

PERAN IMUNOTERAPI PADA TATALAKSANA ALERGI MAKANAN**Hendra^{1*}****Puskesmas Sintang, Kalimantan Barat**Email Korespondensi: hendralo272@gmail.com**Abstrak**

Alergi makanan merupakan reaksi imun yang terjadi setelah paparan terhadap makanan tertentu. *World Allergy Organization* (WAO) melaporkan 22% penduduk dunia menderita alergi dan terus meningkat setiap tahun. Data tahun 2014, diperkirakan kasus alergi makanan terjadi pada 5% dewasa dan 8% pada anak-anak. Alergi makanan adalah bagian dari reaksi hipersensitivitas, yakni hiperesponsivitas imunologik terhadap antigen spesifik, dapat berasal dari makanan atau mikroorganisme patogen maupun produknya. Alergi makanan menunjukkan gejala klinis lokal ataupun sistemik. Perkembangan ilmu pengetahuan mengarahkan perubahan paradigma dari pencegahan alergi yang berupa tindakan menghindari alergen ke arah desensitisasi dan induksi aktif toleransi imunologik. Imunoterapi dibuat berdasarkan hubungan dengan alergen spesifik. Sebagai dasar teori yaitu dengan melakukan peningkatan paparan secara bertahap seorang penderita dengan alergen yang spesifik, maka diharapkan akan terjadi suatu proses desensitisasi atau peningkatan toleransi terhadap alergen tersebut. Oral imunoterapi melibatkan makanan yang merupakan alergen dan dikonsumsi bertahap dengan peningkatan dosis. Sebagian besar protokol oral imunoterapi meliputi fase eskalasi, diikuti dengan peningkatan dosis dan dosis *maintenance*. Optimasi imunoterapi dapat dilakukan dengan modifikasi protokol seperti dosis, durasi, probiotik dengan imunoterapi, ataupun modifikasi dengan alergen multipel.

Kata kunci: alergi makanan, imunoterapi**THE ROLE OF IMMUNOTHERAPY IN FOOD ALLERGY****Hendra^{1*}****Puskesmas Sintang, Kalimantan Barat**Correspondence Email: hendralo272@gmail.com**Abstract**

Food allergy is immunologic reaction after food exposures. *World Allergy Organization* (WAO) reported 22% worldwide have allergy and keep increasing. In 2014, food allergy been speculated 5% in adult and 8% in child. Food allergy is a part of hypersensitivity, as hyperresponsiveness in immune system with specific antigen from food. Food allergy can manifest as local or systemic. New paradigm in food allergy treatment, shifted from avoid the allergen to desensitization and tolerance. In patient with gradual exposure with specific allergen, desensitization and tolerance been expected. Oral immunotherapy involve food consuming and increased the doses. It consist of escalation, increasing doses and maintenance. For optimizing immunotherapy, it can be modified with dosage, duration, combined with probiotic or with multiple allergen.

Keywords: food allergy, immunotherapy

PENDAHULUAN

World Allergy Organization (WAO) menunjukkan 22% penduduk dunia menderita alergi dan terus meningkat setiap tahun. Pada tahun 2014, diperkirakan kasus alergi makanan terjadi pada 5% dewasa dan 8% pada anak-anak. Alergi makanan adalah bagian dari reaksi hipersensitivitas, yakni hiperesponsivitas imunologik terhadap antigen spesifik, dapat berasal dari makanan atau mikroorganisme patogen maupun produknya. Perkembangan ilmu dan teknologi memungkinkan perubahan paradigma dari pencegahan alergi yang berupa tindakan menghindari alergen ke arah desensitisasi dan induksi aktif toleransi imunologik. Prinsip imunoterapi yaitu dengan melakukan peningkatan paparan secara bertahap seorang penderita dengan alergen yang spesifik, maka diharapkan akan terjadi suatu proses desensitisasi atau peningkatan toleransi terhadap alergen tersebut.

DEFINISI

Alergi makanan adalah reaksi sistem imun yang terjadi setelah paparan terhadap makanan tertentu. Makanan didefinisikan sebagai substansi yang dikonsumsi oleh manusia baik yang sudah diproses, semi proses ataupun mentah. Alergen makanan didefinisikan sebagai komponen spesifik dari makanan atau bahan makanan (secara tipikal merupakan protein, namun bisa juga dalam bentuk hapten) yang dikenali oleh sel imun yang kemudian menimbulkan reaksi imunologik yang diperantarai oleh sel mast dan IgE.^{1,2}

Epidemiologi

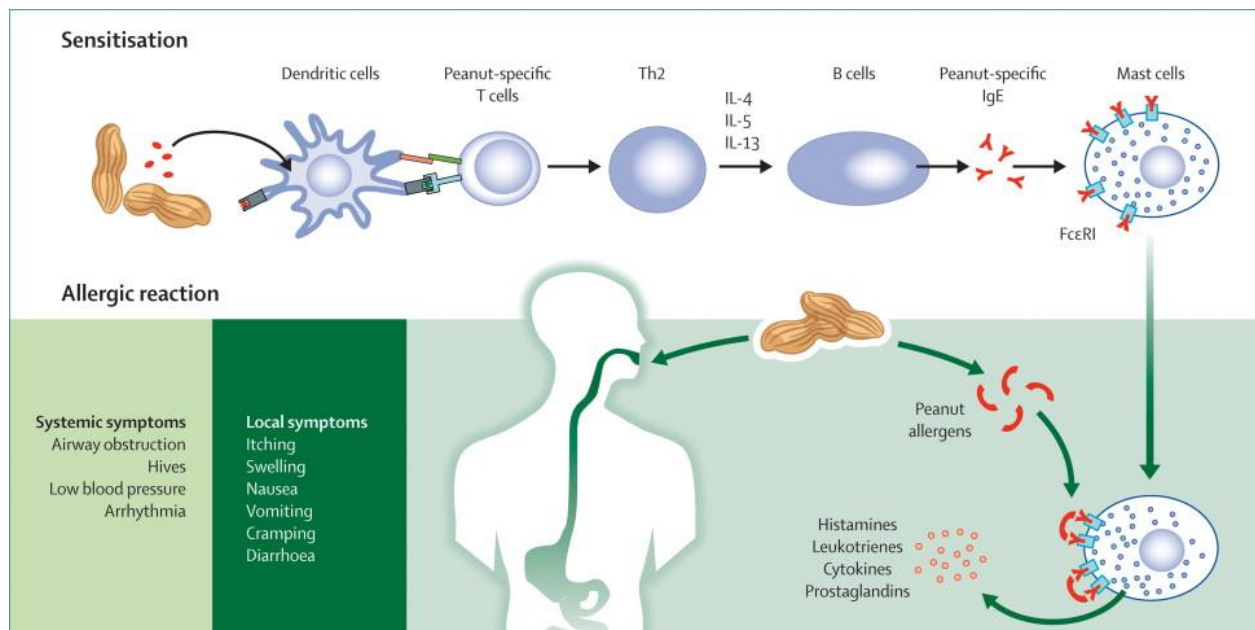
Prevalensi alergi makanan di Indonesia adalah 5 sampai 11%. Dalam beberapa tahun terakhir, angka kejadian alergi terus meningkat tajam baik di dalam negeri maupun luar negeri. *World Allergy Organization* (WAO) menyebutkan 22% penduduk dunia menderita alergi dan terus meningkat setiap tahun. Dalam studi tahun 2014, diperkirakan kasus alergi makanan terjadi pada 5% usia dewasa dan 8% pada anak-anak. Pada negara barat, kasus alergi makanan berkisar 10% dan prevalensi tertinggi pada anak-anak.^{3,4}

Etiologi

Alergen makanan yang cukup sering mengakibatkan alergi pada makanan adalah glikoprotein yang larut dalam air yang berasal dari hewan dan tumbuhan, glikoprotein ini tetap stabil dengan terapi menggunakan panas, asam dan protease. Penyebab yang cukup sering pada kasus alergi pada dewasa adalah susu, kacang, kedelai, *tree nuts*, udang, kepiting, dan wijen.⁵

Patofisiologi

Alergi makanan merupakan bagian dari reaksi hipersensitivitas, yakni hiperresponsivitas imunologik terhadap antigen spesifik, yang dapat berasal dari makanan atau mikroorganisme patogen maupun produknya, atau terhadap antigen milik sendiri yang dipresentasikan secara tidak tepat. Pada alergi makanan, terjadi penetrasi molekul antigen ke dalam tubuh, yang menstimulasi reaksi imunologik. Reaksi ini tidak timbul saat kontak pertama dengan antigen, tetapi gejala akan timbul pada pajanan yang kedua dengan alergen yang sama. Umumnya, pajanan ulang oleh alergen akan meningkatkan respon imun sekunder yang bersifat spesifik. Pada kasus hipersensitivitas/alergi, terjadi reaksi imun berlebihan kemudian menimbulkan kerusakan jaringan. Sekali sensitisasi alergen terjadi, antigen yang kembali terpapar akan mengakibatkan manifestasi lokal ataupun sistemik dari alergi makanan.⁶



Gambar 1. Mekanisme Reaksi Alergi⁷

Manifestasi Klinis

Alergi dapat memberikan gejala klinis lokal maupun sistemik. Pasien alergi dapat mengalami urtikaria, angioedema, dermatitis atopik, gastroenteritis, asma, rhinitis ataupun anafilaksis. Manifestasi klinis pada anafilaksis, meliputi penurunan tekanan darah akibat dilatasi vaskulara, serta obstruksi saluran napas. Pada asma bronkial, gejala yang dialami, seperti obstruksi saluran napas akibat hiperaktivitas otot polos di bagian bronkus, serta inflamasi dan kerusakan jaringan.⁵

DIAGNOSIS

Diagnosis alergi makanan memerlukan gabungan dari anamnesis, pemeriksaan fisik dan penunjang.

- Anamnesis

Komponen anamnesis dalam mendiagnosis alergi makanan sangat penting karena melalui anamnesis kita dapat menggali ada tidaknya riwayat adanya reaksi alergi yang ditimbulkan oleh makanan tertentu dan tipe alergi yang terjadi.¹

- Pemeriksaan Fisik

Melalui pemeriksaan fisik, kita dapat menemukan gejala-gejala alergi yang disebabkan oleh reaksi terhadap jenis makanan tertentu.

- Pemeriksaan penunjang

- *Skin Prick Test* (SPT)

Pemeriksaan ini berfungsi untuk mengidentifikasi makanan yang berpotensi menyebabkan reaksi alergi yang disebabkan oleh aktivasi IgE terhadap jenis makanan tertentu. Caranya adalah dengan menginjeksikan alergen dalam jumlah yang minimum ke kulit dan menunggu hasilnya dalam 30 menit, apabila timbul kemerahan dan indurasi dengan diameter ≥ 3 mm maka hasilnya dinyatakan positif.¹

- Serum Total IgE

Pada orang yang memiliki riwayat atopi, biasanya akan terjadi peningkatan IgE dalam serum darah, namun para ahli lebih menganjurkan untuk dilakukan test IgE alergen spesifik.¹

- *Atopy Patch Test* (APT)

Uji dilakukan dengan cara menempelkan alergen melalui suatu bahan ke kulit yang utuh.¹

- *Oral Food Challenges*

Oral food challenges (OFC) adalah memberikan makanan yang diduga mengandung alergen kepada pasien dengan jumlah yang ditambah secara bertahap bertahap dalam rentang kurang lebih 20-30 menit, apabila timbul reaksi alergi maka segera dihentikan, dan apabila pada jumlah maksimal tidak terjadi reaksi alergi, pasien tidak diperbolehkan pulang selama beberapa jam untuk menghindari adanya komplikasi akibat reaksi alergi lambat.

TATALAKSANA

Tatalaksana Kondisi Akut

Anafilaksis adalah manifestasi alergi yang cepat dan berpotensi meningkatkan mortalitas. Kriteria diagnosis anafilaksis adalah onsetnya akut (beberapa menit sampai beberapa jam) melibatkan kulit dan/atau jaringan mukosa, dengan gejala seperti gatal-gatal, seluruh badan, kemerahan pada kulit wajah, bengkak pada bibir, lidah, dan uvula diikuti 1 dari: gangguan pernapasan (sesak napas, bronkospasme, *wheezing*, *stridor*, penurunan *peak expiratory flow rate*, dan hipoksemia) atau penurunan tekanan darah disertai gejala-gejala seperti hipotonia, *syncope*, dan inkontinensia.¹

Tatalaksana dan Penanganan Reaksi Non-akut

Untuk menghadapi berbagai masalah pada pencegahan alergi, pengembangan terapi saat ini diarahkan pada perbaikan homeostasis sistem biologis penderita alergi yang ditujukan pada imunomodulasi respon imun dengan menyeimbangkan respons imun Th1 dan Th2, sehingga reaksi alergi dapat diperbaiki dengan cara menurunkan respons pembentukan IgE terhadap rangsangan alergen. Sampai saat ini belum ada satu pun terapi yang dapat dengan tuntas menghilangkan adanya reaksi alergi terhadap makanan, namun terus dikembangkan penelitian-penelitian mengenai imunoterapi, desensitisasi terhadap alergen, juga terapi herbal dan alternatif lainnya yang diharapkan dapat berhasil untuk menghilangkan reaksi alergi yang timbul terhadap jenis makanan tertentu.^{8,9}

Perkembangan ilmu dan teknologi memungkinkan perubahan paradigma dari pencegahan alergi berupa tindakan menghindari alergen ke desensitisasi dan induksi aktif toleransi imunologik. Pendekatan yang tengah dievaluasi adalah pemaparan alergen melalui jalur oral maupun intranasal, kulit, injeksi, dan pemberian alergen melalui jalur mukosa (misalnya imunoterapi sublingual), pemberian alergen bersama produk mikrobial dan pemberian alergen bersama anti IgE.⁹

Allergen Immunotherapy

Prinsip imunoterapi mendominasi dalam prinsip tatalaksana alergi makanan. Imunoterapi yang dilakukan berdasarkan hubungan dengan alergen spesifik dilakukan dengan dasar teori yaitu dengan melakukan peningkatan paparan secara gradual seorang penderita dengan alergen yang spesifik, maka diharapkan akan terjadi suatu proses desensitisasi atau diharapkan akan terjadi suatu peningkatan toleransi terhadap alergen tersebut.¹⁰

Tabel: Perbandingan perubahan imunologi dalam imunoterapi¹⁰

	Food allergy	Effective immunotherapy
Serum IgE	↑	↓
Serum IgG4	-/↓	↑
Th2 cytokine production	↑	↓
Mast cell/basophil reactivity	↑	↓
Regulatory T-cell activation	↓	↑

Efek imunologis yang terjadi setelah pemberian imunoterapi adalah sebagai berikut¹⁰:

1. Antibodi penghalang

Imunoterapi akan menginduksi IgG spesifik alergen (IgG4) yang berperan sebagai antibodi penghalang yang berkompetisi dengan IgE untuk berikatan dengan alergen. Sejumlah studi mengemukakan bahwa terbukti ada hubungan antara pengurangan gejala alergi dengan jumlah IgG serum. Peningkatan IgG4 berhubungan dengan inhibisi ikatan antara IgE dengan reseptor sehingga menekan aktivasi basofil.^{10,11}

2. Penurunan IgE

Respons Th 2 terhadap alergen akan dihambat dan menginduksi respons Th 1 dengan peningkatan interferon dan IL-12. Perubahan fungsi ini akan mempengaruhi produksi IgE, pematangan populasi sel, pelepasan mediator oleh sel mast dan basofil. Akhirnya penurunan IgE akan menurunkan respons alergi.

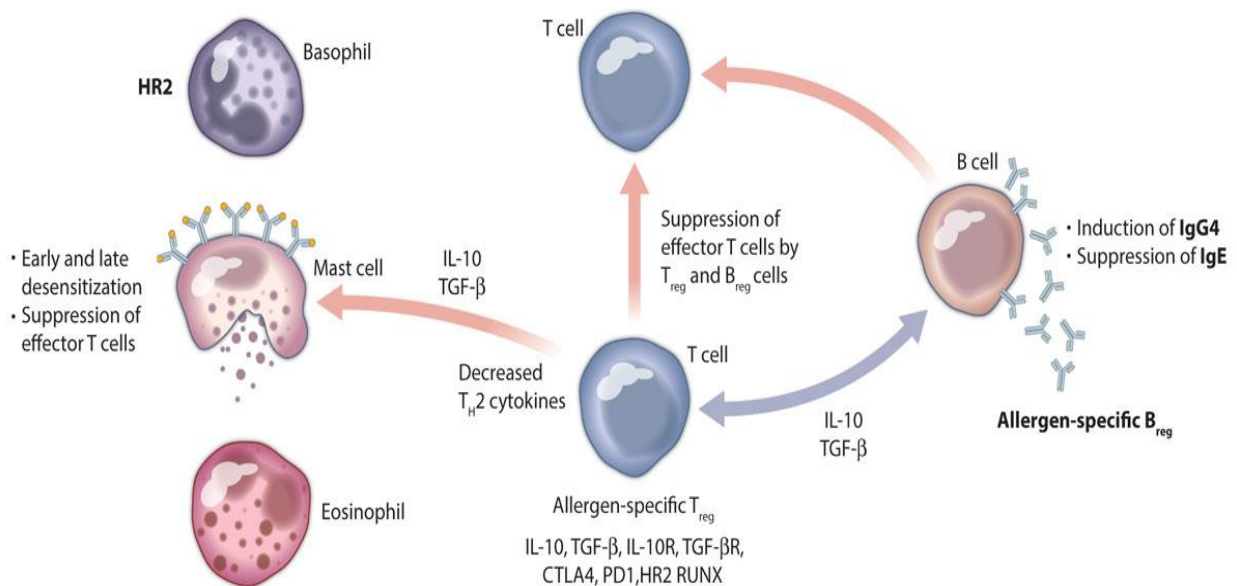
3. Modulasi sel *mast* dan basofil

Imunoterapi memodulasi fungsi sel *mast* dan basofil sehingga terjadi penurunan pelepasan mediator walaupun terdapat IgE spesifik pada permukaannya. Efek ini ditunjukkan dengan

penurunan pelepasan histamin pasca imunoterapi setelah pajanan alergen spesifik yang didahului oleh penurunan IgE spesifik atau peningkatan IgG spesifik.

4. Peningkatan aktivitas limfosit T supresor

Imunoterapi akan mengubah jaringan kerja pengaturan sel oleh karena peningkatan aktivitas limfosit T supresor. Produksi IgE, pematangan sel *mast*, aktivasi makrofag, pelepasan mediator oleh sel *mast* dan basofil akan berkurang dan mempengaruhi mekanisme alergi.



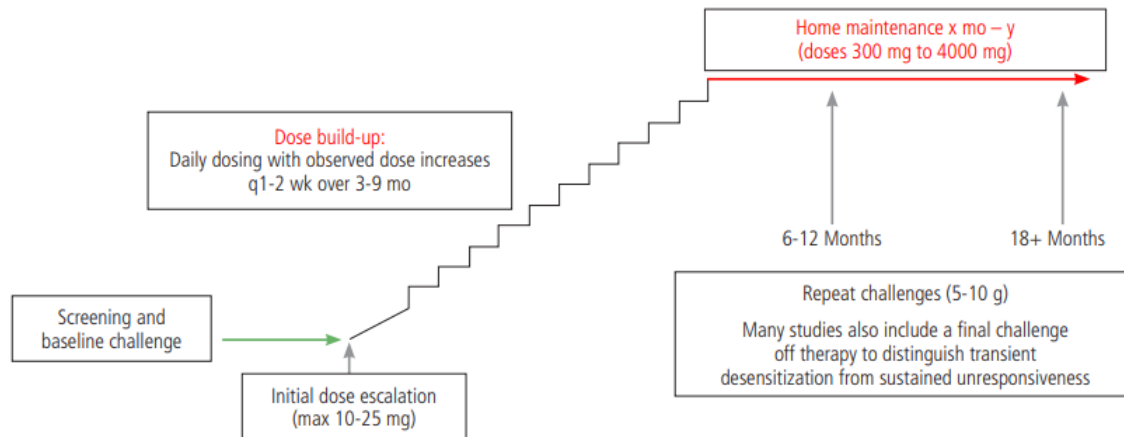
Gambar 3: Mekanisme Imunoterapi untuk Alergi¹²

T regulator yg spesifik terhadap alergen menekan sel Th1 dan Th2, secara langsung dan tidak langsung menekan sel *mast* dan basofil. Terjadi supresi IgE, induksi IgG4, mengarah pada supresi terhadap sel T efektor dan dendritik.¹²

Pendekatan terhadap pemberian Oral Imunoterapi

Oral imunoterapi melibatkan makanan yang merupakan alergen dan dikonsumsi secara bertahap dengan peningkatan dosis. Sebagian besar protokol oral imunoterapi meliputi fase eskalasi, diikuti dengan peningkatan dosis dan dosis *maintenance*. Fase inisial biasanya dilakukan selama 1-2 hari, menggunakan dosis yang ditingkatkan secara cepat, dimulai dengan dosis kecil dan terus meningkat namun kemungkinan masih dalam batas aman penggunaan. Untuk dosis *maintenance* bersifat variatif antara 300- 4000 mg. Dosis *maintenance* dikonsumsi dalam dosis harian dan lama penggunaan beberapa bulan hingga tahun.

Efikasi oral imunoterapi pada alergi makanan termasuk kemampuan toleransi terapi, induksi desensitisasi, ataupun *sustained unresponsiveness*.¹³ Optimasi imunoterapi dapat dilakukan dengan modifikasi protokol seperti dosis, durasi, probiotik dengan imunoterapi, ataupun modifikasi dengan alergen multipel.¹⁴



Gambar: Pendekatan terhadap pemberian Oral Imunoterapi¹³

Harapan dari peran imunoterapi adalah toleransi imun terhadap antigen makanan dan desensitisasi.^{15,16,17} Pada penelitian terhadap *clinical trial* allergen kacang dengan oral imunoterapi, menunjukkan ada penemuan signifikan, yaitu terjadi peningkatan toleransi subyek penelitian terhadap allergen pada pemberian omalizumab.¹⁶ Indikasi pemberian oral imunoterapi adalah pasien terdiagnosis alergi terhadap makanan tertentu, termotivasi kuat untuk mengurangi kepekaan terhadap allergen serta tersedia informasi lengkap terkait reaksi alergi pasien.^{18,19}

KESIMPULAN

Imunoterapi menjadi salah satu terapi untuk pasien alergi makanan dengan meningkatkan paparan secara bertahap dengan alergen spesifik, sehingga diharapkan terjadi desensitisasi atau toleransi terhadap alergen tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Boyce JA, Assaád A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: *Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel*. *J Allergy Clin Immunol*. 2014.

2. Vickery B.P., Chin S, Burks A.W., Arena K. Pathophysiology of Food Allergy. *Pediatr Clin North Am.* 2011 Apr; 58(2): 363–376.2011.
3. Sicherer SH, Sampson HA. *Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment.* *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Feb; 133(2):291-307
4. Loh W, Tang M.L.K. *The Epidemiology of Food Allergy in the Global Context.* *Int J Environ Res Public Health.* Sep; 15(9): 2043. 2018.
5. Sudoyo A W, Setyohadi B, Alwi I dkk. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam.* Edisi V. Jakarta. 2009.
6. Oyoshi MK, Oettgen HC, Chatila TA, Geha RS, Bryce PJ. *Food allergy.* *J Allergy Clin Immunol.* 2015.
7. Burks A.W. *Peanut Allergy.* *The Lancet.* Vol 371:1538-1546. 2008.
8. Berin MC, Sicherer S. Food Allergy: *Mechanism and Therapeutics.* *Current Opinion in Immunology* 2011, 23:794–800.
9. Wang J, Sampson HA. *Food Allergy.* *J Clin Invest.* 2011;121(3):827–835)
10. Scurlock AM, Stacie M. *An update on immunotherapy for food allergy.* *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010.
11. Gocki J, Bartuzi Z. *Role of immunoglobulin G antibodies in diagnosis of food allergy.* *Postepy Dermatol Alergol.* 2016.
12. Akdis CA, Akdis M. *Advances in allergen immunotherapy: Aiming for complete tolerance to allergens.* *Science Translational Medicine.* 2015.
13. Wood RA. *Oral Immunotherapy for Food Allergy.* *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2017.
14. Kim EH. *Food Allergy Immunotherapy: Oral immunotherapy and epicutaneous immunotherapy.* *Allergy:* 2020.
15. Freeland D.M.H., Manohar M, Andorf S, Hobson B.D., Zhang W, Nadeau K.C. *Oral immunotherapy for food allergy.* *Semin Immunol.* 2017 Apr; 30: 36–44.2017.
16. MacGinnitie AJ, Rachid R, Gragg H, Little SV, Lakin P, Cianferoni A, et al. *Omalizumab facilitates rapid oral desensitization for peanut allergy.* *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Mar; 139(3):873-881.e8.2017.
17. Burbanks A.J., Sood P, Vickery B.P., Wood R.A. Oral Immunotherapy for Food Allergy. *Immunol Allergy Clin North Am,* Feb;36(1):55-69. 2016.

18. Wasserman R.L., Jones D.H., Windom H.H. *Oral immunotherapy for food allergy*. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 121(3):272-275. 2018.
19. Pajno G.B., Cox L, Caminiti L, Ramistella V, Crisafulli G. *Oral Immunotherapy for Treatment of Immunoglobulin E-Mediated Food Allergy: The Transition to Clinical Practice*. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. Jun 1; 27(2): 42–50. 2014.