

HUBUNGAN ANTARA KADAR *INTERLEUKIN 5* DARAH DAN JUMLAH EOSINOFIL KEROKAN MUKOSA HIDUNG PADA PENDERITA RINITIS ALERGI PERSISTEN (Penelitian)

Rosa Falerina, Dwi Reno Pawarti, Artono

Dep/SMF Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok
Bedah Kepala dan Leher

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo Surabaya

ABSTRAK

Latar belakang: Rinitis alergi (RA) persisten merupakan penyakit atopik yang sering dijumpai ditandai dengan akumulasi sel inflamasi mukosa hidung terutama eosinofil dan peningkatan kadar *Interleukin 5* (IL-5) dalam darah. **Tujuan:** Membuktikan hubungan antara kadar IL-5 darah dan jumlah eosinofil kerokan mukosa hidung pada penderita RA persisten. **Metode:** Penelitian ini dilakukan di URJTHT-KL Divisi Alergi Imunologi dan Instalasi Patologi Klinik RSUD dr. Soetomo Surabaya pada bulan Januari s/d Juli 2014. Rancangan penelitian yang digunakan adalah *cross sectional*. Sampel diambil secara *consecutive sampling*. Sampel yang sesuai kriteria inklusi dan eksklusi dilakukan penilaian kadar IL-5 darah menggunakan *Immunoassay* Quantikine ELISA R&D *system* dan pemeriksaan kerokan mukosa hidung penderita menggunakan pewarnaan Wright. Total sampel yang diperoleh adalah sebanyak 35 penderita.

Hasil: Didapati peningkatan kadar IL-5 darah rerata sebesar 8,22 (11,4)pg/ml dan peningkatan jumlah eosinofil kerokan mukosa hidung rerata

sebesar 24,49 (22,3)persen. Hasil analisis uji *Spearman Rank Correlation* menunjukkan bahwa antara kadar IL-5 darah dengan jumlah eosinofil kerokan mukosa hidung penderita RA persisten tidak terdapat hubungan bermakna ($p = 0,710$) dengan korelasi negatif ($r = -0,065$). **Kesimpulan:** Penelitian ini diperoleh peningkatan kadar IL-5 darah, peningkatan jumlah eosinofil kerokan mukosa hidung dan tidak terdapat hubungan antara kadar IL-5 darah dan jumlah eosinofil kerokan mukosa hidung pada penderita RA persisten.

Kata kunci: rinitis alergi (RA) persisten, kadar IL-5 darah pg/ml, jumlah eosinofil kerokan mukosa hidung

ABSTRACT

Background: Persistent allergic rhinitis (AR) is a common atopic disease which characterized by inflammation cells accumulation in nasal mucosa scrapping particularly eosinophil and increasing of blood interleukin 5 (IL-5) level. **Purpose:** The study was purposed to explain the correlation between blood IL-5 level and eosinophil counts of nasal mucosa in persistent AR patients.

Methods: The study was conducted in ORL-HNS outpatient department of Allergic Division and Clinical Pathology Instalation of Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya, from January 2014 to Juli 2014. The design of study was cross sectional. Samples were collected by concecutive sampling. Those who meet the inclusion and exclusion criterias were examined for blood IL-5 by using Immunoassay Quantikine ELISA R&D system and nasal mucosa scrapping by using Wright staining. Total samples were 35 patients.

Results: This study showed the increasing of mean blood IL-5 level as much as 8,22 (11,4) pg/ml and increasing of mean nasal mucosa eosinophil counts as much as 24,49 (22,3) percent. The analysis result of Spearman Rank Correlation showed that between blood IL-5 level and nasal mucosa eosinophil counts of persistent AR patients was not significant ($p = 0,710$) with negative correlation ($r = -0,065$). **Conclusion:** This study showed increasing of blood IL-5 level, increasing of nasal mucosa eosinophil counts and there was no correlation between blood IL-5 level and nasal mucosa eosinophil counts of persistent AR patients.

Keywords: *persistent allergic rhinitis, blood IL-5 level, eosinophil counts of nasal mucosa*

PENDAHULUAN

Rinitis alergi (RA) merupakan penyakit atopik yang sering dijumpai dalam praktek sehari-hari. Penyakit ini

dapat menyerang semua usia. Gejala yang ditimbulkannya sangat mengganggu aktivitas sehari-hari dan menurunkan kualitas hidup karena penyakit ini bersifat rekuren, kronis, progresif, reversibel pada tahap awal dan irrevesibel pada tahap lanjut¹ Proses inflamasi pada RA persisten ditandai dengan akumulasi sel inflamasi mukosa hidung terutama eosinofil.² Masa hidup eosinofil di mukosa hidung dipengaruhi oleh keberadaan *Interleukin 5* (IL-5) dalam darah. Penelitian Garrelds, *et al.*, (1995) menyebutkan bahwa produksi IL-5 dan *Eosinophil Cationic Protein* (ECP) pada mukosa hidung penderita RA didapatkan meningkat jumlahnya pada reaksi alergi fase lambat³ Sampai saat ini belum diketahui dengan jelas hubungan antara kadar IL-5 darah dan jumlah eosinofil kerokan mukosa hidung pada penderita RA persisten.

Diagnosis RA dapat ditegakkan berdasarkan anamnesis adanya riwayat alergi, pemeriksaan fisik hidung serta pemeriksaan penunjang laboratorium. Kejadian RA pada hakikatnya dihubungkan dengan penyakit lain seperti asma, sinusitis, otitis media, polip hidung dan infeksi saluran nafas bawah⁴

Patofisiologi RA diketahui bahwa alergen yang masuk ke mukosa hidung penderita RA persisten akan merangsang sel limfosit T berdiferensiasi menjadi sel *T helper 1* (Th1) dan Th2. Pada proses tersebut Th1 melepaskan *interleukin* (IL) IL-2, IL-3 dan *Granulocyte Macrophage Colony*

Stimulating Factor (GM-CSF). Sedangkan Th 2 melepaskan IL-3, IL-4, IL-5 dan GM-CSF².

Interleukin 5 merupakan sitokin yang dihasilkan oleh Th 2, penting untuk maturasi eosinofil di sumsum tulang dan pelepasannya ke dalam aliran darah. Pada manusia, IL-5 hanya bekerja pada eosinofil dan basofil yang memiliki reseptor spesifik terhadap IL-5. Reseptor IL-5 terdiri dari 2 subunit yaitu α subunit yang khusus untuk IL-5 dan β subunit yang berbagi dengan IL-3 dan GM-CSF. Keberadaan IL-5 memperpanjang masa hidup eosinofil menjadi 12-14 hari dan menstimulasi fungsi inflamasi dan merangsang proses kemotaktik serta adesi eosinofil.^{1,5}

Greenfeder, *et al.*, (2001) menyebutkan dari beberapa studi didapatkan peningkatan kadar IL-4 dan IL-5 darah yang signifikan pada reaksi alergi fase lambat⁶. Nakai, *et al.*, (2000) mendapatkan kadar IL-5 yang tinggi dalam darah pada semua pasien RA dengan gejala manifestasi⁷. Eosinofil merupakan sel yang dominan pada reaksi alergi, hal ini menjadikan IL-5 merupakan target yang bagus untuk dihambat. Pada kenyataannya masa hidup eosinofil yang lama serta berkurangnya apoptosis eosinofil karena IL-5 dapat dihambat oleh glukokortikoid.⁶

Eosinofil diproduksi di sumsum tulang akibat rangsangan sitokin IL-5 dan masuk dalam sirkulasi darah karena adanya stimulus dan pada RA eosinofil akan terakumulasi di mukosa hidung sebagai *target organ*. Gejala bersin dan

buntu hidung pada RA disebabkan oleh akumulasi sel inflamasi terutama eosinofil di dalam jaringan mukosa hidung. Eosinofil pada jaringan akan menghasilkan mediator yang dapat menyebabkan udem dan menghasilkan enzim serta protein yang dapat merusak jaringan.²

Migrasi eosinofil ke jaringan target melalui mekanisme yang melibatkan sitokin, kemokin dan molekul adesi. Proses migrasi eosinofil dari sirkulasi darah ke mukosa hidung melalui beberapa tahapan yaitu tahap aktivasi, marginasi, adesi ke endotel dan diapedesis. Proses migrasi ini distimulasi oleh beberapa sitokin seperti IL-3, IL-5 dan GM-CSF.^{8,9} Jumlah eosinofil di mukosa hidung akan meningkat dalam waktu 30 menit setelah paparan alergen. Eosinofil didapatkan pada sekret hidung dalam waktu 1 jam setelah paparan alergen¹⁰. Jumlah eosinofil akan mencapai puncaknya pada 12 jam setelah paparan alergen dan berkurang dalam waktu 36 jam.¹¹

Keberadaan eosinofil pada reaksi alergi merupakan hal yang paling konsisten pada mukosa hidung dan eosinofil berperan sentral dalam reaksi alergi.¹² Menurut Ernawati dan Candrawati (2008) eosinofil sekret hidung positif didapatkan sebesar 65%.¹³ Penelitian Chanda, *et al.*, (2002) didapatkan eosinofil sekret hidung meningkat sesuai dengan peningkatan derajat buntu hidung pada penderita RA, dari 25 penderita RA dengan keluhan buntu hidung ringan, sedang dan berat

didapatkan eosinofil sekret hidung positif berturut-turut sebesar 22%, 38% dan 63%.¹⁴

Berdasarkan uraian di atas peneliti bermaksud untuk mengetahui hubungan kadar IL-5 darah dan jumlah eosinofil sekret hidung pada penderita RA persisten yang berobat ke Unit Rawat Jalan (URJ) Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher (THT-KL) Divisi Alergi Imunologi RSUD dr. Soetomo Surabaya.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik menggunakan pendekatan *cross sectional*. Subyek penelitian adalah penderita RA persisten (kriteria ARIA) 2008 yang datang berobat di URJ THT KL Divisi Alergi Imunologi RSUD dr. Soetomo Surabaya mulai Januari sampai Juli 2014. Kriteria inklusi penelitian ini yaitu penderita berusia lebih dari sama dengan 20 tahun sampai dengan 60 tahun, bebas obat simpatomimetik (efedrin, fenilefrin, pseudoefedrin) dan aspirin minimal selama 4 hari, bebas obat antihistamin (*long acting* 3 minggu, *short acting* 4 hari) dan bersedia ikut dalam penelitian. Kriteria eksklusi adalah penderita dengan kelainan anatomi hidung seperti septum deviasi berat, mempunyai penyakit hidung obstruktif seperti polip nasi, tumor hidung dan sinus paranasal, menderita infeksi saluran napas akut.

Pengambilan sampel secara *consecutive sampling* sedangkan besar sampel dihitung menggunakan

rumus.¹⁵

Pada penelitian ini variabel bebas (*independent variable*) adalah kadar IL-5 darah dan variabel tergantung (*dependent variable*) adalah jumlah eosinofil kerokan mukosa hidung. Kadar IL-5 dalam darah ditentukan dengan pemeriksaan menggunakan metode ELISA. Jumlah eosinofil kerokan mukosa hidung ditentukan berdasarkan penilaian secara mikroskopis dari pemeriksaan eosinofil mukosa hidung yang dilakukan dengan pewarnaan Wright, jumlahnya dihitung per 100 sel lekosit yang lain dan dinyatakan dalam %.

Kategori	Persentase (%) eosinofil
+1	Jumlah eosinofil < 5 %
+2	Jumlah eosinofil = 5% dan < 10 %
+3	Jumlah eosinofil = 10% dan < 50 %
+4	Jumlah eosinofil = 50 %

Semua data yang terkumpul dalam lembar pengumpul data disusun dalam bentuk tabel dan diolah secara statistik dengan menggunakan uji Korelasi dari *Spearman Rank*.

HASIL

Sebanyak 35 penderita RA persisten menjalani penelitian. Sebagian besar penderita RA persisten merupakan kelompok RA persisten derajat sedang berat yaitu sebanyak 26 (74,3%) penderita, sedangkan merupakan RA persisten derajat ringan sebanyak 9 (25,7%) penderita.

Gambaran distribusi penderita berdasarkan jenis kelamin dan umur

dapat dilihat pada tabel di bawah ini:

Tabel 5.1 Distribusi jenis kelamin

Jenis kelamin	n	%
Laki-laki	12	34,3
Perempuan	23	65,7

Tabel 5.2 Distribusi umur penderita

Umur (tahun)	Jumlah	%
21 - 30	17	48,6
31 - 40	9	25,7
41 - 50	8	22,9
51 - 60	1	2,9
Rentang	20- 56	
Rerata	32,03	

Berdasarkan tabel 5.2 di atas, tampak bahwa sebagian besar penderita RA persisten merupakan kelompok umur 20 – 30 tahun sebanyak 17 penderita (48,6%) dan hanya 1 (2,9%) penderita yang berada dalam rentang umur 51-60 tahun. Rerata umur penderita pada penelitian ini adalah 32,03 tahun.

Hasil analisis kadar IL-5 darah dan jumlah eosinofil kerokan mukosa hidung dapat dilihat pada Tabel 5.3 dan 5.4 berikut.

Tabel 5.3. Nilai rerata kadar IL-5 darah

Variabel	Rerata (SB)
Kadar IL-5 darah (pg/ml)	8,22(11,4)
Jumlah eosinofil (%)	24,49 (22,3)

Tabel 5.4. jumlah eosinofil (kategori dan persentase)

Kategori & persentase eosinofil	Jumlah (n)	Persentase
+1 (< 5 %)	3	8,6
+2 (= 5% dan < 10 %)	3	8,6
+3 (= 10% dan < 50 %)	24	68,6
+4 (= 50 %)	5	14,3

Dari penelitian ini didapati sebaran data yang tidak normal, didapati peningkatan kadar IL-5 darah rerata sebesar 8,22 (11,4)pg/ml dan peningkatan jumlah eosinofil kerokan mukosa hidung rerata sebesar 24,49 (22,3)%

Analisis hubungan kadar IL-5 darah dan jumlah eosinofil kerokan mukosa hidung pada penderita RA persistendengan menggunakan uji *Spearman Rank Correlation Test* diperoleh korelasi tidak bermakna antara kadar IL-5 darah dan jumlah (%) eosinofil kerokan mukosa hidung ($p = 0,710$)serta korelasi negatif dan lemah ($r = -0,065$). Begitu pula antara kadar IL-5 darah dengan kategori eosinofil menunjukkan hasil tidak bermakna ($p = 0,569$) serta korelasi negatif dan lemah ($r = 0,100$).

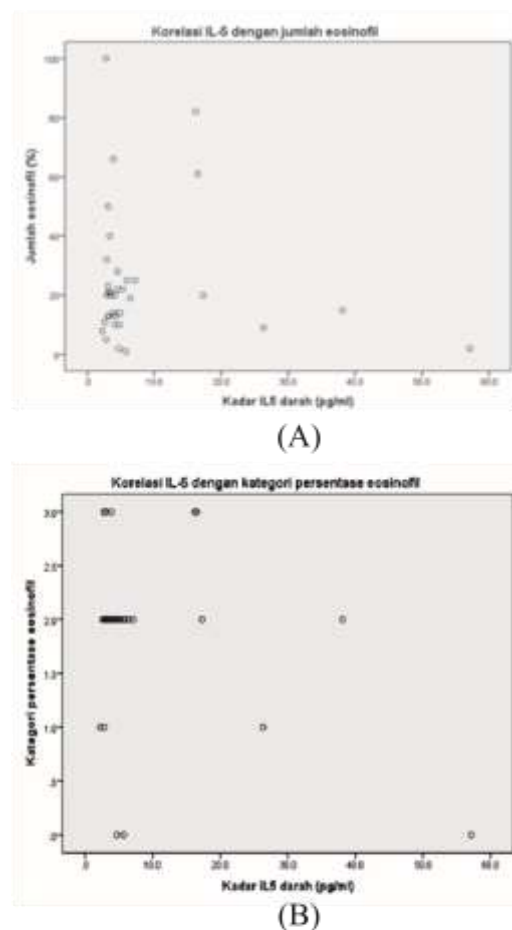
Tabel 5.5. Analisis korelasi IL-5 darah dan jumlah eosinofil kerokan mukosa hidung

Variabel	Mean	p	r
Kadar IL-5 (pg/ml)	8,22		
Jumlah eosinofil (%)	24,49	0,710	-0,065
Kategori eosinophil	3 (1 – 4)	0,569	-0,100

Hal ini berarti bahwa apabila kadar IL-5 darah meningkat, tidak diikuti dengan peningkatanjumlah eosinofil kerokan mukosa hidung.

Dalam hal ini hubungan kadar IL-5 dengan jumlah eosinofil kerokan mukosa hidung adalah tidak relevan (hipotesis ditolak). Penyajian regresi data tersebut dapat disajikan seperti gambar 5.1 menggunakan *scatter plot*.

Hubungan antara kadar IL-5 darah dan jumlah eosinofil kerokan mukosa hidung dapat dilihat pada gambar 5.1 berikut :



Gambar 5.1. Gambar distribusi (*scatter plot*) korelasi kadar IL-5 darah dengan jumlah eosinofil (A) dan kategori eosinofil (B). Gambar distribusi menunjukkan arah korelasi negatif, sedangkan titik-titik (*dot*) yang menyebar berpecah dan tidak mengikuti pola (garis) menunjukkan korelasi yang lemah antara kedua variabel

DISKUSI

Sebagaimana diketahui RA merupakan penyakit dengan insiden yang cukup tinggi di seluruh dunia dengan prevalensi yang semakin meningkat setiap tahun. Patogenesis RA melibatkan reaksi imun yang cukup kompleks.

Pada penelitian sebelumnya diperoleh peranan aktif dari IL-5 dalam pembentukan, diferensiasi, mobilisasi dan fungsi eosinofil dalam darah serta menghambat apoptosis eosinofil.^{2,5} Penelitian oleh Dwi Arini, dkk. tahun 2002. diperoleh hubungan yang bermakna ($p < 0,05$) antara jumlah eosinofil dalam darah dan mukosa hidung pada penderita RA dengan kelompok kontrol.

Hasil penelitian ini (tabel 5.3) diperoleh peningkatan kadar IL-5 pada penderita RA persisten yaitu rerata sebesar 8,22 (11,4) pg/ml dan peningkatan jumlah eosinofil kerokan mukosa hidung penderita RA persisten yaitu rerata sebesar 24,49 (22,3) %

Uji statistik penelitian ini menggunakan analisis inferensial dengan menggunakan uji *Spearman Rank Correlation Test* dengan menguji hubungan antara kadar IL-5 darah dan jumlah eosinofil mukosa hidung pada penderita RA. Dari uji statistik diperoleh hasil korelasi negatif, lemah, dan tidak bermakna dengan $p = 0,710$. Hal ini berarti bahwa apabila kadar IL-5 darah meningkat, maka tidak mempengaruhi jumlah eosinofil dalam kerokan mukosa hidung pada penderita RA persisten. Kondisi tersebut dapat terjadi karena peran utama IL-5 yaitu

meningkatkan pembentukan dan diferensiasi eosinofil dalam jaringan sumsum tulang. Peranan yang lain dari IL-5 yaitu menstimulasi pelepasan eosinofil dari sumsum tulang ke dalam darah dan menstimulasi proses adesi eosinofil ke endotel pembuluh darah.

Interleukin 5 juga dapat menghambat proses apoptosis sehingga keberadaannya dalam jaringan lebih lama.^{2,9}

Peran kemotaksis IL-5 sebenarnya perlu dipertanyakan secara sistematis, oleh karena peran IL-5 darah lebih jelas terlihat dalam mobilisasi eosinofil dalam darah sehingga menyebabkan jumlah eosinofil meningkat dalam darah dan adesi sel eosinofil dengan endotel pembuluh darah. Kadar IL-5 darah tidak hanya ditentukan oleh ikatan subunit IL-5R α pada eosinofil namun juga ditentukan oleh ikatan sel imun yang lainnya misalnya sel basofil, sel B1 murin dan sel B induk sehingga menyebabkan kadar IL-5 darah bervariasi titernya pada penderita RA disamping perbedaan lama penderita terkena paparan alergen. Dampak dari variasi tersebut dapat menyebabkan respon eosinofil terhadap IL-5 dapat berbeda antara individu yang satu dengan yang lainnya.^{2,9} Dari penelitian ini didapatkan bahwa IL-5 darah kemungkinan tidak mempengaruhi proses migrasi eosinofil dalam darah menuju jaringan (proses diapedesis). Hubungan tersebut digambarkan adanya peningkatan kadar IL-5 darah yang tidak diikuti dengan peningkatan jumlah eosinofil dalam jaringan (kerokan

mukosa hidung).

Migrasi eosinofil ke dalam jaringan didahului oleh adanya adesi eosinofil yang diekspresikan menggunakan CCR3 dengan sel endotel sehingga mengaktifkan reseptor ICAM, VCAM dan selektin (reseptor glikoprotein) pada permukaan endotel. Selanjutnya migrasi eosinofil ke jaringan dimulai ketika eosinofil mengalami proses diapedesis yang ditentukan oleh mediator kemoatraktan pada mukosa saluran nafas (hidung) misalnya RANTES, eotaksin, PAF, MCP-3 dan MCP-4.^{16,17}

Pada penelitian Mohammed, *et al*, tahun 2008,¹⁸ diperoleh level eotaksin lebih tinggi pada RA berat dibanding RA ringan ($p < 0,001$). Begitu juga dengan RANTES, kadarnya lebih tinggi pada RA berat dibanding RA ringan ($p < 0,04$). Hohki, *et al*, tahun 1998¹⁹ menemukan eotaksin merupakan kemokin yang paling poten sebagai kemotaksis eosinofil dibandingkan dengan yang lainnya ($p < 0,01$).

Dari pertimbangan di atas, gejala RA seperti memiliki hubungan dengan peningkatan jumlah eosinofil dalam kerokan mukosa saluran nafas akibat peningkatan migrasi eosinofil ke jaringan mukosa. Proses migrasi tersebut secara umumnya tentu lebih disebabkan oleh mediator kemoatraktan itu sendiri.

Jumlah eosinofil mukosa hidung pada penderita RA lebih ditentukan oleh kadar mediator kemoatraktan yang mengatur migrasi eosinofil dalam darah ke jaringan (mukosa). Peningkatan

jumlah migrasi eosinofil tersebut menyebabkan peningkatan jumlah eosinofil di mukosa jaringan. Peran IL-5 lebih jelas dalam pengadaan dan mobilisasi eosinofil dari sumsum tulang ke dalam darah dan selanjutnya mengalami proses adesi dengan sel endotel pembuluh darah.

Rendahnya kadar eosinofil dalam penelitian ini bila dibandingkan penelitian Jirapongsanauruk dan Vichyanond, 1998²⁰ kemungkinan disebabkan karena pada penelitian ini menggunakan pewarnaan Wright yang kurang spesifik untuk pemeriksaan eosinofil. Pemeriksaan eosinofil dengan menggunakan pengecatan Wright-Giemsa memiliki akurasi uji dengan sensitivitas sebesar 91,7% dan spesifisitas 100%. Akurasi uji tersebut memiliki kemaknaan yang tinggi disebabkan kemampuan identifikasi inti sel dan granul-granul sitoplasma eosinofil lebih jelas dibanding pewarnaan yang lainnya.

Pemeriksaan eosinofil mukosa hidung pada penelitian Jirapongsanauruk & Vichyanond, 1998²⁰ menggunakan pewarnaan Wright-Giemsa memiliki akurasi uji dengan sensitivitas sebesar 91,7% dan spesifisitas 100%. Akurasi uji tersebut memiliki kemaknaan yang tinggi disebabkan kemampuan identifikasi inti sel dan granul-granul sitoplasma eosinofil lebih jelas dibanding pewarnaan yang lainnya. Namun pada penelitian ini menggunakan pewarnaan Wright tanpa Giemsa akibat keterbatasan operasional sarana tempat

penelitian. Hal ini menyebabkan kemampuan identifikasi eosinofil lebih sulit dibanding pewarnaan Wright-Giemsa. Faktor tersebut merupakan salah satu keterbatasan dalam penelitian ini.

KESIMPULAN

Kesimpulan yang dapat diperoleh pada penelitian ini yaitu; kadar IL-5 darah lebih tinggi pada penderita RA persisten daripada orang normal, jumlah eosinofil kerokan mukosa hidung lebih tinggi pada penderita RA persisten daripada orang normal dan tidak ada hubungan antara kadar IL-5 darah dan jumlah eosinofil kerokan mukosa hidung pada penderita RA persisten.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bousquet J, Khaltev N, Cruz AA, Denburg J, Fokken WJ, Togias A, *et al*. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization. GA2LEN and Allergen)¹. *Allergy*.2008; 63:8-160.
2. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cytokines. In: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, eds. *Cellular and molecular immunology*, 6th ed, Philadelphia: Elseviers.2010, pp. 432 - 442.
3. Garrelds IM, Veld T, Nahori MA, Vargaftig BB, Gerth R, Zijlstra FJ. Interleukin-5 and eosinophil cationic protein in nasal lavages of rhinitis patients. *European journal of pharmacology*.1995; 275: 295-300.
4. Nayak AS, Schenkel E. Desloratadine reduces nasal congestion in patients with intermittent allergic rhinitis. *Allergy*.2001; 56: 1077-80.
5. Gevaert P. Eosinophilic inflammation in nasal polyposis: regulation of interleukin 5 and interleukin 5 receptor α isoforms. Dissertation, Gent university, Belgium. 2004
6. Greenfeder S, Umland SP, Cruss FM, Chapman RW, Egan RW. Th2 cytokines and asthma The role of interleukin-5 in allergic eosinophilic disease. *Respir Res*.2001; 2: 71-9.
7. Nakai Y, Ohashi Y, Kakinoki Y, Tanaka A, Wahio Y, Nasako, Y, *et al*. Allergen-induced mRNA expression of IL-5, but not of IL-4 and IFN γ , in peripheral blood mononuclear cells is a key feature of clinical manifestation of seasonal allergic rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*.2000; 126:1-5.
8. Wardlaw AJ, Synon FS, Walsh GM. Eosinophil adhesion in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*.1994; 94: 1-13.
9. Stellato C, Beck LA. Expression of eosinophil-specific chemokines by human epithelial cells: Human Eosinophil Biological and Clinical Aspect. *Chem Immunol*.2000; 76: 156-76.
10. Mygind N. Eosinophils/leucocytes. In: *Nasal allergy*, 2nd ed, Oxford: Blackwell Scientific Publication, the Alden Press. 1981. pp.170-81.
11. Shioda H, Mishima T. Significance of mast cells in nasal smear from patients with food allergy. *J Allergy*.1996; 37: 321-8.
12. Sugiarto J, Takumansang D, Pelealu T. Eosinofil mukosa hidung sebagai uji diagnostik rinitis alergi pada anak. *Sari pediatri*.2006; 7: 194-99.
13. Ernawati DA, Candrawati S. Jumlah eosinofil darah tepi dan mukosa hidung pada penderita rhinitis alergika di RS Dr Muwardi Surakarta. *Jurnal Keperawatan Soedirman*.2008; 3: 138-43.
14. Chanda R, Aggarwal AJ, Kohli GS, Jaswal TS, Gupta KB. Comparative study of nasal smears and biopsy in patients of allergic rhinitis. *Indian J Allergy Asthma Immunol*.2002; 16: 27-31.

15. Dahlan S. Besar sampel dan cara pengambilan sampel dalam penelitian kedokteran dan kesehatan, edisi 2, Surabaya : Salemba Medika. 2013. hal 76.
16. Barraniuk JN. Pathogenesis of allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol. 1997; 99: 763-72.
17. Sin B, Togias H. Pathophysiology of allergic and nonallergic rhinitis. Am Thorac Soc. 2011; 8: 106-14.
18. Mohammed M, Naggar E, Baset A, *et al.* The C-C chemokines, RANTES and eotaxin, in atopic dermatitis, atopic asthmatics and allergic rhinitis patients: relation to disease severity. Egyptian J of medical microbiology. 2008; 17: 265-70.
19. Hohki G, Terada N, Hamano N, Kitaura N, *et al.* The effects of eotaxin on the surface adhesion molecules of endothelial cells and on eosinophil adhesion to microvascular endothelial cells. Biochem Biophys Res Commun. 1997; 241: 136-41.
20. Jirapongsanauruk O, Vichyanond P. Nasal cytology in the diagnosis of allergic rhinitis in children. Ann Allergy Asthma Immunol. 1998; 80: 165-9.