

Laporan penelitian**Kadar reseptor glukokortikoid α dan β pada polip hidung tipe eosinofilik dan tipe neutrofilik*****Moch Mundir Arif, *Rus Suheryanto, *Lukmantya, **Kenty Wantri Anita*****Bagian Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher******Bagian Ilmu Patologi Anatomi****Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya****Malang – Indonesia****ABSTRAK**

Latar Belakang: Penatalaksanaan polip hidung banyak didasarkan pada tipe histopatologinya. Polip hidung tipe eosinofilik lebih sensitif terhadap pemberian kortikosteroid sedang tipe neutrofilik lebih resisten. Hasil pengobatan dengan kortikosteroid juga dipengaruhi oleh reseptor glukokortikoid (GR). Kadar reseptor glukokortikoid β yang tinggi akan lebih resisten dibanding yang rendah. Rasio kadar reseptor glukokortikoid α dan β lebih berperan karena GR β bekerja menghambat GR α . **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan kadar reseptor glukokortikoid α dan β pada polip hidung tipe eosinofilik dan tipe neutrofilik. **Metode:** Penelitian observasional analitik dengan desain *cross-sectional*. **Hasil:** Penelitian ini melibatkan 20 penderita polip hidung yang dilakukan biopsi atau operasi. Hasil biopsi atau operasi diperiksa jenis histopatologinya dan dihitung kadar reseptor glukokortikoid α dan β dengan pemeriksaan imunohistokimia. Data penelitian dianalisa dengan uji sampel t tidak berpasangan. Kadar reseptor glukokortikoid α pada polip hidung tipe eosinofilik didapatkan sama dengan tipe neutrofilik. Kadar reseptor glukokortikoid β didapatkan lebih tinggi secara bermakna pada polip hidung tipe neutrofilik dibanding tipe eosinofilik. Rasio kadar GR α /GR β lebih tinggi pada polip hidung tipe eosinofilik dibanding tipe eosinofilik tetapi perbedaannya tidak bermakna. **Kesimpulan:** penelitian ini kadar reseptor β lebih tinggi pada polip tipe neutrofilik dengan rasio kadar GR α /GR β lebih tinggi pada polip hidung tipe eosinofilik. Penelitian lebih lanjut diperlukan menghitung kadar reseptor glukokortikoid α dan β lebih akurat dengan menggunakan teknik ELISA (RT-PCR).

Kata kunci: Tipe polip hidung, reseptor glukokortikoid, imunohistokimia.

ABSTRACT

Introduction: Management of nasal polyps is commonly based on its histopathologic type. Eosinophilic nasal polyps are more sensitive to corticosteroid administration, where as neutrophilic types are more resistant. Results of treatment with corticosteroid were also influenced by glucocorticoid receptor. Higher β Glucocorticoid Receptor (β GR) concentration render more resistency compared with lower one. Ratio of α and β GR was more meaningful because β GR acts to inhibit α GR. **Purpose:** This study aims to determine relationship between α and β GR concentration in eosinophilic and neutrophilic nasal polyps. **Methods:** This is an observational analytic study with cross sectional design. **Result:** This study involves 20 patients with nasal polyp who underwent biopsy or operation. The biopsy or operation specimens were then evaluated for its histopathologic type. The concentration of α and β GR was counted by immunohistochemistry. Data was analyzed with unpaired T-test. Concentration of α GR in eosinophilic nasal polyps was similar with neutrophilic type. Concentration of β GR in neutrophilic nasal polyps was significantly higher compared with neutrophilic type. Ratio of α GR/ β GR concentration was higher in eosinophilic nasal polyps than eosinophilic, but insignificant. **Conclusion:** β GR concentration is higher in neutrophilic nasal polyps and ratio of α GR/ β GR concentration is higher in eosinophilic nasal polyps. Further study is required to count α GR and β GR concentration more accurately using ELISA (RT-PCR).

Keywords: Nasal polyps types, glucocorticoids receptors, immunohistochemistry.

Alamat Korespondensi: mundira@yahoo.com

PENDAHULUAN

Polip hidung merupakan suatu penyakit peradangan kronis pada selaput lendir hidung dan sinus paranasal yang ditandai dengan peradangan selaput lendir dan massa edema yang bertangkai. Polip hidung sering dihubungkan dengan rinitis alergi dan non alergi, sinusitis alergi jamur, intoleransi aspirin, asma, sindrom Churg-Strauss, fibrosis kistik, sindrom Kartagener dan sindrom Young.¹⁻³

Prevalensi polip hidung di dunia bervariasi mulai dari 1-4%, sedangkan insidennya di RSSA tahun 2011 sekitar 0,6% dari 4.632 kasus baru.^{1,2} Biasanya terjadi antara usia 20-60 tahun dengan puncak usia di atas 50 tahun.^{2,3} Kejadiannya lebih banyak pada laki-laki dibandingkan perempuan (perbandingan 2-4:1).^{1,2}

Hellquist mengklasifikasikan polip hidung menurut histopatologinya menjadi empat tipe yaitu: tipe *eosinophilic* atau *edematous*., tipe inflamasi kronik atau fibrotik, tipe kelenjar seromusim, dan tipe stroma atipik.⁴

Secara umum, klasifikasi polip hidung menurut histopatologi dibagi menjadi tipe eosinofilik (Tipe I dan III) dan neutrofilik (Tipe II). Polip hidung tipe eosinofilik lebih sering didapatkan terutama pada etnik Kaukasia dengan prevalensi 63-95%.⁴ Pada etnik Asia dalam penelitian di Thailand didapatkan polip hidung tipe eosinofilik prevalensinya lebih sedikit sekitar 17,9%. Sedangkan penelitian di Rumah Sakit Adam Malik mendapatkan polip hidung tipe eosinofilik sebesar 74%.⁵

Kortikosteroid telah dipakai sebagai terapi rinitis dan polip hidung serta asma sejak tahun 1970. Pemberian kortikosteroid topikal dapat berupa semprot atau tetes. Kortikosteroid sistemik memberi manfaat yang baik terhadap pasien polip hidung tetapi menimbulkan efek samping yang berat jika diberikan dalam jangka waktu yang lama. Kortikosteroid topikal dan

oral digunakan untuk menyembuhkan dan mengurangi inflamasi pada kasus polip hidung. Kortikosteroid juga digunakan pada pascapembedahan polip untuk mengurangi kekambuhan dan memperpanjang rentang waktu dengan operasi berikutnya.⁶⁻⁸

Pengobatan polip hidung berhubungan dengan derajat dan gambaran histologinya. Polip hidung yang didominasi oleh sel eosinofil memberikan respon yang baik terhadap terapi kortikosteroid sistemik dan topikal, sedangkan pada polip hidung tipe neutrofilik kurang memberikan respon terhadap pengobatan kortikosteroid sehingga sering memerlukan pembedahan. Menurut panduan penatalaksanaan polip hidung PERHATI-KL, apabila dari pemeriksaan histopatologi didapatkan tipe eosinofilik, maka langsung diterapi dengan kortikosteroid. Jika tipe neutrofilik, maka dilakukan pembedahan. Sedangkan panduan menurut EPOS 2012 pada semua polip hidung diberikan terapi kortikosteroid dan dilakukan evaluasi. Jika dalam evaluasi satu bulan tidak ada perbaikan maka dilakukan tindakan pembedahan.⁷⁻¹⁰

Angka kekambuhan pasien dengan polip hidung yang hanya dilakukan pembedahan masih tinggi sekitar 31% sampai 40% sehingga perlu dilanjutkan dengan pemberian glukokortikoid topikal. Namun demikian, pasien polip hidung yang telah dilakukan pembedahan dan dilanjutkan dengan pemberian kortikosteroid topikal angka kekambuhannya masih mencapai 19%.¹¹

Kortikosteroid bekerja melalui reseptor glukokortikoid. Reseptor glukokortikoid pada manusia terdiri dari dua macam yaitu reseptor glukokortikoid α ($GR\alpha$) dan reseptor glukokortikoid β ($GR\beta$). $GR\beta$ tidak menunjukkan aktivitas ikatan terhadap ligan atau transaktivasi pada gen target. $GR\beta$ dapat menghambat stimulasi ekspresi gen oleh $GR\alpha$. Peningkatan $GR\beta$ juga didapatkan pada penderita polip hidung, kolitis ulseratif, dan

leukemia limfositik kronik yang resisten dengan pemberian kortikosteroid. GR β menghambat kerja GR α dengan berikatan langsung dengan GR α sehingga menjadi tidak aktif dan berikatan dengan GRE (*Glucocorticoid Receptor Elements*). Salah satu penyebab kegagalan dan kekambuhan penatalaksanaan polip hidung adalah adanya resistensi terhadap kortikosteroid yang diakibatkan oleh tingginya kadar reseptor glukokortikoid β .¹² Karena kerja GR β berkompetisi dengan GR α , maka resistensi terhadap glukokortikoid tidak hanya ditentukan oleh tingginya kadar GR β saja, rasio kadar GR α /GR β lebih berperan sebagai penyebab resistensi terhadap glukokortikoid. Meskipun kadar GR β tinggi kalau GR α juga tinggi, maka tidak akan terjadi resistensi terhadap glukokortikoid. Faktor penting yang berpengaruh pada resistensi reseptor glukokortikoid adalah rasio kadar GR α dan GR β dibandingkan kadar masing-masing reseptor.¹³ Hubungan resistensi pada polip hidung tipe neutrofilik dan pada polip hidung dengan rasio GR α /GR β rendah sampai saat ini belum diketahui. Tujuan umum penelitian adalah untuk mengetahui rasio kadar reseptor glukokortikoid α dan β pada polip hidung tipe eosinofilik dan tipe neutrofilik.

METODE

Bahan: *Tissue cassette, automatic tissue processor, cetakan parafin, inkubator, mikrotom, mikroskop cahaya, xylene, alkohol 70%, 80%, 96%, dan absolut, lithium carbonat, parafin, Mayer Haematoxyline serta eosin, Buffer formalin 10%, parafin, alkohol 50%, 70%, 80%, 95%, dan absolut, xylene, aquades, antibodi primer GR α dan GR β , normal rabbit serum, larutan PBS pH 7,1, larutan H₂O₂ 3%, antibodi sekunder, streptavidin peroxidase conjugated, DAB (3,3 Diaminobenzidine).*

Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian observasional analitik dengan

desain *cross sectional*. Penelitian dilakukan di poliklinik Rinologi THT, Kamar Bedah lokal THT atau Kamar Bedah sentral dan Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Dr. Saiful Anwar Malang serta Laboratorium Ilmu Faal FKUB, Malang. Penelitian dilaksanakan mulai bulan November 2013 sampai dengan Mei 2014 (n=23).

Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah penderita polip hidung yang berkunjung ke Poliklinik Rinologi THT pada bulan November 2013 sampai bulan Mei 2014. Penderita yang diduga polip hidung dilakukan pemeriksaan dengan menggunakan nasoendoskopi di Kamar Bedah lokal. Derajat polip hidung ditentukan menurut Lund-Mackay. Polip hidung dianestesi dengan menggunakan tampon pehakin dan semprot hidung silokain. Setelah itu, polip hidung dibiopsi di Kamar Bedah lokal atau dioperasi di Kamar Bedah sentral. Hasil biopsi atau operasi polip hidung dimasukkan dalam 2 tabung yang berisi formalin 10%. Satu tabung dikirim ke laboratorium Patologi Anatomi untuk diperiksa tipe histopatologinya, satu tabung yang lain dikirim ke laboratotium Ilmu Faal untuk diperiksa kadar imunohistokimia. Pemeriksaan imunohistokimia dilakukan setelah hasil pemeriksaan tipe histopatologi didapatkan. Sebelum diperiksa di laboratorium Ilmu Faal, tabung yang berisi jaringan polip tersebut disimpan dalam suhu kamar.

Kadar reseptor glukokortikoid α dan β dihitung dengan cara menghitung jumlah sel yang berwarna coklat dalam setiap lapang pandang besar (lpb) mikroskop (pembesaran 400 kali). Kadar setiap reseptor glukokortikoid setiap kasus diambil dari rerata 10 lapang pandang besar mikroskop.

Rasio kadar reseptor glukokortikoid α dan β pada polip hidung tipe eosinofilik dan tipe neutrofilik dianalisis dengan menggunakan uji t tidak berpasangan (*independent sampel t test*). Analisis ini

menggunakan derajat kepercayaan 95%, $\alpha=0,05$ bermakna bila $p<0,05$

HASIL

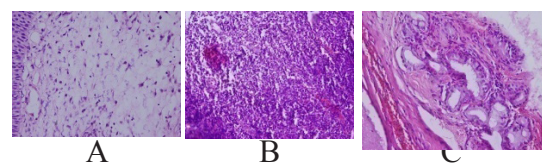
Tabel 1. Karakteristik umum dan klinis subjek penelitian (n=20)

Karakteristik	n	%
Umum		
Jenis kelamin		
Laki-laki	13	65
Perempuan	7	35
Kelompok usia		
10-20 tahun	5	25
20-40 tahun	7	35
40-60 tahun	7	35
Khusus		
Ukuran polip		
Grade 1	0	0
Grade 2	8	40
Grade 3	12	60
VAS		
Ringan 1-3	5	25
Sedang >3-7	8	40
Berat >7-10	7	35
Histopatologi Hellquist HB		
Tipe I	8	40
Tipe II	10	50
Tipe III	2	10
Tipe IV	0	0
Histopatologi umum		
Tipe eosinofilik (tipe I+III)	10	50
Tipe neutrofilik (tipe I)	10	50

Pada penelitian ini kami dapatkan jumlah laki-laki lebih banyak (65%) daripada perempuan (35%). Kelompok usia berdasarkan demografi usia paling banyak pada usia 20-40 tahun dan 40-60 tahun (35%) dan paling sedikit pada usia 60-80 tahun (5%).

Karakteristik klinis pada penelitian ini meliputi ukuran polip, nilai keluhan pasien dengan VAS (*Visual Analogue Scale*) dan

tipe histopatologi. Ukuran polip hidung sesuai dengan pembagian menurut Lund Mackay lebih banyak pada derajat 3 (60%) dan derajat 2 (40%). Ukuran polip hidung derajat 1 tidak didapatkan. Nilai keluhan sesuai dengan VAS terbanyak adalah derajat berat (40%) dan paling sedikit derajat ringan (25%). Tipe histopatologi polip hidung paling banyak adalah tipe II (50%) dan paling sedikit tipe IV (0%). (Tabel 1).



Gambar 1. Hasil pemeriksaan histopatologi polip hidung dengan pewarnaan hematoxilin-eosin dengan pembesaran 400x.

- A. Tipe I didapatkan stroma edema dengan infiltrasi dominan sel-sel eosinofil.
 B. Tipe II didapatkan stroma tidak edema dengan infiltrasi sel-sel netrofil dan limfosit.
 C. Tipe III didapatkan stroma tidak edema dengan infiltrasi dominan sel-sel eosinofil dan didapatkan potongan kelenjar seromusin.

Hasil pemeriksaan histopatologi polip hidung dibagi sesuai dengan kriteria Hellquist HB mendapatkan polip hidung tipe I, II dan III (Gambar 1). Keluhan terbanyak pada pasien polip hidung adalah hidung buntu sebanyak 20 (100%) dan paling sedikit gangguan tidur sebanyak 4 (20%).

Hubungan antara ukuran polip hidung dengan keluhan penderita dilakukan uji korelasi dengan menggunakan tes Spearman didapatkan adanya korelasi yang sangat kuat dan bermakna antara ukuran polip hidung dengan keluhan hidung buntu dan penghiduan menurun dengan $p<0,05$. Keluhan tenggorok berlendir dan sakit kepala mempunyai korelasi yang lemah dan tidak bermakna terhadap ukuran polip hidung dengan $p>0,05$ (Tabel 2.).

Tabel 2. Hubungan derajat ukuran polip hidung dengan keluhan hidung dengan uji tes Spearman

Keluhan	Derajat ukuran polip	Derajat keluhan polip menurut VAS			Korelasi**	P*
		Ringan (VAS 1-3)	Sedang (VAS >3-7)	Berat		
Hidung buntu	2	(VAS >7-10)	6	1	0,889	0.000
	3	0	0	12		
Pilek	2	2	3	2	0,190	0.423
	3	2	6	4		
Penghiduan	2	2	3	1	0,807	0,000
	3	0	1	11		
Menurun Tenggorok berlendir	2	0	3	1	0,328	0,158
	3	2	7	3		
Sakit kepala	2	2	1	0	0,385	0,094
	3	5	6	0		
Nyeri wajah	2	2	1	0	-0,068	0,776
	3	6	1	0		
Gangguan tidur	2	1	0	0	-0,034	0,856
	3	1	2	0		
Keluhan secara Umum	2	3	3	3	0,251	0,455
	3	2	5	4		

Keterangan : *Bermakna jika $P < 0,05$

**Korelasi : 0-0,2=sangat lemah, > 0,2-0,4=lemah, 0,4-0,6=sedang, >0,6-0,8=kuat, >0,8-1=sangat kuat

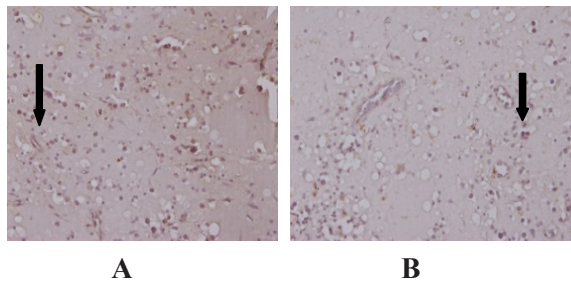
Ukuran polip hidung juga dihubungkan dengan kadar reseptor glukokortikoid dan tipe polip hidung. Polip hidung derajat 2 didapatkan 5 tipe eosinofilik dan 3 tipe neutrofilik. Polip derajat 3 didapatkan 5 tipe eosinofilik dan 7 tipe neutrofilik. Polip hidung derajat 2 rerata reseptor α 8 sel/lpb, derajat 3 rerata reseptor α 7,5 sel/lpb. Polip hidung derajat 2 rerata reseptor β 12 sel/

lpb, derajat 3 rerata reseptor β 3,9 sel/lpb. Perbandingan kadar $GR\alpha/GR\beta$ pada polip derajat 2 rerata 3,14 dan derajat 3 rerata 3,43 (Tabel 5.4). Hasil uji korelasi Spearman terhadap hubungan ukuran polip hidung dengan tipe histopatologi dan kadar reseptor ternyata secara statistik tidak bermakna $p > 0,05$. (Tabel 3)

Tabel 3. Hubungan ukuran polip dengan tipe histopatologi dan kadar reseptor glukokortikoid dengan uji korelasi tes Spearman

Ukuran Polip	Histopatologi Umum		Rerata $GR\alpha$ (sel/lpb)	Rerata $GR\beta$ (sel/lpb)	Rerata $GR\alpha/GR\beta$
	Eosinofilik	Neutrofilik			
Derajat 2	5	3	8	12	3,14
Derajat 3	5	7	7,5	3,9	3,43
P*	0,361		0,794	0,542	0,410

Keterangan: * hasil uji bermakna jika $P < 0,05$



Gambar 2. Hasil pemeriksaan kadar reseptor glukokortikoid dengan tehnik imunohistokimia.
A. Reseptor glukokortikoid α didapatkan pada sel-sel yang berwarna coklat. (ditunjuk dengan panah hitam)
B. Reseptor glukokortikoid β didapatkan pada sel-sel yang berwarna coklat. (ditunjuk dengan panah hitam)

Kadar reseptor glukokortikoid α dan β diperiksa dengan pemeriksaan imunohistokimia. Sel yang mengandung reseptor glukokortikoid α dan β akan berwarna coklat. (Gambar 2.).

Hasil histopatologi polip hidung secara umum dan kadar reseptor glukokortikoid α dan β disajikan pada tabel 4. Tipe histopatologi secara umum jumlahnya sama antara tipe eosinofilik dan tipe neutrofilik (50%). Kadar GR α berkisar antara 3 sel/lpb -16 sel/lpb dengan rerata tipe eosinofilik dan tipe neutrofilik sama masing-masing 7,7 sel/lpb. Kadar GR β berkisar antara 1 sel/lpb-12 sel/lpb dengan rerata pada tipe eosinofilik 2,9 sel/lpb dan tipe neutrofilik 5,6 sel/lpb. Rasio GR α /GR β berkisar antara 0,5-16 pada

tipe eosinofilik dengan rerata 3,6 dan 0,25-7 pada tipe neutrofilik dengan rerata 2,03.

Tabel 4. Rerata kadar reseptor glukokortikoid α , β dan GR α /GR β pada polip hidung

No	Hispatologi Umum	Rerata GR α (sel/lpb)	Rerata GR β (sel/lpb)	Rerata GR α /GR β
1	Eosinofilik	7,7	2,9	3,6
2	Neutrofilik	7,7	5,6	2,03

Data tipe histopatologi dan kadar reseptor glukokortikoid dilakukan uji normalitas terlebih dahulu. Uji normalitas dilakukan dengan melihat tabel data dari uji Kolmogorov-Smirnov dengan distribusi normal. Kemudian data dianalisis dengan menggunakan uji t tidak berpasangan (*independent sampel t test*). Analisis ini menggunakan derajat kepercayaan 95%, α 0,05 bermakna bila $p < 0,05$.

Hasil analisis dengan uji sampel t tidak berpasangan tidak terdapat perbedaan kadar GR α pada polip hidung tipe eosinofilik dan tipe neutrofilik. Kadar GR β didapatkan lebih tinggi pada polip tipe netrofilik dengan $p < 0,05$, sedangkan rasio kadar GR α dan GR β didapatkan lebih tinggi pada polip tipe eosinofilik dan lebih rendah pada tipe neutrofilik tetapi tidak bermakna $p > 0,05$. (Tabel 5.).

Tabel 4. Rerata kadar reseptor glukokortikoid α , β dan GR α /GR β pada polip hidung

		<i>t-test for Equality of Means</i>			<i>95% Confidence Interval of the Difference</i>
		<i>Sig. (2-tailed)</i>	<i>Mean Difference</i>	<i>Std. Error Difference</i>	<i>Lower</i>
Alpha	<i>Equal variances assumed</i>	1.000	.00000	2.24648	-4.71968
	<i>Equal variances not assumed</i>	1.000	.00000	2.24648	-4.73817
Beta	<i>Equal variances assumed</i>	.038*	-2.70000	1.20784	-5.23759
	<i>Equal variances not assumed</i>	.049*	-2.70000	1.20784	-5.38059
Rasio alpha beta	<i>Equal variances assumed</i>	.330	1.57200	1.56999	-1.72643
	<i>Equal variances not assumed</i>	.336	1.57200	1.56999	-1.84871

Keterangan : *bermakna jika $p < 0,05$

DISKUSI

Jumlah subjek penelitian sebanyak 20 pasien menunjukkan lebih banyak laki-laki (65%) daripada perempuan (35%) dengan perbandingan 1,9:1. Hasil ini sesuai dengan beberapa penelitian sebelumnya yang melaporkan pasien laki-laki lebih banyak daripada perempuan. Alobid et al¹⁴ melaporkan di Rumah Sakit Universitas Barcelona perbandingan laki-laki dan perempuan 1,9:1. Munir⁵ melaporkan di RSUD Adam Malik Medan pada tahun 2005 mendapatkan perbandingan 1,8:1. Valera et al¹¹ melaporkan di Rumah Sakit Ribeirao Preto Universitas Sao Paulo Brasil pada tahun 2006 mendapatkan 4:1, Couto et al⁴ melaporkan di Rumah Sakit yang sama pada tahun 2008 mendapatkan 1,7:1. Haro et al¹⁵ mendapatkan 1,3:1. dan Nores et al¹⁶ mendapatkan 1,3:1.

Kelompok usia berdasarkan demografi didapatkan terbanyak pada usia 20-40 tahun dan 40-60 tahun sebanyak 35%. Suheryanto¹⁷ melaporkan usia terbanyak 25-44 tahun. Alobid et al¹⁴ pada melaporkan rentang usia 22-84 tahun dengan rerata $50 \pm 1,6$ tahun. Couto et al⁴ melaporkan usia 18-78 tahun dengan rerata 46 tahun. Valera et al¹³ melaporkan 15-69 tahun dengan rerata 44,6 tahun. Haro et al¹⁵ melaporkan usia 11-70 tahun dengan rerata 40,8 tahun.

Keluhan terbanyak adalah hidung buntu diikuti dengan pilek, penghiduan menurun, tenggorok berlendir, sakit kepala, nyeri wajah dan gangguan tidur. Hasil yang hampir sama pada penelitian Suheryanto¹⁷ melaporkan keluhan terbanyak pilek diikuti dengan hidung tersumbat, penghiduan menurun, tenggorok berlendir, sakit kepala, gangguan tidur dan nyeri wajah. Haro et al¹⁵ melaporkan pada penelitiannya keluhan terbanyak hidung buntu, diikuti hidung gatal, bersin, ingus, tenggorok berlendir dan penghiduan menurun. Nores et al¹⁶ melaporkan keluhan terbanyak penghiduan menurun diikuti

hidung buntu, pilek, tenggorok berlendir dan nyeri pipi. Valera et al¹³ melaporkan keluhan terbanyak penghiduan menurun diikuti dengan hidung buntu, tenggorok berlendir, bersin, sakit kepala, hidung gatal, pilek, dan hidung berbau.

Penderita datang dengan keluhan menurut VAS terbanyak dengan nilai sedang (40%), diikuti berat (35%), dan ringan (25%). Hasil ini sesuai dengan penelitian Rizk et al¹⁸ melaporkan di RS Hotel-Dieu de France Lebanon pada tahun 2012 mendapatkan keluhan terbanyak sedang (50%) diikuti dengan ringan 30% dan berat 20%.

Ukuran polip terbanyak derajat 3 (60%) diikuti derajat 2 sebanyak 40%. Hal ini sesuai dengan penelitian Suheryanto¹⁷ melaporkan polip hidung terbanyak derajat 2 sebanyak 50,85% diikuti derajat 3 sebanyak 47,46% dan derajat 1 sebanyak 1,69%. An et al¹⁹ melaporkan hasil polip hidung terbanyak derajat 2 sebanyak 62,5% diikuti derajat 3 sebanyak 31,25% dan derajat 1 sebanyak 6,25%.

Secara histopatologi kami mendapatkan polip hidung terbanyak tipe II sebanyak 50% diikuti tipe I sebanyak 40% dan tipe III sebanyak 10% sedangkan tipe IV sebanyak 0%. Ini sesuai dengan penelitian Jareoncharsri di Thailand tahun 1999 yang dikutip Couto et al⁴ melaporkan tipe II (81.4%), tipe I (11.7%), tipe III (6,2%), dan tipe IV (0.7%). Hasil penelitian yang berbeda didapatkan Couto et al⁴ Brasil pada tahun 2008 melaporkan hasil polip hidung tipe I sebanyak 73%, tipe II sebanyak 18%, tipe III sebanyak 6,7% dan tipe IV sebanyak 2,3%. Begitu juga dengan penelitian Munir⁵ di Rumah sakit Adam Malik Medan pada tahun 2005 melaporkan hasil polip hidung tipe I sebanyak 62%, tipe II sebanyak 23%, tipe III sebanyak 12%, dan tipe IV sebanyak 3%. Perbedaan hasil histopatologi tersebut mungkin karena mekanisme pembentukan polip yang berbeda.²⁰

Penelitian kami mendapatkan polip hidung tipe eosinofilik sama dengan tipe neutrofilik (50%). Hasil ini sesuai dengan penelitian Tikaram et al²⁰ pada tahun 2012 di Medical Center Universitas Malaya yang mendapatkan polip tipe eosinofilik 51,25% dan tipe neutrofilik sebanyak 48,5%. Hasil ini berbeda dengan etnik Kaukasia dengan polip hidung tipe eosinofilik mencapai 63-95%.²¹⁻²³

Hubungan yang kuat dan bermakna didapatkan antara ukuran polip hidung dengan hidung buntu dan penghiduan menurun. Semakin besar ukuran polip hidung maka semakin besar pula keluhan hidung buntu dan penghiduan menurun. Hidung buntu pada polip hidung diakibatkan oleh tekanan mekanik polip dalam sinus dan aliran udara tersumbat akibat penutupan oleh besarnya polip. Penghiduan menurun akibat penyumbatan celah olfaktorius oleh polip dan radang pada selaput lendir olfaktorius.²⁴ Akibatnya semakin besar ukuran polip maka keluhan hidung buntu dan penghiduan menurun semakin besar.^{10,24}

Polip hidung jarang menyebabkan nyeri wajah meskipun didapatkan gambaran radioopak tomografi (CT Scan)

Nyeri wajah terjadi pada polip hidung dengan rinosinusitis eksaserbasi akut dengan sumbatan pada muara sinus. Sakit kepala sering disebabkan oleh migrain, *tension-type headache*, gangguan trigeminus, neuralgia kranialis, trauma, obat, dan sangat jarang akibat sinus. Pasien dengan tumor di hidung atau sinus yang mengalami sakit kepala sering akibat penyebab lain yang dimiliki sebelumnya.¹⁰ Pilek dan tenggorok berlendir lebih sering terjadi akibat hipersekresi radang akut atau rhinitis alergi. Ukuran polip hidung korelasinya lemah jika dihubungkan dengan beratnya keluhan pilek, sakit kepala dan nyeri wajah.

Gangguan tidur terjadi akibat hidung buntu saat tidur sehingga penderita

sering terbangun. Gangguan tidur ini mengakibatkan mengantuk, lemas, reflek menurun, produktivitas saat bekerja dan belajar berkurang sehingga kualitas hidupnya juga berkurang.¹⁰ Pada penelitian ini gangguan tidur terjadi pada 4 orang karena sebagian besar subjek (15 orang) polipnya terjadi pada satu sisi. Pada subjek yang polip hidungnya bilateral tetapi ukuran polipnya derajat 2 tidak mengalami gangguan tidur.

Hubungan ukuran polip hidung dengan tipe histopatologi pada penelitian ini tidak ada korelasi yang bermakna. Begitu juga dengan kadar reseptor glukokortikoid tidak ada korelasi yang bermakna apabila dihubungkan dengan ukuran polip. Hasil ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh An¹⁹ yang melaporkan kadar reseptor β lebih tinggi dan rasio kadar GR α /GR β lebih rendah pada polip hidung derajat 3 dibanding derajat 2. Meskipun rerata polip hidung derajat 3 lebih banyak pada tipe neutrofilik tetapi perbedaan tersebut tidak bermakna secara statistik. Kadar reseptor glukokortikoid β lebih tinggi pada polip hidung derajat 2 dan rasio GR α /GR β juga lebih rendah.

Hubungan antara tipe histopatologi polip hidung dengan kadar reseptor glukokortikoid didapatkan pada polip hidung tipe eosinofilik dan tipe neutrofilik kadar reseptor glukokortikoid α sama tidak ada perbedaan yang bermakna. Sedangkan pada polip hidung tipe neutrofilik kadar reseptor glukokortikoid β meningkat 1,93 kali secara bermakna dibanding tipe eosinofilik. Peningkatan kadar GR β ini secara statistik bermakna. Pada polip hidung tipe eosinofilik didapatkan kadar GR β setengah kali GR α . Pada polip hidung tipe neutrofilik didapatkan kadar GR β 0,75 kali GR α . Penelitian Wen et al²⁵ melaporkan pada pasien dengan polip hidung tipe eosinofilik yang diberikan prednison selama 1 minggu menghasilkan ukuran polip, resistensi hidung, hidung buntu mengalami penurunan

yang bermakna dibanding dengan pada tipe neutrofilik. Kadar eosinofil, IFN- γ , IL-4 dan IL-5 pada sekret hidung menurun dibandingkan kadar netrofil, IL-8 atau IL-17. Tetapi keluhan pilek, tenggorok berlendir, dan penghiduan menurun tidak didapatkan perbedaan. Pada pasien asma yang mukosa saluran pernafasannya terinfiltrasi netrofil lebih resisten terhadap glukokortikoid.¹² Pada penelitian Li et al²⁶ tahun 2010 di Rumah Sakit Universitas Sun Yat-Sen Guangdong mendapatkan hasil ekspresi GR β lebih tinggi pada pasien yang tidak sensitif glukokortikoid dibandingkan dengan polip hidung yang sensitif dan mukosa hidung normal.

Penelitian Strickland et al²⁷ dengan metode imunofluoresensi mendapatkan bahwa ekspresi GR β lebih tinggi empat kali pada sel netrofil dibanding sel mononuklear. Netrofil dengan GR β yang tinggi akan menurunkan respon apoptosis yang diinduksi oleh glukokortikoid. Bahkan penelitian de Castro et al yang dikutip oleh Pujol et al¹³ melaporkan kadar GR β pada sel netrofil lebih tinggi lima kali dibandingkan dengan GR α . Ekspresi GR β juga ditingkatkan ekspresinya oleh superantigen mikroba.¹³ Polip hidung tipe neutrofilik lebih sering dihubungkan dengan infeksi seperti rinosinusitis kronis.²⁰ GR α terdapat di hampir semua jaringan dan sel manusia, sedangkan GR β terdapat di beberapa jaringan dan sel manusia dengan konsentrasi yang lebih rendah daripada GR α . GR α dalam keadaan tidak aktif berada di dalam sitoplasma sel dan berikatan dengan dua molekul *heat-shock protein* 90 (hsp) dan beberapa protein lain. Ketika berikatan dengan hormon, kemudian reseptor glukokortikoid mengalami translokasi ke nukleus yang akan berikatan dengan GREs pada regio promotor gen target. GR α melakukan komunikasi dengan mesin transkripsi dan mengatur ekspresi gen target menjadi positif atau negatif tergantung pada sekuen dan promotor GREs.^{28,29} GR β tidak menunjukkan aktivitas ikatan terhadap

ligan atau transaktivasi pada gen target. GR β dapat menghambat stimulasi ekspresi gen oleh GR α . Berbeda dengan GR α , GR β tempat utamanya di dalam nukleus, tidak mengikat glukokortikoid, menyebabkan transkripsi tidak aktif dan memiliki efek negatif seperti menghambat transaktivasi gen target oleh GR α pada dosis tertentu. Aktivitas negatif GR β ini dihubungkan dengan pengaturan sensitivitas jaringan terhadap glukokortikoid. Peningkatan ekspresi GR β didapatkan pada jaringan yang resisten terhadap glukokortikoid akibat menurunnya kemampuan GR α mengikat GREs.^{28,30}

Rasio kadar GR α /GR β pada polip hidung tipe eosinofilik lebih tinggi 1,77 kali dibanding tipe neutrofilik tetapi perbedaan tersebut tidak bermakna. Meskipun rasio kadar GR α /GR β lebih tinggi pada polip hidung tipe eosinofilik, simpang bakunya juga besar sehingga hasilnya tidak bermakna. Apabila sampel penelitiannya ditambah lagi, kemungkinan perbedaan tersebut akan bermakna. Penelitian lain menyebutkan bahwa faktor penting yang berpengaruh pada resistensi reseptor glukokortikoid adalah pada rasio GR α /GR β dibandingkan kadar masing-masing reseptor. Ketidakseimbangan ekspresi GR α dan GR β dapat mendasari patogenesis beberapa kondisi klinis yang berhubungan dengan resistensi glukokortikoid seperti artritis reumatik, Lupus eritematosus sistemik atau kolitis ulseratif.^{13,28-30} Rasio GR α /GR β lebih rendah pada pasien polip yang tidak sensitif dibanding pasien polip yang sensitif glukokortikoid dan mukosa normal. Pada pasien dengan rasio GR α /GR β tinggi lebih sensitif terhadap pemberian kortikosteroid sedangkan rasio GR α /GR β rendah lebih resisten terhadap pemberian kortikosteroid. Salah satu sebab pasien polip hidung tipe neutrofilik resisten terhadap pemberian kortikosteroid karena rasio kadar reseptor GR α /GR β yang rendah.³⁰

Keterbatasan metode imunohistokimia ini memberikan gambaran adanya reseptor glukokortikoid α dan β dalam satu sel tetapi kadar pastinya tidak diketahui. Nilai batas suatu kadar GR α , GR β , dan rasio GR α /GR β dinyatakan rendah dan tinggi sampai saat ini belum disepakati. Penentuan suatu jaringan dinyatakan sensitif atau resisten terhadap kortikosteroid berdasarkan kadar GR α dan GR β dan rasio GR α /GR β masih belum ada. Karena keterbatasan waktu, sampai bulan Mei 2014 penelitian ini hanya mendapatkan 20 sampel.

Kesimpulan penelitian ini mendapatkan kadar reseptor glukokortikoid α pada polip hidung tipe eosinofilik sama dengan tipe neutrofilik. Kadar reseptor glukokortikoid β pada polip hidung tipe eosinofilik lebih rendah daripada tipe netrofilik yang secara statistik bermakna. Rasio kadar reseptor glukokortikoid α dibanding β lebih tinggi pada polip hidung tipe eosinofilik daripada tipe neutrofilik tetapi peningkatan tersebut secara statistik tidak bermakna. Saran dari penelitian ini pemeriksaan kadar GR α dan GR β pada polip hidung secara kuantitatif dengan menggunakan RT-PCR. Penelitian lebih lanjut dengan sampel yang lebih banyak (multisenter) perlu dilakukan sehingga hasil penelitian lebih bermakna.

DAFTAR PUSTAKA

- Kirtsreesakul V. Update on nasal polyps: etiopathogenesis. *J Med Assoc Thal* 2005; 88(12):1966-72.
- Tos M, Larsen PL. Nasal polyps: origin, etiology, pathogenesis and structure. In: Kennedy DW, Bolger W, Zinreich SJ, editors. *Diseases of the sinuses*. Ontario: BC Decker Inc; 2001. p.57-68
- Tos M, Larsen PL, Larsen K, Thomasen PC. Pathogenesis and pathophysiology of nasal polyps. In: Onercy TM, Ferguson BJ, editors. *Nasal polyposis*. New York: Springer; 2010. p.53-63
- Couto LGF, Fernandes AM, Brandao DF, Neto DS, Valera FCP, Lima WTA. Histological aspects of rhinosinusal polyps. *Braz J Otorhinolaryngol* 2008; 74(2):207-12.
- Munir D. Histopathology types of polyposis in Adam Malik Hospital. *Majalah Kedokteran Indonesia* 2008; 41(1):1-3.
- Bachert C, Watelet JB, Gevaert PG, Cauwenberge PV. Pharmacological management on nasal polyposis. *Drugs* 2005; 65(11):1537-52.
- Lund VJ. Where are we in the medical treatment of nasal polyps. In: Onercy TM, Ferguson BJ, editors. *Nasal polyposis*. New York: Springer; 2010. p.239-46
- Mladina R, Ferguson BJ. Cortison therapy in nasal polyps. In: Onercy TM, Ferguson BJ, editors. *Nasal polyposis*. New York: Springer; 2010. p.199-205
- PERHATI-KL. Guideline penyakit THT-KL di Indonesia. Jakarta: PP Perhati-KL, 2007. p.58
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Cohen N, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyposis. *Rhinol Suppl* 2012; 50(23):164-86.
- Valera FC, Lima WT. Evaluation of efficacy of topical corticosteroid for the clinical treatment of nasal polyposis: searching for clinical events that may predict response to treatment. *Rhinology* 2007; 45(1):59-62.
- Pujols L, Mullol J, Roca FJ, Torrego A, Xaubet A, Cidlowski JA, et al. Expression of glucocorticoid receptor α - and β -isoform in human cells and tissues. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 283(4):1324-31.
- Barnes PJ, Adcock IM. Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases. *Lancet* 2009; 373(9678):1905-17.
- Nores MJ, Avan P, Bonfils P. Medical management of nasal polyposis: a study in a series of 152 consecutive patients. *Rhinology* 2003; 41(2):97-102.
- Haro JJ, Gavioli F, Junior VM, Crespo CC. Clinical aspects of patients with nasal polyposis. *Intl Arch Otorhinolaryngol* 2009; 13(3):259-63.
- Alobid I, Benitez P, Pujols L, Maldonado M, Bernal SM, Morello A, et al. Severe nasal polyposis and its impact on quality of life. The effect of short course of oral steroids followed by long-term intranasal steroid treatment. *Rhinology* 2006; 44(1):8-13.
- Suheryanto R. Efektivitas pengobatan polip nasi dengan menggunakan kortikosteroid. In: *Kumpulan Naskah Kongres Nasional XII PERHATI-KL*. Semarang: Badan Penerbit UNDIP; 1999. p.579-91
- Rizk HG, Ferguson BJ. Categorizing nasal

- polyps by severity and controller therapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 138(9):846-53.
19. An YW, Hong SL, Han DH, Wee JH, Rhee CS, Lee CH, et al. Glucocorticoid receptor- β overexpression according to nasal polyp severity: immunohistochemical study. *J Rhinol* 2010; 17(2):102-6.
 20. Tikaram A, Prepageran N. Asian nasal polyps: a separate entity?. *Med J Malaysia* 2013; 68(6):445-7.
 21. Stjarne P, Mosges R, Jorissen M, Passali D, Bellussi L, Staudinger H, et al. A randomized controlled trial of mometasone furoate nasal spray for the treatment of nasal polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132(2):179-85.
 22. Maldonado M, Martinez A, Alobid I, Mullol J. The antrochoanal polyp. *Rhinology* 2004; 43(2):178-82.
 23. Lacroix JS, Zheng CG, Goytom SH, Landis B, Quinodoz IS, Malis DD. Histological comparison of nasal polyposis in black african, chinese and caucasian patients. *Rhinology* 2002; 40(2):118-21.
 24. Ferguson BJ, Orlandi R. Chronic hypertrophic rhinosinusitis dan nasal polyposis. In: Bailey BJ, Johnson JT, Newland SD, editors. *Head and Neck Surgery Otolaryngology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincot William & Wilkins; 2006. p.393-403
 25. Wen W, Liu W, Zhang L, Bai J, Fan Y, Xia W et al. Increased neutrophilia in nasal polyps reduces the response to oral corticosteroid therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129(6):1522-8.
 26. Li P, Li Y, Li YQ, Yang QT, Zhang GH. Glucocorticoid receptor expression and glucocorticoid therapeutic effect in nasal polyps. *Clin Invest Med* 2010; 33(3):181-8.
 27. Strickland I, Kisich K, Hauk PJ, Vottero A, Chrousos GP, Klemm DJ, et al. High constitutive glucocorticoid receptor β in human neutrophils enables them to reduce their spontaneous rate of cell death in response to corticosteroids. *J Exp Med* 2001; 193(5):585-93.
 28. Oakley RH, Sar M, Cidlowski JA. The human glucocorticoid receptor β isoform. *J Biol Chem* 1996; 271(16):9550-9.
 29. Pujols L, Mullol J, Perez M, Roca FJ, Manel J, Xaubet A, et al. Expression of the human glucocorticoid receptor α and β isoforms in human respiratory epithelial cells and their regulation by dexamethasone. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001; 24:49-57.
 30. Charmandari E, Kino T, Chrousos GP. Molecular mechanisms of Glucocorticoid Action. Orphanet encyclopedia. February 2004[cited 2004 Feb 12]. Available from: <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-glucocorticoidaction.pdf>.