinkan infeksi menjadi kronik, bila dibandingkan dengan pejamu imunokompromais yang cenderung mengalami infeksi akut/fulminan.^{17,18}

Mayoritas subjek penelitian menderita rinosinusitis kronik tanpa polip hidung, dengan jumlah penderita rinosinusitis maksila kronik jamur unilateral sama banyaknya dengan kelainan bilateral. Hasil tersebut tidak sesuai dengan berbagai literatur yang menyatakan bahwa adanya polip hidung berkaitan erat dengan rinosinusitis jamur, khususnya rinosinusitis jamur alergi yang memasukkan polip hidung sebagai salah satu kriteria diagnosis. Kelainan unilateral juga lebih berkaitan dengan rinosinusitis jamur daripada polip hidung bilateral. Santhi *et al.*¹⁹ melaporkan 80% penderita polip hidung memberikan hasil kultur jamur positif, dengan sekitar 31% didapatkan struktur jamur pada pemeriksaan histopatologi. Kejadian polip hidung unilateral hampir serupa dengan bilateral, yaitu 38% berbanding 40%. Hidung dan sinus paranasal merupakan lingkungan yang baik untuk tumbuhnya jamur. Selain itu, kemampuannya untuk dapat menginvasi mukosa menyebabkan jamur dapat bertahan dalam jangka waktu yang lama dan menciptakan inflamasi kronik. Peradangan kronik tersebut dapat menstimulasi terbentuknya polip hidung.^{6,19}

Sinonasal Outcome Test (SNOT)22 merupakan kuesioner untuk mengevaluasi kualitas hidup secara spesifik pada penderita rinosinusitis kronik. Kuesioner ini terdiri dari 22 pertanyaan yang terbagi menjadi empat *domain*, yaitu gejala hidung, gejala

wajah/telinga, gangguan tidur, dan perubahan psikologis.²⁰ Pada penelitian ini SNOT22 dinilai sebelum pembedahan dan satu bulan setelah pembedahan di mana didapatkan perbaikan secara signifikan. Champagne *et al.*²¹ mengevaluasi 48 penderita rinosinusitis jamur alergi yang menjalani pembedahan dan mendapatkan perbaikan nilai SNOT20 sebelum operasi dari 18,77 (perempuan) dan 13 (laki-laki) menjadi 8,85 (perempuan) dan 7,92 (laki-laki). Hasil tersebut menunjukkan peran pembedahan sebagai tatalaksana utama bagi rinosinusitis jamur, khususnya pada kasus yang tidak membaik dengan pemberian terapi medikamentosa. Pembedahan merupakan terapi pilihan dalam penanganan rinosinusitis jamur, dan teknik pembedahan yang menjadi pilihan adalah dengan bedah sinus endoskopi fungsional. Dikarenakan sulitnya penegakan diagnosis rinosinusitis kronik jamur, seringkali keputusan pembedahan tidak dapat ditentukan sejak awal penderita rinosinusitis kronik berobat.

Spora jamur berukuran kecil dan mudah terbawa oleh angin sehingga mudah ditemukan dimanapun dan terhirup oleh manusia serta mengakibatkan kolonisasi pada mukosa hidung dan sinus paranasal. Mekanisme itu sendiri belum sepenuhnya dipahami. Tidak semua spesies jamur menyebabkan rinosinusitis kronik karena jamur bersifat oportunistik. Beberapa spesies yang menyebabkan kelainan pada manusia memiliki dinding sel yang disusun oleh β -glucan. Spesies yang paling banyak dilaporkan adalah *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus* dan *Candida albicans*.^{9,17} Pada penelitian ini, *Aspergillus flavus* merupakan jamur penyebab terbanyak yang ditemukan pada 70% subjek penelitian. Hasil tersebut berbeda dengan literatur lain yang dapat disebabkan oleh faktor geografis, tingkat kelembapan udara dan iklim. Pada penelitian ini dilakukan pengambilan sampel langsung dari sinus maksila melalui antrostomi anterior agar dapat menghindari kontaminasi dari rongga hidung dan sampel disimpan pada tempat khusus yang steril.

Bersama *chitin*, β -glucan memberi kekuatan dan rangka bagi beberapa spesies jamur dan merupakan 60% dari penyusun dinding sel jamur, yang terdiri dari 40% β -1,3-glucan dan 20% β -1,6-glucan. Angka "1,3" dan "1,6" menunjukkan posisi glucan pada rantai glukosa dan membedakan β -glucan milik jamur dengan milik gandum atau tanaman yang serupa, dimana β -glucan ditemukan pada "1,3" dan "1,4". β -glucan merupakan target bagi respon imun *innate*, namun tidak selalu muncul pada semua bagian jamur. β -glucan akan diekspresikan terutama pada konidia (merupakan tahapan spora aseksual jamur) yang meradang, dan sebelum terekspresikan β -glucan akan tersembunyi pada dinding sel jamur dan sulit untuk dikenali oleh sistem imun pejamu. Kadar β -glucan dari pemeriksaan serum darah adalah negatif bila <60 pg/mL, *intermediate* 60-79 pg/mL dan positif bila ≥ 80 pg/mL. Pada pemeriksaan dengan *bronchoalveolar lavage*, nilai β -glucan dianggap sama dengan serum darah. Pada penelitian ini didapatkan tidak ada perbedaan bermakna antara nilai rerata β -glucan pada mukosa sinus paranasal dan serum darah. Hal ini menunjukkan bahwa β -glucan dapat digunakan sebagai penanda adanya infeksi jamur pada mukosa sinus paranasal, namun perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk uji diagnostik dengan membandingkan hasil pada orang normal atau penderita rinosinusitis kronik karena penyebab lain, untuk dapat memanfaatkan β -glucan dalam membantu diagnosis.^{7, 8, 21, 22}

Sampai saat ini belum terdapat penelitian lain terkait kadar β -glucan pada mukosa sinus paranasal. Penelitian yang serupa adalah penelitian Theel *et al.*⁷ yang mendapatkan kadar β -glucan dari pemeriksaan *bronchoalveolar lavage* dan serum darah penderita *Pneumocystis pneumonia* dengan fungaemia adalah dengan nilai median 500 pg/mL untuk *bronchoalveolar lavage* dan 406 pg/mL untuk serum darah. Hasil tersebut lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol, dimana diperoleh nilai median 50 pg/mL untuk *bronchoalveolar lavage* dan 42

pg/mL untuk serum darah. Pada penelitian ini hanya mendapatkan satu subjek penelitian dengan kadar β -glucan *intermediate* (60-79 pg/mL) pada spesimen darah, hasil lain memberikan nilai positif (≥ 80 pg/mL) baik pada mukosa maupun darah. Batasan nilai tersebut kini telah dipakai oleh *United States Food and Drug Agency* (FDA) sebagai nilai batasan untuk diagnosis infeksi jamur. Kadar β -glucan juga telah dimasukkan dalam kriteria diagnosis fungaemia oleh *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) sejak tahun 2008. Saat ini juga tengah diteliti untuk kemungkinan pemanfaatan evaluasi kadar β -glucan yang melewati nilai batasan positif untuk pengambilan keputusan pemberian anti jamur pada kasus yang dicurigai fungaemia namun belum diketahui lokasi infeksi.²³⁻²⁶

Stimulasi sistem imun tubuh oleh β -glucan telah terjadi sejak pengenalan β -glucan oleh *dectin-1* yang merupakan reseptor spesifik β -glucan pada sistem imun di mukosa sinus paranasal. Adanya jamur pada mukosa sinus paranasal, dapat merusak kesatuan pelindung mekanis, salah satunya dengan pelepasan enzim proteolitik. Tubuh akan berusaha mengeliminasi patogen dengan mengerahkan berbagai efektor sistem imun ke lokasi infeksi. Respon sistem imun manusia untuk mengeliminasi β -glucan tersebut antaranya adalah dengan produksi enzim yang merupakan proses non spesifik, meskipun proses pengenalan β -glucan melibatkan suatu reseptor spesifik. Usaha tubuh manusia untuk menyingkirkan β -glucan adalah dengan proses degradasi oksidatif dari oksigen aktif dan ion nitrit yang diproduksi oleh sel makrofag atau leukosit, namun detail proses tersebut masih belum sepenuhnya dipahami. Proses tersebut berjalan lambat dan dinilai tidak efektif untuk menyingkirkan jamur yang menyebabkan komponen jamur dapat diidentifikasi dalam tubuh dengan rentang waktu yang lama. Pemantauan kadar β -glucan dapat dimanfaatkan untuk menilai keberhasilan terapi infeksi jamur dengan pemeriksaan secara berkala. Bila

terapi anti fungal berhasil, seharusnya terdapat penurunan kadar β -glucan. Selain itu, meskipun β -glucan merupakan penyusun terbesar dinding sel jamur, namun karena lokasinya yang berada di dalam, terkadang tidak dapat dikenali oleh sistem imun tubuh pejamu. Keadaan-keadaan tersebut memungkinkan jamur dapat membentuk kolonisasi, kemudian menembus masuk hingga endotel pembuluh darah dan terbawa oleh peredaran darah sistemik, namun tidak mengaktifkan sistem imun protektif tubuh. Pada keadaan tersebut, komponen jamur termasuk β -glucan dapat ditemukan dalam peredaran darah, sehingga dapat dimanfaatkan sebagai petanda adanya infeksi jamur terutama yang invasif.^{4, 27-29}

Pemanfaatan β -glucan sebagai penanda infeksi jamur telah disampaikan pada beberapa literatur, namun penelitian tersebut lebih untuk keadaan fungaemia dan hingga saat ini belum pernah dilakukan untuk kasus rinosinusitis jamur. Penelitian Pazos yang dikutip oleh Morrison *et al.*³⁰ mendapatkan sensitivitas 88%, spesifisitas 90%, *positive predictive value* (PPV) 70%, dan *negative predictive value* (NPV) 96% untuk β -glucan sebagai petanda infeksi jamur. Penelitian serupa dengan menggunakan *galactomannan* sebagai petanda infeksi jamur dengan pemeriksaan ELISA mendapatkan hasil yang cukup baik, dengan sensitivitas sebesar 64% dan spesifisitas sebesar 60%. Kelemahan dari pemeriksaan ELISA *galactomannan* adalah karena hanya dapat mendeteksi infeksi yang disebabkan oleh *Aspergillus spp* bila dibandingkan dengan β -glucan yang mencakup lebih banyak spesies jamur. Kombinasi pemeriksaan β -glucan dengan *galactomannan* tengah dilakukan, dan diharapkan memberikan kemampuan diagnostik yang lebih baik dengan spesies yang diperiksa lebih banyak. Kedua pemeriksaan tersebut juga tengah dikembangkan sebagai alat penilaian keberhasilan terapi dengan mengevaluasi kadar awal dan selama berlangsungnya pengobatan.^{10, 26, 29, 30}

Berdasarkan data yang ada maka dapat ditarik kesimpulan bahwa terdapat hubungan antara kadar β -glucan serum darah dengan mukosa sinus paranasal, yang dapat dimanfaatkan sebagai penanda adanya infeksi jamur pada sinus paranasal, dengan tetap memperhatikan gejala-gejala yang sesuai dengan kriteria diagnosis rinosinusitis yang ada. Diharapkan dengan adanya penelitian ini proses diagnosis rinosinusitis kronik jamur dapat diperoleh dengan cepat dan tepat tanpa memerlukan tindakan invasif, sehingga tatalaksana yang sesuai dapat segera diberikan, meskipun tetap perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk uji diagnostik, dan pembuktian lebih lanjut mengenai kaitan β -glucan dengan patofisiologi rinosinusitis jamur.

DAFTAR PUSTAKA

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinology*. 2012;50(1):1-12.
2. Daines SM, Orlandi RR. Chronic Rhinosinusitis. *Facial Plast Surg Clin N Am*. 2012;20(1):1-10.
3. Departemen Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L. Laporan Tahunan 2016 Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok-Bedah Kepala dan Leher Rumah Sakit Umum Daerah Saiful Anwar Malang. Malang: Rumah Sakit Umum Daerah Saiful Anwar Departemen Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L.; 2017.
4. Wüthrich M, Deepe GS, Jr., Klein B. Adaptive Immunity to Fungi. *Annu Rev Immunol*. 2012;30:115-48.
5. Maharani I, Suheryanto R, Retnoningsih E. Airborne Fungi in Chronic Rhinosinusitis Patients Maxillary Sinus Lavage at Dr. Saiful Anwar Hospital Malang. *Bali Medical Journal*. 2016;5(2):18-24.
6. Adelson RT, Marple BF, Ryan MW. Fungal Rhinosinusitis. In: Johnson JT, Rosen CA, editors. *Bailey's Head and Neck Surgery-Otolaryngology*. 5th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p. 557-72.
7. Theel ES, Jespersen DJ, Iqbal S, Bestrom JE, Rollins LO, Misner LJ, et al. Detection of (1,3)- β -D-Glucan in Bronchoalveolar Lavage and Serum Samples Collected from Immunocompromised Hosts. *Mycopathologia*. 2013;175(1-2):33-41.
8. Akramienė D, Kondrotas A, Didžiapetrienė J, Kėvelaitis E. Effects of β -glucans on the Immune System. *Medicina (Kaunas)*. 2007;43(8):597-606.
9. Shetty A, Chavan K. Microbiology in Invasive Fungal Sinusitis. In: Mankekar G, editor. *Invasive Fungal Rhinosinusitis*. New Delhi: Springer; 2014. p.39-50.
10. Chen CY, Sheng WH, Cheng A, Chen YC, Tsay W, Tang JL, et al. Invasive Fungal Sinusitis in Patients With Hematological Malignancy: 15 Years Experience in a Single University Hospital in Taiwan. *BMC Infect Dis*. 2011;11(250):1471-80.
11. Satish HS, Alokkan J. Clinical Study of Fungal Rhinosinusitis. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*. 2013;5(4):37-40.
12. Shivani, Devi B, Sharma K, Devi P, Rupali, Deep G. Mycological Profile of Fungal Rhinosinusitis in a Tertiary Care Hospital. *International Journal of Contemporary Medical Research*. 2016;3(4):1026-28.
13. Bush RK, Portnoy JM, Saxon A, Terr AI, Wood RA. The Medical Effects of Mold Exposure. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:326-33.
14. Wahid FI, Khan A, Khan IA. Clinicopathological Profile of Fungal Rhinosinusitis. *Bangladesh J Otorhinolaryngol*. 2012;18(1):48-54.
15. Srivastava RM, Rijuneeta, Gupta AK, Patro SK, Avasthi A. Quality of Life, Disability Scores, and Distress Index in Fungal Rhinosinusitis. *Medical Mycology*. 2014;52(7):706-14.
16. Mankekar G. Epidemiology, Pathogenesis, and Risk Factors. In: Mankekar G, editor. *Invasive Fungal Rhinosinusitis*. New Delhi: Springer; 2014. p.7-14.
17. Brewer JM, Marple BF. Fungal Disease in the Maxillary Sinus. In: Duncavage JA, Becker SS, editors. *The Maxillary Sinus - Medical and Surgical Management*. New York: Thieme Medical Publishers, Inc; 2011. p.50-59.

18. Hull BP, Han JK. Classification of Chronic Rhinosinusitis and Its Subsets. In: Batra PS, Han JK, editors. Practical Medical and Surgical Management of Chronic Rhinosinusitis. New York: Springer; 2015. p. 73-110.
19. Santhi T, Rajan KV. Presence of Fungal Organisms in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis: A Clinico Pathological Study from Kerala. International Journal of Scientific Study. 2015;3(3):99-104.
20. Juanda IJ, Madiadipoera T, Ratananda SS, Lasminingrum L, Sudiro M, Dermawan A. Adaptasi Budaya, Alih Bahasa Indonesia dan Validasi Sino-Nasal Outcome Test (SNOT)-22. Thesis. Bandung: Pascasarjana Universitas Padjajaran; 2016.
21. Champagne JP, Antisdell JL, Woodard TD, Kountakis SE. Epidemiologic Factors Affect Surgical Outcomes in Allergic Fungal Sinusitis. The Laryngoscope. 2010;120(11):2322-24.
22. Hohl TM, Epps HLV, Rivera A, Morgan LA, Chen PL, Feldmesser M, *et al.* *Aspergillus fumigatus* Triggers Inflammatory Responses by Stage-Specific β -Glucan Display. PLoS Pathog. 2005;1(3):232-40.
23. Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E, Kantarjian H, Saeki F, Ridge RJ, *et al.* β -D-Glucan as a Diagnostic Adjunct for Invasive Fungal Infections: Validation, Cutoff Development, and Performance in Patients with Acute Myelogenous Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. Clin Infect Dis. 2004;39(2):199-205.
24. Deshazo RD. Syndromes of Invasive Fungal Sinusitis. Med Mycol. 2009;47(1):S309-S14.
25. Albert O, Toubas D, Strady C, Cousson J, Delmas C, Vernet V, *et al.* Reactivity of (1 \rightarrow 3)- β -d-Glucan Assay in Bacterial Bloodstream Infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2011;30(11):1453-60.
26. Pauw BD, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, *et al.* Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis. 2008;46(12):1813-21.
27. Gow NAR, van de Veerdonk FL, Brown AJP, Netea MG. *Candida albicans* Morphogenesis and Host Defence: Discriminating Invasion From Colonization. Nat Rev Microbiol. 2012;10:112-22.
28. Kern RC, Conley DB, Walsh W, Chandra RK, Kato A, Peters AT, *et al.* Perspectives on the Etiology of Chronic Rhinosinusitis: An Immune Barrier Hypothesis. Am J Rhinol. 2008;22(6):549-59.
29. Miura NN. Fate of β -Glucans In Vivo: Organ Distribution and Degradation Mechanisms of Fungal β -Glucans in the Body. In: Young SH, Castranova V, editors. Toxicology of 1 \rightarrow 3-Beta-Glucans: Glucans as a Marker for Fungal Exposure. Boca Raton: Taylor & Francis; 2005. p.109-26.
30. Morrison CJ, Warnock DW. Serodiagnosis: Antibody and Antigen Detection. In: Maertens JA, Marr KA, editors. Diagnosis of Fungal Infections. New York: Informa Healthcare; 2007. p.65-120.