

Peranan Antihistamin pada Inflamasi Alergi

Iris Rengganis

*Subbagian Alergi-Imunologi Klinik, Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/
Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta*

PENDAHULUAN

Inflamasi merupakan proses yang vital untuk semua organisme dan berperan baik dalam mempertahankan kesehatan maupun dalam terjadinya berbagai penyakit. Biasanya inflamasi berupa respons protektif tubuh terhadap trauma atau invasi mikroba yang berbahaya melalui jalan klasik dengan gejala sakit (*dolor*), panas (*calor*), merah (*rubor*), bengkak (*tumor*) dan hilangnya fungsi (*functio laesa*). Secara mikroskopis, inflamasi menunjukkan gambaran yang kompleks seperti dilatasi arterioli, kapiler dan venul; peningkatan permeabilitas dan arus darah; eksudasi cairan, termasuk protein plasma; migrasi leukosit ke fokus inflamasi. Akumulasi leukosit yang disusul dengan aktivasi sel merupakan kejadian sentral dalam patogenesis hampir semua inflamasi. Bila reaksi inflamasi tidak terjadi, pejamu akan menjadi imunokompromais. Sekarang kita sudah mengetahui inflamasi pada tingkat molekuler dan seluler. Bentuk inflamasi akut dan kronis terbanyak ditimbulkan oleh penerahan komponen humoral dan seluler dari sistem imun. Eliminasi bahan asing secara imunologis terjadi dalam berbagai tahap yang terintegrasi¹⁻⁶.

INFLAMASI ALERGI

Proses alergi adalah kompleks, dimulai dengan pajanan alergen-alergen yang ditangkap oleh *Antigen Presenting Cell* (APC). Sel dendritik di saluran napas dan sel langerhans di kulit, masing-masing berperan sebagai APC pada asma dan dermatitis atopi. Setelah alergen ditangkap, lalu alergen dipecah menjadi peptida-peptida kecil, dalam APC peptida diikat molekul HLA (MHC II) menjadi kompleks peptida-HLA, kemudian dibawa ke permukaan APC dan dipresentasikan ke sel Th2 CD4⁺ yang MHC II dependen. Th2 diaktifkan dan memproduksi sitokin. Sementara epitel (endotel) mengekskresikan molekul adhesi dan menimbulkan infiltrasi sel darah putih terutama eosinofil yang melepas mediator dan sitokin yang menimbulkan gejala alergi dan kerusakan jaringan. Dalam jaringan sel-sel inflamasi dan sel residen melepas mediator dan terjadi interaksi yang kompleks sehingga menimbulkan reaksi alergi kronis. Bila kulit, hidung atau saluran napas subjek atopi

dirangsang dengan alergen, dalam beberapa menit akan terjadi fase cepat reaksi hipersensitivitas tipe I Gell dan Coombs berupa kemerahan dan bentol di kulit, gejala bersin, hidung berair dan atau mengi. Respons inflamasi alergi kulit, di mukosa saluran napas atas dan bawah adalah sama, meskipun respons organ sarannya berbeda. Di tiga tempat tersebut, terjadi degranulasi sel mast dan aktivasi sel T dengan profil sitokin Th2, aktivasi sel epitel dan sel endotel, penerahan leukosit ke jaringan terutama eosinofil.

Fase cepat dapat diikuti oleh fase lambat yang puncaknya terjadi antara 6-8 jam dan kemudian menghilang secara perlahan. Di kulit fase lambat ditandai dengan edema, merah dan indurasi yang menimbulkan bengkak, di hidung berupa obstruksi dan di paru mengi yang menetap.¹⁻⁶

Minimal Persistent Inflammation (MPI)

Inflamasi sudah ditemukan pada subjek alergi tanpa gejala. Asma dan rinitis dalam masa laten harus dianggap sebagai penyakit inflamasi kronis. Mengapa konsep tersebut penting? Sel eosinofil dan ekspresi ICAM-1 yang merupakan petanda penting pada alergi, selalu ditemukan di epitel konjungtiva, nasal penderita rinitis alergi dan di epitel bronkus, cairan bilas bronkus pada pasien asma yang alergi terhadap tungau debu rumah dan alergen lainnya meskipun sedang tidak menunjukkan gejala. Fenomena tersebut menetap selama ada pajanan dengan tungau debu rumah/alergen lainnya dan disebut *Minimal Persistent Inflammation* (MPI). MPI dapat menerangkan sebagian sebab hipereaktivitas non-spesifik pada subjek alergi dan kronisitas penyakit alergi. Penyakit rinitis alergi, asma, dermatitis atopi, urtikaria kronis idiopatik merupakan penyakit kronis yang dapat menimbulkan berbagai gangguan pada tidur, konsentrasi belajar di sekolah, pekerjaan, kegiatan fisik, rekreasi, sosial, bahkan karier, sehingga bila gangguan terjadi kronis seiring dengan perjalanan penyakit, akan menurunkan pula kualitas hidup. Atas dasar adanya hubungan antara derajat inflamasi dengan derajat berat penyakit, telah pula dipikirkan strategi untuk menggunakan MPI dengan menekan ekspresi ICAM-1 dan influks eosinofil sebagai sasaran terapi farmako-

logis. Proses inflamasi hendaknya diobati sebelum pasien menunjukkan gejala. MPI yang dihambat akan mengurangi gejala dan derajat berat penyakit yang secara tidak langsung akan meningkatkan kualitas hidup. Di negara maju, sudah banyak dianjurkan untuk tidak hanya menggunakan gejala klinis saja, tetapi juga kualitas hidup sebagai parameter dalam terapi⁷⁻¹⁶.

HAMBATAN EKSPRESI ICAM-1

A. Cetirizin

Cetirizin menghambat influx sel inflamasi eosinofil dan ekspresi ICAM-1 di hidung, konjungtiva dan bronkus yang ditimbulkan alergen melalui uji nasal, konjungtiva dan bronkus.¹⁷

B. Terfenadin

Terfenadin menghambat infiltrasi sel proinflamasi terutama eosinofil dan ekspresi ICAM-1 di epitel nasal pada pasien dengan rinitis alergi.¹⁷

C. Fexofenadin

Fexofenadin menurunkan ekspresi ICAM-1 pada *cell line* epitel konjungtiva dan fibroblas manusia yang lebih bermakna dibanding terfenadin. Fexofenadin juga menghambat kemotaksis dan *adherens* eosinofil pada biakan endotel vena umbilikal manusia dan pelepasan ECP dari eosinofil.¹⁸

Hambatan terhadap asma

Penelitian dengan cara *single-blind, placebo-controlled study* dilakukan untuk menilai efek astemizol, bromfeniramin, cetirizin, klorfeniramin, clemastin, siproheptadin dan terfenadin versus plasebo terhadap provokasi dengan histamin dan metakolin. Dosis yang diberikan adalah dosis yang dianjurkan pabrik, sebagai dosis tunggal, 2-4 jam sebelum uji provokasi. Dibandingkan dosis histamin/metakolin yang diperlukan untuk menimbulkan penurunan 20% FEV1 (PC₂₀FEV1) dengan plasebo. Dalam studi ini semua antihistamin menghambat efek bronkokonstriksi histamin dan tidak ditemukan antihistamin yang menghambat efek bronkokonstriksi metakolin.¹⁷

PERAN CETIRIZIN PADA INFLAMASI DAN KUALITAS HIDUP

Kualitas hidup telah diteliti pada berbagai penyakit yang ternyata menurun bermakna pada penyakit alergi seperti rino-konjungtivitis dan asma¹⁹. Pasien menunjukkan adanya gangguan tidur, aktivitas dan stres, penurunan fungsi fisik maupun mental yang mengakibatkan gangguan vitalitas serta persepsi kesehatan secara umum. Pemberian cetirizin kepada pasien dengan rinitis alergi tidak hanya mengurangi gejala, tetapi juga meningkatkan kualitas hidup²⁰.

Molekul adhesi ICAM-1 diekspresikan di sel epitel dalam beberapa menit setelah reaksi alergi terjadi dan berperan dalam migrasi sel inflamasi seperti eosinofil. ICAM-1 dan eosinofil adalah petanda spesifik inflamasi alergi. Berbagai studi menunjukkan bahwa cetirizin dapat menghambat ekspresi ICAM-1 dan influx eosinofil baik *in vitro* maupun *in vivo*^{21,22}.

Cetirizin menghambat kemotaksis eosinofil dan ekspresi adhesi eosinofil dalam biakan sel endotel *in vitro*. Efek cetirizin telah diteliti dengan *double blind, randomized study* terhadap respons cepat dan lambat kulit dari alergen/*pollen* dan plasebo

pada pasien dengan rinitis alergi *pollen*. Tes kulit dilakukan sebelum pemberian cetirizin dan 3 hari setelah pemberian cetirizin 20 mg atau plasebo. Pada pasien yang mendapat cetirizin ditemukan penurunan ekspresi ICAM-1 dan infiltrasi sel inflamasi¹⁷.

Cetirizin juga menurunkan influx sel inflamasi eosinofil dan ekspresi ICAM-1 di epitel hidung, konjungtiva dan bronkus pasien alergi yang diuji dengan alergen. Pemberian cetirizin 2x15 mg menurunkan jumlah eosinofil dalam cairan bilas bronkus pasien asma yang bermakna dibanding dengan plasebo. Pemberian cetirizin (2x10-15mg/hari) kepada subjek asma alergi *pollen* yang ringan selama 4 hari menunjukkan perbaikan asmanya. Beberapa studi menunjukkan adanya efek proteksi dari cetirizin terhadap fase cepat dan fase lambat asma. Pemberian cetirizin 2x15 mg/hari menunjukkan lebih banyak perbaikan FEV₁ dibanding dengan plasebo²³.

KESIMPULAN

1. Reaksi alergi bukanlah fenomena yang sementara, tetapi merupakan proses inflamasi yang kompleks dan kronis.
2. Meskipun tidak menunjukkan gejala selama terpajan dengan alergen, subyek alergi selalu menunjukkan MPI yang dapat berperan dalam hipereaktivitas dan kronisitas.
3. Penyakit alergi seperti rinitis alergi, asma, dermatitis atopi, urtikaria kronis idiopatik merupakan penyakit kronis yang dapat menimbulkan gangguan tidur, belajar, kegiatan fisik, rekreasi, sosial dan karier, sehingga dapat menurunkan kualitas hidup.
4. Dianjurkan agar kualitas hidup dapat digunakan sebagai parameter dalam terapi penyakit alergi di samping gejala klinis.
5. Terapi optimal penyakit alergi hendaknya dapat memodulasi fenomena inflamasi dan mengontrol MPI agar gejala dapat ditekan dan dicegah.
6. Pemberian cetirizin kepada penderita alergi dapat mengurangi ekspresi ICAM-1 dan menghambat kemotaksis eosinofil, mengurangi gejala serta meningkatkan kualitas hidup.

KEPUSTAKAAN

1. Cotran, RS. Inflammation: Historical Perspective. Dalam: Gallin JI, Snyderman R (eds). Inflammation. Lippincot Williams & Wilkins. Ed.3. Philadelphia. 1999; 5-12.
2. Fireman P. The Mechanisms of Allergic Inflammation. The Allergy and Asthma Report. AAAAI March 1999.
3. Kay AB. Allergic Inflammation Under the Microscope. 2nd International Symposium on Allergy Management. Cannes, France. 9th December 2000.
4. Johansson SGO. Milestones in Understanding Allergy and Its Diagnosis. 2nd International Symposium on Allergy Management. Cannes, France. 9th December 2000.
5. Blumenthal M. The Gene Behind the Disease. The Allergy and Asthma Report. AAAAI, March 1999.
6. Howarth P. Allergic Inflammation in Airways Disease: Challenges for New Century. Allergic Inflammation in Y2K. ICACI 2000, October 16, 2000, Sydney.
7. Calderon E, Lockey RF. A Possible Role for Adhesion Molecules in Asthma. J Allerg Clin Immunol 1992; 90: 852-65.
8. Gundel RH, Wegner CD, Torcellini CA, Letts RG. The Role of Inter-cellular Adhesion Molecule 1 in Chronic Inflammation. Clin Exp Allergy 1992; 22: 569-78.

9. Woolcock J. The Burden of Asthma. XII International Congress of Allergology and Clinical Immunology in conjunction with the Asian Pacific Association of Allergology and Clinical Immunology and the West Pacific Allergy Symposium. Sydney 15-20 October 2000.
10. Pariente PD, LePen C, Los F, Bousquet J. Quality of Life Outcomes and the Use of Antihistamines in a French National Population Based Sample of Patients with Perennial Rhinitis. *Pharmacoeconomics* 1997; 12:585-95.
11. Meltzer EO. Does Rhinitis Compromise Night-time Sleep and Daytime Productivity? Symposium on Quality of Life in Allergic Rhinitis. EAACI Meeting, Lisbon, July 2, 2000.
12. Settipane RA. Complications of Allergic Rhinitis. *Allergy and Asthma Proc.* 1999 ; 209-13.
13. Sheffer AL. Conclusion and Recommendation for the Future Assessment Relating to Asthma Fatalities. Dalam: Sheffer AL (ed). *Fatal Asthma*. Marcel Dekker, Inc. New York 1996 ; 537-40.
14. Pawankar R. Allergy – A Systemic Disease Affecting Quality of Life. 2nd Malaysian Congress of Allergy and Immunology. Jan. 19-22, 2001. Kuala Lumpur.
15. Busquet J, Bullinger M, Fayoi C et al. Assessment of Quality of Life in Patients with Perennial Allergic Rhinitis with the French version of the SF-36 Health Status Questionnaires. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 182-8.
16. Vignola AM, Chanez P, Campbell AM et al. Airway Inflammation in Mild Intermittent and in Persistent Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157 : 403-9.
17. Malick A, Grant JA. Antihistamines in the Treatment of Asthma. *Allergy* 1997; 52 : (S340) 55-66.
18. Simon E. Are the anti-allergic properties of H₁ of any clinical relevance? New controversies in allergy. Symposium 18th Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI'98).
19. Bousquet J. Symposium Quality of Life in Allergic Rhinitis. EAACI Meeting, Lisbon, July 2, 2000.
20. Bachert C. Symposium Quality of Life in Allergic Rhinitis. EAACI Meeting Lisbon, July 2, 2000.
21. Walsh GM. The Clinical Relevance of the Anti-inflammatory Properties of Antihistamines. *Allergy* 2000; 55 : 53-61.
22. Bagnasco M, Canonica GW. Influence of H₁-receptor Antagonist on Adhesion Molecules and Cellular Traffic. *Allergy* 1995; 50 : 17- 23
23. Meltzer EO. The Use of Anti-H₁ Drugs in Mild Asthma. *Allergy* 1995; 24: 41-7.

