

**CELL EXPRESSED AND SECRETED SEKRET HIDUNG DENGAN
IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SKOR GEJALA TOTAL PADA PENDERITA RINITIS ALERGI**



**MILIK
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

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

Oleh :

**Eva Susanti
NIM: 011080507**


**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
ILMU KESEHATAN TELINGA HIDUNG TENGGOROK
BEDAH KEPALA DAN LEHER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr. SOETOMO
SURABAYA
2016**

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
LEMBAR PENGESAHAN

Disajikan pada tanggal

..... 1 Maret 2016

Pembimbing I



Dwi Reno Pawarti, dr., Sp.T.H.T.K.L(K)
NIP. 19590916 198703 2 005

Pembimbing II



Soeprijadi, dr., Sp.T.H.T.K.L(K)
NIP. 19550816 198111 1 001



Ketua Program Studi
Departemen/ SMF Ilmu Kesehatan THT-KL
FK Unair/ RSUD Dr. Soetomo



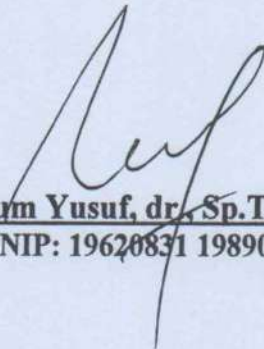
Dr. A.C. Romdhoni, dr., Sp.T.H.T.K.L(K), FICS
NIP: 19760902 200801 1 009

Koordinator Penelitian dan Pengabdian
Kepada Masyarakat
Departemen/ SMF Ilmu Kesehatan THT-KL
FK Unair/ RSUD Dr. Soetomo



Dr. Nyilo Purnami, dr., Sp.T.H.T.K.L(K), FICS
NIP: 19640724 198910 2 001

Ketua
Departemen/ SMF Ilmu Kesehatan THT-KL
FK UNAIR-RSUD Dr. Soetomo



Dr. Muhtarum Yusuf, dr., Sp.T.H.T.K.L(K), FICS
NIP: 19620831 198903 1 010

Dengan memanjatkan puji syukur kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan berkat, rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menjalani pendidikan sampai selesainya karya akhir yang berjudul '**Hubungan Antara Kadar *Regulated Upon Activation Normal T Cell Expressed And Secreted Sekret Hidung Dengan Skor Gejala Total Pada Penderita Rinitis Alergi***'. Penelitian ini merupakan salah satu syarat untuk memperoleh ijazah spesialis Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok - Bedah Kepala dan Leher dari Departemen/ SMF Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok-Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Karya akhir telah selesai dan berakhirnya masa pendidikan dokter spesialis, maka perkenankan penulis menyampaikan terima kasih yang tidak terhingga kepada :

1. Prof. Dr. Soetoyo, dr., Sp.U (K), Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya, dan Prof. Dr. Agung Pranoto, dr., M.Kes., Sp.PD, KEMD, FINASIM serta Prof. Dr. Muhammad Amin, dr., Sp.P(K) Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya terdahulu yang telah memberi kesempatan kepada penulis untuk menempuh Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok - Bedah Kepala dan Leher.
2. Harsono, dr, Pelaksana Tugas Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya, Dodo Anondo, dr., MPH dan Dr. Slamet Riyadi Yuwono, dr., DTM & H, MARS, direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya terdahulu yang telah memberi ijin kepada

Dengan memanjatkan puji syukur kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan berkat, rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menjalani pendidikan sampai selesainya karya akhir yang berjudul '**Hubungan Antara Kadar *Regulated Upon Activation Normal T Cell Expressed And Secreted Sekret Hidung Dengan Skor Gejala Total Pada Penderita Rinitis Alergi***'. Penelitian ini merupakan salah satu syarat untuk memperoleh ijazah spesialis Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok - Bedah Kepala dan Leher dari Departemen/ SMF Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok-Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Karya akhir telah selesai dan berakhirnya masa pendidikan dokter spesialis, maka perkenankan penulis menyampaikan terima kasih yang tidak terhingga kepada :

1. Prof. Dr. Soetoyo, dr., Sp.U (K), Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya, dan Prof. Dr. Agung Pranoto, dr., M.Kes., Sp.PD, KEMD, FINASIM serta Prof. Dr. Muhammad Amin, dr., Sp.P(K) Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya terdahulu yang telah memberi kesempatan kepada penulis untuk menempuh Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok - Bedah Kepala dan Leher.
2. Harsono, dr, Pelaksana Tugas Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya, Dodo Anondo, dr., MPH dan Dr. Slamet Riyadi Yuwono, dr., DTM & H, MARS, direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya terdahulu yang telah memberi ijin kepada

3. Dr. Hermanto Tri Joewono, dr., Sp. OG(K), Ketua Divisi BAKORDIK PPDS I Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya; Prof. Dr. Triyono KSP, dr., Sp. Rad(K) Ketua TKP PPDS I Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga terdahulu yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menempuh Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok - Bedah Kepala dan Leher.
4. Dr. Muhtarum Yusuf, dr., Sp. T.H.T.K.L(K), FICS, Ketua Departemen/ SMF Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok - Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan Prof. Dr. Widodo Ario Kentjono, dr., Sp. T.H.T.K.L(K), FICS, Ketua Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok - Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya terdahulu yang telah memberi kesempatan kepada penulis untuk menempuh Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok – Bedah Kepala dan Leher.
5. Dr. Ahmad Chusnu Romdhoni, dr., Sp. T.H.T.K.L(K), FICS, Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok - Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya, Dwi Reno Pawarti, dr., Sp. T.H.T.K.L(K) dan (Alm) Hoetomo Amatpoera, dr., Sp. T.H.T.K.L, Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok - Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya terdahulu yang telah memberi kesempatan kepada penulis

Tenggorok - Bedah Kepala dan Leher.

6. Haris M Ekorini, dr., Sp.T.H.T.K.L(K), Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok - Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah memberi kesempatan kepada penulis menempuh Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok - Bedah Kepala dan Leher.
7. Dr. Nyilo Purnami, dr., Sp.T.H.T.K.L(K), FICS Koordinator Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat Departemen/ SMF Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok - Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang dengan sabar membimbing penulis.
8. Dwi Reno Pawarti., dr., Sp.T.H.T.K.L(K) sebagai pembimbing pertama dan dosen wali yang dengan senang hati dan penuh kesabaran memberikan arahan, nasehat, bimbingan dan dorongan selama pendidikan spesialisasi sampai selesainya penulisan karya akhir ini.
9. Soeprijadi, dr., Sp.T.H.T.K.L(K) sebagai pembimbing kedua yang telah memberikan masukan, arahan, dorongan, dengan penuh kesabaran sehingga selesainya penulisan karya akhir ini.
10. Prof. Dr. H.M.S. Wiyadi, dr., Sp.T.H.T.K.L(K) Koordinator Penelitian terdahulu yang telah memberikan dorongan dan bimbingannya selama proses pendidikan PPDS I di Departemen/ SMF Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok - Bedah Kepala Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

11. Endang Retnowati, dr., Sp.PK(K) beserta staf, yang telah membantu melakukan pemeriksaan dan analisis sampel di Instalasi Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
12. Dr. Windu Purnomo, dr., M.Kes., dosen Pasca Sarjana Universitas Airlangga Surabaya yang dengan senang hati dan penuh perhatian memberikan petunjuk, saran dan masukan pada penulisan serta pengolahan data statistik penelitian ini.
13. Seluruh staf Departemen/ SMF Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok - Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah bersedia memberikan nasehat dan bimbingan kepada penulis selama menempuh pendidikan dokter spesialis.
14. Ayahanda, H. Supardi, S.Pd dan Ibunda Hj. Suyati, S.Pd, MM serta adik-adik, yang selalu memberikan doa, dukungan yang tak terbatas kepada saya hingga dapat menyelesaikan pendidikan ini.
15. Bapak dan ibu mertua, H. Aminudin dan Hj. Wahyuningsih yang senantiasa memberikan dukungan kepada saya selama menempuh pendidikan spesialis.
16. Suamiku tercinta, Arie Setyawan yang penuh kesetiaan, kesabaran serta perhatian, selalu memberikan doa dan semangat hingga pendidikan ini selesai. Anak-anakku tersayang, Talitha Revalina Artanti, Safira Ayu Artanti yang selalu memberikan doa dan dengan ikhlas telah merelakan waktunya kepada mama selama menempuh pendidikan dokter spesialis.

17. Seluruh teman sejawat PPDS I Program Studi Ilmu Kesehatan Telinga Hidung IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA Tenggorok-Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah bekerja sama dengan baik selama ini.
18. Seluruh karyawan dan paramedis Departemen/ SMF Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok – Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang banyak memberikan bantuan.
19. Seluruh penderita rinitis alergi di Unit Rawat Jalan Telinga Hidung Tenggorok - Bedah Kepala dan Leher Divisi Alergi Imunologi RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah dengan sukarela bersedia ikut dalam penelitian ini.
20. Semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu yang telah banyak membantu selama menempuh pendidikan maupun dalam pelaksanaan penelitian serta penulisan karya akhir ini.

Akhirnya pada kesempatan ini saya menyampaikan permintaan maaf yang setulus-tulusnya kepada semua guru, teman sejawat, paramedis serta karyawan di lingkungan Departemen/ SMF Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok - Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas semua kesalahan dan kekhilafan selama menempuh pendidikan dokter spesialis.

Semoga Allah Yang Maha Pengasih dan Penyayang senantiasa melimpahkan rahmat-Nya kepada kita semua. Amin.

Surabaya, Desember 2015

Penulis

HUBUNGAN ANTARA KADAR *REGULATED UPON ACTIVATION NORMAL T CELL EXPRESSED AND SECRETED* SEKRET HIDUNG DENGAN SKOR GEJALA TOTAL PADA PENDERITA RINITIS ALERGI

Oleh: Eva Susanti

Rinitis alergi (RA) adalah suatu penyakit inflamasi mukosa hidung yang diperantarai oleh imunoglobulin E (IgE) setelah terjadi paparan alergen. Salah satu tanda penting dari proses alergi adalah infiltrasi sel-sel inflamasi utamanya eosinofil ke jaringan dan melepaskan berbagai protein dasar yang dapat merusak epitel mukosa hidung. Proses migrasi dan infiltrasi sel-sel inflamasi sangat dipengaruhi oleh peran *regulated upon activation normal T cell expressed and secreted* (RANTES).

Pengukuran beratnya gejala RA dapat dilakukan secara subyektif dengan menghitung skor gejala total (SGT) serta obyektif melalui kadar RANTES sekret hidung. Sampai saat ini belum diketahui dengan jelas hubungan antara kadar RANTES sekret hidung dengan SGT pada penderita RA yang berobat di Unit Rawat Jalan (URJ) THT-KL Divisi Alergi Imunologi RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan hubungan antara kadar RANTES sekret hidung dengan SGT pada penderita RA. Penelitian dilaksanakan pada bulan Juli hingga Desember 2015 di URJ THT-KL Divisi Alergi Imunologi dan Instalasi Patologi Klinik RSUD dr. Soetomo Surabaya. Jenis penelitian ini adalah analitik observasional dengan menggunakan rancang bangun *cross sectional*. Pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling* dan didapatkan sampel sebanyak 49. Semua sampel penelitian menjalani pemeriksaan SGT dan pengukuran kadar RANTES sekret hidung dengan menggunakan metode ELISA.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kelompok umur terbanyak adalah 20-<30 tahun (61,22%) dan paling sedikit 40-<50 tahun (4,08%) dengan rerata umur (SD) 29,24 (9,01) tahun. Jenis kelamin perempuan yaitu 37 penderita (75,51%) dan laki-laki 12 penderita (24,49%). Distribusi tingkat pendidikan

didapatkan sarjana (S1) sebagai sampel terbanyak yaitu 25 penderita (51,02%).
IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
Dua puluh delapan penderita (57,14%) yang tidak bekerja sebagai sampel terbanyak terdiri dari ibu rumah tangga 4 penderita (8,16%) dan mahasiswa 24 penderita (48,98%). Distribusi klasifikasi RA dari terbesar hingga terkecil adalah persisten sedang berat sebanyak 23 penderita (46,9%), intermiten sedang berat 12 penderita (24,5%), intermiten ringan 11 penderita (22,45%) dan persisten ringan 3 penderita (6,12%).

Rerata (SD) nilai SGT adalah 11,37 (3,15) dengan nilai minimum 6 dan maksimum 18. Rerata (SD) kadar RANTES adalah 17,68 (8,24) dengan nilai minimum 1,35 pg/ml dan nilai maksimum 53,81 pg/ml. Analisis distribusi data berdasarkan diagram *scatter plot* didapatkan bahwa data berdistribusi normal. Hasil uji korelasi Pearson menunjukkan antara kadar RANTES sekret hidung dengan SGT pada penderita RA didapatkan hubungan yang bermakna ($p=0,002$), dengan koefisien korelasi (r) =0,426.

Kesimpulan penelitian ini adalah terdapat hubungan positif dengan korelasi sedang antara kadar RANTES sekret hidung dengan SGT pada penderita RA.

THE RELATIONSHIP BETWEEN THE LEVELS OF REGULATED UPON
ACTIVATION NORMAL T CELL EXPRESSED AND SECRETED NASAL
SECRETION WITH TOTAL SYMPTOMS SCORE IN ALLERGIC RHINITIS
PATIENTS

Allergic rhinitis (AR) is an inflammatory disease of nasal mucosa which mediated by immunoglobulin-E (IgE-mediated) as a response to an allergen exposure. One important sign of an allergic process is the infiltration of inflammatory cells particularly eosinophils into the mucosal tissue, and then release a variety of basic proteins that can damage the nasal mucosal epithelium. The process of migration and infiltration of inflammatory cells was strongly influenced by the role of regulated upon activation normal T cell expressed and secreted (RANTES).

Disease severity of AR can be done subjectively by calculating the total symptoms scores (TSS) and objectively through the levels of RANTES in nasal secretion. Until now, the relationship between the levels of RANTES nasal secretion with TSS in AR patients at Allergy-Immunology Division of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery (ORL-HNS) Outpatient Department of Dr. Soetomo Hospital, Surabaya still unclear.

This study was aimed to prove the relationship between the levels of RANTES nasal secretion with TSS in AR patients. It was conducted from July until December 2015 in Allergy – Immunology Division of ORL-HNS Outpatient Department and Clinical Pathology Instalation of Dr. Soetomo Hospital, Surabaya. The study was an observational analytic with cross sectional design. Samples were collected by consecutive sampling and obtained a sample of 49. All samples were examined for TSS and measured of RANTES levels in nasal secretion by using ELISA method.

The result of this study showed that age group of 20-<30 years old is 61,22%, while 40-<50 years old as the least group with mean (SD) 29,25 (9,01) years old. There were 37 women patients (75,51%) and 12 men patients (24,49%). Graduated patients from university counted as the most sample 25 (51,02%) and unemployment patients. Twenty eight (57,14%) unemployment patients consisted

of 4 (8,16%) housewives and 24 (48,98%) college students . Classification
IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
distribution of allergic rhinitis from the majority to minority is moderate to severe persistent which were 23 patients (46,9%), moderate to severe intermitten 12 patients (24,5%), mild intermitten 11 patients (22,45%), and mild persistent 3 patients (6,12%).

Mean (SD) TSS is 11,37 (3,15) with minimal score of 6 and maximal score of 18. Mean (SD) of RANTES is 17,68 (8,24) while minimal score of 1,35 pg/ml and maximal score of 53,81 pg/ml. Distribution analysis result based on scatter plot diagram showed that data in normal distribution. Pearson correlation test results indicate between the levels of RANTES nasal secretion with TSS in AR patients had significant correlation ($p=0.002$), with correlation coefficient ($r=0.426$).

The conclusion of this study showed that there was positive relationship with moderate correlation between the levels of RANTES nasal secretion with TSS scores in allergic rhinitis patients.

Objective : Allergic rhinitis (AR) is an inflammatory disease of nasal mucosa which mediated by Immunoglobulin E (IgE) as a response to an allergic exposure. One important sign of an allergic process is the infiltration of inflammatory cells particullary eosinophils into the mucosal tissue, and then release a variety of basic proteins that can damage the nasal mucosal epithelium. The process of migration and infiltration of inflammatory cells was strongly influenced by the role of regulated upon activation normal T cell expressed and secreted (RANTES). Evaluation of AR can be done by calculating total symptoms score (TSS) and RANTES levels in nasal secretion. The relation between the levels of RANTES nasal secretion with TSS in AR patients at Allergy-Immunology Division of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery (ORL-HNS) Outpatient Department of Dr. Soetomo Hospital, Surabaya still unclear. The purpose of this study is to prove the relation between the levels of RANTES nasal secretion with TSS in AR patients.

Methods : Research conducted at Allergy-Immunology Division of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery (ORL-HNS) Outpatient Department of Dr. Soetomo Hospital, Surabaya in July 2015 to December 2015. Samples were taken by consecutive sampling and obtained 49 samples for RANTES levels measurement and TSS. Level of RANTES in nasal secretion were measured by ELISA method with human RANTES ELISA Kit reagen of Elabscience with catalog number E-EL-H0023. Total symptoms score were obtained by accumulating all the symptoms either nasal symptoms or non nasal symptoms. Data of RANTES is in interval scale, TSS in ordinal scale and performed statistical analytic with correlation of Pearson.

Result : Mean (SD) RANTES of this study is 17,68 (8,24) pg/ml and mean (SD) of TSS is 11,37 (3,15 pg/ml). Scatter plot diagram proved that data in normal distribution. The results of Spearman test showed that there was significant correlation between the levels of RANTES nasal secretion with TSS in AR patients ($p=0.002$), with correlation coefficient (r) =0.426.

Conclusion : There was positive relationship with moderate correlation between the levels of RANTES nasal secretion with TSS in allergic rhinitis patients.

Key words : allergic rhinitis, regulated upon activation normal t cell expressed and secreted, total symptom scores.



	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
KATA PENGANTAR	iv
RINGKASAN	ix
<i>SUMMARY</i>	xi
<i>ABSTRACT</i>	xiii
DAFTAR ISI	xiv
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR GAMBAR	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
DAFTAR SINGKATAN	xix
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan umum	4
1.3.2 Tujuan khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat teoritis	5
1.4.2 Manfaat praktis	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Rinitis Alergi	6
2.1.1 Definisi.....	6
2.1.2 Patofisiologi	6
a. Reaksi alergi fase cepat.....	6
b. Reaksi alergi fase lambat.....	9
2.1.3 Diagnosis	11
2.1.4 Klasifikasi.....	12
2.1.5 Terapi.....	14
2.2 Sitokin.....	17
2.3 Kemokin	18
2.3.1 Definisi.....	18
2.3.2 Klasifikasi.....	19
2.3.3 Reseptor kemokin	22
2.3.4 Peran kemokin pada rinitis alergi.....	25
2.4 <i>Regulated upon activation normal T cell expressed and Secreted</i>	28
2.4.1 Definisi.....	28
2.4.2 Struktur, gen dan reseptor RANTES.....	29
2.4.3 Peran RANTES pada rinitis alergi.....	31

BAB 3. KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	35
3.1 Kerangka Konseptual.....	35
3.2 Hipotesis Penelitian	37
BAB 4. METODE PENELITIAN	38
4.1 Jenis Penelitian	38
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian	38
4.2.1 Tempat Penelitian.....	38
4.2.2 Waktu Penelitian.....	38
4.3 Bahan Penelitian	38
4.3.1 Populasi.....	38
4.3.2 Sampel.....	39
4.3.3 Besar sampel	40
4.3.4 Teknik pengambilan sampel	40
4.4 Variabel Penelitian.....	41
4.5 Definisi Operasional.....	41
4.6 Alat Penelitian.....	42
4.7 Prosedur Penelitian.....	43
4.7.1 Persiapan	43
4.7.2 Pelaksanaan.....	43
4.8 Kerangka Operasional Penelitian	46
4.8 Pengolahan dan Analisis Data	47
BAB 5. HASIL PENELITIAN	48
5.1 Data Dasar Penelitian	48
5.2 Analisis Hubungan Kadar RANTES Sekret Hidung dan SGT Pada Penderita RA.....	51
BAB 6. PEMBAHASAN	53
6.1 Metode Penelitian	53
6.2 Data Dasar Penelitian	57
6.3 Hasil Pemeriksaan SGT.....	61
6.4 Hasil Pemeriksaan Kadar RANTES Sekret Hidung.....	62
6.5 Analisis Hubungan Kadar RANTES Sekret Hidung dan SGT Pada Penderita RA....	63
6.6 Keterbatasan Penelitian.....	69
BAB 7. KESIMPULAN DAN SARAN	70
7.1 Kesimpulan	70
7.2 Saran	70
DAFTAR PUSTAKA.....	71
LAMPIRAN	78

	Halaman
Tabel 2.1	Skor gejala hidung dan bukan hidung..... 12
Tabel 2.2	Subfamili kemokin 20
Tabel 2.3	Kemokin dan reseptor kemokin..... 24
Tabel 2.4	Kadar eotaxin, RANTES, TNF- α dan IgE mukosa berdasarkan derajat gejala RA..... 34
Tabel 5.1	Distribusi umur..... 48
Tabel 5.2	Distribusi jenis kelamin..... 49
Tabel 5.3	Distribusi tingkat pendidikan..... 49
Tabel 5.4	Distribusi jenis pekerjaan..... 50
Tabel 5.5	Klasifikasi RA..... 50
Tabel 5.6	Analisis korelasi kadar RANTES sekret hidung dengan SGT..... 51

Gambar 2.1	Patofisiologi rinitis alergi	10
Gambar 2.2	Berbagai gejala pada RA.....	13
Gambar 2.3	Klasifikasi RA menurut ARIA WHO 2008.....	14
Gambar 2.4	Alogaritma terapi RA berdasarkan ARIA WHO 2008.....	15
Gambar 2.5	Alogaritma terapi RA berdasarkan Kodi Alergi Imunologi PERHATI-KL.....	16
Gambar 2.6	Ilustrasi subfamili kemokin.....	21
Gambar 2.7	Sel dan mediator yang terlibat dalam respon alergi pada RA.....	26
Gambar 2.8	Sel dan mediator dalam patofisiologi RA	27
Gambar 2.9	Mekanisme eotaxin pada proses RAFL	28
Gambar 2.10	Struktur oligomerik RANTES melalui spektrometer.....	29
Gambar 2.11	Ilustrasi reseptor RANTES pada proses inflamasi alergi.....	31
Gambar 2.12	Perbandingan SGT antara RANTES dengan <i>diluent</i> pada penderita RA yang dilakukan <i>priming</i>	33
Gambar 3.1	Kerangka konseptual penelitian.....	35
Gambar 4.1	Kerangka operasional penelitian.....	46
Gambar 5.1	Diagram scatter plot yang menunjukkan hubungan kadar RANTES sekret hidung dengan SGT pada penderita RA.....	52

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1	Keterangan kelaikan etik 78
Lampiran 2	Lembar informasi penelitian 79
Lampiran 3	Lembar persetujuan mengikuti penelitian 83
Lampiran 4	Lembar persetujuan tindakan medik..... 84
Lampiran 5	Lembar pengumpul data 85
Lampiran 6	Reagen dan instrumen pemeriksaan kadar RANTES sekret hidung dengan <i>human</i> RANTES ELISA Kit dari <i>Elabscience</i> dengan nomor katalog E-EL-H0023..... 87
Lampiran 7	Prosedur pemeriksaan kadar RANTES sekret hidung dengan <i>human</i> RANTES ELISA Kit dari <i>Elabscience</i> dengan nomor katalog E-EL-H0023..... 88
Lampiran 8	Tabulasi data penelitian..... 90
Lampiran 9	Analisis statistik data dasar..... 95
Lampiran 10	Deskripsi statistik data penelitian 97
Lampiran 11	Analisis statistik normalitas data..... 98
Lampiran 12	Diagram <i>scatter plot</i> hubungan kadar RANTES sekret hidung dengan SGT pada penderita RA..... 99
Lampiran 13	Analisis statistik hubungan kadar RANTES sekret hidung dengan SGT pada penderita RA..... 100



DAFTAR SINGKATAN

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

APC	<i>Antigen Presenting Cell</i>
ARIA	<i>Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma</i>
CC	<i>Cysteine-Cysteine</i>
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
CL	<i>Chemokine Ligand</i>
CR	<i>Chemokine Receptor</i>
CTLA-4	<i>Cytotoxic Lymphocyte Antigen-4</i>
CT-scan	<i>Computed Tomography scan</i>
ECP	<i>Eosinophil Cationic Protein</i>
EDN	<i>Eosinophil Derived Neurotoxin</i>
EPO	<i>Eosinophil Peroxidase</i>
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
EPX	<i>Eosinophil Protein X</i>
FcεRI	<i>Fragmen Crystallizable ε Receptor I</i>
GHT	<i>Gejala Hidung Total</i>
GM-CSF	<i>Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor</i>
H	<i>Histamin</i>
HLA	<i>Human Leuckocyte Antigen</i>
ICAM	<i>Intercellular Adhesion Molecule</i>
IFN	<i>Interferon</i>
Ig E	<i>Imunoglobulin E</i>
IL	<i>Interleukin</i>
kD	<i>kiloDalton</i>
Kodi	<i>Kelompok Studi</i>
LPS	<i>Lipopolysaccharide</i>
LTC4	<i>Leukotrin C4</i>
MBP	<i>Major Basic Protein</i>
MCP	<i>Monocyte Chemotactic Protein</i>
MDC	<i>Monocyte Derived Chemokine</i>
MHC	<i>Major Histocompatibility Complex</i>
MIP	<i>Macrophage Inflammatory Protein</i>
MPC	<i>Mononuclear Phagocytic Cells</i>
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
PAF	<i>Platelet Activating Factor</i>
PERHATI-KL	<i>Perhimpunan Dokter Spesialis THT-KL</i>
RA	<i>Rinitis Alergi</i>
RAFC	<i>Reaksi Alergi Fase Cepat</i>
RAFL	<i>Reaksi Alergi Fase Lambat</i>
RANTES	<i>Regulated upon Activation Normal T cell Expressed and Secreted</i>
RAST	<i>Radioallergosorbent Test</i>
RIA	<i>Radioimmunoassay</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
RSUD	<i>Rumah Sakit Umum Daerah</i>
SGT	<i>Skor Gejala Total</i>
SPT	<i>Skin Prick Test</i>

TARC
TCR
TGF- β
THT-KL
Th
TM
TNF
URJ
VCAM-1
WHO

Thymus and Activation Regulated Chemokine
Toll Cell Receptor
IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
Transforming Growth Factor- β
Telinga Hidung Tenggorok-Kepala dan Leher
T helper
Transmembran
Tumor Necrosis Factor
Unit Rawat Jalan
Vascular Cell Adhesion Molecule-1
World Health Organization

BAB 1
PENDAHULUAN

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Rinitis alergi (RA) adalah suatu penyakit inflamasi mukosa hidung yang diperantarai oleh imunoglobulin E (IgE) setelah terjadi paparan alergen. Gejala utama dan khas pada RA antara lain bersin, gatal hidung, rinore, buntu hidung atau adanya *post nasal drip* (Bousquet, *et al.*, 2008). Beberapa kasus RA disertai dengan adanya gejala pada mata, telinga dan tenggorok (Pawarti, 2009).

Tingginya angka prevalensi RA pada dekade terakhir yang mencapai 10 sampai 25% populasi penduduk dunia mendorong beberapa peneliti untuk mencari peran mediator lain selain eosinofil dan sitokin yang juga berperan dalam patofisiologi RA yaitu kemokin (Zhang, *et al.*, 2007; Ozdoganoglu & Songu, 2012). Beratnya gejala RA dapat dinilai secara subyektif berdasarkan skor gejala total/ SGT (Brozek, *et al.*, 2010) dan secara obyektif berdasarkan pemeriksaan eosinofil maupun sitokin kerokan mukosa hidung (Koreck, *et al.*, 2005; Bousquet, *et al.*, 2008). Penilaian gejala RA secara subjektif dianggap kurang mencerminkan beratnya gejala RA karena sangat tergantung dari keluhan penderita sehingga diperlukan pengukuran lain yang lebih obyektif dengan pemeriksaan mediator yang berperan (Ologe, *et al.*, 2013). Penelitian tentang peranan eosinofil dan sitokin seperti interleukin (IL) pada RA telah banyak dilakukan di Indonesia termasuk Unit Rawat Jalan (URJ) Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher (THT-KL) Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dr. Soetomo Surabaya.

Laporan beberapa penelitian menyatakan pentingnya peran kemokin salah satunya *regulated upon activation normal T cell expressed and secreted* (RANTES) sebagai mediator terjadinya proses inflamasi pada RA (Zhang, *et al.*, 2007). Penelitian adanya aktivitas RANTES pada sekret hidung penderita RA dapat dijadikan dasar untuk menilai beratnya gejala RA (Kuna, *et al.*, 1998). Sampai saat ini hubungan antara kadar RANTES sekret hidung dengan SGT pada penderita RA di Indonesia khususnya di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dr. Soetomo Surabaya belum diketahui dengan jelas.

Penelitian yang dilaporkan El-Sharkawy, Elmorsy, El-Naggar pada tahun 2011 terhadap 19 penderita RA mendapatkan kadar RANTES sekret hidung lebih tinggi dibanding kelompok kontrol. Pada 10 penderita RA derajat sedang berat ditemukan kadar RANTES sekret hidung sebesar 72,17 pg/ml lebih tinggi dibandingkan 9 penderita RA derajat ringan sebesar 10,50 pg/ml. Kadar RANTES tersebut jauh lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol yang hanya terdeteksi sebesar 0,65 pg/ml. Kesimpulan penelitian ini menyatakan terdapat hubungan antara kadar RANTES dengan beratnya gejala RA. Penelitian lain yang dilakukan oleh Kuna, *et al.*, pada tahun 1998 mendapatkan kadar RANTES sekret hidung meningkat secara signifikan ($p < 0,05$) sebanding dengan SGT pada pasien RA dibandingkan dengan *diluent* (pelarut). Kadar RANTES ini hasilnya lebih meningkat pada sekret hidung pasien RA yang mengalami *priming* (setelah diberi provokasi alergen) dibandingkan yang tidak pada 0,5, 2, 4 dan 24 jam.

Regulated upon activation normal T cell expressed and secreted merupakan salah satu kemokin spektrum luas yang berhubungan dengan proses inflamasi alergi karena memiliki efek kemotaksis. Penelitian secara *in vitro* oleh

Kuna, *et al.*, pada tahun 1998 (dikutip oleh Suleimani & Walker, 2007) terhadap penderita RA yang disuntik RANTES sebesar 5 µg pada konka inferior mukosa hidung menunjukkan adanya akumulasi eosinofil yang signifikan. Selain eosinofil didapatkan peningkatan mediator inflamasi lain seperti basofil, neutrofil, limfosit dan monosit.

Sebagai kemokin dengan spektrum luas RANTES berperan menginduksi proses migrasi *cluster of differentiation* (CD) 4, CD45, monosit, dan eosinofil. Peranan lainnya meliputi aktivasi dan kemotaksis eosinofil, mengaktifkan basofil, sel mast serta menginduksi pelepasan histamin (Kuna, *et al.*, 1998; Lillard, *et al.*, 2001; El-Sharkawy, Elmorsy, El-Naggar, 2011). Histamin dan eosinofil diketahui sebagai mediator penting yang dominan dalam patofisiologi RA. Histamin berperan pada reaksi alergi fase cepat (RAFC) dan menyebabkan gejala RA sebesar lebih dari 50% (Pawarti, 2009; Deraz, 2010; Sin & Togias, 2011). Histamin mengaktifkan reseptor H1 pada ujung saraf sensorik sehingga menyebabkan bersin, gatal dan rinore (Lehman, *et al.*, 2010). Histamin juga berinteraksi dengan reseptor H1 dan H2 pada pembuluh darah mukosa yang menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas pembuluh darah. Selanjutnya terjadi kebocoran plasma, udim mukosa dan hipersekresi dengan manifestasi klinis berupa buntu hidung (Sin & Togias, 2011).

Regulated upon activation normal T cell expressed and secreted menyebabkan eosinofil mengalami migrasi dari endotel pembuluh darah menuju mukosa hidung/diapedesis (Stellato & Beck, 2000). Eosinofil mengeluarkan beberapa zat atau bahan yang dapat meningkatkan reaksi inflamasi pada reaksi alergi fase lambat (RAFL) seperti *major basic protein* (MBP), *eosinophil derived*

(ECP) dan *reactive oxygen species (ROS)*. Berbagai bahan tersebut menimbulkan kematian sel dan kerusakan epitel mukosa hidung. Mekanisme pada fase RAFL ini akan mengakibatkan keluhan hipersekresi hidung, buntu hidung dan gangguan pembauan (Sin & Togias, 2011).

Berdasarkan uraian di atas perlu diteliti hubungan antara kadar RANTES sekret hidung dengan SGT pada penderita RA yang berobat ke URJ Divisi Alergi Imunologi Ilmu Kesehatan THT-KL RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah ada hubungan antara kadar RANTES sekret hidung dengan SGT pada penderita RA?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Membuktikan hubungan antara kadar RANTES sekret hidung dengan SGT pada penderita RA.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menilai kadar RANTES sekret hidung pada penderita RA
2. Menilai SGT pada penderita RA
3. Menganalisis hubungan antara kadar RANTES sekret hidung dengan SGT pada penderita RA

1.4 Manfaat Penelitian

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

1.4.1 Manfaat teoritis

Dapat menjelaskan lebih jauh peranan RANTES pada patofisiologi RA yang menyebabkan timbulnya manifestasi klinis.

1.4.2 Manfaat praktis

Apabila terbukti adanya hubungan kadar RANTES sekret hidung dengan SGT pada penderita RA dapat dipertimbangkan sebagai salah satu indikator dalam penentuan beratnya gejala RA sehingga dapat membantu penegakkan diagnosis dan pemilihan terapi yang tepat untuk penderita RA di masa yang akan datang.

BAB 2
TINJAUAN PUSTAKA

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Rinitis Alergi

2.1.1 Definisi

Rinitis alergi (RA) adalah penyakit inflamasi mukosa hidung yang diperantarai oleh Ig E setelah terjadi paparan alergen pada mukosa hidung. Gejala RA meliputi rinore, buntu hidung, gatal hidung dan bersin-bersin yang mengganggu penderita (Bousquet, *et al.*, 2008). Rinitis alergi merupakan masalah kesehatan utama yang mempengaruhi kualitas hidup secara signifikan. Alergen yang paling sering menimbulkan reaksi RA antara lain *pollen*, debu rumah, bulu binatang, tungau, serangga dan makanan (Bousquet, *et al.*, 2008; Krouse, 2008; Pawarti, 2009).

2.1.2 Patofisiologi

Rinitis alergi merupakan suatu reaksi hipersensitifitas, bersifat khas dan timbul pada penderita atopi. Gejala klinis akan timbul bila ada kontak dengan alergen yang biasanya tidak menyebabkan reaksi apapun pada orang normal (Roestiniadi, 2001). Rinitis alergi menurut pembagian Gell & Comb termasuk reaksi alergi tipe I yang diperantarai Ig E melalui proses RAFC dan RAFL (Pawarti 2009; Sin & Togias, 2011).

a. Reaksi alergi fase cepat

Reaksi alergi fase cepat terjadi dalam beberapa menit setelah interaksi Ig E dengan alergen, dimulai dengan fase sensitisasi dan dilanjutkan dengan fase

kali. Alergen yang terdeposit pada epitel mukosa hidung akan ditangkap dan diproses oleh makrofag atau sel dendrit yang berfungsi sebagai *antigen presenting cells* (APC). Antigen di dalam sel tersebut akan diproses dalam endosom menjadi fragmen peptida pendek yang akan berikatan dengan *major histocompatibility complex* (MHC) kelas II dalam vesikel Golgi. Endosom yang mengandung peptida dalam sel teraktivasi tersebut akan bergabung dengan vesikel berisi molekul MHC kelas II dan membentuk ikatan non kovalen. Ikatan ini akan diekspresikan sebagai kompleks peptida dan molekul MHC kelas II di permukaan APC (Suprihati, 2004; Pawarti, 2009; Sin & Togias, 2011).

Tipe molekul MHC kelas II yang diekspresikan oleh masing-masing individu dan afinitas molekulnya terhadap peptida antigen spesifik mempengaruhi sistem imun untuk menimbulkan respon terhadap suatu protein spesifik. Antigen yang sudah diproses tersebut disajikan kepada sel limfosit T/sel T *helper* (Th) 0 pada kelenjar limfe regional. Pada individu yang mempunyai penyakit atopik pada saluran nafas, reseptor antigen spesifik pada sel Th0 (*TCR/toll cell receptor*) bersama molekul CD4 dapat mengenali peptida antigenik yang disajikan oleh MHC kelas II pada APC. Mekanisme selanjutnya adalah terjadi ikatan antara TCR bersama CD4 dengan MHC kelas II. Ikatan tersebut memerlukan mekanisme lain agar berhasil yaitu ikatan antara CD86 (disebut juga B7-2) yang ada dipermukaan APC dengan CD28 yang ada di permukaan sel Th0 (Suprihati, 2004; Sin & Togias, 2011).

Peristiwa tersebut akan melepaskan interleukin (IL) 1 yang akan mengaktivasi sel Th0 sehingga berdiferensiasi menjadi Th1 dan Th2. Sel Th2

akan melepaskan sejumlah sitokin yang berperan penting dalam mekanisme alergi

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

yaitu IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 dan *granulocyte macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF). Interleukin 3 berperan dalam maturasi sel mast. Interleukin 5 berperan menarik eosinofil dan meningkatkan masa hidupnya, sedangkan IL-9 berperan dalam proliferasi sel mast. Interleukin 4 dan IL-13 memberikan sinyal penting yang merubah sel B menjadi sel plasma dan selanjutnya memproduksi IgE. Immunoglobulin E kemudian berikatan dengan reseptor tetramer berafinitas tinggi (*fragment crystallizable ϵ receptor I/Fc ϵ RI*) pada sel mast dan basofil. Pasien umumnya asimtomatik selama fase sensitisasi (Deraz, 2010; Sin & Togias, 2011).

Paparan ulang alergen dengan jenis sama pada penderita atopik yang sudah mengalami sensitisasi akan menyebabkan ikatan alergen dengan Ig E spesifik dipermukaan sel mast dan basofil sehingga terjadi degranulasi kedua sel tersebut. Degranulasi sel mast dan basofil melepaskan mediator kimia yaitu *preformed mediator* (histamin, *tryptase*, bradikinin) serta *newly formed mediator* (prostaglandin D₂, leukotrin C₄/LTC₄, heparin, *platelet activating factor*/PAF, kinin, protease).

Histamin merupakan mediator penting dan merupakan penyebab gejala RA sebesar lebih dari 50% (Pawarti, 2009; Deraz, 2010; Sin & Togias, 2011). Histamin mengaktifkan reseptor H₁ pada ujung saraf sensorik sehingga menyebabkan bersin, gatal dan rinore (Lehman, *et al.*, 2010). Histamin juga berinteraksi dengan reseptor H₁ dan H₂ pada pembuluh darah mukosa yang menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas pembuluh darah,

berupa buntu hidung (Sin & Togias, 2011).

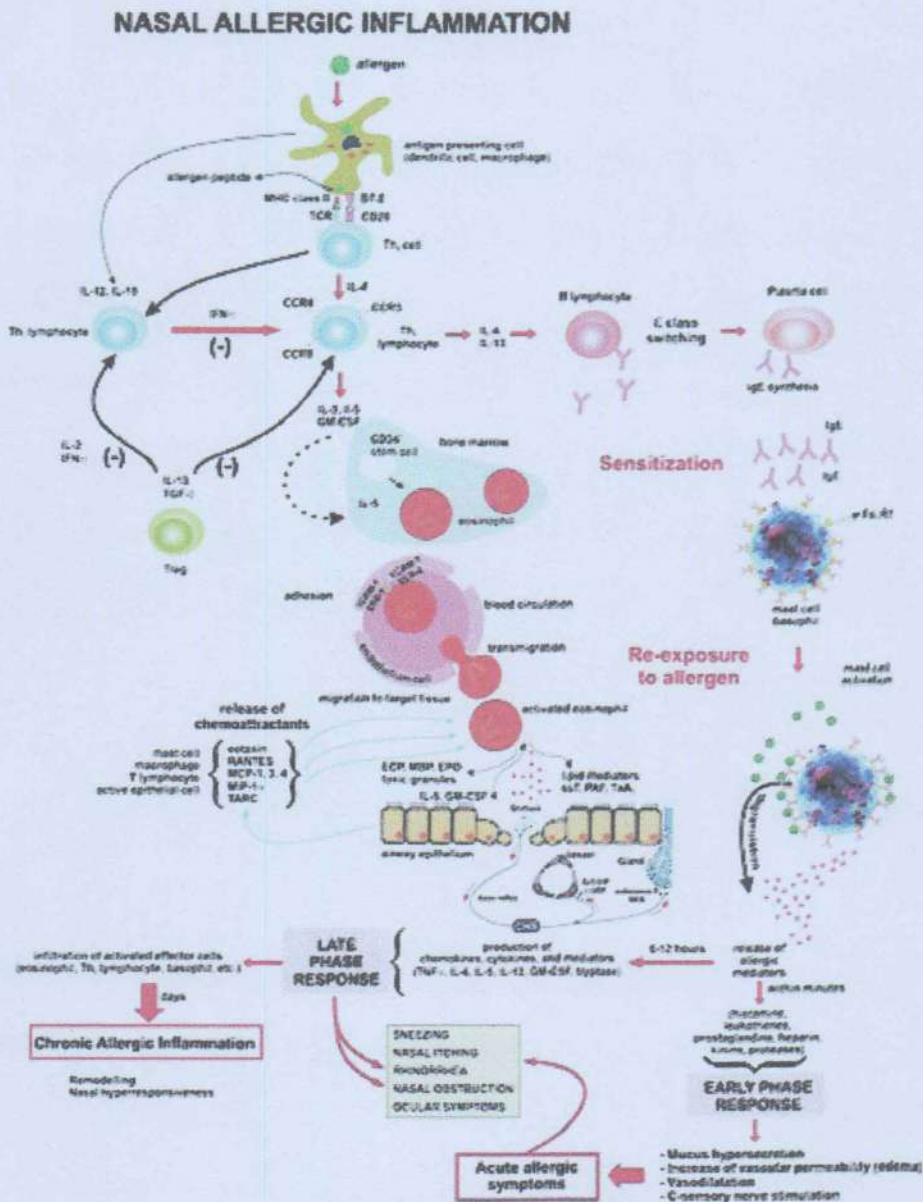
b. Reaksi alergi fase lambat

Setelah RAFC, terjadi pelepasan sitokin dan aktivasi sel endotel yang menyebabkan terjadinya RAFL. Fase ini terjadi dalam waktu 1 sampai 48 jam dengan puncaknya antara 5-8 jam dan menetap antara 24-48 jam. Periode antara akhir RAFC dan awal masuk RAFL ditandai oleh aktivasi sel endotel dan pelepasan sitokin inflamasi yaitu IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, *tumor necrotizing factor* (TNF) α dan GM-CSF. Beberapa sitokin ini merangsang sel melepaskan kemokin seperti RANTES dan eotaxin yang menarik eosinofil dan basofil ke organ target (Pawarti, 2009; Deraz, 2010; Sin & Togias, 2011).

Mekanisme tertariknya eosinofil sampai ke lokasi reaksi alergi dipengaruhi oleh sitokin yang disekresi oleh sel mast, eosinofil dan sel Th2. Sitokin IL-3, IL-4, IL-5 dan GM-CSF serta *eosinophil chemoattractant* (eotaxin dan RANTES) diketahui dapat meningkatkan ekspresi molekul adesi endotel. Sitokin IL-3, IL-5 dan GM-CSF dapat meningkatkan masa hidup eosinofil di jaringan. Interleukin 4 menyebabkan terjadinya peningkatan ekspresi molekul adesi endotel seperti *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1) dan *vascular cell adhesion molecule-1/VCAM-1* (Sin & Togias, 2011). Perjalanan eosinofil dari sirkulasi sampai ke lokasi reaksi alergi melalui beberapa tahap yaitu aktivasi, marginasi, adesi endotel dan diapedesis. Kemokin seperti RANTES menyebabkan eosinofil mengalami diapedesis sehingga bermigrasi dari endotel menuju mukosa hidung (Stellato & Beck, 2000).

Eosinofil mengeluarkan beberapa zat atau bahan yang dapat meningkatkan

reaksi inflamasi fase lambat seperti MBP, EDN, EPO, ECP dan ROS. Berbagai bahan tersebut menimbulkan kematian dan kerusakan epitel. Fase RAFL ini akan mengakibatkan keluhan hipersekresi hidung, buntu hidung dan gangguan pembauan oleh mediator inflamasi terutama eosinofil sebagai sel yang paling dominan (Sin & Togias, 2011). Gambar 2.1 menunjukkan patofisiologi dari RA baik pada RAFC maupun RAFL.



Gambar 2.1 Patofisiologi rinitis alergi (Sin & Togias, 2011)

2.1.3 Diagnosis

Diagnosis RA ditegakkan berdasar pada anamnesis riwayat penyakit yang tepat dan spesifik, pemeriksaan fisik THT-KL, penentuan skor gejala hidung, penentuan skor gejala total, pemeriksaan nasoendoskopi, tes provokasi, sitologi sekret hidung, tes alergi (tes kulit, Ig E total, spesifik). Pemeriksaan yang lain meliputi biopsi mukosa hidung, fungsi transpor mukosilia, pengukuran tahanan hidung dengan rinomanometri atau akustik rinometri dan pengukuran kadar nitrit oksida/NO (Pawarti, 2009; Mandhane, Shah, Tennati, 2011). Pemeriksaan radiologi (foto polos, *computed tomography scan*/CT scan dan *magnetic resonance imaging*/MRI) diperlukan untuk menilai kondisi sinus dan rongga hidung pada penderita yang tidak memberi respon terhadap terapi, terutama untuk menyingkirkan adanya rinosinusitis pada penderita RA (Pawarti, 2009).

Anamnesis dimulai dengan riwayat penyakit secara umum dan dilanjutkan dengan pertanyaan yang lebih spesifik termasuk keterangan pekerjaan, tempat tinggal, riwayat penyakit dalam keluarga dan faktor lingkungan (Pawarti, 2009). Gejala dan tanda RA yang muncul juga ditanyakan pada anamnesis. Gejala dan tanda pada RA dapat dibagi menjadi gejala hidung (*nasal symptoms*) dan gejala diluar hidung (*non nasal symptoms*) seperti tertera pada Tabel 2.1.

Gejala hidung meliputi gatal hidung, bersin, buntu hidung, rinore dan *post nasal drip*. Gejala diluar hidung dapat ditemukan pada mata seperti rasa gatal, merah dan berair. Beberapa penderita juga mengeluhkan gejala pada tenggorok seperti rasa gatal, batuk, peningkatan sekret dan iritasi. Gejala diluar hidung lainnya yaitu pada telinga seperti penurunan pendengaran, tinitus dan rasa penuh (Spector, *et al.*, 2003; Yildirim, Apuhan, Kocoglu, 2013). Tiap gejala diukur

secara semikuantitatif menggunakan skor 0-3 tergantung berat ringannya (Gill & Ayubi, 2011; Yildirim, Apuhan, Kocoglu, 2013). Skor gejala total merupakan jumlah keseluruhan gejala yang didapatkan pada RA (Adham, 2011).

Tabel 2.1 Skor Gejala RA (Yildirim, Apuhan, Kocoglu, 2013)

Gejala dan tanda	Derajat Berat
1 Pilek	0 Tidak ada gejala tanda
2 Buntu hidung	1 Ringan, tidak mengganggu
3 Bersin	2 Sedang, gejala dan tanda jelas, mengganggu, masih bisa ditoleransi
4 Gatal hidung	3 Berat, gejala dan tanda sulit ditoleransi, mengganggu aktivitas/tidur
5 Gatal telinga, palatum dan atau tenggorok	
6 Mata gatal, merah, berair	

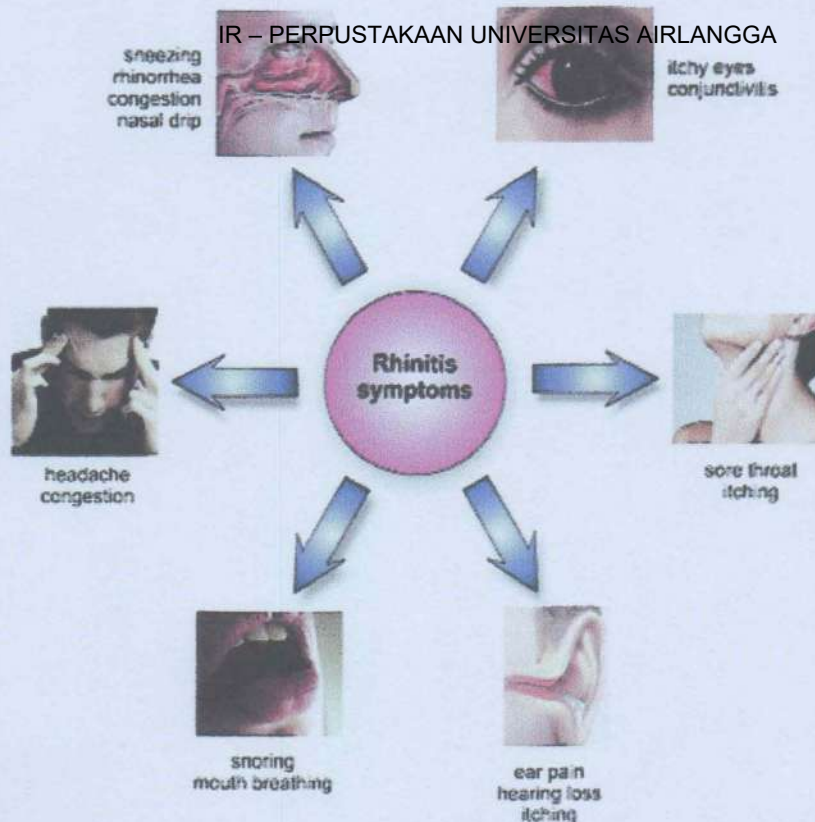
Keterangan :

No. 1 sampai 4 = Skor Gejala Hidung Total (SGHT)

No. 5 dan 6 = Skor Gejala Total Diluar Hidung

No. 1 sampai 6 = Skor Gejala Total (SGT)

Gejala pada hidung yang berat dapat diikuti dengan adanya gatal pada telinga dan palatum. Semua gejala hidung dapat mempengaruhi drainase sinus sehingga menyebabkan terjadinya sakit kepala dan nyeri daerah wajah (Spector, *et al.*, 2003; Mandhane, Shah, Tennati, 2011). Gejala primer adalah gejala hidung sedangkan gejala diluar hidung adalah gejala sekunder yang terjadi karena adanya proses inflamasi mukosa saluran nafas bagian atas seperti pada Gambar 2.2.



Gambar 2.2 Berbagai gejala pada RA (Mandhane, Shah, Tennati, 2011)

2.1.4 Klasifikasi

Pembagian RA menurut ARIA WHO 2008 berdasarkan gejala yaitu RA intermiten dan RA persisten sedangkan berdasarkan beratnya penyakit dibagi menjadi RA ringan dan RA sedang berat. Rinitis alergi intermiten yaitu bila penderita mempunyai gejala kurang dari 4 hari dalam 1 minggu atau bila kurang dari 4 minggu. Rinitis alergi persisten yaitu bila penderita mempunyai gejala selama lebih dari 4 hari dalam 1 minggu dan penyakitnya sudah berlangsung selama lebih dari 4 minggu. Rinitis alergi derajat ringan bila gejala hidung tidak mengganggu tidur, aktivitas sehari-hari dan tidak mengganggu kerja atau sekolah. Rinitis alergi derajat sedang-berat bila gejala hidung mengganggu satu atau lebih

aktivitas seperti tidur, kerja atau sekolah (Quraishi, Davies, Craig, 2004; Bousquet, IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA *et al.*, 2008). Secara skematis pembagian tersebut ditunjukkan pada Gambar 2.3.

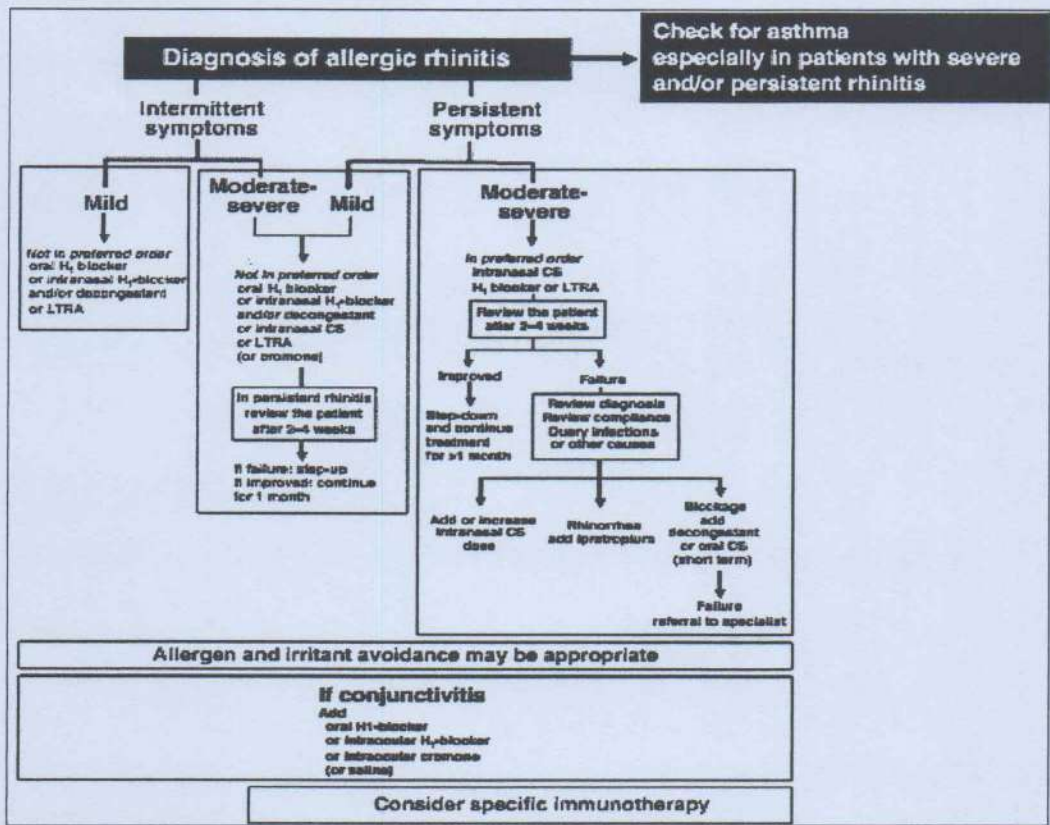
Intermiten	Persisten
<p>Gejala</p> <ul style="list-style-type: none"> ● < 4 hari perminggu ● Atau < 4 minggu 	<p>Gejala</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ≥ 4 hari perminggu ● Dan ≥ 4 minggu
<p>Ringan</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Tidur normal ● Aktivitas sehari-hari normal ● Bekerja dan sekolah normal ● Tidak ada keluhan yang mengganggu 	<p>Sedang-Berat</p> <p>Satu atau lebih gejala</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Tidur terganggu ● Aktivitas sehari-hari, saat olahraga dan saat santai terganggu ● Bekerja atau sekolah terganggu ● Ada keluhan yang mengganggu

Gambar 2.3 Klasifikasi RA menurut ARIA WHO (Bousquet, *et al.*, 2008).

2.1.5 Terapi

Terapi RA bertujuan untuk meringankan gejala klinis, memperbaiki kualitas hidup, mencegah komorbid dengan mempertimbangkan derajat keparahan, lama penyakit, kebutuhan pasien, efektifitas, ketersediaan obat dan biaya (Lehman & Blaiss, 2010). Menurut ARIA WHO 2008, terapi RA disesuaikan dengan gejala dan beratnya penyakit meliputi upaya menghindari alergen (*allergen avoidance*), farmakoterapi dan imunoterapi spesifik. Farmakoterapi yang dapat diberikan yaitu antihistamin dengan atau tanpa dekongestan secara oral atau topikal, kortikosteroid intranasal, antagonis reseptor leukotrien, *mast cell stabilizers* dan antikolinergik (Bousquet, *et al.*, 2008). Penilaian terapi dilakukan selama 2-4 minggu, terapi dapat diteruskan apabila terdapat perbaikan gejala, evaluasi ulang

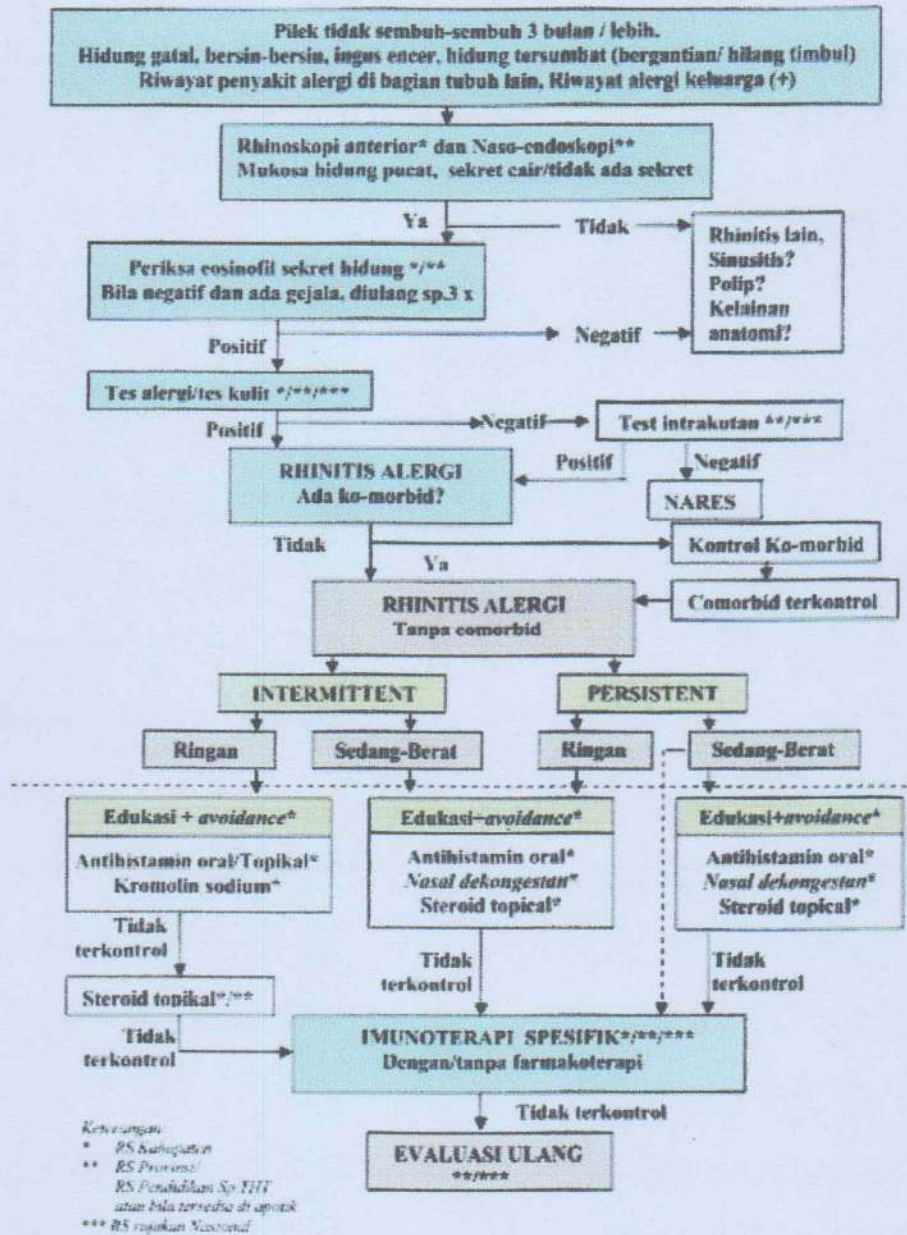
terhadap diagnosis, komplikasi, penyebab lain serta pengobatan dilakukan apabila terapi gagal. Alogaritma penatalaksanaan RA menurut ARIA WHO 2008 tampak dalam Gambar 2.4.



Gambar. 2.4 Alogaritma penatalaksanaan RA menurut ARIA WHO 2008 (Bousquet, *et al.*, 2008)

Menurut Kelompok Studi (Kodi) Alergi dan Imunologi Perhimpunan Dokter Spesialis THT-KL (PERHATI-KL) terapi awal untuk semua RA adalah edukasi dan menghindari alergen. Terapi RA intermiten ringan adalah antihistamin oral atau topikal, apabila tidak terkontrol maka diberikan kortikosteroid topikal atau imunoterapi. Terapi RA intermiten sedang berat dan persisten ringan adalah antihistamin oral, dekongestan dan kortikosteroid topikal, jika tidak terkontrol dapat dipertimbangkan pemberian imunoterapi. Terapi RA

persisten sedang berat sesuai dengan terapi RA persisten ringan atau dapat langsung diberikan imunoterapi (Wardhani, dkk., 2007). Gambar 2.5 berikut menunjukkan algoritma penatalaksanaan RA menurut Kodi Alergi Immunologi PERHATI-KL.



Gambar 2.5 Algoritma penatalaksanaan RA menurut Kodi Alergi Immunologi PERHATI-KL (Wardhani, dkk., 2007)

2.2 Sitokin

Sitokin adalah golongan protein atau polipeptida yang mudah larut, diproduksi oleh sel limfosit dan sel-sel lain seperti makrofag, sel mast, eosinofil serta sel endotel (Abbas & Lichtman, 2004). Berbagai sitokin memiliki bermacam aktivitas pada tipe sel yang berbeda, beberapa sitokin diketahui memiliki fungsi yang saling berhubungan (Cumming, 2012). Efek sitokin dapat lokal maupun sistemik, sinyal luar mengatur ekspresi reseptor sitokin atau respon sel terhadap sitokin. Efek sitokin terjadi melalui ikatan dengan reseptornya melalui membran sel sasaran. Respon seluler terhadap sebagian besar sitokin terdiri atas perubahan ekspresi gen terhadap sel sasaran yang menimbulkan ekspresi fungsi baru dan kadang proliferasi sel sasaran (Baratawidjaja & Rengganis, 2009).

Sitokin merupakan nama yang biasa digunakan, nama lainnya adalah limfokin (sitokin yang dihasilkan limfosit), monokin (sitokin yang dihasilkan monosit), kemokin (sitokin dengan aktivitas kemotaktik) dan interleukin (sitokin yang dihasilkan oleh satu leukosit). Klasifikasi sitokin berdasarkan respon imunologi dibagi menjadi tipe 1 (interferon- γ /IFN- γ , TGF- β) dan tipe 2 yaitu IL-4, IL-10, IL-13 (Judawanto, 2014). Dua jenis sitokin yang berbeda dihasilkan oleh sel Th yaitu sel Th1 dan Th2. Sel Th1 menghasilkan IFN- γ dan IL-2. Sel Th2 menghasilkan IL-3, IL-4, IL-5, IL-10 dan IL-13. Klasifikasi lainnya membagi menjadi sitokin Th2 (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13), sitokin proinflamasi (TNF- α , IL-1 β), kemokin (RANTES, eotaxin, MCP-1) dan *growth factor* berupa *transforming growth factor*/TGF β dan *epidermal growth factor* (Surjanto & Purnomo, 2014).

Sitokin mengatur interaksi antar sel imun dan memacu reaktivitas imun, baik pada respon imun bawaan maupun didapat. Sitokin adalah polipeptida yang

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

dihasilkan tubuh sebagai respon terhadap rangsang mikroba dan antigen lainnya, berperan sebagai mediator pada reaksi imun dan inflamasi serta memberikan efek langsung dan tidak langsung. Efek langsung yaitu peran sitokin terhadap sel yang memproduksi sitokin itu sendiri (fungsi autokrin) dan terhadap sel yang letaknya tidak jauh (fungsi parakrin). Efek tidak langsung berupa kemampuan sitokin menginduksi ekspresi reseptor untuk sitokin lain dalam merangsang sel (sinergisme), mencegah ekspresi reseptor atau produksi sitokin/antagonisme (Abbas & Lichtman, 2004; Baratawidjaja & Rengganis, 2009).

Sitokin dihasilkan oleh *mononuclear phagocytic cells* (MPC) dan APC yang efektif berperan dalam terjadinya infiltrasi seluler dan reaksi inflamasi pada jaringan. Proses antigen ditangkap oleh APC, diproses dan dipresentasikan kepada sel limfosit Th berada pada satu jalur sitokin tersebut dihasilkan. Sebagai alternatifnya monosit juga dipicu untuk menghasilkan sitokin melalui sistem imun bawaan (*innate*) melalui pola *recognition receptors* yang merekam komponen *stereotype* dari patogen. Berbagai reseptor seperti *lipopolysaccharide* (LPS) berperan dalam sistem imun yaitu dalam hal membedakan protein patogen dan nonpatogen. Sitokin yang dihasilkan oleh monosit diantaranya TNF dan beberapa IL seperti IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18 dan IL-23 (Borish & Steinke, 2003).

2.3 Kemokin

2.3.1 Definisi

Kemokin adalah kelompok sitokin dengan berat molekul rendah (8-12 kilodalton/kD), mempunyai fungsi kemotaksis berbagai macam sel seperti

Bourish & Steinke, 2003; Chaaban & Naclerio, 2014). Istilah kemokin pertama kali digunakan pada tahun 1992 untuk menjelaskan sekelompok sitokin yang memiliki efek kemotaktik dan memiliki *cysteine residues* (C) pada rangkaian asam aminonya (Commins, *et al.*, 2010; Velazquez & Teran, 2011).

Kemokin berfungsi sebagai faktor kemotaktik melalui ikatan dengan reseptor yang merupakan anggota famili protein G berpasangan/*G protein-coupled chemotactic factors* (Kaplan, 2001; Baratawidjaja & Rengganis, 2009). Fungsi kemokin dalam proses inflamasi adalah sebagai mediator proinflamasi, mengatur peran leukosit dalam respon imun, imunomodulator kuat aktivasi limfosit, angiogenesis, hematopoiesis dan organogenesis (Blease, *et al.*, 2000; Zhang, *et al.*, 2007). Kemokin berikatan dan mengaktifkan reseptor spesifik pada permukaan leukosit, aktivitas biologisnya akan muncul pada konsentrasi 1-100 ng/mg dan dihasilkan oleh beberapa tipe sel imun dan non-imun sebagai respon terhadap adanya kerusakan, alergen, antigen atau adanya mikroorganisme (Zhang, *et al.*, 2007; Velazquez & Teran, 2011).

2.3.2 Klasifikasi

Kemokin dibagi dalam 4 subfamili berdasarkan posisi *cysteine residues* seperti yang tertera pada Tabel 2.2. Subfamili CXC dicirikan dengan adanya 2 *cysteine residues* yang dipisahkan oleh asam amino dengan variabel X ditengahnya. Subfamili *cysteine cysteine* (CC) kemokin memiliki 2 *cysteine residues* yang terpisah tanpa ada variabel diantaranya. Subfamili C kemokin hanya memiliki 1 *cysteine residues*, sedangkan CX3C memiliki 3 variabel asam

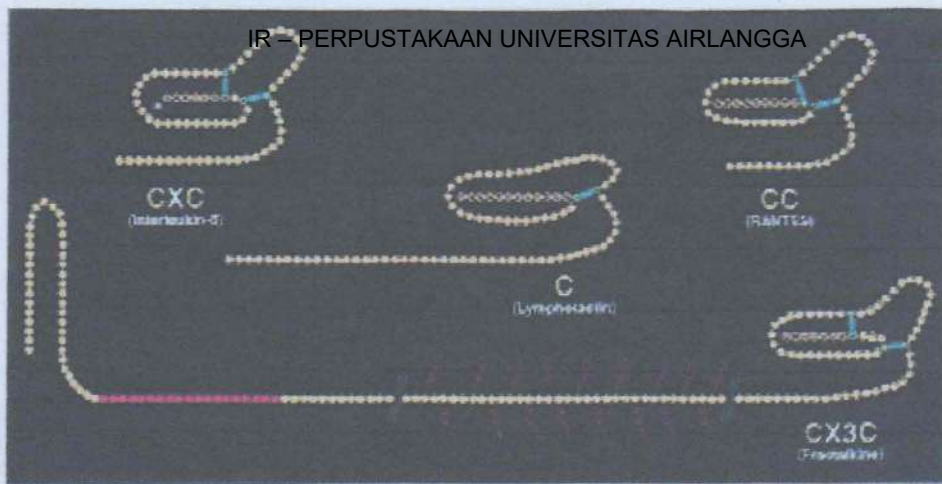
amino yang memisahkan 2 *cysteine residues* (Kaplan, 2001; Commins, *et al.*, 2010)

Dua dari subfamili ini hanya memiliki satu anggota sedangkan dua kelompok besar lainnya yaitu α dan β kemokin memiliki banyak anggota. Kelompok α kemokin juga dikenal sebagai kemokin CXC sedangkan β kemokin dikenal sebagai kemokin CC. Kemokin α berada pada kromosom 4(q12-21) dan β berada pada kromosom 17(q11-32). Subfamili kemokin α merupakan faktor kemotaktik neutrofil, namun memiliki sedikit efek terhadap basofil atau eosinofil. Subfamili kemokin β berperan pada semua leukosit kecuali neutrofil (Kaplan, 2001). Gambar 2.6 menunjukkan ilustrasi subfamili kemokin yang memiliki ikatan antar *cysteine*.

Tabel 2.2 Subfamili kemokin (Kaplan, 2001)

α Chemokines (CXC)	β Chemokines (CC)	C Chemokines	CX ₂ C Chemokines
Interleukin-8 (NAP-1)	MCP 1-4	Lymphotactin	Fractalkine
NAP-2	RANTES		
GRO - α , - β , - γ	Eotaxin I,II and III		
GCP-2	MIP-1 α		
β -Thromboglobulin	MIP-1 β		
CTAP III	I-309		
Platelet factor IV	MDC		
IP-10	TARC		
MiG	LARC (EXODUS 1)		
iTAC			
SDF-1	PARC (DC CKI)		
BLC	TBCK		
	SLC		
	ELC		

NAP = *Neutrofil activating peptide*, GRO = *Growth regulated oncogene*, GCP = *Granulocyte chemotactic peptide*, CTAP = *Connective tissue activating peptide*, PARC = *Pulmonary and activation regulated chemokine (or dendritic cell chemokine 1)*.



Gambar 2.6 Ilustrasi subfamili kemokin (Nikel, Beck, Stelatto, 1999)

Kemokin seperti *chemokine ligand 1* (CCL1), CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL13, CCL14, CCL17, CCL18, CCL19 dan CCL24 berperan dalam aktivasi dan perkembangan sel Th2. Sel Th diklasifikasikan menjadi sel Th1 atau sel Th2 berdasarkan produksi sitokin dalam sistem imun. Sel Th1 menghasilkan IFN- γ dan TGF- β yang menginduksi makrofag dan sel killer T, kebanyakan berperan dalam respon imun seluler. Sel Th2 memproduksi IL-3, IL-4, IL-10 dan sitokin lain yang utamanya terlibat dalam reaksi hipersensitivitas tipe 1 yang diperantarai IgE (*IgE-mediated delayed type-1 hypersensitivity reaction*) dan berperan dalam respon imun humoral. Eotaxin-1 (CCL11), eotaxin-2 (CCL24), MCP-3 (CCL7) dan MCP-4 (CCL-13) mempengaruhi keseimbangan Th1/Th2 dengan cara memperkuat respon Th2 (Campbell, *et al.*, 2002; Zhang, *et al.*, 2007; Baratawidjaja & Rengganis, 2009).

Chemokine ligand 2 berperan dalam pengambilan leukosit T CD4⁺ dan CD8⁺, menstimulasi pelepasan histamin dan leukotrien dari sel mast atau basofil dan menginduksi fibrosis oleh TGF- β dan prokolagen. *Chemokine ligand 7* dan 8

berperan dalam mengaktifasi dan menstimulasi basofil untuk melepaskan mediator inflamasi dan mengatur respon IgE. *Chemokine ligand* 13 menginduksi perpindahan monosit dan limfosit juga mencetus degranulasi eosinofil melalui peningkatan ion kalsium di sitoplasma sel serta ikut menstimulasi basofil untuk melepaskan histamin. Eotaxin dan RANTES merupakan CC kemokin utama yang berperan dalam aktivasi dan perpindahan sel eosinofil (Blease, *et al.*, 2000; Zhang, *et al.*, 2007).

Produksi eotaxin yang meningkat dapat menginduksi aktivitas dan migrasi eosinofil (proses diapedesis). Eotaxin dapat diperoleh pada hampir seluruh sel inflamasi terutama eosinofil dan basofil setelah paparan alergen. Mekanisme yang mendasari proses ini adalah eotaxin mempercepat degranulasi basofil, meregulasi sel Th2 dengan mengatur pengumpulan eosinofil, menyebabkan terjadinya ketidakseimbangan Th1/Th2 dan menginduksi reaksi alergi melalui *cascade* IgE-sel mast-FcεRI. Kemokin akan bekerja setelah berikatan dengan reseptor. Beberapa kemokin dan sitokin dapat berkombinasi pada satu reseptor dengan *ligand* yang berbeda-beda. Reseptor kemokin yang berbeda ini diekspresikan oleh Th1 dan Th2, eosinofil, basofil dan sel mast. Reseptor utama kemokin dengan *ligand* seperti eotaxin-1, eotaxin-2, eotaxin-3 dan RANTES adalah CC *Chemokine Receptor 3/CCR3* (Zhang, *et al.*, 2007).

2.3.3 Reseptor Kemokin

Reseptor kemokin mempunyai tujuh transmembran (7 TM) heliks berpasangan dan berinteraksi dengan protein G. Sebagian besar reseptor kemokin dikenali lebih dari satu kemokin, beberapa kemokin terikat pada lebih dari satu

reseptor kemokin (Nickel, Beck, Stelatto, 1999; Velazquez & Teran, 2011).
IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Reseptor kemokin eosinofil yang paling berperan diantara reseptor-reseptor kemokin lainnya adalah CCR3, ligand CCR3 seperti eotaxin-1, eotaxin-2, eotaxin-3 dan RANTES terbukti dapat mengaktifkan eosinofil. *Ligand* CCR4 adalah CCL8, CCL7, CCL13, CCL5 dan CCL17, sedangkan *ligand* CCR5 adalah *macrophage inflammatory protein* (MIP) 1, MIP-2 dan CCL5. Kemokin jenis CCL1 berinteraksi dengan CCR8. Semua reseptor kemokin tersebut diketahui berada pada dominasi sel Th2. Reseptor kemokin CCR2 yang memiliki *ligand* CCL2, CCL8, CCL7 dan CCL13 diketahui dapat mengaktivasi polarisasi Th1. Sedangkan CCR1 yang *ligandnya* adalah CCL5, MIP-1, MIP-2, dan MIP-3 mengaktifkan kedua tipe sel Th tersebut (Zhang, *et al.*, 2007).

Lebih dari 52 kemokin dan 20 reseptor kemokin telah ditemukan sampai saat ini. Tabel 2.3 menunjukkan kemokin dan reseptornya beserta lokasi kromosom dan fungsi masing-masing kemokin tersebut. Reseptor kemokin CCR3 diketahui berperan penting dalam patofisiologi RA. Reseptor kemokin CCR3 ini banyak ditemukan pada eosinofil, limfosit Th2, basofil dan sel mast, namun diantara sel-sel tersebut eosinofil paling banyak mengekspresikan CCR3 (Borish & Steinke, 2003; Elsner, Escher, Forssmann, 2004; Chaaban & Naclerio, 2014).

Tabel 2.3 Kemokin dan reseptor kemokin (Chaaban & Naclerio, 2014)
IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Systematic name	Chromosome	Ligand	Chemokine receptor(s)	Physiological features
CC chemokine/receptor family				
CCL1	17q11.2	I-309	CCR8	Inflamm
CCL2	17q11.2	MCP-1/MCAF	CCR2	Inflamm
CCL3	17q11.2	MIP-1 α /LD78 α	CCR1, CCR5	Inflamm
CCL3L1	17q21.1	LD78 β	CCR5	Inflamm
CCL4	17q11.2	MIP-1 β	CCR5	Inflamm
CCL4L1	17q12	None	CCR5	Inflamm
CCL4L2	17q12	None	CCR5	Inflamm
CCL5	17q11.2	RANTES	CCR1, CCR3, CCR5	Inflamm
CCL6	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown
CCL7	17q11.2	MCP-3	CCR1, CCR2, CCR3	Inflamm
CCL8	17q11.2	MCP-2	CCR3	Inflamm
CCL9	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown
CCL10	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown
CCL11	17q11.2	Eotaxin	CCR3	Inflamm
CCL12	Unknown	Unknown	CCR2	Unknown
CCL13	17q11.2	MCP-4	CCR2, CCR3	Inflamm
CCL14	17q11.2	HCC-1	CCR1	Unknown
CCL15	17q11.2	HCC-2/LKn-1	CCR1, CCR3	Unknown
CCL16	17q11.2	HCC-4/LEC	CCR1	Unknown
CCL17	16q13	TARC	CCR4	Inflamm, Homeo
CCL18	17q11.2	DC-CK1/PARC	Unknown	Homeo
CCL19	9p13	MIP-3 β /ELC	CCR7	Homeo
CCL20	2q33-q37	MIP-3 α /LARC	CCR6	Inflamm, Homeo
CCL21	9p13	6CKineSLC	CCR7	Homeo
CCL22	16q13	MDC/STCP-1	CCR4	Inflamm, Homeo
CCL23	17q11.2	MPIF-1	CCR1	Unknown
CCL24	7q11.23	MPIF-2/Eotaxin-2	CCR3	Inflamm
CCL25	19p13.2	TECK	CCR9	Homeo
CCL26	7q11.23	Eotaxin-3	CCR3	Inflamm
CCL27	9p.13	CTACK/ILC	CCR10	Homeo
CCL28	5p12	MLC	CCR10	Inflam, Homeo
C chemokine/receptor family				
XCL1	1q23	Lymphotactin	XCR1	Unknown
XCL2	1q23	SCM1- α	XCR1	Unknown
CXC chemokine/receptor family				
CXCL1	4q12-q13	GRO α /MGSA- α	CXCR2>CXCR1	Inflamm
CXCL2	4q12-q13	GRO β /MGSA- β	CXCR2	Inflamm
CXCL3	4q12-q13	GRO γ /MGSA- γ	CXCR2	Inflamm
CXCL4	4q12-q13	PF4	CXCR3	Inflamm
CXCL4L1	4q12-q21	PF4V1	CXCR3	Inflamm
CXCL5	4q12-q13	ENA-78	CXCR2	Inflamm
CXCL6	4q12-q13	GCP-2	CXCR1, CXCR2	Inflamm
CXCL7	4q12-q13	NAP-2	CXCR2	Inflamm
CXCL8	4q12-q13	IL-8	CXCR1, CXCR2	Inflamm
CXCL9	4q21.21	Mig	CXCR3	Inflamm
CXCL10	4q21.21	IP-10	CXCR3	Inflamm
CXCL11	4q21.21	I-TAC	CXCR3	Inflamm
CXCL12	10q11.1	SDF-1 α / β	CXCR4	Unknown
CXCL13	4q21	BLC/BCA-1	CXCR5	Homeo
CXCL14	5q31	BRAK/bolekine	Unknown	Homeo
CXCL15	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown
CXCL16	17p13	SR-PSOX	CXCR6	Inflamm
CXCL17	19q13.2	VCC1, DMC	Unknown	Inflamm, Homeo
CX₃C chemokine/receptor family				
CX ₃ CL1	16q13	Fractalkine	CX ₃ CR1	Inflamm

The term Inflamm and Homeo under the physiological features heading refer to inflammatory chemokines and homeostatic chemokines, respectively. The most common names for human ligands are listed, but is not all inclusive of ligand names found in the literature.

2.3.4 Peran Kemokin Pada Rinitis Alergi

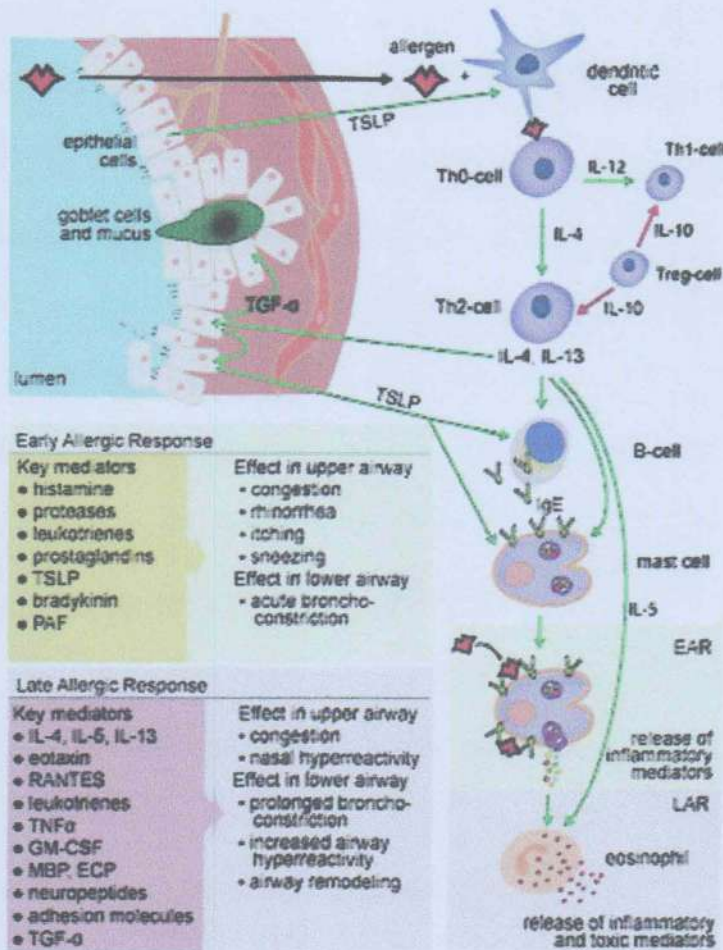
IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Saat ini diketahui bahwa beberapa kemokin dan reseptornya berperan penting dalam patofisiologi RA. Kemokin seperti CCL1, CCL2, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL13, CCL14, CCL17, CCL18, CCL19, CCL24 dan CX3CL1 di mukosa hidung pasien RA regulasinya meningkat. Penelitian ini didukung dengan adanya penelitian lain yang mendeteksi ekspresi eotaxin 1, RANTES, MCP-3 dan MCP-4 pada mukosa hidung dan sekret hidung setelah pemberian alergen tertentu pada pasien RA (Zhang, *et al.*, 2007).

Kemokin berperan pada RAFL seperti ditunjukkan pada Gambar 2.7. *Deoxyribonucleic acid* (DNA) beberapa kemokin dan reseptornya terekspresi pada mukosa hidung pasien RA dibandingkan dengan mukosa hidung pasien yang normal. Penelitian ini menunjukkan bahwa beberapa kemokin dan reseptornya berperan dalam patofisiologi RA melalui pengaruhnya secara langsung terhadap maturasi sel Th2 (Zhang, *et al.*, 2007). Penelitian secara *in vitro* menemukan kemokin dengan konsentrasi 100 ng/ml adalah konsentrasi optimal (Lintoment, *et al.*, 2008).

Kemokin seperti eotaxin, IL-5 dan RANTES berperan dalam infiltrasi eosinofil, basofil, limfosit Th2 dan sel mast pada RA yang kronis. Penelitian adanya ekspresi RANTES dan eotaxin pada mukosa hidung pasien RA menjadikan dasar untuk mengetahui secara jelas efek histamin dan antihistamin dalam regulasi CC kemokin. Penelitian tersebut menyimpulkan bahwa histamin dapat menginduksi produksi CC kemokin pada mukosa hidung pasien RA. Penelitian tersebut mengungkapkan bahwa interaksi antara histamin dengan CC kemokin dapat membawa kepada suatu konsep baru mengenai pengobatan RA di

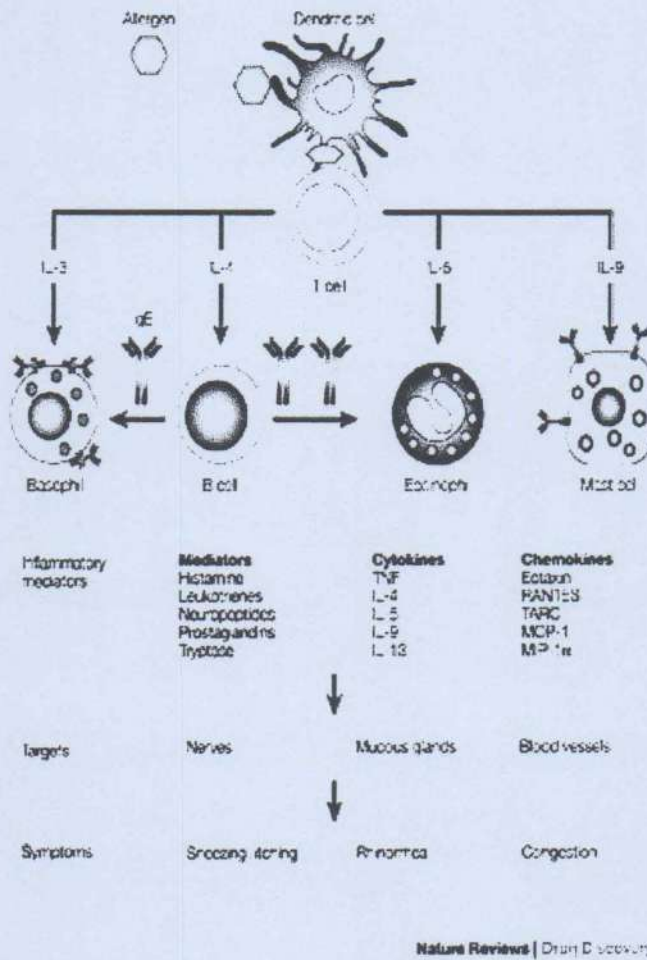
masa yang akan datang (Fujiura, Shimosawa, Yakuo, 2001; El-Naggar, et al., 2008).



Gambar 2.7 Sel dan mediator yang terlibat dalam respon alergi pada RA, tampak bahwa kemokin terlibat dalam proses RAFL (Diamant, et al., 2010)

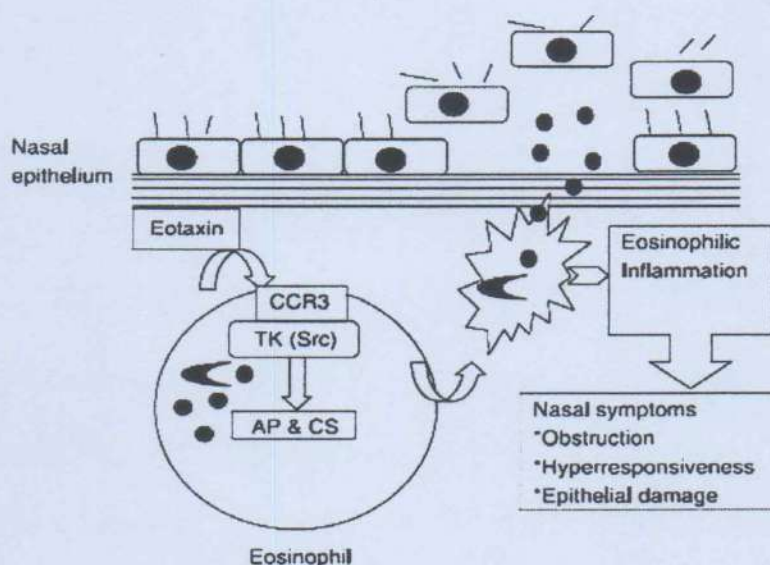
Eotaxin dan reseptornya CCR3 diketahui berperan penting dalam patofisiologi RA. Penelitian menunjukkan bahwa pada pasien dengan RA ketika diberikan paparan alergen tertentu akan meningkat jumlah eosinofil, *level eosinophil protein X (EPX)* dan konsentrasi eotaxin pada bilasan hidungnya. Konsentrasi eotaxin pada bilasan hidung menunjukkan hasil korelasi yang kuat antara jumlah hitung eosinofil dengan EPX. Pengamatan terhadap perpindahan eosinofil dalam endotelial dengan menggunakan *microvascular endothelial cells*

menunjukkan eotaxin sebagai *eosinophil chemoattractants* yang memiliki efek paling baik (Elsner, Escher & Forssmann, 2004). Penelitian lainnya menemukan bahwa CCL17 juga ditemukan pada sel epitel hidung dan tereksresi tinggi pada pasien dengan RA dibandingkan dengan kelompok kontrol (Borish & Steinke, 2003). Gambar 2.8 menunjukkan peran kemokin seperti eotaxin, RANTES, IL-5 dalam patofisiologi RA yang berperan dalam infiltrasi eosinofil, basofil, limfosit Th2 dan sel mast.



Gambar 2.8 Sel dan mediator dalam patofisiologi RA (Deraz, 2010)

mukosa hidung penderita RA dan pemberian obat penghambat eotaxin dan reseptornya CCR3 berguna bagi pengobatan RA (Terada, *et al.*, 2001). Mekanisme bagaimana eotaxin berperan dalam patofisiologi RA khususnya pada RAFL ditunjukkan pada gambar 2.9. Eotaxin dilepaskan dan diekspresikan oleh mukosa nasal hidung dan mengaktivasi eosinofil melalui stimulasi reseptornya yaitu CCR3 sehingga menyebabkan terjadinya gejala RA seperti obstruksi, hiperresponsif mukosa hidung dan kerusakan epitel hidung.



Gambar 2.9 Mekanisme eotaxin pada proses RAFL, tampak eotaxin terikat dengan reseptor CCR3 pada eosinofil sehingga terjadi proses inflamasi dan menyebabkan timbulnya berbagai gejala hidung. (El-Shazly, 2003)

2.4 *Regulated upon activation normal T cell expressed and secreted*

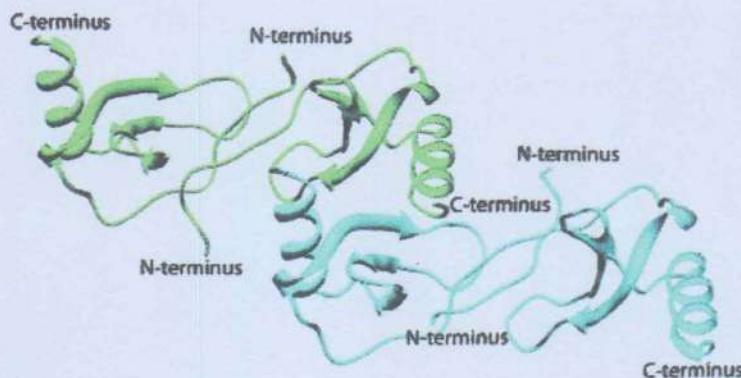
2.4.1 Definisi

Regulated upon activation normal T cell expressed and secreted (RANTES) adalah kemokin yang memiliki berat molekul rendah 8 KD dan bersifat kemotaktik terhadap eosinofil (Oyamada, *et al.*, 2006). Kemokin ini

mempunyai ikatan 2 *cysteine* residus pada rangkaian asam aminonya, aktivitas kemotaksis tersebut diketahui tidak hanya bagi eosinofil, tetapi juga sel T limfosit, monosit dan basofil serta berperan penting dalam menarik leukosit ke tempat terjadinya inflamasi (Terada, *et al.*, 1996; Saji, Nonaka, Pawankar, 2000). Penelitian secara *in vitro* menunjukkan bahwa RANTES pada eosinofil memiliki efek kemotaksis, perpindahan eosinofil secara transendotelial, induksi dan produksi *reactive oxygen* (Saji, Nonaka, Pawankar, 2000).

2.4.2 Struktur, Gen dan Reseptor RANTES

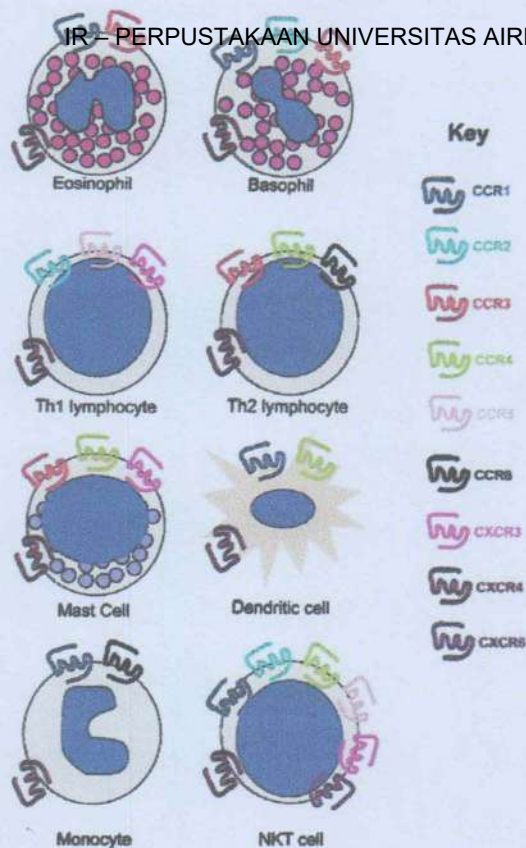
Regulated upon activation normal T cell expressed and secreted merupakan kemokin proinflamasi yang berperan mengaktivasi leukosit melalui reseptornya. Penelitian yang menggambarkan struktur RANTES sangat jarang dilakukan. Struktur RANTES berhasil ditemukan Wang, *et al.*, pada tahun 2011 dengan menggunakan alat spektrometer. Penelitian tersebut menunjukkan struktur dan mekanisme RANTES ke permukaan leukosit sehingga menyebabkan proses inflamasi melalui ikatan dengan reseptornya. Gambar 2.10 menunjukkan struktur oligomerik RANTES dengan spektrometer.



Gambar 2.10 Struktur oligomerik RANTES melalui spektrometer (Wang, *et al.*, 2011)

kerusakan pada kromosom ini diduga turut berperan sebagai faktor risiko terjadinya RA (Lillard, *et al.*, 2001; Borish & Steinke, 2003; Alieva, 2010). *Regulated upon activation normal T cell expressed and secreted* dapat mengaktivasi sejumlah sel seperti sel T, monosit, neutrofil, sel *natural killer* (NK) dan sel dendrit. Aktivasi sel T umumnya memerlukan konsentrasi RANTES yang tinggi (Alieva, 2010). Sebagai kemoatraktan yang penting bagi sejumlah sel, RANTES diketahui berperan dalam migrasi limfosit T (CD4), eosinofil dan sel mast ke jaringan target. Akumulasi sel mast terjadi pada semua proses inflamasi dan reaksi imunitas sehingga menyebabkan perubahan struktur dan kerusakan jaringan (Matolli, *et al.*, 1995).

Reseptor RANTES yang diketahui hingga saat ini adalah CCR1, CCR3 dan CCR5 (Chaaban & Naclerio, 2014). Penelitian yang dilakukan Commins, *et al.*, (2010) menyatakan bahwa CCR4 juga merupakan reseptor RANTES yang dapat terdeteksi. Gambar 2.11 menunjukkan ilustrasi reseptor RANTES yang menempel pada permukaan berbagai sel yang terlibat dalam proses inflamasi alergi termasuk RA. Gambar tersebut menunjukkan bahwa reseptor RANTES yaitu CCR1, CCR3, CCR4 dan CCR5 menempel pada hampir semua permukaan sel inflamasi. Reseptor CCR1 menempel pada eosinofil, basofil, sel dendrit dan *natural killer T cell/NKT cell*. Reseptor CCR3 menempel pada eosinofil, basofil, limfosit Th2 dan sel mast sedangkan reseptor CCR4 menempel pada limfosit Th2, sel mast, sel dendrit dan sel NKT. Reseptor CCR5 menempel pada limfosit Th1 dan sel NKT.



Gambar 2. 11 Ilustrasi reseptor RANTES pada proses inflamasi alergi. Reseptor yang berada pada sel inflamasi dijelaskan dengan adanya perbedaan warna. (Pease & Williams, 2006)

2.4.3 Peran RANTES Pada Rinitis Alergi

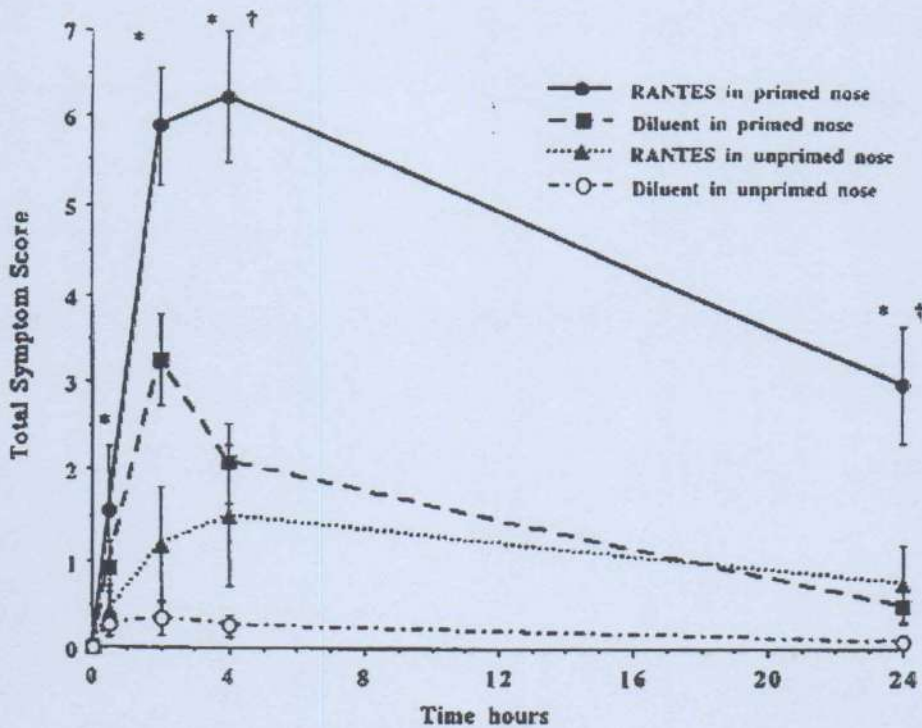
Regulated upon activation normal T cell expressed and secreted sebagai salah satu kemokin yang penting dalam patofisiologi RA diproduksi oleh limfosit T, sel endotel pembuluh darah, fibroblast, monosit, eosinofil dan sel darah merah (Kuna, *et al.*, 1998; Lillard, *et al.*, 2001). Sebagai kemokin dengan spektrum luas RANTES dapat menginduksi migrasi CD4, CD45, monosit, berperan dalam aktivasi dan kemotaksis eosinofil, migrasi transendotel eosinofil, juga mengaktifkan basofil, sel mast serta menginduksi pelepasan histamin (Kuna, *et al.*, 1998; Lillard, *et al.*, 2001; El-Sharkawy, Elmorsy, El-Naggar, 2011).

dalam patofisiologi RA. Histamin berperan pada fase RAFC dan menyebabkan gejala RA sebesar lebih dari 50% (Pawarti, 2009; Deraz, 2010; Sin & Togias, 2011). Histamin mengaktifkan reseptor H1 pada ujung saraf sensorik sehingga menyebabkan bersin, gatal dan rinore (Lehman, *et al.*, 2010). Interaksinya dengan reseptor H1 dan H2 pada pembuluh darah mukosa menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas. Tahap selanjutnya akan terjadi kebocoran plasma, udim mukosa dan hipersekresi dengan manifestasi klinis berupa buntu hidung (Sin & Togias, 2011). Penelitian yang mendukung peran RANTES terhadap histamin adalah penelitian Conti, *et al.*, (1995) seperti dikutip Reale, *et al.*, (2001) dengan ditemukannya peran RANTES dalam pelepasan histamin pada sel mast tikus.

Kemokin seperti RANTES menyebabkan eosinofil mengalami diapedesis sehingga bermigrasi dari endotel menuju mukosa hidung (Stellato & Beck, 2000). Eosinofil mengeluarkan beberapa zat atau bahan yang dapat meningkatkan reaksi inflamasi pada fase RAFL seperti MBP, EDN, EPO, ECP, ROS. Berbagai bahan tersebut menimbulkan kematian dan kerusakan epitel. Mekanisme pada fase RAFL ini akan mengakibatkan keluhan hipersekresi hidung, buntu hidung dan gangguan pembauan (Sin & Togias, 2011).

Regulated upon activation normal T cell expressed and secreted memicu produksi IgE. Kadarnya meningkat secara signifikan ($p < 0,05$) sebanding dengan SGT pada bilasan hidung penderita RA yang mengalami *priming* dibandingkan *diluent* pada 0,5,2,4 dan 24 jam (Gambar 2.12). Kadar RANTES sebesar 100 ng/ml jika diinkubasi dengan eosinofil ($90\mu\text{l}$ dari 5×10^6 sel/ml) menyebabkan degranulasi sel yang bermakna. Setelah direkrut ke jaringan inflamasi, eosinofil

menerima sinyal untuk memulai degranulasi serta melepaskan berbagai zat seperti MBP, EDN, EPO,ECP, ROS yang berhubungan dengan terpicunya kerusakan epitel, udim dan hiperaktivitas jalan nafas (Lintoment, *et al.*, 2008). Sebagai kemokin dengan spektrum luas RANTES memiliki efek kemotaksis tidak hanya bagi eosinofil tetapi juga basofil dan limfosit (Kuna, *et al.*, 1998). Pada mukosa hidung RANTES berperan menginduksi eosinofil, sel mast dan basofil untuk melepas histamin (Blease, *et al.*, 2000; Zhang, *et al.*, 2007).



Gambar 2.12 Perbandingan SGT antara RANTES dengan *diluent* pada penderita RA yang dilakukan *priming* (setelah diberi provokasi alergen) dan tidak (Kuna, *et al.*, 1998)

Penelitian yang dilakukan oleh Sim, *et al.*, tahun 1995 seperti dikutip El-Naggar, *et al.*, pada tahun 2008 menemukan bahwa RANTES terdeteksi pada sekret hidung penderita RA setelah diberikan paparan alergen dan nilainya sebanding dengan SGT penderita RA pada RAFL. Penelitian lain juga

menemukan bahwa pada mukosa hidung penderita RA yang diberikan steroid menunjukkan adanya penurunan jumlah eosinofil dan RANTES bersamaan dengan berkurangnya gejala RA (Uller, *et al.*, 2010).

Penelitian yang dilakukan El-Sharkawy, Elmorsy, El-Naggar pada tahun 2011 terhadap 19 penderita RA membuktikan bahwa kadar RANTES terdeteksi lebih tinggi dibanding kelompok kontrol. Penderita RA yang berjumlah 19 dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok 1 dengan RA derajat sedang berat (10 penderita) dan kelompok 2 dengan RA derajat ringan (9 penderita). Kelompok kontrol yang merupakan individu normal digolongkan sebagai kelompok 3. Kadar RANTES sekret hidung ditemukan lebih tinggi pada penderita RA derajat sedang berat (72,17 pg/ml) daripada derajat ringan (10,5 pg/ml) maupun kelompok kontrol (0,65 pg/ml) seperti tertera dalam Tabel 2.4. Kadar RANTES sekret hidung pada kelompok kontrol dapat terdeteksi sebesar 0,65 pg/ml yang hasilnya jauh lebih rendah dibanding penderita RA. Penelitian ini menyatakan bahwa kadar RANTES sekret hidung dapat diukur untuk menilai beratnya gejala RA dan pada orang normal terdeteksi sebesar 0,65 pg/ml.

Tabel 2.4 Kadar Eotaxin, RANTES, TNF α , dan IgE mukosa hidung berdasarkan derajat gejala RA. (El-Sharkawy, Elmorsy, El-Naggar, 2011)

	Eotaxin (pg/ml)		RANTES (pg/ml)		TNF- α (pg/ml)		Total IgE (IU/ml)	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Group I	33.6	11.07	72.17	87.61	25.47	4.04	626	281.78
Group II	9.80	6.79	10.50	6.90	12.99	3.27	593.9	286.23
Group III (control group)	0.6	0.69	0.65	0.74	0.63	0.54	31.5	11.03
P^*	<0.001		0.04		<0.001		0.803	
P^{**}	<0.001		0.019		<0.001		<0.001	
P^{***}	<0.001		<0.001		<0.001		<0.001	

* P (severe allergic rhinitis vs. mild allergic rhinitis).

** P (severe allergic rhinitis vs. control).

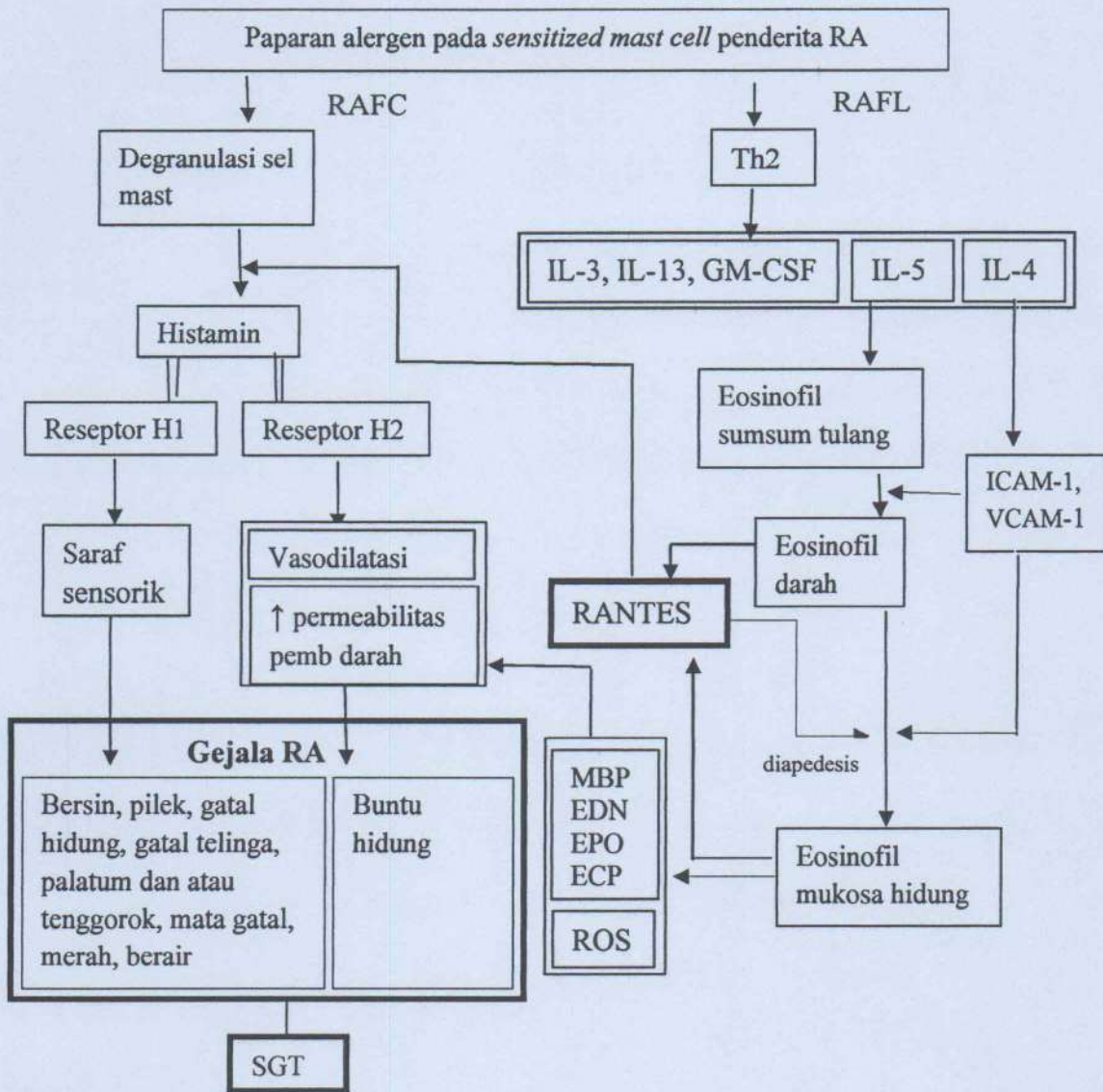
*** P (mild allergic rhinitis vs. control).

BAB 3

KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTETIS
PENELITIAN

KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konseptual



Gambar 3.1 Kerangka konseptual

Keterangan :

- = yang diteliti
- = tidak diteliti
- = dinilai
- = berikatan
- = menyebabkan

Patogenesis RA didahului dengan fase sensitisasi yang dimulai ketika penderita terpapar alergen pertama kali. Alergen pada mukosa hidung akan ditangkap dan diproses oleh APC yang kemudian berikatan dengan MHC kelas II. Mekanisme selanjutnya adalah terjadi ikatan antara MHC kelas II dengan TCR dan CD4 sehingga melepaskan IL-1. Interleukin 1 berperan mengaktifasi Th0 menjadi Th1 dan Th2. Sel Th2 melepaskan sejumlah sitokin yang salah satunya memberi sinyal penting untuk merubah sel B menjadi sel plasma dan memproduksi IgE. Immunoglobulin E kemudian berikatan dengan FcεRI pada sel mast dan basofil. Pada tahap ini sel mast mengalami sensitisasi (*sensitized mast cell*).

Paparan ulang alergen terhadap *sensitized mast cell* pada penderita RA menyebabkan terjadinya RAFC dan RAFL. Adanya paparan alergen ini memicu timbulnya degranulasi sel mast pada RAFC sehingga terjadi pengeluaran histamin. Fase ini terjadi dalam waktu 1 sampai 48 jam dengan puncaknya antara 5-8 jam dan menetap antara 24-48 jam. Periode awal masuk RAFL ditandai dengan aktivasi sel endotel dan pelepasan sitokin inflamasi yaitu IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 dan GM-CSF oleh Th2. Interleukin 5 merangsang proses diferensiasi, maturasi dan aktivasi eosinofil di sumsum tulang. Interleukin 4 meningkatkan kadar molekul adesi (VCAM-1, ICAM-1) sehingga menyebabkan eosinofil sumsum tulang masuk ke pembuluh darah dan melepaskan RANTES. Molekul adesi ini juga menyebabkan eosinofil pembuluh darah masuk ke mukosa hidung dan melepaskan RANTES.

merupakan kemokin yang berperan dalam menginduksi pengeluaran histamin. Keluarnya histamin akan mempengaruhi saraf sensorik melalui reseptor H1 sehingga menimbulkan gejala berupa bersin, rinore, gatal hidung, gatal telinga, palatum dan atau tenggorok, mata gatal, merah, berair. Histamin melalui reseptor H2 akan mengakibatkan terjadinya vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas pembuluh darah sehingga menyebabkan terjadinya buntu hidung. *Regulated upon activation normal T cell expressed and secreted* turut memicu proses diapedesis sehingga eosinofil migrasi ke mukosa hidung. Eosinofil pada mukosa hidung akan mengalami aktivasi dan mengeluarkan berbagai kemokin seperti RANTES disertai pelepasan bahan bersifat toksik seperti MBP, EDN, EPO, ECP serta *reactive oxygen species* yang semakin memperberat terjadinya gejala RA

Semua gejala seperti bersin, pilek, gatal hidung, gatal telinga, palatum dan tenggorok, mata gatal, merah, berair serta buntu hidung yang ditimbulkan akibat mekanisme berbagai mediator baik pada RAFC maupun RAFL dapat diukur dengan menggunakan SGT.

3.2 Hipotesis Penelitian

Ada hubungan antara kadar RANTES sekret hidung dengan SGT pada penderita RA.

BAB 4
METODE PENELITIAN

METODE PENELITIAN

4.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik, menggunakan pendekatan *cross sectional*. Penelitian ini hanya dilakukan satu kali pengamatan.

4.2 Tempat dan Waktu Penelitian

4.2.1 Tempat Penelitian

1. Unit Rawat Jalan (URJ) THT-KL Divisi Alergi Imunologi RSUD Dr. Soetomo Surabaya sebagai tempat pemeriksaan *skin prick test* dan SGT penderita RA.
2. Instalasi Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan Instalasi Patologi Klinik Rumah Sakit Tropik Infeksi (RSTI) Surabaya sebagai tempat pemeriksaan RANTES.

4.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan mulai bulan Juli 2015 sampai presentasi hasil penelitian.

4.3 Bahan Penelitian

4.3.1 Populasi

Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah penderita yang datang berobat ke URJ THT-KL Divisi Alergi Imunologi RSUD Dr. Soetomo Surabaya

dengan diagnosis RA berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan *skin prick test* positif.
IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

4.3.2 Sampel

Sampel pada penelitian ini adalah penderita RA yang datang berobat ke URJ THT-KL Divisi Alergi Imunologi RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria penerimaan (inklusi) pada penelitian ini adalah usia penderita antara 20-60 tahun, kondisi kesehatan secara umum baik (tidak sedang sakit), tidak mendapat imunoterapi selama 1 tahun terakhir, bebas obat simpatomimetik (misalnya efedrin, fenilefrin, pseudoefedrin) minimal 4 hari, bebas obat-obat antihistamin minimal 7 hari, bebas obat ketokonazol, eritromisin, azitromisin, fluoksetin dan simetidin (obat-obatan yang dapat mempengaruhi hasil tes alergi) selama penelitian, bebas obat anti inflamasi steroid (sistemik/lokal) selama 2 minggu terakhir, nilai SGT sama atau lebih dari 6, bersedia ikut penelitian serta menandatangani surat persetujuan menerima informasi tentang penelitian (*informed to consent*) serta persetujuan tindakan dan mengikuti penelitian (*informed consern*).

Kriteria penolakan (eksklusi) pada penelitian ini adalah pasien dengan kelainan anatomi hidung seperti deviasi septum hidung berat, penyakit hidung obstruktif (seperti polip nasi, tumor hidung dan sinus paranasal, tumor nasofaring), rinitis medikamentosa, rinitis vasomotor, merokok, riwayat operasi hidung dan sinus paranasal, sedang hamil atau menyusui, infeksi saluran nafas atas atau infeksi sinus yang membutuhkan pengobatan antibiotik dalam waktu 14 hari, sedang mendapatkan pengobatan asma, menderita penyakit metabolik,

penelitian atau berdampak terhadap keamanan pasien.

4.3.3 Besar sampel

Besar sampel dihitung berdasarkan rumus sebagai berikut : (Madiyono, dkk., 1995)

$$n = \left[\frac{Z\alpha + Z\beta}{0,5 \ln \left[\frac{1+r}{1-r} \right]} \right]^2 + 3$$

$$n = \left[\frac{1,96 + 0,84}{0,5 \ln \left[\frac{1+r}{1-r} \right]} \right]^2 + 3$$

Keterangan :

n = besar sampel

Z α = dengan α sebesar 5 % \rightarrow Z α = 1,96

Z β = dengan β sebesar 20 % \rightarrow Z β = 0,84

Sebelumnya dilakukan penelitian pendahuluan untuk menentukan besar sampel dengan menemukan nilai koefisien korelasi (r). Setelah didapatkan r=0,426 dihitung besar sampel n=41. Peneliti mengambil besar sampel sebanyak 49.

4.3.4 Teknik pengambilan sampel

Sampel penelitian diambil secara *consecutive sampling* yaitu semua subyek yang datang secara berurutan dan memenuhi kriteria pemilihan dimasukkan dalam penelitian sampai besar sampel terpenuhi.

4.4 Variabel Penelitian

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

1. Variabel bebas adalah kadar RANTES
2. Variabel tergantung adalah SGT

4.5 Definisi Operasional

1. *Regulated upon activation normal T cell expressed and secreted* (RANTES) adalah kelompok CC kemokin yang mempunyai rantai CC pada rangkaian asam aminonya, merupakan protein yang bersifat kemotaktik bagi sel limfosit T, eosinofil, monosit dan basofil serta berperan penting dalam menarik leukosit ke tempat terjadinya inflamasi. *Regulated upon activation normal T cell expressed and secreted* bisa didapatkan pada serum, plasma, sekret hidung maupun cairan bronkus. Pada penelitian ini dilakukan pemeriksaan kadar RANTES yang ada di sekret hidung, sekret didapatkan dari bilasan hidung (*nasal lavage*). Kadar RANTES sekret hidung diperiksa dengan menggunakan reagen *human RANTES ELISA Kit* dari *Elabscience* dengan nomor katalog E-EL-H0023. Pemeriksaan ini dilakukan dengan metode *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) dan dibaca menggunakan alat *micro ELISA reader*. Hasil yang didapat dalam bentuk satuan pikogram/mililiter (pg/ml) yang merupakan data berskala interval.
2. Skor gejala total (SGT) adalah penjumlahan keseluruhan gejala yang didapatkan pada penderita RA yaitu pilek, bersin, buntu hidung, gatal hidung, gatal pada telinga, palatum, tenggorok dan mata gatal, merah, berair. Skala penilaiannya mulai dari 0 hingga 3 sebagai berikut :

1) Skor 0 = nihil (tidak ada gejala)

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

2) Skor 1 = ringan, gejala tidak mengganggu

3) Skor 2 = sedang, gejala dan tanda jelas, mengganggu tetapi masih bisa ditoleransi

4) Skor 3 = berat, gejala dan tanda dirasa mengganggu aktivitas sehari-hari/ tidur dan sulit ditoleransi.

Nilai maksimal untuk skor gejala total adalah 18 dan nilai minimal

6. Hasil penilaian skor merupakan data berskala ordinal.

4.6 Alat Penelitian

Alat yang digunakan pada penelitian ini antara lain:

- a. Alat pemeriksaan THT-KL berupa lampu kepala, spekulum hidung, spatula lidah dan otoskop
- b. Alat pengambilan sekret hidung dengan teknik bilasan hidung yaitu spuit 10cc yang ujungnya dihubungkan dengan selang kecil, termometer air raksa, *stopwatch*, tabung *polypropylene*, kotak gabus pembawa sampel yang berisi es.
- c. Alat pemeriksaan kadar RANTES sekret hidung yaitu alat sentrifuge, tabung *ependorf* atau aliquot 500 μL , *microplate reader*, pipet *adjustable* dan *multichannel* pipet, *human RANTES ELISA Kit* dari *Elabscience* dengan nomor katalog E-EL-H0023 buatan Cina.
- d. Tempat penyimpanan sample (*refrigerator*) dengan temperatur -80°C (di Instalasi Patologi Klinik RSTI Surabaya).
- e. Cairan salin isotonis untuk bilasan hidung.

4.7 Prosedur Penelitian

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

4.7.1 Persiapan

Tahapan persiapan penelitian meliputi :

1. Menyusun usulan penelitian dan membuat lembar pengumpul data, lembar informasi dan penjelasan, surat persetujuan bersedia ikut dalam penelitian (*informed consent*).
2. Koordinasi dengan unit kerja dan departemen terkait yakni URJ THT-KL Divisi Alergi Imunologi RSUD Dr. Soetomo Surabaya, Instalasi Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Surabaya, dan Instalasi Patologi Klinik RSTI Surabaya.
3. Menyiapkan alat dan bahan penelitian

4.7.2 Pelaksanaan

Tahapan penelitian meliputi :

1. Diagnosis penderita RA ditegakkan oleh dokter yang bertugas di URJ THT-KL Divisi Alergi Imunologi RSUD Dr. Soetomo Surabaya berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan tes cukit kulit kemudian dicatat dan diinformasikan kepada peneliti.
2. Peneliti melakukan pemeriksaan ulang berupa anamnesis dan pemeriksaan fisik.
3. Seleksi sampel berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Penderita diberikan penjelasan mengenai maksud dan tujuan penelitian, tahap pemeriksaan serta teknik pemeriksaan yang akan dilakukan. Penderita yang bersedia selanjutnya menandatangani surat persetujuan (*informed consent*).

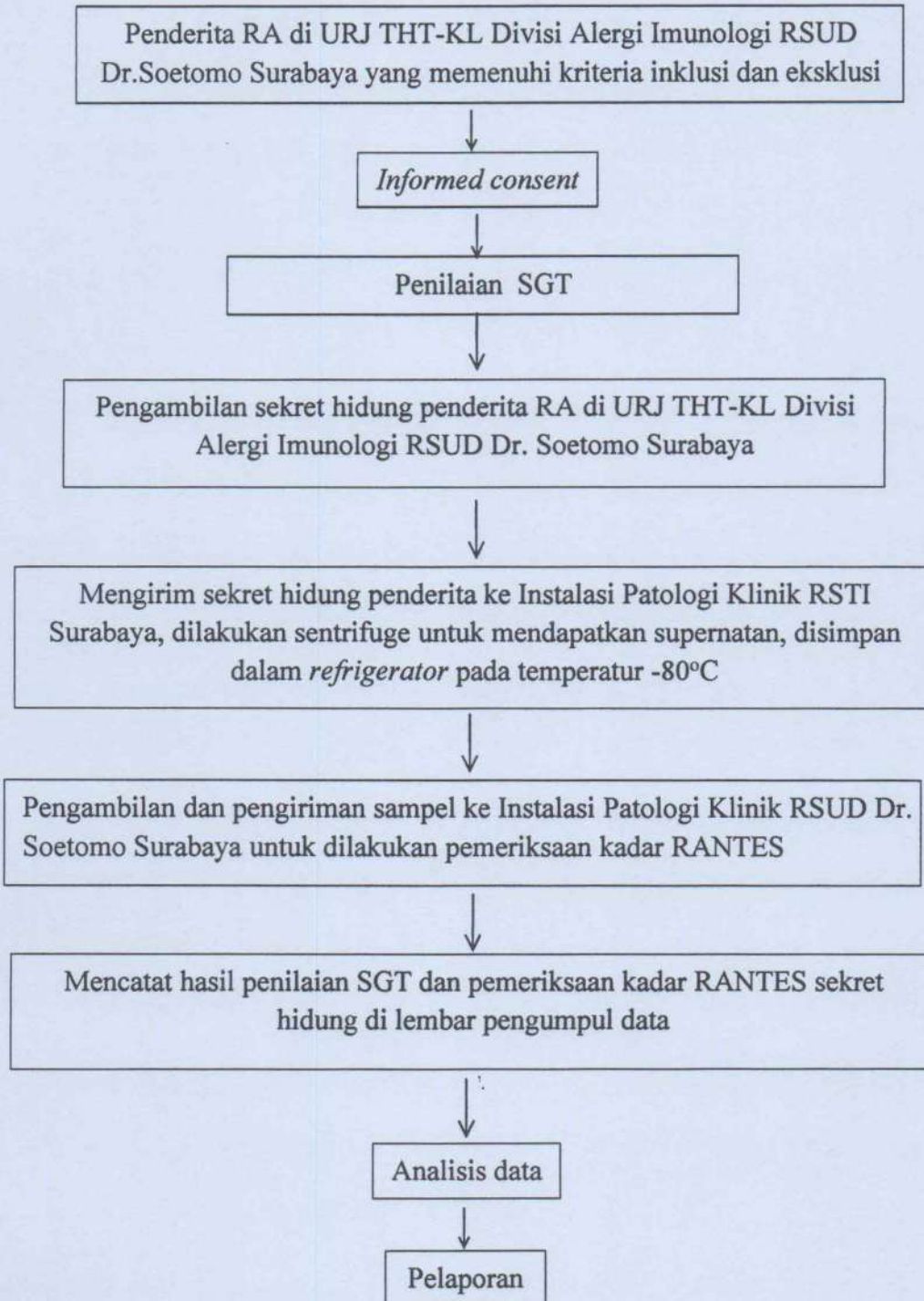
4. Penilaian SGT dan pencatatan ke dalam lembar pengumpul data oleh IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA dokter yang ditunjuk oleh peneliti. Penilaian SGT berdasarkan penilaian terhadap jumlah keseluruhan gejala yang muncul pada RA diantaranya rinore, bersin, buntu hidung, gatal hidung, gatal telinga, palatum dan atau tenggorok, mata gatal, merah dan berair. Skala penilaiannya mulai dari 0 hingga 3. Skor 0 artinya tidak ada gejala, skor 1 gejala tidak mengganggu, skor 2 gejala mengganggu tapi masih bisa ditoleransi, skor 3 gejala sulit ditoleransi. Nilai maksimal untuk SGT adalah 18 dan nilai minimal 6.
5. Pengambilan sampel sekret hidung dengan teknik bilasan hidung (*nasal lavage*) dilakukan dengan cara posisi pasien duduk, kepala hiperekstensi dan pasien diminta untuk menahan nafas selama prosedur (sekitar 10 detik). Pada tiap kavum nasi dimasukkan 5 ml cairan salin isotonik (dihangatkan sekitar 37°C) dengan menggunakan spuit yang dihubungkan dengan selang kecil. Sampel dikumpulkan dalam tabung *polypropylene* berkisar antar 3-5 ml. Pengambilan sampel dilakukan oleh peneliti dengan didampingi petugas laboratorium yang ditunjuk dari Instalasi Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Sampel segera dimasukkan dalam kotak berisi es dan dikirim ke Instalasi Patologi Klinik RSTI Surabaya untuk segera dilakukan sentrifuge agar terbentuk supernatan dengan prosedur :
- (1) Sampel dari bilasan hidung di sentrifuge dengan 1000 rpm selama 10 menit (pada suhu 4°C) sampai terbentuk supernatan sekitar 100 µL.
 - (2) Supernatan yang terbentuk tersebut diambil dan dimasukkan ke dalam tabung *ependorf* atau *aliquot*.

(3) Supernatan dikumpulkan dan disimpan dalam *refrigerator* pada temperatur -80°C .

6. Supernatan yang terkumpul di Instalasi Patologi Klinik RSTI Surabaya akan diambil kembali oleh peneliti dan dibawa ke Instalasi Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Surabaya, selanjutnya akan dilakukan pemeriksaan untuk mengukur kadar RANTES sekret hidung pada semua supernatan secara bersamaan. Pengukuran kadar RANTES sekret hidung menggunakan metode ELISA dan dibaca dengan alat *micro ELISA reader* dalam bentuk satuan pg/ml.
7. Pencatatan hasil pemeriksaan kadar RANTES sekret hidung ke dalam lembar pengumpul data.
8. Data yang diperoleh dimasukkan dalam tabel untuk dilakukan analisis statistik.

4.8 Kerangka Operasional Penelitian

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA



Gambar 4.1 Kerangka operasional penelitian

4.9 Pengolahan dan Analisis Data

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Semua data yang diperoleh pada penelitian ini dianalisis secara statistik, dilakukan tabulasi data dan selanjutnya disajikan dalam bentuk tabel. Pengolahan dan analisis data dengan bantuan komputer. Tingkat kemaknaan (ρ) pada penelitian ini ditentukan sebesar 5% atau 0,05. Untuk mengetahui hubungan antara kadar RANTES sekret hidung dengan SGT pada penderita RA dilakukan uji statistik korelasi Pearson jika kedua variabel terdistribusi normal sedangkan apabila kedua variabel tidak normal digunakan uji statistik korelasi Spearman *rho*.

BAB 5
HASIL PENELITIAN

Selama periode Juli - Desember 2015 telah dilakukan penelitian di URJ THT-KL Divisi Alergi Imunologi, Instalasi Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan Instalasi Patologi Klinik Rumah Sakit Tropik Infeksi (RSTI) Surabaya. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan hubungan kadar RANTES sekret hidung dengan SGT pada penderita RA. Pemeriksaan kadar RANTES sekret hidung dan SGT dilakukan pada semua subyek penelitian. Penelitian ini merupakan jenis penelitian observasional analitik terhadap 49 penderita RA yang telah memenuhi kriteria penelitian dan dapat dianalisis sampai akhir penelitian.

5.1 Data Dasar Penelitian

Data dasar penelitian ini meliputi umur, jenis kelamin, tingkat pendidikan, pekerjaan dan diagnosis RA berdasarkan klasifikasi ARIA/WHO (lampiran 9). Distribusi umur dapat dilihat pada tabel 5.1.

Tabel 5.1 Distribusi umur

Umur (tahun)	Jumlah (n)	Persentase (%)
20 – < 30	30	61,22
30 – < 40	14	28,57
40 – < 50	2	4,08
50 – < 60	3	6,13
Total	49	100

Penderita RA terbanyak didapatkan pada kelompok umur 20-<30 tahun yaitu 30 penderita (61,22%) dan paling sedikit pada kelompok umur 40-<50 tahun yaitu 2 penderita (4,08%). Umur termuda pada penelitian ini adalah 20 tahun dan

10).

Distribusi jenis kelamin dapat dilihat pada tabel 5.2 di bawah ini.

Tabel 5.2 Distribusi jenis kelamin

Jenis Kelamin	Jumlah (n)	Persentase (%)
Laki-laki	12	24,49
Perempuan	37	75,51
Total	49	100

Jenis kelamin penderita RA terbanyak adalah perempuan sebanyak 37 penderita (75,51%), sedangkan laki-laki sebanyak 12 penderita (24,49%).

Distribusi tingkat pendidikan dapat dilihat pada tabel 5.3 di bawah ini.

Tabel 5.3 Distribusi tingkat pendidikan

Tingkat Pendidikan	Jumlah (n)	Persentase (%)
SMA	14	28,57
D3	8	16,33
S1	25	51,02
S2	2	4,08
Total	49	100

Tingkat pendidikan penderita RA terbanyak adalah sarjana (S1) yaitu 25 penderita (51,02%). Tingkat pendidikan paling rendah pada penelitian ini adalah sarjana (S2) sebanyak 2 penderita (4,08%).

Distribusi jenis pekerjaan penderita RA pada penelitian ini seperti tampak pada tabel 5.4 di bawah ini.

Tabel 5.4 Distribusi jenis pekerjaan

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Jenis Pekerjaan	Jumlah (n)	Persentase (%)
Swasta	9	18,37
PNS	6	12,25
Tidak bekerja (IRT)	4	8,16
Tidak bekerja (mahasiswa)	24	48,98
Dokter	2	4,08
Buruh Pabrik	1	2,04
Peternak ayam	2	4,08
Pedagang	1	2,04
Total	49	100

Pada penelitian ini, sebanyak 28 penderita (57,14%) tidak bekerja yaitu mahasiswa (48,98%) dan ibu rumah tangga (8,16%), jenis pekerjaan paling sedikit adalah buruh pabrik dan pedagang masing-masing 1 penderita (2,04%).

Distribusi diagnosis RA berdasarkan klasifikasi ARIA-WHO dapat dilihat pada tabel 5.5 di bawah ini.

Tabel 5.5 Klasifikasi RA

Klasifikasi RA	Jumlah (n)	Persentase (%)
Intermiten ringan	11	22,45
Intermiten sedang - berat	12	24,49
Persisten ringan	3	6,12
Persisten sedang - berat	23	46,94
Total	49	100

Pada penelitian ini didapatkan diagnosis RA terbanyak adalah RA persisten sedang berat sebanyak 23 penderita (46,94%) dan paling sedikit adalah RA persisten ringan yaitu 3 penderita (6,12%). Jumlah total penderita RA intermiten sebanyak 23 (46,9%) sedangkan RA persisten sebanyak 26 (53,06%).

5.2 Analisis Hubungan Kadar RANTES Sekret Hidung dan SGT Pada Penderita RA
IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Sesuai dengan tujuan penelitian ini yaitu membuktikan hubungan antara kadar RANTES sekret hidung dan SGT pada penderita RA, maka dilakukan analisis inferensial dengan menggunakan uji *Pearson Rank Correlation Test*. Uji ini digunakan karena berdasarkan uji distribusi didapati sebaran data yang normal (lampiran 11). Hasil analisis dapat dilihat pada tabel 5.6 berikut.

Tabel 5.6 Analisis hubungan kadar RANTES sekret hidung dengan SGT

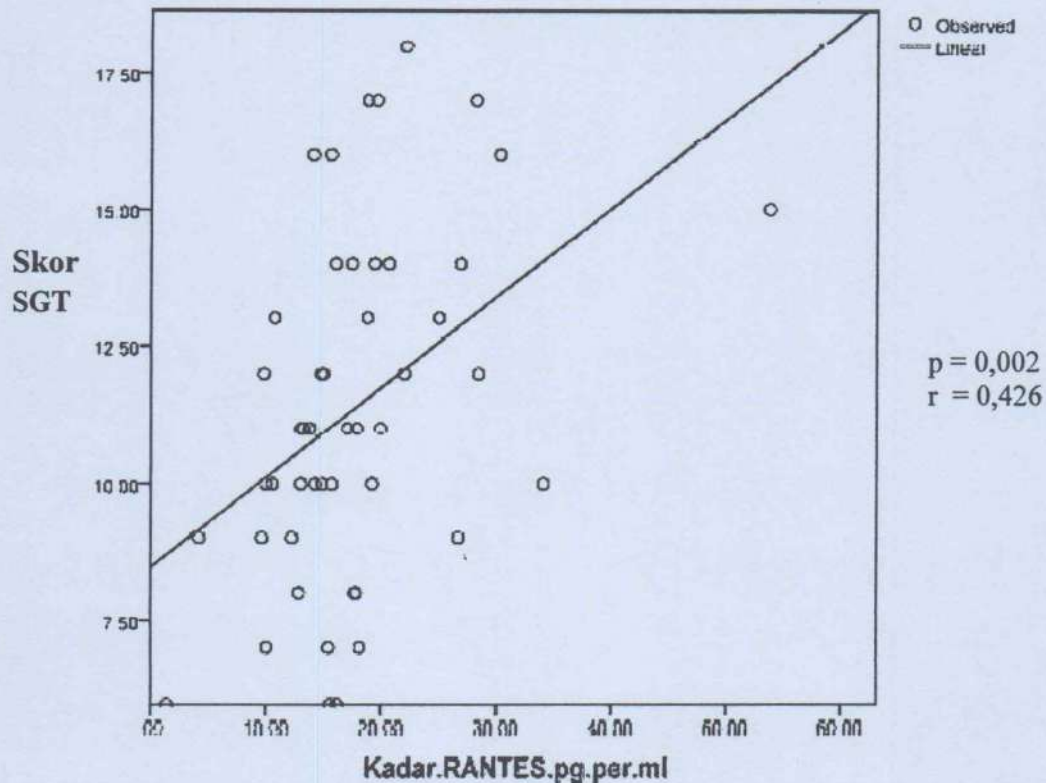
	Kadar RANTES sekret hidung	Skor SGT	Uji Statistik	p
N	49	49	Korelasi Pearson	
Rerata	17,68	11,37		0,002
Rerata (%)				
Median	16,04	11,00		
Simpang Baku	8,24	3,15		
Nilai maksimum	53,81	18,00		
Nilai minimum	1,35	6,00		

Hasil pemeriksaan kadar RANTES sekret hidung didapatkan nilai yang lebih tinggi pada semua penderita (lampiran 8) daripada orang normal yang didapatkan kadar RANTES sebesar 0,65 pg/ml. Nilai rerata (SD) kadar RANTES sekret hidung adalah 17,68 (8,24) pg/ml.

Analisis deskriptif parameter inflamasi yang dinilai dalam penelitian ini menunjukkan bahwa rerata kadar RANTES sekret hidung adalah 17,68 (8,24) pg/ml dan untuk SGT didapatkan rerata (SD) 11,37 (3,15). Hasil ini dapat dilihat pada tabel 5.7.

Analisis statistik korelasi dengan uji Pearson pada tabel 5.6 di atas didapatkan hubungan yang bermakna antara kadar RANTES sekret hidung dan

SGT ($p = 0,002$) dengan korelasi positif sedang ($r = 0,426$) seperti tertera pada lampiran 13. Hal ini berarti bahwa apabila kadar RANTES sekret hidung meningkat diikuti dengan peningkatan nilai SGT. Hubungan antara kadar RANTES sekret hidung dengan SGT pada penderita RA jika digambarkan melalui diagram *scatter plot* akan tampak seperti gambar 5.1 berikut :



Gambar 5.1. Diagram *scatter plot* yang menunjukkan hubungan kadar RANTES sekret hidung dengan SGT pada penderita RA.

Gambar tersebut menunjukkan lingkaran yang memiliki pola naik mengikuti garis lurus artinya bahwa hubungan antara dua variabel adalah positif (kenaikan kadar RANTES diikuti kenaikan SGT). Adanya sebagian lingkaran yang berada disepanjang garis lurus dan lainnya tersebar diluar garis lurus memiliki artinya bahwa korelasi kedua variabel tersebut sedang.

BAB 6
PEMBAHASAN

6.1 Metode Penelitian

Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian observasional dengan menggunakan rancang bangun *cross sectional* dan bersifat analitik. Penelitian observasional oleh karena data penelitian ini berupa hasil pengamatan dari pengukuran kadar RANTES sekret hidung dan SGT pada penderita RA. Penelitian observasional dilakukan dengan cara mengamati subjek penelitian tanpa melakukan manipulasi atau intervensi (Alatas, dkk., 2002).

Penelitian ini menggunakan rancang bangun *cross sectional* oleh karena pengukuran variabel dilakukan satu kali pada waktu tertentu. Studi *cross sectional* dilakukan dengan cara mengamati subjek satu kali saja pada satu titik waktu dan tidak dilakukan tindak lanjut. Rancang bangun *cross sectional* sering digunakan baik dalam studi klinis maupun lapangan dan dapat digunakan untuk penelitian deskriptif maupun analitik (Alatas, dkk., 2002). Pengamatan penelitian ini pada penderita RA dengan melihat hubungan hasil kadar RANTES sekret hidung dan SGT pada penderita RA.

Rancang bangun *cross sectional* memiliki keuntungan yaitu memungkinkan penggunaan populasi dari masyarakat umum, tidak hanya penderita yang mencari pengobatan hingga generalisasinya cukup memadai, murah, mudah, hasilnya cepat didapat, bisa dipakai untuk meneliti banyak variabel sekaligus dan sampel penelitian jarang terancam *drop out*, juga dapat dipakai sebagai dasar penelitian selanjutnya yang bersifat lebih konklusif. Kekurangan rancang bangun ini yaitu tidak dapat menggambarkan perjalanan

suatu penyakit, insiden maupun prognosis dan dibutuhkan subjek yang cukup besar terutama bila variabel yang diteliti banyak, tidak praktis untuk meneliti kasus yang sangat jarang (Ghazali, dkk., 2002).

Penelitian bersifat analitik, yang bertujuan untuk mencari hubungan antar variabel dengan melakukan analisis terhadap data yang telah terkumpul. Pada penelitian analitik selalu membuat hipotesis dan melakukan uji hipotesis (Alatas, dkk., 2002). Penelitian ini menduga ada hubungan antara kadar RANTES sekret hidung dengan SGT pada penderita RA. Ada berbagai macam uji statistik yang dapat digunakan untuk menguji hipotesis. Pilihan cara yang akan dipakai tergantung skala pengukuran variabel yang dianalisis dan jenis hipotesis (Dahlan, 2012).

Variabel penelitian terdiri dari variabel bebas dan variabel tergantung. Variabel bebas adalah variabel yang apabila berubah akan mengakibatkan perubahan pada variabel lain, sedangkan variabel tergantung adalah variabel yang berubah akibat perubahan variabel bebas (Sastroasmoro, 2011). Variabel bebas pada penelitian ini adalah kadar RANTES, sedangkan variabel tergantung adalah SGT. Skala data variabel tergantung adalah ordinal, sedangkan variabel bebas adalah interval.

Populasi penelitian ini adalah penderita RA, sedangkan populasi terjangkau pada penelitian ini adalah penderita yang datang berobat ke URJ THT-KL Divisi Alergi Imunologi RSUD Dr. Soetomo Surabaya dengan diagnosis RA berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan *skin prick test* positif selama periode Juli 2015 sampai Desember 2015. Pada populasi terjangkau ini dipilih

sampel yang merupakan sampel penelitian yang sesuai dengan kriteria penelitian
IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
secara inklusi dan eksklusif (Sastroasmoro, 2011).

Pengambilan sampel pada penelitian ini dilakukan dengan cara *consecutive sampling*. Pada *consecutive sampling*, semua subjek yang datang secara berurutan dan memenuhi kriteria pemilihan dimasukkan dalam penelitian sampai jumlah subjek yang diperlukan terpenuhi. *Consecutive sampling* ini merupakan jenis *non probability sampling* yang paling baik dan termudah (Sastroasmoro, 2011). Sampel uji klinis yang karena suatu alasan gagal menjalani penelitian sampai akhir seperti yang diharapkan dalam protokol penelitian dinamakan *drop out* (Harun, dkk., 2011 ; Sastroasmoro, 2011). Semua sampel pada penelitian ini dapat dikerjakan sampai akhir penelitian sesuai protokol penelitian.

Besar sampel pada penelitian ini ditentukan berdasarkan rumus besar sampel dengan melakukan penelitian pendahuluan dan didapatkan besar sampel minimal sebanyak 41 penderita, namun pada penelitian ini besar sampel yang dipakai sejumlah 49 agar reagen RANTES dapat digunakan secara maksimal. Satu kit reagen RANTES yang tersedia dapat digunakan sampai 96 sampel dan harus digunakan dalam jangka waktu 1 bulan setelah dibuka agar tidak rusak. Semua sampel dilakukan penilaian SGT dan pemeriksaan kadar RANTES sekret hidung dengan teknik bilasan hidung (*nasal lavage*). Besar sampel yang dapat dievaluasi sampai akhir penelitian adalah 49 sampel dan tidak ada sampel yang *drop out*.

Gejala total merupakan keseluruhan gejala baik gejala hidung dan gejala diluar hidung. Gejala hidung terdiri dari pilek, buntu hidung, bersin dan hidung

gatal, sedangkan gejala diluar hidung antara lain gatal mata, gatal tenggorok, gatal palatum, mata merah dan berair. Masing-masing gejala tersebut diukur secara semikuantitatif menggunakan skor 0-3 tergantung pada berat ringannya gejala. Pemeriksaan dan pengukuran kadar RANTES sekret hidung pada semua sampel penelitian dilakukan secara bersamaan di laboratorium Instalasi Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Pengukuran kadar RANTES dibagi menjadi 2 tahap yaitu selama 2 hari oleh karena masalah teknis (waktu pemakaian alat yang terbatas), akan tetapi hal tersebut tidak mempengaruhi sensitivitas dari reagen maupun hasil pengukuran. Pengukuran kadar RANTES menggunakan metode ELISA sesuai standar dan dibaca dengan alat *micro ELISA reader* dalam bentuk satuan pg/ml.

Data yang diperoleh dari penelitian ini dikumpulkan, kemudian diolah dan dianalisis dengan menggunakan program komputer *Statiscal Package for Social Sciences (SPSS) for windows*. Berbagai rumus statistik inferensial yang digunakan untuk menguji hipotesis penelitian didasarkan pada asumsi bahwa data tersebut memenuhi ciri distribusi normal. Cara untuk mengetahui kepastian data yang diperoleh maka harus dilakukan uji normalitas. Analisis statistik yang pertama dilakukan dalam rangka analisis data adalah uji normalitas (Nurgiyantoro, dkk., 2004). Kadar RANTES dan SGT didapatkan berdistribusi normal sesuai diagram *scatter plot* (lampiran 11). Terdapat dua metode untuk mengetahui data memiliki distribusi normal yaitu metode deskriptif dan metode analitik (Dahlan, 2012). Penelitian ini menggunakan metode deskriptif yaitu dengan diagram *scatter plot (normal q-q plot)* dan didapatkan data terdistribusi normal yang terlihat dari menyebarnya data disepanjang garis lurus.

Analisis hubungan antar variabel yang diukur dapat menggunakan uji korelasi Pearson dengan syarat kedua variabel distribusinya normal, apabila tidak memenuhi syarat maka digunakan uji korelasi Spearman (McDonald, 2014). Pada penelitian ini digunakan uji korelasi Pearson untuk menganalisis hubungan antara kadar RANTES sekret hidung dengan SGT pada penderita RA.

6.2 Data Dasar Penelitian

Data dasar pada penelitian ini terdiri atas distribusi umur, jenis kelamin, tingkat pendidikan, jenis pekerjaan dan diagnosis RA berdasarkan kriteria ARIA/WHO. Tabel 5.1 menunjukkan umur penderita RA pada penelitian ini berkisar antara 20-59 tahun. Kelompok umur terbanyak pada penderita RA adalah 20-<30 tahun sebanyak 30 penderita (61,22%) dan paling sedikit usia 40-<50 tahun sebanyak 2 penderita (4,08%). Rerata umur penderita RA adalah 29,24 (9,01) tahun.

Hasil penelitian ini menunjukkan pola distribusi umur yang sama dengan penelitian sebelumnya untuk kelompok umur terbanyak. Lumbanraja (2007) dari 62 penderita RA mendapatkan kelompok umur terbanyak dijumpai pada umur 21-30 tahun (73,5%). Penelitian Karya, dkk., (2007) melaporkan dari 30 penderita RA didapatkan rata-rata umur 28 tahun, kelompok umur terbanyak adalah kurang dari 20 tahun (40%). Rambe, dkk., (2013) mendapatkan bahwa kelompok umur terbanyak adalah 21-30 tahun sebanyak 46,6%. Hayati (2012) melaporkan kelompok usia penderita RA terbanyak dari 16 sampel yaitu usia 21-30 tahun sebesar 37,5%. Pola distribusi umur paling sedikit didapatkan pada umur 40-<50 tahun (4,17%), hasil ini berbeda dari penelitian sebelumnya yang dilakukan

Lumbanraja (2007) dan Karya, dkk., (2007) yang mendapatkan penderita RA paling sedikit adalah kelompok umur 51-60 tahun yaitu 6,1% dan 3,3%.

Rinitis alergi dapat terjadi pada semua umur dan hampir 80% kasus berkembang saat umur 20 tahun atau usia produktif dikarenakan paparan terbanyak terjadi pada dewasa muda (Pawarti, 2009). Prevalensi RA di Amerika sangat bervariasi berdasarkan umur, pada kelompok umur ≤ 17 tahun (32%), kelompok umur 18-44 tahun (43%), kelompok umur 45-64 tahun (17%) dan 8% pada kelompok umur ≥ 65 tahun (Suleimani dan Walker, 2007). Umur mempunyai pengaruh terhadap reaktivitas tes kulit karena dengan bertambahnya umur reaktivitas kulit makin berkurang (Mahdi, 1993).

Tabel 5.2 menunjukkan distribusi jenis kelamin terbanyak adalah perempuan dengan jumlah 37 penderita (75,51%) dan laki-laki sebanyak 12 penderita (24,49%). Data distribusi jenis kelamin pada penelitian ini memiliki kesamaan dengan beberapa penelitian yang dilaporkan sebelumnya. Penelitian Lumbanraja (2007) melaporkan penderita RA pada jenis kelamin laki-laki 12,9% dan perempuan 87,1% yang sering terpapar oleh alergen. Yeo, *et al.*, (2007) mendapatkan penderita RA laki-laki sebesar 46% dan perempuan sebesar 54% dari 123 sampel. Penelitian pada 60 penderita RA di poliklinik THT-KL FK USU/RSUP H.Adam Malik Medan pada bulan Desember 2011 - Juni 2012 didapatkan bahwa distribusi jenis kelamin terbanyak adalah perempuan sebanyak 73,3% sedangkan laki-laki sebanyak 26,7% (Rambe, dkk., 2013).

Khan, *et al.*, (2013) meneliti hubungan jenis kelamin dengan RA dan didapatkan penderita perempuan secara signifikan lebih banyak daripada laki-laki dengan perbandingan 61% dan 39% (dari 100 penderita RA). Osman, *et al.*, (2007)

melaporkan adanya peningkatan prevalensi RA saat remaja dan mencapai dua kali lipat pada masa reproduktif. Didapatkan bukti adanya peranan hormon estrogen dan progesteron pada perempuan terhadap RA. Hormon estrogen dan progesteron pada perempuan mempunyai efek pro inflamasi, sebaliknya hormon testosteron pada laki-laki mempunyai efek anti inflamasi. Pada penelitian ini, jenis kelamin perempuan didapatkan lebih banyak dibandingkan laki-laki sesuai dengan penelitian yang dilakukan Khan, *et al.*, (2013) dan Osman, *et al.*, (2007).

Pada tabel 5.3 tingkat pendidikan terbanyak pada penelitian ini adalah sarjana (S1) sebanyak 25 penderita (51,02%). Pada tabel 5.4 didapatkan penderita yang tidak bekerja sebagai sampel terbanyak yaitu 28 penderita (57,14%) terdiri dari ibu rumah tangga 4 penderita (8,16%) dan mahasiswa 24 penderita (48,98%). Pekerjaan atau tempat kerja dapat berpengaruh terhadap berat ringannya gejala RA berkaitan dengan paparan alergen (Sarumpaet, 2001). Beberapa faktor yang berpengaruh terhadap prevalensi RA adalah faktor internal maupun eksternal. Faktor internal antara lain genetik dan sistem imun tubuh sedangkan faktor eksternal seperti geografi, lingkungan, paparan alergen dan non alergen (Sheikh, 2004).

Tabel 5.5 menunjukkan klasifikasi RA menurut ARIA-WHO berdasarkan waktu/lama dan berat ringannya gejala. Distribusi klasifikasi RA dari yang terbesar hingga terkecil pada penelitian ini adalah persisten sedang berat sebanyak 23 penderita (46,94%), intermiten sedang berat sebanyak 12 penderita (24,49%), intermiten ringan 11 penderita (22,45%) dan paling sedikit adalah persisten ringan sebanyak 3 penderita (6,12%). Distribusi klasifikasi RA pada penelitian ini hampir sama dengan penelitian lain. Penelitian Bousquet, *et al.*, (2006) seperti

yang dikutip oleh Camelo-Nunes & Sole (2010) melaporkan bahwa dari 3052 penderita RA terbanyak adalah persisten sedang berat 46%, intermiten sedang berat 35%, intermiten ringan 11% dan paling sedikit persisten ringan yaitu 8%.

Jumlah kasus terbanyak menurut klasifikasi ARIA-WHO yaitu RA persisten sedang berat sebanyak 36,6%, RA intermiten sedang berat dan persisten ringan masing-masing 23,3% dan yang paling sedikit adalah RA intermiten ringan yaitu 16,7% (Rambe, dkk., 2013). Penelitian Asha'ari, *et al.*, (2010) terhadap 142 pasien RA didapatkan 10% RA intermiten ringan, 21,1% RA intermiten sedang berat, 20% RA persisten ringan dan 48,9% RA persisten sedang berat. Karya, dkk., (2007) melaporkan RA persisten sebesar 83,4% dan intermiten 16,6%. Penelitian Rambe, dkk., (2013) melaporkan jumlah kasus RA persisten sebesar 18 penderita (60%) dan RA intermiten sebesar 12 penderita (40%).

Penelitian Karya, dkk., (2007) melaporkan bahwa penderita RA sedang-berat adalah sampel terbanyak sekitar 46-49%. Penelitian Sarumpaet (2001) juga menemukan dari 63 penderita RA jenis klasifikasi persisten lebih banyak dijumpai (63,5%) dan keluhan dirasakan mengganggu (80,5%). Manifestasi derajat keparahan RA berpengaruh terhadap kualitas hidup penderita RA. Inflamasi yang terjadi dalam waktu yang lama dan terus menerus akan mengakibatkan peningkatan prevalensi alergi. Hal ini diduga oleh berbagai faktor internal dan eksternal yang mempengaruhi kekambuhan dan keparahan RA, atau telah timbul komplikasi (Karya, dkk., 2007).

Hasil dari penelitian ini menyatakan bahwa klasifikasi RA menurut ARIA-WHO terbanyak adalah penderita RA persisten sedang berat (23 dari 49 penderita RA). Hal ini menunjukkan derajat keparahan RA yang dikeluhkan akan

mempengaruhi kualitas hidup maupun produktivitas kerja sehari-hari. Penderita RA sedang berat baru mulai datang memeriksakan diri ke dokter saat gejala RA dirasakan menetap dan mulai mengganggu aktivitas sehari-hari. Hampir semua subjek penelitian merupakan polisensitif (sensitif lebih dari 3 alergen), terutama *aero-allergen indoor* sehingga risiko lebih tinggi untuk terpapar alergen yang berbeda secara bergantian dan menyebabkan gejala yang berlangsung lama serta mengganggu aktivitas.

6.3 Hasil Pemeriksaan SGT

Skor gejala total merupakan jumlah keseluruhan gejala yang didapatkan pada RA (Adham, 2011). Gejala dan tanda pada RA dapat dibagi menjadi gejala hidung (*nasal symptoms*) dan gejala diluar hidung (*non nasal symptoms*). Gejala hidung meliputi gatal hidung, bersin, buntu hidung, rinore dan *post nasal drip*. Gejala diluar hidung dapat ditemukan pada mata seperti rasa gatal, merah dan berair. Beberapa penderita juga mengeluhkan gejala pada tenggorok seperti rasa gatal, batuk, peningkatan sekret dan iritasi. Gejala diluar hidung lainnya yaitu pada telinga seperti penurunan pendengaran, tinitus dan rasa penuh (Spector, *et al.*, 2003; Yildirim, Apuhan, Kocoglu, 2013). Tiap gejala diukur secara semikuantitatif menggunakan skor 0-3 tergantung berat ringannya (Gill & Ayubi, 2011; Yildirim, Apuhan, Kocoglu, 2013).

Skala tingkat berat ringannya gejala adalah skala 0 bila tidak ada gejala, 1 atau ringan bila gejala tidak mengganggu, 2 atau sedang bila gejala dan tanda jelas mengganggu tapi masih bisa ditoleransi serta 3 atau berat bila gejala dan tanda dirasa mengganggu aktivitas sehari-hari atau tidur (Ciebiada, *et al.*, 2009; Yildirim,

et al., 2013). Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah nilai SGT sama atau lebih dari 6. Tabel 5.6 menunjukkan rerata (SD) skor SGT adalah 11,37(3,15), sedangkan nilai minimum adalah 6 dan nilai maksimum adalah 18.

6.4 Hasil Pemeriksaan Kadar RANTES Sekret Hidung

Penelitian yang dilakukan El-Sharkawy, Elmorsy, El-Naggar pada tahun 2011 terhadap 19 penderita RA membuktikan bahwa kadar RANTES terdeteksi lebih tinggi dibanding kelompok kontrol. Kadar RANTES sekret hidung ditemukan lebih tinggi pada penderita RA derajat sedang berat (72,17 pg/ml) daripada derajat ringan (10,5 pg/ml) maupun kelompok kontrol (0,65 pg/ml). Kadar RANTES sekret hidung penelitian tersebut pada kelompok kontrol dapat terdeteksi sebesar 0,65 pg/ml yang hasilnya jauh lebih rendah dibanding penderita RA. Penelitian ini menyatakan bahwa kadar RANTES sekret hidung dapat diukur untuk menilai beratnya gejala RA dan pada orang normal terdeteksi sebesar 0,65 pg/ml.

Pada penelitian ini sesuai tabel 5.7 didapatkan nilai rerata kadar RANTES sebesar 17,68(8,24) pg/ml. Nilai minimum didapatkan sebesar 1,35 pg/ml dan nilai maksimum sebesar 53,81 pg/ml, hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya bahwa nilai RANTES pada penderita RA lebih besar dari orang normal yang didapatkan sebesar 0,65 pg/ml (El-Sharkawy, Elmorsy, El-Naggar, 2011). Teknik pemeriksaan kadar RANTES pada penelitian ini dilakukan dengan cara mengambil sekret hidung dengan teknik bilasan hidung penderita RA, kemudian diperiksa menggunakan metode ELISA. Beberapa teknik pengambilan spesimen RANTES yang lain dapat melalui darah dan kerokan mukosa hidung. Penelitian

dengan menggunakan sekret hidung lebih mudah karena kadar RANTES banyak didapatkan pada sekret hidung dan teknik bilasan hidung relatif tidak menyakitkan serta lebih mudah pelaksanaannya daripada teknik kerokan atau biopsi mukosa hidung.

6.5 Analisis Hubungan Kadar RANTES Sekret Hidung dan SGT Pada Penderita RA

Tingginya angka prevalensi RA pada dekade terakhir yang mencapai 10 sampai 25% populasi penduduk dunia mendorong beberapa peneliti untuk mencari peran mediator inflamasi lain selain eosinofil dan sitokin yang juga berperan dalam patofisiologi RA yaitu kemokin (Zhang, *et al.*, 2007; Ozdoganoglu & Songu, 2012). Saat ini diketahui bahwa RANTES merupakan kemokin yang berperan penting dalam patofisiologi RA. Eosinofil dapat sampai menuju ke mukosa hidung karena adanya peran dari RANTES sebagai mediator kemoatraktan yang menyebabkan terjadinya proses diapedesis sehingga eosinofil bermigrasi dari endotel menuju mukosa hidung (Stellato & Beck, 2000). Eosinofil yang terkumpul pada mukosa hidung mengeluarkan bahan-bahan yang bersifat toksik sehingga menyebabkan terjadinya gejala RA (Sin & Togias, 2011).

Tabel 5.9 menunjukkan bahwa nilai rerata (SD) kadar RANTES sekret hidung sebesar 17,68(8,24) pg/ml dan nilai rerata (SD) SGT didapatkan sebesar 11,37(3,15). Uji normalitas data dengan diagram *scatter plot* terhadap kadar RANTES sekret hidung dan SGT didapatkan bahwa keduanya mempunyai distribusi normal dengan tersebarnya data sepanjang garis lurus (lampiran 11),

kadar RANTES sekret hidung dengan SGT.

Pada penelitian ini didapatkan hubungan yang bermakna antara kadar RANTES sekret hidung dengan SGT pada penderita RA ($p=0,002$). Kekuatan korelasi (r) antar kedua variabel didapatkan 0,426 yang artinya kedua variabel berkorelasi sedang. Yamin dan Kurniawan (2009) menyatakan bahwa bila nilai r adalah 0-0,09 maka kedua variabel tidak berkorelasi, nilai r sebesar 0,10-0,29 artinya korelasi lemah, 0,30-0,70 korelasi sedang, 0,71-1 korelasi kuat. Korelasi kedua variabel berdasarkan diagram *scatter plot* (gambar 5.1) berbentuk linear positif yang artinya kenaikan kadar RANTES diikuti oleh nilai SGT. Kho (2014) menyatakan bahwa diagram *scatter plot* dapat digunakan untuk mengetahui hubungan antara dua variabel selain uji korelasi, namun tidak dapat menunjukkan secara tepat kekuatan hubungan tersebut. Hipotesis pada penelitian ini terbukti bahwa terdapat hubungan antara kadar RANTES sekret hidung dengan SGT pada penderita RA.

Penelitian yang dilakukan oleh Kuna, *et al.*, (1998) menyebutkan bahwa kadar RANTES meningkat secara signifikan ($p<0,05$) sebanding dengan SGT pada bilasan hidung penderita RA yang mengalami *priming* dibandingkan *diluent* pada 0,5,2,4 dan 24 jam antara. Penelitian yang dilakukan oleh Sim, *et al.*, tahun 1995 seperti dikutip El-Naggar, *et al.*, pada tahun 2008 menemukan bahwa RANTES terdeteksi pada sekret hidung penderita RA setelah diberikan paparan alergen dan nilainya sebanding dengan SGT penderita RA pada RAFL.

Penelitian ini memiliki persamaan sekaligus perbedaan dengan kedua penelitian tersebut. Teknik pengambilan sampel sekret hidung dan waktu

menggunakan teknik bilasan hidung dan diukur secara bersamaan pada akhir penelitian. Perbedaan penelitian ini dengan kedua penelitian tersebut adalah tidak diberikan paparan alergen (provokasi) pada penderita sebelum pengukuran kadar RANTES sekret hidungnya. Kekuatan korelasi baik pada penelitian Kuna, *et al.*, (1998) dan Sim, *et al.*, tahun 1995 seperti dikutip El-Naggar, *et al.*, pada tahun 2008 tidak dapat diketahui, sedangkan pada penelitian ini kekuatan korelasi adalah positif sedang.

Tes provokasi alergen yang dilakukan sebelum pengukuran kadar RANTES sekret hidung dapat menjelaskan hasil penelitian yang bervariasi. Nilai rata-rata kadar RANTES pada penelitian ini yang diperoleh dari sekret hidung tanpa dilakukan tes provokasi sebelumnya adalah 17,68 pg/ml sedangkan pada penelitian Terada, *et al.*, (2001) sangat bervariasi antara 5-10 pg/ml. Penelitian Terada, *et al.*, (2001) menyatakan bahwa RANTES hanya terdeteksi pada 19 sampel dari 70 sampel sekret hidung yang diteliti, sedangkan pada penelitian ini kadar RANTES terdeteksi pada semua sampel yang diteliti.

Pada penelitian Terada, *et al.*, (2001) banyaknya jumlah sampel yang kadar RANTES nya tidak terdeteksi diduga karena menggunakan reagen dengan sensitivitas hanya dapat mendeteksi kadar RANTES sebesar 1,7-6,6 pg/ml, sehingga kadar RANTES yang kurang dari 1,7 pg/ml tidak dapat terdeteksi. Hal ini sesuai hasil penelitian tersebut yang menemukan bahwa kadar RANTES bervariasi antara 5-10 pg/ml. Penelitian Terada, *et al.*, (2001) menggunakan *human RANTES Quantikine* Elisa Kit dengan nomor katalog DRN00B dari Amerika. Pada penelitian ini digunakan reagen *human RANTES ELISA* Kit

Elabscience dengan nomor katalog E-EL-H0023 dari Cina yang sensitivitasnya dapat mendeteksi hingga 1,35 pg/ml. Penelitian lain yang sesuai dengan penelitian ini adalah penelitian El-Sharkawy, Elmorsy, El-Naggar, (2011) yang mendeteksi kadar RANTES pada semua sampelnya dengan menggunakan reagen *human RANTES ELISA Kit BioSource* dari Belgia, nomor katalog MBS023716 dan nilai minimum yang dapat terdeteksi sebesar 0,65 pg/ml.

Pemilihan subjek penderita pada penelitian ini sedikit berbeda. Pada penelitian Kuna, *et al.*, (1998) pemilihan subjek penelitian adalah penderita rawat jalan yang dari anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan tes cukit kulit dan IgE positif sedangkan pada penelitian ini tidak dilakukan pemeriksaan IgE. Tidak ada batasan lamanya menderita RA baik pada penelitian Kuna, *et al.*, (1998) dan penelitian ini. Semua penderita RA yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diikuti dalam penelitian baik RA intermiten ringan, intermiten sedang berat, persisten ringan maupun persisten sedang berat.

Teknik pengambilan bilasan hidung pada penelitian Kuna, *et al.*, (1998) dan Sim, *et al.*, (1995) seperti dikutip El-Naggar, *et al.*, (2008) dilakukan dengan melakukan provokasi alergen sebelumnya, sehingga dapat ditentukan waktu yang tepat untuk mengukur kadar RANTES. Teknik pengambilan bilasan hidung dengan melakukan provokasi alergen sebelumnya tidak dilakukan pada penelitian ini, pemeriksaan kadar RANTES dilakukan pada setiap penderita yang datang dengan gejala RA, sehingga terdapat perbedaan waktu paparan alergen diantara penderita saat pengambilan sampel. Hal ini dapat menimbulkan hasil pengukuran kadar RANTES sekret hidung yang bervariasi dan kita tidak dapat mengetahui waktu yang tepat untuk mengukur kadar RANTES dalam sekret hidung.

Penelitian Kuna, *et al.*, (1998) menemukan bahwa RANTES dapat terdeteksi pada sekret hidung pada 0,5,2,4 dan 24 jam setelah paparan alergen. Kadarnya mencapai puncak pada 2 hingga 3 jam setelah paparan alergen.

Marcella, *et al.*, (2003) menemukan bahwa nilai RANTES terdeteksi lebih tinggi pada mukosa penderita RA dengan nilai 26 ± 6 ng/100 mg jaringan dibandingkan mukosa orang normal ($4 \pm 0,6$ ng/100 mg). Penelitian tersebut mengambil sampel mukosa hidung pada daerah konka inferior dan daerah septum dengan teknik biopsi. Persamaan penelitian ini adalah tidak menggunakan sampel darah tepi untuk mendeteksi kadar RANTES pada penderita RA karena menurut Terada, *et al.*, (2001) kadar RANTES pada sampel darah tepi nilainya sangat rendah. Perbedaan penelitian ini dengan penelitian Marcella, *et al.*, (2003) adalah pada penelitian ini mengambil sekret hidung dengan teknik bilasan hidung bukan dari biopsi mukosa konka dan septum.

Perbedaan lain dari penelitian ini dengan penelitian yang dilakukan El-Naggar, *et al.*, (2008) adalah nilai rata-rata kadar RANTES. Pada penelitian ini nilai rata-rata kadar RANTES sekret hidung dengan teknik bilasan hidung didapatkan sebesar 17,68 pg/ml sedangkan pada penelitian El-Naggar, *et al.*, (2008) sebesar 141 pg/ml yang diperoleh dari mukosa hidung penderita RA saat operasi. Nilai rata-rata kadar RANTES kedua penelitian ini menunjukkan adanya perbedaan dengan hasil yang lebih tinggi didapatkan pada jaringan mukosa hidung dibanding sekret hidung penderita RA.

Nilai rata-rata kadar RANTES yang lebih tinggi pada mukosa hidung menunjukkan bahwa kemokin ini dihasilkan dan bekerja secara lokal pada mukosa hidung penderita RA sesuai penelitian Blease, *et al.*, (2000) dan Zhang, *et*

al., (2007) yang menyatakan bahwa pada mukosa hidung RANTES berperan menginduksi eosinofil, sel mast dan basofil untuk melepas histamin. Kadar RANTES sebesar 100 ng/ml jika diinkubasi dengan eosinofil (90 μ l dari 5×10^6 sel/ml) menyebabkan degranulasi sel yang bermakna. Eosinofil memulai degranulasi serta melepaskan berbagai zat yang berhubungan dengan terpicunya kerusakan epitel, udim dan hiperaktivitas jalan nafas setelah direkrut ke jaringan inflamasi oleh RANTES (Lintoment, *et al.*, 2008). Penelitian Marcella, *et al.*, (2003) menyatakan bahwa RANTES dihasilkan pada mukosa hidung penderita RA dan berperan dalam menarik leukosit ke tempat terjadinya inflamasi.

Pemeriksaan kadar RANTES sekret hidung pada penelitian ini dilakukan dengan teknik bilasan hidung (*nasal lavage*). Hal ini dikarenakan keterbatasan fasilitas laboratorium yang ada sehingga tidak dilakukan teknik kerokan mukosa hidung (*nasal scraping*) ataupun biopsi mukosa hidung. Teknik bilasan hidung merupakan teknik yang tidak menyakitkan bagi penderita, akan tetapi juga memiliki kelemahan dibanding teknik kerokan mukosa hidung dan biopsi mukosa hidung. Teknik bilasan hidung hanya dapat mengukur kadar RANTES yang terlarut di sekret hidung, akan tetapi tidak dapat digunakan untuk mengukur langsung ekspresi RANTES pada epitel mukosa hidung penderita RA (El-Naggar, *et al.*, 2008).

Hipotesis pada penelitian ini yang menyatakan adanya hubungan antara kadar RANTES sekret hidung dengan SGT pada penderita RA terbukti dan sesuai dengan beberapa penelitian sebelumnya. Hal tersebut menunjukkan bahwa RANTES merupakan salah satu mediator penting yang berperan dalam proses

inflamasi dan mempengaruhi timbulnya gejala RA, kadarnya terdeteksi pada IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
sekret hidung penderita RA dan nilainya sebanding dengan SGT.

Nilai kekuatan korelasi pada penelitian ini termasuk dalam kategori sedang, karena selain RANTES juga banyak mediator inflamasi lain yang berperan dalam timbulnya gejala RA seperti sitokin (IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, TNF- α), kemokin (eotaxin), molekul adesi (ICAM-1, VCAM-1) dan sel inflamasi seperti eosinofil, basofil, sel mast, leukosit. Campbell, *et al.*, (1997) menyebutkan bahwa ada hubungan antara kadar ICAM-1 sekret hidung dengan SGHT pada penderita RA, namun seberapa kuat hubungan tersebut tidak dijelaskan.

6.6 Keterbatasan Penelitian

Waktu yang tepat untuk mengukur kadar RANTES pada penelitian ini tidak dapat diketahui karena penderita RA yang datang langsung dilakukan pengambilan sekret hidung tanpa dilakukan provokasi alergen terlebih dahulu.

BAB 7
KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Terdapat hubungan positif dengan korelasi sedang antara kadar RANTES sekret hidung dengan SGT pada penderita RA.

7.2 Saran

1. Penelitian untuk mengukur kadar RANTES sekret hidung dilakukan dengan teknik provokasi alergen, sehingga dapat diketahui waktu RANTES mencapai nilai maksimum.
2. Perlu penelitian lebih lanjut yang mengukur kadar RANTES dengan teknik biopsi atau kerokan mukosa hidung.



DAFTAR PUSTAKA

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

- Adham, 2011. Treatment of allergic rhinitis with desloratadine: result of a multinational observational study in the middle east gulf region. WAO Journal 4: 130-4.
- Alatas H, Karyomanggolo WT, Musa DA, Boediarso A, Oesman IN, 2002. Desain penelitian. Dalam (Sastroasmoro S, Ismael S, ed). Dasar-dasar metodologi klinis, Edisi ke-2, Jakarta: CV. Sagung Seto, hal 79-95.
- Alieva V, 2010. Association analysis of anti-inflammatory cytokine genes with the development of atopic rhinitis. Medical and Health Science Journal 3: 1-4.
- Asha'ari ZA, Yusuf S, Ismail R, Che Hussin CM, 2010. Clinical features of allergic rhinitis and skin prick test analysis based on the ARIA classification: A preliminary study in Malaysia. Ann Acad Med Singapore 39(8): 619-24.
- Baratawidjaja KG, Rengganis I, 2009. Sitokin. Dalam (Baratawidjaja KG, Rengganis I, ed). Imunologi Dasar. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, hal.219-20.
- Baroody FM, Naclerio RM, 2010. Immunology of the upper airway and pathophysiology and treatment of allergic rhinitis. In : (Flint PW, Haughey BH, Lind VJ, eds). Cumming Otolaryngology Head and Neck Surgery, 5th edition. Philadelphia: Mosby elsevier. pp. 607-17.
- Beck LA, Stellato C, Beall LD, Schall TJ, Leopold D, Bickel CA, *et al.*, 1996. Allergens, IgE, mediators, inflammatory mechanisms. J Allergy Clin Immunol 98: 766-80.
- Blease K, Lukacs NW, Hagaboam CM, Kunkel SL, 2000. Chemokines and their role in airway hyper-reactivity. Respir Res 1: 54-61.
- Bousquet J, Khaltaev N, Kruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, *et al.*, 2008. Allergic rhinitis and its impact on asthma. J Allergy 63: 9-160.
- Bousquet PJ, Combescure C, Neukirch F, Klossek JM, Mechin H, Bousquet J, *et al.*, 2007. Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines. J Allergy 62: 367-72.
- Borish LC, Steinke JW, 2003. Cytokines and chemokines. J Allergy Clin Immunol 111: 5460-75.



- Campbell A, Chanal I, Czarlewski W, Michel FB, Bousquet J, 1997. Reduction of soluble ICAM-1 in peripheral blood mononuclear cells in seasonal allergic rhinitis. *J Allergy* 52: 1022-5.
- Campbell JD, Stinson MJ, Simons ER, 2002. Systemic chemokine and chemokine receptor responses are divergent in allergic versus non-allergic humans. *International Immunology* 14: 1255-62.
- Camelo-Nunes IC, Sole D, 2010. Allergic rhinitis: indicators of quality of life. *J Bras Pneumol* 36: 124-33.
- Chaaban MR, Naclerio RM, 2014. Immunology and allergy. In : (Johnson JT, Rosen CA, eds). *Bailey's Head & Neck Surgery*, 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. p. 379-98.
- Ciebiada M, Ciebiada MG, Gorski P, 2009. Fexofenadine with either montelukast or a low-dose inhaled corticosteroid (fluticasone) in the treatment of patients with persistent allergic rhinitis and newly diagnosed asthma. *Arch Med Sci* 5(4): 564-9.
- Commins SP, Borish L, Steinke JW, 2010. Immunologic messenger molecules: cytokines, interferons, and chemokines 125: 553-70.
- Dahlan MS, 2012. Teori sederhana prosedur pemilihan uji hipotesis. Dalam (Dahlan MS, ed). *Statistik untuk kedokteran dan kesehatan*, Jakarta: Salemba Medika, hal 1-30.
- Deraz TE, 2010. Immunopathogenesis of allergic rhinitis. *Egypt J Pediatr Allergy Immunol* 8: 3-9.
- Diamant Z, Boot JD, Mantzouranis E, Flohr R, Sterk PJ, Van Wijk RG, 2010. Biomarker in asthma and allergic rhinitis. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutic* 23: 468-81.
- El-Shazly A, 2003. Basic concepts in eosinophil recruitment to sites of allergic inflammation: an in vitro model of the pathophysiology of late phase response in allergic rhinitis. *International Congress Series* 1240: 1081-6.
- El-Sharkawy A, Elmorsy S, El-Naggar M, 2011. Eotaxin, rantes, and tumor necrosis factor alpha levels in allergic rhinitis. *Egyptian Journal of Ear, Nose, Throat and Allied Sciences* 12: 33-7.
- El-Naggar MM, Saleh ABM, Ahmed MAS, Hassanien N, El-Sharkawy A, Bakr NI, 2008. The CC chemokines, rantes and eotaxin in atopic dermatitis, atopic asthmatics and allergic rhinitis patients: relation to disease severity. *Egyptian J of Medical Microbiology* 17: 265-77.

Elsner J, Escher SE, Forssmann U, 2004. Chemokine receptor antagonists: a novel therapeutic approach. *PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA*.

Fujikura T, Shimosawa T, Yakuo I, 2001. Regulatory effect of histamine H1 receptor antagonist on the expression of messenger RNA encoding CC chemokines in the human nasal mucosa. *J Allergy Clin Immunol* 107: 123-8.

Ghazali MV, Sastromihardjo S, Soedjarwo SR, Soelaryo T, Pramulyo H, 2002. Studi cross sectional. Dalam (Sastroasmoro S, Ismael S, eds). *Dasar-dasar Metodologi Klinis*, edisi 2, Jakarta: CV Sagung Seto, hal 97-108.

Gill MHZ, Ayubi S, 2011. Allergic rhinitis: effect of topical steroid on mucociliary clearance and nasal symptom score. *Professional Med J* 18(2): 289-94. Available from: <http://www.theprofessional.com/article/2011/vol-18-no-2/024-prof-1727.pdf>. Accessed January 5, 2015.

Harun SR, Putra ST, Chair I, Sastroasmoro S, 2011. Uji klinis. Dalam (Sastroasmoro S, Ismael S, eds). *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis*, edisi keempat, Jakarta: CV. Sagung Seto, hal 187-217.

Hayati R, 2012. Perubahan skor gejala total dan kualitas hidup pasca terapi loratadin pada penderita rinitis alergi. Dept/SMF Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Unair/RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, hal 65-74.

Judawanto W, 2014. *Imunologi dasar: sitokin dan aspek klinisnya*. Available from: <http://www.google.com>. Accessed August 15, 2014.

Kaplan AP, 2001. Chemokines, chemokine receptors and allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 124: 423-31.

Karya IW, Aziz K, Rahardjo SP, Djufri NI, 2007. Pengaruh rinitis alergi (ARIA WHO 2001) terhadap gangguan fungsi ventilasi tuba Eustachius. *CDK* 35: 405-10.

Khan M, Khan MA, Shabbir F, Rajpu TA, 2013. Association of allergic rhinitis with gender and asthma. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 25(1-2): 1-3.

Kho D, 2014. *Pengertian dan analisis korelasi sederhana dengan rumus pearson*. Available from: <http://www.google.com>. Accessed December 20, 2015.

Kita H, Gleich G, 1996. Chemokines active on eosinophils: potential roles in allergic inflammation. *J. Exp. Med* 183: 2421-26.

Koreck AI, Csoma Z, Bodai L, Ignacz F, Kenderessy AS, Kadocsa E, *et al.*, 2005. *Rhinophototherapy : a new therapeutic tool for the management of allergic*

- Kuna P, Alam R, Ruta U, Gorski P, 1998. Rantes induces nasal mucosal inflammation rich in eosinophils, basophils, and lymphocytes in vivo. *Am J Respir Crit Care Med* 157: 873-9.
- Lehman JM, Blaiss MS, 2010. Pharmacotherapy of allergic rhinitis. In: (Pawankar R, Holgate ST, Rostenwasser LJ, eds). *Allergy Frontiers: Therapy and prevention*: 19-36. Available from: <http://www.springer.com/978-4-4-431-99361-2>. Accessed April 20, 2015.
- Lillard JW, Boyaka PN, Taub DD, McGhee JR, 2001. Rantes potentiates antigen-specific mucosal immune responses. *J Immunol* 166: 162-9.
- Lintomen L, Franchi G, Nowill A, Condino-neto A, Nucci G, Zanesco A, *et al.*, 2008. *BMC Pulmonary Medicine* 8: 1-11.
- Lumbanraja PLH, 2007. Distribusi alergen pada penderita rinitis alergi di Departemen THT-KL FK USU/ RSUP H. Adam Malik Medan. Tesis, Universitas Sumatra Utara, Medan.
- Madiyono B, Moeslichan S, Sastroasmoro S, Budiman I, Purwanto SH, 2012. Perkiraan besar sampel. Dalam (Sastroasmoro S, Ismael S, ed). *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis, Edisi ke-4*, Jakarta: Sagung Seto, hal 349-81.
- Mahdi DH, 1993. Imunoterapi pada penderita rinitis alergi. Dalam *Pertemuan Ilmiah Tahunan, Bukittinggi*, hal. 812-22.
- Mandhane SN, Shah JH, Thennati R, 2011. Allergic rhinitis: An update on disease, present treatments and future prospects. *International Immunopharmacology* 11: 1646-62.
- Marcella R, Croce A, Moretti A, Barbacane RC, Giocchino MD, Conti P, 2003. Transcription and translation of the chemokines RANTES and MCP-1 in nasal polyp and mucosa in allergic and non-allergic rhinopathies. *Immunology Letters* 90: 71-5.
- Mattoli S, Ackerman V, Vittori E, Marini M, 1995. Mast cell chemotactic activity of rantes. *Biochemical and Biophysical Research Communication* 209: 316-21.
- McDonald JH, 2014. Correlation and linear regression. In : (McDonald JH, eds). *Handbook of Biological Statistics, 3rd edition*. Baltimore: Sparky House Publishing.p.182-202.

Nikel R, Beck LA, Stelatto C, 1999. Chemokines and allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 103: 305-18.

Nurdiyanto B, Gunawan, Marzuki, 2004. *Statistik Terapan*, Yogyakarta: Gajah Mada University Press, hal 17-25.

Ologe FE, Adebola SO, Dunmade AD, Adeniji KA, Oyejola BA, 2013. Symptom score for allergic rhinitis. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 148: 557-63.

Osman M, Hansell AL, Simpson CR, Hollowell J, Helms PJ, 2007. Gender specific presentations for asthma, allergic rhinitis and eczema in primary care. *Primary Care Respiratory J* 16(1): 28-35.

Oyamada H, Kamada Y, Saito N, Tsuda A, Urayama O, Yamada H, *et al.*, 2006. RANTES Production from mononuclear cells in response to the specific allergen in asthma patients. *Allergology International* 55: 253-9.

Ozdoganoglu T, Songu M, 2012. The burden of allergic rhinitis and asthma. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease* 6 (1): 28-35.

Pawarti DR, 2009. Diagnosis rinitis alergi. Dalam: Wiyadi HMS, Herawati S, Harmadji S, Pawarti DR, ed. *Naskah lengkap alergi imunologi recent advances and update management of allergic rhinitis-rhinosinusitis*. Surabaya: Departemen/SMF Ilmu Kesehatan THT-KL FK UNAIR RSUD Dr. Soetomo, hal. 1-15.

Pease JE, Williams TJ, 2006. Chemokines and their receptors in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 118: 305-18.

Quraishi SA, Davies MJ, Craig TJ, 2004. Inflammatory responses in allergic rhinitis: traditional approaches and novel treatment strategies. *JAQA* 5: 1-11.

Rambe AYM, Fadhli, Munir D, Haryuda TSH, Eyoer PC, 2013. Hubungan rinitis alergi dan disfungsi tuba Eustachius dengan menggunakan timpanometri. *Indonesian J Med Sci* 43(1): 80-9.

Reale M, Barbacane RC, Digioacchi M, Felaco M, Croce A, ferro FM, *et al.*, 2001. Differential expression and secretion of RANTES and MCP-1 in activated peripheral blood mononuclear cell cultures of atopic subjects. *Immunology Letters* 76: 7-14.

Roestiniadi DS, 2001. Patofisiologi rinitis alergi dan sinusitis. Dalam: Roestiniadi DS, ed. *Simposium current and future approach in the treatment of allergic rhinitis*. Surabaya, hal 1-12.

Saji F, Nonaka M, Pawankar R, 2000. Expression of RANTES by IL-1 β and TNF- α stimulated nasal polyp fibroblasts. *Auris Nasus Larynx* 27: 247-52.

Sarumpaet RD, 2008. PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA loratadin dan chlorpheniramine maleat terhadap kualitas hidup penderita rinitis alergi parenial. Laporan penelitian. Dept/SMF Ilmu Kesehatan Telinga Hidung dan Tenggorok Bedah Kepala dan Leher FK UNDIP-RSUP Dr. Kariadi, Semarang.

Sastroasmoro S, 2011. Inferensi: dari sampel ke populasi. Dalam (Sastroasmoro S, Ismael S, eds). Dasar-dasar metodologi penelitian klinis, edisi keempat, Jakarta: CV. Sagung Seto, hal 12-29.

Sheikh J, 2004. Allergic rhinitis and pathophysiology. Available from: <http://www.edu/pdf/articles/2004.print.html>. Accessed October 28, 2015.

Sin B, Togias A, 2011. Pathophysiology of allergic and nonallergic rhinitis. Proc Am Thorac Soc 8: 106-14.

Spector SL, Nicklas RA, Chapman JA, Bernstein L, Berger WE, Moore JB, *et al.*, 2003. Symptom severity assessment of allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol 91: 105-6.

Stellato C, Beck LA, 2000. Expression of eosinophil specific chemokines by human epithelial cells : Human Eosinophil Biological and Clinical Aspect. Chem Immunol 76: 156-76.

Suleimani YM, Walker MJA, 2007. Allergic rhinitis and its pharmacology. Pharmacology & Therapeutics 114: 233-60.

Surjanto E, Purnomo J, 2014. Mekanisme seluler dalam patogenesis asma dan rinitis. Available from: <http://www.google.com>. Accessed August 30, 2014.

Suprihati, 2004. Patofisiologi dan klasifikasi rinitis alergi. Media Perhati 10: 1-7.

Terada N, Maesako K, Hamano N, Ikeda T, Sai M, Yamashita T, *et al.*, 1996. Rantes production in nasal epithelial cells and endothelial cells. J Allergy Clin Immunol 98: 230-7.

Terada N, Hamano N, Kim WJ, Hirai K, Nakajima T, Yamada H, *et al.*, 2001. The kinetics of allergen-induced eotaxin level in nasal lavage fluid. Am J Respir Crit Care Med 164: 575-9.

Uller L, Emanuelsson CA, Andersson M, Erjefalt JS, Greiff L, Persson CG, 2010. Early phase resolution of mucosal eosinophilic inflammation in allergic rhinitis. Respiratory Research 11: 1-9.

Velazquez JR, Teran LM, 2011. Chemokines and their receptors in allergic airway inflammatory process. Clinic Rev Allerg Immunol 41: 76-88.

- Wardhani RS, Trimartani, Sosialisman, Lukmantya, Soepriyadi, hamzah C, dkk., 2007. Rinitis alergi. Diagnosis dan pengobatan. Dalam: (Soetjipto D, Mangunkusumo E, Hermani B, ed). Guideline penyakit THT-KL di Indonesia, Jakarta: PERHATI-KL, hal 59.
- Wang X, Watson C, Sharp JS, Handel TM, Prestegard JH, 2011. Oligomeric structure of the chemokine CCL5/RANTES from NMR, MS, and SAXS data. *Structure* 19: 1138-48.
- Yamin S, Kurniawan H, 2014. Teknik analisis statistik terlengkap dengan software SPSS. Available from: <http://www.statsdata.my.id/2012>, Accessed December 20, 2015.
- Yeo SG, Park DC, Eun YG, Cha CI, 2007. The role of allergic rhinitis in the development of otitis media with effusion: effect on eustachian tube function. *American Journal of Otolaryngology Head and Neck Surgery* 28: 148-152.
- Yildirim YS, Apuhan T, Kocoglu E, 2013. Effect of intranasal phototherapy on nasal microbial flora in patients with allergic rhinitis. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 12(3): 281-6. Available from: <http://www.ncbi.nih.gov/pubmed/15347340>. Accessed January 5, 2015.
- Zhang RX, Yu SQ, Jiang JZ, Liu GJ, 2007. Complementary DNA microarray analysis of chemokines and their receptors in allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 17: 329-36.

KETERANGAN KELAIKAN ETIK

F.LITB.003



KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN
RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA

KETERANGAN KELAIKAN ETIK
("ETHICAL CLEARANCE")

560 / Panke.KKE / XI / 2015

KOMITE ETIK RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA TELAH MEMPELAJARI SECARA SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG DIUSULKAN, MAKA DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA PENELITIAN DENGAN JUDUL :

"Hubungan antara Kadar Regulated Upon Activation Normal T Cell Expressed and Secreted Sekret Hidung dengan Skor Gejala Total Pada Penderita Rinitis Alergi"

PENELITI UTAMA : Eva Susanti, dr

PENELITI LAIN : 1. Dwi Reno Pawarti, dr., Sp.THT-KL(K)
2. Soeprijadi, dr., Sp.THT-KL(K)

UNIT / LEMBAGA / TEMPAT PENELITIAN: RSUD Dr. Soetomo Surabaya

DINYATAKAN LAIK ETIK

SURABAYA, 19 NOV 2015
KETUA
Komite Etik Penelitian Kesehatan
(Prof. Hari Sukanto, dr., Sp.KK (K))
NIP. 19474115 197303 1 001



LEMBAR INFORMASI PENELITIAN*(Informed to Consent)***Judul Penelitian**

Hubungan antara kadar *regulated upon activation normal T cell expressed and secreted* sekret hidung dengan skor gejala total pada penderita rinitis alergi

Peneliti

Nama : dr. Eva Susanti

Alamat : Taman Klampis Harapan VI Blok AA No. 102 Surabaya

Telepon : 087855887779

Peneliti adalah peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis 1 Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang sedang melakukan penelitian mengenai hubungan antara kadar *regulated upon activation normal T cell expressed and secreted* sekret hidung dengan skor gejala total pada penderita rinitis alergi.

Saya adalah penderita yang telah memenuhi kriteria penelitian, bila bersedia mengikuti penelitian ini maka akan dilakukan tanya jawab (pengisian formulir) untuk menentukan skor gejala total, pemeriksaan THT-KL, pengambilan cairan bilasan hidung (*nasal lavage*) dan pemeriksaan kadar *regulated upon activation normal T cell expressed and secreted*.

Latar belakang dan tujuan penelitian

Rinitis alergi adalah suatu penyakit inflamasi mukosa hidung yang diperantarai oleh IgE setelah terjadi paparan alergen pada mukosa hidung. Gejala klinis rinitis alergi meliputi bersin, pilek, buntu hidung, gatal hidung, beberapa kasus disertai gejala mata, telinga dan tenggorok. Beratnya gejala yang timbul dapat diukur dengan skor gejala total.

Manifestasi gejala rinitis alergi sangat dipengaruhi oleh adanya sel-sel inflamasi terutama eosinofil. Respon alergi terbagi menjadi 2 fase yaitu reaksi

alergi fase cepat (RAFC) dan reaksi alergi fase lambat (RAFL). Histamin (H) menjadi mediator yang paling dominan pada RAFC, sebaliknya eosinofil merupakan sel yang paling dominan pada RAFL.

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Regulated upon activation normal T cell expressed and secreted (RANTES) merupakan kemokin (polipeptida kelompok sitokin yang memiliki efek kemotaksis) yang dapat menyebabkan terjadinya pelepasan histamin pada RAFC dan memicu diapedesis eosinofil sehingga berpindah dari pembuluh darah ke mukosa hidung pada RAFC. Terlepasnya histamin akan memicu reseptor H1 untuk mempengaruhi saraf sensorik sehingga menyebabkan terjadinya bersin, pilek, gatal hidung, gatal telinga, palatum dan atau tenggorok, mata gatal, merah, berair. Histamin melalui reseptor H2 akan mengakibatkan terjadinya vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas pembuluh darah sehingga menyebabkan terjadinya buntu hidung. Aktivasi dari eosinofil akan menyebabkan pelepasan berbagai kemokin salah satunya RANTES dan memperberat terjadinya gejala rinitis alergi.

Tujuan penelitian ini adalah membuktikan hubungan kadar *regulated upon activation normal T cell expressed and secreted* sekret hidung dengan skor gejala total pada penderita rinitis alergi.

Keikutsertaan saya dalam penelitian

Keikutsertaan saya dalam penelitian ini adalah keputusan saya tanpa paksaan maupun tekanan dari siapapun. Saya diberikan kesempatan membaca dan mendapatkan penjelasan tentang penelitian ini. Apabila saya memutuskan untuk ikut serta dalam penelitian ini, maka saya akan diberi lembar persetujuan tertulis untuk ditandatangani dan saya akan mendapatkan pelayanan yang baik dan pemeriksaan yang dilakukan atas diri saya tidak dikenakan biaya apapun.

Meskipun saya sudah memutuskan untuk ikut serta, saya tetap bebas untuk mengundurkan diri kapan saja tanpa harus memberikan alasan. Hal ini tidak akan mempengaruhi standar pengobatan maupun kualitas pelayanan yang saya terima. Peneliti dapat menghentikan keikutsertaan saya dalam penelitian ini apabila peneliti menilai keputusan tersebut yang terbaik untuk keadaan saya.

Prosedur penelitian

IR - PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Penelitian ini dilakukan sebanyak 1 kali di URJ THT-KL Divisi Alergi Imunologi RSUD Dr. Soetomo Surabaya, Instalasi Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan Instalasi Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Saya akan diberikan informasi mengenai penelitian ini dan memutuskan apakah akan ikut serta atau tidak. Jika saya ikut serta, sejumlah pemeriksaan dan evaluasi akan dilakukan dengan prosedur sebagai berikut:

1. Peneliti akan melakukan tanya jawab, pemeriksaan THT-KL dan melihat hasil tes kulit saya. Penilaian dan pencatatan skor gejala total akan diisi oleh dokter yang ditunjuk peneliti berdasarkan informasi saya di URJ THT-KL Divisi Alergi Imunologi RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
2. Pengambilan sekret hidung oleh dokter peneliti dengan didampingi petugas laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Sekret hidung tersebut akan segera dibawa ke Instalasi Patologi Klinik Rumah Sakit Tropik Infeksi untuk dilakukan sentrifuge sehingga didapatkan supernatan. Setelah supernatan terkumpul sesuai besar sampel yang diperlukan semua sample akan diambil kembali untuk dikirim ke Instalasi Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Surabaya untuk dilakukan pengukuran kadar RANTES.

Keuntungan/manfaat

Saya akan mendapatkan gambaran beratnya gejala rinitis alergi saya sehingga hasil tersebut dapat dijadikan indikator dalam memilih pengobatan yang tepat.

Risiko

Risiko tindakan pengambilan sekret hidung dengan teknik bilasan hidung dapat menimbulkan efek tersedak atau batuk-batuk, tetapi risiko ini jarang terjadi bila prosedur dilakukan dengan baik.

Penggantian biaya

Selama saya mengikuti penelitian ini, saya akan mendapatkan bantuan biaya untuk transportasi, pendaftaran secara gratis. Apabila terjadi sesuatu yang

tidak diinginkan atas diri saya sebagai akibat dari penelitian ini, maka saya akan diberikan penanganan sesuai standar pelayanan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya tanpa beban biaya.

Kerahasiaan

Segala hasil dari pemeriksaan saya atas diri saya akan dibicarakan dengan saya dan dapat dikirim ke dokter pribadi saya atau dokter yang saya kehendaki. Segala informasi mengenai diri saya yang didapatkan dari penelitian ini akan diperlakukan secara rahasia dan hanya akan dipakai untuk tujuan penelitian. Jati diri saya akan tetap dirahasiakan sepanjang hal ini diperkenankan secara hukum.

Pertanyaan-pertanyaan

Peneliti telah menyampaikan dan mendiskusikan informasi ini dengan saya. Saya diberi kesempatan untuk bertanya mengenai semua hal yang belum jelas pada penelitian ini. Apabila sewaktu-waktu saya masih memiliki pertanyaan atau membutuhkan penjelasan, maka saya dapat menghubungi peneliti dr. Eva Susanti di Departemen/ SMF Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok-Bedah Kepala Leher FKUA/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya atau menghubungi nomor telepon 087855887779.

Surabaya, 2015

Peneliti,

Pembuat pernyataan,

dr. Eva Susanti

.....

Saksi:

1. (.....)

2. (.....)

LEMBAR PERSETUJUAN MENGIKUTI PENELITIAN
(Informed Consent)

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama :
Umur : tahun. Jenis kelamin : laki-laki / perempuan *)
Alamat :
.....

dengan ini menyatakan bersedia mengikuti penelitian

“Hubungan Antara Kadar *Regulated Upon Activation Normal T cell Expressed and Secreted* Sekret Hidung Dengan Skor Gejala Total Pada Penderita Rinitis Alergi”

di Departemen/SMF Ilmu Kesehatan THT-KL Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo setelah mendapat penjelasan tentang manfaat, tujuan, dan prosedur dari penelitian ini.

Peneliti, Surabaya, 2015
Pembuat pernyataan,

dr. Eva Susanti

Saksi:

1. (.....)
2. (.....)

*) : coret yang tidak sesuai

LEMBAR PERSETUJUAN TINDAKAN MEDIK
(*Informed Consent*)

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama :

Umur : tahun. Jenis kelamin : laki-laki / perempuan *)

Alamat :

.....

dengan ini menyatakan bersedia dilakukan pengambilan sampel sekret hidung untuk pemeriksaan kadar RANTES, dalam rangka mengikuti penelitian

“Hubungan Antara Kadar *Regulated Upon Activation Normal T Cell Expressed and Secreted* Sekret Hidung Dengan Skor Gejala Total Pada Penderita Rinitis Alergi”

di Departemen/SMF Ilmu Kesehatan THT-KL Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo setelah mendapat penjelasan tentang manfaat, tujuan, dan prosedur dari tindakan medik ini.

Peneliti,

Surabaya, 2015

Pembuat pernyataan,

dr. Eva Susanti

.....

Saksi:

1. (.....)

2. (.....)

*) : coret yang tidak sesuai

LEMBAR PENGUMPUL DATA

No. Urut Penelitian :

No. Rekam Medis :

Data Dasar :

Nama :

Umur :

Jenis kelamin : laki-laki/ perempuan

Alamat :

Suku/Bangsa :

Pekerjaan :

No. Telpon :

Keluhan penderita : (Tanggal:)

No	Gejala dan tanda	Skor penilaian			
		0	1	2	3
1	Pilek	0	1	2	3
2	Buntu hidung	0	1	2	3
3	Bersin	0	1	2	3
4	Gatal hidung	0	1	2	3
5	Gatal telinga, palatum, dan atau tenggorok	0	1	2	3
6	Mata gatal, merah, berair	0	1	2	3
Total					

Skor penilaian :

0 Nihil (tidak ada gejala dan tanda)

1 Ringan, tidak mengganggu

2 Sedang, gejala dan tanda jelas, masih bisa ditoleransi

3 Berat, gejala dan tanda sulit ditoleransi, mengganggu aktivitas/tidur

Hasil Pemeriksaan RANTES sekret hidung : (Tanggal

Kadar RANTES sekret hidung : pg/ml (diisi oleh peneliti)

*) : coret yang tidak sesuai

**Reagen dan instrumen pemeriksaan kadar RANTES sekret hidung dengan
human RANTES ELISA Kit dari *Elabscience* dengan nomor katalog
E-EL-H0023**

Reagen pemeriksaan kadar RANTES sekret hidung :

1. 1 *plate human RANTES*
2. 1 botol (10 ml) antibodi yang berfungsi untuk mendeteksi *human RANTES (Biotinylated Detection Ab)*
3. 1 vial (*lyophilized human RANTES standard*)
4. 1 botol (10ml) *HRP Conjugate*
5. 1 botol (20 ml) larutan buffer penguji A
6. 1 botol (30 ml) larutan buffer pencuci dengan kepekatan 25x
7. 1 botol (10 ml) larutan substrat D
8. 1 botol (10 ml) *stop solution*
9. 5 lapisan penutup plate (*plate sealer*)

Instrumen pemeriksaan kadar RANTES sekret hidung :

1. *Microplate reader* yang dapat membaca atau mengukur pada gelombang 450 nm
2. *Pipet adjustable* untuk mengukur volume antara 1 μ L sampai 1000 μ L
3. *Multi-chennel pipet* untuk mengukur volume antara 25 μ L sampai 300 μ L
4. *Deionized water*
5. *Wash bottle* atau pencuci otomatis *microplate*
6. *Log-log graph paper* atau program untuk analisis data
7. Tabung untuk persiapan pengenceran standar
8. Alat pengukur waktu (*timer*)
9. *Plate shaker*
10. Tabung *polypropylene*

**Prosedur pemeriksaan kadar RANTES sekret hidung dengan *human*
RANTES ELISA Kit dari *Elabscience* dengan nomor katalog E-EL-H0023**

Persiapan reagen dan sampel :

Semua reagen harus diencerkan segera sebelum digunakan.

1. Encerkan larutan buffer pencuci dengan kepekatan 25x menjadi 1x dengan air deionisasi. Misalnya, membuat 780 mL larutan buffer pencuci dengan kepekatan 1x, dengan menambahkan 30 mL larutan buffer pencuci dengan konsentrasi 25x pada 750 mL air deionisasi. Jika kristal telah terbentuk pada larutan buffer pencuci dengan konsentrasi 25x, bawa larutan buffer pencuci ke suhu ruangan dan dilakukan pemutaran sampai kristal terlarut.
2. Menyusun kembali standar *human* RANTES dengan menambahkan volume larutan buffer deteksi A ditunjukkan pada label vial untuk membuat 1 mL larutan standar atas. Biarkan larutan standar pada suhu kamar selama 10 menit, kemudian putar sebentar agar tercampur sempurna.
3. HRP *Conjugate* dan antibodi deteksi *human* RANTES perlu dicampur sebelum ditambahkan ke *well*. Segera sebelum pengujian, campur volume yang seimbang dari HRP *Conjugate* dan antibodi deteksi *human* RANTES. Misalnya, campur 6 ml HRP *Conjugate* dengan 6 ml larutan antibodi deteksi untuk membuat 12 ml campuran. Hitung volume campuran yang diperlukan berdasar 100 $\mu\text{L}/\text{well}$ dan 1 mL per strip.

Prosedur Pemeriksaan RANTES sekret hidung dengan metode ELISA :

- Reagen dibiarkan pada suhu ruangan
- Semua reagen dicampur secara menyeluruh dengan diputar-putar, tidak sampai berbusa
- Menambahkan 500 μl standar atas *human* RANTES 2000 pg/ml yang sudah disiapkan ke dalam tabung yang baru. Lakukan tujuh pengenceran dalam tabung terpisah menggunakan larutan deteksi A sebagai pengencer. Dengan

demikian, konsentrasi standar human RANTES dalam tabung secara berurutan adalah 2000 pg/ml, 1000 pg/ml, 500 pg/ml, 250 pg/ml, 125 pg/ml, 62,5 pg/ml, 31,25 pg/ml, 0 pg/ml.

- Menambahkan standar, kontrol atau sampel ke dalam *well* lalu ditutup dengan *sealer*, kemudian dilakukan inkubasi selama 90 menit pada suhu 37°C.
- Segera menambahkan 100 µl *Biotinylated Detection Ab* ke dalam masing-masing *well*, lalu ditutup dengan *sealer*.
- Inkubasi selama 1 jam pada suhu 37°C.
- Aspirasi masing-masing *well* dan *wash*, proses tersebut diulangi 3 kali pada 3 *wash* tersebut.
- Wash diisi dengan *wash buffer* 350 µl menggunakan botol *squirt*, pipet *multichannel* lalu dimasukkan dalam *auto washer* selama 1-2 menit
- Menambahkan 200 µl reagen HRP *conjugate* pada masing-masing *well* lalu ditutup dengan *plate sealer*
- Inkubasi selama 30 menit pada suhu 37°C.
- Mengulangi aspirasi / proses pencucian seperti langkah sebelumnya.
- Menambahkan larutan substrat sebanyak 90µL pada masing-masing *well* lalu ditutup dengan *plate sealer*
- Inkubasi selama 15 menit pada 37°C, lindungi dari cahaya
- Menambahkan 50 µl *stop solution* pada masing-masing *well*, warna pada *well* akan berubah dari biru menjadi kuning
- Menentukan densitas optik pada masing-masing *well* dalam 30 menit menggunakan *microplate reader* pada panjang gelombang 450 nm.

Lampiran 8

Tabulasi Data Penderita

No	Data Dasar				Klasifikasi RA	Data Penelitian		Keterangan
	L/P	Umur (thn)	Pendidikan	Pekerjaan		Skor SGT	Kadar RANTES (pg/ml)	
1.	1	30	1	7	4	17	19,66	
2.	2	27	3	1	1	6	16,14	
3.	2	23	3	4	1	9	26,7	
4.	2	24	3	4	2	10	34,15	
5.	2	22	3	4	2	10	10,04	
6.	2	26	3	4	2	10	14,28	
7.	2	24	2	2	4	12	22,04	
8.	2	26	2	2	1	10	10,55	
9.	2	22	3	4	2	11	13,04	
10.	1	23	2	4	4	12	15	
11.	2	23	3	4	4	17	28,25	

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

12.	2	23	3	4	4	17	18,83	
13.	1	46	3	1	4	14	17,49	
14.	2	38	1	6	4	11	13,25	
15.	2	20	2	4	2	11	17,9	
16.	1	20	2	4	4	16	30,32	
17.	2	22	3	4	2	11	13,87	
18.	2	22	3	4	4	12	14,8	
19.	1	29	4	5	3	13	18,83	
20.	2	37	1	3	4	16	14,07	
21.	2	33	1	3	4	14	16,04	
22.	2	33	1	3	1	6	1,35	
23.	1	20	2	4	1	7	10,04	
24.	2	52	1	1	1	9	9,62	
25.	2	29	3	1	1	8	17,8	
26.	2	23	3	4	2	14	26,9	
27.	1	22	3	4	4	10	14,9	

28.	2	23	3	4	2	11	17,07	
29.	2	32	4	5	2	11	19,97	
30.	1	34	1	2	4	12	9,83	
31.	2	31	2	2	4	13	25,04	
32.	1	23	3	4	2	8	17,69	
33.	2	23	3	4	3	9	12,21	
34.	2	23	3	4	4	12	28,46	
35.	1	29	3	2	1	7	15,42	
36.	2	24	3	4	2	10	13,04	
37.	2	59	1	1	4	14	20,7	
38.	2	52	2	2	4	14	19,45	
39.	2	35	3	1	1	7	18,11	
40.	2	35	1	1	4	15	53,81	
41.	2	36	1	1	2	10	19,25	
42.	2	36	1	7	4	18	22,14	
43.	1	33	1	1	1	9	4,14	

44.	2	21	3	4	1	6	15,52	
45.	2	42	1	8	4	16	15,62	
46.	2	24	3	4	4	10	15,73	
47.	1	23	3	4	4	11	13,76	
48.	2	23	3	4	4	13	10,76	
49.	2	33	1	3	3	8	12,83	

Keterangan :

Pendidikan 1 : SMU

2 : D-3

3 : S-1

4 : S-2

Data Klinis 1 : Rinitis alergi intermiten ringan

2 : Rinitis alergi intermiten sedang berat

3 : Rinitis alergi persisten ringan

4 : Rinitis alergi persisten sedang berat

Jenis Kelamin 1 : Laki-laki

2 : Perempuan

Pekerjaan 1 : Swasta

2 : PNS

3 : IRT (Ibu Rumah Tangga)

4 : Mahasiswa

5 : Profesi

6 : Wiraswasta

7 : Peternak ayam

8 : Pedagang

1. Distribusi umur

Umur (tahun)	Jumlah (n)	Persentase (%)
20 – < 30	30	61,22
30 – < 40	14	28,57
40 – < 50	2	4,08
50 – < 60	3	6,13
Total	49	100

2. Distribusi jenis kelamin

Jenis.kelamin

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Laki-laki	12	24.5	24.5	24.5
	Perempuan	37	75.5	75.5	100.0
	Total	49	100.0	100.0	

3. Distribusi tingkat pendidikan

Pendidikan

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	SMA	14	28.6	28.6	28.6
	D3	8	16.3	16.3	44.9
	S1	25	51.0	51.0	95.9
	S2	2	4.1	4.1	100.0
	Total	49	100.0	100.0	

4. Distribusi jenis pekerjaan

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Jenis Pekerjaan	Jumlah (n)	Persentase (%)
Swasta	9	18,37
PNS	6	12,25
Tidak bekerja (IRT)	4	8,16
Tidak bekerja (mahasiswa)	24	48,98
Dokter	2	4,08
Buruh Pabrik	1	2,04
Peternak ayam	2	4,08
Pedagang	1	2,04
Total	49	100

5. Distribusi klasifikasi RA

Data.klinis

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Intermitten ringan	11	22.4	22.4	22.4
Intermitten sedang-berat	12	24.5	24.5	46.9
Persisten ringan	3	6.1	6.1	53.1
Persisten sedang-berat	23	46.9	46.9	100.0
Total	49	100.0	100.0	

Statistics

		Umur.thn	Skor.SGT	Kadar. RANTES.pg. per.ml
N	Valid	49	49	49
	Missing	0	0	0
Mean		29.2449	11.3673	17.6818
Median		26.0000	11.0000	16.0400
Std. Deviation		9.01510	3.15366	8.24078
Minimum		20.00	6.00	1.35
Maximum		59.00	18.00	53.81

Analisis statistik normalitas data

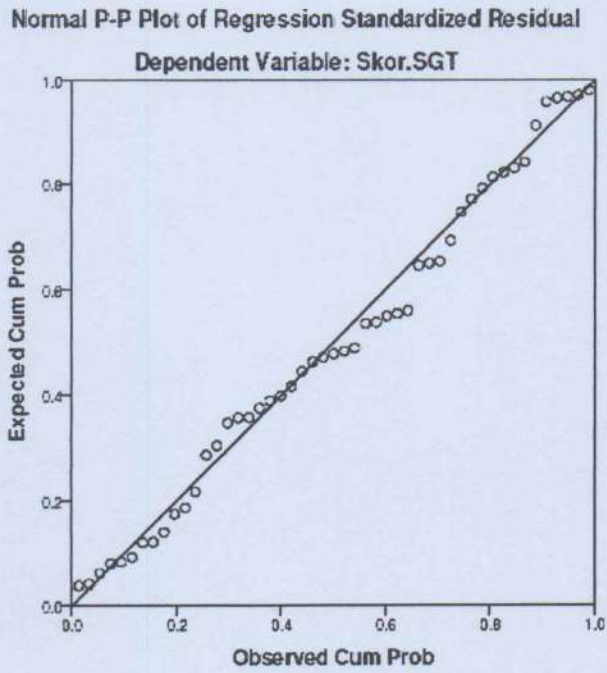
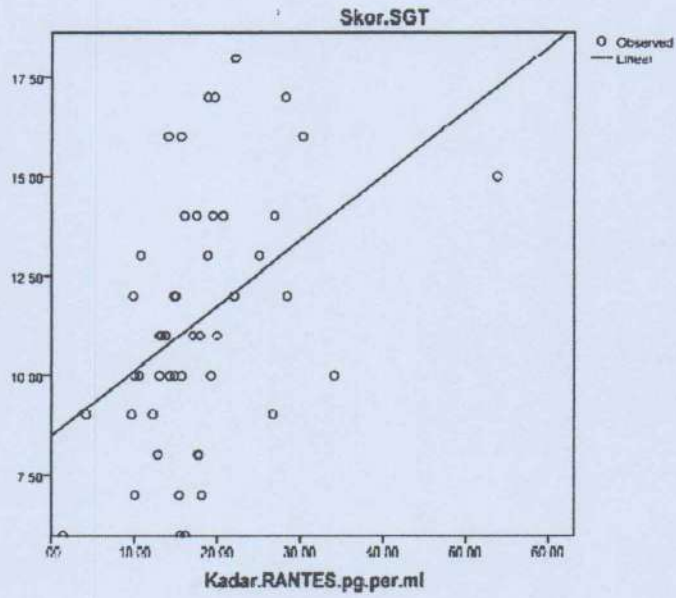


Diagram *scatter plot* hubungan kadar RANTES sekret hidung dengan SGT pada penderita RA



Analisis statistik hubungan kadar RANTES sekret hidung dengan SGT pada penderita RA

Symmetric Measures

		Value	Asymp. Std. Error ^a	^b Approx. T	Approx. Sig.
Interval by Interval	Pearson's R	.426	.086	3.232	.002 ^c
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	.463	.109	3.580	.001 ^c
N of Valid Cases		49			

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

c. Based on normal approximation.

