

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. PATOGENESIS REAKSI INFLAMASI ALERGI

Rinitis alergi merupakan penyakit inflamasi mukosa hidung yang didasari oleh reaksi hipersensitifitas yang diperantarai IgE,^{1,2,3} yang ditandai oleh hidung gatal, hidung beringsus, bersin-bersin dan hidung tersumbat.^{1,2,3} Awal terjadinya reaksi alergi tersebut sebenarnya dimulai dengan respon pengenalan oleh sel makrofag dan atau sel dendritik^{5,11}

Sel-sel penyaji antigen (*antigen presenting cell*; APC) seperti sel dendrit, makrofag dan limfosit B yang berada di epitel saluran nafas berperan sebagai sel penyaji allergen yang menempel ke mukosa hidung.^{11,17,18} Dalam sel APC tersebut, terbentuk fragmen peptide imunogenik pendek yang bergabung dengan MHC kelas II di permukaan sel APC dan dipresentasikan kepada sel T spesifik. Ikatan antara MHC kelas II di permukaan APC dengan reseptor di permukaan sel T akan mengaktivasi sel T sehingga mengeluarkan IL-4 yang akan mempengaruhi sel Th0 berdifferensiasi menjadi sel Th2. Sitokin sel Th2 terutama IL-4 memiliki efek langsung terhadap sel B untuk memproduksi IgE.¹¹ IL-13 dapat memacu sel B memproduksi Ig-E dalam keadaan kadar IL-4 rendah.¹⁹ Paparan allergen dosis rendah yang terus-menerus dan presentasi allergen oleh sel-sel penyaji antigen (APC) kepada sel B disertai adanya pengaruh sitokin IL-4 membuat sel B akan memproduksi Ig E yang terus bertambah yang akan berada bebas dalam sirkulasi, berikatan dengan reseptornya di sel basofil yang kemudian keluar dari sirkulasi berada dalam jaringan

termasuk mukosa hidung. Dalam fase ini maka seseorang sudah dalam keadaan sensitif/tersensitisasi.¹¹

Paparan ulang alergen serupa pada mukosa yang sudah sensitif menyebabkan ikatan antara dua molekul Ig E pada permukaan sel mast dengan alergen memacu terjadinya degranulasi sel mast yaitu penglepasan granula yang mengandung mediator-mediator histamin, triptase, PGD₂, LTS dan sitokin-sitokin. Mediator yang dilepas tersebut menyebabkan terjadinya reaksi alergi fase segera (RAFS) yang mencapai puncaknya pada 15-20 menit pasca paparan alergen dan berakhir pada sekitar 60 menit kemudian. Efek yang terjadi mukosa hidung berupa vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas kapiler yang menyebabkan gejala buntu hidung dan hipersekresi. Sedangkan bersin disebabkan oleh rangsangan aferen saraf melalui reseptor nosiseptif yang dimulai dengan rasa gatal. Selain itu histamin yang dibebaskan mempunyai kemampuan merangsang akson refleks dan melepaskan neuropeptida (substansi P dan tachykinin) yang mempunyai potensi memacu degranulasi sel mast. Reaksi alergi akan berlanjut terus sebagai reaksi alergi fase lambat (RAFL) sampai 24 bahkan 48 jam kemudian²⁰

Tanda khas RAFL adalah terlihatnya akumulasi sel-sel inflamasi di jaringan sasaran dengan puncak akumulasi antara 4-8 jam. Sel yang paling konsisten bertambah banyak adalah eosinofil.⁶ Disamping itu yang bertambah adalah limfosit, basofil, neutrofil monosit dan makrofag tetapi jumlahnya tidak konsisten.⁶

Sepanjang RAFL terdapat beberapa fenomena penting¹¹ yaitu pertama; sitokin IL5 bersama IL3 mempengaruhi eosinofil menjadi aktif dan melepas berbagai protein yaitu *Major Basic Protein* (MBP) yang memiliki daya destruksi terhadap

epitel mukosa dan *Eosinofil Cationic Protein* (ECP) yang menstimulasi kelenjar-kelenjar mukosa, submukosa, dan sel goblet sehingga terjadilah hipersekresi. Kedua; eosinofil teraktifkan berinteraksi dengan epitel mukosa hidung menghasilkan IL8, RANTES (*regulated upon activation normal T cell expressed dan secreted*) dan GM-CSF (*Granulocyte macrophage colony stimulating factor*). Ketiga; IL-3 bersama IL-4 akan mengaktifasi basofil melepas histamin, leukotrien dan sitokin-sitokin. Keempat; telah lama diketahui juga sel-sel monosit, limfosit yang berakumulasi akan melepas *histamine releasing factor* (HRFs) yang mampu memacu mastosit, juga basofil melepas histamin lebih banyak lagi²⁰

2.2. PERAN SITOKIN PADA RINITIS ALERGI

Sejak ditemukan oleh Mosmann dkk (1986) sitokin mendapat perhatian para ahli. Sel TH (CD4) cenderung memproduksi 2 jenis sitokin yang berbeda. Sel Th1 menghasilkan IFN- γ dan IL-2. Sel Th2 menghasilkan IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13.²¹ Profil sitokin tergantung tipe antigen, dosis, tipe APC, lingkungan sitokin, sinyal kostimulator yang diterima sel T dan faktor genetik.²² Sitokin Th1 menghambat produksi sitokin Th2 dan sebaliknya. Sekali sel T CD4⁺ secara penuh berdiferensiasi menjadi efektor Th1 dan Th2 maka profil sitokin menjadi tetap.^{22,23}

IFN- γ dianggap sebagai prototip sitokin Th1 sedangkan IL-4 merupakan prototip sitokin Th2 karena disamping berpengaruh penting pada sel-sel lain, kedua sitokin tersebut dapat meningkatkan diferensiasi sel Th0 menjadi efektor Th1 dan Th2.^{21,22,23}

2.2.1. INTERLEUKIN - 4 (IL-4)

IL-4 adalah glikoprotein 18-20 kD terdiri dari 153 asam amino yang diproduksi oleh sel T, sel mast dan sel basofil. Produksi IL-4 cepat dan bersifat transient, dapat dideteksi dalam 1-5 jam dan ekspresinya hilang setelah 24-48 jam.²¹ Efek IL-4 yang paling penting adalah perkembangan sel Th2 dan memerintahkan sel B untuk memproduksi Ig E dan Ig G₄, sedangkan pada endotel IL-4 meningkatkan ekspresi VCAM-1.²⁴

2.2.2. INTERLEUKIN -13 (IL-13)

IL-13 adalah suatu sitokin dengan ukuran 12 kD yang dihasilkan oleh sel T yang teraktivasi. Gen pengkode terletak pada kromosom 5q31, bersama dengan kelompok sitokin IL-4, IL-5. Reseptor IL-13 adalah heterodimer terdiri dari rantai IL-4R α dan protein dengan berat 65-70 kD yang disebut IL-13R α 1, dan memerlukan protein binding IL-13R α 2. IL-13R diekspresikan pada sel makrofag, sel B, eosinofil, sel mast, sel endotel, fibroblast, epitel saluran nafas.²³

Efek biologik IL-13 memiliki sejumlah kemiripan dengan IL-4, oleh karena berbagi reseptor yang sama pada IL-4R. Kedua sitokin diketahui berperan pada kejadian alergi dengan mengatur isotype class switcing pada sel B untuk menghasilkan Ig E, menginduksi ekspresi MHC kelas II dan CD 23, menginduksi VCAM 1, eotaksin, mengaktivasi sel mast dan eosinofil.²³

2.2.3. INTERLEUKIN-5 (IL-5)

IL-5 adalah sitokin dengan ukuran sekitar 20 kD yang diproduksi oleh sel T CD4⁺ dan sel mast yang teraktivasi. IL-5 berinteraksi dengan reseptor spesifik IL-5Rs suatu heterodimer yang mengandung IL-5R α dan rantai $\alpha\beta$ (CD 131) yang berbagi dengan GM-CSFR dan IL-3R.²³

Fungsi IL-5 yang paling penting adalah kemampuan untuk menstimulasi pertumbuhan dan diferensiasi eosinofil dan aktivasi sel eosinofil matur.²² IL-5 juga bersifat kemotaktik terhadap eosinofil, menyebabkan sekresi eosinofil dan meningkatkan *antibody dependent cytotoxicity*. Mekanisme lain menyebabkan akumulasi eosinofil pada kelainan alergi dengan kemampuannya meningkatkan respon kemokin dan $\alpha\beta 2$ integrin pada eosinofil, yang mengakibatkan pengikatan terhadap VCAM -1 yang diekspresikan sel endotel dan selanjutnya terjadi migrasi eosinofil melewati celah endotel (diapedesis).²³

2.2.4. INTERFERON GAMMA (IFN- γ)

IFN- γ adalah suatu glikoprotein dengan ukuran 21-24 kD merupakan aktifator bagi mononuklear fagosit dikenal mempunyai efek antivirus dan diproduksi oleh sel NK, sel Th1 yang teraktifasi dan sel T sitotoksik jika terdapat pemicu.^{21,25} Sebagai pemicu aktivasi sel Th1 adalah reaksi silang kompleks reseptor sel T dengan IL-12, sedangkan sel NK sebagai pemicunya adalah sitokin yang dihasilkan oleh makrofag berupa TNF- α dan IL-12 serta IFN- γ sendiri. Dalam respon primernya terhadap rangsang antigen aktivasi sel Th ditentukan oleh pengaruh lingkungan mikro sitokin yang ada. IFN- γ dan IL-12 terlibat dalam keputusan untuk menjadi fenotipe Th1 sedangkan IL-4 mengarah menjadi fenotipe Th2²⁶

2.2.5. INTERLEUKIN- 12 (IL-12)

IL-12 strukturnya suatu kovalen dimer dari peptida 35 dan 40 kD merupakan sitokin yang diproduksi oleh sel dendrit, neutrofil dan makrofag yang dipicu secara langsung oleh lipopolisakarida atau produk mikroorganisme patogen.. Sitokin IL-12 terbukti merupakan salah satu pengatur sentral imunitas seluler yang mengaktifkan

sel NK, merupakan mediator esensial utama untuk diferensiasi sel Th0 ke Th1 dan secara langsung memacu sekresi IFN- γ oleh sel Th1 dan sel NK.^{22,23,26} Sementara itu IL-12 secara aktif terpicu di dalam makrofag dan monosit oleh sekresi IFN- γ sehingga respon Th1 distabilkan oleh suatu jalur *feed back positif*. Gangguan kerja IL-12 mengakibatkan tidak ada respon Th1 yang persisten, sementara itu produksi IL-12 oleh monosit dapat ditekan oleh sitokin lain termasuk IL-4, IL-10 yang merupakan produk sel Th2.^{22,23,26}

Sel Th0 yang sudah mengalami differensiasi penuh menjadi sel efektor Th1 atau Th2 akan memproduksi sitokin yang relatif tetap, demikian juga sel Th memori yang sudah mengalami polarisasi. Sementara itu sel Th memori yang belum mengalami polarisasi (sel Th resting) profil sitokinya dapat dirubah sesuai lingkungan mikrositokin yang ada, dengan demikian sel memori Th2 dapat menghasilkan sitokin Th1 jika diaktifkan bersamaan dengan IL-12 yang merupakan pemicu IFN- γ yang poten. Suatu penemuan yang menunjukkan bahwa profil sitokin dari populasi sel memori relatif fleksibel dan dapat dirubah merupakan konsep penting dan mempunyai arti yang bermakna untuk pengobatan penyakit alergi.^{22,23,26}

2.3. IMUNOTERAPI SPESIFIK

Imunoterapi spesifik (ITS) adalah pemberian penyuntikan alergen spesifik kepada subjek alergi dengan dosis meningkat bertahap dan interval waktu penyuntikan bertahap dengan tujuan menghilangkan gejala yang selalu timbul apabila berkontak dengan alergen spesifik tertentu.²⁷

ITS pertama kali dilaporkan oleh Curtis (1900) yaitu dengan penyuntikan ekstrak tepung sari rumput untuk mengurangi gejala RA pada musim tepung sari

yang berhasil baik.^{12,27} Selama 80 tahun ITS digunakan untuk mengobati penderita penyakit alergi yang disebabkan alergen hirup dan gigitan serangga.^{12,14,27}

Oleh Freeman (1914) dilaporkan bahwa perbaikan gejala klinis RA masih bermakna sampai 1 th setelah ITS dihentikan. Keberhasilan ITS sangat dipengaruhi oleh lama dan dosis total alergen yang diberikan dan kurang dipengaruhi oleh banyaknya jenis alergen yang disuntikkan.²⁷ Keberhasilan imunoterapi spesifik tidak selalu terjadi. Dilaporkan berbagai faktor yang mempengaruhi keberhasilan ITS, yaitu:

- dosis alergen yang tidak adekuat
- terdapat alergen yang tidak diketahui pada saat tes alergi
- kontrol lingkungan yang tidak adekuat
- *significant exposure to non-allergic triggers* (contoh: asap rokok).²⁸

Cara pemberian ITS subkutan merupakan cara yang lazim dibandingkan cara yang lain seperti ITS sublingual. ITS suntikan ada beberapa cara yaitu cara lambat (klasik), cara cepat (rush), cara cluster (mirip rush) dan modifikasinya.²⁹ Jadwal penyuntikan terdiri dari 2 fase yaitu fase inisial (eskalasi) dimana dosis vaksin alergen diberikan secara bertahap sampai mencapai dosis maksimal dengan interval waktu dua kali seminggu, dan fase pemeliharaan yaitu dosis maksimal dilanjutkan sampai jangka waktu 6 bulan sekali sampai kurang lebih tiga tahun.²⁷

Selain dengan pemberian dosis yang meningkat secara bertahap, untuk mengurangi kemungkinan terjadinya efek samping sistemik maka ITS tidak dianjurkan pada penderita yang mempunyai resiko tinggi seperti umur lebih dari 50 tahun, fungsi paru kurang dari 70% dan riwayat asma berat.¹¹ Selain itu terdapat

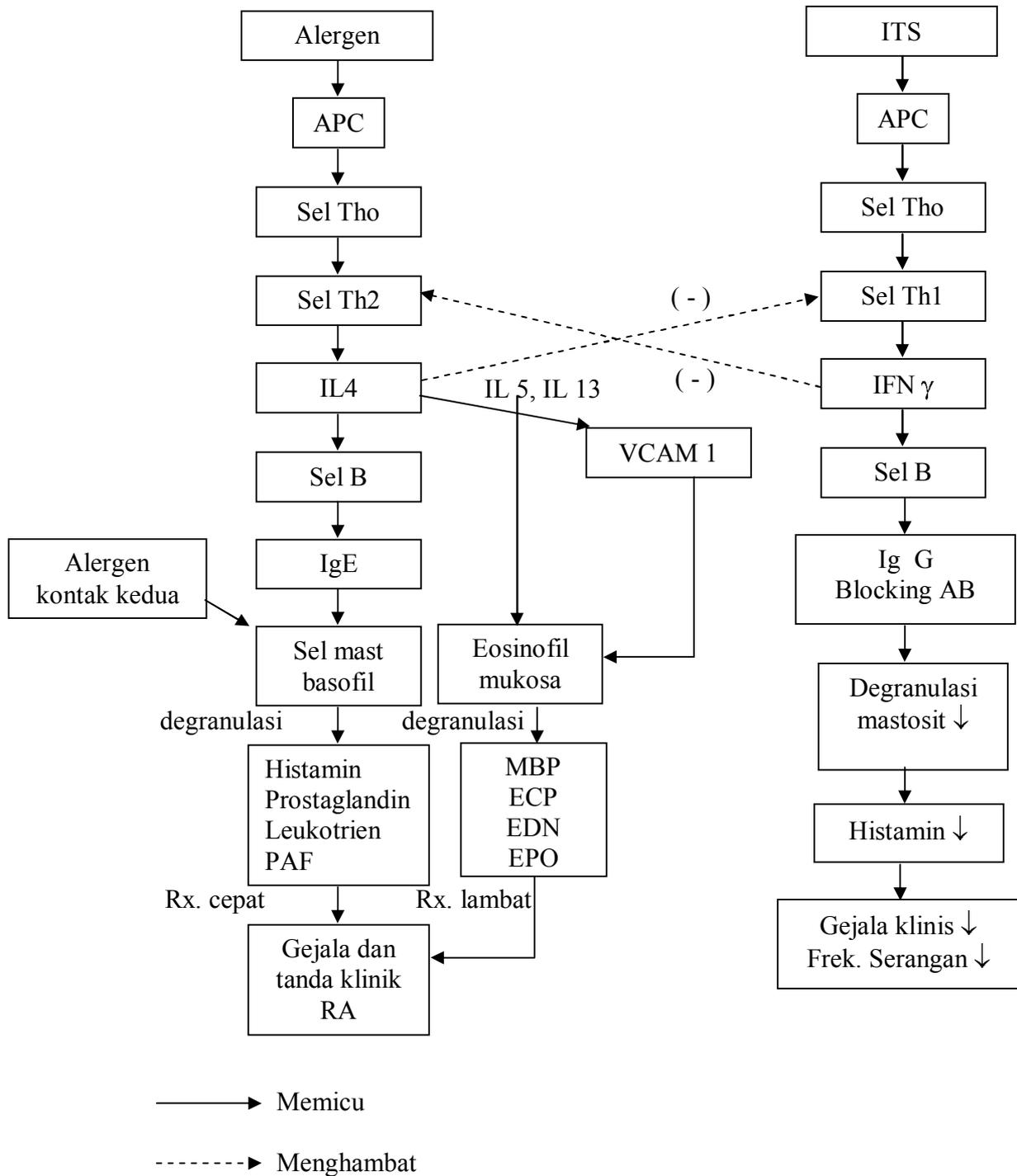
kontraindikasi untuk imunoterapi yaitu menderita penyakit kardiovaskular seperti gagal jantung, angina pectoris, infark miokard akut; gagal ginjal serta penyakit paru kronik.^{11,14,29} Pasien yang mendapat terapi beta blocker juga tidak diperkenankan mendapat imunoterapi karena efek paradoksalnya terhadap epinefrin dapat meningkatkan refleks vagal, meningkatkan bronkokonstriksi, meningkatkan pelepasan mediator serta menyebabkan AV Blok dan bradikardi.^{11,14,29}

Saat ITS diberikan, pasien diharuskan datang secara berkala untuk dimonitor dan mendapatkan suntikan . Pengobatan simtomatis boleh diberikan jika gejala klinis masih mengganggu penderita. Jika sudah tercapai perbaikan klinis maka menurut kesepakatan para ahli alergi, ITS harus dilanjutkan dengan dosis terapi selama 3-5 th untuk mendapatkan efek yang bertahan lama.^{14,30}

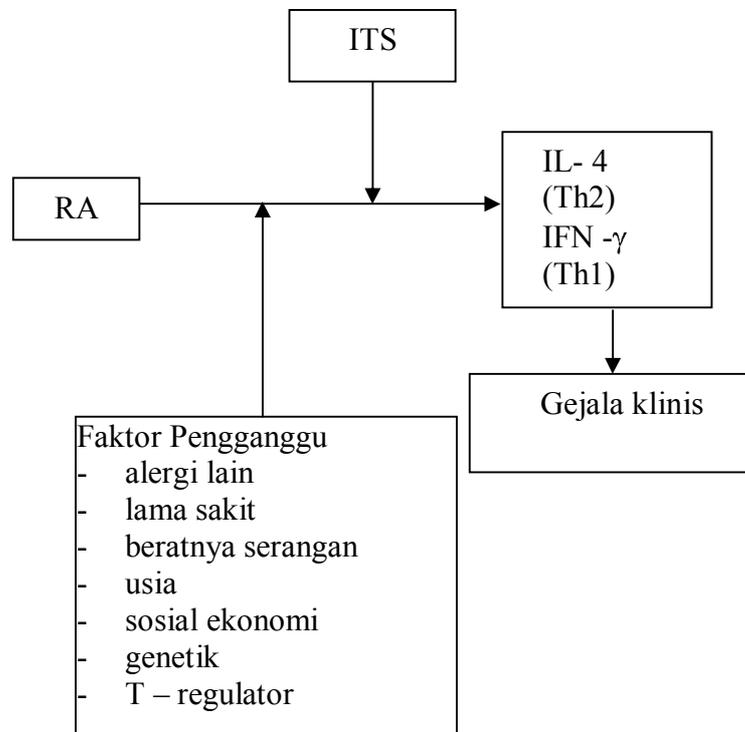
Efek imunologis ITS terlihat dengan ditemukannya peningkatan Ig G blocking antibodi, penurunan Ig E, berkurangnya sel eosinofil mukosa dan berkurangnya pelepasan mediator.^{27,31,32} Pada ITS dapat terjadi penurunan produksi IL-4 dan IL-5 oleh sel Th2 juga terjadi pergeseran ke arah produksi IFN- γ .¹⁴ Pada dosis eskalasi ITS terjadi kenaikan rasio IL-4/IFN- γ yang kemudian turun setelah mendapat dosis terapi.^{11,16.}

Imunoterapi spesifik selain merubah respon sel T pembuluh darah tepi, juga mengakibatkan hal yang sama di mukosa hidung. Peningkatan ekspresi IL-12 mRNA, IFN- γ mRNA dan IL-10 mRNA, peningkatan konsentrasi IFN- γ dan penurunan konsentrasi IL-5 di mukosa hidung terjadi setelah pemberian ITS.³³ . Diduga pengaturan keseimbangan respon sel T mukosa hidung memainkan peranan penting dalam keberhasilan imunoterapi spesifik.³⁴

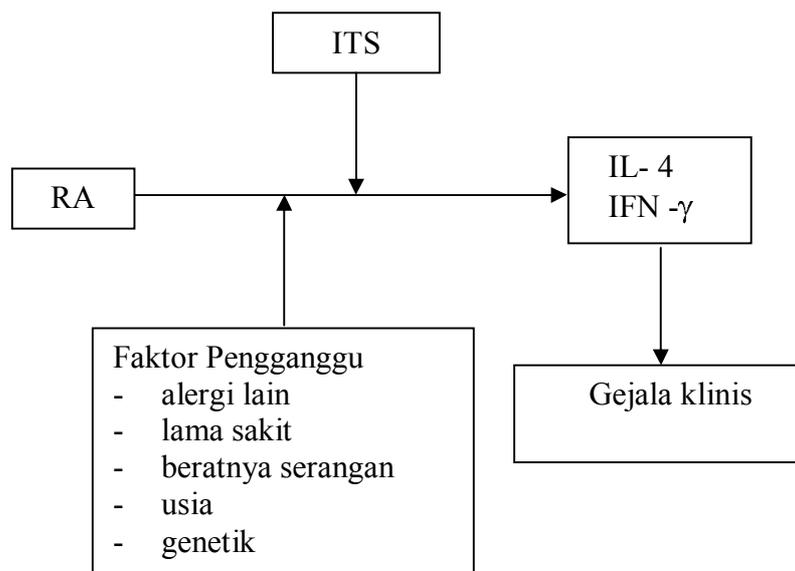
2.4. SKEMA MEKANISME IMUNOTERAPI PADA RA



2.5. Kerangka teori



2.6. Kerangka konsep



2.7. HIPOTESIS

Berdasarkan latar belakang permasalahan, tinjauan pustaka dan tujuan penelitian dapat dibuat hipotesis sebagai berikut:

1. Pemberian imunoterapi dosis eskalasi menurunkan rasio IL-4/IFN- γ pada penderita Rinitis Alergi.
2. Penurunan rasio IL-4/IFN- γ selama fase imunoterapi dosis eskalasi berhubungan dengan perbaikan gejala klinik pada penderita Rinitis Alergi.