

**PENGARUH TERAPI *ADJUVANT* VITAMIN D TERHADAP
SKOR GEJALA HIDUNG TOTAL, KADAR
IMUNOGLOBULIN E, DAN KADAR EOSINOFIL PADA
PENDERITA RINITIS ALERGI
(Meta-Analysis)**



**PENELITIAN KARYA AKHIR
UNTUK MEMPEROLEH IJAZAH KEAHLIAN
ILMU KESEHATAN TELINGA HIDUNG TENGGOROK
BEDAH KEPALA DAN LEHER**

Oleh:

Rahmi Surayya

NIM. 011718056304

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1
ILMU KESEHATAN TELINGA HIDUNG TENGGOROK
BEDAH KEPALA DAN LEHER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr. SOETOMO
SURABAYA
2022**

Halaman Judul

**PENGARUH TERAPI *ADJUVANT* VITAMIN D TERHADAP
SKOR GEJALA HIDUNG TOTAL, KADAR
IMUNOGLOBULIN E, DAN KADAR EOSINOFIL PADA
PENDERITA RINITIS ALERGI
(Meta-Analysis)**

LEMBAR PENGESAHAN

Disajikan pada tanggal

20 Desember 2022

Pembimbing I



Dwi Reno Pawarti, dr.,
Sp.T.H.T.B.K.L., Subsp. A.I.(K)
NIP. 19590916 198703 2 005

Pembimbing II



Rizka Fathoni Perdana, dr.,
Sp.T.H.T.B.K.L., Subsp. B.E.(K), FICS
NIP. 19811123 200912 1 001

Koordinator Program Studi Departemen
Ilmu Kesehatan THT-BKL
FK UNAIR RSUD Dr. Soetomo



Artono, dr.,
Sp.T.H.T.B.K.L., Subsp. Oto.(K), FICS
NIP. 19690711 199907 1 001

Koordinator Penelitian dan Pengabdian
kepada Masyarakat
Dep./KSM Ilmu Kesehatan THT-BKL
FK UNAIR RSUD Dr. Soetomo



Dr. Nyilo Purnami, dr.,
Sp.T.H.T.B.K.L., Subsp. N.O.(K), FICS, FISC
NIP. 19640724 198910 2 001

Ketua Departemen Ilmu Kesehatan
THT-BKL FK UNAIR



Dr. Muhtarum Yusuf, dr.,
Sp.T.H.T.B.K.L., Subsp. Onk.(K), FICS
NIP. 19620831 198903 1 010

Karya akhir diuji pada Ujian Karya Akhir (tertutup)

Tanggal: 31 Desember 2022

Penguji proposal:

1. Prof. Sri Herawati, dr., Sp.T.H.T.B.K.L., Subsp. B.E.(K), FICS
2. Dr. Muhtarum Yusuf, dr., Sp.T.H.T.B.K.L., Subsp. Onko.(K), FICS
3. Irwan Kristyono, dr., Sp.T.H.T.K.L., Subsp. Rino.(K), FICS
4. Artono, dr., Sp.T.H.T.K.L., Subsp. Oto.(K), FICS
5. Dr. A.C. Romdhoni, dr., Sp.T.H.T.B.K.L., Subsp. Onko.(K), FICS

Pembimbing Statistik:

Dr. Windhu Purnomo, dr., M.S

KATA PENGANTAR

Dengan memanjatkan puji syukur kehadirat Allah Subhanahu Wa Ta'ala yang telah melimpahkan berkah, rahmat, dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menjalani pendidikan sampai selesai karya akhir yang berjudul “PENGARUH TERAPI *ADJUVANT* VITAMIN D TERHADAP SKOR GEJALA HIDUNG TOTAL, IMUNOGLOBULIN E SERUM, DAN EOSINOFIL DARAH PADA RINITIS ALERGI (Meta-Analisis)”. Penelitian ini merupakan salah satu syarat untuk memperoleh ijazah spesialis Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher dari Departemen/ KSM Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga - RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Karya akhir ini telah selesai dan berakhir pula masa pendidikan dokter spesialis, maka perkenankan penulis menyampaikan terima kasih yang tidak terhingga kepada:

1. Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp.OG(K), Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya, dan Prof. Dr. Soetojo, dr., Sp.U(K), Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya periode sebelumnya yang telah memberi kesempatan kepada penulis untuk menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher.
2. Dr. Joni Wahyuhadi, dr., Sp.BS(K), Direktur Utama RSUD Dr. Soetomo Surabaya, dan H. Harsono, dr., Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode sebelumnya, yang telah memberi izin kepada penulis untuk bekerja di RSUD Dr. Soetomo

Surabaya, khususnya di Departemen/KSM Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher.

3. Dr. Tarmono, dr., Sp.U(K), Ketua Komkordik RSUD Dr. Soetomo – Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menempuh Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher.
4. Dr. Muhtarum Yusuf, dr., Sp.T.H.T.B.K.L., Subsp. L.F.(K), FICS, sebagai Ketua Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menempuh Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher serta menjadi panutan saya selama masa pendidikan.
5. Dwi Reno Pawarti, dr, Sp.T.H.T.B.K.L., Subsp. A.I.(K) sebagai Ketua Kelompok staf Medik Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menempuh Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok – Bedah Kepala dan Leher, memberikan dukungan penuh, serta arahan selama masa pendidikan.
6. Artono, dr., Sp.T.H.T.B.K.L., Subsp. Oto.(K), FICS, Koordinator Program Studi Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, dan Dr. A.C. Romdhoni, dr., Sp.T.H.T.K.L(K), FICS, Koordinator Program Studi Ilmu

Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya

periode sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menempuh Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher, memberi dukungan penuh, serta arahan selama masa pendidikan.

7. Diar Mia Ardani, dr., Sp.T.H.T.B.K.L., Subsp. L.F.(K), FICS, Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menempuh Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher serta memberi nasihat selama menjalani masa pendidikan.
8. Dr. Nyilo Purnami, dr., Sp.T.H.T.B.K.L., Subsp. K.(K), FICS, FISCN, Koordinator Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat Departemen/ KSM Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah membimbing saya dalam penulisan karya akhir ini.
9. Titiek H. Ahadiah, dr., Sp.T.H.T.B.K.L., Subsp. Oto.(K), FICS, sebagai dosen wali yang telah memberikan nasihat, bimbingan, semangat, dan dorongan untuk terus berkarya menjadi lebih baik selama menempuh Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher.
10. Dr. Dwi Reno Pawarti, Sp.T.H.T.B.K.L., Subsp. A.I.(K), sebagai pembimbing pertama yang dengan senang hati, penuh kesabaran dan keikhlasan memberikan

arahan, nasihat, bimbingan, dorongan, dan dukungan selama pendidikan spesialis sampai penulisan karya akhir ini terselesaikan.

11. Rizka Fathoni Perdana, dr., Sp.T.H.T.B.K.L., Subsp. B.E.(K), FICS, sebagai pembimbing kedua yang dengan kebaikan hati dan penuh kesabaran memberikan arahan, nasihat, bimbingan, dan dorongan selama pendidikan spesialis sampai penulisan karya akhir ini terselesaikan.
12. Dr. Windhu Purnomo, dr., M.S., sebagai pembimbing statistik sekaligus dosen Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Airlangga Surabaya yang dengan senang hati dan penuh perhatian memberikan petunjuk, saran, dan masukan pada pengolahan data statistik pada penelitian ini.
13. Dr. Citrawati Dyah Kencono Wungu, dr., M.Si., sebagai pengajar meta-analisis sekaligus Ketua Divisi Penelitian S1, S2, S3, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya yang bersedia dengan senang hati dan penuh perhatian meluangkan waktunya untuk memberikan ilmunya serta menjawab pertanyaan seputar meta-analisis.
14. Seluruh Guru besar dan staf Departemen/ KSM Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah bersedia memberikan nasihat, semangat, teguran, inspirasi, dorongan, dan bimbingan kepada penulis selama menempuh pendidikan dokter spesialis.
15. Seluruh teman sejawat PPDS-1 Departemen/ KSM Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya serta para alumni yang telah bekerja sama dengan

baik selama penulis menempuh pendidikan dokter spesialis dan melakukan penelitian.

16. Seluruh karyawan dan paramedis Departemen/ KSM Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah banyak memberikan dukungan dan bantuan pada penulis selama menempuh pendidikan dokter spesialis.
17. Rasa hormat, penghargaan, ucapan terima kasih, dan doa yang tidak terputus kepada kedua orang tua saya tercinta Alm. Iskandar Ishak dan Hj. Nuriah Yahya, yang telah merawat, melimpahkan kasih sayang, memberi teladan, mendukung sepenuh hati, dan selalu mendoakan. Kepada Bapak dan Ibu saya tercinta, semoga selalu diberi perlindungan dan kesehatan oleh Allah Subhanahu Wa Ta'ala.
18. Suami tercinta Kamaruzzaman, SE, yang penuh kesabaran, keikhlasan, perhatian, dukungan semangat, dan doa kepada saya sehingga dapat meneruskan pendidikan ini sampai selesai. Anakku tersayang Muhammad Almer Al Ghifary yang menjadi penghibur dan pemberi semangat selama menempuh pendidikan ini.
19. Saudara-saudara saya tercinta Herlina, S.Ag, Afridawati, SH, Dedi Tarmizi, S.T, Irmayanni, S.Ag, dan Meutia Mustaqilla yang telah memberikan dorongan, semangat, dan bantuan selama menjalani pendidikan dokter spesialis.
20. Sahabat seperjuangan saya Arif Surgana, dr., Andhika Maharani, dr., Drean Ferrys Wibisono, dr., dan Nico Probosutejo, dr., terima kasih atas dukungan, semangat, dan bantuannya selama menjalani PPDS. Persaudaraan, kebersamaan, suka dan duka bersama tidak akan terlupakan. Semoga tali persaudaraan ini tidak akan pernah putus sampai kapanpun.

21. Semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu yang telah banyak membantu selama menempuh pendidikan dokter spesialis maupun dalam pelaksanaan penelitian serta penulisan karya akhir ini.

Akhirnya penulis menyadari karya tulis ini masih jauh dari sempurna sehingga penulis mengharapkan kritik dan saran yang bermanfaat untuk penelitian ini. Tidak lupa pada kesempatan ini penulis menyampaikan permintaan maaf setulus hati kepada semua guru, teman sejawat, paramedis, dan karyawan di lingkungan Departemen/ KSM Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas semua kesalahan dan kekhilafan selama menempuh pendidikan dokter spesialis. Semoga Allah Subhanahu Wa Ta'ala senantiasa melimpahkan rahmat-Nya dan memberikan kesihatan kepada kita semua. Aamiin Yaa Rabbal'alamiin.

Surabaya, November 2022

Penulis

RINGKASAN
**PENGARUH TERAPI *ADJUVANT* VITAMIN D TERHADAP SKOR
GEJALA HIDUNG TOTAL, KADAR IMUNOGLOBULIN E, DAN KADAR
EOSINOFIL PADA PENDERITA RINITIS ALERGI**
(Meta-analysis)

Rahmi Surayya

Keberhasilan terapi rinitis alergi (RA) menjadi perhatian karena sebagian besar penderita RA tidak merasa sembuh dan masih mengalami gejala yang mengganggu meskipun telah mendapat terapi standar optimal. Untuk mengatasi masalah ini diperlukan tambahan zat farmakologis yang mampu meningkatkan keberhasilan terapi standar RA dan sekaligus mampu mengendalikan reaksi alergi di tingkat seluler. Vitamin D diketahui mampu menekan kejadian alergi dengan cara memodulasi mediator inflamasi dan sitokin yang terlibat dalam reaksi alergi. Potensi Vit D sebagai imunomodulator dan adanya hubungan antara kadar Vit D serum dengan RA membuka peluang untuk menggunakan Vit D sebagai zat *adjuvant* terapeutik pada penyakit RA.

Vitamin D meningkatkan kinerja makrofag, *toll like receptor* (TLR) dan *natural killer* (NK) *cell*, menghambat maturasi APC dan Th2, menurunkan sekresi IL-2 serta meningkatkan IL-10 sehingga menstimulasi *hypo-responsiveness* pada pengaturan sel T dengan menghambat degranulasi sel. Vitamin D juga menurunkan sekresi IL-4, IL-13, IL-5, dan eosinofil pada mukosa jalan napas sehingga menghambat proses alergi. Mekanisme tersebut serupa dengan efek terapi anti alergi seperti kortikosteroid atau imunoterapi alergen pada RA, sehingga dapat mengurangi gejala alergi.

Gejala hidung pada RA terdiri bersin, rinore, hidung gatal, dan obstruksi hidung. Pengukuran Skor Gejala Hidung Total (SGHT) atau *Total nasal symptom score* (TNSS) diperlukan untuk menentukan hasil terapi. Setiap gejala diukur secara semikuantitatif menggunakan skor 0-3. Immunoglobulin E berperan penting pada penyakit alergi karena kemampuannya mensensitisasi sel mast untuk melepaskan mediator aktif. Immunoglobulin E berperan penting dalam patogenesis reaksi hipersensitivitas tipe cepat karena mampu mengaktifkan sel mast dan basofil melalui FcεRI. Pengikatan IgE dengan FcεRI pada sel mast dan basofil memicu aktivasi serta degranulasi sel, menyebabkan pelepasan berbagai mediator inflamasi, baik *preformed mediators* maupun *newly generated inflammatory mediators*. Eosinofil berperan penting pada alergi dengan mukosa kavum nasi sebagai organ target. Jumlah eosinofil di mukosa kavum nasi akan segera meningkat setelah paparan alergen, mencapai puncaknya pada 12 jam setelah paparan alergen dan berkurang dalam waktu 36 jam. Adanya infiltrat sel inflamasi dari sel metakromatik eosinofil di mukosa cavum nasi merupakan tanda pasti RA.

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui pengaruh terapi *adjuvant* Vit D terhadap SGHT, Kadar IgE dan eosinofil pada penderita RA. Penelitian ini merupakan meta-analisis. Masalah penelitian dijelaskan dalam rumusan

pertanyaan menggunakan *population, intervention, comparison, outcome, and study design* (PICOS). Penelusuran artikel menggunakan *database* elektronik PubMed *central and publisher website, Science Direct, Scopus, Web of science, SAGE journals* dan *clinicaltrial.gov* dengan waktu 2 bulan berakhir pada 31 Oktober 2022. Waktu artikel penelitian yang dipilih tidak dibatasi dalam kurun waktu tertentu. Artikel penelitian dilakukan seleksi berdasarkan kriteria inklusi, eksklusi, menyingkirkan duplikasi, serta melakukan *critical appraisal* menggunakan *Risk of Bias 2 (RoB 2) tool* untuk penelitian RCT dan *Newcastle-Ottawa Scale (NOS)* untuk penelitian *cohort prospective*. Langkah penelitian ditampilkan dalam *Prefers Reporting Items for Review and Meta-Analysis (PRISMA) 2020 flow diagram*, dan analisis data menggunakan *software review manager (RevMan) 5.4*.

Penelusuran artikel diperoleh 11.626 artikel penelitian, tersaring 566 artikel penelitian. Langkah selanjutnya, didapatkan 34 artikel penelitian sesuai dengan kriteria inklusi, dan dilanjutkan dalam tahap *critical appraisal*. Hasil artikel yang telah dilakukan *critical appraisal* didapatkan 16 artikel penelitian, terdiri dari 11 RCT dan 5 *cohort*, yang memenuhi syarat untuk dilakukan analisis data. Empat belas artikel dengan *outcome* TNSS sebanyak 442 subjek pada kelompok Vit D dan 451 pada kelompok terapi standar. Empat artikel dengan *outcome* IgE sebanyak 136 subjek pada kelompok Vit D dan 133 subjek pada kelompok terapi standar. Empat artikel dengan *outcome* eosinofil sebanyak 161 subjek pada kelompok Vit D dan 158 subjek pada kelompok terapi standar. Usia sampel pada penelitian ini 5-92 tahun. *Follow-up* pada penelitian ini berkisar antara 2 minggu hingga 6 bulan.

Forest plot outcome TNSS didapatkan uji heterogenitas (I^2)=96%, *random effect method*, dengan *confident interval (CI)*95% $p=0,00001$, yang bermakna secara statistik. *Funnel plot* menunjukkan adanya bias publikasi yang pada *plot* sisi kanan dan kiri tidak simetris, serta ketidakseimbangan jarak antar artikel penelitian. *Forest plot outcome* IgE didapatkan uji heterogenitas (I^2)=79%, *random effect method*, dengan *confident interval (CI)*95% $p=0,00001$, yang bermakna secara statistik. *Funnel plot* sisi kanan dan kiri tidak simetris yang mengindikasikan adanya bias publikasi. *Forest plot outcome* eosinofil didapatkan uji heterogenitas (I^2)=97%, *random effect method*, dengan *confident interval (CI)*95% $p=0,01$, yang bermakna secara statistik. *Funnel plot* menunjukkan adanya bias publikasi yang pada *plot* sisi kanan dan kiri tidak simetris, serta ketidakseimbangan jarak antar artikel penelitian. Kesimpulan dari penelitian ini adalah Terapi *adjuvant* Vit D mampu menurunkan SGHT, kadar IgE dan eosinofil pada penderita RA.

SUMMARY

THE EFFECT OF ADJUVANT VITAMIN D THERAPY ON TOTAL NASAL SYMPTOMS SCORE, IMMUNOGLOBULIN E AND EOSINOPHIL LEVELS IN ALLERGIC RHINITIS

(Meta-analysis)

Rahmi Surayya

Despite many patients with allergic rhinitis (AR) receive the standard treatment of AR, most of them report troublesome symptoms and describe symptom control as being poor. This phenomenon indicates that standard therapy of AR is insufficient to control symptoms in all patients. This condition may require an additional pharmacological agent that is able to control allergic reactions at the cellular phase. Vitamin D is known for its ability to modulate inflammatory mediators and cytokines involved in allergic reactions. Vitamin D inhibits mast cell granulation by increasing autophagy of macrophages and TLRs performance, inhibiting APC and Th2 maturation, decreasing IL-2 secretion and increasing IL-10. It also reduces the secretion of IL-4, IL-13, IL-5, and eosinophils in the nasal mucosa, thereby inhibiting the allergic process. Since it has an immunomodulator potential, it might be beneficial using Vitamin D as an adjuvant therapy of RA.

Nasal symptoms of AR consist of sneezing, rhinorrhea, itchy nose, and nasal obstruction. Evaluation of Total Nasal Symptom Score (TNSS) is needed to determine the outcome of therapy. Each symptom is measured semiquantitatively using a score of 0-3. Immunoglobulin E plays an important role in allergic disease because it is able to sensitize mast cells to release active mediators. It is involved in type I hypersensitivity mechanisms by activating mast cells and basophils through FcεRI. Binding of IgE to FcεRI on mast cells and basophils triggers cell degranulation that leads to release of inflammatory mediators, both preformed and newly produced inflammatory mediators. Eosinophils also have their own role in AR. They occupy the mucosa of the nasal cavity as a target organ. The number of eosinophils in the nasal mucosa increases immediately after allergen exposure, reaching a peak at 12 hours after allergen exposure and decreasing within 36 hours. The presence of eosinophil cells in nasal mucosa is a definite sign of AR.

The purpose of this research was to determine the effect of adjuvant Vitamin D on TNSS, IgE and eosinophil levels in patients with allergic rhinitis. This is a meta-analytic research which its research problem is described using PICOS (population, intervention, comparison, and study design) formulation. Article searches used PubMed central electronic database and publisher website, Science Direct, Scopus, Web of Science, SAGE journals and clinicaltrials.gov. It was done in 2 months that ended in October 31, 2022. Selected articles were not limited to any period. They were selected based on some inclusion and exclusion criteria, then continued to block of article duplication. Critical appraisal performed using

RoB 2 and NOS. The effect of Vit D was assessed based on TNSS, IgE and eosinophils level. Research flow described based on PRISMA 2020 chart and data analyzed with RevMan 5.4.

Article searches obtained 11,626 articles, then 566 research articles were filtered by automatic tool and duplication. The next stage, it obtained 34 research articles according to the inclusion criteria, and continued at the critical appraisal stage. The final results that have been carried out critical appraisal, it obtained 16 articles, consisted of 11 RCTs and 5 cohorts, which meet the requirements for data analysis. Fourteen articles with TNSS outcome have total sample size as 442 and 451 subjects in Vit D and standard therapy group respectively. Four articles with IgE outcome have total sample size as 136 and 133 subjects in Vit D and standard therapy group respectively. The last outcome, eosinophil, described in 4 articles and have total sample size as 161 and 158 subjects in Vit D and standard therapy group respectively. The age of the sample is vary between 5-92 years. Follow-up in this study ranged from 2 weeks to 6 months.

The forest plot of TNSS obtained heterogeneity test (I^2) = 96%, random effect method, with a 95% confidence interval (CI) $p = 0.00001$, which is statistically significant. The funnel plot shows that there is a publication bias in which the right and left side plots are not symmetrical. Forest plot of IgE showed heterogeneity test (I^2) = 79%, random effect method, with a CI95% $p = 0.00001$, which was statistically significant. The right and left side funnel plots are asymmetrical which indicates publication bias. Forest plot results for eosinophils obtained heterogeneity test (I^2) = 97%, random effect method, with a CI95% $p = 0.01$, which is statistically significant. The funnel plot also shows publication bias in which the right and left side plots are not symmetrical. The conclusion of this research shows that Vitamin D adjuvant could reduce TNSS, IgE and eosinophil levels in patients with allergic rhinitis.

ABSTRAK

PENGARUH TERAPI *ADJUVANT* VITAMIN D TERHADAP SKOR GEJALA HIDUNG TOTAL, KADAR IMUNOGLOBULIN E, DAN KADAR EOSINOFIL PADA PENDERITA RINITIS ALERGI

(Meta-analysis)

Rahmi Surayya

Latar belakang: Keberhasilan terapi rinitis alergi (RA) menjadi perhatian karena sebagian besar penderita RA masih mengalami gejala mengganggu meskipun telah mendapat terapi standar optimal. Zat farmakologis yang mampu meningkatkan keberhasilan terapi standar RA dan sekaligus mampu mengendalikan reaksi alergi di tingkat seluler mungkin diperlukan pada kondisi ini. Vitamin D diketahui mampu memodulasi mediator inflamasi dan sitokin yang terlibat dalam reaksi alergi dengan cara meningkatkan kinerja makrofag, TLR, menghambat maturasi APC dan Th2, menurunkan sekresi IL-2 serta meningkatkan IL-10 sehingga menghambat degranulasi sel. Vitamin D juga menurunkan sekresi IL-4, IL-13, IL-5, dan eosinofil pada mukosa nasal sehingga menghambat proses alergi. Potensi Vit D sebagai imunomodulator membuka peluang menggunakan Vit D sebagai terapi *adjuvant* pada RA. **Tujuan:** Mengetahui pengaruh terapi *adjuvant* Vit D terhadap SGHT/TNSS, Kadar IgE dan eosinofil pada penderita RA. **Metode:** Penelitian meta-analisis, menggunakan *database* elektronik PubMed *central and publisher website*, *Science Direct*, *Scopus*, *Web of science*, *SAGE journals* dan *clinicaltrial.gov*. *Critical appraisal* menggunakan RoB 2 dan NOS. Pengaruh Vit D dinilai dari SGHT, kadar IgE, dan eosinofil. Langkah penelitian ditampilkan dalam PRISMA 2020 *flow* dan analisis data menggunakan RevMan 5.4. **Hasil:** Enam belas artikel memenuhi kriteria *eligibility*, terdiri dari 11 RCT dan 5 *cohort*. *Outcome* TNSS ditemukan pada 14 artikel, IgE dan eosinofil masing-masing pada 4 artikel. Terapi *adjuvant* Vit D secara signifikan mampu menurunkan SGHT (SMD -2,24; CI95% -3,05 hingga -1,43; $p < 0,00001$; $I^2 = 96\%$), menurunkan IgE (SMD -1,45; CI95% -2,07 hingga -0,983; $p < 0,00001$; $I^2 = 79\%$), dan menurunkan eosinofil (SMD -2,20; CI95% -3,92 hingga -0,48; $p = 0,01$; $I^2 = 97\%$) Kesimpulan: Terapi *adjuvant* Vit D mampu menurunkan SGHT, kadar IgE dan eosinofil pada penderita RA.

Kata kunci: Rinitis alergi, Vitamin D, *total nasal symptom score*, imunoglobulin E, eosinofil, terapi, *healthy lifestyle, human and health disease*.

ABSTRACT

THE EFFECT OF ADJUVANT VITAMIN D THERAPY ON TOTAL NASAL SYMPTOMS SCORE, IMMUNOGLOBULIN E AND EOSINOPHIL LEVELS IN ALLERGIC RHINITIS

(Meta-analysis)

Rahmi Surayya

Background: Despite many patients with allergic rhinitis (AR) receive the standard treatment of AR, most of them report troublesome symptoms and describe symptom control as being poor. This phenomenon indicates that standard therapy of AR is insufficient to control symptoms in all patients. This condition may require an additional pharmacological agent that is able to control allergic reactions at the cellular phase. Vitamin D is known for its ability to modulate inflammatory mediators and cytokines involved in allergic reactions. Vitamin D inhibits mast cell granulation by increasing autophagy of macrophages and TLRs performance, inhibiting APC and Th2 maturation, decreasing IL-2 secretion and increasing IL-10. It also reduces the secretion of IL-4, IL-13, IL-5, and eosinophils in the nasal mucosa, thereby inhibiting the allergic process. Since it has an immunomodulator potential, it might be beneficial using Vitamin D as an adjuvant therapy of AR. **Objective:** to determine the effect of adjuvant Vitamin D on TNSS, IgE and eosinophil levels in patients with allergic rhinitis. **Methods:** this is a meta-analytic research, using the PubMed central electronic database and publisher website, Science Direct, Scopus, Web of science, SAGE journals and clinicaltrials.gov. Critical appraisal performed using RoB 2 and NOS. The effect of Vit D was assessed based on TNSS, IgE and eosinophils level. Research flow described based on PRISMA 2020 chart and data analyzed with RevMan 5.4. **Results:** Sixteen articles met inclusion criteria, consisted of 11 RCTs and 5 cohorts. Total Nasal Symptoms Score were found in 14 articles, while IgE and eosinophils level were found in 4 articles. Vitamin D adjuvant significantly reduced TNSS (SMD -2.24; CI95% -3.05 to -1.43; $p < 0.00001$; $I^2 = 96\%$), reduced IgE level (SMD -1.45; CI95 % -2.07 to -0.983; $p < 0.00001$; $I^2 = 79\%$), and reduced eosinophils level (SMD -2.20; 95% CI -3.92 to -0.48; $p = 0.01$; $I^2 = 97\%$) in AR patients. **Conclusion:** Vitamin D adjuvant therapy significantly reduced nasal symptoms, IgE and eosinophil levels in AR patients.

Keywords: Allergic rhinitis, Vitamin D, total nasal symptom score, immunoglobulin E, eosinophils, therapy, healthy lifestyle, human and health disease, meta-analysis.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
KATA PENGANTAR	vi
RINGKASAN	xii
<i>SUMMARY</i>	xiv
ABSTRAK	xvi
<i>ABSTRACT</i>	xvii
DAFTAR ISI	xviii
DAFTAR TABEL	xxi
DAFTAR GAMBAR	xxii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xxiv
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang Masalah.....	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan umum	4
1.3.2 Tujuan khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat teoritis	5
1.4.2 Manfaat praktis	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Rinitis Alergi	6
2.1.1 Definisi	6
2.1.2 Etiologi	6
2.1.3 Epidemiologi	7
2.1.4 Patofisiologi.....	7
2.1.5 Klasifikasi	12
2.1.6 Diagnosis	13
2.1.7 Tatalaksana.....	17
2.2 Vitamin D.....	19
2.2.1 Absorpsi dan distribusi	20
2.2.2 Metabolisme dan ekskresi.....	20
2.2.3 Reseptor	22
2.2.4 Kadar vitamin D darah	23
2.2.5 Metode pemeriksaan	24
2.2.6 Dosis	25
2.2.7 Interaksi obat dan efek samping	26
2.3 Mekanisme kerja Vitamin D terhadap Rinitis Alergi.....	27
2.4 Evaluasi klinis pemberian Vitamin D pada Rinitis Alergi.....	29
2.4.1 Skor gejala hidung total	29

2.4.2	Imunoglobulin E	30
2.4.3	Eosinofil	32
2.5	Penelitian Vitamin D pada Rinitis Alergi.....	34
BAB 3	KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS	
	PENELITIAN.....	38
3.1	Kerangka konseptual	
3.2	Hipotesis Penelitian	40
BAB 4	METODE PENELITIAN	42
4.1	Jenis Penelitian	42
4.2	Waktu Penelitian	42
4.3	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	42
4.3.1	Variabel penelitian.....	42
4.3.2	Definisi operasional variabel.....	42
4.4	Tahapan meta-analisis.....	44
4.4.1	Perumusan masalah penelitian.....	44
4.4.2	Penelusuran artikel secara sistematis	45
4.4.3	Penetapan artikel.....	46
4.4.4	Penilaian kualitas artikel.....	46
4.4.5	Ekstraksi data (<i>data preparation</i>).....	50
4.4.6	Analisis dan sintesis penelitian.....	50
4.4.7	Uji bias publikasi.....	51
BAB 5	HASIL PENELITIAN	54
5.1	Hasil Penelusuran dan Penetapan Artikel	54
5.2	Penilaian Kritis Kualitas Artikel (<i>Critical Appraisal</i>)	55
5.2.1	Studi RCT	55
5.2.2	Studi cohort	56
5.3	Data Dasar	57
5.4	<i>Systematic Review</i> dan Meta-analisis	62
5.4.1	Pengaruh terapi <i>adjuvant</i> vitamin D terhadap SGHT pada penderit rinitis alergi	62
5.4.2	Pengaruh terapi <i>adjuvant</i> vitamin D terhadap IgE pada penderit rinitis alergi.....	64
5.4.3.	Pengaruh terapi <i>adjuvant</i> vitamin D terhadap eosinofil pada penderit rinitis alergi.....	65
BAB 6	PEMBAHASAN	67
6.1	Hasil Penelusuran Artikel	68
6.2	Penilaian Kritis Kualitas Artikel	68
6.3	Data Dasar	69
6.4	Pengaruh Terapi <i>Adjuvant</i> Vitamin D Terhadap SGHT Pada Penderit Rinitis Alergi	74
6.5	Pengaruh Terapi <i>Adjuvant</i> Vitamin D Terhadap Imunoglobulin E pada Penderit Rinitis Alergi	75
6.6	Pengaruh Terapi <i>Adjuvant</i> Vitamin D Terhadap Eosinofil Pada Penderit RA	77

6.5 Keterbatasan Penelitian	78
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	79
7.1 Kesimpulan	79
7.2 Saran	79
DAFTAR PUSTAKA	80
LAMPIRAN	85

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Rekomendasi pemberian vitamin D	26
Tabel 2.2	Skor gejala hidung total	30
Tabel 4.1	Rumusan <i>population, intervention, comparison, outcome</i> , dan <i>study design</i>	45
Tabel 4.2	<i>Risk of bias 2 (RoB 2) tools</i>	48
Tabel 5.1	Artikel yang masuk dalam meta-analisis	54
Tabel 5.2	Distribusi artikel berdasarkan <i>outcome</i>	55
Tabel 5.3	Penilaian kualitas studi cohort berdasarkan NOS	57
Tabel 5.4	Karakteristik artikel penelitian yang terinklusi	58
Tabel 5.5	Mean±SD pengaruh terapi <i>adjuvant</i> Vit D terhadap SGHT, IgE, dan eosinofil	63

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Mekanisme rinitis alergi	11
Gambar 2.2	Klasifikasi rinitis alergi	12
Gambar 2.3	Algoritma terapi RA	18
Gambar 2.4	Metabolisme vitamin D	21
Gambar 2.5	Struktur reseptor vitamin D	23
Gambar 3.1	Kerangka konseptual	38
Gambar 4.1	Tahapan meta-analisis	44
Gambar 4.2	Langkah penelitian	46
Gambar 5.1	Alur pencarian artikel	53
Gambar 5.2	Penilaian kualitas artikel berdasarkan RoB2	56
Gambar 5.3	Penilaian kualitas artikel berdasarkan domain RoB2	56
Gambar 5.4	<i>Forest plot</i> pengaruh terapi <i>adjuvant</i> Vit D terhadap SGHT	62
Gambar 5.5	<i>Funnel plot</i> pengaruh terapi <i>adjuvant</i> Vit D terhadap SGHT	63
Gambar 5.6	<i>Forest plot</i> pengaruh terapi <i>adjuvant</i> Vit D terhadap IgE	64
Gambar 5.7	<i>Funnel plot</i> pengaruh terapi <i>adjuvant</i> Vit D terhadap IgE	65
Gambar 5.8	<i>Forest plot</i> pengaruh terapi <i>adjuvant</i> Vit D terhadap eosinofil ...	65
Gambar 5.9	<i>Funnel plot</i> pengaruh terapi <i>adjuvant</i> Vit D terhadap	66

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Artikel yang masuk dalam meta-analisis	85
Lampiran 2	<i>Critical appraisal</i> studi RCT	87
Lampiran 3	Hasil meta-analisis dengan RevMan 5.4	93

DAFTAR SINGKATAN

Ag	: Antigen
AH	: Anti histamin
APC	: <i>Antigen presenting cells</i>
ARIA	: Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma
CD	: <i>Cluster of differentiation</i>
CS	: <i>Corticosteroid</i>
DC	: Dendritik cell
DHC	: <i>Dehydrocholesterol</i>
ECP	: <i>Eosinophil cationic protein</i>
EDN	: <i>Eosinophil derived neurotoxin</i>
EPO	: <i>Eosinophil peroxidase</i>
EMR	: <i>Electronic medical record</i>
GM-CSF	: <i>Granulocyte macrophage colony stimulating factor</i>
HRF	: <i>Histamine releasing factor</i>
ICAM-1	: <i>Inter cellular adhesion molecule-1</i>
Ig E	: Immunoglobulin E
I.K THT-KL	: Ilmu kesehatan telinga hidung dan tenggorok
IL	: <i>Interleukin</i>
ILC	: <i>Innate lymphoid cell</i>
IOM	: <i>International of Medicine</i>
ITS	: Imunoterapi spesifik
IU	: <i>International unit</i>
KI	: Konka inferior
KSM	: Kelompok staf medik
LBD	: <i>Ligand-binding domain</i>
LTRA	: <i>Leukotriene receptor antagonists</i>
MBP	: <i>Major basic protein</i>
MCP	: <i>Monocyte chemoattractant protein</i>
MHC	: <i>Major histocompatibility</i>
NK	: <i>Natural killer</i>
NOS	: <i>Newcastle-ottawa scale</i>
NR	: <i>Nuclear receptor</i>
PAF	: <i>Platelet activating factor</i>
PGD2	: Prostaglandin 2
PICOS	: <i>Population, intervention, comparison, outcome, dan study design</i>
PRISMA	: <i>Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis</i>
RA	: Rinitis alergi
RAFC	: Reaksi alergi fase cepat
RAFL	: Reaksi alergi fase lambat
RCT	: <i>Randomized controlled trial</i>
RevMan	: <i>Review Manager</i>
RoB 2	: <i>Risk of bias 2</i>
RSUD	: Rumah sakit umum daerah
RXR	: Retinoid X
SGHT	: Skor gejala hidung total

SPT	: <i>Skin pricked test</i>
Th	: <i>SeT helper</i>
TLR	: <i>Toll like receptor</i>
TNSS	: <i>Total nasal symptom score</i>
Treg	: <i>SeT regulator</i>
TSLP	: <i>Thymic stromal lymphopoietin</i>
URJ	: <i>Unit rawat jalan</i>
VAS	: <i>Visual analogue scale</i>
VCAM-1	: <i>Vascular endothelial adhesion molecules-1</i>
VDBP	: <i>Vitamin D binding protein</i>
VDR	: <i>Vitamin D receptor</i>
Vit D	: <i>Vitamin D</i>
VLA	: <i>Very late antigens</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>