



Published by DiscoverSys

## Pengaruh cuci hidung dengan daun dewandaru (*Eugenia uniflora* L) terhadap infiltrasi sel inflamasi pada mukosa hidung tikus wistar yang menderita rinitis alergi



CrossMark

Anggraini,<sup>1\*</sup> Sari Wulan Dwi Sutanegara,<sup>2</sup> Komang Andi Dwi Saputra<sup>2</sup>

### ABSTRACT

**Introduction:** Pitanga Leaves (*Eugenia uniflora* L) was known to contain flavonoids such as quercetin – a substance that can prevent inflammation on an allergic reaction by preventing the degranulation of cell mast and prevent enzymes cyclooxygenase and lipoxygenase. The effects of quercetin in Suriname Cherry towards the allergic reaction can be identified by the decrease in inflammatory cell infiltration in the nasal mucosa.

**Methods:** This study is a laboratory experiment using post-test only control group design. The study used 28 male *Rattus norvegicus* aged 8 – 12 weeks with body weights of 200 – 280 grams. The rats were divided into 4 groups: K Group (rats were induced with ovalbumin and were not treated), K1 Group (rats were induced with ovalbumin and were therapized an intranasal therapy using NaCl 3% in Day 21 – 31), P1 Group (rats were induced with ovalbumin and were given intranasal therapies with a 10mg/ml

Pitanga Leaves extract in Day 21 – 31), and P2 Group (rats were induced with ovalbumin and were given internasal therapies with a 20mg/ml Pitanga Leaves extract. Afterwards, histopathology preparations were created, examined, and scored from inflammatory cell infiltration in the nasal mucosa.

**Results:** Inflammatory cell infiltration was found on different significance between groups K, K1, P1, and P2 ( $p < 0.05$ ). On groups with 10mg/ml and 20mg/ml Pitanga Leaves extract therapy, there was a significant decrease in inflammatory cell infiltration compared to the control group ( $p < 0.05$ ). There was no significant difference between the K and K1 groups ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** Rats that were induced with allergic rhinitis and were given intranasal therapy using *Pitanga* Leaves extract had lower inflammatory cell infiltration compared to the rats that were not given therapy.

**Key words:** Pitanga leaves (*Eugenia uniflora* L), allergic rhinitis, ovalbumin, inflammatory cell

**Cite This Article:** Anggraini, Sutanegara, S.W.D., Saputra, K.A.D. 2019. Pengaruh cuci hidung dengan daun dewandaru (*Eugenia uniflora* L) terhadap infiltrasi sel inflamasi pada mukosa hidung tikus wistar yang menderita rinitis alergi. *Intisari Sains Medis* 10(3): 772-776. DOI: 10.15562/ism.v10i3.452

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Daun dewandaru (*Eugenia uniflora* L) telah diketahui memiliki kandungan flavonoid yang salah satunya merupakan kuersetin yang memiliki kemampuan untuk mencegah proses inflamasi pada reaksi alergi dengan cara mencegah degranulasi sel mast dan juga mencegah enzim siklooksigenase dan lipoksigenase. Pengaruh dari kuersetin pada daun dewandaru terhadap reaksi alergi ini dapat ditandai dengan penurunan infiltrasi sel inflamasi pada mukosa hidung.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan menggunakan *post-test only control group design*. Penelitian ini menggunakan 28 ekor tikus jantan galur wistar berusia 8 – 12 minggu dengan berat badan 200-280 gram. Tikus dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu Kelompok K (tikus mendapatkan induksi ovalbumin dan tidak mendapatkan perlakuan), Kelompok K1 (tikus mendapatkan induksi ovalbumin dan terapi NaCl 3% secara intranasal pada hari ke 21-31), Kelompok P1 (tikus mendapatkan induksi ovalbumin dan terapi dengan ekstrak daun dewandaru

10mg/ml secara intranasal pada hari ke 21-31), dan Kelompok P2 (tikus mendapatkan induksi ovalbumin dan terapi dengan ekstrak daun dewandaru 20mg/ml secara intranasal pada hari ke 21-31). Kemudian dilakukan pembuatan dan pemeriksaan preparat histopatologi mukosa hidung dan dilakukan *scoring* pada infiltrasi sel inflamasi pada mukosa hidung.

**Hasil:** Infiltrasi sel inflamasi ditemukan berbeda signifikan antar kelompok kontrol negatif, kontrol positif, perlakuan 1, dan perlakuan 2 ( $p < 0.05$ ). Pada kelompok terapi dengan daun dewandaru 10mg/ml dan 20mg/ml ditemukan infiltrasi sel inflamasi yang lebih rendah secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol ( $p < 0.05$ ). Pada kelompok kontrol negatif dan kontrol positif hasil ditemukan tidak berbeda signifikan ( $p > 0.05$ ).

**Simpulan:** Pemberian terapi intranasal dengan ekstrak daun dewandaru pada tikus yang diinduksi rinitis alergi memiliki infiltrasi sel inflamasi yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok yang diinduksi rinitis alergi tanpa diberikan terapi.

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

<sup>2</sup>Departemen/SMF THT-KL RSUP Sanglah, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

\*Korespondensi: Anggraini, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana  
anggraini777@gmail.com

Diterima: 19-03-2019  
Disetujui: 21-11-2019  
Diterbitkan: 01-12-2019

**Kata Kunci:** daun dewandaru (*Eugenia uniflora L.*), rinitis alergi, ovalbumin, sel inflamasi

**Cite Pasal Ini:** Anggraini, Sutanegara, S.W.D., Saputra, K.A.D. 2019. Pengaruh cuci hidung dengan daun dewandaru (*Eugenia uniflora L.*) terhadap infiltrasi sel inflamasi pada mukosa hidung tikus wistar yang menderita rinitis alergi. *Intisari Sains Medis* 10(3): 772-776. DOI: 10.15562/ism.v10i3.452

## PENDAHULUAN

Rinitis alergi adalah penyakit inflamasi yang disebabkan oleh reaksi alergi pada pasien atopi yang sebelumnya sudah tersensitisasi dengan alergen yang sama serta dilepaskannya suatu mediator kimia ketika terjadi paparan ulangan dengan alergen spesifik tersebut.<sup>1</sup> WHO ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) tahun 2008 mendefinisikan rinitis alergi sebagai proses inflamasi pada hidung dengan gejala bersin-bersin, rinore, rasa gatal dan tersumbat setelah mukosa hidung terpapar alergen karena reaksi hipersensitivitas tipe I yang diperantarai oleh IgE. Gejala dari rinitis alergi antara lain rinore, hidung tersumbat, rasa gatal, bersin-bersin, dan *postnasal drip* yang *reversibel* secara spontan atau dengan pengobatan.<sup>2</sup>

Rinitis alergi merupakan masalah kesehatan global yang menyebabkan penyakit dan disabilitas dalam skala besar di seluruh dunia. Rinitis alergi dapat menyerang pasien dari seluruh dunia, seluruh kelompok etnik, dan juga seluruh jenjang usia. Di banyak negara, prevalensi dari rinitis alergi lebih dari 50% dari populasi beberapa kelompok umur. Dengan menggunakan perkiraan konservatif, rinitis alergi terjadi pada lebih dari 500 juta orang di seluruh dunia. Prevalensi dari rinitis alergi dapat meningkat di daerah dengan prevalensi yang rendah atau menengah dan dapat stabil jumlahnya atau bahkan menurun pada tempat dengan prevalensi yang tinggi. Rinitis alergi berdampak pada kehidupan sosial, tidur, sekolah dan juga pekerjaan. Dampak ekonomi dari rinitis alergi seringkali diremehkan karena penyakit ini tidak menyebabkan kebutuhan biaya secara langsung. Namun, dampak ekonomi secara tidak langsung cukup besar.<sup>2</sup>

Penatalaksanaan dari rinitis alergi antara lain memberikan edukasi kepada pasien untuk menghindari kontak dengan alergen pencetus, dan juga penggunaan dari terapi farmakologis serta *allergen-specific immunotherapy*.<sup>1,3</sup> Pemberian glukokortikosteroid secara intranasal merupakan terapi farmakologis yang paling efektif pada rinitis alergi. Namun, ada kekhawatiran dari dokter dan juga pasien akan efek samping kortison. Sehingga mayoritas pasien dengan rinitis alergi tidak mendapatkan pengobatan yang adekuat dan terutama tidak menggunakan panduan yang ada. Sehubungan dengan ini, pendekatan terapi nonfarmakologis sangat penting. Salah satu terapi

nonfarmakologis (*complimentary*) adalah irigasi nasal dengan menggunakan larutan NaCl 3%.<sup>3</sup>

Tumbuhan dewandaru merupakan tumbuhan yang tersebar di daerah Amerika Selatan seperti Suriname, Brazil, Argentina, Uruguay, dan Paraguay. Di Indonesia sendiri, tumbuhan dewandaru dapat ditemukan di beberapa tempat di pulau Jawa, Sumatera dan pulau-pulau kecil di sekitarnya. Habitat dewandaru yang paling umum diketahui adalah Kepulauan Karimunjawa. Di Bali, tumbuhan dewandaru dapat ditemukan di beberapa tempat di Kabupaten Gianyar yaitu di Kecamatan Payangan, Kecamatan Tegallalang, dan Kecamatan Tampak Siring.<sup>4</sup>

Bagian-bagian dari tumbuhan dewandaru memiliki banyak manfaat di bidang kesehatan.<sup>4</sup> Daun dewandaru memiliki kandungan fitokimia yang bervariasi seperti flavonoid, saponin, tannin, vitamin C, senyawa atsiri seperti sineol, sitronela, sesquiterpen, dan antosianin. kaemferol.<sup>5,6</sup> Flavonoid dibagi menjadi beberapa sub kelompok dan setiap sub kelompok memiliki sifat biologis dan kimia yang berbeda. Berdasarkan perbedaan struktur, flavonoid dibagi menjadi flavanols, flavanones, flavonols, isoflavones, flavones dan antosianin. Flavonols merupakan sub kelompok pada flavonoids yang sering diteliti karena adanya sifat antioksidan dan sifat biologis lainnya. Salah satu kandungan dari flavonols adalah kuersetin yang memiliki sifat sebagai antihistamin yang dapat mencegah alergi ataupun asma.<sup>7</sup> Daun dewandaru memiliki kandungan yang lebih spesifik yaitu miristin, kuersetin dan kaemferol.<sup>5,6</sup>

## METODE

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian terapi dengan daun dewandaru (*Eugenia uniflora L.*) secara intranasal terhadap infiltrasi sel inflamasi pada mukosa hidung tikus wistar yang menderita rinitis alergi. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan menggunakan *post-test only control group design*. Penelitian dilaksanakan di *Animal Laboratory* bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana dan Balai Besar Veteriner Denpasar, Bali pada bulan September 2018 sampai dengan bulan November 2018.

Subjek yang digunakan penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang

memenuhi kriteria inklusi dan *drop out*. Kriteria inklusi adalah tikus Putih (*Rattus novergicus*) jantan, memiliki berat rata-rata 200 - 300 gram, usia 8-12 minggu, tikus Sehat. Kriteria eksklusi adalah tikus hiperaktif, tikus yang sakit dalam masa penelitian. Kriteria *drop out* adalah tikus putih mati saat penelitian dan sebelum tiba waktu pengambilan hasil.

Penelitian ini menggunakan 28 ekor tikus yang dipelihara selama satu minggu di *Animal Laboratory Unit* Fakultas Kedokteran Universitas Udayana untuk menjalani proses adaptasi. Dalam proses pemeliharaan, tikus diberi makanan HPS 594 sebanyak 30 gram/ekor/hari atau secara *ad libitum* dan diberi minum air minum yang telah direbus secara *ad libitum* serta lingkungan yang sesuai sehingga tikus merasa nyaman hingga diberi perlakuan. Lingkungan tempat tinggal disesuaikan kondisinya seperti suhu, cahaya, kelembaban udara, kandang yang luas dan bersih beralas sekam padi dan tutup dari anyaman kawat berisi tempat makan dan tempat minum gantung, serta menempatkan tikus secara berkelompok (maksimal empat tikus dalam satu kandang). Setelah beradaptasi selama satu minggu, pada hari ke-8 tikus dikelompokkan menjadi empat, yaitu kelompok kontrol negatif, kontrol positif, kelompok perlakuan dosis pertama dan kelompok perlakuan dosis kedua. Kelompok K1 (tikus mendapatkan induksi ovalbumin dan tidak mendapatkan perlakuan), Kelompok K2 (tikus mendapatkan induksi ovalbumin dan terapi NaCl 3% secara intranasal), Kelompok P1 (tikus mendapatkan induksi ovalbumin dan terapi dengan ekstrak daun dewandaru 10mg/ml secara intranasal), dan Kelompok P2 (tikus mendapatkan induksi ovalbumin dan terapi dengan ekstrak daun dewandaru 20mg/ml secara intranasal). Masing-masing kelompok tikus kemudian diberikan perlakuan selama 31 hari yang diawali dengan injeksi ovalbumin sebanyak 100µg ditambah dengan adjuvant aluminium hidroksida 5mg di dalam 0,9% saline pada hari ke-1,3,5,7,9,11,13 (dengan total 7 kali injeksi). Pada hari ke-14, kelompok hewan coba

diberikan ovalbumin secara intranasal dengan menggunakan mikropipet sebanyak 50µl dari 2% ovalbumin di dalam saline selama 7 hari (25 µl tiap lubang hidung). Pada hari ke-21 dan setelahnya, tikus tetap diberikan ovalbumin intranasal dan diberikan perlakuan sesuai kelompok perlakuan.

Pengambilan sampel penelitian dilakukan satu kali. Pengambilan sampel dilakukan setelah hewan coba mendapatkan perlakuan terapi selama 10 hari dan kemudian dilakukan terminasi dan pengambilan sampel jaringan mukosa hidung tikus. Kemudian dilakukan pembuatan preparat histopatologi dari mukosa hidung pengecatan dengan *hematoxylin-eosin* (HE) dan diberikan skor untuk infiltrasi sel inflamasi dari 0 (*none*), 1 (*mild*), 2 (*moderate*), dan 3 (*severe*).

Analisis pada penelitian ini dimulai dengan menggunakan uji kai kuadrat sebagai uji komparasi. Karena hasil uji kai kuadrat tidak memenuhi syarat penggunaan hasil uji kai kuadrat, maka data dianalisis dengan uji Kruskal-Wallis untuk mengetahui perbedaan rerata antar kelompok dan akan dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney sebagai uji lanjutan untuk mengetahui perbedaan antar kelompok. Analisis statistik dilakukan dengan *SPSS 20 for Windows*.

## HASIL

Hasil pembacaan infiltrasi sel inflamasi pada pemeriksaan histopatologi pada kelompok K didapatkan 1 ekor tikus mendapatkan skor 1, dan 6 ekor tikus mendapatkan skor 2; pada kelompok K1 didapatkan 4 ekor tikus mendapatkan skor 1, dan 3 ekor tikus mendapatkan skor 2; pada kelompok P1 didapatkan 1 ekor tikus mendapatkan skor 0 dan 6 ekor tikus mendapatkan skor 1; dan pada kelompok P2 didapatkan 5 ekor tikus mendapatkan skor 0 dan 2 ekor tikus mendapatkan skor 1.

Hasil dari tabulasi silang dengan uji kai kuadrat dapat dilihat pada [tabel 1](#). Hasil tidak memenuhi syarat dari uji kai kuadrat karena nilai *expected* pada seluruh sel menunjukkan nilai <5 dan terdapat sel dengan nilai 0. Uji Kruskal-Wallis dipilih sebagai uji alternatif karena salah satu dari variabel penelitian adalah variabel ordinal.

Data hasil penelitian kemudian diuji kembali dengan menggunakan uji Kruskal-Wallis sebagai uji hipotesis alternatif dari kai kuadrat jika data menggunakan skala ordinal. Hasil dari uji ini menunjukkan terdapat perbedaan infiltrasi sel inflamasi yang signifikan secara statistik antara kelompok kontrol negatif, kontrol positif, perlakuan 1, dan perlakuan 2 ( $H=18.087$ , 3 d.f,  $p=.000$  ( $p<0.05$ )) ([Tabel 2](#)).

Uji lanjutan digunakan untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan rerata yang bermakna antar dua kelompok yang dibandingkan. Uji

**Tabel 1 Hasil Analisis Tabulasi Silang antara Kelompok dengan Infiltrasi Sel Inflamasi**

Kelompok	Infiltrasi Sel Inflamasi						Total
	None		Mild		Moderate		
	n	%	n	%	n	%	
Kontrol Negatif	0	0.0	1	14.3	6	85.7	7
Kontrol Positif	0	0.0	4	57.1	3	2.3	7
Perlakuan 1	1	14.3	6	85.7	0	0.0	7
Perlakuan 2	5	71.4	2	28.6	0	0.0	7
Total	6	21.4	13	46.4	9	32.1	28

**Tabel 2 Hasil Analisis Uji Kruskal-Wallis**

		n	Infiltrasi Sel Inflamasi	Nilai p
Kelompok	Kontrol Negatif	7	2 (1-2)	.000 ( $<0.001$ )
	Kontrol Positif	7	1 (1-2)	
	Perlakuan 1	7	1 (0-1)	
	Perlakuan 2	7	0 (0-1)	

**Tabel 3 Hasil Uji Lanjutan Infiltrasi Sel Inflamasi antar Dua Kelompok**

Kelompok	Nilai p	Interpretasi
Kontrol Negatif dengan Kontrol Positif	0.107*	Tidak Signifikan
Kontrol Negatif dengan Perlakuan 1	0.002	Signifikan
Kontrol Negatif dengan Perlakuan 2	0.001	Signifikan
Kontrol Positif dengan Perlakuan 1	0.044	Signifikan
Kontrol Positif dengan Perlakuan 2	0.005	Signifikan
Perlakuan 1 dengan Perlakuan 2	0.037	Signifikan

lanjutan dari Uji Kruskal-Wallis adalah Uji Mann-Whitney. Interpretasi dari uji ini dikatakan signifikan bila nilai  $P < 0.05$  (Tabel 3).

## PEMBAHASAN

Hasil penelitian dan analisis dari infiltrasi sel inflamasi antara kelompok kontrol negatif, kontrol positif, perlakuan 1 dan perlakuan 2 menunjukkan bahwa hasil berbeda signifikan ( $p < 0.05$ ) yang dapat dilihat pada Tabel 5.2. Namun dengan menggunakan uji lanjutan, ditemukan bahwa hasil tidak berbeda signifikan pada kelompok kontrol negatif dan kontrol positif ( $p > 0.05$ ) dan hasil ditemukan berbeda signifikan antara kelompok lainnya yang dapat dilihat pada Tabel 3.

Pada kelompok kontrol negatif dan kontrol positif, didapatkan hasil tidak berbeda secara signifikan. Hal ini dapat disebabkan oleh karena penggunaan volume NaCl 3% yang terlalu kecil sehingga tidak cukup banyak untuk membersihkan alergen dan sitokin proinflamasi yang terdapat pada mukosa hidung. Hal ini sesuai dengan yang disampaikan oleh Principi dan Esposito (2017) bahwa pencucian hidung harus dilakukan dalam volume yang banyak untuk mendapatkan hasil yang signifikan. Selain volume yang digunakan, prinsip pencucian hidung juga memerlukan tekanan positif dan menggunakan *compressible douching system*.<sup>8</sup>

Namun hasil yang berbeda didapatkan pada Kelompok Perlakuan 1 dan 2. Pada kelompok ini ditemukan hasil yang berbeda signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh kandungan flavonoid pada

daun dewandaru yang salah satunya berupa kuersetin. Selain sebagai *mast cell stabilizer*, kuersetin juga bekerja sebagai agen anti inflamasi. Kuersetin bekerja untuk mencegah enzim siklooksigenase dan enzim lipoksigenase untuk merekrut sitokin-sitokin inflamasi seperti prostaglandin, prostasiklin, throbosan A<sub>2</sub> dan juga leukotrien sehingga proses inflamasi dapat dicegah.<sup>9</sup>

Selain itu peningkatan dosis dari ekstrak daun dewandaru yang digunakan sebagai obat topikal juga mempengaruhi hasil penelitian. Hasil dari kelompok perlakuan 1 yang diberikan pencucian hidung dengan ekstrak daun dewandaru dosis 10mg/ml dengan penggunaan dosis 20mg/ml secara statistik berbeda secara signifikan. Hal ini menunjukkan bahwa dosis yang lebih tinggi (20mg/ml) dapat memberikan efek terapi yang lebih baik daripada dosis yang lebih rendah (10mg/ml) walaupun jika dibandingkan dengan kelompok kontrol, dengan dosis yang lebih rendah sudah memberikan efek terapi yang baik. Hal ini dibuktikan dengan hasil infiltrasi sel-sel inflamasi yang lebih rendah secara signifikan pada kelompok perlakuan 2 dibandingkan dengan kelompok 1 ( $p < 0.05$ ).

## SIMPULAN

Pemberian pencucian hidung dengan ekstrak etanol daun dewandaru dosis 10mg/ml dan 20mg/ml didapatkan infiltrasi sel inflamasi pada jaringan mukosa hidung lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif dan positif. Perlu ditelaah lebih lanjut teknik pengolahan daun dewandaru agar bisa didapatkan kandungan kuersetin murni pada ekstrak daun dewandaru. Hal ini dapat membantu pembuatan sediaan spray nasal dengan kandungan kuersetin murni dari daun dewandaru.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak terdapat suatu konflik kepentingan terhadap publikasi dari artikel ini.

## PENDANAAN

Penelitian ini tidak mendapatkan suatu pendanaan yang diberikan oleh pemerintah ataupun lembaga swasta lainnya.

## KONTRIBUSI PENULIS

Konsep penelitian: Anggraini, Sari Wulan Dwi Sutanegara, Komang Andi Dwi Saputra. Pengumpulan data, input data dan pengolahan

data: Anggraini. Penyusunan naskah Penelitian: Anggraini.

## ETHICAL CLEARANCE NUMBER

1722/UN14.2.2/PD/KEP/2018.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Irawati N., Kasakeyan E., Rusmoni N. Rinitis Alergi, dalam: Telinga Hidung Tenggorok Kepala & Leher. Badan Penerbit FKUI, Jakarta. 2015. pp. 106–112.
2. Bousquet J, Khaltaev N., Cruz AA., Denburg J, Fokkens W, Alkis T, Torsen Z., Carlos BC., Walter GC., Chris VW, Ioana A., Nadia A., Claus B., Michael B. ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) 2008 Update. Blackwell Munksgaard. 2008. 63 8–160.
3. Hermelingmeier KE., Weber RK., Hellmich M., Heubach CP., Mosges R., Nasal irrigation as an adjunctive treatment in allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Rhinology & Allergy*. 2012. 26, 119–125.
4. Rai IN., Wijana G., Sudana IP., Wiraatmaja IW., Semarang CGA. Buah-Buahan Lokal Bali: Jenis Pemanfaatan dan Potensi Pengembangannya. Percetakan Pelawa Sari. 2016.
5. Suhendi A., Sjahid LR., Hanwar D. Isolasi Dan Identifikasi Flavonoid Dari Daun Dewandaru (*Eugenia uniflora* L.). *Pharmaceutical Journal of Indonesia*. 2011. 12.
6. Daniel G., Krishnakumari S., SCREENING OF *Eugenia uniflora* (L.) Leaves IN Various Solvents for Qualitative Phytochemical Constituents. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*. 2015. 1 6, 1008–1015.
7. Brodowska KM. Natural flavonoids : classification, potential role, and application of flavonoid analogues. *European Journal of Biological Research*. 2017. 2 (7), 108–123.
8. Principi N., & Esposito S. Nasal irrigation: an imprecisely defined medical procedure. *International journal of environmental research and public health*. 2017. 14(5), 516.
9. Guilliams TG., Nasal Allergies: Natural Approaches for the Prevention and Treatment of Allergic Rhinitis. *The Standard*. 2007. 8, 1–8.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution