

Laporan Penelitian***Mometasone furoate* topikal menurunkan kadar IL3, IL9-serum dan jumlah eosinofil mukosa hidung penderita rinitis alergi****Agus Kurniawan, Stephani Linggawan, Endang Retnoningsih, Rus Suheryanto, Edi Handoko, Soehartono**Bagian Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok-Bedah Kepala Leher
Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya
Malang**ABSTRAK**

Latar belakang: Rinitis alergi merupakan inflamasi kronis mukosa hidung yang diperantarai oleh IgE, sering berhubungan dengan banyak ko-morbid dan berdampak pada kualitas hidup. Interleukin (IL)3 dan IL9 berperan dalam proses pembentukan eosinofil, sedangkan eosinofil diketahui berperan penting dalam menyebabkan keluhan hidung buntu dan kerusakan epitel mukosa hidung penderita rinitis alergi. *Mometasone furoate* merupakan kortikosteroid topikal generasi terbaru yang jarang menyebabkan efek samping. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan mengetahui perubahan kadar IL3, IL9-serum, dan jumlah eosinofil mukosa hidung sesudah pemberian semprot hidung *mometasone furoate* pada penderita rinitis alergi. **Metode:** Penelitian observasional analitik ini melibatkan 38 penderita rinitis alergi yang diberi semprot hidung *mometasone furoate* selama 2 minggu dengan dosis 200 µg/hari. Kadar IL3, IL9-serum, dan jumlah eosinofil mukosa hidung diukur sebelum dan sesudah perlakuan. **Hasil:** Data dianalisis dengan uji t-berpasangan dan uji Wilcoxon. Kadar IL3, IL9-serum, dan jumlah eosinofil mukosa hidung menurun secara bermakna ($p < 0,001$) sesudah pemberian *mometasone furoate* topikal selama 2 minggu. **Kesimpulan:** *Mometasone furoate* semprot hidung terbukti berpengaruh terhadap penurunan kadar IL3, IL9-serum, dan jumlah eosinofil mukosa hidung pada penderita rinitis alergi. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui pengaruh *mometasone furoate* topikal terhadap sitokin lain yang berperan pada rinitis alergi, pengukuran kadar IL3 dan IL9-mukosa hidung, dan hubungan kadar IL3 dan IL9-mukosa hidung dengan IL3 dan IL9-serum.

Kata kunci: Rinitis alergi, IL3, IL9, eosinofil, *mometasone furoate*.

ABSTRACT

Background: Allergic rhinitis is a chronic inflammatory disease which is mediated by IgE, closely related to various comorbidities, and affects the patient's quality of life. Interleukin3 and IL9 are cytokines which play role in the formation of eosinophils, while eosinophils are known to have an important role in causing nasal obstruction and nasal epithelial mucous damage. *Mometasone furoate* is the new generation of topical corticosteroid which has minimal side effects. **Purpose:** To evaluate the changes of serum levels of IL3, IL9, and nasal mucous eosinophils after taking *mometasone furoate* nasal spray. **Methods:** An analytic observational study which involved 38 allergic rhinitis patients treated with *mometasone furoate* nasal spray 200 µg daily for 2 weeks. The serum levels of IL3, IL9, and nasal mucous eosinophils were evaluated before and after treatment. **Results:** T-paired test and Wilcoxon test were used to analyze the data. The serum levels of IL3, IL9 and nasal mucous eosinophils decreased significantly ($p < 0,001$) after using *mometasone furoate* nasal spray for 2 weeks. **Conclusion:** Topical *mometasone furoate* influence the decrease of IL3, IL9 serum levels and nasal mucous eosinophils. Further research is needed to evaluate the effect of topical *mometasone furoate* on other cytokines in allergic rhinitis, to evaluate IL3 and IL9 of nasal mucosa, and correlation between IL3 and IL9 serum with IL3 and IL9 nasal mucosa.

Key words: Allergic rhinitis, IL3, IL9, eosinophils, *mometasone furoate*.

Alamat korespondensi: Agus Kurniawan, e-mail: akurniawan01@gmail.com, Stephani Linggawan, e-mail dr_stephani_linggawan@yahoo.com. Bagian Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok-Bedah Kepala Leher, Jl. Jaksa Agung Suprpto No. 2 Malang, 65122.

PENDAHULUAN

Rinitis alergi merupakan masalah kesehatan global yang dapat terjadi di semua negara, semua golongan dan etnik, semua usia dengan puncaknya pada usia produktif. Rinitis alergi bersifat kronis dan berhubungan erat dengan banyak ko-morbid sehingga berpengaruh pada kualitas hidup penderita.¹

Interleukin-3 merupakan sitokin yang dominan pada diferensiasi sel mastosit dan basofil, dimana keduanya sangat berperan pada rinitis alergi.² Kay et al seperti dikutip oleh Veldhuis et al³ melaporkan adanya peningkatan kadar IL3 pada reaksi alergi fase lambat. Interleukin-3 bersama IL5 dan GM-CSF berperan dalam hematopoiesis, pematangan, proliferasi eosinofil, dan juga meningkatkan masa hidup eosinofil di jaringan.^{2,3} Eosinofil dapat bertahan dalam jaringan selama 12 sampai 14 hari karena apoptosisnya dihambat oleh IL3, IL5, dan GM-CSF, sedangkan bila tidak ada IL3, IL5, dan GM-CSF, masa hidup eosinofil kurang dari 48 jam.⁴

Interleukin-9 merupakan sitokin multi-fungsi dan pleiotropik. IL9 diproduksi oleh banyak sel, selain sel Th2. IL9 berperan aktif pada berbagai sel yang berhubungan dengan respon imun alergi, terutama pada sel mastosit dan eosinofil.^{5,6} IL9 telah terbukti berperan penting dalam patofisiologi asma dan anti-IL9 sedang diteliti perannya sebagai salah satu target terapi asma. Hal tersebut juga akan membuka peluang anti-IL9 sebagai salah satu target terapi rinitis alergi, mengingat konsep “one airway one diseases”.⁷

Eosinofil melepaskan beberapa mediator inflamasi yang berperan pada inflamasi mukosa dan kerusakan epitel hidung, yang mengakibatkan keluhan terutama hidung buntu, dan timbulnya gejala hipereaktif atau hiperesponsif hidung penderita rinitis alergi.⁴ Adanya eosinofil pada mukosa hidung menunjukkan dugaan kuat sedang terjadi reaksi alergi pada mukosa hidung. Peningkatan jumlah eosinofil dalam hapusan mukosa hidung merupakan indikator yang lebih sensitif dibandingkan darah tepi, dapat membedakan rinitis alergi dari rinitis akibat penyebab lain, juga dapat menilai respon terapi semprot hidung kortikosteroid.⁸

Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma - World Health Organization (ARIA-WHO) merekomendasikan kortikosteroid topikal sebagai pengobatan lini pertama untuk rinitis alergi intermiten sedang-berat, persisten ringan, dan persisten sedang berat.¹ Kortikosteroid semprot hidung mempunyai efek anti inflamasi sangat kuat dengan menurunkan jumlah sel Th2 dan produksi sitokinnya, juga secara langsung menurunkan eosinofil dan sel mastosit, sehingga sangat efektif untuk pengobatan rinitis alergi.⁹ *Mometasone furoate* merupakan kortikosteroid topikal generasi terbaru yang bersifat lipofilik, afinitas tinggi terhadap reseptor (GR), bioavailabilitas rendah, absorpsi sistemik kecil, metabolisme *hepatic first pass clearance* cepat, dan eliminasi sistemik cepat, sehingga jarang menyebabkan efek samping sistemik.^{10,11}

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kadar IL3, IL9 serum dan jumlah eosinofil mukosa hidung penderita rinitis alergi sebelum dan sesudah pemakaian semprot hidung *mometasone furoate*. Perbandingan kadar IL3, IL9 serum dan jumlah eosinofil mukosa hidung sebelum dan sesudah pemberian semprot hidung *mometasone furoate* akan memperjelas peran IL3 dan IL9 pada rinitis alergi dan memperjelas pengaruh *mometasone furoate* topikal terhadap penurunan kadar IL3, IL9 serum dan jumlah eosinofil mukosa hidung pada penderita rinitis alergi.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik yang melibatkan 38 subjek yang didiagnosis rinitis alergi berdasarkan gejala klinis dan pemeriksaan tes cukit kulit. Pasien yang positif rinitis alergi mengisi kuesioner mengenai lama dan berat keluhan, kemudian dikelompokkan berdasarkan ARIA-WHO. Kriteria inklusi penelitian ini adalah penderita rinitis alergi derajat intermiten sedang berat, persisten ringan, atau persisten sedang berat yang berusia ≥ 3 tahun, dan bersedia ikut dalam penelitian. Rinitis alergi intermiten ringan tidak diikutkan dalam penelitian ini karena bukan indikasi penggunaan kortikosteroid topikal.

Pada subjek dilakukan pengambilan darah vena 5ml dan pengambilan bahan dari mukosa hidung, kemudian diberi semprot hidung *mometasone furoate* selama 2 minggu

dengan dosis 200 μ g/hari, dan dilakukan pengambilan kembali darah vena dan bahan dari mukosa hidung. Darah disentrifus, diambil serumnya, dan disimpan pada suhu -20 $^{\circ}$ C sampai dilakukan pemeriksaan kadar IL3 dan IL9-serum secara ELISA. Bahan dari mukosa hidung diambil dengan cara kerokan bagian depan konka inferior sedalam mukosa menggunakan pengait bundar, kemudian dihapuskan dikaca objek, dilakukan pewarnaan May-Grunwald-Giemsa, dilihat dengan mikroskop pembesaran 1000, dan dihitung jumlah eosinofil per 100 sel secara zigzag. Perbedaan perubahan kadar IL3 serum dianalisis dengan uji t-berpasangan, sedangkan perubahan kadar IL9 serum dan jumlah eosinofil mukosa hidung dianalisis dengan uji Wilcoxon.

HASIL

Karakteristik umum subjek penelitian meliputi jenis kelamin, kelompok usia, pendidikan, dan pekerjaan (tabel 1). Jumlah perempuan lebih banyak (65.8%) dibandingkan laki-laki (34.2%). Kelompok usia berdasarkan demografi didapatkan paling banyak pada usia dewasa lanjut (25-35 tahun) 47,3% diikuti usia dewasa awal (19-24 tahun) dan usia separuh baya (36-50 tahun) masing-masing 15,8%. Distribusi pendidikan paling banyak adalah S1 (50%) diikuti SMA (29%). Distribusi jenis pekerjaan paling banyak adalah pelajar dan mahasiswa (29%), diikuti tenaga kesehatan (21%).

Karakteristik klinis subjek penelitian meliputi keluhan, ko-morbid, riwayat keluarga atopi, pemeriksaan fisik THT, derajat rinitis alergi, dan jenis alergen (tabel 2).

Tabel 1. Karakteristik umum subjek penelitian berdasarkan jenis kelamin, kelompok usia, pendidikan, dan pekerjaan

Karakteristik umum	n	%
Jenis kelamin		
Laki-laki	13	34,2
Perempuan	25	65,8
Kelompok usia (tahun)		
Balita (< 5)	0	0
Anak (6-12)	0	0
Remaja awal (13-15)	2	5,3
Remaja lanjut (16-18)	2	5,3
Dewasa awal (19-24)	6	15,8
Dewasa lanjut (25-35)	18	47,3
Sepuluh baya (36-50)	6	15,8
Tua (51-65)	4	10,5
Pendidikan		
SD	1	2,6
SMP	3	7,9
SMA	11	29
AK / Diploma	4	10,5
S1	19	50
Pekerjaan		
Ibu rumah tangga	7	18,4
Pelajar & mahasiswa	11	29
Guru	3	7,9
Pegawai perhutani	1	2,6
Tenaga kesehatan	8	21
Atlet	1	2,6
Pedagang	3	7,9
Tenaga administrasi	2	5,3
Buruh pabrik	2	5,3

Keluhan hidung paling banyak adalah pilek encer (97,3%), diikuti bersin (94,7%) dan hidung buntu (86,8%). Ko-morbid paling banyak adalah keluhan di mata (60,5%), diikuti kulit (28,9%) dan asma (26,3%).

Riwayat keluarga atopi 68,4%. Pemeriksaan fisik THT didapatkan gendang telinga retraksi 50%, mukosa hidung edem 100%, dan dinding posterior faring granuler 89,5%. Derajat rinitis alergi paling banyak adalah persisten sedang berat (65,8%) diikuti intermiten sedang berat (21%) dan persisten ringan (13,2%). Hasil tes cukit kulit positif terbanyak adalah debu rumah (81,5%), bulu anjing (71%), dan kapuk (47,3%).

Perubahan kadar IL3, IL9-serum dan jumlah eosinofil mukosa hidung pada penelitian ini dianalisis dengan melihat perbedaan kadar IL3, IL9-serum dan jumlah eosinofil mukosa hidung sebelum dan sesudah pemberian semprot hidung *mometasone furoate*. Perubahan kadar IL3-serum diuji dengan uji t-berpasangan, sedangkan perubahan kadar IL9-serum dan jumlah eosinofil mukosa hidung diuji dengan uji Wilcoxon (tabel 3). Hasil uji t-berpasangan menunjukkan penurunan kadar IL3-serum yang bermakna ($p < 0,001$), sedangkan hasil uji Wilcoxon juga menunjukkan penurunan kadar IL9 serum dan jumlah eosinofil mukosa hidung yang bermakna ($p < 0,001$). Hasil ini menunjukkan semprot hidung *mometasone furoate* berpengaruh terhadap kadar IL3, IL9-serum dan jumlah eosinofil mukosa hidung.

Tabel 2. Karakteristik klinis subjek penelitian berdasarkan keluhan, ko-morbid, riwayat keluarga atopi, pemeriksaan fisik, derajat rinitis alergi, dan jenis alergen.

Karakteristik klinis	n	%
Keluhan		
Bersin	36	94,7*
Pilek encer	37	97,3*
Hidung buntu	33	86,8*
Ko-morbid		
Asma	10	26,3*
Keluhan di mata	23	60,5*
Keluhan di kulit	11	28,9*
Riwayat keluarga atopi		
Ada	26	68,4
Tidak ada	12	31,6
Pemeriksaan fisik		
Telinga		
Normal	18	47,4
Retraksi gendang	19	50
Perforasi gendang	1	2,6
Hidung		
Normal	0	0
Mukosa edem	38	100*
Mukosa livid	37	97,3*
Tenggorok		
Normal	4	10,5
Faring granuler	34	89,5
Derajat rinitis alergi		
Intermiten sedang berat	8	21
Persisten ringan	5	13,2
Persisten sedang berat	25	65,8
Jenis alergen inhalan		
Debu rumah	31	81,5**
Kapuk	18	47,3**
Bulu anjing	27	71,0**

Keterangan:

* = 1 subjek bisa didapatkan lebih dari 1 gejala dan tanda

** = 1 subjek bisa didapatkan lebih dari 1 jenis alergen yang positif .

Tabel 3. Hasil uji statistik kadar IL3, IL9 serum dan jumlah eosinofil mukosa hidung sebelum dan sesudah pemberian semprot hidung mometasone furoate

Kadar IL3 serum sebelum dan sesudah terapi	T	p
Kadar IL3 serum sebelum dan sesudah terapi	6,388	0,000
Kadar IL9 serum sebelum dan sesudah terapi	Z	p
Kadar IL9 serum sebelum dan sesudah terapi	-5,344	0,000
Jumlah eosinofil mukosa hidung sebelum dan sesudah terapi	Z	p
Jumlah eosinofil mukosa hidung sebelum dan sesudah terapi	-4,363	0,000

DISKUSI

Jumlah subjek penelitian menunjukkan lebih banyak perempuan (65.8%) daripada laki-laki (34.2%). Li et al¹² juga melaporkan penderita rinitis alergi lebih banyak perempuan.

Kelompok usia berdasarkan demografi didapatkan paling banyak pada usia dewasa lanjut (25-35 tahun) 47,3%, diikuti usia dewasa awal (19-24 tahun) dan usia separuh baya (36-50 tahun) masing-masing 15,8%. Wahyudiono¹³ melaporkan penderita rinitis alergi yang menjadi subjek penelitiannya 52,6% berusia 21-30 tahun.

Distribusi pendidikan paling banyak adalah S1 (50%), diikuti SMA (29%). Distribusi jenis pekerjaan paling banyak adalah pelajar dan mahasiswa (29%), diikuti tenaga kesehatan (21%). Bousquet et al¹⁴ melaporkan dari 3052 penderita RA didapatkan 51,6% pekerja eksekutif dan intelektual. Teori *hygiene hypothesis* menjelaskan dengan semakin tinggi kesadaran akan kebersihan, semakin jarang terinfeksi, akan mengganggu keseimbangan sel Th1 dan sel Th2, respon bergeser ke arah sel Th2, sehingga meningkatkan produksi IgE. Li et al¹² melaporkan prevalensi rinitis alergi di Cina lebih tinggi pada penduduk kota metropolitan, hal tersebut dipengaruhi faktor gaya hidup dan status sosial ekonomi.

Keluhan hidung paling banyak adalah pilek encer (97,3%), diikuti bersin (94,7%) dan hidung buntu (86,8%). Bousquet et al¹⁴ dan Sugiarto et al¹⁵ melaporkan penderita

rinitis alergi lebih sering mengeluh bersin dan pilek encer dari pada hidung buntu. Bersin dan pilek encer biasanya muncul pada reaksi alergi fase cepat, sedangkan hidung buntu pada reaksi alergi fase lambat.

Ko-morbid paling banyak adalah keluhan di mata (60,5%), diikuti kulit (28,9%) dan asma (26,3%). Rinitis alergi dapat disertai gejala selain di hidung dan banyak ko-morbid.^{1,9}

Pada penelitian ini didapatkan subjek dengan riwayat keluarga atopi 68,4%. Sugiarto et al¹⁵ melaporkan 71% dari subjek penelitiannya ada riwayat keluarga atopi, sedangkan Kumar et al¹⁶ juga melaporkan hal tersebut sebesar 64%. Genetik berperan penting pada rinitis alergi. Bila salah satu orangtuanya ada riwayat alergi kemungkinan anaknya akan menderita rinitis alergi 20-30% dan meningkat menjadi 40-50% bila kedua orangtuanya ada riwayat alergi.⁹

Pemeriksaan fisik THT didapatkan gendang telinga retraksi 50%, mukosa hidung edem 100%, dan dinding posterior faring granuler 89,4%. Kumar et al¹⁶ melaporkan hasil pemeriksaan dari subjek penelitiannya didapatkan mukosa hidung pucat 84% dan edem 81%. Pada rinoskopi anterior penderita rinitis alergi didapatkan mukosa hidung edem, *livid*, dan terkadang disertai hipertrofi konka inferior. Pada tenggorok didapatkan dinding posterior faring granuler, dinding lateral faring menebal, *post nasal drip*, dan gambaran *geographic tongue*. Pada otoskopi didapatkan

gambaran gendang telinga retraksi, *air fluid level*, *air bubbles*, atau perforasi akibat gangguan fungsi tuba Eustachius.^{1,9}

Derajat rinitis alergi paling banyak adalah persisten sedang berat (65,8%) diikuti intermiten sedang berat (21%) dan persisten ringan (13,2%). Rinitis alergi dibagi berdasarkan waktu munculnya gejala dan beratnya keluhan. Berdasarkan waktu munculnya gejala dibagi menjadi intermiten dan persisten, sedangkan berdasarkan beratnya keluhan dibagi menjadi ringan dan sedang-berat. Wahyudiono¹³ melaporkan proporsi rinitis alergi persisten sedang berat 34,2%, intermiten sedang berat 28,9%, diikuti persisten ringan dan intermiten ringan masing-masing 18,4%.

Jenis alergen inhalan paling banyak yang positif saat dilakukan tes cukit kulit adalah debu rumah (81,5%), bulu anjing (71%), dan kapuk (47,3%). Sugiarto et al¹⁵ melaporkan jenis alergen paling banyak adalah debu rumah (99%) dan bulu anjing (67%). Alergen inhalan merupakan alergen utama penyebab rinitis alergi. Di negara tropis, alergen yang sangat berperan adalah tungau debu rumah, bulu binatang, dan kecoa. Tungau debu rumah hidup dan berkembang sangat baik di lingkungan yang panas (temperatur 65-80⁰F) dan lembab (kelembaban 60-70%) dan akan mati bila kelembaban dibawah 50%.⁹

Hasil uji t-berpasangan menunjukkan penurunan kadar IL3-serum yang bermakna ($p < 0,001$) sesudah pemberian semprot hidung

mometasone furoate. Hasil uji Wilcoxon juga menunjukkan penurunan kadar IL9-serum yang bermakna ($p < 0,001$) sesudah pemberian semprot hidung *mometasone furoate*. Hasil ini menunjukkan adanya pengaruh *mometasone furoate* topikal terhadap kadar IL3 dan IL9-serum.

IL3 merupakan *hematopoietic growth factor* yang merangsang proliferasi dan diferensiasi multipoten dengan aktivitas rangsangan *multilineage*. Interleukin 3 mempunyai efek yang luas pada pematangan sel khususnya selama proses alergi. Interleukin 3 merupakan progenitor beberapa sel yaitu megakariosit, granulosit, makrofag, eritroid, eosinofil, basofil, dan sel mast.³ Penelitian Kay et al seperti dikutip oleh Veldhuis,³ melaporkan mRNA dari IL3 terdeteksi setelah fase lambat. IL3 bersama IL5 dan GM-CSF akan meningkatkan masa hidup eosinofil. IL3 selain diproduksi oleh sel Th2, juga diproduksi oleh sel mastosit yang mengalami degranulasi.¹⁷

IL9 merupakan sitokin multifungsi dan pleiotropik, diproduksi terutama oleh sel Th2, dan berperan dalam proses pembentukan sel mastosit dan eosinofil, yang mana keduanya merupakan sel yang penting pada patofisiologi rinitis alergi.^{5,6} Interleukin 9 berperan dalam proses pembentukan eosinofil di sumsum tulang, infiltrasi eosinofil ke jaringan, memperpanjang masa hidup eosinofil, mencegah apoptosis eosinofil dengan merangsang faktor kemotatik dan ekspresi IL5R, serta meningkatkan respon

eosinofil terhadap IL5 dengan merangsang ekspresi IL5R di permukaan eosinofil.¹⁸ Ciprandi et al¹⁹ melaporkan kadar IL9-serum tergantung pada pajanan alergen dan berhubungan dengan gejala penderita RA.

Mometasone furoate merupakan kortikosteroid topikal generasi terbaru yang bersifat lipofilik, afinitas tinggi terhadap GR, lebih mudah menembus membran sel, lebih cepat diabsorpsi oleh mukosa hidung, lebih lama berikatan dengan GR, dan lebih lama berada dalam jaringan hidung.¹⁰ Kortikosteroid topikal masuk ke dalam sirkulasi sistemik melalui absorpsi langsung di hidung dan melalui absorpsi di saluran cerna. Tiga puluh persen dari dosis kortikosteroid semprot hidung bertahan di hidung, sedangkan sisanya 70% tertelan. Setelah disemprotkan, terjadi mekanisme pembersihan nasosilia dari hidung ke tenggorok, tertelan, diabsorpsi di saluran cerna, dan mengalami metabolisme *hepatic first pass clearance*, sedangkan absorpsi sistemik langsung di hidung tidak melalui metabolisme tersebut.^{10,20}

Kortikosteroid mempunyai efek anti inflamasi sangat kuat, yang bekerja baik pada tingkat molekul maupun sel. Pada tingkat molekul, kortikosteroid mempengaruhi ekspresi gen di nukleus. Pada tingkat sel, kortikosteroid menghambat infiltrasi sel-sel inflamasi. *Mometasone furoate* berikatan dan mengaktifkan GR untuk membentuk kompleks yang akan masuk ke dalam nukleus dan bekerja dengan mengatur ekspresi gen dari sejumlah mediator proinflamasi dan

anti inflamasi. *Mometasone furoate* menghambat fase cepat dan fase lambat respons alergi.^{10,11}

Penurunan kadar IL3 dan IL9-serum sesudah pemberian semprot hidung *mometasone furoate* dapat menyebabkan terjadi efek anti inflamasi kortikosteroid yang bekerja pada tingkat molekul dan sel, sehingga menyebabkan penurunan jumlah sel Th2 dan sel mastosit, yang mana keduanya merupakan penghasil IL3 dan IL9. Lorenzo et al²¹ melaporkan penurunan kadar IL13-serum penderita asma sesudah pemberian *fluticasone propionate* inhalan selama 2 hari. Zhang et al²² melaporkan semprot hidung *mometasone furoate* dosis tunggal 200µg selama 4 minggu menyebabkan perbaikan gejala dan kualitas hidup penderita rinitis alergi.

Hasil uji Wilcoxon menunjukkan penurunan kadar eosinofil mukosa hidung yang bermakna ($p < 0.001$) sesudah pemberian semprot hidung *mometasone furoate*. Hasil ini menunjukkan adanya pengaruh *mometasone furoate* topikal terhadap kadar eosinofil mukosa hidung.

Eosinofil akan dilepaskan dari sumsum tulang ke sirkulasi darah terutama oleh IL5. Eosinofil yang berada dalam sirkulasi darah akan menempel pada endotel dengan perantara faktor adhesi dan akan berikatan dengan ICAM-1 dan VCAM-1. Eosinofil akan mengalami diapedesis dan terjadi migrasi trans-endotel menuju ke jaringan. Migrasi tersebut dipengaruhi oleh faktor kemotaktik.

Eosinofil dapat bertahan dalam jaringan dalam 12 sampai 14 hari. Eosinofil melepaskan beberapa mediator protein dasar, metabolit asam arakidonat dan sitokin yang berperan pada inflamasi mukosa dan timbulnya gejala hipereaktif atau hiperresponsif hidung.⁴

Jumlah eosinofil mukosa hidung juga dapat menentukan derajat hidung buntu penderita rinitis alergi. Kumar et al¹⁶ melaporkan ada hubungan bermakna antara eosinofil mukosa hidung dengan gejala dan tanda rinitis alergi. Kumar et al¹⁶ melaporkan ada hubungan antara eosinofil lokal di mukosa hidung dengan sistemik di darah. Peningkatan jumlah eosinofil dalam hapusan mukosa hidung merupakan indikator yang lebih sensitif dibandingkan darah tepi, dapat membedakan rinitis alergi dari rinitis akibat penyebab lain, juga dapat menilai respon terapi semprot hidung kortikosteroid.⁸

Kortikosteroid menurunkan jumlah eosinofil secara langsung dengan menginduksi apoptosis eosinofil serta melalui penurunan jumlah sel Th2 dan produksi sitokinnya.^{9,11} Nielsen et al²³ melaporkan semprot hidung *fluticasone propionate* menyebabkan efek lokal penurunan ECP dan EPO bilasan hidung dan juga efek sistemik penurunan eosinofil, ECP dan EPO serum. Keterbatasan penelitian ini adalah menggunakan pemeriksaan kadar IL3 dan IL9-serum bukan dari mukosa hidung, sehingga kemungkinan belum mewakili kadar IL3 dan IL9 mukosa hidung. Kim et al²⁴ melaporkan

sulitnya prosedur bilas hidung menyebabkan hanya 7 dari 29 subjek penelitiannya yang bersedia diperiksa bilasan hidung dan serum sehingga tidak dapat dianalisis hubungan antara sitokin di mukosa hidung dengan di serum. Karaki et al²⁵ membandingkan kadar IL16 penderita rinitis alergi dari serum secara ELISA dan dari mukosa hidung secara imunohistokimia, didapatkan keduanya sama-sama meningkat, sehingga disimpulkan sitokin tersebut berperan dalam reaksi alergi baik secara lokal di hidung dan juga di sistemik.

Kesimpulan dari penelitian ini adalah semprot hidung *mometasone furoate* terbukti berpengaruh terhadap penurunan kadar IL3, IL9-serum dan jumlah eosinofil mukosa hidung. Ditinjau dari peran IL3 dan IL9 terhadap eosinofil dan peran eosinofil terhadap gejala rinitis alergi, semprot hidung *mometasone furoate* dapat menjadi salah satu pilihan terapi penderita rinitis alergi. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui pengaruh semprot hidung *mometasone furoate* terhadap sitokin lain yang berperan pada rinitis alergi, pengukuran kadar IL3 dan IL9-mukosa hidung, dan hubungan kadar IL3 dan IL9-mukosa hidung dengan IL3 dan IL9-serum.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bousquet J, Khaltuev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization). *Allergy* 2008; 63:8-160.
2. Asquith KH, Ramshaw HS, Hansbro PM, Beagley KW, Lopez AF, Foster PS. The IL-3/IL-5/GM-CSF common B receptor plays a pivotal role in the regulation of Th2 immunity and allergic airway inflammation. *J Immunol* 2008; 180:1199-206.
3. Veldhuis GJ, Bereends HS, Kauffman HF, Willemse PHB, Vries EG. Interleukin 3: its role in the physiopathology of allergy and clinical use in oncology. *Forum* 1994;17-29.
4. Rothenberg ME. Eosinophilia. *Eng J Med* 1998; 338:1592-1600.
5. Noelle RJ, Nowak EC. Cellular sources and immune functions of interleukin-9. *Nat Rev Immunol* 2010; 10:683-6.
6. Mahajan S, Mehta AA. Role of cytokines in pathophysiology of asthma. *Iran J Pharmacol Ther* 2006; 5:1-14.
7. Zhou Y, McLane M, Levitt RC. Th2 cytokines and asthma interleukin-9 as a therapeutic target for asthma. *Respir Res* 2001; 2:80-4.
8. Sudewi NP, Kurniati N, Suyoko EMD, Munasir Z, Akib AAP. Berbagai teknik pemeriksaan untuk menegakkan diagnosis penyakit alergi. *Sari Pediatri* 2009; 11:174-8.
9. Naclerio RM, Yilmaz AS. Allergic rhinitis. In: Snow JB, Wackym PA, editors, editors. *Ballenger's otorhinolaryngology head and neck surgery*. 17 ed. New York: BC Decker Inc; 2009. p. 531-47.
10. Berlucchi M, Pedruzzi B. Intranasal mometasone furoate for treatment of allergic rhinitis. *Clin Med Insights Ther* 2010; 2:761-9.
11. Okano M. Mechanisms and clinical implications of glucocorticosteroids in treatment of allergic rhinitis. *Clin Exp Immunol* 2009; 158:164-73.
12. Li F, Zhou Y, Li S, Jiang F, Jin X, Yan C, et al. Prevalence and risk factors of childhood allergic diseases in eight metropolitan cities in China: A multicenter study. *BMC Public Health* 2011; 11:437.
13. Wahyudiono AD. Hubungan kadar leptin serum dengan rinitis alergi. Tesis. Malang: Universitas Brawijaya; 2010. p.56
14. Bousquet PJ, Combescure C, Neukirch F, Klossek JM, Mechin H, Daures JP, et al. Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines. *Allergy* 2007; 62:367-72.
15. Sugiarto J, Takumansang D, Pelealu M. Eosinofil mukosa hidung sebagai uji diagnostik rinitis alergi pada anak. *Sari Pediatri* 2006; 7:194-9.
16. Kumar N, Bylappa K, Ramesh AC, Reddy S. A Study of eosinophil count in nasal and blood smear in allergic respiratory diseases in a rural setup. *Internet J Medical Update* 2012; 7:40-6.
17. Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM. The development of allergic inflammation. *Nature* 2008; 56:445-55.

18. Louahed J, Toda M, Jen J, Hamid Q, Renauld JC, Levitt RC, et al. Interleukin-9 upregulates mucus expression in the airways. *J Respir Cell Molecular Biology* 2000; 22:649-56.
19. Ciprandi G, Amici MD, Castellazzi AM, Tosca MA, Marseglia G. Serum IL-9 levels depend on allergen exposure: preliminary study. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 154:246-8.
20. Derendorf H, Meltzer EO. Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids clinical and therapeutic implications. *Allergy* 2008; 63:1292-1300.
21. Lorenzo GD, Pacor ML, Pellitteri ME, Gangemi S, Blasi PD, Candore G, et al. In vitro effects of fluticasone propionate on IL-13 production by mitogen stimulated lymphocytes. *Mediators Inflamm* 2002; 11:187-90.
22. Zhang L, Xu G, Wang X, Liu S, Li Y, Wang S. Mometasone furoate nasal spray reduces symptoms and improves quality of life in chinese patients with moderate to severe allergic rhinitis: A multicenter open-label study. *Acta Oto Laryngologica* 2009; 129:1463-68.
23. Nielsen LP, Bjerke T, Christensen MB, Skamling M, Peterson CGB, Mygind N, et al. Eosinophil markers in seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 1998; 53:778-85.
24. Kim HY, Park CS, Jang TY. Immunologic properties and clinical features of local allergic rhinitis. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 41:51-7.
25. Karaki M, Dobashi H, Kobayashi R, Tokuda M, Ishida T, Mori N. Expression of interleukin-16 in allergic rhinitis. *Intl Arch Allergy Immunol* 2005; 138:67-72.