

SKRIPSI

**EFEKTIVITAS SALINE NASAL SPRAY TERHADAP
PROPORSI EOSINOFIL PENDERITA RHINITIS ALERGI DI
PELAYANAN SPESIALIS THT-KL RUMAH SAKIT PHC
SURABAYA**



Oleh:

Nama: Cornelia Radiktya Kurniasari

NRP: 1523013021

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA
SURABAYA

2016

SKRIPSI

EFEKTIVITAS SALINE NASAL SPRAY TERHADAP PROPORSI EOSINOFIL PENDERITA RHINITIS ALERGI DI PELAYANAN SPESIALIS THT-KL RUMAH SAKIT PHC SURABAYA

Diajukan kepada
Program Studi Pendidikan Dokter Universitas Katolik Widya
Mandala Surabaya untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan
Memperoleh
Gelar Sarjana Kedokteran



Oleh:

Nama: Cornelia Radiktya Kurniasari

NRP: 1523013021

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA
SURABAYA

2016

LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya sebagai mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya:

Nama : Cornelia Radiktya Kurniasari

NRP : 1523013021

Menyetujui skripsi/karya ilmiah saya yang berjudul:

"EFEKTIVITAS SALINE NASAL SPRAY TERHADAP PROPORSI EOSINOFIL PENDERITA RHINITIS ALERGI DI POLI THT-KL RUMAH SAKIT PHC SURABAYA"

Untuk dipublikasikan/ditampilkan di internet atau media lain (Digital Library Perpustakaan Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya) untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 5 Desember 2016



Yang memouai pernyataan,

Cornelia Radiktya Kurniasari

SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini

Nama : Cornelia Radiktya Kurniasari

NRP : 1523013021

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil skripsi yang berjudul:

"EFEKTIVITAS SALINE NASAL SPRAY TERHADAP PROPORSI EOSINOFIL PENDERITA RHINITIS ALERGI DI POLI THT-KL RUMAH SAKIT PHC SURABAYA"

benar-benar merupakan hasil karya sendiri. Apabila di kemudian hari ditemukan bukti bahwa skripsi tersebut ternyata merupakan hasil plagiat dan/atau hasil manipulasi data, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan/atau pencabutan gelar akademik yang telah diperoleh, serta menyampaikan permohonan maaf pada pihak-pihak terkait.

Demikian surat pernyataan ini dibuat dengan penuh kesadaran.

Surabaya, 5 Desember 2016

Yang membuat pernyataan,



Cornelia Radiktya Kurniasari

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi yang ditulis oleh Cornelia Radiktya Kurniasari NRP 1523013021 telah diuji dan disetujui oleh Tim Penguji Skripsi pada tanggal 14 Desember 2016 dan dinyatakan lulus oleh:

Tim Penguji

1. Ketua:

Wiyono Hadi, dr., Sp.THT-KL



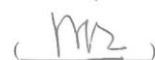
2. Sekretaris:

Sindrawati, dr., SpPA



3. Anggota:

Adi Pramono H, dr., SpPK



4. Anggota:

Galuh Nawang S.Farm.,M.Farm-Klin.,Apt



Mengesahkan

Fakultas Kedokteran

Dekan,



Prof. Dr. M. Maramis, dr., Sp.KJ (K)

NIK. 152.97.0302

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi yang ditulis oleh Cornelia Radiktya Kurniasari NRP 1523013021 telah diuji dan disetujui oleh Tim Penguji Skripsi pada tanggal 14 Desember 2016 dan dinyatakan lulus oleh:

Tim Penguji

1. Ketua:

Wiyono Hadi, dr., Sp.THT-KL

2. Sekretaris:

Sindrawati, dr., SpPA

3. Anggota:

Adi Pramono H, dr., SpPK

4. Anggota:

Galuh Nawang S.Farm.,M.Farm-Klin.,Apt

“Untuk Kedua Orangtua-ku yang tak kenal lelah mendoakan dan mendukung setiap langkahku”

“Don’t be afraid, for I am with you. Don’t be discouraged, for I am your God. I will strengthen you and help you. I will hold you up with my victorious right hand. –Isaiah 41:10 –“

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa karena atas berkat, rahmat dan anugerah-Nya, penulis dapat menyelesaikan penyusunan proposal skripsi yang berjudul “EFEKTIVITAS SALINE NASAL SPRAY TERHADAP PROPORSI EOSINOFIL PENDERITA RHINITIS ALERGI DI PELAYANAN SPESIALIS THT-KL RUMAH SAKIT PHC SURABAYA”.

Ketertarikan penulis akan topik ini didasari oleh fakta bahwa angka kejadian rhinitis alergi pada masyarakat cukup besar, yakni sekitar 400 juta orang yang tersebar merata baik di negara maju maupun berkembang. Banyak pilihan terapi yang ditawarkan untuk mengatasi rhinitis alergi. Akan tetapi, terkadang pilihan terapi tersebut tidak cukup efektif untuk mengatasi penyakit ini. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektifitas terapi irrigasi hidung dengan *saline nasal spray* terhadap proporsi eosinofil pasien rhinitis alergi di Pelayanan Spesialis THT-KL RS PHC Surabaya.

Tujuan pembuatan proposal skripsi ini untuk memenuhi prasyarat pengajuan skripsi dan memenuhi prasyarat untuk mendapat gelar sarjana kedokteran di Program Studi Pendidikan Dokter Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Skripsi ini dapat peneliti selesaikan dengan bantuan, bimbingan, motivasi, dan doa dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan terima kasih kepada:

1. Prof. W. F. Maramis, dr, SPKJ (K), selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberi kesempatan kepada penulis untuk menuntut ilmu di Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
2. Wiyono Hadi, dr., Sp.THT-KL, selaku pembimbing pertama yang telah memberikan ide dan bimbingan dalam penyusunan skripsi ini.
3. Sindrawati, dr., Sp.PA, selaku pembimbing kedua yang telah banyak memberikan pengarahan dan bimbingan pada saat pembuatan skripsi ini.
4. Adi Pramono Hendrata, dr., Sp.PK, selaku penguji yang telah meluangkan waktu dan memberikan saran yang bermanfaat sehingga skripsi ini dapat tersusun dengan baik.
5. Galuh Nawang S.Farm.,M.Farm.,Klin,Apt, selaku penguji yang telah memberikan saran yang bermanfaat sehingga skripsi ini dapat tersusun dengan baik.
6. Segenap tim panitia skripsi Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memfasilitasi proses penyelesaian skripsi.
7. Staf Fakultas Kedokteran Universitas katolik Widya Mandala Surabaya yang membantu kelancaran penyusunan skripsi dan mengurus alur administrasi skripsi.

8. Rumah Sakit PHC Surabaya yang mengijinkan serta membantu peneliti untuk melakukan penelitian.
9. Kedua orang tua saya Lilik Roesianto SH., MM dan Elisabeth Triasnani Widiastuti SH yang telah memberikan banyak bantuan dan dukungan secara moril dan material.
10. Saudara-saudara saya Brigitta Melasti Elitahayu, dr, Alexander Christian Laksamana Abrianto, dan Tjok Agung Purnama Wisesaputra, dr yang telah memberikan dukungan dan doa.
11. Ira Fernando Sembiring, S.Farm.,Apt, sebagai sahabat terbaik yang selalu meluangkan waktu untuk membantu dan memberikan dukungan.
12. Sahabat-sahabat saya Brigitta Chenya, Febe Yesyurun, Fransiska Yofita, Gabriella Vevanesya, Meylisa Iskasari, Dinar Anggrean, Claudia Gunawan, Amalia Kusuma, dan Louisa Stephani yang selalu memberikan dukungan dan doa.
13. Teman-teman angkatan 2013 yang ikut memberikan semangat dan doa agar skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
14. Pihak-pihak lain yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis membuka diri untuk segala kritik dan saran yang membangun.

Akhir kata, penulis berharap hasil penelitian skripsi ini dapat bermanfaat bagi para pembaca dan masyarakat.

Surabaya, Desember 2016

Cornelia Radiktya Kurniasari

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH	ii
SURAT PERNYATAAN	iii
HALAMAN PERSETUJUAN	iv
HALAMAN PERSEMBAHAN	v
HALAMAN MOTTO	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR SINGKATAN.....	xvi
DAFTAR LAMBANG	xix
RINGKASAN	xx
ABSTRAK	xxii
ABSTRACT	xxiii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Rumusan Masalah	6
1.3 Tujuan Penelitian	7
1.4 Manfaat Penelitian	7
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	9
2.1 Anatomi Hidung	9
2.1.1 Hidung Luar	9
2.1.2 Hidung Dalam	10

2.1.3 Cavitas Nasi	12
2.1.4 Sinus Paranasalis.....	13
2.1.5 Vaskularisasi dan persarafan hidung.....	13
2.2 Histologi Hidung	14
2.2.1 Mukosa Pernapasan Hidung	14
2.2.2 Silia	16
2.2.3 Area Olfaktorius.....	17
2.3 Fisiologi Hidung.....	19
2.3.1 Fungsi Respirasi	19
2.3.2 Fungsi Pembauan	21
2.3.3 Fungsi Drainase dan Ventilasi	21
2.3.4 Fungsi Resonansi Suara	22
2.4 Rhinitis Alergi	23
2.4.1 Definisi	23
2.4.2 Patofisiologi	23
2.4.3 Klasifikasi	27
2.4.4 Diagnosis	29
2.4.5 Penatalaksanaan	36
2.5 Eosinofil	41
2.5.1 Morfologi	41
2.5.2 Perkembangan Eosinofil	42
2.5.3 Peran Eosinofil pada Proses Alergi	43
2.6 <i>Saline Nasal Spray</i>	45
2.7 Kerangka Teori	47
2.8 Kerangka Konseptual	48
2.9 Hipotesis.....	49
BAB 3 METODOLOGI PENELITIAN	50
3.1 Desain Penelitian	51

3.2 Populasi, Sampel, dan Teknik Pengambilan Sampel	52
3.3 Identifikasi Variabel Penelitian	58
3.4 Definisi Operasional Variabel Penelitian	59
3.5 Kerangka Kerja Penelitian	60
3.6 Prosedur Pengumpulan Data	61
3.7 Validitas dan Reliabilitas Alat Ukur	65
3.8 Cara Pengolahan dan Analisis Data	66
3.9 Etika Penelitian	67
BAB 4 PELAKSANAAN DAN HASIL PENELITIAN ...	71
4.1 Karakteristik Lokasi Penelitian	71
4.2 Pelaksanaan Penelitian	71
4.3 Hasil Penelitian	72
4.3.1 Analisis Data Kelompok Perlakuan.....	73
4.3.2 Analisis Data Kelompok Kontrol.....	74
4.3.3 Analisis Perbandingan Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol	76
BAB 5 PEMBAHASAN	78
BAB 6 SIMPULAN DAN SARAN	84
6.1 Kesimpulan	84
6.2 Saran	85
DAFTAR PUSTAKA	86
LAMPIRAN	93

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Surat Persetujuan Penelitian	93
Lampiran 2 Lembar Pengumpul Data.....	94
Lampiran 3 <i>Informed Consent</i>	95
Lampiran 4 Lembar Pengumpul Data Proporsi Eosinofil.....	96
Lampiran 5 Surat Komite Etik.....	97
Lampiran 6 Data Hasil Penelitian.....	98
Lampiran 7 Output SPSS Uji Normalitas Kelompok Perlakuan ...	99
Lampiran 8 Output SPSS Uji Normalitas Kelompok Kontrol.....	100
Lampiran 9 Output SPSS Paired T-test Kelompok Perlakuan.....	101
Lampiran 10 Output SPSS Paired T-test Kelompok Kontrol	101
Lampiran 11 Output SPSS Uji <i>Independent T-test</i>	102
Lampiran 12 Dokumentasi Penelitian	103

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Definisi Operasional Variabel Penelitian	59
Tabel 4.1 Rata-rata Proporsi Eosinofil Sebelum dan Sesudah Terapi pada Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol.....	72
Tabel 4.2 Hasil Uji Normalitas Kelompok Perlakuan	73
Tabel 4.3 Hasil Uji Normalitas Kelompok Kontrol.....	75
Tabel 4.4 Hasil Analisis Perbandingan Data Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol	77

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Patofisiologi Rhinitis Alergi	23
Gambar 2.2	Peran Eosinofil pada Proses Alergi	43
Gambar 2.3	Kerangka Teori	47
Gambar 2.4	Kerangka Konseptual	48
Gambar 3.1	Kerangka Kerja Penelitian	60
Gambar 4.1	Grafik Rata-rata Proporsi Eosinofil Sebelum dan Sesudah Terapi pada Kelompok Perlakuan.....	74
Gambar 4.2	Grafik Rata-rata Proporsi Eosinofil Sebelum dan Sesudah Terapi pada Kelompok Kontrol.....	76

DAFTAR SINGKATAN

AgNO ₃	: Perak nitrat
APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
ARIA	: <i>Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma</i>
ECP	: <i>Eosinophilic Cationic Protein</i>
EDN	: <i>Eosinophil Derived Neurotoxin</i>
EDP	: <i>Eosinophilic Derived Protein</i>
Eo/B-CFU	: <i>Eosinophil/Basophil Colony-Forming Units</i>
EPO	: <i>Eosinophilic Peroxidase</i>
GM-CSF	: <i>Granulating Macrophage-Colony Stimulating Factor</i>
H1	: Histamin 1
HLA	: <i>Human Leukocyte Antigen</i>
ICAM 1	: <i>Inter Cellular Adhesion Molecule 1</i>
Ig A	: <i>Immunoglobulin A</i>
Ig E	: <i>Immunoglobulin E</i>
Ig G	: <i>Immunoglobulin G</i>
IL-1	: Interleukin-1
IL-2	: Interleukin-2
IL-3	: Interleukin-3
IL-4	: Interleukin-4
IL-5	: Interleukin-5

IL-13	: Interleukin-13
LTC ₄	: Leukotrien C ₄
LTD ₄	: Leukotrien D ₄
MBP	: <i>Major Basic Protein</i>
MHC	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
PAF	: <i>Platelet Activating Factor</i>
PGD ₂	: Prostaglandin D ₂
RAFC	: Reaksi Alergi Fase Cepat
RAFL	: Reaksi Alergi Fase Lambat
RAST	: <i>Radioallergosorbent Test</i>
RS PHC	: Rumah Sakit Primasatya Husada Citra
Th 0	: <i>T helper 0</i>
Th 1	: <i>T helper 1</i>
Th 2	: <i>T helper 2</i>
Th 3	: <i>T helper 3</i>
THT-KL	: Telinga Hidung Tenggorokan-Kepala Leher
SPT	: <i>Skin Prick Test</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

DAFTAR LAMBANG

/	: atau/per
%	: persen/persentase
+	: tambah/positif
-	: kurang/negatif/sampai
=	: sama dengan
>	: lebih besar dari
<	: lebih kecil dari
\geq	: lebih besar dari sama dengan
\leq	: lebih kecil dari sama dengan

RINGKASAN

Efektivitas Saline Nasal Spray terhadap Proporsi Eosinofil Penderita Rhinitis Alergi di Pelayanan Spesialis THT-KL Rumah Sakit PHC Surabaya

Cornelia Radiktya Kurniasari

NRP :1523013021

Rhinitis 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. Reaksi alergi terdiri dari dua fase yaitu *Immediate Phase Allergic Reaction* atau Reaksi Alergi Fase Cepat (RAFC) yang berlangsung sejak kontak dengan alergen sampai 1 jam setelahnya dan *Late Phase Allergic Reaction* atau Reaksi Alergi Fase Lambat (RAFL) yang berlangsung 2-4 jam dengan puncak 6-8 jam (fase hiper-reaktifitas) setelah pemaparan dan dapat berlangsung sampai 24-48 jam. Pada RAFL ini ditandai dengan penambahan jenis dan jumlah sel inflamasi seperti eosinofil, limfosit, netrofil, basofil dan mastosit di mukosa hidung serta peningkatan sitokin.

Terapi yang optimal diharapkan dapat mengurangi gejala rhinitis alergi. Beberapa terapi yang digunakan yaitu dengan menghindari kontak terhadap alergen dan/atau iritan, medikamentosa, dan irigasi hidung dengan *saline nasal spray*. Medikamentosa yang biasa digunakan diantaranya yakni anti-histamin, dekongestan, dan kortikosteroid. Terapi suportif berupa *saline nasal spray* berfungsi membersihkan mukus dari hidung sehingga dapat menghilangkan sumbatan hidung.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas terapi irigasi hidung dengan *saline nasal spray* terhadap jumlah eosinofil pasien rhinitis alergi di Poliklinik THT-KL RS PHC Surabaya yang dilaksanakan mulai tanggal 1 Agustus hingga 24 September 2016. Penelitian ini menggunakan metode penelitian eksperimental dan desain studi dengan pendekatan *pre-post design with control group*.

Hasil penelitian ini didapatkan 30 pasien rhinitis alergi, akan tetapi terjadi drop out sebanyak 4 pasien. Pasien dibagi dalam kelompok perlakuan dan kelompok kontrol secara randomisasi sistem ganjil genap. Kelompok perlakuan akan mendapatkan terapi standar dan *saline nasal spray*, sementara kelompok perlakuan akan mendapatkan terapi standar saja. Peneliti kemudian mengambil *swab* mukosa hidung pasien sebagai bahan untuk penghitungan proporsi eosinofil. Hal tersebut dilakukan 2 kali, yakni saat sebelum terapi dan 7 hari setelah terapi.

Hasil penghitungan proporsi eosinofil pada sampel pasien rhinitis alergi, pada kelompok perlakuan rata-rata proporsi eosinofil sebelum diberikan terapi adalah 23.08% sedangkan pada kelompok kontrol 18.27%. Selanjutnya rata-rata proporsi eosinofil setelah dilakukan terapi selama 7 hari pada kelompok perlakuan adalah 16.69% sedangkan pada kelompok kontrol 16.08%. Pada kedua kelompok terdapat perbaikan proporsi eosinofil, akan tetapi setelah dilakukan analisis Uji *Independent T-test* untuk kelompok perlakuan dan kelompok kontrol diperoleh hasil yang tidak signifikan $p>0.05$ yang menunjukkan bahwa tidak terdapat penurunan bermakna terhadap proporsi eosinofil mukosa hidung setelah dilakukan terapi selama 7 hari.

ABSTRAK

Efektivitas Saline Nasal Spray terhadap Proporsi Eosinofil Penderita Rhinitis Alergi di Pelayanan Spesialis THT-KL Rumah Sakit PHC Surabaya

Cornelia Radiktya Kurniasari
NRP :1523013021

Rhinitis 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. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas terapi irigasi hidung dengan *saline nasal spray* terhadap jumlah eosinofil pasien rhinitis alergi di Pelayanan Spesialis THT-KL RS PHC Surabaya.

Penelitian ini menggunakan metode penelitian eksperimental dan desain studi dengan pendekatan *pre-post design with control group*. Sampel yang digunakan adalah 30 pasien, akan tetapi terjadi drop out sebanyak 4 pasien. Data yang dikumpulkan menggunakan data primer berupa *swab* mukosa hidung pasien yang digunakan untuk menghitung proporsi eosinofil di bawah mikroskop.

Hasil penghitungan proporsi eosinofil pada sampel pasien rhinitis alergi, pada kelompok perlakuan rata-rata proporsi eosinofil sebelum diberikan terapi adalah 23.08% sedangkan pada kelompok kontrol 18.27%. Selanjutnya rata-rata proporsi eosinofil setelah dilakukan terapi selama 7 hari pada kelompok perlakuan adalah 16.69% sedangkan pada kelompok kontrol 16.08%.

Pada kedua kelompok terdapat perbaikan proporsi eosinofil, akan tetapi setelah dilakukan analisis Uji *Independent T-test* untuk kelompok perlakuan dan kelompok kontrol diperoleh hasil yang tidak signifikan dengan $p>0.05$ yang menunjukkan bahwa tidak terdapat penurunan bermakna terhadap proporsi eosinofil mukosa hidung setelah dilakukan terapi selama 7 hari.

Kata Kunci : Rhinitis alergi, eosinofil, *saline nasal spray*

ABSTRACT

The Effectiveness of the Nasal Irrigation Therapy by the Saline Nasal Spray on the Proportion of Eosinophil on Allergic Rhinitis Patients at Pelayanan Spesialis THT-KL RS PHC Surabaya

Cornelia Radiktya Kurniasari
NRP : 1523013021

Allergic Rhinitis is an inflammation disease caused by allergic reaction on the atopic patients. The allergic reaction has been sensitized by the same allergen, and also released a chemical mediator during the re-exposure with that specific allergen. The objective of this research is to understand the effectiveness of the nasal irrigation therapy by the saline nasal spray on the quantity of eosinophil on rhinitis patients at Pelayanan Spesialis THT-KL RS PHC Surabaya.

This research used experimental method and pre-post design with control group approach. The sample used was 30 patients – although 4 patients dropped out. The collected data was primary data in a form of the patients' nasal mucosa which was used to count the eosinophil proportion under the microscope.

The result are – the proportion of eosinophil on the average treatment group before therapy was 23.08%, while on the control group was 18.27%. After being treated under the therapy for 7 days, the proportion of eosinophil on the average treatment group decreased to 16.69%, while on the control group to 16.08%.

It was found that there was an improvement on the proportion of eosinophil, however after performing Independent T-test analysis on both group there was an insignificant result – $p>0.05$ showed that there was not any significant decrease on the proportion of eosinophil of nasal mucosa after 7 days therapy.

Keywords: Allergic Rhinitis, eosinophil, saline nasal spray