

**EFEKTIFITAS KLINIK PENGGUNAAN TRIAMCINOLONE  
ACETONIDE 220 $\mu$ g DAN 110  $\mu$ g SEMPROT HIDUNG PADA  
PENDERITA RINITIS ALERGI PERENIAL**

*THE CLINICAL EFFECTIVENESS OF TRIAMCINOLONE ACETONIDE 220 $\mu$ g DAN 110  $\mu$ g  
NASAL SPRAY IN PATIENTS WITH PERENIAL ALLERGIC RHINITIS*



**TESIS**

**untuk memenuhi sebagian persyaratan  
mencapai derajat Sarjana S-2**

**Magister Ilmu Biomedik**

**Shelly Tjahyadewi  
G4A002076**

**PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG  
SEPTEMBER  
2003**

LEMBAR PENGESAHAN

TESIS

EFEKTIFITAS KLINIK PENGGUNAAN TRIAMCINOLONE  
ACETONIDE 220 $\mu$ g DAN 110 $\mu$ g SEMPROT HIDUNG PADA  
PENDERITA RINITIS ALERGI PERENIAL

*THE CLINICAL EFFECTIVENESS OF TRIAMCINOLONE ACETONIDE 220 $\mu$ g AND 110  $\mu$ g  
NASAL SPRAY IN PATIENTS WITH PERENIAL ALLERGIC RHINITIS*

Disusun oleh :

**Shelly Tjahyadewi**  
G4A002076

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji pada tanggal  
22 September 2003  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Oleh Komisi Pembimbing,

Pembimbing Utama



dr. Suprihati, MSc, Sp. THT  
NIP.130.605.721

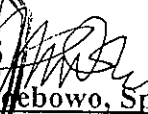
Pembimbing kedua



dr. Parno Widjojo, Sp FK  
NIP. 130.354.873

Ketua Program Studi  
Magister Ilmu Biomedik



  
dr. P. Srebowo, SpPA (K)  
NIP : 130 352 549

ii

UPT-PUSTAK-UNDIP
No. Daft: 2294/11 mib / 04
Tgl. : 13 Feb '04

## **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 dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum / tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, September 2003

Penulis

## RIWAYAT HIDUP SINGKAT

### A. Identitas

Nama : dr. Shelly Tjahyadewi  
Tempat / Tgl lahir : Malang / 1 Mei 1965  
Agama : Islam  
Jenis kelamin : Perempuan

### B. Riwayat Pendidikan

1. SD Negeri di Bandung : Lulus tahun 1977  
2. SMP Providentia Bandung : Lulus tahun 1981  
3. SMA Negeri 3 Bandung : Lulus tahun 1984  
4. FK UNPAD Bandung : Lulus tahun 1991  
5. Pendidikan Militer di Surabaya : Tahun 1990 (coass/dokter muda)  
6. Spesialisasi I.K. THT-KL Undip : (1998 – 2003)  
7. Magister Ilmu Biomedik Undip : (2002 – 2003)

### C. Riwayat Pekerjaan

1. Tahun 1992 : dokter di RS TNI AU Salamun  
Bandung  
2. Tahun 1992-1997 : dokter di RS TNI AU Iswahyudi  
Madiun  
3. Tahun 19987-2003 : PPDS I IK THT-KL FK Undip  
Semarang

### D. Riwayat Keluarga

1. Nama Suami : dr. Erie BPS Andar  
2. Nama Orang tua Ayah : dr. Soetjahjo Nitihardjo.  
Ibu : Marie S  
3. Nama Anak : 1. Anindyo Abshar Andar  
2. Nadiya Arawinda Andar

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kehadlirat Allah SWT atas karunia, rahmat dan hidayahNya sehingga kami telah menyelesaikan tugas penulisan tesis dalam memenuhi persyaratan untuk menyelesaikan Program Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro.

Kami menyadari bahwa tulisan ini masih jauh dari sempurna, hal ini semata-mata karena ketidakmampuan kami, namun karena dorongan keluarga, teman-teman dan bimbingan dari guru-guru kami sehingga tulisan ini dapat terwujud.

Oleh karena itu, pada kesempatan ini perkenankanlah kami menghaturkan rasa hormat dan terima kasih yang tulus kepada :

1. **Direktur Program Pascasarjana Universitas Diponegoro** yang membuka peluang kepada siapa saja yang memenuhi syarat untuk meningkatkan ilmu pengetahuan.
2. **Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang** yang telah memberi kesempatan kepada kami untuk mengikuti pendidikan spesialisasi.
3. **Prof. dr. H. Soebowo, SpPA(K)** selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro yang telah memberikan dorongan dan motivasi untuk dapat menyelesaikan studi.
4. **Dr. Hj Suprihati, SpTHT, MSc** sebagai pembimbing utama yang telah memberikan bimbingan dan saran mulai dari ide penelitian, selama proses pelaksanaan sampai analisis dan penulisan penelitian ini.
5. **Dr. Parno Widjojo, Sp FK** sebagai pembimbing kedua yang telah memberikan bimbingan dan saran mulai dari ide penelitian, selama proses pelaksanaan sampai analisis dan penulisan penelitian ini.
6. **Dr. Amarwati, Sp PA**, yang telah membantu dalam laboratorium PA.
7. **Prof. Dr. dr. I Riwanto, SpB, SpB KBD**, selaku pembimbing dalam metodologi penelitian .

8. **Prof. Dr. dr. H. Tjahjono, SpPA(K), FIAC** selaku Pengelola Program Studi Magister Ilmu Biomedik Kelas Khusus PPDS Program Pascasarjana Universitas Diponegoro yang telah memberikan dorongan dan motivasi untuk dapat menyelesaikan studi.
9. **Dr. dr. Hertanto W. Subagio, MS dan dr. Niken Puruhita, M.Med.Sc.** serta guru-guru Program Studi Magister Ilmu Biomedik selaku nara sumber yang telah senantiasa memberikan pengarahan, referensi dan dorongan moril selama mengikuti pendidikan magister dan penyusunan tesis ini.
10. Rekan mahasiswa Program Magister atas bantuan dan kerjasama dalam suka dan duka selama menempuh pendidikan.
11. Ayahanda dr Soetjahjo N dan ibu Marie S orang tua tercinta serta keluarga yang dengan penuh kasih sayang dan pengorbanan telah mengasuh, membesarkan, mendidik dan menanamkan rasa disiplin dan tanggung jawab, sujud dan bakti kami haturkan.
12. Bapak Soetoto Andar (alm) dan ibu Hj. Soedewi mertua yang dengan penuh perhatian memberikan dorongan semangat, moral maupun material, sujud dan bakti kami haturkan.
13. Suamiku tercinta Dr. Erie BPS Andar dan putra-putri tercinta Anindyo Abshar Andar dan Nadiya Arawinda Andar yang dengan tabah dan sabar mendampingi, memberikan dorongan dan semangat serta pengorbanan selama kami menjalani pendidikan.

Semoga Allah SWT selalu berkenan memberikan rahmat dan hidayahNya kepada kita semua. Amin.

Semarang, September 2003

Penulis

## DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN .....	ii
PERNYATAAN .....	iii
RIWAYAT HIDUP .....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR ISI .....	vii
DAFTAR TABEL .....	ix
DAFTAR GAMBAR .....	ix
ABSTRAK .....	x
ABSTRACT .....	xi
DAFTAR SINGKATAN .....	xii
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Masalah Penelitian .....	3
1.3. Tujuan Penelitian .....	3
1.4. Manfaat Penelitian .....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	6
2.1. Epidemiologi .....	6
2.2. Immunopatogenesis dan gejala rinitis alergi .....	7
2.3. Penatalaksanaan Rinitis alergi .....	12
2.3.1. Kortikosteroid topikal .....	15
2.3.2. Mekanisme kerja kortikosteroid topikal .....	16
2.3.3. Efek samping penggunaan kortikosteroid topikal .....	19
2.3.4. Triamcinolone acetone .....	20
2.4. Kualitas Hidup .....	23
2.5. Kerangka Teori .....	26
2.6. Kerangka Konsep .....	27
2.7. Hipotesis .....	27

<b>BAB III METODE PENELITIAN</b>	29
3.1. Ruang Lingkup	29
3.2. Waktu dan tempat penelitian	29
3.3. Jenis Penelitian	29
3.4. Populasi dan sampel	29
3.4.1. Populasi	29
3.4.2. Sampel	29
3.4.3. Kriteria Inklusi	30
3.4.4. Kriteria Eksklusi	30
3.4.5. Besar sampel	30
3.5. Variabel Penelitian	32
3.6. Alur Penelitian	33
3.7. Pengumpulan data dan pengukuran	34
3.8. Operasionalisasi	34
3.9. Analisis Data	36
3.10. Etika	36
 <b>BAB. IV. HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	 37
4.1. Hasil	37
4.2. Pembahasan	55
 <b>BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN</b>	 59
5.1. Kesimpulan	59
5.2. Saran	60
 <b>DAFTAR PUSTAKA</b>	 61

DAFTAR LAMPIRAN .....	66
1. Kuesioner Data pasien .....	66
2. Kuesioner gejala klinik penderita RAP .....	68
3. Kuesioner Kualitas hidup penderita RAP .....	69
4. Informed concent .....	70
5. Data Output SPSS 10.0 .....	71
6. Surat ijin penelitian .....	86
7. Foto Eosinofil .....	87

#### DAFTAR TABEL

1. Karakteristik subyek penelitian .....	39
2. SGK Pra dan Pasca perlakuan TAA 220 ug .....	40
3. SGK Pra dan Pasca perlakuan TAA 110 ug .....	41
4. SGKPasca Perlakuan TAA 220 ug dan 110 ug .....	42
5. Skor KH Pra dan Pasca perlakuan TAA 220 ug .....	44
6. Skor KH Pra dan Pasca perlakuan TAA 110 ug .....	45
7. Skor KH Pascaperlakuan TAA 220 ug dan 110 ug .....	46
8. Jumlah eosinofil hidung pra dan pasca perlakuan TAA 220 ug .....	48
9. Jumlah eosinofil hidung pra dan pasca perlakuan TAA 110 ug .....	48
10. Jumlah eosinofil hidung pasca perlakuan TAA 220 ug dan 110 ug .....	49
11. Distribusi frekwensi efek samping .....	49

#### DAFTAR GAMBAR

1. SGK mingguan .....	43
2. Skor KH total mingguan .....	46
3. Skor KH domain mingguan .....	47
4. Diagram <i>Survival Analysis</i> Kaplan Meier perubahan proporsi seluruh penderita yang alami perbaikan dan bebas gejala. ....	50

## ABSTRAK

### EFEKTIFITAS KLINIK PENGGUNAAN TRIAMCINOLONE ACETONIDE 220 ug dan 110 ug SEMPROT HIDUNG PADA PENDERITA RINITIS ALERGI PERENIAL

Shelly Tjahyadewi, Suprihati

**Latar Belakang** : Rinitis alergi (RA) merupakan penyakit inflamasi pada mukosa hidung yang kejadiannya masih tinggi. Terapi medikamentosa dengan antihistamin dan dekongestan belum sepenuhnya memuaskan mengatasi gejala-gejala RAP (Rinitis alergi perennial). Alternatif terapi dengan kortikosteroid semprot hidung dipandang efektif dan aman mengatasi gejala RAP karena dapat mengatasi Reaksi alergi fase segera dan lambat. TAA (Triamcinolone acetone), suatu kortikosteroid topikal, saat ini dipergunakan sebagai obat semprot hidung, dipandang efektif dengan efek lokal yang poten dan efek sistemik yang minimal. Gejala RAP lebih ringan dibandingkan RAM (Rinitis alergi musiman) karena paparan alergen pada RAP bersifat kronis dengan konsentrasi rendah, sehingga pengaruh kortikosteroid topikal pada RAP kemungkinan berbeda dibandingkan RAS dalam hal dosis dan lamanya terapi.

**Tujuan** : Mengetahui efektifitas klinik penggunaan TAA semprot hidung 220 ug/hari dan 110 ug/hr dalam pengobatan penderita RAP terhadap Gejala Klinik (GK) , Kualitas Hidup (KH) dan jumlah eosinofil hidung.

**Metodologi** : Uji klinik, *Randomized, Pre and post test design* pada penderita RAP, yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, di klinik Alergi-THT RSUP Dr Kariadi Semarang. 30 penderita diterapi TAA masing-masing 15 orang untuk TAA 220 ug dan 110 ug. Penilaian tiap minggu selama 4 minggu terhadap GK (5gejala), KH (6 domain) dan jumlah eosinofil hidung. .

**Hasil** : 30 penderita yang diterapi TAA 220 ug dan 110 ug menunjukkan perbaikan GK, KH dan penurunan jumlah eosinofil secara signifikan ( $p < 0.05$ ). Penurunan TAA 220 ug lebih besar dan berbeda secara signifikan ( $p < 0.05$ ) dibandingkan penurunan dengan TAA 110 ug untuk GK dan KH, namun tidak untuk jumlah eosinofil. Diakhir terapi perbaikan 100% penderita dengan terapi TAA 220 ug dan 73,3% penderita dengan terapi TAA 110 ug.

Efek samping yang timbul minimal dan ringan pada kedua kelompok

**Kesimpulan** : TAA semprot hidung 220 ug/hari lebih efektif dibandingkan TAA 110 ug/hr untuk terapi RAP dalam memperbaiki gejala klinik dan meningkatkan KH secara bermakna, serta masih dapat ditoleransi oleh penderita selama 4 minggu terapi.

**Kata Kunci** : Rinitis Alergi Perennial, Triamcinolone acetone, Kualitas hidup

## ABSTRACT

### THE CLINICAL EFFECTIVENESS OF TRIAMCINOLONE ACETONIDE 220 ug and 110 ug NASAL SPRAY IN PATIENTS WITH PERENNIAL ALERGIC RHINITIS

Shelly Tjahyadewi, Suprihati

**Background** : Allergic rhinitis is the inflammation diseases, reportedly occurs very frequently. Symptoms of allergic rhinitis may fail to respond when treated with oral antihistamines and decongestans. An alternative therapy, a topical steroid spray, is a safe and effective treatment for PAR (Perennial allergic rhinitis). Inhaled Triamcinolone acetonide (TAA) is a topical corticosteroid currently available as intranasal spray and appears to have potent local effects without evidence of systemic effect.

**Objective** : To evaluate the effectiveness of TAA 220 ug and 110 ug nasal spray in the treatment of Perennial allergic rhinitis (PAR) in clinical symptom, Quality of life (QOL) and nasal eosinophil.

**Methods** : This was a 4 weeks clinical trial, Randomized, *Pre and post test design*. PAR patients, who fulfilled the inclusion and exclusion criteria, at Allergic-ENT department, Kariadi Hospital, Semarang. They were assessed Clinical symptom (5 symptom) and QOL (6 domain) with Total symptom score (TSS) and QOL score before and after treatment (every week) with TAA 220 ug and 110 ug nasal spray.

**Results** : 30 patients were improvement significantly in TSS, QOL and reduce of eosinophyl. ( $p < 0,05$ ) for both TAA 220 ug and 110 ug. The greatest improvement was observed at TAA 220 ug dose, significantly different with TAA 110 ug ( $p < 0.05$ ) for TSS and QOL but not for nasal eosinophyl. At 4<sup>th</sup> week patients improvement were 100% and 73,3% for TAA 220ug and 110ug. There were no clinically significant adverse effect and well tolerated.

**Conclusion** : Once-a-day 220 ug TAA nasal spray were more effective than once-a-day 110 ug TAA nasal spray for the treatment PAR in improvement clinical symptom QOL and nasal eosinophilia significantly for 4 weeks treatment and well tolerated.

**Keywords** : Perennial allergic rhinitis, Triamcinolone acetonide, Quality of life.

## DAFTAR SINGKATAN

APC	:	Antigen presenting cells
ECF-A	:	Eosinophil chemotactic factor of anaphylactic
ECP	:	Eosinoophil cationic protein
EDN	:	Eosinophil derived neurotoxin
EPO	:	Eosinophyl peroxidase
GM-CSF	:	Granulocyte macrophage colony stimulating factor
HLA	:	Human leukocyte antigen
HPA	:	Hypothalamic pituitary adrenal
HRF	:	Histamin releasing factor
ICAM	:	intercellular adhesion molecule
IgE	:	Imunogloblin E
IL	:	Interleukin
KH	:	Kualitas hidup
LT (B,C4,D4,E)	:	Leukotrien
MBP	:	Mayor basic protein
MHC	:	Mayor basic protein
NCF-A	:	Neutrophil chemotactic factor of anaphylactic
PAF	:	Platelets activating factor
PG	:	Prostagalndin
RA	:	Rinitis alergi

RAFL	:	Reaksi alergi fase lambat
RAFS	:	Reaksi alergi fase segera
RAM	:	Rinitis alergi musiman
RAP	:	Rinitis alergi perenial
RG	:	Reseptor glukokortikoid
SCF	:	Stem cell factor
SGH	:	Skor gejala hidung
SGT	:	Skor gejala total
SRSA	:	Slow reacting substance of anaphylactic
TAA	:	Triamcinolone acetonide
TH	:	T helper
TNF $\alpha$	:	Tumor necrosis factor $\alpha$
VCAM	:	Vascular cell adhesion molesule

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Rinitis alergi (RA) merupakan reaksi inflamasi pada mukosa hidung akibat reaksi hipersensitifitas tipe I yang diperantarai Ig E (Gell & Comb tipe I).<sup>(1-3)</sup> Ditandai dengan gejala buntu hidung, bersin, gatal dan rinore.<sup>(2-4)</sup> Penyakit ini sebenarnya tidak mengancam jiwa tetapi gejala klinisnya dapat mengganggu dan menurunkan kualitas hidup penderita dan menghabiskan biaya yang sangat besar untuk pengobatannya. Dari survei yang dilakukan di USA dilaporkan sebanyak 28 juta orang kehilangan jam kerja dan 2 juta anak sekolah kehilangan jam hari sekolahnya akibat rinitis alergi.<sup>(4,5)</sup>

Kejadian RA ternyata masih cukup tinggi baik dari penelitian di dalam dan diluar negeri yaitu sekitar 4-26%<sup>(3)</sup> di luar negeri dan 1,1 - 23,4 %<sup>(6-10)</sup> di dalam negeri. Hal ini menunjukkan perlunya perhatian dan penanganan yang lebih baik lagi di masa mendatang.

Penanganan RA pada dasarnya adalah mengatasi gejala Rinitis alergi akibat reaksi alergi fase segera (RAFS) dan reaksi alergi fase lambat (RAFL), namun sebagian penanganan tersebut dengan terapi medikamentosa seperti antihistamin dan dekonjestan belum sepenuhnya memuaskan dan sering mengalami kekambuhan karena hanya mengatasi gejala alergi pada RAFS

(Reaksi alergi fase segera). Pilihan terapi medikamentosa lain yang dapat mengatasi gejala alergi pada RAFS dan RAFL (Reaksi alergi fase lambat) adalah dengan kortikosteroid. <sup>(2)</sup> Kortikosteroid oral jangka panjang mempunyai efektifitas yang baik namun memberikan efek sistemik yang merugikan. Penggunaan kortikosteroid topikal adalah alternatif lain tanpa efek sistemik yang merugikan. Penggunaan kortikosteroid topikal ini telah dianjurkan oleh WHO th 2000 sebagai salah satu terapi RA. <sup>(11,12,13)</sup>

Penelitian terhadap kortikosteroid topikal telah banyak dilakukan di luar negeri pada penderita RA musiman (RAM) dan terbukti menunjukkan hasil yang memuaskan. <sup>(14,15)</sup> Penelitian kortikosteroid topikal pada penderita RA perenial (RAP) yang merupakan rinitis alergi yang banyak di Indonesia masih kurang dan belum ada kejelasan hasil tentang efektifitasnya dan berapa lama kortikosteroid topikal digunakan sampai terjadi perbaikan klinik. Patogenesis RAP tidak berbeda dengan RAM namun gejala RAP lebih ringan karena paparan alergen konsentrasi rendah yang terjadi sepanjang tahun, sehingga bersifat kronis dan menetap. <sup>(16)</sup> Dengan demikian timbul pertanyaan apakah pemberian kortikosteroid topikal pada RAP sama efektifitasnya dengan RAM ?. Bila sama efektifitasnya berapa lama dan besarnya dosis kortikosteroid topikal sampai terjadi perbaikan secara klinik pada RAP, mengingat paparan alergen pada RAP bersifat kronis dalam konsentrasi yang lebih rendah.

TAA semprot hidung merupakan salah satu kortikosteroid topikal yang digunakan pada terapi penderita RAM dengan dosis 220 ug/hari selama 1-6 bulan memberikan hasil yang memuaskan pada perbaikan klinik.

Untuk mengetahui kepastian hasil pada pengobatan penderita RAP akan dilakukan penelitian klinik kortikosteroid topikal dalam hal ini Triamcinolone acetonide (TAA) semprot hidung dengan dosis 220 ug/hr dan dosis yang lebih rendah 110 ug/hr, untuk melihat efektifitas kliniknya. <sup>(13,17)</sup>

## **1.2. Masalah Penelitian**

Apakah ada perbedaan efektifitas pengobatan TAA 220ug/hr dan 110 ug/hr semprot hidung pada penderita RAP?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum :**

Untuk menjelaskan efektifitas klinik penggunaan TAA 220 ug/hr dan TAA 110 ug/hr semprot hidung dalam pengobatan penderita RAP terhadap gejala klinik, kualitas hidup dan jumlah eosinofil hidung.

1.3.2. Tujuan khusus :

- 1.3.2.1. Untuk menilai efektifitas klinik penggunaan TAA 220 ug/hr semprot hidung pada pengobatan penderita RAP terhadap gejala klinik.
- 1.3.2.2. Untuk menilai efektifitas klinik penggunaan TAA 220 ug/hr semprot hidung pada pengobatan penderita RAP terhadap kualitas hidup.
- 1.3.2.3. Untuk menilai efektifitas klinik penggunaan TAA 220 ug/hr semprot hidung pada pengobatan penderita RAP terhadap jumlah eosinofil hidung.
- 1.3.2.4. Untuk menilai efektifitas klinik penggunaan TAA 110 ug/hr semprot hidung pada pengobatan penderita RAP terhadap gejala klinik
- 1.3.2.5. Untuk menilai efektifitas klinik penggunaan TAA 110 ug/hr semprot hidung pada pengobatan penderita RAP terhadap kualitas hidup.
- 1.3.2.6. Untuk menilai efektifitas klinik penggunaan TAA 110 ug/hr semprot hidung pada pengobatan penderita RAP terhadap eosinofil hidung.
- 1.3.2.7. Menilai perbedaan efektifitas klinik TAA 220 ug/hr dan 110 ug/hr semprot hidung terhadap gejala klinik.

- 1.3.2.8. Menilai perbedaan efektifitas klinik TAA 220 ug/hr dan 110 ug/hr semprot hidung terhadap kualitas hidup.
- 1.3.2.9. Menilai perbedaan efektifitas klinik TAA 220 ug/hr dan 110 ug/hr semprot hidung terhadap jumlah eosinofil hidung.

#### **1.4. Manfaat Penelitian**

- 1.4.1. Dari penelitian ini dapat dijadikan pertimbangan alternatif terapi penderita RAP di klinik THT RSDK Semarang.
- 1.4.2. Dapat meyakinkan penderita tentang keberhasilan TAA semprot hidung sehingga meningkatkan ketaatan penderita. Dan memberikan informasi efektifitas klinik TAA pada RAP pada dosis yang dianjurkan dan dosis yang lebih rendah.
- 1.4.3. Dapat menjadi dasar penelitian selanjutnya untuk mengetahui sejauh mana efek TAA dalam menekan gejala rinitis alergi diikuti perubahan imunologis secara seluler.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Epidemiologi

RA merupakan reaksi inflamasi pada mukosa hidung akibat reaksi hipersensitifitas tipe I yang diperantarai Ig E (Gell & Comb tipe I).<sup>(1,2,3)</sup> Ditandai dengan trias gejala yaitu buntu hidung, rinore dan bersin yang juga disertai gejala lainnya berupa gatal pada hidung, mata, tenggorok ataupun telinga.<sup>(1,3,4)</sup> Penyakit ini sebenarnya tidak mengancam jiwa penderita, tetapi gejala klinisnya dapat mengganggu dan menurunkan kualitas hidup penderita dan keluarganya serta menghabiskan biaya yang sangat besar untuk penyembuhannya. Dari National Health Survey Amerika Serikat membuktikan kerugian atau kehilangan jam kerja pada 28 juta orang dan jam hari sekolah pada 2 juta anak sekolah akibat RA setiap tahunnya, sedangkan biaya untuk pengobatan mencapai 500 juta dolar pertahunnya. (S.C Siegel, 1986) Di AS, 5-10% dari populasi umum menunjukkan gejala RA dan sekitar 2-4% pergi berobat ke dokter akibat RA.<sup>(4,5)</sup>

Kejadian RA cukup tinggi baik di negara Barat maupun di Indonesia. Di negara Barat prevalensinya sekitar 4-26% (Amerika).<sup>(3)</sup> Sedangkan kasus Rinitis alergi yang dijumpai di Indonesia menurut beberapa penulis adalah sebagai berikut : Bratawidjaja dkk (1990) sebanyak 23,47%, IB Agung dan Soetomo N (1977) sebanyak 15-20%, N Roesmono 1,14% , dan T Madiadipoera dkk 1,5%<sup>(6,7,8,9)</sup> Sedangkan dari data Klinik Alergi THT RSUP Dr. Kariadi Semarang dalam kurun

waktu 3 tahun (Juli 1996-Juni 1999) ditemukan 313 kasus dari 20.630 kasus THT (1,5%) per tahun. <sup>(10)</sup>

Dikenal 2 tipe klinik Rinitis alergi yaitu Rinitis alergi musiman (RAM) dan Rinitis alergi perenial (RAP). <sup>(2,18)</sup> Rinitis alergi tipe perenial (RAP) merupakan jenis yang banyak dan mudah dideteksi di Indonesia dibandingkan Rinitis alergi tipe musiman (RAM). Secara patogenesis keduanya tidak berbeda namun gejala RAP lebih ringan oleh karena paparan alergen dengan konsentrasi rendah terjadi sepanjang tahun, sehingga bersifat kronis dan menetap dengan gejala yang menonjol buntu hidung dan rinore. <sup>(1,16)</sup>

Rinitis alergi cenderung mulai timbul pada masa anak-anak, menetap pada usia dewasa, dan mempunyai kecenderungan menurun usia lanjut. <sup>(5)</sup> Rinitis alergi biasanya didapat pada penderita atopik, orang dengan riwayat keluarga menderita gejala yang sama, penampakan klinis seperti urtikaria, asma dan dermatitis atopik. <sup>(7)</sup>

## 2.2. Imunopatogenesis dan Gejala Rinitis Alergi

Rinitis alergi (RA) adalah penyakit hipersensitifitas tipe I yang diperantarai IgE. <sup>(1,2,3,12)</sup> Reaksi alergi di hidung merupakan suatu reaksi inflamasi diawali tahap sensitisasi, kemudian diikuti reaksi alergi yang disebabkan oleh histamin yang dilepaskan oleh kompleks IgE-mastosit(sel mast) dan atau IgE-basofil yang berkontak ulang dengan alergen spesifiknya. <sup>(19)</sup> Reaksi alergi terdiri dari dua fase yaitu *immediate phase allergic reaction* atau reaksi alergi fase segera (RAFS) dan *late phase allergic reaction* atau reaksi alergi fase lambat (RAFL). <sup>(12,20,21,22)</sup> Pada RAFS

terjadi beberapa menit atau 15-30 menit setelah kontak dengan alergen <sup>(20,21)</sup> dan berlangsung sampai 1 jam.<sup>(7)</sup> Kedua, RAFL terjadi 6-12 jam setelah terpapar alergen <sup>(2,21)</sup> dan berlangsung sampai 24 jam atau 48 jam .<sup>(7)</sup>

Pada fase pertama yaitu fase sensitisasi, makrofag atau monosit yang berperan sebagai antigen presenting cell (APC) di mukosa hidung menangkap alergen yang menempel di permukaan mukosa. APC kemudian memprosesnya dengan membentuk peptida pendek yang bergabung dengan molekul *human leukocyte antigen* (HLA) *class II*.<sup>(5,21)</sup> Gabungan ini menghasilkan *peptide-major histocompatibility complex* (MHC) *class II* yang kemudian disajikan kepada sel T dalam hal ini sel CD4+ T<sub>H0</sub>.<sup>(21)</sup> Pada orang yang mempunyai penyakit alergi atopik pada saluran napas, reseptor antigen spesifik pada sel T<sub>H0</sub> ini dapat mengenali peptida antigenik yang disajikan MHC II pada permukaan APC. Apabila sel T<sub>H0</sub> mengikat kompleks peptida-MHC II, maka APC akan menghasilkan sitokin seperti interleukin (IL)1.<sup>(7,22)</sup> IL1 yang dilepas APC akan mempengaruhi T<sub>H0</sub> sehingga melepas IL-4. IL-4 yang menstimuli sel T<sub>H0</sub> berdiferensiasi menjadi sel T<sub>H2</sub> yang akan melepas sitokin pro inflamasi (IL3, IL4, IL5, IL9, IL10, IL13, GM-CSF) yang mempunyai efek langsung pada sel-sel inflamasi (mastosit, basofil, eosinofil) dan mempengaruhi sel B berproliferasi dan transformasi menjadi sel plasma yang menghasilkan IgE serta menghambat secara kompetitif respon imun dari sel T<sub>H1</sub>.<sup>(2,5,7,19)</sup> Jika terjadi paparan alergen yang terus-menerus dan presentasi alergen oleh sel-sel penyaji antigen (APC) pada sel B disertai adanya pengaruh sitokin seperti IL-4 dan IL-13 maka sel B akan memproduksi IgE yang terus bertambah. IgE yang terbentuk akan berada bebas dalam darah dan ke jaringan

yang akan segera berikatan dengan reseptornya di sel basofil dan sel mast dengan afinitas tinggi. Dalam fase ini maka seseorang dikatakan dalam keadaan sensitif karena sudah mengalami proses sensitisasi. Pada serangan alergi terjadi kenaikan proporsi sel mast, yang mengekspresikan IL-5 dan IL-6. Sel ini mengalami proliferasi, mungkin dibawah pengaruh sitokin sel  $T_{H2}$ . Karena sel mast mukosa mempunyai rata-rata membelah diri yang lebih tinggi pada penderita rinitis alergi dibanding bukan rinitis alergi. (7,19,20,22)

Fase sensitisasi kemudian akan diikuti oleh fase kedua yaitu fase aktifasi, dimana terjadi suatu paparan alergen ulang yang sama, sehingga terjadi ikatan alergen spesifik dengan IgE baik yang dipermukaan sel mast maupun basofil. Jika terjadi *bridging* antara dua molekul IgE dengan suatu antigen yang bivalen akan terjadi interaksi antigen-antibodi yang menyebabkan perubahan proses kimia dalam sel mast yang berakhir dengan proses degranulasi. Pada proses degranulasi, granula ini kemudian mengadakan fusi dengan dinding sel yang kemudian dapat melepaskan zat-zat mediator kimia seperti histamin, heparin, serotonin dan beberapa faktor khemis seperti lekotrien (LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE) dulu disebut SRS-A (*Slow reactive substance of anaphylaxis*), ECF A (*Eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis*), NCF A (*Neutrophil chemotactic factor of anaphylaxis*) dan PAF (*Platelet activating factor*). (19,23)

Setelah terlepasnya mediator dan butir-butir sekresi dari sel mast/basofil maka proses alergi sampai pada fase ketiga yaitu fase efektor yang segera disusul oleh gejala klinik sebagai manifestasinya. Gejala-gejala yang bermanifestasi tergantung

pada mediator yang dilepaskan oleh sel mast/basofil dan organ sasaran yang terkena efek mediator tersebut. Pada fase ini menimbulkan dua fase reaksi yaitu reaksi alergi fase segera (RAFS) dengan mensekresi mediator vasoaktif dan reaksi alergi fase lambat (RAFL) dengan menarik sel inflamasi lain dengan cara induksi pembentukan sitokin proinflamasi. <sup>(12,19,20,24)</sup>

Reaksi alergi fase segera (RAFS) terjadi dalam 15 menit sampai 30 menit setelah interaksi IgE dengan alergen <sup>(20,21)</sup>. Mediator yang berperan adalah *preformed mediator* yaitu histamin, heparin, serotonin, ECF-A, NCF-A dan juga *newly formed* yaitu dari jalur siklooksigenase (prostaglandin, prostasiklin, tromboksan), dari jalur lipooksigenase (leukotrien) dan PAF. <sup>(25)</sup> Semua mediator yang dilepaskan pada fase efektor dari sel mast/basofil ini merupakan mediator primer yang mempunyai efek pada mukosa hidung berupa vasodilatasi dan meningkatkan permeabilitas kapiler yang menyebabkan gejala buntu hidung (edem dan transudasi) dan hipersekresi (rinore cair) <sup>(26)</sup>. Sedangkan bersin disebabkan oleh rangsangan aferen saraf melalui reseptor nosiseptif yang dimulai dengan rasa gatal. Selain itu histamin yang dibebaskan mempunyai kemampuan merangsang akson reflek dan melepaskan neuropeptida (substansi P dan tachykinin) yang mempunyai potensi memacu degranulasi sel mast. <sup>(24,27,28,29)</sup>

Pada Reaksi alergi fase lambat (RAFL) yang terjadi pada 30-40% penderita rinitis alergi (RA) <sup>(12,28)</sup> terjadi antara 6-12 jam setelah paparan alergen spesifik <sup>(2,21)</sup>. Karena timbulnya gejala pada RAFS berkaitan dengan degranulasi sel mast/basofil maka gejala pada RAFL berhubungan dengan mediator primer yang dihasilkan oleh

sel mast/basofil tersebut yang merupakan faktor-faktor inflamasi, yaitu ECF-A, NCF-A, prostasiklin, prostaglandin, tromboksan dan leukotrien.<sup>(26,25)</sup> Diantara kelompok mediator yang baru dibuat, LTB<sub>4</sub> mempunyai efek kemotaktik untuk sel-sel radang, sehingga akan memperkuat efek ECF-A dan NCF-a dalam mengumpulkan sel-sel radang di daerah inflamasi sel mast/basofil seperti eosinofil, neutrofil, monosit dan limfosit. Dan sel-sel ini akan mengeluarkan mediator yang disebut dengan mediator sekunder. Pada fase ini gejala akan berlangsung lebih lama. Dikemukakan bahwa limfosit B, T dan monosit menghasilkan HRF (*Histamin releasing factor*) yang pada gilirannya akan memicu pelepasan histamin dari sel mast/basofil. Sehingga dapat disimpulkan bahwa paparan alergen yang memicu pelepasan mediator dari sel mast/basofil akan dilanjutkan pelepasan mediator sekunder oleh HRF. Saat ini diketahui bahwa eosinofil yang berkumpul di daerah aktivasi sel mast/basofil berperan penting pada proses inflamasi alergi. Infiltrasi sel-sel eosinofil granularnya mengandung mediator kimia MBP (*Major basic protein*), ECP (*Eosinophil cationic protein*), EDN (*Eosinophil derived neurotoxin*) dan EPO (*Eosinophil peroxidase*). Kation-kation ini dapat berikatan dengan proteoglikan membran basalis dan hyaluran yang menyebabkan desagregasi sel dan deskuamasi yang bila mengenai membran menyebabkan kematian sel. MBP dan ECP menyebabkan pelepasan histamin dari sel mast/basofil. ECP dan EDN merupakan neurotoksin kuat. Neurotoksin dapat menyebabkan aktivasi saraf mukosa sedangkan peroxidase dapat berperan dalam pembentukan HClO<sub>4</sub> yang dapat menyebabkan kerusakan sel epitel mukosa karena radikal bebas. Hal ini mengakibatkan terpaparnya

ujung-ujung saraf sensorik menyebabkan aktifitas refleks neural dan menimbulkan hipereaktifitas non spesifik mukosa hidung. Kerusakan sel-sel mukosa ini juga mempermudah masuknya alergen ke submukosa. Maka dengan tertariknya sel-sel eosinofil di daerah aktivasi sel mast/basofil RAFL akan lebih diperkuat sehingga kerusakan jaringan menjadi lebih parah karena mediator-mediator yang dilepaskannya. Sedangkan PAF meningkatkan resisten saluran nafas, hidung tersumbat, hidung gatal dan rinore. PAF juga dapat menarik eosinofil, neutrofil dan meningkatkan adhesinya pada endotel pembuluh darah. <sup>(27,29)</sup>

### **2.3. Penatalaksanaan Rinitis Alergi**

Penatalaksanaan rinitis alergi pada prinsipnya adalah dengan identifikasi dan menghindari alergen penyebab (avoidance), pengobatan medikamentosa, imunoterapi. <sup>(5,12,13)</sup> Cara yang paling efektif untuk mengontrol penyakit alergi adalah dengan menghindari paparan alergen penyebabnya, namun hal ini sulit dilakukan, khususnya bila alergen tersebut terdapat di udara. <sup>(2,18)</sup> Pemakaian medikamentosa yang umumnya digunakan adalah antihistamin, simpatomimetik, kortikosteroid dan stabilisator sel mastosit. Antihistamin biasanya efektif untuk menanggulangi rasa gatal baik tenggorok dan mata, bersin-bersin dan rinore. Meskipun demikian efektifitasnya untuk mengatasi gejala-gejala buntu hidung dirasakan kurang optimal <sup>(1,18)</sup>, karena antihistamin hanya bisa mengatasi gejala RA pada fase cepat sedangkan pada fase lambat tidak teratasi dengan antihistamin karena telah terjadi proses inflamasi, sehingga diperlukan suatu antiinflamasi <sup>(4)</sup>. Obat simpatomimetik alfa

adrenergik digunakan untuk mengatasi kongesti dan obstruksi nasal, namun bila digunakan secara intranasal dalam waktu lama dapat mencetuskan rinitis medikamentosa <sup>(4,18)</sup>. Sodium kromolin pada umumnya tidak menyebabkan efek samping dan dapat digunakan sebagai profilaksis dan stabilisator sel <sup>(4,5)</sup>. Penggunaan kortikosteroid sebagai antiinflamasi merupakan obat yang paling poten dan efektif untuk mengatasi Rinitis alergi. Namun penggunaan kortikosteroid oral jangka panjang tidak dianjurkan karena efek sampingnya (sistemik) yang dikuatirkan <sup>(4,18)</sup>. Saat ini dikembangkan kortikosteroid topikal seperti Triamcinolone acetonide, beclometason, fluticason yang merupakan obat yang poten dan efektif untuk mengatasi Rinitis alergi dengan efek samping sistemik yang rendah. Imunoterapi, dilakukan dengan cara menyuntikkan alergen berulang subkutan menggunakan alergen tertentu yang telah dimurnikan dengan konsentrasi yang semakin meningkat. Beberapa penelitian tentang imunoterapi telah dilakukan dan dipublikasikan akhir-akhir ini <sup>(1,4)</sup>. Lamanya penyuntikan dan mahalnya terapi serta banyak waktu penderita yang tersita untuk pengobatan menyebabkan imunoterapi pada penderita rinitis alergi sering mengalami dropt out. <sup>(12,13)</sup>

Pertemuan tahunan American Academy of Allergi, Asthma and Immunology (AAAAI) yang diadakan di San Diego tahun 2000 telah menetapkan United States (US) Consensus Guidelines of Pharmacotherapy of Allergic Rhinitis. Konsensus ini memberikan pendekatan bertahap untuk pengobatan RA berdasarkan beratnya penyakit. Guidelines untuk terapi RA masa kini ditekankan pada penghindaran kontak dengan alergen dan pentingnya intervensi dini dengan kortikosteroid topikal.

Oleh WHO (th 2000) melalui International Rhinitis Management Working Group dan ARIA (Allergic Rhinitis and Impact on Asthma) direkomendasikan penggunaan kortikosteroid topikal sebagai pilihan pertama pengobatan Rinitis alergi sedang/berat pada dewasa. Adanya rekomendasi ini memberikan harapan baru bagi penderita Rinitis alergi karena dengan terapi ini dapat menghambat RAFS dan RAFL sehingga kekambuhan penderita RA dapat dicegah. <sup>(11,12)</sup>

Oleh WHO rinitis alergi diklasifikasikan ke dalam :

1. Persisten : > 4 hari per minggu dan/atau >4 minggu berturutan.
2. Intermiten : <4 hari per minggu dan < 4 minggu berturutan

Sedangkan tingkat keparahan rinitis alergi dikelompokkan sebagai ringan dan sedang/berat tergantung gejala-gejala dan kualitas hidup penderita. Disebut ringan apabila tidak terdapat gejala-gejala yang mengganggu, gangguan tidur, gangguan aktifitas sehari-hari, bersantai dan/atau olahraga serta gangguan bekerja atau sekolah. Bila ada salah satu gangguan tersebut penderita digolongkan sedang/berat. <sup>(12,13,17)</sup>

Berdasarkan pembagian dan tingkat keparahan Rinitis alergi, diusulkan suatu pendekatan terapi bertahap (stepwise) sebagai berikut :

Ringan intermiten

Pilihan terapi : antihistamin oral atau nasal, vasokonstriktor

Sedang/Berat intermiten dan ringan persisten

Pilihan terapi : antihistamin oral / nasal, vasokonstriktor, steroid nasal

Sedang/Berat persisten

Pilihan terapi : steroid nasal <sup>(12,13)</sup>

### 2.3.1. Kortikosteroid topikal

Pengobatan dengan menggunakan kortikosteroid pada awalnya digunakan hidrokortison/dekasetason secara topikal pada saluran napas ternyata kurang berhasil dan tidak efektif karena efek sistemik yang merugikan. Kemudian terjadi kemajuan dengan diperkenalkannya beclomethasone dipropionat (BDP) tahun 1972 sebagai bentuk aerosol yang merupakan kortikosteroid sintetik dengan kekuatan anti inflamasi 500 kali hidrokortison. Kemudian tahun 1973 diperkenalkan BDP dalam bentuk semprot hidung untuk Rinitis alergi seasonal. Setelah itu mulai berkembang kortikosteroid intranasal lainnya yaitu budesonide, flunisolide, fluticasone propionat, mometasone furoate dan triamcinolone acetonide. Semua itu dikemas dalam bentuk semprot aerosol atau semprot air yang kurang rangsangannya. Keistimewaan obat-obat tersebut adalah mempunyai efek topikal yang kuat dengan efek sistemik yang minimal sehingga mengurangi efek samping sistemik pada jaringan yang sensitif terhadap kortikosteroid.<sup>(12,27,30)</sup>

Senyawa kortikosteroid topikal selain mempunyai afinitas yang tinggi terhadap reseptornya dibandingkan kortikosteroid oral juga mengalami inaktivasi (biotransformasi) yang cepat dan efisien di hati, sehingga efek sistemiknya yang minimal. Hal ini oleh karena rendahnya bioavailabilitas oral dari senyawa tersebut yaitu untuk masing-masing kortikosteroid mempunyai % bioavailabilitas sbb : Hidrokortison (40-70%), Prednison (60-100%), Dexametasone (49-99%), Metilprednisolone (53-83%), Flunisolide (21%), Budesonide (11-13%), Triamcinolone (22%).<sup>(25,30)</sup>

### 2.3.2. Mekanisme kerja kortikosteroid topikal

Pada dasarnya di tingkat seluler glukokortikoid dapat menembus membran sel dengan cara difusi, kemudian akan berikatan dengan reseptor sitoplasma spesifik yaitu reseptor glukokortikoid (RG) (Epstein dan Bonifas 1982) pada jaringan sasaran. RG inaktif (yang belum terikat dengan glukokortikoid) terikat pada HSP 90 di dalam sitoplasma. Begitu terikat dengan glukokortikoid, HSP 90 terlepas. Menurut Gorski dan Ganon (1976) kompleks glukokortikoid-RG ini ditranslokasi ke inti sel dan berinteraksi menyebabkan transkripsi mRNA de novo menghasilkan protein baru di dalam organ sasaran yang mempunyai efek menghambat pembentukan mediator proinflamasi dan sitokin/kemokin. Sehingga glukokortikoid mempunyai efek yang akan diterangkan sebagai berikut <sup>(12,23,31)</sup>.

#### 1. Efek anti inflamasi.

##### a. Eosinofil.

Kortikosteroid menurunkan jumlah eosinofil dengan menghambat infiltrasi eosinofil dan migrasi ke saluran napas serta menyebabkan apoptosis eosinofil <sup>(12,23)</sup>.

Tidak ada efek langsung kortikosteroid pada kemotaksis atau degranulasi eosinofil tetapi secara tidak langsung melalui mekanisme penghambatan pada sitokin dan kemokin yang berperan dalam migrasi dan aktivasi eosinofil antara lain ,

- IL-4 dan IL-13 : meregulasi VCAM-1 pada endotel vaskuler yang merangsang migrasi eosinofil,
- IL-1 dan TNF- $\alpha$  : meregulasi ICAM-1 pada endotel vaskuler yang berperan pada migrasi eosinofil,
- Kemokin RANTES dan MIP 1- $\alpha$  yang berperan dalam kemotaktik eosinofil,
- IL-3, IL-5 dan GM-CSF berperan dalam aktivasi dan hidup eosinofil. (23,31)

b. Basofil.

Kortikosteroid menurunkan influx basofil pada RAFL dan menghambat pelepasan mediator. Mekanisme ini sama dengan eosinofil, pada IL-4 dan IL-13, IL-1 dan TNF  $\alpha$ , serta RANTES dan MIP 1- $\alpha$ . Mekanisme penghambatan sitokin yang dikenal sebagai HRF (histamin releasing faktor) juga terjadi pada pengobatan kortikosteroid sehingga menurunkan histamin release. (23,31)

c. Sel mast

Kortikosteroid mencegah bertambahnya sel mast di mukosa pada penderita RA (diperkirakan oleh karena penurunan sekresi Growth Factor dan sitokin dari limfosit dan pelepasan sitokin dan sel ini seperti IL-4, IL-5, IL-6 dan TNF  $\alpha$ . (23,31)

d. Sel epitel

Kortikosteroid intranasal menghambat pelepasan sitokin proinflamasi dan kemotaktik dari sel epitel seperti : IL-1, IL-8, GM-CSF, TNF- $\alpha$ , IL-16, SCF (Stem cell factor).<sup>(23,31)</sup>

e. APC (Antigen Presenting Cell/Sel Langerhan)

Jumlahnya menurun pada terapi kortikosteroid intranasal.<sup>(23,31)</sup>

f. Limfosit

Kortikosteroid intranasal mempengaruhi penurunan jumlah Limfosit T dan bekerja menghambat (blok) sintesa dan sekresi sitokin dari T<sub>H2</sub> CD4+ limfosit T yang mengontrol rekrutmen dan aktivasi eosinofil, sel mast, basofil dan produksi IgE.<sup>(31,32)</sup>

g. Sitokin

Memblok sintesa dan sekresi sitokin dan kemokin dari limfosit T.<sup>(31)</sup>

2. Efek Vaskuler.

Kortikosteroid mempunyai efek langsung pada sel endotel kapiler dengan menurunkan permeabilitas kapiler (meningkatkan resistensi dinding kapiler) sehingga menurunkan eksudasi dan menghambat akumulasi sel-sel radang di tempat peradangan<sup>(23,30)</sup>. Selain itu menghambat sintesa prostaglandin yang mempunyai efek vasodilatasi juga memperkuat kerja adrenalain sebagai vasokonstriktor. Efek ini berakibat anti inflamasi pada RA.<sup>(27)</sup>

3. Ekspresi molekul adhesi.

Ekspresi molekul adhesi ICAM-1 (diinduksi oleh IL-1 dan TNF- $\alpha$ ) dan VCAM-1 (diinduksi oleh IL-4 dan IL-13) menurun karena penurunan sitokin.<sup>(23,31)</sup>

#### 4. Hiperreaktifitas hidung.

Hiperreaktifitas ini akan menurun dengan terapi kortikosteroid intranasal aolergen spesifik dan nonspesifik <sup>(12,23)</sup>

#### 5. Respon IgE spesifik.

Penurunan IgE spesifik akibat terapi kortikosteroid intranasal oleh karena penurunan :

- penetrasi alergen terhadap selT,
- APC. <sup>(12)</sup>

#### 6. Efek antifibroblast.

Menurut K Hein dan T Krieg kortikosteroid menghambat biosintesis kolagen yang dihasilkan dari prokolagen <sup>(27)</sup>

### **2.3.3. Efek samping penggunaan kortikosteroid topikal**

Efek samping pemakaian kortikosteroid intranasal, dibedakan atas efek samping lokal berupa rasa kering, panas atau terbakar yang ditemukan pada 5-10% kasus. Perdarahan (epistaksis) terjadi juga pada 5% kasus. Perdarahan disini diakibatkan rapuhnya kolagen yang biosintesisnya dihambat oleh kortikosteroid topikal di tingkat fibroblast. Selain berakibat perdarahan juga dapat menyebabkan ulserasi. Perforasi septum sangat jarang terjadi, walaupun terjadi diakibatkan oleh penyemprotan yang lebih banyak ke arah septum daripada konka. Atrofi mukosa dapat terjadi akibat glukokortikoid dapat menghambat proliferasi sel fase G1 dari siklus replikasinya sehingga menghambat mitosis. Selain itu juga akibat penekanan pada fibroblast untuk

membentuk kolagen. Menurut R Hein dan T Krieg (1988) glukokortikoid topikal secara tak langsung juga menyebabkan vasokonstriksi, mengurangi sekresi kelenjar sehingga mukosa menjadi kering dan berkrusta. <sup>(27,33,34)</sup>

Efek samping sistemik secara umum rendah karena bioavailabilitas yang rendah dari obat tersebut. Efek pada fungsi HPA (Hypothalamic pituitary adrenal) axis terbukti pada dosis terapi tidak memberikan efek secara bermakna bahkan pada dosis yang lebih tinggi <sup>(33,34)</sup>

#### **2.3.4. Triamcinolone Acetonide.**

Triamcinolone acetonide (TA) merupakan glukokortikoid sintetik kuat yang diformulasikan sebagai obat topikal intranasal baik dalam bentuk aerosol atau aqueous dalam pengobatan RA baik seasonal maupun perenial.

Sediaan Triamcinolone acetonide memiliki karakter thixotropic yang membantu distribusi obat, yaitu kental dalam keadaan diam dan menjadi lebih cair saat dikocok. Beberapa penelitian menggunakan positron emission tomography scan (PET scan) menunjukkan bahwa Triamcinolone acetonide terdeposit dengan tepat dan diretensi lebih lama di jaringan target. Beridgge et al (1988) menunjukkan bahwa Triamcinolone acetonide di konka nasalis sebanyak 50%, lebih banyak dibandingkan fluticasone proprionat (19%). Setelah 2 jam, 6-16% Triamcinolone acetonide masih tetap berada di jaringan target dengan jumlah yang stabil. Hal ini menyebabkan masa aktif TA lebih panjang dan stabil karena obat dipertahankan lebih lama di jaringan yang diinginkan. <sup>(11)</sup>

Pemberian intranasal Triamcinolone acetonide memberikan efektifitas lokal yang tinggi dan absorpsi minimal dalam sirkulasi sistemik. Dengan demikian tidak menunjukkan efek supresi pada HPA axis pada dosis terapi. Pada penelitian klinik Triamcinolone acetonide tidak mensupresi fungsi HPA Axis dewasa pada pemberian 220 ug/Hari (aqueous) atau 440 ug/hari selama 6 minggu. Demikian halnya pada anak-anak. SR Durham membuktikan dalam penelitiannya, tidak ada efek langsung secara bermakna terhadap rata-rata pertumbuhan tungkai bawah. Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Feiss dan Holland selama 12 bulan terapi menunjukkan bahwa TAA pada dosis terapi tidak mengganggu pertumbuhan. <sup>(11,33,34)</sup>

PET (Positron emission tomography) dan MRI (Magnetic resonance imaging)scans kepala leher memperlihatkan pemberian Triamcinolone acetonide intranasal yang awalnya terlokasir di anterior hidung, 1 jam kemudian tampak telah bermigrasi sepanjang jalan napas hidung. Terlihat juga penetrasi Triamcinolone acetonide yang jauh ke dalam struktur hidung akibat formula thixotropic yang terdapat dalam Triamcinolone acetonide Triamcinolone acetonide. Lebih dari 83% total dosis dideposit di organ sasaran. <sup>(11)</sup>

Triamcinolone acetonide dalam pemberian intranasal terdiri dari 2 bentuk formulasi mikrokristal yaitu :

1. Formulasi aerosol dalam bentuk inhaler yang berisi suspensi TAA dalam dichlorofluoromethane dan dehydrotetraalcohol USP 0,7 %w/w
2. Formulasi aqueous dalam bentuk semprot hidung (spray) yang berisi suspensi yang tidak berbau dalam medium dasar air thixotropic

TAA merupakan obat semprot hidung yang tidak berbau dan tidak berasa. Selain itu karakteristik thixotroicnya dapat meningkatkan kekentalan obat pada saat kontak dengan mukosa hidung sehingga dapat mengurangi jumlah obat yang terbuang karena mengalir turun di hidung dan tenggorok, memperpanjang aktifitas obat pada bagian yang disemprot dan mempertinggi distribusi lokal pada jaringan sasaran sampai 83%.

Triamcinolone acetonide semprot hidung mengandung 55 ug untuk tiap kali semprotan. Kemasan ini tetap dapat dipakai setelah 120 kali penyemprotan atau 2 bulan setelah dibuka. Dosis terapi yang direkomendasikan untuk dewasa dan anak-anak lebih besar dari 6 tahun yaitu untuk dosis awal dianjurkan 220 ug/hari. Bila gejala mulai dapat dikontrol dosis dapat diturunkan sampai 110 ug/hari. Semprotan dapat diberikan pada 2 nostril (2 semprotan/nostril untuk dosis 220 ug/hari).<sup>(11)</sup>

*Onset of action* TAA kurang lebih terjadi pada 1 hari setelah pemberian, namun ada yang melaporkan terjadi dalam 10 jam setelah pemberian. Absorpsi TA melalui mukosa hidung terjadi secara lambat. Pemberian TA intranasal akan menunjukkan kadar TA dalam sirkulasi sistemik untuk formulasi aqueous yang lebih besar dibandingkan formulasi aerosol. Untuk konsentrasi plasma maksimum TA (Cmax) setelah pemberian single dose intranasal berturut-turut untuk aqueous (110,220,440 ug) dan aerosol 440ug adalah 0,26 , 0,44 , 0,73 dan 0,14 ug/L. Hal tersebut terjadi dalam waktu (tmax) untuk aqueous 1,3 jam dan aerosol 2,9 jam.<sup>(11,25)</sup>

Efektifitas terapi TAA terlihat setelah 12-16 jam dengan perbaikan yang bermakna dari gejala klinik dan berlangsung progresif. Setelah 2 minggu terapi skor gejala klinik mengalami perbaikan sekitar 39 %. Penelitian lainnya terhadap penderita

RA dengan terapi TAA menunjukkan perbaikan pada 65-80% penderita, dibandingkan placebo 43-48%. (Kobayashi, Munk, Settipane).<sup>(11)</sup>

Triamcinolone acetonide dibandingkan kortikosteroid topikal lainnya tidak banyak berbeda. Efek yang lebih baik ditunjukkan TAA dibandingkan antihistamin oral lainnya seperti Loratadine 10 mg/hari atau Astemizole 10 mg/hari selama 3-4 minggu, yaitu dengan perbandingan perbaikan klinis untuk Loratadine 78% vs 58% dan Astemizole 77% vs 63%.<sup>(11)</sup>

#### **2.4. Kualitas Hidup**

Kualitas hidup merupakan suatu konsep tentang satu kumpulan aspek fisik, psikologik, sosial dan fungsional pada kehidupan orang sehat atau sakit.<sup>(35)</sup> Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi kualitas hidup adalah faktor ekonomi, kerohanian dan kesehatan. Diantara faktor-faktor tersebut maka komponen kesehatan ditentukan terutama oleh kesehatan pribadi dan dapat dipengaruhi oleh intervensi klinik.<sup>(36)</sup>

Kualitas hidup pada dasarnya bersifat subyektif dan multidimensional. Subyektif karena pengukurannya yang terbaik adalah dilakukan oleh si penderita, berarti berasal dari sudut pandang penderita. Bersifat dimensional karena kualitas hidup membutuhkan informasi mengenai sebagian kehidupan penderita seperti keadaan fisik, kemampuan fungsional, keadaan emosional dan juga sosial. Kualitas hidup juga bersifat dinamis hal ini disebabkan sering terjadi perubahan dalam perjalanan waktu dan situasi.<sup>(37,38)</sup>

Kualitas hidup menunjukkan perbedaan atau selisih antara status fungsional dan standar/ukuran ideal seseorang. <sup>(37)</sup> Kualitas hidup dapat diartikan pula sebagai perbedaan atau gap antara status/keadaan aktual seseorang dan standar idealnya. <sup>(38)</sup>

Rinitis alergi ternyata mengakibatkan keterbatasan yang bervariasi pada aspek-aspek fisik, psikologik dan sosial dari kehidupan penderita, serta mempengaruhi fungsi kerjanya. <sup>(35)</sup> Rhinitis alergi menyebabkan terbatasnya kemampuan melakukan aktivitas sehari-hari, gangguan konsentrasi, gejala sakit kepala yang mengganggu, masalah praktis seperti membawa saputangan atau tisu, gangguan tidur, terbatasnya interaksi sosial serta pengaruh negatif kondisi emosional. <sup>(39)</sup> Meskipun demikian sebagian penderita sering tidak lagi menganggap sebagai sesuatu yang mengganggu hidupnya karena sudah mengalaminya bertahun-tahun dan menjadi terbiasa. <sup>(40)</sup>

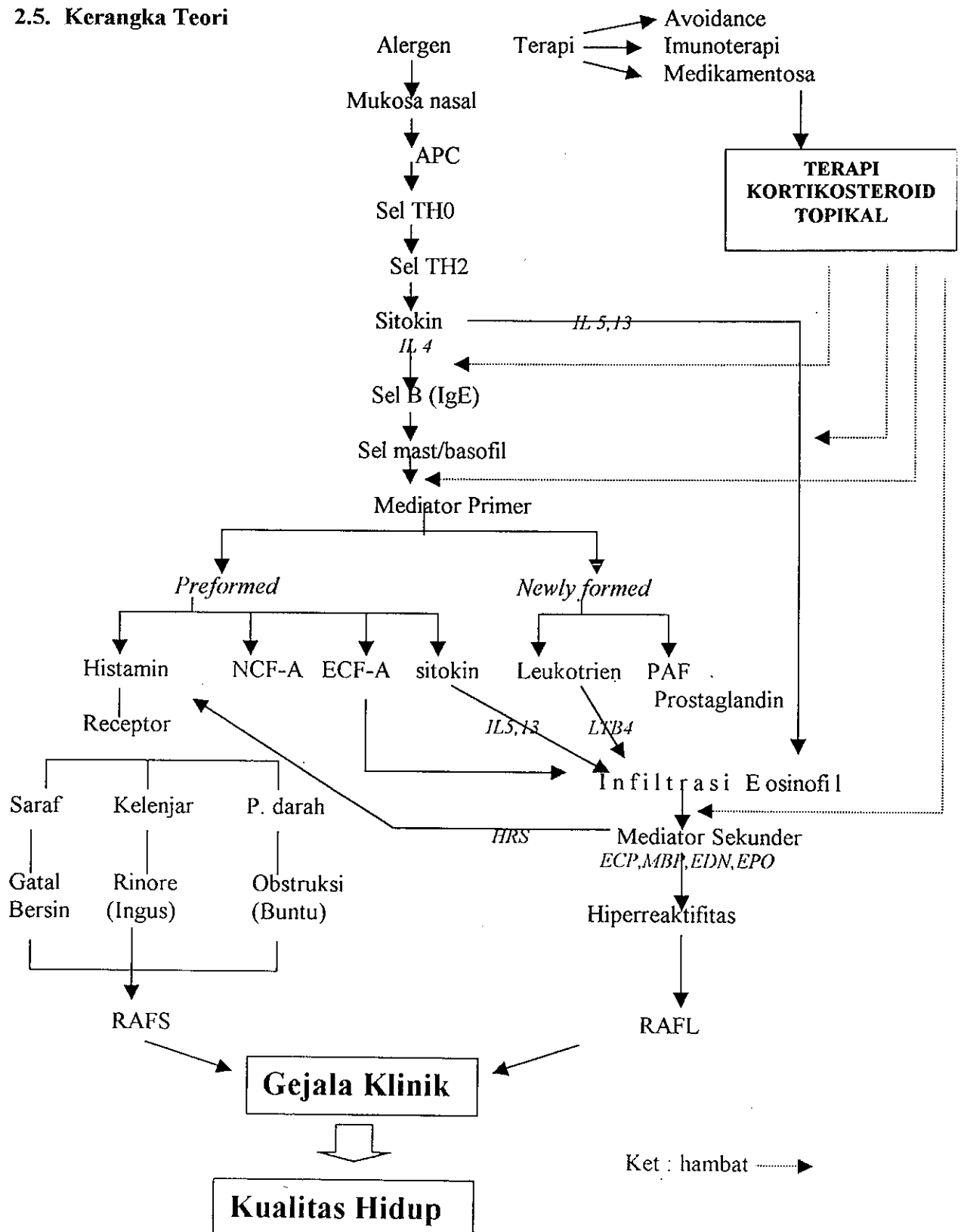
Dalam penatalaksanaan penyakit RA sebagai penyakit kronis yang menjadi tujuan utama terapi adalah peningkatan kesehatan atau meningkatkan kualitas hidup penderita. <sup>(36)</sup>

Untuk mengukur kualitas hidup penderita RA telah dikembangkan di Eropa dan Amerika Serikat dua golongan kuesioner yaitu umum/generik dan spesifik. <sup>(41)</sup> Berdasarkan laporan yang ada, kuesioner spesifik penyakit RA ada 2 yaitu *Quality of life questionnaire for 12 to 17 years old with Allergic Rhinoconjunctivitis* oleh Yuniper, Guyatt dan Dolovich <sup>(42)</sup> dan *Mc Master University, Rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire self administered*. <sup>(36)</sup>

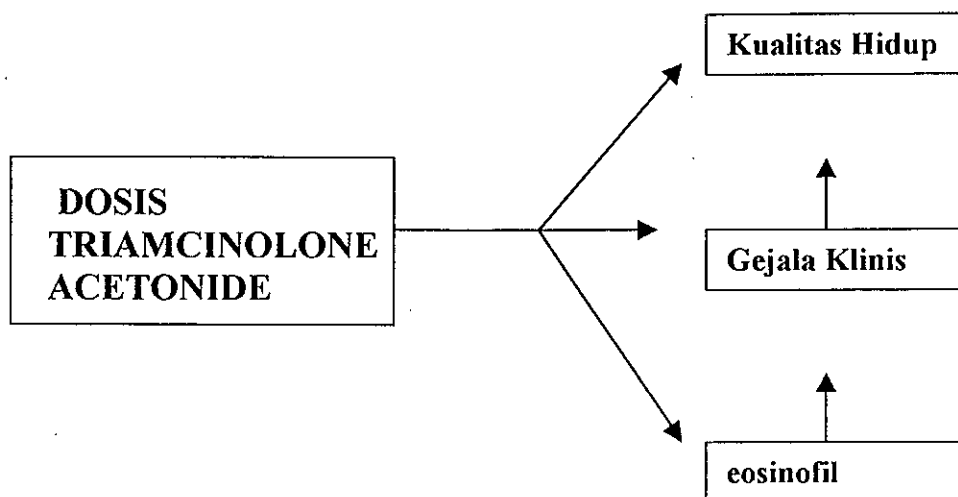
Dalam rangka penelitian ini telah diadaptasi kuesiner dari Yuniter, Guyatt dan Dolovich melalui penelitian pendahuluan dimana terhadap 50 orang penderita RA diberikan 72 pertanyaan yang digolongkan dalam 10 kelompok, tentunya disesuaikan dengan kondisi di Indonesia. Data yang didapatkan kemudian dinilai seperti cara yang dilakukan oleh Yuniper dkk dan sebagai hasilnya didapatkan kuesioner yang mirip dengan kuesioner Yuniper yang terbagi dalam 6 domain. <sup>(10)</sup>

UPT-PUSTAK-UNDIP

2.5. Kerangka Teori



## 2.6. Kerangka Konsep



## 2.7. Hipotesis

Berdasarkan latar belakang permasalahan dan tinjauan pustaka diajukan hipotesis sebagai berikut .

### 2.7.1. Hipotesis Mayor

TAA 110 ug/hr semprot hidung mempunyai efektifitas klinik yang berbeda dari TAA 220 ug/hr dalam memperbaiki gejala klinik, meningkatkan kualitas hidup penderita RAP dan menurunkan jumlah eosinofil hidung.

## 2.7.2. Hipotesis Minor

2.7.2.1. TAA 220 ug/hr semprot hidung mempunyai efektifitas klinik yang baik dalam memperbaiki gejala klinik penderita RAP.

2.7.2.2. TAA 220 ug/hr semprot hidung mempunyai efektifitas klinik yang baik dalam memperbaiki kualitas hidup penderita RAP.

2.7.2.3. TAA 220 ug/hr semprot hidung mempunyai efektifitas klinik yang baik dalam menurunkan eosinofil hidung penderita RAP.

2.7.2.4. TAA 110 ug/hr semprot hidung mempunyai efektifitas klinik yang baik dalam memperbaiki gejala klinik penderita RAP.

2.7.2.5. TAA 110 ug/hr semprot hidung mempunyai efektifitas klinik yang baik dalam memperbaiki kualitas hidup penderita RAP.

2.7.2.6. TAA 110 ug/hr semprot hidung mempunyai efektifitas klinik yang baik dalam menurunkan eosinofil hidung penderita RAP.

2.7.2.7. TAA 110 ug/hr semprot hidung mempunyai efektifitas klinik yang berbeda dibandingkan TAA 220 ug/hr dalam memperbaiki gejala klinik penderita RAP.

2.7.2.8. TAA 110 ug/hr semprot hidung mempunyai efektifitas klinik yang berbeda dibandingkan TAA 220 ug/hr dalam memperbaiki kualitas hidup penderita RAP.

2.7.2.9. TAA 110 ug/hr semprot hidung mempunyai efektifitas klinik yang berbeda dibandingkan TAA 220 ug/hr dalam menurunkan eosinofil hidung penderita RAP.

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1. Ruang lingkup**

Ilmu Kesehatan Telinga ,Hidung dan Tenggorok sub Bagian Alergi dan Patologi Anatomi.

#### **3.2. Waktu dan tempat**

Waktu : Maret-September 2003

Tempat : Klinik Alergi - THT RSUP Dr. Kariadi Semarang

#### **3.3. Jenis Penelitian**

*Rrandomized, clinical trial, pre-test and post-test design.*

#### **3.4. Populasi dan Sampel**

3.4.1. Populasi: Penderita Rinitis Alergi Perenial

3.4.2. Sampel: Penderita Rinitis Alergi yang berobat ke klinik K THT RSUP Dr. Kariadi Semarang pada periode penelitian dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

### 3.4.3. Kriteria Inklusi

1. Penderita pria atau wanita diatas 15 – 45 tahun
2. Memenuhi kriteria diagnosis RA (Kriteria WHO,2000).
3. Hasil tes alergi (prick test) positif 3 atau lebih terhadap satu/lebih aeroalergen.
  - Kontrol Histamin : bentol minimal minimal 3mm (+3)
  - Aeroalergen : 0 = (-) negatif
  - +1/+2 = bentul < histamin
  - +3 = bentul  $\geq$  histamin
  - +4 = bentul dengan pseudopodia
4. Penderita bersedia diikutkan penelitian.
5. Bebas obat kortikosteroid oral dan topikal serta antihistamin(1 minggu).

### 3.4.4. Kriteria eksklusi

1. Penderita mempunyai penyakit lain yang mempengaruhi hasil terapi seperti : septum deviasi, sinusitis, polip.
2. Penderita dengan kelainan jantung, paru atau ginjal.
3. Wanita hamil atau menyusui.
4. Sedang menjalani imunoterapi.

### 3.4.5. Besar Sampel

Besarnya sampel ditentukan dengan rumus "*Sample size for two proportion*" untuk 2 kelompok perlakuan yaitu sebagai berikut ,

$$N = \left[ \frac{Z_{\alpha} \sqrt{2P_c(1-P_c)} - Z_{\beta} \sqrt{P_t(1-P_t) + P_c(1-P_c)}}{P_t - P_c} \right]^2$$

Keterangan :

N = Jumlah sampel

$Z_{\alpha} = 1,96$  ,  $p = 0,05$

$Z_{\beta} = 0,842$  ,  $\beta = 0,2$  , power 80%

$P_c$  = Jumlah proporsi penderita yang mengalami perbaikan total dengan terapi TAA 220 ug/hari (0,54)

$P_t$  = Jumlah proporsi penderita yang mengalami perbaikan total dengan terapi TAA 110 ug/hr (0,27)

Jumlah sampel dicari dari data uji klinik sebelumnya dengan pengobatan TAA 220 ug/hr pada minggu ke 4 (bebas gejala pada 54,0% penderita.,  $P_c = 0,54$ ) Dengan asumsi TAA 110 ug/hr merupakan 50% dari dosis yang dianjurkan (220 ug/hr) maka perbaikan klinik pada penderita juga diestimasi 50% dari perbaikan dengan terapi TAA 220 ug/hr yaitu sekitar 27,0% ( $P_t = 0,27$ ).

Jadi jumlah sampel dari rumus diatas didapat jumlah sampel minimal dari perhitungan adalah 9 orang.

### **3.5. Variabel Penelitian**

#### **3.5.1. Variabel bebas :**

1. Triamcinolone acetonide 220 ug/hr semprot hidung
2. Triamcinolone acetonide 110 ug/hr semprot hidung

#### **3.5.2. Variabel tergantung :**

##### **3.5.2.1. Gejala klinik : (Skala ordinal)**

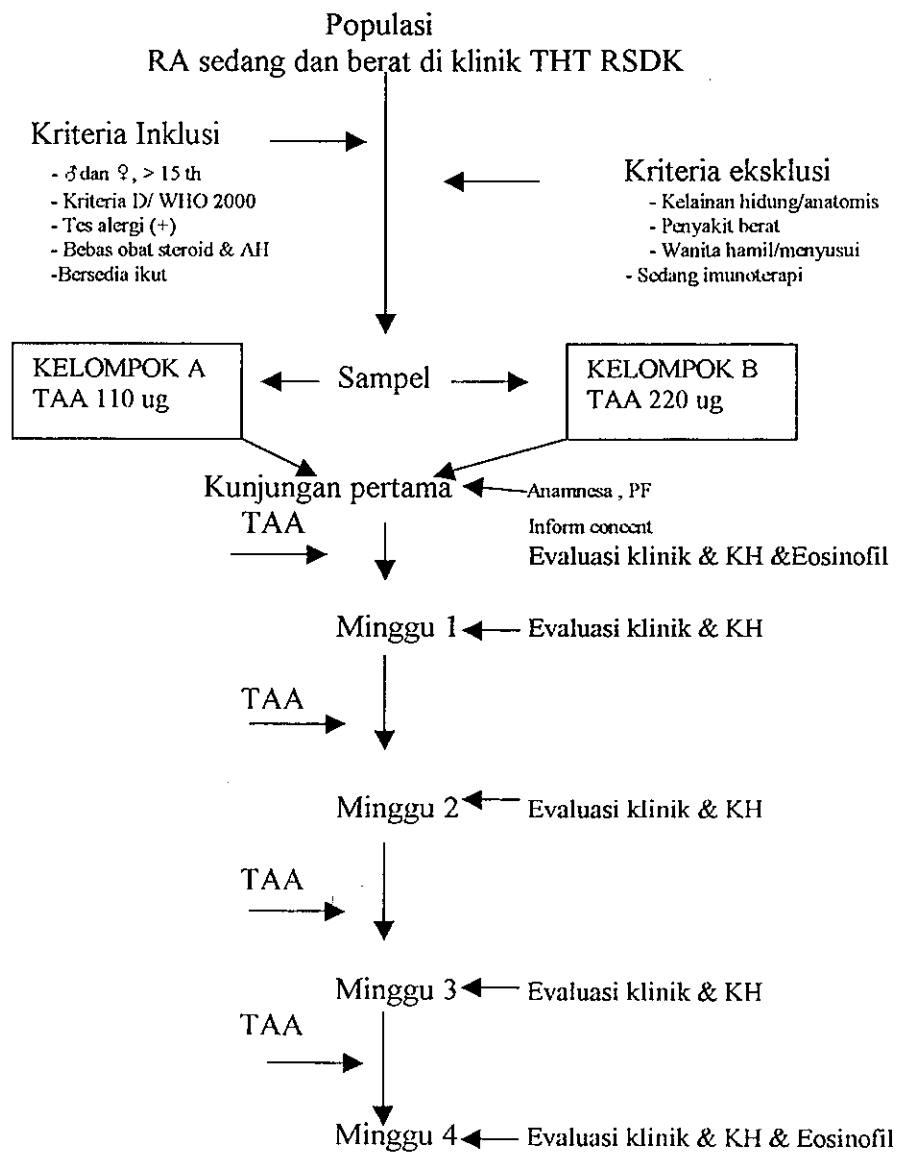
- Bersin
- Rinore
- Buntu hidung
- Gatal hidung
- Gatal mata

##### **3.5.2.2. Kualitas Hidup (skala ordinal)**

- Tidur
- Gejala hidung
- Gejala alergi lain
- Masalah praktis
- Aktifitas
- Emosi

##### **3.5.2.3. Eosinofil hidung (skala rasio)**

### 3.6. Alur Penelitian :



### 3.7. Pengumpulan dan Perlakuan Data

Penderita yang datang ke klinik Alergi- THT RSDK dilakukan *Prick test* dengan hasil positif 3 atau lebih , penderita diminta untuk mengisi kuesioner gejala klinik dan kualitas hidup serta pemeriksaan apus eosinofil.

Penderita dibagi dalam 2 kelompok terapi yaitu TAA 220 ug/hr dan kelompok TAA 110 ug/hr. Penderita pulang dan kontrol setiap minggu dengan mengisi kuesioner gejala klinik dan kualitas hidup (pada minggu ke 2-4) serta pemeriksaan eosinofil hidung (pada minggu ke 4) selama 4 minggu.

### 3.8. Operasionalisasi Variabel

1. Triamcinolone acetone (TAA) adalah obat semprot hidung golongan kortikosteroid topikal (mengandung TAA 55ug/semprot) dengan dosis 220 ug/hari (2 semprot tiap nostril) dan 110 ug/hr (1 semprot tiap nostril).
2. Gejala klinik adalah gejala rinitis alergi. Pengukuran gejala penyakit dinilai dengan nilai skor tiap gejala dan total (SGT=skor gejala total)

Beratnya gejala rinitis alergi dinilai dengan skor sebagai berikut :

Skor 0 = Tidak ada keluhan

1 = Ringan ( Ada keluhan tapi tidak mengganggu)

2 = Sedang (Ada keluhan , mengganggu aktifitas atau tidur)

3 = Berat (Ada keluhan, mengganggu aktifitas dan tidur)

3. Kualitas hidup (KH) adalah konsep tentang kumpulan aspek fisik, psikologi sosial dan fungsional pada orang sehat/sakit.

6 aspek (domain) gangguan tidur, gejala hidung, alergi lainnya, masalah praktis dan emosi. Digunakan alat ukur kuesioner dari modifikasi Juniper. Tiap domain mengandung beberapa atribut dengan jumlah keseluruhan 26 atribut.

Efektifitas pengobatan pada KH total dengan menghitung jumlah skor seluruh domain dibagi dengan 26 atribut. Selisihnya adalah perbaikan KH (pra dikurangi paska perlakuan). Untuk KH masing domain dengan menghitung jumlah skor domain tersebut dibagi jumlah atributnya.

4. Eosinofil hidung merupakan jumlah sel eosinofil pada mukosa hidung Dan dilakukan pengecatan Papaniculow dan dilakukan perhitungan di bagian Paatologi anatomi RSDK Semarang.

### **3.9. Analisis Data**

- Persiapan data :

Dilakukan cleaning, coding, tabulasi dan entry data . Kemudian data diolah dengan SPSS 10.0.

- Analisis :

1. Analisis Deskriptif :

- variabel dengan skala kategorial dinyatakan dalam distribusi frekwensi dan %
- variabel dengan skala kontinyu dinyatakan dalam rerata dan SD

2. Uji Hipotesis

- Hipotesis 1-6: dengan Uji Wilcoxon karena sebaran tidak normal
- Hipotesis 7-9 : dengan Uji Mann Whitney U karena sebaran tidak normal.

3. Analisis Survival

Untuk melihat waktu terjadinya perubahan klinik pada penderita.

4. Derajat kemaknaan apabila  $p < 0,05$ .

### 3.10. Etika

Dilakukan :

- Informed Consent
- Penghentian penelitian apabila
- Pasien menolak melanjutkan penelitian
- Terjadi efek samping obat yang merugikan penderita

## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 4.1. Hasil Penelitian

##### 4.1.1. Karakteristik Subyek Penelitian

Penelitian dilakukan secara acak (*randomized*) pada 30 penderita rinitis alergi perenial (RAP) yang datang berobat ke klinik Alergi- THT RSDK dari Juli-September 2003 sesuai kriteria inklusi dan eksklusi., Masing masing 15 orang tiap kelompok pengobatan dengan TAA 220 ug/hr dan TAA 110 ug/hr

**Tabel 1.** Karakteristik Subyek Penelitian

Variabel	TAA		
	110 ug/hr X (SB)	220 ug/hr X (SB)	Total X (SB)
<b>1. Usia</b>	32,5 (11,43)	26,2 (9,88)	29,3 (10,97)
<b>2.Indek Masa Tubuh</b>	22,8 (0,76)	21,4 (3,50)	22,1 (3,30)
	n (%)	n (%)	n (%)
<b>3. Jenis kelamin</b>			
Pria	3 (10,0%)	5 (16,7%)	8 (26,7%)
Wanita	12 (40,0%)	10 (33,3%)	22 (73,3%)

#### 4.1.2. Skor Gejala Klinik (SGK)

SGK pra dan pasca perlakuan pada kelompok 220 ug dan 110 ug ditampilkan pada Tabel. 2 dan3.

**Tabel 2.** SGK Pra dan Pasca perlakuan TAA 220 ug (n=15)

Gejala klinik	Perlakuan		p
	Pra X(SB)	Pasca X(SB)	
Bersin	2,8(0,41)	0,2(0,41)	0.000
Rinore	2,5(0,74)	0,1(0,35)	0.001
Buntu	2,7(0,62)	0,2(0,56)	0.001.
Gatal Hidung	2,1(0,96)	0,1(0,26)	0,001
Gatal Mata	1,7(1,23)	0,1(0,35)	0,003
SGT	11,7(2,85)	0,7(1,62)	0,001

P:Uji Wilcoxon      X: Rerata      SB: Simpang baku

Dari tabel 2 ditunjukkan SGK pra dan pasca perlakuan TAA 220 ug untuk semua gejala dan total semua gejala . Uji signifikansi (Wilcoxon) penurunan pra-pasca perlakuan TAA 220 ug juga diperlihatkan di tabel ini.

**Tabel 3.** SGK Pra dan Pasca perlakuan TAA 110 ug (n=15)

Gejala klinik	Perlakuan		p
	Pra X(SB)	Pasca X(SB)	
Bersin	2,5(0,52)	0,8(0,94)	0,001
Rinore	2,3(0,59)	0,8(0,94)	0,001
Buntu	2,2(0,94)	0,7(0,98)	0,003
Gatal Hidung	1,9(0,99)	0,5(0,64)	0,001
Gatal Mata	1,4(1,12)	0,7(0,82)	0,026
SGT	10,2(2,98)	3,5(1,00)	0,001

P:Uji Wilcoxon      X: Rerata      SB: Simpang baku

Dari tabel 3 ditunjukkan SGK pra dan pasca perlakuan TAA 110 ug untuk semua gejala dan total semua gejala . Uji signifikansi (Wilcoxon) penurunan pra-pasca perlakuan TAA 110 ug juga diperlihatkan di tabel ini.

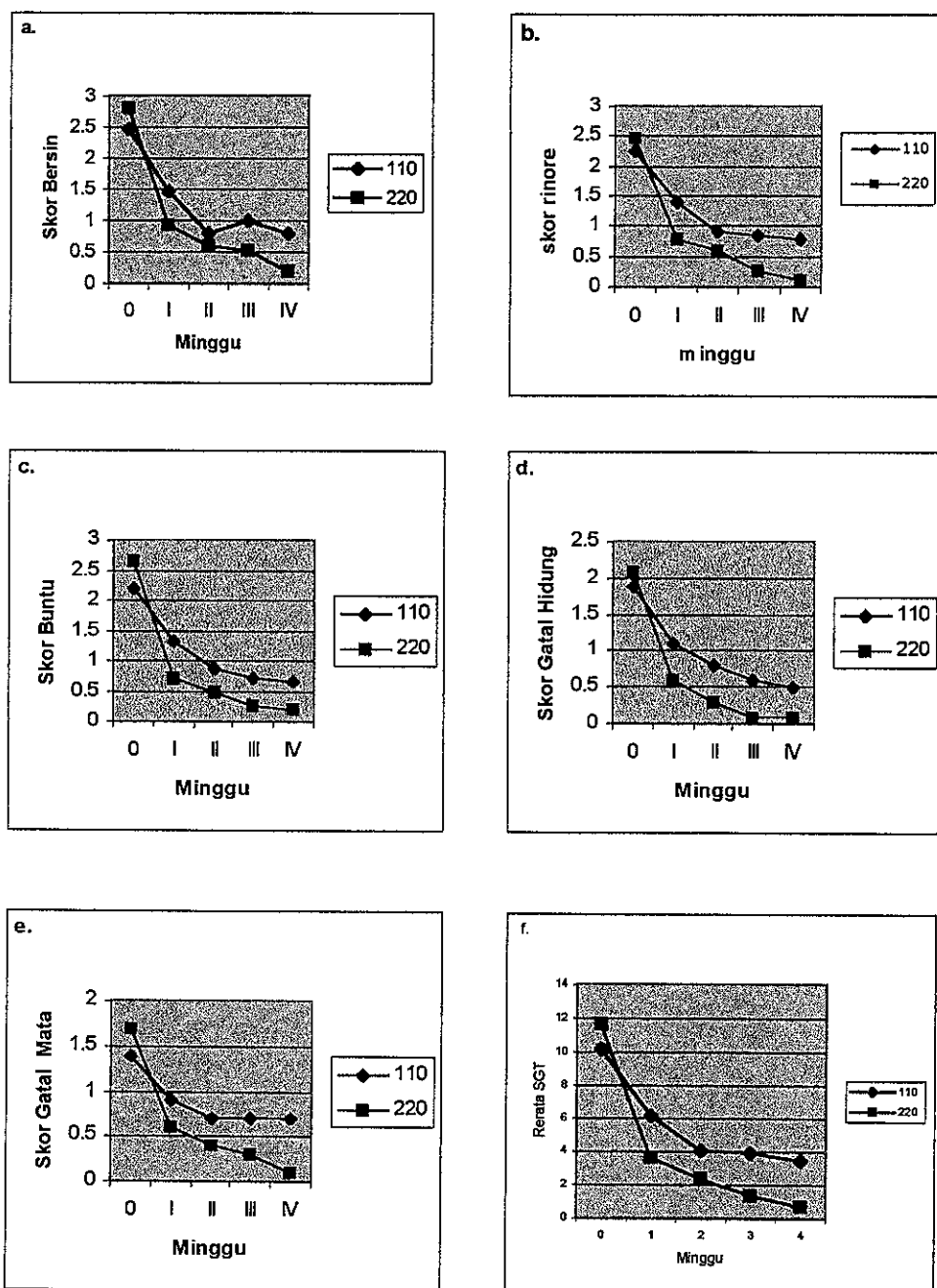
**Tabel 4.** SGK Pasca perlakuan TAA 220 ug dan 110 ug

Gejala klinik	Kelompok Perlakuan Perubahan X(SB)		p
	TAA 220 ug n = 15	TAA 110 ug n=15	
Bersin	2,6(0,63)	1,7(0,90)	0,004
Rinore	2,3(0,82)	1,5(0,83)	0,008
Buntu	2,5(0,92)	1,53(1,13)	0,013
Gatal Hidung	2,0(0,93)	1,3(0,90)	0,048
Gatal Mata	1,5(1,19)	0,7(1,03)	0,057
SGT	10,9(2,94)	6,7(3,33)	0,003

P: Uji Mann Whitney U    X: Rerata    SB: Simpang baku

Tabel 4 menunjukkan perubahan skor gejala klinik (SGK) pasca perlakuan TAA 220 ug dan 110 ug dan signifikansi perbedaannya antara dua kelompok untuk semua gejala klinik dan total gejala. (Uji Mann Whitney U)

Perubahan mingguan SGK dari awal hingga akhir terapi untuk semua gejala klinik dan total gejala lebih jelas terlihat dari gambar 1.



**Gambar 5.** Rerata SGK (Skor Gejala Klinik) mingguan II a. Bersin, b. Rinore, c. Buntu hidung, d. Gatal hidung, e. Gatal mata, f. SGT

#### 4.1.3 Skor Kualitas Hidup

Skor kualitas hidup (KH) pra dan pasca perlakuan pada kelompok 220 ug dan 110 ug lihat Tabel. 5 dan 6.

**Tabel 5.** Skor KH Pra dan Pasca perlakuan TAA 220 ug (n=15)

Domain	Perlakuan		p
	Pra X(SB)	Pasca X(SB)	
Tidur	4,6(3,33)	1,7(2,87)	0,003
Gejala Hidung	11,4(3,18)	3,4(4,26)	0,001
Alergi lain	7,4(4,10)	1,7(2,58)	0,003
Masalah Praktis	9,1(2,40)	2,1(3,03)	0,001
Aktifitas	6,4(1,84)	1,7(2,71)	0,001
Emosi	9,4(4,69)	2,4(4,42)	0,002
Total	48,4(14,23)	13,1(18,92)	0,001

P:Uji Wilcoxon      X: Rerata      SB: Simpang baku

Dari tabel 5 terlihat skor KH pra –pasca perlakuan TAA 220 ug untuk semua domain dan total. Uji signifikansi (Wilcoxon) penurunan pra-pasca perlakuan TAA 220 ug juga diperlihatkan di tabel ini.

**Tabel 6.** Skor KH Pra dan Pasca perlakuan TAA 110 ug (n=15)

Domain	Perlakuan		p
	Pra X(SB)	Pasca X(SB)	
Tidur	7,3(1,63)	0,4(1,55)	0,001
Gejala Hidung	13,5(0,73)	0,7(2,02)	0,001
Alergi lain	8,5(4,89)	0,3(1,29)	0,001
Masalah Praktis	10,1(2,79)	0,9(2,64)	0,001
Aktifitas	6,4(2,47)	0,4(1,55)	0,001
Emosi	11,3(3,71)	0,5(1,81)	0,001
Total	57,1(13,00)	3,2(10,61)	0,001

P:Uji Wilcoxon      X: Rerata      SB: Simpang baku

Dari tabel 6 ditunjukkan skor KH pra dan pasca perlakuan TAA 110 ug untuk semua gejala dan total semua gejala . Uji signifikansi (Wilcoxon) penurunan pra-pasca perlakuan TAA 110 ug juga diperlihatkan di tabel ini.

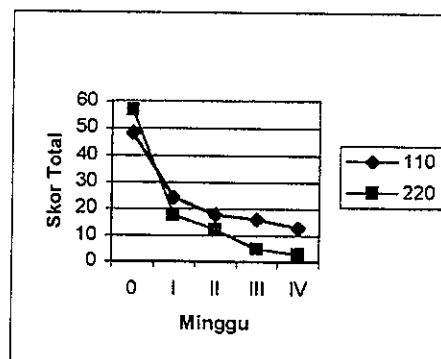
Tabel 7. Skor KH Pasca perlakuan TAA 220 ug dan 110 ug

Domain	Kelompok Perlakuan Perubahan X(SB)		p
	TAA 220 ug n = 15	TAA 110 ug n=15	
Tidur	2,9(2,31)	6,9(2,49)	0,000
Gejala Hidung	8,0(3,85)	12,7(3,65)	0,003
Alergi lain	5,8(4,35)	8,2(5,31)	0,182
Masalah Praktis	7,0(3,25)	9,2(3,75)	0,040
Aktifitas	4,7(2,67)	6,0(2,98)	0,126
Emosi	6,9(5,23)	10,8(4,2)	0,052
Total	35,3(17,99)	53,87(18,29)	0,008

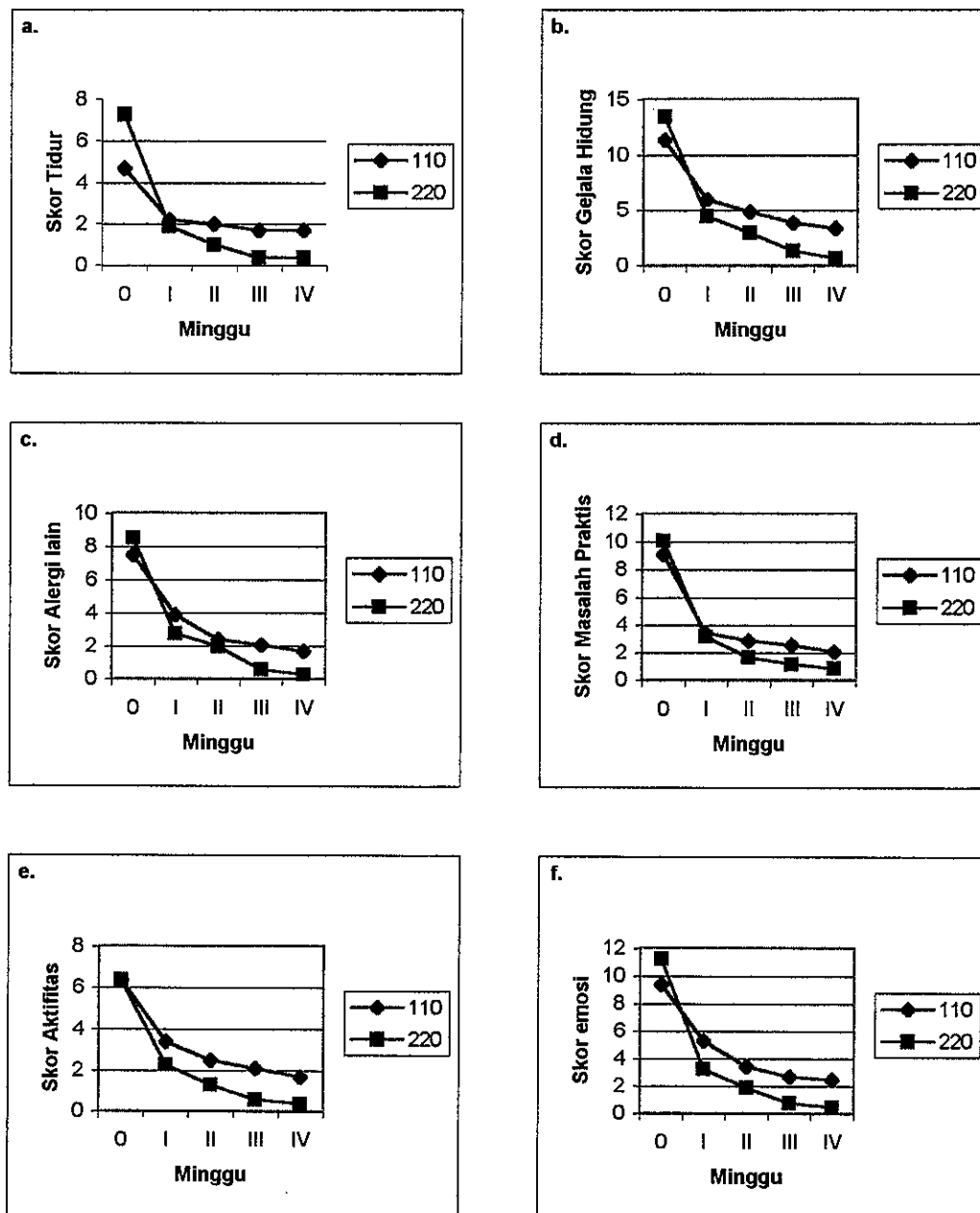
Uji Mann Whitney U: p      X: Rerata      SB : Simpang baku

Tabel 7 menunjukkan perubahan skor KH pasca perlakuan TAA 220 dan 110 ug dan signifikansi perbedaanya antara 2 kelompok untuk semua domain dan total (Uji Mann Whitney U)

Perubahan skor KH (Kualitas hidup) mingguan dapat dilihat dari Gambar. 2.dan 3.



Gambar. 2. Skor KH (Total) mingguan



**Gambar 3.** Skor domain KH mingguan  
 a. tidur, b. gejala hidung, c. alergi lain, d. masalah praktis,  
 e. aktifitas, f. emosi.

#### 4.1.4. Jumlah eosinofil

Jumlah eosinofil hidung pra dan pasca perlakuan untuk kelompok 220 ug dan 110 ug lihat Tabel 8 dan 9 . (Foto hasil pemeriksaan eosinofil lihat lampiran)

**Tabel 8.** Jumlah eosinofi hidung pra dan pasca perlakuan TAA 220 ug (n=12)

Jumah eosinofil	Kelompok Perlakuan	
	X	SB
Pra Perlakuan	3,3	2,63
Pasca Perlakuan	0,1	0,29
p	0,002	
X : Rerata	SB : Simpang baku	Uji Wilcoxon : p

Dari tabel 8 terlihat jumlah eosinofil pra dan pasca perlakuan TAA 220 ug dan signifikansi perubahannya. (Uji Wilcoxon) signifikan.

**Tabel 9.** Jumlah eosinofi hidung pra dan pasca perlakuan TAA-110 ug

Jumah eosinofil	Kelompok Perlakuan	
	X	SB
Pra Perlakuan	3,3	1,49
Pasca Perlakuan	0,5	0,67
p	0,002	
X : Rerata	SB : Simpang baku	Uji Wilcoxon : p

Dari tabel 9 terlihat jumlah eosinofil pra dan pasca perlakuan TAA 110 ug dan signifikansi perubahannya. (Uji Wilcoxon) signifikan.

**Tabel 10.** Jumlah eosinofi hidung pasca perlakuan TAA 220 ug dan 110 ug

Perubahan	Kelompok Perlakuan		p
	TAA 220 ug	TAA 110 ug	
	n=12	n=12	
X (SB)	3,2 (2,63)	2,8(1,28)	0,880
%	96,9%	84,8%	

X : Rerata      SB: Simpang baku      Uji Mann Whitney U : p

Dari tabel 10 terlihat penurunan eosinofil dengan perlakuan TAA 220 ug (96,9%) dibandingkan TAA 110 ug (84,8%) .dan signifikansi perubahan diantara keduanya (Uji Mann Whitney U)

#### 4.1.5. Efek Samping

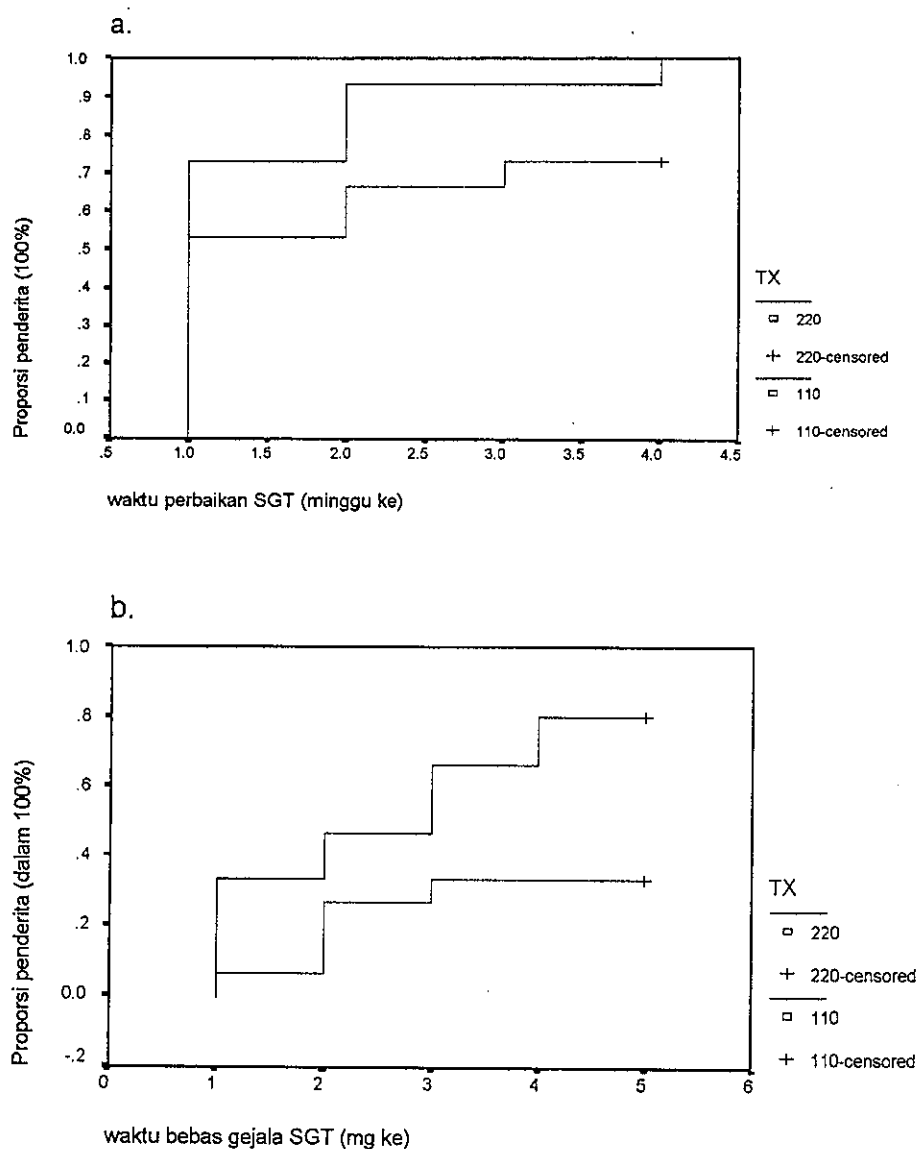
Efek samping yang dialami pasien ditampilkan pada Tabel 11, berupa keluhan tenggorok (rasa kering, rasa berlendir), keluhan hidung (rasa gatal, rasarasa sakit dan berigus) dan sakit kepala .

**Tabel 11.** Distribusi frekuensi efek samping

Efek Samping	TAA				p
	110 ug		220 ug		
	n	%	n	%	
Keluhan tenggorok	3	20,0	1	6,7	0,28
Keluhan hidung	2	13,3	5	33,3	0,19
Skit kepala	0	0	2	13,3	

#### 4.1.6. Proporsi penderita yang mengalami perbaikan gejala klinis

Gambar 4 merupakan diagram analisa kesintasan (*survival analysis*) dari penderita yang mengalami perbaikan klinik dan bebas gejala sesuai dengan lama pasien dalam pengobatan.



**Gambar 4.** Diagram *Survival Analysis* Kaplan Meier perubahan proporsi mingguan penderita a. perbaikan klinik , b. bebas gejala

Dari gambar diagram terlihat :

- Proporsi penderita yang alami perbaikan klinik di akhir terapi 73,3 % dan 100 % penderita untuk TAA 110 ug/hr dan 220 ug/hr.
- Proporsi penderita yang mengalami bebas gejala akhir terapi 33,3 % dan 80,0 %penderita untuk TAA 110 ug/hr dan 220 ug/hr.

#### 4.1.7. Hipotesis

##### 4.1.7.1. Efektifitas Klinik TAA 220 ug terhadap gejala klinik.

- $H_0$  : tidak terdapat perbedaan pra-pasca terapi TAA 220 ug terhadap gejala klinik
- Dari Tabel 2 terlihat penurunan skor yang signifikan (Uji Wilcoxon,  $p < 0,05$ ) dari keluhan sedang (skor 1,1 s/d 2,0) dan berat (skor 2,1 s/d 3,0) pra perlakuan menjadi ringan (skor 0,1 s/d 1,0) pasca perlakuan, untuk semua gejala klinik dan total gejala.
- Untuk proporsi penderita yang mengalami perbaikan di akhir terapi terlihat dari Gambar 10 mencapai 100 % dan 80,0% untuk bebas gejala.
- Dengan demikian TAA 220 ug mempunyai efektifitas klinik yang baik terhadap perbaikan gejala klinik secara signifikan.
  - Berarti terdapat perbedaan pra-pasca terapi TAA 220 ug terhadap gejala klinik
  - Hipotesis  $H_0$  : ditolak

#### 4.1.7.2. Efektifitas klinik TAA 220 ug terhadap kualitas hidup.

- Ho : tidak terdapat perbedaan pra-pasca terapi TAA 220 ug terhadap kualitas hidup
- Dari tabel 5 terlihat skor pra –pasca perlakuan TAA 220 ug menurun secara signifikan untuk semua domain dan total KH (Uji Wilcoxon,  $p < 0,05$ ).
- Sehingga terlihat efektifitas klinis yang baik TAA 220 ug terhadap peningkatan KH secara signifikan
  - Berarti terdapat perbedaan pra-pasca terapi TAA 220 ug terhadap kualitas hidup
  - Hipotesis 0 : ditolak

#### 4.1.7.3. Efektifitas klinik TAA 220 ug terhadap penurunan eosinofil hidung.

- Ho : tidak terdapat perbedaan pra-pasca terapi TAA 220 ug terhadap penurunan jumlah eosinofil
- Dari tabel 8. terlihat penurunan jumlah eosinofil yang signifikan dari 3,3 (SD2,63) pra perlakuan menjadi 0,1 (SD0,29) pasca perlakuan. ( $p = 0,002$ , Uji Wilcoxon)
- Terapi TAA 220 ug mempunyai efektifitas yang baik terhadap penurunan jumlah eosinofil secara signifikan
  - Berarti terdapat perbedaan pra-pasca terapi TAA 220 ug terhadap penurunan jumlah eosinofil
  - Hipotesis 0 : ditolak

#### 4.1.7.4. Efektifitas Klinik TAA 110 ug terhadap gejala klinik.

- $H_0$  : tidak terdapat perbedaan pra-pasca terapi TAA 110 ug terhadap gejala klinik
- Dari Tabel 3 terlihat penurunan skor yang signifikan (Uji Wilcoxon,  $p < 0,05$ ) dari keluhan sedang (skor 1,1 s/d 2,0) dan berat (skor 2,1 s/d 3,0) pra perlakuan menjadi ringan (skor 0,1 s/d 1,0) pasca perlakuan, untuk semua gejala klinik dan total gejala.
- Untuk proporsi penderita yang mengalami perbaikan di akhir terapi terlihat dari Gambar 10 mencapai 73,3%
- Dengan demikian TAA 110 ug mempunyai efektifitas klinik yang baik terhadap perbaikan gejala klinik secara signifikan.
  - Berarti terdapat perbedaan pra-pasca terapi TAA 110 ug terhadap gejala klinik
  - Hipotesis 0 : ditolak

#### 4.1.7.5. Efektifitas klinik TAA 110 ug terhadap kualitas hidup.

- $H_0$  : tidak terdapat perbedaan pra-pasca terapi TAA 110 ug terhadap kualitas hidup
- Dari tabel 6 terlihat skor pra –pasca perlakuan TAA 110 ug menurun secara signifikan untuk semua domain dan total KH (Uji Wilcoxon,  $p < 0,05$ ).
- Sehingga terlihat efektifitas klinis yang baik TAA 110 ug terhadap KH secara signifikan.

- Berarti terdapat perbedaan pra-pasca terapi TAA 110 ug terhadap KH
- Hipotesis 0 : ditolak

#### 4.1.7.6. Efektifitas klinik TAA 110 ug terhadap penurunan eosinofil hidung.

- Ho : tidak terdapat perbedaan pra-pasca terapi TAA 110 ug terhadap penurunan jumlah eosinofil
- Dari tabel 9. terlihat penurunan jumlah eosinofil yang signifikan dari 3,3 (SD1,49) pra perlakuan menjadi 0,5 (SD0,67) pasca perlakuan. ( $p=0,002$ , Uji Wilcoxon)
- Terapi TAA 110 ug mempunyai efektifitas yang baik terhadap penurunan jumlah eosinofil secara signifikan.
  - Berarti terdapat perbedaan pra-pasca terapi TAA 110 ug terhadap penurunan jumlah eosinofil
  - Hipotesis 0 : ditolak

#### 4.1.7.7. Efektifitas Klinik TAA110ug dibandingkan 220 ug terhadap gejala klinik.

- Ho : tidak terdapat perbedaan terapi TAA 220 ug dan 110 ug terhadap gejala klinik
- Dari table 4 terlihat perubahan SGK (skor gejala klinik) untuk perlakuan TAA 220 ug dibandingkan TAA 110. Tampak perbedaan yang signifikan ( $p<0.05$ , Uji MannWhitney U) untuk total gejala dan semua gejala kecuali gatal mata.

- Dari gambar 1 jelas terlihat penurunan yang lebih besar pada perlakuan TAA 220 ug dibandingkan TAA 110 ug.
- Perbandingan proporsi penderita yang mengalami perbaikan klinik dan bebas gejala terlihat lebih besar pada perlakuan dengan TAA 220 ug. (gambar 4)
- Sehingga TAA 220 ug mempunyai efektifitas klinik terhadap perbaikan gejala klinik yang lebih baik dibandingkan TAA 110ug secara signifikan.
  - Berarti terdapat perbedaan terapi TAA 220 ug dan 110 ug terhadap perbaikan GK
  - Hipotesis 0 : ditolak

#### 4.1.7.8. Efektifitas Klinik TAA110ug dibandingkan 220 ug terhadap kualitas

hidup (KH)

- Ho : tidak terdapat perbedaan terapi TAA 220 ug dan 110 ug terhadap kualitas hidup
- Dari table 7 terlihat perubahan skor KH untuk perlakuan TAA 220 ug dibandingkan TAA 110. Tampak perbedaan yang signifikan ( $p < 0.05$ , Uji Mann Whitney U) untuk total KH dan semua domain kecuali domain alergi lain, aktifitas dan emosi.
- Dari gambar 2 dan 3 jelas terlihat penurunan yang lebih besar pada perlakuan TAA 220 ug dibandingkan TAA 110 ug.
- Sehingga TAA 220 ug mempunyai efektifitas klinik terhadap peningkatan KH yang lebih baik dibandingkan TAA 110ug secara signifikan.

- Berarti terdapat perbedaan terapi TAA 220 ug dan 110 ug terhadap perbaikan KH
- Hipotesis 0 : ditolak

#### 4.1.7.9. Efektifitas Klinik TAA 110ug dibandingkan 220 ug terhadap penurunan jumlah eosinofil.

- Ho : tidak terdapat perbedaan terapi TAA 220 ug dan 110 ug terhadap penurunan jumlah eosinofil
- Dari table 10 terlihat penurunan jumlah eosinofil untuk perlakuan TAA 220 ug dibandingkan TAA 110. Tampak perbedaan yang tidak signifikan ( $p > 0.05$ , Uji Mann Whitney U) penurunan eosinofil diantara kedua perlakuan .
- Sehingga TAA 220 ug mempunyai efektifitas klinik terhadap penurunan jumlah eosinofil yang sama dibandingkan TAA 110ug
  - Berarti tidak terdapat perbedaan terapi TAA 220 ug dan 110 ug terhadap penurunan jumlah eosinofil
  - Hipotesis 0 : diterima

#### 4.2. Pembahasan

Hasil terapi TAA terhadap gejala klinik RAP secara keseluruhan menunjukkan adanya penurunan gejala klinik yang signifikan baik untuk pengobatan dengan TAA 220 ug dan TAA 110 ug. Perbaikan gejala ini dimungkinkan karena adanya efek kortikosteroid topikal (semprot hidung) dalam hal ini TAA di dalam menekan RAFS dan RAFL pada rinitis alergi, menekan produksi sitokin Th2, sel mast dan basofil sehingga mencegah terbentuknya IgE oleh sel B. Dengan demikian produksi mediator seperti histamin yang menyebabkan gejala alergi yang segera berkurang. Efek reaksi inflamasi yang terjadi pada RAFL salah satunya menurunkan mediator yang menyebabkan infiltrasi eosinofil pada inflamasi alergi dan berakibat penurunan jumlah eosinofil yang terdapat pada mukosa hidung. Seperti diketahui bahwa eosinofil memegang peranan penting pada proses inflamasi pada RAFL. Telah dibuktikan hubungan adanya eosinofil yang melepaskan MBP, EDN, EPO dan ECP dengan kerusakan membran epitel hidung, sehingga meningkatkan hiperreaktivitas mukosa hidung dalam memicu gejala RA dan menimbulkan reaksi inflamasi alergi yang kronik. <sup>(27,29)</sup> Kortikosteroid juga secara lokal menekan sel-sel yang berperan dalam proses inflamasi di mukosa hidung selain eosinofil seperti APC, makrofag, limfosit, sel mast, basofil dan struktur sel di mukosa hidung, endotel kapiler dan sel kelenjar. <sup>(23)</sup> Dengan demikian TAA sebagai kortikosteroid topikal dapat menekan jumlah eosinofil dan sel-sel inflamasi pada RA dan akhirnya akan menekan gejala RA seperti yang terlihat pada akhir penelitian disini terjadi

penurunan jumlah eosinofil hidung yang signifikan pada kedua kelompok perlakuan yang sejalan dengan perbaikan gejala klinik dan akhirnya peningkatan kualitas hidup penderita RAP. Berdasarkan kepustakaan, tingkat kualitas hidup berbanding terbalik dengan tingkat gejala penyakit, sedangkan eosinofil menunjukkan ada hubungan dengan tingkat gejala penyakit. <sup>(45)</sup>

TAA semprot hidung bekerja secara lokal pada mukosa hidung, menunjukkan efek anti inflamasi yang poten dalam mengatasi gejala RAP yang bermakna termasuk mengatasi hidung buntu yang dirasakan sebagai gejala yang mengganggu bagi penderita. Efek ini dikarenakan TAA menekan mediator yang menyebabkan obstruksi hidung. Keluhan hidung buntu pada RAP dapat menyebabkan obstruksi jalan napas yang menyebabkan kemungkinan peningkatan gangguan tidur dan akan berakibat kelelahan pada siang harinya, penurunan aktifitas dan gangguan penampilan, sehingga berdampak pada KH orang tersebut. <sup>(43)</sup>

Telah dibuktikan efektifitas klinik yang baik untuk terapi TAA 220 ug dan 110 ug, seperti terlihat pada :

- SGK (skor gejala klinik) pada kedua kelompok menurun secara signifikan di akhir terapi (minggu ke IV) .
- Penurunan SGK pada kelompok 220 ug lebih besar, dengan perbedaan yang signifikan pada minggu ke IV (akhir terapi). Pada minggu tersebut dicapai perbaikan klinik 100% penderita untuk perlakuan TAA 220ug dan perbaikan klinis 73,3% penderita untuk perlakuan TAA 110 ug.

Dari data diatas TAA 110 ug/hr dan 220 ug/hr dapat diberikan pada penderita RAP sejak awal terapi (karena keduanya memberikan perbaikan klinik yang signifikan), namun untuk mencapai hasil yang maksimal untuk TAA 220 ug dapat diberikan minimal 4 minggu (karena perbaikan pada 100% penderita terjadi pada minggu ke 4) kemudian dosis diturunkan menjadi 110 ug/hari untuk minggu berikutnya sampai terjadi adanya bebas gejala pada penderita.

Perbaikan klinik yang terjadi pada TAA 110 ug dan 220 ug terlihat signifikan Hal ini dimungkinkan karena pada penderita RAP penyebabnya adalah paparan alergen dengan konsentrasi rendah ( terjadi dalam waktu lama tetapi kronik) <sup>(1,16)</sup> sehingga reaksi inflamasi tidak terlalu berat seperti halnya yang terjadi pada RAM.

Beberapa faktor perlu dipertimbangkan untuk mencapai keberhasilan dalam pengobatan diantaranya efektifitasnya, kemudahan dalam pemakaian obat dan penerimaan pasien terhadap kemungkinan efek samping obat. Pemberian TAA 220 ugr/hari dan 110 ug/hr jelas terlihat efektifitasnya baik terhadap perbaikan gejala klinik dan peningkatan KH sedangkan pemberian obat juga cukup mudah untuk memperoleh ketaatan penderita dengan 1 kali pemberian. Untuk penerimaan pasien dengan pemberian selama 4 minggu menunjukkan keamanan TAA yang terlihat dari minimalnya efek samping (27% untuk 220 dan 40% untuk 110) dimana perbedaan efek samping antara kedua kelompok perlakuan tidak berbeda secara signifikan. . Efek samping yang timbul disini tampak ringan pada kelompok 220 berupa keluhan hidung (rasa gatal dan beringus) 33,3 % kasus dan pada kelompok 110 ug keluhan

tenggorok (rasa kering dan berlendir) pada 20% kasus. Sedangkan untuk efek samping yang berat seperti epistaksis tidak didapatkan selama pengobatan dengan TAA 4minggu. Sehingga selama pemakaian jangka waktu tersebut dianggap cukup aman bagi penderita baik untuk TAA 110 dan 220 ug.

## BAB V

### SIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1. SIMPULAN

- TAA 220 ug mempunyai efektifitas klinik yang baik dalam memperbaiki gejala klinik, kualitas hidup dan penurunan jumlah eosinofil hidung
- TAA 110 ug mempunyai efektifitas klinik yang baik dalam memperbaiki gejala klinik, kualitas hidup dan penurunan jumlah eosinofil hidung
- TAA 220 ug mempunyai efektifitas klinik terhadap gejala klinik dan kualitas hidup yang lebih baik dibandingkan TAA 110 ug .
- TAA 220 ug mempunyai efektifitas klinik terhadap penurunan jumlah eosinofil yang sama dengan TAA 110 ug.
- Efek samping terapi TAA 220 ug dan 110 ug minimal dan ringan selama 4 minggu terapi.
- TAA 220 ug memberikan perbaikan pada proporsi penderita yang lebih besar (100% penderita) dibandingkan TAA 110 ug (73,3% penderita) di akhir terapi.

## 5.2. SARAN

- TAA 110 ug/hr dan 220 ug/hr dapat diberikan pada penderita RAP sejak awal terapi (karena keduanya memberikan perbaikan klinik yang signifikan) , namun untuk mencapai hasil yang maksimal TAA 220 ug dapat diberikan minimal 4 minggu kemudian dosis diturunkan menjadi 110 ug/hari sampai tercapai bebas gejala pada penderita.
- Sebaiknya dilakukan penelitian lanjutan dengan waktu yang lebih lama untuk mengetahui efek samping pemakaian jangka panjang pengobatan penderita RAP dengan TAA 110 ug/hr.
- Dengan melihat tingkat keberhasilan terapi TAA yang progresif dari hasil penelitian ini dapat dijadikan dasar untuk informasi pada pengobatan penderita dengan TAA, sehingga meningkatkan kepatuhan dan keberhasilan dalam pengobatan.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Kay AB. Mechanisms and treatment of allergic rhinitis. In: Kerr AG, editor. Scott-Brown's Otolaryngology Rhinology. Fifth ed. London: Butterworth, 1987:93-8.
2. Durham SR. Mechanisms and treatment of allergic rhinitis. In: Kerr AG, editor. Scott-Brown's Otolaryngology Rhinology. Sixth ed. Oxford: Butterworth, 1997: 4/6/1-3.
3. Nathan RA, Meltzer EO, Selner JC, Storms W. Prevalence of allergic rhinitis in the United States. J Allergy Clin Immunol 1997;99 Suppl:808-14.
4. Wihl JA, Kunkel G, Middleton E. Perennial Rhinitis. In: Mygind N, Bent W, editors. Allergic and vasomotor rhinitis: Clinical aspect. Copenhagen: Munksgard, 1985.
5. Fireman. Allergic rhinitis. In: Bluestone C, Stool SE, Kenna MA, editors. Pediatric Otolaryngology. 3th ed. Philadelphia: WB Saunders company, 1996: 905-7.
6. Agung I.B, Soetomo N.S. Eosinophilia nasal discharge sebagai kriteria diagnosis rhinitis allergica. Dalam: Kumpulan naskah ilmiah kongres nasional Perhati. Semarang, 1977:320-33.
7. Sumarwan I. Patofisiologi dan prosedur diagnostik rinitis alergi. Dalam: Simposium Current and future approach in the treatment of allergic rhinitis. Jakarta, 2001:1-2.
8. Rusmono N. Terapi medikamentosa penyakit alergi THT. Dalam: Kumpulan makalah kursus penyegar alergi imunologi di bidang THT (PIT), Bukittinggi, 1993:1-5.
9. Madiadipoera T. Diagnosis invivo dan invitro. Dalam: Kumpulan makalah kursus penyegar alergi imunologi di bidang THT(PIT) Bukittinggi, 1993.

10. Sarumpaet RD. Perbandingan efektifitas antara loratadine dan chlorperinamine maleat terhadap kualitas hidup penderita rinitis alergi perenial (Tesis). Semarang: Bagian IK THT FK Undip/SMF K THT RSUP Dr. Kariadi, 2001.
11. Jeal W, Faulds D. Triamcinolone acetonide. In: Coleman SG, editor. Adis Drug Evaluation. New Zealand: Adis International Ltd, 1997:257-8.
12. Bousquet J. World health Organisation initiative ARIA (Allergic Rhinitis and its impact on Asthma).
13. Demoly P. WHO recommendation in the treatment of allergic rhinitis. Dalam: Simposium Current and future approach in the treatment of allergic rhinitis. Jakarta, 2001:2-3.
14. Barkowitch RB, Roberson, Zora J, Capano D, Chen R, Lutz C et al. Mometasone furoate nasal spray is rapidly effective in the treatment of seasonal allergic rhinitis in an outdoor (park), acute exposure setting. *Allergic and Asthma Proc* 1999;20:167-72.
15. Chrisp P, editor. *Drugs Adis*. New Zealand: Adis International Ltd, 1992:768.
16. King HC, Mabry RL. A practical guide to the management of nasal and sinus disorders. New York: Thieme Medical Publisher, 1993.
17. Howarth, P. Non sedative antihistamine and topical steroid as rational strategies on allergic rhinitis management. 7<sup>th</sup> Asian Research Symposium in Rhinology, February 15-16, 2002, Bali Indonesia.
18. Pascali D, Mosges R. International conference on allergic rhinitis in childhood. *Allergy* 1999;54 suppl:15-7.
19. Pearlman DS. Pathophysiology of the inflammatory response. *J Allergic Clin Immunol* 1999;104:132-6
20. Kay AB. Allergic inflammation under the microscope. 2nd International symposium on allergic management. France, 2000:6-7.
21. Stites DP, Terr AI, Parslow TG. *Medical immunology*. 9<sup>th</sup> ed. New Jersey: Prentice Hall International Inc, 1997.

22. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and molecular immunology. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders and Company, 1997.
23. Mygind N, Nielson LP, Hoffmann HJ, Shukla A, Blumberg G, Dahl R et al. Mode of action of intranasal corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108suppl:16-24.
24. Sumarwan I. Respon seluler dan humoral reaksi alergi dalam mukosa hidung. Dalam: Kumpulan makalah kursus penyegar alergi imunologi di bidang THT (PIT). Bukit Tinggi, 1993:14-9.
25. Lumry WR. A review of the preclinical and clinical data of newer intranasal steroids used in the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104 Suppl : 151-8.
26. Nalbone VP, Naclerio RM. Allergy and immunology. In: Bailey BJ. Head and neck surgery-otolaryngology. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998.
27. Supomo, Sukardono. Manfaat kortikosteroid topikal pada rinitis alergi. Dalam: Losin K, editor. Kumpulan naskah Konas XI Perhati. Yogyakarta, 1995:21-34.
28. Sundaru H. Eosinofil pada inflamasi alergik. *MKI* 1996;46: 343-5.
29. Hostage st, Mavoleon G. Molecular Biology series. The molecular and cell biology of allergy. *The Journal of Laryngology and Otology* 1998;112:1126-37.
30. Suprihati W. Pengalaman klinik pemakaian kortikosteroid topikal pada rinitis alergi. Dalam: Losin K, editor. Kumpulan naskah Konas XI Perhati. Yogyakarta, 1995:35-44.
31. Harold SN. Mechanism of intranasal steroids in the management of upper respiratory allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104 Suppl:138-43.
32. Tinkelman D, Failliers C, Gross G, Segal A, Southern L, Welch M et al. Multicenter evaluation of triamcinolone acetonide nasal aerosol in the treatment of adult patients with seasonal allergic rhinitis. *Annals of allergy* 1990;64:234-40.
33. Corren J. Intranasal corticosteroids for allergic rhinitis: How do different agents compare?. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104 Suppl:144-9.

34. James TCL, Goldstein MF, Gary NG. Effect of fluticasone propionate, triamcinolone acetonide, prednisone and placebo on HPA axis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103: 622-9.
35. Bousquet J, Bullinger M, Fayol C, Marquis P, Valentin B, Burtin B. Assessment of quality of life patients with perennial allergic rhinitis with the French versions of the SF-36 health status questionnaire. *J Allergic Clin Immunol* 1994;94:182-8.
36. Juniper EF. Measuring health related quality of life in rhinitis. *J Allergic Clin Immunol* 1997;99 Suppl:742-9.
37. D'Antonio LL, Zimmerman GJ, Cella DF, Long SA. Quality of life and functional status measures in patient with head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;122:482-7.
38. Long SA, D'Antonio LL, Robinson EB, Zimmerman G, Petti G, Chonkich G. Factors related to quality of life and functional status in 50 patients with head and neck cancer. *Laryngoscope* 1996;106:1084-8.
39. International rhinitis management working group. International consensus report on the diagnosis and management of rhinitis. *Europ Allergic* 1994;49 Suppl:1-31.
40. Storms W, Meltzer EO, Nathan RA, Selner JC. Allergic rhinitis: the patients perspective. *J Allergic Clin Immunol* 1997;99 Suppl:825-8.
41. Meltzer EO, Nathan RA, Selner JC. Quality of life and rhinitis symptom : results of nationwide survey with the SF-36 and RQLQ questionnaires. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99 Suppl:815-8.
42. Juniper EF, Guyat GH, Dolovich J. Assessment of Quality of life in adolescent with allergic rhinoconjunctivitis: development and testing of questionnaire for clinical trials. *J Allergic Clin Immunol* 1994;93:413-23.
43. Findlay S, Huber F, Garcia J, Huang L. Efficacy of once-a-day intranasal administration of triamcinolone acetonide in patients with seasonal allergic rhinitis. *Annals of allergy* 1992;68:228-32.

44. Cauwenberge VP, Juniper EF. Comparison of the efficacy, safety and quality of life provided by fexofenadine Hcl and pseudoephedrine, alone and in combination, in seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:100-6.
45. Sumarwan I. Jumlah eosinofil total dan eosinofil aktif mukosa hidung sebagai indikator tingkat kemaknaan imunoterapi spesifik alergi kronis (Desertasi). Bandung. Universita Padjadjaran, 1996.

## Lampiran 1

No/CM :  
 Tanggal : DATA PASIEN

## I. Identitas penderita :

Nama : ..... L / P  
 Umur : .....tahun  
 Pendidikan : .....  
 Pekerjaan : .....  
 Alamat : .....  
 Telp/HP : .....

## II. Keluhan alergi saat ini :

	alergi	Paling mengganggu
Hidung buntu	( )	( )
Ingus meleleh	( )	( )
Bersin	( )	( )
Rasa gatal hidung/langit2/tenggorok	( )	( )
Mata gatal, berair, merah	( )	( )

III. Lamanya sakit : 1. .... tahun  
 2. .... Bulan

IV. Kekerapan sakit : 1. .... jam / hari  
 2. .... hari / minggu

V. Kejadian sakit : 1. Siang : Jam .....  
 2. Malam : Jam .....  
 3. Pagi : Jam .....

VI. Gangguan yang menyertai : ya tidak  
 Gangguan tidur ( ) ( )  
 Gangguan aktivitas sehari-hari/olah raga ( ) ( )  
 Gangguan kegiatan sekolah ( ) ( )

## VII. Manifestasi alergi lain :

( ) tidak  
 ( ) ya  
     ( ) asma  
     ( ) urtikaria  
     ( ) alergi makanan  
     ( ) alergi obat  
     ( ) riwayat alergi keluarga (adik/kakak/ibu /bapak)

