

Tinjauan Pustaka**Penggunaan terkini oksimetazolin pada praktik klinik sehari-hari dan rekomendasi Kelompok Studi Rinologi Indonesia**

**Retno Sulisty Wardani¹, Azmi Mir'ah Zakiah², Yoan Levia Magdi³,
Dolly Irfandy⁴, Anna Mailasari Kusuma Dewi⁵, Budi Sutikno⁶,
Sarwastuti Hendradewi⁷, Sinta Sari Ratonanda⁸, Delfitri Munir⁹**

Divisi Rinologi, Departemen THT Bedah Kepala Leher, Fakultas Kedokteran ¹Universitas Indonesia – RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta, ²Universitas Hasanudin – RS Wahidin Sudirohusodo Makasar, ³Universitas Sriwijaya – RSUP M Husin Palembang, ⁴Universitas Andalas – RSUP M Jamil Padang, ⁵Universitas Diponegoro – RS Kariadi Semarang, ⁶Universitas Airlangga – RSUD Soetomo Surabaya, ⁷Universitas Sebelas Maret – RSUD Moewardi Surakarta, ⁸Universitas Padjajaran – RSUP Hasan Sadikin Bandung, ⁹Universitas Sumatera Utara – RS H Adam Malik Medan

ABSTRAK

Latar belakang: Oksimetazolin adalah bahan aktif dekongestan topikal yang digunakan untuk rinitis alergi maupun inflamasi mukosa hidung lainnya. Cara pemakaian oksimetazolin yang baik dan benar akan memengaruhi keberhasilan pengobatan. Efek samping rinitis medikamentosa merupakan komplikasi yang sering terjadi dan sebaiknya dapat dicegah. **Tujuan:** Penulisan tinjauan pustaka ini untuk memberikan pemahaman terkini tentang berbagai indikasi oksimetazolin pada praktik klinik Telinga Hidung Tenggorok sehari-hari, cara pemakaian yang tepat, efek samping dan komplikasi yang terjadi berdasarkan studi kepustakaan yang dipublikasikan di PubMed, Google Scholar, dan Scopus dalam 10 tahun terakhir (2007–2016) oleh tim *ad hoc* anggota Kelompok Studi (KODI) Rinologi Indonesia. **Tinjauan pustaka:** Oksimetazolin memiliki indikasi yang diperluas jika digunakan bersama dengan bahan aktif lain. Oksimetazolin semprot hidung 0,05% yang digunakan bersama dengan steroid intranasal dilaporkan memberikan manfaat pada penatalaksanaan rinitis alergi, rinitis kronis, dan polip hidung. Oksimetazolin digunakan juga dalam bedah sinus endoskopik untuk mendapatkan visualisasi lapang operasi yang baik karena efek hemostatik vasokonstriktor intranasal. Keuntungan yang dilaporkan juga diiringi dengan kemungkinan efek samping dan komplikasi yang sudah dikenal sampai yang membahayakan hingga kematian akibat koarktasio aorta, infark miokard elevasi non-ST, dan krisis hipertensi. **Kesimpulan:** Rekomendasi yang dibuat oleh KODI Rinologi berdasarkan analisis secara sistematis dengan telaah kritis, diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan dan pemahaman tentang penggunaan oksimetazolin yang bermanfaat dan dapat mencegah efek samping yang berbahaya.

Kata kunci: Oksimetazolin, dekongestan intranasal, indikasi, efek samping, komplikasi

ABSTRACT

Background: Oxymetazoline is an active ingredient of topical decongestant in treating allergic rhinitis and other nasal mucosal inflammation. A good and proper usage of oxymetazoline will influence a beneficial outcome. Rhinitis medicamentosa is a common complication that should be avoided. **Purpose:** Content of the literature review is the indications of oxymetazoline usage in daily ENT clinical practice; the proper usage, side effects and complications are appraised from Pubmed, Scopus and Google Scholar publications within the last 10 years (2011 – 2015). The work was performed by *ad hoc* team consisted of member of Rhinology Study Group Indonesia. **Literature Review:** Oxymetazoline broader indications obtained when applied together with other active ingredients. Oxymetazoline 0.05% nasal spray with topical intranasal steroid was reported as having efficacy in management of allergic rhinitis, chronic rhinitis and nasal polyps. Oxymetazoline is used as topical vasoconstrictor during endoscopic sinus surgery

*to get clear endoscopic visualization due to its hemostatic effect. Combination of oxymetazoline with topical intranasal steroid, was reported to be beneficial in the management of allergic rhinitis, chronic rhinitis and nasal polyps. Oxymetazoline is also used as topical vasoconstrictor during endoscopic sinus surgery to get clear endoscopic visualization due to its hemostatic effect. The good result of oxymetazoline was reported along with its side effects, which could be fatal, such as coarctation of the aorta, non-ST elevation myocardial infarction, and critical hypertension. **Conclusion:** Recommendation from Rhinology Study Group Indonesia based on systematic analysis with critical appraisal that has been made, may widen the knowledge and understanding of oxymetazoline usage and indications, and also avoiding the dangerous side effects and complications.*

Keywords: Oxymetazoline, topical intranasal decongestant, indication, side effect, complication

Alamat Korespondensi: DR. Dr. Retno S Wardani, SpT.H.T.K.L.(K), Divisi Rinologi Departemen THT-KL Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo. Jl. Diponegoro 71 Jakarta. Email: retno.wardani@ui.ac.id.

PENDAHULUAN

Oksimetazolin adalah obat golongan simpatomimetik. yang dikenal juga sebagai obat adrenergik; merupakan golongan stimulan yang memiliki efek agonis pada sistem saraf simpatis dan mengakibatkan pelepasan serta aksi nor-epinefrin dan epinefrin. Hormon epinefrin dan nor-epinefrin dikenal juga sebagai adrenalin dan nor-adrenalin yang disekresi oleh kelenjar adrenal. Aksi utama nor-epinefrin dan epinefrin adalah sebagai perantara respon *fight or flight*. Aksi lain berupa vasokonstriksi, peningkatan tekanan darah serta akselerasi kecepatan dan kekuatan kontraksi jantung. Obat adrenergik yang memicu dan menghambat efek ini dikenal sebagai obat simpatomimetik atau simpatolitik.¹⁻³

Simpatomimetik yang beraksi pada reseptor adrenergik dapat bekerja secara langsung atau tidak langsung seperti melalui aktivasi reseptor pasca-sinaptik, menghambat pemecahan dan penggunaan neurotransmitter tertentu atau menstimulasi produksi dan pelepasan katekolamin. Sehubungan dengan sifat obat simpatomimetik yang dapat meningkatkan tekanan darah dan meningkatkan irama jantung, maka obat ini dapat digunakan untuk asma bronkial, syok dan henti jantung.¹⁻³

Oksimetazolin adalah simpatomimetik yang secara selektif bekerja pada reseptor adrenergik α_1 dan sebagian reseptor adrenergik α_2 . Mekanisme aksi oksimetazolin adalah vasokonstriksi karena reseptor adrenergik α_1 banyak terdapat pada pre-sinaptik pembuluh darah, sedangkan lokasi reseptor α_2 post-sinaptik mengakibatkan vasokonstriksi melalui penghambatan pelepasan neurotransmitter. Vasokonstriksi pembuluh darah akan mengakibatkan hilangnya sumbatan hidung melalui 2 mekanisme: 1) melalui terjadinya peningkatan lumen saluran napas; 2) melalui penurunan eksudasi yang berasal dari venula pasca-kapiler. Secara keseluruhan terjadi penurunan resistensi aliran udara hidung sebesar 35,7% dan penurunan 50% produksi eksudat yang berasal dari aliran darah mukosa.¹⁻³

Kongesti hidung adalah persepsi berkurangnya aliran udara hidung atau sensasi rasa penuh pada wajah, mencakup berbagai mekanisme yang mendasarinya. Inflamasi mukosa termasuk edema jaringan, eksudasi plasma dan vasodilatasi terjadi akibat kontribusi mediator inflamasi dan neurogenik. Inflamasi mukosa adalah mekanisme patofisiologi utama pada kongesti hidung termasuk peningkatan pelebaran vena, peningkatan sekresi dan edema jaringan, dan selanjutnya akan menyempitkan pasase hidung melalui terjadinya vasodilatasi,

peningkatan aliran darah dan peningkatan permeabilitas vaskuler. Dampaknya adalah pelebaran vena sinusoid hidung, edema bagian anterior konka inferior dan hambatan aliran udara hidung, yang akan mengakibatkan terjadinya keluhan hidung tersumbat, hidung buntu atau hidung mampet.¹⁻³ Indikasi penggunaan oksimetazolin terutama untuk mengatasi kongesti hidung, karena efek vasokonstriksi bekerja dalam beberapa detik sampai beberapa menit, dengan durasi aksi lebih dari 12 jam.

Kongesti hidung juga dapat terjadi akibat respon neurologik yang melibatkan sistem neurotransmitter. Persarafan mukosa hidung yang berasal dari sistem sensorik, parasimpatis dan simpatis berkontribusi terhadap refleksi aktivasi kelenjar atau inflamasi neurogenik. Persarafan sensorik akan memicu sensasi hidung gatal dan merupakan saraf aferen untuk refleksi motorik, seperti bersin. Refleksi parasimpatis dan simpatis memengaruhi fungsi kelenjar dan vaskuler hidung. Fungsi neuronal dapat secara berkepanjangan meningkat regulasinya dan mengakibatkan inflamasi mukosa. Keadaan ini dapat menyebabkan reaksi hiper-responsif persarafan dan inflamasi neurogenik, yang diduga berasal dari pelepasan peptida-peptida golongan neurotrofin seperti substansi P, *calcitonin gene-related peptide* (CGRP), dan neurokinin A yang berasal dari serabut saraf sensorik nyeri nosiseptif. Pelepasan neuropeptida ini terutama akan menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah, sehingga menambah kongesti hidung. Mekanisme molekuler yang mendasari reaksi hiper-responsif tidak sepenuhnya dipahami, tetapi diduga melibatkan aksi neurotrofin pada serabut aferen saraf sensorik. Kerjasama antara aksi molekul dan proses patologik yang distimulasinya, akan memicu terjadinya gejala kongesti hidung.¹⁻³

Tujuan penulisan tinjauan pustaka ini adalah menelusuri dan merangkum indikasi terkini dari penggunaan oksimetazolin pada

rinitis alergi, rinitis kronik, dan polip hidung. Program pencegahan resistensi antibiotik juga dapat ditingkatkan dengan kesadaran untuk mengobati gejala sumbatan hidung rinosinusitis akut akibat infeksi virus. Pemahaman mengenai peran dekongestan seperti oksimetazolin, dapat membantu mengubah pola pikir dan meningkatkan kesadaran dalam menulis resep yang lebih rasional, yang mengutamakan terapi simptomatik dan mengkhususkan pemberian antibiotik untuk kasus tertentu saja. Oksimetazolin juga dapat dimanfaatkan untuk mempertahankan lapang pandang endoskop pada saat operasi bedah sinus endoskopik melalui mekanisme hemostatik untuk mengurangi atau mengatasi perdarahan yang terjadi. Efek samping serta komplikasi oksimetazolin juga akan dibahas. Rangkuman dan rekomendasi yang dihasilkan merupakan hasil diskusi intensif dari panitia *ad hoc* kajian oksimetazolin yang dibentuk oleh Kelompok Studi Rinologi Indonesia.

Tingkat keamanan oksimetazolin serta efeknya pada mukosa hidung dan aliran darah mukosa hidung

Obat dekongestan hidung seperti oksimetazolin dapat menurunkan aliran darah mukosa dan tahanan hidung. Dalam pengamatan selama 8 jam, aliran darah akan turun 30–40% setiap 6 jam. Profil farmakologi masih dipertanyakan, karena pengurangan aliran darah hidung mungkin tidak memiliki kegunaan pada infeksi saluran napas atas.¹⁻³ Penurunan volume basal terukur pada konka inferior dan konka media menunjukkan perubahan bermakna 1, 8, 10, 11, dan 12 jam sesudah penggunaan oksimetazolin berdasarkan pemeriksaan MRI.⁴ Instrumen *computational fluid dynamic* (CFD) yang digunakan untuk mensimulasi perubahan aliran udara hidung menunjukkan 50% penurunan tahanan hidung terjadi 9,1 kali lebih cepat sesudah 8 jam penggunaan dan 3,2 kali lebih cepat sesudah 12 jam penggunaan

dibandingkan semprot hidung dengan injeksi Sham.⁵

Oksimetazolin berpengaruh terhadap frekuensi gerakan silia dan memengaruhi waktu transpor mukosiliar. Penelitian oksimetazolin 0,05% pada subyek sehat dengan menggunakan tes sakarin menunjukkan penurunan frekuensi gerakan silia (*ciliary beat frequency*), serta pemanjangan waktu transpor mukosiliar dari 474 ± 21 detik menjadi 572 ± 41 detik. Walaupun demikian peningkatan waktu transpor mukosiliar ini masih dalam batas normal.⁶

Benzalkonium klorida merupakan bahan pengawet yang terkandung dalam komposisi oksimetazolin semprot hidung yang tersedia di pasaran. Penelitian membuktikan bahwa benzalkonium klorida sendiri dapat memicu peningkatan edema mukosa hidung. Pada penggunaan selama 28 hari pada penelitian 30 orang sehat, angka edema mukosa hidung akibat penggunaan oksimetazolin lebih berat dibandingkan benzalkonium klorida. Oksimetazolin juga memicu peningkatan reaktivitas hidung dibandingkan kelompok plasebo dan benzalkonium klorida. Penggunaan jangka panjang oksimetazolin memicu sensasi hidung tersumbat akibat edema, hiper-reaktivitas maupun kombinasi keduanya yang merupakan mekanisme terjadinya rinitis medikamentosa. Kehati-hatian harus dipertimbangkan karena bahan pengawet benzalkonium klorida dalam obat semprot dekongestan dapat memperberat rinitis medikamentosa.⁷

Peran oksimetazolin untuk pencegahan peresapan antibiotik pada rinosinusitis akut

Rinosinusitis akut adalah kondisi infeksi akut pada hidung dan sinus dengan gejala hidung tersumbat, pilek, nyeri wajah atau rasa tertekan di wajah dan gangguan penghidu pada dewasa, atau batuk pada pasien anak. Angka prevalensi di berbagai tempat di

dunia adalah 6–15%, dan biasanya ditangani di pelayanan lini pertama. Berdasarkan bukti yang konsisten, rinosinusitis akut akan mengalami resolusi spontan, dan rekomendasi penggunaan antibiotik hanya pada rinosinusitis akut bakterial. Namun, fakta berbicara bahwa lebih dari 80% penderita rinosinusitis akut mendapat antibiotik di Eropa dan Amerika, dan masih lebih dari 60% di negara-negara Asia.⁸⁻¹⁰

Prevalensi rinosinusitis akut bakterial hanya 2%, sedangkan 98% kasus yang merupakan prevalensi terbesar adalah rinosinusitis akut akibat infeksi virus atau pasca infeksi virus dengan gejala yang menetap sampai dengan waktu 12 minggu.⁸⁻¹⁰ Kriteria diagnosis rinosinusitis akut bakterial lebih sering ditetapkan berdasarkan gejala dan tanda klinik dibandingkan dengan hasil pemeriksaan mikrobiologik. Gejala dan tanda klinik tersebut: 1) sekret hidung berwarna kuning-kehijauan, dengan perubahan warna merupakan tanda yang lebih kuat daripada perubahan kekentalan; 2) nyeri unilateral pada wajah atau kepala yang berat dengan skor Skala Visual Analog lebih dari 7; 3) demam lebih dari 38°C ; 4) peningkatan *marker* inflamasi yaitu LED (laju endap darah) dan *C-reactive protein*; 5) terdapatnya “*double sickening*” (perburukan gejala sesudah terjadinya gejala yang awalnya ringan). Rinosinusitis akut bakterial ditegakkan berdasarkan adanya 3 kriteria positif dari 5 gejala dan tanda tersebut. Pemeriksaan bakteriologik maupun pemeriksaan foto polos sinus tidak direkomendasikan dalam menegakkan diagnosis rinosinusitis akut bakterial.^{8,9}

Tinjauan sistematik menunjukkan bahwa rinosinusitis akut yang ringan akan membaik tanpa pemberian antibiotik. Tinjauan Cochrane tentang penggunaan antibiotik dibandingkan dengan plasebo pada rinosinusitis akut dewasa dari 10 penelitian dengan bias risiko rendah melibatkan 2450 subyek, mendapatkan bahwa antibiotik tidak memberikan manfaat yang

berarti; antibiotik hanya mempercepat waktu penyembuhan sebanyak $\frac{1}{2}$ hari dibandingkan plasebo, hanya 5 dari 100 subyek yang sembuh lebih cepat dalam 7–14 hari.^{8,9} Indikator *number needed to treat* (NNT) melaporkan bahwa diperlukan 18 pasien yang harus diterapi antibiotik untuk setiap 1 pasien yang sembuh lebih cepat $\frac{1}{2}$ hari (IK 95%: 10–115). Efek samping penggunaan antibiotik ditunjukkan dengan jumlah pasien yang harus diterapi terhadap terjadinya efek samping, yaitu 8 orang (IK 95%: 6–13), dengan efek samping tersering gangguan gastrointestinal (mual, muntah, diare) dan kemerahan wajah, tetapi tidak terjadi efek samping yang berat.^{8,9} Dengan demikian berdasarkan pertimbangan keselamatan pasien, dan tidak didapatinya manfaat yang jelas, serta masalah global tentang resistensi antibiotik, maka Kelompok Studi Rinologi Indonesia merekomendasikan dan menegaskan bahwa tidak dibenarkan penggunaan dan peresepan antibiotik pada pasien rinosinusitis akut ringan akibat infeksi virus, atau pasca infeksi virus yang didiagnosis secara klinik.

Pemberian antibiotik sebagai usaha pencegahan komplikasi orbita dan intrakranial pada kasus rinosinusitis akut adalah pola pikir yang salah. Laporan kasus serial dari rumah sakit tersier menunjukkan bahwa komplikasi orbita dan intrakranial terjadi segera pada awal penyakit.^{8,9} Usaha untuk menurunkan prevalensi dan keberhasilan penatalaksanaan tidak dipengaruhi oleh upaya pemberian antibiotik profilaksis. Terapi antibiotik profilaksis tidak ada di dalam alur penatalaksanaan rinosinusitis akut ringan-sedang dan tanpa komplikasi.^{8,9}

Penelitian menunjukkan bahwa pemberian antibiotik yang tidak rasional pada rinosinusitis akut adalah akibat ketidakmampuan menegakkan diagnosis, ketidakmampuan membedakan infeksi virus dan infeksi bakteri, harapan dan persepsi pasien yang menginginkan antibiotik untuk mempercepat kesembuhan penyakit,

mudahnya antibiotik diperjualbelikan di mana-mana dan kurangnya kesadaran akan ancaman dan masalah resistensi antibiotik di tingkat lokal maupun global.⁸⁻¹⁰

Penatalaksanaan tanpa antibiotik pada rinosinusitis akut viral dan pasca viral adalah pemberian edukasi tentang perjalanan alamiah dari penyakit, menentramkan dan meyakinkan pasien bahwa tidak diperlukan antibiotik, serta pemberian terapi simtomatik.⁹ Terapi lini pertama untuk rinosinusitis akut viral adalah higiene hidung, yaitu menjaga kebersihan hidung dengan melakukan cuci hidung. Berbagai teknik cuci hidung akan disajikan dalam tulisan yang lain.

Prevalensi infeksi virus pada saluran napas meningkat secara global dan memberikan dampak signifikan pada kesehatan. Virus respiratorik yang tersering adalah Adenovirus, virus Influenza, virus Parainfluenza, RSV (Respiratory Syncytial Virus) dan Rhinovirus. Virus adalah patogen yang berbahaya bagi populasi manusia karena sampai saat ini belum didapatkan terapinya. Human Rhinovirus (HRV) adalah penyebab utama rinosinusitis akut/rinitis akut/selesma/*common cold*, yang merupakan penyakit infeksi akut tersering pada manusia. Terdapat 101 serotipe HRV yang saat ini sudah dapat diidentifikasi. Sembiliah puluh persen HRV menggunakan molekul adesi intraseluler (ICAM-1, CD 54) sebagai reseptor selulernya. Molekul adesi seluler ini memegang peranan penting dalam interaksi sel-sel imunologi dengan sel endotelial, serta dalam rekrutmen sel-sel efektor dalam sistem imunitas. Infeksi HRV selain mengakibatkan rinosinusitis akut/rinitis akut/selesma/*common cold* juga berperan dalam terjadinya otitis media, eksaserbasi asma pada anak dan penyakit paru obstruktif kronik, serta merupakan predisposisi untuk terjadinya super-infeksi oleh bakteri.¹¹

Pengobatan infeksi virus adalah mengatasi gejala yang ditimbulkannya, tidak ditujukan untuk mengeradikasi virus.

Mekanisme terjadinya gejala pada infeksi saluran napas atas adalah akibat respons inflamasi pejamu dan bukan merupakan akibat kerusakan struktur sel pejamu (*cytopathic effect* = CPE) akibat invasi virus. Konsep ini didukung oleh berbagai pengamatan *in vitro* dan *in vivo* yang menunjukkan bahwa sekret hidung pada saat infeksi HRV diperkaya dengan albumin, kinin, IgG, sitokin pro-inflamasi dan mediator lipid.¹¹ Kondisi ini juga disertai dengan infiltrat neutrofil seluler yang dominan. Dengan demikian terapi terhadap selesma ditujukan kepada 3 hal, yaitu: 1) untuk menurunkan dan meringankan gejala-gejala; 2) menurunkan terjadinya *viral shedding-spreading*; 3) menurunkan efek akibat respon imun. Dengan demikian pengobatan yang ideal adalah kombinasi anti-virus dan anti-inflamasi. Dekongestan topikal termasuk oksimetazolin secara efektif dapat menurunkan gejala obstruksi dan rinore pada rinitis; juga dilaporkan pada penelitian *in vitro* potensi oksimetazolin untuk menghambat replikasi HRV pada sel yang terinfeksi, efek eradikasi virus sekaligus kemampuannya memproteksi sel, serta efeknya dalam menekan ekspresi ICAM-1 (SC54) yang merupakan reseptor permukaan yang terlibat dalam invasi virus dan respon inflamasi *host*. Inhibisi maksimum (81,5%) pada CPE (*cytopathic effect*) yang diinduksi oleh virus dapat tercapai pada penggunaan 200 ug/ml oksimetazolin dan menurunkan pembentukan plak sebanyak 88%. Plak virus adalah struktur yang terbentuk pada kultur sel dalam media agar, akibat virus yang menginfeksi dan menyebabkan terjadinya replikasi bakteri. Inhibisi CPE, formasi plak, dan reduksi titer virus kemungkinan terjadi akibat induksi aktivitas antivirus oksimetazolin. Penurunan regulasi dan ekspresi ICAM-1 yang diinduksi oleh oksimetazolin kemungkinan berhubungan dengan aktivitas anti-oksidatif yang memicu reaksi redoks (reaksi reduksi/oksidasi) dalam sel.¹¹ Pada keadaan ini, pendekatan kausatif terhadap rinosinusitis akut/rinitis

akut/selesma/*common cold*, menunjukkan kemampuan oksimetazolin untuk mencegah replikasi virus pada mukosa nasofaring dan mencegah penyebaran infeksi ke saluran napas bawah.¹¹

Penelitian tersebut membuktikan oksimetazolin memiliki aktivitas anti-HRV *in vitro*, dan efek simpatomimetik alfa, selain sebagai terapi simptomatik dapat juga digunakan sebagai terapi kausatif. Indikasi terjadinya penghambatan replikasi, aktivitas, dan penyebaran virus, yang disertai dengan efek anti-inflamasi, anti-oksidan, dan mekanisme aksi vasokonstriksi, dapat memperpendek gejala hidung tersumbat dan rinore pada penggunaan oksimetazolin untuk rinosinusitis akut viral/rinitis viral/selesma/*common cold*.¹¹

Oksimetazolin meningkatkan efektivitas steroid intranasal pada rinitis alergi

Oksimetazolin sebagai dekonjestan agonis adrenergik telah terbukti juga memiliki efek anti inflamasi. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk menilai efek oksimetazolin sebagai terapi tambahan pada kasus rinitis alergi. Namun apakah efek lain oksimetazolin ini juga sebagai kontributor dalam berkurangnya gejala rinitis alergi, belum dapat dibuktikan. Pada penelitian yang dilakukan oleh Baroody dkk¹² tahun 2011, dilakukan pemberian oksimetazolin pada malam hari, yang diduga akan memberikan efek meningkatnya aliran udara dalam kavum nasi sehingga pasien akan tidur lebih baik. Hal ini dilihat dari skor *nasal peak flow* yang diambil di pagi hari, sebelum dan sesudah pemberian oksimetazolin. Pada hasil data keseluruhan, ditemukan bahwa didapatkan pengaruh yang signifikan pada sebagian besar gejala rinitis alergi baik pada pagi dan sore hari, dengan penambahan oksimetazolin bersama flutikason furoat pada pengobatan rinitis alergi.¹²

Hal utama yang menjadi pertimbangan pemakaian oksimetazolin sebagai terapi tambahan pada rinitis alergi adalah kemungkinan terjadinya rinitis medikamentosa pada pemakaian jangka panjang. Walaupun patofisiologi terjadinya rinitis medikamentosa masih belum diketahui dengan pasti, namun secara teori awal perkembangan terjadinya rinitis medikamentosa adalah hilangnya α reseptor pada mukosa kavum nasi akibat adanya perubahan mukosa dan epitel.¹²

Kombinasi oksimetazolin dengan flutikason furoat pada penelitian tersebut menunjukkan tidak terjadi rinitis medikamentosa walaupun pada pemakaian 8 minggu. Namun pada studi lain, pemakaian lebih dari 8 minggu menunjukkan perubahan mukosa dan berkembang menjadi rinitis medikamentosa. Pemakaian flutikason furoat bersamaan dengan oksimetazolin memberi efek positif melawan efek perubahan mukosa hidung akibat oksimetazolin. Anti inflamasi flutikason furoat mencegah perubahan mukosa dan epitel hidung yang terjadi akibat oksimetazolin. Hal inilah yang diduga membuat penggunaan oksimetazolin jangka panjang tidak menyebabkan rinitis medikamentosa. Penggunaan flutikason furoat sendiri tanpa kombinasi oksimetazolin menunjukkan berkurangnya inflamasi dan jumlah sel mast pada mukosa hidung. Namun kombinasi dengan oksimetazolin menyebabkan efek pengurangan gejala rinitis alergi lebih cepat dibandingkan hanya flutikason furoat sebagai terapi tunggal, ditunjukkan dengan skor gejala hidung total (*total nasal symptom score/TNSS*) yang lebih rendah dan nilai rinometri akustik yang lebih besar.¹²

Matreja dkk¹³ pada tahun 2012, melakukan penelitian dengan membandingkan 2 kelompok subyek penderita rinitis alergi yang dirandomisasi berdasarkan tabel random angka. Kelompok 1 mendapat terapi oksimetazoline tetes hidung (0,05%) selama 1 minggu dan 2 semprot flutikason furoat

(100ug/hari) setiap rongga hidung pada malam dan pagi hari selama 4 minggu; dibandingkan dengan kelompok 2 yang mendapat semprot hidung flutikason furoat (100 ug/hari) saja setiap pagi selama 4 minggu. Sembilan puluh satu subyek dapat menyelesaikan waktu evaluasi lengkap hingga akhir 4 minggu penelitian. Penelitian ini mengkonfirmasi dan memperbaiki penelitian sebelumnya, bahwa penggunaan oksimetazolin dengan kombinasi flutikason furoat menunjukkan efektivitas, keamanan serta perbaikan gejala sisa dan memperbaiki kualitas hidup pasien yang berhubungan dengan rinitis alergi pada populasi India. Kelemahan penelitian Matreja¹³ adalah jumlah sampel yang terlalu sedikit untuk mengevaluasi adanya efek samping, waktu penelitian yang hanya 4 minggu serta penggunaan label terbuka sehubungan dengan keterbatasan dana.

Meltzer dkk,¹⁴ tahun 2013 melakukan penelitian efektivitas jangka pendek dan keamanan penggunaan mometason furoat intranasal ditambah dengan oksimetazolin semprot hidung pada 705 subyek berusia lebih dari 12 tahun dan menderita rinitis alergi musiman lebih dari 2 tahun. Subyek dibagi menjadi 4 kelompok yaitu, kelompok 1) mometason furoate (MF) semprot hidung 1 kali sehari, 2 semprot per lubang hidung (200 ug), ditambah oksimetazolin 0,05% 3 spray per lubang hidung (MF + oks 3); kelompok 2) MF 1 kali/hari + oks 1 semprot per lubang hidung (MF + oks 1); kelompok 3) MF 1 kali/hari; kelompok 4) oksimetazolin 2 kali/hari dan plasebo diberikan selama 15 hari, dengan waktu evaluasi 1 minggu. Didapati kombinasi MF + oksimetazolin mengurangi gejala secara signifikan pada pagi dan malam hari selama hari 1–15 hari dibandingkan dengan oksimetazolin 2 kali per hari, atau plasebo ($p < 0,002$). Sedangkan perubahan sumbatan hidung dari nilai awal lebih baik secara bermakna pada penggunaan kombinasi dengan oksimetazolin 2 kali sehari. (MF + oks 3), -0,92; (MF + oks 1), -0,8; oks 2 kali per hari, -1,06 dibanding

MF 1 kali per hari -0,63 dan plasebo -0,57. Kombinasi oksimetazolin dan mometason furoat 2 kali per hari memiliki efektivitas yang lebih bermakna untuk perubahan TNSS pada pagi hari, sore hari, efek cepat dan segera (*instantaneous*) secara harian pada periode 1 minggu; oksimetazolin 2 kali per sehari lebih unggul daripada plasebo dalam minggu ke-1. Efek samping yang dilaporkan jumlahnya sedikit dan memiliki kemiripan di antara berbagai obat yaitu epistaksis ringan dan pemanjangan interval QT. Efek samping yang berat terjadi 1 kasus dari kelompok mometason furoat 1 kali per hari yaitu perdarahan esofagus dan 1 kasus dari kelompok plasebo yaitu nyeri dada sekunder akibat refluks gastroesofagus. Kedua efek samping yang berat ini tidak memerlukan terapi lebih lanjut.¹⁴

Berdasarkan bukti terkini tentang penggunaan kombinasi steroid intranasal dan oksimetazolin pada rinitis alergi, perlu dilakukan penelitian multisenter di Indonesia untuk mendapat data lokal di Indonesia oleh anggota Kelompok Studi Rinologi bekerja sama dengan Kelompok Studi Alergi Imunologi dari Perhimpunan Dokter Spesialis THT Bedah Kepala Leher Indonesia (PERHATI-KL).

Terapi kombinasi steroid intranasal dan oksimetazolin 0,05% pada polip hidung dewasa

Polip hidung adalah penyakit inflamasi kronik pada mukosa sinonasal dengan etiologi yang masih diperdebatkan tetapi terdapat kesepakatan bahwa penyakit ini akan memberikan dampak besar pada kualitas hidup penderitanya. Walaupun steroid intranasal merupakan terapi utama dan memiliki tingkatan pembuktian dan rekomendasi tinggi terhadap gejala dan ukuran polip; tetapi kurang lebih 50% penderitanya tidak respons dengan steroid intranasal. Diduga bahwa kegagalan terapi

terjadi akibat ketidakmampuan steroid intranasal mencapai jaringan polip dan mukosa hidung secara efektif.

Studi terdahulu memperlihatkan terapi kombinasi steroid intranasal dengan oksimetazolin lebih memberikan perbaikan pada penatalaksanaan rinitis alergi dibanding steroid intranasal saja, karena potensi terjadinya onset cepat dekongestan, aktivitas anti-inflamasi ditambah perlindungan yang diberikan oleh steroid intranasal pada reseptor takifilaksis.¹²⁻¹⁴

Pada tatalaksana polip hidung ternyata penggunaan steroid topikal intranasal yang dikombinasikan dengan dekongestan topikal intranasal dinilai lebih menguntungkan dibandingkan hanya dengan penggunaan steroid intranasal secara tunggal saja. Pemberian kombinasi ini dinilai berguna dalam mengatasi keluhan berupa hiposmia, peningkatan *nasal peak flow*, perbaikan transpor mukosiliar, dan reduksi ukuran polip yang kemudian akan menunjang perbaikan dari kualitas hidup pasien itu sendiri.¹⁵

Keuntungan didapatkan dari mekanisme oksimetazolin yang merupakan dekongestan oral dengan masa kerja lama, yang menekan edema yang terjadi pada polip hidung sehingga steroid intranasal dapat masuk pada lapisan mukosa yang lebih dalam secara lebih efektif.¹⁵ Namun, hal ini masih membutuhkan penelitian yang lebih lanjut.

Kekurangan dari pemberian terapi kombinasi ini dapat terjadi keadaan rinitis medikamentosa yang ditandai dengan adanya *rebound congestion* pada penggunaan jangka panjang. Terdapat 2 hipotesis yang mendasari terjadinya *rebound congestion*, yaitu stimulasi reseptor α_2 secara berlebihan yang menyebabkan keadaan vasokonstriksi secara berkepanjangan sehingga terjadi edema interstitial. Hipotesis berikutnya adalah adanya penurunan kadar nor-epinefrin endogen yang disebabkan karena adanya umpan balik negatif sehingga akan terjadi dilatasi relatif

pada pleksus sinusoid dari mukosa nasal. Efek samping lain yang merugikan dari penggunaan terapi kombinasi ini dalam jangka panjang, khususnya dekongestan topikal intranasal berupa gangguan neurologik sentral dan kardiovaskular, berupa sakit kepala, rasa mengantuk, hipertensi, takikardia, bahkan depresi pernapasan, namun insidens yang dilaporkan sangat jarang.¹²

Kirtsreesakul dkk¹⁵ pada tahun 2016 melakukan uji klinik randomisasi tersamar ganda dengan kontrol plasebo, pada 2 kelompok polip hidung, masing-masing terdiri 34 subyek. Kelompok terapi mendapat oksimetazolin 2 *spray* per lubang hidung, lalu 5 menit kemudian disemprotkan mometason furoat 2 *spray* per lubang hidung; sedangkan kelompok kontrol mendapat terapi plasebo dan mometason furoat dengan dosis yang sama. Terapi tersebut diberikan 2 kali sehari selama 4 minggu. Selanjutnya kedua kelompok mendapatkan mometason furoat 2 *spray* per lubang hidung 2 kali sehari selama 2 minggu. Jadi total waktu pemberian terapi adalah 6 minggu. Penelitian ini merupakan publikasi pertama tentang kombinasi terapi oksimetazolin serta steroid intranasal pada polip hidung hingga diunduh pada 1 Desember 2016, menyimpulkan bahwa oksimetazolin yang diberikan 5 menit sebelum steroid intranasal 2 kali sehari selama 4 minggu, dilanjut steroid intranasal selama 2 minggu, dapat meningkatkan efektivitas steroid intranasal, memperbaiki gejala hidung tersumbat, gangguan penghidu, patensi hidung, transpor mukosiliar dan ukuran polip dan tidak terdapat gejala dan tanda rinitis medikamentosa.¹⁵

Kegunaan larutan oksimetazolin 0,05% pada operasi bedah sinus endoskopik

Bedah sinus endoskopik memerlukan vasokonstriktor topikal agar diperoleh lapang pandang operasi maksimal karena perdarahan minimal yang terjadi selama masa

pembedahan. Untuk mencapai kondisi optimal ini, diperlukan persiapan operasi yang baik dan pada saat operasi diperlukan dukungan teknik anestesi tertentu serta penggunaan vasokonstriktor topikal pada saat operasi. Vasokonstriktor topikal adalah obat hemostatik yang baik untuk mencapai kondisi optimal pada saat operasi, tetapi memiliki potensi efek kardiopulmoner sistemik yang membahayakan pasien. Higgins dkk¹⁶ melakukan tinjauan sistematis terhadap 42 naskah tentang vasokonstriktor topikal yang digunakan untuk operasi pada hidung, nasofaring dan sinus, dan mendapatkan 32 kasus morbiditas termasuk 5 kasus mortalitas yang terjadi diduga berhubungan dengan kokain topikal, kombinasi kokain dan epinefrin topikal, epinefrin topikal, dan fenilefrin topikal sebagai vasokonstriktor topikal selama pembedahan. Efek samping yang dilaporkan terjadi akibat penggunaan vasokonstriktor topikal adalah hipertensi maligna, krisis hipertensi, syok kardiogenik, iskemi miokard, fibrilasi ventrikel, takiaritmia, sinus takikardi, glaukoma dan midriasis pupil. Tidak ada laporan kasus morbiditas pada penggunaan oksimetazolin topikal maupun xilometazolin topikal.

Diperlukan investigasi yang sungguh-sungguh untuk mencari hubungan kausal terjadinya reaksi efek samping obat. Metode yang sering digunakan untuk evaluasi hubungan sebab akibat adalah: 1) efek samping hanya terjadi sementara (*temporer = sine qua non*); 2) kekuatan: hubungan yang lebih kuat lebih mungkin terjadi efek samping dibandingkan hubungan yang lebih lemah; 3) konsistensi: obat yang mengakibatkan efek samping berhubungan dengan efek yang sama dan terjadi berulang-ulang pada pengamatan; 4) gradien biologik: hubungan sebab dan efek samping yang terjadi mengikuti kurva dosis dan respon; 5) plausibilitas: aksi biologik yang terjadi akibat agen penyebab secara rasional dan/atau mengikuti mekanisme patofisiologi dapat mengakibatkan efek samping.¹⁶

Publikasi vasokonstriktor topikal yang mengakibatkan efek samping paling banyak terjadi dalam waktu sesaat saja (temporer) dan mengikuti kriteria plausibilitas; tetapi sulit dievaluasi kausalitasnya berdasarkan kriteria kekuatan, konsistensi dan hubungan dosis-respon karena sedikitnya jumlah kasus efek samping dan lemahnya kekuatan penelitian komparatif. Faktor lain yang mempengaruhi hubungan sebab-akibat efek samping vasokonstriktor topikal dalam suatu pembedahan adalah adanya faktor perancu, seperti efek anestesi sistemik, jumlah obat yang digunakan dan diserap, serta injeksi lokal menggunakan obat sejenis. Pada saat bedah sinus endoksopik, pengukuran sulit dilakukan untuk menentukan jumlah obat yang digunakan karena obat vasokonstriktor yang diteteskan pada kapas, kebanyakan masih melekat pada kapas dan ditandai dengan kapas yang masih tetap basah pada saat kapas dipakai maupun saat kapas dikeluarkan dari lubang hidung.¹⁶

Para ahli bedah pada prinsipnya menyetujui pentingnya penggunaan vasokonstriktor topikal untuk mengurangi perdarahan. Walaupun demikian terdapat ketidak-sepakatan dalam memilih jenis vasokonstriktor. Berdasarkan tinjauan sistematis oleh Higgins dkk,¹⁶ direkomendasikan protokol untuk vasokonstriktor topikal berdasarkan profil keamanannya, sebagai berikut: 1) fenilefrin topikal sebaiknya tidak digunakan; 2) kehati-hatian perlu dilakukan pada penggunaan kokain topikal; 3) hindari penggunaan obat penghambat untuk kontrol hipertensi intraoperatif sesudah penggunaan vasokonstriktor topikal; 4) hindari obat anestesi halogen hidrokarbon (misalnya halotan) jika menggunakan vasokonstriktor topikal; 5) jika memungkinkan, hindari penggunaan kokain topikal atau epinefrin pada pasien dengan riwayat penyakit kardiovaskuler; 6) untuk neonatus atau anak kurang dari 40 kg (85 pounds) atau kurang dari 12 tahun, pertimbangkan penggunaan oksimetazolin 0,05% terlebih dahulu. Jika

visualisasi yang adekuat atau hemostasis tidak tercapai pertimbangkan dengan kehati-hatian penggunaan epinefrin 1/2000; 7) untuk berat badan lebih dari 40 kg (85 pounds) atau lebih dari 17 tahun dapat menggunakan oksimetazolin dan epinefrin 1/2000; 8) usia lebih dari 18 tahun pergunakan epinefrin konsentrasi 1/2000 atau 1/1000.

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan desain uji klinik randomisasi dengan jumlah subyek yang mencukupi. Sehubungan dengan angka efek samping dari vasokonstriktor topikal intranasal sangatlah rendah, diperlukan jumlah sampel yang cukup besar.

Efek samping dan komplikasi penggunaan oksimetazolin intranasal pada dewasa dan anak

Ada beberapa hal harus dicermati dalam penggunaan oksimetazolin yaitu serapan sistemik yang akan menimbulkan efek alfa adrenergik perifer.^{13,17,18} Pada beberapa kasus dikaitkan dengan gejala serangan jantung; pada penggunaan lama dapat mengakibatkan insomnia, iritabilitas, dan palpitasi, dan juga respon takifilaksis dan *rebound-congestion* dapat terjadi pada penggunaan yang tidak tepat.¹⁷ Pada dosis tertentu akan memberikan manifestasi neurologik, selain itu pada dosis yang cukup besar karena efek akumulasi (tertelan saat pemberian intranasal) akan mengakibatkan hipertensi karena efek vasokonstriksi dan takiaritmia bahkan sampai koma. Efek vasokonstriksi tersebut dihubungkan juga dengan sindrom koroner akut, spasme arteri koroner sampai stres kardiomiopati (kardiomiopati Takotsubo).¹⁹

Selain itu serapan sistemik dapat menstimulasi alfa2-adrenoreseptor sentral terutama di *locus ceruleus* (area di pons serebri), mengurangi aliran sentral simpatis.¹⁷⁻¹⁹ Tampilan klinisnya mirip dengan keracunan opioid atau klonidin seperti bradikardi, hipotensi, penurunan frekuensi

nafas, miosis, dan bisa menyebabkan stres dan panik. Hipertensi berat ditemukan pada gejala awal keracunan alfa agonis-1 perifer kemudian diikuti hipotensi dan bradikardi. Pada kasus overdosis kurang dari 1-1,25 ml dari sediaan 0,05% pada anak kurang dari 6 tahun, golongan imidazolin dapat mengakibatkan kematian.¹⁸ Terdapat penelitian yang menemukan tidak ada perbedaan secara statistik pada denyut jantung, tekanan darah dan frekuensi nafas setelah 1 jam diberikan 1 tetes oksimetazolin 0,025% intranasal pada anak usia 1-12 bulan.²⁰

Pada sediaan 0,025% dosis toksik kurang dari 2,5-5 ml. Dekongestan topikal golongan imidazolin (oksimetazolin) tidak dianjurkan diberikan pada anak di bawah 6 tahun karena sangat toksik dan dapat menimbulkan kematian. Jumlah maksimum yang dapat diberikan dapat diserap dengan baik oleh kedua lubang hidung anak tidak lebih dari 0,15 ml tiap lubang hidung, karena dikhawatirkan dengan volume yang lebih akan tertelan dan menimbulkan efek sistemik.¹⁸

Oksimetazolin memiliki efek sebagai dekongestan yang paling baik jika dibanding kortikosteroid intranasal pada penelitian yang dilakukan pemakaian selama 28 hari, tetapi dekongestan topikal tidak direkomendasikan pada pemakaian lama karena akan mengakibatkan rinitis medikamentosa (*rhinopathy*). Terjadinya rinitis medikamentosa ini bervariasi pada setiap individu, biasanya akan muncul pada pemakaian hari ketiga sampai minggu ke-6 pada pemakaian terus-menerus.²¹

Efek samping dari oksimetazolin yang dilaporkan Matreja dkk¹³ sama seperti yang dilaporkan penelitian sebelumnya. Efek samping yang tersering ditemukan seperti mata berair, bersin dan atau rasa terbakar dan menyengat di hidung. Sampai saat ini belum ada laporan gangguan terhadap aksis-HPA, pertumbuhan tulang atau terbentuknya katarak serta glaukoma jika diberikan

bersamaan dengan steroid intranasal.

Kesimpulan dan rekomendasi

Oksimetazolin adalah dekongestan topikal yang digunakan dalam praktik klinik sehari-hari untuk mengatasi gejala sumbatan hidung melalui efek agonis pada sistem saraf simpatis yang mengakibatkan pelepasan serta aksi nor-epinefrin dan epinefrin pada reseptor alfa1 dan alfa2 di pembuluh darah.

Pengkajian literatur mendapatkan berbagai indikasi baru penggunaan oksimetazolin sebagai berikut:

1. Terapi antibiotik empiris ataupun profilaksis tidak diberikan pada rinosinusitis akut yang disebabkan oleh infeksi virus. Oksimetazolin dapat direkomendasikan sebagai terapi simptomatik sesudah dilakukan cuci hidung pada rinosinusitis akut virus (Tidak ada data penelitian. Opini ahli. Level Pembuktian IV. Rekomendasi D).
2. Oksimetazolin dapat meningkatkan efektivitas steroid intranasal dan sebaliknya steroid intranasal dapat mengeliminasi efek samping oksimetazolin. Penggunaan secara bersamaan harus dilakukan dengan kehati-hatian, karena hanya menghilangkan gejala sumbatan hidung dan tidak diketahui mekanisme aksi kombinasi obat pada patofisiologi rinitis alergi (Tidak ada data penelitian. Opini ahli. Level Pembuktian IV. Rekomendasi D).
3. Terapi oksimetazolin yang diikuti oleh steroid topikal intranasal pada polip hidung akan memperbaiki gejala sumbatan hidung, patensi hidung, transpor mukosiliar, dan mengecilkan ukuran polip (Uji Klinik Randomisasi Tersamar Ganda dengan Kontrol Plasebo. Tingkat Pembuktian 1A. Rekomendasi A).

4. Oksimetazolin 0,05% dapat digunakan sebagai bahan hemostatik dalam bedah sinus endoskopik untuk mengurangi perdarahan lapangan operasi dan menjaga lapang pandang endoskop tetap bersih. (*Systematic Review*. Tingkat Pembuktian 1A. Rekomendasi A).

Pasien yang menggunakan oksimetazolin sebagai obat tunggal tidak boleh lebih dari 3 hari secara berturut-turut.

Untuk terapi kombinasi, oksimetazolin digunakan terlebih dahulu 5 menit sebelum steroid intranasal. Jika digunakan dalam waktu yang lebih lama daripada yang direkomendasikan, maka ada kemungkinan bisa terjadi perburukan, perbaikan atau kembalinya gejala hidung tersumbat; selain efek samping yang lain yaitu rasa panas-terbakar, rasa tertusuk, ingus bertambah, rasa kering di dalam rongga hidung, bersin, cemas, mual, pusing, sakit kepala, gangguan tidur, dan denyut jantung yang bertambah cepat atau bertambah lambat.

Obat sebenarnya adalah racun dalam dosis yang tepat. Perlu kehati-hatian dalam mengambil keputusan untuk peresepan obat. *An ounce of prevention is worth a pound of cure* – Benjamin Franklin.

Ucapan terima kasih: Kelompok Studi Rinologi Indonesia memberikan apresiasi yang setinggi-tingginya kepada PT Merck Tbk, yang telah memberikan dukungan dana tanpa pamrih (*grant*) dalam meningkatkan suasana dan kegiatan ilmiah Rinologi di Indonesia.

DAFTAR PUSTAKA

- Westfall TC, Westfall DP. Adrenergic agonists and antagonists. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th ed. Edited by Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. New York, McGraw-Hill. 2011:277-333.
- Teixeira MS, Alper CM, Martin BS, Helal N, Doyle BM, Doyle WJ. Oxymetazoline applied topically to the nasal mucosa decreases transmucosal nitrous oxide exchange for the middle ear. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 2016 May 1;125(5):400-7.
- Braun T, Rich M, Berghaus A, Kramer MF. Effects of oxymetazoline nasal spray on the nasal cycle assessed by long-term rhinoflowmetry. *Rhinology*. 2012 Dec;50(4):370-5.
- Pritchard S, Glover M, Guthrie G, Brum J, Ramsey D, Kappler G, Thomas P, Stuart S, Hull D, Gowland P. Effectiveness of 0.05% oxymetazoline (Vicks Sinex Micromist®) nasal spray in the treatment of objective nasal congestion demonstrated to 12 h post-administration by magnetic resonance imaging. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2014 Feb 28;27(1):121-6.
- Kishore A, Blake L, Wang C, Ba S, Gross G. Evaluating the Effect of Sinex®(0.05% Oxymetazoline) Nasal Spray on Reduction of Nasal Congestion Using Computational Fluid Dynamics. *Journal of biomechanical engineering*. 2015 Aug 1;137(8):081011.
- Zhang L, Han D, Song X, Wang K, Wang H. Effect of oxymetazoline on healthy human nasal ciliary beat frequency measured with high-speed digital microscopy and mucociliary transport time. *Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology*. 2008 Feb;117(2):127-33.
- Rubinstein A. Is Afrin (Oxymetazoline) A Safe And Effective Drug In Normal, Healthy Adults With Reference To Nasal Congestion And The Nasal Response? Diunduh pada tanggal 1 Desember 2016. http://digitalcommons.pcom.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1074&context=pa_systematic_reviews.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, Cohen N, Cervin A, Douglas R, Gevaert P, Georgalas C. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinology. Supplement*. 2012 Mar(23):3-p.

9. Fokkens WJ, Hoffmans R, Thomas M. Avoid prescribing antibiotics in acute rhinosinusitis. *BMJ*. 2014 Oct 17;349(g5703):1-3.
10. Wang DY, Wardani RS, Singh K, Thanaviratananich S, Vicente G, Xu G, Zia MR, Gulati A, Fang SY, Shi L, Chan YH. A survey on the management of acute rhinosinusitis among Asian physicians. *Rhinology*. 2011 Aug;49(3):264.
11. Koelsch S, Tschaikin M, Sacher F. Anti-rhinovirus-specific activity of the alpha-sympathomimetic oxymetazoline. *Arzneimittelforschung*. 2007 Jul;57(07):475-82.
12. Baroody FM, Brown D, Gavanescu L, DeTineo M, Naclerio RM. Oxymetazoline adds to the effectiveness of fluticasone furoate in the treatment of perennial allergic rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011 Apr 30;127(4):927-34.
13. Matreja PS, Gupta V, Kaur J, Singh S. Efficacy of fluticasone and oxymetazoline as the treatment for allergic rhinitis. *J Clin Diagn Res*. 2012 Feb;6:85-8.
14. Meltzer EO, Bernstein DI, Prenner BM, Berger WE, Shekar T, Teper AA. Mometasone furoate nasal spray plus oxymetazoline nasal spray: short-term efficacy and safety in seasonal allergic rhinitis. *American journal of rhinology & allergy*. 2013 Mar 1;27(2):102-8.
15. Kirtsreesakul V, Khanuengkitkong T, Ruttanaphol S. Does oxymetazoline increase the efficacy of nasal steroids in treating nasal polyposis? *American journal of rhinology & allergy*. 2016 May 1;30(3):195-200.
16. Higgins TS, Hwang PH, Kingdom TT, Orlandi RR, Stammberger H, Han JK. Systematic review of topical vasoconstrictors in endoscopic sinus surgery. *The Laryngoscope*. 2011 Feb 1;121(2):422-32.
17. Barone DA, Krieger AC. A 45-years old man with delayed onset of osa events during polysomnography. *Jurnal Chest*, April 2016. E 123-6.
18. Nordt SP, Vivero LE, Cantrell FL. Not just a drop in the bucket—inversion of oxymetazoline nasal decongestant container increases potential for severe pediatric poisoning. *J Pediatrics* 2015. 1-2.
19. Izumi Y. Drug-induced Takotsubo cardiomyopathy. *Heart Failure Clin* 9 (2013) 225–31.
20. Hite D, Mullen N. Effects of intranasal oxymetazoline on the pediatric population aged 1 to 12 months: an interim analysis. *Annals of Emergency Medicine*, 2008-10-01, Volume 52, Issue 4, Pages S165-S165.
21. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, Lang DM, Nicklas RA, Oppenheimer J, Portnoy JM, Randolph CC. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2008 Aug 31;122(2):S1-84.