

Imunoterapi pada Asma Alergi

Frans Abednego Barus, Wiwien Heru Wiyono, Faisal Yunus

*Bagian Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/
Rumah Sakit Persahabatan, Jakarta*

PENDAHULUAN

Asma merupakan penyakit yang prevalensinya meningkat dari waktu ke waktu dengan sebab yang belum diketahui.¹ Diperkirakan asma disandang oleh 100-150 juta jiwa di seluruh dunia. Permasalahan ini tidak hanya timbul di negara maju namun juga di negara berkembang.² Di Amerika setiap tahun sekitar 1,5-2 juta kunjungan ke unit gawat darurat dan kasus asma akut mencapai 2,5-10% angka kunjungan di pusat kesehatan perkotaan.² Asma ditandai dengan penyempitan saluran pernapasan yang berhubungan dengan hipereaktiviti otot polos dan inflamasi yakni hipersekresi mukus, edema dinding saluran pernapasan, deskuamasi epitel dan infiltrasi sel inflamasi.¹⁻³ Asma dapat timbul pada berbagai usia dengan derajat yang berbeda dan dapat terjadi pada laki-laki maupun perempuan. Pengobatan asma terus berkembang untuk mengatasi penyakit ini tetapi angka kematian akibat penyakit ini terus mengalami peningkatan.²

Patogenesis asma sangat kompleks dan hanya sebagian yang sudah dimengerti. Secara umum asma dibagi menjadi 2 golongan yaitu asma alergi/atopi dan nonalergi dengan gambaran patologi yang ditemukan tidak berbeda walaupun berbeda penyebabnya.⁴ Suatu pendekatan lain dalam mengontrol asma alergi selain menghindari paparan alergi adalah dengan imunoterapi alergen. Definisi imunoterapi alergen adalah pemberian berulang alergen spesifik pada keadaan atau penyakit yang diperantarai imunoglobulin E, yang bertujuan sebagai pencegahan dan perlindungan dari gejala alergi dan reaksi inflamasi yang berhubungan dengan paparan alergen.⁵ Banyak penelitian yang telah dikembangkan mengenai hal ini termasuk hasil imunoterapi, pengetahuan yang baik tentang mekanisme kerja dan pembuatan alergen yang lebih murni dan baik yang membuat peranan imunoterapi menjadi pertimbangan dalam penatalaksanaan asma alergi pada masa yang akan datang.⁶

SEJARAH

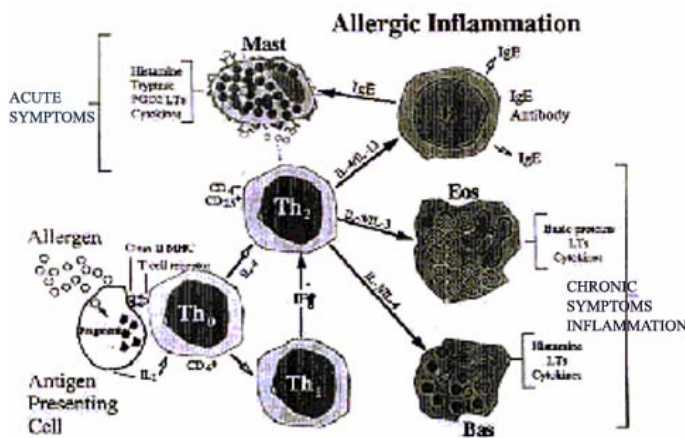
Pertama kali imunoterapi alergen dilakukan dan dilaporkan oleh Noon dan Freeman^{dikutip dari 7} pada tahun 1910 yang menguraikan pembuatan ekstrak *grass pollen* dan disuntikkan dengan dosis yang meningkat pada penderita rhinitis alergi. Sejak itu

digunakan selama kurang lebih 90 tahun untuk mengobati penyakit alergi yang disebabkan oleh alergen inhalasi dan ternyata efektif pada rhinitis dan juga asma alergi, tetapi tidak diindikasikan pada alergi makanan.^{dikutip dari 7} Tahun 1918 Cooke^{dikutip dari 8,9} dari Amerika Serikat melaporkan suatu kondisi alergi seperti *hay fever* dan asma yang berasal dari antibodi yang timbul setelah paparan agen *sensitizing*. Pada tahun 1922 ia mengemukakan metode hiposensitisasi untuk mengobati pasien alergi dan hal ini yang berkembang menjadi imunoterapi sampai saat ini. Sebelum itu, Prausnitz dan Kustner tahun 1921^{dikutip dari 9,10} melakukan percobaan dengan menyuntikkan serum yang tidak dipanaskan dari donor alergi kepada resipien nonalergi (uji P-K). Mereka berhasil membuktikan bahwa individu alergi memiliki serum terhadap antigen spesifik (reagin) yang dapat dipindahkan secara pasif kepada individu non alergi. Cooke^{dikutip dari 10} tahun 1935 mengemukakan konsep antibodi penghalang (*blocking antibody*) yang meningkat pada pemberian imunoterapi. Tahun 1967 pertamakali dikemukakan nama imunoglobulin E (IgE) oleh Ischikawa dan tahun 1977 Yungiger dan Gleich mengemukakan bahwa terjadi kenaikan titer IgE pada saat musim semi dan terjadi penurunan apabila musim tersebut berganti.^{dikutip dari 9}

MEKANISME KERJA

Atopi adalah peningkatan sensitivitas sebagai hasil peningkatan antibodi IgE spesifik terhadap alergen lingkungan yang umum seperti tungau, serbuk sari atau bulu hewan. Paparan berulang terhadap alergen secara bermakna akan meningkatkan prevalensi asma.¹¹ Sembilan puluh persen penyandang asma anak dan 80% dewasa adalah atopi.^{11,12} Asma alergi/atopi ditandai dengan infiltrasi eosinofil dan sel T *helper* 2 (Th-2) ke mukosa bronkus, peningkatan antibodi IgE spesifik dalam sirkulasi, uji kulit positif dengan menggunakan alergen yang umum dan hipereaktivitas bronkus. Melalui Interleukin-4 (IL-4) dan IL-13, sel B akan distimulasi untuk menghasilkan IgE dan melalui IL-5 akan terjadi pertumbuhan, diferensiasi dan mobilisasi eosinofil ke saluran pernapasan pada paparan ulang terhadap alergen. Interleukin-13 berperan sebagai regulator respons inflamasi dengan menghambat aktivasi dan penglepasan

sitokin inflamasi.¹²⁻¹⁴ **Gambar 1** menunjukkan inflamasi alergi sebagai dasar patogenesis asma atopi.



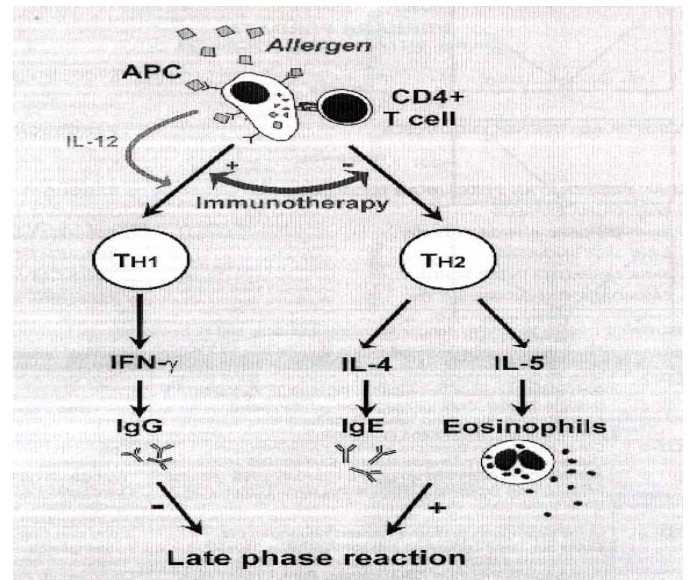
Gambar 1. Skema proses inflamasi alergi. LTs, leukotrien; Eos, eosinofil; Bas, basofil

Dikutip dari (12)

Mekanisme kerja imunoterapi terhadap asma atopi masih merupakan hipotesis.⁷ Efek imunologis yang terjadi setelah pemberian imunoterapi adalah sebagai berikut:^{7,12,15-18}

1. Antibodi penghalang
Imunoterapi akan menginduksi IgG spesifik alergen (IgG4) yang berperan sebagai antibodi penghalang yang bersaing dengan IgE untuk berikatan dengan alergen. Sejumlah studi mengemukakan bahwa terbukti ada hubungan antara pengurangan gejala alergi dengan jumlah IgG serum
2. Penurunan IgE
Penurunan secara bertahap IgE spesifik alergen pada pemberian imunoterapi, walau pada awalnya terjadi peningkatan. Respons Th₂ terhadap alergen akan dihambat dan menginduksi respons Th₁ dengan peningkatan interferon γ (IFN- γ) dan IL-12. Perubahan fungsi ini akan mempengaruhi produksi IgE, pematangan populasi sel, pelepasan mediator oleh sel mast dan basofil sehingga akhirnya akan menurunkan respons alergi.
3. Modulasi sel mast dan basofil
Imunoterapi memodulasi fungsi sel mast dan basofil sehingga terjadi penurunan pelepasan mediator walaupun terdapat IgE spesifik pada permukaannya. Efek ini ditunjukkan dengan penurunan pelepasan histamin pasca-imunoterapi setelah pajanan alergen spesifik yang didahului oleh penurunan IgE spesifik atau peningkatan IgG spesifik.
4. Peningkatan aktivitas limfosit T supresor
Imunoterapi akan mengubah jaringan kerja pengaturan sel oleh karena peningkatan aktivitas limfosit T supresor. Produksi IgE, pematangan sel mast, aktivasi makrofag, pelepasan mediator oleh sel mast dan basofil akan berkurang dan mempengaruhi mekanisme alergi.

Gambar 2 menerangkan secara skematis mekanisme kerja imunoterapi dalam imunopatogenesis asma.



Gambar 2. Mekanisme kerja imunoterapi

Dikutip dari (15)

INDIKASI DAN KONTRAINDIKASI

Menurut panduan *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA)*¹⁹ yang dirumuskan oleh 34 ahli yang bertemu pada bulan Desember 1999 di Jenewa, indikasi imunoterapi adalah untuk penyandang rhinitis atau asma alergi yang disebabkan oleh alergen spesifik. Alergen yang diberikan tersebut telah dijamin efektivitas dan keamanannya melalui penelitian klinis.¹⁹ Imunoterapi juga diindikasikan sebagai profilaksis untuk pasien yang sensitif terhadap alergen selama musim *pollen* atau *perennial*.²⁰ Penyandang asma yang dimaksud adalah penyandang asma derajat ringan-sedang dan gejalanya dapat berkurang dengan pengobatan atau sudah terkontrol dengan farmakoterapi.^{21,22}

Sedangkan kontraindikasi relatif imunoterapi pada asma adalah sebagai berikut:^{18,23}

1. penyakit imunopatologik seperti pneumonitis hipersensitif termasuk aspergilosis bronkopulmoner alergi
2. keadaan imunodefisiensi yang berat
3. keganasan
4. kelainan psikiatri yang berat
5. pengobatan dengan penyekat beta, karena reaksi anafilaksis keadaan akan memberat dan sulit diatasi dengan cara konvensional
6. pasien tidak patuh
7. pasien mengalami efek samping yang berat yang berulang selama terapi
8. asma berat yang tidak terkontrol dengan farmakoterapi
9. obstruksi kronik saluran pernapasan dengan volume ekspirasi paksa detik 1 (VEP₁) < 70% prediksi walaupun telah mendapatkan farmakoterapi yang optimal
10. pasien dengan penyakit kardiovaskular berat yang disebabkan oleh efek anafilaksis terhadap miokardium. Hipotensi dan vasokonstriksi pulmoner akan menambah beban jantung juga perfusi miokardium sendiri akan berkurang

11. anak dibawah usia 5 tahun, untuk menghindari kesulitan penatalaksanaan pasien pada saat terjadi reaksi anafilaksis
12. usia tua, karena efek samping imunoterapi terhadap sistem kardiovaskular dapat ireversibel
13. keadaan hamil sebaiknya tidak dimulai imunoterapi, akan tetapi bila imunoterapi telah dilakukan sebelum kehamilan, maka dapat diteruskan.

Pertimbangan untuk memulai imunoterapi dapat dilihat dari **tabel 1**.

Tabel 1. Pertimbangan untuk melakukan imunoterapi.

Penyakit yang terbukti diperantarai IgE Uji kulit positif dan/atau peningkatan IgE spesifik serum
Terdapat riwayat sensitivitas spesifik sehingga menimbulkan gejala Pajanan alergen (didapat dari uji alergi) yang berhubungan dengan gejala Bila perlu, dilakukan provokasi dengan menggunakan alergen yang berhubungan
Pajanan terhadap pencetus lain mungkin berhubungan dengan gejala
Derajat berat dan lama gejala Gejala subyektif Parameter obyektif seperti absen dari pekerjaan atau sekolah Faal paru: bukan derajat asma berat Pemantauan faal paru dengan menggunakan <i>peak flow rate meter</i>
Respons terhadap terapi nonimunologik Respons terhadap penghindaran pajanan alergen Respons terhadap farmakoterapi
Ketersediaan vaksin dengan kualitas baik terstandar
Kontraindikasi relatif Pengobatan dengan penghalang β Penyakit imunologik lain Ketidakmampuan pasien untuk patuh
Faktor sosiologi Biaya Pekerjaan Kualitas hidup tidak meningkat walau telah mendapat pengobatan adekuat
Bukti obyektif efikasi imunoterapi yang dilakukan kepada pasien tertentu (memiliki studi klinik terkontrol)

Dikutip dari (21)

BENTUK DAN CARA PEMBERIAN

Keputusan untuk memberikan imunoterapi berdasarkan kriteria pemilihan pasien yang tepat, antigen yang tepat dan dilakukan hanya oleh tenaga medis yang telah mendapat pelatihan dan pengalaman dalam bidang asma dan imunoterapi.¹¹ Untuk persiapan pasien dapat mengikuti petunjuk di bawah ini:¹⁸

- a. identifikasi pasien, kehadiran, memanggil nama lengkap dan mencocokkan tanggal lahir atau nomor pasien
- b. tanyakan pada pasien apakah gejala asma telah terkontrol
- c. tanyakan pada pasien apakah terjadi reaksi pada pemberian terakhir
- d. terapkan aturan “3 benar”, yaitu :

- kartu (*chart*) yang benar
 - antigen benar
 - pasien benar
- e. *triple check antigen*, yakni :
- label, nama pasien
 - isi
 - pengenceran
 - tanggal kadaluarsa
 - tanggal penyuntikan terakhir

Sebelum melakukan imunoterapi, harus memenuhi syarat sebagai berikut.^{11,24,25}

1. observasi pasien dalam 15 menit dan lakukan spirometri atau pengukuran arus puncak ekspirasi (APE). Bila hasil pengukuran 20% di bawah nilai tertinggi yang pernah dicapai maka penyuntikan imunoterapi tidak dilakukan.
2. petugas pelaksana memahami :
 - a. cara penyesuaian dosis untuk meminimalkan reaksi
 - b. cara penatalaksanaan reaksi lokal dan sistemik
 - c. telah mendapat pelatihan resusitasi jantung paru
3. memiliki alat resusitasi termasuk stetoskop, sfigmomanometer, turniket, jarum suntik, epinefrin, antihistamin, steroid, oksigen, *oral airway*, cairan intravena, set infus, set trakeostomi, *nebulizer* dan obat bronkodilator inhalasi.

Ekstrak alergen inhalasi

Diberikan dengan cara suntikan subkutan pada regio deltoid secara bergantian pada periode imunoterapi. Dengan menggunakan semprit 0,5-1,0 ml untuk pengukuran yang akurat jumlah antigen yang masuk dan jarum 27G untuk kenyamanan pasien. Jarum disuntikkan dan setelah masuk pada posisi subkutan jarum diaspirasi. Apabila darah teraspirasi maka semprit tersebut harus dibuang dan prosedur dimulai lagi dari awal. Semprit yang digunakan harus berbeda untuk setiap pasien untuk mencegah penularan penyakit infeksi. Setelah penyuntikan pasien diminta menunggu selama 20-30 menit untuk mengantisipasi reaksi sistemik yang mungkin muncul dalam periode tersebut. Pasien dengan derajat hipersensitivitas tinggi harus diobservasi selama 30 menit atau lebih.¹⁸ Lakukan penilaian ulang spirometri atau APE 30 menit setelah suntikan dan bila terjadi penurunan 10% akan menjadi dasar untuk mengurangi dosis pada suntikan berikutnya.¹¹

Ekstrak alergen dapat diberikan secara tunggal atau dicampur (idealnya kurang dari 10 jenis alergen), akan tetapi campuran ini akan mengencerkan kadar setiap alergen dan dapat mengurangi respons terhadap imunoterapi.^{17,18} Jenis alergen yang diberikan tergantung penilaian klinisi didasarkan pada jenis alergen yang memberi hasil positif pada uji kulit dan yang menimbulkan gejala klinis bila terpajan. Jenis alergen yang dapat diberikan secara injeksi subkutan adalah bermacam jenis serbuk sari (*pollen*), tungau debu rumah dan bulu kucing.^{dikutip dari 7}

Imunoterapi dapat diberikan satu sampai dua kali seminggu dengan dosis awal dimulai dengan 0,05 ml alergen konsentrasi 1:10.000 sampai 1:1.000.000 berat/volume (wt/vol) ditingkatkan sampai tercapai dosis pemeliharaan yaitu 0,05 ml alergen konsentrasi 1:100. Lama penyuntikan 6-10 bulan untuk

mencapai dosis pemeliharaan.²⁶ Dosis pemeliharaan diberikan dalam interval 2-4 minggu selama 3-5 tahun dan berdasarkan penelitian, cukup untuk memberikan perlindungan jangka panjang pada hampir semua pasien (cara lambat).^{11,18,26} Imunoterapi dengan durasi yang lebih panjang ternyata tidak berguna.²⁶

Pemberian imunoterapi dengan cara cepat menurut Dina Mahdi, dilakukan dengan menyuntikkan alergen 4 kali sehari dengan interval 1/2 jam dan diulang setelah 2 minggu. Respons antibodi yang diinginkan terjadi setelah 5 kali kunjungan.^{dikutip dari 20} Cara Cluster merupakan modifikasi cara lambat dan cepat dengan memberikan 2-4 kali suntikan dalam sehari, diulang setelah 1-2 minggu sampai dosis maksimal dan dipertahankan dengan dosis pemeliharaan.^{dikutip dari 20} Seluruh tindakan dicatat dalam kartu jadwal imunoterapi seperti **gambar 3**.

Tanggal	Konsentrasi ekstrak Wt/vol	Konsentrasi ekstrak Protein Nitrogen Unit (PNU)/ml	Volume	Catatan
	1 : 10.000	100	0,05	
			0,10	
			0,15	
			0,20	
			0,30	
			0,40	
			0,50	
	1 : 1000	1000	0,05	
			0,10	
			0,15	
			0,20	
			0,30	
			0,40	
			0,50	
	1:100	10.000	0,05	
			0,10	
			0,15	
			0,20	
			0,30	
			0,40	
			0,50	

Gambar 3. Contoh kartu jadwal imunoterapi ekstrak alergen inhalasi.

Dikutip dari (18)

Local nasal aeroallergen immunotherapy

Merupakan bentuk imunoterapi alternatif yang menggunakan larutan alergen yang disemprotkan ke mukosa hidung dengan interval waktu tertentu. Efek samping lokal yang timbul berupa pruritus, kongesti dan bersin. Belum ada penelitian yang merekomendasikan bentuk ini sebagai salah satu imunoterapi.¹⁸

Alum-precipitated allergen extracts

Adalah modifikasi ekstrak alergen cair dengan melakukan presipitasi protein dengan menggunakan aluminium hidroksida yang didahului dengan ekstraksi alergen dengan piridin untuk menghasilkan efek sistemik yang lebih sedikit. Dengan demikian dimungkinkan untuk memberikan imunoterapi dengan peningkatan dosis yang lebih cepat sehingga mengurangi jumlah suntikan. Contoh ekstrak piridin *alum-precipitated* pada rumput terbukti efektif tetapi pada *ragweed* akan mengalami denaturasi sehingga efektivitasnya berkurang.¹⁷⁻¹⁸

Ekstrak alergen dimodifikasi

Agregasi protein dan ekstrak alergen cair akan mengurangi sifat alergen sedangkan imunogenisitasnya dapat dipertahankan. Terdapat dua metode modifikasi yaitu *formalin-treated allergen* (allergoids) dan *glutaraldehyde-treated allergen* (*polymerized allergen extracts*). Regimen ini memungkinkan program imunoterapi diselesaikan 10-15 kali suntikan dengan efek samping reaksi sistemik kurang dari 1%.^{17,18}

Imunoterapi sublingual/oral

Sebagai alternatif pemberian imunoterapi yang lebih aman dan nyaman bagi pasien adalah ekstrak tumbuhan yang dicampur dengan alergen dan diberikan secara oral atau sublingual. Beberapa studi menyebutkan keberhasilan imunoterapi pada rhinitis alergi. Cara kerja imunoterapi sublingual adalah dengan mengubah respons limfosit T terhadap alergen.^{27,28} Pemberian imunoterapi sublingual ternyata lebih hemat, lebih aman dan nyaman bagi pasien serta tidak memerlukan supervisi medis dalam pelaksanaan tetapi efektifitasnya lebih rendah daripada imunoterapi suntikan.²⁸ Andre dkk²⁹ melakukan penelitian terhadap 690 subyek dengan rhinokonjungtivitis dengan atau tanpa asma selama 2 bulan - 4 tahun, menyimpulkan tidak ada efek samping serius pada pemberian imunoterapi sublingual kepada anak dan dewasa penyandang rhinitis alergi dan asma sedang. Penelitian LaRosa dkk³⁰ pada 41 anak penyandang rhinokonjungtivitis alergi, menyimpulkan bahwa imunoterapi dengan alergen ekstrak *Parietaria judaica* sublingual dengan dosis 375 kali dosis suntikan secara bermakna menurunkan gejala rhinitis. Diperlukan penelitian yang lebih jauh untuk mengevaluasi keberhasilan imunoterapi sublingual.²⁷⁻³⁰

EFEK SAMPING DAN PENATALAKSANAANNYA

Alergen yang diberikan kepada penyandang asma alergi biasanya sudah dibuktikan terlebih dahulu dengan uji tusuk kulit (*skin prick test*), sehingga besar kemungkinan terjadi efek samping. Efek samping yang paling sering adalah manifestasi sistemik hipersensitivitas seperti serangan asma, urtikaria, spasme laring, hipotensi dan angioedema.^{18,31} Faktor risiko yang umum adalah penyandang asma, riwayat peningkatan dosis alergen, efek samping sebelumnya dan penyuntikan dilakukan pada musim parenial. Beberapa studi menganjurkan premedikasi dengan antihistamin atau kortikosteroid, pengukuran APE sebelum penyuntikan dan penyuntikan antihistamin atau epinefrin setelah imunoterapi untuk mencegah reaksi dan meningkatkan keamanan imunoterapi.³¹ Reaksi fatal yaitu kematian menurut *The American Academy of Asthma, Allergy and Immunology*¹⁸ tahun 1900-1991 sebanyak 10 kasus sedangkan di Inggris²⁵ tahun 1986 sebanyak 26 kasus. Biasanya reaksi sistemik terjadi dalam 20-30 menit sedangkan reaksi lambat dapat terjadi 6 jam setelah penyuntikan imunoterapi.^{25,31} Imunoterapi dengan cara sublingual atau oral juga memiliki efek samping yang dapat dilihat pada **tabel 2**.

Selain efek sistemik yang telah diuraikan di atas dapat terjadi efek samping lokal dan reaksi vasovagal. Reaksi lokal yaitu kemerahan dan pembengkakan pada tempat suntikan yang menimbulkan sedikit keluhan. Pengobatannya dengan melakukan kompres dingin, pemberian antihistamin oral dan

Tabel 2. Efek samping imunoterapi sublingual pada anak.

Efek samping	Imunoterapi	Plasebo
Anafilaksis	0	0
Mulut gatal	3	2
Pembengkakan bibir	2	2
Keluhan gastrointestinal	19	1
Konjungtivitis	1	1
Rhinitis	1	1
Serangan asma ringan	0	1
Serangan asma berat	0	1
Gatal yang menyeluruh	1	1
Total	27	10

Dikutip dari (30)

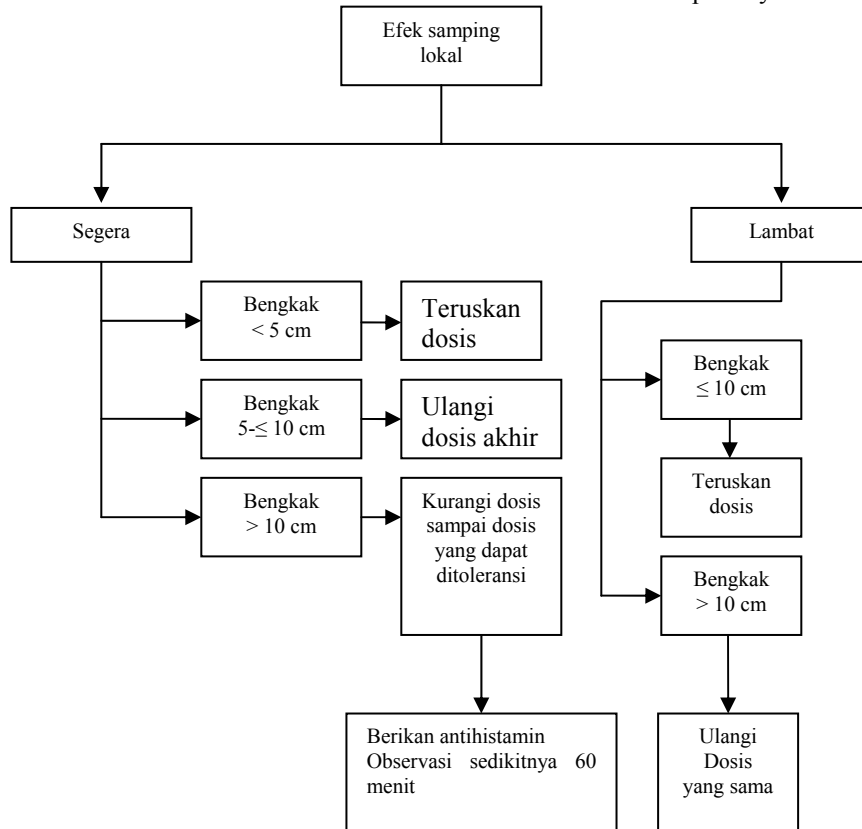
pengurangan dosis. Reaksi vasovagal meliputi penurunan tekanan darah dengan perlambatan frekuensi nadi, kulit menjadi dingin atau hangat disertai pengeluaran keringat tanpa timbul urtikaria atau angioedema. Reaksi vasovagal tidak memerlukan pengobatan dan modifikasi dosis karena segera memberi respons dengan menelentangkan pasien.¹⁸ Penanganan

reaksi lokal dan sistemik dapat dilihat pada kedua bagan (Gambar 4 dan 5).

PRO DAN KONTRA

Banyak studi yang melakukan penelitian efikasi imunoterapi dalam tatalaksana asma alergi, walaupun demikian penggunaannya masih menjadi perdebatan.³² Hedlin dan kawan-kawan³³ melakukan penelitian penggunaan imunoterapi pada asma alergi dikombinasikan dengan inhalasi budesonid, mendapatkan penurunan bermakna derajat berat asma, hipersensitivitas alergen dan hipereaktivitas bronkus terhadap histamin dalam 3 tahun pengobatan.

Penelitian pada penyandang asma dewasa dilakukan oleh Creticos dan kawan-kawan membandingkan imunoterapi *ragweed* dengan plasebo. Hasil penelitiannya, terdapat perbedaan bermakna pada kelompok imunoterapi daripada plasebo, yaitu nilai rerata APE yang lebih tinggi, penggunaan obat lebih sedikit, peningkatan IgG spesifik terhadap *ragweed* dan penurunan sensitivitas terhadap *ragweed* baik dengan uji kulit maupun uji provokasi bronkus dalam 2 tahun pengobatan.³⁴ Penelitian tersebut dipertanyakan oleh Barnes



Gambar 4. Skema penanganan efek samping lokal imunoterapi alergen suntikan

dengan mengemukakan bahwa penelitian tersebut tidak membandingkan imunoterapi dengan obat asma, risiko efek samping imunoterapi yang lebih besar, ketersediaan kortikosteroid sebagai obat pengontrol asma yang lebih efektif, aman, relatif

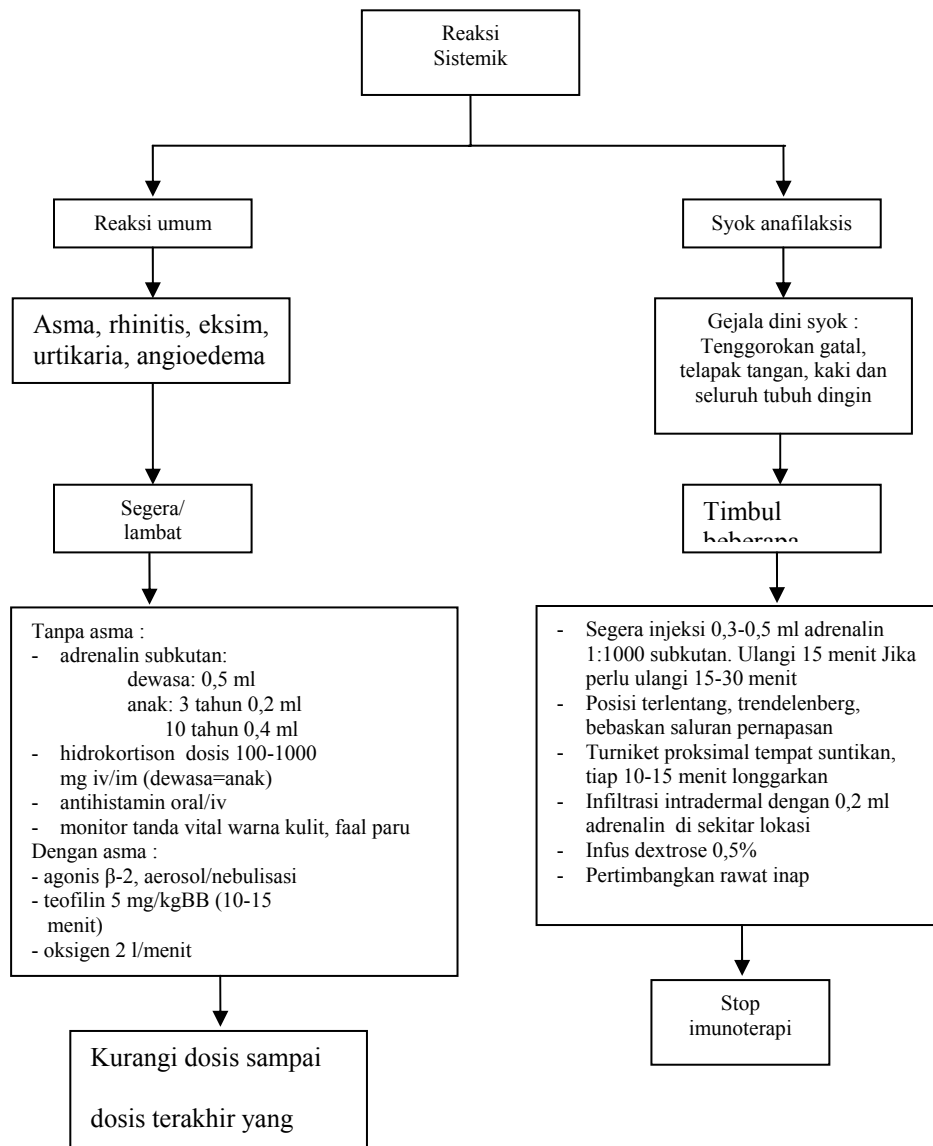
lebih murah dan mudah.³⁵

Durham dan kawan-kawan dalam *randomized double blind placebo-controlled trial* (RCT) dengan menggunakan imunoterapi *grass pollen*, mendapatkan setelah 4 tahun akan terjadi

Dikutip dari (20)

penurunan skor gejala klinik asma dan perubahan respons imunologi tetapi tidak terdapat perbedaan bermakna untuk jangka waktu yang lebih lama.³⁶ Penelitian ini ditanggapi oleh Robinson dengan mengatakan bahwa hasil imunoterapi tersebut

hanya sedikit meningkatkan nilai APE dan tidak lebih baik daripada penggunaan kortikosteroid atau terapi konvensional asma.¹⁶



Gambar 5. Skema penanganan efek samping sistemik imunoterapi alergen suntikan

Dikutip dari (20)

Badan kesehatan dunia (WHO) merekomendasikan pemberian imunoterapi dengan ketentuan sebagai berikut:³⁷

1. imunoterapi sebagai terapi tambahan selain menghindari paparan alergen dan sebagai pengobatan pasien rhinitis yang diinduksi alergen
2. imunoterapi harus dimulai sejak dini untuk mengurangi risiko efek samping dan untuk mencegah perkembangan penyakit menjadi lebih berat. Argumen untuk melakukan imunoterapi adalah sebagai berikut :
 - respons terhadap farmakoterapi tidak maksimal
 - terjadi efek samping obat
 - penolakan tatalaksana dengan menggunakan farmakoterapi

3. imunoterapi spesifik secara injeksi (subkutan) dapat digunakan pada rhinitis berat dan berkepanjangan (biasanya berhubungan dengan asma)
4. imunoterapi spesifik secara lokal (intranasal dan sublingual-oral) dapat digunakan pada pasien tertentu dengan riwayat terjadi efek samping dan menolak suntikan.

Dari beberapa studi metaanalisis yang pernah dilakukan mendapatkan hasil yang bervariasi. Portnoy melakukan dua metaanalisis untuk mengidentifikasi efikasi imunoterapi dan menyatakan dalam kesimpulannya, bahwa terdapat kegagalan untuk menunjukkan efek terapeutik imunoterapi karena hasilnya bervariasi yang disebabkan heterogeniti setiap uji klinik. Perbedaan tersebut meliputi seleksi subyek, populasi, protokol

pengobatan, efek pengobatan yang dilakukan secara *concomitant* atau *concurrent*, durasi pengobatan dan *follow up*.³²

Abramson dan kawan-kawan melakukan metaanalisis terhadap 20 RCT tentang penggunaan imunoterapi pada asma. Mereka mendukung imunoterapi sebagai terapi tambahan asma alergi, walaupun harus ada panduan yang harus diikuti. Faktor yang harus diperhatikan adalah penilaian risiko, kontraindikasi, penilaian awal, supervisi ketat seorang konsultan, *follow up* dilaksanakan dengan baik, ketersediaan ekstrak alergen yang spesifik dan efektif serta fasilitas dan sumber daya yang mengerti pengelolaan efek samping yang timbul.⁶ Pengkajian terhadap data studi metaanalisis Abramson tersebut dilakukan oleh Finegold dan menyimpulkan imunoterapi pada asma merupakan pengobatan yang efektif namun perlu pertimbangan sebagai yang utama dalam pengobatan asma alergi.³⁸

KESIMPULAN

1. Mekanisme kerja imunoterapi adalah memberikan efek imunologi yaitu menginduksi antibodi penghalang yang bersaing dengan IgE, menurunkan IgE, memodulasi sel mast dan basofil dan peningkatan aktivitas limfosit T supresor, sehingga terjadi penurunan respons alergi.
2. Indikasi imunoterapi adalah penyandang rhinitis dan asma alergi derajat ringan sedang yang sudah terkontrol.
3. Imunoterapi alergen diberikan dengan cara suntikan subkutan tetapi disamping itu ada cara lain yang relatif lebih aman dan mudah yaitu lokal nasal dan sublingual-oral.
4. Penggunaan imunoterapi sebagai pengontrol dalam tata-laksana asma masih menjadi kontroversi karena penggunaan steroid inhalasi masih lebih efektif dan memberikan hasil yang baik. Selain itu imunoterapi direkomendasikan sebagai tambahan bukan sebagai yang utama dalam penatalaksanaan asma.

KEPUSTAKAAN

1. Lemanske RF Jr, Busse WW. Asthma. JAMA 1997;278:1855-73.
2. Brenner B. Asthma. Available at: <http://www.emedicine.com/emerg/topic43.htm>. Accessed October 24, 2000.
3. McConnell W, Holgate S. The definition of asthma: its relationship to other chronic obstructive lung disease. In: Clark TJH, Godfrey S, Lee TH, Thomson NC, eds. Asthma, 4th ed. London: Arnold; 2000.p. 1-31.
4. National Institute of Health National Heart, Lung and Blood Institute. Definition. In: Global initiative for asthma, 2002 (revised).p. 1-7.
5. Condemi JJ, Dykewicz MS, Fineman SM, Hannaway PJ, Lockey RF, Nicholas SS et al. Practice parameters for allergen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 1996; 98: 1001-11.
6. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 969-74.
7. Palilingan JF. Dasar-dasar imunoterapi alergen. Dalam: Margono B, Widjaja A, Amin M, Sargowo Dj, Saleh WBMT, Kabat H dkk, editor. Proceeding Book Pertemuan Ilmiah Paru Milenium. Surabaya, 2002.
8. Finegold I. Immunotherapy historical prespective. Ann Allergy Asthma Immunol 2001; 87(Suppl): 3-4.
9. Norman PS. Immunotherapy: past and present. J Allergy Clin Immunol 1998; 102: 1-10.
10. Platts-Mills TAE, Mueller GA, Wheatley LM. Future direction for allergen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 1998;102:335-43.
11. Field PI, Gillis D. Specific allergen immunotherapy for asthma. MJA 1997; 167: 540-4

12. Creticos PS. The consideration of immunotherapy in the treatment of allergic asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2001; 87(Suppl): 13-27.
13. Humbert M, Menz G, Ying S, Corrigan CJ, Robinson DS, Durham SR et al. The immunopathology of extrinsic (atopic) and intrinsic (non-atopic) asthma: more similarities than differences. Review Immunology Today 1999; 11: 528-33.
14. Corry DB, Kheradmand F. Induction and regulation of the IgE response. Nature 1999; 402(Suppl): 18-22.
15. Durham SR, Till SJ. Immunologic changes associated with allergen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 1998; 2: 157-64.
16. Robinson DS. Allergen immunotherapy: does it work and, if so. How and for how long? Thorax 2000; 55(Suppl 1): S11-4.
17. Ledford DK. Immunotherapy: A practical review and guide. Efficacy of immunotherapy. Immunology and Allergy Clinics of North America 2000; 3: 35-57.
18. Tippet J. Allergen immunotherapy. Immunology and Allergy Clinics of North America 1999; 1: 129-48.
19. Lockey RF. "ARIA": Global guidelines and new forms of allergen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 497-9.
20. Moeliawan H. Imunoterapi praktis efek samping dan penanganannya. Dalam: Margono B, Widjaja A, Amin M, Sargowo Dj, Saleh WBMT, Kabat H dkk, editor. Proceeding Book Pertemuan Ilmiah Paru Milenium. Surabaya, 2002.
21. Bousquet J, Demoly P, Michel FB. Specific immunotherapy in rhinitis and asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2001; 87(Suppl): 38-42.
22. Manuhutu EJ. Imunoterapi pada asma alergi. Disampaikan pada Kongres Nasional Perhimpunan Dokter Paru Indonesia IX tanggal 8-11 Juli 2002 di Medan.
23. Moeliawan H. Imunoterapi pada asma bronkial di tahun 2002 dan di era mendatang. Dalam: Margono B, Widjaja A, Amin M, Sargowo Dj, Saleh WBMT, Kabat H dkk, editor. Proceeding Book Pertemuan Ilmiah Paru Milenium. Surabaya, 2002.
24. Georgitis JW. Immunotherapy and allergen avoidance for allergic airway disorders. Available at: <http://www.chestnet.org/education/pccu/vol12/lesson03.htm>. Accessed July 28, 2000.
25. Lockey RF, Nicoara-Kasti GL, Theodoropoulos DS, Bukantz SC. Systemic reactions and fatalities associated with allergen immunotherapy. Ann Allergy Asthma Immunol 2001; 87(Suppl): 47-55.
26. Patterson R. The role of immunotherapy is respiratory allergic diseases. J Allergy Clin Immunol 1998; 101: S403-4.
27. Frew AJ, White PJ, Smith HE. Sublingual immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 1999; 104: 267-70.
28. Frew AJ, Smith HE. Sublingual immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2001; 107: 441-4.
29. Andre C, Vatrinet C, Galvain S, Carat F, Sicard H. Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children and adults. International Archives of Allergy and Immunology 2000; 121: 229-34.
30. LaRosa M, Ranno C, Andre C. Clinical and immunological effects of a rush sublingual immunotherapy to *Parietaria* species: a double-blind, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol 1999; 104: 425-32.
31. Greineder DK. Risk management in allergen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 1996; 98: S330-4.
32. Portnoy JM. Immunotherapy for asthma: unfavorable studies. Ann Allergy Asthma Immunol 2001; 87(Suppl): 28-32.
33. Hedlin G, Wille S, Browaldh L, Hildebrand H, Holmgren D, Lindfors A et al. Immunotherapy in children with allergic asthma: effect on bronchial hyperreactivity and pharmacotherapy. J Allergy Clin Immunol 1999; 103: 609-14.
34. Creticos PS, Reed CE, Norman PS, Khoury J, Adkinson NF, Buncher CR et al. Ragweed immunotherapy in adult asthma. N Engl J Med 1996; 334: 501-7.
35. Barnes PJ. Is immunotherapy for asthma worthwhile? N Engl J Med 1996; 334: 530-2.
36. Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. N Engl J Med 1999; 341: 468-75.
37. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Alergic rhinitis and its impact on asthma. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: S147-334.
38. Finegold I. Analyzing meta-analysis of specific immunotherapy in the treatment of asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2001; 87 (Suppl) : 33-7.