

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Rinosinusitis Kronik

1. Definisi Rinosinusitis Kronik

Rinosinusitis kronik merupakan peradangan kronis mukosa hidung dan sinus paranasal. Dasar diagnosis rinosinusitis kronik sesuai kriteria EPOS (*European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polypsis*) 2012 adalah inflamasi hidung dan sinus paranasal yang ditandai adanya dua atau lebih gejala, salah satunya termasuk hidung tersumbat/ obstruksi/kongesti atau pilek (sekret hidung anterior/ posterior), dengan atau tanpa nyeri wajah/ rasa tertekan di wajah, dengan atau tanpa penurunan/ hilangnya penghidu, dan salah satu temuan dari temuan nasoendoskopi (polip dan atau sekret mukopurulen dari meatus medius dan atau edema/ obstruksi mukosa di meatus medius) dan atau gambaran tomografi komputer (perubahan mukosa di kompleks osteomeatal dan atau sinus) (Fokkens *et al.*, 2012).

2. Etiologi Rinosinusitis Kronik

Berdasarkan etiologinya rinosinusitis dapat dikelompokkan menjadi dua tipe, yaitu tipe infeksi dan non infeksi. Rinosinusitis infeksi didahului dengan infeksi saluran nafas atas akut yang disebabkan virus, bakteri atau jamur. Infeksi virus biasanya akan membaik tanpa terapi setelah 2 minggu. Virus yang biasa menjadi penyebab adalah virus Influenza, *Coronavirus* dan *Rhinovirus*. Infeksi virus sering diikuti infeksi bakteri terutama kokus (*Streptococcus pneumoniae* dan

Staphylococcus aureus) dan *Haemophilus influenzae*. Rinosinusitis kronik non infeksi dapat disebabkan alergi, faktor lingkungan (misalnya polutan) dan penyebab fisiologik atau yang berkaitan dengan usia (misalnya rinitis vasomotor dan perubahan hormonal). Etiologi rinosinusitis tidak berdiri sendiri. Alergi atau polutan lingkungan dapat memperburuk rinosinusitis infeksi (virus atau bakteri) demikian pula sebaliknya (Bruce *et al.*, 2010).

Mekanisme patologi utama dan terpenting pada rinosinusitis kronik adalah obstruksi ostium sinus. Faktor predisposisi rinosinusitis kronik antara lain adanya obstruksi mekanik seperti hipertrofi konka media, benda asing di hidung, polip serta tumor di dalam rongga hidung. Berbagai variasi atau kelainan anatomi seperti *haller & agger nasi cell* yang menonjol ke arah insersi antero-superior konka media, konka media paradoks, pneumatisasi konka, dan septum deviasi dapat menyebabkan penyempitan ostiomeatal secara mekanik. Faktor predisposisi sistemik yang mempengaruhi terjadinya rinosinusitis kronik adalah malnutrisi, terapi steroid jangka panjang, diabetes, kemoterapi dan defisiensi imun. Faktor predisposisi lingkungan (antara lain polusi udara, debu, udara dingin dan kering) yang dapat mengakibatkan perubahan pada mukosa dan kerusakan silia sehingga mengakibatkan gangguan pada sistem transport mukosilier sinus paranasal (Bruce *et al.*, 2010).

Rinosinusitis kronik idiopatik biasanya dibagi ke dalam rinosinusitis kronik dengan polip hidung dan rinosinusitis kronik tanpa polip hidung berdasarkan temuan endoskopik, CT scan sinus paranasal. Dalam bidang etiologi dan

patogenesis, rinosinusitis kronik dengan polip hidung lebih berhubungan dengan obstruksi mekanis pada Kompleks Osteo Meatal (KOM) (Payne *et al.*, 2011).

Mayoritas polip hidung (80-90%) ditemukan adanya eosinofil jaringan dan faktor-faktor yang secara potensial memicu eosinofil pada mukosa telah diduga merupakan agen penyebab polip hidung. Inflamasi sinonasal karena berbagai etiologi dipercaya dapat menyebabkan polip bertambah ukuran dan jumlahnya, sehingga mengakibatkan sumbatan hidung dan blokade ostium sinus yang sering memicu munculnya rinosinusitis dengan polip hidung. Sedangkan rinosinusitis kronik tanpa polip hidung secara umum dikaitkan dengan respon mukosa yang lebih difus (Payne *et al.*, 2011; Fokkens dan Lund 2012).

3. Patofisiologi Rinosinusitis Kronik

Patofisiologi rinosinusitis kronik terkait tiga faktor yaitu: patensi ostium, fungsi silia, dan kualitas sekret. Gangguan salah satu atau kombinasi faktor-faktor tersebut akan mengubah fisiologi sinus. Kegagalan transpor mukus dan menurunnya ventilasi sinus merupakan faktor utama berkembangnya rinosinusitis kronik. Patofisiologi rinosinusitis kronik dimulai dari blokade akibat udem hasil proses radang di area kompleks osteomeatal. Blokade daerah kompleks osteomeatal menyebabkan gangguan drainase dan ventilasi sinus-sinus anterior. Sumbatan yang berlangsung terus-menerus akan mengakibatkan terjadinya hipoksi dan retensi sekret serta perubahan pH sekret yang merupakan media yang baik bagi bakteri anaerob untuk berkembang biak. Bakteri tersebut akan memproduksi toksin yang akan merusak silia (Busquets, 2006). Akibatnya terjadi tekanan negatif didalam rongga sinus yang menyebabkan terjadinya transudasi,

sekret serous. Kondisi ini bisa dianggap sebagai rinitis non-bakterial dan biasanya sembuh dalam beberapa hari tanpa pengobatan. Bila kondisi ini menetap, sekret yang terkumpul dalam sinus merupakan media yang baik untuk tumbuhnya kuman dan multiplikasi bakteri. Sekret menjadi purulen, keadaan ini disebut sebagai rinosinusitis akut bakterial dan membutuhkan terapi antibiotik. Jika terapi tidak berhasil, inflamasi berlanjut, terjadi hipoksia dan bakteri anaerob berkembang. Mukosa makin membengkak dan ini merupakan rantai siklus yang terus berputar sampai akhirnya perubahan mukosa menjadi kronik yaitu hipertrofi, polipoid atau pembengkakan polip dan kista (Bruce *et al.*, 2010).

4. Respon Imun Pada Rinosinusitis Kronik

Rinosinusitis kronik merupakan kondisi multifaktor yang melibatkan pejamu dan lingkungan. Agen infeksi dan non infeksi menyebabkan inflamasi pada rinosinusitis kronik, namun tidak ada yang berperan sebagai penyebab tunggal. Diperkirakan pejamu merupakan kunci penting yang menyebabkan terjadinya rinosinusitis kronik. Defek pada sistem imun alami akan merusak homeostasis mukosa normal dan menyebabkan masuknya mikroorganisme dan partikel yang dapat merangsang timbulnya respon imun. Pada pertahanan mukosa normal, polutan dan patogen secara cepat dieliminasi oleh sistem imun alami di mukosa tanpa keterlibatan sistem imun adaptif. Namun jika pertahanan pertama ini tidak bisa mengatasi, maka sel epitel akan memberikan respon kepada sel imun alami dengan menarik sel imun adaptif seperti sel dendrit, makrofag dan limfosit. Sistem imun alami dan adaptif tersebut bekerja bersama untuk mengontrol homeostasis sinonasal (Lane, 2009).

Mekanisme pertama pertahanan sistem imun alami sinonasal adalah melalui transpor mukosilier. Sekret mukus (yang banyak mengandung antimikroba dan opsonin) secara terus menerus akan dialirkan ke nasofaring melalui mekanisme transpor mukosilier, hal ini memberikan proteksi non spesifik pada permukaan mukosa sinonasal. Sel epitel sinonasal juga secara aktif berpartisipasi dalam sistem imun alami melalui *pattern-recognition receptors* yang mendeteksi patogen pada lumen dan merespon langsung dengan mengekspresikan efektor antimikroba. Di waktu yang sama, sel epitel juga memberikan sinyal kepada sel imun adaptif melalui produksi sitokin dan molekul kostimulan untuk mengkoordinasikan berbagai pertahanan pada permukaan mukosa.

Sel epitel akan menarik sel imun adaptif dengan memproduksi molekul yang berinteraksi lokal dengan sel dendrit dan sel T. Sitosin yang diproduksi sel T memodulasi sistem imun alami epitel dengan mempengaruhi perkembangan ekspresi gen antimikroba. Penyakit inflamasi sinus merupakan akibat dari hilangnya homeostasis mukosa yang disebabkan disregulasi sistem imun alami (Lane, 2009).

Kegagalan mengatasi inflamasi akut menyebabkan proses berlanjut menjadi inflamasi kronis sehingga menyebabkan timbulnya rinosinusitis kronik. Pada jaringan sinus penderita rinosinusitis bakterial, didapatkan peningkatan sitokin IL-1, IL-6, IL-8 dan TNF- α . Demikian pula di beberapa lokasi jaringan sinus dijumpai neutrofil dalam jumlah banyak. Sebaliknya *Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor* (GM-CSF), IL-4 dan IL-5 tidak mengalami peningkatan. Peningkatan GM-CSF, IL-4 dan IL-5 diduga berkaitan dengan

kemampuan sel epitel jalan nafas menghasilkan berbagai sitokin tersebut sebagai respon terhadap stimulus bakteri. Berbagai sitokin proinflamasi tersebut kemungkinan berperan penting dalam penebalan mukosa akut yang berkaitan dengan terjadinya sinusitis (Lane, 2009).

Inflamasi akibat non infeksi berhubungan dengan penambahan penebalan mukosa sinus tanpa disertai nyeri pada sinus atau tanda infeksi lain. Pada inflamasi jenis ini (biasanya disebabkan alergi) ditemukan dominasi eosinofil dan sel-sel mononuklear. Neutrofil ditemukan dalam jumlah yang relatif sedikit, diduga berkaitan dengan meningkatnya keberadaan eosinofil dan limfosit T penghasil IL-5 dan IL-4 (Lane, 2009; Setiadi, 2010).

B. Sumbatan Hidung pada Rinosinusitis Kronik

Keluhan sumbatan hidung menggambarkan adanya kelainan pada rongga hidung baik anatomis, fisiologis maupun patologis. Gejala sumbatan hidung kronis terjadi akibat edema mukosa, peningkatan permeabilitas vaskuler dan pelebaran sinusoid di submukosa baik parsial maupun total (Laynaert *et al*, 2002).

Secara fisiologi hidung berfungsi sebagai penyaring dan pertahanan lini pertama sistem respirasi. Fungsi tersebut berguna untuk membersihkan udara inspirasi dari debu, bakteri dan virus yang dilakukan oleh silia dan palut lendir. Silia epitel saluran pernafasan, kelenjar penghasil mukus dan palut lendir membentuk sistem mekanisme pertahanan yang dikenal sistem mukosiliar. Kebersihan dari sistem mukosiliar di tentukan oleh keadaan silia , palut lendir dan interaksi keduanya. Suatu mekanisme pertahanan lokal pada hidung dan sinus

paranasal bergantung kepada transportasi mukosiliar. Hidung tersumbat pada rinosinusitis kronik akibat respon akut inflamasi pada pembuluh darah hidung dan inflamasi pada mukosa hidung yang disebabkan oleh iritasi hidung, infeksi dan alergi. Mekanisme patologi utama dan terpenting rinosinusitis kronik adalah obstruksi ostium. Obstruksi ostium sinus menyebabkan sumbatan hidung yang akibat inflamasi mukosa hidung dan terganggunya ventilasi dan drainase sinus anterior, sehingga menyebabkan gangguan transpor mukosiliar pada sinus paranasal.

C. Pemeriksaan Sumbatan Hidung

Diagnosis dari gejala sumbatan hidung berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang untuk pengukuran sumbatan hidung. Skor sumbatan hidung merupakan salah satu parameter untuk menilai suatu sumbatan hidung. Diperlukan pemeriksaan penunjang yang dapat digunakan untuk mendiagnosis dan mengevaluasi gejala sumbatan hidung. Antara lain adalah spatula lidah, *peak nasal inspiratory flow meter* (PNIF), rinomanometri (Wals, 2006 ; Chmielik, 2011).

1. Spatula lidah

Spatula lidah merupakan alat yang paling sederhana yang bisa mengukur sumbatan hidung. Ketika alat lain tidak tersedia alat ini bisa di gunakan. Dengan meletakkan spatula di depan hidung kemudian pasien disuruh bernafas seperti biasa dan mulut tertutup, maka dapat dilihat hambatan nafas dari salah satu lubang hidung di bandingkan yang lain (Wals, 2006).

2. *Peak nasal inspiratory flow meter (PNIF)*

Pada tahun 1980, Youlten memperkenalkan alat PNIF ini yang kemudian di modifikasi oleh wright dengan menambahkan sungkup hidung (Ottaviano, 2006).

Penggunaan PNIF relatif mudah, bisa diulang bila diperlukan, mudah dibawa karena berukuran kecil dan mempunyai harga yang murah. Pasien perlu diberikan penjelasan tentang pemakaian alat *Peak nasal inspiratory flow meter (PNIF)*. Alat ini digunakan dengan meletakkan “*face mask*” menutupi hidung dan mulut. Udara inspirasi di hembuskan melalui hidung dengan memastikan mulut tertutup (gambar 2).

Pengukuran skor sumbatan hidung secara objektif dapat dinilai menggunakan alat ini, termasuk menilai gangguan sumbatan hidung pada penderita rinosinusitis kronik (Ottaviano, 2006). Alat ini bisa juga di gunakan untuk mengetahui adanya sumbatan hidung dengan memperkirakan volume aliran udara pada penderita rinosinusitis kronik (Fokkens dan Lund 2012).

Nilai PNIF akan menurun pada penyakit saluran nafas bawah seperti asma dan penyakit paru obstruksi kronis (Tabel 1)

Tabel 1. Nilai sumbatan hidung pada PNIF (Ottaviano, 2006)

Nilai	Intepretasi
<50 l/min	Obstruksi hidung berat
50-80 l/min	Obstruksi hidung moderat/sedang
80-120 l/min	Obstruksi hidung ringan
>120 l/min	Tidak ada obstuksi



Gambar 1. *Peak nasal inspiratory flow meter (PNIF)* (Ottaviano, 2006)

3. Rinomanometri

Rinomanometri digunakan untuk mengukur hambatan aliran udara hidung dengan pengukuran kuantitatif pada aliran dan tekanan udara hidung. Tes ini berdasarkan prinsip bahwa aliran udara melalui suatu tabung hanya bila terdapat perbedaan tekanan yang melewatinya. Perbedaan ini dibentuk dari usaha respirasi yang mengubah tekanan ruang posterior nasal relatif terhadap atmosfer eksternal dan menghasilkan aliran udara masuk dan keluar hidung (Zhang, 2008).

Pada tahun 1984, *the European Committee for Standardization of Rhinomanometry* menetapkan rumus aliran udara nasal : $R = \Delta P : V$ pada tekanan 150 P.

R = Tahanan terhadap aliran udara (Pa/cm/det)

P = Tekanan transnasal (Pa atau CmH₂O)

V = Aliran udara (Lt/det atau CmH₂)

Dengan adanya standarisasi ini diharapkan memberikan perbandingan hasil dan perbandingan rentang normal (Zhang , 2008).

Rinomanometri dapat dilakukan secara aktif atau pasif dan dengan pendekatan anterior (melalui lubang hidung) atau posterior (melalui mulut). Rinomanometri anterior aktif lebih sering digunakan dan lebih fisiologis. Tekanan dinilai pada satu lubang hidung dengan satu kateter yang dihubungkan dengan pita perekat, sementara aliran udara diukur melalui lubang hidung lain yang terbuka (Zhang , 2008).

Rinomanometri relatif membutuhkan waktu mencapai 15 menit. Rinomanometri tidak bisa digunakan jika terjadi sumbatan hidung yang berat atau ketika terdapat perforasi septum (Zhang, 2008).

Pada rinomanometri posterior aktif, kateter dimasukkan melalui mulut dengan bibir ditutup agar dapat mengukur tekanan faring. Aliran melalui kedua rongga hidung diukur secara bersamaan. Digunakan sungkup hidung transparan yang sama dengan rinomanometri anterior. Teknik ini kurang invasif dan cenderung mendistorsi rongga hidung (Zhang, 2008).

D. Gangguan Fungsi Penghidu

Belum ada data atau laporan yang pasti tentang insiden terjadinya gangguan fungsi penghidu penderita rinosinusitis kronik pada populasi umum di seluruh dunia. Penelitian terbaru yang dilakukan di negara Amerika oleh Landis melaporkan insiden yang lebih tinggi yaitu 4,7% dengan anosmia dan 16% dengan hiposmia (Landis *et al.*, 2004). Di Swedia insiden terjadinya gangguan penghidu yaitu 19,1% diantara populasi umum (5,8% dengan anosmia dan 13,3% dengan hiposmia) (Bramerson,*et al.*,2004). Sementara itu insiden gangguan

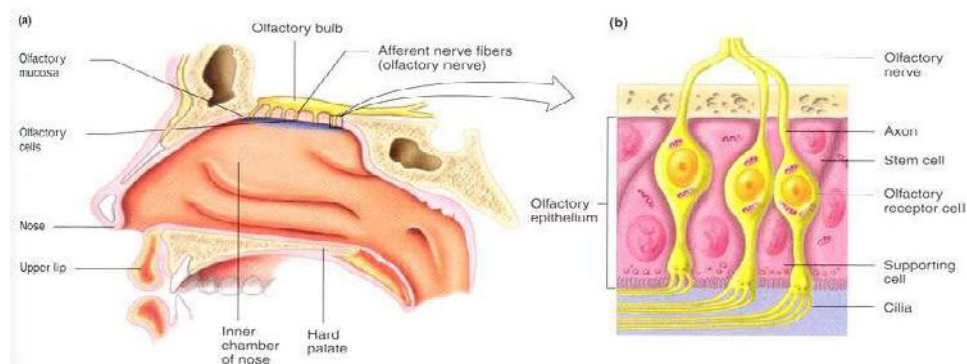
penghidu di Indonesia masih sedikit dilaporkan sejauh yang diketahui oleh penulis.

1. Anatomi dan Fisiologi Penghidu

Indera penghidu pada mamalia dipersarafi oleh beberapa sistem persarafan. Sistem tersebut antara lain sistem saraf terminalis (saraf kranial 0/CN 0), sistem olfaktorius utama (saraf kranial I/CN I), sistem vomeronasal atau olfaktorius asesorius (vomeronasal organ/VNO), sistem somatosensoris trigeminus (saraf kranial V/CN V). Pada manusia dewasa minimal terdapat tiga buah sistem kemosensoris hidung yaitu sistem saraf terminalis, olfaktorius dan trigeminus. Sistem ini terdiri dari 40 kumpulan saraf atau fila dari epitel olfaktorius yang melalui foramen pada lempeng kribiformis menuju otak. Ujung bebas saraf trigeminus tersebar pada mukosa hidung dan memperantarai rangsangan kimia maupun nonkimia dari sensasi somatosensoris seperti iritasi, rasa terbakar, kedinginan dan rasa geli (Doty dan Mishra, 2001; Doty 2006).

Bagian anterior lubang hidung yang dikenal dengan vestibulum nasi diselimuti oleh epitel skuamosa berkeratin. Pada anterior konka inferior epitel berubah menjadi tidak berkeratin kemudian menjadi epitel torak tidak bersilia, dan akhirnya menjadi bersilia. Oleh karena itu rongga hidung kita terdiri dari dua mukosa hidung, yaitu respiratorius dan olfaktorius. Mukosa olfaktorius merupakan area berukuran 100-500mm² pada bagian superior dari septum nasi, konka superior dan konka media yang berdekatan dengan lempeng kribosa. Mukosa ini dilapisi oleh epitel torak berlapis semu bersilia yang tersusun dari sel

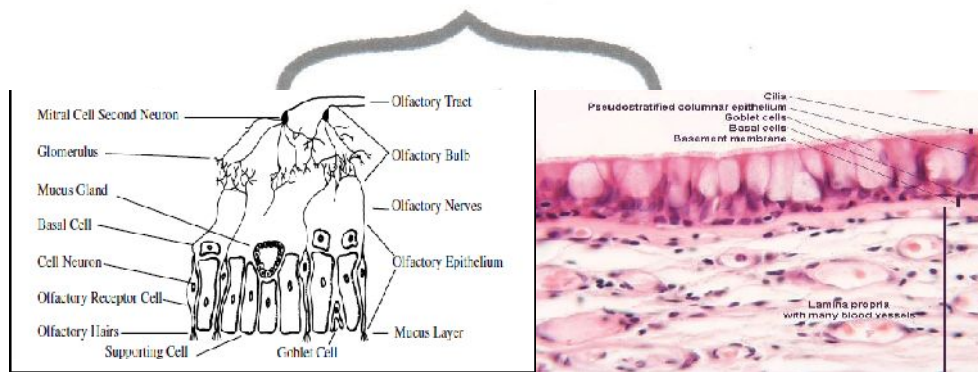
silia, sel goblet, sel reseptor, sel penunjang dan sel basal (Doty dan Mishra, 2001; Doty, 2006).



Gambar 2. Jarak nervus olfaktorius (Doty RL 2006)

Berbeda dengan silia respiratorius, silia epitel olfaktorius lebih panjang dan tidak memiliki lengan dinein. Silia olfaktorius berisi tujuh buah domain reseptor transmembran yang berinteraksi dengan ligan bau-bauan. Aksi silia ini mendorong sekret mukus yang berasal dari sel goblet dan kelenjar nasal menuju nasofaring. Sel goblet mensekresi kelenjar yang juga berperan dalam penghantaran bau. Mukosa olfaktorius mengandung 10-20 juta sel olfaktorius bipolar. Sel olfaktorius ini memiliki dendrit dan akson yang terletak antara sel penunjang dan sel basal, kemudian berkumpul menjadi fila olfaktorius tanpa diselubungi oleh sel Schwan. Fila olfaktorius ini melalui foramen dari lempeng kribosa tulang etmoid masuk ke bagian atap lubang hidung. Fila olfaktorius ini membentuk nervus olfaktorius menuju bulbus olfaktorius yang merupakan pusat olfaktorius primer. Bulbus olfaktorius terletak pada dasar korteks frontalis fosa anterior. Bulbus olfaktorius terdiri dari dua lapis yaitu lapisan pertama merupakan lapisan sel glomerulus, sedangkan lapisan kedua terdiri dari sel mitral, sel

granular. Sel penunjang atau sel sustenktular memisahkan sel reseptor bipolar satu dengan yang lainnya. Sel ini mengakibatkan tidak aktifnya bau-bauan dan melindungi epitel dari benda asing, sedangkan sel basal merupakan sel yang terletak dekat membran basalis. Sel ini terdiri dari horisontal (gelap) dan *globose* (terang) (Doty dan Mishra, 2001; Doty 2006).



Gambar 3. Anatomi mukosa hidung. (Doty RL, 2006)

Secara fisiologi, proses penghidu diawali dari zat pembau yang terhirup. Dihidung zat ini bercampur dengan mukus olfaktorius. Mukus olfaktorius mempresentasikan zat pembau dengan dipengaruhi oleh daya serap, daya larut dan reaktivitas kimia. Protein pengikat yang bersifat mudah larut mempermudah akses zat pembau ke reseptor olfaktorius. Pada permukaan silia olfaktorius, informasi kimiawi berubah menjadi potensial aksi listrik. Aksi listrik terjadi pada saat zat pembau berinteraksi dengan protein reseptor yang disebut protein G. Protein G mengaktifkan *adenylyl cyclase* yang merubah ATP menjadi *cyclic adenosine 3' monophosphate* (cAMP). cAMP membuka saluran ion yang menyebabkan masuknya ion natrium (Na^{2+}) dan kalsium (Ca^{2+}) serta mencetuskan potensial aksi sepanjang akson sel olfaktorius. Akson sel olfaktorius menembus lamina kribosa

dan bersinaps dengan lapisan glomerulus di bulbus olfaktorius (Doty dan Mishra, 2001; Doty 2006).

Pada bulbus olfaktorius terjadi integrasi sinyal antara akson dengan dendrit sel mitral . Setelah itu sinyal menuju sistem saraf pusat dengan mengikuti tiga jaras. Jaras pertama dari bulbus olfaktorius menuju ke tuberkulum olfaktorius, melewati bagian medial inti dorsalis talamus dan berakhir pada korteks orbitofrontal. Jaras ini memberikan persepsi bau secara sadar. Jaras kedua dari bulbus olfaktorius menuju ke korteks piriformis dilanjutkan ke amigdala dan korteks entorinal berakhir pada hipotalamus, *midbrain* dan hipokampus. Jaras ini melewati sistem limbik sehingga memediasi aspek memori sistem penghidu. Jaras ketiga bersifat bilateral dimana jaras ini menghubungkan informasi dari dua sisi bulbus olfaktorius. Jaras dari bulbus olfaktorius dilanjutkan ke nukleus olfaktorius anterior ipsilateral dan diteruskan ke nukleus olfaktorius anterior kontralateral (Doty dan Mishra, 2001; Doty , 2006).

2. Etiologi gangguan penghidu

Penyebab tersering terjadinya gangguan penghidu adalah rinosinusitis kronik. Berikut etiologi gangguan penghidu (diurutkan dari yang tersering) adalah rinosinusitis, idiopatik, pasca trauma, iatrogen, toksik zat kimia, dan kongenital . Gangguan penghidu dapat disebabkan oleh proses-proses patologis disepanjang jalur olfaktorius. Gangguan penghidu dibedakan atas gangguan penghidu yang bersifat konduktif dan sensorineural. Pada beberapa kasus, sulit untuk mengklasifikasikan gangguan penghidu berdasarkan kedua kategori diatas karena sumbatan aliran udara ke reseptor pembau dan kerusakan saraf pada sistem

olfaktorius biasanya terjadi bersamaan. Gangguan penghidu yang bersifat konduktif umumnya dapat diobati. Gangguan penghidu yang bersifat konduktif dapat berupa inflamasi misalnya pada kasus rinitis, sinusitis, sumbatan oleh masa atau tumor yang menghalangi aliran bau ke epitel olfaktorius, seperti polip, papiloma inverted, keganasan dan gangguan pertumbuhan seperti kista dermoid yang menyebabkan sumbatan rongga hidung (Doty, 2006).

Gangguan penghidu yang bersifat sensorineural disebabkan oleh kerusakan epitel olfaktorius, reseptor penghidu atau struktur saraf pusat yang menyebabkan gangguan transduksi penghidu. Hal ini terjadi misalnya pada trauma kepala yang menyebabkan kerusakan halus dari akson olfaktorius setinggi lamina kribiformis, infeksi virus yang menyebabkan kerusakan neuroepitelium, defisiensi gizi dan proses degeneratif. Gangguan penghidu yang bersifat sensorineural biasanya tidak dapat diobati. Gangguan penghidu yang bersifat sensorineural dapat diklasifikasikan menjadi sentral dan perifer, klasifikasi sentral terdiri dari (1) kerusakan saraf sensoris yang disebabkan oleh kerusakan langsung epitel olfaktorius yang disebabkan oleh paparan zat toksik atau virus; (2) kerusakan saraf olfaktorius yang menyebabkan degenerasi akson secara melintang dan degenerasi saraf; (3) kerusakan saraf pada bulbus olfaktorius dan struktur di atasnya (trauma dan penyakit neurodegeneratif) dan klasifikasi perifer terdiri kelainan kongenital pada sistem saraf olfaktorius yang disebabkan oleh kelainan perkembangan sistem saraf pusat (pada sindrom Kallmann) (Doty, 2006).

Fungsi penghidu pada manusia sendiri dipengaruhi oleh beberapa hal sebagai berikut:

commit to user

- a. Genetik. Kemampuan menghidu, persepsi, dan identifikasi odoran merupakan proses molekuler yang kompleks, melibatkan beberapa ratus *Olfactory Receptor* proteins (OR). Beberapa penelitian menunjukkan adanya kaitan antara polimorfisme genetik terkait reseptor odoran dan variabilitas dalam menghidu, sensitivitas, memberikan persepsi dan mengidentifikasi beberapa odoran.
- b. Jenis Kelamin. Meskipun jenis kelamin tidak berkaitan dengan perubahan fungsi penghidu, namun wanita pada umumnya mempunyai kemampuan mengidentifikasi odoran lebih baik dan mempunyai fungsi penghidu yang relatif lebih lama dibanding laki-laki.
- c. Usia. Fungsi penghidu menurun bersama dengan peningkatan usia. Pada usia di atas 60 tahun terjadi penurunan fungsi penghidu yang signifikan.
- d. Merokok. Penurunan fungsi penghidu berhubungan dengan kebiasaan merokok dan pemulihan fungsi penghidu seperti keadaan semula seperti ketika sebelum merokok membutuhkan waktu bertahun-tahun tergantung dari jumlah dan lamanya merokok.
- d. Pekerjaan. Fungsi penghidu pada pekerja industri kertas dan bahan kimia biasanya sedikit lebih terganggu (Doty dan Mishra, 2001; Menashe *et al.*, 2007; Pelchat *et al.*, 2011).

3. Patofisiologi Gangguan Penghidu pada Penderita Rinosinusitis Kronik

Terdapat dua mekanisme gangguan penghidu pada pasien dengan rinosinusitis kronik. Yang pertama adalah akibat gangguan konduksi karena pembengkakan

atau hipertrofi mukosa hidung atau polip nasi yang kemudian mengakibatkan gangguan akses dari odoran untuk dapat mencapai organ penghidu. Mekanisme kedua adalah gangguan sensorineural akibat infiltrasi sel inflamasi. Sel inflamasi akan melepaskan mediator inflamasi yang secara langsung maupun tidak langsung mempengaruhi struktur fungsi dari sel neuroepitel olfaktori (Litvack , 2009 ; Chang *et al.*, 2009).

Gangguan penghidu pada penderita rinosinusitis kronik dahulu dianggap akibat gangguan konduksi odoran menuju ke organ penghidu. Namun studi klinis telah gagal membuktikan hipotesis tersebut, hasil penelitian oleh Doty dan Mishra menunjukkan hubungan yang sedikit antara besarnya aliran udara hidung dan derajat gangguan penghidu. Selain itu, hasil dari terapi bedah, meskipun akan memperbaiki patensi hidung, ternyata tidak berhubungan dengan perbaikan fungsi penghidu. Hal ini menunjukkan bahwa pendekatan bedah hanya terbatas untuk memperbaiki sistem konduksi penghidu namun tidak memberikan efek langsung terhadap disfungsi sensorineural yang disebabkan inflamasi neuroepitel penghidu (Doty dan Mishra 2001; Chang *et al.*, 2009).

Gangguan sensorineural penghidu dapat disebabkan proses inflamasi yang terjadi pada organ penghidu. Hasil dari biopsi neuroepitel olfaktori penderita rinosinusitis kronik menunjukkan adanya perubahan inflamasi mukosa nasal dan perubahan patologi apoptosis pada neuron reseptor olfaktori dan sel penunjang olfaktori. Sel inflamasi melepaskan mediator inflamasi yang kemudian akan meningkatkan hipersekresi pada mukosa saluran nafas dan kelenjar Bowman. Hipersekresi kelenjar Bowman ini dapat mengganggu konsentrasi ion pada mukosa olfaktori

yang kemudian akan mengganggu proses transduksi. Selain itu, sitokin dan mediator melepaskan eosinofil yang dapat bersifat toksik pada neuron reseptor olfaktori. Derajat inflamasi pada neuroepitel tersebut berhubungan dengan beratnya gangguan penghidu (Doty dan Mishra 2001; Chang *et al.*, 2009)

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa gangguan penghidu dapat disebabkan proses inflamasi akibat peran dari eosinofil. Penelitian oleh Hox mendapati bahwa penurunan fungsi penghidu berhubungan dengan derajat eosinofilia dalam darah (Hox *et al.*, 2010). Selain itu, hasil biopsi jaringan pada penderita sinusitis yang mengalami gangguan penghidu didapatkan adanya infiltrasi eosinofil yang banyak . Fungsi penghidu pasien rinosinusitis kronik berhubungan dengan kadar *Eosinofil Cationic Protein* (ECP) dan berhubungan dengan patensi hidung. ECP merupakan salah satu dari empat major granule protein dari eosinofil (major basic protein, eosinophil peroxidase, eosinophil-derived neurotoxin dan ECP) yang mempunyai peran penting dalam proses inflamasi. Sekresi ECP hidung meningkat secara signifikan pada minggu kedua setelah paparan alergen. Peningkatan ini bersamaan dengan peningkatan gangguan penghidu. Turner melakukan studi efek inflamasi pada fungsi penghidu menggunakan model transgenic tikus dan manusia. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa produksi lokal berulang TNF- α diantara sel epitel olfaktori menyebabkan inflamasi progresif yang berhubungan dengan gangguan penghidu. Inflamasi yang disebabkan induksi TNF- α akan menyebabkan hilangnya sel reseptor neuron yang matang dan juga menekan regenerasi epitel normal. Gangguan penghidu akan terjadi setelah lima hingga

tujuh minggu terjadinya inflamasi. Hal tersebut disebabkan berkurangnya sel reseptor olfaktori (Turner *et al.*, 2010; Bernstein *et al.*, 2011).

E. Klasifikasi Gangguan Penghidu

Gangguan penghidu dapat dikelompokkan menjadi gangguan secara kuantitas maupun kualitas. Secara kuantitas gangguan penghidu terdiri dari anosmia, hiposmia dan hiperosmia. Kehilangan kemampuan untuk menghidu dinamakan anosmia. Anosmia dapat berupa parsial, total dan spesifik. Anosmia total dinyatakan sebagai kehilangan kemampuan menghidu terhadap seluruh bau-bauan pada kedua sisi hidung. Anosmia parsial adalah ketidakmampuan untuk menghidu beberapa jenis bau-bauan. Anosmia spesifik adalah ketidakmampuan untuk menghidu satu atau beberapa bau-bauan dengan fungsi penghidu yang masih dikatakan normal. Hiposmia didefinisikan sebagai penurunan fungsi penghidu, sedangkan hiperosmia adalah kondisi hipersensitifitas terhadap zat pembau. Menurut kualitas, gangguan penghidu dikelompokkan menjadi parosmia dan pantosmia. Pada parosmia, terjadi persepsi yang salah terhadap rangsangan, sedangkan pantosmia terjadi persepsi penghidu tanpa adanya rangsangan zat pembau. Pantosmia dikenal sebagai halusinasi bau. Parosmia terjadi lebih sering dari pantosmia. Parosmia dapat terjadi hingga 60% dari gangguan penghidu, umumnya parosmia mencium bau yang tidak menyenangkan. Pantosmia dapat terjadi antara lain akibat adanya tumor otak, skizofrenia, alkoholisme, depresi, kelainan neurologi seperti epilepsy (Hummel , 2003; Simmen ,2006).

F . Pemeriksaan Fungsi Penghidu

Pemeriksaan fungsi penghidu ini tidak hanya dapat mendeteksi gangguan penghidu namun juga dapat menilai keberhasilan terapi terhadap fungsi penghidu (Caroline *et al.*, 2011). Berikut ini adalah berbagai jenis pemeriksaan fungsi penghidu:

a. Tes Ambang Butanol

Pada pemeriksaan ambang butanol ini digunakan cairan konsentrat butil alkohol pada satu botol dan air biasa pada botol yang lain. Pasien diperintahkan untuk mengidentifikasi botol mana yang mengandung odoran. Setiap lubang hidung diperiksa secara terpisah. Bila jawaban tidak benar maka konsentrasi butanol dinaikkan 3 kali hingga pasien bisa menjawab dengan benar 5 kali atau hingga pasien gagal mengidentifikasi botol dengan konsentrasi butanol 4%. Deteksi ambang penghidu dinilai dari konsentrasi dimana pasien dapat menjawab dengan benar 5 kali (Doty dan Mishra, 2001).

b. *Sniffin Stick Test*

Sniffin stick test terdiri dari beberapa pen penghidu yang kemudian diaplikasikan di depan lubang hidung pasien. Keunggulan pemeriksaan ini adalah dapat mengetahui tiga aspek penilaian fungsi penghidu yang berbeda. Yang pertama adalah nilai ambang penghidu, yang kedua adalah diskriminasi odoran, yang ketiga adalah identifikasi odoran. Untuk menilai fungsi penghidu keseluruhan, maka ketiga nilai tersebut di atas dijumlahkan dan akan menghasilkan skor TDI (*Threshold Discrimination Identification*) (Caroline *et al.*, 2011). Penilaian nilai ambang penghidu pasien tidak tergantung dari ras pasien, namun penilaian diskriminasi dan identifikasi penghidu akan tergantung dari ras dan riwayat

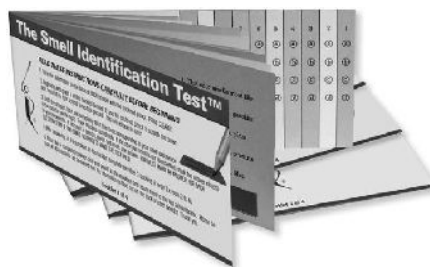
eksposur sebelumnya oleh odoran yang diperiksa (Boesveldt *et al.*, 2008). Kekurangan dari prosedur ini adalah waktu pemeriksaan yang cukup lama hingga 40 menit (Caroline *et al.*, 2011).



Gambar 4. *Sniffin Stick Test* (Hummel *et al.*, 2007)

c. UPSIT (*University of Pennsylvania Smell Identification Test*)

Pemeriksaan UPSIT terdiri dari 40 odoran mikrokapsul dengan format *scratch and sniff* dengan empat pilihan jawaban. Odoran dalam mikrokapsul terletak pada garis coklat di setiap halaman buklet. Stimulus dilepaskan dengan cara menggores garis tersebut dengan pensil dan subjek harus memilih salah satu diantara empat pilihan jawaban odoran yang ada. Pasien dengan anosmia memiliki nilai kurang dari 10 (Doty dan Bromley, 2006).



Gambar 5. UPSIT (*University of Pennsylvania Smell Identification Test*) (Doty dan Mishra, 2001)

commit to user

d. *Cross-Cultural Smell Identification Test (CC-SIT)*

Merupakan varian dari UPSIT namun lebih sederhana dimana pasien diberikan waktu 5 menit untuk dapat dengan cepat dinilai fungsi penghidunya. Terdapat 12 jenis tipe odoran pada CC-SIT. Jenis odoran tergantung dari odoran yang familiar di berbagai negara (antara lain Cina, Columbia, Prancis, Jerman, Italia, Jepang, Rusia, dan Swedia). Jenis odoran antara lain pisang, coklat, kayu manis, lemon, bawang, cat, nanas, mawar, sabun, asap, dan *turpentine*. Pemeriksaan ini merupakan pemeriksaan alternatif yang baik untuk menilai fungsi penghidu terutama bila waktu yang ada hanya sedikit. Kerugian penggunaan tes ini adalah tidak dapat mendeteksi perubahan atau derajat gangguan penghidu .

e. Pemeriksaan Penghidu Retronasal

Penghidu retronasal dapat dievaluasi menggunakan 20 jenis bubuk odoran yang diaplikasi menggunakan vial plastik lunak pada bagian tengah lidah di dalam kavum oris. Setiap bubuk odoran dikenali dengan memilih salah satu jawaban yang benar diantara empat pilihan yang ada. Pemeriksaan ini merupakan pemeriksaan semi-objektif yang dapat juga dibiaskan oleh respon pasien (Caroline *et al.*, 2011).

f. Pemeriksaan *Olfactory-Evoked Response*

Pemeriksaan ini merupakan pemeriksaan objektif untuk fungsi penghidu dengan teknik potensial aksi. Teknik ini berdasarkan fakta bahwa setiap stimulus penghidu akan menghasilkan perubahan aktivitas elektrografik otak.

Terdapat dua jenis pemeriksaan yaitu :

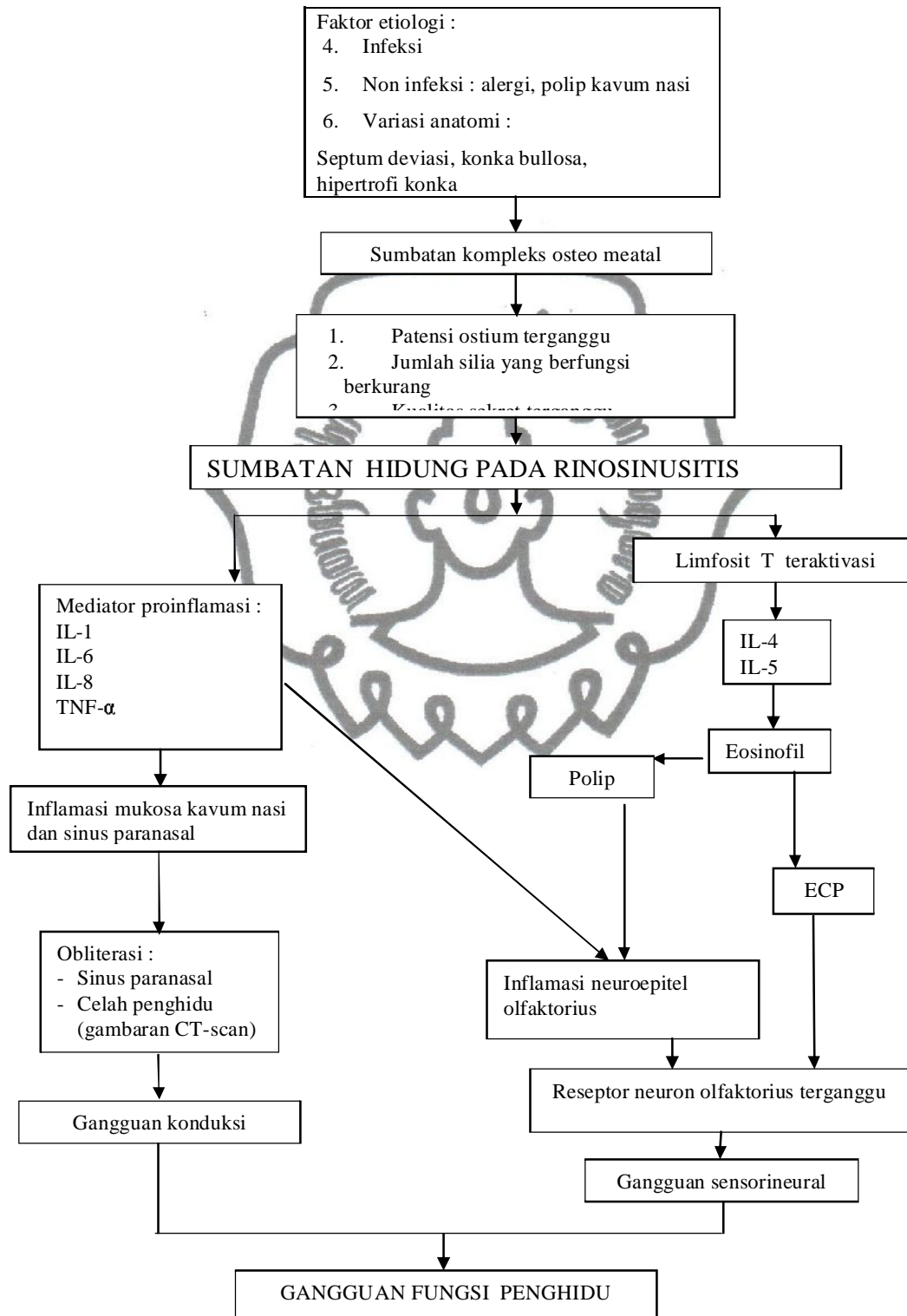
- *Odor Event-Related Potentials (OERP)*

Pada pemeriksaan ini fungsi penghidu dinilai melalui gelombang *electroencephalogram* (EEG) yang timbul setelah pemberian stimulus dengan odoran (Hummel dan Nordin , 2003)

- *Electro-olfactogram (EOG)*

Pemeriksaan ini dilakukan dengan pemasangan elektroda pada permukaan epitel olfaktori dengan bantuan endoskopi tanpa menggunakan anestesi. Pemeriksaan ini sangat sulit dilakukan karena tidak nyaman untuk pasien (Rombaux *et al.*, 2006). Pemeriksaan yang dipergunakan secara luas saat ini untuk menilai fungsi penghidu ortonasal antara lain adalah test ambang butanol, *Sniffin sticks test* dan UPSIT. Pemeriksaan penghidu semi-objektif tersebut bermanfaat dan juga mudah untuk diaplikasikan serta sudah divalidasi di berbagai pusat pendidikan (Hummel dan Nordin, 2003).

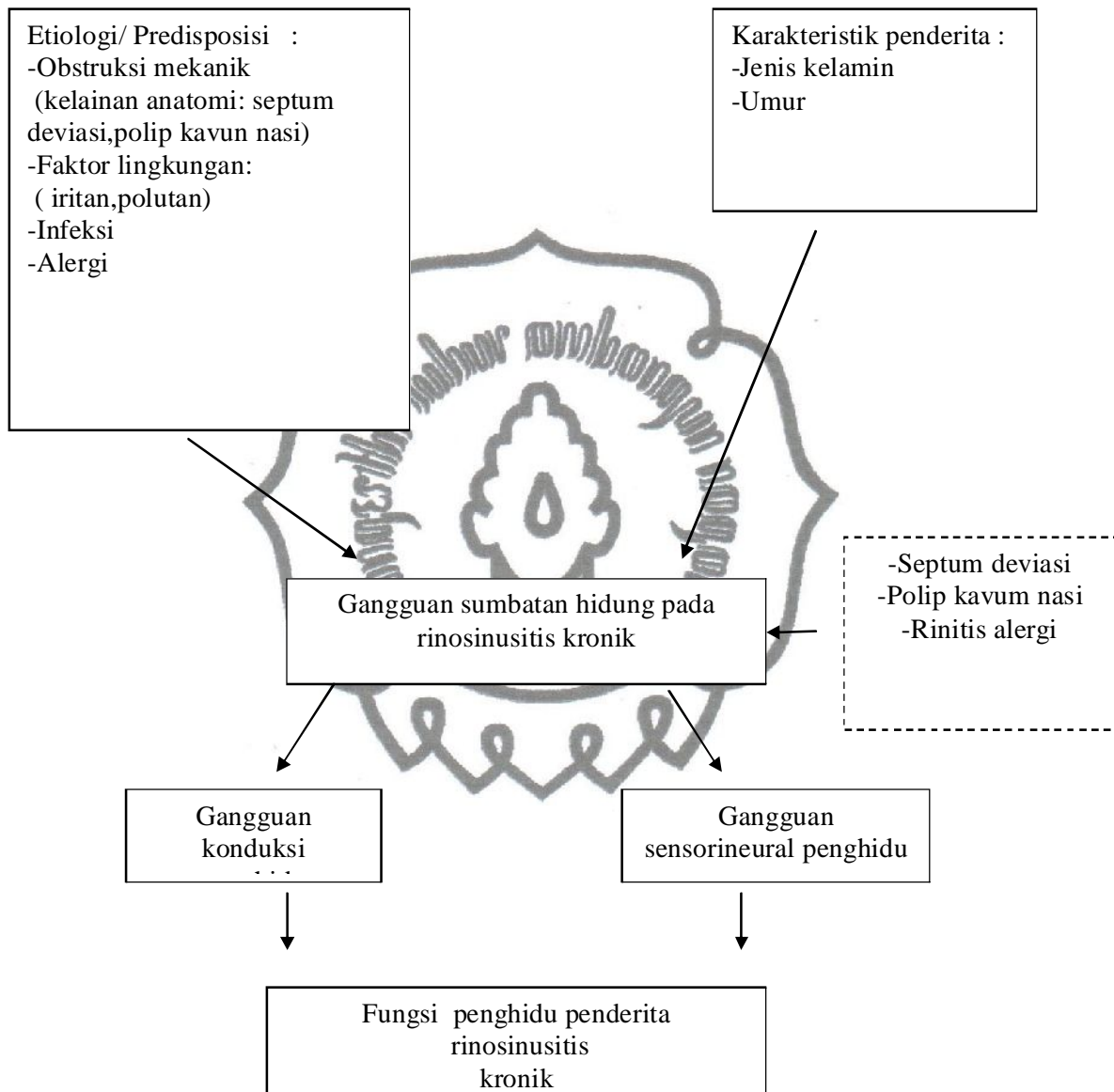
G. Kerangka Teori



H. Keterangan Kerangka Teori

Rinosinusitis kronik diawali gangguan patensi ostium sinus, gangguan jumlah silia, dan gangguan kualitas sekret akibat infeksi bakteri dan virus, infeksi odontogen, atau non infeksi (tersering adalah alergi). Rinosinusitis kronik menyebabkan terjadinya produksi sekret dan inflamasi mukosa hidung dan sinus paranasal yang kemudian menyebabkan gangguan konduksi odoran ke organ penghidu. Adanya variasi anatomi seperti deviasi septum dan konka bulosa juga mengganggu konduksi odoran ke organ penghidu. Selain itu, limfosit T yang teraktivasi mengaktifkan sitokin yang akan meningkatkan keberadaan eosinofil dalam jaringan yang kemudian mengakibatkan pembentukan formasi polip. Polip tersebut dapat menyebabkan gangguan konduksi odoran ke organ penghidu. Eosinofil juga memproduksi mediator yang toksik untuk neuron reseptor olfaktori (salah satunya adalah Eosinophil Cationic Protein (ECP). Di jaringan rinosinusitis kronik juga terdapat mediator proinflamasi seperti IL-1, IL-6, IL-8, dan TNF- α . Induksi TNF- α yang mengakibatkan gangguan neuroepitel olfaktorius sehingga mengakibatkan gangguan fungsi penghidu. TNF- α ditengarai menimbulkan inflamasi neuroepitel sensori yang menyebabkan gangguan sensori neural organ penghidu.

I . Kerangka Konsep



Keterangan :

Garis putus putus : variable perancu
commit to user

J. Hipotesis Penelitian

Terdapat hubungan sumbatan hidung dengan gangguan fungsi penghidu pada rinosinusitis kronik

