

Laporan Penelitian**Perbandingan efektivitas flutikason furoat intranasal dengan dan tanpa loratadin oral pada penderita rinitis alergi****Rita Talango, Aminuddin, Abdul Qadar Punagi, Nani Iriani Djufri**

Bagian Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Kepala Leher

Fakultas kedokteran Universitas Hasanuddin

Makassar – Indonesia

ABSTRAK

Latar belakang: Rinitis alergi (RA) merupakan gangguan fungsi hidung, terjadi setelah pajanan alergen melalui inflamasi mukosa hidung yang diperantarai IgE0. Penggunaan kortikosteroid baik tunggal maupun kombinasi dengan antihistamin telah direkomendasikan oleh ARIA-WHO dan sering digunakan dalam penatalaksanaan RA. **Tujuan:** Untuk membandingkan efektivitas terapi kombinasi flutikason furoat intranasal (FFI) dan loratadin oral (LO) dengan terapi tunggal FFI berdasarkan kadar eosinofil dan gejala klinis penderita RA. **Metode:** Uji klinik terbuka pada 40 penderita RA, dibagi menjadi 20 penderita pada kelompok pertama diberikan terapi kombinasi FFI dengan LO dan 20 penderita kelompok kedua diberikan terapi tunggal FFI. Pemeriksaan eosinofil dan gejala klinis dilakukan sebelum dan sesudah terapi. Data dianalisis menggunakan uji Wilcoxon, Friedman dan Mann Whitney. **Hasil:** Terjadi penurunan kadar eosinofil dan gejala klinis secara signifikan ($p < 0,05$) pada kedua kelompok terapi, namun tidak ada perbedaan efektivitas secara signifikan ($p > 0,05$) antara kedua kelompok terapi. **Kesimpulan:** Terapi FFI tunggal maupun dikombinasikan dengan LO efektif menurunkan kadar eosinofil dan gejala klinis serta tidak ada perbedaan efektivitas, namun terapi kombinasi masih lebih baik dibanding terapi tunggal.

Kata kunci: rinitis alergi, flutikason furoat intranasal, loratadin oral

ABSTRACT

Background: Allergic rhinitis (RA) is a symptomatic disorder of the nose induced by IgE mediated inflammation. Corticosteroid alone or in combination with antihistamine have been recommended by the ARIA-WHO and is often used in the management of RA. **Purpose:** To compare the effectiveness of a combination therapy of intranasal fluticasone furoate (IFF) and oral loratadine (LO) with a single therapy of IFF, based on the levels of eosinophils and clinical symptoms patients with RA. **Method:** Open clinical trial with 40 of patients divided into two groups 20 patients was given a combination therapy and 20 patients was given only IFF. The level of eosinophils and clinical symptoms were examined before and after therapy. Data were analyzed using the Wilcoxon, Friedman and Mann Whitney tests. **Results:** Showed decrease in eosinophils level and clinical symptoms were significant ($p < 0.05$) in both treatment groups, but there was no significant difference ($p > 0.05$) in the effectiveness between both treatments. **Conclusion:** Therapy with IFF, alone or combined with LO were effective to decrease the level of eosinophils and clinical symptoms and there was no difference in efficacy, but still combination therapy is better than single therapy.

Keywords: allergic rhinitis, intranasal fluticasone furoate, oral loratadine

Alamat korespondensi: Rita Talango, Bagian Ilmu Kesehatan THT-KL FKUNHAS, Makassar. E-mail: rita.talango@yahoo.com

PENDAHULUAN

Rinitis alergi merupakan penyakit hipersensitivitas tipe 1 yang diperantarai oleh adanya IgE pada mukosa hidung dengan gejala-gejala karakteristik berupa bersin-bersin, rinore encer, obstruksi nasi dan hidung gatal. Dewasa ini rinitis alergi merupakan masalah kesehatan global yang mengenai 10–25% populasi di seluruh dunia di mana prevalensinya terus meningkat.¹

Meskipun rinitis alergi bukan suatu penyakit yang amat serius, namun secara signifikan berdampak pada penurunan kualitas hidup penderitanya, penurunan produktivitas kerja, prestasi di sekolah dan aktivitas sosial, bahkan penderita dengan alergi berat dan lama dapat menyebabkan gangguan psikologis seperti depresi.^{2,3}

Penanganan rinitis alergi pada dasarnya adalah mengatasi gejala rinitis alergi akibat reaksi alergi fase cepat (RAFC) dan reaksi alergi fase lambat (RAFL). Penanganan lini pertama adalah dengan pemberian antihistamin. Pilihan terapi medikamentosa lain yang dapat mengatasi gejala alergi pada RAFC dan RAFL adalah dengan kortikosteroid. Dalam pedoman penatalaksanaan rinitis alergi dengan kortikosteroid ini, ARIA-WHO merekomendasikan penggunaannya pada rinitis alergi intermiten sedang berat, persisten ringan dan persisten sedang berat, baik pemberian intranasal secara tunggal maupun kombinasi dengan antihistamin oral.^{4,5} Penelitian efektivitas pemberian kombinasi kortikosteroid dengan antihistamin pernah dilakukan oleh Lorenzo et al,⁶ Barnes et al⁷ dan Ratner et al⁸, yang hasilnya menunjukkan pemberian kombinasi flutikason dan antihistamin oral tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna. Penelitian flutikason secara tunggal dilakukan oleh Keiser et al,⁹ Baroody et al¹⁰ dan Philpot et al¹¹ dan didapatkan flutikason efektif dalam penanganan gejala rinitis alergi. Hasil penelitian di atas menimbulkan pertanyaan apakah pemberian kortikosteroid intranasal tunggal sudah cukup dalam penatalaksanaan rinitis alergi? Apakah pemberian secara kombinasi antara kortikosteroid

intranasal dengan antihistamin masih diperlukan sebagaimana rekomendasi ARIA-WHO?

Berdasarkan hal tersebut, penelitian tentang perbandingan efektivitas antara kombinasi flutikason furoat dan loratadin oral dengan flutikason furoat tunggal berdasarkan pemeriksaan kadar eosinofil mukosa hidung dan gejala klinis penderita rinitis alergi menjadi penting. Hasil penelitian diharapkan dapat digunakan sebagai pertimbangan klinis pemilihan jenis terapi standar yang rasional pada penatalaksanaan rinitis alergi.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian uji klinis terbuka (*open clinical trial*). Populasi penelitian adalah pasien rinitis alergi yang datang berobat ke tempat penelitian dilakukan. Sampel penelitian adalah pasien yang memenuhi kriteria inklusi berupa bebas obat antihistamin, kortikosteroid dan dekonjestan minimal 7 hari, berusia 17 sampai dengan 60 tahun, tidak pernah mendapat imunoterapi dan bersedia untuk mengikuti penelitian dan menyelesaikan penelitian sampai akhir. Sampel akan dieksklusi apabila ada dermatografism (+), riwayat operasi hidung, menderita polip nasi, deviasi septum nasi, tumor sinonasal dan nasofaring, menderita ISPA dalam dua minggu terakhir dan menderita rinitis alergi intermiten ringan ARIA-WHO. Jumlah sampel adalah sebanyak 40 penderita rinitis alergi dan dibagi menjadi dua kelompok perlakuan. Dua puluh penderita pada kelompok pertama diberikan terapi kombinasi flutikason furoat intranasal (FFI) dengan loratadin oral (LO) dan 20 penderita pada kelompok kedua diberikan terapi tunggal flutikason furoat intranasal (FFI).

Sebelumnya dilakukan anamnesis dan pemeriksaan THT. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan tes alergi dengan cara uji cukit kulit (*prick test*) terhadap alergen inhalan. Hasil dikatakan (+) bila skor hipersensitivitas (+3) dan (+4). Setelah pasien dinyatakan memenuhi kriteria sampel penelitian, dilakukan penentuan skor gejala klinis rinitis alergi dan pemeriksaan

kadar eosinofil mukosa hidung. Penentuan skor gejala klinis dilakukan menurut Okuda¹² dengan cara penderita diberikan format penilaian dan diminta untuk menilai gejala pokok rinitis alergi yaitu bersin, rinore, gatal hidung dan hidung tersumbat. Pemeriksaan kadar eosinofil mukosa hidung dilakukan dengan kerokan mukosa hidung dan pewarnaan dengan cara Haenzel.¹³ Hasil dinyatakan negatif (skor 0) bila dengan pemeriksaan mikroskopis tidak dijumpai eosinofil positif (+1) atau skor 1 bila ditemukan 1-15 eosinofil per 10 lapangan pandang, positif (+2) atau skor 2 bila ditemukan 16-30 eosinofil positif (+3) atau skor 3 bila ditemukan 31-45 eosinofil, dan positif (+4) atau skor 4 bila ditemukan lebih dari 46 eosinofil.^{12,13} Setelah dilakukan pemeriksaan gejala klinis dan eosinofil mukosa hidung, sampel secara berurutan ditempatkan pada kedua kelompok terapi dan dilakukan pemeriksaan gejala klinis setiap minggu selama empat minggu terapi, serta pemeriksaan eosinofil pada akhir minggu keempat terapi. Data dikumpulkan dan dikelompokkan kemudian diolah dan dianalisis

berdasarkan pemilihan metode statistik yang sesuai, yakni dengan uji Friedman, Wilcoxon dan uji Mann Whitney U. Hasil pengolahan data disajikan dalam bentuk narasi, tabel dan distribusi frekuensi.

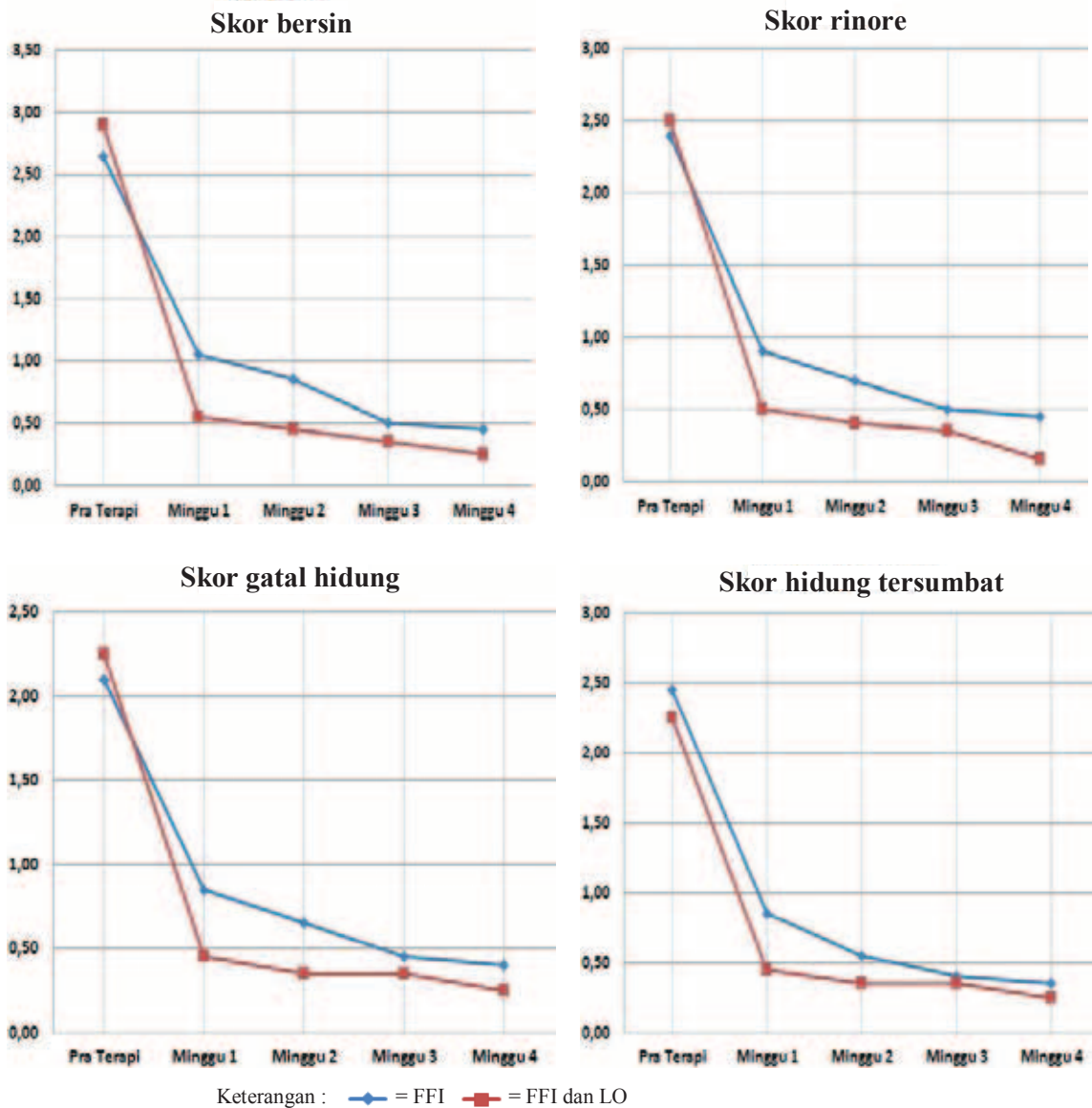
HASIL

Penelitian ini dilakukan pada 40 penderita rinitis alergi yang datang berobat ke poliklinik THT RS Wahidin Sudirohusudo dari bulan Februari–Juli 2011 yang memenuhi syarat sampel penelitian. Dari sejumlah sampel tersebut didapatkan proporsi laki-laki dan perempuan hampir sama banyak, pada kelompok terapi tunggal laki-laki sebanyak 8 orang (40%) dan perempuan sebanyak 12 orang (60%), sedangkan untuk kelompok terapi kombinasi laki-laki sebanyak 11 orang (55%) dan perempuan sebanyak 9 orang (45%). Distribusi terbanyak pada kelompok umur 18-30 tahun yaitu sebanyak 9 orang (45%) pada kelompok terapi tunggal dan 10 orang (50%) pada kelompok terapi kombinasi.

Pada tabel 1 terlihat hasil pemeriksaan kadar eosinofil mukosa hidung sebelum terapi pada

Tabel 1. Pemeriksaan eosinofil mukosa hidung sebelum dan setelah terapi FFI tunggal dan terapi kombinasi FFI dengan LO

Kelompok terapi	Jumlah sampel sebelum terapi		Jumlah sampel setelah terapi	
	n	%	n	%
Terapi FFI tunggal				
Skor 0 (0 eosinofil)	0	0	0	0
Skor 1 (1-15 eosinofil)	0	0	15	75
Skor 2 (16-30 eosinofil)	5	25	4	20
Skor 3 (31-45 eosinofil)	15	75	1	5
Skor 4 (>45 eosinofil)	0	0	0	0
Terapi kombinasi FFI dan LO				
Skor 0 (0 eosinofil)	0	0	0	0
Skor 1 (1-15 eosinofil)	0	0	18	90
Skor 2 (16-30 eosinofil)	3	15	2	10
Skor 3 (31-45 eosinofil)	17	85	0	0
Skor 4 (>45 eosinofil)	0	0	0	0



Gambar 1. Grafik perbandingan penurunan gejala klinis rinitis alergi setelah terapi FFI tunggal dan terapi kombinasi FFI dengan LO

kedua kelompok yang sebagian besar berada pada skor 3. Setelah terapi terjadi penurunan skor pada masing-masing kelompok dengan sebagian besar berada pada skor 1, penurunan terbesar pada kelompok terapi kombinasi FFI dengan LO yakni sebesar 90%.

Berdasarkan uji Wilcoxon, kedua kelompok terapi efektif dalam menurunkan kadar eosinofil ($p < 0,05$), namun berdasarkan uji perbandingan antara kedua kelompok sebelum dan sesudah terapi diperoleh nilai probabilitas uji Mann Whitney U tidak signifikan yakni sebesar 0,435

dan 0,204. Hasil ini menunjukkan tidak ada perbedaan efektivitas antara kedua kelompok.

Pada gambar 1 terlihat grafik perbandingan penurunan rata-rata skor gejala klinis mingguan dari awal hingga akhir terapi untuk semua gejala klinis.

Pada grafik ini terjadi penurunan skor gejala untuk masing-masing kelompok terapi, dengan penurunan gejala terbesar terjadi pada minggu pertama, meskipun demikian nilai penurunan skor gejala klinis tidak terdapat perbedaan yang signifikan berdasarkan uji Mann Whitney U yang dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Perbandingan skor gejala klinis pra dan pascaterapi tunggal FFI dan terapi kombinasi FFI dengan LO

Terapi dan kelompok terapi	n	Uji Mann Whitney U								
		Bersin		Rinore		Gatal hidung		Tersumbat		
		Me	p	Me	P	Me	p	Me	p	
Pra terapi	FFI	20	18,00	0,062	19,50	0,530	19,00	0,218	20,50	1,0
	FFI+LO	20	23,00		21,50		22,00		20,50	
Minggu 1	FFI	20	22,85	0,131	22,95	0,118	23,05	0,103	22,75	0,142
	FFI+LO	20	18,15		18,05		17,95		18,25	
Minggu 2	FFI	20	23,13	0,094	23,05	0,103	22,68	0,134	21,78	0,380
	FFI+LO	20	17,88		17,95		18,33		19,23	
Minggu 3	FFI	20	21,85	0,351	21,85	0,351	21,40	0,521	20,95	0,739
	FFI+LO	20	19,15		19,15		19,60		20,05	
Minggu 4	FFI	20	21,95	0,314	22,90	0,074	21,48	0,485	21,95	0,235
	FFI+LO	20	19,05		18,10		19,53		19,05	

Adapun efek samping yang ditemukan pada kedua kelompok adalah efek samping ringan berupa keluhan sefalgia pada 1 sampel (5%) untuk masing-masing kelompok dan keluhan rasa kering pada hidung ditemukan 1 sampel (5%) pada kelompok terapi tunggal dan 2 sampel (10%) pada kelompok kombinasi.

DISKUSI

Telah dilakukan penelitian perbandingan efektivitas antara terapi tunggal flutikason furoat intranasal (FFI) dengan terapi flutikason furoat intranasal (FFI) dikombinasikan dengan loratadin oral (LO).

Jumlah sampel yang memenuhi kriteria inklusi adalah sebanyak 40 sampel terdiri atas 19 sampel (47,5%) laki-laki dan 21 sampel (52,5%) perempuan, dengan rasio perbandingan laki-laki dan perempuan adalah 1:1,1. Hasil ini tidak jauh berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Soediro¹⁴ di RS Hasan Sadikin Bandung yang melaporkan perbandingan laki-laki dan perempuan 1:1,3. Dari kepustakaan dikatakan secara umum bahwa distribusi jumlah penderita rinitis alergi sama pada perempuan dan laki-laki.

Dari 40 sampel penelitian ini, didapatkan distribusi terbanyak adalah pada kelompok umur 18-30 tahun. Hasil penelitian ini sama seperti

penelitian yang dilakukan oleh Tjahyadewi¹⁵ bahwa dari 30 sampel penelitiannya penderita rinitis alergi dengan usia rerata 29 tahun, serta penelitian Alimah¹³ yang melaporkan distribusi kelompok penderita rinitis alergi berada pada kelompok umur 20-29 tahun. Dari studi epidemiologi disebutkan prevalensi rinitis alergi mencapai puncaknya pada umur dewasa muda, usia produktif dan menurun drastis setelah umur 40 tahun. Hal ini karena pada usia tersebut lebih banyak berada di lingkungan dengan suhu dan kelembapan yang mudah terpajan aeroalergen seperti lingkungan pekerjaan, area sekolah ataupun tempat belajar berdebu dengan ventilasi ruangan yang kurang baik.^{13,16,17}

Pemeriksaan eosinofil mukosa hidung dilakukan untuk menentukan jumlah eosinofil sebelum dan sesudah terapi diberikan. Hasil pemeriksaan menunjukkan walaupun tidak ada perbedaan efektivitas secara signifikan di antara kedua kelompok terapi, namun masing-masing kelompok terapi efektif dalam menurunkan jumlah eosinofil dan masing-masing kelompok menunjukkan nilai yang signifikan. Hasil pemeriksaan ini sama seperti penelitian yang dilakukan oleh Tjahyadewi¹⁶ yang mendapatkan hasil bahwa kortikosteroid intranasal efektif dalam menurunkan eosinofil mukosa hidung penderita rinitis alergi. Perbaikan gejala ini

dimungkinkan karena efek kortikosteroid pada flutikason furoat intranasal ditambah efek antihistamin pada loratadin menekan produksi sitokin Th2, sel mast dan basofil sehingga mencegah terbentuknya IgE oleh sel B, sehingga produksi mediator seperti histamin yang menyebabkan gejala dan reaksi inflamasi pada hidung segera berkurang serta mengurangi infiltrasi eosinofil dan berakibat pada penurunan jumlah eosinofil di mukosa hidung. Dengan demikian penelitian ini turut memperkuat peran penting eosinofil dalam proses inflamasi pada RAFC dan RAFL.

Pada penentuan skor gejala klinis rinitis alergi pada kedua kelompok terapi memperlihatkan efektivitas penurunan gejala klinis, namun tidak ada perbedaan efektivitas yang bermakna di antara keduanya. Hal yang sama juga didapatkan oleh Ratner et al⁸ bahwa pemberian flutikason intranasal baik secara tunggal maupun kombinasi dengan antihistamin tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna.

Dengan demikian flutikason furoat intranasal sebagai kortikosteroid topikal baik terapi tunggal maupun kombinasi dengan antihistamin dapat menekan jumlah eosinofil dan sel-sel inflamasi pada rinitis alergi dan akhirnya akan menekan gejala rinitis alergi seperti yang terlihat pada akhir penelitian, di mana terjadi penurunan jumlah eosinofil hidung yang signifikan pada kedua kelompok dan penurunan skor gejala klinis secara signifikan pada kedua kelompok, walaupun terapi kombinasi FFI dengan LO secara umum masih lebih baik seperti yang terlihat dari perbedaan nilai skor jumlah eosinofil dan skor gejala klinis pada minggu pertama setelah terapi. Beberapa faktor yang perlu dipertimbangkan untuk mencapai keberhasilan dalam pengobatan antara lain efektivitas, kemudahan dalam pemakaian obat dan penerimaan pasien terhadap kemungkinan efek samping obat. Untuk penerimaan pasien dengan pemberian selama empat minggu menunjukkan keamanan terapi baik secara tunggal maupun kombinasi yang terlihat dari minimalnya efek samping dari

kedua kelompok tersebut. Efek samping yang ditemukan adalah sefalgia, masing-masing kelompok sebanyak 1 sampel serta rasa kering pada hidung ditemukan 1 sampel pada kelompok terapi FFI tunggal dan 2 sampel pada kelompok kombinasi FFI dan LO.

Dapat diambil kesimpulan bahwa terapi flutikason furoat intranasal baik pemberian tunggal maupun kombinasi dengan loratadin oral terbukti efektif dalam menurunkan kadar eosinofil mukosa hidung dan gejala klinis penderita rinitis alergi. Namun demikian tidak terdapat perbedaan efektivitas antara terapi kombinasi FFI dan LO dibandingkan dengan terapi FFI tunggal, walaupun kombinasi FFI dan LO terlihat masih lebih baik dibanding FFI tunggal terutama pada minggu pertama, sehingga disarankan kombinasi FFI dengan LO untuk tetap diberikan kepada penderita rinitis alergi terutama pada minggu pertama terapi dengan tetap mempertimbangkan rekomendasi dari ARIA-WHO 2001.

DAFTAR PUSTAKA

1. Quraishi SA, Davies MJ, Craig TJ. Inflammatory responses in allergic rhinitis: traditional approaches and novel treatment strategies. *JAODA* 2004; 104(5 suppl):S7-S15.
2. Rolan P, McCluggage CM, Scienneider GW. Evaluation and management of allergic rhinitis: a guide for family physicians. *Texas Acad Fam Physic* 2001; 1-15.
3. Virant FS. Allergic rhinitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2000; 20(2):265-82.
4. Durham SR. Mechanisms and treatment of allergic rhinitis. In: Kerr AG, editor. *Scott-Brown's otolaryngology rhinology*. 6th ed. Oxford: Butterworth Heinemann; 1997. p. 461-3.
5. Bousquet J, Cauwenberge PV, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) in collaboration with the WHO. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:S147-336.
6. Di Lorenzo G, Pacor ML, Pellitteri ME, Morici G, Di Gregoli A, Lo Bianco C, et al. Randomized placebo-controlled trial comparing fluticasone aqueous nasal spray in mono-therapy, fluticasone plus cetirizine, fluticasone plus montelukast and cetirizine plus montelukast for seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2004; 34(8):259-67.

7. Barnes ML, Ward JH, Fardon TC, Lipworth BJ. Effects of levocetirizine as add-on therapy to fluticasone in seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2006; 36(5):676-84.
8. Ratner PH, van Bavel JH, Martin BG, Hampel FC, Howland WC 3rd, Rogenes PR, et al. A comparison of the efficacy of fluticasone propionate aqueous nasal spray and loratadine, alone and in combination, for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Fam Pract* 1998; 47:118-25.
9. Kaiser HB, Naclerio RM, Given J, Toler TN, Ellsworth A, Philpot EE. Fluticasone furoate nasal spray: a single treatment option for the symptoms of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119(6):1430-7.
10. Baroody FM, Shenaq D, DeTineo M, Wang J, Naclerio RM. Fluticasone furoate nasal spray reduces the nasal-ocular reflex: a mechanism for the efficacy of topical steroids in controlling allergic eye symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123(6):1342-8.
11. Philpot E, Toler T, Wu W. Pilot study of fluticasone furoate nasal spray administered once daily in subjects with irritant (non-allergic) rhinitis triggered by air pollution. *J Allergy Clin Immunol* February 2010.
12. Okuda M, Ishikawa T, Saito Y, Shimizu T, Baba S. A clinical evaluation of N-5' with perennial type allergic rhinitis: a test multi-clinic, intergroup, double blind comparative method. *Ann Allergy* 1984; 53:178-85.
13. Alimah Y. Hubungan jumlah eosinofil mukosa hidung dengan gejala rinitis alergi sesuai klasifikasi ARIA WHO 2001. Karya Akhir Pendidikan Dokter Spesialis I THT. Makassar: Pascasarjana Universitas Hasanuddin; 2005.
14. Soediro M, Madiadipoera T. Pemeriksaan sitologi hidung pada pasien rinitis dengan pengecatan Romanowsky. Bandung: FK Unpad; 2003. h. 1-20.
15. Mygind N, Nielson LP, Hoffmann HJ, Shukla A, Blumberg G, Dahl R, et al. Mode of action of intranasal corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 Suppl:16-24.
16. Tjahyadewi S. Efektivitas klinik penggunaan triamcinolone acetonide 220mg dan 110mg semprot hidung pada penderita rinitis alergi perenial. Tesis Magister Biomedik. Semarang: Pascasarjana Undip; 2003.
17. Sumarwan I. Strategi rasional pengelolaan rinitis alergis perenial: ditinjau dari aspek mediator, sitokin dan molekul adhesi. Makalah Simposium allergic and quality of life. Bandung: Fakultas Kedokteran Unpad; 2000:17.