

Penggunaan Kortikosteroid Intranasal Dalam Tata Laksana Rinitis Alergi pada Anak

Benry P. Simbolon, Sjabaroeddin Loebis, Lily Irsa

Akhir-akhir ini terdapat peningkatan prevalensi kasus rinitis alergi pada anak. Penyakit ini tidak hanya mengganggu kesehatan fisik dan psikososial, kualitas hidup, kapasitas belajar dan bekerja anak, tetapi juga berperan terhadap timbulnya penyakit lain seperti asma, sinusitis, dan otitis media. Tata laksana rinitis alergi meliputi pengendalian lingkungan untuk menghindari alergen, pemberian obat-obatan seperti antihistamin, dekonjestan, dan kortikosteroid, serta imunoterapi. Pemberian kortikosteroid intranasal merupakan indikasi bagi penderita rinitis alergi intermiten sedang-berat dan rinitis alergi persisten. Efek anti inflamasi dari obat ini diperantarai oleh pengaturan ekspresi gen target spesifik. Kortikosteroid intranasal sangat efektif dalam menghilangkan gejala rinitis alergi. Obat ini dapat diberikan dalam bentuk semprot aqua dan inhaler dengan dosis terukur. Pemberian obat ini jarang menimbulkan efek samping sistemik, namun jika diberikan bersamaan dengan kortikosteroid topikal lainnya, harus dilakukan titrasi sampai dosis paling rendah yang dapat mengontrol penyakit.

Kata kunci: rinitis alergi, kortikosteroid, intranasal

Rinitis adalah gangguan heterogen yang ditandai dengan satu atau lebih gejala pada hidung seperti bersin, gatal, hidung berair, dan hidung tersumbat. Kira-kira 50% dari semua kasus rinitis disebabkan oleh faktor alergi. Gejala timbul sebagai akibat inflamasi yang disebabkan oleh respons imun yang diperantarai oleh IgE terhadap alergen spesifik, seperti tepung sari, jamur, bulu binatang, dan tungau debu.¹ Alergen penyebab pada bayi dan anak biasanya alergen ingestan, sedangkan alergen inhalan lebih berperan dengan bertambahnya usia. Gejala rinitis alergi (RA) dapat juga dicetuskan oleh berbagai

faktor seperti pajanan terhadap udara dingin, debu, uap, bau cat, polusi udara, bau masakan, bubuk deterjen, serta bau minuman beralkohol.² Selama 40 tahun terakhir terdapat peningkatan jumlah penderita RA yang nyata di negara industri, dan sedikit peningkatan di negara yang belum berkembang. Di negara maju terdapat 20-40% anak menderita RA,³ di Amerika Serikat 20-40 juta penduduk menderita RA.¹ Satu studi mendapatkan prevalensi RA sebesar 42% pada anak berumur 6 tahun yang didiagnosis oleh dokter dan dipantau sejak lahir.⁴ Penderita RA sering menghadapi masalah seperti susah tidur pada malam hari, merasa lemah pada siang hari, keterbatasan aktivitas, kurang konsentrasi dan perhatian, produktivitas yang rendah, perubahan *mood* serta gangguan kognitif.⁵ Rinitis alergi yang tidak diobati selain mengganggu kesehatan fisik dan psikososial, kualitas hidup dan kapasitas kerja dan belajar, juga berperan terhadap timbulnya sekuele yang berpotensi menjadi

Alamat korespondensi:

Dr. Benry P Simbolon.
Bagian Ilmu Kesehatan Anak. FK-USU/RS H Adam Malik, Medan. Jl.
Bunga Lau no. 17, Medan 20136.
Telepon: 061-836 0405, 836 0143. Fax. 061-836 1721.

penyakit serius, seperti asma, sinusitis, dan otitis media.⁶ Tujuan utama pengobatan RA adalah mengendalikan penyakit dengan menghilangkan gejala dan memperbaiki kualitas hidup.^{7,8} Penanganan yang efektif dapat mengurangi gejala yang berhubungan dengan kondisi yang disebabkan oleh proses inflamasi. Dengan pemahaman dan pengobatan yang tepat, para dokter dapat mengurangi secara dramatis angka kesakitan yang disebabkan oleh penyakit ini.⁷ Tujuan dari penulisan makalah ini adalah untuk membahas tata laksana rinitis alergi secara umum dan khususnya pemberian kortikosteroid intranasal yang meliputi mekanisme kerja, dosis, dan cara pemberian, serta efek samping, dan keamanan terapi.

Tata laksana rinitis alergi

Rinitis alergi dapat dibagi menjadi rinitis alergi intermiten dan persisten. Pembagian ini menggantikan klasifikasi yang lama yaitu RA musiman (*seasonal*) dan sepanjang tahun (*perennial*) yang masih banyak dipakai. Berdasarkan keparahan gejala, RA intermiten dan persisten dibagi ringan dan sedang-berat. (Gambar 1)⁷

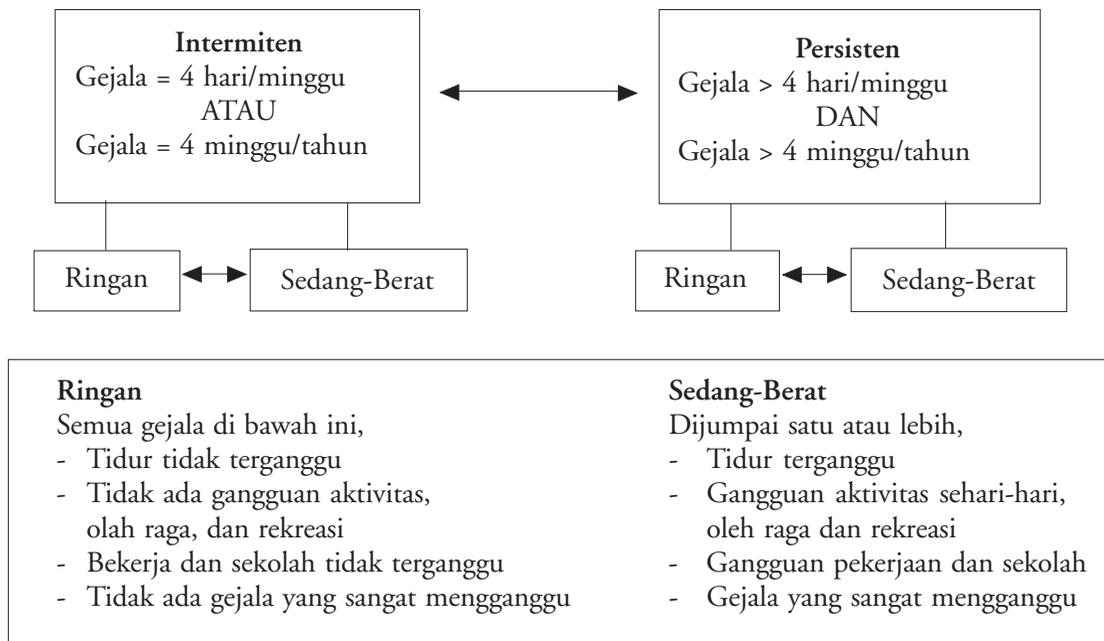
Pilihan pengobatan pada anak sama seperti pada dewasa. Pengendalian lingkungan untuk meng-

hindari alergen sangat penting, namun tidak selamanya dapat dilakukan dengan sempurna. Pemberian obat-obatan selalu diperlukan, antara lain antihistamin, dekongestan, dan kortikosteroid. Pada RA persisten, pemberian imunoterapi dapat dipertimbangkan.⁶

Terapi farmakologis RA didasarkan pada berat ringannya penyakit. Pada RA intermiten ringan dapat diberikan antihistamin, sedangkan pada RA intermiten sedang-berat, pilihan pengobatan meliputi pemberian antihistamin ditambah kortikosteroid intranasal (KSIN), yang dihentikan bila gejala menghilang. Pada RA persisten, pengobatan utama adalah dengan menggunakan KSIN, bila perlu ditambahkan antihistamin atau kortikosteroid oral.⁹

Penggunaan kortikosteroid intranasal

Glukokortikoid adalah obat yang paling poten dalam pengobatan RA. Oleh karena pemberiannya secara sistemik menimbulkan berbagai efek samping, saat ini telah dikembangkan pemberian topikal secara intranasal.¹⁰ Kortikosteroid intranasal memiliki keunggulan yang nyata dalam pengobatan RA. Obat ini lebih unggul dibandingkan dengan antihistamin



Gambar 1. Klasifikasi rinitis alergi yang telah direvisi berdasarkan frekuensi dan keparahan gejala menurut ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*)⁷

oral dan kromolin intranasal.^{7,11} Satu studi meta-analisis mendapatkan penggunaan KSIN sebagai pengobatan utama pada RA lebih unggul dibandingkan antihistamin oral.¹²

Mekanisme kerja kortikosteroid

Kortikosteroid digunakan sangat luas dalam pengobatan berbagai penyakit alergi oleh karena sifat anti inflamasinya yang kuat. Beragam kerja anti inflamasi kortikosteroid diperantarai oleh pengaturan ekspresi dari bermacam gen target spesifik.¹³ Telah diketahui bahwa kortikosteroid menghambat sintesis sejumlah sitokin seperti interleukin IL-1 sampai IL-6, *tumor nekrosis factor- α* (*TNF- α*), dan *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* (*GM-CSF*). Kortikosteroid juga menghambat sintesis kemokin IL-8, *regulated on activation normal T cell expressed and secreted* (*RANTES*), *eotaxin*, *macrophage inflammatory protein-1 α* (*MIP-1 α*), dan *monocyt chemoattractant protein-1*. Ekspresi enzim-enzim seperti *nitric oxide synthase*, *phospholipase A₂*, *cyclooxygenase* pada sel epitel saluran nafas diubah oleh kortikosteroid. Selain itu kortikosteroid juga mengatur ekspresi *intercellular adhesion molecule-1* (*ICAM-1*), dan *vascular cell adhesion molecule-1* (*VCAM-1*).¹³

Kortikosteroid bebas adalah molekul yang kecil dan bersifat lipofilik, mudah mengalami difusi melalui membran sel ke dalam sitoplasma dan berikatan dengan reseptor glukokortikoid. Kompleks reseptor glukokortikoid-kortikosteroid ini bekerja dengan memodifikasi aktifitas transkripsi yang menyebabkan penurunan ekspresi molekul pro-inflamasi dan sel-sel seperti sel Langerhans, limfosit, sel mast, basofil, eosinofil, disertai dengan peningkatan ekspresi molekul anti inflamasi dan reseptor β adrenergik. Kerja dari kortikosteroid pada sel efektor terangkum dalam Tabel 1.¹⁴ Selain pada sel efektor, kortikosteroid intranasal juga berperan dalam menurunkan permeabilitas pembuluh darah dan produksi mukus.¹¹

Saat ini belum diketahui bagaimana molekul kortikosteroid dapat bekerja secara khusus pada sel-sel inflamasi dan sel-sel epitel di hidung tanpa diserap ke dalam sirkulasi. Mekanisme kerja beberapa molekul kortikosteroid dapat mencapai sirkulasi sistemik sedangkan yang lain sangat sedikit mencapai sirkulasi sistemik masih belum jelas. Belum diketahui pula apakah molekul kortikosteroid hanya melakukan penetrasi pada mukosa hidung atau membutuhkan penetrasi ke bawah membran mukosa, mungkin ke sirkulasi dan kemudian ke sumsum tulang, untuk bekerja pada semua sel-sel target dan mencapai efikasi yang optimal.¹⁴

Tabel 1. Rangkuman kerja kortikosteroid pada sel-sel efektor¹⁴

| Sel-sel Efektor | Kerja Kortikosteroid |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sel Epitel | Penurunan ekspresi GM-CSF, IL-6, IL-8, dan RANTES |
| Limfosit | Penurunan produksi IL-4, IL-5 Penurunan jumlah sel-sel CD3 ⁺ , CD4 ⁺ , CD8 ⁺ , dan CD25 ⁺ |
| Eosinofil | Penurunan sekresi dan ekspresi IL-5 (yang menstimulasi eosinofil) Penurunan ekspresi ICAM-1 dan VCAM-1 (yang mengurangi adhesi eosinofil) Penurunan produksi RANTES, <i>macrophage chemoattractic protein-1</i> (MCP-1), MCP-4, dan <i>eotaksin</i> (kemokin yang menahan eosinofil di jalan nafas) Meningkatkan apoptosis eosinofil Penurunan degranulasi eosinofil |
| Basofil | Penurunan jumlah basofil dalam sekresi hidung Penurunan produksi IL-4, IL-13 (yang mengurangi molekul adhesi) Penurunan produksi <i>chemoattractant</i> basofil |
| Sel Mast | Penurunan jumlah sel mast intraepitel Penurunan histamin dan triptase dalam cairan lavase Penurunan produksi IL-4 |
| Sel Langerhans | Penurunan jumlah sel |
| Sitokin Th2 | Menghambat transformasi sel Th0 Menghambat formasi sel Th2, isotype yang mengubah sel B, sintesis IgE antibodi |

Jenis dan cara pemberian kortikosteroid

Kortikosteroid yang lebih dahulu dikenal seperti deksametason dan betametason memiliki efek sistemik bila digunakan intranasal. Kortikosteroid yang lebih baru seperti beklometason dipropionat (BDP), triamsinolon asetonid (TAA), flunisolid (FLU), budesonid (BUD), flutikason propionat (FP) dan mometason furoat (MF), memiliki efek sistemik yang sangat rendah.¹¹ Obat-obat tersebut tersedia dalam bentuk semprot larutan zat tersebut dalam air (*aqua based*) dan inhaler (Tabel 2).¹⁵

Efek samping dan keamanan terapi kortikosteroid

Pemberian kortikosteroid secara topikal dapat mengurangi dosis yang dibutuhkan dan mengurangi efek samping. Meskipun penggunaan KSIN dapat mengurangi efek samping sistemik, efek samping lokal dapat juga timbul. Efek samping lokal yang kadang timbul adalah krusta pada hidung, rasa kering, dan epistaksis.^{9,18} Efek samping ini biasanya ringan dan akan hilang dengan sendirinya. Perforasi septum dapat juga terjadi, namun hal ini sangat

Tabel 2. Preparat kortikosteroid intranasal¹⁵

| Obat | Dosis per semprot/inhaler | Dosis per <i>nostril</i> |
|-------------------|---------------------------|------------------------------------|
| Beklometason(BDP) | | |
| Inhaler | 42 ìg | 1 semprot, 2-3x/hr |
| <i>Aqua based</i> | 84 ìg | 1-2 semprot/hari |
| Budesonid (BUD) | | |
| Inhaler | 32 ìg | 2 semprot, 2x/hari, 4 semprot/hari |
| <i>Aqua based</i> | 32 ìg | 1 semprot/hari |
| Flunisolid (FLU) | | |
| <i>Aqua based</i> | 25 ìg | 2 semprot, 2x/hari |
| Flutikason (FP) | | |
| <i>Aqua based</i> | 50 ìg | 1-2 semprot/hari |
| Mometason (MF) | | |
| <i>Aqua based</i> | 50 ìg | 1-2 semprot/hari |
| Triamsinolon(TAA) | | |
| Inhaler | 55 ìg | 1-2 semprot/hari |
| <i>Aqua based</i> | 55 ìg | 1-2 semprot/hari |

Kortikosteroid intranasal sangat efektif dalam menghilangkan gejala RA seperti bersin, rasa gatal, hidung berair, dan hidung tersumbat.^{6,7,15} Efek terapi mulai kelihatan pada hari kedua sampai ketiga pengobatan dengan puncaknya pada minggu kedua sampai ketiga.¹⁶ Oleh karena gejala RA didahului oleh proses alergi dan hipereaktivitas, terapi KSIN sebaiknya diberikan sebelum gejala timbul. Akan tetapi jika diberikan segera setelah timbulnya reaksi terhadap alergi, obat tersebut dapat juga mencegah berlanjutnya inflamasi dan mencegah timbulnya gejala.⁷ Biasanya pada permulaan terapi sering dikombinasikan dengan antihistamin.⁹ Kortikosteroid intranasal saat ini dianjurkan untuk anak berumur di atas 6 tahun,⁹ dengan pengecualian MF dapat diberikan pada anak di atas 3 tahun,^{11,15,16,17} dan FP dapat diberikan pada anak di atas 4 tahun.^{6,16}

jarang.¹⁸ Untuk mengurangi efek lokal ini dapat digunakan formulasi aqua, karena kurang menimbulkan iritasi.¹⁶

Dengan pemberian KSIN diharapkan tercapai rasio aktifitas topikal terhadap sistemik yang tinggi, sehingga efek samping sistemik dapat dikurangi. Namun terdapat juga absorpsi ke sirkulasi sistemik dengan jumlah yang bermakna melalui fraksi yang tertelan atau melalui mukosa hidung.¹⁸ Efek sistemik KSIN yang banyak diteliti adalah penekanan pada poros hipotalamus-pituitari-adrenal (HPA) dan gangguan pertumbuhan.⁹ Rendahnya dosis yang diberikan dan keterbatasan ketersediaan dalam sirkulasi sistemik menyebabkan pasien yang mendapat KSIN memiliki risiko yang sangat rendah untuk mengalami penekanan poros HPA.⁷

Satu studi pada orang dewasa mendapatkan pe-

nurunan pengeluaran kortisol melalui urin selama pengobatan dengan BUD dan FP, sedangkan studi lain pada anak tidak menemukan efek pemberian BUD dan FP pada penekanan poros HPA.¹⁹ Satu studi jangka pendek mendapatkan bahwa pemberian BUD inhaler 200µg, 2 kali sehari, secara bermakna menurunkan pertumbuhan tungkai bawah, sedangkan studi lain dengan pemberian BUD inhaler 200µg, 1 kali sehari, tidak mempengaruhi pertumbuhan.²⁰ Galant dan kawan-kawan melaporkan pemberian FP intranasal pada anak penderita RA musiman selama 4 minggu tidak menunjukkan pengaruh pada penekanan poros HPA.²¹

Beklometason dipropionat menunjukkan pengaruh pada pengeluaran kortisol melalui urin pada sukarelawan sehat, namun studi jangka panjang pada anak tidak menunjukkan pengaruh pada penekanan poros HPA.¹⁹ Skoner dan kawan-kawan dalam satu studi pada anak penderita RA perenial yang diberi 168µg BDP, 2 kali sehari, selama 1 tahun, mendapatkan perlambatan pertumbuhan dibandingkan kelompok plasebo, tetapi tidak dijumpai penekanan pada konsentrasi kortisol basal. Pada studi tersebut terdapat perbedaan umur dan tinggi badan kedua kelompok sebelum penelitian dilakukan.²² Penelitian secara ekstensif telah dilakukan untuk meneliti efek pemberian mometason furoat dalam lebih dari 20 studi pada anak dan dewasa. Tidak dijumpai pengaruh pemberian MF intranasal pada penekanan poros HPA pada anak-anak dan dewasa.¹⁹ Studi yang dilakukan oleh Schenkel dan kawan-kawan mendapatkan pemberian MF intranasal 100µg sehari, selama 1 tahun, pada anak penderita RA perenial dapat ditoleransi dengan baik dan tidak dijumpai retardasi pertumbuhan dan penekanan poros HPA.²³

Perry dan kawan-kawan melaporkan pemberian BUD, FLU, dan BDP intranasal berkaitan dengan timbulnya sindrom Cushing, gangguan pertumbuhan dan penekanan adrenal. Namun dalam laporan tersebut selain mendapat KSIN untuk pengobatan RA, pasien juga mendapat kortikosteroid inhalasi untuk pengobatan asma.²⁴ Pasien anak RA sering juga menderita penyakit atopik lain, seperti asma dan dermatitis, yang mungkin memerlukan kortikosteroid topikal pada beberapa tempat.¹¹ Untuk mengurangi timbulnya efek sistemik, dosis kortikosteroid harus dititrasi sampai dosis yang paling rendah, yang dapat mengendalikan penyakit.^{11,19}

Ringkasan

Rinitis alergi adalah gangguan heterogen yang disebabkan oleh faktor alergi yang ditandai dengan satu atau lebih gejala pada hidung, seperti bersin, gatal, hidung berair, dan hidung tersumbat. Penderita RA sering menghadapi masalah seperti susah tidur, merasa lemah, keterbatasan aktivitas, kurang konsentrasi dan perhatian, produktivitas yang rendah, perubahan *mood*, serta gangguan kognitif. Terapi farmakologis RA didasarkan pada berat ringannya penyakit. Kortikosteroid intranasal diberikan pada RA intermiten sedang-berat dan RA persisten. Obat ini efektif untuk menghilangkan gejala bersin, rasa gatal, hidung berair dan hidung tersumbat. Pemberian kortikosteroid intranasal kadangkala dapat menimbulkan efek samping lokal seperti rasa kering, krusta dan epistaksis, namun hal ini biasanya ringan dan dapat hilang sendiri. Efek samping sistemik dapat timbul jika diberikan bersamaan dengan kortikosteroid topikal lain.

Daftar pustaka

1. Skoner DP. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:S2-8.
2. Munasir Z, Rakun MW. Rinitis alergik. Dalam: Akip AAP, Matondang CS, penyunting. *Buku Ajar Alergi-Imunologi Anak*. Jakarta: IDAI, 1996. h. 173-8.
3. Milgrom H, Leung DYM. Allergic rhinitis. Dalam: Behrman RE, Kleigman RM, Jenson HB, penyunting. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Edisi ke-17. Philadelphia: WB Saunders Company, 2004. h. 759-60.
4. Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD. Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood. *Pediatrics* 1994; 94:895-91.
5. Leynaert B, Neukirch C, Liard R, Bousquet J, Neukirch F. Quality of life in allergic rhinitis and asthma. A population-based study of young adults. *Am J Resp and Crit Care Med* 2000; 162:1391-6.
6. Fireman P. Therapeutic approaches to allergic rhinitis: Treating the child. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:S616-21.
7. Luskin AT, Scherger JE, Pollart SM. Beyond the nose: The systemic inflammatory effects of allergic rhinitis. *Hospital Physician*. February 2004:13-22. Didapat dari: http://www.turner-white.com/memberfile.php?PubCode=hp_feb04_nose.pdf

8. Meltzer EO. Quality of life adults and children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S45-53.
9. Suyoko EMD. Penggunaan kortikosteroid topikal pada penatalaksanaan rinitis alergi. Dalam: Akib AAP, Tumbelaka AR, Matondang CS, penyunting. Pendekatan Immunologis Berbagai Penyakit Alergi dan Infeksi. PKB Dep IKA FKUI Jakarta: Balai penerbit FKUI, 2001. h. 149-53.
10. Naclerio RM. Drug therapy, allergic rhinitis. *New Engl J Med* 1991; 325:860-9.
11. Scadding GK. Corticosteroids in the treatment of pediatric allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:S59-63.
12. Weiner JM, Abramson MJ, Puy RM. Intranasal corticosteroids versus oral H₁ receptor antagonists in allergic rhinitis: Systematic review of randomized controlled trials. *BMJ* 1998; 317:1624-9.
13. Atkins D, Leung DYM. Principles of treatment of allergic disease. Dalam: Behrman RE, Kleigman RM, Jenson HB, penyunting. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Edisi ke-17. Philadelphia: WB Saunders Company, 2004. h. 752-8.
14. Mygind N, Nielsen LP, Hoffmann HJ, dkk. Mode of action of intranasal corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:S16-25.
15. Boguniewicz M, Leung DYM. Allergic rhinitis. Dalam: Hay WW, Hayward AR, Levin MJ, Sondheim JM. Penyunting. *Current Pediatrics Diagnosis and Treatment*. Edisi ke-17. New York: McGraw-Hill Co, 2001. h. 938-50.
16. Orlandi R, Baker J, Andreae M, Dubay D Erickson S. Allergic rhinitis. University of Michigan Health System Allergic Rhinitis Guideline Month 2002. Didapat dari: <http://cme.med.umich.edu/pdfs/guidelines/allergic.pdf>.
17. Diboldox J. Safety and efficacy of mometason furoate aqueous nasal spray in children with allergic rhinitis: result of recent clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:S54-8.
18. Szefer SJ. Pharmacokinetics of intranasal corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:S26-31.
19. Boner AL. Effects of intranasal corticosteroids on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:S32-9.
20. Pedersen S. Assessing the effect of intranasal steroids on growth. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:S40-4.
21. Galant SP, Ahrens RC, Dockhorn RJ, dkk. Fluticasone propionate collaborative pediatric working group. Treatment of seasonal allergic rhinitis with once-daily intranasal fluticasone propionate therapy in children. *J Ped* 1994; 125:628-34.
22. Skoner DP, Rachelefsky GS, Meltzer EO. Detection of growth suppression in children during treatment with intranasal beclomethasone dipropionate. *Pediatrics* 2000;105. Didapat dari : <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/105/2/e23>
23. Schenkel EJ, Skoner DP, Bronsky EA. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. Didapat dari: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/105/2/e22>
24. Perry RJ, Findlay CA, Donaldson MDC. Cushing's syndrome, growth impairment, and occult adrenal suppression associated with intranasal steroids. *Arch Dis Child* 2002; 87:45-8.