

**Laporan Penelitian****Pengaruh pemberian vitamin E terhadap eosinofil mukosa hidung dan kualitas hidup penderita rinitis alergi****Nanchy Christy, Rus Suheryanto, Mohammad Dwijo Murdiyo**Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok-Bedah Kepala Leher  
Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/ RSUD dr.Saiful Anwar  
Malang**ABSTRAK**

**Latar belakang:** Penyakit rinitis alergi (RA) banyak dijumpai dan memberi dampak negatif terhadap produktivitas, kualitas hidup, gangguan tidur, aktivitas di luar rumah, serta gangguan sekolah pada anak. Vitamin E bekerja sebagai antioksidan pada membran sel dan berikatan dengan radikal bebas dengan cara menghambat peroksidasi *Poly Unsaturated Fatty Acid* (PUFA). **Tujuan:** Mengetahui pengaruh vitamin E terhadap jumlah eosinofil mukosa hidung dan perbaikan klinis pada penderita rinitis alergi persisten sedang berat. **Metode:** Menggunakan *Randomized Clinical Trial, double blind, pre and post control group* dengan perlakuan pemberian terapi semprot hidung triamcinolone acetonide, cetirizine 10 mg, dan vitamin E 400IU selama 4 minggu. Dilakukan penilaian *Visual Analogue Scale* (VAS) dan *Total Nasal Symptom Score* (TNSS), serta pemeriksaan eosinofil mukosa hidung pada awal dan 4 minggu setelah perlakuan. **Hasil:** Didapatkan perbedaan bermakna antara jumlah eosinofil mukosa hidung sebelum dan sesudah pemberian vitamin E pada kelompok perlakuan ( $p < 0,001$ ). Penurunan jumlah eosinofil mukosa hidung lebih besar dan bermakna pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol ( $p < 0,001$ ). Didapat perbaikan kualitas hidup berdasarkan perbaikan nilai VAS dan TNSS yang bermakna setelah perlakuan pada kelompok kontrol maupun perlakuan ( $p < 0,001$ ), serta didapatkan perbaikan kualitas hidup berdasarkan nilai VAS dan TNSS pada kedua kelompok dengan selisih nilai perbaikan gejala yang lebih besar pada kelompok perlakuan, namun dari perhitungan statistik tidak didapatkan perbedaan yang bermakna. **Kesimpulan:** Vitamin E 400IU menurunkan jumlah eosinofil mukosa hidung secara bermakna pada pasien rinitis alergi persisten sedang berat. Perbaikan nilai TNSS pada penggunaan vitamin E 400IU lebih baik dibandingkan subjek yang mendapat plasebo, walaupun tidak berbeda secara bermakna.

**Kata kunci:** rinitis alergi, Vitamin E, *Total Nasal Symptom Score***ABSTRACT**

**Background:** Allergic rhinitis (AR) is an allergic disease frequently found and has a negative impact on productivity, quality of life, sleep disorder, outdoors activities, and school disruption in children. Vitamin E works as an antioxidant in cell membranes through binding free radicals by inhibiting peroxidation of *Poly Unsaturated Fatty Acids* (PUFA). **Purpose:** To find out the effect of vitamin E administration on nasal mucosa eosinophil counts and the clinical improvement in patients with moderate severe persistent AR. **Methods:** A double blind randomized clinical trial, pre and post control group, given therapy of triamcinolone acetonide nasal spray, cetirizine 10 mg, and vitamin E 400 IU orally for 4 weeks. Evaluation by *Visual Analogue Scale* (VAS) and *Total Nasal Symptom Score* (TNSS), as well as nasal mucosal eosinophils count at baseline and 4 weeks after treatment. **Results:** There was a significant difference on the number of nasal mucosal eosinophils before and after vitamin E administration in the treatment group ( $p = < 0.001$ ). A greater and more significant decrease in the number of nasal mucosal eosinophils in the treatment group compared to control group ( $p = < 0.001$ ). Significant improvement of VAS and TNSS after treatment in the control and treatment groups ( $p = < 0.001$ ) and quality of life improvement based on VAS and TNSS values in both control and treatment groups, but the statistical calculations showed no significant differences between the two groups. **Conclusion:** Vitamin E 400IU significantly reduce the number of nasal mucosal eosinophils in patients with moderate severe persistent AR.

**Keywords:** *allergic rhinitis, vitamin E, Total Nasal Symptom Score*

**Alamat korespondensi:** Nanchy Christy. Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok-Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/ RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Email:nc\_christy83@yahoo.com

## PENDAHULUAN

Rinitis alergi merupakan penyakit alergi yang banyak dijumpai dan memberi dampak negatif terhadap produktivitas, kualitas hidup, gangguan tidur, aktivitas di luar rumah, serta gangguan sekolah pada anak.<sup>1,2</sup>

Berdasarkan studi epidemiologi, prevalensi rinitis alergi tertinggi tercatat di negara-negara maju seperti Eropa 23-30% dan di Amerika Serikat 12-30%.<sup>3</sup> *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)* yang dilakukan di lebih dari 237 pusat penelitian di 98 negara di seluruh dunia didapatkan prevalensi rinitis alergi pada anak terendah ditemukan di negara miskin seperti Afrika dan Amerika Latin, sedangkan prevalensi tertinggi ditemukan di wilayah Asia Pasifik. Penelitian yang dilakukan *European Community Respiratory Health Survey (ECRHS)* mendapatkan prevalensi rinitis alergi pada dewasa 8,7-24,1% di Cina dan 11,4-22,7% di Turki.<sup>3</sup> *State of World Allergy* memperkirakan terdapat lebih dari 400 juta penderita rinitis alergi di dunia pada tahun 2008, sedangkan di kawasan Asia Pasifik diperkirakan 10-30% populasi menderita rinitis alergi. Prevalensi penyakit atopi seperti rinitis alergi dan asma semakin meningkat dalam 20 tahun terakhir. Prevalensi rinitis alergi di beberapa negara maju, antara lain Inggris mencapai 29%, Denmark sebesar 31,5% dan Amerika Serikat berkisar 33,6%. Pada studi kohort di Jerman menunjukkan 15% anak menderita alergi musiman pada 7 tahun pertama kehidupannya. Di Amerika Serikat, sebanyak 20-40 juta penduduk menderita rinitis alergi. Prevalensi rinitis

alergi di Indonesia belum diketahui secara pasti.

Jumlah kunjungan pasien rinitis alergi di Poli Alergi dan Imunologi Rumah Sakit Daerah Dr. Saiful Anwar Malang, pada tahun 2016 adalah sebanyak 308 orang sedangkan pada tahun 2017 sebanyak 315 orang dengan jumlah kasus rinitis alergi baru sebanyak 131 orang.<sup>4,5</sup> Peningkatan kunjungan rinitis alergi diperkirakan berhubungan dengan tingkat higienitas masyarakat.

Pada individu yang atopi, sensitisasi terhadap alergen terjadi pada saat kontak pertama ketika *antigen presenting cells (APC)* di jaringan atau permukaan mukosa terpapar alergen. APC mempresentasikan antigen melalui *major histocompatibility complex (MHC)* kelas II, kemudian berinteraksi dengan sel *T helper 0 (Th0)* sehingga berdiferensiasi menjadi sel *T helper 2 (Th2)*. Sel Th2 menghasilkan sitokin yang menstimulasi sel B memproduksi *immunoglobulin E (IgE)*, yang akan menempati reseptornya di sel mast/basofil. Pada paparan alergen berikutnya, alergen berikatan dengan IgE dipermukaan sel mast dan basofil. Ikatan ini menginduksi degranulasi sel mast dan mengeluarkan berbagai mediator. Molekul adhesi seperti *vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1)* bersama dengan kemokin dan sitokin, menarik sel seperti eosinofil dari darah ke jaringan mukosa. Eosinofil melepaskan beberapa mediator seperti protein dasar, protein kationik, peroksidase, eosinofil neurotoksin, asam arakidonat dan sitokin. Semua mediator tersebut berperan pada reaksi inflamasi di mukosa. Peran eosinofil pada

alergi dibuktikan dengan adanya infiltrasi eosinofil pada mukosa yang mengalami inflamasi. Eosinofil pada mukosa hidung menunjukkan dugaan kuat adanya reaksi alergi pada mukosa hidung karena eosinofil berada dalam mukosa hidung 1-2 jam setelah kontak dengan alergen, dan menetap hingga 1-3 hari. Jumlah eosinofil mukosa hidung berhubungan dengan gejala dan tanda rinitis alergi.<sup>6</sup> Ditemukannya eosinofil pada pemeriksaan swab hidung menunjukkan bahwa di mukosa hidung kemungkinan sedang terjadi reaksi alergi.<sup>7</sup>

Vitamin E adalah nama umum untuk dua kelas molekul yaitu tokoferol ( $\alpha$ -TOH,  $\beta$ -TOH,  $\gamma$ -TOH,  $\delta$ -TOH) dan tokotrienol ( $\alpha$ -T3H,  $\beta$ -T3H,  $\gamma$ -T3H,  $\delta$ -T3H).<sup>8</sup> Vitamin E merupakan salah satu antioksidan kuat yang sudah terbukti menghambat pembentukan radikal bebas. Zheng et al.<sup>9</sup> melakukan penelitian terhadap murin dengan pemberian vitamin E dosis tinggi dapat menekan respon alergi di hidung dan mengurangi level sitokin *interleukin 4* (IL-4) dan *interleukin 5* (IL-5) serta serum *imunoglobulin E* (IgE) total. Vitamin E bekerja sebagai antioksidan pada membran sel dan berikatan dengan radikal bebas dengan cara menghambat peroksidasi *poly unsaturated fatty acid* (PUFA). Prostaglandin, leukotrien serta *Platelet Activating Factor* (PAF) merupakan mediator inflamasi yang ikut berperan pada rinitis alergi, mediator - mediator ini terbentuk dari metabolisme asam lemak yang mungkin modulasinya dicetuskan oleh vitamin E.<sup>10, 11</sup>

Pada penelitian yang dilakukan oleh Muharrom,<sup>12</sup> pemberian vitamin E selama 28 hari didapatkan adanya penurunan inflamasi saluran nafas penderita asma alergi yang dibuktikan dengan penurunan kadar eosinofil, perbaikan fungsi paru serta perbaikan klinis. Penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Hanik,<sup>13</sup> menunjukkan penderita yang mengalami eosinofilia sedang sebagian besar merupakan penderita rinitis alergi persisten sedang berat. Hal ini menjadi

alasan peneliti untuk melakukan penelitian pada penderita rinitis alergi persisten sedang berat. Penelitian oleh Sebayang,<sup>14</sup> didapatkan adanya peningkatan jumlah eosinofil diikuti peningkatan buntu hidung secara bermakna pada penderita rinitis alergi persisten sedang berat.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh vitamin E terhadap jumlah eosinofil mukosa hidung dan perbaikan klinis pada penderita rinitis alergi persisten sedangberat, dan juga mengamati kualitas hidup penderita rinitis alergisebelum dan setelah perlakuan.

## METODE

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental murni dengan rancangan penelitian *randomized clinical trial (RCT) double blind pre and post test control group*. Pada penelitian ini terdapat dua kelompok penelitian, yaitu kelompok perlakuan (K1) dan kelompok kontrol (K2). Kelompok K1 atau perlakuan adalah kelompok pasien rinitis alergi persisten sedang berat yang mendapat perlakuan berupa pemberian terapi sesuai ARIA-WHO yaitu dengan semprot hidung *triamcinolone acetonide*, dan oral *cetirizine* 10 mg, serta oral vitamin E 400 IU yang diberikan selama 4 minggu dan plasebo yang diberikan selama 4 minggu. Kelompok K2 atau kontrol adalah kelompok pasien rinitis alergi persisten sedang berat (RAPSB) yang mendapat perlakuan berupa pemberian terapi sesuai ARIA-WHO yaitu dengan semprot hidung *triamcinolone acetonide*, dan oral *cetirizine* 10 mg. Dalam penelitian ini akan dilakukan penilaian jumlah eosinofil mukosa hidung pada penderita RAPSB sebelum dan sesudah mendapat perlakuan, baik pada kelompok K1 maupun K2. Kedua kelompok penelitian akan dilakukan penilaian derajat rinitis alergi sesuai dengan pedoman ARIA-WHO. Selain itu, juga akan dilakukan penilaian kualitas hidup pada masing-masing kelompok sebelum dan sesudah mendapat

perlakuan dengan metode TNSS. Dimana derajat ringan, sedang dan berat dinilai berdasarkan *Visual Analogue Scale* (VAS).

## HASIL

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Januari 2019 sampai Maret 2019, melibatkan 20 subjek penderita RASPB. Dasar Penghitungan jumlah sampel pada penelitian ini menggunakan rumus penelitian eksperimental, rumus :

$$(np-1) - (p-1) \geq 16$$

$$(2n-1) - (2-1) \geq 16$$

$$N \geq 9$$

Keterangan :

N = jumlah sampel

P = perlakuan (2 perlakuan)

Untuk 2 macam perlakuan diperlukan jumlah sampel paling sedikit 9 subjek untuk masing-masing perlakuan. Akan tetapi diperlukan penambahan subjek pada setiap perlakuan sebagai cadangan dan ditetapkan sejumlah satu orang sehingga total sampel yang dibutuhkan sejumlah 10 orang untuk masing-masing perlakuan.

Karakteristik umum subjek penelitian berdasarkan jenis kelamin, usia dan status pekerjaan pada kelompok K1 atau perlakuan didapati pasien laki-laki 1 orang, perempuan 9 orang. Pada kelompok K2 atau kontrol didapati pasien laki-laki 3 orang perempuan 7 orang. Pada K1 usia 15 tahun 1 orang, 23 tahun 1 orang, 24 tahun 2 orang, 26 tahun 3 orang, 27 tahun 3 orang, 30 tahun 2 orang. K2 18 tahun 1 orang, 23 tahun 1 orang, 25 tahun 1 orang, 28 tahun 1 orang, 29 tahun 3 orang, 30 tahun 3 orang. Menurut pekerjaan pada kelompok K1, terdapat pekerja 3 orang dan mahasiswa 7 orang. Pada kelompok K2 pekerja 15 orang.

Uji perbedaan untuk usia antar kelompok karena didapatkan data tidak terdistribusi normal, maka uji normalitas dilanjutkan dengan uji *Mann Whitney* dengan hasil nilai  $p = 0,673$ . Uji perbedaan untuk jenis

kelamin dan pekerjaan antar kelompok dilakukan menggunakan uji *Fisher* dengan hasil bermakna jika nilai  $p < 0,05$ . Uji *Fisher* menunjukkan tidak didapatkan perbedaan jenis kelamin, usia dan pekerjaan yang bermakna antara kelompok perlakuan K1 dengan kelompok kontrol K2 (jenis kelamin : nilai  $p = 1,000$  dan pekerjaan : nilai  $p = 1,000$ ).



**Gambar 1. Grafik Jumlah Eosinofil Mukosa Hidung Sebelum dan Sesudah Perlakuan pada Kelompok Kontrol**



**Gambar 2. Grafik Jumlah Eosinofil Mukosa Hidung Sebelum dan Sesudah Perlakuan pada Kelompok Perlakuan**

Dilakukan uji *Wilcoxon* untuk melihat signifikansi perbaikan jumlah eosinofil pada masing-masing kelompok penelitian. Pada kelompok kontrol K2 didapatkan perbedaan yang bermakna ( $p < 0.001$ ), sedangkan pada kelompok perlakuan K1 ( $p < 0.001$ ) juga terdapat perbedaan bermakna antara jumlah eosinofil sebelum dan sesudah perlakuan.

Dilakukan Uji *Mann Whitney* untuk melihat signifikansi penurunan jumlah eosinofil mukosa hidung pada kedua kelompok sesudah perlakuan, dari hasil uji tersebut menunjukkan perbedaan yang bermakna ( $p < 0,001$ ) antara kedua kelompok tersebut.

Dilakukan uji normalitas nilai VAS dan TNSS sebelum dan sesudah perlakuan yang memiliki skala variabel numerik menggunakan uji *Shapiro-Wilk*. Data dinyatakan memiliki distribusi normal apabila nilai  $p > 0,05$ . Berdasarkan kriteria tersebut maka variabel yang memiliki distribusi tidak normal adalah variabel nilai TNSS sebelum kelompok K2 dan variabel nilai TNSS sesudah kelompok

K2. Subjek penelitian diminta untuk menilai keluhan yang dirasakan skor VAS sebanyak 2 kali dengan selang waktu 4 minggu. Penilaian skor VAS dilakukan pada hari-0 dan minggu ke-4. Lalu skor VAS ini dilakukan konversi menjadi skor nilai TNSS. Dari hasil uji normalitas diatas data yang tidak terdistribusi normal adalah nilai TNSS sebelum dan sesudah kelompok K2 sehingga dilakukan uji *Wilcoxon*, sedangkan data lainnya yaitu Nilai VAS sebelum dan sesudah kelompok K2, nilai VAS sesudah dan sebelum kelompok K1 serta nilai TNSS sebelum dan sesudah kelompok K1 dilakukan uji T Berpasangan untuk melihat signifikansi perbaikan nilai pada masing-masing kelompok subjek penelitian.

**Tabel 1. Hasil uji Wilcoxon nilai TNSS dan hasil uji T Berpasangan nilai VAS dan TNSS**

Data	N	Rerata ± SD	Selisih	Median (minimum-maksimum)	p
<b>Uji Wilcoxon</b>					
<b>Nilai TNSS Kelompok Kontrol</b>					
Sebelum	10	10,70 ± 1,41	7,2	11,0 ( 8 – 12)	<0,001
Sesudah	10	3,50 ± 0,972		4,0 (2 – 5)	
<b>Uji T Berpasangan</b>					
<b>Nilai VAS Kelompok Kontrol</b>					
Sebelum	10	28,20 ± 3,04	17,3	28,5 (22 – 32)	<0,001
Sesudah	10	10,90 ± 3,81		11 (5 – 17)	
<b>Nilai VAS Kelompok Perlakuan</b>					
Sebelum	10	28,30 ± 5,37	22,3	30 (18 – 36)	<0,001
Sesudah	10	6,00 ± 3,29		6 (2 – 10)	
<b>Nilai TNSS Kelompok Perlakuan</b>					
Sebelum	10	11,50 ± 0,97	6,8	11,5 (9 – 12)	<0,001
Sesudah	10	4,70 ± 1,25		5,0 (2 – 7)	

Pada kelompok K2 maupun K1 sama-sama didapatkan perbedaan bermakna antara nilai VAS sebelum dan sesudah perlakuan ( $p = <0,001$ ) sama halnya seperti pada nilai VAS hasil uji T berpasangan nilai TNSS pada kelompok K1 dan K2 juga menunjukkan perbedaan yang bermakna antara sebelum dan sesudah perlakuan ( $p = <0,001$ ).

Kemudian dilakukan uji *T test independent* tercantum pada tabel 2, untuk melihat signifikansi perbedaan perbaikan nilai VAS sesudah pada kelompok K2 dan K1, sedangkan untuk melihat signifikansi perbedaan perbaikan nilai TNSS sesudah pada kelompok K2 dan K1 dilakukan uji *Mann Whitney*. Dari hasil uji tersebut tidak terdapat perbedaan bermakna baik untuk nilai VAS ( $p = 0,932$ ) maupun TNSS ( $p = 0,807$ ) antar kedua kelompok.

**Tabel 2. Hasil perbedaan nilai VAS dan TNSS sebelum perlakuan dan nilai VAS dan TNSS sesudah perlakuan**

Data	N	Rerata	Median (minimum - maksimum)	P
<b>Nilai VAS sebelum</b>				
Kelompok kontrol	10	28,20 ± 3,04	28,5 (22 - 32)	0,685 <sup>a</sup>
Kelompok perlakuan	10	28,30 ± 5,37	30 (18 - 36)	
<b>Nilai TNSS sebelum</b>				
Kelompok kontrol	10	11,50 ± 0,972	12 (9 - 12)	0,813 <sup>b</sup>
Kelompok perlakuan	10	10,70 ± 1,418	11 (8 - 12)	
<b>Nilai VAS sesudah</b>				
Kelompok kontrol	10	10,90 ± 3,81	11 (5 - 17)	0,932 <sup>a</sup>
Kelompok perlakuan	10	6,00 ± 3,29	6 (2 - 10)	
<b>Nilai TNSS sesudah</b>				
Kelompok kontrol	10	3,50 ± 0,972	4,0 (2 - 5)	0,807 <sup>b</sup>
Kelompok perlakuan	10	4,70 ± 1,25	5,0 (2 - 7)	

a = Uji *T Test Independent*b = Uji *Mann Whitney*

Setelah dilakukan analisis data terhadap nilai VAS dan TNSS per gejala pada kedua kelompok yang tecantum pada tabel 3, didapatkan pada kelompok K2 maupun K1 adanya perbedaan bermakna antara nilai VAS sebelum dan sesudah perlakuan baik untuk gejala hidung buntu ( $p = <0,001$ ) ( $p = <0,001$ ); hidung beringus ( $p = <0,001$ ) ( $p = <0,001$ ); hidung bersin ( $p = <0,001$ ) ( $p = <0,001$ ) dan hidung gatal ( $p = <0,001$ ) ( $p = <0,001$ ).

( $p = <0,001$ ). Demikian juga pada hasil uji T berpasangan nilai TNSS pada kelompok K2 dan K1 juga menunjukkan perbedaan yang bermakna antara sebelum dan sesudah perlakuan untuk gejala hidung buntu ( $p = <0,001$ ) ( $p = <0,001$ ); hidung beringus ( $p = <0,001$ ) ( $p = <0,001$ ); hidung bersin ( $p = <0,001$ ) ( $p = <0,001$ ) dan hidung gatal ( $p = <0,001$ ) ( $p = <0,001$ ).

**Tabel 3. Hasil Uji T Berpasangan nilai VAS per Gejala dan TNSS per gejala**

Data	N	Rerata ± SD	Median (minimum-maksimum)	P
<b>Nilai VAS hidung buntu kelompok kontrol</b>				
Sebelum	10	7,60 ± 0,69	7,50 (7 - 9)	<0,001
Sesudah	10	2,60 ± 1,31	3,00 (0 - 4)	
<b>Nilai VAS hidung beringus kelompok kontrol</b>				
Sebelum	10	7,25 ± 1,41	7,40 (4 - 10)	<0,001
Sesudah	10	2,80 ± 0,91	2,50 (2 - 4)	
<b>Nilai VAS hidung bersin kelompok kontrol</b>				
Sebelum	10	7,25 ± 1,41	7,50 (4 - 10)	<0,001
Sesudah	10	2,40 ± 1,26	2,50 (0 - 4)	

<b>Nilai VAS gatal kelompok kontrol</b>				
Sebelum	10	6,40 ± 1,39	7,00 (4 – 8)	<0,001
Sesudah	10	1,90 ± 1,10	2,00 (0 – 4)	
<b>Nilai VAS hidung buntu kelompok perlakuan</b>				
Sebelum	10	6,80 ± 1,54	7,50 (4 – 8)	<0,001
Sesudah	10	2,20 ± 1,54	2,00 (0 – 4)	
<b>Nilai VAS hidung beringus kelompok perlakuan</b>				
Sebelum	10	7,40 ± 1,83	8,00 (4 – 10)	<0,001
Sesudah	10	1,60 ± 0,96	1,50 (0 – 3)	
<b>Nilai VAS hidung bersin kelompok perlakuan</b>				
Sebelum	10	7,60 ± 1,95	8,00 (4 – 10)	<0,001
Sesudah	10	1,70 ± 1,16	1,50 (0 – 4)	
<b>Nilai VAS gatal kelompok perlakuan</b>				
Sebelum	10	6,40 ± 1,57	7,00 (4 – 8)	<0,001
Sesudah	10	0,50 ± 0,70	0,00 (0 – 2)	
<b>Nilai TNSS hidung buntu kelompok kontrol</b>				
Sebelum	10	3,00 ± 0,00	3,00 (3 – 3)	<0,001
Sesudah	10	1,30 ± 0,48	1 (1 – 2)	
<b>Nilai TNSS hidung beringus kelompok kontrol</b>				
Sebelum	10	2,90 ± 0,316	3,00 (2 – 3)	<0,001
Sesudah	10	1,30 ± 0,48	1 (1 – 2)	
<b>Nilai TNSS hidung bersin kelompok kontrol</b>				
Sebelum	10	2,90 ± 0,316	3,00 (2 – 3)	<0,001
Sesudah	10	1,10 ± 0,56	1 (0 – 2)	
<b>Nilai TNSS gatal kelompok kontrol</b>				
Sebelum	10	2,70 ± 0,483	3,00 (2 – 3)	<0,001
Sesudah	10	1,00 ± 0,47	1 (0 – 2)	
<b>Nilai TNSS hidung buntu kelompok perlakuan</b>				
Sebelum	10	2,70 ± 0,48	3 (2 – 3)	<0,001
Sesudah	10	1,20 ± 0,63	1 (0 – 2)	
<b>Nilai TNSS hidung beringus kelompok perlakuan</b>				
Sebelum	10	2,70 ± 0,48	3 (2 – 3)	<0,001
Sesudah	10	0,90 ± 0,31	1 (0 – 1)	
<b>Nilai TNSS hidung bersin kelompok perlakuan</b>				
Sebelum	10	2,70 ± 0,48	3 (2 – 3)	<0,001
Sesudah	10	1,00 ± 0,47	1 (0 – 2)	
<b>Nilai TNSS gatal kelompok perlakuan</b>				
Sebelum	10	2,60 ± 0,51	3 (2 – 3)	<0,001
Sesudah	10	0,40 ± 0,51	0 (0 – 1)	

Dilakukan uji *T test independent* tercantum pada tabel 4 untuk melihat signifikansi perbedaan perbaikan nilai VAS dan TNSS per gejala setelah perlakuan pada kedua kelompok penelitian. Uji *T test*

*independent* menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna baik untuk nilai VAS maupun TNSS per gejala antar kedua kelompok.

**Tabel 4. Hasil Uji T Test Independent nilai VAS dan TNSS per gejala sesudah perlakuan**

Data	N	Rerata ± SD	Median (minimum-maksimum)	P
<b>Nilai VAS hidung buntu sesudah</b>				
Kelompok kontrol	10	2,60 ± 1,31	3,00 (0 – 4)	0,150
Kelompok perlakuan	10	2,20 ± 1,54	2,00 (0 – 4)	
<b>Nilai VAS hidung beringus sesudah</b>				
Kelompok kontrol	10	2,80 ± 0,91	2,50 (2 – 4)	0,286
Kelompok perlakuan	10	1,60 ± 0,96	1,50 (0 – 3)	
<b>Nilai VAS hidung bersin sesudah</b>				
Kelompok kontrol	10	2,40 ± 1,26	2,50 (0 – 4)	0,117
Kelompok perlakuan	10	1,70 ± 1,16	1,50 (0 – 4)	
<b>Nilai VAS gatal sesudah</b>				
Kelompok kontrol	10	1,00 ± 0,47	1 (0 – 2)	0,880
Kelompok perlakuan	10	0,50 ± 0,70	0,00 (0 – 2)	
<b>Nilai TNSS hidung buntu sesudah</b>				
Kelompok kontrol	10	1,30 ± 0,48	1 (1 – 2)	0,186
Kelompok perlakuan	10	1,20 ± 0,63	1 (0 – 2)	
<b>Nilai TNSS hidung beringus sesudah</b>				
Kelompok kontrol	10	1,30 ± 0,48	1 (1 – 2)	0,151
Kelompok perlakuan	10	0,90 ± 0,31	1 (0 – 1)	
<b>Nilai TNSS hidung bersin sesudah</b>				
Kelompok kontrol	10	1,10 ± 0,56	1 (0 – 2)	0,384
Kelompok perlakuan	10	1,00 ± 0,47	1 (0 – 2)	
<b>Nilai TNSS gatal sesudah</b>				
Kelompok kontrol	10	1,00 ± 0,47	1 (0 – 2)	0,384
Kelompok perlakuan	10	0,40 ± 0,51	0 (0 – 1)	

## DISKUSI

Proporsi jenis kelamin subjek pada penelitian ini adalah perempuan sebesar 80% dan laki-laki sebesar 20% (4:1). Penelitian oleh Pitarini dkk.<sup>15</sup> di Jakarta melaporkan bahwa perbandingan penderita rinitis alergi berjenis kelamin perempuan dengan laki-laki adalah 19:14, Susanti dkk.<sup>16</sup> di Surabaya melaporkan perbandingan penderita rinitis alergi perempuan dengan laki-laki adalah 37 (75,51%):12 (24,49%), sedangkan Lumbanraja,<sup>17</sup> di Medan melaporkan penderita RA perempuan 87,1% dan laki-laki 12,9%. Osman dkk.<sup>18</sup> melaporkan adanya peningkatan prevalensi RA saat remaja mencapai dua

kali lipat pada masa reproduktif, yang dibuktikan adanya peranan hormon estrogen dan progesteron pada perempuan terhadap RA. Hormon estrogen dan progesteron mempunyai efek pro inflamasi, sebaliknya hormon testosteron pada laki-laki mempunyai efek anti inflamasi. Pada penelitian ini rentang usia subjek adalah 15-30 tahun atau dewasa muda, kelompok umur terbanyak adalah 30 tahun sebanyak 5 subjek (25%), hal ini sesuai dengan penelitian oleh Lumbanraja,<sup>17</sup> dimana kelompok usia terbanyak penderita RA dari 62 subjek yaitu usia 21-30 tahun (73,5%). Penelitian oleh Rambe dkk.<sup>19</sup> mendapatkan kelompok usia terbanyak adalah 21-30 tahun (46,6%).

Distribusi status pekerjaan pada seluruh subyek penelitian ini menunjukkan bahwa subyek mahasiswa/pelajar adalah paling banyak yaitu sebesar 50% diikuti subjek pekerja sebesar 40% , dan yang paling sedikit adalah subjek yang tidak bekerja sebesar 10%. Subjek mahasiswa/pelajar dan yang memiliki pekerjaan akan lebih mudah terpapar alergen maupun udara dengan kelembaban yang tinggi, terutama di lingkungan perkantoran. Subjek dengan karakteristik tersebut juga akan lebih peduli untuk memeriksakan dirinya karena gejala rinitis alergi akan sangat mengganggu aktivitas kerjanya, sehingga akan berakibat penurunan produktivitas. Pada penelitian di Bandung didapatkan bahwa karakteristik penderita yang terbanyak adalah pelajar dan mahasiswa (53,3%) dan diikuti oleh pegawai negeri dan swasta (36%),<sup>20</sup> sedangkan, pada penelitian di Surabaya didapatkan 60,46% penderita memiliki pekerjaan sebagai pegawai.<sup>21</sup> Kedua penelitian tersebut menunjukkan karakteristik secara umum pada penderita rinitis alergi karena tidak menganalisa karakteristik pekerjaan penderita rinitis alergi berdasarkan derajatnya. Kelompok eksekutif dan intelektual dapat memiliki kemungkinan yang lebih besar untuk menderita rinitis alergi karena berada di dalam lingkungan yang tertutup dan lebih banyak beraktivitas di belakang meja, sehingga akan lebih mudah terpapar alergen dalam waktu yang lama.

Seluruh subjek penelitian mengalami gejala tersebut selama lebih dari 4 hari dalam seminggu dan lebih dari 4 minggu, sehingga memenuhi kriteria sebagai rinitis alergi persisten. Seluruh subjek mengalami gangguan akibat keluhan tersebut sehingga memenuhi kriteria derajat sedang berat. Gangguan tersebut meliputi gangguan tidur, gangguan aktivitas sehari-hari, dan gangguan kerja/sekolah, dimana gangguan yang dialami bervariasi pada setiap subjek dan seorang subjek dapat mengalami lebih dari satu macam gangguan. Penelitian oleh Craig et al.<sup>22</sup> menyebutkan bahwa

gangguan tidur merupakan gangguan yang paling banyak dikeluhkan oleh penderita rinitis alergi, tetapi penelitian tersebut tidak menganalisa berdasarkan derajat rinitis alerginya. Adanya gangguan tidur ini akan menyebabkan penderita mengantuk keesokan harinya dan mengalami kelelahan, sehingga mempengaruhi aktivitas sehari-hari ataupun kerja/sekolah yang akan berakibat penurunan produktivitas penderita tersebut.

Pada penelitian ini didapatkan penyakit penyerta berupa alergi pada mata sebesar 70%. Konjungtivitis alergi adalah salah satu yang paling umum menyertai RA, sekitar 75% pasien RA mengeluhkan gejala konjungtivitis alergi.<sup>23</sup> Konjungtiva terdiri dari 2-10 lapis sel yang mengandung sel-sel goblet musin serta sel mast yang terletak di sekitar pembuluh darah dan kelenjar getah bening konjungtiva. Paparan dari alergen menyebabkan reaksi alergi dan degranulasi sel mast serta munculnya eosinofil, basofil dan CD4, yang mengarah ke gejala konjungtivitis.<sup>24</sup>

Pada penelitian ini juga didapatkan riwayat atopi sebesar 30%, riwayat alergi pada kulit sebesar 20% dan riwayat asma sebesar 15%. Manifestasi penyakit alergi atau atopi pada setiap individu berbeda-beda dan hal ini berkaitan dengan respon Ig E didalam tubuh, dimana akan menentukan manifestasi yang paling awal dialami, manifestasi yang tetap bertahan sampai bertahun-tahun ataupun manifestasi yang akan beresolusi spontan seiring dengan usia individu tersebut. Rangkaian manifestasi atopi itu dikenal dengan *allergic march* yang meliputi dermatitis alergi yang berkembang menjadi alergi makanan dan diikuti oleh rinitis alergi dan asma. Akan tetapi, pada penelitian ini perkembangan *allergic march* pada tiap subjek tidak dievaluasi secara rinci, sehingga urutan perkembangannya tidak dapat dianalisa. Pada penelitian di Semarang didapatkan 31,1% penderita rinitis alergi memiliki manifestasi asma dan 5,4% memiliki manifestasi dermatitis alergi.<sup>25</sup> Pada penelitian

di Bandung didapatkan 24,6% penderita rinitis alergi juga mengalami manifestasi asma dan 22,2% penderita menderita urtikaria.<sup>20</sup> Kedua penelitian tersebut tidak menganalisa riwayat tersebut berdasarkan derajat rinitis alerginya. Riwayat atopi tersebut berhubungan dengan faktor genetika. Pada penelitian didapatkan bahwa gen yang berhubungan dengan atopi adalah 3q21, 5q31-q33, 7p14-p15, dan 14q24. Pengaruh gen tersebut dapat meningkatkan kemungkinan seseorang menderita rinitis alergi sebanyak 50%. Penelitian oleh Utama,<sup>25</sup> menunjukkan bahwa 24,3% penderita rinitis alergi persisten mempunyai riwayat alergi pada keluarga dibandingkan dengan rinitis alergi intermiten.

Penelitian ini dilakukan untuk melihat pengaruh pemberian vitamin E terhadap eosinofil mukosa hidung pada penderita rinitis alergi persisten sedang berat. Dari Penelitian ini, sebelum perlakuan pada kelompok kontrol (K2) didapatkan jumlah eosinofil mukosa hidung <10 sebanyak 7 subjek (70%) dan >10 sebanyak 3 subjek (30%) sedangkan pada kelompok perlakuan (K1) jumlah eosinofil mukosa hidung <10 sebanyak 3 subjek (30%) dan >10 sebanyak 7 (70%). Setelah perlakuan pada kelompok kontrol (K2) didapatkan jumlah eosinofil mukosa hidung <10 sebanyak 9 subjek (90%) dan >10 sebanyak 1 subjek (10%), sedangkan pada kelompok perlakuan (K1) didapatkan jumlah eosinofil mukosa hidung <10 sebesar 10 subjek (100%).

Kemudian dilakukan uji *Wilcoxon* untuk melihat signifikansi perbaikan jumlah eosinofil pada masing-masing kelompok penelitian. Pada kelompok kontrol (K2) didapatkan perbedaan yang bermakna ( $p < 0.001$ ), sedangkan pada kelompok perlakuan (K1) ( $p < 0.001$ ) juga terdapat perbedaan bermakna antara jumlah eosinofil sebelum dan sesudah perlakuan. Semua subjek penelitian mengalami penurunan jumlah eosinofil mukosa hidung. Dilakukan Uji *Mann Whitney* untuk melihat signifikansi

perbedaan jumlah eosinofil mukosa hidung pada kedua kelompok sesudah perlakuan, dan hasil uji tersebut menunjukkan perbedaan yang bermakna ( $p < 0,001$ ) antar kedua kelompok tersebut.

Penelitian oleh Juliusson yang dikutip oleh Sudiro dkk.<sup>26</sup> terdapatnya eosinofil pada sekret hidung dapat menandakan adanya suatu rinitis alergi karena sel-sel inflamasi yang paling konsisten terakumulasi pasca uji provokasi hidung, dari segi jumlah eosinofil yang paling konsisten menunjukkan hubungan dengan tingkat beratnya gejala rinitis alergi. Penelitian oleh Sumarman, yang dikutip oleh Sudiro dkk,<sup>26</sup> berpendapat bahwa pada mukosa hidung hanya jumlah eosinofil aktif yang menunjukkan korelasi dengan tingkat beratnya gejala pasca pacuan alergen. Peningkatan jumlah eosinofil dan sel mastosit juga ditemukan pada penderita rinitis alergi yang diperiksa melalui biopsi mukosa hidung. Penelitian yang dilakukan Sudiro dkk.<sup>26</sup> menunjukkan pemeriksaan kerokan mukosa hidung dapat digunakan sebagai pengganti tes tusuk kulit untuk mendiagnosis rinitis alergi, terutama di sarana kesehatan yang tidak mempunyai fasilitas tes kulit, juga untuk menegakkan diagnosis rinitis alergi pada individu yang tidak mungkin dilakukan tes kulit.

Eosinofil memiliki peranan pada alergi yang dibuktikan dengan adanya infiltrasi eosinofil pada mukosa yang mengalami inflamasi. Eosinofil pada mukosa hidung menunjukkan dugaan kuat adanya reaksi alergi pada mukosa hidung karena eosinofil berada dalam mukosa hidung 1-2 jam setelah kontak dengan alergen dan menetap hingga 1-3 hari. Jumlah eosinofil mukosa hidung berhubungan dengan gejala dan tanda rinitis alergi.<sup>6</sup> Ditemukannya eosinofil pada pemeriksaan swab hidung menunjukkan bahwa di mukosa hidung kemungkinan sedang terjadi reaksi alergi.<sup>7</sup>

Vitamin E merupakan salah satu antioksidan kuat yang sudah terbukti

menghambat pembentukan radikal bebas. Pemberian vitamin E dosis tinggi dapat menekan respon alergi di hidung dan mengurangi level sitokin IL-4 dan IL-5 serta serum IgE total. Penelitian yang dilakukan oleh Weber, dikutip oleh Shahar,<sup>12</sup> mengatakan vitamin E dapat menurunkan ekspresi regulasi dari IL-4 pada mRNA dan kadar protein dalam sel T yang teraktivasi di pembuluh darah perifer melalui aktivitas transkripsional. Vitamin E juga memiliki peran dalam menurunkan produksi Th2. Penurunan Th2 oleh vitamin E berakibat produksi IL-4, IL-5 terhambat, sehingga aktivasi eosinofil juga terhambat. Efek dari vitamin E pada imunitas manusia dan hewan coba telah terbukti dapat menurunkan respon hipersensitivitas tipe lambat, proliferasi sel T secara invitro dan produksi IL-2 serta penurunan produksi makrofag dari sel T sehingga mengakibatkan supresi dari PGE2.<sup>27</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Jaffary et al.<sup>28</sup> di Iran mengenai efek dari pemberian vitamin E 400IU pada pasien dermatitis alergi didapatkan pemberian vitamin E dapat mencegah stres oksidatif dari radikal bebas yang terjadi pada membran sel serta vitamin E terbukti terlibat dalam aktivasi beberapa molekul dan enzim pada imunitas dan sel-sel inflamasi. Vitamin E melindungi membran makrofag terhadap kerusakan oksidatif serta mengurangi produksi prostaglandin dengan mempengaruhi sistem kekebalan tubuh.

Vitamin E secara tidak langsung mempengaruhi transduksi sinyal pada sel mast, dengan memengaruhi ekspresi antibodi atau sitokin yang relevan terhadap peningkatan sel mast. Penelitian pada manusia dan tikus didapatkan menurunnya kadar konsentrasi IgE serta menurunnya prevalensi rinitis alergi setelah pemberian vitamin E. Vitamin E menghambat ekspresi gen IL-4 dengan memblokir ikatan dari faktor transkripsi IL-4 dengan ikatan NF-kB dan AP-1 sehingga mengganggu aktivitas promotor pada aktivasi sel T. IL-4 memegang peranan penting pada

proses alergi melalui perubahan isotope IgE, peningkatan ekspresi reseptor IgE sehingga meningkatkan diferensiasi Th2 dan stimulasi beberapa gen yang terlibat dalam kelainan atopi.<sup>29</sup>

Gueck et al.<sup>30</sup> melaporkan adanya penurunan prostaglandin dan pelepasan histamin dari sel mast pada pemberian vitamin E. Penelitian yang dilakukan oleh Okamoto et al.<sup>31</sup> mengenai efek pemberian vitamin E pada asma didapatkan penurunan IL-4, IL-5 dan sel-sel inflamasi serta sekresi mukus pada jaringan paru.

Pada penelitian ini subjek diminta untuk menilai keluhan hidung buntu, beringus, bersin, dan hidung gatal sesuai dengan derajat keparahan yang dirasakan dan dituangkan dalam bentuk skor VAS. Kemudian skor VAS ini dikonversi menjadi skor nilai TNSS. Selanjutnya nilai VAS dan TNSS dilakukan uji T berpasangan untuk melihat signifikansi perbaikan nilai pada masing-masing kelompok subjek penelitian, kemudian dilakukan uji T test independent untuk melihat signifikansi perbedaan perbaikan nilai VAS dan TNSS per gejala setelah perlakuan pada kedua kelompok penelitian.

Pada kelompok kontrol (K2) maupun perlakuan (K1) sama-sama didapatkan perbedaan bermakna antara nilai VAS sebelum dan sesudah perlakuan ( $p < 0,001$ ), sama halnya seperti pada nilai VAS hasil uji T berpasangan nilai TNSS pada kelompok kontrol (K2) dan perlakuan (K1) juga menunjukkan perbedaan yang bermakna antara sebelum dan sesudah perlakuan ( $p < 0,001$ ). Namun apabila dilihat dari nilai maksimum medium VAS dan TNSS pada kelompok perlakuan (K1), didapatkan kecenderungan penurunan yang lebih besar dibandingkan dengan pada kelompok kontrol (K2). Uji *Mann Whitney* digunakan untuk memperlihatkan signifikansi perbedaan perbaikan nilai TNSS dan VAS. Dari hasil uji tersebut tidak terdapat perbedaan bermakna baik untuk nilai VAS maupun TNSS antar kedua kelompok.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Scadding GK. Optimal management of allergic rhinitis. *Archives of disease in childhood*. 2015; 100(6):576-82.
2. Brozek JL, Baena-Cagnani C, Bonini S, Canonica G, Rasi G, Van Wijk RG, et al. Methodology for development of the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma guideline 2008 update. *Allergy*. 2008; 63(1):38-46.
3. Akdis CA, Hellings PW, Agache I. Global atlas of allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*; 2015.
4. SMF I.K THT-KL. Laporan Tahunan SMF Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok-Bedah Kepala Leher Rumah Sakit Saiful Anwar, Malang Periode Januari-Desember 2016. Malang; 2017.
5. SMF I.K THT-KL. Laporan Tahunan SMF Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok-Bedah Kepala Leher Rumah Sakit Saiful Anwar, Malang Periode Januari-Desember 2017. Malang; 2018.
6. Jimenez R, Romero P, Martinez J, Teran. Allergic Rhinitis. *Journal of Allergy and Therapy*. 2012; 5:2-7.
7. Juwaeni A, Madladipoera T, Soemarman I, Ratunanda SS. Efektivitas Pelargonium Siodes terhadap Penurunan Gejala Rinosinusitis Kronik Alergi Tanpa Polip Disertai Gangguan Tidur. *Oto Rhino Laryngologica Indonesiana*. 2014; 44:1:1-8.
8. Miri S, Farid R, Akbari H, Amin R. Prevalence of allergic rhinitis and nasal smear eosinophilia in 11-to 15 yr-old children in Shiraz. *Pediatric allergy and immunology*. 2006; 17(7):519-23.
9. Zheng K, Shinjo M, et al. Effect of dietary vitamin E supplementation on murine nasal allergy. *The American journal of the medical sciences*. 1999; 318(1):49-54.
10. Nayak AS. A common pathway: asthma and allergic rhinitis. *Allergy and asthma proceedings*; 2002 Ocean Side Publications, Inc p. 359-365.
11. Pekmezci D. Vitamin E and immunity. In: *Vitamins & Hormones*: Elsevier; 2011. p. 179-215.
12. Muharrom A. Pengaruh alfa tokoferol terhadap IL-5 plasma, eosinofil absolut darah,% VEP 1 dan perbaikan klinis penderita asma alergi thesis]: Universitas Sebelas Maret; 2017.
13. Hanik S, Retnoningsih E, Rahaju P. Hubungan kadar 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] serum terhadap jumlah eosinofil mukosa hidung dan derajat rinitis alergi. Karya akhir. Bagian Telinga, Hidung Tenggorok Kepala-Leher Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang. 2013.
14. Sebayang J, Suheryanto, R, Lukmantlya. Hubungan eosinofil sekret hidung dengan gejala buntu hidung pada penderita rinitis alergi persisten. Karya akhir Bagian Telinga, Hidung Tenggorok Kepala-Leher Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang. 2009
15. Pitarini A, Irawati N, Poerbonegoro N, Wulandari D, Badarsono S. Perubahan kualitas hidup, eosinofil mukosa hidung, dan interleukin-5 serum pasien rinitis alergi pasca terapi. *Oto Rhino Laryngologica Indonesiana*. 2015; 45(2):121-30.
16. Susanti E, Pawarti D, Soeprijadi S. Hubungan kadar RANTES sekret hidung dengan skor gejala total penderita rinitis alergi. *Oto Rhino Laryngologica Indonesiana*. 2016; 46(2):110-20.
17. Lumbanraja P. Distribusi Alergen Pada Penderita Rinitis Alergi Di Departemen Tht-Kl Fk Usu/Rsup H. Adam Malik Medan thesis]; 2007.
18. Osman M, Hansell A, Simpson C, Hollowell J, Helms PJ. Gender-specific presentations for asthma, allergic rhinitis and eczema in primary care. *Primary Care Respiratory Journal*. 2007; 16(1):28.
19. Rambe A, Munir D, Haryuna T, Eyanoe P. Hubungan rinitis alergi dan disfungsi tuba Eustachius dengan menggunakan timpanometri. *Oto Rhino Laryngologica Indonesiana*. 2013; 43(1).
20. Sudiro M, Moeis R, Herdiningrat RS. Allergic Rhinitis Patient Characteristics in Dr. Hasan Sadikin General Hospital Bandung Indonesia. *Althea Medical Journal*. 2014; 1(2):76-81.
21. Samanta R. Profil Pasien Rinitis Alergi di Rumah Sakit PHC Surabaya Tahun 2013

- thesis]. Surabaya: Universitas Katolik Widya Mandala; 2014.
22. Craig T, Sherkat A, Safaee S. Congestion and Sleep Impairment in Allergic Rhinitis. *Current Allergy Asthma Reports*. 2010; 10:113-121.
  23. Min Y-G. The pathophysiology, diagnosis and treatment of allergic rhinitis. *Allergy, asthma & immunology research*. 2010; 2(2):65-76.
  24. Broide D. The pathophysiology of allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy and asthma proceedings*; 2007 Ocean Side Publications, Inc p. 398-403.
  25. Utama D. Hubungan Antara Jenis Aeroalergen dengan Manifestasi Klinis Rinitis Alergika thesis]. Semarang: Universitas Diponegoro; 2010.
  26. Sudiro M, Madiadipoera TH, Purwanto B. Eosinofil kerokan mukosa hidung sebagai diagnostik rinitis alergi. *Majalah Kedokteran Bandung*. 2013; 42(1):6-11.
  27. Han SN, Adolfsson O, Lee CK, Prolla TA, Ordovas J, Meydani SN. Vitamin E and gene expression in immune cells. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2004; 1031(1):96-101.
  28. Jaffary F, Faghihi G, Mokhtarian A, Hosseini SM. Effects of oral vitamin E on treatment of atopic dermatitis: A randomized controlled trial. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2015; 20(11):1053.
  29. Zingg JM. Vitamin E and mast cells. *Vitamins & Hormones*. 2007; 76:393-418.
  30. Gueck T, Aschenbach JR, Fuhrmann H. Influence of vitamin E on mast cell mediator release. *Veterinary dermatology*. 2002; 13(6):301-5.
  31. Okamoto N, Murata T, Tamai H, Effects of alpha tocopherol and probucol supplements on allergen-induced airway inflammation and hyperresponsiveness in a mouse model of allergic asthma. *International archives of allergy and immunology*. 2006; 141(2): 172-180.