

IMUNOTERAPI PADA ASMA ANAK

Immunotherapy in childhood asthma

Eka Airlangga
Departemen Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Abstrak

Asma pada anak merupakan proses inflamasi kronis dan *remodelling* saluran nafas yang membutuhkan terapi yang tidak hanya sesaat (jangka pendek) tapi juga terapi jangka panjang. Imunoterapi merupakan salah satu penanganan pada asma anak yang dicetuskan oleh faktor alergi yang sudah diketahui. Imunoterapi dilaksanakan dengan kriteria tertentu dan umumnya aman namun penggunaannya masih sangat terbatas.

Kata kunci: Asma, tatalaksana, imunoterapi.

Abstract

Asthma in children comprises of chronic inflammation and airway remodeling which implies to not only short term but a long term management. Immunotherapy is part of management for children with asthma where their allergic situation has been recognized. Immunotherapy is being commenced with restricted criteria and its application is very limited

Keywords: Asthma, management, immunotherapy

PENDAHULUAN

Asma merupakan penyakit kronik yang sering dijumpai pada anak tidak hanya di negara maju namun juga di negara berkembang.¹ Asma memberi dampak negatif pada penderitanya seperti menyebabkan anak sering tidak masuk sekolah dan terbatasnya aktifitas fisik di keluarga.¹

Prevalensi asma sangat bervariasi. Diperkirakan prevalensi asma secara global adalah 7.2% (6% pada dewasa dan 10% pada anak).¹ Untuk Indonesia, prevalensi asma berkisar 2.6% sampai 17.4% dengan rentang usia berkisar 6 sampai 15 tahun dengan berbagai faktor risiko seperti jenis kelamin, usia, riwayat atopi, faktor lingkungan, etnis, asap

rokok, polusi udara dan infeksi respiratorik.¹

Selama beberapa dekade terakhir, konsep inflamasi kronis dianggap merupakan hal yang berperan penting pada patogenesis asma dan telah dibuktikan dengan penelitian-penelitian. *Global Initiative for Asthma (GINA)* dengan jelas menggambarkan konsep inflamasi kronis dalam definisinya tentang asma. Konsep ini berpengaruh terhadap tatalaksana asma di praktek kedokteran sehari-hari.²

Tatalaksana asma meliputi tatalaksana yang bersifat menangani keadaan akut (emergensi) dan tatalaksana jangka panjang. Tujuan tatalaksana asma anak secara umum adalah untuk menjamin tercapainya

potensi tumbuh kembang anak secara optimal.¹

Imunoterapi merupakan salah satu bentuk tatalaksana yang saat ini sedang dikembangkan untuk menjawab penanganan asma secara jangka panjang.

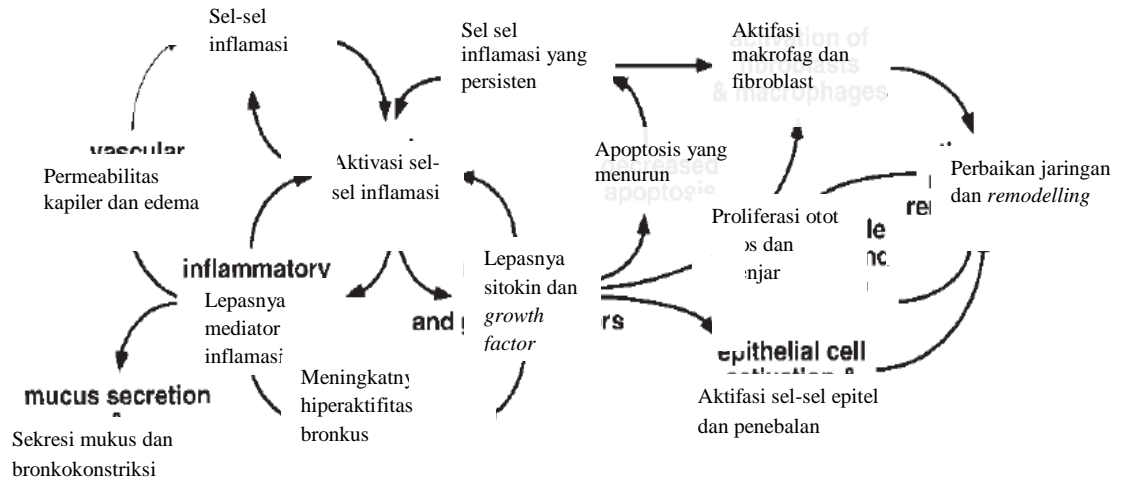
PATOFISIOLOGI ASMA

Inflamasi saluran respiratori pada pasien asma diyakini merupakan hal yang mendasari terjadinya gangguan fungsi berupa obstruksi saluran respiratori yang mengakibatkan keterbatasan aliran udara namun umumnya bersifat reversibel. Penyempitan saluran nafas yang terjadi pada pasien asma disebabkan oleh konstriksi otot polos bronkial yang diprovokasi oleh mediator agonis yang dikeluarkan sel inflamasi.³

Asma hampir selalu berhubungan dengan mudahnya saluran nafas mengalami penyempitan dan atau respon yang berlebihan, yang secara klinis merupakan patofisiologi yang paling diterima sampai saat ini. Mekanismenya tidak diketahui dengan pasti namun dapat berhubungan dengan perubahan otot polos saluran nafas serta berpengaruh terhadap kontraktilitas otot polos dan memperparah penyempitan saluran respiratorik yang sudah terjadi obstruksi.^{3,4}

Pada tigapuluh persen pasien asma, kesehariannya memproduksi sputum dan sisanya hanya memproduksi sputum pada saat serangan. Seringkali pasien asma didiagnosis dengan bronkitis akut rekuren. Hiperplasia kelenjar submukosa dan sel goblet sering kali ditemukan pada saluran nafas pasien asma dan akan tampak sebagai *remodelling* saluran nafas yang merupakan karakteristik asma kronis.^{1,3}

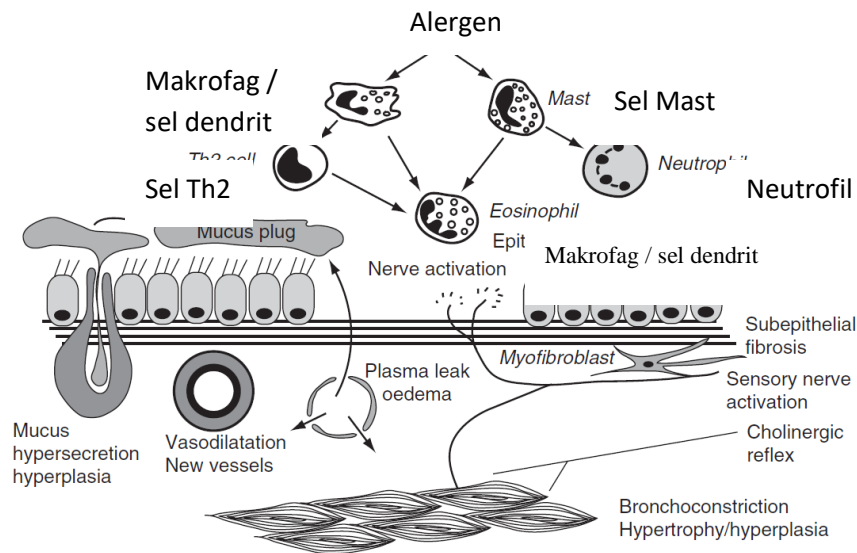
Gambar dibawah dapat menjelaskan secara ringkas patofisiologi asma.



Gambar 1. Patofisiologi asma.³

Secara imunologi, asma berkaitan dengan respon imun *T-helper 2* yang umumnya berkaitan dengan keadaan atopi.⁵ Berbagai jenis alergen seperti *dust mites*, residu dari kecoa, jamur dan serbuk bunga serta bahan non alergenik seperti asap rokok, infeksi, udara dingin dan olahraga dapat merupakan pemicu dari terjadinya rangkaian kejadian imunologis yang menyebabkan inflamasi kronis di saluran respiratori.⁵ Lepasnya mediator-mediator yang diperantarai

oleh *T-helper 2* seperti sitokin, interleukin dapat menyebabkan produksi dari Immunoglobulin E (IgE) oleh sel mast yang selanjutnya akan melepaskan histamin dan leukotrin yang mempunyai peran penting dalam terjadinya spasme bronkus dan bronkiolus, edema saluran respiratorik dan meningkatnya sekresi mukus yang ketiganya khas dijumpai sebagai gejala asma, seperti ditunjukkan pada gambar dibawah ini.^{6,7}



Gambar 2. Peranan *T helper 2* dalam proses terjadinya asma.⁵

TATALAKSANA ASMA

Tujuan utama tatalaksana asma adalah untuk mencapai dan menjaga keadaan terkontrolnya asma dari faktor-faktor pencetus dan mengurangi resiko morbiditas dan mortalitas akibat asma.¹ Penghindaran dari faktor pencetus (alergen/non alergen) merupakan komponen penting dari tatalaksana asma. Penderita yang alergi terhadap debu rumah (*house dust mites*) harus diinstruksikan untuk menggunakan

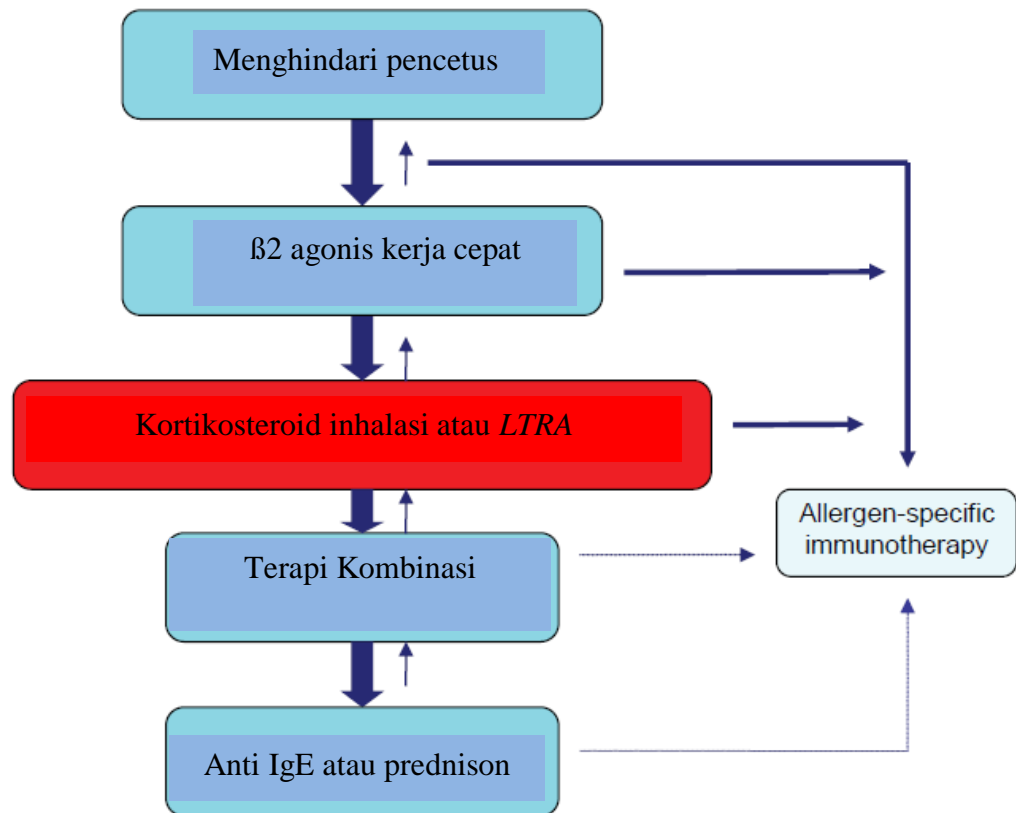
bahan-bahan yang tidak menampung debu rumah di dalam kamar tidurnya.^{1,7} Pada penderita yang alergi terhadap hewan peliharaan (*animal dander*), maka dianjurkan tidak memelihara hewan domestik didalam rumah. Biasanya gejala asma akan menghilang dalam 4 sampai 6 bulan setelah hewan tersebut tidak ada di dalam rumah. Paparan terhadap serbuk bungan (*pollen*) dapat diminimalisir dengan memakai penyejuk udara dengan jendela rumah

yang tetap tertutup.⁷ Semua anjuran pencegahan ini termasuk kepada mengurangi risiko mengurangi paparan asap rokok dari perokok aktif.^{1,3,7}

Terapi obat-obatan dalam tatalaksana asma dikenal sebagai *controller* (obat-obatan yang dikonsumsi setiap hari dalam jangka panjang yang mempunyai efek anti inflamasi) dan *reliever* (obat-obatan yang digunakan pada saat serangan saja untuk mengurangi gejala konstriksi dari bronkus dan gejala lainnya). Obat *controller* termasuk

kortikosteroid topikal, antagonis reseptor leukotrien, *long acting beta2 agonis* (LABA) dan terapi anti IgE.¹

Obat-obatan yang tergolong *reliever* meliputi beta2 agnonis kerja cepat dan antikolinergik. Gambar 3 dapat memperlihatkan alur penatalaksanaan asma pada anak.⁷ Imunoterapi terhadap alergen spesifik bisa dipertimbangkan pada asma karena penyebab yang utama adalah alergi yang sudah diketahui namun harus dilaksanakan oleh klinisi yang telah terlatih dipenanganan alergi.⁸



Gambar 3. Alur tatalaksana manajemen pada asma anak.⁷

IMUNOTERAPI

Allergen-specific immunotherapy meliputi pemberian secara sub kutan atau juga pemberian sub lingual.⁸ Bahan alergen diberikan dengan dosis tertentu dan secara bertahap hingga mencapai dosis yang efektif untuk merangsang toleransi imunologis penderita terhadap alergen.⁸

Beberapa mekanisme

imunoterapi muncul dalam beberapa dekade terakhir. Teori awal berkonsentrasi pada meningkatnya Immunoglobulin G (IgG) spesifik terhadap alergen yang berkompetisi dengan IgE pada reseptornya.^{8,9} Namun diamati korelasi antara konsentrasi Ig G dan respon klinis

tidak begitu nyata (lemah). Baru – baru ini deviasi imun diajukan sebagai teori baru, yang menyebutkan adanya penurunan dari respon sel T untuk berproliferasi terhadap alergen dan adanya pergeseran dari model *T-helper 2* ke *T-helper 1*. Namun teori ini juga masih lemah dikarenakan adanya interferon yang difasilitasi pembentukannya oleh *T-helper 1*.⁸

Mekanisme imunoterapi juga berkaitan dengan produksi dari *T-regulator* yang memproduksi mediator anti inflamasi seperti interleukin 10 (IL 10) dan *transforming growth factor* (TGF) beta.⁹ Interleukin 10 terbukti dapat mengurangi level antibodi yang spesifik untuk proses alergi yaitu Ig E dan meningkatkan level Ig G yang berperan dalam mengurangi lepasnya sitokin proinflamasi seperti sel mast,

eosinofil dan sel T. Imunoterapi juga terbukti mengurangi jumlah sel mast, basofil dan eosinofil pada kulit, hidung, mata dan mukosa bronkus setelah terpapar terhadap alergen dan mengurangi lepasnya mediator seperti histamin.^{8,9}

Keputusan untuk menjalani imunoterapi dibuat berdasarkan kasus per kasus, dan tingkat munculnya gejala yang dapat dikurangi yang mudah menghindari faktor pencetus dan masih memungkinkan dengan terapi farmakologi. Penderita juga dipilih karena bisa kooperatif dan patuh terhadap prosedur yang dijalankan. Beberapa indikasi penggunaan imunoterapi pada asma karena faktor alergi yang sudah diketahui dapat dilihat pada tabel dibawah.¹⁰

Tabel 1. Kriteria untuk pemakaian imunoterapi.¹⁰

Alergi asma = gejala yang muncul dikarenakan paparan *aeroallergen*, dan berhubungan dengan peningkatan level antibodi dan adanya:

Respon yang rendah terhadap obat-obatan

Respon yang minimal terhadap pengindaran terhadap faktor pencetus

Adanya efek samping dari penggunaan obat-obatan yang tidak bisa ditolerir

Penderita tidak menginginkan penggunaan obat-obatan jangka panjang

Gejala bersamaan dengan munculnya rinitis alergika

Penilaian terhadap pasien harus dikerjakan menyeluruh termasuk jika terjadi serangan akut asma. Umumnya, proses imunoterapi ini terdiri atas dua fase yaitu fase *build up* (induksi) dan fase pemeliharaan.⁸ Pada fase induksi, penderita mendapatkan suntikan setiap minggu, dengan dosis yang sangat rendah, dan ditingkatkan perlahan-lahan selama 5 – 8 bulan. Setelah periode ini, penderita biasanya sudah memiliki toleransi yang cukup terhadap alergen yang disuntikkan untuk memulai fase pemeliharaan. Pada fase pemeliharaan, penderita menerima suntikan setiap 3 sampai 4 minggu, biasanya untuk periode 3 – 5 tahun. Setelah itu, biasanya penderita akan memiliki efek perlindungan dan imunoterapi dapat dihentikan.^{8,9}

Metode lain adalah metode akselerasi, atau imunoterapi *cluster*. Metode ini meliputi pemberian beberapa dosis yang ditingkatkan dengan dua atau tiga kali suntikan pada satu kali kunjungan. Suntikan dengan dosis yang ditingkatkan tersebut bervariasi antara 15 sampai 60 menit pada satu hari yang sama, sampai dosis pemeliharaan tercapai.⁸ Namun pemberian dengan metode ini, umumnya jarang digunakan karena meningkatnya risiko terjadinya reaksi sistemik. Penderita yang mendapatkan imunoterapi harus dipantau secara teratur untuk menilai efikasi dari pengobatan, pemantauan efek samping, dan pengaturan dosis.^{8,10}

Dari sebuah publikasi yang dikeluarkan oleh *Agency for Healthcare Research and Quality*

menyebutkan bahwa imunoterapi dengan cara penyuntikan subkutan dapat mengurangi gejala asma dan mengurangi pemakaian obat-obatan pada asma. Imunoterapi metode subkutan juga disebutkan mempunyai pengaruh yang lebih signifikan dibandingkan metode sublingual untuk memperbaiki gejala asma, seperti ditunjukkan pada tabel 2.¹¹ Pada sebuah penelitian prospektif tahun 2011 menyebutkan bahwa metode subkutan lebih diinginkan karena secara klinis dapat dengan cepat menginduksi produksi sitokin, dan produksi dari antibodi Ig G yang dapat berperan menghambat Ig E. Namun penelitian ini juga menyebutkan bahwa keunggulan dari metode sublingual adalah rendahnya efek samping lokal maupun sistemik,

dibandingkan dengan metode sub
lingual.⁹

Tabel 2. Perbandingan imunoterapi metode subkutan dan sublingual.¹¹

Penelitian	Alergen	Comparator	Jumlah Responden	Risiko bias	Metode yang dianjurkan	Tingkat pengaruh
Mungan 1999	<i>Dust mite</i>	Sublingual Subkutan Plasebo	36	Medium	Subkutan	Sedang
Eifan 2010	<i>Dust mite</i>	Sublingual Subkutan Farmakoterapi	48	Medium	Sublingual	Sedang
Yuksele 2011	<i>Dust mite</i>	Sublingual + injeksi plasebo Subkutan + tetes plasebo Injeksi plasebo + tetes	31	Medium	Subkutan	Sedang
Keles 2011	<i>Dust mite</i>	Sublingual Subkutan Sublingual + subkutan Farmakoterapi	56	Medium	Subkutan	Lemah

Imunoterapi terhadap asma karena faktor alergi umumnya ditoleransi dengan baik dan aman digunakan. Namun efek samping dapat terjadi, baik efek samping yang bersifat lokal maupun sistemik.⁸ Reaksi lokal pada tempat penyuntikan dapat terjadi seperti kulit kemerahan

dan gatal, namun umumnya dapat ditatalaksana dengan pemberian kompres dingin atau es dan kortikosteroid topikal.⁸ Reaksi sistemik dapat terjadi pada sebagian kecil kasus (berkisar 1 sampai 4%), dan umumnya bergejala yang ringan. Gejala yang berat (anafilaksis)

meliputi gambaran dari gangguan di pencernaan, seperti terlihat pada tabel kulit, saluran pernafasan dan saluran 3 dibawah ini.

Tabel 3. Gejala dan tanda anafilaksis.⁸

Gejala/Tanda	Insidens
Urtikaria, angiodema	87%
Dispneu	59%
<i>Dizzines</i> , sinkop	33%
Diare, kram perut	29%
<i>Flushing</i>	25%
Edema saluran nafas atas	21%
Mual, muntah	20%
Hipotensi	15%
Rinitis	8%
Gatal tanpa ruam	5%
Kejang	1%

Biasanya gejala-gejala ini intravena atau oksigen harus dapat timbul 30 menit sesudah diberikan.^{8,10} suntikan imunoterapi diberikan, Larutan epinefrin sebanyak karenananya harus disediakan 0.01 mg/kgBB, maksimu 0.3 mg terlebih dahulu injeksi epinefrin, (larutan 1 : 1000) diberikan secara oksigen dan cairan intravena sebelum intramuskular atau subkutan pada tindakan imunoterapi dimulai. Dalam lengan atas atau paha. Dosis keadaan anafilaksis, harus diberikan adrenalain pertama dapat diulangi suntikan epinefrin dan dalam keadaan dengan jarak waktu 5 menit bila yang berat, pemberian cairan diperlukan. Kalau terdapat syok atau kolaps vaskular atau tidak berespons

dengan medikasi intramuskular, dapat diberikan epinefrin 0.01 – 0.05mg/kgBB (larutan 1 : 10 000) secara intravena dengan kecepatan lambat (1 – 2 menit) serta dapat diulang dalam 5 – 10 menit.¹²

DAFTAR PUSTAKA

1. Rahajoe NN, Supriyatno B, Seryanto DB. Buku Ajar Respirologi Anak edisi I. IDAI. 2012.
2. Global initiative for Asthma. Global strategy for Asthma Mangement and Prevention. National Institute of Health. Diunduh dari <http://www.ginaasthma.com/> tanggal 9 Juli 2013
3. Bousquet J, Jeffrey PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From Bronchoconstriction to airway remodelling. Am J respir Crit Care Med 2000; 161: 1720-45.
4. Jeffrey PK. Remodelling and inflammation of bronchi in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc 2004; 1: 176-83.
5. Barnes PJ. Biology and Assessment of Airway Inflammation. Dalam Chemick V, Bat TF, Wilmott RW, Bush A. Kendig's disorders of the respiratory tract in children. Edisi 7. 2006. h 65 – 73.
6. Gerhold K, Darcan Y, Hamelmann E. Primay prevention of Allergic Diseases: Current Concepts and Mechanisms. Allergy,

- Asthma and Clinical Immunology. 2007; 3(4): 105-13.
7. Kim H, Mazza J. Asthma. Allergy, Asthma & Clinical Immunology. 2011; 7: 1-9.
8. Moote W, Kim H. Allergen-specific immunotherapy. Asthma&Clinical Immunology. 2011; 7:S1-7.
9. Keles S, Karakoc-Aydiner E, Ozen A, Izgi AG, Tevetoglu A, Akkoc T, dkk. A novel approach in allergen-specific immunotherapy: combination of sublingual and subcutaneous routes. J Allergy Clin Immunol 2011;128:808-15.
10. Davidson W, Lucas S, Borish L. Update on Allergy Immunotherapy. Allergy, Asthma and Clinical Immunology. 2005; 1(4): 162-64.
11. Lin SY, Erekosima N, Suarez-Cuervo C, Ramanathan M, Kim JM, Ward D, dkk. Allergen-Specific Immunotherapy for the Treatment of Allergic Rhinoconjunctivitis and/or Asthma: Comparative Effectiveness Review. 2013; 3: h 87 – 90.
12. Rachman O, Soepriadi M, Setiabudiawan B. Anafilaksis. Dalam Akib AAP, Munasir Z, Kurniati N, penyunting. Buku Ajar Alergi Immunologi Anak Edisi Kedua. Ikatan Dokter Anak Indonesia. 2008. h 218 – 219.