

HUBUNGAN ANTARA KADAR *INTERLEUKIN 5* DARAH DENGAN SKOR GEJALA HIDUNG TOTAL PASCA TERAPI LORATADIN PADA PENDERITA RINITIS ALERGI (Penelitian Retrospektif)

Lia Restimulia, Dwi Reno Pawarti

Dep/SMF Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok
Bedah Kepala dan Leher

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo Surabaya

ABSTRAK

Tujuan penelitian : untuk mengetahui hubungan antara kadar IL-5 darah dengan SGHT pasca terapi loratadin pada penderita RA.

Metode Penelitian : observasional deskriptif analitik, *pre test dan post test without control group design* dengan pendekatan retrospektif.

Hasil Penelitian :

Pada periode Maret – Mei 2014, didapatkan 20 penderita, yang terdiri dari 16 (80%) perempuan dan 4 (20%) laki-laki. Penderita RA usia termuda adalah 20 tahun dan tertua 56 tahun. Rata-rata usia penderita 36 tahun. Kelompok usia terbanyak yang didapat adalah 20-29 tahun, yaitu sebanyak 8 penderita (40%).

Penderita RA persisten sedang berat merupakan sampel terbanyak pada penelitian ini sebanyak 10 penderita (50%), intermiten ringan adalah paling sedikit yaitu sebanyak 1 penderita (5%).

Perbandingan SGHT pra terapi dan pasca terapi loratadin dengan uji statistik *Wilcoxon signed rank test*, didapatkan nilai $p=0,00$, menunjukkan perbedaan secara signifikan ($p<0,05$).

Uji statistik dengan *Wilcoxon signed rank test*, didapatkan nilai $p=0,00$. Nilai

tersebut menunjukkan perbandingan kadar IL-5 darah pra terapi dan pasca terapi loratadin berbeda secara signifikan ($p<0,05$).

Uji statistik dengan *Spearman test*, didapatkan nilai $p=0,016$ dengan koefisien korelasi=0,531. Nilai tersebut menunjukkan hubungan antara IL-5 darah dengan SGHT pasca terapi loratadin adalah signifikan ($p<0,05$) dengan kekuatan hubungan positif sedang.

Kesimpulan : Terdapat hubungan positif sedang antara kadar *interleukin 5* darah dengan skor gejala hidung total pasca terapi loratadin pada penderita rinitis alergi.

Kata kunci : Rinitis Alergi, Interleukin-5, SGHT

PENDAHULUAN

Rinitis alergi (RA) merupakan masalah kesehatan global yang dapat mengganggu kualitas hidup. Tingkat prevalensi yaitu 10% sampai 54% pada populasi dunia. Penyakit ini mengenai segala usia serta status sosial ekonomi dan terus meningkat selama dekade

terakhir. Gejala penyakit disebabkan inflamasi pada mukosa hidung dan dapat merupakan kombinasi dari gejala bersin, hidung buntu, pilek dan hidung gatal. Organ mata, telinga, sinus dan tenggorok dapat juga terlibat. Faktor risiko yang paling sering adalah riwayat keluarga alergi, khususnya RA. Beberapa gen yang terkait dengan atopi, termasuk gen yang berada di area *kromosom* 5q, dimana terdapat gen *interleukin* (IL)-4 dan IL-13 di dalamnya. *Interleukin* tersebut merupakan penanda yang terkait dengan peningkatan kadar IgE serum.¹

Faktor lingkungan yang dapat mempengaruhi RA adalah perubahan pola hidup, jumlah alergen yang meningkat, polusi dan iritan. Diet yang salah menyebabkan berkurangnya nutrisi untuk pertahanan tubuh, sehingga jika terjadi infeksi, respon imun tipe Th1 tidak adekuat (*hygiene hypothesis*). Alergen merangsang proliferasi *limfosit* Th2, dengan melepaskan beberapa *sitokin*, yaitu IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 dan IL-13. Sel *mast* juga menghasilkan IL-4, IL-5, IL-6 dan *tryptase*. Reseptor IL-5 merupakan reseptor *sitokin* tipe 1 yang berperan sebagai aktivator *eosinofil* yang meningkatkan aktivitas kemotaktik dan penghubung antara aktivasi sel T dan inflamasi *eosinofilik*. *Sitokin* ini juga menstimulasi proliferasi sel B dan pembentukan *immunoglobulin* (Ig)A.¹⁻⁴

Gejala klinis RA terdiri dari bersin, pilek, hidung gatal dan hidung buntu. Pengukuran skor gejala hidung

diperlukan untuk melihat kualitas hidup penderita RA dan menentukan hasil efek suatu obat. Hasil beberapa studi didapatkan peningkatan kadar IL-4 dan IL-5 darah yang signifikan pada reaksi alergi fase lambat. *Interleukin* 5 juga ditemukan positif pada semua pasien RA yang mengeluhkan beberapa gejala, dan *eosinofil* merupakan sel dominan pada reaksi alergi yang distimulasi oleh IL-5. Hal ini menjadikan IL-5 merupakan target yang baik untuk dihambat.^{5,6} Sampai saat ini di Departemen/SMF THT-KL RSUD dr. Soetomo belum pernah dilakukan penelitian yang menghubungkan antara IL-5 dengan skor gejala hidung total (SGHT).

Terapi RA mencakup *avoidance*, perubahan pola hidup sehat dan farmakoterapi. Dalam memberikan farmakoterapi, perlu dipertimbangkan efikasi, keamanan, derajat penyakit, keinginan pasien dan biaya. Terapi lini pertama RA yang direkomendasikan *The Allergic Rhinitis and its Impact on the Asthma (ARIA)* adalah antihistamin generasi kedua. Loratadin merupakan salah satu farmakoterapi antihistamin golongan ke dua yang bersifat *long acting*, non sedasi dikarenakan kurang lipofilik dibandingkan generasi pertama sehingga tidak menembus sawar darah otak. Obat ini dapat menghambat produksi IL-2, IL-3, IL-4 dan IL-5 oleh stimulasi *mitogen* darah limfatik perifer.⁷⁻⁹

Berdasarkan uraian di atas, peneliti bermaksud untuk mengetahui hubungan antara kadar IL-5 darah

dengan SGHT pasca terapi loratadin pada penderita RA yang berobat ke Unit Rawat Jalan (URJ) Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher (THT-KL) Divisi Alergi Imunologi RSUD dr. Soetomo Surabaya.

METODE PENELITIAN

1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah observasional deskriptif analitik, *pre test dan post test without control group design* dengan pendekatan retrospektif.

2 Sampel, Tempat dan Waktu Penelitian

Sampel data di ambil dari catatan medik pasien RA di URJ THT-KL Divisi Alergi-Imunologi RSUD Dr. Soetomo Surabaya selama periode Maret – Mei 2014.

3 Cara Penelitian dan Analisis Data

Hasil kadar IL-5 darah dari Divisi Patologi Klinik dan SGHT sebelum terapi loratadin 1X10 mg (hari pertama) dan sesudah terapi loratadin (hari ke-15) dicatat. Hasil skor masing-masing gejala hidung sebelum dan sesudah terapi loratadin juga dicatat dan diukur secara semikuantitatif menggunakan skor 0-3 tergantung berat ringannya gejala (tabel 1).

Tabel 1. Skor gejala RA.⁵

Skor	Derajat berat gejala
0	Nihil (tidak ada gejala atau tanda)
1	Ringan (tidak mengganggu)
2	Sedang (gejala dan tanda masih jelas mengganggu, masih bisa ditoleransi)

3 Berat (gejala dan tanda sulit ditoleransi, mengganggu aktivitas/tidur)

Selanjutnya data yang dikumpulkan, diedit, dikoding dan dimasukkan ke dalam tabel. Analisis data menggunakan analisa deskriptif dan analitik dengan korelasi *Spearman* dan *Wilcoxon signed rank test*. Data diolah dengan menggunakan program komputer SPSS 15 *for windows*.

HASIL PENELITIAN

1. Karakteristik Demografis

Pada periode Maret – Mei 2014, didapatkan 20 penderita, yang terdiri dari 16 (80%) perempuan dan 4 (20%) laki-laki.

Karakteristik Berdasarkan Usia

Tabel 2. Usia penderita RA

Usia (tahun)	Jumlah (%)
20-29	8 (40%)
30-39	4 (20%)
40-49	3 (15%)
50-59	5 (25%)
Total	20 (100%)

Penderita RA usia termuda adalah 20 tahun dan tertua 56 tahun. Rata-rata usia penderita 36 tahun. Kelompok usia terbanyak yang didapat adalah 20-29 tahun, yaitu sebanyak 8 penderita (40%).

Karakteristik Berdasarkan Jenis Kelamin

Tabel 3. Jenis kelamin penderita RA

Jenis kelamin	Jumlah (%)
Perempuan	16 (80%)
Laki-laki	4 (20%)
Total	20 (100%)

Perbandingan penderita perempuan dibanding laki-laki adalah 4:1.

Karakteristik Berdasarkan Derajat Penyakit

Tabel 4. Klasifikasi RA berdasarkan kriteria ARIA-WHO pada penderita RA

Klasifikasi RA	Jumlah (%)
Intermiten ringan	1 (5%)
Intermiten sedang-berat	3 (15%)
Persisten ringan	6 (30%)
Persisten sedang-berat	10 (50%)
Total	20 (100%)

Penderita RA persisten sedang berat merupakan sampel terbanyak pada penelitian ini, yaitu sebanyak 10 penderita (50%). Sampel intermiten ringan adalah paling sedikit yaitu sebanyak 1 penderita (5%).

2 Perbandingan SGHT Pra dan Pasca Terapi Loratadin

Tabel 5. Gejala hidung total pra dan pasca terapi loratadin

	N	Mean	Std. Deviasi	Minimum	Maksimum
Pra terapi	20	9,8500	2,13431	6,00	12,00
Pasca terapi	20	2,5000	2,30560	,00	8,00

Uji statistik dengan *Wilcoxon signed rank test*, didapatkan nilai $p=0,00$. Nilai tersebut menunjukkan perbandingan SGHT pra terapi dan pasca terapi loratadin berbeda secara signifikan ($p<0,05$).

Perbandingan Gejala Hidung Bersin Pra dan Pasca Terapi Loratadin

Tabel 6. Gejala hidung bersin pra dan pasca terapi loratadin

	N	Mean	Std. Deviasi	Minimum	Maksimum
Pra terapi	20	2,5000	,60698	1,00	3,00
Pasca terapi	20	,7500	,78640	,00	2,00

Uji statistik dengan *Wilcoxon signed rank test*, didapatkan nilai $p=0,00$. Nilai tersebut menunjukkan perbandingan skor gejala hidung bersin pra terapi dan pasca terapi loratadin berbeda secara signifikan ($p<0,05$).

Perbandingan Gejala Hidung Pilek Pra dan Pasca Terapi Loratadin

Tabel 7. Gejala hidung pilek pra dan pasca terapi loratadin

	N	Mean	Std. Deviasi	Minimum	Maksimum
Pra terapi	20	2,4500	,68633	1,00	3,00
Pasca terapi	20	,7000	,65695	,00	2,00

Uji statistik dengan *Wilcoxon signed rank test*, didapatkan nilai $p=0,00$. Nilai tersebut menunjukkan perbandingan skor gejala hidung pilek pra terapi dan pasca terapi loratadin berbeda secara signifikan ($p<0,05$).

Perbandingan Gejala Hidung Gatal Pra dan Pasca Terapi Loratadin

Tabel 8. Gejala hidung gatal pra dan pasca terapi loratadin

	N	Mean	Std. Deviasi	Minimum	Maksimum
Pra terapi	20	2,6000	,50262	2,00	3,00
Pasca terapi	20	,4500	,82558	,00	3,00

Uji statistik dengan *Wilcoxon signed rank test*, didapatkan nilai $p=0,00$. Nilai tersebut menunjukkan perbandingan skor gejala hidung gatal pra terapi dan pasca terapi loratadin berbeda secara signifikan ($p<0,05$).

Perbandingan Gejala Hidung Buntu Pra dan Pasca Terapi Loratadin

Tabel 9. Gejala hidung buntu pra dan pasca terapi loratadin

	N	Mean	Std. Deviasi	Minimum	Maksimum
Pra terapi	20	2,3000	,80131	1,00	3,00
Pasca terapi	20	,7500	,63867	,00	2,00

Uji statistik dengan *Wilcoxon signed rank test*, didapatkan nilai $p=0,001$. Nilai tersebut menunjukkan perbandingan skor gejala hidung buntu pra terapi dan pasca terapi loratadin berbeda secara signifikan ($p<0,05$).

3. Perbandingan Kadar IL-5 Darah Pra dan Pasca Terapi Loratadin

Tabel 10. Kadar IL-5 darah pra dan pasca terapi loratadin

	N	Mean	Std. Deviasi	Minimum	Maksimum
Pra terapi	20	3,2950	,75636	2,80	5,90
Pasca terapi	20	2,9100	,45061	2,40	3,90

Uji statistik dengan *Wilcoxon signed rank test*, didapatkan nilai $p=0,00$. Nilai tersebut menunjukkan perbandingan kadar IL-5 darah pra terapi dan pasca terapi loratadin berbeda secara signifikan ($p<0,05$).

4. Hubungan Antara IL-5 Darah Dengan SGHT

Tabel 11. Hubungan antara IL-5 darah dengan SGHT

	IL5	SGHT
Spearman's rho	IL-5	Koefisien korelasi
		1,000
		,531
		Sig. (2-tailed)
		,016
		N
		20
	SGHT	Koefisien korelasi
		,531
		1,000
		Sig. (2-tailed)
		,016
		N
		20

Uji statistik dengan *Spearman test*, didapatkan nilai $p=0,016$ dengan koefisien korelasi=0,531. Nilai tersebut

menunjukkan hubungan antara IL-5 darah dengan SGHT pasca terapi loratadin adalah signifikan ($p<0,05$) dengan kekuatan hubungan positif sedang.

PEMBAHASAN

Hasil penelitian pada tabel 2 menunjukkan penderita RA usia termuda adalah 20 tahun dan tertua 56 tahun. Rata-rata usia penderita 36 tahun. Kelompok usia terbanyak yang didapat adalah 20-29 tahun, yaitu sebanyak 8 penderita (40%). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian di Jepang yang menyatakan kelompok usia terbanyak 17-22 tahun. Rata-rata usia penderita pada penelitian ini juga sesuai dengan penelitian di Australia, yaitu 34,5 tahun, sedangkan penelitian di Amerika menyebutkan rata-rata usia penderita 38,5 tahun. Kepustakaan lain menunjukkan usia penderita RA terbanyak di Eropa adalah 44 tahun. Onset RA tersering terjadi pada anak, remaja dan dewasa muda. Sebanyak 80% RA terjadi pada usia 28 tahun. Kejadian RA didapatkan 20% pada dewasa dan 40% pada anak. Penyakit ini dikatakan menurun seiring bertambahnya usia, sementara RA pada usia lanjut diperkirakan terjadi sekitar 5-10%.^{1,4,6,10,11}

Hasil penelitian pada tabel 3, didapatkan perbandingan penderita perempuan dibanding laki-laki adalah 4:1. Penelitian di Amerika menyebutkan penderita perempuan sebesar 57,8%. Pada kepustakaan lain menyebutkan tidak ada perbedaan yang signifikan

untuk timbulnya RA pada ras dan jenis kelamin tertentu.^{4,7,10,11} Ketidaksesuaian hasil penelitian dengan kepustakaan dapat disebabkan oleh jumlah sampel penelitian yang terbatas dan diambil dari data sekunder.

Pada tabel 4, didapatkan penderita RA persisten sedang berat merupakan sampel terbanyak pada penelitian ini, yaitu sebanyak 10 penderita (50%). Sampel intermiten ringan adalah paling sedikit yaitu sebanyak 1 penderita (5%). Rinitis alergi persisten sedang-berat paling banyak ditemukan karena RA umumnya bukan dianggap sebagai penyakit yang serius sehingga tidak langsung berobat ke dokter. Biasanya penderita baru datang memeriksakan diri apabila gejala-gejala rinitis sudah mengganggu aktivitas sehari-hari atau telah timbul komplikasi.^{4,10,11}

Berdasarkan penelitian pada tabel 5-9, didapatkan perbedaan SGHT pra dan pasca terapi loratadin yang signifikan. Hasil penelitian yang sama didapatkan pada masing-masing gejala hidung yang meliputi bersin, pilek, hidung gatal dan hidung buntu. Pada tabel 10, juga didapatkan perbedaan yang signifikan pada kadar IL-5 pra dan pasca terapi loratadin. Hasil penelitian tersebut diatas dapat dijelaskan dari kerja obat loratadin yang bersifat antagonis reseptor *histamin* (H1) perifer. Dua penelitian yang berbeda yaitu di Virginia dan Kalifornia menyatakan obat *tricyclic long-acting* yang termasuk antihistamin golongan kedua ini menghasilkan penurunan

gejala hidung (bersin, pilek, hidung gatal dan hidung buntu) yang signifikan setelah diberikan pada pasien RA selama 14 hari. Penelitian di Italia menyebutkan bahwa loratadin dapat menghambat pengeluaran *histamin*, *sitokin* dan *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1). Obat ini juga dapat menghambat *prostaglandin*, *leukotrin*, *kinin* dan faktor kemotaksis yang berperan pada *eosinofil*, sehingga dapat menghambat terjadinya proses *late response* pada penderita RA.^{7,9,12,14}

Pada tabel 11, didapatkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara IL-5 darah dengan SGHT pasca terapi loratadin. Penelitian di Jepang menyatakan bahwa pada pasien RA dengan keluhan utama bersin dan hidung gatal, diperankan oleh refleks saraf, dan ditemukan peningkatan IL-5 yang signifikan. Pada penelitian yang berbeda, menyatakan bahwa IL-5 berperan pada *early response*, namun penghambatan IL-5 tidak dapat sepenuhnya menghentikan reaksi alergi dikarenakan adanya peran *sitokin* lain yang dapat menginduksi proses ini. Penelitian yang lain menyatakan bahwa IL-5 ditemukan pada jaringan yang banyak terdapat *eosinofil* dan sel *mast*, sehingga dikatakan bahwa IL-5 berperan pada patogenesis penyakit atopi, baik pada *early response* maupun *late response*. Pada penelitian di Amerika menyatakan bahwa ditemukan kadar *eosinofil* yang tinggi disertai peningkatan kadar IL-5 secara signifikan pada proses alergi *late response*, namun pada penghambatan IL-

5 yang disertai penurunan *eosinofil* yang signifikan, hanya menghasilkan sedikit penurunan gejala klinis.^{4,5,7,15,16}

Pada individu yang terpapar alergen pertama kali menyebabkan aktivasi dari *T helper 2* (Th2) dan sintesis IgE, yang disebut fase sensitisasi. Pada fase ini, Th2 memproduksi beberapa *sitokin* yang salah satunya adalah IL-5. Pada paparan alergen yang berikutnya, terjadi pengeluaran dan pengaktifan sel inflamasi, serta pengeluaran sejumlah mediator yang bertanggung jawab pada *early response* dan *late response*. Pada *early response*, IL-5 menginduksi ekspresi antigen pada permukaan sel B dan kemudian menginduksi sintesis IgE setelah terpapar alergen selama beberapa menit. Hal ini menyebabkan jumlah produksi IgE yang banyak sehingga terjadi *cross link*. Sel *mast* kemudian mengalami degranulasi yang menyebabkan keluarnya *histamin*, sehingga pasien akan merasakan hidung gatal, kemudian bersin dan pilek dan hidung buntu. Mekanisme yang terjadi pada respon hidung gatal, bersin dan pilek adalah adanya peningkatan permeabilitas pembuluh darah, stimulasi kelenjar dan saraf.^{3,4,5,17}

Sel *mast* dapat menghasilkan IL-5, *interleukin* ini kemudian menstimulasi diferensiasi dan mengaktifasi *eosinofil*, serta berperan dalam proses migrasi dan kelangsungan hidup *eosinofil*. Beberapa kemokin pun dikeluarkan oleh sel *mast* yang dapat mendukung proses *late response* yang ditandai oleh adanya produksi *eosinofil*

dan Th2 yang terus menerus. *Eosinofil* kemudian mengeluarkan mediator pro inflamasi, yaitu *leukotrin* dan beberapa protein yang merupakan sumber penting untuk terbentuknya IL-3, IL-5, IL-13 dan *granulosit /macrophage colony-stimulating factor*. Hal ini yang nantinya dapat menimbulkan gejala klinis fase *late response*, seperti hidung buntu. Banyaknya fungsi IL-5 dalam patofisiologi RA dapat menjelaskan peran penting IL-5 terhadap timbulnya gejala hidung pada penderita RA.^{3,4,5,17}

KESIMPULAN

Terdapat hubungan positif sedang antara kadar *interleukin 5* darah dengan skor gejala hidung total pasca terapi loratadin pada penderita rinitis alergi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ologe F, Adebola S, Dunmade A, Adeniji K, Oyejola B. Symptom score for allergic rhinitis. *Otolaryngol head neck surg* 2013;148(4):557-63.
2. Deraz T. Immunopathogenesis of allergic rhinitis. *Egypt j pediatr allergy immunol* 2010;8(1):3-7.
3. Lichtman A. Cytokines. In: Abbas AK, ed. *Cellular and molecular immunology*. 5th ed. Philadelphia: Sounder elsevier inc; 2012. p. 243-451.
4. Chaaban M, Naclerio R. Immunology and allergy. In: Johnson J, ed. *Bailey's head and neck surgery otolaryngology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincot co; 2014. p. 379-400.
5. Greenfeder S, Umland S, Cuss F, Chapman R, Egan R. Th2 cytokines and asthma: the role of interleukin-5 in allergic eosinophilic disease. *Respir research* 2001;2:71-9.
6. Ohashi Y, Naki Y, Tanaka A, Kakinoki Y, Masamoto T, Kato A, et al. Allergen-induced synthesis of interleukin-5, but not of IgE, is key mechanism linked to symptomatic episodes of seasonal allergic rhinitis in sensitized individual. *Scand j immunol* 1998;47:596-602.
7. Naclerio. Allergic rhinitis. In: Wackyn PA, ed. *Ballenger's otorhinolaryngology head and neck surgery*. 17th ed. Connecticut: BC decker inc; 2009. p. 531-47.
8. Lund V. Immunology of the upper airway and pathophysiology and treatment of allergic rhinitis. In: Niparko JK, ed. *Cumming otolaryngology head & neck surgery*. 5th ed. Vol 2. Philadelphia: Mosby elsevier; 2010. p. 608-23.
9. Nettis E, Colnardi M, Ferrnini A, Tursi A. Antihistamine as important tools for regulating inflammation. *Curr med chem* 2005;4:81-9.
10. Bauchau V, Durham S. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in europe. *J eur respir* 2004;24:758-64.
11. Kalish D. Allergic rhinitis. Australian institute of health and welfare, 2012. Available from: <http://www.aihw.gov.au/allergic-rhinitis/>. Accessed December 2, 2014.
12. Marcia L, Buck. Loratadine and desloratadine use in children. *Pediatr pharm* 2011;17:5.
13. Alexander N, Eli O. Pharmacologic rationale for treating allergic and nonallergic rhinitis. *J allergy clin immunol* 2006;118:985-96.
14. Watanasomsiri A, Poachanukoon O, Vichyanond P. Efficacy of montelukast and loratadine as treatment for allergic rhinitis in

- children. Asian pac j allergy immunol 2008;26(2):89-95.
15. Saito H, Matsumoto K, Denburg A, Crawford L, Ellis R, Mark D. Pathogenesis of murine experimental allergic rhinitis: a study of local and systemic consequences of IL-5 deficiency. J immunol 2002;168:3017-23.
 16. Williams C, Rahman S, Hubeau C, Ling H. Cytokine pathways in allergic disease. Toxicol pathol 2012;40:205-15.
 17. Judarwanto W. Mechanism of allergy. Children allergy center, 2009. Available from: <https://childrenallergyclinic.com/mechanisms-of-allergy/>. Accessed January 25, 2015.