

**PENGARUH MOMETASONE FUROATE TERHADAP KADAR INTERLEUKIN 6  
SERUM PADA PENDERITA HIPERTROFI ADENOID**



**TESIS  
UNTUK MEMPEROLEH IJAZAH KEAHLIAN  
ILMU KESEHATAN TELINGA HIDUNG TENGGOROK  
BEDAH KEPALA DAN LEHER**

Oleh:

**dr. Surya Parlaungan Harahap**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I  
ILMU KESEHATAN TELINGA HIDUNG TENGGOROK-BEDAH KEPALA DAN LEHER  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA**

**RSUD DR. SAIFUL ANWAR MALANG**

**2019**



**HALAMAN PENGESAHAN**

**TESIS**

**PENGARUH MOMETASONE FUROATE TERHADAP KADAR INTERLEUKIN 6  
SERUM PADA PENDERITA HIPERTROFI ADENOID**

Oleh:

**dr. Surya Parlaungan Harahap**  
**NIM: 148070700011001**

Telah diuji pada:

**Hari : Kamis**  
**Tanggal : 21 Maret 2019**  
**dan dinyatakan lulus oleh:**

**Penguji I**

**dr. Dyah Indrasworo, Sp.T.H.T.K.L(K)**  
**NIP 19580207 198610 2 002**

**Penguji II**

**Penguji III**

**Dr. dr. H. Edi Handoko, Sp.T.H.T.K.L(K)**    **dr. Endang Retnoningsih, Sp.T.H.T.K.L(K)**  
**NIP. 19631109 198910 1 001**                      **NIP. 19550215 198201 2 002**

**Pembimbing Tesis:**

**Pembimbing I**

**Pembimbing II**

**dr. Rus Suheryanto, Sp.T.H.T.K.L(K)**    **dr. Iriana Maharani, Sp.T.H.T.K.L(K)**  
**NIP. 19560221 198201 1 001**                      **NIP. 19800406 201404 2 001**



**Mengetahui,  
Ketua Program Studi**

**Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher  
Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya**

**RSUD Dr. Saiful Anwar Malang**

**dr. Dyah Indrasworo, Sp.T.H.T.K.L(K)  
NIP. 19580207 198610 2 002**

**Kepala Departemen**

**Ketua SMF**

**Ilmu Kesehatan Telinga Hidung  
Tenggorok Bedah Kepala dan Leher  
Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya**

**Ilmu Kesehatan Telinga Hidung  
Tenggorok Bedah Kepala dan Leher  
RSUD Dr. Saiful Anwar Malang**

**Dr. dr. H. Edi Handoko, Sp.T.H.T.K.L(K)  
NIP. 19631109 198910 1 001**

**Dekan**

**Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang**

**Dr. dr. Wisnu Barlianto, M.Si.Med, Sp.A(K)  
NIP. 19730726 200501 1 008**

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kehadiran Allah Yang Maha Kuasa, yang telah melimpahkan berkat dan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir yang berjudul **“PENGARUH MOMETASONE FUROATE TERHADAP KADAR INTERLEUKIN 6 SERUM PADA PENDERITA HIPERTROFI ADENOID”**. Karya akhir ini merupakan salah satu syarat untuk memperoleh ijazah keahlian di bidang Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher (Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L) dari Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Penulis menyadari bahwa dalam karya akhir ini masih banyak keterbatasan dan kekurangan, namun berkat bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak karya akhir ini dapat diselesaikan.

Hipertrofi adenoid merupakan pembesaran pada adenoid yang dapat merupakan suatu proses fisiologis atau akibat proses inflamasi kronis oleh berbagai antigen. Secara fisiologis, pembesaran pada adenoid dimulai dari usia 3 tahun hingga 7 tahun karena pada rentang usia tersebut adenoid sangat aktif dalam sistem imunitas tubuh. Ukuran adenoid mencapai masa puncaknya pada usia 6-7 tahun dan merupakan saat terbesar aktivitas imunitasnya. Adenoid kemudian akan mengalami regresi mulai usia 8 tahun hingga akhir masa pubertas.

Penelitian tentang sitokin-sitokin yang berhubungan dengan adenotonsilitis kronis telah banyak dilakukan baik di serum maupun jaringan. IL-6 berperan pada infeksi akut maupun kronis, hematopoesis, pembentukan sel T dan sel B. Terdapat peningkatan kadar IL-6 baik di serum maupun di adenoid dan tonsila palatina pada adenotonsilitis kronis. IL-6 merupakan salah satu sitokin yang berperan dalam inflamasi. Inflamasi berulang pada fase akut dapat memicu aktivasi makrofag akibat rangsangan berulang oleh agen patogen. Mediator ini kemudian memicu aktivasi dan proliferasi sel endotel dan



fibroblas yang pada akhirnya akan menyebabkan perubahan jaringan secara progresif dengan jaringan fibrosis pada adenoid.

Penelitian yang mendukung bahwa IL-6 merupakan dasar patofisiologi terjadinya hipertrofi adenoid telah banyak dilakukan sehingga dibutuhkan terapi yang dapat mengurangi peran IL-6. Terdapat penurunan kadar IL-6 pada jaringan adenoid hipertrofi setelah pemberian *Fluticasone furoate* selama 2 minggu, tetapi pengaruhnya terhadap kadar IL-6 serum tidak diteliti. Hal ini yang menjadi dasar untuk dilakukan penelitian pengaruh penggunaan kortikosteroid semprot hidung terhadap kadar IL-6 serum pada pasien dengan hipertrofi adenoid.

Pendidikan yang dijalani oleh penulis tidak lepas dari peran berbagai pihak yang telah banyak memberikan bimbingan, dukungan dan bantuan. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang Dr. dr. Wisnu Barlianto, Msi.Med, Sp.A(K) dan mantan dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang Dr. dr. Sri Andarini, M.Kes dan Dr. dr. Karyono Mintaroem, Sp.PA yang telah memberi kesempatan kepada penulis untuk menempuh Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L.
2. Direktur RSUD Dr. Saiful Anwar Malang dr. Restu Kurnia Tjahjani, M.Kes dan mantan direktur RSUD Dr. Saiful Anwar Malang dr. Budi Rahaju, MPH yang telah memberi ijin bekerja kepada penulis dalam rangka pendidikan di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.
3. Ketua TKP PPDS I Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang dr. I Wayan Arsana Wiyasa, Sp.OG(K), dan mantan ketua TKP PPDS I Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya dr. Eko Arisetijono, Sp.S (K) yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L.



4. Kepala Lab/SMF Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang/RSUD Dr. Saiful Anwar Malang Dr. dr. H. Edi Handoko, Sp.T.H.T.K.Ly (K) yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menempuh Pendidikan Spesialis I Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L.
5. Ketua Program Studi PDS I Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang dr. Dyah Indrasworo, Sp.T.H.T.K.L (K) dan mantan Ketua Program Studi PDS I Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang dr. Hj. Endang Retnoningsih, Sp.T.H.T.K.L (K), yang telah memberikan kesempatan, nasihat, dorongan, semangat dan doa kepada penulis dalam menempuh Pendidikan Dokter Spesialis I IK T.H.T.K.L.
6. Koordinator Penelitian Lab/SMF Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang/RSUD Dr. Saiful Anwar Malang dr. Ahmad Dian Wahyudiono, Sp.T.H.T.K.L (K) yang telah memberikan kesempatan, nasihat, dorongan, semangat dan doa kepada penulis.
7. Pembimbing I karya akhir dr. Rus Suheryanto, Sp.T.H.T.K.L (K) yang telah memberikan bimbingan, dorongan, semangat dan doa kepada penulis.
8. Pembimbing II karya akhir dr. Iriana Maharani, Sp.T.H.T.K.L(K) yang telah memberikan bimbingan, dorongan, semangat dan doa kepada penulis.
9. Pembimbing statistik karya akhir dr. Nanik Setijowati, M.Kes, staf pengajar Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang yang telah memberikan nasihat, petunjuk dan saran dalam penulisan serta pengolahan data statistik karya akhir.
10. Kepala Instalasi Laboratorium Sentral RSUD Dr. Saiful Anwar Malang dr. I Putu Adi S, Sp.PK yang telah banyak membantu penelitian ini, serta staf-staf lain yang membantu baik secara langsung maupun tidak langsung.



11. Teknisi Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang Bapak Wahyudha Ngatiril Lady, SSi, MKes yang telah banyak membantu penelitian ini, serta staf-staf lain yang membantu baik secara langsung maupun tidak langsung.

12. Bapak asuh penulis selama menempuh Pendidikan Dokter Spesialis I IK T.H.T.K.L Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang, dr.Ahmad Dian Wahyudiono, Sp.T.H.T.K.L(K) yang telah memberi arahan, nasihat, semangat, dan doa selama penulis menempuh pendidikan.

13. Seluruh dosen dan mantan dosen Lab/SMF Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang / RSUD Dr. Saiful Anwar Malang yaitu dr. H. Lukmantlya, Sp.T.H.T.K.L (K), dr. J. Bambang Soemantri, Sp.T.H.T.K.L (K), Dr. dr. Pudji Rahaju, Sp.T.H.T.K.L (K), dr. Rus Suheryanto, Sp.T.H.T.K.L (K), dr. Hj. Endang Retnoningsih, Sp.T.H.T.K.L (K), Dr. dr. H. Edi Handoko, Sp.T.H.T.K.L (K), dr. Dyah Indrasworo, Sp.T.H.T.K.L (K), dr. Soehartono, Sp.T.H.T.K.L (K), dr. Hendradi Surjotomo, Sp.T.H.T.K.L, dr. Iriana Maharani, Sp.T.H.T.K.L, dr. Ahmad Dian Wayhudiono, Sp.T.H.T.K.L, dr. H. Muhammad Dwijo Murdiyo, Sp.T.H.T.K.L dan dr. Meyrna Heryaning Putri, Sp.T.H.T.K.L sebagai guru yang telah membagikan ilmu dan pengalaman untuk mempersiapkan penulis menjadi dokter spesialis T.H.T.K.L.

14. Seluruh teman sejawat peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang terutama dr. Hendro Soesanto, Sp.T.H.T.K.L dan dr. Haryogi Pramuditya, Sp.T.H.T.K.L yang bersama penulis menempuh suka duka perjalanan pendidikan dokter spesialis serta saling membantu dan bekerja sama selama penulis menempuh pendidikan

15. Seluruh staf kependidikan Lab/Program Studi PDS I Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang dan staf administrasi SMF IK T.H.T.K.L RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, yang telah membantu dan bekerja sama dengan baik sehingga penulis dapat menyelesaikan segala tugas dengan baik.



16. Seluruh paramedis dan pekary poliklinik IK T.H.T.K.L/Ruang IRNA II/Kamar Operasi Sentral dan IRD RSUD Dr. Saiful Anwar Malang yang telah membantu dan bekerja sama selama penulis menempuh pendidikan.
17. Seluruh penderita T.H.T.K.L di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang yang terlibat selama penulis menempuh pendidikan.
18. Kedua orang tua tercinta, Ayahanda Banuaran Harahap dan Ibunda Nurhaida Siregar yang selama ini membesarkan, mengasuh, mendidik, mendampingi, memberikan dorongan semangat dan hiburan serta senantiasa mendoakan penulis selama menempuh pendidikan dan menyelesaikan karya akhir ini.
19. Istri terkasih, dr. Maya Riskita Sari dan Ananda tercinta, Kiandra Alya Nauli Harahap yang senantiasa memberikan semangat dan dukungan serta setia mendoakan penulis selama menempuh pendidikan dan menyelesaikan karya akhir ini.
20. Saudara tercinta, Romulo Edison Harahap, Anwar Sadat Harahap, Adi Syahputra Harahap, dan Hagarina Harahap yang senantiasa memberikan doa, dukungan, dan semangat kepada penulis
21. Kedua mertua saya, (Alm) M. Nasich dan Nanik Yunafiyah, yang senantiasa memberikan semangat dan dukungan serta setia mendoakan penulis selama menempuh pendidikan dan menyelesaikan karya akhir ini.
22. Teman-teman tercinta penulis yang telah setia memberikan semangat dan mendoakan penulis selama menempuh pendidikan dan menyelesaikan karya akhir ini.
23. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberikan bantuan dan kerjasama selama menempuh pendidikan.

Sebagai manusia biasa yang tidak sempurna penulis tidak luput dari salah dan khilaf, baik perkataan, sikap maupun perbuatan. Pada kesempatan ini penulis menyampaikan permohonan maaf yang sebesar-besarnya kepada semua pihak atas



semua kesalahan selama penulis menempuh pendidikan di Program Studi Pendidikan  
Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L FKUB.

Malang, Maret 2019

Penulis



## ABSTRAK

Harahap SP. 2019. **Pengaruh Mometasone Furoate Terhadap Kadar Interleukin 6 Serum Pada Penderita Hipertrofi Adenoid.** Tesis. PSPDS 1 Lab/SMF Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Pembimbing: (1) dr. Rus Suheryanto, Sp.T.H.T.K.L(K), (2) dr. Iriana Maharani, Sp.T.H.T.K.L(K)

**Pendahuluan:** Inflamasi adenoid ditandai dengan ditemukannya pembesaran ukuran adenoid atau hipertrofi adenoid. Penelitian yang mendukung bahwa IL-6 merupakan dasar patofisiologi terjadinya hipertrofi adenoid telah banyak dilakukan sehingga dibutuhkan terapi yang dapat mengurangi peran IL-6. Saat ini, kortikosteroid intranasal menjadi pilihan terapi pada hipertrofi adenoid karena memiliki efek anti inflamasi. Terdapat penelitian mengenai manfaat penggunaan kortikosteroid intranasal terhadap penderita hipertrofi adenoid, bahwa terdapat penurunan kadar IL-6 pada jaringan adenoid hipertrofi setelah pemberian kortikosteroid intranasal, tetapi pengaruhnya terhadap kadar IL-6 serum tidak diteliti. **Tujuan:** Mengetahui pengaruh pemberian *mometasone furoate* semprot hidung terhadap kadar IL-6 serum pada penderita hipertrofi adenoid. **Metode:** Penelitian *the one group pre and post test design* ini melibatkan 16 subyek. Subyek akan menjalani pemeriksaan foto polos *skull lateral soft tissue* juga dilakukan pengambilan darah tepi untuk menghitung kadar IL-6 serum. Kemudian subyek akan diberikan terapi *mometasone furoate* semprot hidung selama 6 minggu. Subyek akan dilakukan pengambilan darah tepi untuk menghitung kadar IL-6 serum setelah 2 minggu dan 6 minggu serta evaluasi foto polos *skull lateral soft tissue* setelah 6 minggu. **Hasil:** Semua subjek penelitian mengalami penurunan kadar IL-6 serum dan peningkatan nilai pada foto polos *skull lateral soft tissue* setelah mendapatkan perlakuan selama 6 minggu. Terdapat perbedaan bermakna antara kadar IL-6 serum sebelum dan sesudah perlakuan baik pada minggu kedua maupun minggu keenam ( $p=0.00$ ). Terdapat perbedaan bermakna antara nilai foto polos *skull lateral soft tissue* sebelum dan sesudah perlakuan ( $p=0.00$ ). Berdasarkan uji Pearson, nilai kadar IL-6 serum darah berkorelasi secara signifikan yang bersifat negatif ( $p<0,05$ ) dengan foto polos *skull lateral* sebelum dan sesudah perlakuan dengan hasil  $-0,819$  dan  $-0,692$ . **Kesimpulan:** *Mometasone furoate* semprot hidung dapat menurunkan kadar IL-6 serum pada penderita hipertrofi adenoid secara bermakna yang diikuti dengan mengecilnya ukuran adenoid serta penurunan gejala dan keluhan yang dialami oleh penderita hipertrofi adenoid.

**Kata kunci:** Hipertrofi adenoid, Interleukin 6, *mometasone furoate*



## ABSTRACT

Harahap SP. 2019. **The Effect of Mometasone Furoate on Interleukin 6 Serum Levels in Patient with Adenoid Hypertrophy**. Thesis. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Faculty of Medicine, Brawijaya University, dr. Saiful Anwar Hospital Malang. Supervisors: (1) dr. Rus Suheryanto, Sp.T.H.T.K.L(K), (2) dr. Iriana Maharani, Sp.T.H.T.K.L(K).

**Introduction:** Adenoid inflammation is characterized by enlargement of adenoid or adenoid hypertrophy. Research stating that IL-6 is the pathophysiological basis for the occurrence of adenoid hypertrophy has been done, so that therapy is needed to reduce the role of IL-6. Intranasal corticosteroids are the treatment of choice for adenoid hypertrophy since they have the ability as an anti-inflammatory. There is research on the benefits of intranasal corticosteroid for patients with adenoid hypertrophy, stated that there was a decrease in IL-6 levels in adenoid tissue after administration of intranasal corticosteroids, but its effect on IL-6 serum levels was not studied. **Purpose:** To understand the Effect of *Mometasone Furoate* on Interleukin 6 Serum Levels in Patient with Adenoid Hypertrophy. **Methods:** This is the one group pre and post test design study which is involving 16 subjects. Subjects will undergo soft tissue skull lateral plain x-ray. There is also procedure to count IL-6 serum levels from peripheral blood. Then the subjects will be treated with mometasone furoate nasal spray for 6 weeks. Subjects will be reassessed IL-6 serum levels from peripheral blood after 2 weeks and 6 weeks, and evaluation of soft tissue skull lateral plain x-ray after 6 weeks. **Results:** The IL-6 serum levels decreased in all subjects and enhancement of value in soft tissue skull lateral plain x-ray after treatment for 6 weeks. There were significant differences between IL-6 serum levels before and after treatment both in the second week and sixth week ( $p = 0.00$ ). There were significant differences between the value of soft tissue skull lateral plain x-ray before and after treatment ( $p = 0.00$ ). Based on the Pearson test, IL-6 serum levels correlated significantly negatively ( $p < 0.05$ ) with soft tissue skull lateral plain x-ray before and after treatment with results is -0.819 and -0.692. **Conclusion:** Mometasone furoate nasal spray can significantly reduce IL-6 serum levels in patients with adenoid hypertrophy, accompanied by reduction of adenoid size and decreasing symptoms in patients with adenoid hypertrophy.

**Keywords:** Adenoid hypertrophy, Interleukin 6, Mometasone furoate



**DAFTAR ISI**

<b>LEMBAR PENGESAHAN</b> .....	i
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	iii
<b>ABSTRAK</b> .....	ix
<b>DAFTAR ISI</b> .....	xi
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xiii
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xiv
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xv
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	xvi
<b>BAB 1 PENDAHULUAN</b> .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	6
1.3 Tujuan Penelitian .....	6
1.4 Manfaat .....	6
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	8
2.1 Adenoid .....	8
2.1.1 Anatomi .....	8
2.1.2 Struktur Mikroskopis .....	9
2.1.3 Imunologi Adenoid .....	11
2.2 Hipertrofi Adenoid .....	17
2.2.1 Definisi .....	17
2.2.2 Epidemiologi .....	18
2.2.3 Patofisiologi .....	18
2.2.4 Diagnosis .....	20
2.2.5 Penatalaksanaan .....	23
2.3 Interleukin 6 .....	25
2.3.1 Interleukin 6 Pada Hipertrofi Adenoid .....	29
2.4 Kortikosteroid Topikal .....	31
2.4.1 <i>Mometasone Furoate</i> Pada Hipertrofi Adenoid .....	35
<b>BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS</b> .....	41
3.1 Kerangka Konsep .....	41
3.2 Hipotesis .....	43



<b>BAB 4 METODE PENELITIAN</b> .....	44	4.1
Rancangan Penelitian .....	44	4.2
Tempat dan Waktu Penelitian .....	44	
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian .....	44	
4.3.1 Populasi Penelitian .....	44	
4.3.2 Sampel Penelitian .....	44	
4.4 Variabel Penelitian .....	46	
4.4.1 Variabel bebas .....	46	
4.4.2 Variabel tergantung .....	46	
4.5 Definisi Operasional .....	46	4.6
Metode Pengambilan Data .....	47	
4.7 Kerangka Operasional .....	48	
4.8 Analisis Data .....	49	
4.9 Jadwal Penelitian .....	49	
<b>BAB 5 Hasil Penelitian</b> .....	50	
5.1 Karakteristik Subyek Penelitian .....	50	
5.1.1 Karakteristik Umum .....	50	
5.1.2 Karakteristik Klinis .....	51	
5.2 Perbedaan Klinis Sebelum dan Sesudah Perlakuan .....	52	
5.3 Perbedaan Evaluasi Foto Skull Lateral Soft Tissue Sebelum dan Sesudah Perlakuan .....	53	
5.4 Perbedaan IL-6 Serum Penderita Hipertrofi Adenoid Sebelum dan Sesudah Perlakuan .....	56	
<b>BAB 6 Pembahasan</b> .....	59	
6.1 Karakteristik Subyek Penelitian .....	59	
6.1.1 Karakteristik Umum .....	59	
6.1.2 Karakteristik Klinis .....	60	
6.2 Perbedaan Klinis Sebelum dan Sesudah Perlakuan .....	62	
6.3 Perbedaan Evaluasi Foto Skull Lateral Soft Tissue Sebelum dan Sesudah Perlakuan .....	63	
6.4 Perbedaan IL-6 Serum Penderita Hipertrofi Adenoid Sebelum dan Sesudah Perlakuan .....	66	
6.5 Keterbatasan Penelitian .....	69	
6.6 Implikasi Penelitian .....	69	
<b>BAB 7 Kesimpulan dan Saran</b> .....	71	
7.1 Kesimpulan .....	71	
7.2 Saran .....	71	
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	73	

**DAFTAR GAMBAR**

Gambar 2.1 Gambaran lateral dari cincin Waldeyer..... 9

Gambar 2.2 Diagram skematis adenoid, tonsila palatina dan komposisi sel... 11

Gambar 2.3 Bagan resirkulasi limfosit ..... 17

Gambar 2.4 Penilaian pembesaran adenoid menggunakan metode Cohen dan Konak  
21

Gambar 2.5 Diferensiasi Th17 dan T Regulator ..... 28

Gambar 2.6 Proses diferensiasi Sel B oleh Interleukin ..... 30

Gambar 2.7 Struktur kimia Kortikosteroid Topikal ..... 32

Gambar 2.8 Rata-rata Absorpsi Sistemik Kortikosteroid Topikal Hidung..... 33

Gambar 2.9 Cara Kerja Kortikosteroid Pada Tingkat Molekul..... 34

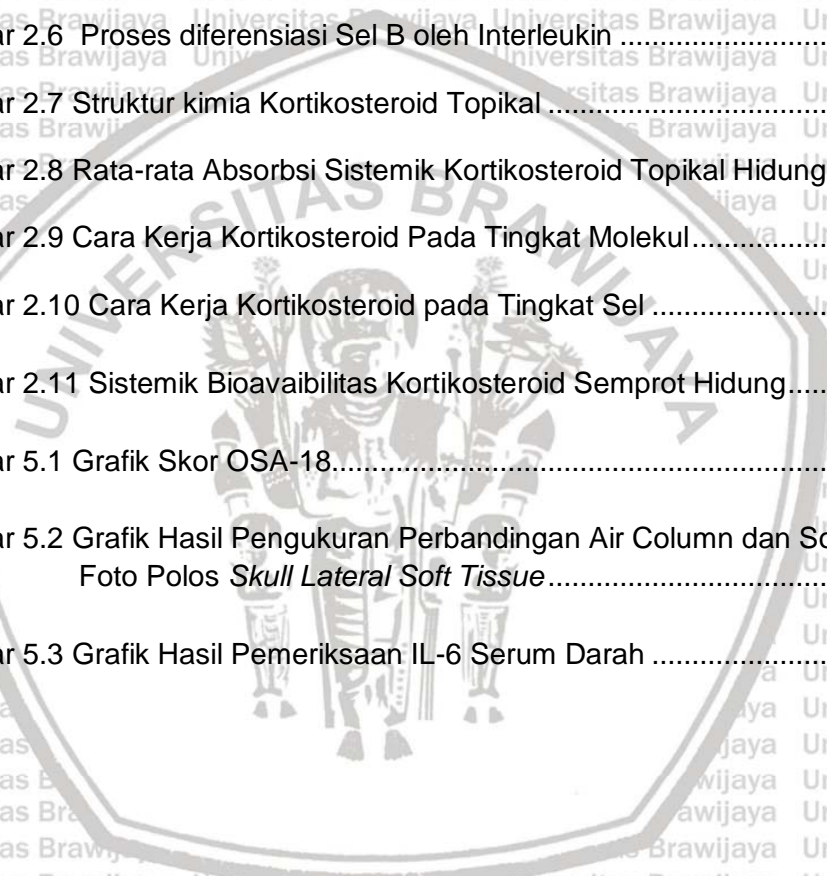
Gambar 2.10 Cara Kerja Kortikosteroid pada Tingkat Sel ..... 35

Gambar 2.11 Sistemik Bioavailabilitas Kortikosteroid Semprot Hidung..... 37

Gambar 5.1 Grafik Skor OSA-18..... 52

Gambar 5.2 Grafik Hasil Pengukuran Perbandingan Air Column dan Soft Palate Pada  
Foto Polos *Skull Lateral Soft Tissue* ..... 54

Gambar 5.3 Grafik Hasil Pemeriksaan IL-6 Serum Darah ..... 55





DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Perbandingan metode Kurien, Cohen dan Konak, dan Fujioka..... 22

Tabel 2.2 Sensitivitas, spesifisitas dan akurasi metode McNamara dalam menilai obstruksi akibat pembesaran adenoid..... 22

Tabel 2.3 Kortikosteroid Topikal dan Dosis yang Dipakai di Amerika Serikat . 40

Tabel 5.1 Karakteristik Umum Subyek Penelitian Berdasarkan Usia, Jenis Kelamin, Kelompok Usia ..... 51

Tabel 5.2 Karakteristik Klinis Subyek Penelitian Berdasarkan Keluhan ..... 51

Tabel 5.3 Jumlah Skor OSA-18 Sebelum dan Sesudah Perlakuan..... 54

Tabel 5.4 Evaluasi Foto Polos Skull Lateral Soft Tissue Sebelum dan Sesudah Perlakuan 55

Tabel 5.5 Korelasi Antara Skor OSA-18 dengan Foto Polos Skull Lateral ..... 55

Tabel 5.6 Kadar IL-6 Serum Darah Subjek Penelitian..... 57

Tabel 5.7 Uji Perbedaan IL-6 Serum Darah..... 57

Tabel 5.8 Korelasi Antara IL-6 Serum dengan Foto Polos Skull Lateral..... 58



**DAFTAR LAMPIRAN**

Lampiran 1 Penjelasan Untuk Mengikuti Penelitian ..... 79

Lampiran 2 Pernyataan Persetujuan Untuk Berpartisipasi Dalam Penelitian .. 81

Lampiran 3 Lembar Pengumpul Data ..... 82

Lampiran 4 Kuesioner OSA-18 ..... 84

Lampiran 5 Tabel Induk ..... 85

Lampiran 6 Analisa Data Hasil ..... 87





**DAFTAR SINGKATAN**

AC	: <i>air of column</i>
AP	: <i>activator protein</i>
APC	: <i>antigen presenting cell</i>
BCDF	: <i>B-cell Differentiation Factor</i>
BCGF	: <i>B-cell Growth Factor</i>
CD	: <i>cluster of differentiation</i>
CRP	: <i>c-reactive protein</i>
DC	: <i>dendritic cell</i>
DNA	: <i>deoxyribonucleic acid</i>
EDTA	: <i>ethylenediaminetetraacetic acid</i>
ELISA	: <i>enzyme linked immuno sorbent assay test</i>
FDC	: <i>follicular dendritic cell</i>
GM-CSF	: <i>granulocyte macrophage colony stimulating factor</i>
gp130	: <i>glycoprotein 130</i>
GR	: <i>glucocorticoid receptor</i>
GRE	: <i>Glucocorticosteroids response elements</i>
HBDs	: <i>human <math>\beta</math>-defensin</i>
HEV	: <i>high endothelial venule</i>
HLA	: <i>human leukocyte antigen</i>
HNPs	: <i>human neutrophil peptida <math>\alpha</math>-defensin</i>
HSF	: <i>hepatocyte-stimulating factor</i>
HSP	: <i>heat shock protein</i>
ICAM	: <i>inter cellular adhesion molecule</i>
IDC	: <i>interdigitating dendritic cell</i>
IFN	: <i>interferon</i>
IGF	: <i>insulin-like growth factor</i>
IL	: <i>interleukin</i>
IL-6	: <i>interleukin 6</i>
IL-6R	: <i>interleukin 6 receptor</i>
IL-8	: <i>interleukin 8</i>
Ig	: <i>imunoglobulin</i>
LEAP	: <i>liver expressed antimicrobial peptide</i>
LFA	: <i>lymphocyte function-associated antigen</i>
LL-37	: <i>37 amino acid</i>
MCP	: <i>monocyte Chemoattractant protein</i>
MHC	: <i>major histocompatibility complex</i>
MRI	: <i>magnetic resonance imaging</i>
NFAT	: <i>nuclear factor of activated T-cells</i>
NF-kB	: <i>nuclear factor-kB</i>
OSAS	: <i>obstructive sleep apnea syndrome</i>
PDGF	: <i>platelet-derived growth factor</i>
plgR/SC	: <i>polymeric immunoglobulin receptor/secretory component</i>
PPI	: <i>proton pump inhibitor</i>



- RANTES : *regulated on activation normal t-cell expressed and secreted*
- Rasio AN : rasio adenoid nasofaring
- ROR : *retinoic acid-related orphan receptor*
- RSUD : rumah sakit umum daerah
- sel M : sel mukosa
- SfP : *soft palate*
- sIL-6R : *soluble interleukin 6 receptor*
- SOCS : *suppressor of cytokine signaling*
- STAT : *signal transduction and activators of transcription*
- THT-KL : telinga hidung tenggorok- bedah kepala & leher
- Th : sel T *helper*
- TNF : *tumor necrosis factor*
- TGF : *transforming growth factor*
- VCAM : *vascular cell adhesion molecule*





## ABSTRAK

Harahap SP. 2019. **Pengaruh Mometasone Furoate Terhadap Kadar Interleukin 6 Serum Pada Penderita Hipertrofi Adenoid.** Tesis. PSPDS 1 Lab/SMF Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Pembimbing: (1) dr. Rus Suheryanto, Sp.T.H.T.K.L(K), (2) dr. Iriana Maharani, Sp.T.H.T.K.L(K)

**Pendahuluan:** Inflamasi adenoid ditandai dengan ditemukannya pembesaran ukuran adenoid atau hipertrofi adenoid. Penelitian yang mendukung bahwa IL-6 merupakan dasar patofisiologi terjadinya hipertrofi adenoid telah banyak dilakukan sehingga dibutuhkan terapi yang dapat mengurangi peran IL-6. Saat ini, kortikosteroid intranasal menjadi pilihan terapi pada hipertrofi adenoid karena memiliki efek anti inflamasi. Terdapat penelitian mengenai manfaat penggunaan kortikosteroid intranasal terhadap penderita hipertrofi adenoid, bahwa terdapat penurunan kadar IL-6 pada jaringan adenoid hipertrofi setelah pemberian kortikosteroid intranasal, tetapi pengaruhnya terhadap kadar IL-6 serum tidak diteliti. **Tujuan:** Mengetahui pengaruh pemberian *mometasone furoate* semprot hidung terhadap kadar IL-6 serum pada penderita hipertrofi adenoid. **Metode:** Penelitian *the one group pre and post test design* ini melibatkan 16 subyek. Subyek akan menjalani pemeriksaan foto polos *skull lateral soft tissue* juga dilakukan pengambilan darah tepi untuk menghitung kadar IL-6 serum. Kemudian subyek akan diberikan terapi *mometasone furoate* semprot hidung selama 6 minggu. Subyek akan dilakukan pengambilan darah tepi untuk menghitung kadar IL-6 serum setelah 2 minggu dan 6 minggu serta evaluasi foto polos *skull lateral soft tissue* setelah 6 minggu. **Hasil:** Semua subjek penelitian mengalami penurunan kadar IL-6 serum dan peningkatan nilai pada foto polos *skull lateral soft tissue* setelah mendapatkan perlakuan selama 6 minggu. Terdapat perbedaan bermakna antara kadar IL-6 serum sebelum dan sesudah perlakuan baik pada minggu kedua maupun minggu keenam ( $p=0.00$ ). Terdapat perbedaan bermakna antara nilai foto polos *skull lateral soft tissue* sebelum dan sesudah perlakuan ( $p=0.00$ ). Berdasarkan uji Pearson, nilai kadar IL-6 serum darah berkorelasi secara signifikan yang bersifat negatif ( $p<0,05$ ) dengan foto polos *skull lateral* sebelum dan sesudah perlakuan dengan hasil  $-0,819$  dan  $-0,692$ . **Kesimpulan:** *Mometasone furoate* semprot hidung dapat menurunkan kadar IL-6 serum pada penderita hipertrofi adenoid secara bermakna yang diikuti dengan mengecilnya ukuran adenoid serta penurunan gejala dan keluhan yang dialami oleh penderita hipertrofi adenoid.

**Kata kunci:** Hipertrofi adenoid, Interleukin 6, *mometasone furoate*



## ABSTRACT

Harahap SP. 2019. **The Effect of Mometasone Furoate on Interleukin 6 Serum Levels in Patient with Adenoid Hypertrophy**. Thesis. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Faculty of Medicine, Brawijaya University, dr. Saiful Anwar Hospital Malang. Supervisors: (1) dr. Rus Suheryanto, Sp.T.H.T.K.L(K), (2) dr. Iriana Maharani, Sp.T.H.T.K.L(K).

**Introduction:** Adenoid inflammation is characterized by enlargement of adenoid or adenoid hypertrophy. Research stating that IL-6 is the pathophysiological basis for the occurrence of adenoid hypertrophy has been done, so that therapy is needed to reduce the role of IL-6. Intranasal corticosteroids are the treatment of choice for adenoid hypertrophy since they have the ability as an anti-inflammatory. There is research on the benefits of intranasal corticosteroid for patients with adenoid hypertrophy, stated that there was a decrease in IL-6 levels in adenoid tissue after administration of intranasal corticosteroids, but its effect on IL-6 serum levels was not studied. **Purpose:** To understand the Effect of *Mometasone Furoate* on Interleukin 6 Serum Levels in Patient with Adenoid Hypertrophy. **Methods:** This is the one group pre and post test design study which is involving 16 subjects. Subjects will undergo soft tissue skull lateral plain x-ray. There is also procedure to count IL-6 serum levels from peripheral blood. Then the subjects will be treated with mometasone furoate nasal spray for 6 weeks. Subjects will be reassessed IL-6 serum levels from peripheral blood after 2 weeks and 6 weeks, and evaluation of soft tissue skull lateral plain x-ray after 6 weeks. **Results:** The IL-6 serum levels decreased in all subjects and enhancement of value in soft tissue skull lateral plain x-ray after treatment for 6 weeks. There were significant differences between IL-6 serum levels before and after treatment both in the second week and sixth week ( $p = 0.00$ ). There were significant differences between the value of soft tissue skull lateral plain x-ray before and after treatment ( $p = 0.00$ ). Based on the Pearson test, IL-6 serum levels correlated significantly negatively ( $p < 0.05$ ) with soft tissue skull lateral plain x-ray before and after treatment with results is -0.819 and -0.692. **Conclusion:** Mometasone furoate nasal spray can significantly reduce IL-6 serum levels in patients with adenoid hypertrophy, accompanied by reduction of adenoid size and decreasing symptoms in patients with adenoid hypertrophy.

**Keywords:** Adenoid hypertrophy, Interleukin 6, Mometasone furoate





## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Adenoid merupakan bagian dari serangkaian jaringan limfoid di saluran pernapasan bagian atas yang disebut cincin Waldeyer. Pada anak usia dini adenoid menjadi lokasi awal terjadinya kontak imunologi terhadap antigen inhalasi.<sup>1</sup> Adenoid berperan dalam sistem pertahanan tubuh, walaupun demikian dapat mengalami pembesaran atau hipertrofi dengan insiden yang cukup tinggi. Hal ini terbukti dengan tingginya angka adenoidektomi (ADE) atau disertai dengan tonsilektomi pada anak-anak diseluruh dunia.<sup>2,3</sup>

Belum ada data secara nasional jumlah ADE, tonsilektomi, atau adenotonsilektomi (ATE) di Indonesia. Operasi ATE dan ADE merupakan salah satu tindakan terbanyak dibidang THT-KL yang dilakukan di ruang operasi sentral di RSUD dr. Saiful Anwar Malang (RSSA) hingga tahun 2015. Jumlah tindakan ATE dan ADE yang dilakukan pada tahun 2012 hingga 2016 di ruang operasi sentral RSSA adalah sebanyak 114 operasi.

Secara fisiologis, pembesaran pada adenoid dimulai dari usia 3 tahun hingga 7 tahun karena pada rentang usia tersebut adenoid sangat aktif sebagai bagian dari sistem imunitas tubuh. Ukuran adenoid mencapai masa puncaknya pada usia 6-7 tahun dan merupakan saat terbesar aktivitas imunitasnya. Adenoid kemudian akan mengalami regresi mulai usia 8 tahun hingga akhir masa pubertas.<sup>4</sup>

Inflamasi adenoid ditandai dengan ditemukannya pembesaran ukuran adenoid atau hipertrofi adenoid. Umumnya penderita hipertrofi adenoid mengeluhkan gejala klinis berupa hidung tersumbat, suara sengau, dapat terjadi perubahan bernapas lewat mulut, serta sering pula disertai mendengkur sehingga menyebabkan gangguan napas pada saat tidur, peradangan telinga tengah, dan rinosinusitis. Faktor inflamasi adenoid dapat disebabkan oleh infeksi saluran napas atas berulang, iritasi asap rokok, gangguan pertahanan tubuh, refluks laringofaring, serta yang paling sering akibat alergi.<sup>5</sup> Pada pasien rinitis alergi ditemukan peningkatan IgE pada mukosa adenoid dan juga peningkatan interleukin 1 (IL-1) IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, *tumor necrotic factor  $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) serta *interferon- $\gamma$*  (INF- $\gamma$ ) sebagai mediator proinflamasi.<sup>5</sup>

Modalitas yang sering digunakan untuk menilai pembesaran adenoid adalah foto polos *skull lateral soft tissue* dan endoskopi hidung. Saat ini penggunaan foto polos *skull lateral soft tissue* masih menjadi pilihan pertama untuk mendiagnosis hipertrofi adenoid dalam panduan praktek klinis dan telah terbukti efektif dalam menilai ukuran adenoid serta patensi jalan nafas.<sup>6</sup>

Beberapa metode yang digunakan untuk mendeteksi pembesaran adenoid pada foto polos *skull lateral soft tissue* antara lain metode Kurien, Fujioka, McNamara, Cohen dan Konak. Berdasarkan penelitian oleh Wormald et al yang dikutip oleh Sharifkashani, menyimpulkan bahwa metode Cohen dan Konak menunjukkan nilai prediksi positif paling tinggi dibandingkan dengan metode lainnya.<sup>6</sup> Penelitian oleh Yueniwati, juga menyimpulkan metode Cohen dan Konak memiliki nilai sensitivitas paling tinggi dan merekomendasikan metode Cohen dan Konak menjadi pilihan pertama dalam menilai pembesaran adenoid.<sup>7</sup>



Penatalaksanaan inflamasi adenoid tersebut dapat berupa medikamentosa atau tindakan secara operatif. Adenoidektomi masih menjadi terapi utama pada hipertrofi adenoid meskipun pada beberapa kasus hanya menunjukkan manfaat dalam jangka waktu yang pendek. Adenoidektomi dapat mengurangi gejala klinis yang timbul pada pasien dengan hipertrofi adenoid, tetapi pada 19-26% kasus masih menunjukkan adanya rekurensi dan gejala klinis setelah dilakukan adenoidektomi sehingga perlu dilakukan kembali tindakan adenoidektomi.<sup>8</sup>

Pilihan pada penatalaksanaan medikamentosa terdiri dari pemberian kortikosteroid intranasal, kortikosteroid per oral, obat antimikroba, dan *proton pump inhibitor* (PPI), serta antihistamin.<sup>9</sup> Penggunaan kortikosteroid semprot hidung pada anak-anak dengan hipertrofi adenoid pertama kali berhasil diperkenalkan oleh Demain dan Goetz. Mekanisme kortikosteroid dalam mengurangi obstruksi hidung masih belum dapat dijelaskan, tetapi beberapa teori seperti efek anti inflamasi kortikosteroid menjadi dasar pemberian kortikosteroid untuk mengurangi inflamasi pada adenoid dan nasofaring.<sup>10</sup>

Kortikosteroid intranasal dapat mengurangi proses inflamasi adenoid melalui mekanisme menekan produksi sitokin, sel mast, basofil, mencegah perubahan sintesis IgE oleh sel B, menurunkan migrasi sel inflamasi, menekan tahapan ekspresi *granulocyte macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF), IL-6, IL-8, *regulated on activation normal t-cell expressed and secreted* (RANTES), kemokin, penurunan jumlah sel epitel *cluster of differentiation* 3 (CD3), CD4+, CD8+, CD25+ dan IL-4.<sup>9</sup>

*Mometasone furoate* merupakan kortikosteroid *17-heterocyclic* poten yang memiliki afinitas tinggi terhadap reseptor glukokortikoid. Salah satu sediaan



obat ini dalam bentuk semprot hidung yang aman dan efektif pada anak-anak.<sup>11</sup>

*Mometasone furoate* merupakan kortikosteroid semprot hidung generasi terbaru yang bersifat lipofilik dan memiliki afinitas terhadap *glucocorticoid receptor* (GR) lebih tinggi dibanding kortikosteroid lainnya, sehingga lebih mudah menembus membran sel, lebih cepat diabsorpsi oleh mukosa hidung, lebih lama berikatan dengan GR, dan lebih lama berada dalam jaringan hidung.<sup>12,13</sup> *Mometasone furoate* dilaporkan tidak menyebabkan efek yang merugikan pada pertumbuhan dan hormon adrenal hipotalamik. *Mometasone furoate* juga memiliki availabilitas sistemik yang lebih rendah daripada jenis kortikosteroid lainnya.<sup>10</sup>

Pada penelitian yang dilakukan oleh Hasan, menunjukkan bahwa 77,2 % subjek penelitian dengan hipertrofi adenoid tidak perlu menjalani pembedahan setelah mendapatkan pengobatan dengan *mometasone furoate* semprot hidung sebelumnya. Pada penelitian juga menunjukkan penggunaan obat ini dapat ditoleransi dengan baik oleh anak-anak dan tidak menimbulkan efek yang merugikan.<sup>14</sup>

Penelitian tentang sitokin-sitokin yang berhubungan dengan adenotonsilitis kronis telah banyak dilakukan baik di serum maupun jaringan. IL-6 berperan pada infeksi akut maupun kronis, hematopoiesis, pembentukan sel T dan sel B.<sup>15</sup> Terdapat peningkatan kadar IL-6 baik di serum maupun di adenoid dan tonsila palatina pada adenotonsilitis kronis. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Esteitic *et al.*,<sup>16</sup> bahwa terdapat peningkatan kadar IL-6 pada pasien dengan adenoid hipertrofi. Penelitian yang dilakukan di RSUD Saiful Anwar Malang tahun 2013 oleh Novita KD<sup>17</sup> membuktikan bahwa kadar IL-6 serum pada anak dengan adenotonsilitis kronis hipertrofi lebih tinggi daripada kadar IL-6 serum pada anak normal. Penelitian tersebut juga membuktikan



bahwa terdapat hubungan antara kadar IL-6 adenoid terhadap kadar IL-6 serum pada anak dengan adenotonsilitis kronis hipertrofi.

IL-6 merupakan salah satu sitokin yang berperan dalam inflamasi. Inflamasi berulang pada fase akut dapat memicu terjadinya aktivasi makrofag akibat rangsangan berulang oleh agen patogen. Mediator ini kemudian memicu aktivasi dan proliferasi sel endotel dan fibroblas yang pada akhirnya akan menyebabkan perubahan jaringan secara progresif dengan jaringan fibrosis pada adenoid.<sup>18</sup>

IL-6 berperan pada proliferasi dan diferensiasi akhir sel B, sehingga sel B memiliki kemampuan untuk membentuk immunoglobulin. Proliferasi limfosit B berperan dalam mekanisme terjadinya hipertrofi. Peningkatan kadar IL-6 jaringan sebagai akibat dari stimulasi antigen yang terus menerus dapat menyebabkan disfungsi limfosit sehingga menyebabkan hipertrofi, mengaktifkan sel endotel untuk menghasilkan molekul adhesi, IL-8, dan IL-6 itu sendiri sehingga kadar IL-6 serum meningkat, serta meningkatkan migrasi sel T dan sel B ke daerah terjadinya peradangan. Peningkatan IL-6 yang berkepanjangan menyebabkan apoptosis netrofil dan akumulasi monosit di daerah peradangan di adenoid yang merupakan petanda adanya inflamasi kronis.<sup>18</sup>

Penelitian yang mendukung bahwa IL-6 merupakan dasar patofisiologi terjadinya hipertrofi adenoid telah banyak dilakukan sehingga dibutuhkan terapi yang dapat mengurangi peran IL-6. Esteitic *et al.*,<sup>16</sup> meneliti perubahan kadar IL-6 pada anak dengan OSA karena adenotonsilitis kronis, bahwa terdapat penurunan kadar IL-6 pada jaringan adenoid hipertrofi setelah pemberian *Fluticasone furoate* selama 2 minggu, tetapi pengaruhnya terhadap kadar IL-6 serum tidak diteliti. Hal ini yang menjadi dasar untuk dilakukan penelitian

pengaruh penggunaan kortikosteroid semprot hidung terhadap kadar IL-6 serum pada pasien dengan hipertrofi adenoid.

## 1.2 Rumusan Masalah

Apakah *mometasone furoate* semprot hidung dapat menurunkan kadar IL-6 serum pada penderita hipertrofi adenoid?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian *mometasone furoate* semprot hidung terhadap kadar IL-6 serum pada penderita hipertrofi adenoid.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar IL-6 serum penderita hipertrofi adenoid sebelum dan sesudah pemakaian *mometasone furoate* semprot hidung.
2. Membandingkan ukuran adenoid penderita hipertrofi adenoid sebelum dan sesudah pemakaian *mometasone furoate* semprot hidung dengan menggunakan foto polos *skull lateral soft tissue*.
3. Mengetahui hubungan kadar IL-6 serum dan ukuran adenoid penderita hipertrofi adenoid sebelum dan sesudah pemakaian *mometasone furoate* semprot hidung.
4. Mengetahui kualitas hidup penderita hipertrofi adenoid sebelum dan sesudah pemakaian *mometasone furoate* semprot hidung dengan menggunakan kuesioner OSA-18.

## 1.4 Manfaat

1. Hasil penelitian ini diharapkan akan membuktikan pengaruh *mometasone furoate* semprot hidung untuk menurunkan kadar IL-6 serum pada penderita hipertrofi adenoid.



2. Hasil penelitian ini diharapkan akan membuktikan kadar IL-6 serum dapat menjadi indikator evaluasi terapi medikamentosa.



## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Adenoid

##### 2.1.1 Anatomi

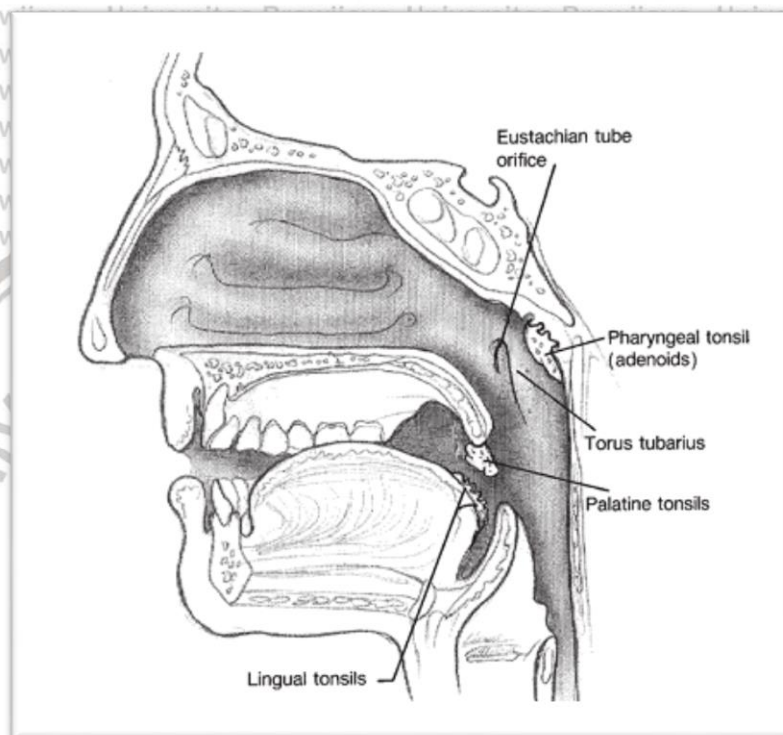
Adenoid yang juga disebut tonsila faringeal merupakan massa jaringan limfoid yang berbentuk segitiga di mukosa atap nasofaring. Adenoid mempunyai struktur limfoid tersusun melipat ke dalam membentuk beberapa kripta. Kripta ini kecil tidak terlalu berkelok-kelok atau bercabang dibandingkan dengan tonsil. Adenoid mempunyai 3 macam epitel permukaan yaitu epitel *pseudostratified columnar* bersilia, skuamosa bertingkat dan transisional. Silia pada epitel *pseudostratified columnar* berperan penting dalam membersihkan debris di permukaan. Baik adenoid maupun tonsil, keduanya tidak memiliki aliran limfatik aferen.<sup>2</sup>

Adenoid berperan dalam sistem kekebalan tubuh terutama pada tahun pertama kehidupan, setelah sistem kekebalan pasif yang didapat sejak lahir hilang dan digantikan dengan sistem kekebalan tubuh diri sendiri. Ukuran adenoid mencapai masa puncaknya pada usia 6-7 tahun dan merupakan saat terbesar aktivitas imunitasnya. Adenoid kemudian akan mengalami regresi mulai usia 8 tahun hingga akhir masa pubertas.<sup>4</sup>

Adenoid mendapat suplai darah dari arteri palatina asenden, faring asenden, pterigoid, cabang faring dari arteri maksilaris, dan mendapat kontribusi juga dari cabang tonsil dari arteri fasialis. Aliran darah balik menuju pleksus faring, yang berhubungan dengan pleksus pterigoid dan kemudian mengalir ke



vena jugular interna dan fasial. Aliran eferen sistem limfatik adenoid menuju ke kelenjar limfe di daerah retrofaring dan faringomaksila. Selain itu, aliran limfe ada yang langsung menuju ke kelenjar limfe jugular superior. Persarafan adenoid berasal dari pleksus faring.<sup>19</sup>



Gambar 2.1 Gambaran lateral dari cincin Waldeyer, dikutip dari Jeyakumar<sup>1</sup>

### 2.1.2 Struktur Mikroskopis

Adenoid terbagi menjadi 3 bagian, yaitu : epitel dan kripte, daerah ekstrasfolikel, dan folikel limfoid.<sup>2,20,21</sup>

#### 1. Epitel dan kripte

Struktur epitel dan kripte adenoid berbeda dengan tonsila palatina.

Adenoid dilapisi oleh 3 tipe epitel, yaitu *ciliated pseudostratified columnar*, *stratified squamous*, dan *transisional*, serta memiliki kripte yang lebih sedikit dibandingkan dengan tonsila palatina, tetapi kripte adenoid lebih dalam. Sedangkan tonsila palatina dilapisi oleh epitel skuamous dan

memiliki 10-30 kripte dengan luas permukaan 300 cm<sup>2</sup>. Kripte tonsil berbentuk tubular masuk ke dalam tonsil dan saling berhubungan.<sup>1</sup> Epitel kripte adenoid memiliki kemampuan untuk mensekresi imunoglobulin lokal karena dapat mengekspresikan pIgR/SC, sedangkan tonsila palatina mendapatkan imunoglobulin (IgG dan IgA) secara pasif yang ditransfer ke epitel kripte.<sup>22</sup> Adanya kripte ini akan memperluas permukaan tonsil yang berfungsi menangkap antigen yang masuk baik inhalan maupun ingestan. Pada kripte terdapat sel M, sel B, makrofag, *Interdigitating Dendritic Cell* (IDC), dan sel mast.<sup>23</sup>

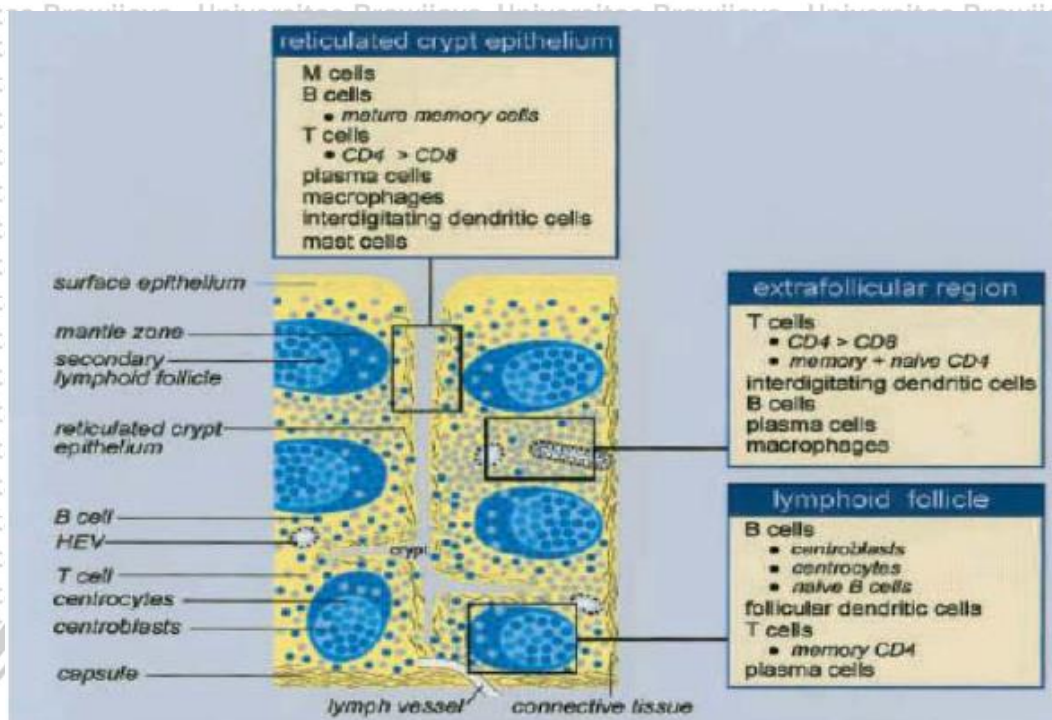
## 2. Daerah ekstrasfolikel

Daerah ini berisi sel T (CD4), *interdigitating dendritic cell* (IDC), makrofag, dan vena khusus yang disebut *high endothelial venule* (HEV). HEV ini merupakan jalan masuk sel T dan sel B dari sirkulasi sistemik ke dalam tonsil.<sup>23</sup>

## 3. Folikel limfoid

Pada folikel limfoid terdapat *Follicular Dendritic Cell* (FDC), sel T, dan sel B. Terdapat 2 jenis folikel limfoid pada adenoid dan tonsila palatina, yaitu folikel limfoid primer dan sekunder/ germinal senter. Folikel limfoid primer terbentuk pada minggu ke-16 kehamilan sedangkan germinal senter terbentuk segera setelah lahir. Germinal senter terdiri dari daerah gelap, daerah terang, dan *mantle zone*. Daerah gelap berisi *centroblast*, daerah terang berisi *centrocyte*, dan *mantle zone* berisi sel B naïve. Daerah ini banyak mengandung sel B yang penting dalam produksi antibodi.<sup>23,24</sup>





Gambar 2.2 Diagram Skematis Adenoid, Tonsila Palatina, dan Komposisi Sel.

Dikutip dari Nave *et al.*<sup>25</sup>

### 2.1.3 Immunologi Adenoid

Proses imun adenoid dan tonsila palatina terdiri dari 3 tahap, yaitu penangkapan antigen, pembentukan antibodi, dan migrasi limfosit.

#### 2.1.3.1 Tahap Penangkapan Antigen

Tahap penangkapan antigen diperankan oleh defensin, sel mukosa (sel M), sel dendrit, dan *follicular dendritic cell* (FDC).

##### 1. Defensin

Tonsila palatina yang dilapisi oleh epitel *stratified* tanpa keratinasi berfungsi sebagai barier fisik dan juga penghasil peptida spesifik yang berfungsi sebagai *the body's "natural antibiotics"*. Peptida spesifik ini disebut sebagai *antimicrobial cationic peptidas*, berukuran kecil (1-10 kDa) dan berspektrum luas melawan bakteri, jamur, dan virus berkapsul.

Peptida spesifik ini terletak di epitel permukaan dan kripte tonsil. Yang termasuk dalam peptida spesifik ini adalah *Human Neutrophil Peptida ct-defensin* (HNPs), *Human p-defensin 1-3* (HBDs 1-3), *cathelicidin* (LL-37), dan *Liver Expressed Antimicrobial Peptida 1-2* (LEAP 1-2).<sup>26,27</sup>

Mikroba akan menginduksi epitel untuk menghasilkan defensin yang kemudian mengikat mikroba tersebut. Ikatan antara defensin-mikroba akan merubah kemampuan antigen untuk melekat pada sel *host* dan merubah perjalanan transduksi sinyal sehingga memudahkan produksi sitokin proinflamasi. Selain itu kompleks antigen-defensin akan lebih mudah ditangkap oleh *antigen presenting cells* (APCs) dan dapat meningkatkan produksi antibodi antigen spesifik.<sup>27</sup> Proses ini disebut sebagai "*dead microbe defensin*" atau "*defensin antigen*".<sup>28</sup>

Berdasarkan Ball *et al.*<sup>26</sup> pada tonsilitis akut rekuren terdapat penurunan jumlah defensin di epitel permukaan tonsil. Berdasarkan Schwaab *et al* yang dikutip oleh Ball *et al*<sup>26</sup>, defensin memainkan peranan penting pada hiperplasi tonsila palatina. Pada fase akut kadar defensin lebih rendah karena banyak dipakai untuk melawan infeksi bakteri.<sup>26</sup>

## 2. Sel Membran atau Sel Mikrofold (sel M)

Sel M berfungsi sebagai penangkap antigen dan pintu masuk antigen untuk menginvasi sel induk. Sel M melakukan endositosis antigen, mentransfer antigen ke intra dan subepitel, tempat terjadinya kontak dengan sel limfoid.<sup>23</sup>

## 3. Sel Dendrit (DC= *Dendritic Cells*)

Sel dendrit berfungsi menangkap, memproses, dan mempresentasikan antigen ke limfosit T dan B. Sel dendrit terdapat di



epitel permukaan dan epitel kripte tonsil, dan distribusinya tidak berbeda antara dewasa dan anak. *Immature DC* akan bergerak menangkap antigen menyebabkan maturasi dan migrasi DC menuju sel T.<sup>20</sup>

Densitas infiltrat S-100<sup>+</sup> sel dendrit lebih tinggi pada tonsil yang mengalami hiperplasi daripada tonsil yang tidak mengalami hiperplasi. Selama ada patogen di tonsil, sel dendrit di daerah epitel permukaan mengalami penurunan, sedangkan sel dendrit di epitel kripte dan area ektrafolikel mengalami peningkatan. Perbandingan sel dendrit di epitel permukaan dengan epitel kripte pada tonsil normal adalah 1:1, sedangkan pada tonsil yang berpenyakit adalah 1:3. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Alatas, terdapat perbedaan tingkatan fungsi barrier epitel limfoid antara vegetasi adenoid, tonsilitis rekuren, dan tonsilitis rekuren dengan hipertrofi. Hal ini terlihat dari perbandingan sel dendrit di epitel permukaan dan epitel kripte, yaitu berturut-turut 0,5:1; 1:0,5; dan 1:0,8.<sup>20</sup>

#### 4. *Follicular Dendritic Cell* (FDC)

FDC berperan pada seleksi antigen spesifik di daerah germinal senter. FDC ini mampu mempertahankan kompleks imun agar tetap berada di permukaannya dalam jangka waktu yang lama dengan bantuan komplemen dan reseptor Fc. Antigen pada kompleks imun diambil dan diinternalisasi oleh sel B menjadi fragmen peptida yang kemudian mengaktifkan sel T *helper* di *germinal centre* melalui MHC kelas II. Sel T bersama dengan FDC akan membantu maturasi sel B menjadi sel plasma atau sel memori. Sehingga dapat disimpulkan bahwa FDC, sel B, dan sel T di *germinal centre* saling terkait dalam pembentukan antibodi dan sel memori.<sup>29</sup>

### 2.1.3.2 Tahap Pembentukan Immunoglobulin

Sel B *naive* merupakan komponen utama pada folikel primer organ limfoid sekunder, termasuk tonsila palatina dan adenoid. Sel B *naive* yang telah diaktifkan oleh sel T CD4+ akan mengarahkan pembentukan germinal senter yang merupakan komponen utama pembentuk folikel sekunder. Germinal senter terbagi menjadi 2 bagian yaitu daerah gelap dan daerah terang. Daerah gelap terbentuk karena stimulasi sel B menyebabkan proliferasi sel B menjadi *centroblast*. *Centroblast* mengalami hipermutasi pada gen Ig V sehingga menjadi banyak *centrocyte*. Daerah terang merupakan bentukan dari banyak *centrocyte* yang mengalami apoptosis. Tidak semua *centrocyte* mengalami apoptosis, hanya beberapa yang bertahan yaitu yang berikatan dengan antigen yang telah menempel dipermukaan sel dendrit folikular (FDC) yang disebut sebagai sel memori. Sel memori akan berikatan dengan antigen dan mempresentasikannya ke Th folikular melalui HLA kelas II. Ikatan antara sel memori (mengekspresikan CD40) dengan sel Th folikular (mengekspresikan ligan CD40 kostimulator) merupakan faktor terpenting pada pembentukan *germinal centre* dan pembentukan immunoglobulin. Adenoid dan tonsila palatina dapat menghasilkan 5 kelas immunoglobulin, mayoritas adalah IgG (65%) dan IgA (20%), sisanya IgM, IgD, dan IgE. <sup>22,30</sup>

Berdasarkan penelitian Kayguyus *et al* <sup>31</sup>, menunjukkan bahwa kadar IgG, IgA, dan IgM serum pada anak dengan tonsillitis kronis hipertrofi lebih tinggi daripada anak sehat, kadar ketiganya menurun mendekati kadar anak sehat 1 bulan setelah tonsilektomi. Begitu juga penelitian yang dilakukan oleh Moreno *et al.*, El-Ashmawy *et al.*, Sainz *et al.*, dan Lal *et al.*, yang



dikutip oleh Kayguyus *et al*<sup>31</sup> Peningkatan immunoglobulin, sel T sitotoksik, dan sel B yang teraktivasi pada pasien dengan tonsillitis kronis adalah sebagai respon dari stimulus bakteri yang terus menerus.<sup>31</sup>

### 2.1.3.3 Tahap Migrasi Limfosit

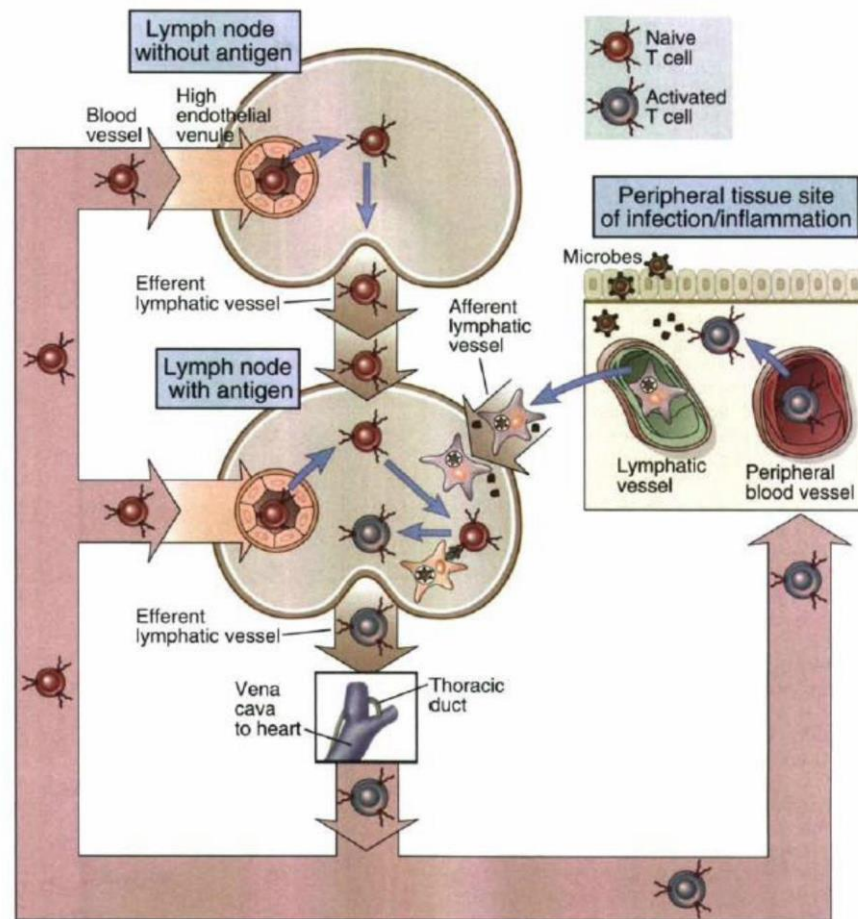
Pembuluh darah merupakan satu-satunya jalan masuk limfosit menuju adenoid dan tonsila palatina karena mereka tidak memiliki pembuluh limfe aferen. Pembuluh darah ini disebut *High Endothelial Venule* (HEV). HEV adalah venula postkapiler khusus yang dilapisi oleh epitel kuboid atau *high endothelial cells* dan hanya terdapat di organ limfe sekunder (kecuali limpa). HEV ini terletak di daerah parafolikel dan di tepi bawah epitel kript tonsil, tetapi tidak terdapat di germinal senter tonsil dan epitel orofaring. Migrasi limfosit dari HEV menuju kelenjar limfe ini terjadi secara interendotel dan transendotel. Migrasi secara interendotel adalah limfosit berjalan di dinding lateral pembuluh darah, di dalam ruang interseluler, melalui mekanisme adhesi dan diapedesis. Sedangkan migrasi transendotel adalah limfosit berjalan di permukaan lumen pembuluh darah. Mekanisme pengerahan limfosit melalui HEV, yaitu *tethering* (penarikan), *rolling*, dan transmigrasi.<sup>24,32</sup>

Terdapat dua mekanisme migrasi limfosit yaitu resirkulasi dan *homing*. Resirkulasi adalah migrasi limfosit naive dari pembuluh darah menuju kelenjar limfe dan kembali ke pembuluh darah, serta migrasi limfosit efektor dan sel memori dari jaringan limfoid sekunder menuju pembuluh darah, ke tempat terjadinya infeksi atau peradangan di jaringan limfoid perifer. Sedangkan *homing* adalah migrasi populasi limfosit khusus menuju kelenjar limfe atau organ yang khusus pula. Limfosit T naive bermigrasi dari

sirkulasi darah ke kelenjar limfe melalui HEV. Setelah berikatan dengan antigen, sel T naive berdiferensiasi menjadi sel T efektor dan memori lalu kembali ke sirkulasi melalui pembuluh limfe eferen, ke duktus toraks, ke vena kava superior, ke jantung, ke sirkulasi arteri dan akhirnya menuju daerah inflamasi di jaringan perifer.<sup>24,32</sup>

Mekanisme resirkulasi dan *homing* diperantarai oleh molekul adhesi dan kemokin. Pada adenoid dan tonsila palatina terdapat molekul adhesi L-selectin dengan kemokin CD34 dan ICAM-1 dengan kemokin LFA-1. Kelishadi *et al.*<sup>32</sup>, meneliti efek adenoidektomi terhadap perubahan molekul adhesi pada 90 anak dengan keluhan OSA antara umur 4-10 tahun yang terbagi menjadi 2 kelompok, 45 anak dengan berat badan normal dan 45 anak dengan *overweight*. Molekul adhesi yang diperiksa adalah *Endothelial Leukocyte Adhesion Molecule* (E-selectin), *Intercellular Cell Adhesion Molecule-1* (ICAM-1), dan *Vascular Cell Adhesion Molecule-1* (sVCAM-1). Mereka menyatakan bahwa pada anak dengan OSA, baik yang berat badan normal maupun *overweight*, terdapat peningkatan kadar E-selectin, ICAM-1, sVCAM-1, IL-6, CRP serta menurun 2 minggu dan 6 bulan setelah dilakukan adenoidektomi.<sup>24,32</sup>





Gambar 2.3 Bagan resirkulasi limfosit T. Dikutip dari Abbas<sup>24</sup>

## 2.2 Hipertrofi Adenoid

### 2.2.1 Definisi

Hipertrofi adenoid merupakan pembesaran pada adenoid yang dapat merupakan suatu proses fisiologis atau akibat proses inflamasi kronis oleh berbagai antigen. Secara fisiologis, pembesaran pada adenoid dimulai dari usia 3 tahun hingga 7 tahun karena pada rentang usia tersebut adenoid sangat aktif dalam sistem imunitas tubuh. Ukuran adenoid mencapai masa puncaknya pada usia 6-7 tahun dan merupakan saat terbesar aktivitas imunitasnya. Adenoid kemudian akan mengalami regresi mulai usia 8 tahun hingga akhir masa pubertas.<sup>4</sup>

### 2.2.2 Epidemiologi

Menurut penelitian yang dilakukan di Italia pada tahun 2008-2010 didapatkan 795 pasien yang berumur di bawah 18 tahun mengalami hipertrofi adenoid. Rentang umur pasien antara 1-14 tahun dengan rata-rata usia mengalami hipertrofi adenoid antara 6-7 tahun. Pasien dengan jenis kelamin laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan dengan perbandingan 55%: 45%.

Penelitian di India juga menyebutkan bahwa rata-rata usia pada pasien hipertrofi adenoid yaitu 7 tahun dengan 55% pasien laki-laki dan 45% pasien perempuan.<sup>33</sup>

Sedangkan tindakan ATE dan ADE menjadi salah satu tindakan terbanyak yang dilakukan di ruang operasi sentral RSUD dr. Saiful Anwar Malang (RSSA) hingga tahun 2015. Jumlah tindakan ATE dan ADE yang dilakukan pada tahun 2012 hingga 2016 di ruang operasi sentral RSSA adalah sebanyak 114 operasi.

### 2.2.3 Patofisiologi

Menurut Passali yang dikutip Alatas *et al.*,<sup>20</sup> reaksi inflamasi lokal yang persisten pada adenotonsilitis dapat menyebabkan perubahan histomorfologi dan penurunan fungsi barier. Bakteri dapat berkembang biak di dalam kriptep sehingga menyebabkan infeksi kronis dan sumbatan pada kriptep, menyebabkan stasis debris kriptep dan stimulasi antigen yang menetap. Stasis sekret yang berasal dari sinus paranasalis ke nasofaring yang mengalami obstruksi menyebabkan peningkatan stimulasi antigen, sehingga terjadi inflamasi kronis dan fungsi adenoid yang buruk. Mekanisme trauma mekanik pada proses mendengkur juga dapat mengakibatkan peradangan kronis.<sup>2,23</sup>

Setelah terjadi serangan adenotonsilitis akut, tonsil dan adenoid akan benar benar sembuh atau tidak dapat kembali sehat seperti semula.



Penyembuhan yang tidak sempurna akan menyebabkan inflamasi ringan pada tonsil dan adenoid. Apabila keadaan ini terjadi berulang kali, kuman patogen akan bersarang di dalam tonsil dan adenoid sehingga terjadi inflamasi kronis. Inflamasi kronis dapat menurunkan daya tahan lokal tonsil dan adenoid, sehingga terjadi eksaserbasi akut. Infeksi yang terus-menerus (kronis) dapat menyebabkan tonsil dan adenoid membesar (hipertropi) disertai perubahan-perubahan secara histologi dan fungsional.<sup>2</sup>

Dalam keadaan normal, adenoid secara histologi tampak struktur folikel dan sentrum germinal yang bentuknya bulat atau agak lonjong terdiri dari sel-sel limfoid tersusun rapi. Pada kondisi patologis, tampak gambaran yang sangat berbeda, folikel tampak lebih kecil dengan bentuk tak beraturan, sel limfoid tersebar (jumlahnya jauh lebih sedikit dibandingkan kondisi normal) dan ditemukan banyak sel *polymorphonuclear* (PMN) serta jaringan ikat.<sup>20</sup>

Inflamasi kronis pada adenoid dapat mengakibatkan adenoid mengalami hiperplasia dan hipertropi. Hiperplasia disebabkan oleh karena multiplikasi sel-sel limfoid yang sampai batas tertentu tidak mampu lagi membelah diri sehingga sel-sel tersebut mengalami hipertropi (pembesaran ukuran sel).<sup>29,31</sup>

Pada epitel terjadi peningkatan epitel skuamوس dan penurunan jumlah epitel respirasi.<sup>2</sup> Menurut Ozbilgin,<sup>34</sup> pada epitel *pseudostratified columnar* pasien dengan hipertrofi adenoid terdapat sel APC yang jumlahnya lebih tinggi daripada jaringan adenoid normal. Hal ini menunjukkan bahwa epitel kolumnar pada adenoid yang mengalami hipertrofi memiliki kemampuan untuk presentasi antigen pada kondisi infeksi. Sedangkan pada epitel *stratified squamous* adenoid yang hipertrofi tidak terdapat sel APC, sehingga epitel ini tidak memiliki kemampuan untuk mempresentasikan antigen, tetapi berfungsi untuk mencegah



lebih banyak antigen yang masuk ke epitel menuju jaringan limfoid. Menurut Fusiohi yang dikutip oleh Ozbilgin,<sup>34</sup> perubahan epitel adenoid dari kolumnar menjadi skuamous pada kondisi infeksi merupakan mekanisme pertahanan tubuh terhadap *antigen-trapping* dan *antibodi-production system*. Pada daerah ektrafolikel terjadi peningkatan jaringan fibrosis interfolikel.<sup>2</sup>

#### 2.2.4 Diagnosis

Diagnosis hipertrofi adenoid ditegakkan berdasarkan anamnesa dan pemeriksaan fisik. Umumnya hipertrofi adenoid ditemukan dengan gejala klinis berupa hidung tersumbat, suara sengau, dapat terjadi perubahan bernapas lewat mulut, serta sering pula disertai mendengkur sehingga menyebabkan gangguan napas pada saat tidur, peradangan telinga tengah, dan rinosinitis.<sup>5</sup>

Beberapa cara yang dapat digunakan untuk menilai ukuran adenoid adalah palpasi, rinoskopi posterior, foto polos *skull lateral soft tissue*, pemeriksaan endoskopi, CT- Scan, dan MRI. Foto polos *skull lateral soft tissue* merupakan alat diagnostik yang dapat digunakan untuk mendeteksi pembesaran adenoid dengan atau tanpa sumbatan. Beberapa metode yang digunakan untuk mendeteksi pembesaran adenoid pada foto polos *skull lateral soft tissue* antara lain metode Kurien, Fujioka dan McNamara, Cohen dan Konak.<sup>35</sup>

Metode Kurien mengukur derajat penebalan adenoid yang menyempitkan aliran udara. Aliran udara diukur dengan menggambar garis dari adenoid bagian anterior ke palatum molle (1 cm dari palatum durum). Adenoid dikatakan membesar apabila aliran udara kurang dari 6 mm..<sup>35</sup> Metode Fujioka digunakan untuk mengukur pembesaran adenoid dengan perbandingan antara rasio pembesaran adenoid dan nasofaring. Metode dilakukan dengan cara membuat garis lurus pada basis sphenoccipital. Hasil pembesaran adenoid kemudian



dibandingkan dengan jarak dari nasofaring. Jarak dari nasofaring diukur dari spheno-occipital synchondrosis ke palatum durum posterior. Rasio adenoid (A) kemudian dibandingkan dengan nasofaring (N). Nilai normal jika rasio  $A/N \leq 0,8$  dan pembesaran apabila rasio  $A/N \geq 0,8$ .<sup>35</sup>

Metode Cohen dan Konak digunakan untuk mengukur adenoid dengan membandingkan aliran udara (*Air of Column*= AC) yang dipengaruhi oleh pembesaran adenoid dengan penebalan palatum molle (*soft palate*= SfP).

Adenoid dikatakan membesar apabila  $AC/SfP$  kurang dari 1,1.<sup>35</sup>



Gambar 2.4 Penilaian pembesaran adenoid menggunakan metode Cohen dan Konak, dengan menghitung perbandingan AC dan SfP. Garis hitam: AC, garis putih: SfP. Dikutip dari Murillo.<sup>35</sup>

Metode McNamara digunakan untuk menilai ada atau tidaknya sumbatan pada aliran udara dengan mengukur jarak dari *Air of Column* (AC). *Air of Column* merupakan jarak yang diukur dari palatum molle posterior ke bagian anterior pembesaran adenoid. Adanya sumbatan pada aliran udara apabila  $AC \leq 5$  mm dan tidak ada sumbatan apabila  $AC \geq 5$  mm.<sup>35</sup>

Yueniwati melaporkan dalam penelitiannya terhadap 24 pasien di RSUD dr. Saiful Anwar Malang yang diduga dengan pembesaran adenoid. Pada penelitian ini dilakukan evaluasi nilai diagnostik foto polos *skull lateral soft tissue* untuk menilai pembesaran adenoid dengan metode Kurien, Cohen dan Konak, Fujioka dan McNamara dibandingkan pemeriksaan nasoendoskopi.<sup>7</sup>

Tabel 2.1 Perbandingan metode Kurien, Cohen dan Konak, dan Fujioka, dikutip dari Yueniwati.<sup>7</sup>

Value	Kurien method	Cohen and Konak method	Fujioka method
Sensitivity	73.6%	94.7%	10.5%
Specificity	100%	100%	100%
Positive predictive Value	100%	100%	100%
Negative predictive value	50%	83.3%	22.7%
Accuracy	79.1%	95.8%	29.1%

Tabel 2.2 Sensitivitas, spesifisitas dan akurasi metode McNamara dalam menilai obstruksi akibat pembesaran adenoid, dikutip dari Yueniwati.<sup>7</sup>

Value	McNamara method
Sensitivity	68.4%
Specificity	100%
Positive predictive value	100%
Negative predictive value	45.4%
Accuracy	75%

Penilaian pembesaran adenoid dengan menggunakan metode Cohen dan Konak memiliki nilai sensitivitas 94,7%, spesifisitas 100%, dan akurasi 95,8%.

Metode ini juga dapat digunakan untuk mendeteksi pembesaran adenoid Parikh derajat II dengan nasoendoskopi. Penilaian pembesaran adenoid dengan foto polos *skull lateral soft tissue* merupakan pemeriksaan yang mudah dilakukan,



cepat dan tidak invasif. Oleh karena itu, pemeriksaan dengan foto polos *skull lateral soft tissue* berdasarkan metode Cohen dan Konak dapat digunakan untuk membantu menilai pembesaran adenoid.<sup>7</sup>

Pemeriksaan adenoid menggunakan nasal endoskopi saat ini mulai berkembang karena dapat dipercaya, aman, mudah ditoleransi dengan gambaran 3 dimensi, dan berperan penting dalam membedakan adenoid dari massa lain yang sama bentuknya dan tidak dapat dibedakan pada foto x-ray, seperti adanya kista, aneurisma dan tumor-tumor jenis lain.<sup>36</sup>

### 2.2.5 Penatalaksanaan

Penatalaksanaan inflamasi adenoid dapat berupa medikamentosa atau tindakan secara operatif. Adenoidektomi masih menjadi terapi utama pada hipertrofi adenoid meskipun pada beberapa kasus hanya menunjukkan manfaat dalam jangka waktu yang pendek. Adenoidektomi dapat mengurangi gejala klinis yang timbul pada pasien dengan hipertrofi adenoid, tetapi pada 19-26% kasus masih menunjukkan gejala klinis setelah dilakukan adenoidektomi.<sup>8</sup>

Adenoidektomi merupakan terapi bedah untuk mengangkat adenoid yang mengalami hipertrofi dan menyumbat nasofaring. Indikasi dilakukan adenoidektomi bila adenoid mengobstruksi saluran nafas, menimbulkan komplikasi infeksi, gangguan pendengaran dan pernafasan dan sebelum terjadi keterlambatan tumbuh kembang. Operasi adenoidektomi dapat dilakukan mulai usia 8 bulan, namun hanya pada kasus-kasus tertentu. Dari beberapa survei, waktu yang paling sering dilakukannya adenoidektomi adalah usia 4-6 tahun.<sup>37</sup>

#### I. Indikasi Operasi Adenoidektomi<sup>2</sup>

##### A. Obstruksi

- a. Hiperplasia adenoid dengan obstruksi.
- b. Gangguan bernafas saat tidur.

- i. *Obstructive sleep apnea syndrome*
- ii. *Upper airway resistance syndrome*
- iii. *Obstructive hypoventilation syndrome*
- c. Gagal tumbuh
- d. Cor pulmonale
- e. Abnormalitas menelan
- f. Abnormalitas berbicara
- g. Abnormalitas orofacial/dental
- h. Gangguan limfoproliferatif

#### **B. Infeksi**

1. Adenoiditis rekuren atau kronis
2. Otitis media efusi kronis atau rekuren
3. Otitis media kronis
4. Sinusitis kronis

#### **C. Neoplasma**

Tersangka neoplasma, baik benigna maupun maligna

Penatalaksanaan medikamentosa adalah pemberian kortikosteroid intranasal, kortikosteroid per oral, obat antimikroba, dan *proton pump inhibitor* (PPI), serta antihistamin.<sup>9</sup> Penicillin menjadi antibiotik pilihan karena sebagian infeksi disebabkan oleh Streptokokus group A beta hemolitikus. Untuk jenis bakteri yang resisten terhadap penicillin atau memproduksi beta laktamase membutuhkan antibiotik yang lebih kuat. seperti sefalosporin dan penghambat beta laktamase, bisa digunakan gabungan penicillin dan asam klavulanat. Untuk pasien yang alergi penisilin bisa dipilih golongan makrolide.<sup>1</sup>

Penggunaan kortikosteroid semprot hidung pada anak-anak dengan hipertrofi adenoid pertama kali berhasil diperkenalkan oleh Demain dan Goetz. Mekanisme kortikosteroid dalam mengurangi obstruksi hidung masih belum dapat dijelaskan, tetapi beberapa teori seperti efek anti inflamasi kortikosteroid



menjadi dasar teori kortikosteroid untuk mengurangi inflamasi pada adenoid dan nasofaring.<sup>10</sup>

Kortikosteroid intranasal dapat mengurangi proses inflamasi adenoid melalui mekanismenya menekan produksi sitokin, sel mast, basofil, mencegah perubahan sintesis IgE oleh sel B, menurunkan migrasi sel inflamasi, menekan tahapan ekspresi *granulocyte macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF), IL-6, IL-8, *regulated on activation normal t-cell expressed and secreted* (RANTES), kemokin, penurunan jumlah sel epitel *cluster of differentiation 3* (CD3), CD4+, CD8+, CD25+ dan IL-4.<sup>9</sup>

Menurut *Pan-American association of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery*, penggunaan steroid intranasal direkomendasikan sebagai terapi lini pertama hipertrofi adenoid. Rekomendasi waktu penggunaan adalah 8 hingga 12 minggu dengan angka kejadian efek samping biasanya ringan. Perbedaan bioavailabilitas antara steroid intranasal menjadi pertimbangan untuk meningkatkan keamanan dalam terapi dengan bioavailabilitas yang lebih rendah lebih diutamakan.<sup>38</sup>

### 2.3 Interleukin 6

Sitokin adalah mediator inflamasi yang diperlukan dalam komunikasi antar sel pada respon imun. Interleukin merupakan bagian dari sitokin yang bekerja terutama pada leukosit. Hingga saat ini 40 jenis interleukin berhasil diidentifikasi termasuk IL-6. IL-6 adalah sitokin pleiotropik yang memiliki berat molekul 21-30 kDa. Gen IL-6 terletak pada kromosom 7p21 yang terdiri dari 4 intron dan 5 ekson, 212 asam amino.<sup>39</sup> IL-6 memiliki banyak nama yang merefleksikan sifat pleiotropiknya yaitu *B-cell stimulatory factor-2*, *IFN-β<sub>2</sub>*, *26-kDa*



protein, *hybridoma/plasmacytoma growth factor*, *hepatocyte-stimulating factor* (HSF),<sup>15</sup> *cytotoxic T-cell differentiation factor*, dan *B-cell differentiation factor*.<sup>39</sup>

Reseptor IL-6 memiliki sistem yang unik yaitu terdiri dari dua rantai, rantai pertama adalah IL-6R (reseptor spesifik 80 kDa IL-6R) dan rantai kedua adalah transduser sinyal umum yaitu gp130.<sup>40</sup> Sifat pleiotropik dan kekayaan aktifitas fungsi IL-6 disebabkan oleh rantai kedua ini karena gp 130 juga dimiliki oleh sitokin yang lain yaitu sitokin yang memiliki  $\alpha$ -chain : IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, dan IL-21, serta sitokin yang memiliki  $\beta$ -chain : IL-3, IL-5, dan *Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor* (GM-CSF).<sup>15</sup> Hanya beberapa sel yang mengekspresikan IL-6R, yaitu hepatosit, neutrofil, monosit, sel B, dan sel T. Sel endotel tidak mengekspresikan IL-6R, tetapi di dalam serum terdapat reseptor IL-6 yang terlarut (sIL-6R) sehingga dapat berikatan dengan IL-6 melalui mekanisme *trans-signalling*. Reseptor IL-6 yang terlarut (sIL-6R) berasal dari pemecahan atau produksi dari netrofil dan monosit. Sel endotel yang teraktivasi melalui *trans-signaling* akan meningkatkan molekul adhesi (ICAM-1, VCAM-1), kemokin (IL-8, MCP-1), dan IL-6.<sup>41</sup>

IL-6 dihasilkan oleh berbagai sel yaitu sel T, sel B, eosinofil, makrofag, sel mast, sel dendrit, kondrosit, osteoblast, sel endotel, sel otot polos dan lurik, astrosit, oligodendrosit, serta beberapa sel tumor (sel myeloma).<sup>40</sup> Produksi IL-6 diinduksi oleh IL-1, TNF- $\alpha$ , lipopolisakarida, dan *platelet-derived growth factor* (PDGF).<sup>43</sup> IL-6 memiliki aktifitas biologi yang luas yaitu pada infeksi akut maupun kronis, hepatosit, sel T, dan sel B.<sup>40</sup>

IL-6 merupakan sitokin dengan aktivitas imun yang luas dan memiliki kemampuan yang kuat untuk memicu respon pada fase akut di pertahanan *host*. Peningkatan IL-6 serum dapat terjadi pada beberapa penyakit misalnya

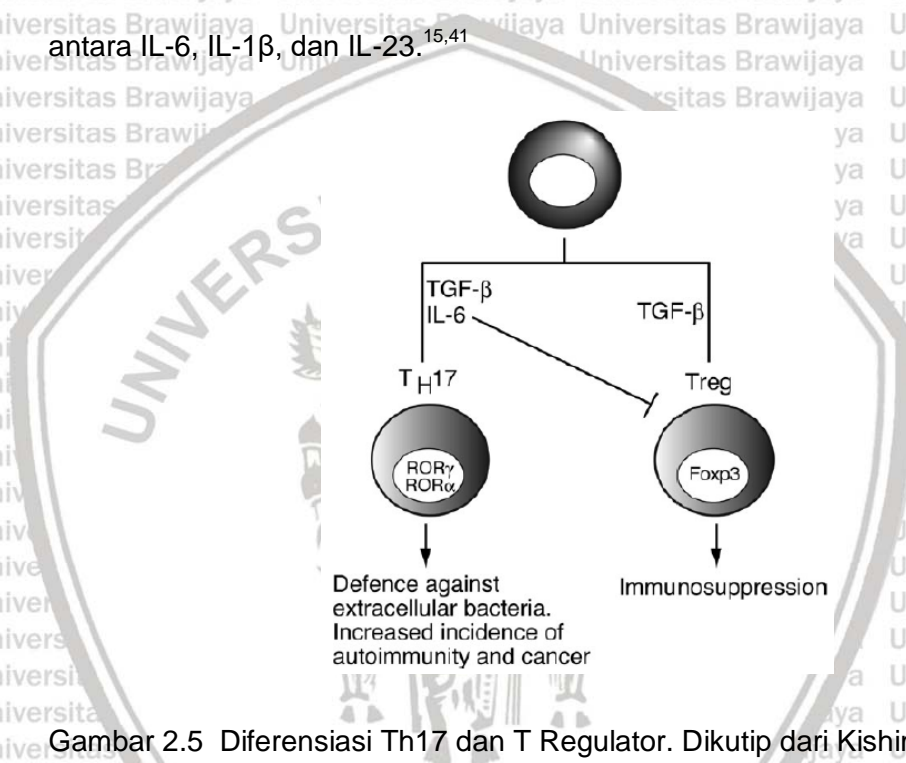


diabetes, osteoporosis, keganasan, penyakit crohn, rheumatoid aritritis, anemia, alzheimer, *Castleman disease*.<sup>42</sup> Peran IL-6 terhadap perkembangan beberapa penyakit menjadi faktor penting terhadap pengembangan terapi pencegahan atau kuratif dengan IL-6 sebagai target terapi.<sup>43</sup>

Petanda utama peralihan antara peradangan akut ke kronis adalah rekrutmen monosit ke daerah peradangan. IL-6 penting untuk transisi antara peradangan akut dan kronis. Komplek IL-6 dan sIL-6R $\alpha$  yang berikatan dengan gp130 melalui mekanisme *trans-signaling* dapat mengaktifkan sel endotel untuk menghasilkan IL-8, *Monocyte Chemoattractant Protein* (MCP)-1, menginduksi ekspresi molekul adhesi, dan IL-6 itu sendiri. Peningkatan IL-6 yang berkepanjangan menyebabkan apoptosis netrofil, fagositosis, dan akumulasi mononuklear di daerah peradangan. Hal ini dapat meningkatkan kadar IL-6 serum.<sup>44</sup>

IL-6 diketahui terlibat dalam proses inflamasi sel normal, mekanisme pertahanan imun pejamu, dan modulasi pertumbuhan sel. IL-6 mampu menembus sawar darah otak dan mensintesis Prostaglandin E 2 (PGE2) di hipotalamus sehingga dapat mengubah suhu tubuh. IL-6 menstimulasi mobilisasi energi di jaringan otot normal sehingga dapat meningkatkan suhu tubuh. IL-6 dapat disekresikan oleh makrofag sebagai respon terhadap molekul mikrobial. IL-6 menginduksi diferensiasi sel B yang teraktivasi menjadi sel plasma penghasil immunoglobulin. IL-6 juga mempengaruhi sel T dengan menginduksi sel T *naïve* CD4+ menjadi sel T efektor. Bersama dengan *Tumor Growth Factor* (TGF) –  $\beta$ , IL-6 menginduksi sel T *naïve* CD4+ menjadi sel Th17 namun menghambat sel T *reg*.<sup>15</sup>

Diferensiasi sel T naïve menjadi T regulator diinduksi oleh TGF- $\beta$ , sedangkan pembentukan Th17, yang berperan sebagai mediator penyakit autoimun, dihambat. Sebaliknya, IL-6 bersama dengan TGF- $\beta$  menginduksi diferensiasi sel T naïve menjadi Th17 melalui aktivasi STAT3 dan ROR- $\gamma$  (*Retinoic acid-related Orphan Receptor*) dan IL-6 tersebut akan menghambat pembentukan T regulator. Keseimbangan Th17 diperankan oleh kerjasama antara IL-6, IL-1 $\beta$ , dan IL-23.<sup>15,41</sup>



Gambar 2.5 Diferensiasi Th17 dan T Regulator. Dikutip dari Kishimoto.<sup>15</sup>

Pemeriksaan kadar IL-6 serum dapat dilakukan dengan teknik *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) dengan reagen. Sampel darah vena diambil untuk pemeriksaan IL-6 serum. Volume darah vena 5 mL dimasukkan ke dalam kontainer darah (*vacuette*) dengan antikoagulan natrium sitrat 3,2% atau ke dalam *serum separator tube* dan biarkan darah membeku dalam waktu 30 menit. Sampel darah dilakukan sentrifus 3.000 rpm selama 15 menit, kemudian cairan serum diambil dan disimpan dalam lemari pendingin dengan suhu <-20 °C



sampai jumlah sampel mencukupi untuk dilakukan pemeriksaan IL-6. Nilai normal kadar IL-6 di serum adalah 5-15 pg/ml.<sup>17</sup>

### 2.3.1 Interleukin 6 Pada Hipertrofi Adenoid

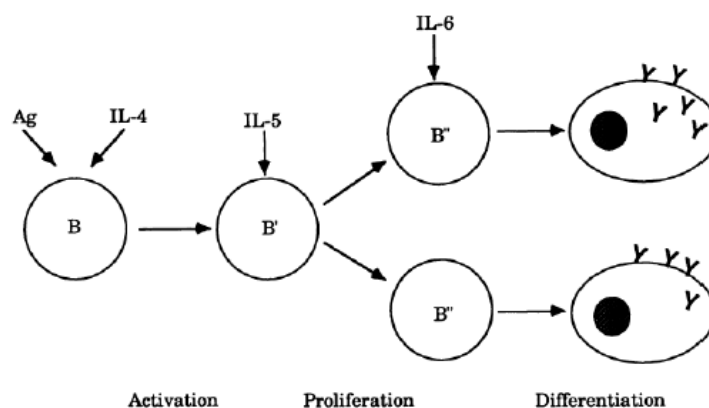
IL-6 merupakan salah satu sitokin yang berperan dalam inflamasi.

Inflamasi berulang pada fase akut dapat memicu aktivasi makrofag akibat rangsangan berulang oleh agen patogen. Mediator ini kemudian memicu aktivasi dan proliferasi sel endotel dan fibroblas yang pada akhirnya akan menyebabkan perubahan jaringan secara progresif dengan jaringan fibrosis pada adenoid.<sup>18</sup>

IL-6 berperan penting dalam transisi peradangan akut ke kronis. Petanda utama peralihan antara peradangan akut ke kronis adalah rekrutmen monosit ke daerah peradangan. Selain itu, IL-6 yang dihasilkan oleh sel APC dapat merubah keseimbangan Th1/Th2 menuju dominasi Th2 dengan dua mekanisme yang berbeda, yaitu mengaktifkan NFAT yang nantinya akan mengaktifkan IL-4 yang berfungsi mengubah sel Th<sub>0</sub> menjadi Th2, dan mengupregulasi SOCS1 yang dapat menghambat sinyal IFN- $\gamma$  sehingga menghambat pembentukan Th1. Dominasi sitokin Th2 terhadap Th1 menunjukkan adanya proses inflamasi yang kronis yang dapat memicu kerusakan jaringan.<sup>45</sup>

Sel B merupakan sel eukariotik yang mampu menghasilkan antibodi. Pertumbuhan dan diferensiasi sel B dipengaruhi oleh sel T dan makrofag melalui interleukin. Terdapat 2 faktor yang meregulasi sel B, yaitu *B-cell Growth Factor* (BCGF) untuk pertumbuhan sel B yang teraktivasi, dan *B-cell Differentiation Factor* (BCDF) untuk aktivasi produksi antibodi. *Resting B-cell* diaktifkan menjadi *activated B-cell* oleh IL-4 (BCGF1/BSF1), faktor pertumbuhan *activated B-cell* diperankan oleh IL-5 (BCGFII), dan IL-6 (BCDF/BSF2) berperan sebagai faktor diferensiasi sel B yang penting untuk pembentukan antibodi.<sup>41,46</sup> *Follicular*

*Dendritic Cells* (FDCs) apabila berikatan dengan kompleks imun akan menghasilkan IL-6 yang penting dalam pembentukan germinal senter, *somatic hypermutation* (SHM), dan produksi immunoglobulin G (IgG).<sup>18</sup>



Gambar 2.6 Proses diferensiasi Sel B oleh Interleukin. Dikutip dari Kishimoto.<sup>15</sup>

Peningkatan kadar IL-6 jaringan sebagai akibat dari stimulasi antigen yang terus menerus dapat menyebabkan disfungsi limfosit sehingga menyebabkan hipertrofi, mengaktifkan sel endotel untuk menghasilkan molekul adhesi, IL-8, dan IL-6 itu sendiri sehingga kadar IL-6 serum meningkat, serta meningkatkan migrasi sel T dan sel B ke daerah terjadinya peradangan.

Reaksi inflamasi lokal yang persisten pada hipertrofi adenoid dapat menyebabkan perubahan histomorfologi dan penurunan fungsi barrier. Inflamasi lokal dapat disebabkan oleh infeksi atau trauma mekanik. Bakteri dapat berkembang biak di dalam kripte sehingga menyebabkan infeksi kronis dan sumbatan pada kripte, menyebabkan stasis debris kripte dan stimulasi antigen yang menetap. Mekanisme trauma mekanik pada proses mendengkur juga dapat mengakibatkan peradangan kronis. Pasien yang mengalami hipertrofi adenoid dengan derajat yang lebih tinggi terutama derajat 3 dan 4 didapatkan kadar IL-6 yang lebih tinggi dibandingkan dengan penderita hipertrofi adenoid dengan

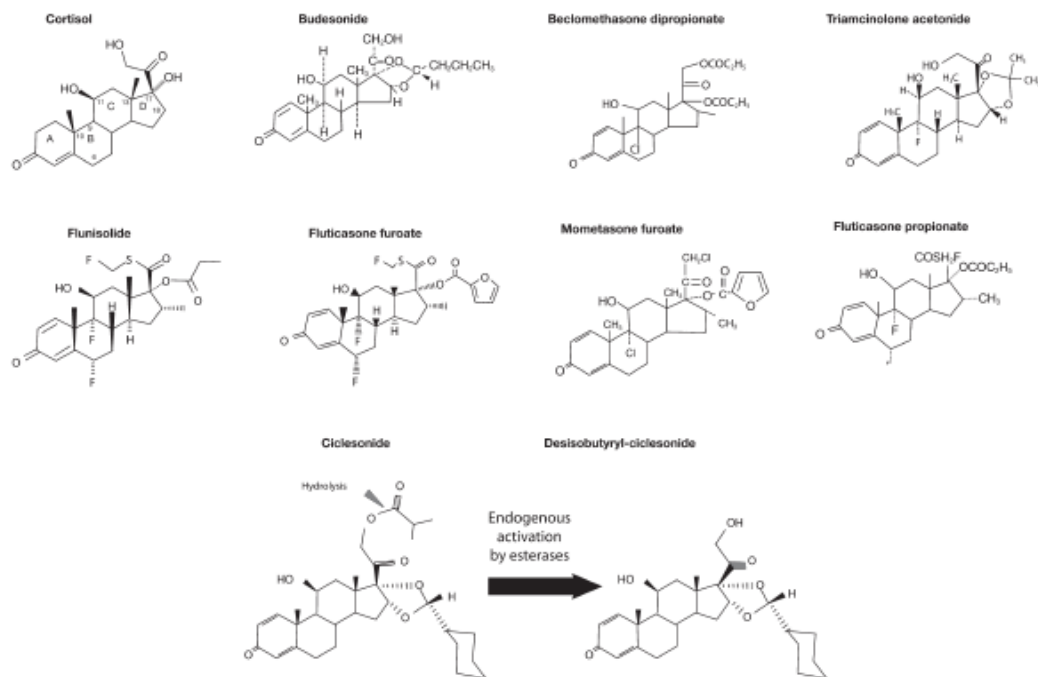


derajat yang lebih rendah. Hal ini disebabkan oleh gejala obstruksi yang lebih berat pada penderita dengan derajat yang lebih besar, sehingga produksi IL-6 mRNA lebih tinggi di jaringan untuk mempertahankan fungsi imunologisnya.

Beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan antara IL-6 dengan kejadian OSAS. Terdapat peningkatan kadar IL-6 pada penderita OSAS dan juga berkaitan dengan tingkat keparahannya. Pemberian terapi dengan target menurunkan kadar IL-6 menunjukkan penurunan gejala serta tingkat keparahan pada penderita OSAS.<sup>47</sup> Penelitian yang dilakukan di RSUD Saiful Anwar Malang tahun 2013 oleh Novita KD membuktikan bahwa kadar IL-6 serum pada anak dengan adenotonsilitis kronis hipertrofi terbukti lebih tinggi daripada kadar IL-6 serum pada anak normal. Penelitian tersebut juga membuktikan bahwa terdapat hubungan antara kadar IL-6 adenoid terhadap kadar IL-6 serum pada anak dengan adenotonsilitis kronis hipertrofi.<sup>17</sup>

#### 2.4 Kortikosteroid Topikal

Molekul kortikosteroid berasal dari molekul induk yaitu *cortisol*. Rantai karbon dari setiap kortikosteroid terdiri dari empat cincin yaitu cincin A, B, C, D dan enam karbon. Semua kortikosteroid memiliki ciri yang sama dengan kortisol. Perbedaan terbesar masing-masing kortikosteroid terdapat pada cincin D pada posisi 16,17 dan 21. Penelitian pada hubungan struktur molekul pada cincin tersebut mengarah pada struktur kimia yang dapat meningkatkan aktivitas topikal dan menurunkan kejadian efek sistemik. Sebagai contoh, golongan *furoate* pada *mometasone furoate* diketahui dapat meningkatkan afinitas molekul terhadap GR. 21-*chloro-17* pada struktur *mometasone furoate* akan menambah efek anti inflamasi, sedangkan *chloride* pada posisi 21 memberi manfaat untuk mengurangi degradasi oleh enzim esterase.<sup>48</sup>



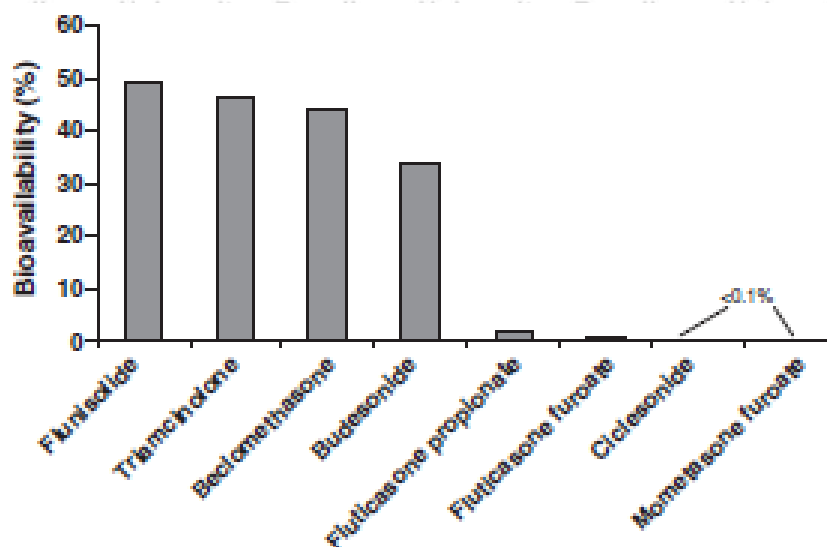
Gambar 2.7 Struktur kimia Kortikosteroid Topikal. Dikutip dari Derendorf H.<sup>48</sup>

Waktu paruh dari setiap obat bervariasi dimana waktu paruh untuk *fluticasone propionate* 7,8 jam, *mometasone furoate* 5,8 jam, *budesonide* 2,8 jam, *triamcinolone acetonide* 2 jam, *flunisolide* 1,3 jam, *beclomethasone dipropionate* 0,5 jam, *beclomethasone monopropionate* 2,7 jam, *ciclesonide* 0,36 jam dan *des-ciclesonide* 3,4 jam. Perhitungan di atas berdasarkan pemberian intravena, karena perhitungan paling baik untuk waktu paruh adalah dengan pemberian intravena. Waktu paruh akan meningkat pada pemberian topikal, sebagai contoh *fluticasone propionate* waktu paruhnya akan meningkat menjadi 14 jam.<sup>49</sup>

Penggunaan obat secara topikal bisa juga masuk dalam sirkulasi sistemik baik secara langsung dari absorpsi di hidung atau absorpsi bahan yang tertelan dan ini tergantung dari bioavailabilitas dan efek *hepatic first pass*. Penggunaan topikal ke hidung akan cepat dibersihkan dari hidung ke tenggorok lalu tertelan kemudian diabsorpsi di saluran cerna. Sebagian besar akan mengalami



metabolisme *first pass* sehingga obat yang diabsorpsi menjadi tidak aktif, tetapi absorpsi langsung ke sistemik dari hidung tidak melalui metabolisme *first pass*.<sup>48</sup>



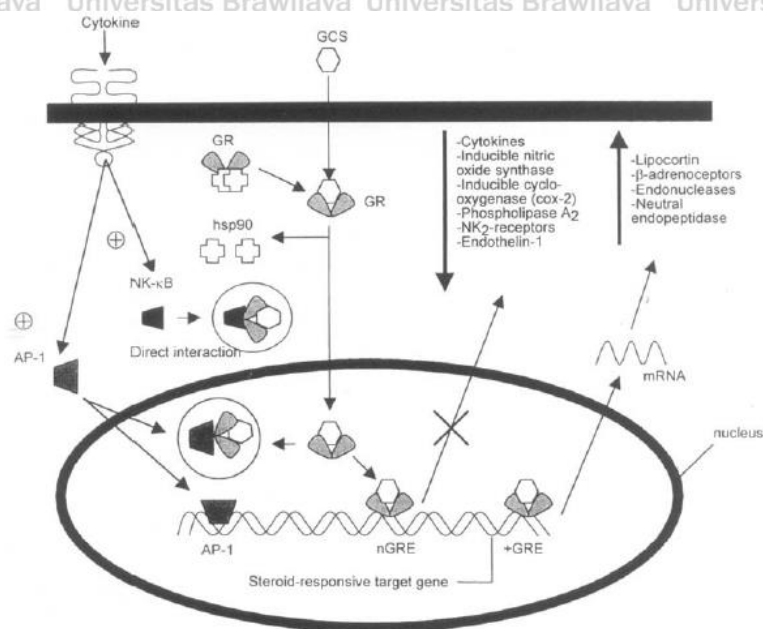
Gambar 2.8 Rata-rata Absorpsi Sistemik Kortikosteroid Topikal Hidung. Dikutip dari Darendorf H.<sup>48</sup>

Cara kerja kortikosteroid adalah pada tingkat molekul dan sel.<sup>50</sup> Cara kerja molekul (Gambar 2.9),<sup>51</sup> glukokortikosteroid bersifat lipofilik, sehingga mudah menembus ke membran sel dan terikat dengan reseptor glukokortikoid dalam sitoplasma. Ikatan tersebut menyebabkan terlepasnya *heat shock protein* (HSP) dari reseptor glukokortikoid sehingga menjadi aktif, menghambat inflamasi dengan cara kerja *genomic* dan *nongenomic*.<sup>51</sup>

Pada mekanisme *genomic*, kompleks glukokortikosteroid dan reseptor akan berikatan dengan *specific recognition sequence deoxyribonucleic acid* (DNA) di *Glucocorticosteroids response elements* (GRE) sehingga bekerja sebagai faktor transkripsi yang mempengaruhi ekspresi gen di nukleus. Positif GRE (+GRE) akan meningkatkan transkripsi protein dan mediator antiinflamasi, sedangkan negatif GRE (nGRE) akan menurunkan transkripsi mediator inflamasi.

Mekanisme *nongenomic* terjadi melalui *second messenger cascades (endothelial*

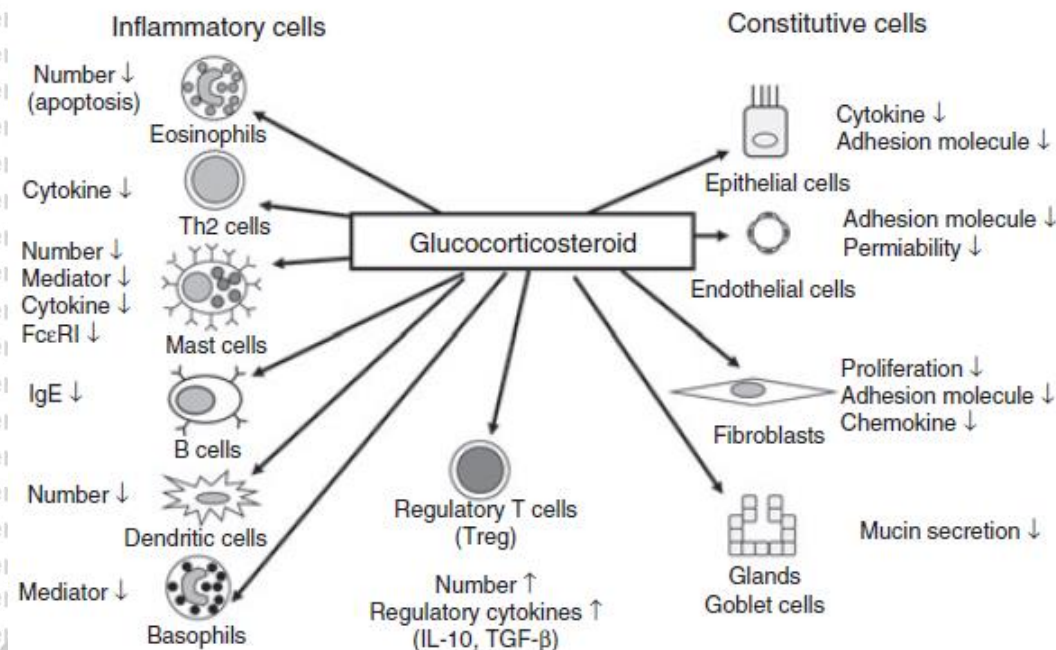
nitric oxide synthetase, phosphatidylinositol-3-hydroxykinase) tanpa mempengaruhi ekspresi gen di nukleus. Kompleks glukokortikosteroid dan reseptor juga berikatan dengan *nuclear factor- $\kappa$ B* (NF- $\kappa$ B) dan *activator protein* (AP) 1 yang dihasilkan oleh sitokin, sehingga menghambat efek sitokin pada sel dan mencegah produksi sitokin lebih lanjut.<sup>51,52</sup>



Gambar 2.9 Cara Kerja Kortikosteroid Pada Tingkat Molekul. Dikutip dari Bachert<sup>51</sup>

Pada tingkat sel, glukokortikosteroid menghambat infiltrasi sel inflamasi, juga menghambat pematangan, produksi sitokin dan pelepasan mediator oleh sel mast. B Glukokortikosteroid menghambat pelepasan histamin dari basofil, menginduksi apoptosis eosinofil dan mereduksi APC. Glukokortikosteroid menurunkan jumlah sel Th2 dan produksi sitokin Th2 salah satunya IL-6 dan sedikit efek terhadap Th1 dan produksi Th1 sitokin seperti IL-2, IL-12, dan IFN- $\gamma$ . Glukokortikosteroid juga mempunyai efek antiinflamasi dalam sel epitel, fibroblas, sel endotel pembuluh darah.<sup>50</sup>





Gambar 2.10 Cara Kerja Kortikosteroid pada Tingkat Sel. Dikutip dari Okano M.<sup>50</sup>

Kortikosteroid topikal berperan sebagai anti inflamasi dengan menghambat infiltrasi lokal dari efektor sel inflamasi seperti sel mast, eosinofil, limfosit, produksi sitokin, permeabilitas vaskuler, dan produksi mukus.<sup>50</sup> Efek lokal kortikosteroid topikal sangat kuat dengan pemakaian dosis kecil, sedangkan efek samping sistemik sangat sedikit walaupun dipakai lebih dari satu tahun.

Efektifitasnya akan bertambah dengan penggunaan dalam jangka waktu lama.<sup>50</sup>

*Flunisolide*, *triamcinolone acetonide*, *beclomethasone dipropionate* diabsorpsi secara sistemik antara 20-50%,<sup>52</sup> sementara *mometasone furoate* dan *fluticasone* diabsorpsi sangat sedikit yaitu kurang dari 2%.<sup>53,54</sup>

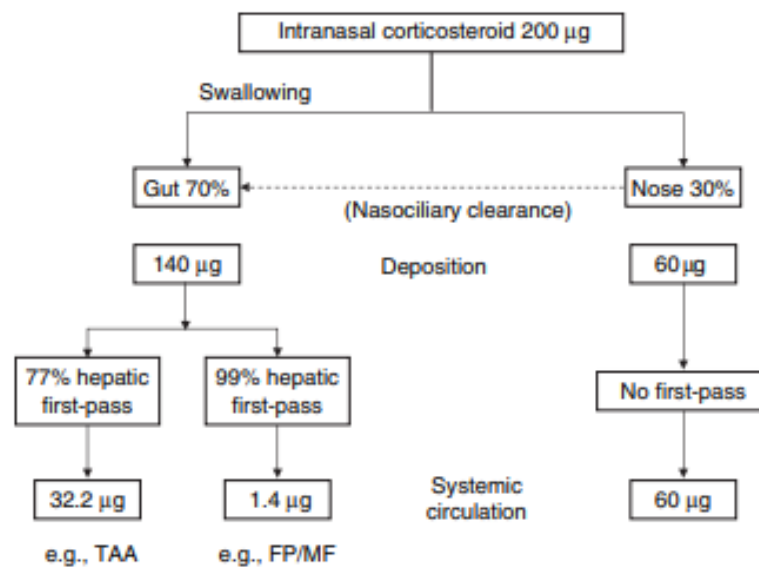
#### 2.4.1 Mometasone Furoate Pada Hipertrofi Adenoid

*Mometasone furoate* merupakan kortikosteroid semprot hidung generasi terbaru yang bersifat lipofilik dan memiliki afinitas terhadap GR lebih tinggi dibanding kortikosteroid lainnya, sehingga lebih mudah menembus membran sel, lebih cepat diabsorpsi oleh mukosa hidung, lebih lama berikatan dengan GR, dan

lebih lama berada dalam jaringan hidung.<sup>12,13</sup> *Mometasone furoate* memiliki struktur kimia khusus pada rantai 21-dichloro-17 (2-furoate) yang dapat meningkatkan aktivitas inflamasinya, ikatan furoate pada posisi 17 akan meningkatkan afinitas GR, ikatan klorida pada posisi 21 menyebabkan *mometasone furoate* resisten terhadap degradasi esterase, sedangkan ikatan halogen pada posisi 6 dan 9 meningkatkan potensinya.<sup>48</sup> *Mometasone furoate* relatif stabil berada di plasma dengan waktu paruh 18,4-24 jam. Hasil degradasinya masih memiliki afinitas GR tinggi yaitu 2-4 kali daripada dexametason. Hasil metabolisme *hepatic first clearance mometasone furoate* (6- $\beta$ -OH MF) juga masih memiliki afinitas GR tinggi yaitu 7 kali lebih besar daripada dexametason.<sup>13</sup>

Sepertiga sampai setengah dari dosis semprot hidung, terutama golongan kortikosteroid lama akan mencapai sirkulasi sistemik.<sup>48,13</sup> Absorpsi sistemik *mometasone furoate* kurang dari 1% sangat kecil dibandingkan dengan *flunisolide*, *triamcinolone acetonide*, *belomethasone dipropionate* sekitar 20-50%.<sup>53</sup> Kortikosteroid semprot hidung dapat masuk ke dalam sirkulasi sistemik melalui absorpsi langsung di hidung dan melalui absorpsi di saluran cerna. Tiga puluh persen dari dosis kortikosteroid semprot hidung bertahan di hidung, sedangkan sisanya 70% tertelan (Gambar 2.11).<sup>48</sup> Pada penggunaan semprot hidung, terjadi mekanisme pembersihan nasosilia dari hidung ke tenggorok sehingga tertelan, diabsorpsi di saluran cerna, dan mengalami metabolisme *hepatic first pass clearance*, sedangkan absorpsi sistemik langsung di hidung tidak melalui metabolisme tersebut.<sup>12,13,48</sup>





Gambar 2.11 Sistemik Bioavailabilitas Kortikosteroid Semprot Hidung. Dikutip dari Derendorf H.<sup>48</sup>

Penderita hipertrofi adenoid yang mendapatkan terapi kortikosteroid intranasal memiliki kadar IL-6 lebih rendah daripada yang tidak diberikan terapi kortikosteroid intranasal. Efek pemberian kortikosteroid intranasal dapat menurunkan IL-6 setelah 2 minggu menjalani terapi. Kadar IL-6 yang lebih tinggi pada penderita hipertrofi adenoid menjadi petanda suatu proses kronis.

Penggunaan kortikosteroid intranasal dapat menjadi terapi yang efektif untuk hipertrofi adenoid karena efeknya yang dapat menurunkan kadar IL-6.<sup>55</sup>

Jung melaporkan penelitiannya tentang efek pemberian *mometasone furoate* semprot hidung dengan dosis 100µg per hari terhadap pasien hipertrofi adenoid. Penelitian ini menunjukkan penurunan gangguan bernafas saat tidur pada pasien dengan hipertrofi adenoid pada pemberian selama 4 minggu. Pada penelitian ini juga menunjukkan bahwa faktor alergi, obesitas, dan sinusitis tidak berpengaruh pada pengobatan.<sup>55</sup> Cengel dan Akyo<sup>56</sup> melaporkan bahwa *mometasone furoate* dapat menurunkan ukuran adenoid secara signifikan pada

67,2 % kelompok studi setelah mendapatkan pengobatan *mometasone furoate* dengan dosis 100 µg per hari selama 6 minggu.<sup>56</sup> Berlucchi dan Veletti melaporkan bahwa penggunaan *mometasone furoate* pada anak-anak dengan hipertrofi adenoid aman untuk penggunaan waktu yang lama. Pada penelitian ini menggunakan *mometasone furoate* selama 15 bulan dan tidak didapatkan adanya komplikasi serta terjadi penurunan gejala yang ditunjukkan pada 77,7% pasien.<sup>57</sup>

*Beclomethasone dipropionate, budesonide, flunisolide, fluticasone propionate, triamcinolone acetonide* dan *mometasone furoate* merupakan steroid semprot hidung yang beredar di pasaran saat ini. *Mometasone furoate* memiliki beberapa keunggulan dibandingkan steroid semprot hidung lainnya antara lain: tidak menyebabkan perubahan jaringan mukosa hidung pada penggunaan jangka panjang, tidak mengganggu pertumbuhan pada anak-anak, tidak berdampak pada *hypothalamic-pituitary-adrenal axis*, dan bioavailabilitas sistemik lebih rendah dibandingkan steroid lainnya.<sup>57</sup>

Menurut *Pan-American association of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery*, penggunaan steroid intranasal direkomendasikan sebagai terapi lini pertama hipertrofi adenoid. Rekomendasi waktu penggunaan adalah 8 hingga 12 minggu dengan angka kejadian efek samping biasanya ringan. Perbedaan bioavailabilitas antara steroid intranasal menjadi pertimbangan untuk meningkatkan keamanan dalam terapi dengan bioavailabilitas yang lebih rendah lebih diutamakan.<sup>38</sup>

Efek samping lokal penggunaan kortikosteroid topikal diantaranya epistaksis, rasa terbakar, rasa panas, iritasi, dan perforasi septum, akan tetapi efek samping tersebut sangat jarang terjadi. Efek samping sistemik pada



penggunaan kortikosteroid topikal kejadiannya juga jarang, diantaranya efek pada pertumbuhan, metabolisme tulang, gangguan fungsi adrenal. Efek pada pertumbuhan yaitu akan menekan proses pertumbuhan dengan cara menurunkan hormon pertumbuhan, menurunkan aktivasi IGF-1, reseptor hormon pertumbuhan dan kolagen.<sup>58</sup> Penelitian pemakaian mometasone dan fluticasone terhadap anak tidak mengakibatkan efek samping pada gangguan pertumbuhan walaupun dipakai lebih dari satu tahun.<sup>53,54</sup>

Teknik pemberian semprot hidung yang baik diperlukan dalam pengobatan sehingga pasien perlu dijelaskan tentang cara pemberian kortikosteroid semprot hidung. Pemberian semprot hidung yang baik akan meningkatkan distribusi steroid sehingga mendapatkan hasil yang maksimal, mengurangi efek samping, dan menghindari terjadinya kesalahpahaman antara pasien dan dokter tentang cara pemberiannya sehingga akan meningkatkan tingkat kepatuhan pasien dalam pengobatan. Pada saat penggunaan *mometasone furoate* semprot hidung, perlu diawali dengan mengeluarkan semprotan awal hingga tampak semprotan yang baik. Pasien kemudian diminta untuk membersihkan hidung dari mukus, kepala menunduk dan salah satu hidung ditutup, aplikator semprot hidung dimasukkan ke dalam hidung dan dilakukan penyemprotan. Penyemprotan tidak boleh diarahkan secara langsung ke septum untuk menghindari efek samping. Saat penyemprotan pasien bernafas melalui hidung seperti biasa dan kemudian keluar melalui mulut. Cara yang sama juga dilakukan pada hidung yang lainnya.<sup>59</sup>

Tabel 2.3 Kortikosteroid Topikal dan Dosis yang Dipakai di Amerika Serikat

Generic name	Trade name	Nonallergic				Dosage in adults	Dosage in children
		Nasal polyps	(vasomotor) rhinitis	Perennial AR	Seasonal AR		
Beclomethasone	Beconase AQ <sup>®</sup> (42 mcg/spray)	X <sup>a</sup>	X	X	X	1-2 spray EN 2x/day	6-12 yrs old: 1 spray EN 2x/day
						Maximum dose: 2 sprays EN 2x/day	Maximum dose: 2 sprays EN 2x/day
Budesonide	Rhinocort Aqua <sup>®</sup> (32 mcg/spray)			X	X	1 spray EN 1x/day	≥ 6 yrs old: 1 spray EN 1x/day
						Maximum dose: 4 sprays EN 1x/day	Maximum dose <12 yrs old: 2 sprays EN 1x/day
Ciclesonide	Omnaris <sup>®</sup> (50 mcg/spray)			X	X	2 sprays EN 1x/day	Maximum dose: 2 sprays EN (200 mcg/day)
						Maximum dose: 2 sprays in each nostril (200 mcg/day)	≥12 yrs perennial AR: 2 sprays EN 1x/day
Flunisolide	Generic flunisolide (25 mcg/spray)			X	X	2 sprays EN 2x/day; may increase to 2 sprays EN 3x/day	6-14 yrs old: 1 spray EN 3x/day or 2 sprays EN 2x/day
	Nasarel <sup>®</sup> (29 mcg/spray)					Maximum dose: 8 sprays EN/day	Maximum dose: 4 sprays EN 1x/day
Fluticasone furoate	Veramyst <sup>®</sup> (55 mcg/spray)			X	X	2 sprays EN 1x/day may decrease to 1 spray EN 1x/day once maximum benefit is achieved and symptoms are controlled	2 to 12 yrs: initial, 1 spray EN 1x/day; if adequate response is not achieved, may increase to 2 sprays EN 1x/day; reduce dosage to 1 spray EN 1x/day once maximum benefit is achieved and symptoms are controlled
							≥12 yrs: 2 sprays EN 1x/day; may decrease to 1 spray EN 1x/day once maximum benefit is achieved and symptoms are controlled
Fluticasone propionate	Generic fluticasone (50 mcg/spray)		X	X	X	2 sprays EN 1x/day or 1 spray EN 2x/day	≥4 yrs old: 1 spray EN 1x/day
	Flonase <sup>®</sup> (50 mcg/spray)					Maximum dose: 2 sprays EN 1x/day	Maximum dose: 2 sprays EN 1x/day
Mometasone	Nasonex <sup>®</sup> (50 mcg/spray)	X <sup>b</sup> (≥18 years old)		X	X <sup>c</sup>	2 sprays EN 1x/day	(2-11 years old): 1 spray EN 1x/day
Triamcinolone	Nasacort AQ <sup>®</sup> (55 mcg/spray)			X	X	2 sprays EN 1x/day	6-11 yrs old: 1 spray EN 1x/day
						Maximum dose: 2 sprays EN 1x/day	Maximum dose: 2 sprays EN 1x/day

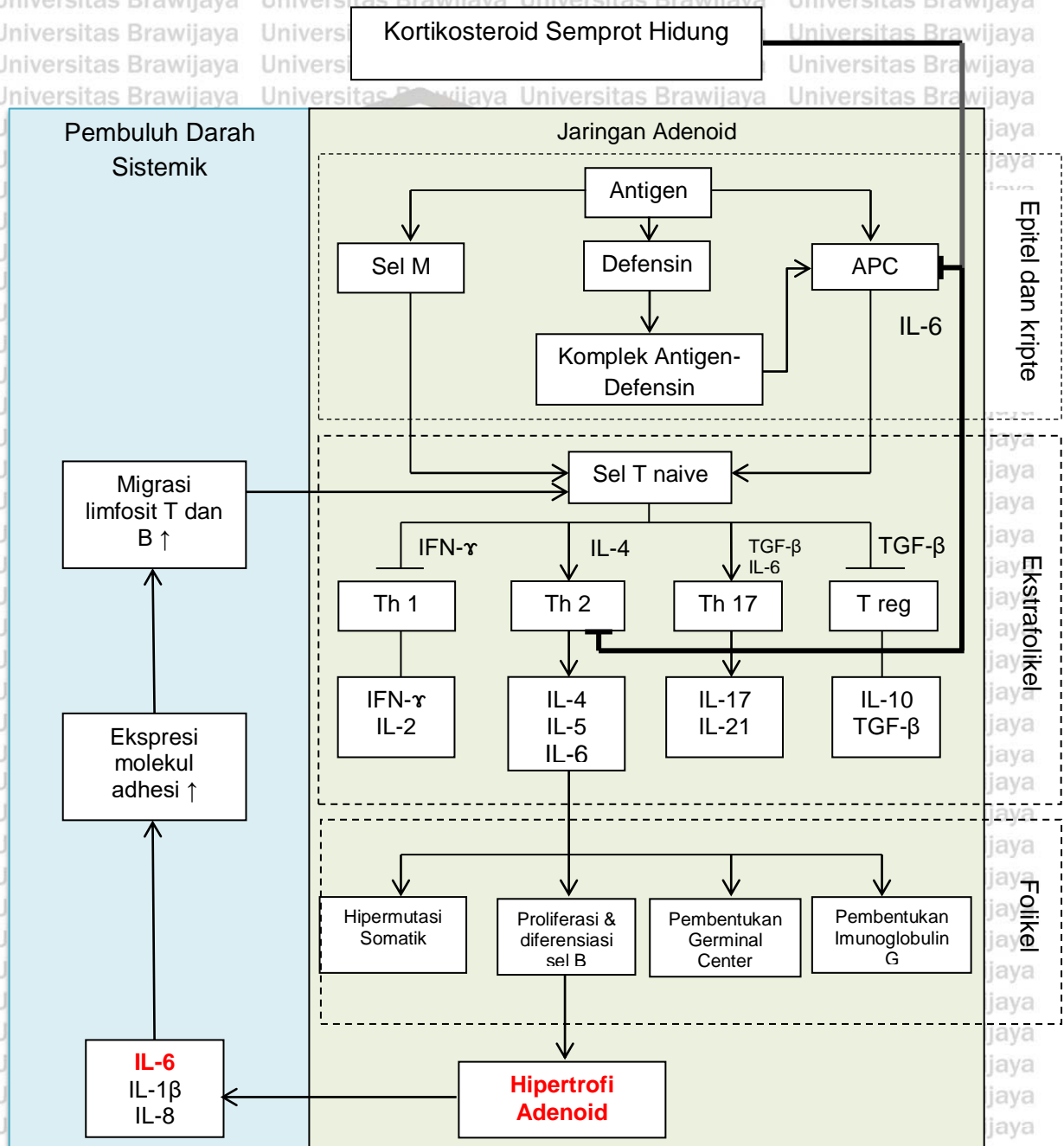
Dikutip dari Selover



BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep



Keterangan:  
Huruf berwarna merah: yang diteliti

### Penjelasan Kerangka Konsep

IL-6 yang dihasilkan oleh sel APC dapat merubah keseimbangan Th1/Th2 menuju dominasi Th2 dengan dua mekanisme yang berbeda, yaitu mengaktifkan *nuclear factor of activated T-cells* (NFAT) yang nantinya akan mengaktifkan IL-4 yang berfungsi mengubah sel Th menjadi Th2, dan mengupregulasi SOCS1 yang dapat menghambat sinyal IFN- $\gamma$  sehingga menghambat pembentukan Th1. Dominasi sitokin Th2 terhadap Th1 menunjukkan adanya proses inflamasi yang kronis. Dominasi sitokin Th2 menunjukkan adanya proses inflamasi kronis yang dapat memicu kerusakan jaringan.

IL-6 berperan pada proliferasi dan diferensiasi akhir sel B, sehingga sel B memiliki kemampuan untuk membentuk immunoglobulin. Proliferasi limfosit B berperan dalam mekanisme terjadinya hipertrofi. Peningkatan kadar IL-6 jaringan sebagai akibat dari stimuli antigen yang terus menerus dapat menyebabkan disfungsi limfosit sehingga menyebabkan hipertrofi, mengaktifkan sel endotel untuk menghasilkan molekul adhesi, IL-8, dan IL-6 itu sendiri sehingga kadar IL-6 serum meningkat, serta meningkatkan migrasi sel T dan sel B ke daerah terjadinya peradangan. Peningkatan IL-6 yang berkepanjangan menyebabkan apoptosis netrofil dan akumulasi monosit di daerah peradangan di adenoid yang merupakan petanda adanya inflamasi kronis.

Kortikosteroid topikal bekerja pada daerah epitel adenoid. Konsentrasi kortikosteroid topikal sangat tinggi pada permukaan epitel dan terjadi *downregulation* produksi sitokin di sel epitel dan sel inflamasi di epitel adenoid.

Kortikosteroid masuk ke membran sel dan terikat dengan reseptor glukokortikoid dalam sitoplasma. Penggunaan kortikosteroid topikal akan mereduksi APC.



Glukokortikosteroid menurunkan jumlah sel Th2 dan produksi sitokin Th2 salah satunya IL-6 dan sedikit efek terhadap Th1 dan produksi Th1 sitokin.

### 3.2 Hipotesis Penelitian

1. Terdapat penurunan kadar IL-6 serum sesudah pemberian *mometasone furoate* semprot hidung pada pasien dengan hipertrofi adenoid.
2. Terdapat pengecilan ukuran adenoid sesudah pemberian *mometasone furoate* semprot hidung pada pasien dengan hipertrofi adenoid.
3. Terdapat hubungan antara penurunan kadar IL-6 serum dan pengecilan ukuran adenoid sesudah pemberian *mometasone furoate* semprot hidung pada pasien dengan hipertrofi adenoid.
4. Terdapat perbaikan kualitas hidup penderita hipertrofi adenoid sesudah pemberian *mometasone furoate* semprot hidung.

## BAB 4

### METODE PENELITIAN

#### 4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan suatu penelitian *the one group pre and post test design*. Pengambilan data dilakukan sebelum dan setelah perlakuan tanpa dibandingkan dengan kelompok kontrol. Penelitian menggunakan subyek manusia, yaitu semua penderita hipertropi adenoid yang memenuhi kriteria sebagai sampel dan dilakukan pemeriksaan IL-6 serum sebelum dan sesudah diberi *mometasone furoate* semprot hidung selama 6 minggu.

#### 4.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di RSUD dr. Saiful Anwar Malang dan dilakukan setelah didapatkan *ethical clearance* sampai jumlah sampel yang diperlukan terpenuhi.

#### 4.3 Populasi dan Sampel Penelitian

##### 4.3.1 Populasi Penelitian

Populasi pada penelitian ini adalah semua penderita hipertropi adenoid yang datang berobat ke poliklinik THT-KL Instalansi Rawat Jalan RSUD dr. Saiful Anwar Malang.

##### 4.3.2 Sampel Penelitian

###### 4.3.2.1 Besar Sampel Penelitian

Penghitungan jumlah sampel pada penelitian ini menggunakan rumus Solimun (2001), yaitu:

$$P(n-1) \geq 15$$



$$1(n-1) \geq 15 = n-1 \geq 15$$

$$n \geq 16 \text{ orang}$$

Keterangan :

n : besar sampel minimum

P : jumlah perlakuan

Jumlah perlakuan dalam penelitian ini sebanyak satu perlakuan, oleh karenanya dalam penelitian ini diperlukan jumlah sampel paling sedikit 16 subyek. Penambahan subyek pada setiap perlakuan diperlukan sebagai resiko terjadinya *drop out* dan ditetapkan sejumlah dua subyek. Total sampel yang dibutuhkan sebanyak 18 subyek.

#### 4.3.2.2 Teknik Pengambilan Sampel

Pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan *consecutive sampling* yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi

a. Kriteria inklusi :

1. Anak berusia 5-14 tahun dengan gejala dan tanda hipertropi adenoid, diantaranya : tidur mendengkur dan hidung buntu, dapat disertai oleh satu atau lebih gejala berikut yaitu bernapas dengan mulut, pilek-pilek, terbangun malam hari karena gelagepan, dan suara sengau.

Gejala-gejala tersebut ditunjang dengan pemeriksaan foto polos *skull lateral soft tissue* menggunakan metode Cohen dan Konak dengan  $AC/SfP < 1,1$ .

2. Hasil tes alergi *Skin Prick Test* negatif.

3. Tidak sedang mengalami radang akut dengan pemeriksaan lekosit dan C-Reactive Protein (CRP) dalam batas normal, yaitu lekosit : 5.000 – 11.000 /ul dan CRP < 0.8 mg/dl.

4. Bersedia ikut dalam penelitian (dengan persetujuan orang tua).

b. Kriteria eksklusi:

1. Menderita cacat bawaan daerah wajah, rongga mulut, dan hidung, misalnya atresia koana, celah palatum, dan bibir sumbing.

2. Kelainan obstruksi hidung seperti deviasi septum dan tumor kavum nasi.

#### 4.4 Variabel Penelitian

##### 4.4.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah *momethasone furoate* semprot hidung.

##### 4.4.2 Variabel Tergantung

Variabel tergantung pada penelitian ini adalah kadar IL-6 serum dan ukuran adenoid melalui pemeriksaan foto polos *skull lateral soft tissue*.

#### 4.5 Definisi Operasional

1. Kadar IL-6 adalah jumlah IL-6 dalam serum darah vena yang diperoleh dengan pemeriksaan ELISA dalam satuan pg/ml.

2. Hipertrofi adenoid adalah penderita berusia 5-14 tahun yang memiliki :

a. Gejala dan tanda hipertrofi adenoid, diantaranya : tidur mendengkur dan hidung buntu, dapat disertai oleh satu atau lebih gejala berikut yaitu bernapas dengan mulut, pilek-pilek, terbangun malam hari karena gelagepan, dan suara sengau.

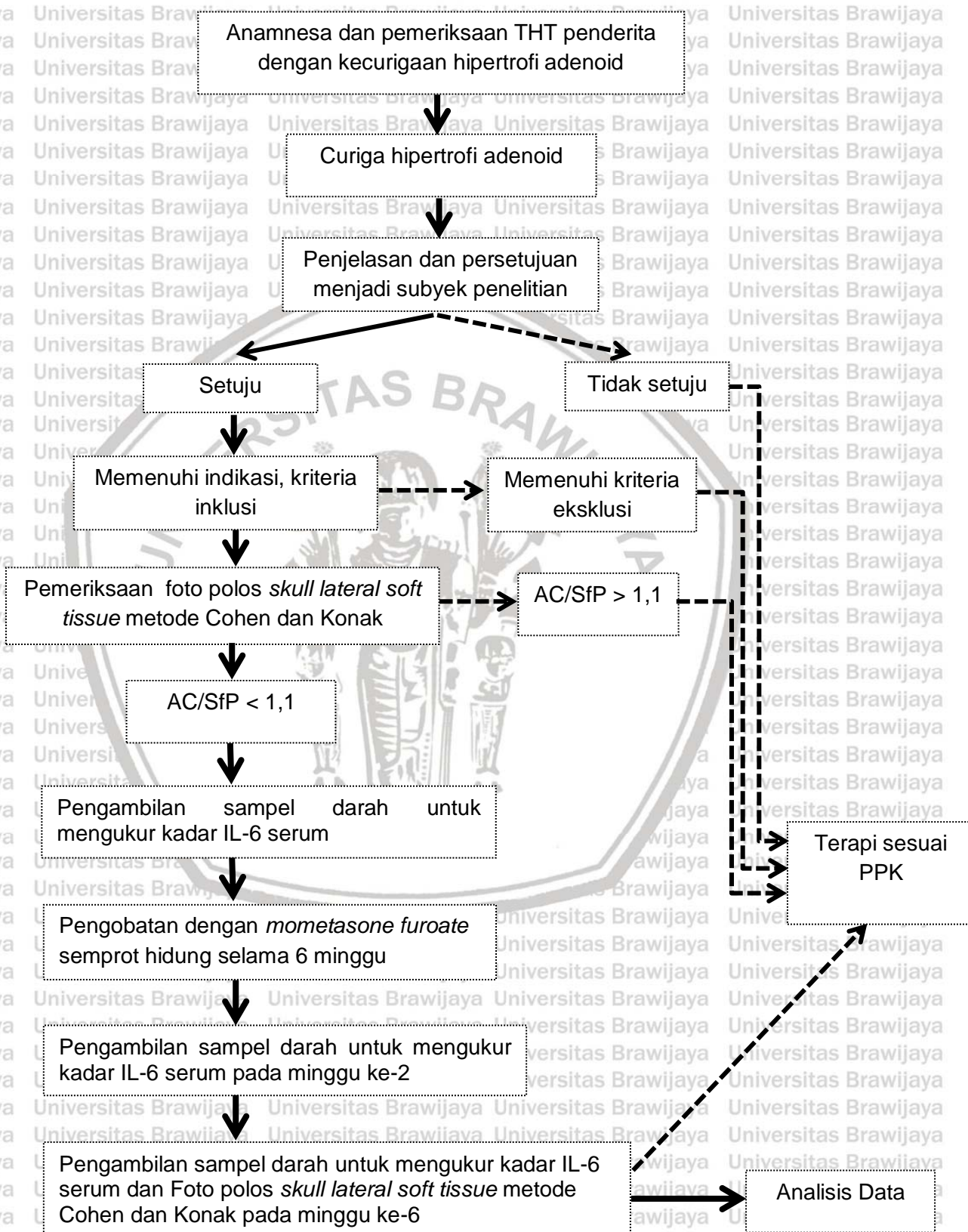
b. Ukuran adenoid berdasarkan foto polos *skull lateral soft tissue* menggunakan metode Cohen dan Konak, dikatakan membesar jika  $AC/SfP < 1,1$ .



#### 4.6 Metode Pengambilan Data

1. Penderita berusia 5-14 tahun dengan gejala hipertrofi adenoid yang berobat ke poliklinik THT-KL RSUD dr. Saiful Anwar Malang diberi penjelasan mengenai tujuan penelitian dan rencana pemeriksaan yang dilakukan. Bila penderita bersedia ikut dalam penelitian, selanjutnya menandatangani surat persetujuan ikut dalam penelitian yang diwakilkan oleh orang tua penderita.
2. Penderita yang memenuhi kriteria inklusi akan dilakukan pengukuran kadar IL-6 serum sebelum dilakukan perlakuan dengan pengambilan darah vena sebanyak 5 ml dan dicampur dengan EDTA, pengambilan serum darah dengan cara sentrifugasi dan disimpan pada suhu  $-20^{\circ}\text{C}$  sampai dilakukan analisa kadar IL-6. Pemeriksaan kadar IL-6 serum dengan cara ELISA dengan satuan pg/ml.
3. Penderita diberikan *mometasone furoate* semprot hidung dan dijelaskan mengenai cara penggunaannya. Dosis yang diberikan pada pasien adalah 100  $\mu\text{g}$  per hari untuk usia 5-11 tahun dan 200  $\mu\text{g}$  per hari untuk usia 12-14 tahun. Penggunaan *mometasone furoate* semprot hidung dilakukan selama 6 minggu.
4. Penderita diminta untuk datang kembali pada minggu kedua untuk melakukan pengukuran kadar IL-6 serum dan minggu ke 6 untuk menilai hasil pengobatan dengan melakukan pengukuran kadar IL-6 serum dan evaluasi dengan foto polos *skull lateral soft tissue*. Penimbangan botol sediaan *mometasone furoate* semprot hidung dilakukan pada minggu kedua, minggu keempat dan minggu keenam untuk menilai kepatuhan penderita dalam menggunakan *mometasone furoate* semprot hidung.

#### 4.7 Kerangka Operasional





#### 4.8 Analisis Data

1. Karakteristik pasien dianalisis dengan menggunakan statistik deskriptif dan disajikan dalam bentuk tabel frekuensi distribusi.
2. Menguji perbedaan kadar IL-6 serum dan foto *skull lateral soft tissue* pada penderita hipertrofi adenoid sebelum dan setelah pemberian *mometasone furoate* semprot hidung, dianalisis dengan uji-t berpasangan bila terdistribusi normal dan analisis Wilcoxon bila tidak terdistribusi normal.
3. Analisis pada penelitian ini menggunakan derajat kepercayaan 95%,  $\alpha=0,05$  bermakna bila  $p < 0,05$ .

#### 4.9 Jadwal Penelitian

No.	Kegiatan	Bulan						
		1	2	3	4	5	6	7
1	Pembuatan usulan	X						
2	Persetujuan usulan	X						
3	Pengumpulan data		X	X	X	X		
4	Pengolahan data						X	
5	Penulisan Laporan							X
6	Penyajian Laporan							X

## BAB 5

### HASIL PENELITIAN

Penelitian ini merupakan suatu penelitian eksperimental *the one group pre and post test design* yang bertujuan untuk mengetahui pengaruh *mometasone furoate* terhadap kadar interleukin 6 serum pada penderita hipertrofi adenoid. Pengambilan data dilakukan sebelum dan setelah perlakuan tanpa dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Penelitian ini melibatkan 16 subyek penelitian, yaitu semua penderita hipertrofi adenoid yang memenuhi kriteria sebagai sampel dan menyetujui untuk mengikuti penelitian ini. Subyek penelitian diberikan *mometasone furoate* semprot hidung selama 6 minggu dan dilakukan pemeriksaan IL-6 serum sebelum dan sesudah pemberian *mometasone furoate* semprot hidung pada minggu kedua dan keenam. Subjek penelitian diminta untuk melakukan kontrol setiap 2 minggu untuk memantau tingkat kepatuhan subjek penelitian dalam menggunakan *mometasone furoate* semprot hidung dengan melakukan penimbangan pada sediaan botol *mometasone furoate*.

#### 5.1 Karakteristik Subyek Penelitian

##### 5.1.1 Karakteristik Umum

Subyek pada penelitian ini merupakan anak berusia 5-14 tahun dengan gejala dan tanda hipertrofi adenoid. Subjek penelitian memiliki sebaran usia yang termuda adalah 5 tahun dan tertua 13 tahun. Rerata usia subyek penelitian adalah 8,56 tahun dengan kelompok umur 5-11 tahun sebanyak 12 orang (75%) dan 12-14 tahun sebanyak 4 orang (25%). Uji normalitas menggunakan uji



Shapiro-Wilk menunjukkan data umur subjek berdistribusi normal. Karakteristik subyek penelitian berdasarkan jenis kelamin menunjukkan bahwa subjek perempuan sebanyak 56,3% dan subjek laki-laki sebanyak 43,8 %. (Tabel 5.1)

Tabel 5.1 Karakteristik Umum Subyek Penelitian Berdasarkan Usia, Jenis Kelamin, Kelompok Usia

Karakteristik Umum	n	%
<b>Jenis kelamin</b>		
Laki-laki	9	56,3
Perempuan	7	43,8
<b>Kelompok Usia</b>		
5-11 tahun	12	75
12-14 tahun	4	25
<b>Rerata</b>		
<b>Usia</b>	8,56 ± 2,92	

### 5.1.2 Karakteristik Klinis

Karakteristik klinis subyek penelitian ini meliputi keluhan gejala dan tanda hipertropi adenoid yang sering dialami yaitu tidur mendengkur, hidung buntu, suara sengau, terbangun malam hari karena gelagepan, dan bernafas melalui mulut. Dari hasil anamnesa terhadap subjek penelitian dan orang tua didapatkan semua subjek penelitian mengalami keluhan mendengkur saat tidur (100%), diikuti keluhan hidung buntu (75%), terbangun malam hari karena gelagepan (63%), dan suara sengau (44%) (tabel 5.2)

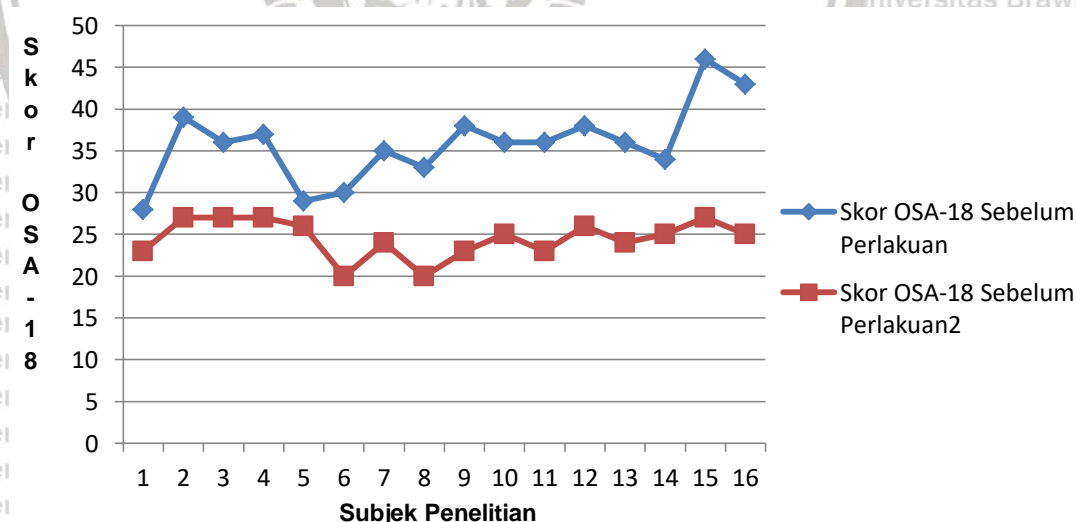
Tabel 5.2 Karakteristik Klinis Subyek Penelitian Berdasarkan Keluhan

Karakteristik Klinis	n	%
<b>Keluhan</b>		
Tidur Mendengkur	16	100
Hidung Buntu	12	75
Bangun Gelagepan	10	62,5
Suara Sengau	7	43,8
Bernafas melalui mulut	0	0

## 5.2 Evaluasi Klinis Sebelum dan Sesudah Perlakuan

Semua subyek penelitian menjalani anamnesa dan penilaian gejala klinis dengan menggunakan kuesioner OSA-18 yang terdiri atas 18 pertanyaan yang diisi oleh orang tua atau pengasuh dari subjek penelitian. Hasil penjumlahan kuesioner OSA-18 dibagi menjadi 3 kategori yaitu ringan (0-60), sedang (60-80) dan berat (80-100) (Lampiran 4).

Rerata jumlah nilai kuesioner OSA-18 sebelum perlakuan adalah  $35,88 \pm 4,69$  dengan nilai tertinggi dan terendah adalah 46 dan 28. Kelompok pertanyaan tentang gangguan tidur memberikan kontribusi penilaian terbesar dalam survey OSA-18. Ini menunjukkan bahwa semua subjek penelitian mengalami gangguan tidur yang disebabkan oleh hipertrofi adenoid. Setelah diberikan perlakuan selama 6 minggu, rerata jumlah kuesioner OSA-18 adalah  $24,50 \pm 2,28$  dengan nilai tertinggi dan terendah adalah 27 dan 20.



Gambar 5.1 Grafik Nilai Skor OSA-18

Penurunan jumlah nilai kuesioner OSA-18 setelah diberikan perlakuan menunjukkan bahwa subjek penelitian mengalami perbaikan kualitas hidup yang ditandai dengan berkurangnya gejala gangguan yang dialami oleh subjek



penelitian. Hasil kuesioner OSA-18 menunjukkan gangguan kualitas hidup pada semua subjek penelitian masih dalam kategori ringan baik sebelum maupun sesudah pemberian semprot hidung.

Hasil uji normalitas dengan uji Shapiro-Wilk data jumlah kuesioner OSA-18 sebelum dan sesudah perlakuan didapatkan nilai  $p=0,537$  dan  $p=0,052$ , sehingga data tersebut terdistribusi secara normal. Uji perbedaan jumlah kuesioner OSA-18 sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok perlakuan menggunakan uji *paired t-test* dan didapatkan perbedaan yang bermakna ( $p=0,00$ ).

Tabel 5.3 Jumlah Nilai Skor OSA-18 Sebelum dan Sesudah Perlakuan

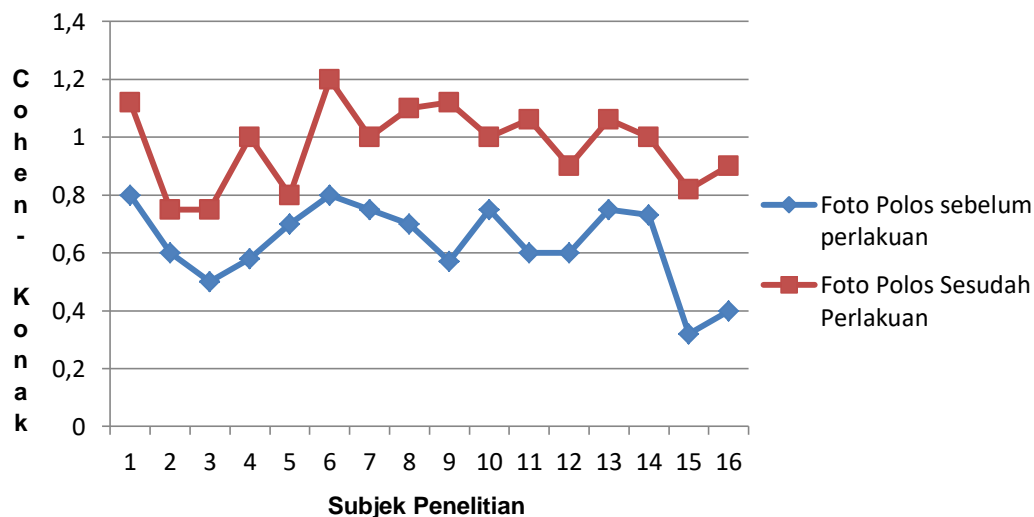
Jumlah Skor	Rerata $\pm$ SD	Median (Minimum – Maksimum)	P
Sebelum perlakuan	35,88 $\pm$ 4,69	36 (28 – 46)	0,000
Sesudah perlakuan	24,50 $\pm$ 2,28	25 (20 – 27)	

Selisih jumlah kuesioner OSA-18 sebelum dan setelah perlakuan dihitung dengan cara jumlah kuesioner OSA-18 sesudah perlakuan dikurangi jumlah kuesioner OSA-18 sebelum perlakuan. Hasil uji normalitas data dengan uji Shapiro-Wilk didapatkan nilai  $p=0,774$  ( $>0,05$ ), maka data tersebut terdistribusi normal. Rata-rata selisih kuesioner OSA-18 pada subjek penelitian sebelum dan sesudah perlakuan adalah  $11,50 \pm 4,115$ .

### 5.3 Evaluasi Foto *Skull Lateral Soft Tissue* Sebelum dan Sesudah Perlakuan

Setiap subjek penelitian menjalani pemeriksaan foto polos *skull lateral soft tissue* yang dilakukan sebelum dan sesudah perlakuan. Pembacaan hasil dilakukan oleh seorang dokter ahli radiologi dengan menggunakan metode

Cohen-Konak yaitu hasil dari perbandingan antara *Air of Column* (AC) dan *Soft Palate* (Sfp). Hasil pembacaan kemudian dilakukan analisa foto polos *skull lateral* didapatkan hasil semua subyek penelitian mengalami perbaikan.



Gambar 5.2 Grafik Hasil Pengukuran Perbandingan Air Column dan Soft Palate Pada Foto Polos *Skull Lateral Soft Tissue*

Rerata hasil pengukuran foto polos *skull lateral* sebelum pemberian semprot hidung adalah  $0,634 \pm 0,14$  dengan nilai tertinggi dan terendah adalah 0,8 dan 0,32. Rerata hasil pengukuran foto polos *skull lateral* sesudah pemberian semprot hidung adalah  $0,97 \pm 0,14$  dengan nilai tertinggi dan terendah adalah 1,2 dan 0,75. Semakin rendah nilai pada hasil pengukuran foto polos *skull lateral* menunjukkan bahwa semakin besar ukuran adenoid pada subjek penelitian.

Adenoid dikatakan membesar apabila AC/Sfp kurang dari 1,1. Pada penelitian ini, perubahan ukuran terlihat pada saat pengukuran *Air of Column* setelah diberikan semprot hidung, sedangkan ukuran pada *Soft Palate* (Sfp) tetap. Pada penelitian ini, terdapat 3 subjek penelitian memiliki nilai perbandingan AC/Sfp lebih dari 1,1 setelah diberikan semprot hidung selama 6 minggu sehingga kesimpulan pada foto polos menunjukkan adenoid dalam batas normal.



Tabel 5.4 Evaluasi Foto Polos *Skull Lateral Soft Tissue* Sebelum dan Sesudah Perlakuan

Hasil Pembacaan	Rerata ± SD	Median (Minimum – Maksimum)	P
Sebelum perlakuan	0,63 ± 0,14	0,65 (0,32 – 0,8)	0,000
Sesudah perlakuan	0,97 ± 0,14	1 (0,75 – 1,2)	

Hasil uji normalitas data foto polos *skull lateral* sebelum dan sesudah pemberian semprot hidung dengan uji Shapiro-Wilk didapatkan nilai  $p=0,110$  dan  $p=0,315$  ( $p>0,05$ ), ini berarti data tersebut terdistribusi secara normal. Uji perbedaan selisih foto polos *skull lateral* sebelum dan sesudah pemberian semprot hidung dilakukan dengan uji *paired t-test* dan didapatkan perbedaan yang bermakna ( $p=0,000$ ).

Untuk mengetahui hubungan antara jumlah nilai skor OSA-18 dengan foto polos *skull lateral* sebelum dan sesudah perlakuan, maka perlu dilakukan pengujian secara statistik dengan uji korelasi. Karena variabel jumlah nilai skor OSA-18 dan foto polos *skull lateral* bersifat numerik dan berdistribusi normal maka digunakan uji Pearson. Semakin tinggi nilai koefisien korelasi ( $r$ ) semakin kuat hubungan kedua variabel.

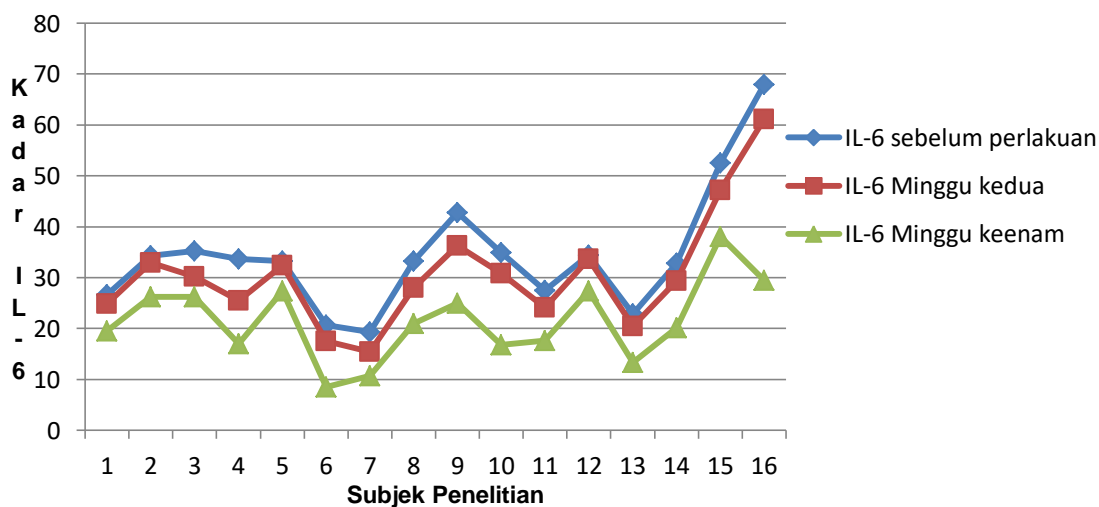
Tabel 5.5 Korelasi Antara Nilai Skor OSA-18 dengan Foto Polos *Skull Lateral*

		Skor OSA18 Sebelum Perlakuan	Skor OSA18 Sesudah Perlakuan
<b>Foto Polos Sebelum Perlakuan</b>	Pearson Correlation	-,854**	-
	Sig. (2-tailed)	,000	-
	N	16	-
<b>Foto Polos Sesudah Perlakuan</b>	Pearson Correlation	-	-,844**
	Sig. (2-tailed)	-	,000
	N	-	16

Berdasarkan uji Pearson, nilai foto polos *skull lateral* berkorelasi secara signifikan yang bersifat negatif ( $p < 0,05$ ) jumlah skor OSA-18. Pada Koefisien korelasi antara jumlah skor OSA-18 dan foto polos *skull lateral* sebelum dan sesudah perlakuan adalah -0,854 dan -0,844. Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi nilai pada pembacaan hasil foto polos *skull lateral*, jumlah skor OSA-18 juga akan semakin rendah.

#### 5.4 Perbedaan IL-6 Serum Penderita Hipertrofi Adenoid Sebelum dan Sesudah Perlakuan

Setiap subyek penelitian menjalani prosedur pengambilan darah di laboratorium sentral RSUD dr. Saiful Anwar sebanyak 3 kali yaitu pada sebelum perlakuan ( IL-6 I), 2 minggu setelah perlakuan ( IL-6 II) dan 6 minggu setelah perlakuan ( IL-6 III), kemudian dilakukan analisa IL-6 serum darah di laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Hasil analisa didapatkan hasil semua subyek penelitian mengalami penurunan kadar IL-6 serum darah. Hasil pemeriksaan IL-6 serum darah dapat dilihat pada Gambar 5.3.



Gambar 5.3 Grafik Hasil Pemeriksaan IL-6 Serum Darah



Hasil uji normalitas data kadar IL-6 I, IL-6 II, dan IL-6 III dengan uji Shapiro-Wilk didapatkan nilai  $p=0,012$ ,  $p= 0,051$  dan  $p= 0,893$  ( $p>0,05$ ), ini berarti data IL-6 I tidak terdistribusi secara normal sedangkan IL-6 II dan IL-6 III terdistribusi normal. Oleh karena itu data IL-6 I dilakukan transformasi data kemudian dilanjutkan dengan uji normalitas data ulang dengan uji Shapiro-Wilk didapatkan nilai  $p= 0,263$  ( $p>0,05$ ), menunjukkan data telah terdistribusi normal. Uji perbedaan IL-6 I - IL-6 II dan IL-6 I – IL-6 III menggunakan uji *paired t-test* dan didapatkan perbedaan yang bermakna ( $p=0,00$ ). (Tabel 5.7)

Tabel 5.6 Kadar IL-6 Serum Darah Subjek Penelitian

Kadar IL-6	Rerata $\pm$ SD	(Minimum – Maksimum)	P
IL-6 I	34,515 $\pm$ 12,077	19,327 $\pm$ 67,981	0,012
IL-6 II	30,645 $\pm$ 11,169	15,481 $\pm$ 61,173	0,051
IL-6 III	21,531 $\pm$ 7,658	8,500 $\pm$ 38,057	0,893

Tabel 5.7 Uji Perbedaan IL-6 Serum Darah

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 IL-6 I & IL-6 II	16	,985	,000
Pair 2 IL-6 I & IL-6 III	16	,775	,000

Untuk mengetahui hubungan antara kadar IL-6 serum darah dengan foto polos *skull lateral* sebelum dan sesudah perlakuan, maka perlu dilakukan pengujian secara statistik dengan uji korelasi Pearson. Semakin tinggi nilai koefisien korelasi ( $r$ ) semakin kuat hubungan kedua variabel.

Tabel 5.8 Korelasi Antara IL-6 Serum dengan Foto Polos *Skull Lateral*

		IL-6 I	IL-6 III
<b>Foto Polos Sebelum</b>	Pearson Correlation	-,819**	-
<b>Perlakuan</b>	Sig. (2-tailed)	,000	-
	N	16	-
<b>Foto Polos Sesudah</b>	Pearson Correlation	-	-,692**
<b>Perlakuan</b>	Sig. (2-tailed)	-	,003
	N	-	16

Berdasarkan uji Pearson, nilai kadar IL-6 serum darah berkorelasi secara signifikan yang bersifat negatif ( $p < 0,05$ ) dengan foto polos *skull lateral*.

Pada koefisien korelasi antara kadar IL-6 serum darah dan foto polos *skull lateral* sebelum dan sesudah perlakuan adalah -0,819 dan -0,692. Hal ini menunjukkan bahwa semakin rendah nilai kadar IL-6 serum darah maka nilai pada pembacaan hasil foto polos *skull lateral* semakin tinggi. Semakin tinggi nilai pada pembacaan foto polos *skull lateral* menunjukkan bahwa semakin kecil ukuran adenoid.



## BAB 6

### PEMBAHASAN

#### 6.1 Karakteristik Subyek Penelitian

##### 6.1.1 Karakteristik Umum

Subyek penelitian pada penelitian ini sebanyak 16 orang dengan hipertrofi adenoid yang dilakukan pemeriksaan foto polos *skull lateral soft tissue* dan kadar IL-6 serum. Setiap subjek penelitian diberikan pengobatan dengan *mometasone furoate* semprot hidung selama 6 minggu dan dilakukan evaluasi pada foto polos *skull lateral soft tissue* dan kadar IL-6 serum setelah menyelesaikan pengobatan.

Proporsi jenis kelamin subyek pada penelitian ini adalah perempuan sebesar 56,3% % dan laki-laki sebesar 43,8%. Pada penelitian oleh Gowda menunjukkan proporsi jenis kelamin pada penderita hipertrofi adenoid adalah 33 laki-laki (55%) dan 27 perempuan (45%) sehingga memiliki rasio 1 : 1.<sup>10</sup> Perbandingan antara perempuan dan laki-kali tidak berbeda signifikan. Hal ini dipengaruhi oleh ukuran saluran napas antara perempuan dan laki-laki sama pada masa anak-anak. Saluran napas pada laki-laki akan memiliki ukuran yang lebih besar dibandingkan perempuan setelah masa pubertas. Sehingga prevalensi terjadinya OSA lebih tinggi pada laki-laki daripada perempuan.<sup>60</sup>

Subyek pada penelitian ini merupakan anak berusia 5-14 tahun dengan gejala dan tanda hipertropi adenoid. Rerata usia subyek penelitian adalah 8,56 tahun dengan kelompok umur 5-11 tahun sebanyak 12 orang (75%) dan 12-14 tahun sebanyak 4 orang (25%). Pada penelitian oleh Yilmaz menunjukkan bahwa

rata-rata usia penderita hipertrofi adenoid adalah 8,9 tahun.<sup>61</sup> Secara fisiologis, pembesaran pada adenoid dimulai dari usia 3 tahun hingga 7 tahun karena pada rentang usia tersebut adenoid sangat aktif dalam sistem imunitas tubuh. Ukuran adenoid mencapai masa puncaknya pada usia 6-7 tahun dan merupakan saat terbesar aktivitas imunitasnya. Adenoid kemudian akan mengalami regresi mulai usia 8 tahun hingga akhir masa pubertas.<sup>4</sup>

Adenoid berperan sebagai lini pertama pertahanan pada saluran napas yang akan kontak dengan antigen dan mendorong perkembangan imunitas humoral dan seluler. Manusia mulai kehilangan imunitas pasif dari ibu saat berumur 6 bulan dan adenoid berperan penting dalam imunitas tubuh manusia terutama pada tahun pertama kehidupan yang kemudian akan membentuk respon kekebalan tubuh sendiri.<sup>4</sup>

Ukuran adenoid mencapai puncaknya saat berusia 6-7 tahun dan juga merupakan masa dimana aktivitas terbesarnya terjadi. Adenoid akan mengalami involusi setelah memasuki masa pubertas. Jaringan limfoid lainnya seperti tonsil palatina akan mengalami involusi setelah usia 40 tahun dan tonsil lingualis akan mengalami involusi setelah usia 60 tahun.<sup>4</sup>

### 6.1.2 Karakteristik Klinis

Umumnya hipertrofi adenoid ditemukan dengan gejala klinis berupa hidung tersumbat, suara sengau, dapat terjadi perubahan bernapas lewat mulut, serta sering pula disertai mendengkur sehingga menyebabkan gangguan napas pada saat tidur, peradangan telinga tengah, dan rinosinusitis.<sup>5</sup> Pada penelitian ini dilakukan anamnesa terhadap subjek penelitian dan orang tua terhadap gejala yang dialami oleh subjek penelitian.



Karakteristik klinis subyek penelitian ini meliputi keluhan gejala dan tanda hipertropi adenoid yang sering dialami yaitu tidur mendengkur, hidung buntu, suara sengau, terbangun malam hari karena gelagepan, dan bernafas melalui mulut. Dari hasil anamnesa terhadap subjek penelitian dan orang tua didapatkan semua subjek penelitian mengalami keluhan mendengkur saat tidur (100%), diikuti keluhan hidung buntu (75%), terbangun malam hari karena gelagepan (63%), dan suara sengau (44%). Hal ini sesuai dengan gejala utama pada penderita hipertropi adenoid yaitu tidur mendengkur dan hidung buntu.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Sempere di Kenya<sup>62</sup> didapatkan semua subjek penelitian dengan hipertropi adenoid sebanyak 55 orang mengalami tidur mendengkur dan hidung buntu serta 87,3% subjek mengalami periode henti napas saat tidur. Penelitian ini menyimpulkan bahwa semua anak-anak yang menderita hipertropi adenoid memiliki gejala tidur mendengkur tetapi tidak semuanya mengalami henti napas saat tidur. Anak-anak yang mengalami gejala tidur mendengkur direkomendasikan untuk dilakukan pemeriksaan lebih lanjut untuk memastikan ada tidaknya OSAS. Gejala mendengkur pada masa anak-anak terjadi pada 6-20% anak-anak dan 3-5% berhubungan dengan OSAS.<sup>62,63</sup>

Pada anak-anak dengan hipertropi adenoid terjadi gangguan pernapasan pada daerah hidung sehingga menyebabkan keluhan mendengkur, hidung buntu, bernafas melalui mulut dan terkadang terjadi henti napas saat tidur. Masalah gangguan tidur pada anak-anak saat ini mendapatkan perhatian lebih dan gangguan tidur pada anak-anak dikaitkan dengan adanya gangguan patensi pada saluran napas atas terutama adanya masalah hipertropi adenoid pada populasi anak-anak. Gangguan tidur dapat menimbulkan terjadinya hipoksia



pada anak-anak dan apabila terjadi berkepanjangan akan memicu terjadinya perubahan perilaku, gangguan konsentrasi, perilaku agresif, dan gangguan belajar.<sup>4</sup>

Obstruksi hidung yang ditandai dengan gejala hidung buntu pada hipertrofi adenoid menyebabkan retensi sekret hidung. Kondisi yang berkepanjangan ini menimbulkan keluhan hidung pilek yang seringkali tidak memberikan respon dengan pemberian antibiotik, obat tetes hidung, dan obat anti inflamasi. Obstruksi hidung juga dapat menimbulkan keluhan bernapas melalui mulut dan suara sengau yang juga merupakan gejala tersering hipertrofi adenoid. Keluhan bernapas melalui mulut dapat mengganggu perkembangan tulang wajah yang sering disebut dengan *adenoid face*.<sup>4</sup>

## 6.2 Evaluasi Klinis Sebelum dan Sesudah Perlakuan

Kuesioner OSA-18 merupakan kuesioner yang valid dan dapat dipercaya untuk menilai kualitas hidup pada anak-anak yang menderita hipertrofi adenoid. Survey ini terdiri atas 18 pertanyaan yang tergabung dalam 5 kelompok pertanyaan yaitu gangguan tidur (4 pertanyaan), gangguan fisik (4 pertanyaan), gangguan emosional (4 pertanyaan), masalah sehari-hari (3 pertanyaan) dan masalah pada pengasuh atau orang tua (4 pertanyaan).<sup>64</sup>

Hasil kuesioner OSA-18 yang dilakukan sebelum dan sesudah perlakuan menunjukkan rata-rata jumlah nilai skor OSA-18 adalah  $35,88 \pm 4,69$  dan  $24,50 \pm 2,28$ . Hasil uji normalitas dengan uji Shapiro-Wilk data jumlah nilai kuesioner OSA-18 sebelum dan sesudah perlakuan didapatkan data tersebut terdistribusi secara normal. Uji perbedaan jumlah nilai kuesioner OSA-18 sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok perlakuan menggunakan uji *paired t-test* dan didapatkan perbedaan yang bermakna ( $p=0,00$ ). Selisih jumlah kuesioner OSA-



18 sebelum dan setelah perlakuan didapatkan nilai rata-rata  $11,50 \pm 4,11$ . Hasil uji normalitas data dengan uji Shapiro-Wilk didapatkan nilai  $p=0,774$  ( $>0,05$ ), maka data tersebut terdistribusi normal.

Penelitian yang dilakukan oleh Gupta menunjukkan adanya peningkatan yang signifikan pada skor OSA-18 pada subjek penelitian yang diberikan kortikosteroid semprot hidung selama 4 minggu. Jumlah nilai rata-rata skor OSA-18 menunjukkan adanya perbaikan signifikan dari 56,33 menjadi 51,51.<sup>64</sup> Jung melaporkan penelitiannya tentang efek pemberian *mometasone furoate* semprot hidung dengan dosis 100 $\mu$ g per hari terhadap pasien hipertrofi adenoid.

Penelitian ini menunjukkan adanya penurunan jumlah nilai OSA-18 dan berkurangnya ukuran adenoid pada pemberian selama 4 minggu. Pada penelitian ini juga menunjukkan bahwa faktor alergi, obesitas, dan sinusitis tidak berpengaruh pada pengobatan.<sup>55</sup> OSA-18 dapat digunakan sebagai alat ukur untuk menilai kualitas hidup penderita hipertrofi adenoid setelah pemberian steroid intranasal. OSA-18 terdiri atas 18 pertanyaan yang mudah digunakan dan memiliki korelasi yang baik dengan indeks gangguan respirasi.<sup>55</sup>

### **6.3 Evaluasi Foto *Skull Lateral Soft Tissue* Sebelum dan Sesudah Perlakuan**

Rerata hasil pengukuran foto polos *skull lateral* sebelum dan sesudah pemberian semprot hidung adalah 0,634 dan 0,974. Semakin rendah nilai pada hasil pengukuran foto polos *skull lateral* menunjukkan bahwa semakin besar ukuran adenoid pada subjek penelitian. Hasil uji normalitas data foto polos *skull lateral* sebelum dan sesudah pemberian semprot hidung dengan uji Shapiro-Wilk didapatkan nilai  $p=0,110$  dan  $p=0,315$  ( $p>0,05$ ), ini berarti data tersebut terdistribusi secara normal. Uji perbedaan selisih foto polos *skull lateral* sebelum



dan sesudah pemberian semprot hidung dilakukan dengan uji *paired t-test* dan didapatkan perbedaan yang bermakna ( $p=0,000$ ).

Metode Cohen dan Konak digunakan untuk mengukur adenoid dengan membandingkan aliran udara (*Air of Column*= AC) yang dipengaruhi oleh pembesaran adenoid dengan penebalan palatum molle (*soft palate*= SfP).

Adenoid dikatakan membesar apabila AC/SfP kurang dari 1,1.<sup>35</sup>

Berdasarkan penelitian oleh Wormald et al yang dikutip oleh Sharifkashani, menyimpulkan bahwa metode Cohen dan Konak menunjukkan nilai prediksi positif paling tinggi dibandingkan dengan metode lainnya.<sup>6</sup>

Penelitian oleh Yueniwati, juga menyimpulkan metode Cohen dan Konak memiliki nilai sensitivitas paling tinggi dan merekomendasikan metode Cohen dan Konak menjadi pilihan pertama dalam menilai pembesaran adenoid.<sup>7</sup>

Yueniwati melaporkan dalam penelitiannya terhadap 24 pasien di RSUD dr. Saiful Anwar Malang yang diduga dengan pembesaran adenoid. Pada penelitian ini dilakukan evaluasi nilai diagnostik foto polos *skull lateral soft tissue* untuk menilai pembesaran adenoid dengan metode Kurien, Cohen dan Konak, Fujioka dan McNamara dibandingkan pemeriksaan nasoendoskopi. Penilaian pembesaran adenoid dengan menggunakan metode Cohen dan Konak memiliki nilai sensitivitas 94,7%, spesifisitas 100%, dan akurasi 95,8%.<sup>7</sup>

Pada penelitian ini dilakukan uji Pearson untuk mengetahui hubungan antara jumlah skor OSA-18 dengan foto polos *skull lateral* sebelum dan sesudah perlakuan. Berdasarkan uji Pearson, nilai foto polos *skull lateral* berkorelasi secara signifikan yang bersifat negatif ( $p<0,05$ ) jumlah skor OSA-18. Pada koefisien korelasi antara jumlah skor OSA-18 dan foto polos *skull lateral* sebelum dan sesudah perlakuan adalah -0,854 dan -0,844. Hal ini menunjukkan bahwa



semakin tinggi nilai pada pembacaan hasil foto polos *skull lateral*, jumlah skor OSA-18 juga akan semakin rendah.

Penggunaan *mometasone furoate* semprot hidung dapat mengurangi gejala dan ukuran adenoid pada penderita hipertrofi adenoid. Mekanisme steroid intranasal untuk mengurangi gejala masih belum pasti. Beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan antara ukuran adenoid dengan gejala pada hipertrofi adenoid. Penurunan gejala kemungkinan disebabkan oleh berkurangnya ukuran adenoid setelah penggunaan steroid semprot hidung.<sup>65</sup>

Inflamasi kronis pada adenoid dapat mengakibatkan adenoid mengalami hiperplasia dan hipertropi. Hiperplasia disebabkan oleh karena multiplikasi sel-sel limfoid yang sampai batas tertentu tidak mampu lagi membelah diri sehingga sel-sel tersebut mengalami hipertropi (pembesaran ukuran sel). Pemberian *mometasone furoate* semprot hidung selama 4 minggu dapat mengurangi inflamasi pada permukaan adenoid yang disertai dengan mengecilnya ukuran adenoid.<sup>55</sup> Beberapa mekanisme seperti aksi limfolitik secara langsung, inhibisi terhadap proses inflamasi dan perubahan terhadap flora bakteri adenoid dapat menjadi teori untuk menjelaskan mekanisme steroid menurunkan volume jaringan adenoid dan menurunkan keluhan gejala pada hipertrofi adenoid.<sup>66</sup>

Pada penelitian ini, pasien dengan hasil foto *skull lateral* yang lebih rendah memiliki persentase pengecilan ukuran adenoid yang lebih besar. Pada penelitian oleh Goldbart menunjukkan bahwa jaringan adenoid pada pasien yang mengalami hipertrofi adenoid memiliki GR yang lebih banyak. Pada penderita hipertrofi adenoid dan disertai dengan OSAS, proses inflamasi pada daerah retropalatal dan nasofaring akan lebih tinggi dengan ditandai adanya keluhan mendengkur akibat sumbatan pada jalan nafas. Peningkatan mediator inflamasi



yang dilepas seperti sitokin pada penderita hipertrofi adenoid berperan terhadap regulasi ekspresi gen GCR- $\alpha$ . Ekspresi gen GCR- $\alpha$  akan meningkat seiring dengan tingginya tingkat keparahan penyakit. Hal ini akan menyebabkan pasien yang mengalami hipertrofi adenoid yang lebih berat akan memiliki respon yang lebih baik terhadap pengobatan dengan kortikosteroid semprot hidung.<sup>67</sup>

#### **6.4 Perbedaan IL-6 Serum Penderita Hipertrofi Adenoid Sebelum dan Sesudah Perlakuan**

IL-6 merupakan salah satu sitokin yang berperan dalam inflamasi. Inflamasi berulang pada fase akut dapat memicu terjadinya aktivasi makrofag akibat rangsangan berulang oleh agen patogen. Mediator ini kemudian memicu aktivasi dan proliferasi sel endotel dan fibroblas yang pada akhirnya akan menyebabkan perubahan jaringan secara progresif dengan jaringan fibrosis pada adenoid.<sup>18</sup>

IL-6 merupakan sitokin dengan aktivitas imun yang luas dan memiliki kemampuan yang kuat untuk memicu respon pada fase akut di pertahanan *host*. Peningkatan IL-6 serum dapat terjadi pada beberapa penyakit misalnya diabetes, osteoporosis, keganasan, penyakit crohn, rheumatoid artritis, anemia, alzheimer, *Castleman disease*.<sup>42</sup> Peran IL-6 terhadap perkembangan beberapa penyakit menjadi faktor penting terhadap pengembangan terapi pencegahan atau kuratif dengan IL-6 sebagai target terapi.<sup>43</sup>

Pada penelitian ini dilakukan analisa kadar IL-6 serum pada subjek dengan hipertrofi adenoid. Setiap subyek penelitian menjalani prosedur pengambilan darah di laboratorium sentral RSUD dr. Saiful Anwar sebanyak 3 kali yaitu pada sebelum perlakuan ( IL-6 I), 2 minggu setelah perlakuan ( IL-6 II) dan 6 minggu setelah perlakuan ( IL-6 III), kemudian dilakukan analisa IL-6



serum darah di laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.

Hasil penelitian ini menunjukkan adanya penurunan kadar IL-6 serum darah setelah subjek penelitian mendapatkan terapi *mometasone furoate* semprot hidung. Rerata kadar IL-6 sebelum perlakuan dan sesudah 2 minggu perlakuan adalah  $34,515 \pm 12,077$  dan  $30,645 \pm 11,169$ . Ini menunjukkan bahwa kadar IL-6 serum mulai menunjukkan penurunan setelah diberikan *mometasone furoate* semprot hidung selama 2 minggu dan semakin menurun setelah 6 minggu. Esteitic *et al.*,<sup>16</sup> meneliti perubahan kadar IL-6 pada anak dengan OSA karena adenotonsilitis kronis, bahwa terdapat penurunan kadar IL-6 pada jaringan adenoid hipertrofi setelah pemberian *Fluticasone furoate* selama 2 minggu.<sup>16</sup>

Penderita hipertrofi adenoid yang mendapatkan terapi kortikosteroid intranasal memiliki kadar IL-6 lebih rendah daripada yang tidak diberikan terapi kortikosteroid intranasal. Efek pemberian kortikosteroid intranasal dapat menurunkan IL-6 setelah 2 minggu menjalani terapi. Kadar IL-6 yang lebih tinggi pada penderita hipertrofi adenoid menjadi petanda suatu proses kronis.

Penelitian yang dilakukan di RSUD Saiful Anwar Malang tahun 2013 oleh Novita KD<sup>17</sup> membuktikan bahwa kadar IL-6 serum pada anak dengan adenotonsilitis kronis hipertrofi terbukti lebih tinggi daripada kadar IL-6 serum pada anak normal.

Penelitian tersebut juga membuktikan bahwa terdapat hubungan antara kadar IL-6 adenoid terhadap kadar IL-6 serum pada anak dengan adenotonsilitis kronis hipertrofi.

Pada penelitian ini dilakukan uji korelasi untuk mengetahui hubungan antara kadar IL-6 serum dengan foto polos *skull lateral* sebelum dan sesudah



perlakuan. Pada penelitian ini, kadar IL-6 serum berkorelasi secara signifikan yang bersifat negatif ( $p < 0,05$ ) dengan nilai foto polos *skull lateral*. Pada koefisien korelasi antara kadar IL-6 serum dan foto polos *skull lateral* sebelum dan sesudah perlakuan adalah -0,819 dan -0,692. Hal ini menunjukkan bahwa semakin rendah kadar IL-6 serum, nilai pada pembacaan hasil foto polos *skull lateral* akan meningkat yang berarti terjadi pengecilan ukuran adenoid.

Mekanisme trauma mekanik pada proses mendengkur juga dapat mengakibatkan peradangan kronis. Pasien yang mengalami hipertrofi adenoid dengan derajat yang lebih tinggi terutama derajat 3 dan 4 didapatkan kadar IL-6 yang lebih tinggi dibandingkan dengan penderita hipertrofi adenoid dengan derajat yang lebih rendah. Hal ini disebabkan oleh gejala obstruksi yang lebih berat pada penderita dengan derajat yang lebih besar, sehingga produksi IL-6 mRNA lebih tinggi di jaringan untuk mempertahankan fungsi imunologisnya.<sup>68</sup>

Kortikosteroid intranasal dapat menghambat IL-6 yang dilepaskan oleh sel mononuklear adenoid. IL-6 disekresikan oleh sel T dan fagosit yang memicu proliferasi dan diferensiasi sel T dan sel B serta meningkatkan *acute-phase reactans* seperti protein CRP. Kadar IL-6 dapat meningkat pada penderita dengan gangguan bernapas saat tidur, dan peningkatan IL-6 diikuti dengan peningkatan tingkat keparahan penyakit yang dialami oleh penderita hipertrofi adenoid. Pemberian kortikosteroid intranasal dapat menurunkan kadar IL-6 pada limfosit adenoid sehingga terjadi penurunan proliferasi dan diferensiasi sel adenoid dan berkurangnya ukuran adenoid. Penurunan IL-6 pada jaringan adenoid akan disertai pula dengan menurunnya kadar IL-6 serum. Penggunaan kortikosteroid intranasal dapat menjadi terapi yang efektif untuk hipertrofi adenoid karena efeknya yang dapat menurunkan kadar IL-6.<sup>16</sup>



*Mometasone furoate* merupakan kortikosteroid semprot hidung generasi terbaru yang bersifat lipofilik dan memiliki afinitas terhadap GR lebih tinggi dibanding kortikosteroid lainnya, sehingga lebih mudah menembus membran sel, lebih cepat diabsorpsi oleh mukosa hidung, lebih lama berikatan dengan GR, dan lebih lama berada dalam jaringan hidung.<sup>12,13</sup> *Mometasone furoate* memiliki struktur kimia khusus pada rantai 21-dichloro-17 (2-furoate) yang dapat meningkatkan aktivitas inflamasinya, ikatan furoate pada posisi 17 akan meningkatkan afinitas GR, ikatan klorida pada posisi 21 menyebabkan *mometasone furoate* resisten terhadap degradasi esterase, sedangkan ikatan halogen pada posisi 6 dan 9 meningkatkan potensinya.<sup>48</sup>

### 6.5 Keterbatasan Penelitian

Setiap subjek penelitian mendapatkan perlakuan selama 6 minggu, sehingga peneliti tidak dapat menilai efek jangka panjang *mometasone furoate* semprot hidung apabila dipakai dalam jangka waktu yang lama. Peneliti juga tidak dapat menilai berapa lama pengecilan ukuran adenoid serta perbaikan gejala klinis yang dialami oleh subjek penelitian dapat bertahan setelah penggunaan *mometasone furoate* semprot hidung dihentikan.

### 6.6 Implikasi Penelitian

Hasil penelitian ini membuktikan *mometasone furoate* semprot hidung menurunkan kadar IL-6 serum pada penderita hipertrofi adenoid secara bermakna. Penurunan kadar IL-6 serum pada penderita hipertrofi adenoid diikuti dengan meningkatnya nilai pada foto polos *skull lateral soft tissue* yang menunjukkan mengecilnya ukuran adenoid. Ukuran adenoid yang mengecil setelah perlakuan akan disertai dengan penurunan gejala dan keluhan yang

dialami oleh penderita hipertrofi adenoid. Sehingga *mometasone furoate* semprot hidung dapat menjadi pilihan dalam penatalaksanaan hipertrofi adenoid.





## BAB 7

## KESIMPULAN DAN SARAN

## 7.1 Kesimpulan

1. Terdapat penurunan kadar IL-6 serum darah yang bermakna setelah pemberian *mometasone furoate* semprot hidung pada penderita hipertrofi adenoid.
2. Terdapat pengecilan ukuran adenoid yang bermakna melalui evaluasi pada foto polos *skull lateral soft tissue* dengan metode Cohen Konak setelah pemberian *mometasone furoate* semprot hidung pada penderita hipertrofi adenoid.
3. Terdapat hubungan antara penurunan kadar IL-6 serum darah dan pengecilan ukuran adenoid yang signifikan setelah pemberian *mometasone furoate* semprot hidung pada penderita hipertrofi adenoid.
4. Terdapat perbaikan kualitas hidup penderita hipertrofi adenoid yang bermakna ditandai dengan menurunnya nilai kuesioner OSA-18 setelah pemberian *mometasone furoate* semprot hidung pada penderita hipertrofi adenoid.

## 7.2 Saran

1. Dilakukan penelitian serupa untuk mengukur kadar IL-6 pada jaringan adenoid pada penderita hipertrofi adenoid dengan cara *nasal washing*.
2. Dilakukan penelitian lanjutan namun dengan waktu evaluasi lebih lama untuk mengetahui efek jangka panjang *mometasone furoate* semprot hidung pada adenoid dan berapa lama pengecilan adenoid serta

penurunan kadar IL-6 serum dapat bertahan setelah pemberian mometasone furoate semprot hidung dihentikan.





## DAFTAR PUSTAKA

1. Jeyakumar A, Miller S, Mitchell RB. Adenotonsillar Disease in Children. In: Johnson JT, Rosen CA, editors. Bailey's Head and Neck Surgery-Otolaryngology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p. 1430-1444.
2. Brodsky L, Poje C. Tonsillitis, Tonsillectomy, and Adenoidectomy. In: Bailey, J B Johnson, T J, Newlands, D S, editors. Head and Neck Surgery-Otolaryngology, 4th Edition 4ed; 2006. p. 1184-1194.
3. Aman MA, Djamin R, Punagi AQ. Rasio Adenoid-Nasofaring dan Gangguan Telinga Tengah Pada Penderita Hipertropi Adenoid. Indonesia Med Association. 2013; 63(1):21-26.
4. Lapinska I, Zawadzka-Glos L. Adenoid And Tonsils Hypertrophy-Symptoms And Treatment. New Med Journal. 2016; 20(4): 103-106.
5. Hamdan AL, Sabra O, Hadi U. Prevalence Of Adenoid Hypertrophy In Adults With Nasal Obstruction. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2008;37(4):469-73.
6. Sharifkashani S, Dabirmoghaddam, Kheirkhah M, Hosseinzadehnik R. A New Clinical Scoring System for Adenoid Hypertrophy in Children. Iranian Journal of Otorhinolaryngology. 2015; 27(1): 55-61.
7. Yueniwati Y, Halim N. Diagnosttic Test Value of Assesment Adenoid Enlargement with and Without Airway Obstruction Using Lateral Soft Tissues X-Ray Compared to Nasoendoscopy. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2016.
8. Shoby TS. Role of Intranasal Steroid in the Prevention of Reccurent Nasal Symptoms after Adenoidectomy. International Journal of Otolaryngology. 2013: 1-5.
9. Mygind N, Nielsen LP, Hoffmann HJ, Shukla A, Blumberga G, Dahl R. Mode of action intranasal corticosteroids. J Allergy Clin Immunol. 2011;108 (1 Suppl): S16-25.
10. Gowda BV, Smitha SG, Mathew AS. Efficacy of Intranasal Steroid Spray in the Treatment of Post Adenoidectomy Recurrence. Journal of Medical Science and Clinical Research. 2015; 3(1): 3990-3996.
11. Kulekci M, Torun MM, Ipek HD. Bacteriology of Adenoids in Children with Adenoid Hypertrophy despite Mometasone Furoate Administration. Pediatric Infectious Diseases: Open Access. 2016; 1(4): 1-6.



12. Pornsuriyasak P, Assanasen P. Intranasal Corticosteroid. *Siriraj Med J*. 2008; 60:90-95.
13. Berlucchi M, Pedruzzi B. Intranasal Mometasone Furoate For Treatment of Allergic Rhinitis. *Clinical Medicine Insights Therapeutics*. 2010; 2:761-769.
14. Hasan FM. Medical Treatment Of Adenoid Hypertrophy With Mometasone Furoate Monohydrate Nasal Spray. University of Kufa. 2014:1-9.
15. Kishimoto T. IL-6 : from Its Discovery to Clinical Applications. *International Immunology*. 2010; 22(5):347-352.
16. Esteitic R, Emani J, Sharma S, Suskind D, Barood F. Effect of Fluticasone Furoate on Interleukin 6 Secretion from Adenoid Tissue in Children with Obstructive Sleep Apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011; 137(6):576-582.
17. Novita KD. Hubungan Kadar Interleukin 6 Adenoid Dan Tonsila Palatina Terhadap Kadar Interleukin 6 Serum Pada Anak Dengan Adenotonsilitis Kronis Hipertrofi. Karya akhir. Bagian Telinga, Hidung Tenggorok Kepala-Leher Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang. 2013.p 52
18. Wu Y, Shikh M, Sayed R, Best A, Szakal A, Tew J. IL-6 Produced by Immune Complex-Activated Follicular Dendritic Cells Promotes Germinal Center Reactions, IgG Responses and Somatic Hypermutation. *International Immunology*. 2009;21(6): 745-756.
19. Shirley WP, Woolley AL, Wiatrak BJ. Pharyngitis and Adenotonsillar Disease. In: Flint PW, Haughey BH, Lund VJ, Niparko JK, Richardson MA, Robbins KT, Thomas JR, editor. *Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 5th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2010. p. 2792-812.
20. Alatas N, Baba F. Proliferating Active Cells, Lymphocyte Subsets, and Dendritic Cells in Recurrent Tonsillitis. Their effect on Hypertrophy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008; 134(5):477-483.
21. Kishve S, Kumar N, Kishve P, Aarif S, Kalakoti P. Ear, Nose and Throat Disorders in Paediatric Patients at a Rural Hospital in India. *Australasian Medical Journal*. 2010; 3(12):786-790.
22. Brandtzaeg P. Immune Functions of Nasopharyngeal Lymphoid Tissue. *Adv Otorhinolaryngol*. Basel, Karger. 2011; 72:20-24.
23. Amarudin T, Christianto A. Kajian Manfaat Tonsilektomi. *Cermin Dunia Kedokteran*. 2007; 155:61-68.
24. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology*. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007.



25. Nave H, Gebert A, Pabst R. Morphology and Immunology of Human Palatine Tonsil. *Anat Embryol.* 2001; 204:367-373.
26. Ball S, Siou G, Wilson J, Howard A, Hirst B, Hall J. Expression and Immunolocalisation of Antimicrobial Peptides within Human Palatine Tonsils. *The Journal of Laryngology & Otology.* 2007; 121:973-978.
27. Kohlgraf K, Pingel L, Dietrich D, Brogden K. Defensins as Anti-inflammatory Compounds and Mucosal Adjuvants. *Future Microbiology.* 2010; 5(1):99-113.
28. Qu XP, Huang ZX, Ye T, Cui SJ. Expression of Innate Immunity Genes in Epithelial Cells of Hypertrophic Adenoids With and Without Pediatric Chronic Rhinosinusitis: A Preliminary Report. *Chinese Medical Journal.* 2015; 128(21): 2913-2918.
29. Steiniger B, Trabant M, Barth P. The Follicular Dendritic Cell Network in Secondary Follicles of Human Palatine Tonsils and Spleens. *Histochem Cell Biol.* 2011; 135:327-336.
30. Van Laar J, Melchers M, Teng Y, Zouwen B, Mohammadi R, Fischer R, et al. Sustained Secretion of Immunoglobulin by Long-Lived Human Tonsil Plasma Cells. *The American Journal of Pathology.* 2007; 171 (3):917-927.
31. Kaygusuz I, Gödekmerdan A, Karlıdag T, Keles E, Yalçın S, Aral I, et al. Early Stage Impacts of Tonsillectomy on Immune Functions of Children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* 2003; 67:1311-1315.
32. Kelishadi R, Nilforoushan N, Okhovat A, Amra B, Poursafa P, Rogha M. Effects of Adenoidectomy on Markers of Endothelial Function and Inflammation in Normal-weight and Overweight Prepubescent Children with Sleep Apnea. *JRMS.* 2011; 16:387-394.
33. Pagella F, Amici MD, Pusateri A, Tinelli G, Matti E. Adenoids and Clinical Symptoms: Epidemiology of a cohort of 795 Pediatric Patients. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* 2015;1-5.
34. Ozbilgin M, Polat S, Mete U, Tap O, Kaya M. Antigen Presenting Cell in the Hypertrophic Pharyngeal Tonsils: A Histochemical, Immunohistochemical and Ultrastructural Study. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2004; 14(4): 320-328.
35. Murillo FN, Helder IP, Sheila MF, Shirley SN. Reliability of Radiographic Parameters in Adenoid Evaluation. *Braz J Otorhinolaringol.* 2012. 78(4):80-90.
36. Parikh S, Mark coronel J JL, M.Brown S. Validation of New Grading system for Endoscopic Examination of Adenoid Hypertrophy. *American*



Academy of otolaryngology-Hand and NeckSurgery Foundation 2009; 135:684-687.

37. Zainea V. Conventional Curretage Adenoidectomy Versus Endoscopic Assisted Adenoidectomy. *Maedica- A Journal of Clinical Medicine*. 2011; 6(4):328-329.

38. Gonzalez C, Butron JL, Fernandez LA, Mocellin M. Pan American Guideline on Tonsillitis and Adenoid Hypertrophy. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation, 2012; 147(2): 234-234.

39. Deyer J, Choy E. Therapeutic Targets in Rheumatoid Arthritis : the Interleukin-6 Receptor. *Rheumatology*. 2010; 49:15-24.

40. Tanaka T, Narasaki M, Kishimoto T. Anti-Interleukin-6 receptor antibody, Tocilizumab, for the Treatment of Autoimmune Disease. *FEBS Letter*. Elsevier. 2011; 585:3699-3704.

41. Barnes T, Anderson M, Moots R. The Many Faces of Interleukin-6: The Role of IL-6 in Inflammation, Vasculopathy, and Fibrosis in Systemic Sclerosis. *International Journal of Rheumatology*. 2011:1-6.

42. Maggio M, Guralnik JM, Longo DL. Interleukin-6 in Aging and Chronic Disease: A Magnificent Pathway. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009. 61(6): 575–584.

43. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014; 6: 1-16.

44. Gabay C. Interleukin-6 and Chronic Inflammation. *Arthritis Research & Therapy*. 2006; 8(2):1-6.

45. Diehl S, Rincon M. The Two Faces of IL-6 on Th1/Th2 Differentiation. *Molecular Immunology*. 2002; 39:531-536.

46. Dieng O, Rincon M. The Effects of IL-6 on CD4 T-Cell Responses. *Clin Immunol*. 2009; 130(1):27-33.

47. Zhong A, Xiong X, Shi M, Xu H. Roles of Interleukin (IL)-6 Gene Polymorphisms, Serum IL-6 Levels, and Treatment In Obstructive Sleep Apnea: A Meta Analysis. *Sleep Breathing Physiology And Disorders*. 2015; 20(2): 719-731.

48. Derendorf H, Meltzer EO. Molecular and Clinical Pharmacology of Intranasal Corticosteroids Clinical and Therapeutic Implications. *Allergy*. 2008; 63:1292-1300.

49. Sobande PO, Kercksmar CM. Inhaled Corticosteroids in Asthma Management. *Respir Care*. 2008; 53(5); 625-633.



50. Okano m. Mechanism and Clinical Implications of Glucocorticosteroids in Treatment of Allergic Rhinitis. *Clin Exp Immunol.* 2009; 158: 164-173.
51. Bachert C, Gaveart P. Effect of Intranasal Corticosteroids on Release of Cytokines and Inflammatory Mediators. *Allergy.* 1999; 54: 116-123.
52. Naclerio RM, Yilmaz S. Allergic Rhinitis. In: Snow JB, Wackym PA, editors. *Ballenger's Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery.* 17 ed. Connecticut: BC Decker; 2009.p.531-550.
53. Min YG. The Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Allergic Rhinitis. *Allergy Asthma Immunol es.* 2010; 2:65-76.
54. Nathan RA. The Pathophysiology Clinical Impact and Management of Nasal Congestion in Allergic Rhinitis. *Clinical Therapeutics.*2008; 30:573-586.
55. Jung YG, Kim HY, Min, JY, Dhong HJ, Chung SK. Role of Intranasal Topical Steroidin Pediatric Sleep Disordered Breathing and Influence Of Allergy, Sinusitis, and Obesity on Treatment Outcome. *Clin. Exp. Otorhinolaryngol.* 2011; 4: 27–32.
56. Cengel S, Akyol MU. The Role of Topical Nasal Steroids in the Treatment of Children With Otitis Media With Effusion and/or Adenoid Hypertrophy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006; 70(4):639–645.
57. Berlucchi M, Salsi D, Valetti L, Parrinello G, Nicolai P. The Role of Mometasone Furoate Aqueous Nasal Spray in the Treatment of Adenoidal Hypertrophy in the Pediatric Age Group: Preliminary Results of A Prospective, Randomized Study. *Pediatrics.* 2007; 119(6):e1392–e1397.
58. Benninger MS, Ahmad N, Marple BF. The Safety of Intranasal Steroids Otolaryngol Head and Neck Surgery. 2003; 129:739-750.
59. Benninger M, Hadley JA, Osguthorpe JD, Marple BF. Techniques of Intranasal Steroid Use. *Otolaryngol Head and Neck Surgery.* 2004; 130:5-24.
60. Fregosi RF, Quan SF, Kaeming KL *et al.* Sleep-disordered breathing, pharyngeal size and soft tissue anatomy in children. *J. Appl. Physiol.* 2010; 95: 2010–2038.
61. Yilmaz MD, Kahveci OK, Okur E. The Effect Of The Adenoid Hypertrophy Rate On Upper Airway Obstruction Symptoms. *KBB Forum.* 2011; 10(4): 74-79.
62. Sempele CY. Correlation Between Clinical and Radiological Findings in Pediatric Adenoid Hypertrophy at The Kenyatta National Hospital.





Disertasi. Master of Medicine in Diagnostic Radiology. University of Nairobi. 2016:44-48.

63. Escarra F, Vidaurreta SM. Assesment of Quality of Life Before and After an Adenotonsillectomy Among Children with Hypertrophic Tonsils and/or Adenoids. Arch Argent Pediatr. 2015; 113(1):21-27.

64. Gupta V, Gupta M, Matreja PS. Efficacy of Mometasone Nasal Spray in Children with Snoring due to Adenoids. Clinical Rhinology: An International Journal. 2014; 7(1):1-4

65. Mohebbi S, Rahmati MB, Omidian P. Assesment of Intranasal Steroid Effect in Management of Adenoid Hypertrophy in Children between 2-11 Years Old. Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2014; 211-217.

66. Prassanan P, Islah SAM. Role of Moemetasone Furoate Nasal Spray in Adenoid Hypertrophy in Children With OSA. J Evolution Med. Dent. Sci. 2016; 5: 6891-96.

67. Goldbart AD, Veling MC, Goldman JL. Glucocorticoid Receptor Subunit Expression in Adenotonsillar Tissue of Children with Obstructive Sleep Apnea. International Pediatric Research Foundation, Inc. 2005;57(2):232-236.

68. Yuko EA. Interleukin 6 Levels in Adenotonsillar Hyperplasia and Chronic Recurrent Tonsillitis. Disertasi. Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery. Department of Surgery University of Nairobi. 2012:33-36.



## Lampiran 1

**PENJELASAN UNTUK MENGIKUTI PENELITIAN**

1. Saya adalah dr. Surya Parlaungan Harahap peserta program pendidikan dokter spesialis I ilmu kesehatan THT-KL dengan ini meminta putra/putri

Anda untuk berpartisipasi dengan sukarela dalam penelitian yang berjudul

**“PENGARUH MOMETASONE FUROATE TERHADAP KADAR INTERLEUKIN 6 SERUM PADA PENDERITA HIPERTROFI ADENOID”**

2. Adenoid adalah jaringan amandel yang berada di belakang hidung, yang dapat mengalami pembesaran yang disebut hipertrofi adenoid. Keadaan ini dapat menyebabkan munculnya gejala-gejala yang mengganggu aktivitas sehari-hari atau menimbulkan penyakit lainnya.

3. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh *mometasone furoate* terhadap kadar interleukin 6 serum pada penderita hipertrofi adenoid.

Penelitian ini dapat memberi manfaat terhadap pengetahuan mengenai pengaruh *mometasone furoate* terhadap interleukin 6 pada penderita hipertrofi adenoid.

4. Tindakan yang akan dilakukan adalah melakukan pemeriksaan foto polos *skull lateral soft tissue*, tes alergi dan pengambilan sampel darah yang diambil dari pembuluh darah vena dengan menggunakan jarum.

5. Risiko yang dapat terjadi pada proses foto polos *skull lateral soft tissue* adalah adanya paparan radiasi tetapi paparan radiasi pada proses ini termasuk dalam kategori minimal.

6. Tes alergi akan dilakukan dokter di poli khusus Alergi dan Imunologi poli THT RSUD dr.Saiful Anwar Malang oleh peneliti dan dokter stase alergi.

Tes alergi menimbulkan luka minimal yang memberikan rasa sakit minimal di permukaan kulit. Rasa sakit ini terjadi setelah pemberian sejumlah bahan pencetus alergi yang diujikan. Efek lain yang mungkin terjadi walaupun sangat jarang adalah terjadinya renjatan, akan tetapi hal ini sudah diantisipasi sesuai prosedur penanganan renjatan

7. Prosedur pengambilan sampel berupa darah dapat menyebabkan rasa sakit tetapi anda tidak perlu kuatir karena tindakan ini dilakukan oleh tenaga profesional dan darah yang diambil tidak lebih dari 5 ml.

8. Putra/putri anda akan diberikan *momethasone furoate* semprot hidung dan digunakan selama 6 minggu. Penggunaan obat ini dapat menimbulkan beberapa efek samping diantaranya mimisan, rasa terbakar, rasa panas, iritasi, dan perforasi septum, akan tetapi efek samping tersebut sangat jarang terjadi.

9. Putra/putri anda diminta untuk kembali pada minggu kedua untuk dilakukan pengambilan sampel darah dan setelah 6 minggu untuk dilakukan kembali pemeriksaan foto *polos skull lateral soft tissue* serta pengambilan sampel darah.

10. Seandainya Anda tidak menyetujui prosedur pengambilan sampel diatas maka Anda boleh tidak mengikuti penelitian ini tanpa konsekuensi apapun dan tetap mendapat terapi sesuai dengan prosedur.

11. Nama dan jati diri putra/putri Anda akan tetap dirahasiakan

Peneliti

dr. Surya Parlaungan Harahap



Lampiran 2

**PERNYATAAN PERSETUJUAN UNTUK  
BERPARTISIPASI DALAM PENELITIAN**

Saya yang bertanda tangan dibawah ini menyatakan bahwa:

1. Saya telah mengerti tentang apa yang tercantum dalam lembar persetujuan diatas dan telah dijelaskan oleh peneliti
2. Dengan ini saya menyatakan bahwa secara sukarela bersedia / tidak bersedia untuk mengikut sertakan putra/putri saya menjadi salah satu subyek penelitian yang berjudul “ Pengaruh *Mometasone Furoate* Terhadap Kadar Interleukin 6 Serum Pada Penderita Hipertrofi Adenoid”.

Malang, .....2018

Peneliti

Saksi

Yang membuat pernyataan

dr. Surya Parlaungan Harahap (.....) (.....)  
NIM 148070700011001



Lampiran 3

**LEMBAR PENGUMPUL DATA**

**Pengaruh Mometasone Furoate Terhadap Kadar Interleukin 6 Serum Pada Penderita Hipertrofi Adenoid**

Nomor urut penelitian : .....

Nomor rekam medis : .....

**DATA DASAR**

**Nama** : .....

**Umur** : ..... tahun

**Jenis kelamin** : L / P

**Pendidikan** : SD / SMP

**Alamat** : .....

**Tanggal pengisian kuesioner** : ...../...../.....

**DATA KLINIS**

1. Apakah putra/putri Anda mengalami hal di bawah ini ? (boleh lebih dari satu pilihan)

Hidung buntu

Terbangun malam hari

Suara sengau

karena gelagepan

Bernapas melalui mulut

Mendengkur

2. Hasil pemeriksaan

1. *Body mass index*

Berat badan: .....kg tinggi badan: .....cm BMI: .....

2. Penyakit penyerta: .....

3. Laboratorium





- CRP : .....
- Lekosit: .....
- 4. Tes Alergi: .....
- 5. Foto polos *skull lateral soft tissue*
- Foto I :
- Foto II:
- 6. Kadar IL-6 serum
- Hari I : ..... pg/ml
- Minggu II : ..... pg/ml
- Minggu VI : ..... pg/ml



Lampiran 4

# Kuesioner OSA-18

Selama 4 minggu terakhir, seberapa sering anak anda mengalami:							
<b>Gangguan Tidur</b>							
1. Mendengkur yang keras	1	2	3	4	5	6	7
2. Henti napas saat tidur	1	2	3	4	5	6	7
3. Terccekik atau tersedak saat tidur	1	2	3	4	5	6	7
4. Sering terbangun saat malam hari	1	2	3	4	5	6	7
<b>Gejala Fisik</b>							
1. Bernapas lewat mulut	1	2	3	4	5	6	7
2. Batuk	1	2	3	4	5	6	7
3. Pilek	1	2	3	4	5	6	7
4. Sulit menelan	1	2	3	4	5	6	7
<b>Gejala Emosional</b>							
1. Mudah marah	1	2	3	4	5	6	7
2. Perilaku agresif	1	2	3	4	5	6	7
3. Gangguan disiplin	1	2	3	4	5	6	7
<b>Aktivitas Keseharian</b>							
1. Rasa kantuk berlebihan di siang hari	1	2	3	4	5	6	7
2. Gangguan konsentrasi	1	2	3	4	5	6	7
3. Sulit bangun tidur di pagi hari	1	2	3	4	5	6	7
<b>Permasalahan Orang Tua</b>							
Selama 4 minggu terakhir, seberapa sering masalah di atas membuat anda:							
1. Khawatir terhadap kesehatan anak secara umum	1	2	3	4	5	6	7
2. Khawatir karena anak kekurangan udara saat bernapas	1	2	3	4	5	6	7
3. Terganggu aktivitas sehari-hari	1	2	3	4	5	6	7
4. Frustrasi	1	2	3	4	5	6	7

Jumlah Skor:

Keterangan

1. 0-60 : Ringan
2. 60-80 : Sedang
3. 80-100 : Berat



Lampiran 5

No	No RM	Nama	Umur (tahun)	L/P	Pendidikan	Data Antropometri				Data Laboratorium	
						TB (cm)	BB (kg)	Indeks Massa Tubuh		Lekosit	CR
								Kg/m <sup>2</sup>	Kriteria		
1	11405376	Nabilla	12	P	SMP	145	40	19,05	Normal	8320	0,2
2	11408034	Arjuna Fahrul	8	L	SD	128	30	18,29	Normal	6130	0,1
3	11410976	Viera calista	8	P	SD	130	28	16,56	Normal	5270	0,0
4	11207261	Nayaka	6	L	SD	118	25	17,99	Obesitas	9120	0,2
5	11410038	Richa Windyari	11	P	SD	142	37	18,35	Normal	7250	0,1
6	11414128	Galih Anindya	13	P	SMP	151	45	19,74	Normal	7120	0,0
7	11414139	Bima Fathin	6	L	SD	115	20	15,12	Normal	8450	0,1
8	11414156	Azahra Safa	7	P	SD	123	24	15,86	Normal	6540	0,1
9	11036737	Zaidan Pratama	13	L	SMP	158	49	19,63	Normal	6540	0,1
10	11413510	Bilqis Sabrina	9	P	SD	132	29	16,64	Normal	8450	0,2
11	11361718	Kenzo Sayyidul	5	L	TK	110	18	14,88	Normal	6570	0,2
12	11413338	Dilham Faiz	7	L	SD	121	23	15,71	Normal	8450	0,1
13	11113678	Abdul Karim	5	L	TK	110	20	16,53	Normal	5170	0,1
14	11416985	Grenda Alma	10	L	SD	140	38	19,39	Normal	7250	0,0
15	11418901	Aqilla Khaira	5	P	TK	110	20	16,53	Normal	5120	0,1
16	11419232	Prayoga	12	L	SMP	150	45	20	Normal	7120	0,2

Tabel Induk

No	Skor OSA-18		Foto Polos <i>Skull lateral soft tissue</i> (Cohen-Konak)			Kadar IL-6 serum		
	Pre	Post	Pre	Post	Selisih	Hari I	Minggu II	Mi
1	28	23	0,8	1,12	0,32	26,634	24,827	1
2	39	27	0,6	0,75	0,15	34,270	32,930	2
3	36	27	0,5	0,75	0,25	35,221	30,268	2
4	37	27	0,58	1	0,42	33,697	25,539	1
5	29	26	0,7	0,8	0,1	33,259	32,407	2
6	30	20	0,8	1,2	0,4	20,635	17,577	
7	35	24	0,75	1	0,25	19,327	15,481	1
8	33	20	0,7	1,1	0,4	33,250	28,057	2
9	38	23	0,57	1,12	0,55	42,788	36,346	2
10	36	25	0,75	1	0,25	34,923	30,865	1
11	36	23	0,6	1,06	0,46	27,519	24,096	1
12	38	26	0,6	0,9	0,3	34,446	33,675	2
13	36	24	0,75	1,06	0,31	22,923	20,512	1
14	34	25	0,73	1	0,27	32,865	29,350	2
15	46	27	0,32	0,82	0,5	52,500	47,211	3
16	43	25	0,4	0,9	0,5	67,981	61,173	2



Lampiran 6

ANALISA DATA HASIL

Analisis karakteristik umum

Usia		
N	Valid	16
	Missing	0
Mean		8,56
Median		8,00
Mode		5
Std. Deviation		2,920
Minimum		5
Maximum		13

Usia					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	5	3	18,8	18,8	18,8
	6	2	12,5	12,5	31,3
	7	2	12,5	12,5	43,8
	8	2	12,5	12,5	56,3
	9	1	6,3	6,3	62,5
	10	1	6,3	6,3	68,8
	11	1	6,3	6,3	75,0
	12	2	12,5	12,5	87,5
	13	2	12,5	12,5	100,0
	Total	16	100,0	100,0	

Kelompok Umur					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	12-14	4	25,0	25,0	25,0
	5-11	12	75,0	75,0	100,0
	Total	16	100,0	100,0	



**Jenis Kelamin**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	L	9	56,3	56,3	56,3
	P	7	43,8	43,8	100,0
	Total	16	100,0	100,0	

**Analisis karakteristik klinis**

**Mendengkur**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ya	16	100,0	100,0	100,0

**Hidung buntu**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	tidak	4	25,0	25,0	25,0
	Ya	12	75,0	75,0	100,0
	Total	16	100,0	100,0	

**bangun gelagepan**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	tidak	6	37,5	37,5	37,5
	ya	10	62,5	62,5	100,0
	Total	16	100,0	100,0	

**suara sengau**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	tidak	9	56,3	56,3	56,3
	ya	7	43,8	43,8	100,0
	Total	16	100,0	100,0	



bernapas lewat mulut

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid tidak	16	100,0	100,0	100,0

Analisis Skor OSA-18

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Skor OSA18 Sebelum Perlakuan	,138	16	,200 <sup>*</sup>	,953	16	,537
Skor OSA 18 Setelah Perlakuan	,149	16	,200 <sup>*</sup>	,888	16	,052
Selisih Skor OSA18	,147	16	,200 <sup>*</sup>	,966	16	,774

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 Skor OSA18 Sebelum Perlakuan	35,88	16	4,689	1,172
Skor OSA 18 Setelah Perlakuan	24,50	16	2,280	,570

Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 Skor OSA18 Sebelum Perlakuan & Skor OSA 18 Setelah Perlakuan	16	,499	,049

### Paired Samples Test

		Paired Differences				t	df	Sig. (2-tailed)	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower				Upper
Pair 1	Skor OSA18 Sebelum Perlakuan - Skor OSA 18 Setelah Perlakuan	11,375	4,064	1,016	9,209	13,541	11,196	15	,000

### Analisis Foto Skull Lateral

#### Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Foto Polos Sebelum	,180	16	,175	,908	16	,110
FotoPolos Sesudah	,200	16	,088	,937	16	,315

a. Lilliefors Significance Correction

#### Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 Foto Polos Sebelum	,6344	16	,14028	,03507
FotoPolos Sesudah	,9738	16	,13961	,03490

#### Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 Foto Polos Sebelum & FotoPolos Sesudah	16	,576	,020



**Paired Samples Test**

		Paired Differences				t	df	Sig. (2-tailed)	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower				Upper
Pair 1	Foto Polos Sebelum - FotoPolos Sesudah	-,33938	,12887	,03222	-,40804	-,27071	-10,534	15	,000

**Selisih Foto Polos**

**Tests of Normality**

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Selisih Foto Polos	,129	16	,200*	,960	16	,659

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

**Korelasi Antara Skor OSA-18 dan Foto Polos Skull Lateral**

**Correlations**

		Foto Polos Sebelum	Skor OSA18 Sebelum Perlakuan
Foto Polos Sebelum	Pearson Correlation	1	-,854**
	Sig. (2-tailed)		,000
	N	16	16
Skor OSA18 Sebelum Perlakuan	Pearson Correlation	-,854**	1
	Sig. (2-tailed)	,000	
	N	16	16

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

**Correlations**

		Skor OSA 18 Setelah Perlakuan	FotoPolos Sesudah
Skor OSA 18 Setelah Perlakuan	Pearson Correlation	1	-,844**
	Sig. (2-tailed)		,000
	N	16	16
FotoPolos Sesudah	Pearson Correlation	-,844**	1
	Sig. (2-tailed)	,000	
	N	16	16

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

**Analisa Kadar IL-6 Serum Darah**

**Statistics**

		IL-6 I	IL-6 II	IL-6 III
N	Valid	16	16	16
	Missing	0	0	0
Mean		34,51486	30,64463	21,53105
Median		33,47790	29,80901	20,56867
Std. Deviation		12,077349	11,168937	7,657460
Minimum		19,327	15,481	8,500
Maximum		67,981	61,173	38,057

**Tests of Normality**

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
IL-6 I	,289	16	,001	,847	16	,012
IL-6 II	,206	16	,069	,888	16	,051
IL-6 III	,111	16	,200*	,974	16	,893

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction





Karena data IL-6 I tidak terdistribusi normal, maka dilakukan transformasi data.

**Tests of Normality**

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
trans_IL61	,225	16	,029	,932	16	,263

a. Lilliefors Significance Correction

**Paired Samples Statistics**

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	IL-6 I	34,51486	16	12,077349	3,019337
	IL-6 II	30,64463	16	11,168937	2,792234
Pair 2	IL-6 I	34,51486	16	12,077349	3,019337
	IL-6 III	21,53105	16	7,657460	1,914365

**Paired Samples Correlations**

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	IL-6 I & IL-6 II	16	,985	,000
Pair 2	IL-6 I & IL-6 III	16	,775	,000

**Paired Samples Test**

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	IL-6 I - IL-6 II	3,870234	2,177154	,544288	2,710111	5,030357	7,111	15	,000
Pair 2	IL-6 I - IL-6 III	12,983814	7,822853	1,955713	8,815311	17,152318	6,639	15	,000

**Correlations**

		IL-6 I	Foto Polos Sebelum
IL-6 I	Pearson Correlation	1	-,819**
	Sig. (2-tailed)		,000
	N	16	16
Foto Polos Sebelum	Pearson Correlation	-,819**	1
	Sig. (2-tailed)	,000	
	N	16	16

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

**Correlations**

		IL-6 III	FotoPolos Sesudah
IL-6 III	Pearson Correlation	1	-,692**
	Sig. (2-tailed)		,003
	N	16	16
FotoPolos Sesudah	Pearson Correlation	-,692**	1
	Sig. (2-tailed)	,003	
	N	16	16

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

