

**PENGARUH PEMBERIAN KOMBINASI PROBIOTIK TERHADAP
PENURUNAN KADAR EOSINOFIL PADA TIKUS MODEL RINITIS**

ALERGI

**(Studi pada sediaan komersial yang mengandung *Lactobacillus acidophilus*,
Lactobacillus casei, *Lactobacillus Salivarius*, *Bifidobacterium lactis*,
Lactococcus lactis)**

Skripsi

Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Disusun Oleh

TIO FIKRI PRADANA

30101900192

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG
2023**

SKRIPSI

**PENGARUH PEMBERIAN KOMBINASI PROBIOTIK TERHADAP
PENURUNAN KADAR EOSINOFIL PADA TIKUS MODEL RINITIS
ALERGI**

(Studi pada sediaan komersial yang mengandung *Lactobacillus acidophilus*,
Lactobacillus casei, *Lactobacillus Salivarius*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactococcus
lactis*)

Yang dipersiapkan dan disusun oleh
Tio Fikri Pradana
30101900192

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
pada tanggal 15 Agustus 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I

Anggota Tim Penguji

Dr.dr. Andriana Tjitra W.W.S. Sp. THT-BKL. M.Si.Med

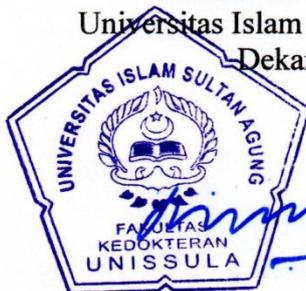
dr. Agung Sulistyanto Sp.THT-BKL

Pembimbing II

Dr. Dra Atina Husaana Apt. M.Si.

dr. Dian Ayu Listiarni Sp.An

Semarang, 19 Agustus 2023
Fakultas Kedokteran
Universitas Islam Sultan Agung
Dekan,



Dr. dr. Setyo Trisnadi. Sp.KF. SH

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Tio Fikri Pradana

NIM : 30101900192

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul :

“PENGARUH PEMBERIAN KOMBINASI PROBIOTIK TERHADAP PENURUNAN KADAR EOSINOFIL PADA TIKUS MODEL RINITIS ALERGI (Studi pada sediaan komersial yang mengandung *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus Salivarius*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactococcus lactis*”

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar skripsi orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan aturan yang berlaku.

Semarang, 15 Agustus 2023



Tio Fikri Pradana

PRAKATA

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Alhamdulillahirrabbi lalamin, puji syukur kehadiran Allah SWT atas semua anugerah dan rahmatNya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **“PENGARUH PEMBERIAN KOMBINASI PROBIOTIK TERHADAP PENURUNAN KADAR EOSINOFIL PADA TIKUS MODEL RINITIS ALERGI** (Studi pada sediaan komersial yang mengandung *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus Salivarius*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactococcus lactis*” ini dapat terselesaikan.

Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan banyak terima kasih kepada:

1. Dr. dr. Setyo Trisnadi, Sp.KF.,S.H., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. Dr. dr. Andriana Tjitria W.W.S. Sp. THT-BKL. M.Si.Med dan Dr.Dra Atina Husaana Apt. M.Si. selaku dosen pembimbing I dan II yang telah dengan sabar meluangkan waktu dan pikiran untuk mengarahkan dan membimbing penulis hingga terselesaikannya Skripsi ini.
3. dr. Agung Sulistyanto Sp.THT-BKL dan dr.Dian Ayu Listiarini Sp.An, selaku dosen penguji yang telah dengan sabar meluangkan waktu dan

pikiran untuk mengarahkan dan membimbing penulis hingga terselesaikannya Skripsi ini.

4. Ibunda Sukarti, dan Ayahanda Suyitno, dan Tio Rafif Anargya yang telah memberikan kasih sayang, fasilitas, dukungan dan doa yang tiada henti selama penyusunan Skripsi ini.
5. Balada, Dwi Kumala Fajriyah, asisten laboratorium Biologi selaku sahabat dan orang yang selalu memberikan dukungan semangat dan doa selama penyusunan Skripsi ini.
6. Laboratorium Pangan dan Gizi, Pusat Universitas Gadjah Mada Yogyakarta yang sudah membantu dalam penelitian skripsi

Sebagai akhir kata dari penulis, penulis hanya bisa berharap semoga Skripsi ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb

Semarang, 15 Agustus 2023

Tio Fikri Pradana

DAFTAR ISI

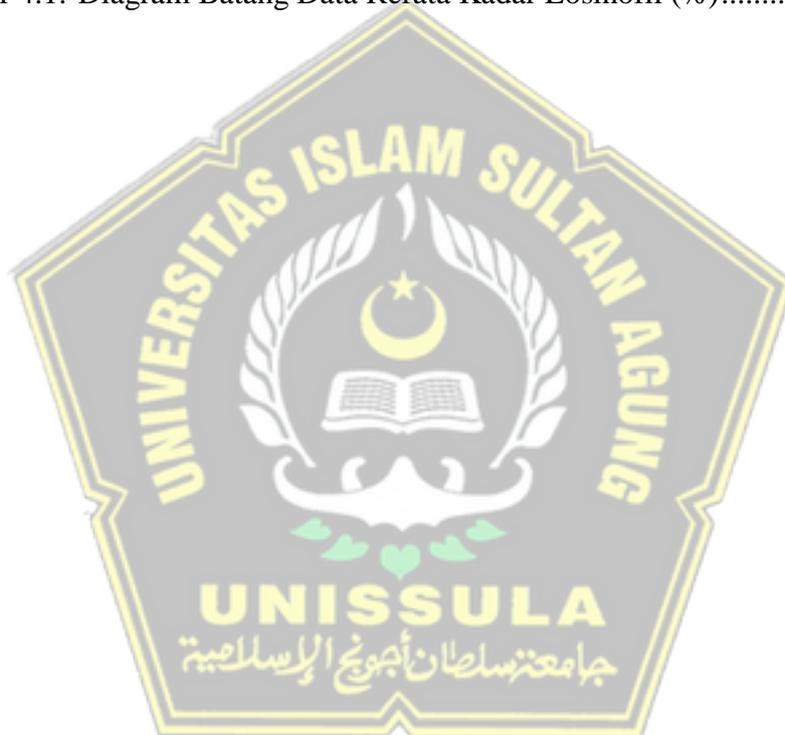
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR GAMBAR.....	ix
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR LAMPIRAN.....	xi
INTISARI.....	xii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	4
1.4.2 Manfaat Praktis:.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1. Rinitis Alergi.....	5
2.1.1. Definisi.....	5
2.1.2. Epidemiologi.....	5
2.1.3. Etiologi.....	6
2.1.4. Faktor Resiko.....	9
2.1.5. Klasifikasi Rinitis Alergi.....	9
2.1.6. Tanda dan Gejala Rinitis Alergi.....	11
2.1.7. Patofisiologi.....	11

2.1.8. Diagnosis.....	14
2.1.8.1. Anamnesis.....	14
2.1.8.2. Pemeriksaan Fisik.....	14
2.1.8.3. Pemeriksaan Penunjang.....	15
2.1.8.4. Komplikasi Rinitis Alergi.....	17
2.2. Eosinofil pada Rinitis Alergi.....	17
2.2.1. Definisi.....	17
2.2.2. Apusan Sekret Hidung (<i>Nasal Smear</i>).....	19
2.3. <i>Cetirizine</i>	20
2.4. Probiotik.....	20
2.4.1. Definisi Probiotik.....	20
2.4.2. Syarat Bakteri Probiotik.....	21
2.4.3. Mekanisme Aksi Probiotik pada Mikrobiota Usus.....	23
2.4.4. Mekanisme Probiotik pada Rinitis Alergi.....	24
2.5. Kerangka Teori.....	26
2.6. Kerangka Konsep.....	26
2.7. Hipotesis.....	26
BAB III METODE PENELITIAN.....	27
3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....	27
3.2. Variabel dan Definisi Operasional.....	27
3.2.1. Variabel Penelitian.....	27
3.2.1.1. Variabel Bebas.....	27
3.2.1.2. Variabel Tergantung.....	27
3.2.2. Definisi Operasional.....	27
3.2.2.1. Probiotik.....	27
3.2.2.2. Kadar Sel Eosinofil.....	28
3.3. Populasi dan Sampel.....	29
3.3.1. Populasi Penelitian.....	29
3.3.2. Sampel Penelitian.....	29
3.3.2.1. Kriteria Inklusi.....	29
3.3.2.2. Kriteria Eksklusi.....	30

3.3.2.3 Kriteria <i>drop out</i>	30
3.3.3. Besar Sampel	30
3.4. Instrumen Penelitian dan Bahan Penelitian	31
3.4.1. Instrumen Penelitian	31
3.4.2. Bahan Penelitian	31
3.5. Cara Penelitian.....	32
3.5.1. Pengajuan <i>Ethical Clearance</i>	32
3.5.2. Pembuatan Dosis Probiotik.....	32
3.5.3. Pembuatan Dosis Cetirizine	32
3.5.4. Aklimatisasi Hewan Coba.....	32
3.5.5. Pembuatan Hewan model Rinitis Alergi.....	33
3.5.6. Pembagian Kelompok.....	33
3.5.7. Pengukuran Variabel Penelitian.....	34
3.6. Alur Penelitian.....	35
3.7. Tempat dan Waktu	36
3.8. Analisis Data Penelitian	36
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	37
4.1. Hasil Penelitian.....	37
4.2. Pembahasan	40
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	43
5.1. Kesimpulan.....	44
5.2. Saran.....	44
DAFTAR PUSTAKA	45
LAMPIRAN.....	51

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Klasifikasi rinitis alergi menurut ARIA-WHO (Soepardi, 2011)....	10
Gambar 2. 2 Patofisiologi rinitis alergi (Okubo et al, 2017)	13
Gambar 2. 3 Pengaruh probiotik terhadap rinitis alergi (Huang et al, 2022)	25
Gambar 2.4. Kerangka Teori	26
Gambar 2.5. Kerangka Konsep.....	26
Gambar 3.1. Alur Penelitian	35
Gambar 4.1. Diagram Batang Data Rerata Kadar Eosinofil (%).....	38



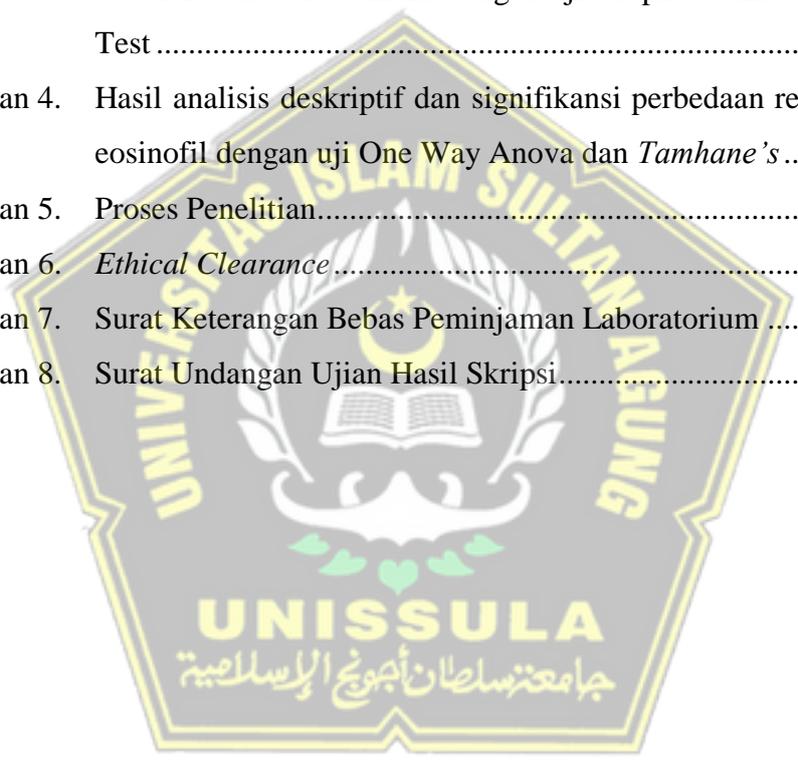
DAFTAR TABEL

Tabel 4.1. Rerata kadar eosinofil antar kelompok post induksi ovalbumin	37
Tabel 4. 2. Rerata Kadar Eosinofil Setelah Perlakuan	39
Tabel 4. 3. Hasil analisis Post Hoc Tamhanes' terhadap kelompok penelitian....	40



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Deskripsi data pengukuran kadar eosinofil post induksi ovalbumin antar kelompok	51
Lampiran 2. Deskripsi data pengukuran kadar eosinofil post induksi ovalbumin dan setelah diberikan perlakuan	53
Lampiran 3. Hasil analisis normalitas distribusi data dan homogenitas varian data rerata kadar eosinofil dengan uji Shapiro-Wilk dan Levene Test	55
Lampiran 4. Hasil analisis deskriptif dan signifikansi perbedaan rerata kadar eosinofil dengan uji One Way Anova dan <i>Tamhane's</i>	56
Lampiran 5. Proses Penelitian.....	58
Lampiran 6. <i>Ethical Clearance</i>	60
Lampiran 7. Surat Keterangan Bebas Peminjaman Laboratorium	61
Lampiran 8. Surat Undangan Ujian Hasil Skripsi.....	62



INTISARI

Rinitis alergi merupakan suatu penyakit alergi yang menyebabkan terjadinya inflamasi di lapisan mukosa hidung akibat adanya reaksi hipersensivitas tipe 1 yang dipicu oleh paparan allergen spesifik. Pengobatan utamanya ialah menghindari dari paparan allergen atau pemberian obat antihistamin. Akan tetapi, antihistamin memiliki efek sedatif yang dapat mempengaruhi kualitas hidup penderitanya. Beberapa penelitian menunjukkan probiotik dapat memodulasi respon imun pada rinitis alergi dan memiliki potensi untuk mengurangi keparahan gejala. Penelitiannya ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian probiotik terhadap penurunan kadar eosinofil pada tikus rinitis alergi.

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan desain *post test control group design*. Sampel penelitian ini berjumlah 24 tikus putih galur Wistar yang terbagi menjadi 4 kelompok. Kelompok K1 hanya diberikan pelet, K2,3,4 masing-masing diinduksi ovalbumin. K2 diberikan pelet, kelompok K3 diberikan cetirizine 0.18mg/hari, dan kelompok K4 diberikan probiotik 54mg/hari. Analisis data menggunakan SPSS 26 dengan uji *One Way Anova* dan *Post Hoc Tamhane's*

Penelitian ini didapatkan rerata kadar eosinofil pada kelompok K1 kontrol normal sebesar $0,105 \pm 0,005$; Kelompok 2 kontrol (-) sebesar $2,954 \pm 0,024$; kelompok K3 kontrol (+) $1,070 \pm 0,044$; kelompok K4 probiotik sebesar $0,981 \pm 0,028$. Hasil uji *One Way Anova* menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antara kelompok dengan nilai *p value* = 0,00 ($p < 0,05$).

Kesimpulan penelitian ini adalah adanya pengaruh probiotik terhadap rerata kadar eosinofil pada tikus putih galur Wistar model rinitis alergi. Penurunan rerata kadar eosinofil paling rendah didapatkan pada kelompok K4 yang diberikan probiotik dibandingkan kelompok K3 yang diberikan cetirizine.

Kata kunci: *Rinitis Alergi, Kadar Eosinofil, Probiotik*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Rinitis alergi merupakan suatu penyakit alergi yang menyebabkan terjadinya inflamasi di lapisan mukosa hidung akibat adanya reaksi hipersensivitas tipe 1. Rinitis alergi dipicu oleh adanya paparan berulang dari alergen yang spesifik (Soepardi *et al.* 2015). Pengobatan utama rinitis alergi adalah menghindari kontak langsung dengan alergen, tetapi tidak semua orang berhasil dalam hal ini. Pemberian beberapa bentuk terapi obat antihistamin merupakan pilihan praktis untuk meredakan gejala rinitis alergi. Antihistamin memiliki efek samping sedatif yang dapat mempengaruhi kualitas hidup penderitanya, seperti penurunan aktivitas sosial (Susanto and Makagiarsar, 2022). Berdasarkan penelitian Wallace and Milev, (2017) menunjukkan konsumsi probiotik memberikan efek yang positif terhadap tubuh dan tidak menimbulkan efek samping seperti sedatif.

Berdasarkan studi mengenai epidemiologi kasus rinitis alergi menunjukkan peningkatan prevalensi yang progresif di negara-negara maju. *American Academy of Allergy Asthma & Immunology* (AAAAI) menyatakan rinitis alergi menyerang sekitar 10-40% dari populasi manusia di dunia dimana 12-30% berasal dari populasi Amerika dan 23-30% dari Eropa (Zhang dan Zhang, 2014). Data di Indonesia, prevalensi kasus rinitis alergi di rentang 10-20%, di kota Jakarta 26,71%, dan mengalami peningkatan tiap tahunnya. Dimana onset usia rinitis alergi 20% di umur 8 – 11 tahun dan 80% akan berkembang di umur

20 tahun. Tetapi biasanya gejala dari rinitis alergi akan tampak pada usia muda (remaja dan dewasa muda) (Nyoman *et al*, 2020).

Probiotik didefinisikan sebagai mikroorganisme yang bila diberikan dengan jumlah yang cukup sebagai bagian dalam makanan, memberikan efek positif terhadap kesehatan tubuh. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa efek pemberian probiotik *Lactobacilli Casei* secara oral terhadap rinitis alergi menunjukkan penurunan keparahan gejala (Özdemir, 2010). Berdasarkan penelitian Felice *et al.*, (2012) mengungkapkan bahwa kombinasi *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* merupakan probiotik yang paling populer untuk dipelajari oleh banyak peneliti terutama terhadap rinitis alergi Hal ini didasari oleh mekanisme probiotik yang dapat memengaruhi sistem imun alami seperti menurunkan sekresi IL-4, IL-5, dan IL-13, interferon-gamma (IFN- γ) pada sel mononuklear, penurunan kadar eosinofil (Wassenberg *et al.*, 2011). Penelitian sebelumnya (Walker *et al*, 2011), menunjukkan kemampuan *Lactobacillus dasei Shirota* mampu menginduksi sitokin Th1 dan Th2 serta menyeimbangkan dan menurunkan IgG dan IgE terhadap spesifik alergen pada rinitis alergi. Data ini menunjukkan bahwa suplementasi probiotik dapat memodulasi respon imun tubuh pada rinitis alergi dan memiliki potensi untuk mengurangi keparahan gejala yang menarik untuk diteliti karena mampu memberikan efek immunoregulator, mudah didapatkan serta memiliki nilai ekonomis.

Berdasarkan uraian diatas terapi pemberian kombinasi probiotik terhadap penurunan kadar eosinofil belum dibuktikan melalui penelitian sebelumnya.

Sehingga peneliti tertarik untuk melakukan penelitian dengan judul tersebut yang dapat menjadi salah satu terapi alternatif untuk rinitis alergi.

1.2 Rumusan Masalah

“Apakah terdapat pengaruh pemberian kombinasi probiotik (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus Salivarius*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactococcus lactis*) terhadap penurunan kadar eosinofil pada tikus model rinitis alergi”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dalam penelitian ini adalah untuk mengetahui bagaimana dampak pemberian probiotik terhadap kadar jumlah eosinofil pada tikus model rinitis alergi.

1.3.2 Tujuan Khusus

Adapun tujuan khusus dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Untuk mengetahui pengaruh pemberian probiotik terhadap kadar eosinofil pada tikus model rinitis alergi.
2. Untuk mengetahui perbedaan kadar eosinofil akibat pemberian probiotik tiap kelompok pada tikus model rinitis alergi.

1.4 Manfaat Penelitian

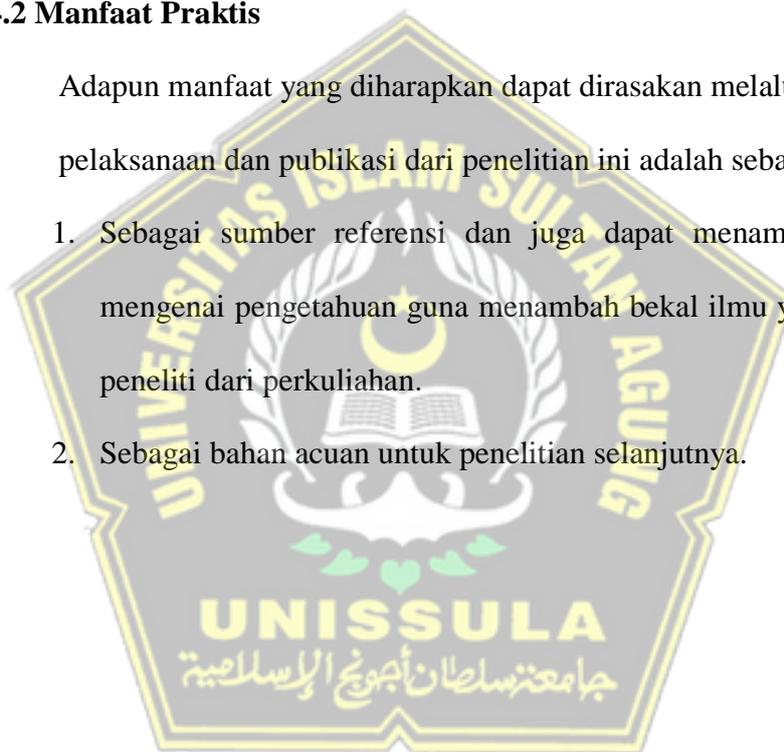
1.4.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan dan menjadikan probiotik sebagai pengobatan alternatif dalam mengobati rinitis alergi.

1.4.2 Manfaat Praktis

Adapun manfaat yang diharapkan dapat dirasakan melalui pelaksanaan dan publikasi dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Sebagai sumber referensi dan juga dapat menambah wawasan mengenai pengetahuan guna menambah bekal ilmu yang diperoleh peneliti dari perkuliahan.
2. Sebagai bahan acuan untuk penelitian selanjutnya.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Rinitis Alergi

2.1.1. Definisi

Rinitis alergi adalah penyakit inflamasi yang disebabkan oleh paparan alergen spesifik pada pasien atopik yang di mediasi oleh IgE (hipersensitivitas tipe 1) dan melepaskan mediator kimia saat terjadi ketika paparan kembali oleh alergen yang sama. Mediator kimia yang akan mencetuskan reaksi inflamasi sehingga menimbulkan gejala kelainan pada mukosa hidung seperti rasa gatal, rinore (hidung tersumbat), bersin-bersin (Septriana *et al*, 2019).

2.1.2. Epidemiologi

Studi epidemiologis telah mengungkapkan bahwa prevalensi rinitis alergi telah meningkat secara progresif di negara-negara maju dan memengaruhi lebih dari 40% dari populasi di seluruh dunia, dengan prevalensi yang terjadi di Eropa sebesar 23% hingga 30%, sedangkan di Amerika Serikat sebesar 12% hingga 30% dari total populasi (Zhang dan Zhang, 2014)

Prevalensi rinitis alergi terhadap masyarakat yang tinggal di negara kawasan Asia Pasifik mencapai 5% - 45% dari total populasi (Fauzi, Sudiro dan Lestari, 2015). Menurut penelitian Madiadopoera *et al* (2012) masyarakat yang tinggal di negara industri akan memiliki angka kasus rinitis alergi lebih tinggi dibanding pada

negara agrarian, sedangkan masyarakat yang tinggal di daerah perkotaan memiliki resiko terhadap rinitis alergi lebih besar di banding dengan masyarakat yang tinggal di daerah perdesaan.

P prevalensi kasus rinitis alergi pada masyarakat Indonesia mencapai 24,3% dari total populasi (Supit *et al*, 2019). Walaupun demikian, prevalensi rinitis alergi di Indonesia belum pernah dilaporkan secara keseluruhan. Akan tetapi, penelitian yang dilakukan oleh Zulfikar *et al* (2011) menunjukkan angka prevalensi rinitis alergi di kota Jakarta Barat sebanyak 16,4% dengan usia 13 – 14 tahun, sedangkan penelitian oleh Ilavarase Nadraja (2011) terhadap kasus rinitis alergi di kota Medan, menunjukkan prevalensi sebesar 61,7% terhadap mahasiswa fakultas Kedokteran di Unverisitas Sumatra Utara.

2.1.3. Etiologi

Perkembangan penyakit rinitis alergi tidak bisa dipisahkan dengan adanya faktor lingkungan, genetik, dan jenis alergen spesifik yang memicu timbulnya reaksi inflamasi (Adams GL *et al*, 1996).

Berdasarkan cara masuknya alergen dibagi atas :

1. Aleren inhalansi

merupakan alergen yang masuk menuju sistem pernafasan manusia melalui perantara udara, terdiri dari :

a) Polusi Udara

Studi epidemiologi menjelaskan bahwa adanya korelasi yang kuat antara pengaruh paparan polusi udara terhadap rinitis alergi. Polusi udara mampu memperberat reaksi inflamasi dengan memengaruhi terhadap jaringan epitel, sistem imun, dan meningkatkan sensitivitas terhadap alergen spesifik (Jenerowicz *et al*, 2012).

b) *Airbone* alergen

Airbone alergen dibedakan menjadi dua, yaitu tipe seasonal atau musiman (serbuk sari) dan tipe perenial (bulu binatang). Menurut penelitian oleh (Jenerowicz *et al*, 2012), menjelaskan bahwa mayoritas pasien yang mengalami rinitis alergi di induksi oleh alergen tipe seasonal atau serbuk sari yang berasal dari tumbuhan seperti serbuk sari *birch*, rumput *timothy*, *pellitory* dan *ragweed*. Namun jenis serbuk sari ini memiliki perbedaan antara negara karena pengaruh dari kondisi geografi yang berbeda.

Alergen tipe perenial merupakan alergen yang disebabkan oleh hewan peliharaan, menurut *American Academy of Allergy Asthma & Immunology* (Fauzi *et al*, 2015) menyatakan bahwa bulu, serpihan kulit, air liur, dan urine hewan dapat memicu terjadinya reaksi hipersensitivitas tipe 1 yang memicu terjadinya rinitis alergi.

Tungau debu rumah (TDR) adalah salah satu serangga yang ditemukan pada debu rumah, kasur kapuk, bantal, karpet, dan perabotan rumah lainnya. Menurut penelitian oleh (Walangare *et al*, 2013) yang dilakukan di Jakarta melaporkan bahwa 81,7% penderita rinitis alergi dan asma di sebabkan oleh tungau debu rumah. Terdapat 11 spesies TDR yang mampu menyebabkan reaksi alergi terhadap manusia dan spesies yang tersering antara lain *dermatophagoides farinae*, *dermatophagoides pternyssinus* dan *Euroglyphus maynei* (Calderón *et al*, 2015).

2. Alergen Ingestan

Merupakan jenis alergen yang masuk melalui sistem pencernaan, alergen ini berupa makanan ataupun minuman, misalnya telur, udang, ikan, susu, coklat (Jenerowicz *et al*, 2012)

3. Alergen Injektan

Merupakan jenis alergen yang di dapatkan melalui suntikan seperti penggunaan obat-obatan atau racun dari gigitan hewan. Jenis alergen ini tidak memberikan dampak terhadap rinitis alergi, melainkan dapat memicu terjadinya eksaserbasi pada rinitis alergi (Jenerowicz *et al*, 2012)

4. Alergen Kontak

Jenis alergen ini tidak memberikan dampak terhadap rinitis alergi, melainkan lebih sering menyebabkan pada dermatitis kontak atau iritan. (Jenerowicz *et al*, 2012).

2.1.4. Faktor Resiko

Rinitis alergi akan lebih rentan terhadap anak – anak yang memiliki riwayat atopi dari orang tua. Rinitis alergi akan menimbulkan gejala di usia yang lebih muda dan frekuensi yang lebih sering, jika dibandingkan dengan anak-anak yang tidak memiliki riwayat atopi pada orang tuanya atau hanya memiliki riwayat atopi pada salah satu orang tuanya (Wallace *et al*, 2012)

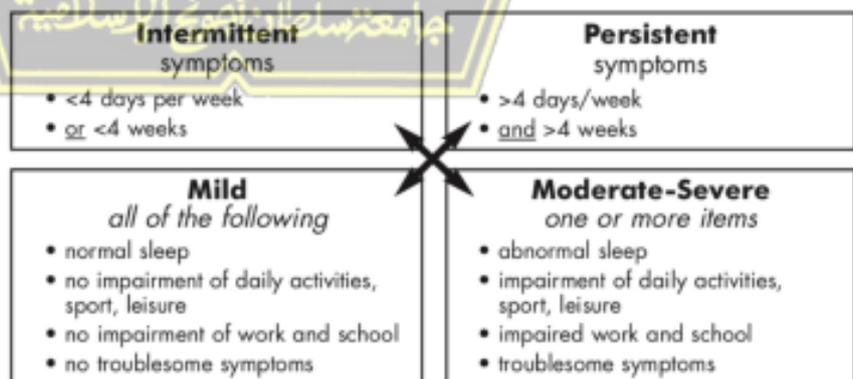
Polusi udara seperti sulfur dioksida (SO_2), Nitrogen Oksida dan partikel sisa pembakaran kendaraan dapat menyebabkan iritan terhadap mukosa sistem pernapasan sehingga dapat meningkatkan kadar IgE. Kadar total serum IgE > 100 IU/ml sebelum usia 6 tahun, dapat meningkatkan resiko orang menderita rinitis alergi, serta kondisi sosial ekonomi dan memelihara hewan peliharaan ikut berperan dalam meningkatkan resiko rinitis alergi karena adanya paparan alergen tersebut (Kholid, 2013).

2.1.5. Klasifikasi Rinitis Alergi

Klasifikasi rinitis alergi berdasarkan ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) yang telah direkomendasikan oleh WHO

(*World Health Organization*), dibedakan menurut sifat dan tingkat keparahan menjadi (Soepardi EF, 2011).

1. Gejala timbul secara *intermittent* (hilang timbul) berlangsung kurang dari 4 hari per minggu atau kurang dari 4 minggu
2. Gejala timbul secara *persistent* (menetap) yang berlangsung lebih dari 4 hari perminggu atau lebih dari 4 minggu
3. Tingkat keparahan *mild* (ringan) apabila gejala yang timbul tidak dibarengi dengan gangguan tidur, gangguan terhadap aktivitas sehari-hari serta tidak ada gejala lain yang mengganggu.
4. Tingkat keparahan *moderate to severe* (sedang-berat) apabila gejala yang timbul di barengi oleh satu atau lebih gejala berikut : gangguan tidur, gangguan terhadap aktivitas sehari-hari, mulai dari pekerjaan, sekolah, ataupun dirumah dan memiliki gejala lain yang mengganggu



Gambar 2.1. Klasifikasi rinitis alergi menurut ARIA-WHO (Soepardi, 2011)

2.1.6. Tanda dan Gejala Rinitis Alergi

Manifestasi klinis yang timbul pada kasus rinitis alergi baru terjadi pada anak-anak dengan usia 4-5 tahun dan akan mengalami progresifitas hingga usia dewasa dengan presentase 10%-15%. Manifestasi klinis pada anak-anak berupa adenoiditis, otitis media, rhinosinusitis dan tonsilitis. (Rita, 2014).

Gejala utama yang timbul pada penderita rinitis alergi ialah hidung tersumbat dengan sekret cairan jernih, kongesi nasal, bersin yang paroksimal, rasa gatal pada area hidung, telinga, dan mata. Ada tanda yang khas pada pasien rinitis alergi, seperti *allergic shinner* (perubahan warna gelap di bawah mata), *allergic salute* (kebiasaan menggosok hidung dengan tangan karena rasa gatal yang timbul), *allergic crease* (garis hiperpigmentasi atau hipopigmentasi yang melintang terjadi pada sepertiga bagian bawah dan tengah batang hidung) (Ramot *et al.*, 2012).

2.1.7. Patofisiologi

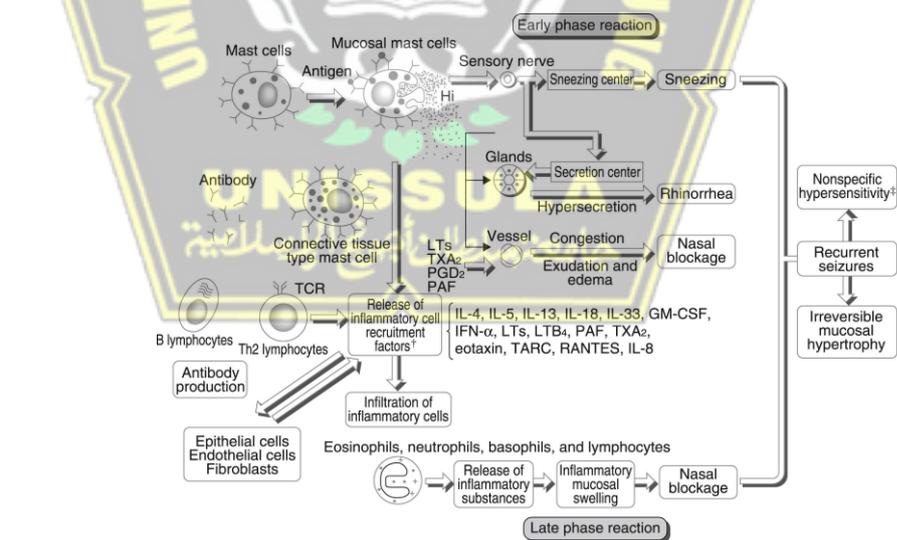
Rinitis alergi diawali ketika alergen masuk menuju kedalam mukosa hidung, menginduksi sistem imun untuk mensekresi immunoglobulin E (IgE) yang spesifik terhadap alergen tersebut (Marcdante J *et al.*, 2011). Rinitis alergi merupakan suatu reaksi hipersensitivitas tipe 1 yang memiliki dua jalur reaksi yaitu reaksi fase cepat dan fase lambat (Aulia, 2017)

Reaksi hipersensitivitas Tipe 1 pada rinitis alergi akan diawali dengan adanya fase sensitisasi, antigen yang berasal dari alergen spesifik akan masuk ke mukosa hidung di tangkap oleh sel dendritik dan makrofag diubah menjadi APC (*Antigen Presenting Cell*) dalam bentuk MHC II (*major histocompatibility complex class II*) pada permukaan sel tersebut. Sel T *helper* 0 (Th0) akan diaktivasi oleh sel APC melalui reseptor, sehingga menyebabkan pelepasan sitokin proinflamasi IL-13, IL-4, IL-5 dan berdiferensiasi menjadi sel T CD4+ atau sel limfosit T tipe 2 (Th2). Sitokin tersebut akan mengaktifkan sel B sehingga mengalami diferensiasi menjadi sel plasma yang mampu menghasilkan antibodi (IgE). Tidak hanya itu, sitokin proinflamasi tersebut menginduksi molekul adhesi sehingga akan terjadi peningkatan kadar sel mast dan eosinofil serta berlanjut menjadi kaskade respon imun yang akan menimbulkan gejala klinis rinitis alergi (Holgate dan Lack, 2010).

Pada rinitis alergi akan terjadi reaksi alergi fase cepat terjadi pada individu yang mengalami paparan alergen spesifik ulang. Hal ini akan memicu reaksi antara antigen alergen dengan IgE yang berikatan pada permukaan sel mast dan basofil, selanjutnya menimbulkan terjadinya degranulasi sel mast serta pelepasan mediator inflamasi seperti prostaglandin, histamin, kininogen, *Tumor Necrosis Factor Alfa* (TNF- α) (Ramirez *et al.*, 2012). Mediator inflamasi tersebut akan memicu terjadinya peningkatan

permeabilitas vaskular, edem mukosa, bersin, rasa gatal yang merupakan gejala umum pada rinitis alergi. Reaksi fase awal terjadi antara waktu 5 menit hingga 15 menit pertama setelah terjadinya pajanan terhadap alergen spesifik (Kowalak *et al*, 2014)

Reaksi fase lambat rinitis alergi akan di tandai gejala kongesti sebagai gejala dominan. Gejala terjadi dalam waktu 4-6 jam setelah terjadi pajanan alergen spesifik. Aktivasi pada sel inflamasi seperti basofil dan eosinofil yang akan mengsekresikan IL-5, kemokin,, *major basic protein* (MBP), *eosinophil perioxide* (EPO), *eosinophil cationic protein* (ECP), dan leukotrin yang menyebabkan terjadinya kerusakan pada epitel dari mukosa rongga hidung (Jimenez *et al*, 2012).



Gambar 2. 2 Patofisiologi rinitis alergi (Okubo *et al*, 2017)

2.1.8. Diagnosis

2.1.8.1. Anamnesis

Anamnesis sangat penting dalam alur diagnosis rinitis alergi, karena hampir 50% diagnosis dapat ditegakkan berdasarkan hasil anamnesis saja. Gejala klinis pada rinitis alergi dapat berupa bersin berulang, rinore dengan sekret encer dan banyak, hidung tersumbat, mata berair. Gejala tersebut dapat timbul lebih dari 1 jam perhari dan berlangsung selama 2 minggu atau lebih. Biasanya tidak ditemukan adanya demam, perubahan sekret menjadi purulent. Pada anak-anak terkadang gejala yang timbul tidak lengkap, sehingga sebagai gejala klinis yang dikeluarkan oleh pasien ialah hidung tersumbat (Adams *et al*, 2014)

2.1.8.2. Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik THT yang dilakukan pada kasus rinitis alergi ialah rinoskopi anterior. Rinoskopi anterior adalah prosedur pemeriksaan menggunakan spekulum nasal yang dimasukkan ke kavitas nasal untuk melihat keadaan pada rongga hidung. Hasil pemeriksaan rinoskopi anterior pada rinitis alergi akan di dapatkan mukosa edem, tampak pucat dan disertai secret jernih yang encer, jika gejala terjadi secara persisten akan didapatkan gambaran hipertrofi pada mukosa inferior. Gejala spesifik lain yang dapat ditemukan pada rinitis alergi seperti *allergic shinner* (perubahan warna gelap di bawah mata), *allergic salute* (kebiasaan menggosok

hidung dengan tangan karena rasa gatal yang timbul), *allergic crease* (garis hiperpigmentasi atau hipopigmentasi yang melintang terjadi pada sepertiga bagian bawah dan tengah batang hidung), *cobblestone appearance* (dinding posterior faring tampak granuler dan edem), dan *geographic tongue* (lidah tampak seperti halnya gambar peta) (Soepardi *et al*, 2015).

2.1.8.3. Pemeriksaan Penunjang

A. Pemeriksaan Penunjang *In Vitro*

Dilakukan pemeriksaan laboratorium seperti hitung jenis leukosit, pemeriksaan IgE total. Pada pemeriksaan hitung leukosit, jika ditemukan adanya peningkatan jumlah sel eosinofil maka menunjukkan kemungkinan penyebabnya ialah alergi inhalan, bila peningkatan pada sel basofil menunjukkan kemungkinan disebabkan oleh alergi makanan, sedangkan bila ditemukan peningkatan pada sel PMN menunjukkan penyebabnya adalah bakteri.

Pada pemeriksaan IgE total dapat digunakan untuk menilai resiko alergi pada bayi atau balita yang memiliki riwayat atopi pada keluarganya, bisa menggunakan metode RAST (*Radio Immuno Sorbent Test*) atau ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay Test*) (Soepardi EF *et al*, 2015).

B. Pemeriksaan Penunjang *In Vivo*

Pada pemeriksaan penunjang *in vitro* memiliki tujuan untuk mencari jenis penyebab alergen spesifik yang dilakukan dengan uji kulit. Terdapat 3 jenis metode pemeriksaan yang digunakan pada uji kulit, yaitu uji gores (*Scratch test*), uji cukit (*Skin Prick Test*) merupakan uji tusuk menggunakan alergen inhalasi, biasanya dilakukan pada lokasi volar lengan bawah dengan jarak minimal 2 cm dari pergelangan tangan dan lipatan siku, hasil positif apabila *wheal* yang terbentuk $> 2\text{mm}$. Uji intrakutan atau intradermal tunggal (*Skin End-point Titration*) dilakukan suntikan ke dalam lapisan dermis kulit sehingga akan menimbulkan gelembung dengan diameter 3 mm lalu secara bertahap akan ditingkatkan konsentrasinya hingga 10 kali lipat hingga indurasi sebesar 5-15mm. uji intradermal memiliki sensitifitas lebih tinggi dibanding dengan *skin prick test*, akan tetapi tidak di rekomendasikan untuk menilai alergen makanan karena dapat memicu terjadinya reaksi anafilaksis. uji *scratch test* sudah mulai ditinggalkan karena penilaiannya kurang akurat, sehingga digantikan dengan *skin prick test* (Soepardi *et al*, 2015).

2.1.8.4. Komplikasi Rinitis Alergi

Komplikasi yang sering terjadi pada rinitis alergi ialah :

- a) Polip hidung
- b) Sinusitis paranasal
- c) Otitis media efusi terutama pada anak-anak

2.2. Eosinofil pada Rinitis Alergi

2.2.1. Definisi

Sel eosinofil merupakan jenis sel leukosit polimorfonuklear dengan inti berlobus ganda, retikulum endoplasma dan aparatus golgi yang kurang berkembang, serta memiliki sitoplasma yang bergranula dengan warna eosin asidofilik (Jatmiko, 2015). Sel eosinofil merupakan salah satu sel yang berperan dalam respon imun non spesifik serta terlibat dalam berbagai proses patogenesis pada beberapa penyakit, seperti alergi, kerusakan jaringan, dan infeksi parasit. Hal ini dikarenakan sel eosinofil memiliki beberapa jenis *pattern recognition receptor* (PRR) seperti *Toll-like receptors* (TLRs), *RIG-like receptors* (RLRs), *receptor for advanced glycation end product* (RAGE), dan *nucleotide-binding oligomerization domain* (NOD) (Kvarnhammar dan Cardell, 2012). Fungsi dari PRR ini untuk mengenali berbagai jenis patogen yang akan menginfeksi tubuh sehingga memicu terjadinya proses respon imun (Jatmiko, 2015).

Ketika terjadi proses respon imun sel eosinofil akan mengalami diferensiasi yang di induksi oleh *T-cell derived eosinophilopoietic cytokine* dan *growth factor* seperti *Granulocyte/Macrophage-Colony Stimulating Factor* (GM-CSF), interleukin-5 (IL-5), dan interleukin-3 (IL-3) yang di sekresikan oleh sel Th 2. Mekanisme interleukin-5 (IL-5) terhadap eosinofil bersifat spesifik sehingga memiliki peran penting dalam proses respon imun terhadap inflamasi dan alergi, seperti meningkatkan produksi sel eosinofil atau eosinofiloiesis serta aktivasi sel eosinofil (Manurung *et al*, 2013)

Mekanisme respon imun yang terjadi pada rinitis alergi ketika terjadi pajanan alergen kembali adalah aktivasi IgE oleh alergen pada permukaan sel basofil dan sel mast. Aktivasi ini akan memicu terjadinya degranulasi sel mast sehingga akan melepaskan mediator inflamasi seperti *chemotactic factor of anaphylactic* (ECF-A), *slow reacting factor of anaphylactic* (SRS-A), dan histamin. *Chemotactic factor of anaphylactic* (ECF-A) memiliki peran seperti meningkatkan pelepasan eosinofil dari sumsum tulang menuju sirkulasi dan penarikan eosinofil menuju jaringan yang mengalami respon inflamasi pada mukosa hidung. Sehingga salah satu indikator pada rinitis alergi ialah peningkatan jumlah eosinofil dalam apusan sekret akan lebih sensitif dibanding dengan jumlah eosinofil pada

darah tepi, hal ini dapat digunakan untuk membedakan rinitis alergi dan rinitis jenis lainnya (Uller *et al*, 2012)

2.2.2. Apusan Sekret Hidung (*Nasal Smear*)

Apusan sekret hidung (*nasal smear*) merupakan pemeriksaan untuk membedakan rinitis alergi atau rinitis jenis lainya seperti *non-allergic rinitis with eosinophilia syndrome* (NARES). Pemeriksaan ini menggunakan sediaan sekret hidung yang nantinya pasien akan diinstruksikan untuk menghembuskan napas melalui hidung pada lembaran kertas lilin, sehingga sekret akan jatuh pada kertas tersebut lalu akan diapuskan pada *object glass*. Sediaan yang sudah berada di *object glass* akan di lakukan pengecatan menggunakan Hansel untuk diamati melalui mikroskop. Tujuan dari pemeriksaan ini untuk melihat morfologi sel yang terdapat pada sekret hidung seperti hitung jumlah polimorfonuklear (PMN) dan hitung eosinofil (Amaliah, 2018).

Interpretasi dari hasil pemeriksaan apusan sekret hidung (*nasal smeari*) (Amaliah, 2018) yaitu:

1. Apabila jumlah sel eosinofil $> 10\%$ dari seluruh jumlah sel, maka menunjukkan terjadi rinitis alergi.
2. Apabila hasil dari seluruh jumlah sel didominasi oleh sel PMN, maka menunjukkan terjadi suatu infeksi

3. Jika hasil tidak didapatkan atau tanpa dominan sel eosinofil atau sel PMN dari hasil mikroskopis, maka menunjukkan terjadi rinitis vasomotor.

2.3. *Cetirizine*

Cetirizine merupakan golongan obat antihistamin dengan efek sedatif yang rendah serta termasuk dalam generasi kedua. *Cetirizine* memiliki afinitas yang tinggi terhadap reseptor H1 yang memberikan efek dan onset yang lebih kuat dan cepat. Secara klinis *cetirizine* memiliki khasiat terhadap pasien dengan rinitis alergi dan meningkatkan kualitas hidup karena mengurangi gejala yang timbul. Penggunaan *cetirizine* secara oral akan dimetabolisme di hati dan diserap usus serta konsentrasi plasma maksimal dapat dicapai dalam waktu 1-2 jam. Kurang lebih 70% bagian dari dosis yang dikonsumsi akan diekresikan melalui urin dan feses (Corsico, A.G., 2019).

2.4. Probiotik

2.4.1. Definisi Probiotik

Menurut *Food and Agriculture Organization* (FAO) dan *World Health Organization* (WHO) probiotik merupakan mikroorganisme hidup yang mampu memberikan manfaat bagi pejamunya, apabila dikonsumsi dalam batas yang adekuat. Berdasarkan terminologi bahasa Yunani probiotik berasal dari dua kata yaitu “pro” yang berarti untuk dan “biotik” yang berarti hidup.

Menurut penelitian Di Felice *et al* (2012) mengungkapkan bahwa penggunaan probiotik galur *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* merupakan jenis mikrobiota saluran cerna predominan dan subdominan yang sering di manfaat untuk beberapa tujuan penelitian berhubungan dengan kesehatan.

2.4.2. Syarat Bakteri Probiotik

Food and Agriculture Organization (FAO) dan *World Health Organization* (WHO) menetapkan kriteria yang harus dipenuhi oleh strain bakteri yang dapat digunakan sebagai probiotik dalam bentuk produk makanan, sebagai berikut:

1. Memiliki karakteristik yang jelas

Penulisan tata nama strain bakteri harus berdasarkan *The International Code of Nomenclature* sehingga karakteristik tertulis strain bakteri dengan jelas (Garrity *et al*, 2019).

2. Terbukti aman digunakan

Pemilihan bakteri untuk digunakan sebagai probiotik harus melalui pembuktian keamanan berdasarkan penelitian yang sudah pernah dilakukan. Tinjauan literatur penelitian terkait pemanfaatan bakteri sebagai probiotik paling sering menggunakan bakteri yang berasal dari galur *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* (Di Felice *et al*, 2012). Namun tidak semua strain bakteri dapat digunakan sebagai probiotik sehingga perlu

dilakukan pengkajian ulang melalui penelitian serta hasil penelitian menunjukkan bukti positif terhadap keamanan penggunaan jenis strain bakteri tersebut.

Menurut *European Food Safety Authority* (EFSA) dalam menentukan spesies bakteri yang aman untuk digunakan dalam suatu penelitian harus mengimplementasikan *Qualified Presumption of Safety* (QPS). Tujuan QPS ialah untuk menjamin keamanan produk makanan yang melibatkan strain bakteri spesifik untuk dikonsumsi.

3. Validasi keamanan oleh minimal 1 penelitian pada manusia

Dalam pemilihan bakteri probiotik yang mampu memberikan dampak kesehatan serta terjamin keamanannya, harus terbukti minimal oleh satu penelitian, tetapi jika terdapat pembuktian lebih dari satu penelitian maka akan lebih baik.

4. Dapat bertahan hidup dan kadarnya tetap dalam dosis efikasi

Perhitungan rentang dosis memiliki tujuan untuk mengetahui keamanan dan efikasi dari suatu substansi bioaktif yang menggunakan *Maximum Tolerated Dose* (MTD). Akan tetapi, pada strain bakteri probiotik maupun kombinasi memiliki keamanan yang terjamin walaupun dengan dosis berapapun, sehingga tidak memerlukan perhitungan MTD.

Dalam menentukan viabilitas bakteri dapat menggunakan metode *Plating, Colony Formation Unit* (CFU) pada media

selektif seperti bakteri *Bifidobacteria* dan *Lactobacillus acidophilus* atau menggunakan metode *cytometry*.

Perhitungan dosis efektif dalam penggunaan bakteri probiotik dapat diamati melalui klinis. Menurut penelitian (Binda *et al*, 2020) dalam menentukan rentang dosis efektif pada bakteri probiotik dapat melihat dari hasil penelitian sehingga dijadikan sebagai acuan dosis minimal. Menurut penelitian yang dilakukan yang dilakukan oleh (Gul, 2017) menunjukkan bahwa dosis penggunaan bakteri probiotik untuk memperoleh manfaat kesehatan dan viabilitas sel setidaknya harus mencapai 10^6 cfu per mL atau per gram.

2.4.3. Mekanisme Aksi Probiotik pada Mikrobiota Usus

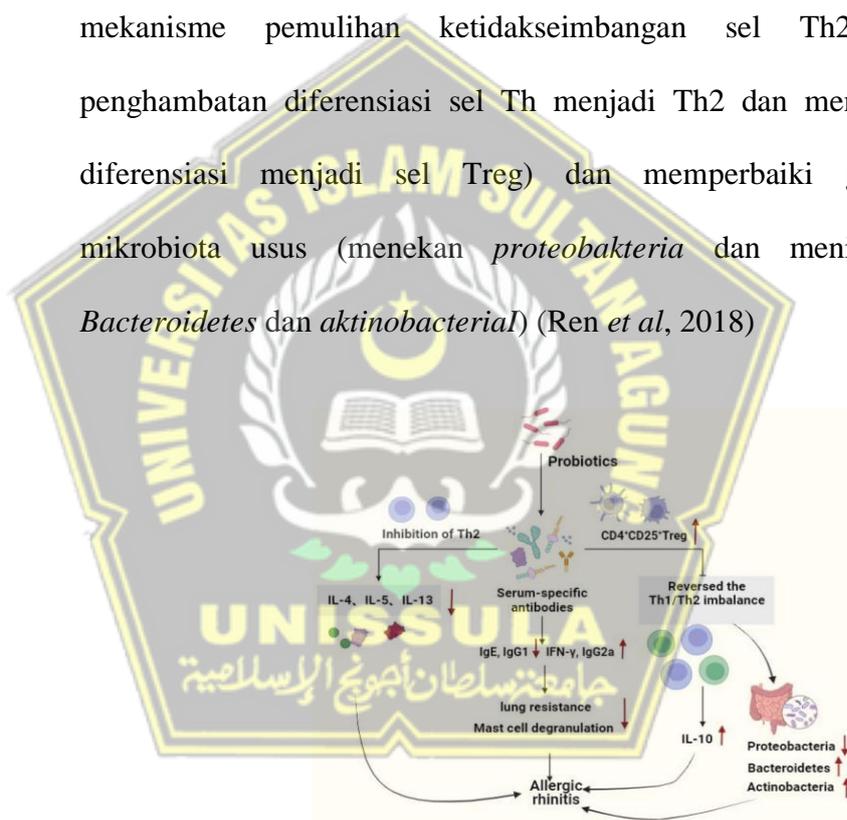
Interaksi probiotik dan mikrobiota usus memberikan rangkaian efek positif pada lapisan epitel sehingga mampu menjaga kesehatan sistem pencernaan dan sistemik, melalui jaringan limfoid di usus atau GALT (*Gut-associated Lymphoid Tissue*) dengan menginduksi sistem imunitas mukosa usus. Probiotik dan bakteri komensal memberikan fungsi perlindungan *barrier* pada epitel mukosa usus, menginduksi sekresi mucus, dan menstimulasi sekresi IgA yang menetralkan patogen di dalam lumen (Huang *et al*, 2022). Menurut penelitian oleh (Mortha dan Diefenbach, 2011) probiotik mampu menginduksi ekspresi molekul adhesi, merangsang sistem imun bawaan, *antigen presenting cell* (APC) dan *neutral killer cell* (NK)

pada objek penelitian manusia dan tikus. Selain itu, probiotik dapat merangsang sel T CD8+, sel Treg dan sitokin melalui penginduksian sel APC yang menyajikan peptida tidak berbahaya dari probiotik untuk menginduksi sel Treg sehingga akan menekan sel efektor seperti sel Th1, sel Th2, sel Th17, sel Tc sitotoksik, produksi IgA dan menghasilkan sitokin antiinflamasi seperti *transforming growth factor beta* (TGF- β), dan IL-10. Dengan demikian, bakteri probiotik memiliki peran dalam mengontrol saklar “on/off” respon imun dengan cara memodulasi sistem imun inang di tingkat mukosa (Josefowicz *et al*, 2012).

2.4.4. Mekanisme Probiotik pada Rinitis Alergi

Penelitian yang dilakukan oleh (Ren *et al*, 2019) menunjukkan pengaruh penggunaan bakteri probiotik *bifidobacterium breve* pada rinitis alergi memberikan efek anti-alergi dengan mekanisme menekan respon imun Th2 dan meningkatkan aktivitas sel CD4+CD25+Treg dengan didosis pemberian 10^7 CFU atau lebih, sehingga memberikan efek penurunan gejala pada rinitis alergi (Huang *et al*, 2018). Menurut penelitian Cui *et al*, (2012) menjelaskan bahwa pemberian *Lactobacillus* pada model mencit rinitis alergi menunjukkan hasil penurunan dari jumlah sel imun Th1 dan Th2, serta sekresi sitokin IL-3, IL-5, IL-13, IGE serum, level IgG1 spesifik, peningkatan IFN- γ dan IgG2a serum spesifik (Chen *et al*, 2011). Hal tersebut mampu mengurangi peradangan saluran

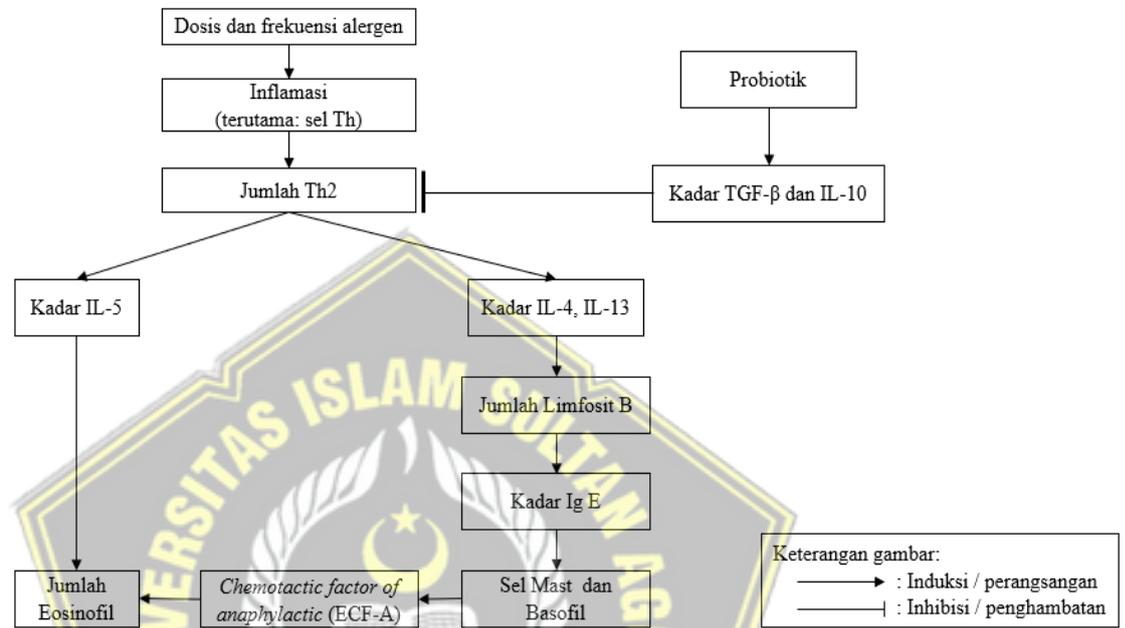
napas akibat alergi, degranulasi sel mast, dan ekspresi IgE/IgG1 spesifik. Selain itu, mampu menyeimbangkan sel Th1, Th2 dan meningkatkan sitokin antiinflamasi IL-10. Penelitian yang dilakukan oleh (Jang *et al*, 2012) mengungkapkan bahwa pengobatan rinitis alergi menggunakan kombinasi probiotik dari *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* mampu meringankan gejala rinitis alergi melalui mekanisme pemulihan ketidakseimbangan sel Th2/Treg (penghambatan diferensiasi sel Th menjadi Th2 dan menginduksi diferensiasi menjadi sel Treg) dan memperbaiki gangguan mikrobiota usus (menekan *proteobacteria* dan meningkatkan *Bacteroidetes* dan *aktinobacterial*) (Ren *et al*, 2018)



Gambar 2. 3 Pengaruh probiotik terhadap rinitis alergi (Huang *et al*, 2022)

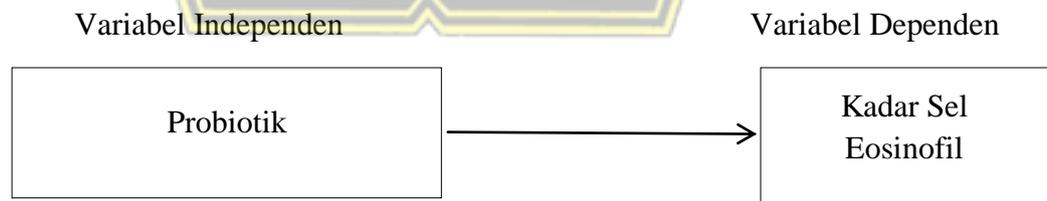
2.5. Kerangka Teori

Berdasarkan tinjauan pustaka di atas maka kerangka teori dalam penelitian ini sebagai berikut:



Gambar 2.4. Kerangka Teori

2.6. Kerangka Konsep



Gambar 2.5. Kerangka Konsep

2.7. Hipotesis

Pemberian probiotik berpengaruh terhadap kadar sel eosinofil pada model tikus rinitis alergi.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian eksperimental menggunakan hewan coba di laboratorium dengan desain penelitian *post test control group design* terhadap 24 ekor tikus wistar yang dibagi menjadi 4 kelompok perlakuan.

3.2. Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel Penelitian

3.2.1.1. Variabel Bebas

Probiotik

3.2.1.2. Variabel Tergantung

Kadar sel eosinofil

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. Probiotik

Probiotik adalah mikroorganisme hidup yang mampu memberikan manfaat bagi pejamunya, apabila dikonsumsi dalam batas yang adekuat. Pada penelitian ini pemberian probiotik pada mencit wistar secara oral dengan dosis sudah dikonversikan Skala: Rasio

3.2.2.2. Kadar Sel Eosinofil

Sel eosinofil merupakan jenis sel leukosit polimorfonuklear dengan inti berlobus ganda, retikulum endoplasma dan aparatus golgi yang kurang berkembang, serta memiliki sitoplasma yang bergranula dengan warna eosin asidolik (Jatmiko, 2015). Sel eosinofil merupakan salah satu sel yang berperan dalam respon imun non spesifik yang terlibat dalam proses patogenesis rinitis alergi. Ketika terjadi aktivasi respon imun pada rinitis alergi akan terjadi pelepasan mediator inflamasi seperti *chemotactic factor of anaphylactic* (ECF-A), *slow reacting factor of anaphylactic* (SRS-A), dan histamin. *Chemotactic factor of anaphylactic* (ECF-A) memiliki peran untuk meningkatkan pelepasan eosinofil dari sumsum tulang menuju sirkulasi dan penarikan eosinofil menuju jaringan yang mengalami respon inflamasi pada mukosa hidung.

Kadar eosinofil diperiksa menggunakan metode pemeriksaan apusan sekret hidung (*nasal smear*) dengan sediaan sekret hidung yang nantinya akan diberikan pewarna hansel dan diamati melalui mikroskop. Interpretasi hasil apusan sekret hidung ialah apabila jumlah sel eosinofil > 2.15% dari seluruh sel pada pengamatan mikroskop hal ini menunjukkan bahwa terjadi rinitis alergi.

Skala data: Rasio.

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi Penelitian

Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah menggunakan hewan percobaan berupa tikus jantan galur wistar.

3.3.2. Sampel Penelitian

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah menggunakan hewan percobaan berupa tikus putih jantan galur Wistar sebanyak 24 ekor dengan pembagian menjadi 4 kelompok Pemilihan yang diacak secara random dengan jumlah 5 ekor tikus jantan setiap kelompok dengan penambahan 1 ekor lagi untuk mengatasi drop out. Tikus putih jantan galur Wistar yang memenuhi kriteria inklusi, eksklusi, dan *drop out* adapun kriterinya adalah :

3.3.2.1. Kriteria Inklusi

1. Tikus putih jantan galur Wistar
2. Berat Badan 200-250 gram
3. Umur 6-8 minggu
4. Belum pernah digunakan dalam penelitian sebelumnya
5. Sehat secara fisik :
 - a. Tidak ada kelainan anatomi dan luka pada bagian tubuh tikus

- b. Gerak aktif
- c. Dapat makan dan minum (normal)

3.3.2.2. Kriteria Ekslusi

1. Tikus yang sakit selama adaptasi

3.3.2.3 Kriteria *drop out*

1. Tikus mati selama proses adaptasi dan perlakuan.

3.3.3. Besar Sampel

Kelompok perlakuan terdiri dari 4 kelompok yang masing-masing akan diberikan dengan perlakuan yang berbeda. Perhitungan jumlah sampel dalam penelitian menggunakan rumus perhitungan WHO (2017) yang menyatakan bahwa setiap kelompok berisi minimal 5 ekor tikus. Untuk mengantisipasi dikeluarkannya tikus akibat adanya kriteria eklusi dan dropout selama penelitian berlangsung, maka peneliti memberikan tambahan satu ekor tikus pada setiap kelompok. Berdasarkan hal tersebut, maka jumlah sampel tikus pada setiap kelompok 6 ekor dan total sampel tikus yang digunakan dalam penelitian ialah 24 ekor.

- a. Kelompok kontrol tikus diberikan pakan standar
- b. Kelompok kontrol negatif dengan pemberian pakan standar dan diinduksi OVA
- c. Kelompok kontrol positif dengan diet pakan standart, diiduksi OVA, serta diberi *cetirizine* 0,18mg/hari

- d. Kelompok perlakuan dengan diet pakan standart, diinduksi OVA, serta diberi probiotik 54mg/gBB hari.

3.4. Instrumen Penelitian dan Bahan Penelitian

3.4.1. Instrumen Penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah

- 1) Nasal Swab
- 2) Objek glass
- 3) Pipet ukur
- 4) Stopwatch
- 5) Mikroskop
- 6) Aplikator
- 7) Pinset

3.4.2. Bahan Penelitian

- 1) Tikus wistar jantan
- 2) Minuman dan makanan standar tikus wistar (feedmil- malindo, Gresik)
- 3) Ovalbumin
- 4) Alkohol 70%
- 5) Bahan pengecatan metode hansel

3.5. Cara Penelitian

3.5.1. Pengajuan *Ethical Clearence*

Ethical clearence penelitian diajukan kepada Komisi Bioetika Penelitian Kedokteran/Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung.

3.5.2. Pembuatan Dosis Probiotik

Dalam penetapan dosis probiotik mengacu pada dosis dengan dosis maksimal manusia yang dikonversikan dengan dosis pada tikus. Dalam 1 sachet mengandung 1gram sehingga dalam sehari memerlukan 3 gram. Selanjutnya dosis tersebut dikonversikan ke dosis tikus.

$$\text{Tikus (200g)} = 0,018 \times 3000 \text{ mg} = 54 \text{ mg.}$$

Sehingga dosis probiotik yang digunakan dalam penelitian ini adalah 54 mg/hari.

3.5.3. Pembuatan Dosis Cetrizine

Berdasarkan penelitian (Parisi *et al.*, 2020) terapeutik *cetirizine* sebanyak 10mg/hari untuk orang dewasa. Hasil konversi dosis manusia(70kg) pada tikus(200g) adalah sebesar 0,018 sehingga dosis pada tikus menjadi 0,18 mg

3.5.4. Aklimatisasi Hewan Coba

Aklimatisasi dari tikus dilakukan selama 7 hari sehingga tikus galur wistar dapat menyesuaikan dengan kandang barunya. Tikus

dibagi menjadi 4 kelompok yang berisikan 6 ekor tikus perkelompok secara acak. Pemberian makan tikus dengan pakan standar dan air secara *ad libitum*.

3.5.5. Pembuatan Hewan model Rinitis Alergi

Induksi OVA akan memicu respon imun pada tubuh tikus. Pemberian Ovalbumin dilakukan sebanyak 3 kali. OVA 1 diinjeksi melalui intraperitoneal pada hari ke-0 dihitung setelah hewan coba diaklimatisasi, OVA II diinjeksi melalui intraperitoneal pada hari ke-14 dan OVA III diberikan melalui inhalasi pada hari ke-21 (Kawuri, Yudhani dan Setyawan, 2019).

3.5.6. Pembagian Kelompok

Tikus yang sudah masuk dalam kriteria inklusi akan dilakukan randomisasi atau diacak menjadi 4 kelompok dengan jumlah total tikus 24 ekor, 1 kelompok berisi 6 ekor tikus.

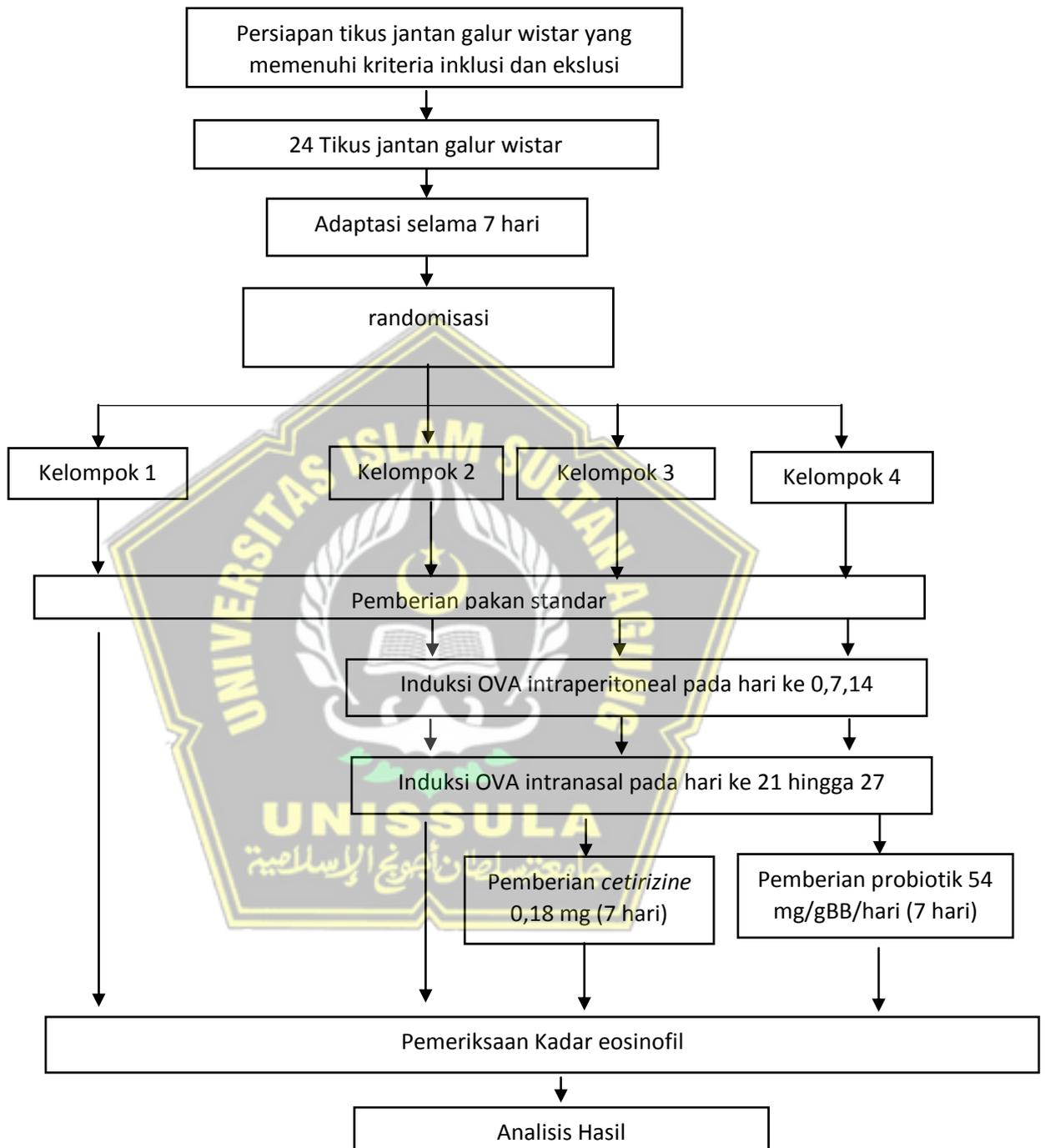
1. Kelompok 1: kelompok kontrol yang berisi 6 ekor tikus galur wistar dengan diberikan pakan dan minum standar tanpa diberikan perlakuan apapun.
2. Kelompok 2: kelompok kontrol negatif (-) berisi 6 ekor tikus galur wistar dengan diberikan pakan dan minum standar dengan diinduksi menjadi tikus model rinitis alergi menggunakan ovalbumin.

3. Kelompok 3: kelompok kontrol positif (+) berisi 6 ekor tikus galur wistar dengan diberikan pakan dan minum standar, diinduksi menjadi tikus model rinitis alergi menggunakan ovalbumin serta diberikan perlakuan cetirizine dengan dosis 0.18mg/hari
4. Kelompok 4: Kelompok perlakuan 1 berisi 6 ekor tikus galur wistar dengan diberikan pakan dan minum standar, diinduksi menjadi tikus model rinitis alergi menggunakan ovalbumin serta diberikan perlakuan probiotik dengan dosis 54mg/hari.

3.5.7. Pengukuran Variabel Penelitian

Sampel sekret didapatkan melalui apusan sekret hidung yang diambil menggunakan aplikator lalu sekret tersebut diapuskan pada object glass. Sediaan tersebut dilanjutkan dengan pengecatan Hansel untuk diperiksa secara mikroskopis dan di nilai kadar eosinofil yang dilakukan pada masing-masing kelompok perlakuan.

3.6. Alur Penelitian



Gambar 3.1. Alur Penelitian

3.7. Tempat dan Waktu

Penelitian ini dilakukan selama 2 bulan yaitu pada bulan Januari sampai dengan Februari 2023 di Laboratorium Biologi Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada.

3.8. Analisis Data Penelitian

Analisis hasil dilakukan dengan cara menghitung kadar eosinofil yang ditemukan pada mencit. Sampel berjumlah kurang dari 50, untuk mengetahui normalitas dilakukan uji *Shapiro-wilk* dan untuk homogenitas variannya dilakukan uji *Levene statistic*, dari uji normal dan homogen dilihat dari hasil $P > 0.05$ sehingga dilakukan analisa dengan uji *One Way Anova* untuk mengetahui perbedaan pada kelompok perlakuan. Data yang didapatkan normal dan tidak homogen sehingga dilanjutkan dengan uji *One Way Anova* dengan uji *Post Hoc Tamhanes'*. Pengolahan analisis data dilakukan dengan menggunakan program *Statistical Product and Service Solution (SPSS)*.

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Penelitian ini mengenai pengaruh pemberian kombinasi probiotik terhadap kadar eosinofil yang bertujuan untuk mengetahui apakah pemberian kombinasi probiotik memiliki peran terhadap penurunan kadar eosinofil pada tikus model rinitis alergi. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada pada bulan januari-februari 2023. Penelitian ini menggunakan 24 tikus putih jantan galur *Wistar* sebagai sampel penelitian dibagi menjadi 4 kelompok secara acak yang dilakukan perlakuan. Kelompok K1 kontrol diberi pakan standar; Kelompok K2 kontrol (-) diberi pakan standar dan diinduksi ovalbumin; Kelompok K3 kontrol positif (+) diberi pakan standar, diinduksi Ovalbumin dan cetirizine dengan dosis 0.18 mg/hari; Kelompok K4 perlakuan diberi pakan standar, diinduksi ovalbumin dan diberi probiotik dengan dosis 54 mg/hari.

Rerata hasil pengukuran kadar eosinofil post induksi ovalbumin antar kelompok ditampilkan pada Tabel 4.1

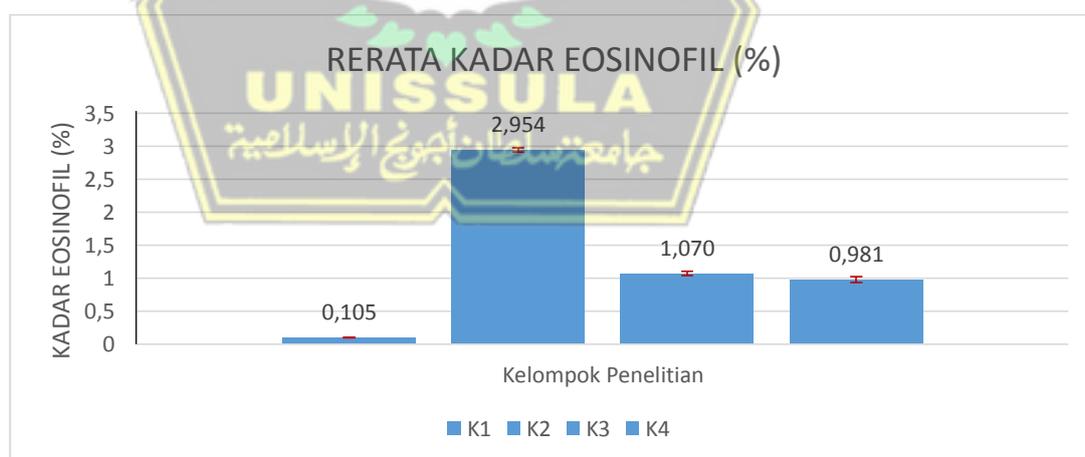
Tabel 4.1. Rerata kadar eosinofil antar kelompok post induksi ovalbumin

Kelompok	Rerata \pm SD kadar eosinofil (%)
K1	0,093 \pm 0,005
K2	2,946 \pm 0,032
K3	2,928 \pm 0,033
K4	2,938 \pm 0,460

Keterangan : K1=Kontrol Normal; K2=Kontrol Negatif; K3=Kontrol Positif/Cetirizine; K4=Kel. Perlakuan /Probiotik

Berdasarkan hasil tabel 4.1 menunjukkan bahwa pemberian induksi ovalbumin pada kelompok penelitian menyebabkan terjadinya peningkatan rerata eosinofil $>$ 2.15%, sehingga dinyatakan induksi ovalbumin pada penelitian ini berhasil membuat tikus model rinitis alergi dan kelompok penelitian menggunakan hewan coba tikus dapat digunakan sebagai hewan percobaan dan dilakukan perlakuan sesuai dengan pembagian kelompoknya.

Rerata hasil pengukuran kadar eosinofil pada setiap kelompok setelah diberikan perlakuan hingga hari-7 ditunjukkan pada dan gambar 4.1



Gambar 4.1. Diagram Batang Data Rerata Kadar Eosinofil (%)

Keterangan : K1=Kontrol Normal; K2=Kontrol Negatif; K3=Kontrol Positif/Cetirizine; K4=Kel. Perlakuan /Probiotik

Berdasarkan gambar 4.1 menunjukkan bahwa kelompok K2 yang diberikan induksi ovalbumin memiliki rerata kadar eosinofil tertinggi

sebesar 2,954%, sedangkan pada kelompok K1 memiliki kadar eosinofil terendah sebesar 0,105%. Kelompok K4 yang diberikan perlakuan pemberian probiotik 54mg/hari memiliki kadar eosinofil sebesar 0.981% menunjukkan bahwa kelompok perlakuan K4 memiliki penurunan terbesar rerata kadar eosinofil dibandingkan kelompok perlakuan K3 yang diberikan cetirizine 0.15mg/hari sebesar 1,070% terhadap kelompok K2 model rinitis alergi dengan induksi ovalbumin.

Tabel 4. 2. Rerata Kadar Eosinofil Setelah Perlakuan

Kelompok	Rerata±SD kadar eosinofil (%)	<i>Shapiro Wilk</i>	<i>Levene Test</i>	<i>One Way Anova</i>
K1	0,105±0,005	0,586*		
K2	2,954±0,024	0,888*		
K3	1,070±0,044	0,487*	0,004**	0,000
K4	0,981±0,023	0,988 *		

Keterangan : K1=Kontrol Normal; K2=Kontrol Negatif; K3=Kontrol Positif/Cetirizine; K4=Kel. Perlakuan /Probiotik; * = distribusi data normal; ** = varian data tidak homogen

Berdasarkan tabel tersebut didapatkan bahwa uji normalitas dengan *Shapiro Wilk* didapatkan pada tiap kelompok memiliki hasil ($p > 0,05$) menandakan distribusi data normal kecuali pada kelompok K1 didapatkan ($p < 0,05$) yang berarti data tidak terdistribusi normal. Uji homogenitas dengan *Levene test* menunjukkan hasil ($p < 0,05$) yang berarti ndata tidak homogen, sehingga data tersebut dinyatakan terdistribusi normal dan tidak homogen, sehingga memenuhi syarat untuk dilakukan uji parametrik yaitu

One Way Anova. Hasil uji *One Way Anova* diperoleh nilai *p value* = 0,00 ($p < 0,05$) yang berarti bahwa terdapat perbedaan yang signifikan terhadap rerata kadar eosinofil antar kelompok penelitian tersebut. Sehingga, dilakukan uji analisis *post hoc Tamhane's* untuk mengetahui perbedaan rerata kadar eosinofil antara dua kelompok penelitian.

Tabel 4. 3. Hasil analisis *Post Hoc Tamhanes'* terhadap kelompok penelitian

Kelompok	Kelompok	<i>P value</i>
K1	K2	0,000*
	K3	0,000*
	K4	0,000*
K2	K3	0,000*
	K4	0,000*
K3	K4	0,018*

Keterangan: * = ada perbedaan bermakna

Berdasarkan hasil tabel 4.3 didapatkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok satu dengan kelompok yang lain terhadap rerata kadar eosinofil ($p < 0,05$)

4.2. Pembahasan

Pada penelitian ini menunjukkan induksi ovalbumin pada tikus putih jantan galur *Wistar* dibandingkan dengan tikus putih jantan galur *Wistar* yang hanya diberi pakan standar terdapat peningkatan rerata eosinofil pada tikus putih jantan galur *Wistar* diberi induksi ovalbumin yang menandakan metode ini berhasil dalam pembuatan tikus model rinitis alergi. Penelitian ini sejalan dengan Ridho (2020), induksi ovalbumin berhasil menstimulasi reaksi alergi dalam tes atau uji alergi pada binatang

model alergi. Pemberian ovalbumin secara intraperitoneal dan dilanjutkan dengan inhalasi pada hewan coba terbukti meningkatkan aktivasi TH2 dominan sehingga menyebabkan sel TH2 mengeluarkan sitokin proinflamasi. Salah satu sitokin pro inflamasi adalah IL-5 sehingga terdapat perbedaan signifikansi jumlah rerata eosinofil pada model uji.

Rerata kadar eosinofil pada kelompok perlakuan K3 yang diberi perlakuan cetirizine mengalami penurunan dibandingkan dengan kelompok perlakuan K2 dengan induksi ovalbumin. Sejalan dengan penelitian yang dilakukan Zhou (2022), cetirizine merupakan golongan antihistamin generasi kedua dengan menargetkan reseptor histamin dalam tubuh dan secara tidak langsung dapat memengaruhi aktivitas eosinofil dengan mengurangi respons alergi yang mendasarinya. Dengan memblokir reseptor histamin, cetirizine mencegah histamin mengikat reseptor ini dan memicu serangkaian gejala alergi. Dengan mengurangi pelepasan histamin dan menghambat pengikatannya pada reseptor, cetirizine membantu mengurangi respons alergi secara keseluruhan, yang dapat menyebabkan penurunan aktivasi dan migrasi eosinofil ke jaringan yang terkena.

Rerata kadar eosinofil pada kelompok perlakuan K4 yang diberi perlakuan probiotik juga mengalami penurunan dibandingkan dengan kelompok perlakuan K2 dengan induksi ovalbumin. penelitian yang dilakukan oleh Walker (2018), sebanyak 31 sukarelawan dewasa dengan rinitis alergi secara oral menerima *Lactobacillus paracasei* ST11 selama 8 minggu. Hasilnya menunjukkan bahwa *Lactobacillus* menurunkan regulasi

penanda imun sistemik interleukin (IL)-5, IL-8, dan IL-10 dari sel mononuklear darah tepi dan didapatkan penurunan eosinofil dan berkurangnya interferon-gamma (IFN- γ) dalam darah tepi. Berdasarkan dengan penelitian yang dilakukan Ried *et al.* (2022), probiotik dapat memodulasi respon imun dengan berinteraksi dengan sel imun dan mempengaruhi produksi sitokin yang terlibat dalam peradangan alergi. Secara khusus, tekanan probiotik tertentu telah ditemukan untuk mempromosikan pelepasan sitokin anti-inflamasi, seperti interleukin-10 (IL-10), yang dapat menekan aktivasi dan migrasi eosinofil di saluran hidung. Selain itu probiotik dapat memengaruhi perkembangan dan aktivitas sel T regulator, yang membantu menjaga toleransi kekebalan. T regulator dapat menekan peradangan eosinofilik melalui pelepasan sitokin antiinflamasi dan interaksi langsung dengan eosinofil. Dengan meningkatkan fungsi sel T regulator, probiotik dapat berkontribusi pada kontrol aktivitas eosinofil pada rinitis alergi.

Pada penelitian ini pemberian perlakuan menggunakan cetirizine maupun dengan probiotik dapat mengurangi rerata kadar eosinofil. Berdasarkan penelitian Vallero *et al.* (2012) probiotik menawarkan keunggulan berbeda dibandingkan cetirizine dalam mengurangi kadar eosinofil dan dapat berfungsi sebagai obat pelengkap untuk mengobati rinitis alergi. Probiotik menunjukkan efek modulasi kekebalan dengan berinteraksi dengan sel kekebalan dan mempromosikan produksi sitokin anti-inflamasi seperti IL-10, yang dapat secara langsung menekan

peradangan eosinofilik. Selain itu, probiotik dapat memodulasi mikrobiota usus, mengembalikan keseimbangan dan memperkuat penghalang usus untuk mengurangi paparan alergen dan aktivasi eosinofil berikutnya. Pendekatan komprehensif ini mengatasi disregulasi imun yang mendasarinya dan menawarkan potensi manfaat jangka panjang dengan meningkatkan fungsi imun dan mengurangi respons alergi. Sementara cetirizine meredakan gejala sementara dengan memblokir reseptor histamin, probiotik memberikan solusi yang lebih menyeluruh. Mengintegrasikan probiotik dengan cetirizine dapat menghasilkan strategi manajemen yang komprehensif dan efektif dengan menggabungkan pengurangan gejala segera dengan pengaturan kekebalan jangka panjang, yang berpotensi mengurangi ketergantungan pada pengobatan.

Pemberian probiotik dengan strain bakteri *Lactobacillus species* menunjukkan efek imunologi yang baik terhadap penyakit rinitis alergi. Selain itu, probiotik dengan strain bakteri *Lactobacillus species* tidak memberikan efek samping yang negatif (Steiner and Lorentz, 2021). Berdasarkan penelitian Ahmed, Billoo and Iqbal, (2019) pemberian probiotik dengan strain bakteri *Lactobacillus species* memberikan efek positif terhadap kualitas hidup dan modulatif sistem kekebalan tubuh pasien dengan rinitis alergi tanpa memberikan efek samping yang bermakna.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

5.1.1. Pemberian probiotik mampu menurunkan kadar eosinofil pada tikus galur wistar model rinitis alergi. Rerata kadar eosinofil kelompok K1 sebesar $0,105 \pm 0,005$; Kelompok 2 sebesar $2,954 \pm 0,024$; kelompok K3 $1,070 \pm 0,044$; kelompok K4 sebesar $0,981 \pm 0,028$.

5.1.2. Probiotik berpengaruh signifikan terhadap penurunan kadar eosinofil pada tikus galur wistar model rinitis alergi

5.1.3. Hasil dari analisis statistik rerata kadar eosinofil antar kelompok percobaan didapatkan tiap perbandingan memiliki nilai $p < 0,05$ yang berarti memiliki perbedaan bermakna

5.2. Saran

5.2.1. Perlu dilakukan penelitian variasi dosis probiotik untuk mengetahui dosis optimal terhadap penurunan kadar eosinofil pada rinitis alergi.

5.2.2. Perlu dilakukan penelitian lanjutan terkait dengan kombinasi obat rinitis alergi seperti cetirizine dengan probiotik sebagai alternatif pada terapi rhinitis alergi

DAFTAR PUSTAKA

- Adams, G.L., Boies, L.R. & Highler, P.. (2014) *Buku Ajar Penyakit THT*. 6th ed. Jakarta: Buku Kedokteran Indonesia EGC.
- Adams GL, Lawrence R, Boies, H.P. (1996) *BOIES Buku Ajar Penyakit THT*. Edisi 6. Jakarta: EGC.
- Ahmed, M., Billoo, A.G. and Iqbal, K. (2019) 'Efficacy of probiotic in perennial allergic rhinitis undefive year children: A randomized controlled trial', *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 35(6), pp. 1538–1543. doi:10.12669/pjms.35.6.744.
- Amaliah, M. (2018) 'Peran anamnesis dan tes alergi yang cermat dalam menentukan diagnosis Rinitis Alergi', *Tarumanagara Medical*, 1(1), pp. 230–236.
- Calderón, M.A. *et al.* (2015) 'Respiratory allergy caused by house dust mites: What do we really know?', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 136(1), pp. 38–48. doi:10.1016/j.jaci.2014.10.012.
- Chen, Y., Zhang, M. and Ren, F. (2019) 'A role of exopolysaccharide produced by streptococcus thermophilus in the intestinal inflammation and mucosal barrier in caco-2 monolayer and dextran sulphate sodium-induced experimental murine colitis', *Molecules*, 24(3), pp. 1–13. doi:10.3390/molecules24030513.
- Chen, Y.S. *et al.* (2011) 'Randomized placebo-controlled trial of lactobacillus on asthmatic children with allergic rhinitis', *Pediatric Pulmonology*, 45(11), pp. 1111–1120. doi:10.1002/ppul.21296.
- Dorota Jenerowicz, Wojciech Silny, Aleksandra Dańczak-Pazdrowska, Adriana Polańska, Agnieszka Osmola-Mańkowska, K.O.-H. (2012) 'Environmental factors in allergic diseases', *Ann Agric Environ Med*, 19(3), pp. 475–481.
- EF, S. (2011) *Buku Ajar Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Kepala Leher*. Edisi Keen. Jakarta: FK UI.
- Fauzi, Sudiro, M. and Lestari, B.W. (2015) 'Prevalence of Allergic Rhinitis based on World Health Organization (ARIA-WHO) questionnaire among Batch 2010 Students of the Faculty of Medicine Universitas Padjadjaran', *Althea Medical Journal*, 2(4), pp. 620–625. doi:10.15850/amj.v2n4.658.

- Di Felice, G. *et al.* (2012) 'Use of probiotic bacteria for prevention and therapy of allergic diseases: studies in mouse model of allergic sensitization.', *Journal of clinical gastroenterology*, 42 Suppl 3(September), pp. 130–132.
- Holgate, S.T. and Lack, G. (2010) 'Improving the management of atopic disease', *Archives of Disease in Childhood*, 90(8), pp. 826–831. doi:10.1136/adc.2004.053280.
- Huang, C.F., Chie, W.C. and Wang, I.J. (2018) 'Efficacy of Lactobacillus administration in school-age children with asthma: A randomized, placebo-controlled trial', *Nutrients*, 10(11), pp. 1–11. doi:10.3390/nu10111678.
- Huang, J. *et al.* (2022) 'Effect of Probiotics on Respiratory Tract Allergic Disease and Gut Microbiota', *Frontiers in Nutrition*, 9, pp. 1–14. doi:10.3389/fnut.2022.821900.
- Immunology, A.A. of A.A.& (2014) *Allergy Statistics*.
- Jang, S.O. *et al.* (2012) 'Asthma prevention by Lactobacillus rhamnosus in a mouse model is associated with CD4 +CD25 +Foxp3 +T cells', *Allergy, Asthma and Immunology Research*, 4(3), pp. 150–156. doi:10.4168/aaair.2012.4.3.150.
- Jatmiko, S.W. (2015) 'Eosinofil Sel Penyaji Antigen', *Bioeksperimen: Jurnal Penelitian Biologi*, 1(1), pp. 18–23.
- Jimenez F, R., Romero G, P. and Martinez L, J. (2012) 'Review Article Allergic Rhinitis', *J Aller Ther* [Preprint]. doi:10.4172/2155-6121.S5-006.
- Josefowicz, S.Z. *et al.* (2012) 'Extrathymically generated regulatory T cells control mucosal Th2 inflammation', *Nature*, 78(2), pp. 711–716. doi:10.1038/nature10772.Extrathymically.
- Kawuri, W.T., Yudhani, R.D. and Setyawan, N.A. (2019) 'Efek Antihistamin Ekstrak Daun Jambu Biji (Psidium guajava) pada Tikus Putih (Rattus norvegicus) dengan Induksi Ovalbumin', *Smart Medical Journal*, 2(1), p. 18. doi:10.13057/smj.v2i1.27152.
- Kowalak PJ, Welsh W, M.B. (2014) *Buku Ajar Patofisiologi*. Jakarta: Buku Kedokteran Indonesia EGC.

- Kvarnhammar, A.M. and Cardell, L.O. (2012) 'Pattern-recognition receptors in human eosinophils', *Immunology*, 136(1), pp. 11–20. doi:10.1111/j.1365-2567.2012.03556.x.
- Manurung, D.N.M., Nasrul, E. and Medisom, I. (2013) 'Artikel Penelitian Gambaran Jumlah Eosinofil Darah Tepi Penderita Asma Bronkial', *Jurnal FK UNAND*, 2(3), pp. 122–126.
- Marcdante J. Karen, Kliegman M. Robert, Jenson B. Hal, B.E.R. (2011) *Nelson Ilmu Kesehatan Anak Esensial*. Edisi keen. Edited by I. IDAI.
- Mortha, A. and Diefenbach, A. (2011) 'Natural killer cell receptor-expressing innate lymphocytes: More than just NK cells', *Cellular and Molecular Life Sciences*, 68(21), pp. 3541–3555. doi:10.1007/s00018-011-0803-6.
- Nasution, F. aulia (2017) 'Pengaruh Cuci Hidung Dengan Nacl 0,9% Terhadap Penurunan Waktu Transpor Mukosiliar Hidung Mahasiswa Dengan Rinitis Alergi Di Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara', pp. 4–16.
- Nyoman Ardyatri Kairavini*, Gusti Ayu Trisna Ariani**, Sukandriani Utami***, N. and Hikmallah**** (2020) 'HUBUNGAN TUNGAU DEBU RUMAH TERHADAP ANGKA KEJADIAN RINITIS ALERGI YANG BEROBAT DI POLI THT RSUD BANGLI TAHUN 2019', *SELL Journal*, 5(1), p. 55.
- Okubo, K. *et al.* (2017) 'Japanese guidelines for allergic rhinitis 2017', *Allergology International*, 66(2), pp. 205–219. doi:10.1016/j.alit.2016.11.001.
- Özdemir, Ö. (2010) 'Various effects of different probiotic strains in allergic disorders: An update from laboratory and clinical data', *Clinical and Experimental Immunology*, 160(3), pp. 295–304. doi:10.1111/j.1365-2249.2010.04109.x.
- Parisi, G.F. *et al.* (2020) 'Cetirizine use in childhood: An update of a friendly 30-year drug', *Clinical and Molecular Allergy*, 18(1), pp. 1–6. doi:10.1186/s12948-020-00118-5.
- Parker, C.T., Tindall, B.J. and Garrity, G.M. (2019) 'International code of nomenclature of Prokaryotes', *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 69(1), p. S1. doi:10.1099/ijsem.0.000778.

- Rambe, N. (2018) 'UNIVERSITAS SUMATERA UTARA Poliklinik UNIVERSITAS SUMATERA UTARA', *Jurnal Pembangunan Wilayah & Kota*, 1(3), pp. 82–91.
- Ramot, Y. *et al.* (2012) 'Atypical "allergic crease"', *Journal of Dermatological Case Reports*, 4(3), pp. 36–37. doi:10.3315/jdcr.2010.1054.
- Ren, J. *et al.* (2018) 'Immunomodulatory effect of bifidobacterium breve on experimental allergic rhinitis in BALB/c mice', *Experimental and Therapeutic Medicine*, 16(5), pp. 3996–4004. doi:10.3892/etm.2018.6704.
- Ridho, M. (2020) 'Pengaruh Ekstrak Bawang Merah (*Allium cepa* L.) Terhadap Jumlah Eosinofil Pada Parenkim Pulmo Tikus Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Ovalbumin', (Malang).
- Ried, K. *et al.* (2022) 'Effects of a Probiotic Formulation on Seasonal Allergic Rhinitis in Adults-A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial: The Probiotics for Hay Fever Trial.', *Frontiers in nutrition*, 9, p. 887978. doi:10.3389/fnut.2022.887978.
- Rita, N.Y. (2014) 'Hubungan Antara Rinitis Alergi Dan Otitis Media Pada Anak'.
- Septriana, M., Purnamasari, N. and Studiawan, H. (2019) 'Allergic Rhinitical Therapy With Acupuncture, Legundi and Temulawak Herbs', *Journal Of Vocational Health Studies*, 2(2), p. 60. doi:10.20473/jvhs.v2.i2.2018.60-66.
- Soepardi EA, Iskandar N, Bashirudin J, R. and RD (2015) *Buku Ajar Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Kepala & Leher*. 7 ed. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Steiner, N.C. and Lorentz, A. (2021) 'Probiotic Potential of Lactobacillus Species in Allergic Rhinitis', *International Archives of Allergy and Immunology*, 182(9), pp. 807–818. doi:10.1159/000515352.
- Sudiro, M., Madiadipoera, T.H.S. and Purwanto, B. (2012) 'Eosinofil Kerokan Mukosa Hidung Sebagai Diagnostik Rinitis Alergi Nasal Scrapping Eosinophil As a Diagnostic Test for Allergic Rhinitis', 42(1), pp. 6–11.
- Supit, V., Wungouw, H.I.S. and Engka, J.N. (2019) 'Hubungan Lama Kerja Dengan Kejadian Rinitis Alergi Pada Pekerja Pabrik Roti di Manado', *Jurnal Medik dan Rehabilitasi (JMR)*, 1(3), pp. 1–4.

- Susanto, P. and Makagiansar, Lady (2022) 'Tatalaksana Dermatitis Atopik pada Anak'.
- Uller, L. *et al.* (2012) 'Early phase resolution of mucosal eosinophilic inflammation in allergic rhinitis', *Respiratory Research*, 11, pp. 1–9. doi:10.1186/1465-9921-11-54.
- Vallero, S. *et al.* (2012) 'Successful use of antihistamines in severe hypereosinophilia.', *Pediatric reports*. Switzerland, p. e26. doi:10.4081/pr.2012.e26.
- Walangare, K.R., Tuda, J. and Runtuwene, J. (2013) 'Tungau Debu Rumah Di Kelurahan Taas Kecamatan Tikala Kota Manado', *Jurnal e-Biomedik*, 1(1), pp. 439–444. doi:10.35790/ebm.1.1.2013.4577.
- Walker, W.A. (2011) 'Mechanisms of action of probiotics', *Clinical Infectious Diseases*, 46(SUPPL. 2), pp. 87–91. doi:10.1086/523335.
- Walker, W.A. (2018) 'Mechanisms of action of probiotics.', *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 46 Suppl 2, pp. S87-91; discussion S144-51. doi:10.1086/523335.
- Wallace, C.J.K. and Milev, R. (2017) 'The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: A systematic review', *Annals of General Psychiatry*, 16(1), pp. 1–10. doi:10.1186/s12991-017-0138-2.
- Wallace, D. V. *et al.* (2012) 'The diagnosis and management of rhinitis: An updated practice parameter', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 122(2 SUPPL.), pp. 1–84. doi:10.1016/j.jaci.2008.06.003.
- Wassenberg, J. *et al.* (2011) 'Effect of *Lactobacillus paracasei* ST11 on a nasal provocation test with grass pollen in allergic rhinitis', *Clinical and Experimental Allergy*, 41(4), pp. 565–573. doi:10.1111/j.1365-2222.2011.03695.x.
- Y., K. (2013) 'Prevalensi dan Faktor Resiko Kejadian Rinitis Alergi pada Usia 13-14 Tahun di Ciputat Timur, Dengan Menggunakan Kuesioner Internasional Study of Asthma and Allergy in Childhood ISSAC', *Prevalensi dan Faktor Resiko Kejadian Rinitis Alergi pada Usia 13-14 Tahun di Ciputat Timur, Dengan Menggunakan Kuesioner Internasional Study of Asthma and Allergy in Childhood ISSAC*, 1, pp. 12–18.

Zhang, Y. and Zhang, L. (2014) 'Prevalence of allergic rhinitis in China', *Allergy, Asthma and Immunology Research*, 6(2), pp. 105–113. doi:10.4168/aair.2014.6.2.105.

Zhou, P. *et al.* (2022) 'Cetirizine for the treatment of allergic diseases in children: A systematic review and meta-analysis.', *Frontiers in pediatrics*. Switzerland, p. 940213. doi:10.3389/fped.2022.940213.

Zulfikar, T., Wiyono, H.W. and Faisal, Y. (2011) 'Prevalens asma berdasarkan kuesioner ISAAC dan hubungan dengan faktor yang mempengaruhi asma pada siswa SLTP di daerah padat penduduk Jakarta Barat tahun 2008', *Jurnal Respirologi Indonesia*, 31(4), pp. 181–192.

