

KARYA AKHIR

**PERANAN PEMBERIAN *OLFACTORY TRAINING* DAN INTRANASAL
CORTICOSTEROID TERHADAP PERBAIKAN FUNGSI PENGHIDU
PADA PASIEN DENGAN GANGGUAN PENGHIDU DI MAKASSAR**

**THE ROLE OF OLFACTORY TRAINING AND INTRANASAL
CORTICOSTEROID TO IMPROVE OLFACTORY FUNCTION IN
PATIENTS WITH OLFACTORY DISORDER IN MAKASSAR**



Oleh:

dr. Selvie Sira

C035192004

Pembimbing:

Dr. dr. Muh. Fadjar Perkasa, Sp.T.H.T.B.K.L, Subsp. Rino (K)

dr. Trining Dyah, Sp.T.H.T.B.K.L, Subsp. N.O (K), MARS

Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP.1)

PROGRAM STUDI ILMU THT-BKL

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2023

**PERANAN PEMBERIAN *OLFACTORY TRAINING* DAN INTRANASAL
CORTICOSTEROID TERHADAP PERBAIKAN FUNGSI PENGHIDU PADA PASIEN
DENGAN GANGGUAN PENGHIDU DI MAKASSAR**

TESIS

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis-1 (Sp-1)

Program Studi Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok
Bedah Kepala Leher

Disusun dan diajukan oleh

SELVIE SIRA

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP-1)

PROGRAM STUDI ILMU THT-BKL

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

LEMBAR PENGESAHAN KARYA AKHIR

**PERANAN PEMBERIAN OLFATORY TRAINING DAN INTRANASAL
CORTICOSTEROID TERHADAP PERBAIKAN FUNGSI PENGHIDU PADA
PASIEIN DENGAN GANGGUAN PENGHIDU DI MAKASSAR**

Disusun dan diajukan oleh

SELVIE SIRA

Nomor Pokok C035192004

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 9 Juni 2023

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama



Dr. dr. Muhammad Fajar Perkasa, Sp.T.H.T.B.K.L. Subsp. Rino(K)
NIP. 197103032005021005

Pembimbing Pendamping



dr. Trining Dyah, Sp.T.H.T.B.K.L. Subsp. N.O (K), M.Kes
NIP. 197002202006042001

Ketua Program Studi



Dr. dr. Muhammad Fajar Perkasa, Sp.T.H.T.B.K.L. Subsp. Rino(K)
NIP. 197103032005021005

Dekan, Fakultas Kedokteran UNHAS



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD(KGH), Sp.GK
NIP. 196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Selvie Sira

NIM : C035192004

Program Studi : Ilmu Kesehatan T.H.T.B.K.L

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul “ **Peranan Pemberian Olfactory Training Dan Intranasal Corticosteroid Terhadap Perbaikan Fungsi Penghidu Pada Pasien Dengan Gangguan Penghidu Di Makassar** “ adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta orang lain. Pabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa Sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.



Makassar, 21 Juni 2023

Selvie Sira

PRAKATA

Assalamu`alaikum waRohmatullahi waBarokatuh.

Puji syukur saya panjatkan kehadiran Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya sehingga tesis ini dapat saya selesaikan sebagai salah satu persyaratan dalam rangkaian penyelesaian Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok dan Bedah Kepala Leher di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa karya akhir ini tidak akan terselesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak, baik berupa bantuan moril maupun materil. Untuk itu saya menyampaikan ucapan terima kasih yang tulus dan sedalam-dalamnya kepada Kepala Departemen Ilmu Kesehatan T.H.T.B.K.L Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Dr. dr. Muhammad Amsyar Akil, Sp.T.H.T.B.K.L, Subsp. BE (K), serta pembimbing saya Dr. dr. Muhammad Fadjar Perkasa, Sp.T.H.T.B.K.L, Subsp. Rino (K), dr. Trining Dyah, Sp.T.H.T.B.K.L, Subsp. N.O (K), M. Kes, dan Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM yang telah membimbing dan mengarahkan saya sejak penyusunan proposal, pelaksanaan penelitian hingga selesainya karya akhir ini. Terima kasih pula saya sampaikan kepada penguji Dr. dr. Nova Audrey Luetta Pieter, Sp.T.H.T.B.K.L, Subsp. Onk. (K), FICS, dr. Aminuddin Azis, Sp.T.H.T.B.K.L, Subsp. A. I (K), dr. Khaeruddin HA, M. Kes, Sp. T.H.T.B.K.L, Subs. LF (K).

Terima kasih yang tak terhingga juga saya sampaikan kepada : Prof. dr. R. Sedjawidada, Sp.T.H.T.B.K.L(K) (Almarhum), dr. Freddy G. Kuhuwael, Sp.T.H.T.B.K.L(K) (Almarhum), Prof. Dr. dr. Abdul Qadar Punagi, Sp.T.H.T.B.K.L, Subsp. Rino (K). FICS, Prof. Dr. dr. Eka Savitri, Sp.T.H.T.B.K.L, Subsp. NO (K), Prof. Dr. dr. Sutji Pratiwi Rahardjo, Sp.T.H.T.B.K.L. Subsp. LF (K), Prof. dr. Abdul Kadir, Ph.D, Sp.T.H.T.B.K.L Subsp. Oto (K), M. Kes, Dr. dr. Riskiana Djamin, Sp.T.H.T.B.K.L. Susp. K (K), Dr. dr. Masyitta Gaffar, Sp.T.H.T.B.K.L. Subsp. Oto (K), dr. Azmi Mir'ah, Zakiah. Sp.T.H.T.B.K.L, Subsp. Rino (K), Dr. dr. Syahrijuita, Sp.T.H.T.B.K.L. Subsp. K (K), M.Kes, dr. Rafidawaty Alwi, Sp.T.H.T.B.K.L. Subsp. BE (K), dr. Andi Baso Sulaiman, Sp.T.H.T.B.K.L. Subsp LF (K), M.Kes, dr. Mahdi Umar Sp.T.H.T.B.K.L Subsp. LF (K), dr. Sri Wartati, Sp.T.H.T.B.K.L, Subsp. Oto (K), dr. Amira Trini Raihanah, Sp.T.H.T.B.K.L. Subsp. A.I (K), dr. Yarni Alimah, Sp.T.H.T.B.K.L. Subsp K (K). dr. Hilmiyah Syam, M. Kes, Sp.T.H.T.B.K.L. dr. Masyita Dewi Ruray, Sp.T.H.T.B.K.L, FICS. yang telah membimbing penulis selama pendidikan sampai pada penelitian dan penulisan karya akhir ini.

Pada kesempatan ini pula penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Rektor Universitas Hasanuddin, Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc, atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan

2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, SpPD, K-GH, SpGK, FINASIM, atas kesempatan menjadi mahasiswa Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
3. Dr. dr. Muhammad Fadjar Perkasa, Sp.T.H.T.B.K.L. Subsp. Rino (K), sebagai Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan T.H.T.B.K.L Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
4. dr. Trining Dyah, Sp.T.H.T.B.K.L, Subsp. N.O (K), M. Kes, Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M. KM. Dr. dr. Nova Audrey Luetta Pieter, Sp.T.H.T.B.K.L, Subsp. Onk (K), FICS, dr. Aminuddin Azis, Sp.T.H.T.B.K.L, Subsp A.I (K), dr. Khaeruddin HA, M. Kes, Sp. T.H.T.B.K.L, Subsp. LF (K). sebagai penguji tesis, yang telah meluangkan waktunya dan bersedia memberikan saran dan masukan yang sangat penting
5. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan Direktur RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar
6. Kepala Bagian dan Staf Pengajar Bagian Anatomi, Radiologi, GastroEnteroHepatologi, Pulmonologi, dan Ilmu Anestesiologi yang telah membimbing dan mendidik saya selama mengikuti pendidikan terintegrasi
7. Ayahanda H. Anshar Sira, S.H dan Ibunda Hj. Dra. A. H. Yone May, M.Si, yang mendidik dengan penuh rasa kasih sayang yang senantiasa memberikan semangat dan dorongan kepada penulis

8. Kepada suami saya tercinta Rizal Basir, S.E, M.Si dan anakku tersayang Adzkia Shaffira Rizal yang dengan ikhlas memberikan waktu, semangat, dan dukungan doa dengan penuh ketulusan, kesabaran dan kasih sayang yang begitu berarti selama saya mengikuti pendidikan.
9. Kepada teman-teman angkatan saya dr. Emil Kardani, dr. Asria Rusdi, dr. Dewi Gemala, dr. Rezka Arthur Putra, dr. Sukmawati, dr. Herbert Mosses dan senior-senior saya serta rekan-rekan residen T.H.T.B.K.L yang telah membantu dan berperan dalam penulisan tesis ini.
10. Seluruh karyawan dan perawat Instalasi Rawat Jalan T.H.T.B.K.L, perawat Instalasi Rawat Inap T.H.T.B.K.L, karyawan dan staf non-medis T.H.T.B.K.L khususnya kepada Hayati Pide, ST, Nurlaela, S.Hut dan Vindi Juniar G, S.Sos atas segala bantuan dan kerjasama yang telah diberikan kepada saya dalam melaksanakan tugas sehari-hari selama masa pendidikan.

Saya menyadari sepenuhnya atas segala keterbatasan dan kekurangan dalam penulisan karya akhir ini, olehnya saran dan kritik yang menyempurnakan karya akhir ini kami terima dengan segala kerendahan hati. Semoga Allah SWT melimpahkan berkat kepada kita semua, Aamiin Ya Robbal Alamin.

Wassalamu`alaikum waRohmatullahi waBarokatuh.

Makassar, Juni
2023

Selvie Sira

ABSTRAK

SELVIE SIRA, *Peranan Pemberian Olfactory Training dan Intranasal Corticosteroid terhadap Perbaikan Fungsi Penghidu pada Pasien dengan Gangguan Penghidu di Makassar* (dibimbing oleh Muhammad Fadjar Perkasa, Trining Dyah, Andi Alfian Zainuddin).

Gangguan penghidu dapat menyebabkan seseorang kehilangan kemampuan mendeteksi bau dan terbukti memiliki dampak buruk pada kualitas hidup pasien. Sejauh ini belum ada farmakoterapi yang terbukti efektif untuk memperbaiki gangguan penghidu, namun *olfactory training* (OT) selama 12 minggu dapat menjadi pilihan sebagai strategi terapi gangguan penghidu akibat infeksi virus disfungsi olfaktori juga kadang-kadang diberikan kortikosteroid sistemik peroral atau topikal intranasal. Penggunaan kortikosteroid intranasal (INS) maupun OT masih membutuhkan bukti klinis yang adekuat dalam penatalaksanaan gangguan penghidu. Penelitian ini bertujuan menilai efektivitas pemberian OT dan INS pada pasien dengan gangguan penghidu di Makassar. Desain penelitian ini berupa *randomized pre-post-controlled design* yang terdiri dari 2 kelompok perlakuan dengan total 31 sampel. Penilaian terapi dilakukan dengan *sniffin sticks test*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa perbedaan skor *sniffin stick test* antara hari ke-1 dengan minggu ke-3 dan antara hari ke-1 dengan minggu ke-6 baik pada kedua kelompok perlakuan ($p < 0.001$) Tidak ada perbedaan yang signifikan pada perubahan skor *sniffin stick test* antara kelompok OT dengan kelompok OT + INS pada minggu ke-3 dan minggu ke-6 ($p > 0.05$). Dapat disimpulkan bahwa pemberian terapi OT dan kombinasi OT + INS efektif dalam memperbaiki gangguan penghidu pada minggu ke-3 dan minggu ke-6. Terdapat perbaikan fungsi penghidu untuk pasien dengan gangguan penghidu pada penelitian ini. Namun, pada sampel dengan terapi kombinasi OT dan INS ditemukan peningkatan skor *sniffin stick* yang lebih besar.

Kata kunci: gangguan penghidu, *olfactory training*, intranasal *corticosteroids*, *sniffin stick test*



ABSTRACT

SELVIE SIRA. *The Role of Olfactory Training and Intranasal Corticosteroid to Improve Olfactory Function on Patients with Olfactory Disorder in Makassar* (supervised by Muhammad Fadjar Perkasa, Trining Dyah, and Andi Alfian Zainuddin)

Olfactory disorders can cause a person to lose the ability to detect odours and have been shown to have a poor impact on the patient's quality of life. So far, there have been no effective pharmacotherapies to improve the olfactory impairment, but the olfactory training (OT) for 12 weeks may be an option as the treatment strategy for the olfactory impairment due to the viral infection. On the other hand, the olfactory dysfunction is also sometimes given oral the systemic corticosteroids or intranasal topical. The use of intranasal corticosteroids (INS) and OT still requires an adequate clinical evidence in the management of olfactory disorders. The research aims at assess the effectiveness of OT and INS administration on the patients with the olfactory disorders in Makassar. The research used the randomized pre-post-controlled design consisting of 2 treatment groups with the total of 31 samples. The treatment assessment was performed using the sniffin stick test. The research result indicates that there are the significant differences in the sniffin stick test scores on day 1 and week 3 and on day 1 and week 6 in both groups 1 and group 2 ($p < 0.001$). However, there is no significant difference in the change of the sniffin stick test score between OT group and OT + INS group in week 3 and week 6 ($p > 0.05$). In conclusion, OT therapy and the combination of OT+ INS are effective to improve the olfactory function by increasing the sniffin stick scores in week 3 and week 6. There is the improvement in the olfactory function for the patients with the olfactory disorders in the research. However, the patients with OT and INS combination therapy have the better sniffin stick scores.

Key words: olfactory disorder, olfactory training, Intranasal corticosteroids, sniffin stick test



DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	5
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR SINGKATAN	x
BAB I PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.4. Hipotesis	5
1.5. Manfaat Penelitian	6
1.5.1 Manfaat bagi peneliti	6
1.5.2 Aspek aplikasi	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Sistem Penghidu	7
2.1.1 Neuroepitel olfaktorius	7
2.1.2 Bulbus Olfaktorius	9
2.1.3. Korteks Olfaktorius	10
2.2. Gangguan Penghidu	12
2.3. Pemeriksaan Fungsi Penghidu	17
2.4. Orthonasal dan Retronasal	25
2.5. Olfactory Training (OT)	29
2.6. Intranasal Kortikosteroid (INS)	31
2.7. Kerangka Teori	50
2.8. Kerangka Konsep	501
BAB III METODE PENELITIAN	
3.1. Desain Penelitian	52
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian	52
3.3. Populasi dan Sample Penelitian	52
3.4. Perkiraan besar sampel	53
3.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	54
3.6. Izin Subjek Penelitian	55

3.7. Cara Kerja Penelitian	55
3.8. Definisi Operasional.....	61
3.9. Alur Penelitian	65
3.10. Analisis Data.....	66
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN PENELITIAN	
4.1 Hasil Penelitian	67
4.2 Pembahasan	755
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	
5.1 Kesimpulan.....	85
5.2 Saran.....	852
Lampiran 1	87
Lampiran 2	90
Lampiran 3	91
Lampiran 4	92
Lampiran 5	103
DAFTAR PUSTAKA.....	105

DAFTAR TABEL

Tabel Nasal Corticosteroid Spray Absorpsi	36
Tabel 1. Karakteristik Sampel Berdasarkan Usia	67
Tabel 2. Karakteristik Sampel Berdasarkan Jenis Kelamin	68
Tabel 3. Karakteristik Sampel Berdasarkan Diagnosa Penyebab	69
Tabel 4. Gangguan Penghidu	70
Tabel 5. Gambaran Skor Sniffin Stick test pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan	71
Tabel 6. Perbedaan Skor Sniffin Stick test hari ke-1, minggu ke-3, dan minggu ke-6..	73
Tabel 7. Perbandingan perubahan Skor Sniffin Stick test antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan	74

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Regio neuroepitel olfaktorius.....	7
Gambar 2. Regio neuroepitel olfaktorius.....	8
Gambar 3. Aktivasi reseptor sel olfaktorius.....	9
Gambar 4. Perjalanan impuls di bulbus olfaktorius.	10
Gambar 5. Korteks olfaktorius.....	10
Gambar 6. Alat tes “Sniffin Sticks”	19
Gambar 7. Keseluruhan pena untuk 3 jenis tes “Sniffin sticks”	19
Gambar 8. Cara melakukan test “Sniffin sticks”.	20
Gambar 9. Ada dua jalur bau untuk mencapai olfactory epithelium	27
Gambar 10. Tes identifikasi rasa ("Schmeckpulver").	28
Gambar 11. Dokumentasi foto pasien yang memberikan semprotan hidung ke nares kanan dan kirinya Gambar depan pasien yang memberikan semprotan intranasal ke (A) nares kanan dan (B) kiri. Gambar tampak pasien yang memberikan semprotan ke (C) nares kanan dan (D) kiri.	34
Gambar 12. Penyerapan sistemik INS.....	37
Gambar 13. Metode Sniffin’ sticks Test. (Probst, R & Gerhard Grevers,2006).....	59
Gambar 14. Alat – alat untuk Sniffin Sticks test (A),	60
Gambar 15. Skor Sniffin Stick test antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan	72
Gambar 16. Perubahan Skor Sniffin Stick test antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan	75

DAFTAR SINGKATAN

ACE	: Angiotensin-Converting Enzyme
ADI	: Ambang Diskriminasi Identifikasi
ATP	: Adenosine Triphosphate
BRG	: Blue Red Green
BUD	: Budesonide
cAMP	: Siklik Adenosine Monophosphate
Ca ²⁺	: Kalsium
CCCRC	: Connecticut Chemosensory Clinical Research Center
COVID-19	: <i>Coronavirus Disease 2019</i>
CRS	: Chronic Rhinosinusitis
EEG	: Elektroencephalography
EOG	: Elektro-Olfaktogram
ERPs	: Olfactory Event-Related Potentials
FEV1	: Forced Expiratory volume in one second
FP	: Fluticasone Propionate
GBR	: Green Blue Red
GCS	: Glasgow Coma Scale
HPA	: Hypothalamic–Pituitary-Adrenal
H ₂ S	: Hidrogen Sulfida
ISPA	: Infeksi Saluran Pernapasan Atas
INS	: Intranasal Corticosteroid Spray

MF	: Mometasone Furoate
MRI	: Magnetic Resonance Imaging
Na ⁺	: Natrium
Na-K-ATPase	: Natrium Kalium ATPase
N I	: Nervus 1
N V	: Nervus 5
OE	: Olfactory Epithelium
OME	: Otitis Media Efusi
OT	: Olfactory Training
OSIT-J	: Odor Stick Identification Test for Japanese
PEA	: Phenyl Ethyl Alcohol
PVOD	: Postviral Olfactory Dysfunction
RGB	: Red Green Blue
RSPTN UNHAS	: Rumah Sakit Perguruan Tinggi Negeri Universitas Hasanuddin
RSUP	: Rumah Sakit Umum Pusat
RSWS	: Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo
SPSS	: Statistical Product and Service Solutions
TDI	: Threshold Discrimination Identification
THT	: Telinga Hidung Tenggorokan
THT-KL	: Telinga Hidung Tenggorokan-Kepala Leher
UPSIT	: University of Pennsylvania Smell Identification
URTI	: Upper Respiratory Tract Infections
VMO	: Vomeronasal Organ

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Fungsi penghidu pada manusia memiliki peranan penting. Gangguan penghidu dapat menyebabkan seseorang kehilangan kemampuan mendeteksi bau. Kondisi hilang kemampuan mengenali bau ini sangat berbahaya bagi penderita, di mana penderita tidak mampu mengenali zat-zat berbahaya di sekitar lingkungannya. Selain itu, kondisi ini juga mempengaruhi selera makan, mempengaruhi psikis, dan kualitas hidup seseorang (Eibenstein *et al.*, 2005).

Kemampuan penghidu normal didefinisikan sebagai normosmia. Gangguan penghidu dapat berupa anosmia (hilangnya kemampuan menghidu), agnosia (tidak bisa menghidu satu macam odoran), parsial anosmia yaitu ketidakmampuan menghidu beberapa odoran tertentu, hiposmia (penurunan kemampuan menghidu baik berupa sensitifitas ataupun kualitas penghidu), disosmia yaitu persepsi bau yang salah, termasuk parosmia dan phantosmia, parosmia (perubahan kualitas sensasi penghidu) sedangkan phantosmia (sensasi bau tanpa adanya stimulus odoran/ halusinasi odoran), presbiosmia (gangguan penghidu karena umur tua) (Wrobel and Leopold, 2005).

Insiden gangguan penghidu di Amerika Serikat diperkirakan sebesar 1,4% dari jumlah penduduk. Di Austria, Switzerland, dan Jerman sekitar 80.000 penduduk per tahun berobat ke bagian THT dengan keluhan gangguan penghidu. Penyebab tersering gangguan penghidu adalah

rhinosinusitis kronik, rhinitis alergi, infeksi saluran nafas atas dan trauma kepala (Eibenstein *et al.*, 2005; Boesveldt *et al.*, 2017).

Gangguan penghidu telah terbukti memiliki dampak yang buruk pada kualitas hidup pasien, sedangkan pada beberapa kasus pasien lain berdampak ringan atau bahkan tidak terdiagnosis. Sebagian besar dari pasien pada studi tersebut merasakan pengalaman yang tidak menyenangkan, sementara belum ada terapi yang terbukti efektif pada gangguan penghidu pasca infeksi saluran pernapasan atas (ISPA) dan pasca trauma. Selain itu, terapi terhadap gangguan penghidu yang terkait dengan penyakit sinonasal masih dikembangkan, meskipun telah banyak yang penelitian menunjukkan bahwa neuron reseptor penghidu dapat beregenerasi (Hummel *et al.*, 2009).

Mengingat belum ada farmakoterapi yang terbukti efektif, Olfactory Training (OT) muncul sebagai strategi terapi gangguan penghidu akibat infeksi virus. OT memiliki konsep yang mirip dengan terapi fisik pada stroke atau fisioterapi neurologis lainnya; jalur saraf yang masih utuh akan dapat diperkuat dan “dilatih ulang” untuk mengkompensasi jalur saraf yang rusak. OT dianggap dapat melatih kembali otak menafsirkan dengan benar sinyal neurologis karena bau menghasilkan impuls unik yang berjalan melalui saraf penghidu, bulbus olfaktorius dan korteks olfaktorius. Namun, penelitian lebih lanjut masih dibutuhkan untuk mengembangkan dan memvalidasi intervensi medis lainnya (Whitcroft and Hummel, 2019).

Dalam sebuah studi penatalaksanaan OT, pelatihan penghidu dilakukan selama 12 minggu. Pasien mengekspos diri mereka terhadap empat bau dalam dua kali sehari (fenil etil alkohol (PEA): mawar, kayu putih, sitronelal: lemon, dan eugenol: cengkeh). Keempat bau ini dipilih untuk mewakili empat kategori bau yang diklaim oleh Henning dalam studinya yang disebut "prisma bau" (Geruchsprisma), di mana ia mencoba mengidentifikasi bau primer. Olfactory testing dilakukan sebelum dan sesudah periode pelatihan 12 minggu menggunakan alat uji Sniffin' Sticks, yang meliputi pengujian ambang batas bau, diskriminasi bau, dan identifikasi bau. Penelitian ini memberikan hasil terbaik sebagai berikut: 1) pelatihan penghidu tampaknya meningkatkan fungsi penghidu pada sekitar 30% subjek selama periode 12 minggu saja dibandingkan dengan subjek yang tidak memiliki pelatihan penghidu; dan 2) perbaikan tidak hanya ditemukan pada pasien dengan kehilangan penghidu karena upper respiratory tract infections (URTI) dan kehilangan penghidu idiopatik, tetapi juga pada pasien dengan anosmia fungsional setelah trauma kepala (Hummel *et al.*, 2009).

Di sisi lain, disfungsi olfaktori, termasuk hiposmia dan anosmia, juga terkadang ditangani dengan pemberian kortikosteroid sistemik peroral atau topikal intranasal, tetapi penggunaan kortikosteroid untuk penatalaksanaan gangguan penghidu masih kontroversi karena bukti klinis yang belum adekuat (Ali, Zgair and Al-ani, 2021). Sementara, studi yang melibatkan OT dan INS menunjukkan bahwa penggunaan INS mometasone furoate

sebagai kortikosteroid topikal dalam terapi anosmia pasca COVID-19 tidak lebih berkhasiat dari OT, berdasarkan smell score, durasi anosmia, dan tingkat pemulihan (Ahmed, Abdelaal and Abdelhamid, 2021). Studi lebih lanjut tentang penggunaan kedua terapi (OT dan INS) dalam penatalaksanaan gangguan penghidu dibutuhkan.

Oleh sebab itu, untuk menyediakan studi yang memadai tentang efektivitas OT dan pemberian INS pada pasien dengan gangguan penghidu, penulis akan meneliti efektivitas pemberian OT dan INS pada pasien dengan gangguan penghidu di Makassar.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat ditarik rumusan masalah yaitu “apakah OT dan INS efektif dalam memperbaiki gangguan penghidu?”

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk menilai peranan OT dan INS terhadap perbaikan fungsi penghidu pada pasien dengan gangguan penghidu di Makassar.

1.3.2. Tujuan Khusus

Adapun tujuan khusus penelitian dilakukan, yaitu:

- a. Untuk menilai fungsi penghidu pada pasien gangguan penghidu kelompok kontrol (OT) sebelum terapi OT dengan pemeriksaan Sniffin sticks tes.
- b. Untuk menilai fungsi penghidu pada pasien gangguan penghidu kelompok perlakuan (OT + INS) sebelum terapi OT dan INS dengan pemeriksaan Sniffin sticks tes.
- c. Untuk menilai fungsi penghidu pada kelompok kontrol (OT) sesudah terapi OT dengan pemeriksaan Sniffin sticks tes pada minggu ke 3 dan minggu ke 6.
- d. Untuk menilai fungsi penghidu pada kelompok perlakuan (OT + INS) sesudah terapi OT dan INS dengan pemeriksaan Sniffin sticks tes pada minggu ke 3 dan minggu ke 6.
- e. Untuk membandingkan perbaikan fungsi penghidu kelompok kontrol (OT) dan kelompok perlakuan (OT + INS) dengan pemeriksaan Sniffin sticks tes pada minggu ke 3 dan minggu ke 6.

1.4. Hipotesis

- 1.4.1. H₀ : Tidak terdapat perbedaan yang signifikan terhadap perbaikan fungsi penghidu pada pasien yang diterapi dengan OT dan pasien yang diterapi OT dan INS.

1.4.2. H1 : Terdapat perbedaan yang signifikan terhadap perbaikan fungsi penghidu pasien yang diterapi dengan OT dan pasien yang diterapi OT dan INS.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat bagi peneliti

Penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan, ketrampilan dan pengalaman dalam mengkaji hasil pemberian OT dan INS khususnya pada pasien dengan gangguan penghidu.

1.5.2 Aspek aplikasi

1. Memberikan informasi ilmiah mengenai efektivitas dan OT dan INS dalam memperbaiki gangguan penghidu pada pasien di Makassar sehingga dapat menjadi opsi pilihan perawatan pada pasien terkait.
2. Menjadi bahan pertimbangan pemberian INS sebagai terapi tambahan pada pasien dengan gangguan penghidu.

BAB II

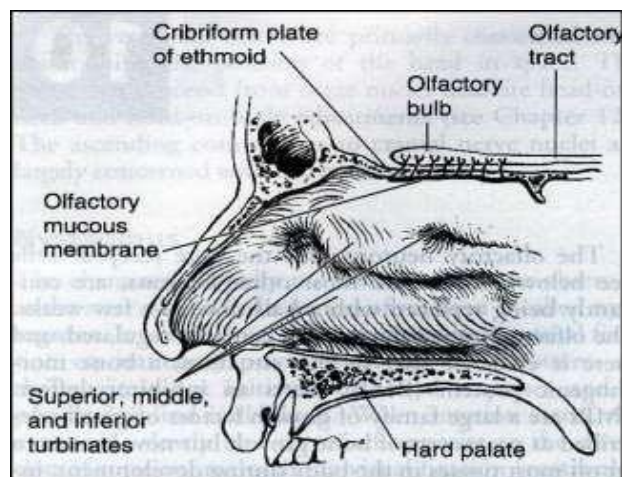
TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Sistem Penghidu

Terdapat beberapa bagian dari fungsi penghidu yang terlibat di antaranya adalah neuroepitel olfaktorius, bulbus olfaktorius dan korteks olfaktorius (Doty and Mishra, 2001; Despopoulos and Silbernagl, 2003; Huriyati and Nelvia, 2014).

2.1.1 Neuroepitel olfaktorius

Neuroepitel olfaktorius terdapat di atap rongga hidung, yaitu di konka superior, septum bagian superior, konka media bagian superior atau di dasar lempeng kribriiformis. Neuroepitel olfaktorius merupakan epitel kolumnar berlapis semu yang berwarna kecokelatan, warna ini disebabkan pigmen granul coklat pada sitoplasma kompleks golgi. Regio neuroepitel olfaktorius (gambar 1).

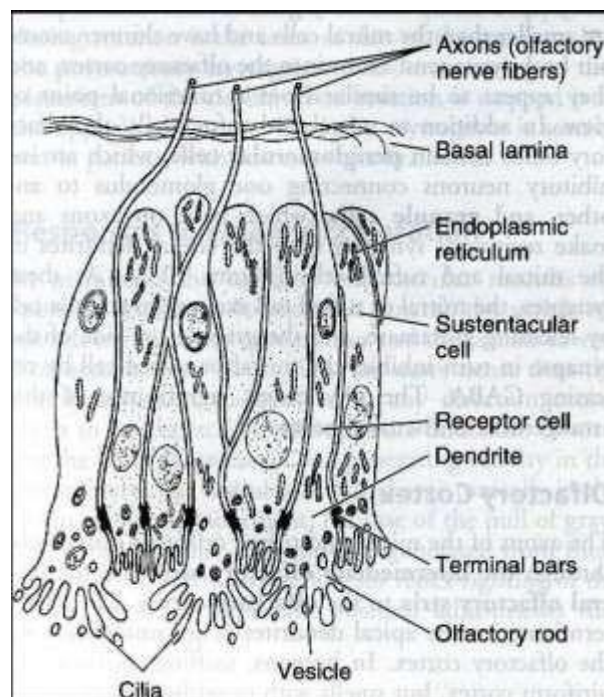


Gambar 1. Regio neuroepitel olfaktorius.

Sel di neuroepitel olfaktorius ini terdiri dari sel pendukung yang merupakan reseptor olfaktorius. Terdapat 10-20 juta sel reseptor

olfaktorius. Pada ujung dari masing-masing dendrit terdapat olfactory rod dan diujungnya terdapat silia. Silia ini menonjol pada permukaan mukus. Sel lain yang terdapat di neuroepitel olfaktorius ini adalah sel penunjang atau sel sustentakuler. Sel ini berfungsi sebagai pembatas antara sel reseptor, mengatur komposisi ion lokal mukus dan melindungi epitel olfaktorius dari kerusakan akibat benda asing.

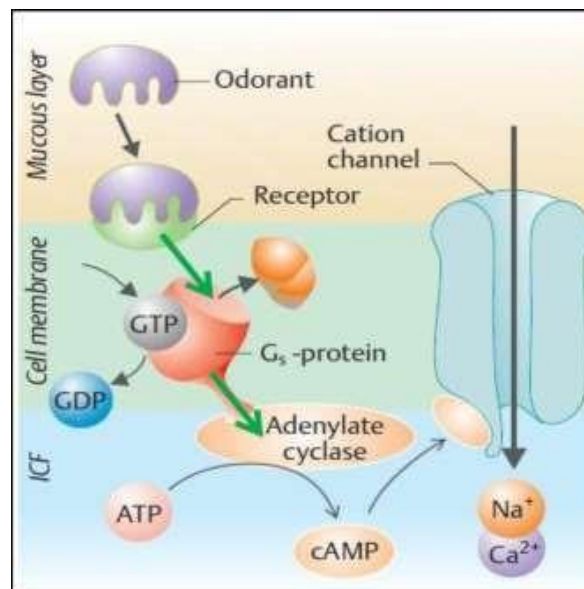
Mukus dihasilkan oleh kelenjar Bowman's yang terdapat pada bagian basal sel olfaktorius.



Gambar 2. Regio neuroepitel olfaktorius

Melalui proses inhalasi udara, odoran sampai di area olfaktorius, kemudian bersatu dengan mukus yang terdapat di neuroepitel olfaktorius dan berikatan dengan reseptor protein G yang terdapat pada silia. Ikatan

protein G dengan reseptor olfaktorius (G protein coupled receptors) akan mengaktifkan enzim adenylyl cyclase yang merubah adenosine triphosphate (ATP) menjadi cyclic adenosine monophosphate (cAMP) yang merupakan second messenger. Hal ini akan menyebabkan aktivasi sel dengan terbukanya pintu ion yang menyebabkan masuknya natrium (Na^+) dan kalsium (Ca^{2+}) ke dalam sel sehingga terjadi depolarisasi dan penjalaran impuls ke bulbus olfaktorius.

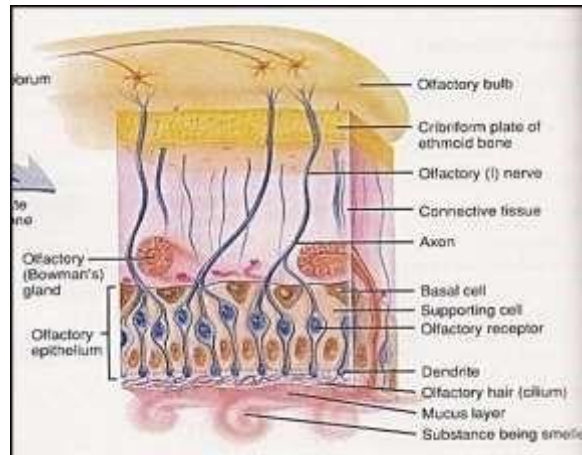


Gambar 3. Aktivasi reseptor sel olfaktorius

2.1.2 Bulbus Olfaktorius

Bulbus olfaktorius berada di dasar fossa anterior dari lobus frontal. Bundel akson saraf penghidu (fila) berjalan dari rongga hidung dari lempeng kribiformis diteruskan ke bulbus olfaktorius. Dalam masing-masing fila terdapat 50 sampai 200 akson reseptor penghidu pada usia muda, dan jumlah akan berkurang dengan bertambahnya

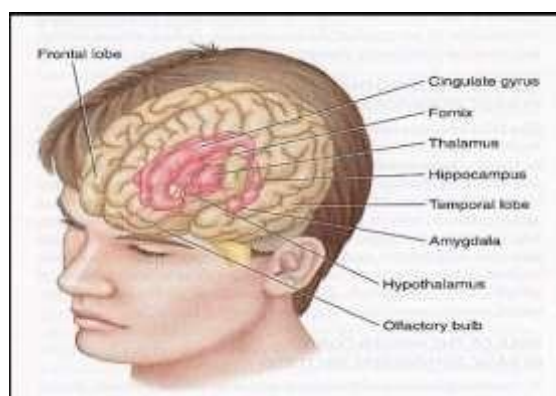
usia. Akson dari sel reseptor yang masuk akan bersinap dengan dendrit dari neuron kedua dalam gromerulus.



Gambar 4. Perjalanan impuls di bulbus olfaktorius.

2.1.3. Korteks Olfaktorius

Terdapat 3 komponen korteks olfaktorius, yaitu pada korteks frontal merupakan pusat persepsi terhadap penghidu. Pada area hipotalamus dan amygdala merupakan pusat emosional terhadap odoran, dan area enthorinal merupakan pusat memori dari odoran.



Gambar 5. Korteks olfaktorius

Saraf yang berperan dalam sistem penghidu adalah nervus olfaktorius (N.I). Filamen saraf mengandung jutaan akson dari jutaan sel-sel

reseptor. Satu jenis odoran mempunyai satu reseptor tertentu, dengan adanya nervus olfaktorius kita bisa menghidu odoran seperti strawberi, apel dan bermacam odoran lain (Raviv and Kern, 2006; Lahdji, 2017).

Saraf lain yang terdapat di hidung adalah saraf somatosensori trigeminus (N.V). Letak saraf ini tersebar diseluruh mukosa hidung dan kerjanya dipengaruhi rangsangan kimia maupun nonkimia. Kerja saraf trigeminus tidak sebagai indera penghidu tapi menyebabkan seseorang dapat merasakan stimuli iritasi, rasa terbakar, rasa dingin, rasa geli dan dapat mendeteksi bau yang tajam dari amoniak atau beberapa jenis asam. Ada anggapan bahwa nervus olfaktorius dan nervus trigeminus berinteraksi secara fisiologis (Doty and Mishra, 2001; Hummel *et al.*, 2009).

Saraf lain yang terdapat dihidung yaitu sistem saraf terminal (NO) dan organ vomeronasal (VMO). Sistem saraf terminal merupakan pleksus saraf ganglion yang banyak terdapat di mukosa sebelum melintas ke lempeng kribriiformis. Fungsi saraf terminal pada manusia belum diketahui pasti. Organ rudimeter vomeronasal disebut juga organ Jacobson's. Pada manusia saraf ini tidak berfungsi dan tidak ada hubungan antara organ ini dengan otak. Pada pengujian elektrofisiologik, tidak ditemukan adanya gelombang pada organ ini (Doty and Mishra, 2001; Lahdji, 2017).

2.2. Gangguan Penghidu

Kemampuan penghidu normal didefinisikan sebagai normosmia.

Gangguan penghidu dapat berupa (Wrobel and Leopold, 2005):

1. Anosmia yaitu hilangnya kemampuan menghidu.
2. Agnosia yaitu tidak bisa menghidu satu macam odoran.
3. Parsial anosmia yaitu ketidak mampuan menghidu beberapa odoran tertentu.
4. Hiposmia yaitu penurunan kemampuan menghidu baik berupa sensitifitas ataupun kualitas penghidu.
5. Disosmia yaitu persepsi bau yang salah, termasuk parosmia dan phantosmia. Parosmia yaitu perubahan kualitas sensasi penghidu, sedangkan phantosmia yaitu sensasi bau tanpa adanya stimulus odoran/ halusinasi odoran.
6. Presbiosmia yaitu gangguan penghidu karena umur tua.

Penyebab gangguan penghidu dapat diklasifikasikan menjadi 3, yaitu gangguan konduktif, gangguan sensoris dan gangguan neural. Gangguan konduktif disebabkan gangguan transpor odoran atau pengurangan odoran yang sampai ke neuroepitel olfaktorius, dan gangguan ikatan odoran dengan protein G (golf). Dalam gangguan konduktif, patologi menghalangi odoran untuk mencapai celah penghidu di rongga hidung. Dalam gangguan sensorineural, disfungsi dikaitkan dengan neuron reseptor penghidu atau proyeksi pusatnya. (Goncalves and Goldstein, 2016).

Berikut adalah defek konduktif dari gangguan penghidu (Leopold D, 2009) :

1. Proses inflamasi/peradangan dapat mengakibatkan gangguan penghidu. Kelainan meliputi rhinitis (radang hidung) dari berbagai macam tipe, termasuk rhinitis alergi, akut atau toksik (misalnya pada pemakaian kokain). Penyakit sinus kronik menyebabkan penyakit mukosa yang progresif dan sering kali diikuti dengan penurunan fungsi penghidu meski telah dilakukan intervensi medis, alergi dan pembedahan secara agresif.
2. Adanya massa/tumor yang dapat menyumbat rongga hidung sehingga menghalangi aliran odoran ke epitel olfaktori. Kelainannya meliputi polip nasal (paling sering), inverted papiloma dan keganasan.
3. Abnormalitas developmental (misalnya ensefalokel, kista dermoid) juga dapat menyebabkan obstruksi.
4. Pasien pasca laringektomi atau trakeostomi dapat menderita hiposmia karena berkurang atau tidak adanya aliran udara yang melalui hidung. Pasien anak dengan trakeostomi dan dipasang kanula pada usia yang sangat muda dan dalam jangka waktu yang lama kadang tetap menderita gangguan penghidu meski telah dilakukan dekanulasi, hal ini terjadi karena tidak adanya stimulasi sistem olfaktori pada usia yang dini.

Gangguan sensoris disebabkan kerusakan langsung pada neuroepitelium olfaktorius, misalnya pada infeksi saluran nafas atas, atau polusi udara toksik. Contoh kehilangan sensorineural termasuk mutasi

genetik, kondisi yang didapat seperti cedera kepala sebelumnya, atau infeksi virus saluran pernapasan atas sebelumnya yang diduga telah merusak struktur sensorik. Selain itu, bukti menunjukkan bahwa presbionmia, atau penurunan penghidu terkait usia, adalah kehilangan sensorineural (Goncalves and Goldstein, 2016). Sedangkan, gangguan neural atau saraf disebabkan kerusakan pada bulbus olfaktorius dan jalur sentral olfaktorius, misalnya pada penyakit neurodegeneratif, atau tumor intrakranial (Hummel and Welge-Lüssen, 2006; Raviv and Kern, 2006; Lahdji, 2017).

Penyakit yang sering menyebabkan gangguan penghidu adalah penyakit rhinosinusitis kronik, rhinitis alergi, infeksi saluran nafas atas dan trauma kepala (Wrobel and Leopold, 2005; Raviv and Kern, 2006).

1. Penyakit rhinosinusitis kronik dan rhinitis alergi

Gangguan penghidu pada rhinosinusitis kronik atau rhinitis alergi berupa gangguan penghidu konduktif dan sensoris. Gangguan penghidu konduktif terjadi karena proses inflamasi dari saluran nafas yang menyebabkan berkurangnya aliran udara dan odoran yang sampai ke neuroepitel olfaktorius. Proses inflamasi pada neuroepitel olfaktorius menghasilkan mediator inflamasi yang merangsang hipersekresi dari kelenjar Bowman"s, yang akan mengubah konsentrasi ion pada mukus olfaktorius, sehingga mengganggu hantaran odoran. Gangguan penghidu sensoris disebabkan pelepasan mediator inflamasi oleh limfosit, makrofag,

dan eosinofil, yang bersifat toksik terhadap reseptor neuroepitel olfaktorius sehingga menyebabkan kerusakan neuroepitel olfaktorius.

2. Infeksi saluran nafas atas

Penyakit infeksi saluran nafas atas yang sering menyebabkan gangguan penghidu adalah common cold. Kemungkinan mekanismenya adalah kerusakan langsung pada epitel olfaktorius atau jalur sentral karena virus itu sendiri yang dapat merusak sel reseptor olfaktorius. Prevalensi gangguan penghidu yang disebabkan oleh infeksi saluran nafas atas $\pm 11-40\%$ dari kasus gangguan penghidu.

3. Trauma kepala

Trauma kepala dapat menyebabkan kehilangan sebagian atau seluruh fungsi penghidu. Hal ini disebabkan kerusakan pada epitel olfaktorius dan gangguan aliran udara dihidung. Adanya trauma menyebabkan hematoma pada mukosa hidung atau luka pada epitel olfaktorius. Kerusakan dapat terjadi pada serat saraf olfaktorius, bulbus olfaktorius dan kerusakan otak di regio frontal, orbitofrontal, dan temporal. Prevalensi gangguan penghidu yang disebabkan trauma kepala terjadi $\pm 15-30\%$ dari kasus gangguan penghidu.

Penyakit lain yang menyebabkan gangguan penghidu adalah penyakit endokrin (hipotiroid, diabetes melitus, gagal ginjal, penyakit liver), Kallmann

syndrome, penyakit degeneratif (alzheimer, parkinson, multipel sklerosis), pasca laringektomi, paparan terhadap zat kimia toksik, peminum alkohol, skizofrenia, tumor intranasal atau intrakranial (Doty and Mishra, 2001; Hummel and Welge-Lüessen, 2006).

Faktor lain yang juga berpengaruh terhadap fungsi penghidu adalah usia. Kemampuan menghidu akan menurun sejalan dengan bertambahnya usia. Ada banyak teori yang menerangkan penyebab gangguan penghidu pada orang tua, diantaranya terjadi perubahan anatomi pengurangan area olfaktorius, pengurangan jumlah sel mitral pada bulbus olfaktorius, penurunan aktivasi dari korteks olfaktorius (Hummel and Welge-Lüessen, 2006; Lahdji, 2017). Gangguan penghidu pada usia lebih dari 80 tahun sebesar 65%. 23 Penelitian lain mendapatkan gangguan penghidu pada usia lebih dari 50 tahun sebesar 24%. Terdapat penurunan penghidu yang signifikan pada usia lebih dari 65 tahun (Doty and Mishra, 2001).

Gangguan penghidu lebih sering ditemukan pada jenis kelamin perempuan dibandingkan laki-laki. Pada penelitian Rouby ditemukan gangguan penghidu hiposmia ditemukan pada 61% wanita dan 39% laki-laki. Gangguan penghidu juga ditemukan pada perokok, dimana ditemukan kerusakan neuroepitel olfaktorius. Pada analisis imunohistokimia ditemukan adanya apoptosis proteolisis pada neuroepitel olfaktorius (Vent *et al.*, 2004; Hummel and Lötsch, 2010).

Obat-obatan juga berpengaruh terhadap terjadinya gangguan penghidu seperti obat golongan makrolide, anti jamur, protein kinase

inhibitor, ACE inhibitor, dan proton pump inhibitor. Ada beberapa mekanisme yang menyebabkan gangguan penghidu seperti gangguan potensial aksi dari sel membran, gangguan pada neurotransmitter dan perubahan pada permukaan mukus. Polusi udara yang berpengaruh terhadap gangguan penghidu misalnya pada udara yang mengandung aseton, gas nitrogen, silikon dioksida dan nikel dioksida (Doty and Mishra, 2001; Tuccori *et al.*, 2011).

2.3. Pemeriksaan Fungsi Penghidu

a. Anamnesis

Anamnesis sangat diperlukan untuk membantu menegakkan diagnosis gangguan penghidu. Pada anamnesis ditanyakan riwayat trauma kepala, penyakit sinonasal, dan infeksi saluran nafas atas, riwayat penyakit sistemik, riwayat penyakit neurodegeneratif, kebiasaan merokok, dan semua faktor yang bisa menyebabkan gangguan penghidu (Hummel and Welge-Lüessen, 2006; Hummel and Lötsch, 2010).

b. Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik THT-BKL meliputi pemeriksaan hidung dengan rhinoskopi anterior, posterior dan nasoendoskopi untuk menilai ada atau tidaknya sumbatan di hidung, seperti inflamasi, polip, hipertrofi konka, septum deviasi, penebalan mukosa, dan massa tumor akan mempengaruhi proses transport odoran ke area

olfaktorius (Despopoulos and Silbernagl, 2003; Hummel and Welge-Lüessen, 2006).

c. Pemeriksaan Pencitraan

Pemeriksaan ini bertujuan untuk menyingkirkan kelainan intrakranial dan evaluasi kondisi anatomis dari hidung, misalnya pada kasus tumor otak atau kelainan dihidung. Pemeriksaan foto polos kepala tidak banyak memberikan data tentang kelainan ini. Pemeriksaan tomografi komputer merupakan pemeriksaan yang paling berguna untuk memperlihatkan adanya massa, penebalan mukosa atau adanya sumbatan pada celah olfaktorius. Pemeriksaan Magnetic Resonance Imaging (MRI) merupakan pemeriksaan yang lebih sensitive untuk kelainan pada jaringan lunak. Pemeriksaan ini dilakukan bila ada kecurigaan adanya tumor (Despopoulos and Silbernagl, 2003; Vent et al., 2004; Hummel and Welge-Lüessen, 2006; Huriyati and Nelvia, 2014).

d. Pemeriksaan Kemosensoris Penghidu

Pemeriksaan kemosensoris penghidu yaitu pemeriksaan dengan menggunakan odoran tertentu untuk merangsang sistem penghidu. Ada beberapa jenis pemeriksaan ini, diantaranya tes UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification), Tes Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC), Tes "Sniffin sticks", Tes Odor Stick Identification Test for Japanese

(OSIT-J) (Doty and Mishra, 2001; Hummel and Welge- Lüsssen, 2006; Hummel and Lötsch, 2010).

1. Tes UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification),

Test ini berkembang di Amerika, pada tes ini terdapat 4 buku yang masing-masing berisi 10 odoran. Pemeriksaan dilakukan dengan menghidu buku uji, dimana didalamnya terkandung 10-50Å odoran. Hasilnya pemeriksaan akan dibagi menjadi 6 kategori yaitu normosmia, mikrosmia ringan, mikrosmia sedang, mikrosmia berat, anosmia, dan malingering.

2. Tes The Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC)

Test ini dapat mendeteksi ambang penghidu, identifikasi odoran, dan untuk evaluasi nervus trigeminal. Ambang penghidu menggunakan larutan butanol 4% dan diencerkan dengan aqua steril dengan perbandingan 1:3, sehingga didapat 8 pengenceran.

Tes dimulai dari pengenceran terkecil, dan untuk menghindari bias pasien disuruh menentukan mana yang berisi odoran tanpa perlu mengidentifikasikannya. Ambang penghidu didapat bila jawaban betul 5 kali berturut-turut tanpa kesalahan. Pemeriksaan dikerjakan bergantian pada hidung kiri dan kanan, dengan menutup hidung kiri bila memeriksa hidung kanan atau sebaliknya. Kemudian dilakukan tes identifikasi penghidu,

dengan menggunakan odoran kopi, coklat, vanila, bedak talk, sabun, oregano, dan naphthalene. Nilai ambang dan identifikasi dikalkulasikan dan dinilai sesuai skor CCCRC.

3. Tes “Sniffin Sticks”

Tes Sniffin Sticks adalah tes untuk menilai kemosensoris dari penghidu dengan alat yang berupa pena. Tes ini dipelopori working group olfaction and gustation di Jerman dan pertama kali diperkenalkan oleh Hummel dan kawankawan. Tes ini sudah digunakan pada lebih dari 100 penelitian yang telah dipublikasikan, juga dipakai di banyak praktek pribadi dokter di Eropa.

Panjang pena sekitar 14 cm dengan diameter 1,3 cm yang berisi 4 ml odoran dalam bentuk tampon dengan pelarutnya propylene glycol. Alat pemeriksaan terdiri dari tutup mata dan sarung tangan yang bebas dari odoran dan pena untuk tes identifikasi (Gambar 6). Keseluruhan pena berjumlah 16 triplet (48 pena) untuk ambang penghidu, 16 triplet (48 pena) untuk diskriminasi penghidu, dan 16 pena untuk identifikasi penghidu, sehingga total berjumlah 112 pena (gambar 7).



Gambar 6. Alat tes “Sniffin Sticks”



Gambar 7. Keseluruhan pena untuk 3 jenis tes “Sniffin sticks”



Gambar 8. Cara melakukan test “Sniffin sticks”.

Pengujian dilakukan dengan membuka tutup pena selama 3 detik dan pena diletakkan 2 cm di depan hidung, tergantung yang diuji apakah lobang hidung kiri atau lobang hidung kanan (gambar 8). Pemeriksaan dilakukan dengan menutup mata subyek untuk menghindari identifikasi visual dari odoran.

Dari tes ini dapat diketahui tiga komponen, yaitu ambang penghidu, diskriminasi penghidu dan identifikasi penghidu. Untuk ambang penghidu (T) digunakan n-butanol sebagai odoran, yang terdiri dari 16 serial pengenceran dengan perbandingan 1:2 dalam pelarut aqua deionisasi. Tes ini menggunakan triple forced choice paradigma yaitu metode bertingkat tunggal dengan 3 pilihan jawaban. Pengujian

dilakukan dengan pengenceran n-butanol dengan konsentrasi terkecil. Skor untuk ambang penghidu adalah 0 sampai 16.

Untuk diskriminasi penghidu (D), dilakukan dengan menggunakan 3 pena secara acak dimana 2 pena berisi odoran yang sama dan pena ke-3 berisi odoran yang berbeda. Pasien diminta menentukan mana odoran yang berbeda dari 3 pena tersebut. Skor untuk diskriminasi penghidu adalah 0 sampai 16.

Untuk identifikasi penghidu (I), tes dilakukan dengan menggunakan 16 odoran yang berbeda, yaitu jeruk, anis (adas manis), shoe leather (kulit sepatu), peppermint, pisang, lemon, liquorice (akar manis), cloves (cengkeh), cinnamon (kayu manis), turpentine (minyak tusam), bawang putih, kopi, apel, nanas, mawar dan ikan. Untuk satu odoran yang betul diberi skor 1, jadi nilai skor untuk tes identifikasi penghidu adalah 0-16. Interval antara pengujian minimal 20 detik untuk proses desensitisasi dari nervus olfaktorius.

Untuk menganalisa fungsi penghidu seseorang digunakan skor TDI yaitu hasil dari ketiga jenis tes "Sniffin Sticks", dengan antara skor 1 sampai 48, bila skor ≤ 15 dikategorikan anosmia, 16-29 dikategorikan hiposmia, dan ≥ 30 dikategorikan normosmia. Tes ini menggambarkan tingkat dari gangguan penghidu, tapi tidak menerangkan letak anatomi dari kelainan yang terjadi.

Odoran yang terdapat dalam tes “Sniffin Sticks” adalah odoran yang familiar untuk negara eropa, tapi kurang familiar dengan negara lain. Hal ini dapat diatasi dengan memberikan istilah lain yang familiar untuk odoran tersebut. Menurut Shu, tes “Sniffin Sticks” dapat digunakan pada penduduk Asia.

4. Tes Odor Stick Identification Test for Japanese (OSIT-J)

OSIT-J terdiri dari 13 bau yang berbeda tapi familiar dengan populasi Jepang yaitu condensed milk, gas memasak, kari, hinoki, tinta, jeruk Jepang, menthol, parfum, putrid smell, roasted garlic, bunga ros, kedelai fermentasi dan kayu. Odoran berbentuk krim dalam wadah lipstik. Pemeriksaan dilakukan dengan mengoleskan odoran pada kertas parafin dengan diameter 2 cm, untuk tiap odoran diberi 4 pilihan jawaban. Hasil akhir ditentukan dengan skor OSIT-J.

e. Pemeriksaan Elektrofisiologis Fungsi Penghidu

Pemeriksaan ini terdiri dari Olfactory Event-Related Potentials (ERPs), dan Elektro-Olfaktogram (EOG) (Doty and Mishra, 2001; Hummel and Welge-Lüssen, 2006; Guilemany *et al.*, 2009).

1. Olfactory Event - Related Potentials (ERPs)

ERPs adalah salah satu pemeriksaan fungsi penghidu dengan memberikan rangsangan odoran intranasal, dan dideteksi perubahan pada elektroencephalography

(EEG). Rangsangan odoran untuk memperoleh kemosensori ERPs harus dengan konsentrasi dan durasi rangsangan yang tepat. Waktu rangsangan yang diberikan antara 1-20 mili detik. Jenis zat yang digunakan adalah vanilin, phenylethyl alkohol, dan H₂S.

2. Elektro-Olfaktogram (EOG)

Pemeriksaan ini dilakukan dengan menempatkan elektroda pada permukaan epitel penghidu dengan tuntunan endoskopi. Kadang pemeriksaan ini kurang nyaman bagi pasien karena biasanya menyebabkan bersin pada waktu menempatkan elektroda di regio olfaktorius dihidung.

f. Biopsi Neuroepitel Olfaktorius

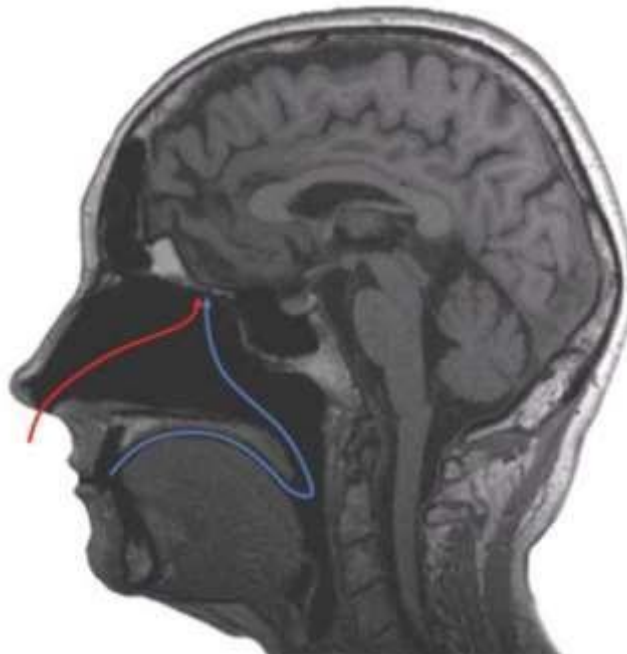
Biopsi neuroepitel olfaktorius berguna untuk menilai kerusakan sistem penghidu. Jaringan diambil dari septum nasi superior dan dianalisis secara histologis. Pemeriksaan ini jarang dilakukan karena bersifat invasif (Doty and Mishra, 2001).

2.4 Orthonasal dan Retronasal

Retronasal olfaction adalah persepsi bau yang berasal dari rongga mulut selama makan dan minum, sedangkan orthonasal olfaction terjadi selama mengendus. Jalur retronasal olfaction, yang berkontribusi pada rasa makanan atau minuman, umumnya dikaitkan dengan indera perasa. Dalam penelitian Zwaardemaker terhadap penghidu, istilah “gustatory olfaction”

digunakan selama tahun 1950-an, sensasi odor yang diinduksi secara hematogenik juga diidentifikasi sebagai bentuk retronasal olfaction (Landis *et al.*, 2005).

Informasi orthonasal dan retronasal olfactory telah terbukti diproses secara berbeda pada tingkat otak. Hal ini tampaknya menunjukkan bahwa struktur yang bertanggung jawab untuk orthonasal dan retronasal olfactory secara fungsional juga secara struktural berbeda pada tingkat epitel olfaktorius (OE) atau bulbus olfaktorius, atau bahkan pada tingkat serebral. Kemungkinan penyebab persepsi intact retronasal tanpa adanya fungsi olfactory orthonasal bisa menjadi perbedaan kerentanan antara OE anterior dan posterior. Dengan demikian, penyebab penurunan fungsi orthonasal sebagian akan mengurangi fungsi retronasal. Hipotesis lain adalah bahwa proses regenerasi neuron berbeda untuk daerah orthonasal dan retronasal OE dan bahwa daerah OE retronasal tampaknya lebih terlindungi dari iritasi lingkungan daripada bagian anterior OE. Pada tingkat klinis, hipotesis kerusakan diferensial pada bagian anterior atau posterior OE ini dikonfirmasi oleh studi tentang sifat morfologis. Neuron reseptor penghidu paling mungkin ditemukan di daerah dorsoposterior septum hidung dan concha superior daripada di bagian anterior septum atau concha media (Landis *et al.*, 2005; Leon, Catalanotto and Werning, 2007).



Gambar 9. Ada dua jalur bau untuk mencapai olfactory epithelium

(OE). Rute orthonasal digunakan selama mengendus, misalnya untuk mengidentifikasi bau seperti bunga, asap, atau bau lain di lingkungan. Melalui rute retronasal; rasa makanan dapat dirasakan.

Beberapa jenis tes psikofisik telah ditujukan untuk mengeksplorasi fungsi penghidu retronasal. “Uji identifikasi rasa” menggunakan bubuk makanan (“Schmeckpulver”: Gambar 10) adalah alat uji yang terdiri dari 20 bubuk makanan yang tersedia secara komersial: roti, seledri, kayu manis, cengkeh, kakao, kopi, kari, bawang putih, jahe, jeruk bali, susu, muscat, jamur, bawang, jeruk, paprika, raspberry, ham asap, stroberi, dan vanilla. Setiap sampel bubuk diberikan ke tengah lidah dengan menggunakan botol plastik yang dapat diremas. Subyek kemudian diminta untuk mengidentifikasi rasa dari setiap bubuk dari daftar empat item. Jenis tes lain

disebut sebagai "candy smell test". Subjek diminta untuk mengidentifikasi rasa permen yang ditempatkan di mulut mereka. Kedua tes menggunakan rasa yang berhubungan dengan makanan karena penghidu retronasal terjadi secara normal selama makan. Selain itu, kedua tes tersebut berkontribusi dalam hal kemudahan penanganan dan keandalan hasil tes yang tinggi. Dengan demikian, kedua metode direkomendasikan untuk praktik klinis.



Gambar 10. Tes identifikasi rasa ("Schmeckpulver").

Foto penyelidikan psikofisik persepsi penghidu retronasal. Bubuk seperti kakao, paprika atau bawang putih dioleskan ke lidah. Subjek harus memilih satu dari empat item yang paling menggambarkan rasa.

Penghidu orthonasal dan retronasal berbeda dalam hal ambang bau, intensitas bau, kemampuan untuk melokalisasi bau, dan pemrosesan saraf. Ambang untuk rangsangan orthonasal biasanya lebih rendah dibandingkan dengan ambang retronasal; dengan kata lain, orang lebih sensitif terhadap rangsangan orthonasal daripada rangsangan retronasal. Juga telah dilaporkan bahwa identifikasi bau kurang efisien ketika rangsangan disajikan secara retronasal.

2.5. Olfactory Training (OT)

Konsep OT sama dengan terapi fisik setelah stroke atau fisioterapi neurologis lainnya; jalur saraf yang masih utuh akan dapat diperkuat dan “dilatih ulang” untuk mengkompensasi jalur saraf yang rusak. OT dianggap dapat melatih kembali otak menafsirkan dengan benar sinyal neurologis karena bau menghasilkan impuls unik yang berjalan melalui saraf penghidu, bulbus olfaktorius, dan korteks olfaktorius. Selain itu, penelitian dengan model hewan telah menunjukkan aktivitas yang baik terhadap neuron reseptor penghidu selama perbaikan dan regenerasi (Soler *et al.*, 2020; Samuel and Riyanto Wreksoatmodjo, 2021).

OT tradisional menggunakan sesi pelatihan dua kali sehari yang melibatkan 4 aroma yang dipilih secara khusus dari 4 bahan kimia yang berbeda. Untuk setiap aroma/bau, pasien menghirup melalui lubang hidung selama 15 detik, berkonsentrasi pada aroma/ bau bahan tersebut. Setelah istirahat sejenak selama 10 detik, bau selanjutnya dihirup dan prosesnya berulang semua jenis bau. Durasi terapi biasanya minimal 6 bulan, lalu

dievaluasi dan terapi akan dilanjutkan jika pasien menunjukkan kemajuan. Studi yang meneliti hasil setelah OT secara konsisten menunjukkan peningkatan signifikan dalam pengujian penghiduan objektif, termasuk kasus gangguan penghiduan pasca-trauma, pasca-infeksi virus, dan terkait usia (Soler *et al.*, 2020).

Studi terkontrol acak yang berfokus secara khusus pada hilangnya penghiduan terkait virus menunjukkan luaran peningkatan penghiduan yang lebih baik pada mereka yang menjalani OT vs kontrol. Altundag, dkk. menemukan perbaikan penghiduan dengan baik pada OT klasik (4 bau berbeda) maupun OT modifikasi (3 set 4 aroma/bau diganti setiap 4 bulan) dibandingkan dengan kontrol, dengan peningkatan terbesar dengan metode OT yang dimodifikasi. Namun, perlu diperhatikan bahwa keluaran yang didapat dari OT akan berbeda-beda pada setiap pasien; pasien anosmia komplit hanya akan kembali dapat menghidu beberapa aroma/bau, sedangkan pada pasien hiposmia memiliki kemungkinan lebih tinggi untuk dapat kembali seperti semula (Altundag *et al.*, 2015; Soler *et al.*, 2020).

Langkah-langkah untuk melakukan OT adalah (Altundag *et al.*, 2015; Soler *et al.*, 2020):

1. Pelatihan terdiri dari menghidu 4 jenis aroma/bau: mawar, eukaliptus, lemon, dan cengkeh, dua kali sehari, setiap hari.
 - a. Pilih 1 aroma/bau dan hidu selama kurang lebih 15 detik sambil mencoba mengingat apa bau yang pertama kali terhidu

- b. Istirahat kurang lebih 10 detik.
 - c. Cium aroma selanjutnya selama kurang lebih 15 detik.
 - d. Istirahat kurang lebih 10 detik.
 - e. Ulangi sampai semua 4 aroma telah diambil sampelnya.
2. Setelah 3 bulan beralih ke satu set aroma baru: mentol, thyme, tangerine, dan melati dan praktikkan seperti penjelasan di nomor 1.
 3. Setelah 3 bulan beralih ke rangkaian aroma baru lainnya: teh hijau, bergamot, rosemary, dan gardenia dan praktikkan lagi seperti yang dijelaskan di nomor 1.

2.6. Intranasal Kortikosteroid (INS)

Infeksi saluran pernapasan atas (ISPA) pasca-virus yang menyebabkan anosmia merupakan salah satu penyebab utama gangguan penghidu pada orang dewasa, yang merupakan sekitar 40% dari kasus anosmia. Infeksi virus flu biasa atau ISPA dianggap sebagai etiologi yang umum untuk gangguan penghidu pasca-infeksi, dan berdampak pada kualitas hidup. Selain mekanisme anti-inflamasi kortikosteroid, tindakan lokal diperkirakan meningkatkan fungsi penghidu dengan memodulasi fungsi neuron reseptor penghidu melalui olfactory Na-K-ATPase. Studi lain menunjukkan efek kortikosteroid topikal dan sistemik pada pasien gangguan penghidu, dimana ditemukan perbaikan fungsi penghidu setelah terapi INS. Perbaikan fungsi penghidu tergantung pada penyebab gangguan penghidu seperti idiopatik, infeksi saluran pernapasan atas, pasca trauma, dan penyakit sinonasal (Swain, 2021).

Kortikosteroid sangat efektif dalam menurunkan inflamasi. Kemampuan untuk memodulasi ekspresi berbagai respon imun menyebabkan kortikosteroid digunakan secara luas pada berbagai kondisi inflamatorik. Kortikosteroid bekerja terutama dengan meregulasi sintesis protein. Baik diberikan secara topikal atau sistemik, molekul steroid yang tidak terikat memasuki sitoplasma jaringan yang responsif terhadap kortikosteroid dengan berdifusi secara pasif melintasi membran sel. Di sitoplasma, ia mengikat reseptor glukokortikoid dan membentuk kompleks yang mengalami perubahan konformatif. Selain itu, kortikosteroid juga menstabilkan membran lisosom, memblokir efek *migratory inhibitory factor*, menurunkan permeabilitas, dan menghambat produksi sitokin pro-inflamasi termasuk interleukin (IL)-1, IL-2, reseptor IL-2, interferon (IFN)- α , *tumor necrosis factor* (TNF), dan berbagai *colony-stimulating factors* (CSF) seperti IL-3. Bahkan dalam konsentrasi yang sangat rendah, kortikosteroid dapat menghambat sintesis berbagai enzim pro-inflamasi, termasuk produk makrofag, kolagenase, elastase, dan aktivator plasminogen. Selanjutnya, proliferasi limfosit dan hipersensitivitas tipe IV juga dihambat oleh kortikosteroid secara in vitro (Heilmann, Huettenbrink and Hummel, 2004; Treat *et al.*, 2020; Ali, Zgair and Al-ani, 2021).

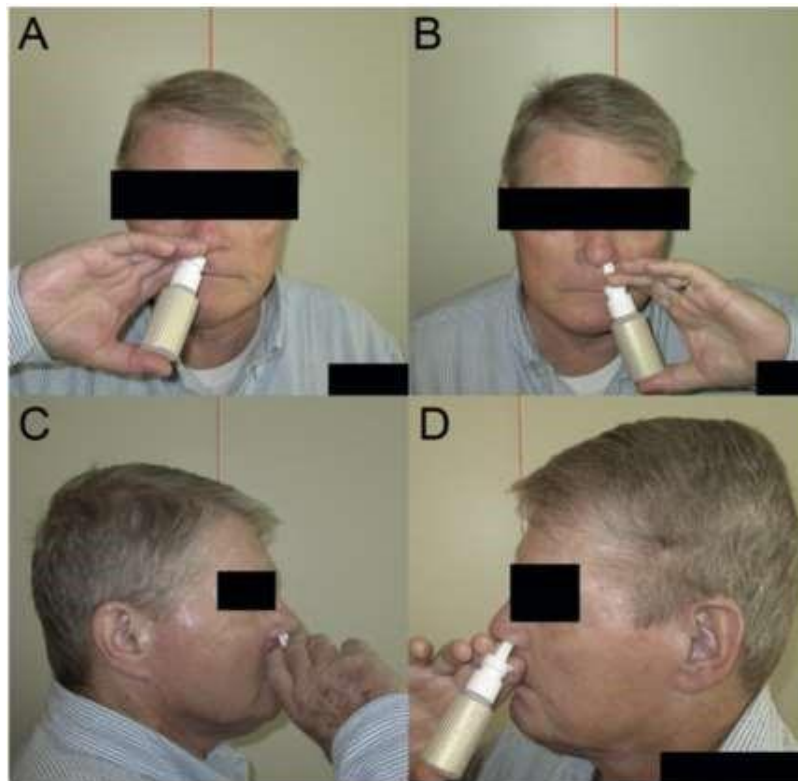
Berbagai terapi dilaporkan dalam literatur untuk terapi postviral olfactory dysfunction (PVOD), terapi yang efektif termasuk kortikosteroid, vitamin A, ekstrak Ginkgo biloba, dan natrium sitrat. Kortikosteroid oral dan intranasal secara signifikan meningkatkan fungsi penghidu pada pasien

dengan gangguan penghidu dengan etiologi yang bervariasi. Sementara itu, OT saat ini merupakan terapi yang terbukti memiliki peningkatan yang signifikan pada fungsi penghidu pada pasien dengan gangguan penghidu. Terapi ini merupakan pedoman terapi untuk PVOD (Yuan *et al.*, 2021).

Penggunaan rutin menggunakan INS selama terapi PVOD tanpa kombinasi dengan terapi lain tidak dianjurkan. Namun, terapi menggunakan steroid injeksi juga terbukti sebagai terapi yang menjanjikan, namun masih memerlukan penelitian lebih lanjut. Meskipun penelitian-penelitian awal menunjukkan bahwa steroid sistemik lebih efektif dibandingkan dengan INS pada pasien dengan gangguan penghidu yang disebabkan berbagai etiologi, studi oleh Heilmann *dkk* menemukan bahwa tidak terdapat perbedaan statistik antara steroid sistemik dan INS dalam mengobati pasien gangguan penghidu dengan PVOD. Masih dibutuhkan penelitian-penelitian lebih lanjut untuk rekomendasi terapi yang dapat diberikan (Heilmann, Huettenbrink and Hummel, 2004).

INS banyak digunakan di bidang rinologi. Terapi ini umumnya digunakan untuk berbagai kondisi: rhinitis alergi, rhinitis non-alergi, rhinosinusitis akut, rhinosinusitis kronis tanpa polip hidung, rhinosinusitis kronis dengan polip hidung dan penyakit autoimun dengan manifestasi nasal. INS secara signifikan mengurangi produksi sitokin dan menghambat perekrutan sel inflamasi, mengurangi gejala dalam kondisi inflamasi. INS efektif dalam memberikan perbaikan gejala sumbatan hidung dan rinorea.

(‘Standard Operating Procedure Topical Nasal Corticosteroid Spray’, 2015; Treat *et al.*, 2020).



Gambar 11. Dokumentasi foto pasien yang memberikan semprotan hidung ke nares kanan dan kirinya. Gambar depan pasien yang memberikan semprotan intranasal ke (A) nares kanan dan (B) kiri. Gambar tampak pasien yang memberikan semprotan ke (C) nares kanan dan (D) kiri.

Penggunaan INS jangka panjang dianggap relatif aman, tetapi disarankan untuk menggunakan semprotan dengan bioavailabilitas sistemik yang rendah ketika pasien memerlukan terapi terus menerus untuk waktu yang lama (Heilmann, Huettenbrink and Hummel, 2004; Treat *et al.*, 2020).

INS disemprotkan langsung ke cavum nasi dextra dan sinistra. Semprotan bekerja dengan mengurangi peradangan dan gejala terkait peningkatan produksi lendir dan bersin. Ini tidak langsung bekerja dan bisa

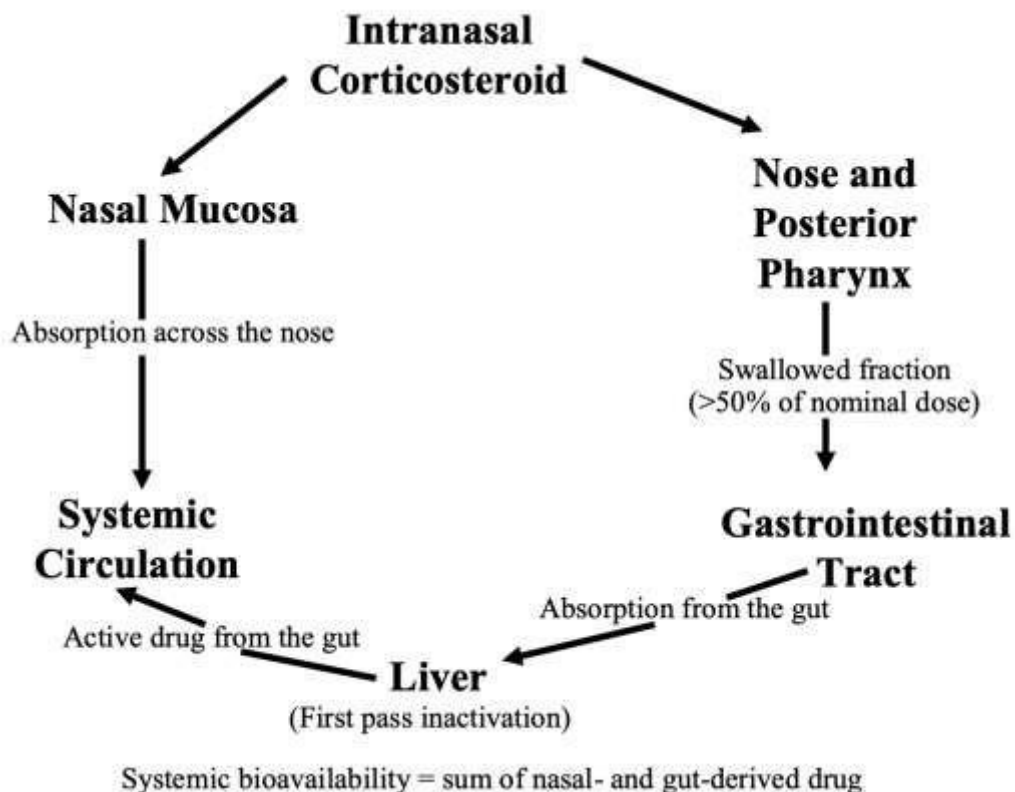
memakan waktu hingga dua minggu sebelum pasien merasakan manfaat dari menggunakan semprotan hidung steroid. Pada rhinitis alergi musiman (hayfever) terapi harus dimulai dua minggu sebelum gejala diperkirakan mulai, sehingga memastikan efektifitas INS pada saat alergen pemicu ada di udara (Heilmann, Huettenbrink and Hummel, 2004; 'Standard Operating Procedure Topical Nasal Corticosteroid Spray', 2015; Treat *et al.*, 2020).

Telah terbukti bahwa cuci hidung sebelum penggunaan INS akan meningkatkan keberhasilan terapi dan umumnya mengurangi gejala ('Standard Operating Procedure Topical Nasal Corticosteroid Spray', 2015).

Generic Name	Proprietary Name	Can be prescribed for	Bioavailability
Triamcinolone Acetonide	Nasocort	over 12 years two sprays each nostril od children 6-11 years one spray each nostril od Up to bd children 2-6 years one spray each nostril od	46%
Beclometasone Dipropionate	Beconase	over 6 yrs two sprays each nostril bd	44%
Budesonide	Rhinocort Aqua	over 12 years two sprays each nostril bd	31%
Flunisolide	Syntaris	over 14 years two sprays each nostril bd children 5-14 years one spray each nostril bd Up to tds	20-30%
Fluticasone & Azelastine	Dymista	over 12 years one spray per nostril bd	1.86%
Mometasone Furoate	Nasonex	over 12 years two sprays each nostril od children 6-11 years one spray each nostril od Up to bd	0.46%
Fluticasone Propionate Fluticasone Furoate	Flixonase, Nasofan Avamys	over 12 years two sprays each nostril od children 4-11 years one spray each nostril od Up to bd Avamys - from 6 years	0.42%

Tabel 1. Nasal Corticosteroid Spray Absorpsi

Ada dua aspek absorpsi atau penyerapan terkait INS. Salah satunya adalah absorpsi topikal di situs target (hidung) yang menentukan efikasi terapeutik dan yang lainnya adalah penyerapan sistemik (Gambar 1). Penyerapan sistemik baik terjadi dari fraksi INS yang tertelan dan selanjutnya diserap melalui saluran pencernaan atau dari fraksi yang diserap ke dalam darah di mukosa hidung. Jumlah obat yang mencapai jaringan target dan memberikan efek terapeutik relatif terhadap jumlah yang mencapai sirkulasi sistemik adalah ukuran keamanan untuk obat topikal seperti INS. (Heilmann, Huettnerbrink and Hummel, 2004; Treat *et al.*, 2020; Ali, Zgair and Al-ani, 2021).



Gambar 12. Penyerapan sistemik INS

Beberapa kortikosteroid (misalnya budisonide) diserap dengan baik melalui mukosa hidung langsung ke dalam sirkulasi sistemik. Sebaliknya, FP dan MF diyakini kurang diserap ke dalam sirkulasi sistemik karena lipofilisitasnya. Availabilitas sistemik absolut dapat dihitung dengan menilai area di bawah *concentration-time curve* setelah pemberian intranasal dibandingkan dengan pemberian intravena (Tabel 1). Untuk FP dan MF, availabilitas sistemik sangat rendah. Penting untuk diingat bahwa dalam banyak kasus, konsentrasi plasma obat berada di bawah batas kuantifikasi uji yang digunakan (50 ng/L).(Heilmann, Huettenbrink and Hummel, 2004; Ali, Zgair and Al-ani, 2021).

Penerapan Klinis INS

1. Sinusitis Alergi Fungal

Status atopi, paparan antigenik terus menerus, dan inflamasi turut berperan dalam perjalanan penyakit. Terapi pilihan dari sinusitis fungal alergi tetap berpatokan pada tindakan operatif pengangkatan musin alergen serta elemen jamur yang dikombinasi dengan pembentukan sinus. Sebagai modalitas tunggal, pembedahan sinus endoskopik fungsional menghasilkan tingkat rekurensi yang tinggi dan oleh karena itu terapi medis tetap bersifat wajib. Intervensi ini dapat dilakukan sebelum operasi, yang terdiri dari pemberian kortikosteroid untuk mengurangi poliposis dan inflamasi intranasal. Selain itu, kortikosteroid harus diberikan pasca operasi baik secara topikal maupun sistemik, tetapi durasi dan dosis optimalnya masih

belum jelas. Beberapa studi telah menunjukkan peningkatan gejala serta perbaikan dalam durasi dan tingkat rekurensi keseluruhan dengan pemberian kortikosteroid.

2. Rhinitis Alergi

Rhinitis alergi merupakan kondisi hipersensitivitas terhadap alergen yang dihirup dengan gejala yang mencakup hidung tersumbat, rhinorrhea, bersin, dan hidung gatal. Kortikosteroid merupakan preparat paling paten yang tersedia untuk meredakan gejala alergi hidung di mana mekanisme kerja dari kortikosteroid dapat bekerja baik pada fase awal maupun fase lanjut dari rinitis alergi serta dapat mengurangi hiperaktivitas mukosa hidung. Kortikosteroid meminimalkan inflamasi alergi dengan menurunkan permeabilitas kapiler, menstabilkan membran lisosom, menghalangi migratory inhibitory factors, dan menekan sebagian dari kaskade asam arakidonat. INS kemudian menjadi terapi lini pertama untuk rinitis alergi terutama pada pasien dengan rinitis alergi sedang hingga berat atau ketika hidung tersumbat merupakan keluhan utama, serta dapat menjadi alternatif untuk antihistamin.

Data klinis menunjukkan bahwa INS sangat efektif dalam mengobati gejala rinitis alergi musiman dan tahunan serta rinitis non-alergi dan dalam mencegah timbulnya gejala. INS secara signifikan lebih efektif berbanding hanya dengan antagonis reseptor leukotrien saja atau antagonis reseptor leukotrien yang dikombinasikan dengan

antihistamin dalam terapi rinitis yang diinduksi alergen serbuk sari rumput (grass pollen). Sesuai dengan temuan ini, meta-analisis dari 11 RCT menunjukkan bahwa antagonis reseptor leukotrien tidak berbeda dari antihistamin dan kurang efektif dibandingkan INS dalam mengurangi gejala nasal ataupun dalam meningkatkan kualitas hidup rinokonjungtivitis pasien dengan rinitis alergi. INS juga telah terbukti meredakan gejala mata pada pasien dengan rinokonjungtivitis alergi. Salah satu mekanisme yang mungkin mungkin adalah modulasi refleks neurogenik nasookular. Terapi rinitis telah dilaporkan meningkatkan gejala asma secara subjektif dan objektif.

Data dari institusi perawatan berkapasitas besar yang dikumpulkan untuk menganalisis pasien dengan asma dan rinitis penyerta mengungkapkan bahwa pasien yang menggunakan INS memiliki risiko yang lebih rendah secara signifikan untuk masuk ke unit gawat darurat (UGD) dengan keluhan terkait asma. Di sini lain, penggunaan antihistamin non-sedatif tidak menunjukkan kecenderungan yang signifikan terhadap penurunan kunjungan UGD. Pasien yang menggunakan INS dan antihistamin generasi kedua mengalami perbaikan berkelanjutan berbanding pasien yang menggunakan INS saja. Namun, efikasi INS pada luaran asma dengan rinitis telah dievaluasi dalam meta-analisis dari 14 RTC. INS

cenderung memperbaiki gejala asma dan forced expiratory volume 1 detik (FEV1), namun dengan hasil yang tidak signifikan.

3. Rhinosinusitis

Rhinosinusitis didefinisikan sebagai inflamasi pada mukosa paranasal yang menyebabkan obstruksi hidung, gangguan drainase, dan infeksi hidung. Gejala klasik rhinosinusitis akut termasuk hidung tersumbat, discharge purulen, demam, nyeri kepala, nyeri wajah, dan post-nasal drip. Sebagai anti-inflamasi, INS tampaknya merupakan pendekatan rasional untuk meredakan obstruksi ostium nasi dan sinus pada rhinosinusitis. Data penelitian menunjukkan bahwa pemberian INS bersamaan dengan antibiotik dalam terapi rhinosinusitis akut lebih efektif dalam hal menghilangkan gejala dibandingkan hanya dengan terapi antibiotik. Selain itu, pada pasien dengan rhinosinusitis akut tanpa komplikasi, INS saja menghasilkan perbaikan gejala yang signifikan dibandingkan dengan amoksisilin dan plasebo, tanpa membuat pasien rentan terhadap rekurensi penyakit atau infeksi bakteri.

Rhinosinusitis kronik secara umum dianggap sebagai inflamasi hidung dan sinus paranasal yang berlangsung lebih dari 12 minggu. Neutrofil, makrofag, limfosit, dan eosinofil merupakan beberapa sel inflamasi yang menginfiltrasi mukosa sinus pada rhinosinusitis kronik. Pada akhirnya, proses inflamasi menyebabkan fibrosis, penebalan mukosa, dan obstruksi kompleks ostiomeatal. Dalam terapi

rinosinusitis kronik, INS merupakan terapi utama. Steroid dalam bentuk topikal dan sistemik telah digunakan secara luas dalam terapi rinosinusitis kronik. Penggunaan steroid diharapkan dapat meningkatkan patensi kompleks ostiomeatal dengan cara mengurangi edema mukosa. Hal ini dikaitkan dengan berbagai mekanisme kerja kortikosteroid, terutama kemampuannya untuk mengurangi infiltrasi eosinofil saluran napas dengan secara langsung mencegah peningkatan viabilitas dan aktivasi eosinofil dan dengan secara tidak langsung mengurangi sekresi sitokin kemotaktik oleh mukosa hidung. Sampai saat ini, lima RCT telah mengevaluasi penggunaan kortikosteroid topikal pada rinosinusitis kronik. Dua dari studi ini melibatkan administrasi intrasinus dan tiga lainnya dengan administrasi topikal. Empat dari lima percobaan menunjukkan perbaikan gejala yang signifikan tanpa bukti peningkatan infeksi.

Masalah umum lainnya pada rinosinusitis kronik adalah disfungsi penghidu. Bukan hanya fenomena obstruktif dari edema mukosa atau polip (gangguan transportasi), hiposmia atau anosmia sebagian diakibatkan oleh efek langsung dari proses inflamasi pada epitel olfaktorius, permukaan reseptor olfaktorius, atau mukus olfaktorius yang membasahi reseptor (gangguan sensorik). Selain mengurangi edema dan memperbaiki obstruksi nasal pada rinosinusitis kronik, steroid sistemik juga tampaknya mempengaruhi fungsi neuron olfaktorius pada kasus tertentu dengan menurunkan

sitokin inflamasi. Efek samping steroid sistemik membuat penggunaan jangka panjang dari steroid tidak praktis dalam pengobatan berkelanjutan dari anosmia. Sayangnya, INS yang aman digunakan harian dalam jangka waktu panjang, tidak memiliki efek menguntungkan yang setara pada gangguan penghidu. Mendukung konsep ini, sekitar 50% pasien anosmia dengan rinosinusitis kronik yang menjalani operasi sinus akan mengalami defisit penghidu pascaoperasi yang persisten. Pasien-pasien ini tidak responsif terhadap INS, tetapi sebagian besar indra penghidu pasien dapat pulih dengan steroid oral. Pada rinosinusitis refrakter, kateter intranasal/intrasinus baru saja dikembangkan untuk memungkinkan aplikasi langsung formulasi steroid ke dalam sinus maksilaris. Aplikasi INS telah terbukti menurunkan tingkat mediator inflamasi di area lokal sinus dan serum.

4. Polip hidung

Polip nasi merupakan penyakit pada mukosa hidung dan paranasal. Kondisi ini ditandai dengan edema, massa semi-transparan yang timbul dari lapisan mukosa meatus nasi media. Gejala yang muncul dari polip nasi adalah hidung tersumbat, kesulitan bernapas, post-nasal drip, dan hilangnya indra penghidu. Etiologinya bersifat multifaktor dan patofisiologi yang pasti masih belum diketahui. Namun, sel T dan profil sitokin pada polip nasi memiliki signifikansi klinis, karena penggunaan agen anti-inflamasi

topikal seperti kortikosteroid mungkin memiliki efek yang menguntungkan terkait kemampuannya untuk menurunkan regulasi genom semua pada sel inflamasi. Hal ini menurunkan sitokin dan kemokin yang diketahui berasal dari limfosit, eosinofil, dan sel inflamasi lain yang merupakan bagian dari serangkaian proses inflamasi pada polip nasi. Hal ini menyebabkan perbaikan gejala rinitis, peningkatan pernapasan via hidung dan pengurangan ukuran serta jumlah polip. Meski tampaknya INS kurang berpengaruh terhadap peningkatan indera penghidu. Dengan demikian, kortikosteroid merupakan modalitas dalam perawatan medis. Pembedahan merupakan lini selanjutnya untuk pasien poliposis nasi yang berat dan tidak merespons terhadap terapi medikamentosa.

Kortikosteroid sistemik (oral, intramuskular atau intravena) dapat mengurangi ukuran polip nasi dengan efikasi yang hampir sebanding dengan pembedahan. Seringkali dosis sistemik tinggi digunakan untuk mengecilkan polip obstruktif besar guna menyediakan lebih banyak area untuk mengaplikasikan terapi INS. Terapi dengan tetes hidung steroid topikal pada pasien dengan polip nasi dan rinosinusitis kronik juga meningkatkan skor gejala, aliran udara hidung, penurunan volume polip, dan meniadakan kebutuhan untuk pembedahan pada sekitar setengah dari pasien yang dirawat. INS mengurangi rekurensi polip dan kebutuhan untuk operasi sinonasal berulang serta harus digunakan dalam jangka panjang.

Pasien dengan 4 gejala utama termasuk polip nasi, asma, intoleransi aspirin, dan rinosinusitis kronik telah diklasifikasikan sebagai trias ASA triad atau trias Samter. Pasien-pasien ini seringkali menjalani polipektomi multipel serta manajemen medis pascaoperasi yang agresif untuk menunda kekambuhan poliposis. Pengalaman klinis umumnya menunjukkan respon yang baik terhadap steroid oral pada pasien ini. Kebutuhan akan steroid oral dapat diimbangi dengan penggunaan tetes atau spray steroid nasal dengan konsentrasi yang lebih tinggi.

5. Disfungsi tuba eustachius dan/atau otitis media efusi

Disfungsi tuba eustachius dan/atau otitis media efusi (OME) sering terjadi dan dapat menyebabkan gangguan pendengaran dengan gangguan tumbuh kembang pada anak. Penggunaan flunisolide topikal telah dilaporkan dapat mempercepat kembalinya fungsi tuba eustachius yang normal pada anak dengan alergi. Baru-baru ini, efektivitas INS dalam menyebabkan resolusi efusi telah dinilai dalam meta-analisis dari RCT. Ditemukan bahwa INS sendiri atau dalam kombinasi dengan antibiotik mengarah pada resolusi OME yang lebih cepat dalam jangka pendek. Namun, tidak ada bukti manfaat INS jangka panjang dari terapi OME atau gangguan pendengaran terkait.

6. Gangguan penghidu pasca trauma

Meskipun cedera pada neuron penghidu atau proyeksi kortikalnya tidak dapat diobati secara medis, beberapa defisit penghidu konduktif pasca trauma dapat diobati. Trauma langsung ke daerah sinonasal dapat menyebabkan edema mukosa atau pembentukan hematoma. Pemberian steroid lokal meningkatkan penghidu dalam beberapa kasus. Jika terdapat polip besar, deviasi septum yang parah, atau edema mukosa, terapi INS kurang efektif. Setelah terapi dimulai, pasien harus melanjutkan terapi setidaknya selama 1 sampai 2 minggu (waktu yang diperlukan untuk efek maksimal) dan bahkan waktu yang lebih lama. Dosis intermiten atau sesuai kebutuhan kurang efektif. Evaluasi pasien secara berkala oleh dokter yang merawat diperlukan untuk mendeteksi efek kortikosteroid lokal atau sistemik yang tidak diinginkan. Meskipun cedera pada neuron olfaktorius atau proyeksi kortikalnya tidak dapat diterapi secara medis, beberapa defisit penghidu konduktif pasca trauma dapat diobati. Trauma langsung pada daerah sinonasal dapat menyebabkan edema mukosa atau pembentukan hematoma. Pemberian steroid lokal meningkatkan fungsi penghidu dalam beberapa kasus.

Untuk menghasilkan hasil terbaik, INS harus diberikan ke jalan napas yang relatif paten. Maka dari itu, jika terdapat polip berukuran besar, deviasi septum berat, atau edema mukosa yang nyata, spray

menjadi kurang efektif. Setelah terapi dimulai, pasien harus melanjutkan terapi setidaknya selama 1-2 minggu (waktu yang dibutuhkan untuk mencapai efek maksimal) dan seringkali lebih lama. Dosis intermiten atau sesuai kebutuhan terkesan kurang efektif. Evaluasi pasien secara berkala oleh dokter yang merawat diperlukan untuk mendeteksi efek kortikosteroid lokal atau sistemik yang tidak diinginkan.

A. Efek Samping Sistemik

1. Efek pada aksis Hypothalamic Pituitary Adrenal (HPA)

Sebagian besar data dalam literatur menunjukkan bahwa dosis terapi INS memiliki efek yang sangat minimal pada fungsi aksis HPA. Waktu pemberian dosis telah menunjukkan efek variabel pada aksis HPA. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa dosis yang diberikan pada sore dan malam hari mempengaruhi penurunan normal dan nokturnal konsentrasi kortisol plasma. Pada penelitian terapi INS diberikan dua kali sehari terus menerus sepanjang tahun dapat menekan pertumbuhan perkembangan anak. Sebagian besar terapi INS pada anak yang saat ini diberikan sekali sehari di pagi hari dan dengan demikian, tidak memiliki efek yang merugikan pada ritme sirkadian aksis HPA. Harus diperhatikan dokter pada saat meresepkan INS untuk anak-anak. Beberapa penelitian telah menunjukkan keamanan terapi INS sehubungan dengan HPA, seperti yang diamati pada orang dewasa. Studi ini menguatkan hasil

yang terlihat pada orang dewasa dan menunjukkan bahwa terapi INS pada anak-anak (usia > 3 tahun) aman dan efektif.

2. Efek terhadap Pertumbuhan dan Metabolisme Tulang

Serangkaian studi menunjukkan bahwa INS yang diberikan pada dosis yang direkomendasikan tidak dikaitkan dengan gangguan pertumbuhan dan tinggi saat dewasa. Namun, penelitian ini terbatas karena belum ada data prospektif jangka panjang yang menganalisis efek penggunaan INS reguler terhadap tinggi badan dewasa. Hal ini ditangani dengan secara bertahap menurunkan ambang umur untuk penggunaan INS oleh Federal Drug Administration.

Efek INS pada metabolisme tulang menjadi perhatian khusus pada kelompok pasien tertentu seperti anak-anak, orang tua, wanita pascamenopause, dan pasien dengan komorbid. Pasien-pasien ini lebih rentan terhadap potensi efek samping penggunaan steroid karena ambang batas mereka mungkin lebih mudah dicapai atau dilampaui. Namun, penelitian yang telah mengevaluasi efek INS pada metabolisme tulang terbatas akibat kurangnya studi jangka panjang. Seperti efek pertumbuhan, sulit untuk menilai efek INS pada tulang karena faktor perancu seperti status gizi dan penyakit yang mendasari. Studi jangka pendek pada anak-anak dan orang dewasa, bagaimanapun, tidak menunjukkan efek yang signifikan pada metabolisme mineral tulang.

3. Perubahan Okular

Risiko efek samping okular tampaknya dapat diabaikan karena bioavailabilitas sistemik yang rendah dari sebagian besar preparat INS yang tersedia.

4. Infeksi

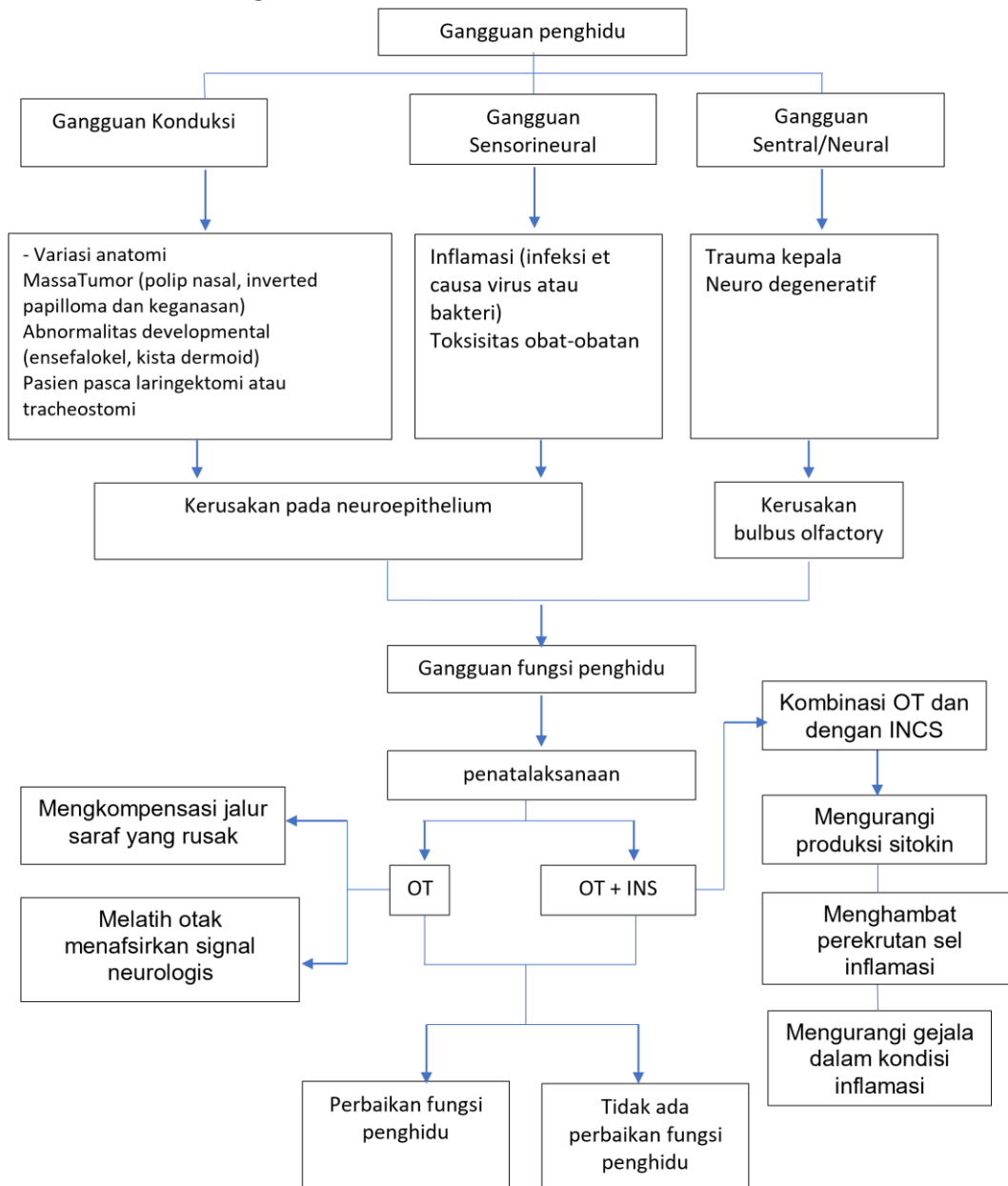
Penggunaan INS tidak berhubungan dengan komplikasi infeksi walaupun bentuk steroid inhalasi lainnya (seperti yang digunakan pada asma) berhubungan dengan kandidiasis orofaringeal, serta jarang dikaitkan dengan komplikasi infeksi.

B. Efek Samping Lokal

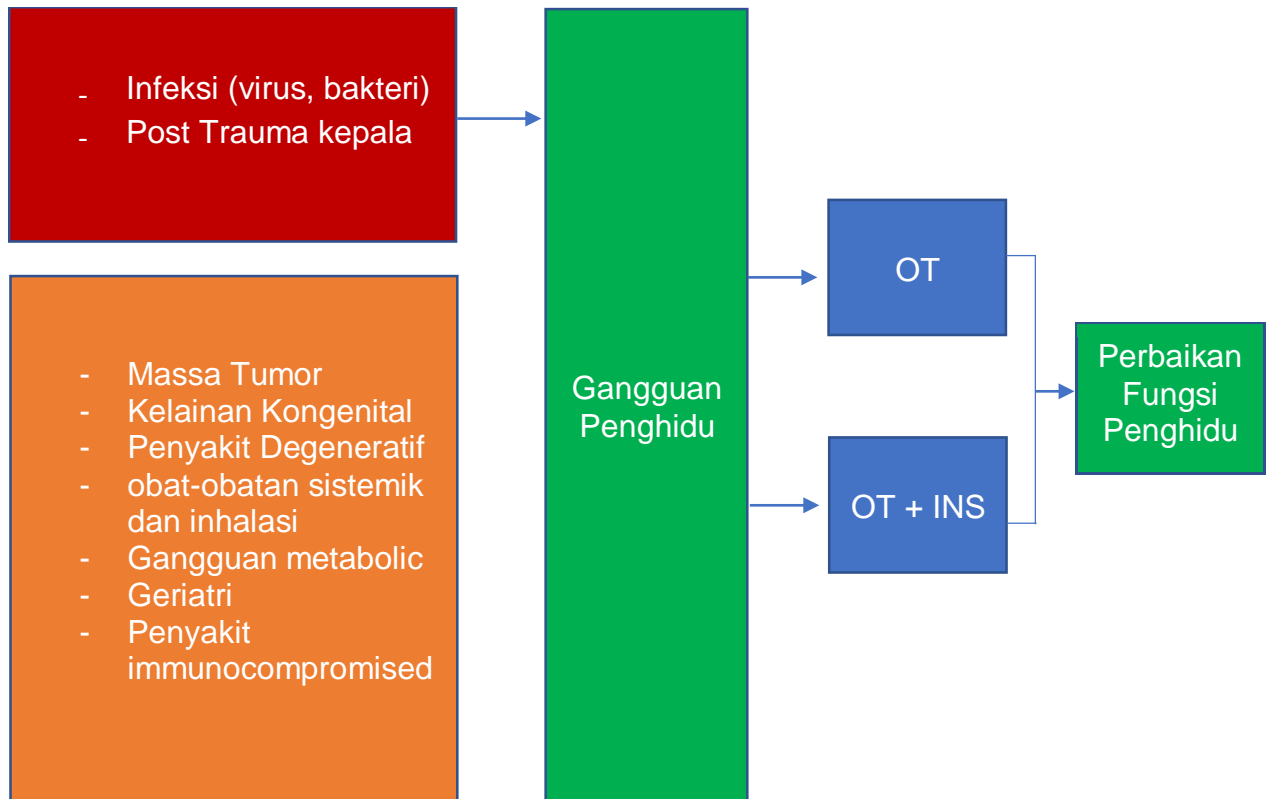
INS dikaitkan dengan beberapa efek samping lokal seperti epistaksis, mukosa kering, dan rasa terbakar. Efek samping lokal ini terjadi pada sekitar 10% pasien dan terjadi pada sebagian besar sediaan INS. Studi berfokus pada efek obat pada mukosa hidung. Kekhawatiran awal terkait atrofi mukosa hidung dengan penggunaan steroid topikal kronik dibahas dalam penelitian yang mengevaluasi efek jangka panjang dari INS generasi baru yang lebih kuat pada histologi mukosa hidung. Penggunaan MF dan FP selama 12 bulan tidak menunjukkan adanya bukti atrofi atau metaplasia. Terdapat beberapa laporan kasus perforasi septum yang dikaitkan dengan penggunaan INS, tetapi komplikasi ini sebagian besar terjadi dengan pemberian steroid dini dan dapat dihindari dengan penggunaan yang tepat. Rekomendasi umum mencakup menyemprot ke arah dinding lateral hidung untuk memaksimalkan aksi

antiinflamasi pada mukosa sembari menghindari potensi efek samping berupa mukosa mengering, pengerasan kulit, dan perdarahan septum (Heilmann, Huettenbrink and Hummel, 2004; Ali, Zgair and Al-ani, 2021).

2.7. Kerangka Teori



2.8. Kerangka Konsep



- : Variable kontrol
- : Subjek
- : Variabel bebas
- : Variabel terikat