

Laporan Penelitian

Efektivitas Pelargonium sidoides terhadap penurunan gejala rinosinusitis kronik alergi tanpa polip disertai gangguan tidur

Ahmad Juwaeni, Teti Madiadipoera, Iwin Soemarman, Sintia Sari Ratonanda

Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Kepala Leher
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran - Rumah Sakit Hasan Sadikin
Bandung

ABSTRAK

Latar Belakang: Rinosinusitis kronik tanpa polip adalah inflamasi mukosa hidung dan sinus paranasal lebih dari 12 minggu. Etiologinya multifaktorial, terbanyak alergi. Gejala utamanya kongesti hidung, hidung berair, nyeri wajah, gangguan penciuman, dan menyebabkan gangguan tidur. Gangguan tidur disebabkan kongesti hidung dan peningkatan mediator inflamasi IL-1, IL-6, dan TNF- α . **Tujuan:** Membuktikan efektivitas terapi adjuvan rinosinusitis kronik alergi tanpa polip disertai gangguan tidur menggunakan ekstrak Pelargonium sidoides. Perbaikan gejala dan tanda klinis, serta penurunan kadar IL-1, IL-6, dan TNF- α sekret hidung sebagai indikator. **Metode:** *Quasi-experimental open labelled pre and posttest design* pada 20 sampel, dibagi menjadi dua kelompok. Kelompok pertama diterapi larutan cuci hidung NaCl isotonis, semprot hidung kortikosteroid dan ekstrak Pelargonium sidoides. Kelompok kedua (kontrol) tidak diberikan ekstrak Pelargonium sidoides. Gejala klinis dinilai dengan *Total Nasal Score Symptoms (TNSS)*, *Visual Analog Scale (VAS)*, dan nasoskopi. Kualitas hidup dengan *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaires (RQLQ)*, dan *Sinonasal Outcome Test-20 (SNOT-20)*. **Hasil:** Penurunan skor *Total Nasal Score Symptoms (TNSS)* ($p=0,001$), *Visual Analog Scale (VAS)* hidung tersumbat ($p=0,018$), VAS hidung berair ($p=0,02$), VAS nyeri wajah ($p=0,008$), skor nasoskopi ($p=0,03$), dan *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaires (RQLQ) activity* ($p=0,003$), *sleep* ($p=0,001$), *non-nose/eye symptoms* ($p=0,005$), dan *emotional* ($p=0,01$) pada kelompok perlakuan berbeda bermakna dibandingkan kelompok kontrol berdasarkan uji Mann-Whitney. Tidak ada perbedaan bermakna pada skor SNOT-20 ($p=0,096$), penurunan kadar IL-1 ($p=0,529$), IL-6 ($p=0,529$), dan TNF- α ($p=0,971$). **Kesimpulan:** ekstrak Pelargonium sidoides secara klinis efektif sebagai terapi adjuvan rinosinusitis kronik alergi tanpa polip disertai gangguan tidur, namun tidak didukung penurunan kadar IL-1, IL-6, dan TNF- α sekret hidung.

Kata kunci: gangguan tidur, IL-1, IL-6, TNF- α , Pelargonium sidoides, rinosinusitis kronik alergi tanpa polip.

ABSTRACT

Background: Chronic rhinosinusitis without nasal polyps is inflammation of the nasal and paranasal sinus mucosa that lasts more than 12 weeks. It has multifactorial etiologies, and allergy is the most common. Its main symptoms are nasal congestion, runny nose, facial pain, smell disturbance, and can cause sleep disturbances. Sleep disturbances caused by nasal congestion and increased of inflammatory mediators IL-1, IL-6, and TNF- α . **Purpose:** To prove effectiveness of Pelargonium sidoides extract as adjuvant therapy in allergic chronic rhinosinusitis without nasal polyps accompanied by sleep disturbances. The indicators are improvement of clinical signs and symptom, and decreased level of IL-1, IL-6, and TNF- α nasal secretions. **Methods:** *Quasi-experimental design with 20 samples, divided into two groups. First group treated with isotonic nasal saline solution, corticosteroid nasal spray, and extract of Pelargonium sidoides. Second group (control) were not given extract of Pelargonium sidoides. Clinical symptoms were measured with TNSS, VAS, and nasoendoscopy. Quality of Life measured by RQLQ and SNOT-20.* **Results:** TNSS ($p= 0.001$), nasoendoscopy score, VAS nasal congestion ($p=0,018$), rhinorrhea ($p=0,02$) facial pain ($0,008$), and improving RQLQ activity ($p= 0.003$), sleep ($p=0.001$), non-nose/eye symptoms ($p=0,005$), and emotional ($p=0,01$) in the treated group significantly difference

compare to the control group based on Mann-Whitney tes. No significant difference in SNOT-20 score, and decreased levels of IL-1, IL-6, and TNF- α . **Conclusion:** *Pelargonium sidoides* extract can be used as adjuvant therapy of chronic allergic rhinosinusitis without nasal polyps with sleep disturbance, but not supported by decrease of IL-1, IL-6, and TNF- α .nasal secretion.

Keywords: IL-1, IL-6, TNF- α , *Pelargonium sidoides*, allergic chronic rhinosinusitis without nasal polyps, sleep disturbance.

Alamat korespondensi: Ahmad Juwaeni, Email: ahmadjdr@gmail.com, No HP: 08128593033. Jl. Taman Curie No. 15 Bandung

PENDAHULUAN

Rinosinusitis kronik tanpa polip hidung adalah suatu reaksi inflamasi mukosa hidung dan sinus paranasal yang berlangsung lebih dari 12 minggu dengan adanya dua atau lebih gejala, yang salah satunya harus ada gejala hidung tersumbat/kongesti hidung atau rinore anterior atau posterior, dengan atau tanpa nyeri wajah, dengan atau tanpa gangguan penciuman, dan atau ditemukan salah satu dari pemeriksaan nasoendoskopi berupa sekret dari meatus medius, dan atau pembengkakan mukosa terutama di meatus medius, dan atau pada pemeriksaan tomografi komputer ditemukan perubahan mukosa di kompleks osteomeatal atau di sinus paranasal.¹

Data di Sub Bagian Rinologi-Alergi Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung dan Tenggorok Bedah Kepala dan Leher (THT-KL) Rumah Sakit Hasan Sadikin (RSHS) pada tahun 2011 tercatat 45% kasus rinosinusitis dari seluruh kasus di Poliklinik Rinologi Alergi, terdiri dari 46,04% laki-laki dan 53,86% perempuan. Di Korea didapat prevalensinya 1,01% dari populasi, dan tidak ada perbedaan antara laki-laki dan perempuan. Pada tahun 2012 di Amerika Serikat, rinosinusitis kronik diderita oleh 15% populasi, di Kanada prevalensinya 9,1% populasi, dengan prevalensi terbanyak pada perempuan. Di Belgia prevalensinya 6% populasi, di Skotlandia 9,6%, di Karibia 9,3%. Prevalensi rinosinusitis kronik lebih

banyak pada perempuan dibandingkan laki-laki dengan perbandingan 6:4.¹

Menurut EPOS 2012, faktor penyebab rinosinusitis kronik antara lain infeksi bakteri, jamur, refluks laringofaring, dan alergi. Alergi merupakan faktor predisposisi rinosinusitis kronik yang paling banyak.¹ Hamilos² pada penelitiannya mendapatkan hubungan antara alergi dan rinosinusitis kronik. Dari seluruh pasien rinosinusitis kronik, 60% memiliki alergi.

Rinosinusitis kronik menimbulkan gangguan tidur. Sekitar 68% pasien mengalami gangguan tidur. Gangguan tidur yang terjadi pada pasien rinosinusitis kronik berupa gangguan nafas saat tidur, henti nafas saat tidur, dan mendengkur yang disebabkan oleh obstruksi hidung yang diawali dengan adanya kongesti hidung.³

Beberapa mediator yang berperan dalam rinosinusitis kronik alergi juga memiliki peranan dalam patofisiologi gangguan tidur, yaitu histamin, IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , PGD₂, dan bradikinin. Di antara sitokin-sitokin tersebut, yang menunjukkan adanya peranan yang dominan dalam regulasi tidur adalah interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) dan *tumor necrosis factor- α* (TNF- α).⁴⁻⁶

Terapi rinosinusitis kronik alergi tanpa polip menurut EPOS 2012 adalah dengan irigasi hidung dengan larutan cuci hidung NaCl, kortikosteroid topikal, antibiotika, mukolitik, dan herbal. Penggunaan obat herbal baru sebagai terapi adjuvan.

Luna dkk⁷ meneliti respon imun yang diinduksi oleh ekstrak Pelargonium sidoides terhadap kadar serum dan mukosa hidung IL-6 dan IL-15 dan menunjukkan adanya penurunan kadar IL-6 dan IL-15. Berdasarkan hasil ini, Pelargonium sidoides mempengaruhi sintesis IL-6 dan IL-15 di mukosa hidung dan serum. Kadar Sitokin-sitokin IL-1, IL-4, IL-10, TNF- α dan IL-8 di mukosa hidung dan serum juga dipengaruhi sintesisnya oleh Pelargonium sidoides, walau pun tidak ada perbedaan yang signifikan dibandingkan kontrol.

Penelitian ini menggunakan ekstrak Pelargonium sidoides karena obat herbal ini sudah melewati uji klinis fase empat dan memiliki informasi yang lebih banyak mengenai khasiat dan efek samping dan aman untuk rinosinusitis akut dan rinosinusitis kronik eksaserbasi akut, namun belum diteliti pada rinosinusitis kronik tanpa polip hidung. Ekstrak Pelargonium sidoides telah memiliki data *meta-analysis* kedokteran berbasis bukti pada tahun 2009.⁹

Tujuan Penelitian ini adalah untuk menganalisis efektivitas ekstrak Pelargonium sidoides sebagai terapi adjuvan terhadap penurunan gejala klinis dan Kadar IL-1, IL-6, TNF- α sekret hidung pada pasien rinosinusitis kronik alergi tanpa polip hidung yang disertai gangguan tidur.

METODE

Rancangan penelitian adalah *quasi experimental open labeled pre dan post test design* terhadap pasien yang berobat ke Poliklinik Rinologi Alergi Departemen Ilmu Kesehatan THT-KL RS. Hasan Sadikin Bandung. Pembagian subjek penelitian ke dalam setiap kelompok perlakuan atau kontrol dilakukan secara acak dengan menggunakan tabel angka *random* dan blok

permutasi. Waktu penelitian dimulai bulan Oktober 2013 sampai Desember 2013.

Kriteria inklusi adalah pasien rinosinusitis kronik tanpa polip hidung dengan hasil tes alergi *Skin Prick Test* (SPT) positif dengan usia antara 18-45 tahun dan mengeluhkan gangguan tidur yang berobat ke Poliklinik Rinologi Alergi Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung (THT-KL RSHS) dan menyetujui untuk ikut dalam penelitian dengan menandatangani surat persetujuan tertulis (*informed consent*). Kriteria eksklusi adalah pasien dengan riwayat alergi terhadap ekstrak Pelargonium sidoides, pasien yang memiliki kelainan anatomi di rongga hidung dan sinus paranasal, pasien dengan riwayat refluks laringofaring.

Kelompok pertama sebagai kelompok perlakuan diberikan terapi larutan cuci hidung dan kortikosteroid topikal semprot hidung yaitu *fluticasone furoate* 1 x 2 semprot pada kedua lubang hidung setiap pagi hari, dan ekstrak Pelargonium sidoides 3x20 mg tablet selama 14 hari. Pada kelompok kontrol diberikan larutan cuci hidung dan kortikosteroid topikal semprot hidung yaitu *fluticasone furoate* 1 x 2 semprot pada kedua lubang hidung setiap pagi hari.

Sebelum dan sesudah terapi dilakukan anamnesis untuk menilai skor TNSS, VAS. Kemudian dilakukan pemeriksaan nasoendoskopi berdasarkan kriteria Lund dan Kennedy. Kualitas hidup dinilai dengan SNOT-20, dan RQLQ. Selanjutnya dilakukan pengambilan sampel sekret hidung dengan teknik *nasal lavage* untuk mengukur kadar IL-1, IL-6, dan TNF- α sekret hidung dengan metode ELISA. Untuk membandingkan antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol digunakan uji Mann-Whitney.

HASIL**Tabel 1. Karakteristik Subjek**

Karakteristik	Kelompok penelitian		Nilai p
	Kelompok Perlakuan	Kelompok Kontrol	
Jenis kelamin			
Laki-laki	6	3	0,370 ^{*)}
Perempuan	4	7	
Usia (tahun)			0,853 ^{**)}
<20	-	1	
20-29	9	6	
30-39	-	2	
40-45	1	1	
Rerata (SD)	27,8 (6,55)	28,3 (7,94)	
Median	27	26,5	
Rentang	21-44	20-45	

Keterangan: *) berdasarkan uji eksak Fisher; **) berdasarkan uji Mann-Whitney
SD = Standar deviasi; bermakna jika nilai $p < 0,05$.

Dari 20 subjek penelitian, didapatkan 9 orang laki-laki dan 11 orang perempuan. Distribusi subjek berdasarkan usia didapatkan usia <20 tahun berjumlah 1 orang

(5%), usia 20-29 tahun berjumlah 15 orang (75%), dan usia 30-39 tahun berjumlah 2 orang (10%), dan usia 40-45 tahun berjumlah 2 orang (10%).

Tabel 2. Penurunan skor TNSS

TNSS	Kelompok Penelitian		Nilai p
	Perlakuan (n=10)	Kontrol (n=10)	
Praterapi			
- Median	8	7,5	0,579
- Rentang	7-9	6-10	
Pascaterapi			
- Median	3	4	0,003
- Rentang	2-4	4-6	
% Penurunan (rata-rata)	59,74	41,09	0,001

Keterangan: TNSS: *Total Nasal Symptom Score*; Z_{M-W} = Uji Mann-Whitney; Bermakna, jika $p < 0,05$

Berdasarkan tabel 2 dengan uji statistik (uji Mann-Whitney) menunjukkan perbedaan yang bermakna perbandingan rata-rata penurunan skor TNSS pascaterapi antara kelompok

perlakuan dengan TNSS pascaterapi kelompok kontrol (% penurunan $Z_{M-W} = 3,497$ dan $p = 0,001$).

Tabel 3. Penurunan Visual Analog Scale

VAS		Kelompok Penelitian		Nilai p
		Perlakuan (n=10)	Kontrol (n=10)	
Hidung berair				
- Praterapi	Median	7,5	5,5	0,063
	Rentang	4-8	4-7	
- Pascaterapi	Median	2	2	0,280
	Rentang	1-4	1-6	
- % penurunan (rerata)		69,97	52,26	0,020
Hidung tersumbat				
- Praterapi	Median	8	7	0,436
	Rentang	5-8	(5-9)	
- Pascaterapi	Median	3	3,5	0,123
	Rentang	1-4	(2-9)	
- % penurunan (rerata)		62,13	44,20	0,018
Nyeri wajah				
- Praterapi	Median	3	4	0,579
	Rentang	1-7	2-8	
- Pascaterapi	Median	1	2	0,089
	Rentang	0-3	1-8	
- % penurunan (rerata)		77,04	49,16	0,008
Gangguan penciuman				
- Praterapi	Median	3	3	1,0
	Rentang	1-8	2-7	
- Pascaterapi	Median	1	1,5	0,218
	Rentang	0-4	1-7	
- % penurunan (rerata)		65,23	46	0,102

Keterangan: VAS=Visual Analog Scale; Menurut Uji Mann-Whitney; Bermakna jika nilai $p < 0,05$

Dari skor VAS (tabel 3) terdapat perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol untuk VAS hidung berair, hidung tersumbat, dan nyeri wajah dengan nilai p berturut-turut 0,02; 0,018; dan 0,008. Sedangkan skor VAS gangguan penciuman tidak berbeda bermakna ($p = 0,102$).

Pada penelitian ini digunakan kuesioner RQLQ dengan tujuh ranah yang salah satunya adalah domain *sleep*. Dari hasil penelitian pada tabel 4 dengan membandingkan rata-rata

penurunan skor RQLQ pascaterapi didapatkan perhitungan statistisik dengan uji Mann-Whitney pada kedua kelompok penelitian yang terdapat perbedaan bermakna pada *domain activity* ($p=0,004$), *sleep* ($p=0,001$), *non-nose/eye symptoms* ($p=0,005$), *emotional* ($p=0,012$), dan *overall* ($p=0,010$). Sedangkan pada domain *practical problems*, *nasal symptoms*, dan *eye symptoms* tidak ada perbedaan bermakna rata-rata penurunan pascaterapi kelompok perlakuan dibandingkan kelompok kontrol.

Tabel 4. Penurunan skor RQLQ menurut Juniper

RQLQ % Penurunan (rerata)	Kelompok Penelitian		Nilai p
	Perlakuan (n=10)	Kontrol (n=10)	
<i>Activity</i>	70,06	23,67	0,004
<i>Sleep</i>	71,65	28,28	0,001
<i>Non- Nose/Eye Symptoms</i>	64,94	30,89	0,005
<i>Practical Problems</i>	56,96	55,00	0,088
<i>Nasal Symptoms</i>	57,67	33,13	0,140
<i>Eye Symptoms</i>	52,19	36,70	0,074
<i>Emotional</i>	70,95	34,72	0,012
<i>Overall</i>	64,07	30,67	0,010

Keterangan: RQLQ = *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaires*; bermakna bila $p < 0,05$.

Kadar IL-1 sekret hidung pre dan pascaterapi dapat dilihat pada tabel 5. Dari data tabel tersebut didapatkan penurunan kadar IL-1 pada kedua kelompok penelitian, dengan persentase penurunan 52,5% untuk kelompok perlakuan dan 48,41% untuk kelompok kontrol, tetapi berdasarkan analisis statistik tidak terdapat perbedaan bermakna penurunan kadar IL-1 pascaterapi pada kelompok perlakuan dibanding kelompok kontrol dengan nilai $p=0,853$.

Kadar IL-6 sekret hidung pre dan pascaterapi dapat dilihat pada tabel 5. Dari data tabel tersebut didapatkan penurunan kadar IL-6 pada kedua kelompok penelitian, dengan persentase penurunan 35,12% untuk kelompok perlakuan dan 37,21%

untuk kelompok kontrol, tetapi berdasarkan analisis statistik tidak terdapat perbedaan bermakna penurunan kadar IL-6 pascaterapi pada kelompok perlakuan dibanding kelompok kontrol dengan nilai $p=0,529$

Kadar TNF- α sekret hidung pre dan pascaterapi dapat dilihat pada tabel 5. Dari data tabel tersebut didapatkan penurunan kadar TNF- α pada kedua kelompok penelitian, dengan persentase penurunan 17,37% untuk kelompok perlakuan dan 20,85% untuk kelompok kontrol, tetapi berdasarkan analisis statistik tidak terdapat perbedaan bermakna penurunan kadar TNF- α pascaterapi pada kelompok perlakuan dibanding kelompok kontrol dengan nilai $p=0,971$.

Tabel 5 Penurunan Kadar IL-1, IL-6, dan TNF- α sekret hidung

	Kelompok Penelitian		Nilai p
	Perlakuan (pg/mL)	Kontrol (pg/mL)	
IL-1			
Praterapi :	2,8	2,4	0,038
- Median	0,5-74,2	0,3-27,1	
- Rentang	12,75	5,63	
- Rerata	23,14	7,91	
- SD			
Pascaterapi :			0,227
- Median	1,2	1,5	
- Rentang	0,2-49,3	0,2-3,1	
- Rerata	7,62	1,43	
- SD	15,78	0,95	
Penurunan			0,682
Kadar IL-6			
Praterapi			1,858
- Median	3,3	2,3	
- Rentang	2,2-48,9	1,9-26,5	
- Rerata	9,77	4,79	
- SD	14,37	7,65	
Pascaterapi			1,743
- Median	2,2	1,8	
- Rentang	1,4-39,0	0,9-2,2	
- Rerata	6,55	1,69	
- SD	11,70	0,46	
Penurunan			0,684
TNF-α			
Praterapi			1,858
- Median	3,3	2,3	
- Rentang	2,2-48,9	1,9-26,5	
- Rerata	9,77	4,79	
- SD	14,37	7,65	
Pascaterapi			1,743
- Median	2,2	1,8	
- Rentang	1,4-39,0	0,9-2,2	
- Rerata	6,55	1,69	
- SD	11,70	0,46	
Penurunan			0,684

Keterangan: IL= Interleukin; SD = Simpangan Deviasi; bermakna jika nilai $p < 0,05$ Berdasarkan uji Mann-Whitney

DISKUSI

Berdasarkan EPOS pada tahun 2012 prevalensi rinosinusitis kronik tanpa polip hidung lebih tinggi pada wanita dibanding pria dengan rasio 6:4. Penelitian lain di Kanada memperlihatkan rentang prevalensi sekitar 3,4% pada pria dan 5,7% pada wanita. Prevalensi ini semakin meningkat sejalan dengan bertambahnya usia, dengan rerata 2,7% dan 6,6% pada usia kelompok 20-29 dan 50-59 tahun.¹ Penelitian di Korea menunjukkan tidak ada perbedaan prevalensi rinosinusitis kronik tanpa polip hidung pada pria dan wanita. Pada penelitian ini ditemukan prevalensi rinosinusitis kronik tanpa polip antara laki-laki dibanding dengan wanita, tidak berbeda dengan rasio 1:1,2. Hal ini terjadi karena jumlah sampel penelitian hanya sedikit sehingga tidak dapat menggambarkan prevalensi secara umum.

Pada tabel 2 pada penelitian ini, dapat dilihat bahwa skor gejala hidung (TNSS) sesudah terapi terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok perlakuan dengan kontrol dengan nilai $p=0.001$. Hal ini menunjukkan pemberian ekstrak Pelargonium sidoides memberikan efek yang lebih baik terhadap perbaikan gejala hidung.

Sistem mukosiliar pada mukosa hidung dan sinus paranasal berperan penting dalam mekanisme pertahanan untuk membersihkan rongga hidung dan sinus paranasal dari alergen, bakteri, dan zat patogen. Mukosiliar terdiri dari sel epitel pernafasan yang memproduksi lapisan *sol* dan *gel fluid* pada permukaan epitel dengan silia yang mendorong mukus menuju nasofaring.¹⁰

Neugebauer dkk¹⁰ pada tahun 2005 meneliti pengaruh pemberian ekstrak Pelargonium sidoides terhadap pergerakan mukosiliar mukosa hidung secara *in vitro* dengan mikroskop. Dari penelitian ini didapatkan ekstrak Pelargonium sidoides

meningkatkan frekuensi pergerakan silia mukosa hidung dan sinus paranasal sehingga dapat mengurangi keluhan rinore, obstruksi hidung, dan *post nasal drip* pada pasien rinosinusitis kronik alergi tanpa polip hidung.

Fluticasone furoate semprot hidung memiliki afinitas yang tinggi terhadap reseptor dibanding kortikosteroid semprot hidung lainnya, sehingga akan memberikan efek terapi yang lebih baik.^{11,12}

Giavina-Bianchi yang mengutip penelitian yang dilakukan oleh Salter tentang potensi dan efek antiinflamasi *fluticasone furoate*, mengatakan bahwa *fluticasone furoate* memiliki potensi yang lebih besar dibandingkan kortikosteroid topikal lainnya dalam menghambat sintesis sitokin proinflamasi TNF- α , juga IL-1, dan IL-6. Mekanisme kerja kortikosteroid semprot hidung yang meliputi: menekan aktivasi APC, menekan sel TH1 dan TH2, menghambat fungsi sel mast, basofil, dan eosinofil sehingga akan menurunkan kadar IL-1, IL-6, dan TNF- α sekret hidung.^{12,13}

Pada penelitian ini disimpulkan bahwa ekstrak Pelargonium sidoides sebagai terapi adjuvan lebih menurunkan gejala klinis pasien rinosinusitis kronik alergi tanpa polip hidung disertai gangguan tidur dibandingkan terapi standar, namun hal ini tidak didukung oleh penurunan kadar IL-1, IL-6, dan TNF- α yang berperan dalam mengganggu kualitas tidur.

DAFTAR PUSTAKA

1. Fokken W, Lund VJ, Mullol J, Bachert C. Rhinology supplement 23: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps; 2012. p.1-309.
2. Hamilos DL. Chronic rhinosinusitis: epidemiology and medical management; American Academy of Allergy Asthma,

- and Immunology. *Allergy Clin Immunol* 2011; 693-707.
3. Kariyawasam HH, Scadding G. Chronic rhinosinusitis: therapeutic efficacy of anti-inflammatory and antibiotic approaches. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011; 226-35.
 4. Eccles R. Mechanisms of the symptoms of rhinosinusitis. *Rhinology* 2011; 131-38.
 5. Nöldner M, SK. Inhibition of lipopolysaccharid induce sickness behavior by a dry extract from the roots of *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) in mice. *Phytomed* 2007; (14):27-31.
 6. Ferguson BJ. Influence of allergic rhinitis on sleep. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130: 617-29.
 7. Luna Jr LA, Bachi A, Novaes RR, Eid RG, Suguri VM, Oliveira PW, Gregorio LC et al. Immune responses induced by *Pelargonium sidoides* extract of athletes after exhaustive exercise: Modulation of secretory IgA, IL-6, and IL-15. *Phytomed Elsevier*. 2010. p.1-6.
 8. Mullol J, Maurer M, Bousquet J. Sleep and allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; (18):415-9.
 9. Timmer A, Günther J, Rücker G, Motschall E, Antes G, Kern WV. *Pelargonium sidoides* extract for acute respiratory tract infections (Review). *The Cochrane Collaboration* 2009. p.1-42
 10. Neugebauer P, Mickenhagen A, Siefer O, Walger M. A new approach to pharmacological effect on ciliary beat frequency in cell cultures-exemplary measurements under *Pelargonium sidoides* extract (EPs 7630). *Phytomedicine* 2005; (12):46-51.
 11. Kumar R, Kumar D, Parakh A. Fluticasone furoate: A new intranasal corticosteroid. *J Postgrad Med* 2012; (58):79-83.
 12. Giavina-Bianchi P, Auguri R, Stelmach R, Cukier A, Kalil J. Fluticasone furoate nasal spray in the treatment of allergic rhinitis. *Ther clin risk manag* 2008; 4(2):465-72.
 13. Derendorf H, Meltzer EO. Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical and therapeutic implications. *Allergy* 2008; (63):1293-300.