

DAFTAR ISI

JUDUL.....	i
LEMBAR PERSETUJUAN.....	ii
LEMBAR PERNYATAAN	iii
DAFTAR ISI	iv
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR SINGKATAN	xi
I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Penelitian	1
B. Perumusan Masalah	6
C. Pertanyaan Penelitian.....	8
D. Keaslian Penelitian	8
E. Tujuan Penelitian	10
F. Manfaat Penelitian	11
II. TINJAUAN PUSTAKA	12
A. Rinosinusitis.....	12
A.1. Epidemiologi	14
A.2. Anatomi dan Perkembangan Sinus Paranasal	15
A.2.1 Sinus Maksilaris	15
A.2.2. Sinus Etmoidalis.....	16
A.2.3. Sinus Frontalis.....	17
A.2.4. Sinus Sfenoidalis	18
A.2.5. Bangunan kompleks osteo-metal	19
A.3. Histologi Rongga Hidung dan Sinus Paranasal.....	20
A.4. Fisiologi Sinus Paranasal	21
A.5. Patofisiologi Rinosinusitis Kronis	22
A.6. Diagnosis Rinosinusitis Kronis	24
A.7. Etiologi rinosinusitis kronis	26

B.	Polip Hidung	29
B.1.	Epidemiologi Polip Hidung.....	31
B.2.	Etiologi Polip Hidung	32
B.3.	Patogenesis Polip Hidung.....	33
B.4.	Histopatologi polip nasi	36
B.5.	Diagnosis polip hidung	39
B.5.1.	Anamnesis.....	39
B.5.2.	Pemeriksaan fisik	39
B.5.3.	Naso-endoskopi.....	40
B.5.4.	Pemeriksaan Radiologi	41
C.	Virus Epstein-Barr (EBV).....	42
C.1.	Epstein-Barr Nuclear Antigen 1 (EBNA-1).....	48
C.2.	Latent Membrane Protein -1 (LMP-1).....	49
D.	Matrix Metalloproteinase	49
D.1.	Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9)	51
D.1.1.	Profil matrix metalloproteinase-9 (MMP-9)	51
D.1.2.	Peranan matrix metalloproteinase-9 pada remodeling jaringan	51
D.2.	Tissue Inhibitors of Metalloproteinase (TIMP)	54
D.2.1.	Profil Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1)	55
D.2.2.	Peranan Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) pada polip hidung	55
E.	KERANGKA TEORI	57
F.	KERANGKA KONSEP	58
G.	HIPOTESIS	59
III.	METODE PENELITIAN	60
A.	Rancangan Penelitian	60
B.	Tempat dan Waktu Penelitian	60
C.	Subyek Penelitian	61
C.1.	Populasi penelitian.....	61
D.	Sampling	62
E.	Besar Sampel Penelitian.....	62

F.	Variabel dan Definisi Operasional Variabel	63
F.1.	Variabel Penelitian	63
F.2.	Definisi Operasional Variabel adalah :	64
G.	Cara Pengambilan dan Penyimpanan Sampel Penderita	66
H.	Instrumen Penelitian	67
I.	Analisis Statistik	74
J.	ETIKA PENELITIAN	75
J.1.	<i>Ethics Committee Approval</i>	75
J.2.	Persetujuan Keikutsertaan Dalam Penelitian	75
J.3.	Protokol Tetap Kelompok Studi Rinologi PERHATI-KL	75
J.4.	Kerahasiaan	76
K.	Alur penelitian	77
IV.	HASIL PENELITIAN	78
A.	Karakteristik Subyek Penelitian	78
A.1.	Distribusi Variabel Jenis Kelamin, Umur dan Tipe Histopatologi Subyek	78
A.2.	Distribusi Ekspresi Protein EBNA-1, LMP-1, MMP-9 dan TIMP-1 82	
A.4.	Distribusi protein menggunakan program ImageJ 1.49	88
A.5.	Distribusi Gejala dan Keluhan Berdasarkan Kriteria <i>Task Force</i> (1996)	91
B.	Karakteristik Demografi Subyek	92
C.	Karakteristik Ekspresi Protein	92
D.	Karakteristik Keluhan Pada Kedua Kelompok	96
E.	Hubungan ekspresi EBNA-1 dan LMP-1 terhadap ekspresi protein MMP-9 dan TIMP-1	100
F.	Hubungan Ekspresi EBNA-1 dan Keluhan Pada Subyek	103
G.	Analisa Regresi Logistik	108
V.	PEMBAHASAN	111
A.	Karakteristik Subyek Penelitian	111
B.	Ekspresi Protein EBNA-1 dan LMP-1 Pada Subyek Penelitian.	113

B.1. Ekspresi protein EBNA-1.....	113
B.2. Ekspresi Protein LMP-1	116
C. Ekspresi Protein MMP-9 dan TIMP-1 Pada Subyek Penelitian	117
C.1. Ratio Ekspresi Protein MMP-9 / TIMP-1 Antara Kelompok Kontrol dan Kelompok Kasus.....	118
C.2. Distribusi rasio MMP-9/TIMP-1 terhadap ekspresi EBNA-1.....	120
C.3. Hubungan Keluhan Penderita dan polip hidung.....	121
D. Nilai <i>Area Under Curve</i> (AUC).....	123
E. Analisa regresi logistik	124
VI. KESIMPULAN.....	125
VII. DAFTAR PUSTAKA.....	127

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Gejala dan tanda yang berhubungan dengan rhinosinusitis <i>Task Force 2007</i> di kutip dari Bailey <i>et al</i> , 2014).....	25
Tabel 2. Gejala dan Tanda Rhinosinusitis Kronis.....	26
Tabel 3. Distribusi variabel jenis kelamin pada kelompok kasus	78
Tabel 4. Distribusi variabel jenis kelamin pada kelompok kontrol.....	79
Tabel 5. Distribusi variabel umur pada kelompok kasus	79
Tabel 6. Distribusi variabel umur pada kelompok kontrol	80
Tabel 7. Rerata umur subyek	80
Tabel 8. Distribusi hasil pemeriksaan klinis polip hidung	81
Tabel 9. Distribusi histologi polip hidung berdasarkan tipe Helquist pada kelompok kasus	81
Tabel 10. Distribusi ekspresi protein EBNA-1	84
Tabel 11. Distribusi ekspresi protein LMP-1	85
Tabel 12. Distribusi ekspresi protein MMP-9.....	86
Tabel 13. Distribusi ekspresi protein TIMP-1	87
Tabel 14. Distribusi protein pada penderita rhinosinusitis kronis dengan polip.....	88
Tabel 15. Distribusi protein pada penderita rhinosinusitis kronis tanpa polip hidung.....	88
Tabel 16. Distribusi Tanda dan Gejala Pada Subyek.....	91
Tabel 17. Karakteristik jenis kelamin	92
Tabel 18. Karakteristik Ekspresi EBNA-1.....	92
Tabel 19. Karakteristik Ekspresi LMP-1	93
Tabel 20. Karakteristik ekspresi protein MMP-9.....	93
Tabel 21. Karakteristik ekspresi TIMP-1.....	94
Tabel 22. Karakteristik Ratio MMP-9 dan TIMP-1	95
Tabel 23. Ratio MMP-9/TIMP-1	96
Tabel 24. Keluhan Nyeri Wajah	96
Tabel 25. Keluhan hidung tersumbat	97
Tabel 26. Keluhan Post Nasal Drip.....	97
Tabel 27. Keluhan Hiposmia	98
Tabel 28. Keluhan Sakit Kepala	98
Tabel 29. Keluhan halitosis.....	99
Tabel 30. Keluhan Batuk	99

Tabel 31. Keluhan Rasa Lemah	100
Tabel 32. Ekspresi protein LMP-1	100
Tabel 33. Hubungan Antara Ekspresi EBNA-1 dan MMP-9.....	101
Tabel 34. Hubungan antara ekspresi EBNA-1 dan TIMP-1	102
Tabel 35. Distribusi Rasio MMP-9/TIMP-1	102
Tabel 36. Keluhan Nyeri Wajah	103
Tabel 37. Hidung Tersumbat	104
Tabel 38. <i>Postnasal Drip</i>	104
Tabel 39. Hiposmia	105
Tabel 40. Discar Mukopurulen	105
Tabel 41. Sakit Kepala.....	106
Tabel 42. Halitosis	106
Tabel 43. Batuk.....	107
Tabel 44. Rasa Lemah.....	107
Tabel 45. Analisis Regresi Logistik Terhadap Polip Hidung	108
Tabel 46. Koordinat Kurva ROC Untuk Rasio MMP-9/TIMP-1 terhadap Polip Hidung	109
Tabel 47. Koordinat Kurva ROC Untuk Rasio MMP-9/TIMP-1 terhadap EBNA-1.....	110

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. <i>Epithelial rupture or glandular new formation theory on nasal polyp formation</i> (di kutip dari Nasal Polyposis, Onerci, 2010)	37
Gambar 2. <i>Four-stage polyp grading system : 0 no visible NP; 1 small amount of polypoid disease confined within the middle meatus; 2 multiple polyps occupying the middle meatus; 3 polyps extending beyond the middle meatus; 4 polyps completely obstructing the nasal cavity</i> (reprinted from Meltzer <i>et al</i> cit Onerci, 2013).	41
Gambar 3. Polip Hidung pada pemeriksaan nasoendoskopi	42
Gambar 4. Hasil Pemeriksaan CT Scan pada penderita polip hidung	42
Gambar 5. <i>Simplified diagram of the structure of EBV</i>	45
Gambar 6. Siklus EBV (http://ciri.inserm.fr/en/les-equipes/teams-2/)	47
Gambar 7. <i>Crystal structure of human matrix metalloproteinase (MMP-9) (gelatinase B)</i>	53
Gambar 8. Bagan rancang penelitian : <i>Case-Control</i>	61
Gambar 10. Polip tipe 1 (eosinofilik), pengecatan H&E (200x).....	83
Gambar 11. Polip tipe 2 (fibroinflamatorik), pengecatan H&E (40x).....	83
Gambar 12. Polip tipe 3 (seromusinososa) , pengecatan dengan H&E (40x).....	84
Gambar 13. Imunohistokimia EBNA-1 pada polip hidung, tampak ekspresi positif EBNA-1 (+) (ditunjukkan dengan tanda panah kuning) nukleus terwarnai kecoklatan , pembesaran (a) 40x; (b) 200x	85
Gambar 14. Imunohistokimia LMP-1 pada polip hidung, ekspresi LMP-1 positif (ditandai dengan tanda panah hitam) membran sel terwarnai kecoklatan, perbesaran (a) 40x ; (b) 200x.....	86
Gambar 15. Gambaran ekspresi protein MMP-9 sitoplasma terwarnai kecoklatan , pembesaran 40x dan 200x dengan pengecatan IHC	87
Gambar 16. Gambaran ekspresi protein TIMP-1, sitoplasma terwarnai kecoklatan, pembesaran (a) 40x; (b) 200x	88
Gambar 17. ImageJ 1.49 protein EBNA-1, (a) polip hidung; (b) non polip ,ekspresi positif ditandai dengan warna kemerahan (tanda panah hitam)	90
Gambar 18. ImageJ 1.49 protein LMP-1, (a) polip hidung; (b) non polip ,ekspresi positif ditandai dengan warna kemerahan (tanda panah hitam)	90
Gambar 19. ImageJ 1.49 protein MMP-9, (a) polip hidung; (b) non polip ,ekspresi positif ditandai dengan warna kemerahan (tanda panah hitam)	91
Gambar 20. ImageJ 1.49 protein TIMP-1, (a) polip hidung; (b) non polip ,ekspresi positif ditandai dengan warna kemerahan (tanda panah hitam)	91
Gambar 21. Kurva <i>Receiver Operating Characteristic</i> (ROC) nilai ekspresi ratio MMP-9/TIMP-1 pada kedua kelompok.....	109
Gambar 22. Kurva <i>Receiver Operating Characteristic</i> (ROC) nilai ekspresi ratio MMP-9/TIMP-1 terhadap ekspresi EBNA-1	111

DAFTAR SINGKATAN

AHR	: <i>Airway Hiper Reactivity</i>
AUC	: <i>Area Under Curve</i>
CD	: <i>Cyclin Dependent</i>
CI	: <i>Confident Interval</i>
COPD	: <i>Chronic Obstructive Pulmonary Diasease</i>
CT	: <i>Computed Tomography</i>
EBV	: <i>Epstein-Barr virus</i>
EBERs	: <i>Epstein-Barr virus (EBV)-encoded small RNAs</i>
EBNA	: <i>Epstein-Barr Nuclear Antigen</i>
ECM	: <i>Extra Cellular Matrix</i>
EDTA	: <i>Ethylenediaminetetraacetic acid</i>
EPOS	: <i>The European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps</i>
HHV	: <i>Human Herpes Virus</i>
HPV	: <i>Human Papilloma Virus</i>
IHC	: <i>Immunohistochemistry</i>
IL-8	: <i>Interleukin -8</i>
kDa	: <i>kiloDalton</i>
KOM	: <i>Kompleks Osteo-Meatal</i>
LMP	: <i>Latent Membrane Protein</i>
MMP	: <i>Matrix Metalloproteinase</i>

MMP	: <i>Matrix Metalloproteinase</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
PMN	: <i>Polimorfonuklear</i>
RNAs	: <i>Ribonucleid Acids</i>
RSK	: <i>Rinosinusitis Kronis</i>
TIMP-1	: <i>Tissue Inhibitors of Metalloproteinase-1</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>