

Terapi Antibodi IgE pada Rinitis Alergi

IgE Antibody Therapy in Allergic Rhinitis

Asti Widuri

*Bagian Ilmu Penyakit Telinga Hidung dan Tenggorokan (THT)
Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Yogyakarta*

Abstract

Allergic rhinitis is a highly prevalent respiratory disease, affecting up to 40% of the population in some countries, and has an important impact on quality of life. Although a number of different drug types are available for treating allergic rhinitis, antihistamines are currently considered first line therapy. Most current treatments only relieve symptoms and do not modify the course of the disease.

IgE may play a role in allergic sensitization, interaction between allergens and IgE leads to activation of mast cell, with consequent release of histamine and other pro-allergic mediators. IgE therefore potentially represents an important target for pharmacological intervention in allergic rhinitis.

Keywords: allergic rhinitis, antibody IgE, therapy

Abstrak

Rinitis alergi adalah penyakit saluran pernafasan yang tinggi prevalensinya, mengenai sampai 40% populasi di beberapa negara, dan menimbulkan dampak yang serius pada kualitas hidup. Meskipun bermacam-macam obat dapat digunakan untuk mengobati rinitis alergi, antihistamin yang merupakan pilihan obat pertama. Hampir seluruh pengobatan rinitis alergi hanya ditujukan untuk mengurangi gejala tetapi tidak merubah perjalanan penyakitnya.

IgE kemungkinan berperan pada proses sensitisasi, interaksi antara alergen-alergen dengan IgE akan mengaktifasi sel mast yang akan mengeluarkan histamin dan mediator-mediator alergi yang lain. Sehingga IgE memiliki potensi sebagai target intervensi pengobatan secara farmakologis yang penting dalam penanganan rinitis alergi.

Kata kunci: antibodi IgE, rinitis alergi, terapi

Pendahuluan

Rinitis alergi didefinisikan sebagai suatu gangguan hidung yang disebabkan oleh reaksi peradangan mukosa hidung diperantarai oleh imunoglobulin E (IgE), setelah terjadi paparan alergen (reaksi hipersensitivitas tipe I Gell dan Comb). Gangguan hidung dapat berupa gejala gatal-gatal pada hidung yang dapat meluas ke mata dan tenggorok, bersin-bersin, beringus, dan hidung tersumbat.¹

Rinitis alergi menjadi masalah kesehatan global, yang mempengaruhi sekitar 10 hingga 25% populasi. Pada negara maju prevalensi rinitis alergi lebih tinggi seperti di Inggris mencapai 29%, di Denmark sebesar 31,5%, dan di Amerika berkisar 33,6%.³ Prevalensi di Indonesia belum diketahui secara pasti, namun data dari berbagai rumah sakit menunjukkan bahwa rinitis alergi memiliki frekuensi berkisar 10-26%.² Rinitis alergi umumnya

bukan penyakit yang fatal tetapi gejalanya dapat mempengaruhi status kesehatan seseorang dan menurunkan kualitas hidup penderita. Penyakit ini juga menurunkan produktifitas kerja, waktu efektif kerja, dan prestasi sekolah. Dampak secara ekonomi di Amerika mencapai 3 juta dolar dan tambahan 4 juta dolar akibat komplikasi yang terjadi seperti otitis dan asma.³

Terapi rinitis alergi dilakukan pendekatan bertahap sesuai dengan berat ringan penyakit dan respon terhadap pengobatan yang diberikan. Prinsip terapi rinitis alergi meliputi penghindaran terhadap alergen, edukasi, farmako terapi (antihistamin, kortikosteroid, dekongestan, antikolinergik), operasi, maupun imunoterapi.²

Pada kenyataannya tidak semua pasien mempunyai respon yang baik terhadap terapi rinitis alergi yang secara umum ditujukan mengontrol respon imun yang terlibat dalam reaksi alergi, sehingga diperlukan modifikasi terapi dengan mengidentifikasi target baru untuk intervensi pengobatan. Salah satu molekul yang terlibat dalam respon alergi adalah Ig E dan dikembangkan terapi antibodi IgE yang berfungsi mengikat IgE sehingga tidak dapat berikatan dengan alergen yang ada.

Tujuan penulisan makalah ini adalah untuk memberikan wacana tentang terapi antibodi IgE sebagai salah satu alternatif dalam penanganan rinitis alergi.

Pembahasan

Rinitis alergi dapat terjadi bila didahului pembentukan IgE spesifik dalam tubuh yang dipengaruhi faktor genetik dan lingkungan. Faktor genetik akan menentukan apakah seseorang akan menderita penyakit alergi atau tidak, sedang spesifisitas terhadap suatu jenis alergen ditentukan oleh faktor lingkungan meskipun sebagian peneliti berpendapat spesifisitas tertentu juga diturunkan oleh faktor genetik.^{2,3} Patogenesis rinitis alergi meliputi tahap sensitisasi, tahap efektor fase cepat, fase lambat serta tahap hiper-responsif.³ Diagnosis rinitis alergi ditegakkan dengan anamnesis riwayat adanya alergi,

pemeriksaan fisik dan pemeriksaan-pemeriksaan penunjang khusus, yaitu pemeriksaan penunjang secara *invivo* atau *invitro*. Dengan pemeriksaan tersebut diagnosis rinitis alergi dapat ditegakkan lebih akurat, walaupun dalam hal ini tidak semua bentuk tes bisa dilakukan karena pemeriksaannya mahal.^{1,3}

Pemeriksaan fisik dapat ditemukan tanda-tanda obyektif yaitu *allergic shiners* adalah warna kehitaman pada daerah infraorbita disertai dengan pembengkakan. Perubahan ini mungkin adanya statis dari vena yang disebabkan edema dari mukosa hidung dan sinus.⁴ Sekret hidung serus atau mukoserus, konka pucat atau keunguan (*livide*) dan edema, faring berlendir.^{1,3} Tanda lain yang sering timbul adalah munculnya garis transversal pada punggung hidung (*allergic crease*) dan karena gatal penderita rinitis alergi sering menggosok-gosokkan hidung, dikenal istilah *allergic salute* biasanya timbul setelah gejala diderita lebih dari 2 tahun.^{3,5}

Penunjang diagnosis *invivo* antara lain adalah: tes kulit yaitu tes kulit epidermal (*skin prick test*), tes kulit intradermal (*single dilution dan multiple dilution*) serta tes provokasi. Tes provokasi hidung yaitu dengan memberikan alergen langsung ke mukosa hidung, kemudian respon dari target organ tersebut diobservasi.^{1,6}

Diagnosis *invitro* yaitu: 1) Usapan lendir hidung terdapat eosinofil, atau netrofil dan eosinofil. Belum ada konsensus berapa nilai *cut off* yang dipakai secara internasional, 2) Pemeriksaan IgE total (*Paper Radioimmunosorbent Test*) yaitu PRIST > 350 IU dan 3) Ig E spesifik RAST (*Radioallergosorbent test*) positif.¹

Klasifikasi Rinitis alergi berdasarkan periode terjadinya serangan. Pembagian rinitis menjadi tipe musiman dan tipe sepanjang tahun tidak memadai lagi sekarang dikembangkan oleh Bousquet¹ klasifikasi baru sebagai berikut: 1) Rinitis alergi intermiten, apabila serangan : kurang dari 4 hari dalam seminggu atau secara kumulatif kurang dari 4 minggu dalam satu tahun; 2) Rinitis alergi persisten, apabila serangan lebih dari 4 hari dalam satu

minggu atau secara kumulatif lebih dari 4 minggu dalam satu tahun; 3) Rinitis alergi karena pekerjaan.¹

Klasifikasi Rinitis alergi berdasarkan berat ringannya penyakit. Bousquet membagi klasifikasi rinitis alergi berdasarkan berat-ringannya penyakit dibedakan: 1) Ringan, apabila penyakit tersebut: tidak mengganggu pola tidur, tidak mengganggu aktivitas pekerjaan, tidak mengganggu aktivitas penggunaan waktu luang, tidak mengganggu aktivitas sosial; 2) Rinitis alergi sedang-berat, apabila penyakit tersebut telah: mengganggu pola tidur, mengganggu aktivitas pekerjaan, mengganggu aktivitas penggunaan waktu luang, mengganggu aktivitas sosial; 3) Rinitis alergi dengan komplikasi, misalnya apabila rinitis alergi disertai: sinusitis, polip hidung, gangguan fungsi tuba auditiva dan telinga tengah.¹

Terapi rinitis alergi harus mempertimbangkan gejala utama, derajat, kualitas hidup, dan *cost effectiveness*. Terapi rinitis alergi meliputi kontrol lingkungan, farmakoterapi, dan imunoterapi. Farmakoterapi meliputi pemberian antihistamin, kortikosteroid, nasal dekongestan, antileukotrin, mukolitik. Bila secara farmakoterapi mengalami kegagalan bisa dilanjutkan dengan imunoterapi^{1,2} dan sebagai wacana baru adalah terapi anti Ig E antibodi yang merupakan alternatif dalam penatalaksanaan pasien dengan penyakit alergi⁷.

Kontrol lingkungan : salah satu penanganan rinitis alergi yang penting adalah menghindari alergen. Sementara ini tidak ada keraguan bahwa menghindari alergen efektif dapat memberikan perbaikan klinis, hanya dalam prakteknya banyak kesulitan. Misalnya pada seseorang yang alergi kucing dia tetap memelihara kucing dan membiarkan gejala alerginya berlanjut, demikian juga seseorang yang alergi tepung sari walaupun dia tidak masuk taman tetapi tetap terkena paparan karena tingginya kadar tepung sari di udara^{7,8}.

Farmakoterapi dengan (1). Antihistamin. Pemberian antihistamin oral dosis tunggal merupakan *first line* terapi

untuk kasus rinitis alergi ringan. Gejala – gejala alergi (gatal, bersin, pilek dan hidung tersumbat) disebabkan interaksi antara mediator dengan saraf, pembuluh darah dan kelenjar yang berada di rongga hidung. Histamin melalui interaksinya dengan reseptor H1 mempunyai peran dalam mediator inflamasi yang terlibat dalam proses ini. Aktivitas antihistamin disebabkan peran antagonis histamin pada reseptornya^{7,8}.

Antihistamin generasi pertama efektif menekan respon alergi tetapi kemampuannya menembus sawar darah otak menimbulkan efek samping sentral yang dibagi dalam 3 kategori yaitu depresif, stimulatori dan neuropsikiatri. Juga terdapat efek antikolinergik perifer seperti mata kabur, dilatasi pupil, mulut kering dan gangguan berkemih^{7,8}.

Sebagian besar antihistamin generasi kedua tidak mampu menembus sawar darah otak karena perubahan sifat lipofobisitas dan elektrostatik tetapi pada dosis tinggi terdapat efek sedasi. Fexofenadine antihistamin generasi terbaru merupakan sediaan tanpa efek sedasi walaupun dalam dosis tinggi direkomendasikan pemakaiannya oleh Royal Air Force pada pilot karena tidak ada efek sedasi dan gangguan psikomotor. Terfenadine dan astemizole penggunaannya terbatas karena dapat menimbulkan aritmia jantung sehingga dengan alasan keamanan obat tersebut ditarik dari peredaran^{7,8}.

Farmakoterapi dengan (2). Steroid intranasal. Pemakaian steroid intranasal direkomendasikan untuk rinitis alergi sedang-berat, secara efektif dapat mengatasi gejala-gejala alergi pada anak-anak dan dewasa. Walaupun availabilitas dan dosis obat rendah pada pemakaian steroid intranasal harus diwaspadai efek supresinya terhadap aksis HPA, dan resiko gangguan pertumbuhan pada anak-anak^{7,8}.

Farmakoterapi dengan (3). Dekongestan. Dekongestan sering ditambahkan sebagai kombinasi terapi untuk menghilangkan keluhan hidung tersumbat, pemakaian topikal lebih efektif

tetapi ada resiko *tachyphilaxis* dan *rebound phenomen* jika pemberiannya dihentikan. Sedangkan sediaan oral ada kecenderungan terjadi insomnia dan kenaikan tekanan darah^{7,8}.

Imunoterapi memberikan kemungkinan kesembuhan yang permanen, tetapi memerlukan waktu terapi jangka lama sehingga memiliki keterbatasan hanya dapat diterapkan pada pasien tertentu, pemberiannya harus dilakukan oleh dokter spesialis dan tidak dianjurkan pada pasien multipel alergi^{7,8}.

Anti IgE Antibodi : sebagian besar terapi yang ada sekarang hanya mengurangi gejala, tidak mempengaruhi perjalanan penyakit, diketahuinya patofisiologi penyakit alergi membuka kesempatan untuk mengembangkan terapi baru. Semakin besar pengetahuan mekanisme keseimbangan antara sel-sel Th1 dan Th2 dan sitokin-sitokin yang diproduksi dikembangkan target penghambatan efek bradikinin, substansi P, leukotrin, antibodi IgE, triptase, platelet-activating factor dan prostaglandin. IgE tampaknya memiliki peran kunci pada reaksi alergi sehingga menjadi pusat perhatian dalam modifikasi terapi^{8,9} Reaksi inflamasi alergi pada saluran pernafasan disebabkan kegagalan kontrol respon imunologi yang dimediasi oleh IgE. Sehingga kenaikan kadar imunoglobulin bebas dalam darah dianggap sebagai petanda penyakit atopi. Aktifitas Biologi IgE dimediasi melalui reseptor dengan afinitas tinggi (Fc ϵ RI) dan reseptor afinitas rendah (Fc ϵ RII atau CD23), sedangkan sel mast pada penderita atopi memiliki peningkatan jumlah reseptor Fc ϵ RI sehingga berhubungan dengan peningkatan pengikatan IgE dan mudah terjadi degranulasi¹⁰.

Sejarah Antibodi Monoklonal : saat awal antibodi menerima perhatian sebagai mekanisme utama proses allograf, fokus obat immunosupresi berkembang pada obat-obat yang menghambat jalur T sel. Obat tersebut dapat mengurangi kecepatan rejeksi secara signifikan. Sekarang dengan perkembangan transplantasi darah silang grup ABO yang berbeda perhatian kembali

pada B sel dengan menghambat mekanisme melalui hambatan/ deplesi antibodi, memblok antibodi atau interferensi mekanismenya¹². Antibodi monoklonal diperoleh dengan menyuntikkan rsFc ϵ RI yang dihasilkan P *Pastoris* kemudian 3 hari setelah penyuntikan lien tikus didifusi dengan P3-NSI-Ag4-1, hibridoma supernatan dideteksi dengan Ig anti mouse kemudian sel line yang positif dikloning dengan dilusi terbatas menghasilkan mAb 47 dan mAb 54¹²

Mekanisme aksi : antibodi IgE akan mengikat IgE bebas dalam serum pada tempat ikatan dengan Fc ϵ RI pada C3 domain sehingga mencegah interaksinya dengan Fc ϵ RI yang merupakan reseptor IgE dengan afinitas tinggi. Kadar IgE bebas dalam serum menurun sampai > 90 % dari kadar dasar sebelum terapi dalam 24 jam setelah pemberian antibodi IgE (Omalizumab)⁹. Karakteristik penting lain dari anti IgE antibodi ini adalah sifatnya non-anafilaktik karena antibodi tersebut tidak mengaktifasi sel mast atau basofil. Karakteristik ini terjadi karena antibodi mengikat IgE pada tempat yang sama normalnya dikenal dengan reseptor dengan afinitas tinggi dan rendah^{11,12,13}. Gambaran pokok pada terapi anti IgE ini dengan mengenali dan mengikat IgE dalam serum tetapi tidak pada IgG dan IgA, menghambat ikatan IgE dengan Fc ϵ RI serta mencegah ikatan IgE dengan mast sel sehingga tidak terjadi degranulasi¹⁴.

Omalizumab mengikat IgE bebas dalam serum membentuk kompleks yang menyusun trimer dalam 2:1 atau 1:2 tergantung konsentrasi molekul atau membentuk cyclic hexamers antara omalizumab dengan IgE 3:3 jika konsentrasinya hampir sama. Cyclic hexamer omalizumab-IgE tersebut kira-kira berukuran 1000 kDa yang ukurannya hampir sama dengan IgM alami yang terjadi, bersifat mudah larut dan tidak menimbulkan masalah dalam mekanisme clearance melalui sistem retikuloendotelial¹⁰.

Salah satu faktor keamanan yang diperhatikan pada omalizumab ini apakah pemakaiannya akan menurunkan

mekanisme pertahanan terhadap infeksi parasit, tetapi hasil penelitian justru menunjukkan reduksi IgE karena pemberian anti IgE ini mengakibatkan penurunan jumlah cacang dan jumlah telur cacang¹⁵.

Pemakaian klinis pada pasien rinitis alergi : Ig E memiliki peran kunci dalam terjadinya reaksi alergi terutama pada fase respon awal, sehingga antibodi *humanized monoclonal anti-IgE* (omalizumab) yang mencegah ikatan IgE dengan reseptor pada sel mast dan basofil diteliti kegunaan klinisnya pada beberapa penyakit alergi antara lain asma, dermatitis atopi, alergi lateks dan makanan dan rinitis alergi, Setelah diberikan secara intravena atau subkutan omalizumab dalam plasma memiliki waktu paruh eliminasi yang panjang (1-4 minggu) dan menurunkan kadar IgE bebas di dalam serum¹⁵.

Penelitian tentang pemakaian anti IgE antibodi (omalizumab) dilakukan terhadap 47 pasien rinitis alergi dengan hasil skin tes positif terhadap tungau debu, diberikan omalizumab 0,015 atau 0,030 mg/kg/IU/mL secara intravena setiap 2 minggu selama 26 minggu dan diteruskan sampai 20 minggu dengan pengurangan dosis. Hasil penelitian menunjukkan penurunann kadar IgE serum > 98 % dibanding data dasar pada kedua dosis dan secara signifikan pada minggu ke 26 terjadi penurunan jumlah diameter hasil skin tes¹⁵.

Penelitian lain pada kasus rinitis alergi dengan memberikan omalizumab 300 mg, 150 mg dan plasebo dimulai 2 minggu sebelum musim semi dan diteruskan sampai 12 minggu, omalizumad diberikan subkutan setiap 3 atau 4 minggu tergantung kadar IgE serum. Penilaian dilakukan terhadap gejala nasal, gejala mata dan jumlah obat yang digunakan. Hasil penelitian menunjukkan hubungan dosis dan respon dimana kedua dosis yang lebih tinggi memberikan perbaikan gejala lebih nyata. Analisis lebih jauh diperkirakan efikasi klinis atau perbaikan gejala berhubungan dengan kemampuan menurunkan jumlah IgE bebas dalam serum. Dari kuesioner yang diberikan dapat dianalisa perbaikan kualitas hidup

pada kedua kelompok yang diberikan omalizumab dibanding plasebo¹⁵.

Kesimpulan

Rinitis alergi sebagai suatu gangguan hidung yang disebabkan oleh reaksi peradangan mukosa hidung diperantarai oleh imunoglobulin E (IgE), setelah terjadi paparan alergen (reaksi hipersensitivitas tipe I Gell dan Comb). Rinitis alergi seperti penyakit alergi yang lain terjadi akibat dominasi Th-2 dibandingkan Th-1 sehingga produksi IgE meningkat.

IgE berperan penting dalam proses inflamasi yang diinduksi alergen dengan berikatan dengan reseptor afinitas tinggi (Fc ϵ RI) di sel mast atau basofil sehingga terjadi pelepasan mediator-mediator inflamasi. Diferensiasi sel B ke dalam IgE yang disekresi ke dalam plasma paling tidak melalui 2 signal yang berbeda, pertama diperantarai IL-4 dan IL-13 dan yang kedua dikirim melalui interaksi CD40L pada permukaan sel T dengan CD40 sebuah kostimulator pada permukaan membran sel B. Meskipun penelitian terbaru memperlihatkan bahwa antigen yang menaktivasi sel mast juga bisa diinduksi sintesis IgE pada sel B.

Humanized monoclonal antibody atau Omalizumab secara klinis bermanfaat dalam terapi rinitis alergi dengan mekanisme mengenali dan mengikat IgE pada tempat untuk berikatan dengan reseptor afinitas tinggi (Fc ϵ RI) sehingga IgE membentuk kompleks omalizumab-IgE dan diekskresi melalui sistem retikuloendotelial. Dengan demikian IgE tidak berikatan dengan sel mast atau basofil dan mencegah terjadinya reaksi degranulasi.

Daftar Pustaka

1. Bousquet J., Cauwenberge V.P. and Khaltev P. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J. Allergy Clin Immunol* 2001 ; 108 : S148-S195.
2. Sudarman K dan Soekardono S. Penatalaksanaan rinitis alergika. *Simposium Penatalaksanaan*

- Penyakit-penyakit Alergi Secara Rasional Yogyakarta* 1996.
3. Sudarman K. Pengelolaan penyakit rinitis alergi. *Simposium pengelolaan penyakit alergi secara rasional, Yogyakarta* 2001: 49-65.
 4. Baratawidjaja K., Molekul adhesi pada inflamasi tantangan baru untuk para klinikus. *Majalah Kedokteran Indonesia* 1996; 46 : 223-228.
 5. Suprihati, Madiadipura T, Sumarman I. Penatalaksanaan rinitis alergi sesuai WHO-ARIA. Dalam *Konas Perhati XIII Bali* 2003: 1-14.
 6. Van Cauwen Berge P, De-Belder T, Vermeiren J, Kaplan A. Global Resources in Allergy (GLORIA) : allergic rhinitis and allergic conjunctivitis. *Clin Exp All Rev* 2003;3:46-50.
 7. Naclerio R, Rosenwasser L, Ohkubo K. Allergic rhinitis : current and future treatments. *Clin Exp All Rev* 2002;2:137-147
 8. Holgate ST. Today's science-tomorrow's practice: basic mechanisms of allergy and their clinical implication. *Clin Exp All Rev* 2002;2: 48-54.
 9. Babu KS, Arshad SH, Holgate ST. Anti-IgE treatment: an up date. *J All* 2001;56:1121-1128.
 10. Pescovitz MD. Rituximab, an Anti CD20 monoclonal antibody : History and Mechanism of Action. *Am J of Transp* 2005.
 11. Rigbi LJ, Trist H, Sunder J, Hulet MD, Hogarth PM. Monoclonal antibody and synthetic peptides define the active site of Fc ϵ RI and a potential receptor antagonist. *Allergy* 2000;55:609-619.
 12. Holgate ST, Djukanovic R, Casalet T, Bousquet J. Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic disease: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy. *Clin Exp All* 2005;35:408-416.
 13. Hamelmann E, Rolinc-Wernighans C, Wahn U. From IgE to Anti-IgE: where do we stand? *Allergy* 2002;57: 983-994.
 14. Fahy JV, Boushey HA. Targetting IgE with monoclonal antibodies : the future is now. *Clin Exp All Rev* 1998;28: 664-667.
 15. Arshad SH, Holgate S. The role of IgE in allergen-induced inflammation and the potential for intervention with a humanized monoclonal anti IgE antibody. *Clin Exp All* 2001;31:1344-1351
-