

Laporan Penelitian**Refluks *Helicobacter pylori* di mukosa hidung penderita rinosinusitis kronik disertai refluks laringofaring****Sinta Sari Ratunanda*, Billy Talakua*, Teti Madiadipoera*, Thaufiq Boesoirie*, Ratna Anggraeni*, Rovina Ruslami*****Departemen/KSM Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok–Bedah Kepala Leher
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung** Departemen Ilmu Kedokteran Dasar/Divisi Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran
Universitas Padjadjaran/Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin
Bandung**ABSTRAK**

Latar belakang: Rinosinusitis kronik masih menjadi problema di seluruh dunia. Faktor yang berasosiasi dengan Rinosinusitis Kronik (RSK) diduga multifaktorial, salah satunya adalah refluks laringofaring (RLF). Isi cairan lambung antara lain adalah bakteri *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) yang dengan patomekanisme refluks, diduga dapat mencapai mukosa laringofaring bahkan sampai mukosa sinonasal, dan menyebabkan RSK. **Tujuan:** Mendeteksi *H. pylori* di mukosa hidung akibat refluks pada penderita RSK disertai RLF. Bila terdeteksi *H. pylori*, tata laksana harus lebih komprehensif, sehingga diharapkan RSK menjadi terkontrol. **Metode:** Penelitian deskriptif untuk mengetahui ada tidaknya *H. pylori* di mukosa sinonasal penderita RSK dengan RLF. Deteksi *H. pylori* menggunakan teknik *quantitative Real Time-Polymerase Chain Reaction* (qRT-PCR) dari bahan penyikatan mukosa hidung. **Hasil:** Didapatkan 86 orang penderita RSK disertai RLF, terdiri dari 30 pasien laki-laki (35%) dan 56 pasien perempuan (65,0%), dengan rerata usia 43,25±6,30 tahun. Keluhan RSK terbanyak adalah hidung tersumbat dengan skor VAS >7 sebesar 76,8%. Skor nasoendoskopi RSK terbesar pada skor 2 untuk edema mukosa sebesar 65,3% dan skor 2 untuk sekret hidung sebesar 58,2%. Rerata skor gejala refluks (SGR) adalah 26,43±4,03 dan rerata total skor temuan refluks (STR) adalah 11,28±1,21. Hasil pemeriksaan deteksi *H. pylori* dengan qRT-PCR, 100% tidak menemukan *H. pylori* dari penyikatan mukosa hidung. **Kesimpulan:** Refluks berupa *H. pylori* tidak ditemukan pada mukosa hidung penderita RSK disertai RLF. Penelitian lebih lanjut diperlukan dengan menggunakan gabungan beberapa metode pemeriksaan bersamaan untuk deteksi *H. pylori* akibat refluks di mukosa sinonasal penderita RSK disertai RLF.

Kata kunci: rinosinusitis kronik, refluks laringofaring, *Helicobacter pylori*, qRT-PCR.**ABSTRACT**

Background: Chronic rhinosinusitis is presently still a worldwide problem. Associating factors to chronic rhinosinusitis (CRS) are multifactorial, one of them is laryngopharyngeal reflux (LPR). The gastric juice contains *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), which by pathologic reflux could reach laryngopharyngeal and sinonasal area causing CRS. **Purpose:** To detect *H. pylori* in nasal mucosa caused by reflux, which suspected of causing CRS with LPR disease. Should *H. pylori* be found in nasal mucosa, the management of the disease must be comprehensive to enable controlling CRS. **Methods:** A descriptive study to detect *H. pylori* in nasal mucosa CRS with LPR patients, using *Quantitative Real Time-Polymerase Chain Reaction* (qRT-PCR) through nasal brushing. **Results:** Eighty-six CRS with LPR patients as study objects consisted of 30 males (35%), and 56 females (65%), the age mean was 43.25±6.3 years old. Visual Analogue Scale (VAS) score for nasal obstruction more than 7 was the highest complaint (76.8%). Nasal endoscopic score of mucosal edema (65.3%) and nasal discharge (58,2%) had score 2. The average total score reflux symptom index (RSI) was 26.43±4.03 and the total score reflux finding score (RFS) was 11.28±1.21. *H. pylori* detection found negative 100% in CRS with LPR specimens. **Conclusion:** This study did not find reflux containing *H. pylori* in nasal mucosa of CRS with LPR patients. Suggesting further study using simultaneously several methods to detect *H. pylori* in nasal mucosa CRS with LPR patients.

Keywords: *chronic rhinosinusitis, laryngopharyngeal reflux, Helicobacter pylori, qRT-PCR*

Alamat korespondensi: Sinta Sari Ratunanda, Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok–Bedah Kepala Leher, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/Rumah Sakit Hasan Sadikin, Bandung. Email: sonson_tht@yahoo.com

PENDAHULUAN

Rinosinusitis kronik adalah suatu inflamasi kronik mukosa sinonasal yang berlangsung lebih dari 12 minggu, yang merupakan penyakit di saluran napas dengan prevalensi tertinggi. Penyakit ini masih merupakan masalah di seluruh dunia, bukan saja prevalensinya yang masih tinggi sekitar 11–12%, tetapi juga dampaknya yang cukup besar terhadap biaya pengobatan dan operasi, banyaknya waktu produktif terbuang, serta menurunkan kualitas hidup.¹

Salah satu sebab ketidakberhasilan tatalaksana RSK adalah banyaknya faktor yang berasosiasi dengan RSK itu sendiri, atau disebut multifaktorial. Berbagai faktor yang berasosiasi dengan RSK yang diketahui adalah: gangguan silia, alergi, asma, sensitivitas terhadap aspirin, status *immunocompromised*, genetik, kehamilan dan hormonal, variasi anatomis hidung, biofilm, faktor lingkungan, iatrogenik, osteitis, serta peranan *Helicobacter pylori* dan refluks laringofaring (RLF)/ *laryngopharyngeal reflux* (LPR).¹ Penelitian pada penderita RSK di RS Hasan Sadikin (RSHS) Bandung selama tiga tahun memperlihatkan bahwa 31,6% RSK berasosiasi dengan tiga faktor yaitu: alergi, variasi anatomi hidung, dan RLF.²

Refluks laringofaring (RLF) merupakan salah satu manifestasi penyakit lambung di saluran napas atas. Penyakit ini didefinisikan sebagai suatu inflamasi di area laringofaring yang diakibatkan refluks isi cairan lambung ke area tersebut.^{3,4} Keberadaan cairan lambung yang bukan pada tempatnya inilah yang menimbulkan cedera pada mukosa laringofaring, sehingga menimbulkan keluhan

dan gejala klinis. Refluks cairan lambung ini ternyata bukan hanya dapat sampai ke area laringofaring, tetapi bahkan sampai ke mukosa sinonasal, sehingga diduga menjadi salah satu faktor yang berasosiasi dengan RSK.⁵

Peran *H. pylori* di saluran napas atas masih merupakan perdebatan. Berbagai penelitian memperlihatkan pada penyakit-penyakit di saluran napas atas, *H. pylori* dapat bersifat merugikan tapi juga ada efek menguntungkan. Bakteri *H. pylori* mempunyai kemampuan untuk masuk ke dalam epitel (gaster) dan memicu kondisi yang sempurna untuk berkolonisasi dan terus bertambah. Patogenisitas *H. pylori* pada lesi-lesi di gastrointestinal memang telah banyak diteliti, tetapi peranan bakteri *H. pylori* pada penyakit-penyakit di saluran napas atas masih banyak diperdebatkan.⁶

Hubungan antara penyakit refluks isi lambung dengan RSK masih kontroversial, termasuk refluks berisi *H. pylori*. Berbagai penelitian telah banyak dilakukan, tetapi belum dapat menyatakan dengan pasti hubungan antara penyakit refluks dan RSK, walaupun dari segi prevalensi, didapatkan tingginya prevalensi penyakit refluks (*Gastroesophageal Reflux/GERD*) pada pasien RSK.⁶ Hasil penelitian yang mencari asosiasi antara penyakit refluks dan RSK pada populasi orang dewasa di Asia Timur (Taiwan) mendapatkan: pasien-pasien yang terdiagnosis refluks berupa GERD mempunyai risiko 2,36 kali untuk menderita RSK, serta RSK tanpa polip hidung lebih besar risikonya menderita GERD dibandingkan penderita RSK dengan polip hidung.⁷

Beberapa penelitian yang telah dilakukan memperlihatkan tidak ada perbedaan secara statistik infeksi *H. pylori* pada kasus RSK maupun kontrol (bukan RSK), seperti terlihat pada penelitian yang dilakukan oleh Dinis.⁸ Ozygurt dkk.⁹ mendapatkan tidak ada perbedaan yang bermakna secara statistik untuk deteksi *H. pylori* antara pasien dengan polip hidung dengan pasien yang akan menjalani septoplasti. Ozcan dkk.¹⁰ juga tidak mendapatkan perbedaan yang bermakna secara statistik temuan *H. pylori* pada pasien RSK disertai polip hidung dengan pasien-pasien dengan konka media bulosa. Sedangkan penelitian Ozdek dkk,¹¹ Cvorovik dkk,¹² Kim dkk.¹³ memperlihatkan *H. pylori* ditemukan pada RSK disertai polip hidung dan tidak ada pada kelompok kontrol.¹⁴

Berbagai metode telah dikembangkan untuk mendeteksi *H. pylori*. Baku emas untuk pemeriksaan *H. pylori* adalah berdasarkan kultur, pemeriksaan histopatologi dari biopsi, spesimen bahkan serologi, tergantung pengalaman pemeriksa. Telah diketahui beberapa metode invasif maupun non invasif untuk mendeteksi *H. pylori*. Metode invasif berdasarkan spesimen biopsi seperti *rapid urease test*, *Polymerase Chain Reaction* (PCR), kultur dengan pewarnaan: HE, Giemsa, atau Warthin-Stany silver. Metode non invasif seperti: *urea breath test*, *stool antigen test*, dan teknik *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) untuk identifikasi antibodi imunoglobulin G (IgG) terhadap *H. pylori* pada serum.¹⁵

Tujuan penelitian ini adalah mendeteksi keberadaan bakteri *H. pylori* yang diduga berasal dari refluks cairan lambung yang mengenai area laringofaring menyebabkan RLF, dan sampai ke mukosa sinonasal menyebabkan RSK. Apabila terdeteksi *H. pylori* di mukosa sinonasal, diharapkan akan membuka wawasan baru tentang peran RLF pada patogenesis RSK.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif yang dilakukan periode Oktober 2017 sampai Januari 2018 di Poliklinik Telinga Hidung Tenggorok–Bedah Kepala Leher (THT-KL) Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin (RSHS) dan Laboratorium Patologi Klinik RSHS Bandung. Usulan penelitian telah disetujui Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, serta telah dikeluarkan ijin penelitian dari RSHS Bandung.

Penelitian ini melibatkan 86 pasien sesuai dengan minimal besar sampel, yang memenuhi kriteria diagnosis RSK dan LPR, serta berumur ≥ 18 tahun. Pasien yang telah mendapat terapi obat *Proton Pump Inhibitor* (PPI) sampai 3 bulan terakhir, dan atau telah dilakukan operasi sinonasal dalam 3 bulan terakhir, tidak diikutsertakan. Diagnosis RSK ditegakkan berdasarkan kriteria EPOS 2012, yaitu berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan nasoendoskopi dan diagnosis RLF ditegakkan berdasarkan anamnesis dengan menilai skor gejala refluks (SGR), serta pemeriksaan nasolaringoskopi serat optik lentur untuk penilaian skor temuan refluks (STR). Nilai $SGR > 13$ dan $STR > 7$ dianggap terdiagnosis RLF. Setelah semua pasien masuk dalam kriteria RSK disertai RLF, dimintakan kesediannya untuk ikut dalam penelitian dengan mengisi lembar persetujuan (*Informed Consent*).

Pada percontohan dilakukan pengambilan apus mukosa hidung pasien dengan cara penyikatan menggunakan alat *brushing* hidung dengan panduan nasal endoskopi. Penyikatan mukosa hidung dilakukan terutama di area prosesus uncinatus, area inferolateral konka media, etmoid anterior, serta dasar hidung. Hasil penyikatan apus hidung kemudian dimasukkan dalam tabung khusus dan dikirimkan ke Departemen/KSM Patologi Klinik untuk dilakukan proses pemeriksaan *H. pylori* menggunakan metode qRT-PCR.

Pemeriksaan qRT-PCR di Departemen/ KSM Patologi Klinik RSHS menggunakan primer dan probe dari *The Primer design genesig kit for Helicobacter pylori genomes*. Primernya berupa *Helicobacter pylori RNA polymerase beta-sub unit (rpoB) gene*. Kit ini mengandung 100% homolog broad range *H. pylori sequences*.

HASIL

Penelitian ini melibatkan 86 pasien yang terdiagnosis RSK disertai LPR. Hasil karakteristik berdasarkan jenis kelamin didapatkan perempuan pada kelompok umur dewasa lebih banyak dibandingkan dengan pria. Faktor yang berasosiasi dengan RSK selain dengan RLF, yang terbanyak adalah alergi dan variasi anatomi. Hasil penelitian memperlihatkan seluruh pasien RSK (100%) mempunyai minimal 3 faktor asosiasi (multifaktor) dengan RSK (yang dapat diidentifikasi) yaitu: rinitis alergi, kelainan variasi anatomis hidung, dan RLF (sesuai kriteria inklusi).

Karakteristik klinis RSK pada pasien-pasien penelitian ini memperlihatkan skala keluhan yang dirasakan dan dinilai dengan skor VAS, terbanyak dengan hasil skor $VAS > 7$ atau derajat berat; sebesar 76,8%. Karakteristik klinis RSK berdasarkan hasil pemeriksaan nasoendoskopi memperlihatkan edema mukosa (65,2%) dan sekret hidung (58,2%) masing-masing dengan skor 2 merupakan hasil temuan terbanyak.

Karakteristik klinis RLF pada pasien penelitian ini ditinjau dari keluhan berdasarkan SGR, memperlihatkan keluhan yang dirasakan oleh keseluruhan pasien (100%) adalah mendehem, dahak di tenggorok, kesukaran menelan, batuk setelah makan/ berbaring, batuk yang mengganggu, nyeri dada/regurgitasi asam, dan rasa mengganjal di tenggorok. Nilai rerata skor gejala refluks (SGR) adalah $26,43 \pm 4,03$.

Karakteristik klinis RLF berdasarkan hasil pemeriksaan rinolaringoskopi serat optik lentur dengan menilai skor temuan refluks (STR) memperlihatkan temuan klinis laring yang ditemukan pada seluruh pasien (100%)

Tabel 1. Karakteristik umum subjek penelitian

Karakteristik responden	Proporsi(%)
Jenis kelamin	
Laki-laki	30(35,0%)
Perempuan	56(65,0%)
Usia	
18-20 tahun	1(1,1%)
20-29 tahun	5(5,8%)
30-39 tahun	12(13,9%)
40-49 tahun	41(47,6%)
50-59 tahun	26(30,2%)
>59 tahun	1(1,1%)
Rerata usia (SD)	43,25±6,30
Faktor-faktor yang berasosiasi dengan RSK	
1.Rinitis alergi	86(100%)
2.Asma	0(0%)
3.Variasi anatomi	86(100%)

Tabel 2. Karakteristik klinis RSK berdasarkan skor *Visual Analogue Scale (VAS)* dan skor nasoendoskopi

Karakteristik	N=86	Proporsi (%)
Berdasarkan skor VAS		
0-3 (Ringan)	0	0
3-7 (Sedang)	20	23,2
>7 (Berat)	66	76,8
Berdasarkan skor nasoendoskopi		
Edema mukosa		
Skor 0	0	0
Skor 1	30	34,8
Skor 2	56	65,2
Sekret hidung		
Skor 0	0	0
Skor 1	36	41,8
Skor 2	50	58,2

N = jumlah subjek penelitian

Tabel 3. Karakteristik klinis RLF berdasarkan skor gejala refluks (SGR)

Karakteristik	N=86	Proporsi (%)
1. Suara serak/problem suara	70	81,3
2. Sering mengeluarkan riak tenggorok/"mendeheh"	86	100
3. Mukus berlebih/PND	86	100
4. Kesukaran menelan	86	100
5. Batuk setelah makan/berbaring	86	100
6. Kesulitan bernapas/ <i>chocking</i>	50	58,1
7. Batuk yang mengganggu	86	100
8. Rasa mengganjal di tenggorok	86	100
9. <i>Heartburn</i> , rasa nyeri di dada, gangguan pencernaan, regurgitasi	86	100

Keterangan

N = jumlah subjek penelitian

adalah hipertrofi komisura posterior, serta mukus endolaring. Hipertrofi tonsil lingualis juga didapatkan pada seluruh pasien 86 (100%). Rerata total skor temuan refluks (STR) adalah $11,28 \pm 1,21$.

Hasil pemeriksaan penyikatan hidung 86 pasien RSK dan RLF untuk mendeteksi *H. pylori*, tidak menemukan *Helicobacter pylori* pada semua mukosa hidung pasien (100%).

DISKUSI

Penelitian ini ditujukan untuk melihat apakah ada bakteri *H. pylori* melalui patomekanisme refluks yang dapat mencapai

mukosa hidung, sehingga dicari bakteri *H. pylori* di mukosa hidung pada penderita RSK disertai RLF. Mengingat faktor yang berasosiasi atau sebagai etiologi RSK bersifat multifaktor, biasanya peranan RLF dan *H. pylori* dicari pada RSK yang tidak memberikan hasil memuaskan pasca medikamentosa maksimal bahkan pasca operatif, RSK yang refrakter, atau RSK yang sering mengalami eksaserbasi akut.⁶

Patomekanisme bagaimana RLF menjadi salah satu faktor asosiasi RSK diduga melalui 2 jalur, yaitu jalur langsung pajanan refluks isi lambung ke mukosa sinonasal, dan jalur

Tabel 4. Karakteristik klinis RLF berdasarkan skor temuan refluks (STR)

Karakteristik	N=86	Proporsi (%)
1. Edema subglotik (pseudosulkus)	60	69,7
2. Obliterasi ventrikularis	80	93
3. Eritema/hiperemia	80	93
4. Edema pita suara	82	95,3
5. Edema laring difus	82	95,3
6. Hipertrofi komisura posterior	86	100
7. Granuloma/jaringan granulasi	0	0
8. Mukus kental endolaring	86	100
Temuan lain:		
Hipertrofi tonsil lingualis (<i>grade 2 dan 3</i>)	86	100

Tabel 5. Hasil deteksi *H. pylori* berdasarkan pemeriksaan qRT-PCR

Jumlah sampel	<i>H. pylori</i> positif	<i>H. pylori</i> negatif	Kontrol positif
86	0 (0%)	86 (100%)	86 (100%)

tidak langsung melalui teraktivasinya jalur neurogenik dengan perantaraan nervus vagus.^{16,17}

Jalur langsung yaitu berupa isi cairan lambung yang terutama berisi asam lambung, pepsin, cairan empedu, dan mungkin *H. pylori*; yang seharusnya tetap berada di lambung, ternyata bisa refluks, keluar dari esofagus mengenai area laringofaring bahkan diduga sampai mukosa sinonasal dan menyebabkan inflamasi di organ-organ yang dilewatinya.^{16,17}

Helicobacter pylori (*H. pylori*) merupakan bakteri gram negatif mikroaerofilik yang memiliki flagela, sehingga memudahkan bakteri bergerak bebas pada lingkungan yang memiliki viskositas yang tinggi seperti mukus di lambung. Bakteri *H. pylori* tumbuh komensal di lambung, mayoritas menginfeksi masyarakat di negara berkembang hingga 80%.¹⁸ Faktor risiko untuk terkena infeksi *H. pylori* beberapa diantaranya adalah: penduduk di negara berkembang, sosio-ekonomi yang rendah, kepadatan penghuni rumah, dan

predisposisi etnik atau genetik. Awal infeksi di lambung dimulai pada masa kanak-kanak melalui rute fekal-oral dan oral-oral. Sejalan dengan berkembangnya dugaan patogenitas penyakit ini di luar lambung termasuk di saluran napas bagian atas, diduga *H. pylori* dapat mencapai nasofaring dan mukosa sinonasal, menyebabkan rangkaian inflamasi disana. Selain itu, infeksi *H. pylori* di mukosa sinonasal diduga berasal dari *reservoir* terdekat seperti: plak gigi, rongga mulut, dan adenoid melalui mekanisme penyebaran ke atas refluks ke mukosa sinonasal.¹⁵

Jalur kedua adalah jalur tidak langsung, diduga melalui refleksi esofageal-nasal yang timbul karena teraktivasi oleh refluks, berjalan sepanjang esofagus sampai nasal, diperantarai oleh nervus vagus, dan menimbulkan inflamasi neurogenik di sepanjang saluran napas atas termasuk mukosa sinonasal. Refleksi ini akan merangsang pengeluaran neuropeptida seperti substansi P, serta yang lainnya, yang menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah dan ekstrasvasasi sel plasma sehingga mukosa sinonasal menjadi edema.

Karakteristik dari 86 penderita RSK disertai RLF pada penelitian ini ditemukan perempuan lebih banyak daripada laki-laki dengan kelompok usia terbanyak adalah 40–49 tahun. Penelitian sebelumnya yang telah dilakukan di RSHS Bandung Kurniawati,¹⁹ Nurrokhmawati,²⁰ dan Mahendrajaya²¹ juga memperlihatkan rerata usia penderita RSK disertai RLF berada di rentang usia lebih dari 40 tahun. Kelompok usia ini adalah kelompok usia produktif, sehingga terlihat dampaknya terhadap waktu produktif yang terbuang serta besarnya biaya yang dikeluarkan untuk pengobatan yang berdampak pada sosio-ekonomi.

Karakteristik klinis RSK pada penelitian ini memperlihatkan bahwa pasien terutama menderita RSK derajat berat berdasarkan skor VAS dan skor nasoendoskopinya. Hal ini sesuai dengan beberapa penelitian pada pasien RSK disertai RLF sebelumnya di RSHS, bahwa rerata RSK adalah derajat berat.^{19,21} Selain itu, terlihat bahwa faktor yang berasosiasi dengan RSK pada penelitian bukan hanya satu faktor saja (RLF) tetapi melibatkan multifaktor yaitu rinitis alergi dan variasi anatomis hidung. Hal ini sesuai dengan penelitian Ratunanda dkk.² di RSHS tahun 2015, bahwa 31,6% RSK berasosiasi dengan 3 faktor sekaligus: alergi, variasi anatomi, dan RLF. Pada penelitian ini 100% RSK yang terdiagnosis sebagai RLF juga seluruhnya memiliki faktor risiko rinitis alergi dan variasi anatomi, hal ini menjadi keterbatasan penelitian karena, beratnya gejala sesuai VAS dan skor endoskopik tidak dapat memberikan gambaran beban inflamasi akibat RSK.

Karakteristik klinis dari gejala RLF pada penelitian ini berupa mendehem, dahak di tenggorok, kesukaran menelan, batuk setelah makan/berbaring, batuk yang mengganggu, nyeri dada/regurgitasi asam dan rasa mengganjal di tenggorok. Penelitian pada pasien RSK disertai RLF sebelumnya di RSHS juga memperlihatkan hal yang sama.^{19,21} Rerata skor gejala refluks (SGR)

pada penelitian adalah $26,43 \pm 4,03$, dari skala maksimal SGR yaitu 45, memperlihatkan bahwa keluhan RLF pada penderita RSK disertai RLF pada penelitian ini dirasakan cukup berat (lebih dari setengah nilai skor maksimal). Diperlukan penilaian tambahan untuk melihat apakah keluhan-keluhan ini menurunkan kualitas hidup penderita RSK disertai RLF, dengan menggunakan kuesioner kombinasi yang sesuai.

Skor temuan refluks pada penelitian ini juga memperlihatkan bahwa hipertrofi komisura posterior, serta mukus endolaring merupakan temuan yang ada pada seluruh pasien RSK disertai RLF. Hal ini juga sesuai dengan penelitian sebelumnya di RSHS.^{19,21} Hal yang juga menarik adalah ditemukannya hipertrofi tonsil lingualis pada seluruh penderita RSK disertai RLF (100%). Hal ini memerlukan penelitian lebih lanjut untuk melihat keterkaitannya. Penelitian ini memperlihatkan nilai rerata skor temuan refluks (STR) adalah $11,28 \pm 1,21$ dari skor minimal >7 dan skor maksimal 26.

Hasil penelitian ini memperlihatkan tidak ditemukannya bakteri *H. pylori* di mukosa hidung penderita RSK disertai RLF. Hasil ini bertentangan dengan penelitian Nikakhlagh¹⁸ yang menemukan *H. pylori* dengan metode PCR pada mukosa sinonasal penderita GERD disertai rinosinusitis sebesar 18%, dibandingkan dengan kelompok kontrol yaitu dengan kelainan anatomi konka bulosa, sebesar 3%.¹² Ozdek dkk.¹¹ juga mendeteksi *H. pylori* pada penderita RSK dengan metode PCR juga menemukan adanya *H. pylori* sebesar 33%, sedangkan pada kelompok kontrol 0%. Penelitian Nurrokhmawati²⁰ di RSHS Bandung tahun 2011 memperlihatkan dari 70 pasien RLF, 26 pasien (37%) terinfeksi *Helicobacter pylori* yang terdeteksi dengan menggunakan pemeriksaan tes *Helicobacter pylori* Stool Antigen (*H. pylori* SA) dan didapatkan 11 pasien (42%) yang terinfeksi *Helicobacter pylori* tersebut terdiagnosis RSK.

Tidak ditemukannya *H. pylori* di mukosa hidung penderita RSK disertai RLF ataupun GERD juga didapatkan pada beberapa penelitian berikut. Testerman²² juga tidak menemukan *H. pylori* dari biopsi kavum nasi penderita RSK dengan polip hidung disertai GERD. Nemati²³ mendeteksi *H. pylori* pada polip hidung dengan metode PCR, juga tidak menemukan *H. pylori*, baik pada pasien polip hidung maupun kontrol.

Hasil penelitian ini memperlihatkan tidak ditemukan *H. pylori* pada mukosa hidung penderita RSK disertai RLF, padahal kemungkinan untuk terdeteksinya *H. pylori* di mukosa hidung berdasarkan kemungkinan dari sisi epidemiologi, dugaan patofisiologi, serta metode pemeriksaan yang dipilih seharusnya cukup besar. Prevalensi infeksi *H. pylori* di lambung di negara berkembang sangat tinggi, berkisar 80-90%.²⁴ Diagnosis RSK disertai RLF pada penelitian ini juga memperlihatkan RSK derajat sedang-berat dan RLF dengan skor STR dan SGR yang cukup tinggi, serta telah dipilih metode pemeriksaan dengan PCR dimana diketahui pemeriksaan kultur *H. pylori* sering gagal dan sulit mendeteksi *H. pylori*. PCR untuk deteksi *H. pylori* di lambung mempunyai sensitivitas yang lebih baik dibandingkan kultur. Pemeriksaan PCR untuk deteksi *H. pylori* di lambung mempunyai sensitivitas (99,1%) dan spesifitas (97,8%), sedangkan kultur *H. pylori* mempunyai sensitivitas 87,4% dan spesifitas 100%.¹⁵ *Real Time PCR* (RT-PCR) juga dipilih untuk digunakan pada penelitian ini karena mempunyai tendensi sensitivitas yang lebih tinggi, dapat dilakukan kuantifikasi dan kemungkinan deteksi mutasi yang berhubungan dengan antibiotik, dibandingkan PCR yang konvensional.^{25,26}

Ada berbagai aspek yang diduga mungkin menyebabkan *H. pylori* tidak terdeteksi di mukosa hidung penderita RSK disertai RLF. Pemilihan metode pemeriksaan untuk deteksi *H. pylori* di luar lambung (terutama di saluran napas atas) memang

belum ada standar baku emasnya (berbeda dengan infeksi *H. pylori* di lambung), belum jelasnya kolonisasi serta patogenitas *H. pylori* di mukosa sinonasal, serta apakah patofisiologi refluks dapat mencapai mukosa sinonasal dengan membawa *H. pylori* dari isi lambung maupun refluks dari reservoir organ sekitarnya (diantaranya diduga di rongga mulut, plak gigi, adenoid, dan nasofaring) yang masih belum jelas dan memerlukan banyak penelitian di masa mendatang.^{15,27}

Mengingat deteksi *H. pylori* di luar gaster yang sulit, terutama di saluran napas bagian atas, maka berdasarkan hasil beberapa penelitian sebelumnya, direkomendasikan beberapa metode pemeriksaan sekaligus dengan tujuan meningkatkan deteksi *H. pylori*. Selain pemeriksaan biopsi, diperlukan juga pemeriksaan tidak langsung non invasif lainnya, hal ini diharapkan meningkatkan keberhasilan deteksi *H. pylori*. Penelitian Smooth menyarankan untuk diagnosis *H. pylori* dengan identifikasi langsung bakteri dengan 2 atau lebih metode, bisa *rapid urease test* (RUT), kultur maupun histopatologi.⁸ Riset Ogata dkk.²⁸ selain menyarankan pemeriksaan kombinasi 3 atau lebih metode pemeriksaan (RUT, serologi, histopatologi, dan *urea breath test*), juga menyarankan pemeriksaan identifikasi antibodi IgG terhadap *H. pylori* dengan metode ELISA untuk tindak lanjut pengobatan. Mengingat dari hasil penelitian ini tidak terdeteksi *H. pylori* pada mukosa hidung penderita RSK disertai LPR dengan metode qRT-PCR, agaknya diperlukan beberapa metode sekaligus untuk keberhasilan deteksi *H. pylori* di mukosa hidung.

Pemeriksaan PCR untuk deteksi *H. pylori* di lambung mempunyai sensitivitas (99,1%) dan spesifitas (97,8%) yang tinggi, tetapi untuk deteksi di saluran napas atas memberikan hasil yang berbeda-beda.^{25,26} Pemeriksaan PCR dapat memberikan hasil negatif palsu, yaitu bila jumlah bakteri yang terdeteksi di bawah ambang yang

dapat diperiksa, atau *strain* kultur tidak mengandung gen *UreC*. Pemeriksaan PCR juga dapat menghasilkan nilai negatif palsu pada keadaan *polymorphism targeted gene* atau *Taq polymerase inhibitors*.²⁶ Keadaan ini mungkin saja terjadi pada penelitian ini.

Leason SR dkk.⁶ dalam telaah sistematis dan meta analisis memperlihatkan bahwa kolonisasi *H. pylori* yang utama adalah di lambung dan menyebabkan tukak lambung, gastritis, dan kanker lambung, tetapi patogenitas dan kolonisasi *H. pylori* di mukosa sinonasal masih belum jelas, sejalan dengan belum ada baku emas untuk pemeriksaan *H. pylori* di mukosa sinonasal. Hal tersebut sesuai dengan hasil penelitian ini, ada kemungkinan peran *H. pylori* di intranasal bukan bersifat patogenik, tetapi mungkin memfasilitasi suatu keadaan sebelumnya yang menyebabkan perubahan inflamasi yang kronik di intranasal, dan peran refluks isi lambung yang menyebabkan keadaan inflamasi kronik di mukosa sinonasal.

Peranan *H. pylori* dalam sinonasal belum banyak diketahui.^{24,27} Rongga sinonasal mempunyai flora normal yang selalu menjaga agar lingkungan sinonasal selalu terkendali. Tidak ditemukan pola yang tetap dan pasti suatu organisme spesifik menjadi kausa pasti RSK, tetapi data-data hasil penelitian memperlihatkan bahwa suatu ketidakseimbangan jumlah mikroorganisme dalam rongga hidung, sehingga mengganggu mikrobiota disana (*dysbiosis/dysbacteriosis*), ditemukan pada RSK.²⁹ Selain itu terdapat beberapa proteksi terhadap bakteri yang akan mengganggu homeostasis di mukosa sinonasal. Proteksi fisik berupa klirens mukosilier akan berusaha menangkap mikroba dan mengarahkannya agar tertelan ke dalam saluran cerna. Proteksi aktif mukosa sinonasal berupa dihasilkannya peptida-peptida yang akan menghambat pertumbuhan mikroorganisme. Peptida-peptida antimikroba yang sudah diketahui seperti: psoriasin/S100A7, S100A8/A9, dan *Palato, Lung,*

Nasal epithelium-Clone (PLUNC) yang berperan menahan antigen, mikroba, dan lainnya supaya tidak masuk ke mukosa. Proteksi ini berupa makrofag dengan proses opsonisasi, eosinofil yang akan mensekresi komponen toksik, peranan limfosit T serta peranan sel dendritik.¹ Mungkin hal ini yang menyebabkan sulit sekali menemukan bakteri *H. pylori* di mukosa hidung seperti yang terlihat pada penelitian ini.

Sebagai kesimpulan, pada penelitian ini tidak ditemukan *H. pylori* pada mukosa hidung penderita RSK disertai RLF. Temuan ini membuka wawasan tentang peran RLF yang tetap dapat memicu terjadinya RSK, walaupun tidak ditemukan *H. pylori*. Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan gabungan beberapa metode pemeriksaan bersamaan untuk deteksi *H. pylori* akibat refluks di mukosa sinonasal penderita RSK disertai RLF.

DAFTAR PUSTAKA

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody FM, Cohen N, et.al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps. *Rhinol Suppl.* 2012;7–214.
2. Ratananda SS, Erika GP, Prajitno IP. Factor associated with CRS in ORL-HNS Departement Hasan Sadikin General Hospital Bandung Indonesia. The 16th ASEANORL-HNS. 2015; Chiang Mai–Thailand.
3. Koufman J. Laryngopharyngeal reflux: Position statement of the committee on speech, voice, and swallowing disorders of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;127(1):32–5.
4. Campagnolo AM, Priston J, Thoen RH, Medeiros T, Assuncao AR. Laryngopharyngeal reflux: diagnosis, treatment, and latest research. *Intl arch of otorhinolaryngol.* 2014;18(2):184–91.

5. Southwood JE, Hoekzema CR, Samuels TL, Wells C, Poetker DM, Johnston N, et al. The Impact of Pepsin on Human Nasal Epithelial Cells In Vitro: A Potential Mechanism for Extraesophageal Reflux Induced Chronic Rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2015;124(12):957–64.
6. Leason SR, Barham HP, Oakley G, Rimmer J, DelGaudio JM, Christenen JM, Sacks R, et al. Association of gastro-oesophageal reflux and chronic rhinosinusitis: systematic review and meta analysis. *Rhinology*. 2017. 55:3–16.
7. Lin Y-H, Chang T-S, Yao Y-C, Li Y-C. Increased Risk of Chronic Sinusitis in Adults With Gastroesophageal Reflux Disease: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Medicine*. 2015;94(39):e1642
8. Dinis PB, Subtil J. *Helicobacter pylori* and laryngopharyngeal reflux in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head and Neck Surg*. 2006. 143(1):67–72.
9. Ozygurt M, et al. Real-time PCR detection of *Helicobacter pylori* and virulence-associated *cagA* in nasal polyps and laryngeal disorders. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009. 141(1):131–5.
10. Ozcan C, et al. Does *Helicobacter pylori* play a role in etiology of nasal polyposis?. *Auris Nasus Larynx*. 2009. 36(4):427–30.
11. Ozdek A, Cirak MY, Samim E, Bayiz U, Safak MA. A possible role of *Helicobacter pylori* in chronic rhinosinusitis: a preliminary report. *Laryngoscope*. 2003. 113(4):679–82
12. Cvorovic L, et al. Detection of *Helicobacter pylori* in nasal polyps: preliminary report. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008. 37(2):192–5.
13. Kim HY, et al. Intranasal *Helicobacter pylori* colonization does not correlate with the severity of chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;136(3):39–395.
14. Luk LJ, DelGaudio JM. Laryngopharyngeal reflux in chronic rhinosinusitis: evidence-based practice. In: Rudmik L. Evidence-based clinical practice in otolaryngology. 3251 Riverport Lane. St Louis, Missouri 63043: Elsevier. 2018. p23–35.
15. Bofares KM. Role of *Helicobacter pylori* infection in the predisposition for chronic infective rhino-sinusitis among patients with GERD. *PAJR*, 2012. Vol.2, No 1, March.
16. Johnston N, Dettmar PW, Strugala V, Allen JE, Chan WW. Laryngopharyngeal reflux and GERD. *Ann N-Y Ac Sci*. 2013;1300:71–9.
17. Johnston N, Wells C, Samuels TL, Blumin JH. Rationale targeting pepsin in the treatment of reflux disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2010;119(8):547–58.
18. Nikakhlagh, S, Samarbafzadeh AR, Jahani M, Pootschi H, Kayedani GA, Naghashpoor M, Saki N. Determining the role of *Helicobacter pylori* in chronic sinus infection using the polymerase chain reaction. *Jundishapur J Microbiol*. 2015 Mar; 8(3): e20783.
19. Kurniawati T, Syaifuddin OM, Madiadipoera TH. Perbandingan efektifitas antara omeprazole dan lansoprazole terhadap perbaikan derajat beratnya penyakit dan kualitas hidup penderita rinosinusitis kronik akibat refluks laringofaring. Tesis. Bandung: Universitas Padjadjaran. 2010.
20. Nurrokhmawati Y, Madiadipoera TH, Sarbini TB. Efektifitas pemberian antibiotik kombinasi disertai lansoprazole pada pengobatan refluks laringofaring dengan infeksi *Helicobacter pylori*. Tesis. Bandung: Universitas Padjadjaran. 2011.
21. Mahendrajaya E, Madiadipoera TH, Sarbini TB. Penurunankadar pepsin sebagai indikator efektivitas terapi lansoprazole pada penderita rinosinusitis kronik yang disertai refluks laringofaring. Tesis. Bandung: Universitas Padjadjaran. 2013.
22. Testerman TL, Morris J. Beyond the stomach: An update view of *Helicobacter pylori* pathogenesis, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol* 2014 September 28; 20(36): -12781–808.
23. Nemati S, Mojtahedi A, Naghavi SE, Banan R, Zia F. Investigating *Helicobacter pylori* in nasal polyposis using polymerase chain reaction, urea test and culture. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012. 269:1457–61.
24. Kariya S, Okano M, Nishizaki K. An association between *Helicobacter pylori* and upper respiratory tract disease: fact or friction?. *World Gastroenterol*. 2014 Feb 14; 20(6): 1470–84.
25. Johannesen R, Bergh K, Jianu C, Kleveland PM. Polymerase chain reaction versus culture in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology Insights*. 2013. 5:1–6.

26. Fouad T, Rifaat M, Taha Y. Incidence of *Helicobacter pylori* in patients with laryngopharyngeal reflux disease, and its correlation with symptom severity. *Egyptian J of Surg.* April 2010. Vol 29. No 2.:78–84.
27. Yemisen M, Mete B, Kanbay A, Balkan II, Ozaras R. The role of *Helicobacter pylori* in upper respiratory system infections: is it more than colonization?. *Curr Infect Dis Rep.* 2012. 14:128–36.
28. Ogata SK, Kawakami E, Patricio FRS, Pedroso MZ, Santos AM. Evaluation of invasive and non-invasive method for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in symptomatic children and adolescents. *Sao Paulo Med J/Rev Paul Med.* 2001. 119(2):67–71.
29. Steven WW, Lee RJ, Schleimer RP, Cohen NA. Chronic rhinosinusitis pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol.* December 2015. Vol 136, Number 6:1442–53.