

BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. HASIL PENELITIAN

4.1.1. Jumlah Sampel Penelitian

Penelitian dilakukan di klinik alergi Bagian / SMF THT-KL RS Dr. Kariadi Semarang, didapatkan 44 penderita rinitis alergi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dan bersedia mengikuti penelitian. Namun terdapat 2 penderita yang tidak dapat menyelesaikan dikarenakan pindah alamat. *Cell culture supernatan* darah yang diperoleh kurang dari jumlah tersebut. Untuk kelompok ITS tersedia 17 data IL-4 dan 16 data IFN- γ sehingga diperoleh 16 pasien yang bisa diketahui rasio IL-4/IFN- γ pada saat akhir penelitian. Pasien yang sama pada kelompok perlakuan ini dapat dipertahankan jumlahnya hingga akhir penelitian. Pada kelompok kontrol, data IL-4 dan IFN- γ yang tersedia lebih sedikit. Pemeriksaan IL-4 dan IFN- γ hanya dapat dilakukan pada 9 penderita.

Jumlah sampel untuk data gejala klinis lebih banyak daripada data laboratorium darah. Kelompok ITS terdapat 22 sampel, sedangkan kelompok kontrol juga 22 sampel pada awalnya. Jumlah sampel gejala klinis untuk kelompok kontrol turun menjadi 20 saat masuk pada minggu ke tiga pengamatan, dan turun lagi menjadi 19 saat masuk pada minggu ke lima pengamatan. Jumlah 19 ini berhasil dipertahankan sampai akhir penelitian (minggu ke delapan). Sementara itu jumlah sampel kelompok ITS dapat dipertahankan sebanyak 21 orang sejak mulai dari pengamatan gejala klinis minggu pertama sampai minggu ke delapan.

4.1.2. Karakteristik Subyek Penelitian

Secara deskriptif karakteristik sampel pada ke dua kelompok digolongkan berdasarkan usia, lama keluhan.

Tabel 1. Distribusi usia dan lama keluhan

	Rerata	Median	SB	Minimum	Maksimum	p	Distribusi
Usia	28,3	24,0	10,4	15	50	<0,0001	Tidak normal
Lama keluhan	62,7	45,0	55,9	6	282	<0,0001	Tidak normal

Uji *Shapiro Wilk*

Dilihat dari perbedaan rerata dan median serta besarnya angka simpangan baku, tampak distribusi variabel usia dan lama keluhan tidak normal, hal ini dibuktikan dengan uji normalitas *Shapiro Wilk* yang bermakna ($p < 0,05$), sehingga dilakukan uji beda dengan *Mann Whitney* .

Dari tabel 2 dengan uji *Mann Whitney* distribusi berdasarkan usia antara dua kelompok tidak ada perbedaan bermakna ($p=0,193$), lama keluhan antara dua kelompok tidak ada perbedaan bermakna ($p=0,173$). Menggunakan Chi-square jenis kelamin tidak ada perbedaan bermakna ($p=0,540$) dan riwayat alergi keluarga tidak ada perbedaan bermakna ($p=0,275$). Dengan demikian dapat dikatakan sampel pada kedua kelompok seimbang .

Tabel 2. Distribusi sampel menurut usia, jenis kelamin, lama keluhan dan riwayat alergi keluarga antara kelompok ITS dan kontrol

Variabel	ITS	Kontrol	p
			Mann Whitney
Median usia (tahun)	24	23,5	0,193
Median lama keluhan (bulan)	54	36	0,173
			Chi-square
Jenis kelamin (%)			0,540
Pria	8 (36,4)	10 (45,5)	
Wanita	14 (63,6)	12 (54,5)	
Riwayat alergi keluarga (%)			0,275
Tidak ada	9 (40,9)	5 (25,0)	
Ada	13 (59,1)	15 (75,0)	

4.1.3. Kadar IL-4, IFN- γ dan Rasio IL-4/IFN- γ

Distribusi kadar IL-4, IFN- γ dan Rasio IL-4/IFN- γ dinilai normalitasnya dengan uji *Shapiro Wilk* (tabel 3).

Tabel 3. Distribusi kadar IL-4, IFN- γ dan Rasio IL-4/IFN- γ

	Rerata	SB	Median	Minimum	Maksimum	p	Distribusi
IL-4 (pre)	72,2	66,8	46,5	1,63	213,6	0,014	Tidak normal
IFN γ (pre)	2569,2	1982,3	1824,8	8,87	6768,3	0,013	Tidak normal
IL-4/IFN γ (pre)	0,1220	0,3832	0,0255	0,0046	1,7400	0,000	Tidak normal

Dilihat dari perbedaan rerata dan median serta besarnya angka simpangan baku, tampak distribusi variabel kadar IL-4, IFN- γ dan Rasio IL-4/IFN- γ awal maupun akhir penelitian tidak normal, hal ini dibuktikan dengan uji normalitas *Shapiro Wilk* yang bermakna ($p < 0,05$). Dengan demikian untuk analisis menggunakan statistik

non parametrik yaitu untuk menilai perbedaan dalam kelompok menggunakan *Wilcoxon ranks signed test* dan antar kelompok menggunakan *Mann Whitney U test*.

Tabel 4. Median kadar IL-4 (pg/ml) sebelum, sesudah dan selisih pada kelompok pengobatan ITS dan kontrol

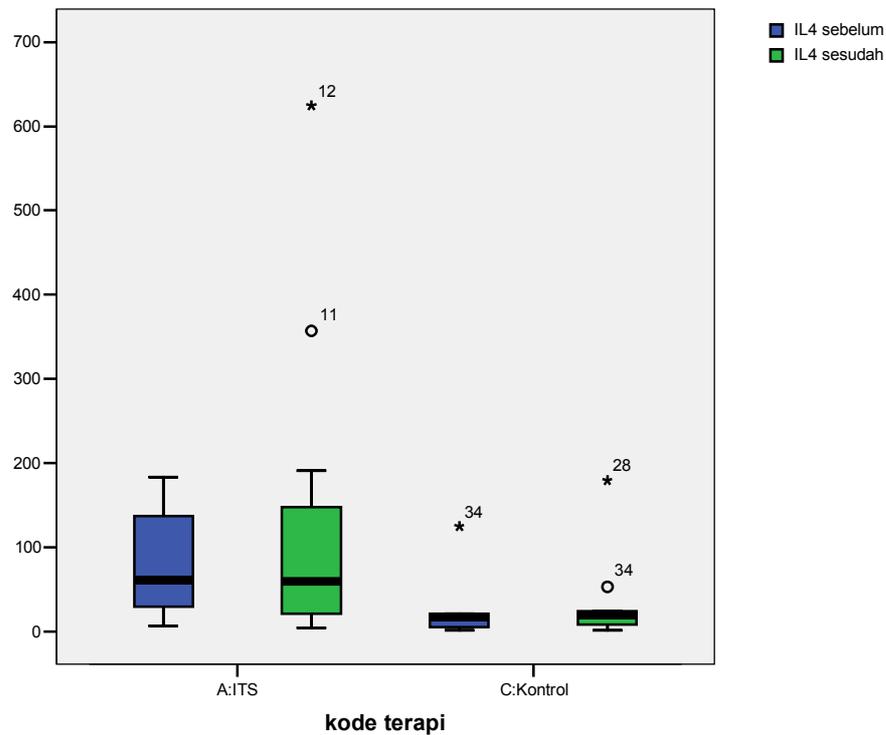
	ITS (n = 17)	Kontrol (n = 9)	p ^{a)}
Awal	52,22	17,19	0,003
Akhir	44,93	19,22	0,057
p ^{b)}	0,959	0,515	
Selisih(Δ)	-2,1860	2,0820	0,803

p^{a)} = nilai p untuk uji *Mann-Whitney*

p^{b)} = nilai p untuk uji *Wilcoxon*

Hasil analisis median kadar IL-4 sebelum dan sesudah 8 minggu terjadi penurunan pada kelompok ITS dan kenaikan pada kontrol yang tidak bermakna (ITS p = 0,959; kontrol p = 0,515). Terdapat perbedaan bermakna kelompok ITS dibandingkan kontrol pada awal penelitian (p = 0,003), sedangkan sesudah 8 minggu atau selisih antara IL-4 minggu 8 dengan awal penelitian, keduanya tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna (p = 0,057; p = 0,803).

Dengan demikian H1 yang menyatakan terdapat penurunan kadar IL-4 sesudah ITS pada penderita RA ditolak.



Gambar 1. Grafik median kadar IL-4 kelompok ITS dan kontrol

Tabel 5. Median kadar IFN- γ (pg/ml) sebelum, sesudah 8 mg dan selisih pada kelompok pengobatan ITS dan kontrol

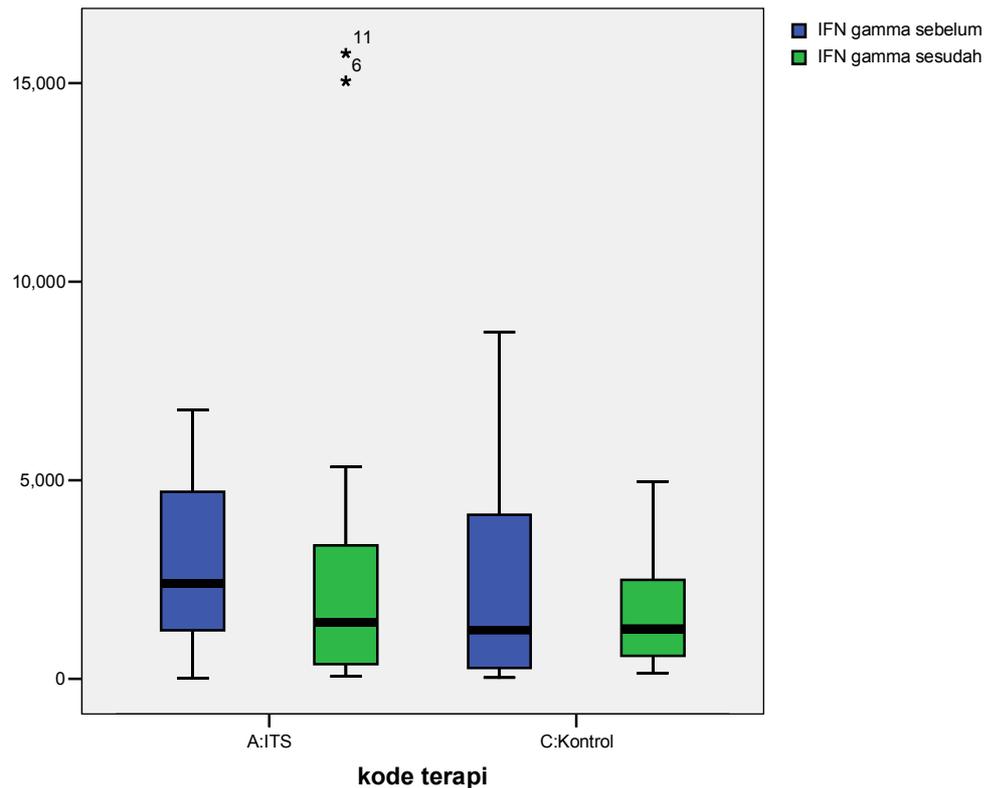
	ITS (n = 17)	Kontrol (n = 10)	p ^{a)}
Awal	1807,8	1030,3	0,604
Akhir	1803,6	1347,3	1,000
p ^{b)}	0,569	0,575	
Selisih(Δ)	-105,800	-82,275	1,000

p^{a)} = nilai p untuk uji *Mann-Whitney*

p^{b)} = nilai p untuk uji *Wilcoxon*

Hasil analisis median kadar IFN- γ sebelum dan sesudah 8 minggu terjadi penurunan pada kelompok ITS dan kenaikan pada kontrol yang tidak bermakna (ITS p = 0,569; kontrol p = 0,575). Tidak terdapat perbedaan bermakna kelompok ITS dibandingkan kontrol pada awal penelitian (p = 0,604), pada akhir penelitian (p =

1,000) maupun selisih antara IFN- γ minggu 8 dengan awal penelitian ($p = 1,000$). Dengan demikian H1 yang menyatakan terdapat kenaikan kadar IFN- γ sesudah ITS pada penderita RA ditolak.



Gambar 2. Grafik median IFN- γ kelompok ITS dan kontrol

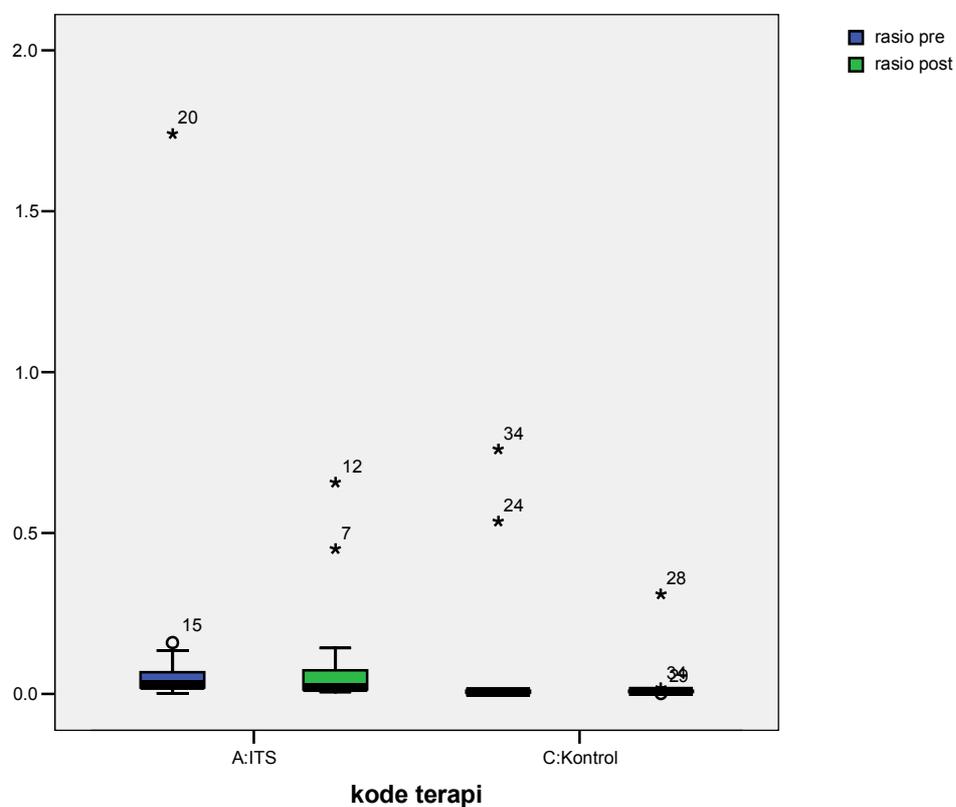
Hasil analisis rasio IL-4/IFN- γ sebelum dan sesudah 8 minggu terjadi penurunan pada kelompok ITS dan kenaikan pada kontrol yang tidak bermakna (ITS $p = 0,532$; kontrol $p = 0,594$). Terdapat perbedaan bermakna kelompok ITS dibandingkan kontrol pada akhir penelitian ($p = 0,008$), namun tidak terdapat perbedaan bermakna pada awal penelitian ($p = 0,058$) maupun selisih antara rasio IL-4/IFN- γ minggu 8 dengan awal penelitian ($p = 0,640$). (Tabel 6) Dengan demikian H1 yang menyatakan terdapat penurunan rasio IL-4/IFN- γ sesudah pemberian ITS pada penderita RA ditolak.

Tabel 6. Median rasio IL-4/IFN- γ sebelum, sesudah 8 mg dan selisih pada kelompok pengobatan ITS dan kontrol

	ITS (n = 17)	Kontrol (n = 9)	p ^{a)}
Awal	0,0288	0,0070	0,058
Akhir	0,0214	0,0080	0,008 *
p ^{b)}	0,532	0,594	
Selisih(Δ)	-0,0062	-0,0012	0,640

p^{a)} = nilai p untuk uji *Mann-Whitney*

p^{b)} = nilai p untuk uji *Wilcoxon*



Gambar 3. Grafik median rasio IL-4 / IFN- γ kelompok ITS dan kontrol

4.1.4. Skor Gejala Klinis (SGK)

Pada kelompok ITS, median seluruh gejala sebelum dan sesudah 8 minggu tampak penurunan yang bermakna ($p < 0,05$) (Tabel 7).

Tabel 7. Median SGK sebelum dan sesudah 8 minggu kelompok ITS

Gejala klinis	sebelum	Minggu ke 8	p
Bersin	2,50	1,00	<0,0001
Rinore	3,00	1,00	<0,0001
Tersumbat	3,00	0,43	<0,0001
Gatal	2,00	0,28	<0,0001
Skor total	9,00	2,29	<0,0001

Wilcoxon ranks signed test

Pada kelompok kontrol median seluruh gejala sebelum dan sesudah 8 minggu tampak penurunan yang bermakna ($p < 0,05$) (Tabel 8).

Tabel 8. Median SGK sebelum dan sesudah 8 minggu kelompok kontrol

Gejala klinis	sebelum	Minggu ke 8	p
Bersin	3,00	1,64	<0,0001
Rinore	3,00	1,57	<0,0001
Tersumbat	3,00	1,57	0,001
Gatal	2,00	1,07	0,001
Skor total	10,50	5,52	<0,0001

Wilcoxon ranks signed test

Tabel 9. Delta (Δ) skor gejala klinik kelompok ITS & kelompok kontrol

Gejala Klinik	ITS	Kontrol	p
Bersin	1,00	0,42	0,024*
Rinore	1,00	0,43	0,033*
Tersumbat	1,43	0,00	0,001*
Gatal	1,28	0,42	0,030*
Gejala total	4,00	1,43	0,001*

Mann Whitney test

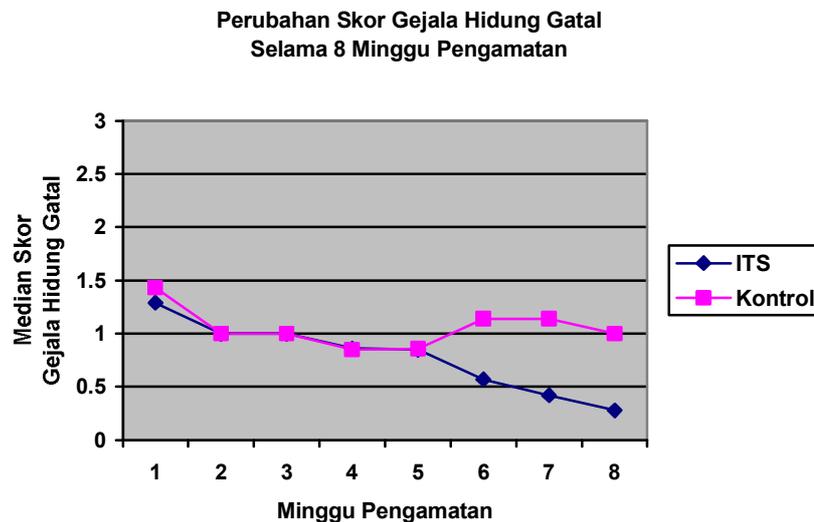
Dari tabel 9 diatas, terdapat perbedaan yang bermakna skor gejala klinik antara kelompok ITS dan kelompok Kontrol.

Untuk menilai perbedaan masing-masing gejala antara kelompok perlakuan dengan kontrol, dihitung perbedaan setiap minggu pengamatan. Perbedaan gejala hidung gatal pengamatan minggu 1 sampai minggu ke 8 dapat dilihat pada tabel 10.

Tabel 10. Perbedaan skor gejala hidung gatal minggu 1 – minggu 8 di antara 2 kelompok

	Kelompok ITS	Kelompok kontrol	p
Minggu 1	1,290	1,430	0,301
Minggu 2	1,000	1,000	0,929
Minggu 3	1,000	1,000	0,948
Minggu 4	0,860	0,850	0,763
Minggu 5	0,850	0,857	0,391
Minggu 6	0,570	1,140	0,188
Minggu 7	0,420	1,140	0,047 *
Minggu 8	0,280	1,000	0,044 *

Mann Whitney test



Gambar 4. Perbandingan skor gejala hidung gatal di antara 2 kelompok selama 8 minggu pengamatan

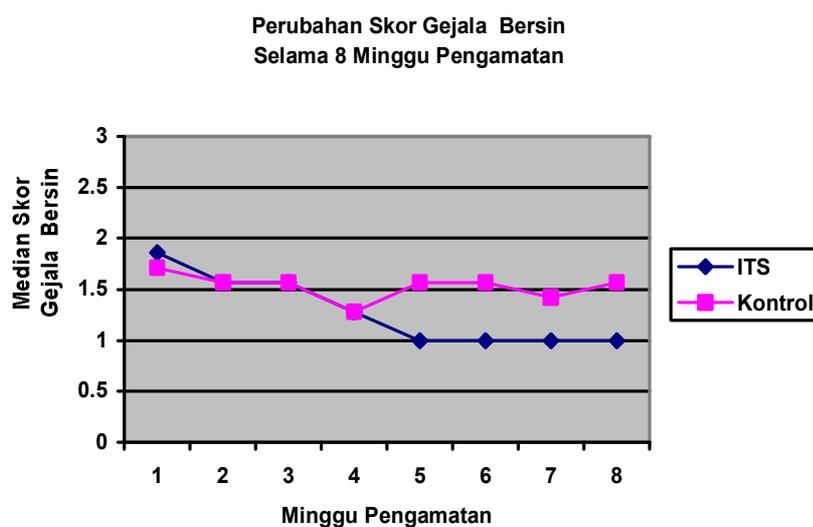
Grafik perbandingan perbaikan gejala hidung gatal antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol dapat dilihat pada gambar 4. Pada gambar 4, tampak gejala hidung gatal sebelum perlakuan dan pada minggu 8 pada kelompok ITS dan kelompok kontrol terjadi penurunan dengan perbedaan bermakna. Sedangkan gejala tiap minggu, terdapat perbedaan bermakna antar kelompok ITS dibanding kelompok kontrol pada minggu 7 dan 8.

Perbedaan gejala bersin pengamatan minggu 1–8 dapat dilihat pada tabel 11.

Tabel 11. Perbedaan skor gejala bersin minggu 1 – minggu 8 di antara 2 kelompok

	Kelompok ITS	Kelompok kontrol	p
Minggu 1	1,860	1,710	0,487
Minggu 2	1,570	1,570	0,705
Minggu 3	1,570	1,570	0,704
Minggu 4	1,280	1,280	0,794
Minggu 5	1,000	1,570	0,174
Minggu 6	1,000	1,570	0,066
Minggu 7	1,000	1,420	0,029 *
Minggu 8	1,000	1,570	0,057 *

Mann Whitney test



Gambar 5. Perbandingan skor gejala bersin di antara 2 kelompok selama 8 minggu pengamatan

Grafik perbandingan perbaikan gejala bersin antara kelompok ITS dengan kelompok kontrol dapat dilihat pada gambar 5. Pada gambar 5, tampak gejala bersin sebelum perlakuan dan pada minggu 8 pada kelompok ITS dan kelompok kontrol terjadi penurunan dengan perbedaan bermakna. Sedangkan gejala tiap minggu, terdapat perbedaan bermakna antar kelompok ITS dibanding kelompok kontrol pada minggu 7 dan 8.

Perbedaan gejala hidung berair pengamatan minggu pertama sampai minggu ke 8 dapat dilihat pada tabel 12.

Tabel 12. Hasil uji beda gejala hidung berair minggu 1 – minggu 8 di antara 2 kelompok

	Kelompok ITS	Kelompok kontrol	p
Minggu 1	2,000	2,000	0,449
Minggu 2	1,570	1,850	0,521
Minggu 3	1,140	1,570	0,284
Minggu 4	1,290	1,290	0,556
Minggu 5	1,000	1,280	0,242
Minggu 6	1,000	1,570	0,327
Minggu 7	0,710	1,430	0,038 *
Minggu 8	1,000	1,428	0,044 *

Mann Whitney test

Grafik perbandingan perbaikan gejala hidung berair antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol dapat dilihat pada gambar 6. Pada gambar 6, tampak gejala hidung berair sebelum perlakuan dan pada minggu ke 8 pada kelompok ITS dan kelompok kontrol terjadi penurunan dengan perbedaan bermakna. Sedangkan gejala tiap minggu terdapat perbedaan bermakna antara kelompok ITS dibanding kelompok kontrol pada minggu 7 dan 8.



Gambar 6. Perbandingan skor gejala hidung berair di antara 2 kelompok selama 8 minggu pengamatan

Perbedaan gejala hidung tersumbat pengamatan minggu pertama sampai minggu ke delapan dapat dilihat pada tabel 13.

Tabel 13. Hasil uji beda gejala hidung tersumbat minggu 1 – minggu 8 di antara 2 kelompok

	Kelompok ITS	Kelompok Kontrol	p
Minggu 1	1,850	1,714	0,588
Minggu 2	1,714	1,570	0,724
Minggu 3	1,570	1,430	0,601
Minggu 4	1,000	1,280	0,548
Minggu 5	1,000	1,850	0,108
Minggu 6	1,000	1,570	0,075
Minggu 7	0,710	1,570	0,025 *
Minggu 8	0,430	1,570	0,009 *

Mann Whitney test

Grafik perbandingan perbaikan gejala hidung tersumbat antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol dapat dilihat pada gambar 7. Pada gambar 7,

tampak gejala hidung tersumbat sebelum perlakuan dan pada minggu ke 8 pada kelompok ITS dan kelompok kontrol terjadi penurunan dengan perbedaan bermakna. Sedangkan gejala tiap minggu terdapat perbedaan bermakna antara kelompok ITS dibanding kelompok kontrol pada minggu 7 dan 8.



Gambar 7. Perbandingan skor gejala hidung tersumbat di antara 2 kelompok selama 8 minggu pengamatan

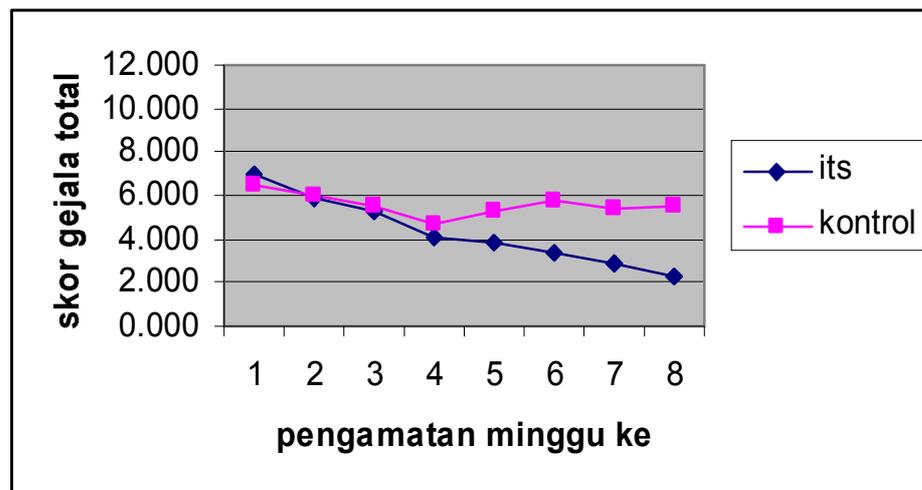
Tabel 14. Hasil uji beda skor gejala total minggu 1 – minggu 8 di antara 2 kelompok

	Kelompok ITS	Kelompok Kontrol	p
Minggu 1	7,000	6,430	0,208
Minggu 2	5,850	6,000	0,890
Minggu 3	5,280	5,540	0,648
Minggu 4	4,140	4,713	0,557
Minggu 5	3,860	5,280	0,110
Minggu 6	3,410	5,700	0,113
Minggu 7	2,856	5,440	0,021*
Minggu 8	2,290	5,560	0,036*

Mann Whitney test

Grafik perbandingan perbaikan skor gejala total antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol dapat dilihat pada gambar 8. Skor total pada kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol, sama-sama mengalami kecenderungan terus menurun, mulai dari minggu 1 sampai ke minggu ke 8. Namun kelompok ITS, penurunannya cenderung lebih tajam (Gambar 8).

Pada minggu 1 sampai minggu ke 6 pengamatan, tidak terdapat perbedaan skor total di antara ke dua kelompok. Perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan (yang diberi ITS) dengan kelompok kontrol baru terlihat pada minggu-minggu terakhir pengamatan, yaitu minggu ke 7 ($p = 0,021$) dan minggu ke 8 ($p = 0,036$).



Gambar 8. Perbandingan skor gejala total di antara dua kelompok selama 8 minggu pengamatan

4.1.5. Median Hari Bebas Gejala, Hari Nyaman dan Hari Minum Obat

Tabel 15. Median dan hasil uji normalitas data hari bebas gejala, hari nyaman dan hari minum obat

	Awal	Akhir	Uji Normalitas Data			
	Median	Median	Sebelum		8 Minggu	
			p	Distribusi	p	Distribusi
Bebas gejala	0,00	0,00	0,000	Tidak normal	0,000	Tidak normal
Nyaman	1,00	2,50	0,000	Tidak normal	0,000	Tidak normal
Minum obat	1,50	0,50	0,000	Tidak normal	0,001	Tidak normal

Terdapat perbedaan bermakna hari bebas gejala ($p = 0,011$) dan hari nyaman ($p = 0,001$) pengamatan minggu 1 (awal) dengan pengamatan minggu ke 8 (akhir) dalam kelompok perlakuan (yang menerima ITS). Tidak terdapat perbedaan bermakna hari minum obat ($p = 0,538$) pengamatan minggu 1 (awal) dengan pengamatan minggu ke 8 (akhir) dalam kelompok perlakuan (yang menerima ITS). Sementara itu tidak terdapat perbedaan hari bebas gejala, hari nyaman dan hari minum obat pengamatan minggu 1 (awal) dengan pengamatan minggu ke 8 (akhir) pada kelompok kontrol (Tabel 16).

Tabel 16. Perbedaan Hari Bebas Gejala, Hari Nyaman dan Hari Minum Obat pada Awal Penelitian (minggu 1) dengan Akhir Penelitian (minggu 8)

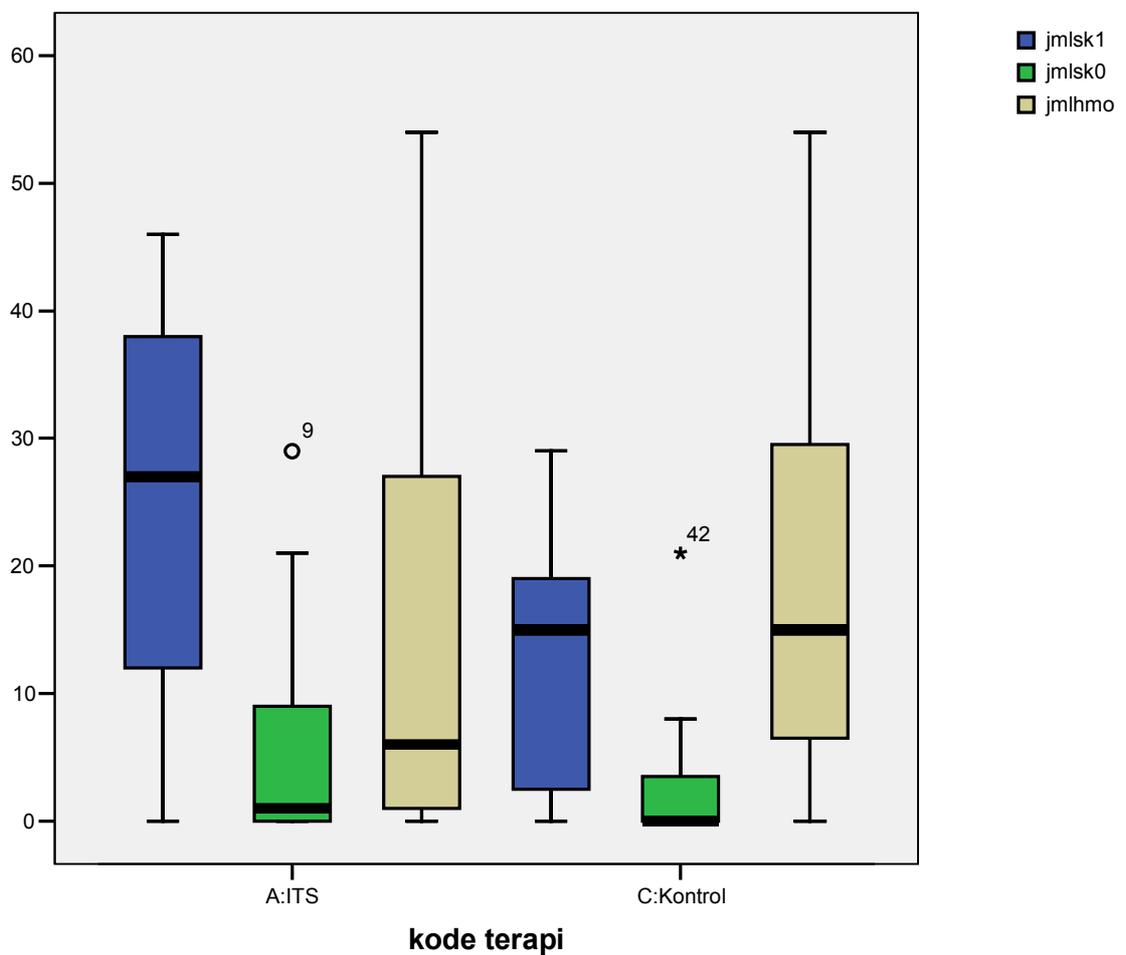
	Kelompok ITS			Kelompok Kontrol		
	Awal	Akhir	p	Awal	Akhir	p
Median Bebas Gejala	0,000	0,000	0,011*	0,000	0,000	0,739
Median Hari Nyaman	0,000	5,000	0,001*	1,000	1,000	0,527
Median Minum Obat	1,000	0,000	0,538	1,000	1,000	0,347

Wilcoxon ranks signed test

Tabel 17. Median Hari Bebas Gejala, Hari Nyaman dan Hari Minum Obat kelompok ITS dan kelompok Kontrol pada minggu ke 8.

Variabel	ITS	Kontrol	p
Hari bebas gejala	1,0	0,0	0,330
Hari nyaman	27,0	15,0	0,024*
Hari minum obat	6,0	15,0	0,132

Mann Whitney test



Gambar 9. Grafik median hari bebas gejala, hari nyaman, dan hari minum obat oleh kelompok ITS dan kontrol.

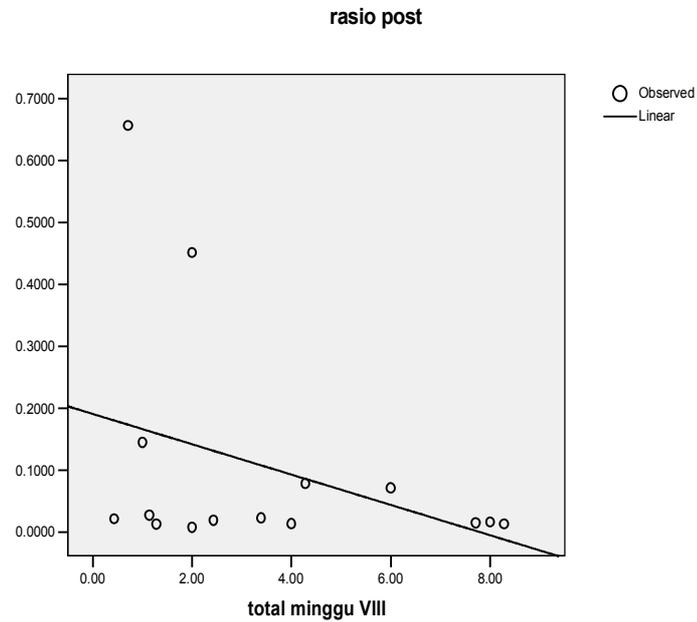
Median hari bebas gejala pada kelompok ITS dan kontrol tidak terdapat perbedaan bermakna ($p=0,330$). Median hari nyaman pada kelompok ITS dan kontrol terdapat perbedaan bermakna ($p=0,024$). Median hari minum obat lebih rendah pada kelompok ITS dibanding kontrol, perbedaan tidak bermakna ($p=0,132$).

4.1.6. Hubungan Antara Skor Total, Hari nyaman, Hari bebas gejala dengan Rasio IL-4/IFN- γ

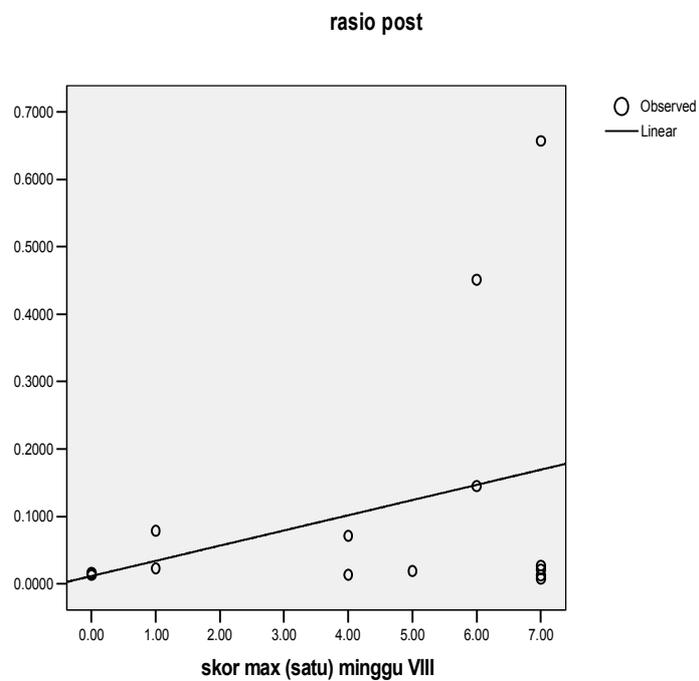
Uji hubungan dilakukan dengan *rank Spearman* karena distribusi data tidak normal. Tidak ada hubungan bermakna antara skor total, hari nyaman (skor satu) dan hari bebas gejala (skor nol) akhir penelitian (pengamatan minggu ke8) dengan rasio IL-4/IFN- γ posttest baik pada kelompok ITS maupun kelompok kontrol. Hasil selengkapnya koefisien korelasi dan nilai p masing-masing hubungan dapat dilihat pada tabel 18 dan korelasinya dapat dilihat pada gambar. Dengan demikian H1 yang menyatakan ada hubungan antara perubahan rasio IL-4/IFN- γ selama fase imunoterapi dosis eskalasi dengan perbaikan gejala klinik penderita RA ditolak.

Tabel 18. Hubungan Antara Skor Total, Hari Nyaman dan Hari Bebas Gejala Minggu ke Delapan dengan Rasio IL-4/IFN- γ Posttest

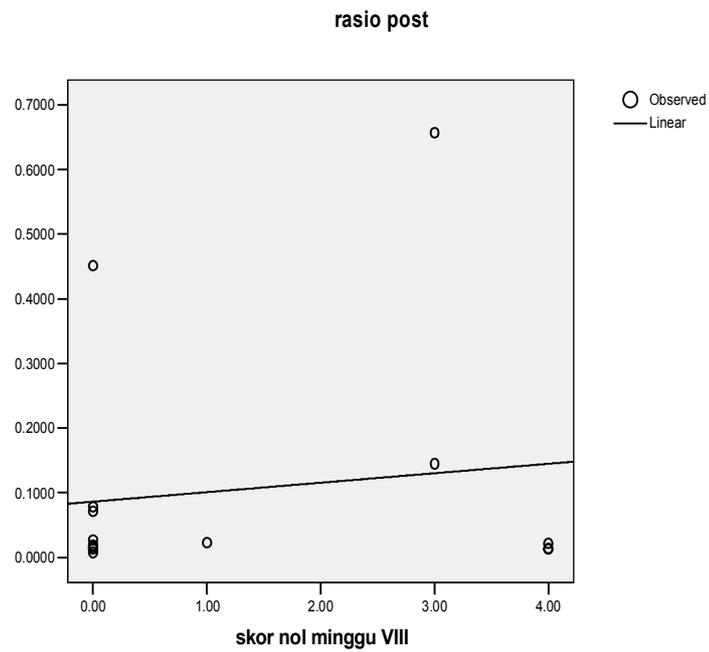
Hubungan	rs	p
Rasio IL-4/IFN- γ Posttest dengan skor total kelompok ITS	-0,359	0,188
Rasio IL-4/IFN- γ Posttest dengan hari nyaman kelompok ITS	0,148	0,598
Rasio IL-4/IFN- γ Posttest dengan hari bebas gejala kelompok ITS	-0,028	0,920
Rasio IL-4/IFN- γ Posttest dengan skor total kelompok kontrol	-0,259	0,500
Rasio IL-4/IFN- γ Posttest dengan hari nyaman kelompok kontrol	-0,248	0,520
Rasio IL-4/IFN- γ Posttest dengan hari bebas gejala kelompok kontrol	-0,411	0,272



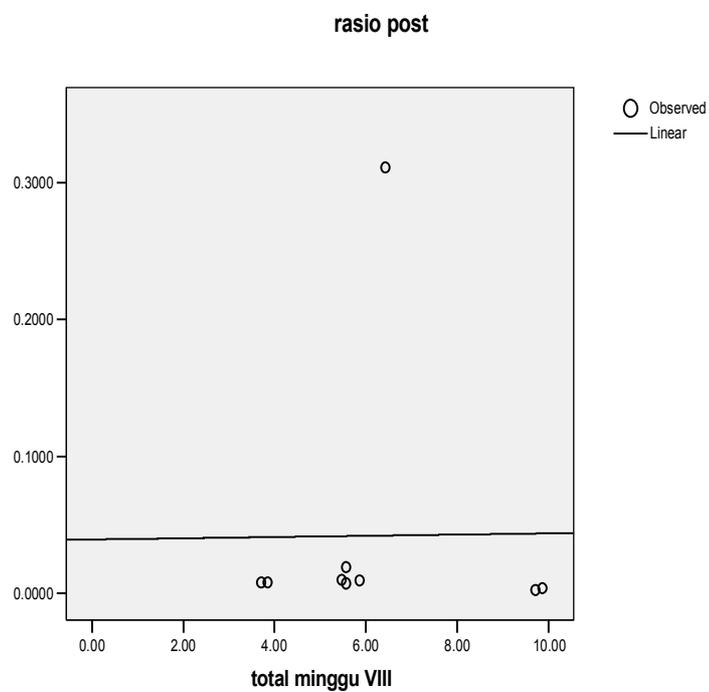
Gambar 10. Grafik korelasi Rasio IL-4/IFN- γ Posttest dengan skor total kelompok ITS.



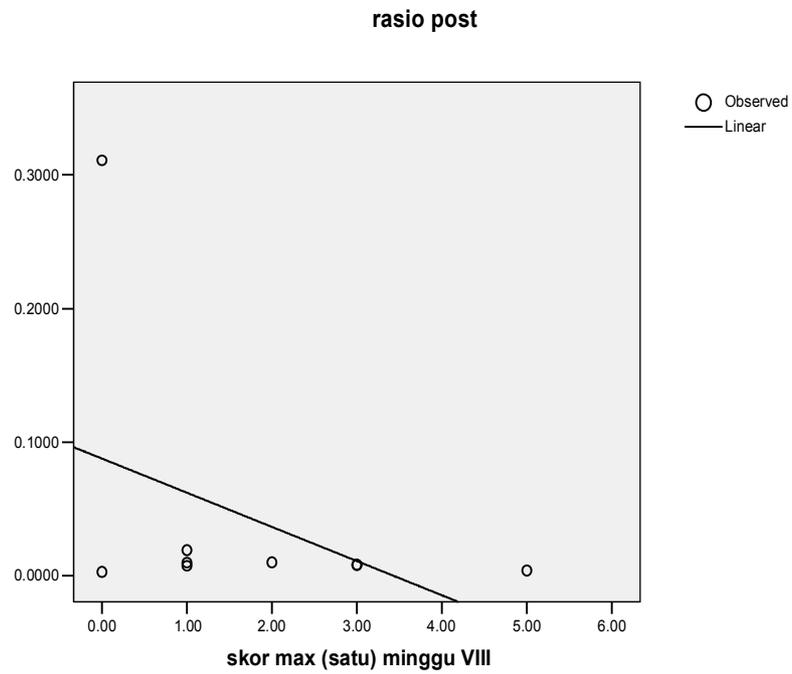
Gambar 11. Grafik korelasi Rasio IL-4/IFN- γ Posttest dengan hari nyaman kelompok ITS.



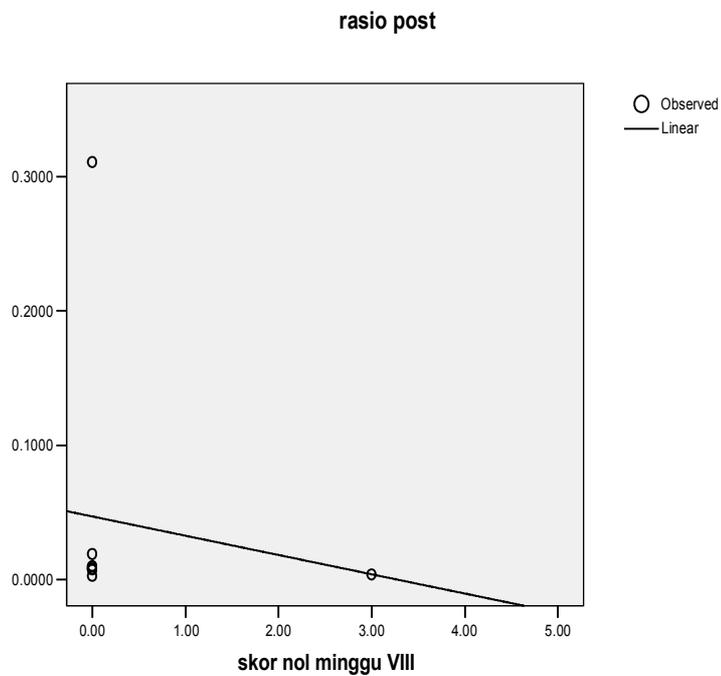
Gambar 12. Grafik korelasi Rasio IL-4/IFN- γ Posttest dengan hari bebas gejala kelompok ITS



Gambar 13. Grafik korelasi Rasio IL-4/IFN- γ Posttest dengan Skor total kelompok kontrol



Gambar 14. Grafik korelasi Rasio IL-4/IFN- γ Posttest dengan hari nyaman kelompok kontrol



Gambar 15. Grafik korelasi Rasio IL-4/IFN- γ Posttest dengan hari bebas gejala kelompok kontrol

4.2. PEMBAHASAN

Manfaat ITS terhadap alergi telah terbukti dapat memberikan perbaikan gejala klinis RA. Secara imunologis, ITS dosis maintainan dapat meningkatkan Ig G bloking AB, menurunkan Ig E dan mengurangi sel eosinofil mukosa.^{14,27,30} Selain itu ITS dosis maintainan juga dapat menurunkan produksi IL-4 dan IL-5 oleh sel Th2 sehingga terjadi pergeseran ke arah produksi IFN- γ .¹⁴ Meskipun demikian, penelitian eksperimental mengenai manfaat ITS dosis eskalasi terhadap perbaikan gejala klinis penderita RA masih terbatas.

4.2.1. Karakteristik subyek penelitian

Pada penelitian Benjaponpitak dengan jumlah sampel 6, dengan jenis kelamin laki-laki sebanyak 4 orang dan wanita 2 orang, didapatkan median usia adalah 34,1 tahun.¹⁶ Pada penelitian ini, jumlah sampel 44 orang dengan jenis kelamin laki-laki sebanyak 18 dan wanita 26 orang, didapatkan median usia 24 tahun. Pada penelitian terdahulu, semua sampel terdapat riwayat atopi.¹⁶ Pada penelitian ini pada kelompok ITS, 59,1% terdapat riwayat atopi dan 40,9% tidak terdapat riwayat atopi, sedangkan pada kelompok kontrol 75% terdapat riwayat atopi dan 25% tidak terdapat riwayat atopi.

4.2.2. Kadar IL-4, IFN- γ dan rasio IL-4/IFN- γ

Pada penelitian RA kali ini, pada kelompok ITS didapatkan hasil penurunan kadar IL-4, penurunan kadar IFN- γ dan penurunan rasio IL-4/IFN- γ yang tidak bermakna. Sedangkan pada kelompok kontrol didapatkan hasil kenaikan kadar IL-4, kenaikan kadar IFN- γ dan kenaikan rasio IL-4/IFN- γ yang tidak bermakna.

Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Benjaponpitak dimana pada dosis eskalasi didapati peningkatan kadar IL-4 dan penurunan kadar IFN- γ pada kelompok ITS dosis eskalasi . Pada penelitian terdahulu, suksesnya imunoterapi dosis maintainan berhubungan dengan penurunan produksi IL-4 dan meningkatnya kadar IFN- γ .^{14,16} Pengurangan produksi IFN- γ bisa merupakan efek sekunder dari penggunaan kortikosteroid yang lama, dimana pengurangan produksi IL-12 akan mengurangi pula produksi IFN- γ dan meningkatkan secara relatif produksi IL-4.¹⁶ Penurunan rasio IL-4/IFN- γ pada kelompok ITS dosis eskalasi penelitian ini berbeda dengan penelitian Benjaponpitak yang didapati hasil peningkatan rasio IL-4/IFN- γ pada 4 dari 6 subyek penelitian kelompok ITS .

Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian Creticos yang mengatakan bahwa paparan alergen dosis rendah berhubungan dengan peningkatan produksi IL-4 sedangkan pada dosis tinggi alergen berhubungan dengan penurunan kadar IL-4 dan peningkatan produksi IFN- γ .^{11,15} Pada penelitian ini dosis yang digunakan sudah dapat menurunkan kadar IL-4 tetapi belum dapat meningkatkan kadar IFN- γ .

Hal lain yang juga mungkin turut berperan dalam suksesnya imunoterapi adalah adanya sel T regulator (Treg:CD4⁺CD25⁺) dimana sel ini dapat menghambat respon sel Th1 dan Th2 sehingga secara aktif menghambat reaksi autoimun dan respon alergi. Mekanismenya dengan cara kontak antar sel dan juga melalui produksi IL-10 dan TGF- β . IL-10 yang

dihasilkan sel T reg ini berperan penting dalam menyeimbangkan sistem imun dalam mencegah dan mengobati penyakit alergi.^{38,39}

Central unmethylated C-G dinucleotida (CpG) Oligodeoxynucleotides (ODNs) dikenal sebagai induktor respon Th1 dan dapat menghambat respon Th2 melalui produksi IFN- γ dan IL-10. Sementara itu IFN- γ yang diinduksi CpG ODNs dihambat oleh IL-10 yang mengakibatkan mekanisme homeostasis ke dalam keseimbangan Th1 dan Th2. Dengan adanya konsep Th1/Th2 dan T reg ini maka vaksin yang lebih baik bila vaksin itu dapat bekerja menginduksi sel Th1/Th2 dan T reg.^{36,38} Pada penelitian ini tidak diukur kadar IL-10 yang merupakan keterbatasan penelitian.

4.2.3. Skor Gejala Klinik

Pada penelitian ini terjadi penurunan skor gejala klinik sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok ITS dan kontrol yang bermakna. Dan setelah dilakukan penilaian masing-masing gejala tiap minggu pada kelompok ITS dan kontrol, ternyata tampak perbedaan yang bermakna pada minggu ke 7 dan minggu ke 8. Demikian juga dengan perhitungan skor total, ternyata perbedaan bermakna dari kelompok ITS dan kontrol juga baru terlihat pada minggu ke 7 dan ke 8.

Penelitian lain yang menggunakan ragweed imunoterapi selama 9 minggu dari 13 pasien dan 14 kontrol, didapatkan perbaikan gejala klinik yang bermakna pada kelompok ITS ($p < 0,05$).²⁹ Creticos juga meneliti 57 pasien asma yang diberi ragweed imunoterapi, ternyata baik kelompok

perlakuan maupun kontrol menunjukkan perbaikan gejala asma sesudah 2 tahun terapi.¹¹

Pada pasien penelitian ini, perbaikan gejala klinik sudah tampak pada minggu ke tujuh, sesuai dengan teori dimana pada mekanisme imunologik dari ITS akan terbentuk kondisi anergi di sel T perifer dimana kondisi ini punya karakteristik penekanan proliferasi respon sitokin sel T dan peningkatan produksi IL-10 yang mencapai kadar maksimal pada minggu ke 4. IL-10 tidak hanya membangun kondisi anergi pada sel T tapi juga meregulasi pembentukan isotipe spesifik dan merubah respon Ig E menjadi dominasi Ig G₄.^{14,32} Kesuksesan ITS, ditandai dengan perubahan lingkungan mikro ke arah produksi sitokin Th0/Th1.^{14,32}

4.2.4. Hari bebas gejala, hari nyaman dan hari minum obat

Pada penelitian ini pada minggu ke 8 terdapat perbedaan bermakna jumlah hari bebas gejala, dan jumlah hari nyaman pada kelompok ITS tetapi tidak terdapat perbedaan bermakna pada jumlah hari minum obat. Sedangkan pada kelompok kontrol pada minggu ke 8, tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada jumlah hari bebas gejala, jumlah hari nyaman maupun jumlah hari minum obat. Setelah dilakukan uji beda, ternyata terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok ITS dan kontrol, pada jumlah hari nyaman. Jumlah hari minum obat lebih tinggi pada kelompok kontrol dibanding kelompok ITS meskipun tidak bermakna. Cara penilaian ini merupakan parameter yang akurat untuk menilai manfaat pengobatan yang dirasakan penderita.³⁷ Kebutuhan akan terapi yang lebih efektif penting sebab

imunoterapi alergi adalah satu-satunya terapi pada penyakit alergi yang dapat merubah status imunologik seseorang. Efek imunoterapi dapat bertahan selama beberapa tahun sesudah terapi dihentikan.¹⁶

4.2.5. Hubungan Antara Skor Total, Hari nyaman, Hari bebas gejala dengan Rasio IL-4/IFN- γ

Pada penelitian ini, tidak ada hubungan bermakna antara skor total, hari nyaman (skor satu) dan hari bebas gejala (skor nol) pada akhir penelitian (pengamatan minggu ke delapan) dengan rasio IL-4/IFN- γ posttest baik pada kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol. Berarti tidak ada hubungan antara rasio IL-4/IFN- γ dengan perbaikan gejala klinik penderita RA.