

**ANALISIS HUBUNGAN ANTARA GEJALA KLINIK, LAMA SAKIT,
SKIN PRICK TEST, JUMLAH EOSINOFIL DAN NEUTROFIL
MUKOSA SINUS DENGAN INDEKS LUND-MACKAY CT SCAN
SINUS PARANASAL PENDERITA RINOSINUSITIS KRONIK**

*(THE RELATIONSHIP ANALYSIS BETWEEN CLINICAL SYMPTOMS,
ILLNESS DURATION, SKIN PRICK TEST, EOSINOPHIL AND NEUTROPHIL OF
SINUSES MUCOSA WITH LUND-MACKAY INDEX OF PARANASAL SINUSES
CT SCAN IN CHRONIC RHINOSINUSITIS'S PATIENTS)*



Tesis

Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat sarjana S-2 dan
memperoleh keahlian dalam bidang Ilmu Kesehatan THT-KL

M. Setiadi

**PROGRAM PASCASARJANA MAGISTER ILMU BIOMEDIK
DAN PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1
ILMU KESEHATAN THT-KL FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2009**

Lembar Pengesahan

**ANALISIS HUBUNGAN ANTARA GEJALA KLINIK, LAMA SAKIT,
SKIN PRICK TEST, JUMLAH EOSINOFIL DAN NEUTROFIL
MUKOSA SINUS DENGAN INDEKS LUND-MACKAY CT SCAN
SINUS PARANASAL PENDERITA RINOSINUSITIS KRONIK**

***THE RELATIONSHIP ANALYSIS BETWEEN CLINICAL SYMPTOMS,
ILLNESS DURATION, SKIN PRICK TEST, EOSINOPHIL AND NEUTROPHIL OF
SINUSES MUCOSA WITH LUND-MACKAY INDEX OF PARANASAL SINUSES
CT SCAN IN CHRONIC RHINOSINUSITIS'S PATIENTS***

Disusun oleh

M. Setiadi

G4A004024

Telah disetujui:

Pembimbing Pertama

Dr.dr. Suprihati,Sp.THT-KL(K),MSc
NIP 130 605 721

Pembimbing Kedua

Pembimbing Ketiga

dr. Riece Hariyati,Sp.THT-KL (K)
NIP : 140 091 564

dr. Niken Puruhita, MMedSc, Sp.GK
NIP : 132 205 005

Mengetahui :

Ketua Program Studi
Ilmu Kesehatan THT-KL PPDS I
Fakultas Kedokteran Undip

Ketua Program Studi
Magister Ilmu Biomedik
Program Pascasarjana Undip

dr. Yuslam Samihardja,PAK,Sp.THT-KL (K)
NIP : 130 360 080

Dr.dr. Winarto,Sp MK,Sp M (K)
NIP : 130 675 157

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi atau lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh berasal dari hasil penerbitan maupun yang belum/tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Juni 2009

dr. M. Setiadi

DAFTAR RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : dr. Muhammad Setiadi
NIM Magister Biomedik : G4A004024
NIM PPDS I IK THT-KL : G3L004085
Tempat/tanggal lahir : Pekalongan, 8 Juni 1972
Agama : Islam
Jenis Kelamin : Laki-laki

B. Riwayat Pendidikan

1. SDN Candi Baru II Semarang, : Lulus tahun 1984
2. SMPN V Semarang : Lulus tahun 1987
3. SMAN 1 Semarang : Lulus tahun 1990
4. FK Undip Semarang : Lulus tahun 1999
5. PPDS I IK-THT-KL FK Undip: Juli 2004-sekarang
6. Magister Ilmu Biomedik Pasca Sarjana Undip Semarang

C. Riwayat Pekerjaan

DM PT Kalbe Farma, 2001-2002

Dokter tidak tetap Puskesmas Kp. Makasar, Jakarta Timur, 2002 -2004

D. Riwayat Keluarga

1. Nama orang tua : Ayah : dr. Muallif M, Sp.THT-KL
Ibu : Dra. Adibah
2. Nama istri : dr. Nolli Kresonni,Sp.Rad

KATA PENGANTAR

Syukur alhamdulillah atas segala limpahan rahmat dan kasih-NYA sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul “Analisis Hubungan antara Gejala Klinik, Lama Sakit, *Skin Prick Test*, Jumlah Eosinofil dan Neutrofil Mukosa Sinus dengan Indeks Lund-MacKay CT Scan Sinus Paranasal pada Penderita Rinosinusitis Kronik”. Penelitian ini dilakukan untuk memenuhi persyaratan guna memperoleh spesialisasi dalam bidang Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok-Bedah Kepala dan Leher di Fakultas Kedokteran dan Magister Ilmu Biomedik Pasca Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Terealisasinya penulisan tesis ini tidak terlepas dari bantuan dan dorongan berbagai pihak. Karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Rektor Universitas Diponegoro yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk belajar, meningkatkan ilmu pengetahuan dan keahlian.
2. Direktur Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk meningkatkan ilmu pengetahuan dan keahlian.
3. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan keahlian.

4. Direktur Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi Semarang, yang telah menyediakan fasilitas pendidikan
5. Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Universitas Diponegoro yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan di Program Studi Magister Ilmu Biomedik Universitas Diponegoro.
6. Ketua Bagian IK THT-KL FK Undip SMF KTHT-KL RSUP Dr. Kariadi Semarang, yang telah membimbing dan memberi pengarahan selama pendidikan.
7. Ketua Program Studi IK THT-KL FK Undip SMF KTHT-KL RSUP Dr. Kariadi Semarang, yang telah memberikan perhatian, dorongan dan nasehat berharga.
8. Dr. dr. Suprihati,Sp.THT-KL(K),MSc pembimbing pertama penelitian ini, yang telah meluangkan waktu untuk membimbing dan mendorong penulis agar segera menyelesaikan laporan ini.
9. dr. Riece Hariyati,Sp.THT-KL (K) pembimbing kedua penelitian ini, yang telah memberikan waktu, tenaga, arahan, pemikiran dan motivasi untuk maju.
10. dr. Niken Puruhita, MMedSc, Sp.GK pembimbing ketiga penelitian ini, yang telah membantu dalam pengolahan dan analisis data.
11. dr. Noor Yazid, Sp.PA (K) dan dr. Udadi Sadhana,M.Kes,Sp.PA yang telah membantu dalam pemeriksaan histopatologi.

12. dr. Edi Soedijanto,Sp Rad (K) dan dr. Hermina Sukmaningtyas, MKes, Sp.Rad yang telah membantu dalam pemeriksaan radiologik.
13. Para Guru Besar dan Staf Pengajar di Bagian IK THT-KL FK Undip Semarang, yang telah memberikan dorongan dan saran dalam proses penyelesaian laporan ini.
14. Teman-teman residen IKTHT-KL FK Undip SMF KTHT-KL RSUP Dr. Kariadi Semarang, yang telah membantu dalam penyelesaian laporan ini.
15. Para perawat dan staf administrasi di klinik dan bangsal IKTHT-KL FK Undip-SMF KTHT-KL RSUP Dr. Kariadi Semarang, yang juga banyak bantuannya dalam penyelesaian laporan ini.
16. Orang tua kami, dr. Muallif Muchya,Sp.THT-KL dan Dra. Adibah atas dukungan moral, material dan segala fasilitas yang disediakan untuk penyusunan tesis ini.
17. Sahabat seperjuangan dan istri tercinta, dr. Nolli Kresonni,Sp.Rad atas dukungannya dalam penyusunan tesis ini.

Semarang, Juni 2009

Penulis

ABSTRAK

Latar Belakang: Beberapa studi terpisah telah menghubungkan antara indeks Lund-MacKay CT scan untuk menilai abnormalitas luas mukosa sinus dengan gejala klinik, jumlah eosinofil dan neutrofil, namun belum ada penelitian secara komprehensif mengkaitkan hubungan antar variabel tersebut. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan antara gejala klinik, *skin prick test*, jumlah eosinofil dan neutrofil mukosa sinus dengan indeks Lund-MacKay CT scan sinus paranasal penderita rinosinusitis kronik.

Metode: Penelitian kasus-kontrol menggunakan pasien rinosinusitis kronik diperiksa CT scan sinus paranasal terhadap 41 subyek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi di SMF KTHT-KL RSUP Dr. Kariadi Semarang. Sampel dengan indeks Lund-MacKay ≥ 6 adalah kelompok kasus, dan indeks Lund-MacKay < 6 adalah kelompok kontrol. Semua sampel diambil data klinik dan *skin prick test*. Sediaan mikroskopik mukosa sinus hasil operasi FESS dipulas dengan HE, dihitung jumlah eosinofil dan neutrofil per LPB. Data dideskripsikan dalam tabel dan gambar, diuji *Chi square*, rasio *odds* dan regresi logistik dengan *SPSS for Windows 11.5*.

Hasil: Uji *Chi square* variabel skor gejala klinik dengan indeks Lund-MacKay didapatkan bermakna ($p=0,005$). Uji variabel lama sakit dengan indeks Lund-MacKay didapatkan bermakna ($p=0,017$). Uji hasil *skin prick test* dengan indeks Lund-MacKay didapatkan bermakna ($p=0,001$). Uji jumlah eosinofil dengan indeks Lund-MacKay didapatkan bermakna ($p=0,003$). Uji jumlah neutrofil dengan indeks Lund-MacKay didapatkan tidak bermakna ($p=0,731$). Analisis regresi logistik didapatkan nilai $p>0,05$ (tidak signifikan) untuk semua variabel. Analisis Spearman yang menghasilkan korelasi positif kuat yaitu antara *skin prick test* dengan indeks Lund-MacKay ($r = 0,513$) dan antara jumlah eosinofil dengan indeks Lund-MacKay ($r = 0,564$).

Simpulan: Gejala klinik, lama sakit, *skin prick test*, jumlah eosinofil berhubungan dengan indeks Lund-McKay CT scan penderita rinosinusitis kronik.

Kata Kunci: gejala klinik, *skin prick test*, jumlah eosinofil & neutrofil, indeks Lund-MacKay

ABSTRACT

Background: Several separate studies explain the relationship between Lund-MacKay index to evaluate the extension of mucosa sinus abnormality with clinical findings, eosinophil and neutrophil, but there are no study describe those variables comprehensively. The study is aimed to analyze the relationship between clinical symptoms, skin prick test, eosinophil and neutrophil of sinus mucosa with Lund-MacKay index of paranasal sinuses CT scan.

Methods: This was a case-controll study using 41 chronic rhinosinusitis patients who came to ENT-HNS Department of Kariadi Hospital Semarang during October 2008 to April 2009 as sample. The sample with Lund-MacKay index ≥ 6 were the case group, and other with Lund-MacKay index < 6 was the controll group. All samples were clinically recorded and undergoing skin prick test. The sinuses mucosa specimen from FESS were processed in HE, the eosinophil and neutrophil counts were measured per high power field (HPF). The data were described in table and figures, analysed using Chi square test, odds ratio (OR) and logistic regresion using SPSS for Windows 11.5.

Result: The Chi square for clinical symptoms with Lund-MacKay index was significant ($p=0,005$). For duration of symptoms variabel with Lund-MacKay index was significant ($p=0,017$). For skin prick test with Lund-MacKay index was significant ($p=0,001$). For eosinophil with Lund-MacKay index was significant ($p=0,003$). For neutrophil with Lund-MacKay index was not significant ($p=0,731$). The logistic regresion analysis were $p>0,05$ (not significant) for all variables. The Spearman correlation with strong-positive were skin prick test with Lund-MacKay index ($r = 0,513$), eosinophil with Lund-MacKay index ($r = 0,564$).

Conclusion: The clinical and duration of symptom, skin prick test and eosinophil relate to the Lund-MacKay index of CT scan in chronic rhinosinusitis patients.

Key Words: Clinical symptom, skin prick test, eosinophil & neutrophil counts, Lund-MacKay index

DAFTAR ISI

| | |
|--|------|
| HALAMAN JUDUL | i |
| LEMBAR PENGESAHAN | ii |
| LEMBAR MONITORING | iii |
| PERNYATAAN | iv |
| RIWAYAT HIDUP | v |
| KATA PENGANTAR | vi |
| DAFTAR ISI | ix |
| DAFTAR GAMBAR | xiii |
| DAFTAR TABEL | xiv |
| DAFTAR SINGKATAN | xv |
| ABSTRAK | xvi |
| <i>ABSTRACT</i> | xvii |
| BAB 1 PENDAHULUAN | 1 |
| 1.1. Latar Belakang | 1 |
| 1.2. Masalah Penelitian | 4 |
| 1.3. Tujuan | 4 |
| 1.3.1. Tujuan umum | 4 |
| 1.3.2. Tujuan khusus | 5 |
| 1.4. Orisinalitas Penelitian | 5 |
| 1.5. Manfaat | 6 |
| BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA | 7 |
| 2.1. Rinosinusitis Kronik | 7 |
| 2.1.1. Definisi rinosinusitis kronik | 7 |
| 2.1.2. Etiologi rinosinusitis kronik | 7 |
| 2.1.3. Gejala klinik rinosinusitis kronik | 9 |
| 2.1.4. Patofisiologi rinosinusitis kronik | 9 |
| 2.1.5. Respon imun pada rinosinusitis kronik | 12 |

| | |
|---|-----------|
| 2.2. Indeks Lund-MacKay CT Scan Sinus Paranasal untuk Rinosinusitis Kronik | 15 |
| 2.3. Skin Prick Test untuk Rinosinusitis Kronik | 17 |
| 2.4. Eosinofil dan Neutrofil pada Mukosa Sinus | 19 |
| 2.4.1. Eosinofil | 19 |
| 2.4.2. Neutrofil | 22 |
| 2.5. Hubungan antara Gejala Klinik, Lama Sakit, Skin Prick Test, Jumlah Eosinofil dan Neutrofil Mukosa Sinus dengan Indeks Lund-Mackay CT Scan Sinus Paranasal..... | 23 |
| BAB 3 KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS..... | 28 |
| 3.1. Kerangka Teori | 29 |
| 3.2. Kerangka Konsep | 29 |
| 3.3. Hipotesis..... | 29 |
| BAB 4 METODE PENELITIAN | 30 |
| 4.1. Ruang Lingkup Penelitian..... | 30 |
| 4.2. Tempat dan Waktu Penelitian | 30 |
| 4.3. Jenis dan Rancangan Penelitian | 30 |
| 4.4. Populasi dan Sampel | 31 |
| 4.4.1. Populasi target..... | 31 |
| 4.4.2. Populasi terjangkau | 31 |
| 4.4.3. Sampel..... | 31 |
| 4.4.3.1. Kriteria inklusi | 31 |
| 4.4.3.2. Kriteria eksklusi | 31 |
| 4.4.4. Cara pemilihan subyek penelitian | 32 |
| 4.4.5. Besar sampel | 32 |
| 4.5. Variabel Penelitian | 33 |
| 4.5.1. Variabel bebas..... | 33 |
| 4.5.2. Variabel tergantung..... | 33 |
| 4.6. Definisi Operasional Variabel | 33 |
| 4.7. Alat dan Bahan Penelitian | 37 |

| | |
|---|----|
| 4.8. Cara Kerja | 38 |
| 4.9. Cara Pengumpulan Data | 39 |
| 4.10. Analisis Data | 39 |
| 4.11. Etika Penelitian | 39 |
| 4.12. Alur Penelitian | 40 |
| BAB 5 HASIL | 41 |
| 5.1. Gambaran Umum | 41 |
| 5.2. Analisis Deskriptif | 41 |
| 5.2.1. Distribusi frekuensi jenis kelamin..... | 41 |
| 5.2.2. Distribusi frekuensi lama sakit..... | 42 |
| 5.3. Analisis Inferensial | 43 |
| 5.3.1. Hubungan antara skor gejala klinik dengan Indeks Lund-MacKay CT scan | 43 |
| 5.3.2. Hubungan antara lama sakit dengan Indeks Lund-MacKay CT scan..... | 44 |
| 5.3.3. Hubungan antara hasil <i>skin prick test</i> dengan Indeks Lund-MacKay CT scan | 45 |
| 5.3.4. Hubungan antara jumlah eosinofil & neutrofil mukosa sinus dengan Indeks Lund-MacKay CT scan | 46 |
| 5.4. Analisis Regresi Logistik | 48 |
| 5.5. Analisis Korelasi | 49 |
| BAB 6 BAHASAN | 51 |
| 6.1. Hubungan antara Skor Gejala Klinik & Lama Sakit dengan Indeks Lund- MacKay CT scan | 51 |
| 6.2. Hubungan antara hasil <i>skin prick test</i> dengan Indeks Lund-MacKay CT scan | 53 |
| 6.3. Hubungan antara jumlah eosinofil & neutrofil mukosa sinus dengan Indeks Lund-MacKay CT scan..... | 54 |
| BAB 7 SIMPULAN DAN SARAN | 58 |
| 7.1. Simpulan | 58 |
| 7.2. Saran..... | 58 |

| | |
|--|----|
| BAB 7 DAFTAR PUSTAKA | 59 |
| Lampiran 1. Formulir Data Dasar Subyek Penelitian | 65 |
| Lampiran 2. Hasil Pemeriksaan CT <i>scan</i> Sinus Paranasal | 67 |
| Lampiran 3. Hasil Pemeriksaan Jumlah Eosinofil & Netrofil | 68 |
| Lampiran 4. Perhitungan Nilai <i>Kappa</i> terhadap Hasil Pemeriksaan CT <i>scan</i> Indeks Lund-Mackay | 69 |
| Lampiran 5. Perhitungan Nilai <i>Kappa</i> terhadap Hasil Penghitungan Jumlah Eosinofil & Neutrofil..... | 71 |
| Lampiran 6. Data Klinik Subyek Penelitian | 74 |
| Lampiran 7. Hasil Analisis Data dengan <i>SPSS for Windows 11.5</i> | 76 |
| Lampiran 8. Formulir Persetujuan dan <i>Ethical Clearance</i> | 87 |

DAFTAR GAMBAR

| | |
|--|----|
| Gambar 1. Siklus rinosinusitis | 11 |
| Gambar 2. Mekanisme pergerakan sel eosinofil ke target organ | 20 |
| Gambar 3. Neutrofil..... | 23 |
| Gambar 4. Skema desain penelitian kasus-kontrol..... | 30 |
| Gambar 5. Jumlah sampel yang mengikuti penelitian..... | 41 |
| Gambar 6a. Eosinofil di mukosa sinus (100X)..... | 55 |
| Gambar 6b. Neutrofil di mukosa sinus (100X)..... | 55 |
| Gambar 7a. Eosinofil di mukosa sinus (400X)..... | 55 |
| Gambar 7b. Neutrofil di mukosa sinus (400X)..... | 55 |

DAFTAR TABEL

| | |
|--|----|
| Tabel 1. Populasi sel nasal intraepitel dan sekret kavum nasi..... | 26 |
| Tabel 2. Distribusi frekuensi subyek penelitian berdasarkan jenis kelamin..... | 42 |
| Tabel 3. Distribusi frekuensi subyek penelitian berdasarkan lama sakit..... | 42 |
| Tabel 4. Hubungan skor gejala klinik dengan Indeks Lund-MacKay CT <i>scan</i> | 43 |
| Tabel 5. Hubungan lama sakit dengan Indeks Lund-MacKay CT <i>scan</i> | 45 |
| Tabel 6. Hubungan hasil <i>skin prick test</i> dengan Indeks Lund-MacKay CT <i>scan</i> | 45 |
| Tabel 7. Hubungan jumlah eosinofil mukosa sinus dengan Indeks Lund-MacKay CT <i>scan</i> | 47 |
| Tabel 8. Hubungan jumlah neutrofil mukosa sinus dengan Indeks Lund-MacKay CT <i>scan</i> | 48 |
| Tabel 9. Analisis regresi logistik semua variabel..... | 49 |
| Tabel 10. Analisis korelasi Spearman..... | 50 |

Faktor etiologi :
○ Infeksi
○ Non infeksi

DAFTAR SINGKATAN

| | |
|---------------|---|
| KOM | = kompleks ostiomeatal |
| IL-8 | = interleukin-8 |
| CT scan | = <i>computerized tomography scan</i> |
| THT-KL | = telinga, hidung, tenggorok, bedah kepala dan leher |
| VAS | = <i>visual analogue scale</i> |
| IL-1 β | = interleukin-1 beta |
| IL-6 | = interleukin-6 |
| GM-CSF | = <i>granulocyte macrophage colony stimulating factor</i> |
| TNF- α | = <i>tumor necrosis factor-alfa</i> |
| IL-5 | = interleukin-5 |
| IL-1 α | = interleukin-1 alfa |
| IFN α | = interferon alfa |
| IgE | = imunoglobulin E |
| ECF-A | = <i>eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis</i> |
| IgG | = imunoglobulin G |
| C3b | = <i>complemen 3b</i> |
| IOML | = <i>inferior orbital meatal line</i> |
| TGF- β | = <i>transforming growth factor β</i> |
| FESS | = <i>functional endoscopic sinus surgery</i> |
| OR | = <i>odds rasio</i> |
| LPB | = lapang pandang besar |

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Rinosinusitis kronik adalah peradangan kronik pada mukosa sinus paranasal ternyata masih merupakan tantangan di bidang THT-KL, terutama dalam diagnosis dan pengelolaannya. Banyaknya kasus rinosinusitis kronik yang ditemukan, tergambar dari data prevalensi rinosinusitis kronik di Amerika Serikat, yaitu sebanyak 15% dari keseluruhan populasi dewasa setiap tahunnya, dan kurang lebih 50 juta orang di Amerika Serikat menderita sinusitis.¹ Jumlah kunjungan pasien rinosinusitis kronik di klinik THT-KL RSUP Dr. Kariadi Semarang pada tahun 2006, dicatat sebanyak 1.152 kasus, dimana 336 kasus (29%) diantaranya merupakan kasus baru.

Perubahan patologik mukosa sinus paranasal terjadi akibat proses peradangan lapisan mukoperiostium hidung dan sinus yang berlangsung lebih dari 12 minggu.²⁻⁴ Proses patologik rinosinusitis dimulai dari adanya blokade/sumbatan area kompleks ostiomeatal (KOM), yang menimbulkan gangguan drainase dan ventilasi sinus-sinus anterior. Sumbatan yang berlangsung terus-menerus mengakibatkan hipoksi dan retensi sekret serta perubahan pH sekret. Perubahan tersebut memungkinkan sekret menjadi media yang baik bagi pertumbuhan bakteri anaerob. Bakteri anaerob juga memproduksi toksin yang merusak silia. Siklus patologik tersebut akan terus berlangsung dan

menghasilkan lapisan mukosa yang hipertrofi, sehingga semakin memperberat blokade di area kompleks ostiomeatal.^{5,6}

Perubahan mukosa sinus paranasal akibat rinosinusitis kronik, dapat dibedakan menjadi dua faktor etiologik, yaitu; non alergi dan alergi. Diagnosis etiologik rinosinusitis kronik alergi didasarkan pada hasil pemeriksaan *skin prick test* yang positif. Rinosinusitis kronik akibat non alergi ditandai adanya sekret purulen, dengan lapisan mukosa yang didominasi oleh sebukan sel-sel neutrofil.⁷ Rinosinusitis kronik akibat faktor alergi, ditandai dengan adanya influks eosinofil dan basofil ke dalam sekret nasal. Studi Lee (2004) melaporkan bahwa rasio eosinofil dibanding neutrofil sekret nasal lebih dari 0,1 dan merupakan *critical value* untuk membedakan rinitis alergi dan non alergi.⁸ Semakin besar rasio tersebut menunjukkan bahwa rinosinusitis kronik disebabkan oleh faktor alergik.

Diagnosis rinosinusitis dapat ditegakkan dengan anamnesis, pemeriksaan rinoskopi anterior, nasoendoskopi dan pemeriksaan penunjang. Gejala klinik rinosinusitis kronik didasarkan pada *Task Force* yang dibentuk oleh *American Academy of Otolaryngic Allergy (AAOA)* dan *American Rhinologic Society (ARS)*, dan diklasifikasikan menjadi gejala mayor dan minor. Gejala mayor yaitu; nyeri pada daerah muka, hidung buntu, ingus berwarna, gangguan penghidu, sekret purulen di rongga hidung dan demam. Gejala minor antara lain; batuk, tenggorok berlendir, nyeri kepala, nyeri geraham serta napas bau. Rinosinusitis kronik adalah proses patologik yang berlangsung lama, dan merupakan kelanjutan dari radang akut. Secara teoritis, proses patologik mukosa yang berlangsung

lama akan menghasilkan proliferasi, terbentuknya jaringan granulasi atau radang granulomatik pada mukosa sinus, yang akhirnya akan menebalkan mukosa sinus.^{9,10}

Pemeriksaan penunjang untuk menegakkan diagnosis rinosinusitis kronik disesuaikan dengan fasilitas yang ada. Namun, pemeriksaan *Computerized Tomography* (CT *scan*) sinus paranasal adalah pemeriksaan penunjang yang merupakan baku emas untuk mendiagnosis rinosinusitis kronik. Gambaran CT *scan* dapat memperlihatkan abnormalitas dan luas kelainan mukosa sinus, walaupun dengan dosis radiasi yang cukup besar (5-6 cGy) dan biaya yang relatif mahal.⁵ Namun, keunggulan pemeriksaan CT *scan* sinus paranasal untuk diagnosis rinosinusitis kronik telah dipublikasikan oleh beberapa peneliti.

Beberapa studi membuktikan bahwa penghitungan jumlah eosinofil dan neutrofil sitologi nasal dapat dijadikan indikator seluler perubahan mukosa sinus paranasal.⁹⁻¹¹ Sementara itu, pada hasil studi lain dilaporkan hubungan yang kuat antara hasil pemeriksaan CT *scan* sinus paranasal dengan jumlah eosinofil perifer, sedangkan hubungan antara jumlah neutrofil dengan pemeriksaan CT *scan* belum ada publikasinya.^{12,13}

Penelitian terdahulu menyatakan bahwa tidak ada korelasi antara parameter klinik subyektif (gejala klinik) dengan parameter obyektif (CT *scan* dan endoskopi nasal), sehingga kriteria subyektif tidak bisa digunakan sebagai prediktor terhadap beratnya penyakit.¹⁴ Penelitian terkini lebih menitikberatkan karakteristik seluler dan molekuler dalam menegakkan diagnosis dan memprediksi luasnya keterlibatan sinus pada rinosinusitis kronik.¹⁵

1.2. Masalah Penelitian

Berdasarkan pertentangan antara laporan penelitian terdahulu dan terkini, maka permasalahan penelitian ini adalah; “Adakah hubungan antara antara gejala klinik, lama sakit, *skin prick test*, jumlah eosinofil dan neutrofil mukosa sinus dengan indeks Lund-Mackay CT *scan* sinus paranasal penderita rinosinusitis kronik?”

1.3. Tujuan

1.3.1. Tujuan umum

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan antara gejala klinik, lama sakit, *skin prick test*, jumlah eosinofil dan neutrofil mukosa sinus dengan indeks Lund-Mackay CT *scan* sinus paranasal pada penderita rinosinusitis kronik.

1.3.2. Tujuan khusus

- 1.3.2.1. Membuktikan hubungan antara gejala klinik dengan indeks Lund-Mackay CT *scan* sinus paranasal penderita rinosinusitis kronik.
- 1.3.2.2. Membuktikan hubungan antara lama sakit dengan indeks Lund-Mackay CT *scan* sinus paranasal penderita rinosinusitis kronik.
- 1.3.2.3. Membuktikan hubungan antara *skin prick test* dengan indeks Lund-Mackay CT *scan* sinus paranasal penderita rinosinusitis kronik.
- 1.3.2.4. Membuktikan hubungan antara jumlah eosinofil mukosa sinus dengan indeks Lund-Mackay CT *scan* sinus paranasal penderita rinosinusitis kronik.

1.3.2.5. Membuktikan adanya hubungan antara jumlah neutrofil mukosa sinus dengan indeks Lund-Mackay CT *scan* sinus paranasal penderita rinosinusitis kronik.

1.4. Orisinilitas Penelitian

Penelitian tentang hubungan antara gejala klinik, lama sakit, *skin prick test*, jumlah eosinofil dan neutrofil mukosa sinus dengan indeks Lund-Mackay CT *scan* sinus paranasal penderita rinosinusitis kronik belum pernah dilakukan.

Penelitian lain yang terkait dengan judul penelitian ini adalah :

| Peneliti (tahun) | Judul | Variabel | Hasil |
|--|---|---|--|
| Shimomura (1997) Laryngoscope 107(11):1519-1524. 1997. | <i>Expresión of Adhesión Molecules in Nonallergic Chronic Sinusitis</i> | Jumlah neutrofil, eosinofil biopsi mukosa dan <i>nasal smear</i> | Pada rinosinusitis kronik nonalergi ditemukan dominasi neutrofil pada sekret nasal tetapi pada biopsi mukosa ditemukan dominasi sel-sel limfosit, makrofag dan eosinofil. ⁷ |
| Bhattacharyya (2001) Laryngoscope 2005; 115: 2123-6 | <i>Tissue Eosinophilia in Chronic Sinusitis</i> | Eosinofil jaringan CT <i>scan</i> | Adanya hubungan yang kuat antara derajat eosinofil jaringan dengan derajat CT <i>scan</i> . ¹³ |
| Ponte (2005) J Bras Pneumol. 2005; 31(5): 421-6 | <i>Abnormalities on Computed Tomography Scans of the paranasal Sinus in Adult Patients With Allergic Rhinitis</i> | <i>Skin prick test</i> CT <i>scan</i> Keparahan gejala | Frekuensi abnormalitas sinus paranasal pada pasien rinitis alergi meningkat tetapi tidak berkorelasi dengan keparahan gejala klinis dan reaktifitas <i>Skin prick test</i> tetapi berkorelasi dengan obstruksi kompleks ostiomeatal. ¹⁶ |
| Poznanovic SA (2007) Arch otolaryngol head neck surg. 2007;133:701-204 | <i>Total IgE Levels & Peripheral Eosinophilia Correlation With Mucosal Disease Based on CT Imaging of the paranasal Sinus</i> | Eosinofil perifer CT <i>scan</i> sinus dengan penilaian menggunakan metode Lund-MacKay IgE | Ada hubungan antara luasnya abnormalitas mukosa sinus yang diperiksa dengan CT <i>scan</i> berdasarkan Kriteria Lund-MacKay dengan jumlah eosinofil darah tepi sedang Ig E total tidak korelasi dengan derajat CT <i>scan</i> sinus. ¹² |

1.5. Manfaat

- 1.5.1. Dalam bidang akademik penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang hubungan antara gejala klinik, lama sakit, *skin prick test*, jumlah eosinofil dan neutrofil mukosa sinus dengan luasnya sinusitis berdasarkan gambaran CT *scan* pada rinosinusitis kronik.
- 1.5.2. Hasil penelitian hitung eosinofil dan neutrofil mukosa sinus diharapkan dapat memberi gambaran apakah dapat dijadikan dasar strategi manajemen terapi selanjutnya dan penentuan prognosis.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Rinosinusitis Kronik

2.1.1. Definisi rinosinusitis kronik

Menurut *American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery* 1996, rinosinusitis adalah peradangan kronik pada satu atau lebih mukosa sinus paranasal. Secara embriologis mukosa sinus merupakan lanjutan dari mukosa hidung, sehingga sinusitis hampir selalu didahului dengan rinitis dan gejala-gejala obstruksi nasi, rinore serta hiposmia dijumpai pada rinitis maupun sinusitis. Berdasarkan *Task force* yang dibentuk oleh *American Academy of Otolaryngic Allergy (AAOA)*, dan *American Rhinologic Society (ARS)*, rinosinusitis kronik didefinisikan sebagai rinosinusitis yang berlangsung lebih dari 12 minggu dengan 2 gejala mayor atau lebih atau satu gejala mayor disertai dua gejala minor^{9,14}

2.1.2. Etiologi rinosinusitis kronik

Berdasarkan etiologinya rinosinusitis dapat dikelompokkan menjadi 2 tipe, yaitu; tipe infeksi dan non infeksi. Rinosinusitis infeksi biasanya didahului dengan infeksi saluran nafas atas akut yang disebabkan virus, biasanya infeksi bakteri merupakan lanjutan dari infeksi virus. Infeksi virus biasanya akan membaik tanpa terapi setelah 2 minggu. Virus yang biasa menjadi penyebab adalah virus influenza, *corona virus* dan rinovirus. Infeksi virus sering diikuti infeksi bakteri terutama kokkus (*streptococcus*

pneumonia dan *staphylococcus aureus*) dan *haemophilus influenza*. Rinosinusitis kronik noninfeksi bisa disebabkan alergi, faktor lingkungan (misalnya polutan) dan penyebab fisiologik atau yang berkaitan dengan usia (misalnya rinitis vasomotor dan perubahan hormonal). Etiologi rinosinusitis tidak berdiri sendiri. Alergi atau polutan lingkungan dapat memperburuk rinosinusitis virus atau bakteri demikian pula sebaliknya.^{7,9}

Mekanisme patologik utama dan terpenting pada rinosinusitis kronik adalah obstruksi ostium sinus. Berbagai faktor lokal maupun sistemik dapat menyebabkan inflamasi atau kondisi yang mengarah pada obstruksi ostium sinus. Faktor tersebut meliputi infeksi saluran napas atas, alergi, paparan bahan iritan, kelainan anatomi serta defisiensi imun. Infeksi akut saluran napas yang disebabkan oleh virus merupakan faktor penyebab terbanyak rinosinusitis. Edema mukosa hidung dan sinus maksila yang menyebabkan penyempitan ostium sinus maksila ditemukan pada 80% pasien. Cairan (efusi) di dalam sinus dapat diikuti pertumbuhan bakteri sehingga timbul gejala peradangan akut (rinosinusitis bakterial).^{6,9}

Berbagai variasi atau kelainan anatomi seperti sel Haller, sel Agger nasi yang menonjol ke arah insersi antero-superior konkha media, konkha media paradoks, pneumatisasi konkha dan septum deviasi dapat menyebabkan penyempitan ostiomeatal secara mekanik.

2.1.3. Gejala klinik rinosinusitis kronik

Diagnosis rinosinusitis kronik ditegakkan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik maupun pemeriksaan penunjang. Gejala lokal rinosinusitis kronik berupa obstruksi nasi, *nasal discharge*, nyeri kepala, nyeri wajah serta gangguan penghidu. Selain gejala lokal terdapat juga gejala-gejala lain yang disebabkan karena iritasi pada faring, laring dan juga trakea berupa batuk, disfoni, sesak dan nyeri tenggorok. Gejala sistemik berupa *malaise* dan demam.¹⁷ Studi Brook (2001) yang dikutip oleh Mulyarjo mendapatkan gejala-gejala rinosinusitis kronik antara lain ingus purulen 71%, batuk 72%, sakit kepala 66%, sakit pada wajah 60%, demam 47%, hiposmia 43% dan nyeri geraham 18%.¹⁸

Sakit kepala merupakan salah satu tanda yang paling umum dan paling penting pada sinusitis. Nyeri kepala yang timbul merupakan akibat adanya kongesti dan edema di ostium sinus dan sekitarnya. Sakit kepala yang bersumber dari sinus akan meningkat jika membungkukkan badan dan jika badan tiba-tiba digerakkan. Sakit kepala ini akan menetap saat menutup mata, saat istirahat atau saat berada di kamar gelap. Hal ini berbeda dengan sakit kepala yang disebabkan oleh mata.¹⁹

Nyeri yang sesuai dengan daerah sinus yang terkena dapat ada atau mungkin tidak. Pada peradangan aktif sinus maksila atau frontal, nyeri biasanya sesuai dengan daerah yang terkena. Pada sinus yang letaknya lebih dalam, nyeri terasa jauh di dalam kepala dan tak jelas lokasinya. Pada kenyataannya peradangan pada satu atau semua sinus sering kali menyebabkan nyeri di daerah frontal. Nyeri ini pada umumnya disebut sebagai sakit kepala oleh pasien.¹⁹

Kriteria nyeri dapat digolongkan menjadi 4 derajat berat yaitu: tanpa keluhan, ringan, sedang dan berat. Penilaian juga dapat dilakukan dengan *Visual Analogue Scale* (VAS) yang merupakan instrumen pengukuran nyeri yang dapat diterapkan pada berbagai jenis nyeri. Metode VAS tersebut terdiri dari satu garis lurus sepanjang 10 cm yang kemudian diberi angka 0 sampai 10, masing-masing dengan jarak 1 cm. Titik yang paling kiri (0) menunjukkan tidak ada nyeri sama sekali, sedangkan titik paling kanan menunjukkan rasa nyeri yang paling berat yang pernah dirasakan penderita. Pasien diminta untuk menarik garis tegak lurus yang mewakili derajat nyeri yang dirasakannya. Pengukuran dengan VAS pada nilai dibawah 4 dikatakan sebagai nyeri ringan; nilai 4 – 7 sebagai nyeri sedang dan diatas 7 dianggap sebagai nyeri berat.¹⁹

Gangguan penghidu (hiposmia) terjadi akibat sumbatan pada fisura olfaktorius di daerah konkha media. Pada kasus-kasus kronis, hal ini dapat terjadi akibat degenerasi filamen terminal nervus olfaktorius, meskipun pada kebanyakan kasus, indera penghidu dapat kembali normal setelah proses infeksi hilang.¹⁹

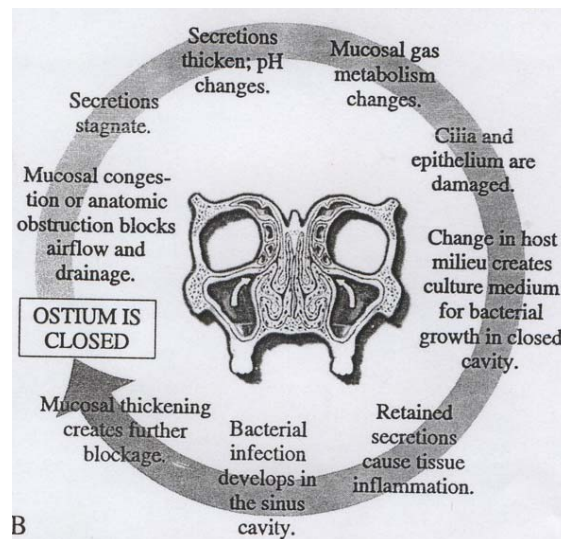
Task Force yang dibentuk oleh *American Academy of Otolaryngic Allergy* (AAOA) dan *American Rhinologic Society* (ARS) menjelaskan bahwa gejala rinosinusitis pada dewasa dapat digolongkan menjadi 2 kriteria yaitu kelompok gejala mayor dan minor. Gejala mayor adalah gejala yang banyak dijumpai serta mempunyai faktor prediksi yang tinggi, antara lain: nyeri pada daerah muka (pipi, dahi, hidung), hidung buntu, ingus berwarna, gangguan penghidu, ditemukannya sekret purulen di rongga hidung (dengan rinoskopi) dan demam (untuk rinosinusitis akut saja). Gejala-gejala minor antara lain: batuk, tenggorok

berlendir, nyeri kepala, nyeri geraham serta napas bau. Persangkaan rinosinusitis didasarkan atas adanya dua gejala mayor atau lebih atau satu gejala mayor disertai dua gejala minor.^{14,18}

Tanda rinosinusitis dapat dilihat melalui pemeriksaan rinoskopi anterior, rinoskopi posterior dan pemeriksaan faring. Pada pemeriksaan rinoskopi anterior dapat ditemukan tanda-tanda inflamasi yaitu mukosa hiperemis, edema dan *discharge* mukopurulen yang terdapat pada meatus media. Pada pemeriksaan faring dapat terlihat pus mengalir ke bawah melalui sela dinding lateral faring.^{4,5}

2.1.4. Patofisiologi rinosinusitis kronik

Patofisiologi rinosinusitis kronik terkait 3 faktor: patensi ostium, fungsi silia dan kualitas sekret. Gangguan salah satu faktor tersebut atau kombinasi faktor-faktor tersebut merubah fisiologi dan menimbulkan sinusitis. Kegagalan transpor mukus dan menurunnya ventilasi sinus merupakan faktor utama berkembangnya rinosinusitis kronik.⁴



Gambar 1. Siklus rinosinusitis
Dikutip dari Kennedy.⁶

Patofisiologi rinosinusitis kronik dimulai dari blokade akibat udem hasil proses radang di area kompleks ostiomeatal (Gambar 1). Blokade daerah kompleks ostiomeatal menyebabkan gangguan drainase dan ventilasi sinus-sinus anterior. Sumbatan yang berlangsung terus menerus akan mengakibatkan terjadinya hipoksi dan retensi sekret serta perubahan pH sekret yang merupakan media yang baik bagi bakteri anaerob untuk berkembang biak. Bakteri juga memproduksi toksin yang akan merusak silia. Selanjutnya dapat terjadi hipertrofi mukosa yang memperberat blokade kompleks ostiomeatal. Siklus ini dapat dihentikan dengan membuka blokade kompleks ostiomeatal untuk memperbaiki drainase dan aerasi sinus.^{5,6}

Faktor predisposisi rinosinusitis kronik antara lain adanya; obstruksi mekanik seperti septum deviasi, hipertrofi konkha media, benda asing di hidung, polip serta tumor di dalam rongga hidung. Faktor sistemik yang mempengaruhi seperti malnutrisi, terapi steroid jangka panjang, diabetes, kemoterapi dan defisiensi imun. Faktor lingkungan seperti polusi udara, debu, udara dingin dan kering dapat mengakibatkan perubahan pada mukosa dan kerusakan silia.²⁰

2.1.5. Respons imun pada rinosinusitis kronik

Kontak pertama tubuh dengan benda asing menghasilkan suatu reaksi non spesifik berupa mobilisasi unsur-unsur fagosit ke tempat terjadinya peradangan. Reaksi radang pada dasarnya merupakan perlindungan dan perbaikan tubuh. Neutrofil adalah leukosit utama pada peradangan akut. Pada rinosinusitis, sel ini dijumpai dalam jumlah banyak pada permukaan mukosa sinus, hidung dan kavum oris.²⁰ Neutrofil bereaksi cepat terhadap rangsangan, dapat bergerak

menuju daerah inflamasi karena dirangsang oleh faktor kemotaktik yang antara lain dilepaskan oleh komplemen atau limfosit teraktivasi. Seperti halnya makrofag, fungsi neutrofil utama adalah memberikan respon imun nonspesifik dengan melakukan fagositosis. Dalam 4-6 jam setelah terjadinya kerusakan, baik kerusakan akibat suhu atau mekanik, sel-sel mononukleus terutama limfosit dan monosit masuk ke daerah radang akibat pengaruh faktor kemotaksis yang beberapa di antaranya dilepaskan oleh neutrofil. Neutrofil dalam jumlah berlebihan dapat menyebabkan terjadinya degranulasi lisosom serta degradasi enzimatik membran basal. Telah terbukti bahwa enzim-enzim lisosom dan degranulasi neutrofil sering dijumpai dalam sedimen radang telinga tengah dan sinusitis. Jika reaksi radang akut berlanjut dapat berkembang menjadi peradangan subakut.²⁰

Peradangan sub akut ditandai adanya akumulasi sel-sel mononukleus terutama makrofag dan sering dihubungkan dengan pembentukan jaringan granulasi. Jumlah pembuluh kapiler meningkat. Pada sinusitis fase ini dikaitkan dengan bertambahnya sintesis glikoprotein dan ditandai adanya sekret mukoid. Sedimen sekret ini terutama terdiri dari makrofag dan limfosit.¹⁹

Inflamasi berperan penting pada patogenesis rinosinusitis kronik. Kegagalan mengatasi inflamasi akut menyebabkan proses berlanjut menjadi inflamasi kronik. Ada dua jenis inflamasi yang berkontribusi secara berbeda pada ekspresi klinis rinosinusitis yaitu inflamasi infeksi dan non infeksi.¹⁹

Inflamasi akibat infeksi berhubungan dengan rinosinusitis akut yang disebabkan infeksi bakteri atau virus. Pada jaringan sinus penderita

rinosinusitis akut bakterial, ditemukan IL-1 β , IL-6 dan IL-8. Demikian pula di beberapa lokasi jaringan sinus dijumpai neutrofil dalam jumlah banyak. Sebaliknya *granulocyte macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF) dan IL-5 tidak mengalami peningkatan. Peningkatan IL-1 β , IL-6, IL-8 dan TNF- α diduga berkaitan dengan kemampuan sel epitel jalan napas menghasilkan berbagai sitokin tersebut, sebagai respon terhadap stimulus bakteri. Berbagai sitokin proinflamasi tersebut kemungkinan berperan penting dalam penebalan mukosa akut yang berkaitan dengan eksaserbasi sinusitis.^{16,19,21-25}

Inflamasi akibat noninfeksi berhubungan dengan penambahan penebalan mukosa sinus tanpa disertai nyeri pada sinus atau tanda infeksi lain. Pada inflamasi jenis ini ditemukan dominasi eosinofil dan sel-sel mononuklear. Neutrofil ditemukan dalam jumlah yang relatif sedikit. Meskipun penyebabnya tidak diketahui, diduga berkaitan dengan meningkatnya keberadaan eosinofil dan limfosit T penghasil IL-5.^{19,21}

Pada cairan lavase sinus maksilaris pasien rinosinusitis kronik ditemukan peningkatan jumlah neutrofil dan kadar IL-8. Kadar IL-8 dan persentase neutrofil tertinggi dijumpai pada pasien rinosinusitis non alergi. Sedangkan pasien rinosinusitis alergi ditemukan peningkatan neutrofil dan IL-8 dalam jumlah sedang. Fenomena ini menunjukkan, neutrofil merupakan sel imunokompeten yang berperan aktif dalam regulasi proses inflamasi dengan mensekresi berbagai macam sitokin seperti IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IFN α , TNF dan IL-8. Sejumlah besar neutrofil yang direkrut dalam cairan (efusi) sinus paranasal pasien rinosinusitis kronik memiliki arti yang cukup penting yaitu neutrofil bermigrasi

dari mukosa ke dalam cairan sinus secara langsung setelah transmigrasi ekstrasvaskuler. Analisis imunohistokimia menunjukkan bahwa IL-8 berlokasi dalam sel polimorfonuklear yang bermigrasi dalam sekresi nasal pasien rinosinusitis kronik. IL-8 merupakan faktor kemotaktik neutrofil yang potensial. Neutrofil menghasilkan IL-8 sebagai respon terhadap berbagai macam stimuli. Ada kemungkinan neutrofil yang telah bermigrasi ke dalam sekret sinus menghasilkan IL-8, sehingga dalam sekret sinus terjadi akumulasi neutrofil. Hal ini menunjukkan bahwa neutrofil pada sekret nasal memang benar menghasilkan IL-8 dan mendukung mekanisme umpan balik positif rekrutmen neutrofil.^{19,21}

2.2. Indeks Lund-MacKay CT Scan Sinus Paranasal untuk Rinosinusitis Kronik

Computed tomography (CT scan) sinus paranasal merupakan metode pencitraan terpilih dalam menegakkan diagnosis rinosinusitis kronik. CT scan dapat memberikan informasi yang lebih rinci mengenai gambaran variasi anatomi dan abnormalitas sinus paranasal dibandingkan dengan foto polos. Pemeriksaan ini mempunyai sensitifitas dan spesifisitas yang tinggi dalam menilai kelainan terutama pada sinus sfenoidalis dan etmoidalis. CT scan tidak direkomendasikan sebagai pemeriksaan awal pada kasus rinosinusitis akut. Kelemahan pemeriksaan ini adalah dosis radiasi yang cukup besar (5-6 cGy) dan biaya yang relatif mahal.¹²

CT scan merupakan syarat mutlak untuk tindakan bedah sinus endoskopi sebagai peta agar semua keadaan patologik dapat diketahui dengan tepat,

dan variasi anatomi masing-masing pasien termasuk daerah rawan tembus (*risk area*) telah diketahui oleh operator sebelum tindakan dilakukan. Hal ini untuk menghindari tindakan yang berlebihan atau tindakan yang kurang lengkap, selain itu juga untuk menghindari komplikasi yang tidak seharusnya terjadi.²⁶

CT *scan* yang digunakan untuk kasus-kasus rinosinusitis kronik adalah CT *scan* sinus paranasal tanpa kontras, potongan aksial dan koronal dengan *soft tissue setting*. *Scanner setting*: kVp: 120, mAs: 200, *pitch*: 1.4. Pada potongan koronal, posisi pasien *prone*, tebal irisan maksimal 3 mm, batas depan adalah tepi anterior sinus frontalis dan batas belakang adalah dorsum sellae. Arah sinar tegak lurus dengan *inferior orbital meatal line* (IOML). Pada potongan aksial, posisi pasien *supine*, tebal irisan 5 mm, batas atas adalah tepi superior sinus frontalis dan batas bawah adalah tepi bawah maksila. Arah sinar paralel dengan IOML. CT *Scan* sinus paranasal di RSUP Dr. Kariadi dilakukan dengan menggunakan CT *scan* Siemen *Somatom Emotion single slice*.²⁷

Penentuan perluasan penyakit dapat dilakukan dengan menggunakan beberapa metode, antara lain metode/indeks Lund-MacKay, Harvard dan juga dengan menghitung jumlah sinus yang terkena. Indeks Lund-MacKay lebih banyak diterima sebagai alat untuk mengukur derajat rinosinusitis dan telah diadopsi oleh *Rinosinusitis Task Force committee of the American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery* pada tahun 1996. Sistem ini memberikan gambaran sederhana untuk interpretasi derajat opasitas pada gambaran CT *scan*. Setiap opasitas sinus dibagi menjadi opasitas parsial (skor 1) dan opasitas total (skor 2) atau tidak ada opasitas (skor 0). Hal yang terpenting dalam sistem ini

adalah penilaian kondisi kompleks ostiomeatal, bila menyempit atau tersumbat diberi skor 2 dan bila paten diberi skor 0.²⁸

2.3. Skin Prick Test untuk Rinosinusitis Kronik

Skin prick test sering dilakukan untuk mendiagnosis faktor alergi sebagai etiologi ronosinusitis kronik. *Skin prick test* juga merupakan alat diagnosis yang paling banyak digunakan untuk membuktikan adanya IgE spesifik yang terikat pada sel mastosit dan memiliki sensitivitas yang tinggi. Diagnosis alergi dengan *skin prick test* relatif mudah, nyaman, tidak mahal, dan hasilnya bisa didapatkan hanya dalam waktu 20 menit. Efek samping dan risiko *skin prick test* amat jarang, dapat berupa reaksi alergi yang memberat dan benjolan pada kulit yang tidak segera hilang.^{29,30}

Pada *skin prick test*, terikatnya IgE pada mastosit ini menyebabkan keluarnya histamin dan mediator lainnya yang dapat menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas pembuluh darah akibatnya timbul *flare*/kemerahan dan *wheal*/bentol pada kulit tersebut. *Skin prick test* seringkali dilakukan pada bagian volar lengan bawah, dengan pertamakali dilakukan disinfeksi dengan alkohol pada area volar, dan tandai area yang akan kita tetesi dengan ekstrak alergen. Ekstrak alergen diteteskan satu tetes larutan alergen (Histamin sebagai kontrol positif) dan larutan kontrol (Buffer sebagai kontrol negatif) menggunakan jarum ukuran 26 ½ G atau 27G atau *blood lancet*. Kemudian dicukitkan dengan sudut kemiringan 45⁰ menembus lapisan epidermis dengan ujung jarum menghadap ke atas tanpa menimbulkan perdarahan. Tindakan ini mengakibatkan sejumlah alergen memasuki kulit. Tes dibaca setelah 15-20 menit dengan menilai

bentol yang timbul. Untuk menilai ukuran bentol berdasarkan *The Standardization Committee of Northern (Scandinavian) Society of Allergology* dengan membandingkan bentol yang timbul akibat alergen dengan bentol positif histamin dan bentol negatif larutan kontrol. Adapun penilaiannya sebagai berikut:^{29,30}

- Bentol histamin dinilai sebagai +++ (+3)
- Bentol larutan kontrol dinilai negatif (-)
- Derajat bentol + (+1) dan ++(+2) digunakan bila bentol yang timbul besarnya antara bentol histamin dan larutan kontrol.
- Untuk bentol yang ukurannya 2 kali lebih besar dari diameter bentol histamin dinilai ++++ (+4).

Tes kulit dapat memberikan hasil positif palsu maupun negatif palsu karena tehnik yang salah atau faktor material/bahan ekstrak alergennya yang kurang baik. Jika histamin (kontrol positif) tidak menunjukkan gambaran *wheal* (bentol) atau *flare* (hiperemis), maka interpretasi harus dipertanyakan; “Apakah karena sedang mengkonsumsi obat-obat anti alergi berupa anti histamin atau steroid?”. Obat seperti *tricyclic antidepresan*, *phenothiazines* adalah sejenis anti histamin juga. Hasil negatif palsu dapat disebabkan karena kualitas dan potensi alergen yang buruk, pengaruh obat yang dapat mempengaruhi reaksi alergi, penyakit-penyakit tertentu, penurunan reaktivitas kulit pada bayi dan orang tua, teknik cukitan yang salah (tidak ada cukitan atau cukitan yang lemah). Ritme harian juga mempengaruhi reaktifitas tes kulit. Bentol terhadap histamin atau alergen mencapai puncak pada sore hari dibandingkan pada pagi hari, tetapi perbedaan ini sangat minimal. Hasil positif palsu disebabkan karena

dermografisme, reaksi iritan, reaksi penyangatan (*enhancement*) non spesifik dari reaksi kuat alergen yang berdekatan, atau perdarahan akibat cukitan yang terlalu dalam. Dermografisme terjadi pada seseorang yang apabila hanya dengan penekanan saja bisa menimbulkan bentol dan kemerahan. Dalam rangka mengetahui ada tidaknya dermografisme ini maka kita menggunakan larutan garam sebagai kontrol negatif. Jika Larutan garam memberikan reaksi positif maka dermografisme. Semakin besar bentol maka semakin besar sensitifitas terhadap alergen tersebut, namun tidak selalu menggambarkan semakin beratnya gejala klinis yang ditimbulkan. Pada reaksi positif biasanya rasa gatal masih berlanjut 30-60 menit setelah tes.^{29,30}

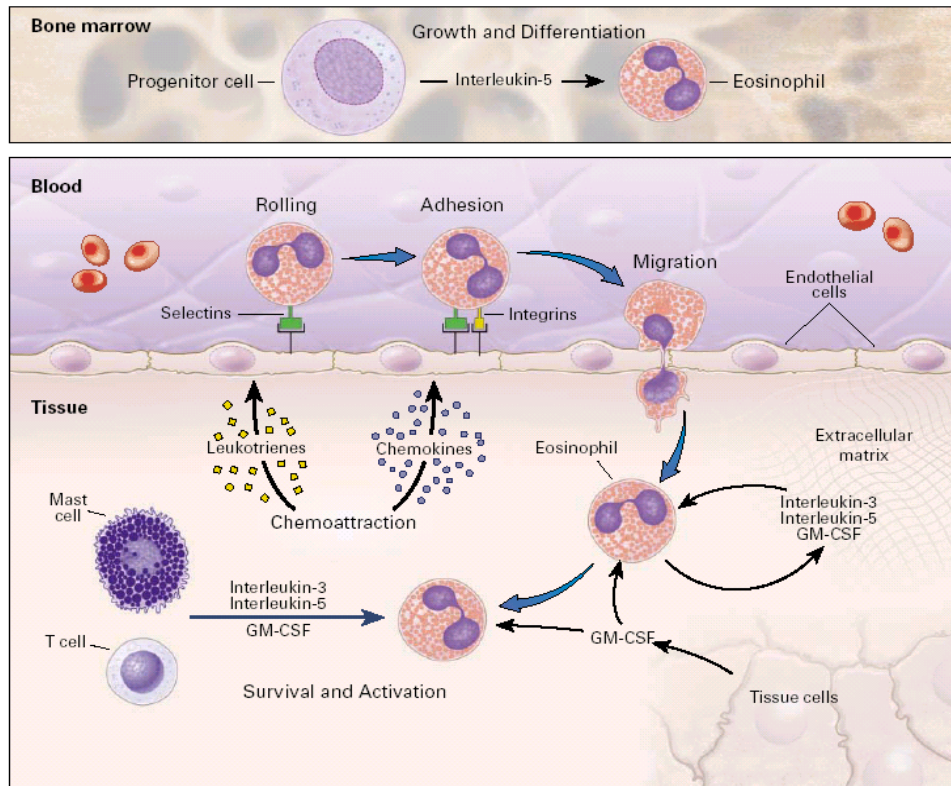
Skin prick test untuk alergen makanan kurang dapat diandalkan kesahihannya dibandingkan alergen inhalan seperti debu rumah dan polen. *Skin test* untuk alergen makanan seringkali negatif palsu.^{29,30}

2.4. Eosinofil dan Neutrofil pada Mukosa Sinus

2.4.1. Eosinofil

Jumlah eosinofil jauh lebih sedikit dibanding neutrofil atau hanya 2 - 4% dari leukosit dalam darah tepi normal. Sel ini bergaris tengah 12-15 μm dan mengandung inti khas seperti lobus, retikulum endoplasma, kompleks golgi, dan mitokondri kurang berkembang. Partikel glikogen relatif banyak. Ciri pengenalan utama adalah adanya banyak sekali granula spesifik besar dan refraktil memanjang (kira-kira 200/sel) yang dapat dipulas dengan eosin. Granula spesifik eosinofil dikelilingi oleh satu unit membran satu inti berkrystal terletak paralel terhadap sumbu panjang granula. Inti tersebut mengandung protein yang disebut

protein dasar utama yang mencakup 50% dari total protein granula dan bertanggung jawab atas eosinofilia granula-granula ini (Gambar 2). Peningkatan jumlah eosinofil absolut dalam darah (eosinofilia) berhubungan dengan reaksi alergi dan infeksi cacing.³¹⁻³³



Gambar 2. Mekanisme pergerakan sel eosinofil
Dikutip dari Cohen.³⁴

Eosinofil ditemukan dalam jaringan ikat di bawah epitel kulit, bronkus, saluran cerna, uterus, vagina, dan mukosa sinus. Selain itu, eosinofil menghasilkan zat-zat yang mengatur peradangan melalui inaktivasi leukotrien dan histamin yang dihasilkan oleh sel-sel yang lain.^{31,32}

Eosinofil terutama efektif dalam menyingkirkan antigen yang merangsang pembentukan IgE. Sel ini mempunyai reseptor untuk IgE dan dapat melekat erat

pada partikel yang dilapisi IgE. Eosinofil terdapat dalam jumlah banyak pada tempat-tempat reaksi alergik; dalam konteks ini eosinofil turut bertanggung jawab atas kerusakan jaringan dan inflamasi.^{31,32}

Pertumbuhan dan diferensiasi eosinofil dirangsang oleh sitokin yang diproduksi oleh sel T, yaitu IL 5 dan sel T yang teraktivasi menyebabkan akumulasi eosinofil di tempat-tempat infestasi parasit, reaksi alergi dan mukosa yang mengalami inflamasi. Eosinofil bergerak ke arah sel sasaran karena rangsangan mediator yang diproduksi oleh sel T (Gambar 3), mastosit, dan basofil, yang disebut *eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis* (ECF-A).^{31,32}

Migrasi eosinofil dari pembuluh darah ke mukosa sinus dan hidung adalah migrasi trans-endotel, dan ditentukan oleh 3 faktor, yaitu; *eosinophil priming cytokines* (IL-3, IL-5 dan GM-CSF), *chemoattractan* (Leukotrien B4, *platelet activating factor*), sitokin di mukosa hidung, dan *CC-chemokine* (*eotaxin*, *eotaxin-2*, RANTES). Dalam aliran darah, eosinofil mulanya bergerak ke tepi dan berikatan dengan selektin E dan selektin P di sepanjang endotel pembuluh darah. Ikatan itu akan memperlambat gerakan eosinofil di sepanjang pembuluh darah, dan terjadi gerakan *rolling* (berguling). Pergerakan itu akan dihentikan oleh ikatan molekul integrin di permukaan eosinofil (β -1 integrin dan β -2 integrin) dengan molekul adesi di endotel pembuluh darah perifer (VCAM-1 dan ICAM-1).^{21,23-25} Eosinofil akan mengalami diapedesis dengan berubah sebagai respons terhadap faktor kemoatraktan yang diproduksi di mukosa hidung. Respons eosinofil terhadap kemoatraktan menimbulkan akumulasi ion Ca^{2+} di dalam sitoplasmanya, sehingga terjadi polarisasi dan mengempesnya sel eosinofil, yang memudahkan

migrasi trans-endotel. Akumulasi eosinofil pada mukosa sinus menimbulkan penebalan mukosa sinus, akibat pelepasan berbagai mediator proinflamasi dari eosinofil yang teraktivasi. Penebalan mukosa sinus tersebut tergambar dalam hasil CT *scan* sinus paranasal.^{12,21,23-25}

2.4.2. Neutrofil

Sel-sel ini merupakan 60-70% dari leukosit yang bersirkulasi. Garis tengahnya 12 - 15 μm , dengan sebuah inti terdiri atas 2 - 5 lobus yang saling berikatan melalui benang kromatin halus. Neutrofil muda (bentuk batang) memiliki inti tanpa segmen dalam bentuk tapal kuda. Neutrofil adalah sel berumur pendek dengan waktu paruh dalam darah antara 6 - 7 jam dan jangka hidup antara 1 - 4 hari dalam jaringan ikat. Neutrofil membentuk pertahanan terhadap invasi mikroorganisme terutama bakteri. Neutrofil merupakan fagosit aktif terhadap partikel kecil dan disebut sebagai mikrofag untuk membedakannya dari makrofag yang merupakan sel yang lebih besar. Sel-sel ini bersifat tidak aktif, berbentuk bulat sewaktu beredar namun berubah bentuk saat melekat pada substrat padat. Neutrofil yang mati, bakteri, dan bahan yang dicerna sebagian membentuk kumpulan cairan kental, biasanya berwarna kuning disebut pus.³⁴

Seperti halnya makrofag, fungsi neutrofil yang utama adalah memberikan respon imun nonspesifik dengan melakukan fagositosis yang membunuh mikroorganisme yang masuk. Fungsi ini ditingkatkan oleh komplemen atau antibodi dan untuk mengikat komplemen dan antibodi neutrofil mempunyai reseptor untuk Fc-IgG maupun reseptor untuk C3b dan C3d.

Neutrofil mempunyai granula yang berisi enzim-enzim perusak dan berbagai protein yang selain dapat merusak mikroorganisme juga dapat menyulut reaksi inflamasi bila dilepaskan. Pada pengecatan dengan hematoxylin dan eosin baik secara histologi atau sitologi neutrofil berwarna merah muda dan eosinofil berwarna merah terang (Gambar 3).³⁴



Gambar 3. Neutrofil
Dikutip dari Cohen.³⁴

Migrasi neutrofil dari pembuluh darah ke mukosa sinus dan hidung melalui pseudopodia. Neutrofil bereaksi cepat terhadap rangsangan dan dapat bergerak menuju daerah inflamasi karena dirangsang oleh faktor kemotaktik yang antara lain dilepaskan oleh komplemen atau leukosit teraktifasi. Peradangan mukosa sinus menimbulkan akumulasi neutrofil dan perubahan ketebalan mukosa sinus.³⁴

2.5. Hubungan antara Gejala Klinik, Lama Sakit, *Skin Prick Test*, Jumlah Eosinofil dan Neutrofil Mukosa Sinus dengan Indeks Lund-Mackay CT Scan Sinus Paranasal

Beberapa penelitian terdahulu telah mengungkapkan keterkaitan antara gejala klinik dan luasnya keterlibatan sinus hasil pemeriksaan CT scan sinus

paranasal yang digambarkan dengan indeks Lund-MacKay. Hwang *et al.* (2003) meneliti hubungan antara gejala rinosinusitis dengan derajat CT *scan* sesuai dengan klasifikasi Lund MacKay. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa *discharge* purulen mempunyai nilai duga positif (NDP) sebesar 75%, hiposmia 69%, nyeri wajah 67%, hidung tersumbat 67% dan nyeri kepala 64%.¹⁴ Sementara itu studi Shields *et al.* (2003) meneliti hubungan antara derajat nyeri wajah atau nyeri kepala dengan gambaran CT *scan*. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa tidak ada korelasi antara derajat berat nyeri dengan luasnya sinus yang terlibat menurut kriteria Lund-MacKay.²³ Studi Amarudin dkk. (2005) yang meneliti hubungan antara derajat rinosinusitis berdasarkan gejala klinik dan CT *scan* pada penderita rinosinusitis kronik. Gejala klinis yang dipakai meliputi hidung tersumbat, ingus purulen, nyeri sinus, nyeri kepala, *fatigue*, gangguan menghidu dan gangguan tidur. CT *scan* yang digunakan adalah CT *scan* terbatas 4 irisan. Derajat CT *scan* menggunakan klasifikasi Lund-MacKay. Hasil penelitian tersebut menunjukkan adanya korelasi yang bermakna antara gejala-gejala rinosinusitis kronik dengan gambaran CT *scan*.²² Bhattacharyya (2005) menyatakan bahwa opasifikasi komplis sinus frontalis dan sfenoidalis pada pemeriksaan CT *scan* sinus paranasal yang mempunyai risiko tinggi untuk terjadinya komplikasi intrakranial tidak berkorelasi dengan beratnya gejala klinis rinosinusitis kronik.²⁴ Bhattacharyya (2006) meneliti hubungan antara berat ringannya gejala klinis dengan luasnya keterlibatan sinus yang diperiksa dengan CT *scan* sinus paranasal. Hasil penelitian tersebut menyatakan bahwa tidak ada korelasi antara beratnya gejala RSK dengan skor CT *scan* dan

tidak ada korelasi antara perbaikan gejala *post* operasi dengan skor CT *scan* preoperasi.²⁵

Studi terdahulu yang menilai hubungan antara lama sakit dengan indeks Lund-Mackay CT *scan* sinus paranasal belum ada publikasinya. Secara umum, proses patologi mukosa sinus yang mengalami radang kronik (rinosinusitis kronik) terjadi bila kekuatan pengaruh jejas dan kemampuan reaksi tubuh dalam keadaan seimbang. Rinosinusitis kronik merupakan kelanjutan dari radang akut dengan remisi oleh karena kemampuan reaksi tubuh mulai meningkat, tetapi belum bisa menghapus sama sekali, atau terjadi sejak semula oleh pengaruh jejas yang tidak cukup kuat namun persisten. Rinosinusitis kronik dapat berlangsung berbulan-bulan sampai tahunan-berupa proses proliferasi, terbentuknya jaringan granulasi atau radang granulomatik. Proses ini menimbulkan penebalan mukosa sinus.²⁵ Berdasarkan definisi patologik, lama sakit rinosinusitis kronis paling sedikit 3 bulan, dan bisa berjalan sampai bertahun-tahun. Pada penelusuran pustaka, tidak ada batasan lama sakit tertentu yang dapat dijadikan sebagai patokan perubahan patologik yang lebih berat.

Keterkaitan antara hasil pemeriksaan *skin prick test* dengan indeks Lund-MacKay CT *scan* pernah dilaporkan oleh Ponte *et al.* (2005). Studi itu memperlihatkan bahwa hasil *skin prick test* berkorelasi dengan obstruksi ostiometal kompleks.¹⁶ Studi Shimomura dinyatakan adanya dominasi neutrofil pada sekret nasal penderita rinosinusitis kronik non alergi, dengan dominasi sel-sel limfosit, makrofag dan eosinofil.⁷ Okuda M *et al.* (1992) meneliti mengenai populasi sel intraepitel mukosa kavum nasi dan sekret hidung

antara penderita rinitis kronik alergi, rinitis kronik non alergi dan orang normal dengan hasil terlihat pada tabel 1.³³

Pada tabel 1 dapat dilihat bahwa pada rinitis alergi, jumlah basofil dan eosinofil mendominasi. Sedangkan pada rinitis kronik nonalergi jumlah neutrofil lebih menonjol.²⁹ Penebalan mukosa disebabkan adanya penimbunan kolagen di subepitel akibat aktivasi eosinofil beserta produknya seperti *transforming growth factor β* (TGF-β), *granulocyte macrophage colony stimulating factor* (GMCSF), dan IL-1. Ketiga mediator tersebut menstimulasi deposisi kolagen yang dimediasi *fibroblast*. Deposisi kolagen memperberat obstruksi ostium sinus.¹³

Ponte *et al.* (2005), meneliti abnormalitas CT *scan* sinus paranasal pada pasien rinitis alergi dewasa. Penelitian ini bertujuan untuk melihat frekuensi abnormalitas sinus paranasal pada pasien rinitis alergi, dan mengevaluasi korelasi antara keparahan gejala dan reaktifitas *skin prick test*.¹⁶

Tabel 1. Populasi sel nasal intraepitel dan sekret kavum nasi³³

| Tipe sel | Epitel (X ± SD%) | | | Sekret hidung alergi |
|-----------|------------------|-------------|-------------|----------------------|
| | Alergi | Non alergi | Normal | |
| Limfosit | 45,0 ± 26,1 | 41,3 ± 11,4 | 75,1 ± 28,1 | 3,0 ± 2,1 |
| Basofil | 18,0 ± 13,3 | 2,8 ± 3,1 | 0 | 2,1 ± 1,6 |
| Eosinofil | 31,0 ± 32,6 | 0,7 ± 2,1 | 0 | 23,0 ± 23,2 |
| Neutrofil | 3,0 ± 3,1 | 49,6 ± 13,6 | 24,8 ± 28,1 | 72 ± 24,5 |

Dikutip dari: Okuda M, Yen CH, Okubo M.³³

Keparahan gejala diukur dengan menggunakan *visual analogue score* (VAS) dan CT *scan* menggunakan skor Lund-MacKay. Dari penelitian tersebut disimpulkan bahwa frekuensi abnormalitas sinus paranasal pada pasien rinitis

alergi meningkat tetapi tidak berkorelasi dengan keparahan gejala klinis dan reaktifitas *skin prick test* tetapi berkorelasi dengan obstruksi kompleks ostiomeatal.¹⁶

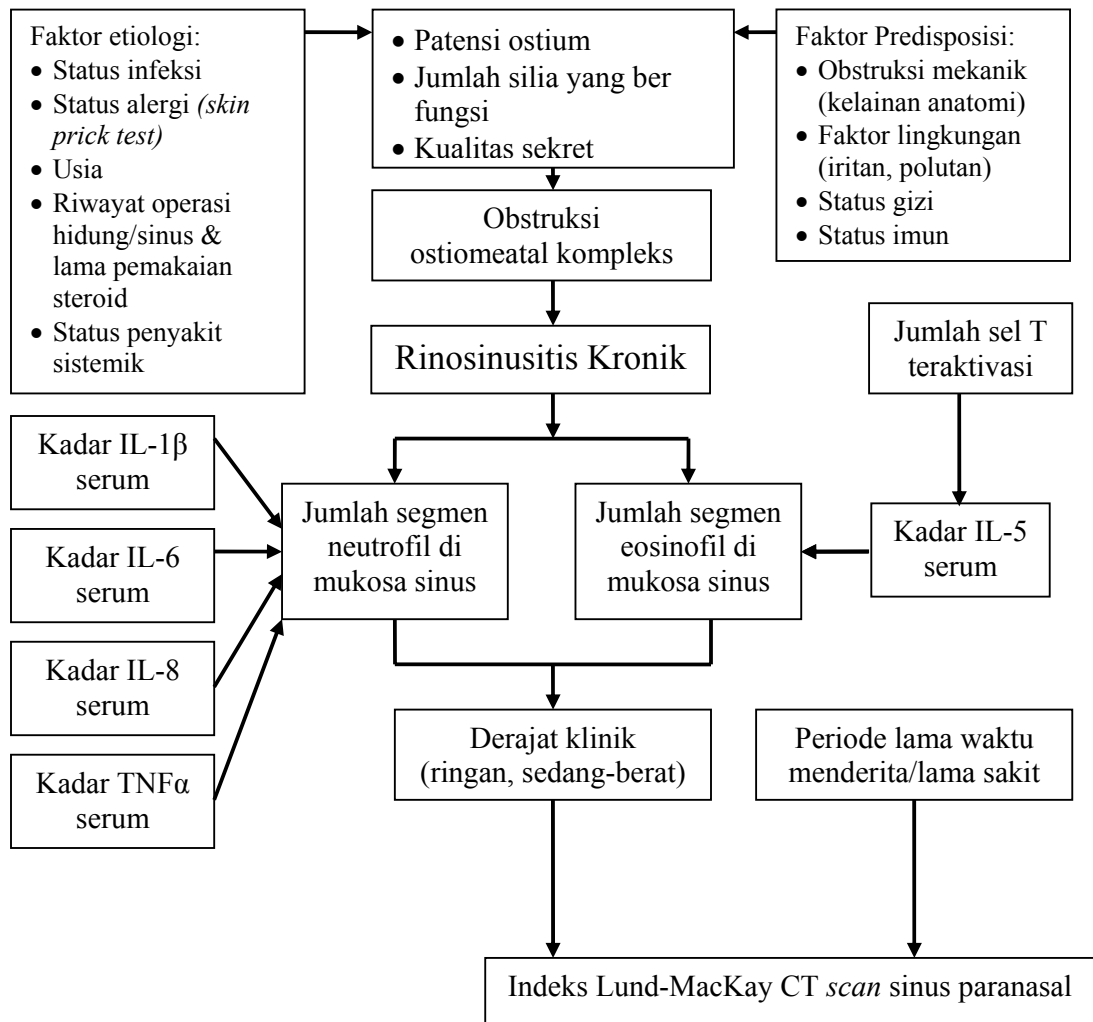
Beberapa penelitian tentang hubungan antara jumlah eosinofil mukosa sinus dengan indeks Lund-Mackay CT *scan* sinus paranasal telah dipublikasikan. Studi Bhattacharyya (2001) dan Poznanovic (2007) menyatakan bahwa jumlah eosinofil pada darah tepi berkorelasi kuat dengan indeks Lund-MacKay.^{12,13} Studi Kountakis *et al.* (2004), melaporkan jumlah eosinofil mukosa normal sinus adalah 5 sel/LPB.³⁵

Keberadaan neutrofil di dalam mukosa sinus telah diamati oleh Okuda M, *et al.* (1992) dan dinyatakan bahwa pada kondisi normal, populasi neutrofil intraepitel terdapat $24,8 \pm 28,1\%$ sel/LPB (Tabel 1).³³ Akumulasi neutrofil pada mukosa sinus bisa berakibat penebalan mukosa. Proses peradangan kronik yang terjadi di mukosa sinus akan terus memacu produksi sel proinflamasi dan menimbulkan proliferasi di area sekitar peradangan, edem dan kerusakan mukosa sinus. Kerusakan pada mukosa sinus menimbulkan timbunan infeksi bakteri yang berakibat hiperplasia mukosa sinus. Jadi, secara teoritis jumlah neutrofil mukosa sinus berhubungan dengan penebalan mukosa sinus yang dinilai dengan pemeriksaan CT *scan*. Namun, hubungan antara jumlah neutrofil mukosa sinus dengan indeks Lund-Mackay CT *scan* sinus paranasal belum ada publikasinya.

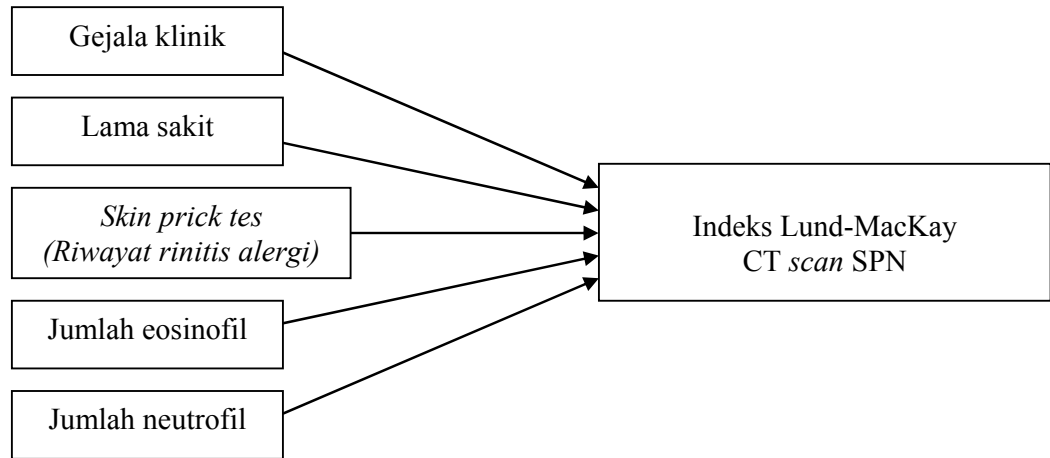
BAB 3

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1. Kerangka Teori



3.2. Kerangka Konsep



3.3. Hipotesis

- 1) Gejala klinik berhubungan dengan indeks Lund-MacKay CT scan sinus paranasal penderita rinosinusitis kronik.
- 2) Lama sakit berhubungan dengan indeks Lund-MacKay CT scan sinus paranasal penderita rinosinusitis kronik.
- 3) *Skin prick test* berhubungan dengan indeks Lund-MacKay CT scan sinus paranasal penderita rinosinusitis kronik.
- 4) Jumlah eosinofil berhubungan dengan indeks Lund-MacKay CT scan sinus paranasal penderita rinosinusitis kronik.
- 5) Jumlah neutrofil berhubungan dengan indeks Lund-MacKay CT scan sinus paranasal penderita rinosinusitis kronik.

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1. Ruang Lingkup Penelitian

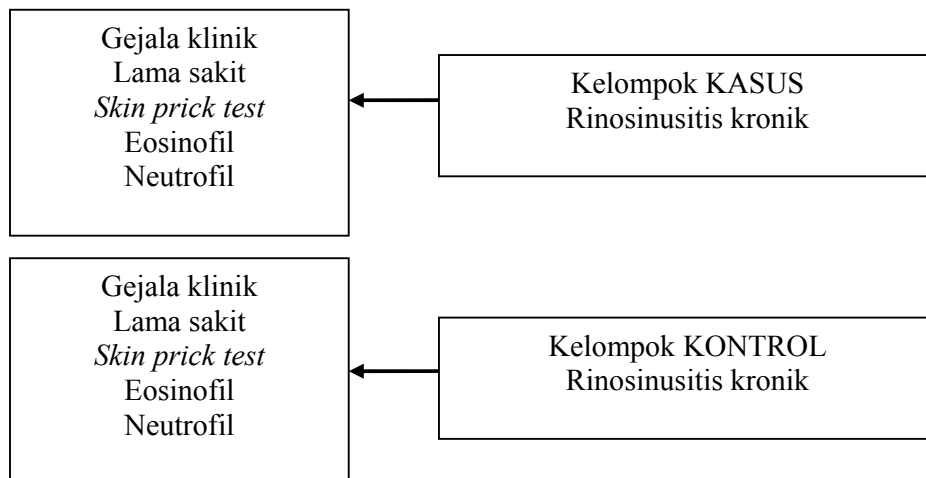
Ruang lingkup penelitian ini adalah bidang Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher, Radiologi dan Patologi Anatomi.

4.2. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di SMF KTHT-KL, Radiologi dan Patologi Anatomi RSUP Dr. Kariadi Semarang sejak Oktober 2008 sampai dengan April 2009.

4.3. Jenis dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian kasus-kontrol tanpa *matching*, untuk menelaah hubungan antara hasil skor CT scan dengan pajanan/faktor risiko gejala klinik, lama sakit, *skin prick test*, jumlah eosinofil dan neutrofil mukosa sinus pada pasien rinosinusitis kronik.³⁶



Gambar 4. Skema desain penelitian kasus-kontrol

4.4. Populasi dan Sampel

4.4.1. Populasi target

Populasi target adalah penderita rinosinusitis kronik.

4.4.2. Populasi terjangkau

Populasi terjangkau adalah penderita rinosinusitis kronik yang berobat di SMF KTHT-KL RSUP Dr. Kariadi Semarang.

4.4.3. Sampel

Sampel penelitian adalah penderita rinosinusitis kronik yang dirawat dan menjalani operasi *Functional Endoscopic Sinus Surgery* (FESS), yang dilakukan pemeriksaan CT scan sinus paranasal, dimana pada Indeks Lund-Mackay didapatkan skor ≥ 6 sebagai kelompok kasus, sedangkan skor < 6 sebagai kelompok kontrol. Sampel didapatkan di RSUP Dr. Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria sebagai berikut:

4.4.3.1. Kriteria inklusi

- a. Menderita rinosinusitis dengan gejala yang berlangsung lebih dari 12 minggu.
- b. Berumur lebih dari 18 tahun.
- c. Bersedia diikutsertakan dalam penelitian.

4.4.3.2. Kriteria eksklusi

- a. Riwayat pernah menjalani operasi daerah sinus/hidung.
- b. Riwayat obstruksi mekanik (massa tumor di hidung/sinus).
- c. Mendapatkan terapi kortikosteroid oral maupun topikal dalam 1 bulan terakhir.

d. Riwayat/terdapat penyakit sistemik (malnutrisi, DM).

4.4.4. Cara pemilihan subyek penelitian

Pemilihan subyek penelitian dilakukan secara *consecutive sampling*, yaitu berdasarkan kedatangan penderita yang dirawat dan menjalani operasi FESS RSUP Dr. Kariadi Semarang. Penderita yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi akan digunakan sebagai subyek penelitian.

4.4.5. Besar Sampel

Besar sampel minimal ditetapkan berdasarkan rumus untuk penelitian kasus-kontrol yang menilai *odds* rasio (OR), yaitu menggunakan rumus sampel untuk studi kasus kontrol berpasangan.^{37,38}

$$n = \frac{\{Z_{1-\alpha/2}\sqrt{2P(1-P)} + Z_{1-\beta}\sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)}\}^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

$$n = \frac{\{1,960\sqrt{2(0,5)(1-0,5)} + 0,842\sqrt{0,67(1-0,67) + 0,33(1-0,33)}\}^2}{(0,67 - 0,33)^2}$$

$$\alpha = 0,05 \quad \beta = 0,20$$

Z_α = derivat baku normal untuk $\alpha = 0,05$ (2 arah), adalah 1,96

Z_β = *power* 80%, adalah 0,842

P_1 = proporsi subyek yang mengalami efek akibat risiko pajanan dari penelitian sebelumnya (Hwang PH, *et al.* 2003) sebesar 0,67.¹⁴

P_2 = proporsi subyek yang tidak mengalami efek akibat risiko pajanan penelitian sebelumnya (Hwang PH, *et al.* 2003) sebesar 0,33.¹⁴

$$P = (P1+P2)/2 = 0,5$$

$$n = 16,2 \text{ atau dibulatkan menjadi } 17.$$

Perhitungan besar sampel minimal menurut Tabel Lemeshow untuk proporsi tersebut di atas adalah 16. Jadi besar sampel minimal untuk penelitian ini ditetapkan sebanyak 17 kasus untuk tiap kelompok.³⁹

4.5. Variabel Penelitian

4.5.1. Variabel bebas

- a. Skor gejala klinik
- b. Lama sakit
- c. *Skin prick test*
- d. Jumlah eosinofil
- e. Jumlah neutrofil

4.5.2. Variabel tergantung

Skor CT scan rinosinusitis Lund-MacKay

4.6. Definisi Operasional Variabel

4.6.1. Gejala klinik rinosinusitis kronik menurut *American Academy of Otolaryngic Allergy (AAOA)*, dan *American Rhinologic Society (ARS)* adalah rinosinusitis yang berlangsung lebih dari 12 minggu dengan 2 gejala mayor atau lebih atau 1 gejala mayor disertai 2 gejala minor atau lebih. Berdasarkan kriteria Task Force on Rinosinusitis, gejala mayor skor diberi skor 2 dan gejala minor skor 1, sehingga didapatkan skor gejala klinik sebagai berikut;

a) Gejala mayor:

| | |
|------------------------|----------|
| Nyeri sinus | = skor 2 |
| Hidung buntu | = skor 2 |
| Ingus purulen | = skor 2 |
| <i>Post nasal drip</i> | = skor 2 |
| Gangguan penghidu | = skor 2 |

b) Gejala minor:

| | |
|---------------|----------|
| Nyeri kepala | = skor 1 |
| Nyeri geraham | = skor 1 |
| Nyeri telinga | = skor 1 |
| Batuk | = skor 1 |
| Demam | = skor 1 |
| Halitosis | = skor 1 |

Skor total gejala klinik = 16

Pengukuran skor total gejala klinik dikelompokkan menjadi dua, yaitu;

1) sedang-berat (skor ≥ 8), dan 2) ringan (skor < 8).

Skor total gejala klinik: skala nominal.

- 4.6.2. Lama sakit rinosinusitis kronik (dalam bulan) didasarkan pada hasil anamnesis langsung (*autoanamnesis*) dari penderita, yang dinyatakan dalam bulan. Penentuan lama sakit 12 bulan sebagai titik potong perubahan patologik yang lebih berat didasarkan pada fakta empirik dan asumsi peneliti. Lama sakit dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu; 1) > 12 bulan, dan 2) ≤ 12 bulan.

Lama sakit: skala nominal.

4.6.3. *Skin prick test* adalah tes alergi dengan cukitan kulit sesuai metode *The Standardization Committee of Northern (Scandinavian) Society of Allergology*. Penderita dengan *skin prick test* positif adalah dengan bentol berukuran +++ (+3), sesuai dengan besar bentol histamin. *Skin prick test* dinilai sebagai; 1) positif, atau 2) negatif. *Skin prick test*: skala nominal.

4.6.4. Jumlah eosinofil mukosa adalah jumlah segmen eosinofil perlima lapang pandang besar (LPB), hasil dari pemrosesan spesimen histopatologik mukosa sinus saat operasi FESS. Pemeriksaan mikroskopik dengan pembesaran 400X (okuler 10X, obyektif 40X). Penghitungan jumlah eosinofil dan neutrofil dilakukan oleh dua orang ahli patologi anatomi secara membuta pada setiap *slide* dengan kesepakatan/protokol sesuai metode Bhattacharyya N. (2001) sebagai berikut;¹³

- 1) Pertama-tama, dilakukan pengamatan selintas pada seluruh *slide* dengan pembesaran 100X. Identifikasi mukosa sinus yang ditandai dengan adanya lapisan epitel kolumnar pseudokompleks bersilia dengan sel goblet.
- 2) Identifikasi eosinofil dan neutrofil dilakukan pada area mukosa dan stroma dengan mengikuti kontur spesimen se arah jarum jam.
- 3) Penghitungan dilakukan pada 5 lapangan pandang besar (LPB) secara 'zig-zag' pada pembesaran 400X (okuler 10X, obyektif 40X).
- 4) Setiap pemeriksa melakukan 2 kali penghitungan di LPB yang sama, setelah istirahat selama 30 detik.

5) Jumlah total eosinofil & neutrofil dihitung pada 5 LPB.

6) Dilakukan penghitungan nilai *Kappa* sebesar >80% (Lampiran 5).

Jumlah eosinofil dari hasil pemeriksaan histopatologik dan dibagi menjadi 2 kelompok sesuai rekomendasi Kountakis *et al.* (2004), yaitu; 1) >5 sel/LPB (banyak), dan 2) ≤5 sel/LPB (sedikit).³⁵

Jumlah eosinofil: skala nominal.

4.6.5. Jumlah neutrofil mukosa adalah jumlah segmen neutrofil perlima lapang pandang besar (LPB) hasil dari pemrosesan spesimen histopatologik mukosa sinus hasil operasi FESS. Pemeriksaan mikroskopik dengan pembesaran 400X (okuler 10X, obyektif 40X).

Jumlah neutrofil dari hasil pemeriksaan histopatologik dan dibagi menjadi 2 kelompok sesuai rekomendasi Okuda *et al.* (1992), yaitu; 1) ≥25 sel/LPB (banyak), dan 2) <25 sel/LPB (sedikit).³³

Jumlah neutrofil: skala nominal.

4.6.6. Skor CT *scan* rinosinusitis adalah penilaian hasil CT *scan* sinus paranasal dengan menggunakan Indeks Lund-MacKay, dinilai oleh dua ahli radiologi secara membuta. Pengukuran dilakukan satu kali oleh tiap ahli dengan pengulangan secara panel (diukur bersama oleh dua ahli radiologi) dan dilakukan penghitungan nilai *Kappa* sebesar 62% (Lampiran 4).

a) Sinus yang dinilai adalah:

- o Sinus etmoidalis anterior kanan dan kiri
- o Sinus etmoidalis posterior kanan dan kiri

- o Sinus maksilaris kanan dan kiri
- o Sinus frontalis kanan dan kiri
- o Sinus sfenoidalis kanan dan kiri

b) Kriteria penilaian untuk masing-masing sinus kanan dan kiri:

Tidak ada kelainan = 0

Opasitas parsial = 1

Opasitas total = 2

c) Kriteria diatas ditambah ostiomeatal kompleks kanan dan kiri

Kriteria penilaian untuk masing-masing ostiomeatal kompleks kanan dan kiri:

Tersumbat = 2 Tidak tersumbat = 0

Skor *CT scan* rinosinusitis menurut Indeks Lund-MacKay adalah 0 s/d 24.

Skor CT scan yang dijadikan titik potong penentuan batas luas keterlibatan sinus adalah 6, sesuai dengan studi Ponte et al (2005) yang telah direkomendasikan oleh *Task Force American Academy of Otolaryngic Allergy (AAOA)*, dan *American Rhinologic Society (ARS)*. Skor CT scan dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu; 1) keterlibatan sinus yang luas (skor ≥ 6), dan 2) keterlibatan sinus yang tidak luas (skor < 6).

Skor CT scan: skala nominal

4.7. Alat dan Bahan Penelitian

4.7.1. Perangkat pemeriksaan *skin prick test* dengan alergen inhalan dan ingestan sesuai standar klinik THT-KL RSUP Dr. Kariadi Semarang.

4.7.2. CT *scan* sinus paranasal potongan koronal, *soft tissue setting*, tebal irisan 3 mm, tanpa kontras dengan menggunakan CT *scan* Somatom *Emotion single slice*.

4.7.3. Preparat histopatologi spesimen operasi FESS.

4.7.4. Mikroskop

4.8. Cara kerja

4.8.1. Penderita dengan gejala rinosinusitis kronik yang berkunjung ke klinik THT-KL yang sesuai dengan kriteria inklusi dan telah menandatangani *informed consent* didata.

4.8.2. Dilakukan anamnesis gejala klinik dan lama sakit dengan mencatat dalam kuesioner data klinik.

4.8.3. Dilakukan pemeriksaan *skin prick test* hasilnya dicatat dalam data klinik. Dilakukan pemeriksaan spesimen histopatologik mukosa sinus hasil operasi FESS. Spesimen diperoleh dari hasil operasi FESS yang difiksasi formalin dan dibuat blok parafin. Preparat standar setebal 5 μ m dilakukan pengecatan HE.

4.8.4. Hasil pemeriksaan CT *scan* sinus paranasal dilakukan *scoring* menurut kriteria Lund-MacKay oleh dua ahli radiologi. Hasil *scoring* merupakan total rerata dari skor kriteria umum dan kriteria tambahan indeks Lund-MacKay.

4.8.5. Spesimen jaringan hasil operasi FESS dikirim ke Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr. Kariadi untuk dilakukan pemrosesan jaringan,

pembuatan preparat histopatologik dengan pengecatan HE, lalu dilakukan penghitungan jumlah eosinofil dan neutrofil.

4.9. Cara Pengumpulan Data

4.9.1. Data gejala klinik dan lama sakit didapatkan dari rekam medis dan pengisian kuesioner data klinik.

4.9.2. Data *skin prick test* didapatkan dari rekam medis.

4.9.3. Data skor indeks Lund-MacKay CT *scan* didapat dari diagnosis ahli radiologi.

4.9.4. Data jumlah eosinofil dan neutrofil didapat dari ahli patologi anatomi.

4.10. Analisis Data

Data yang terkumpul akan diperiksa kelengkapan datanya, ditabulasi dan dimasukkan ke dalam komputer. Analisis data meliputi analisis deskriptif dan uji hipotesis. Distribusi frekuensi digunakan untuk mendeskripsikan data yang berskala nominal.

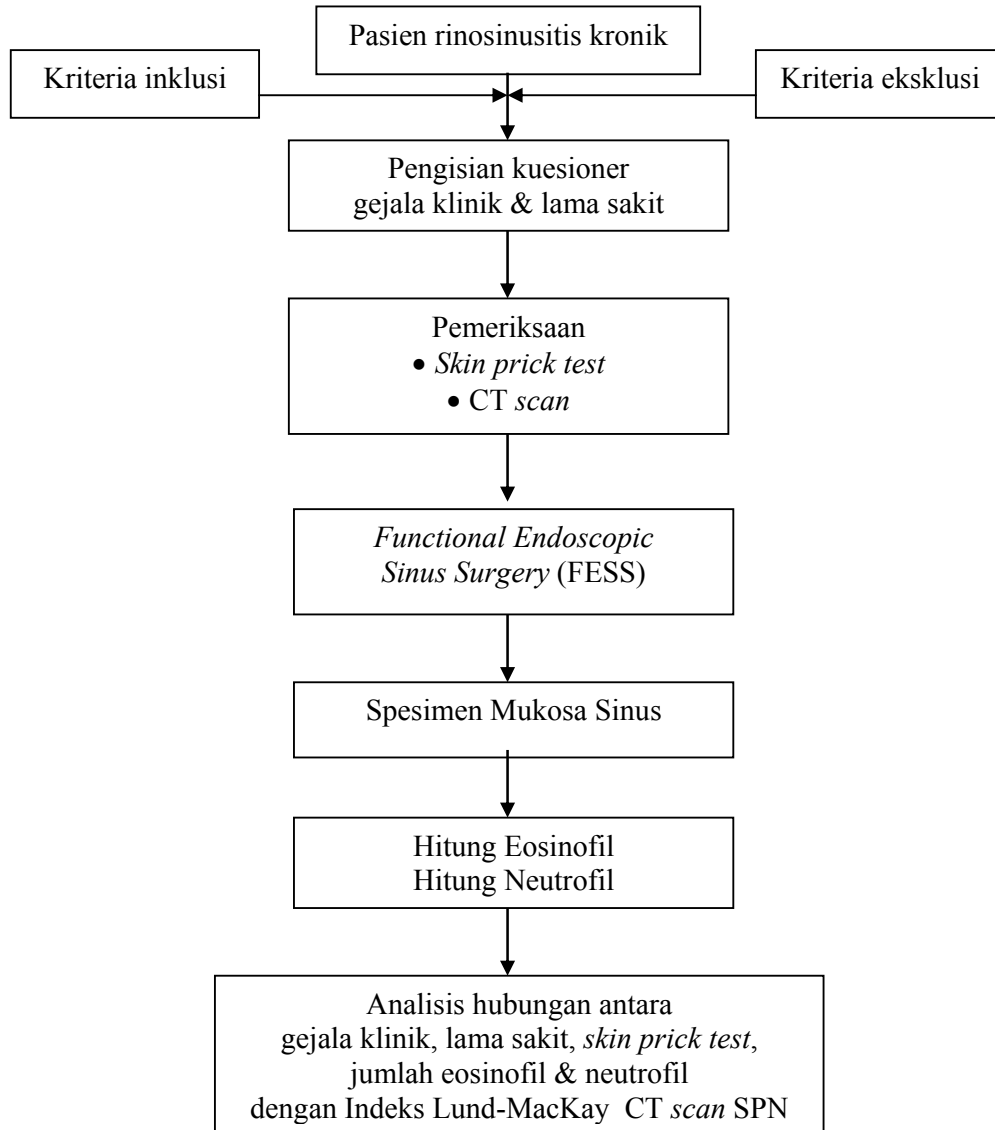
Data primer dikelompokkan dalam tabel 2 X 2 dan dilakukan uji beda dengan *Chi square test*, penghitungan *odds ratio* (OR) dan analisis regresi logistik menggunakan program SPSS *for Windows 11.5 version* (SPSS Inc, USA), dengan derajat kemaknaan sebesar 95%.

4.11. Etika Penelitian

Penderita yang memenuhi syarat telah diminta persetujuannya secara tertulis dengan menandatangani *informed consent*. Penderita berhak menolak untuk diikutsertakan dalam penelitian dengan alasan apapun serta berhak keluar

dari penelitian kapanpun. Data identitas penderita dirahasiakan. Seluruh biaya yang berhubungan penelitian menjadi tanggung jawab peneliti.

4.12. Alur penelitian

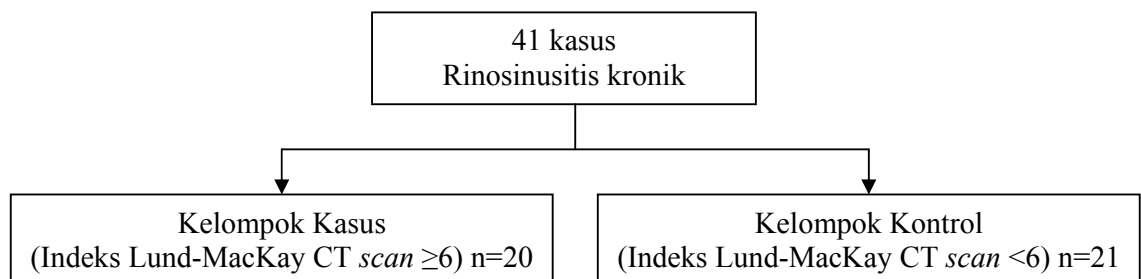


BAB 5

HASIL PENELITIAN

5.1 Gambaran Umum

Penelitian ini dilakukan secara *consecutive sampling* pada penderita rinosinusitis kronik yang dirawat inap di SMF KTHT-KL RSUP Dr. Kariadi Semarang dan telah memenuhi kriteria inklusi maupun eksklusi. Penelitian dilakukan selama bulan Oktober 2008 sampai dengan April 2009. Jumlah keseluruhan sampel adalah 41 kasus yang terdiri atas 20 rinosinusitis kronik dengan indeks Lund-MacKay CT scan ≥ 6 sebagai kelompok kasus, dan 21 rinosinusitis kronik dengan Indeks Lund-MacKay CT scan < 6 sebagai kelompok kontrol (Gambar 5).



Gambar 5. Jumlah sampel yang mengikuti penelitian

5.2 Analisis Deskriptif

5.2.1 Distribusi frekuensi jenis kelamin

Pada kelompok kasus, jenis kelamin subyek penelitian lebih banyak perempuan (34,1%) dibanding laki-laki (14,6%), demikian pula

pada kelompok kontrol dimana perempuan (26,8%) lebih banyak dibanding laki-laki (24,4%) (Tabel 2).

Tabel 2. Distribusi frekuensi subyek penelitian berdasarkan jenis kelamin (n=41)

| JENIS KELAMIN | KELOMPOK | | TOTAL (%) |
|------------------|------------|-------------|-------------|
| | KASUS (%) | KONTROL (%) | |
| Laki-laki | 6 (14,6%) | 10 (24,4%) | 16 (39,0%) |
| Perempuan | 14 (34,1%) | 11 (26,8%) | 25 (61,0%) |
| TOTAL (%) | 20 (48,8%) | 21 (51,2%) | 41 (100,0%) |

$X^2=1,336$ $df=1$ $p=0,248$ $OR=0,471$ (CI95%=0,131-1,702)

Pada uji *Chi-square* didapatkan nilai $p=0,248$ (tidak signifikan) dengan *confidence interval* 95% (CI95%=0,131-1,702), berarti bahwa distribusi frekuensi jenis kelamin subyek penelitian ini tak berbeda

5.2.2 Distribusi frekuensi lama sakit

Tabel 3. Distribusi frekwensi subyek penelitian berdasarkan lama sakit (n=41)

| LAMA SAKIT (Bulan) | KELOMPOK | | TOTAL (%) |
|-------------------------|------------|-------------|------------|
| | KASUS (%) | KONTROL (%) | |
| 6 | 1 (2,4%) | 5 (12,2%) | 6 (14,6%) |
| 12 | 8 (19,5%) | 12 (29,3%) | 20 (48,8%) |
| 18 | 3 (7,3%) | 2 (4,9%) | 5 (12,2%) |
| 24 | 5 (12,2%) | 1 (2,4%) | 6 (14,6%) |
| 30 | 2 (4,9%) | 0 (0%) | 2 (4,9%) |
| 36 | 0 (0%) | 1 (2,4%) | 1 (2,4%) |
| 48 | 1 (2,4%) | 0 (0%) | 1 (2,4%) |
| TOTAL (%) | 20 (48,8%) | 21 (51,2%) | 41 (100%) |
| <i>Mean</i> ± <i>SD</i> | | | 15,95±8,86 |
| Maksimum | | | 48 |
| Minimum | | | 6 |

Independent sample T-test $p=0,000$ (CI95%=13,15-18,75)

Rerata variabel lama sakit adalah $15,95 \pm 8,86$ bulan, dengan nilai maksimum 48 bulan dan minimum 6 bulan. Distribusi frekuensi lama sakit terbanyak adalah 12 bulan (48,8%) (Tabel 3). Pada uji *Independent sample T-test* didapatkan nilai $p=0,000$ (signifikan) dengan *confidence interval* 95% (CI95%=13,15-18,75), berarti bahwa lama sakit pada subyek penelitian ini berbeda.

5.3. Analisis Inferensial

Analisis inferensial dilakukan terhadap semua variabel untuk diperkirakan adanya hubungan dengan Indeks Lund-MacKay CT scan ≥ 6 (keterlibatan sinus yang luas) atau Indeks Lund-MacKay CT scan < 6 (keterlibatan sinus yang tidak luas).

5.3.1. Hubungan antara skor gejala klinik dengan Indeks Lund-MacKay CT scan

Tabel 4. Hubungan skor gejala klinik dengan Indeks Lund-MacKay CT scan

| SKOR GEJALA KLINIK | KELOMPOK | | TOTAL (%) |
|----------------------------|------------|-------------|-------------|
| | KASUS (%) | KONTROL (%) | |
| ≥ 8 (Sedang-Berat) | 11 (26,8%) | 2 (4,9%) | 13 (31,7%) |
| < 8 (Ringan) | 9 (22,0%) | 19 (46,3%) | 28 (68,3%) |
| TOTAL (%) | 20 (48,8%) | 21 (51,2%) | 41 (100,0%) |

$\chi^2=9,784$ $df=1$ $p=0,002$ $OR=11,611$ (CI95%=2,116-63,726)

Pada tabel 4 ditunjukkan bahwa distribusi frekuensi skor gejala klinik pada kelompok kasus paling banyak (26,8%) adalah skor sedang-berat (≥ 8),

sedangkan skor ringan (<8) sebanyak 9 kasus (22,0%). Distribusi frekuensi skor gejala klinik pada kelompok kontrol paling banyak (46,3%) adalah skor ringan (<8), sedangkan skor sedang-berat (≥ 8) sebanyak 2 kasus (4,9%).

Pengukuran gejala klinik yang diperkirakan ada hubungan dengan kejadian Indeks Lund-MacKay CT scan (luasnya keterlibatan sinus) dikelompokkan menjadi dua, yaitu; 1) sedang-berat (skor ≥ 8), dan 2) ringan (skor <8). Uji *Chi square* skor gejala klinik dengan taraf signifikansi 5% dan *power* 80%, didapatkan $X^2=9,784$ $df=1$ dan $p=0,002$ atau signifikan. Berdasarkan hasil analisis diperoleh nilai *odds ratio* (OR)= 11,611 (CI95%=2,116-63,726).

Hasil ini menunjukkan bahwa skor gejala klinik berhubungan dengan Indeks Lund-MacKay CT scan, atau berarti bahwa subyek dengan skor gejala klinik ≥ 8 (sedang-berat) merupakan risiko terjadinya Indeks Lund-MacKay CT scan ≥ 6 (keterlibatan sinus yang luas) sebesar 11,611 kali lipat dibanding subyek dengan skor gejala klinik <8 (ringan).

5.3.2 Hubungan antara lama sakit dengan Indeks Lund-MacKay CT scan

Lama sakit dibagi 2 kelompok, yaitu; 1) ≤ 12 bulan, dan 2) >12 bulan. Pada tabel 5 ditunjukkan bahwa distribusi frekuensi lama sakit >12 bulan di kelompok kasus adalah 14 (34,1%), sedangkan yang ≤ 12 bulan sebanyak 6 (14,6%). Distribusi frekuensi lama sakit >12 bulan di kelompok kontrol adalah 6 (14,6%), sedangkan yang ≤ 12 bulan sebanyak 15 (36,6%).

Tabel 5. Hubungan lama sakit dengan Indeks Lund-MacKay CT scan (n=41)

| LAMA SAKIT (Bulan) | KELOMPOK | | TOTAL (%) |
|-----------------------|------------|-------------|-------------|
| | KASUS (%) | KONTROL (%) | |
| >12 | 11 (26,8%) | 4 (9,8%) | 15 (36,6%) |
| ≤12 | 9 (22,0%) | 17 (41,5%) | 26 (63,4%) |
| TOTAL (%) | 20 (48,8%) | 21 (51,2%) | 41 (100,0%) |

$X^2=5,707$ $df=1$ $p=0,017$ $OR=5,194$ (CI95%=1,280-21,082)

Uji *Chi square* (Tabel 5) dengan taraf signifikansi 5% dan *power* 80%, didapatkan $X^2=5,707$, $df=1$ dan $p=0,017$ atau signifikan³⁷. Berdasarkan hasil analisis diperoleh nilai $OR=5,194$ (CI95%=1,280-21,082).

Hasil ini menunjukkan bahwa lama sakit berkorelasi dengan Indeks Lund-MacKay CT scan, atau berarti bahwa lama sakit >12 bulan merupakan risiko terjadinya Indeks Lund-MacKay CT scan ≥ 6 (keterlibatan sinus yang luas) sebesar 5,194 kali lipat dibanding subyek dengan lama sakit ≤ 12 bulan.

5.3.3 Hubungan antara hasil *skin prick test* dengan Indeks Lund-MacKay CT scan

Tabel 6. Hubungan hasil *skin prick test* dengan Indeks Lund-MacKay CT scan

| SKIN PRICK TEST | KELOMPOK | | TOTAL (%) |
|--------------------|------------|-------------|-------------|
| | KASUS (%) | KONTROL (%) | |
| Positif | 14 (34,1%) | 4 (9,8%) | 18 (43,9%) |
| Negatif | 6 (12,2%) | 17 (43,9%) | 23 (56,1%) |
| TOTAL (%) | 20 (48,8%) | 21 (51,2%) | 41 (100,0%) |

$X^2=10,798$ $df=1$ $p=0,001$ $OR=9,917$ (CI95%=2,327-42,254)

. Analisis inferensial terhadap hubungan antara hasil *skin prick test* dengan skor CT *scan*, dibagi menjadi 2 kategori, yaitu; hasil *skin prick test* positif dan *skin prick test* negatif.

Pada tabel 6 ditunjukkan bahwa distribusi frekuensi hasil *skin prick test* positif di kelompok kasus adalah 14 (34,1%), sedangkan yang hasil *skin prick test* negatif sebanyak 6 (12,2%). Distribusi frekuensi hasil *skin prick test* positif di kelompok kontrol adalah 4 (9,8%), sedangkan yang hasil *skin prick test* negatif sebanyak 18 (43,9%).

Uji *Chi-Square* dengan taraf signifikansi 5%, dan *power* 80%, didapatkan $X^2=10,798$ $df=1$ $p=0,001$ atau signifikan ($p<0,05$)³⁷. Berdasarkan hasil analisis diperoleh nilai *odds* rasio *skin prick test* terhadap skor CT *scan* sebesar 9,917 (CI95%=2,327-42,254).

Hasil ini menunjukkan bahwa hasil *skin prick test* berhubungan dengan skor CT *scan*, dimana *skin prick test* positif merupakan risiko Indeks Lund-MacKay CT *scan* ≥ 6 (keterlibatan sinus yang luas) sebesar 9,917 kali lipat dibanding *skin prick test* negatif.

5.3.4 Hubungan antara jumlah eosinofil & neutrofil mukosa sinus dengan skor CT *scan*

Hasil pemeriksaan jumlah eosinofil mukosa sinus yang dianalisis dibagi menjadi 2 kategori, yaitu; >5 sel/LPB (banyak), dan ≤ 5 sel/LPB (sedikit), sesuai rekomendasi Kountakis *et al.* (2004). Pada tabel 7 ditunjukkan bahwa distribusi frekuensi jumlah eosinofil >5 sel/LPB (banyak) di kelompok kasus adalah 15 (36,6%), sedangkan yang ≤ 5 sel/LPB (sedikit) sebanyak 5 (12,2%). Distribusi frekuensi jumlah eosinofil >5 sel/LPB (banyak)

di kelompok kontrol adalah 6 (14,6%), sedangkan yang ≤ 5 sel/LPB (sedikit) sebanyak 15 (36,6%).

Tabel 7. Hubungan jumlah eosinofil mukosa sinus dengan Indeks Lund-MacKay CT scan

| JUMLAH EOSINOFIL | KELOMPOK | | TOTAL (%) |
|----------------------------|------------|-------------|-------------|
| | KASUS (%) | KONTROL (%) | |
| >5 sel/LPB (banyak) | 15 (36,6%) | 6 (14,6%) | 21 (51,2%) |
| ≤ 5 sel/LPB (sedikit) | 5 (12,2%) | 15 (36,6%) | 20 (48,8%) |
| TOTAL (%) | 20 (48,8%) | 21 (51,2%) | 41 (100,0%) |

$X^2=8,838$ $df=1$ $p=0,003$ $OR=7,5$ (CI95%=1,876-29,988)

Uji *Chi-Square* dengan taraf signifikansi 5%, dan *power* 80%, didapatkan $X^2=8,838$ $df=1$ $p=0,003$ atau signifikan ($p<0,05$)³⁷. Berdasarkan hasil analisis diperoleh nilai *odds* rasio jumlah eosinofil mukosa sinus terhadap Indeks Lund-MacKay CT scan, $OR=7,5$ (CI95%=1,876-29,988).

Hasil ini menunjukkan bahwa jumlah eosinofil mukosa sinus berhubungan dengan Indeks Lund-MacKay CT scan, dimana jumlah eosinofil mukosa sinus yang banyak (>5 sel/LPB) merupakan risiko Indeks Lund-MacKay CT scan ≥ 6 (keterlibatan sinus yang luas) sebesar 7,5 kali lipat dibanding jumlah eosinofil mukosa sinus yang sedikit (≤ 5 sel/LPB).

Hasil pemeriksaan jumlah neutrofil mukosa sinus yang dianalisis dibagi menjadi 2 kategori, yaitu; ≥ 25 sel/LPB (banyak), dan < 25 sel/LPB (sedikit), sesuai rekomendasi Okuda *et al.* (1992).¹⁹

Tabel 8. Hubungan jumlah neutrofil mukosa sinus dengan Indeks Lund-MacKay CT scan

| JUMLAH NEUTROFIL | KELOMPOK | | TOTAL (%) |
|-----------------------|------------|-------------|-------------|
| | KASUS (%) | KONTROL (%) | |
| ≥25 sel/LPB (banyak) | 3 (7,3%) | 4 (9,8%) | 7 (17,1%) |
| <25 sel/LPB (sedikit) | 17 (41,5%) | 17 (41,5%) | 34 (82,9%) |
| TOTAL (%) | 20 (48,8%) | 21 (51,2%) | 41 (100,0%) |

$X^2=0,119$ $df=1$ $p=0,731$ $OR=0,750$ (CI95%=0,145-3,870)

Pada tabel 8 ditunjukkan bahwa distribusi frekuensi jumlah neutrofil ≥25 sel/LPB (banyak) di kelompok kasus adalah 3 (7,3%), sedangkan yang <25 sel/LPB (sedikit) sebanyak 17 (41,5%). Distribusi frekuensi jumlah neutrofil ≥25 sel/LPB (banyak) di kelompok kontrol adalah 4 (9,8%), sedangkan yang <25 sel/LPB (sedikit) sebanyak 17 (41,5%).

Uji *Chi-Square* (Tabel 8) dengan taraf signifikansi 5%, dan *power* 80%, didapatkan $X^2=0,119$ $df=1$ $p=0,731$ atau tidak signifikan ($p>0,05$)³⁷. Berdasarkan hasil analisis diperoleh nilai *odds* rasio jumlah neutrofil mukosa sinus terhadap Indeks Lund-MacKay CT scan, sebesar 0,750 (CI95%=0,145-3,870). Hasil ini menunjukkan bahwa jumlah neutrofil mukosa sinus tidak berhubungan dengan Indeks Lund-MacKay CT scan.

5.4. Analisis Regresi Logistik

Analisis regresi logistik dilakukan untuk semua variabel risiko Indeks Lund-MacKay CT scan yang bermakna pada uji *Chi-Square*, untuk mengetahui seberapa jauh hubungan variabel tersebut secara bersama-sama

dengan kejadian Indeks Lund-MacKay CT scan ≥ 6 (keterlibatan sinus yang luas) (Tabel 9).

Tabel 9. Analisis regresi logistik semua variabel (n=50)

| VARIABEL | Nilai- <i>p</i> | Exp (β)=OR | CI95% |
|------------------------|-----------------|--------------------|--------------|
| Skor gejala klinik | 0,307 | 3,878 | 0,287-52,348 |
| Lama sakit | 0,664 | 1,644 | 0,174-15,501 |
| <i>Skin prick test</i> | 0,633 | 1,809 | 0,158-20,677 |
| Jumlah eosinofil | 0,094 | 5,548 | 0,749-41,099 |
| Konstanta | 0,286 | 0,042 | |

*Regresi logistik $p < 0,05$

Hasil analisis regresi logistik didapatkan nilai $p > 0,05$ (tidak signifikan) untuk semua variabel tersebut, sehingga disimpulkan bahwa risiko terjadinya Indeks Lund-MacKay CT scan ≥ 6 (keterlibatan sinus yang luas) pada penderita rinosinusitis kronik dipengaruhi secara bersama-sama oleh semua variabel tersebut.

Hasil ini juga menunjukkan bahwa setiap faktor risiko pada penderita rinosinusitis kronik tidak bisa mempengaruhi terjadinya Indeks Lund-MacKay CT scan ≥ 6 (keterlibatan sinus yang luas) secara independen, namun diperlukan interaksi antara beberapa faktor risiko untuk dapat menghasilkan kejadian Indeks Lund-MacKay CT scan ≥ 6 (keterlibatan sinus yang luas) .

5.5. Analisis Korelasi

Berdasarkan hasil analisis korelasi Spearman (Tabel 10), didapatkan korelasi kuat (nilai $r > 0,5$) antara variabel hasil *skin prick test* dengan indeks

Lund-MacKay CT *scan* sinus paranasal ($r = 0,612$), dan variabel jumlah eosinofil dengan indeks Lund-MacKay *scan* sinus paranasal ($r = 0,757$).

Tabel 10. Analisis Spearman antara variabel dengan Indeks Lund Mac-Kay CT *scan* sinus paranasal

| VARIABEL | Nilai r |
|------------------------|----------------|
| Gejala klinik | 0,488 |
| Lama sakit | 0,320 |
| <i>Skin Prick Test</i> | 0,513* |
| Jumlah eosinofil | 0,564* |
| Jumlah neutrofil | 0,054 |

* Analisis korelasi Spearman positif kuat ($r > 0,5$)

Hal ini berarti bahwa hasil *skin prick test* dan jumlah eosinofil berkorelasi kuat ($r > 0,5$) dengan luasnya keterlibatan sinus paranasal pada penderita rinosinusitis kronik. Sedangkan variabel gejala klinik, lama sakit dan jumlah neutrofil menunjukkan korelasi positif lemah ($r < 0,5$) terhadap Indeks Lund Mac-Kay CT *scan* sinus paranasal

BAB 6

BAHASAN

6.1 Hubungan antara Skor Gejala Klinik & Lama Sakit dengan Indeks Lund-MacKay CT Scan Sinus Paranasal

Diagnosis rinosinusitis kronik ditegakkan berdasarkan anamnesis gejala klinik, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang.⁷ Hasil penelitian ini didapatkan bahwa skor gejala klinik berkorelasi bermakna dengan indeks Lund-MacKay CT scan ($p < 0,05$). Hasil ini menunjukkan bahwa subyek dengan skor gejala klinik ≥ 8 (sedang-berat) merupakan risiko terjadinya indeks Lund-MacKay CT scan ≥ 6 (keterlibatan sinus yang luas) sebesar 11,611 kali lipat dibanding subyek dengan skor gejala klinik < 8 (ringan). Hasil penelitian ini searah dengan studi Amarudin dkk. (2005) yang menyatakan bahwa gejala klinis rinosinusitis kronis meliputi; hidung tersumbat, ingus purulen, nyeri sinus, nyeri kepala, *fatigue*, gangguan penghidu dan gangguan tidur berkorelasi bermakna dengan gambaran CT scan.²² Namun, hasil penelitian ini agak berbeda dengan beberapa penelitian terdahulu. Studi Shields *et al.* (2003) menyatakan bahwa derajat nyeri wajah atau nyeri kepala tidak ada korelasi dengan luasnya sinus yang terlibat menurut kriteria Lund-MacKay.²³ Sedangkan studi Bhattacharyya (2006) juga menyatakan bahwa beratnya gejala rinosinusitis kronik tidak berkorelasi dengan skor CT scan.²⁵

Berdasarkan fakta tersebut, maka masih didapatkan adanya pertentangan hasil studi yang menilai keterkaitan hubungan antara gejala klinik rinosinusitis dengan tingkat keparahan dan luasnya keterlibatan sinus yang dinilai dari hasil

pemeriksaan CT scan.¹⁵ Perbedaan hasil penelitian ini bisa terjadi oleh karena adanya perbedaan batasan skor indeks Lund-Mackay yang dipakai sebagai *cut off* (titik potong), *bias recall*, aspek sosial budaya, iklim, dan subyektivitas penderita. Hasil studi ini menggunakan skor 6 indeks Lund-Mackay sebagai titik potong skor keterlibatan sinus yang luas, sedangkan studi yang lain menggunakan nilai yang berbeda. Pada studi kasus kontrol, evaluasi subyektif terhadap gejala klinik kemungkinan mengalami *bias recall*. Penderita tidak bisa lagi atau terlupa untuk mengingat kembali gejala/keluhan yang telah dirasakan dulu, dan oleh karena semua kasus dilakukan operasi FESS, maka ada kecenderungan untuk menyatakan keluhan yang lebih berat. Aspek sosial budaya dan subyektivitas penderita diduga juga berpengaruh pada saat skoring gejala klinik. Penderita dari latar-belakang pendidikan yang kurang dan kehidupan sosial yang sulit mungkin cenderung untuk memperberat keluhannya saat dilakukan skoring gejala klinik. Jadi, adanya perbedaan hasil penelitian ini dengan penelitian terdahulu mungkin akibat perbedaan persepsi subyektif terhadap rasa sakit atau perbedaan ekspresi/pengungkapan rasa sakit dari subyek penelitian yang berbeda latar belakang ras, tingkat pendidikan, sosial dan kebudayaan, disamping masih dimungkinkan adanya *bias recall* yang bisa terjadi pada penelitian kasus kontrol.

Pada penelitian ini diperlihatkan bahwa lama sakit berkorelasi bermakna dengan indeks Lund-MacKay CT scan ($p < 0,05$). Penderita rinosinusitis kronik yang berlangsung lebih lama (>12 bulan) merupakan risiko terjadinya keterlibatan sinus yang luas (Indeks Lund-MacKay CT scan ≥ 6) sebesar 5,194 kali lipat dibanding subyek dengan lama sakit ≤ 12 bulan. Namun, pada

hasil uji regresi logistik didapatkan nilai $p > 0,05$ CI 95% = 0,174-15,501, sehingga disimpulkan bahwa variabel lama sakit tidak secara independen mempengaruhi luasnya keterlibatan sinus. Pada penelusuran pustaka tidak didapatkan informasi tentang keterkaitan antara lama sakit dengan luasnya keterlibatan sinus. Namun, secara logika bisa dijelaskan bahwa semakin lama proses patologik yang terjadi pada mukosa sinus, akan menyebabkan perluasan ke area sinus sekitarnya akibat adanya hubungan anatomis dari sinus-sinus tersebut.

Jadi berdasarkan diskusi tersebut, maka dapat disimpulkan bahwa pada penderita rinosinusitis kronik, skor gejala klinik dan lama sakit bersama dengan faktor risiko lainnya, berhubungan dengan luasnya keterlibatan sinus paranasal. Penderita yang mengalami gejala klinik lebih berat dan sakit yang lebih lama akan berisiko untuk terjadinya/mengalami kerusakan sinus paranasal yang lebih luas.

6.2. Hubungan antara Hasil *Skin Prick Test* dengan Indeks Lund-MacKay CT Scan Sinus Paranasal

Hasil studi Ponte *et al.* (2005) ditunjukkan bahwa *skin prick test* berkorelasi dengan obstruksi ostiometal kompleks.¹⁶ Hasil penelitian tersebut searah dengan hasil penelitian ini. Pada penelitian ini ditunjukkan bahwa *skin prick test* berkorelasi bermakna dengan indeks Lund-MacKay CT scan ($p < 0,05$). Hal ini bisa diartikan bahwa penderita rinosinusitis kronik dengan latar-belakang riwayat alergi (*skin prick test* positif) merupakan risiko terjadinya keterlibatan sinus yang luas (Indeks Lund-MacKay CT scan ≥ 6) sebesar 9,917 kali lipat dibanding penderita rinosinusitis kronik non alergi (*skin prick test* negatif). Hasil uji korelasi Spearman mendapatkan nilai $r = 0,513$ atau ada korelasi kuat antara hasil *skin prick test* dengan luasnya keterlibatan sinus

paranasal pada penderita rinosinusitis kronik. Namun, pada hasil uji regresi logistik didapatkan nilai $p > 0,05$ CI 95% = 0,158-20,677, sehingga disimpulkan bahwa variabel *skin prick test* tidak secara independen mempengaruhi luasnya keterlibatan sinus. Secara teoritis hubungan ini bisa dijelaskan bahwa *skin prick test* positif merupakan tanda klinik adanya reaksi hipersensitivitas mukosa yang akan memicu mediator proinflamasi menghasilkan proses radang di mukosa sinus dan hidung. Apabila reaksi tersebut terjadi terus menerus dan berlangsung lama, maka akan menimbulkan perubahan dan penebalan mukosa sinus.^{7,16,33}

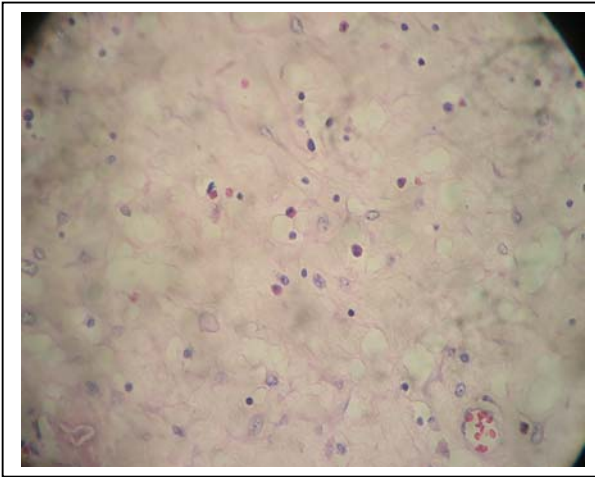
Jadi, hasil penelitian ini bisa disimpulkan bahwa penderita rinosinusitis kronik alergi bersama dengan faktor risiko lain akan menyebabkan insidensi luasnya keterlibatan sinus yang lebih besar.

6.3. Hubungan antara Jumlah Eosinofil & Neutrofil Mukosa Sinus dengan Indeks Lund-MacKay CT Scan Sinus Paranasal

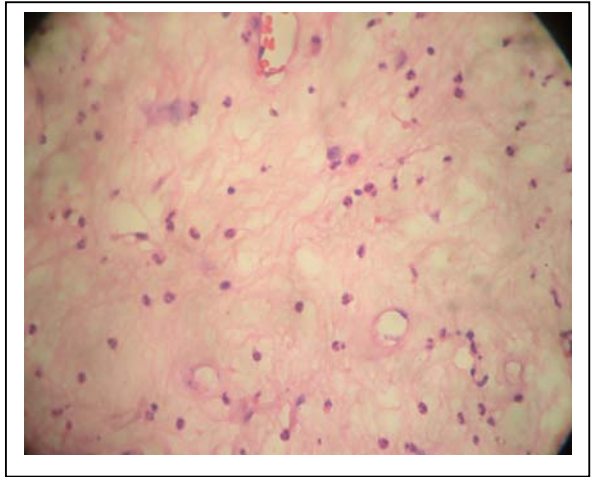
Saat ini terdapat beberapa laporan studi yang menghubungkan antara hasil pemeriksaan CT scan dengan beberapa parameter klinik dan laboratorik, namun hasil studi tersebut masih terdapat pertentangan, sehingga hasil penelitian ini diharapkan dapat mengungkapkan keterkaitan hubungan antara indikator seluler (jumlah eosinofil dan neutrofil) mukosa hidung, dengan tingkat keparahan dan keterlibatan sinus, pada penderita rinosinusitis kronik.

Pada penelitian ini dilakukan penghitungan jumlah eosinofil dan neutrofil pada pembesaran 400 X (Gambar 6a & 6 b), dan didapatkan bahwa jumlah eosinofil berkorelasi bermakna dengan indeks Lund-MacKay CT scan ($p < 0,05$). Hasil ini menunjukkan bahwa penderita rinosinusitis kronik dengan jumlah eosinofil yang

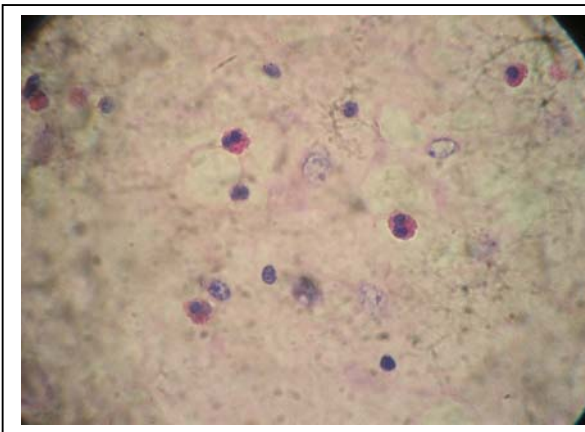
lebih banyak akan memiliki risiko insidensi keterlibatan sinus yang lebih luas dibanding rinosinusitis kronik dengan jumlah eosinofil yang lebih sedikit.



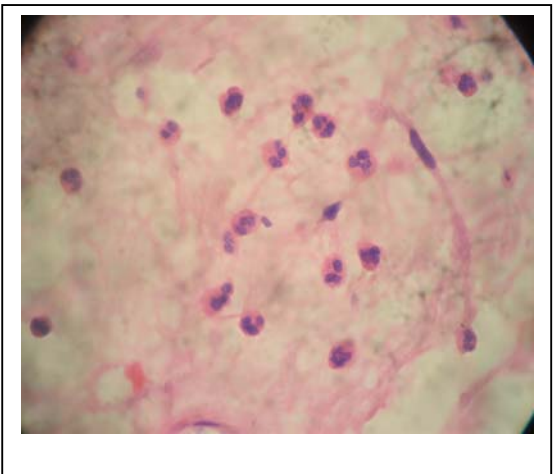
Gambar 6a. Eosinofil mukosa sinus (100X)



Gambar 6b. Neutrofil sinus (100X)



Gambar 7a. Eosinofil mukosa sinus (400X)



Gambar 7b. Neutrofil sinus (400X)

Hasil uji korelasi Spearman didapatkan nilai $r = 0,564$ atau berarti bahwa jumlah eosinofil berkorelasi kuat dengan luasnya keterlibatan sinus paranasal pada penderita rinosinusitis kronik. Namun, pada hasil uji regresi logistik untuk variabel eosinofil didapatkan nilai $p > 0,05$ CI 95% = 0,749-41,099, sehingga

disimpulkan bahwa variabel eosinofil tidak secara independen mempengaruhi luasnya keterlibatan sinus. Hasil penelitian ini searah studi Poznanovic yang menyatakan adanya korelasi positif ($r = 0,60, p < 0,05$) antara luasnya abnormalitas mukosa sinus yang diperiksa dengan CT *scan* berdasarkan kriteria Lund-MacKay dengan jumlah eosinofil darah tepi.¹² Simpulan hasil penelitian ini juga mirip dengan studi Bhattacharyya yang menyatakan adanya korelasi antara eosinofil mukosa sinus dengan perluasan rinosinusitis kronik berdasarkan CT *scan* menurut kriteria Lund-MacKay (Spearman $r = 0,62, p < 0,001$).¹³

Uji *Chi-Square* untuk jumlah neutrofil dengan indeks Lund-MacKay CT *scan* tidak didapatkan hubungan ($p = 0,119$)³⁷. Berdasarkan hasil analisis diperoleh nilai *odds* rasio jumlah neutrofil terhadap Indeks Lund-MacKay CT *scan* sebesar 0,750 (CI95%=0,145-3,870). Namun pada analisis korelasi Spearman didapatkan nilai $r = 0,054$ (positif lemah). Hasil ini diartikan bahwa penderita rinosinusitis kronik dengan jumlah neutrofil yang lebih banyak, tidak memiliki risiko terjadinya luasnya keterlibatan sinus. Studi terdahulu melaporkan hasil yang agak berbeda. Pada studi Shimomura *et al.* (1997) dilaporkan bahwa rinosinusitis kronik non alergi ditandai sekret purulen yang didominasi sel-sel neutrofil,⁷ sedangkan hasil studi Okuda *et al.* (1992) dinyatakan bahwa pada rinitis kronik non alergi didapatkan jumlah neutrofil yang lebih menonjol.³³ Perbedaan hasil ini mungkin diakibatkan adanya variabilitas dalam pengambilan spesimen jaringan mukosa sinus yang dimungkinkan terjadi akibat perbedaan operator dan pemilihan spesimen.

Hasil penelitian ini memperkuat bukti bahwa karakteristik seluler dapat membantu menegakkan diagnosis rinosinusitis kronik dan memprediksi luasnya keterlibatan sinus, dimana dengan menilai penambahan jumlah eosinofil pada mukosa hidung, maka dapat diprediksikan bertambahnya keterlibatan sinus. Perluasan dan penebalan mukosa sinus disebabkan adanya penimbunan kolagen di subepitel akibat aktivasi eosinofil beserta produknya seperti *transforming growth factor β* (TGF- β), *granulocyte macrophage colony stimulating factor* (GMCSF), dan IL-1. Ketiga mediator tersebut menstimulasi deposisi kolagen yang dimediasi *fibroblast*. Deposisi kolagen memperberat obstruksi ostium sinus.¹³

BAB 7

SIMPULAN DAN SARAN

7.1. Simpulan

- 7.1.1. Gejala klinik berhubungan positif lemah dengan indeks Lund-McKay CT *scan* sinus paranasal penderita rinosinusitis kronik dengan OR 11,6.
- 7.1.2. Lama sakit berhubungan positif lemah dengan indeks Lund-McKay CT *scan* sinus paranasal penderita rinosinusitis kronik dengan OR 5,2.
- 7.1.3. *Skin prick test* berhubungan positif kuat dengan indeks Lund-McKay CT *scan* sinus paranasal penderita rinosinusitis kronik dengan OR 9,9.
- 7.1.4. Jumlah eosinofil berhubungan positif kuat dengan indeks Lund-McKay CT *scan* sinus paranasal penderita rinosinusitis kronik dengan OR 7,5.
- 7.1.5. Jumlah neutrofil tidak berhubungan dengan indeks Lund-McKay CT *scan* sinus paranasal penderita rinosinusitis kronik.
- 7.1.6. Luas keterlibatan sinus paranasal dipengaruhi secara bersama-sama oleh faktor gejala klinik, lama sakit, *skin prick test* dan jumlah eosinofil.

7.2. Saran

- 7.2.1. Penelitian selanjutnya yang sejenis dengan memakai metode pengecatan Giemsa perlu dilakukan sebagai pembanding.
- 7.2.2. Setiap spesimen hasil operasi sinus sebaiknya dilakukan diagnosis patologi anatomi yang juga harus diminta penghitungan status eosinofilnya (jumlah eosinofil/LPB), untuk menentukan prognosis dan program terapi selanjutnya.

BAB 7

DAFTAR PUSTAKA

1. Ramanan RV, Khan AN, Branstetter BF, Coombs BD. Sinusitis. Available from URL: <http://www.emedicine.com/RADIO/topic638.htm>. Diakses tanggal 21 April 2007.
2. Higler PA. Penyakit sinus paranasal. Dalam: Adams GL, Boies LR, Higler PA (Eds). Boies buku ajar THT. Diterjemahkan oleh Wijaya C. Edisi ke-6. Jakarta: EGC; 1997: p. 241-52.
3. Nizar N. Patofisiologi, gejala, diagnosis dan komplikasi sinusitis. Dalam: Prosiding Simposium Bedah Endoskopik Fungsional. Semarang. 2000.
4. Pinheiro AD, Facer GW, Kern EB. Rinosinusitis: current concept and management. In: Bailey BJ, Calhoun KH, Healy GB, Pillsbury HC, Johnson JT, Tardy ME, Jackler RK eds. Head and neck surgery-otolaryngology. 3rd^{ed}. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001: p 345-57.
5. Mangunkusumo E, Nusjirwan R. Sinusitis. Dalam: Soepardi EA, Iskandar N eds. Buku ajar ilmu kesehatan telinga-hidung-tenggorok kepala leher. Edisi ke-5. Jakarta: Balai penerbit FK UI; 2002: p 120-4.
6. Kennedy DW, Gwaltney JM, Jones JG. Medical management of sinusitis: educational goals and management guideline. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl. 1995;167:22-30.

7. Shimomura, Akira, Ikeda, Katsuhisa, Hideaki S. Expression of adhesion molecules in nonallergic chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 1997. 107(11):1519-24.
8. Lee KJ. *Essential otolaryngology head and neck surgery*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2004: p 686-8.
9. Jirapongsananuruk O, Vichanond P. Nasal cytology in the diagnosis of allergic rhinitis in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80: 165-70.
10. Nugraha BW. Validitas pemeriksaan sitologi eosinofil mukosa hidung metode sikatan untuk diagnosis rhinitis alergi. Tesis bagian penyakit telinga, hidung dan tenggorokan UGM, Yogyakarta. 2005.
11. Miller RE, Paradise JL, Friday GA, Fierma P, Voith D. The nasal smear for eosinophils. Its value in children with seasonal allergic rhinitis. *Arch Ped & Adol Med*. 1982; 136(11): 252-9.
12. Poznanovic SA, Kingdom TT. Total IgE levels and peripheral eosinophilia. *Arch Otol Head Neck Surg*. 2007;133:701-204.
13. Bhattacharyya N, Vyas DK, Fechner FP, Gliklich RE, Metson R. Tissue eosinophilia in chronic sinusitis. *Arch Otol Head Neck Surg*. 2001;127: 1102-5.
14. Hwang Ph, Irwin SB, Griest SE, Caro JE, Nesbit GM. Radiologic correlates of symptom-based diagnostic criteria for chronic rhinosinusitis. *Otol. Head and Neck Surg*. 2003; 128: 489-96.

15. Kentjono WA. Rinosinusitis: etiologi dan patofisiologi. Dalam: Mulyarjo, Soedjak S, Kentjono WA, Harmadji S, Herawati S (eds). Prosiding Simposium Perkembangan Terkini Diagnosis dan Penatalaksanaan Rinosinusitis. Surabaya 2004; 1-16.
16. Ponte EV, Lima F, Aguiar GF, Goyana F, Dos Santos MB, Cruz AA. Abnormalities on computed tomography *scan* of the paranasal sinus in adult patients with allergic rhinitis. J Bras Pneumol. 2005; 31(5) : 421-6.
17. Fokkens, Lund V, Bachert C, Clement P, Hellings P, Holmstrom M. EAACI position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. Allergy 2005; 66: 583-601.
18. Mulyarjo. Diagnosis klinik rinosinusitis. Dalam: Mulyarjo, Soedjak S, Kentjono WA, Harmadji S, Herawati S (eds). Prosiding Simposium Perkembangan Terkini Diagnosis dan Penatalaksanaan Rinosinusitis. Surabaya; 2004; 17-25.
19. Ballenger JJ. Hidung dan sinus paranasal. Dalam: Ballenger JJ (Ed). Penyakit Telinga, hidung, tenggorok, kepala dan leher. Edisi ke-13. Diterjemahkan oleh: Staf ahli bagian THT FK UI. Jakarta: Binarupa Aksara; 1994 :p1-25.
20. Boston M, Dobratz E, Buesiher. Effects on nasal saline spray on human neutrophil. Arch Otol Head Neck Surg. 2003; 129: 660-4.
21. Kresno SB. Unsur-unsur yang berperan dalam reaksi imunologi. Dalam: Imunologi: Diagnosis dengan Prosedur Laboratorium. Edisi kedua. Badan Penerbit FK UI. Jakarta: p 14-160.

22. Amarudin T, Kadrian, Iswarini, Oedono, Yohanes, Asmoro. Hubungan antara derajat rinosinusitis berdasarkan gejala dan CT *scan*. Otorhinolaryngologica Indonesiana 2005;35: 40-4.
23. Shields G, Seikaly H, LeBoeuf M, Guinto F, LeBoeuf H, Pincus T. Correlation between facial pain or headache and computed tomography in rhinosinusitis in Canadian and U.S subjects. Laryngoscope 2003; 113: 943-5.
24. Bhattacharyya N. The completely opacified frontal or sphenoid sinus: a marker of more severe disease in chronic rhinosinusitis? Laryngoscope 2005; 115: 2123-6.
25. Bhattacharyya N. Radiographic stage fails to predict symptoms outcome after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. Laryngoscope 2006;116: 18-22.
26. Mangunkusumo E. Menghindari penetrasi intrakranial anterior pada tindakan bedah sinus endoskopi, pemahaman CT *scan* atap etmoid anterior. Otorhinolaryngologica Indonesiana 2005; 35: 75-9.
27. Silverman PM. Helical (spiral) computed tomography, a practical approach to clinical protocols. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 1998: 38-41.
28. Anonymous. European position paper on rinosinusitis and nasal polyps. Available from URL: <http://www.eaaci.net/media/PDF/R/548.pdf>. Diakses tanggal 20 Mei 2008.
29. Pawarti DR. Tes kulit dalam diagnosis rinitis alergi. Media Perhati 2004; 10: 3;18-23.

30. Nelson HS, Lah J, Buchmeier A, McCormick D. Evaluation of devices for skin prick testing. *J Allergy and Clin Immunol* 1998; 101:153-6.
31. Junqueira C, Carneiro J, O. Kelly R. Hematopoiesis. Dalam *Histologi dasar*. Edisi ke-8. Alih bahasa: Tambayong J. EGC Jakarta 1997; 243-55.
32. Rothenberg ME, Epstein FH. Eosinophilia. *New Engl J Med* 1998; 28: 1952-1600.
33. Okuda M, Yen CH, Okubo M. Celluler elemens in nasal epithelium, especially nasal intraepithelial lymphocytes. *Imunnobiology in otology, rhinology and laryngology*. Kugler publications, Amsterdam.New York 1992: 185-93.
34. Cohen S, Burns RC. *Pathways of the pulp*. 8th Edition. St. Louis: Mosby, Inc. 2002. Available from URL: http://en.wikipedia.org/wiki/Neutrophil_granulocyte. Diakses tanggal 21 April 2007.
35. Kountakis SE, Arango P, Bradley D, Wade ZK, Borish L. Molecular and cellular staging for the severity of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 114: Nov 2004;1895-1905.
36. Tumbelaka AR, Riono P, Sastroasmoro S, Wirjodiardjo M, Pudjiastuti P, Firman K. Pemilihan uji hipotesis. Dalam: Sastroasmoro S, Ismail S, editor. *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis edisi ke-2*. Jakarta: Sagung Seto; 2007: 240-58.

Faktor
etiologi :
○ Infeksi
○ Non
infeksi

37. Madiyono B, Moeslichan MS, Sastroasmoro S, Budiman I, Purwanto HS. Perkiraan besar sampel. Dalam: Sastroasmoro S, Ismail S, ed. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis edisi ke-2. Jakarta: Sagung Seto; 2007:97-109.
38. Lemeshow S, Hosmer DW, Klar J, Lwanga SK. Adequacy of sample size in health studies. England: John Wiley & Sons Ltd.:1990.p 3-7.