

Laporan Penelitian**Hubungan kadar RANTES sekret hidung dengan skor gejala total penderita rinitis alergi****Eva Susanti, Dwi Reno Pawarti, Soeprijadi**Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok - Bedah Kepala dan Leher
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit Dr. Soetomo
Surabaya**ABSTRAK**

Latar belakang: Rinitis alergi (RA) adalah penyakit inflamasi mukosa hidung yang diperantarai oleh imunoglobulin E (IgE) akibat paparan alergen. Salah satu tanda penting proses alergi adalah infiltrasi sel-sel inflamasi, utamanya eosinofil ke jaringan, dan melepaskan berbagai protein dasar yang dapat merusak epitel mukosa hidung. Proses tersebut sangat dipengaruhi oleh peran *regulated upon activation normal T cell expressed and secreted* (RANTES). Pengukuran beratnya gejala RA dilakukan secara subjektif dengan menghitung skor gejala total (SGT), serta obyektif melalui kadar RANTES sekret hidung. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan hubungan antara kadar RANTES sekret hidung dengan SGT pada penderita RA. **Metode:** Penelitian dilaksanakan pada bulan Juli-Desember 2015 di Unit Rawat Jalan Telinga Hidung Tenggorok - Bedah Kepala Leher Divisi Alergi Imunologi dan Instalasi Patologi Klinik Rumah Sakit 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. Kadar RANTES sekret hidung diukur dengan metode ELISA. Skor gejala total diperoleh dari penjumlahan keseluruhan gejala, baik gejala hidung maupun gejala di luar hidung. Uji korelasi yang digunakan adalah uji Pearson. **Hasil:** Rerata dan standar deviasi (SD) kadar RANTES pada penelitian ini adalah 17,68 pg/ml (8,24) dan rerata (SD) SGT adalah 11,37 (3,15 pg/ml). Diagram *scatter plot* menunjukkan bahwa data terdistribusi normal. Hasil tes korelasi Pearson kadar RANTES sekret hidung dan SGT pada penderita RA didapatkan koefisien korelasi (r) sebesar 0,426 dan $p=0,002$. **Kesimpulan:** Terdapat hubungan positif dengan korelasi sedang antara kadar RANTES sekret hidung dan SGT pada penderita RA.

Kata kunci: Rinitis alergi, RANTES, skor gejala total**ABSTRACT**

Background: Allergic rhinitis (AR) is an inflammatory disease of nasal mucosa which is 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 particularly eosinophils into the mucosal tissue, which release a variety of basic proteins that may 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. **Purpose:** This study aimed to prove the relation between the levels of RANTES nasal secretion and TSS in AR patients. **Methods:** Research was conducted at Allergy-Immunology Division of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery (ORL-HNS) Outpatient Department of Dr. Soetomo Hospital, Surabaya in July to December 2015. Samples were taken by consecutive sampling and obtained 49 samples. Levels of RANTES in nasal secretion were measured by ELISA method. Total symptoms scores were obtained by accumulating all the symptoms, either nasal symptoms or non nasal symptoms. This study used correlation of Pearson as the statistical analytic test. **Results:** Mean (SD) RANTES of this study was 17.68 pg/ml (8.24) and mean (SD) of TSS was 11.37 pg/ml (3.15). Scatter plot diagram showed that data were distributed normally. The results of Pearson test showed that there were significant correlation between the levels of RANTES nasal secretion and TSS in AR patients with correlation coefficient (r)=0.426 and $p=0.002$. **Conclusion:** There was a positive relationship with moderate correlation between the levels of RANTES nasal secretion and TSS in allergic rhinitis patients.

Keywords: *Allergic rhinitis, RANTES, total symptom scores*

Alamat korespondensi: dr. Eva Susanti, Sp.T.H.T.K.L., Departemen Ilmu Kesehatan THT-KL FK Unair/RSUD Dr. Soetomo Surabaya, Jl. Mayjen. Prof. Dr. Moestopo 6-8 Surabaya.
Email: eva_setyawan@yahoo.com

PENDAHULUAN

Rinitis alergi (RA) adalah suatu penyakit inflamasi mukosa hidung yang diperantarai oleh imunoglobulin E (IgE) akibat pajanan alergen. Gejala yang khas pada RA antara lain bersin, gatal hidung, rinore, buntu hidung atau adanya *post nasal drip*.¹ Beberapa kasus RA disertai dengan adanya gejala pada mata, telinga, dan tenggorok.²

Tingginya angka prevalensi RA pada dekade terakhir yang mencapai 10-25% populasi penduduk dunia mendorong beberapa peneliti untuk mencari peran mediator lain, selain eosinofil dan sitokin yang juga berperan dalam patofisiologi RA yaitu kemokin.^{3,4} Beratnya gejala RA dapat dinilai secara subyektif berdasarkan skor gejala total (SGT) dan secara obyektif berdasarkan pemeriksaan eosinofil maupun sitokin kerokan mukosa hidung.^{1,5,6} 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.⁷ Penelitian tentang peranan eosinofil dan sitokin seperti interleukin (IL) pada RA telah banyak dilakukan di Indonesia termasuk di 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.³ Penelitian adanya aktivitas RANTES

pada sekret hidung penderita RA dapat dijadikan dasar untuk menilai beratnya gejala RA.⁸ 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 et al⁹ terhadap 19 penderita RA, menyatakan bahwa 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 lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol yang terdeteksi sebesar 0,65 pg/ml. Kadar RANTES sekret hidung meningkat secara signifikan ($p < 0,05$) sebanding dengan SGT pada pasien RA, dibandingkan dengan *diluent* (pelarut). Pada kadar RANTES tersebut, 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.⁸ Pada 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.¹⁰

RANTES menyebabkan eosinofil mengalami migrasi dari endotel pembuluh darah menuju mukosa hidung/diapidesis.¹¹ Eosinofil mengeluarkan beberapa zat atau bahan yang dapat meningkatkan reaksi inflamasi pada reaksi alergi fase lambat (RAFL) seperti *major basic protein* (MBP), *eosinophil derived neurotoxin* (EDN),

eosinophil peroxidase (EPO), *eosinophil chemotactic protein* (ECP), dan *reactive oxygen species* (ROS). Berbagai bahan tersebut menimbulkan kematian sel dan merusakkan epitel mukosa hidung. Mekanisme pada fase RAFL ini akan mengakibatkan keluhan hipersekresi hidung, buntu hidung, dan gangguan penghidu.¹²

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. Tujuan penelitian ini adalah membuktikan adanya hubungan antara kadar RANTES sekret hidung dengan SGT pada penderita RA.

METODE

Penelitian dilaksanakan pada bulan Juli hingga Desember 2015 di URJ THT-KL Divisi Alergi Imunologi, Instalasi Patologi Klinik Rumah Sakit Tropik Infeksi (RSTI) Surabaya 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*, didapatkan sampel sebanyak 49. Semua sampel penelitian menjalani pemeriksaan skor gejala total (SGT) dan pengukuran kadar RANTES sekret hidung menggunakan metode ELISA. Sampel penelitian adalah penderita RA yang datang berobat ke URJ THT-KL Divisi Alergi Imunologi RSUD Dr. Soetomo, Surabaya dan memenuhi kriteria penelitian.

Skor gejala total merupakan jumlah keseluruhan gejala yang didapatkan pada RA baik gejala hidung (*nasal symptoms*) dan gejala di luar hidung (*non nasal symptoms*).¹³ Gejala hidung meliputi gatal hidung, bersin, buntu hidung, rinore, dan *post nasal drip*. Gejala di luar hidung, yang ditemukan pada mata yaitu rasa gatal, merah, dan berair.

Beberapa penderita juga mengeluhkan gejala pada tenggorok seperti rasa gatal, batuk, peningkatan sekret dan iritasi. Gejala di luar hidung lainnya yaitu pada telinga seperti penurunan pendengaran, tinitus, dan rasa penuh.^{14,15} Tiap gejala diukur secara semikuantitatif menggunakan skor 0-3 tergantung berat ringannya.^{14,16} Skala tingkat berat ringannya gejala adalah skala 0 bila tidak ada gejala, skala 1 atau ringan bila gejala tidak mengganggu, skala 2 atau sedang bila gejala dan tanda jelas mengganggu tapi masih bisa ditoleransi, serta skala 3 atau berat bila gejala dan tanda dirasa mengganggu aktivitas sehari-hari atau tidur.^{15,17}

Skor gejala total yang dinilai pada penelitian ini meliputi gejala hidung dan gejala di luar hidung. Gejala hidung yaitu pilek, buntu hidung, bersin dan gatal hidung, sedangkan gejala diluar hidung meliputi gatal telinga, palatum, dan/atau tenggorok, serta mata gatal, merah, dan berair. Masing-masing gejala, baik gejala hidung dan gejala di luar hidung diberi nilai minimum 1 dan maksimum 3, sehingga didapatkan nilai minimum pada penelitian ini adalah 6 dan nilai maksimum adalah 18.

Kriteria penerimaan penelitian adalah usia penderita antara 20-59 tahun, kondisi kesehatan secara umum baik, tidak mendapat imunoterapi selama 1 tahun terakhir, bebas obat simpatomimetik minimal 4 hari, bebas obat antihistamin minimal 7 hari, bebas obat ketokonazol, eritromisin, azitromisin, fluoksetin, simetidin selama penelitian, bebas obat anti inflamasi steroid selama 2 minggu terakhir, nilai SGT sama dengan atau lebih dari 6, bersedia ikut penelitian, dan menandatangani surat persetujuan mengikuti penelitian (*informed consent*). Kriteria penolakan adalah pasien dengan kelainan anatomi hidung seperti deviasi septum hidung berat, penyakit hidung obstruktif (seperti polip nasi, tumor hidung dan sinus paranasal, serta 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, sedang dalam pengobatan asma, menderita penyakit metabolik, kardiovaskular atau penyakit lain dapat mempengaruhi hasil penelitian.

Tahapan penelitian dimulai dengan diagnosis penderita RA berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan tes cukit kulit. Penderita yang bersedia menandatangani surat persetujuan, penilaian SGT, dan pencatatan ke dalam lembar pengumpul data oleh peneliti. Pengambilan sampel sekret hidung dengan teknik bilasan hidung, dikumpulkan dalam tabung *polypropylene* berkisar antara 3-5 ml. Sampel dikirim ke Instalasi Patologi Klinik RSTI Surabaya untuk dilakukan sentrifugasi 1000 rpm selama 10 menit (suhu 4°C) agar terbentuk supernatan sekitar 100 µL. Supernatan dimasukkan ke dalam tabung *ependorf*, dikumpulkan dan disimpan dalam lemari es pada temperatur -80°C. Supernatan yang terkumpul diambil kembali oleh peneliti, kemudian dibawa ke Instalasi Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Pengukuran kadar RANTES sekret hidung dilakukan secara bersamaan dengan menggunakan metode ELISA, dan dibaca dengan alat *micro-ELISA-reader* dalam satuan pg/ml. Pencatatan hasil ke dalam lembar pengumpul data, dianalisis secara statistik, dilakukan tabulasi silang, dan disajikan dalam bentuk tabel. Pengolahan dan analisis data dengan bantuan komputer dengan tingkat kemaknaan (p) sebesar 5% atau 0,05. Hubungan antara kadar RANTES sekret hidung dengan SGT penderita RA dibuktikan dengan uji statistik korelasi Pearson.

HASIL

Data dalam penelitian ini meliputi umur, jenis kelamin, tingkat pendidikan, pekerjaan, dan diagnosis RA berdasarkan klasifikasi

ARIA/WHO. Distribusi umur dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Distribusi umur

Umur (tahun)	Jumlah (n)	Persentase (%)
20 – 29	30	61,22
30 – 39	14	28,57
40 – 49	2	4,08
50 – 59	3	6,13
Total	49	100,00

Penderita RA terbanyak didapatkan pada kelompok umur 20-29 tahun yaitu 30 penderita (61,22%) dan paling sedikit pada kelompok umur 40-49 tahun yaitu 2 penderita (4,08%). Umur termuda pada penelitian ini adalah 20 tahun dan tertua 59 tahun, dengan rerata (SD) umur penderita 29,24 (9,01) tahun.

Penderita RA terbanyak adalah perempuan yaitu sebanyak 37 penderita (75,51%), sedangkan laki-laki sebanyak 12 penderita (24,49%). Tingkat pendidikan penderita RA terbanyak adalah sarjana (S1) yaitu 25 penderita (51,02%). Tingkat pendidikan paling sedikit pada penelitian ini adalah pascasarjana (S2) sebanyak 2 penderita (4,08%). 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%).

Tabel 2. 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	100,00

Distribusi diagnosis RA berdasarkan klasifikasi ARIA-WHO dapat dilihat pada tabel 2. Diagnosis RA terbanyak penelitian ini adalah RA persisten sedang-berat yaitu sebanyak 23 penderita (46,94%), dan yang 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%).

Penelitian ini bertujuan membuktikan hubungan antara kadar RANTES sekret hidung dengan SGT pada penderita RA, maka dilakukan analisis inferensial dengan menggunakan uji *Pearson Rank Correlation Test*. Berdasarkan uji distribusi didapati sebaran data yang normal. Hasil analisis dapat dilihat pada tabel 3.

Hasil pemeriksaan kadar RANTES sekret hidung didapatkan nilai yang lebih tinggi pada semua penderita daripada orang normal yaitu kadar RANTES sebesar 0,65 pg/ml. Nilai rerata (SD) kadar RANTES sekret hidung adalah 17,68 pg/ml (8,24). Analisis deskriptif parameter inflamasi yang dinilai dalam penelitian ini menunjukkan bahwa rerata kadar RANTES sekret hidung adalah 17,68 pg/ml (8,24) dan untuk SGT didapatkan rerata (SD) 11,37 (3,15). Analisis statistik korelasi dengan uji Pearson (tabel 3) didapatkan hubungan bermakna antara kadar RANTES sekret hidung dan SGT ($p=0,002$) dengan korelasi positif sedang ($r=0,426$). Hal ini berarti bahwa peningkatan kadar RANTES sekret hidung akan diikuti dengan peningkatan nilai SGT.

Tabel 3. 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	$r=0,426$	0,002
Median	16,04	11,00		
Standar deviasi (SD)	8,24	3,15		
Nilai maksimum	53,81	18,00		
Nilai minimum	1,35	6,00		

DISKUSI

Data pada penelitian ini terdiri dari distribusi umur, jenis kelamin, tingkat pendidikan, jenis pekerjaan, dan diagnosis RA berdasarkan kriteria ARIA/WHO. Tabel 1 menunjukkan umur penderita RA pada penelitian ini berkisar antara 20-59 tahun. Kelompok umur terbanyak pada penderita RA adalah 20-29 tahun sebanyak 30 penderita (61,22%) dan paling sedikit berumur 40-49 tahun sebanyak 2 penderita (4,08%). Rerata (SD) umur penderita RA adalah 29,24 (9,01) tahun. Hasil penelitian ini menunjukkan pola distribusi umur yang sama dengan penelitian terdahulu untuk kelompok umur terbanyak. Lumbanraja¹⁸ mendapatkan kelompok umur

terbanyak penderita RA dari 62 sampel, yaitu umur 21-30 tahun (73,5%). Penelitian Karya et al¹⁹ melaporkan dari 30 penderita RA didapatkan rerata umur 28 tahun, dan kelompok umur terbanyak adalah kurang dari 20 tahun (40%). Rambe et al²⁰ mendapatkan bahwa kelompok umur terbanyak adalah 21-30 tahun sebanyak 46,6%. Rinitis alergi dapat terjadi pada semua umur dan hampir 80% kasus berkembang saat umur 20 tahun atau usia produktif, oleh karena pajanan terbanyak terjadi pada dewasa muda.² Umur mempunyai pengaruh terhadap reaktivitas tes kulit karena dengan bertambahnya umur reaktivitas kulit makin berkurang.²¹

Distribusi jenis kelamin, perempuan berjumlah 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 Lumbanraja¹⁸ melaporkan penderita RA pada jenis kelamin laki-laki 12,9% dan perempuan 87,1% yang sering terpapar oleh alergen. Penelitian pada 60 penderita RA di poliklinik THT-KL Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/ Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik Medan pada bulan Desember 2011 hingga Juni 2012, didapatkan distribusi jenis kelamin perempuan 73,3%, lebih banyak daripada laki-laki yaitu 26,7%.²⁰

Osman et al²² 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.²² Pada penelitian ini, jenis kelamin perempuan didapatkan lebih banyak dibandingkan laki-laki sesuai dengan penelitian yang dilakukan Osman et al.²²

Tingkat pendidikan terbanyak pada penelitian ini adalah sarjana (S1) sebanyak 25 penderita (51,02%). Berdasarkan distribusi jenis pekerjaan 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 dan tempat kerja dapat berpengaruh terhadap berat atau ringannya gejala RA, berkaitan dengan pajanan alergen.²³ Beberapa faktor yang berpengaruh terhadap prevalensi RA adalah faktor internal maupun eksternal. Faktor internal meliputi genetik dan sistem imun tubuh, sedangkan faktor eksternal seperti geografi, lingkungan, paparan alergen dan non alergen.²⁴

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 seperti yang dikutip oleh Camelo-Nunes & Sole²⁵ melaporkan bahwa dari 3.052 penderita RA, terbanyak adalah kategori persisten sedang-berat sebanyak 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%, serta yang paling sedikit adalah RA intermiten ringan yaitu 16,7%.²⁰ Penelitian Asha'ari et al²⁶ 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. Penelitian Sarumpaet²³ 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. 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 memengaruhi kekambuhan dan keparahan RA, atau telah timbul komplikasi.¹⁹

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 dapat memengaruhi kualitas hidup maupun produktivitas kerja sehari-hari. Pada

penderita RA sedang-berat yang baru, mulai 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 *indoor aero-allergens* sehingga risiko lebih tinggi untuk terpajan alergen yang berbeda secara bergantian dan menyebabkan gejala yang berlangsung lama serta mengganggu aktivitas.

Penelitian yang dilakukan El-Sharkawy, Elmorsy, El-Naggar⁹ 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 tersebut 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 didapatkan nilai rerata kadar RANTES sebesar 17,68 pg/ml (8,24). 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.⁹ 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.

Uji normalitas dengan diagram *scatter plot* terhadap kadar RANTES sekret hidung dan SGT didapatkan keduanya mempunyai distribusi normal dan data tersebar sepanjang garis lurus, sehingga digunakan uji korelasi Pearson. Penelitian ini didapatkan hubungan bermakna antara kadar RANTES sekret hidung dan SGT pada penderita RA ($p=0,002$). Kekuatan korelasi (r) sebesar 0,426 yang artinya kedua variabel berkorelasi sedang. Yamin dan Kurniawan²⁷ menyatakan 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.

Penelitian yang dilakukan oleh Kuna et al⁸ 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 seperti dikutip El-Naggar et al²⁸ menemukan bahwa RANTES terdeteksi pada sekret hidung penderita RA setelah diberikan paparan alergen dan nilainya sebanding dengan SGT penderita RA pada reaksi alergi fase lambat. Penelitian ini memiliki persamaan sekaligus perbedaan dengan kedua penelitian tersebut. Teknik pengambilan sampel sekret hidung dan waktu pengukuran kadar RANTES sekret hidung pada penelitian ini sama, yaitu menggunakan teknik bilasan hidung dan diukur secara bersamaan pada akhir penelitian. Perbedaan penelitian ini dengan kedua penelitian tersebut adalah tidak diberikan pajanan alergen (provokasi) pada penderita sebelum pengukuran kadar RANTES sekret hidung. Kekuatan korelasi baik pada penelitian Kuna et al⁸ dan Sim et al seperti dikutip El-Naggar et al²⁸ tidak dapat diketahui, sedangkan pada penelitian kami kekuatan korelasi adalah positif sedang.

Tes provokasi alergen yang dilakukan sebelum pengukuran kadar RANTES sekret hidung dapat menjelaskan hasil penelitian yang bervariasi. Nilai rerata kadar RANTES pada penelitian ini yang diperoleh dari sekret hidung tanpa dilakukan tes provokasi sebelumnya adalah 17,68 pg/ml, sedangkan pada penelitian Terada²⁹ sangat bervariasi antara 5-10 pg/ml. Terada²⁹ menyatakan bahwa RANTES hanya terdeteksi pada 19 sampel dari 70 sampel sekret hidung yang diteliti. Pada penelitian kami kadar RANTES terdeteksi pada semua sampel yang diteliti.

Pemilihan subjek penderita pada penelitian kami sedikit berbeda. Pada penelitian Kuna et al⁸ 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 al⁸ dan penelitian kami. 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 al⁸ dan Sim et al seperti dikutip El-Naggar et al²⁸ dilakukan dengan provokasi alergen sebelumnya, sehingga dapat ditentukan waktu yang tepat untuk mengukur kadar RANTES. Teknik provokasi tidak dilakukan pada penelitian kami, pemeriksaan kadar RANTES dilakukan pada setiap penderita yang datang dengan gejala RA, sehingga terdapat perbedaan waktu pajanan alergen di antara penderita saat pengambilan sampel. Hal ini menimbulkan hasil pengukuran kadar RANTES sekret hidung yang bervariasi dan kami tidak dapat mengetahui waktu yang tepat untuk mengukur kadar RANTES dalam sekret hidung. Penelitian Kuna et al⁸ 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 al³⁰ 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 dengan penelitian kami adalah tidak menggunakan sampel darah tepi untuk mendeteksi kadar RANTES pada penderita RA. Menurut Terada et al²⁹ kadar RANTES pada sampel darah tepi nilainya sangat rendah. Perbedaan penelitian kami dengan penelitian Marcella et al³⁰ adalah pada penelitian ini mengambil sekret hidung dengan teknik bilasan hidung bukan dari biopsi mukosa konka dan septum.

Perbedaan penelitian kami dengan penelitian yang dilakukan El-Naggar et al²⁸ adalah nilai rerata kadar RANTES sekret hidung dengan teknik bilasan hidung didapatkan sebesar 17,68 pg/ml sedangkan penelitian El-Naggar et al²⁸ sebesar 141 pg/ml yang diperoleh dari mukosa hidung penderita RA saat operasi. Nilai rerata kadar RANTES yang lebih tinggi didapatkan pada jaringan mukosa hidung dibanding sekret hidung penderita RA. Hal ini menunjukkan bahwa kemokin ini dihasilkan dan bekerja secara lokal pada mukosa hidung penderita RA. 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.³

Pemeriksaan kadar RANTES sekret hidung pada penelitian ini dilakukan dengan teknik bilasan hidung (*nasal lavage*). Hal ini oleh karena keterbatasan fasilitas laboratorium yang ada sehingga tidak dilakukan teknik kerokan mukosa hidung (*nasal scrapping*) 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.²⁸

Hipotesis penelitian ini yang menyatakan ada hubungan antara kadar RANTES sekret hidung dengan SGT pada penderita RA terbukti. Hal tersebut menunjukkan bahwa RANTES merupakan salah satu mediator penting yang berperan dalam proses inflamasi, memengaruhi timbulnya gejala RA, kadarnya terdeteksi pada sekret hidung penderita RA dan nilainya sebanding dengan SGT. Nilai kekuatan korelasi pada penelitian ini termasuk 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 adhesi (ICAM-1, VCAM-1) dan sel inflamasi seperti eosinofil, basofil, sel mast, dan leukosit. Keterbatasan penelitian ini yaitu tidak dapat mengetahui waktu yang tepat untuk mengukur kadar RANTES karena penderita RA yang datang langsung dilakukan pengambilan sekret hidung tanpa dilakukan provokasi alergen terlebih dahulu.

Kesimpulan penelitian ini adalah terdapat hubungan positif dengan korelasi sedang antara kadar RANTES sekret hidung dan SGT pada penderita RA. Saran dari penelitian ini adalah perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk mengukur kadar RANTES sekret hidung, yang dilakukan dengan teknik provokasi alergen, sehingga dapat diketahui waktu RANTES mencapai nilai maksimum, serta penelitian lain yang mengukur kadar RANTES dengan teknik biopsi atau kerokan mukosa hidung.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bousquet J, Khaltaev N, Kruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy*. 2008; 63: 9-160.
2. Pawarti DR. 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. Departemen Ilmu Kesehatan THT-KL FK UNAIR RSUD Dr. Soetomo Surabaya: 2009; 1-15.
3. Zhang RX, Yu SQ, Jiang JZ, Liu GJ. Complementary DNA microarray analysis of chemokines and their receptors in allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007; 17: 329-36.
4. Ozdoganoglu T, Songu M. The burden of allergic rhinitis and asthma. *Therapeutic advances in respiratory disease*. 2012; 1: 28-35.
5. Brozek J, Bousquet J, Baena C, Bonini S, Canonica G, Casale T, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision. *Journal Allergy Clinical Immunology*. 2010; 126: 466-76.
6. Koreck AI, Csoma Z, Bodai L, Ignacz F, Kenderessy AS, Kadocsa E, et al. Rhinophototherapy: a new therapeutic tool for the management of allergic rhinitis. *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology*. 2002; 3: 541-7.
7. Ologe FE, Adebola SO, Dunmade AD, Adeniji KA, Oyejola BA. Symptom score for allergic rhinitis. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 2013; 148: 557-63.
8. Kuna P, Alam R, Ruta U, Gorski P. Rantes induces nasal mucosal inflammation rich in eosinophils, basophils, and lymphocytes in vivo. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157: 873-9.

9. El-Sharkawy A, Elmorsy S, El-Naggar M. Eotaxin, rantes, and tumor necrosis factor alpha levels in allergic rhinitis. *Egyptian Journal of Ear, Nose, Throat and Allied Sciences*. 2011; 12: 33-7.
10. Suleimani YM, Walker MJA. Allergic rhinitis and its pharmacology. *Pharmacology & Therapeutics*. 2007; 114: 233-60.
11. Stellato C, Beck LA. Expression of eosinophil specific chemokines by human epithelial cells: Human Eosinophil Biological and Clinical Aspect. *Chem Immunol*. 2000; 76: 156-76.
12. Sin B, Togias A. Pathophysiology of allergic and nonallergic rhinitis. *Proc Am Thorac Soc*. 2011; 8: 106-14.
13. Adham. Treatment of allergic rhinitis with desloratadine: result of a multinational observational study in the middle east gulf region. *WAO Journal*. 2011; 4: 130-4.
14. Spector SL, Nicklas RA, Chapman JA, Bernstein L, Berger WE, Moore JB, et al. Symptom severity assessment of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003; 91: 105-6.
15. Yildirim YS, Apuhan T, Kocoglu E. Effect of intranasal phototherapy on nasal microbial flora in patients with allergic rhinitis. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2013; 12(3): 281-6.
16. Gill MHZ, Ayubi S. Allergic rhinitis: effect of topical steroid on mucociliary clearance and nasal symptom score. *Professional Med J*. 2011; 18(2): 289-94.
17. Ciebiada M, Ciebiada MG, Gorski P. 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*. 2009; 5(4): 564-9.
18. Lumbanraja PLH. Distribusi alergen pada penderita rinitis alergi di Departemen THT-KL FK USU/RSUP H. Adam Malik Medan. Tesis, Universitas Sumatra Utara, Medan; 2007: 1-10.
19. Karya IW, Aziz K, Rahardjo SP, Djufri NI. Pengaruh rinitis alergi (ARIA WHO 2001) terhadap gangguan fungsi ventilasi tuba Eustachius. *CDK*. 2007; 35: 405-10.
20. Rambe AYM, Fadhli, Munir D, Haryuda TSH, Eyanoer PC. Hubungan rinitis alergi dan disfungsi tuba Eustachius dengan menggunakan timpanometri. *Indonesian J Med Sci*. 2013; 43(1): 80-9.
21. Mahdi DH, 1993. Imunoterapi pada penderita rinitis alergi. Dalam *Pertemuan Ilmiah Tahunan, Bukittinggi*; 1993: 812-22.
22. Osman M, Hansell AL, Simpson CR, Hollowell J, Helms PJ. Gender specific presentations for asthma, allergic rhinitis and eczema in primary care. *Primary Care Respiratory J*. 2007; 16(1): 28-35.
23. Sarumpaet RD. Perbandingan efektifitas antara 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; 2001: 1-20.
24. Sheikh J. Allergic rhinitis and pathophysiology. 2004. Available from: <http://www.edu/pdf/articles/2004.print.html>. Accessed October 28, 2015.
25. Camelo-Nunes IC, Sole D. Allergic rhinitis: indicators of quality of life. *J Bras Pneumol*. 2010; 36: 124-33.
26. Asha'ari ZA, Yusuf S, Ismail R, Che Hussin CM. Clinical features of allergic rhinitis and skin prick test analysis based on the ARIA classification: A preliminary study in Malaysia. *Ann Acad Med Singapore*. 2010; 39(8): 619-24.

27. Yamin S, Kurniawan H. Teknik analisis statistik terlengkap dengan software SPSS. 2014. Available from: <http://www.statsdata.my.id/2012>. Accessed December 20, 2015.
28. 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*. 2008; 17: 265-77.
29. Terada N, Hamano N, Kim WJ, Hirai K, Nakajima T, Yamada H, et al. The kinetics of allergen-induced eotaxin level in nasal lavage fluid. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164: 575-9.
30. Marcella R, Croce A, Moretti A, Barbacane RC, Giocchino MD, Conti P. Transcription and translation of the chemokines RANTES and MCP-1 in nasal polyp and mucosa in allergic and non-allergic rhinopathies. *Immunology Letters*. 2003; 90: 71-5.