

**HUBUNGAN IMUNOTERAPI DOSIS ESKALASI TERHADAP  
PERUBAHAN RASIO IL-4/IFN- $\gamma$  DAN PERBAIKAN GEJALA  
KLINIK PENDEKITA RINITIS ALERGI**

**THE RELATIONSHIP OF IMMUNOTHERAPY ESCALATION DOSES  
ON RATIO IL-4/IFN- $\gamma$  AND THE IMPROVEMENT OF CLINICAL  
SYMPTOMS IN ALLERGIC RHINITIS PATIENTS**



**Tesis**

**Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat sarjana S-2 dalam  
Ilmu Biomedik dan memperoleh keahlian dalam Ilmu Kesehatan  
Telinga Hidung Tenggorok – Bedah Kepala dan Leher**

**Marhaeni Sudarmini**

**PROGRAM PASCA SARJANA  
MAGISTER ILMU BIOMEDIK DAN  
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I IK THT-KL  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG**

**2006**

**HUBUNGAN IMUNOTERAPI DOSIS ESKALASI TERHADAP  
PERUBAHAN RASIO IL-4/IFN- $\gamma$  DAN PERBAIKAN GEJALA  
KLINIK PENDERITA RINITIS ALERGI**

Telah dipertahankan di depan tim penguji  
Pada tanggal: 12 Juni 2006  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Telah disetujui:

Pembimbing Pertama

Pembimbing Kedua

Dr. Suprihati, Sp THT, MSc

Dr. RAJ. Kis Djamiatun, MSc

NIP: 130 605 721

NIP : 131 916 041

Mengetahui:

Ketua Program Studi

Ketua Program Studi

Ilmu Kesehatan Telinga Hidung dan Tenggorok

Magister Ilmu Biomedik

Bedah Kepala dan Leher

Dr. Amriyatun, Sp THT

Prof. Dr. H. Soebowo, Sp PA(K)

NIP: 130 529 456

NIP: 130 352 549

## **PERNYATAAN**

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum/tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang. Mei 2006

Marhaeni Sudarmini

## RIWAYAT HIDUP SINGKAT

### A. Identitas

Nama : dr. Marhaeni Sudarmini  
NIM Magister Biomedik : G4A 002011  
NIM PPDS I IK THT-BKL : G3L 002086  
Tempat/tanggal lahir : Kebumen, 30 Desember 1969  
Agama : Islam  
Jenis Kelamin : Perempuan

### B. Riwayat Pendidikan

1. SDN Putra I Jakarta, lulus tahun 1982
2. SMPN 109 Jakarta, lulus tahun 1985
3. SMAN 8 Jakarta, lulus tahun 1988
4. FK UI Jakarta, lulus tahun 1994

### C. Riwayat Pekerjaan

1. Tahun 1996-1997 : Dokter PTT Puskesmas Pamijahan Bogor
2. Tahun 1997-1999 : Dokter PTT Puskesmas Pasir Bogor
3. Tahun 1999-2002 : Dokter PNS RSD Sunan Kalijaga Demak

### D. Riwayat Keluarga

1. Nama Orang tua  
Ayah : H.G. Sudarmin  
Ibu : Sutilah, SH
2. Nama suami : Widjonarko, SE
3. Nama anak : Muhammad Danar Sangaji

## KATA PENGANTAR

Puji syukur ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa, yang telah memberi kesempatan bagi penulis untuk menyelesaikan tesis ini. Tesis ini merupakan sebagian persyaratan dalam mencapai derajat sarjana S-2 Magister Ilmu Biomedik dan memperoleh keahlian dalam bidang Ilmu Kesehatan Telinga Hidung dan Tenggorok – Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Ir. Eko Budiarjo, MSc selaku Rektor Universitas Diponegoro.
2. Prof. Dr. dr. Suharyo Hadisaputro, SpPD selaku Direktur Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro
3. Prof. Dr. dr. Kabulrachman, SpKK (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
4. Dr. Budi Riyanto, MSc, SpPD, KPTI selaku Direktur Utama RS Dr. Kariadi Semarang.
5. Prof. dr. H. Soebowo, SpA(K) selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik.
6. Dr. Suprihati, Sp THT, MSc selaku Ketua Bagian IK THT-KL FK UNDIP/ Kepala SMF K THT-KL RS Dr. Kariadi Semarang dan sebagai pembimbing utama, yang telah banyak memberikan bimbingan dan saran mulai dari ide penelitian, selama proses pelaksanaan sampai analisis dan penulisan tesis ini.
7. Dr. Kis Djamiatun, MSc sebagai pembimbing kedua, yang telah banyak memberikan saran dan perbaikan pada penulisan tesis ini.

8. Dr. Amriyatun, Sp THT selaku Ketua Program Studi IK THT-KL FK UNDIP yang telah memberikan bimbingan dan saran dalam menyelesaikan tesis ini.
9. Prof. Dr.dr.H. Tjahjono, SpPA(K),FIAC, Dr. Wiratno, Sp THT, Dr. Riece Hariyati, SpTHT, Dr. Edi Dharmana, PhD, Sp.Par(K), Prof. Dr. M.I. Widiastuti, MSc, Sp.S(K), PAK yang telah banyak memberikan masukan dalam penyusunan tesis.
10. Para Guru Besar dan staf pengajar bagian IK THT KL FK UNDIP/RS Dr. Kariadi Semarang dan Program Studi Magister Ilmu Biomedik yang telah mendidik dan memberikan bekal keilmuan dan ketrampilan kepada saya.
11. Drg. Henry Setyawan, MSc yang telah membantu dalam analisis data tesis.
12. Suami dan anak tercinta, kedua orang tua dan mertua, adik-adik yang telah banyak memberikan dukungan semangat dan doa dalam masa pendidikan dan penyelesaian tesis ini.
13. Semua penderita rinitis alergi yang dengan suka rela bersedia mengikuti penelitian ini.
14. Seluruh sejawat residen, paramedis, dan semua pihak yang telah membantu dalam pelaksanaan dan penyelesaian tesis ini.

Kritik dan saran untuk penulisan ini sangat saya harapkan, karena tulisan ini masih jauh dari sempurna oleh karena keterbatasan saya. Terima kasih.

Semarang, Mei 2006

Penulis

Marhaeni Sudarmini

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
LEMBAR PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN .....	iii
RIWAYAT HIDUP SINGKAT .....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR ISI .....	vii
DAFTAR TABEL .....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
ABSTRAK .....	xiii
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Perumusan Masalah .....	4
1.3. Tujuan Penelitian .....	4
1.4. Manfaat Penelitian .....	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1. Patogenesis Reaksi Inflamasi Alergi .....	6
2.2. Peran Sitokin pada Rinitis Alergi .....	8
2.2.1. Interleukin-4 (IL-4) .....	9
2.2.2. Interleukin-13 (IL-13) .....	9
2.2.3. Interleukin-5 (IL-5) .....	9
2.2.4. Interferon Gamma (IFN- $\gamma$ ).....	10
2.2.5. Interleukin-12 (IL-12) .....	10
2.3. Imunoterapi Spesifik.....	11
2.4. Skema mekanisme imunoterapi pada RA .....	14
2.5. Kerangka Teori.....	15
2.6. Kerangka Konsep.....	15
2.7. Hipotesis.....	16
BAB 3 METODA PENELITIAN.....	17

3.1.	Ruang Lingkup Penelitian.....	17
3.2.	Waktu dan Tempat Penelitian .....	17
3.3.	Jenis Penelitian .....	17
3.4.	Populasi dan Sampel Penelitian.....	17
	3.4.1. Kriteria Inklusi .....	17
	3.4.2. Kriteria Eksklusi.....	18
	3.4.3. Kriteria Drop Out .....	18
	3.4.4. Besar sampel .....	18
	3.4.5. Cara Pengambilan Sampel.....	19
3.5.	Variabel Penelitian.....	20
3.6.	Alur Penelitian.....	20
3.7.	Etika .....	21
3.8.	Bahan dan Alat .....	21
3.9.	Cara Kerja .....	22
3.10.	Analisis Data .....	23
3.11.	Definisi Operasional .....	24
3.12.	Rencana Kegiatan Penelitian.....	28
<b>BAB 4</b>	<b>HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>29</b>
	4.1. Hasil Penelitian.....	29
	4.2. Pembahasan .....	50
<b>BAB 5</b>	<b>SIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>53</b>
	5.1. Simpulan .....	55
	5.2. Saran .....	55
	<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>56</b>



## DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Distribusi usia dan lama keluhan .....	30
2. Distribusi sampel menurut usia, jenis kelamin, lama keluhan dan riwayat alergi keluarga antara kelompok ITS dan kontrol.....	31
3. Distribusi kadar IL-4, IFN- $\gamma$ , dan rasio IL-4/IFN- $\gamma$ .....	31
4. Median kadar IL-4 sebelum, sesudah dan selisih pada kelompok pengobatan ITS dan kontrol.....	32
5. Median kadar IFN- $\gamma$ sebelum, sesudah dan selisih pada kelompok pengobatan ITS dan kontrol.....	33
6. Median rasio IL-4/IFN- $\gamma$ sebelum, sesudah dan selisih pada kelompok pengobatan ITS dan kontrol.....	35
7. Median SGK sebelum dan sesudah 8 minggu kelompok ITS.....	36
8. Median SGK sebelum dan sesudah 8 minggu kelompok kontrol.....	36
9. Delta ( $\Delta$ ) skor gejala klinik kelompok ITS & kelompok kontrol .....	36
10. Perbedaan skor gejala hidung gatal minggu 1- minggu 8 diantara 2 kelompok.....	37
11. Perbedaan skor gejala hidung bersin minggu 1- minggu 8 diantara 2 kelompok.....	38
12. Hasil uji beda gejala hidung berair minggu 1- minggu 8 diantara 2 kelompok.....	40
13. Hasil uji beda gejala hidung tersumbat minggu 1- minggu 8 diantara 2 kelompok.....	41
14. Hasil uji beda skor gejala total minggu 1- minggu 8 diantara 2 kelompok.....	42
15. Median dan hasil uji normalitas data hari bebas gejala, hari nyaman, dan hari minum obat .....	44

16. Perbedaan hari bebas gejala, hari nyaman, dan hari minum obat pada awal penelitian (minggu 1) dengan akhir penelitian (minggu 8) .....	44
17. Median hari bebas gejala, hari nyaman, dan hari minum obat kelompok ITS dan kelompok kontrol .....	45
18. Hubungan antara skor total, hari nyaman dan hari bebas gejala minggu ke 8 dengan rasio IL-4/IFN- $\gamma$ post test .....	46

## DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Grafik median kadar IL-4 kelompok ITS dan kontrol .....	33
2. Grafik median kadar IFN- $\gamma$ kelompok ITS dan kontrol.....	34
3. Grafik median rasio IL-4/ IFN- $\gamma$ kelompok ITS dan kontrol .....	35
4. Perbandingan skor gejala hidung gatal diantara 2 kelompok selama 8 minggu pengamatan.....	37
5. Perbandingan skor gejala hidung bersin diantara 2 kelompok selama 8 minggu pengamatan.....	38
6. Perbandingan skor gejala hidung berair diantara 2 kelompok selama 8 minggu pengamatan.....	40
7. Perbandingan skor gejala hidung tersumbat diantara 2 kelompok selama 8 minggu pengamatan.....	42
8. Perbandingan skor gejala total diantara 2 kelompok selama 8 minggu pengamatan.....	43
9. Grafik median hari bebas gejala, hari nyaman dan hari minum obat oleh kelompok ITS dan kontrol .....	45
10. Grafik korelasi Rasio IL-4/IFN $\gamma$ Posttest dengan skor total kelompok ITS. ....	47
11. Grafik korelasi Rasio IL-4/IFN $\gamma$ Posttest dengan hari nyaman kelompok ITS. ....	47
12. Grafik korelasi Rasio IL-4/IFN $\gamma$ Posttest dengan hari bebas gejala kelompok ITS.....	48
13. Grafik korelasi Rasio IL-4/IFN $\gamma$ Posttest dengan Skor total kelompok kontrol.....	48
14. Grafik korelasi Rasio IL-4/IFN $\gamma$ Posttest dengan hari nyaman kelompok kontrol.....	49
15. Grafik korelasi Rasio IL-4/IFN $\gamma$ Posttest dengan hari bebas gejala kelompok kontrol .....	49

## DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Halaman
1. Prosedur pemeriksaan IFN- $\gamma$ dan IL-4 .....	59
2. Kuisisioner skor gejala klinik penderita rinitis alergi.....	60
3. Kuisisioner catatan penderita rinitis alergi.....	61
4. Surat pernyataan persetujuan peserta penelitian.....	62
5. Surat izin penelitian .....	63

## ABSTRAK

### HUBUNGAN IMUNOTERAPI DOSIS ESKALASI TERHADAP PERUBAHAN RASIO IL-4/IFN $\gamma$ DAN PERBAIKAN GEJALA KLINIK PENDERITA RINITIS ALERGI

**Latar belakang :** imunoterapi dosis eskalasi dapat menginduksi respon imun Th1. Hubungan antara sistem imun sel Th1 dan Th2 bersifat timbal balik, yang berarti kenaikan respon imun sel Th1 akan menghambat Th2 dan sebaliknya. Rinitis alergi adalah suatu penyakit yang ditandai dengan dominasi respon Th2.

**Tujuan :** Mengetahui hubungan imunoterapi dosis eskalasi pada penderita RA terhadap penurunan rasio IL-4/IFN $\gamma$  dan mengetahui manfaat kliniknya.

**Metode penelitian :** suatu penelitian intervensi, *randomized control group pretest – posttest design*. Penderita RA derajat sedang/berat pada kelompok ITS diberi suntikan ITS dosis eskalasi dan kelompok kontrol diberi obat simptomatis. Sebelum dan sesudah 8 minggu perlakuan dilakukan pemeriksaan kadar IL-4 dan IFN $\gamma$ . Skor gejala klinik dicatat oleh penderita setiap hari mulai sebelum perlakuan sampai selesai waktu pengobatan. Hari penderita minum obat selama waktu penelitian juga dicatat.

**Hasil :** 42 penderita RA derajat sedang/berat (ITS=21; kontrol=21) termasuk dalam penelitian. Pada kelompok ITS kadar IL-4, IFN $\gamma$ , dan rasio IL-4/IFN $\gamma$  sebelum dan sesudah ITS dosis eskalasi tidak terdapat perbedaan bermakna ( $p>0,05$ ). Pada kelompok kontrol kadar IL-4, IFN $\gamma$ , dan rasio IL-4/IFN $\gamma$  sebelum dan sesudah perlakuan juga tidak berbeda bermakna ( $p>0,05$ ). Kadar IL-4, IFN $\gamma$ , dan rasio IL-4/IFN $\gamma$  antar perlakuan juga tidak ada perbedaan bermakna ( $p>0,05$ ). Skor gejala klinik sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok ITS dan kontrol maupun antar perlakuan terdapat perbedaan bermakna ( $p<0,01$ ). Pada kelompok ITS terdapat perbedaan bermakna pada jumlah hari bebas gejala dan jumlah hari nyaman ( $p<0,05$ ). Jumlah hari minum obat pada kelompok ITS tidak bermakna ( $p>0,05$ ) walaupun jumlahnya lebih sedikit dibanding kelompok kontrol.

**Kesimpulan:** imunoterapi dosis eskalasi tidak dapat menurunkan rasio IL-4/IFN $\gamma$  tetapi dapat memperbaiki gejala RA.

**Kata kunci :** rinitis alergi, imunoterapi dosis eskalasi, rasio IL-4/IFN $\gamma$ .

## ABSTRACT

### THE RELATIONSHIP OF IMMUNOTHERAPY ESCALATION DOSES ON RATIO IL-4/IFN $\gamma$ AND THE IMPROVEMENT OF CLINICAL SYMPTOMS IN ALLERGIC RHINITIS PATIENTS

**Background :** immunotherapy escalation dose induces Th1 immune responses. Th1 and Th2 cells are reciprocally regulated, that means the increasing of Th1 immune may be inhibited by Th2 immune responses and inversely. Allergic rhinitis is a disease which marked by a predominant Th2 responses.

**Objective :** to know the relationship of immunotherapy escalation doses with ratio IL-4/IFN $\gamma$  and its clinical benefit.

**Methods :** this was 8 weeks clinical trial, randomized control group pretest-posttest design. A moderate/severe grade of allergic rhinitis patients divided into two groups. The ITS group, the sample received immunotherapy escalation doses and the control group received symptomatic drugs. The IL-4 and IFN $\gamma$  level were evaluated pre and post study. The clinical symptom scores were assessed everyday during the study, as well as the medication days.

**Result :** 42 moderate/severe grade allergic rhinitis patients were included this study (ITS = 21; control=21). The IL-4 and IFN $\gamma$  level as well as ratio IL-4/ IFN $\gamma$  pre and posttest treatment were not significantly different in ITS group and control group ( $p > 0.05$ ). The IL-4 and IFN $\gamma$  level as well as ratio IL-4/ IFN $\gamma$  between groups were not significantly different ( $p > 0.05$ ). The clinical symptom scores during pre and post treatment in both group and between groups were significantly different ( $p < 0.01$ ). The cumulative of asymptomatic and comfortable days were significantly different in ITS group. The medication days between groups were not significantly different ( $p > 0,05$ ) although in ITS group they were less than control group.

**Conclusion:** immunotherapy escalation dose did not decrease IL-4/ IFN $\gamma$  ratio, but can improve the clinical symptoms of allergic rhinitis.

**Key words :** *allergic rhinitis, immunotherapy escalation doses, rasio IL-4/IFN $\gamma$ .*