

United Airway Disease apakah itu ?

Heru Sundaru

*Subbagian Alergi-Imunologi Klinik, Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/
Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta*

PENDAHULUAN

Berkembangnya ilmu kedokteran membuat para dokter mengambil spesialisasi, bahkan super spesialisasi. Hal ini mungkin bermanfaat pada penyakit-penyakit yang jarang atau sulit tetapi pada penyakit-penyakit yang sering seperti asma dan rinitis tidak selalu tepat. Rinitis alergik dan asma sering dikelompokkan sebagai penyakit saluran napas bagian atas dan bagian bawah, meskipun pada kenyataannya kedua penyakit tersebut sering terdapat pada penderita yang sama; penatalaksanaannya sering dilakukan oleh dua spesialis yang berbeda.

Seorang spesialis paru atau penyakit dalam yang menangani asma sering terfokus pada gejala sesak pasien dan sangat sedikit menaruh perhatian kepada saluran napas bagian atas atau bahkan saluran cerna. Demikian pula sebaliknya ahli THT terfokus kepada hidung atau sinus, tanpa pernah menanyakan keluhan asmanya; padahal dalam praktek sangat banyak kaitan antara saluran napas bagian atas dan bawah atau lebih spesifik lagi kaitan rinitis dan asma.

Kalau dicermati dalam praktek sering didapatkan (a) asma bersama-sama rinitis (b) infeksi virus saluran napas bagian atas mendahului eksaserbasi asma (c) rinitis sebagai faktor risiko untuk asma dan (d) infeksi sinusitis paranasal berkaitan dengan asma; terutama pada pasien anak. Begitu eratnya hubungan asma dan rinitis sehingga ada peneliti yang menyatakan keduanya merupakan kesatuan penyakit yang disebut rinobronkitis¹ atau *United Airway Disease*.² Kenyataan di atas mendukung konsep bahwa alergi sebenarnya bukan merupakan penyakit satu organ sasaran, melainkan kelainan yang melibatkan banyak organ. Tidak salah kalau dikatakan alergi merupakan penyakit sistemik.³

Asma bronkial dan rinitis alergik, termasuk dalam golongan penyakit atopi. Sebagai penyakit atopi keduanya sering dijumpai pada seorang penderita. Penjelasan mengapa bisa terjadi bersama-sama, belum sepenuhnya terungkap. Faktanya kejadian rinitis lebih sering dijumpai dibanding asma; tetapi bila hal tersebut terjadi pada seorang penderita, pengobatan lebih sering ditujukan pada keluhan asmanya dan mengabaikan

gejala rinitisnya. Hal ini sebenarnya kurang menguntungkan, karena pengobatan rinitis tidak jarang memperbaiki asmanya.

Makalah ini akan membahas hubungan asma dan rinitis, ditinjau dari hubungan anatomi fisiologi, epidemiologi, reaktivitas saluran napas, serta pengaruh obat anti rinitis terhadap asma, serta mekanismenya.

ANATOMI DAN FISILOGI

Saluran napas manusia secara fungsional terbagi menjadi dua bagian, sebagai penghantar dan pertukaran udara. Meskipun dari hidung sampai ke alveoli anatomisnya berbeda, tetapi fungsinya merupakan suatu kesatuan. Sebagai saluran napas terdepan, hidung berfungsi (1) menghangatkan, melembabkan dan menyaring udara (2) sebagai organ penciuman dan (3) konservasi uap air dan panas terhadap udara lingkungan. Fungsi menghangatkan, melembabkan dan menyaring udara ini pada dasarnya untuk melindungi saluran napas bagian bawah terhadap pengaruh udara dingin, kering maupun udara kotor karena polusi. Bila hidung tidak berfungsi karena sesuatu hal, maka saluran napas bagian bawah akan terkena dampaknya. Rongga hidung dapat digambarkan sebagai ruangan kaku yang tepinya dibatasi oleh tulang-tulang wajah dan perubahan saluran napasnya disebabkan oleh perubahan ketebalan jaringan mukosa; hal ini karena jaringan mukosa hidung banyak mengandung pembuluh darah yang membentuk sinusoid-sinusoid. Pembuluh darah ini dipengaruhi oleh sistem saraf di sekitar rongga hidung sehingga mudah melebar dan menyempit. Sebaliknya bronkus dan cabang-cabangnya mempunyai cincin kartilago yang tidak lengkap, yang kemudian dilengkapi oleh otot polos. Makin ke distal kartilago ini makin kecil, akhirnya hilang pada bronkiolus. Kontraksi otot polos akan mempengaruhi diameter saluran napas.

Obstruksi saluran napas dapat terjadi karena : (1) vasodilatasi, (2) edema jaringan, (3) sumbat mukus, (4) kontraksi otot polos. Pada rinitis peranan vasodilatasi sangat menonjol. Hal ini terbukti bila diberi obat golongan alfa adrenergik, obstruksi hidung akan segera berkurang atau hilang dan hal ini

tidak terjadi pada asma. Sebaliknya pada asma, yang bronkus-nya mengandung otot polos berespons sangat baik terhadap agonis beta 2.

Meskipun obstruksi hidung sangat mengganggu, tetapi tidak mengancam jiwa penderita, karena ia masih dapat bernapas melalui mulut. Sebaliknya obstruksi total bronkus akan menyebabkan kolaps paru dan *shunting* aliran darah dari jantung kanan ke kiri.

Rongga hidung mempunyai andil 50% pada resistensi saluran napas dan hal ini berarti penting pada fungsi alveoli. Bernapas melalui mulut atau trakeostomi dapat menyebabkan kolaps alveoli dan *shunting* aliran darah dari jantung kanan ke kiri. Hilangnya peranan humidifikasi akan menimbulkan masalah, terutama bila udara yang dihirup dingin dan kering, karena akan mengeringkan sekret dan menyebabkan spasme bronkus di saluran napas bagian bawah. Untuk mengatasi hal tersebut, produksi sekret akan bertambah, yang selanjutnya akan meningkatkan gejala penyakit paru. Oleh karena itu salah satu tujuan pengobatan adalah mengembalikan fungsi hidung untuk melindungi saluran napas bagian bawah.

Terdapat persamaan dan perbedaan antara hidung dan bronkus. Perbedaan yang menonjol adalah (1) hidung mengandung sinusoid-sinusoid yang sangat berperan pada obstruksi hidung, sementara vasodilatasi kurang berperan pada asma (2) sekret hidung mudah dikeluarkan sedangkan pada asma dapat menyumbat (3) otot-otot polos dijumpai pada bronkus, tidak pada saluran hidung. Agaknya istilah *the nose consists of two congested bronchi without smooth muscles* ada benarnya.⁴

Dalam beberapa hal terdapat kesamaan rinitis dan asma, keduanya didasari oleh reaksi inflamasi.⁵

EPIDEMIOLOGI

Penelitian epidemiologi menunjukkan bahwa asma dan rinitis sering terdapat bersama-sama. Gejala-gejala hidung dilaporkan pada 28 - 78% penderita asma dibandingkan yang hanya 20% pada masyarakat luas. Demikian pula rinitis alergi dapat dijumpai pada 19 - 38% penderita asma, jauh lebih tinggi dibandingkan hanya 3-5% di masyarakat.⁶⁻⁷ Dari suatu survei yang melibatkan 6563 penduduk, diagnosis rinitis alergi atau asma yang baru, didapatkan 2 sampai 4 kali lebih tinggi pada penduduk yang mempunyai salah satu dari kedua penyakit tadi dibanding penduduk yang riwayatnya tidak mempunyai kedua penyakit tadi.⁸

Settipane dkk⁹ meneliti 690 mahasiswa yang tidak menderita asma, diikuti selama 23 tahun. Mereka yang pada tahun 1961 mempunyai gejala hidung, menderita asma 3 kali lebih sering (10,5%) dibanding tanpa rinitis (3,6%) (**tabel 1**).

Tabel 1. Rinitis alergi sebagai faktor risiko timbulnya asma baru : 23 tahun pemantauan.⁹

Diagnosis sewaktu mahasiswa	Total risiko*	Asma baru	%	Nilai P
Rinitis alergi musiman dan bukan musiman	162	17	10.5	< 0.002
Bukan rinitis alergi	528	19	3.6	
Total	690	36	5.2	

* Tidak ada riwayat asma saat ini atau sebelumnya

Hipereaktivitas saluran napas

Hipereaktivitas saluran napas erat kaitannya dengan asma bronkial, dan merupakan salah satu kriteria diagnosis.¹⁰ Manifestasi klinis hipereaktivitas adalah bronkokonstriksi setelah terpajan udara dingin, bau menyengat, debu, asap, atau uap di udara. Di laboratorium hipereaktivitas dapat diukur melalui uji provokasi bronkus dengan metakolin, histamin atau kegiatan jasmani. Umumnya terdapat hubungan antara derajat hipereaktivitas dengan derajat beratnya asma.

Banyak penelitian melaporkan bahwa pasien-pasien dengan rinitis alergi tanpa disertai asma secara klinis sering menunjukkan hipereaktivitas bronkus. Prevalensinya berbeda-beda tergantung metode dan definisi reaktivitas yang dipakai. Diperkirakan 11% sampai 32% penderita rinitis menunjukkan hipereaktivitas bronkus dalam derajat lebih ringan dibanding penderita asma dengan inhalasi zat-zat seperti histamin, metakolin atau karbakol.¹¹⁻¹² Di antara penderita rinitis alergi musiman tanpa asma terjadi kenaikan reaktivitas bronkus selama musim tepung sari (*pollen*). Madonni dkk¹¹ melaporkan kenaikan insiden hipereaktivitas bronkus pada penderita rinitis alergi musiman sebelum dan selama musim tepung sari dari 11% menjadi 48%. Juga dilaporkan bahwa penderita rinitis alergi perennial mempunyai derajat reaktivitas yang lebih tinggi dibanding rinitis alergi musiman.¹³

Meskipun ada peneliti yang menyatakan reaktivitas bronkus dalam derajat asma pada penderita rinitis merupakan faktor resiko untuk asma (PC20 metakolin < 8 mg/ml)¹³, penelitian lain menemukan bahwa hipereaktivitas bronkus pada penderita rinitis tidak bermanfaat dalam meramalkan penderita rinitis untuk berkembang menjadi asma.¹⁴

Sampai sekarang masih sulit menentukan apakah rinitis merupakan manifestasi pertama dari alergi pernapasan yang kebetulan mempunyai asma atau mempunyai peranan langsung sebagai penyebab asma. Masalah ini memerlukan penelitian epidemiologi jangka panjang pada penderita dengan rinitis alergi, termasuk penilaian reaktivitas bronkus. Data penelitian laboratorium maupun hasil terapi akan sangat membantu.¹⁵

EFEK TERAPI RINITIS TERHADAP ASMA

Dalam menilai hubungan asma dan rinitis, efek terapi secara tidak langsung memperkuat dugaan tersebut. Dua macam obat yang sering dipakai pada pengobatan rinitis alergi yaitu kortikosteroid aerosol intranasal dan antihistamin.

Kortikosteroid aerosol intranasal

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk menilai keefektifan kortikosteroid intranasal pada penderita rinitis alergi musiman dan perennial. Corren dkk¹⁶ melakukan penelitian pengaruh beklometason intranasal pada penderita rinitis alergi musiman yang mempunyai asma. Reaktivitas bronkus meningkat selama musim tepung sari pada penderita yang mendapat plasebo tetapi tidak meningkat pada penderita yang mendapat terapi kortikosteroid. Karena penderita yang diselidiki terlalu sedikit, tidak didapatkan perbedaan bermakna dalam hal gejala asma, nilai arus puncak ekspirasi maupun nilai-nilai spirometri. Namun demikian paling tidak dapat disimpulkan bahwa terapi profilaksis kortikosteroid intranasal dapat mencegah peningkatan reaktivitas bronkus selama musim tepung

sari pada penderita rinitis yang disertai asma.

Herrickson dkk¹⁷ serta Watson dkk¹⁸ melakukan penelitian pada penderita rinitis perenial yang juga mempunyai asma. Setelah 4 minggu memakai budesonide intranasal terjadi perbaikan obstruksi hidung, pernapasan mulut berkurang dibandingkan dengan kontrol. Perbaikan fungsi hidung ini juga menurunkan gejala asma serta kejadian asma akibat kegiatan jasmani.²⁰ Menurut Watson dkk¹⁸ perbaikan asma ini mungkin berhubungan dengan perbaikan fungsi hidung dan bukan efek langsung pada saluran napas bagian bawah. Kedua penelitian di atas juga didukung oleh Wood dan Eggleston¹⁹ bahwa triamsinolon intranasal juga menurunkan reaktivitas saluran napas bagian atas dan bawah terhadap pemajanan dengan alergen bulu kucing.

Antihistamin

Histamin merupakan salah satu mediator yang penting pada asma alergik. Sebagai antagonis reseptor H1, antihistamin mempunyai pengaruh pada fungsi paru. Penelitian menunjukkan bahwa obat ini dapat memperbaiki gejala dan fungsi paru pada asma. Oleh karena itu, tidak seperti pada kortikosteroid intranasal, perbaikan yang didapat karena antihistamin pada asma tidak hanya disebabkan perbaikan saluran napas bagian atas.

Penelitian pada generasi pertama antihistamin menunjukkan sangat sedikit efek perbaikannya pada asma²⁰ dan efek sampingnya sangat mengganggu; oleh karena itu antihistamin ditinggalkan; tetapi dengan munculnya generasi kedua antihistamin yang dikatakan lebih aman dan bekerja lebih spesifik terhadap reseptor H1, menjadi menarik untuk dipelajari kembali.²¹

Rafferty dkk²² menunjukkan bahwa terfenadin dapat mengurangi gejala asma serta kebutuhan bronkodilator dan sedikit memperbaiki fungsi paru, tetapi memerlukan dosis sangat besar yaitu 240-540 mg sehari. Grant dkk²³ melaporkan bahwa cetirizin 15-20 mg sehari dapat mengurangi gejala rinitis dan asma, namun perbaikan fungsi paru tidak berbeda bermakna dibanding plasebo. Perlu dikemukakan bahwa pemakaian antihistamin perlu mempertimbangkan selain keefektifannya juga keamanan. Jika mungkin untuk pengobatan alergi dipakai antihistamin generasi kedua yang selain efektif, aman dan dapat dikatakan hampir bebas efek samping. Sejauh ini obat-obat yang memenuhi kriteria tadi adalah loratadin, setirizin dan feksofenadin. Ketiga obat tersebut selain mempunyai efek antihistamin juga anti-inflamasi alergik, artinya dapat menghambat migrasi eosinofil. Seperti diketahui eosinofil berperan penting pada inflamasi alergi yang terjadi pada rinitis alergik maupun asma.²⁴⁻²⁵ Penelitian menunjukkan bahwa ketiga antihistamin tadi mampu menekan produksi atau penampilan ICAM-1 (*inter-cellular adhesion molecule-1*) pada sel endotel kapiler,²⁶⁻³¹ yang diperlukan untuk migrasi eosinofil dari kapiler ke jaringan. Konsekuensi pemakaian obat yang mempunyai aksi antihistamin maupun anti-inflamasi adalah berkurangnya gejala dan menurunnya reaktivitas jaringan terhadap zat-zat yang memprovokasinya. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa antihistamin khususnya generasi kedua bermanfaat pada rinitis yang disertai asma.

Pada penelitian paralel acak buta ganda terkontrol, kembali

Ciprandi dkk³² melaporkan pemberian terfenadin secara kontinyu selama 12 bulan pada anak-anak sekolah yang menderita rinokonjungtivitis dan atau asma intermiten ringan yang alergi tunggau debu rumah. Dibanding dengan pasien yang mendapat plasebo, pasien yang mendapat terapi terfenadin 1 mg/kgBB menunjukkan perbaikan gejala alergi secara bermakna ($p < 0,003$) dan penurunan inflamasi terlihat dari infiltrasi sel radang dan ekspresi ICAM-1 di hidung ($p < 0,001$). Absensi sekolah dan kunjungan ke dokter juga berkurang ($p < 0,003$). Tidak didapatkan efek samping pada kedua kelompok.

Laporan terakhir dari Ciprandi dkk³³ menyatakan bahwa pemberian cetirizin jangka panjang tidak saja mengurangi gejala alergi saluran napas bagian atas dan bawah (**Gb. 1 dan 2**) tetapi juga biaya pemakaian obat tambahan seperti pemakaian obat anti asma steroid topikal dan antibiotik dibandingkan pemakaian obat bila perlu (**tabel 2**).

Tabel 2. Rerata biaya pengobatan setiap anak selama 6 bulan³³

	Placebo (US\$)	Cetirizin (US\$)
Cetirizin (dosis tambahan)	20.01	3.5
Cetirizin reguler	-	43.7
Albuterol inhalasi	0.50	0.38
Fluticasone inhalasi	17.38	11.55
Acetaminophen	13.8	16.2
Antibiotik	208.7	18.2
Total	279.54	181.83

Mekanisme hubungan asma dan rinitis

Meskipun terdapat bukti-bukti bahwa rinitis alergik mempengaruhi asma tetapi mekanisme yang menghubungkan disfungsi saluran napas atas dan bawah dapat dikatakan belum terungkap. Berbagai teori diajukan untuk menerangkan hubungan antara rinitis dan asma, antara lain :

- (1) refleks naso-bronkial.
- (2) meningkatnya inhalasi melalui mulut terhadap udara dingin, kering atau alergen inhalasi.
- (3) drainase post-nasal bahan-bahan inflamasi ke saluran napas bagian bawah.
- (4) absorpsi mediator atau faktor kemotaktik.
- (5) menurunnya respons terhadap adrenergik beta.

Refleks naso-bronkial, terungkap dari penelitian Kaufman dan Wirght³⁴ yang membuktikan pemberian silikat di mukosa hidung manusia bukan penderita asma menyebabkan peningkatan resistensi saluran napas bagian bawah. Spasme bronkus yang terjadi pada pemberian silikat di hidung ternyata dapat dihambat dengan atropin³⁴ dan reseksi saraf trigeminus³⁵; kejadian tersebut mendukung peranan refleks kolinergik. Meskipun masih terdapat silang pendapat, Yan dan Salome³⁶ melakukan uji provokasi histamin pada hidung penderita rinitis alergi dan asma yang stabil, ternyata didapatkan penurunan volume ekspirasi paksa detik pertama (FEV1) lebih dari 10% pada 8 dari 12 penderita. Cepatnya respons saluran napas bagian bawah menunjukkan adanya kemungkinan peranan refleks naso-bronkial. Tetapi penelitian Little dkk³⁷ tidak menyokong peranan refleks naso-bronkial, karena dengan pemberian fenilefrin yang bukan anti-kolinergik, refleks naso-bronkial dapat dihambat.

Pernapasan mulut terjadi akibat hidung tersumbat oleh edem jaringan dan sekret. Penelitian sebelumnya menunjukkan

bahwa bernapas melalui mulut meningkatkan kemungkinan terjadinya serangan asma karena kegiatan jasmani.³⁸ Perbaikan fungsi hidung diduga dapat memperbaiki gejala asma. Hal ini karena udara yang dihirup akan disaring, dihangatkan dan dilembabkan dulu sebelum mencapai bronkus. Alergen dan polutan akan tersaring di hidung.

Drainase bahan-bahan inflamasi dari saluran napas bagian atas ke saluran napas bagian bawah mungkin terjadi (*post-nasal drip*). Meskipun pada kelinci percobaan rinosinusitis dapat meningkatkan reaktivitas saluran napas,³⁹ Bardin, dkk⁴⁰ membuktikan dengan zat radioaktif, tidak ada aspirasi cairan sinus ke dalam bronkus.

Akibat reaksi alergi sangat mungkin terjadi absorpsi zat-zat mediator atau kemotaktik, sebelum akhirnya mencapai bronkus.¹⁶ Teori ini menyatakan bahwa pada penyakit atopi, termasuk di dalamnya asma dan rinitis, kepekaan reseptor sel-selnya menurun terhadap rangsangan adrenergik beta.

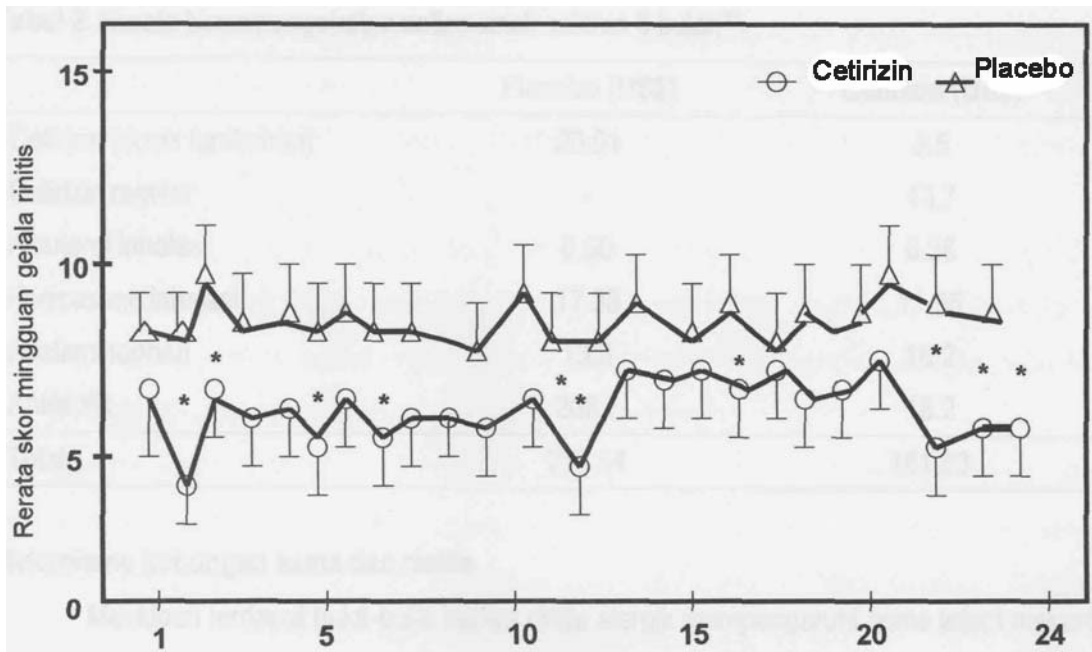
KESIMPULAN

Penelitian epidemiologik menunjukkan bahwa rinitis alergi dan asma sering terdapat bersama-sama, dan hipereaktivitas bronkus non spesifik dapat dijumpai pada sebagian penderita rinitis alergi tanpa gejala asma. Sampai sekarang belum jelas mekanisme hubungan rinitis alergi dan asma, meskipun keduanya merupakan penyakit inflamasi. Pada penderita rinitis yang juga asma, kortikosteroid intranasal dan antihistamin khususnya generasi kedua dapat mengurangi gejala asma dan bahkan pada sebagian penderita dapat memperbaiki fungsi paru dan reaktivitas bronkus. Meskipun pengobatan rinitis alergi mempunyai efek perbaikan asma, belum jelas apakah pengobatan rinitis dapat mempengaruhi perjalanan penyakit asma.

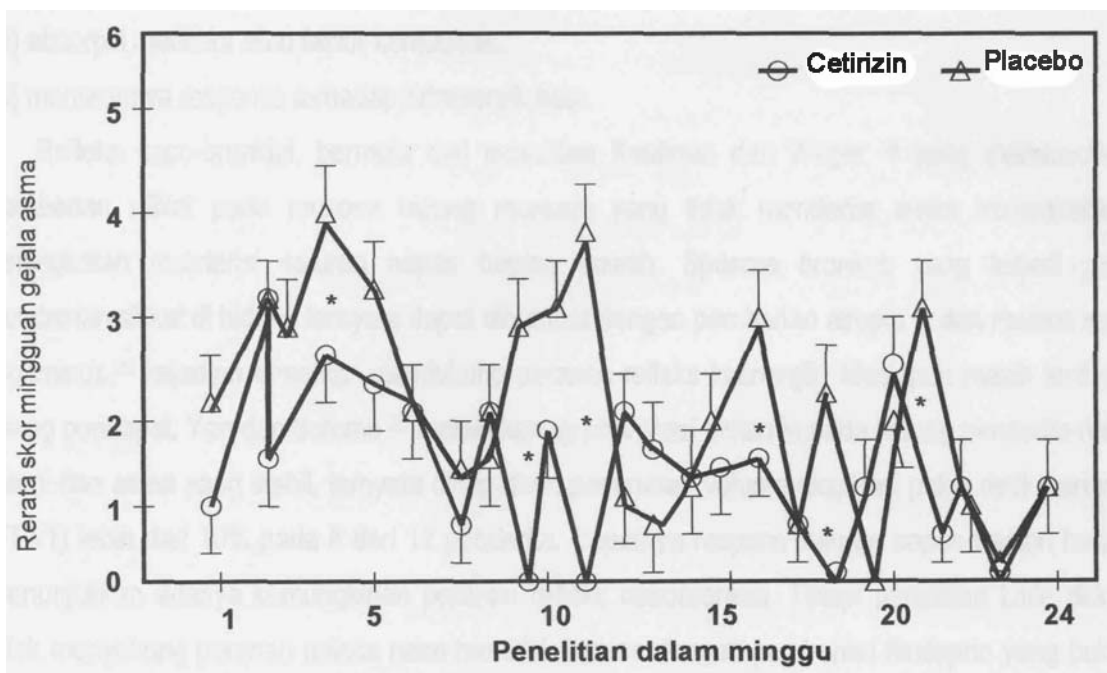
KEPUSTAKAAN

- Simon FER. Allergic rhinobronchitis: the asthma-allergic rhinitis link. *J Allerg Clin Immunol* 1994; 104 : 534-40.
- Passalacqua G Ciprandi G, Canonica GW. United airway diseases: therapeutic implication. *Thorax* 2000; 55(Suppl 2):S26-S27.
- Schleimer RP, Togias AG. Introduction. Systemic Aspects of Allergic Diseases. *J Allerg Clin Immunol* 2000; 106(Suppl): 191s
- Mygind N, Bisgaard H. Applied anatomy of the airways. Dalam : Mygind N, Pipkorn F, Dahl R, eds. *Rhinitis and asthma. Similarities and differences*. Copenhagen: Munksgaard. 1990: 21-37.
- Persson CCA, Pipkorn U. Pathogenesis and pharmacology of asthma and rhinitis. Dalam : Mygind N, Pipkorn F, Dahl R, eds. *Rhinitis and asthma. Similarities and differences*. Copenhagen. Munksgaard, 1990: 275-88.
- Smith JM. Epidemiology and natural history of asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis. Dalam: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, eds. *Allergy : Principle and practice*. 3rd ed. St. Louis: Mosby, 1988: 891-929.
- Dahl R. Rhinitis and asthma. Dalam : Mygind N, Naclerio RM, eds. *Allergic and non allergic rhinitis. Clinical aspects*. Copenhagen: Munksgaard, 1993: 184-8.
- Broder I, Higgin MW, Mathews KP, Keller B. Epidemiology of asthma and allergic rhinitis in a total community. Tecumseh, Michigan. *J Allerg Clin Immunol* 1974; 54: 100-10.
- Settipane RJ, Hagy GW, Settipane GA. Longterm risk factors for developing asthma and rhinitis : a 23-year follow up study of college students. *Allerg Proc* 1994; 15: 21-5.
- NHLBI/WHO Workshop report. Global Initiative for Asthma. Publication No. 95-3859. January 1995; 1-176.
- Madonini E, Briatico-Vangosa B, Pappacoda A, Maccagini G, Cardani A, Saporiti F. Seasonal increased bronchial reactivity in allergic rhinitis. *J Allerg Clin Immunol* 1987; 79: 358-63.
- Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. *J Allerg Clin Immunol* 1985; 75: 573-7.
- Verdiani P, Di Carlo S, Baronti A. Different prevalence and degree of nonspecific bronchial hyperreactivity between seasonal and perennial rhinitis. *J Allerg Clin Immunol* 1990; 86: 576-82.
- Prieto L, Berto JM, Guterrez V. Airway responsiveness to metacholine and risk of asthma in patients with allergic rhinitis. *Ann Allerg* 1994; 72: 534-9.
- Corren J. Allergic rhinitis and asthma: How important is the link ? *J Allerg Clin Immunol* 1997; 99: 5781-6.
- Corren J, Adinoff AD, Buchmeier AD, Irvin CG. Nasal beclomethasone prevents the seasonal increase in bronchial responsiveness in patients with allergic rhinitis and asthma. *J Allerg Clin Immunol* 1992; 98: 250-6.
- Henriksen JW, Wenzel A. Effect of an intranasal administered corticosteroid (budesonide) on nasal obstruction, mouth breathing and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 1014-8.
- Watson WTA, Becker AB, Simmons FER. Treatment of allergic rhinitis with intranasal corticosteroids in patients with mild asthma: Effect on lower airway responsiveness. *J Allerg Clin Immunol* 1993; 91: 97-101.
- Wood RA, Eggleston PA. The effects of intranasal steroids on nasal and pulmonary response to cat exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 315-20.
- Karlin JM. The use of antihistamines in asthma. *Ann Allerg* 1972; 30: 342-7.
- Meltzer EO. The use of anti-H1 drugs in mild asthma. *Allergy* 1995; 50: 41-7.
- Rafferty P, Jackson L, Smith R, Holgate ST. Terfenadine: a potent H1-receptor antagonist in the treatment of grass pollen sensitive asthma. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30: 229-35.
- Grant JA, Nicodemus CF, Findaly SR et al. Cetirizine in patients with seasonal allergic rhinitis and concomitant asthma: prospective randomized, placebo-controlled trial. *J Allerg Clin Immunol* 1995; 95: 723-32.
- Cristina Seminario M, Gleich GJ. The role of eosinophils in the pathogenesis of asthma. *Curr Op Immunol* 1994; 6: 860-4.
- Mygid N. Pathophysiology of allergic rhinitis. *Eur Respir Rev* 1994; 4: 248-51.
- Paolieri F, Battifora M, Riccio AM et al. Terfenadine and fexofenadine reduce in vitro ICAM-1 expression on human continuous cell link. *Ann Allerg Asthma Immunol* 1998; 81: 601-7.
- Abdelaziz MM, Devalia JL, Kahir OA et al. Effect of fexofenadine on eosinophil-induced changes in epithelial permeability and cytokine release from nasal epithelial cells of patients with seasonal allergic rhinitis. *J Allerg Clin Immunol* 1998; 101: 410-20
- Vignola AM, Crampette L, Mondain M et al. Inhibitory activity of loratadine and descarboethoxylopratadine on expression of ICAM-1 and HLA-DR by nasal epithelial cells. *Allergy* 1995; 50: 2000-3.
- Redier H, Chanez P, De Vos C et al. Inhibitory effect of cetirizine on bronchial eosinophil recruitment induced by allergen inhalation challenge in allergic patients with asthma. *J Allerg Clin Immunol* 1992; 90: 215-24.
- Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G et al. Cetirizine reduces inflammatory cell recruitment and ICAM-1 (or CD-54) expression on conjunctival epithelium in both early and late phase reaction after allergen-specific challenge. *J Allerg Clin Immunol* 1995; 95: 612-21.
- Fadel R, Herpin-Richard N, Rilioux JP, Henocq E. Inhibitory effect of cetirizine 2 HCl on eosinophil migration in vivo. *Clin Allerg* 1987; 17: 373-9.
- Ciprandi G, Ricca V, Tosca M, Landi M, Passalacqua G, Canonica GW. Continuous antihistamine treatment controls allergic inflammation and reduces respiratory morbidity in children with mite allergy. *Allergy* 1999; 54: 358-65.
- Ciprandi G, Tosca M, Passalacqua G, Canonica G. Longterm cetirizine treatment reduces allergic symptoms and drug prescriptions in children with mite allergy. *Ann Allerg Asthma Immunol* 2001; 87: 222-6.
- Kaufman J, Wright GW. The effect of nasal and nasopharyngeal irritation on airway resistance in man. *Am Rev Resp Dis* 1969; 100: 626-30.
- Kaufman J, Chen JC, Wright GW. The effect of trigeminal resection on reflex bronchoconstriction after nasal and nasopharyngeal irritation in man. *Am Rev Resp Dis* 1970; 101: 768-9.
- Yan K, Salome C. The response of the airways to nasal stimulation in asthmatics with rhinitis. *Eur J Resp Dis* 1983; (suppl): 105-8.

37. Little NT, Carlisle CC, Millman RP, Braman SS. Changes in airway resistance following nasal provocation. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:580-3.
38. Shurtman-Ellstein R, Zeballos RJ, Buckley JM, Souhrada JF. The beneficial effect of nasal aerating in exercise induced broncho-constriction. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 65-73.
39. Brugman SM, Larson GL, Henson PM, Honor J, Irvin CG. Increased airway responsiveness associated with sinusitis in a rabbit model. *Am Rev Resp Dis*; 147: 314-20.
40. Bardin PG, Van-Heerden BB, Joubert JR. Absence of pulmonary aspiration of sinus contents in patients with asthma and sinusitis. *J Allerg Clin Immunol* 1990; 86: 82-8.



Gambar 1. Rerata skor mingguan gejala saluran napas bagian atas (rinitis) selama 24 minggu.* Perbedaan bermakna ($p < 0.05$). (Ciprandi dkk : *Ann Allerg Asthma Immunol*, 2001; 807: 222-6)



Gambar 2. Rerata skor mingguan saluran napas saluran bawah (asma) selama 24 minggu.* Perbedaan bermakna ($p < 0.05$). (Ciprandi dkk : *Ann Allerg Asthma Immunol*, 2001; 807: 222-6).