

Imunomodulator pada Penyakit Alergi

Diana Krisanti Jasaputra

Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha

Abstrak

Penyakit-penyakit alergi seperti asma, pilek alergi dan dermatitis alergika adalah penyakit-penyakit yang patofisiologinya didasari oleh ketidakseimbangan sistem imun, yang mana terjadi dominasi jalur Th2.

Oleh karena itu, terapi imunomodulator yang mengurangi aktivitas sel-sel imun pada jalur Th2 sebaiknya digunakan untuk mengatasi berbagai manifestasi penyakit alergi.

Terapi imunomodulator yang telah digunakan antara lain adalah imunoterapi. Beberapa tumbuhan obat seperti *Phyllanthus niruri*, *Physalis angulata*, *Smilax officinalis*, dan *Pfaffia paniculata* dapat pula memodulasi sel-sel imun yang aktif secara berlebihan. Selain itu, imunomodulator seperti Methotrexate, Cyclosporine, dan intravenous immunoglobulin (IVIG) yang telah digunakan untuk mengatasi berbagai penyakit gangguan sistem imun mungkin dapat digunakan juga. Namun penggunaan ketiga obat tersebut untuk mengatasi penyakit alergi khususnya asma masih sangat terbatas, karena keterbatasan data yang menunjang penggunaannya dan potensi obat-obat tersebut untuk menimbulkan efek samping.

Kata kunci: dominasi sistem imun jalur Th2, penyakit alergi, imunomodulator

Pendahuluan

Sistem imun adalah suatu sistem pertahanan tubuh, guna melindungi tubuh dari berbagai ancaman seperti mikroorganisme penyebab infeksi. Secara garis besar, sistem imun terbagi dalam dua jalur, yaitu jalur *T helper 1 (Th1)*, yang bertanggung jawab untuk mengaktifkan imunitas seluler dan jalur *T helper 2 (Th2)*, yang bertanggung jawab untuk mengaktifkan imunitas humoral. Jalur *Th1* dan *Th2* dalam keadaan normal berada dalam keadaan seimbang. Bila keseimbangan ini terganggu

maka keadaan tersebut dapat menimbulkan beberapa penyakit, antara lain penyakit alergi. Ketidakseimbangan yang terjadi pada penyakit alergi adalah peningkatan aktivitas Th2. Manifestasi penyakit alergi dapat berupa pilek alergi, asma alergi, dermatitis alergika, dan urtikaria.

Seperti telah disebutkan, patofisiologi penyakit-penyakit alergi adalah ketidakseimbangan sistem imun, yang mana jalur *Th2* lebih dominan. Oleh karena itu, terapi imunomodulator yang mengurangi aktivitas sel-sel

imun pada jalur Th2 sebaiknya digunakan untuk mengatasi berbagai manifestasi penyakit alergi. Terapi imunomodulator yang telah digunakan antara lain adalah imunoterapi.

Beberapa tumbuhan obat dapat pula memodulasi sel-sel imun yang terlalu aktif. Tumbuhan obat tersebut antara lain: *Phyllanthus niruri*, *Physalis angulata*, *Smilax officinalis*, *Pfaffia paniculata*.

Beberapa imunomodulator telah digunakan untuk mengatasi berbagai penyakit yang berhubungan dengan gangguan sistem imun. Misalnya Methotrexate untuk rheumatoid arthritis, cyclosporine untuk rejeksi transplantasi, *intravenous immunoglobulin (IVIG)* untuk trombositopenia idiopatik. Namun penggunaan obat-obat di atas untuk mengatasi penyakit alergi khususnya asma masih sangat terbatas. Hal ini disebabkan karena keterbatasan data yang menunjang penggunaannya dan potensi obat-obat tersebut untuk menimbulkan efek samping.

Imunoterapi

Imunoterapi merupakan suatu bentuk imunomodulasi yang dapat mengurangi hipersensitifitas terhadap alergen. Menurut pendapat umum saat

ini, penyakit alergi merupakan respon sel *Th2* yang menyebabkan sintesis IgE dan inflamasi kronis eosinofil. Imunoterapi dilakukan dengan cara memberikan alergen spesifik pada individu yang alergi secara bertahap dengan dosis yang mula-mula rendah kemudian dinaikkan sedikit demi sedikit sampai mencapai dosis maksimal. Berikut ini beberapa hipotesis mengenai mekanisme kerja imunoterapi:

1. Antibodi penghalang (*Blocking antibody*). Imunoterapi menginduksi IgG spesifik alergen atau antibodi penghalang, yang bersaing dengan IgE untuk berikatan dengan alergen. Namun, beberapa penelitian menunjukkan adanya perbaikan klinis tanpa adanya peningkatan IgG spesifik-alergen.
2. Penurunan IgE, Imunoterapi menghasilkan penurunan IgE spesifik-alergen. Penurunan ini terjadi bertahap. Pada tahap awal terjadi peningkatan yang kemudian diikuti penurunan
3. Modulasi mastosit dan basofil. Imunoterapi memodulasi fungsi sel target dan mereduksi pelepasan mediator dari mastosit dan basofil, walaupun IgE spesifik dapat dijumpai pada permukaan-

nya. Efek ini ditunjukkan oleh adanya penurunan pelepasan histamin pascaimunoterapi dari basofil darah setelah paparan alergen *in vitro*, yang didahului oleh menurunnya IgE spesifik atau suatu peningkatan IgG spesifik.

4. Peningkatan aktivitas limfosit *Th1* dengan peningkatan interferon gamma dan penurunan aktivitas limfosit *Th2* dengan penurunan IL-4 dan IL-5.

Imunoterapi dengan ekstrak aeroalergen spesifik ternyata efektif untuk rhinitis alergika

dan asma alergi. (Palilingan, 2002)

Beberapa Tumbuhan yang ber-efek Imunomodulator

- *Physalis angulata*
(Ciplukan)

Tumbuhan ini mempunyai efek utama berupa anti bakteri, anti kanker, anti leukemia, anti virus, imunomodulator (dapat memodulasi beberapa sel-sel imun yang aktif berlebihan). Selain itu, Ciplukan dapat mengurangi rasa sakit, reaksi peradangan, spasme, dan demam, serta meningkatkan diuresis.



Gambar 1. Ciplukan (*Physalis angulata*)

Bagian yang digunakan adalah seluruh tumbuhan dengan dosis $\frac{1}{2}$ -1 cangkir infusa herba ciplukan 1-3 kali per hari (Taylor, 2004).

▪ ***Phyllanthus niruri* L.
(Meniran)**

Meniran merupakan salah satu tumbuhan yang telah teruji baik secara preklinis maupun secara klinis. Meniran dapat digunakan untuk mengatasi Hepatitis B, karena tumbuhan ini dapat menonaktifkan virus hepatitis B. Meniran juga dapat berefek sebagai anti konvulsi yang efektif untuk mengatasi epilepsi. Meniran dapat berefek sebagai imunostimulator yang meningkatkan kemampuan sistem imun pada penderita ISPA (Inspeksi Saluran pernafasan

dan TBC (Tuberkulosis). Penulis juga telah melakukan penelitian mengenai efek meniran pada mencit yang diinduksi oleh ovalbumin guna menimbulkan dermatitis alergika pada kulit punggungnya. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa meniran berefek antiinflamasi dan dapat mengurangi jumlah eosinofil pada darah tepi. Dengan demikian, meniran diduga dapat juga bertindak sebagai imunomodulator yang mengurangi aktivitas sel-sel eosinofil, salah satu sel yang berperan pada reaksi alergi. Bagian herba yang digunakan adalah seluruh tumbuhan dengan dosis 150 g - 300 g herba meniran per hari dalam bentuk infusa (Kardinan dan Kusuma, 2004).



Gambar 2. Meniran (*Phyllanthus niruri*)

- ***Smilax officinalis***
(Sarsaparilla)

Efek utama sarsaparilla adalah sebagai imunomodulator (secara selektif mengurangi sel-sel imun yang aktif berlebihan seperti pada penyakit alergi). Sarsaparilla digunakan untuk mengobati psoriasis, dermatitis, lepra, dan penyakit kulit lainnya. Sarsaparilla juga mempunyai efek anti inflamasi yang digunakan untuk mengatasi arthritis dan penyakit autoimun yang disertai reaksi peradangan. Selain itu, Sarsaparilla juga ber-efek anti jamur dan anti bakteri yang digunakan untuk menga-

tasi penyakit kelamin termasuk syphilis.

Bagian herba yang digunakan adalah akar dengan dosis $\frac{1}{2}$ - 1 cangkir 2-3 kali perhari dalam bentuk *decoction* (Taylor, 2004).

- ***Pfaffia paniculata*** (Brazilian ginseng)

Efek *Pfaffia paniculata* antara lain adalah analgetik, anti-inflamasi, anti-tumor, anti-kanker, anti-leukemia, menurunkan kolesterol, dan imunomodulator (memodulasi sel-sel imun yang aktif berlebihan seperti pada penyakit alergi) (Taylor, 2004).



Gambar 3. Sarsaparilla (*Smilax officinalis*)



Gambar 4. *Pfaffia paniculata*

Methotrexate

Struktur methotrexate mirip dengan asam folat. Methotrexate menghambat enzim dihidrofolat reduktase sehingga terjadi penghambatan pembentukan tetrahidrofolat dari asam folat. Methotrexate juga dapat menghambat enzim lain yang berperan pada sintesis nukleotida. Dengan demikian, methotrexate mengurangi sintesis DNA dan RNA sehingga dapat menimbulkan gangguan pada fungsi sel.

Efek imunomodulator methotrexate yaitu dapat menimbulkan apoptosis sel-sel T yang teraktivasi pada imunitas seluler, mempengaruhi reaksi peradangan dengan menurun-

kan produksi Leukotriene B₄, menghambat interleukin-1 (IL-1), mengurangi adhesi neutrofil pada endotel, mengurangi sekresi *Tumor Necrosis Factor* (TNF), dan menurunkan proliferasi endotel dan neovaskularisasi.

Pemberian methotrexate dapat menimbulkan memberikan efek samping, yang sering terjadi dapat berupa ulkus pada mulut, reaksi "post dose" (nyeri sendi, fatigue), mual, dan diare. Efek samping yang tidak terlalu sering dapat berupa gangguan fungsi hati dan rash pada kulit. Sedangkan efek samping yang jarang dapat berupa toksisitas pada paru-paru, supresi sumsum tulang, alopecia, pening-

katan risiko untuk memperoleh infeksi, fibrosis hati, dan lymphoma (yang berhubungan dengan virus Epstein-Barr)

Methotrexate dapat ber-epek sebagai *steroid-sparing agent* pada penderita asma yang sudah resisten terhadap pemberian kortikosteroid. Namun pemberian methotrexate secara klinik menimbulkan efek yang kontroversial dan masih diperdebatkan. Sebagai contoh, pasien yang telah mengganti penggunaan kortikosteroid dengan methotrexate, pengurangan efek samping akibat pemberian kortikosteroid tidak terjadi secara nyata. Selama pemberian methotrexate harus disertai pemeriksaan tes fungsi hati, penghitungan jumlah sel-sel darah, dan tes fungsi ginjal guna mencegah timbulnya efek samping obat.

Cyclosporine dan Tacrolimus

Cyclosporine (CsA) dan tacrolimus mempunyai efek imunomodulator yang mempengaruhi fungsi sel-sel T. Setelah diambil oleh sel, CsA dan tacrolimus akan terikat pada protein sitosol yang dikenal sebagai *immunophilin*, (CsA terikat pada *cyclophilin* dan tacrolimus terikat *FK binding protein*). Kombinasi obat-obat ini dengan

immunophilin akan menghambat *calcineurin*. *Calcineurin* adalah suatu calcium-calmodulin yang bergantung pada *serine-threonine phosphatase* yang dapat mengaktifkan berbagai faktor-faktor regulasi. Salah satu regulator penting yang diaktifkan oleh *calcineurin* adalah *nuclear factor of activated T cells (NFAT)*. *NFAT* yang telah teraktivasi akan mempengaruhi sel T untuk menghasilkan sitokin, terutama *Interleukin-2 (IL-2)*. Sitokin lain yang dihasilkan sel T mengalami penghambatan oleh *NFAT*, sitokin tersebut antara lain: IL-3, IL-4, IL-5, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)* dan interferon gamma (*IFN- γ*). Sel T *helper (Th)* memainkan peranan yang penting pada reaksi sistem imun. Dengan demikian, penghambatan fungsi sel Th akan menimbulkan efek skunder atau efek modulasi yang tidak langsung pada berbagai komponen sistem imun dan respon inflamasi.

Selain itu, CsA dan tacrolimus juga mempunyai efek imunomodulator secara langsung pada sel-sel tipe yang lain, seperti sel mast dan basofil. CsA dan tacrolimus dapat menghambat degranulasi dan menghambat aktivasi gen yang mengkode IL-3 dan IL-5. CsA dan tacrolimus, yang merupakan

pengikat *immunophilin*, juga dapat menimbulkan *down-regulation* ekspresi reseptor yang mempunyai afinitas tinggi terhadap imunoglobulin E (IgE).

Efek samping yang paling sering akibat pemberian CsA dan tacrolimus adalah insufisiensi ginjal, hipertensi, sakit kepala, hipertrofi gusi, dan *hiporurikemia*. Selain itu, efek samping yang dapat timbul adalah tremor, mual, intoleransi glukosa, gangguan fungsi hati, dan peningkatan kepekaan tubuh terhadap infeksi serta keganasan.

Sebagian pasien asma yang diberi CsA, gejala asmanya mengalami perbaikan, FEV₁ (*forced expiratory volume in 1 second*) meningkat 12% dibandingkan placebo. Reaksi tipe lambat yang diinduksi oleh alergen juga mengalami pengurangan setelah pemberian CsA, sebagai akibat dari pengurangan IL-5, GM-CSF, eotaxin, dan eosinofilia pada saluran pernafasan. Namun, sebagian pasien asma tidak mengalami perbaikan setelah pemberian CsA.

Pemberian CsA pada pasien dermatitis dapat mengurangi luas dan beratnya lesi kulit, namun CsA ini menimbulkan berbagai efek samping pada 70% pasien yang diobati dengan obat ini. Guna

mengurangi efek samping, CsA diberikan secara topikal, namun ternyata pemberian secara topikal ini tidak efektif. Lain halnya dengan tacrolimus, yang ternyata efektif pada pemberian secara topikal.

Intravenous Immunoglobulin/IVIG

Salah satu mekanisme kerja IVIG sebagai imunomodulator diduga melalui penghambatan produksi IgE. Hal ini telah dibuktikan pada percobaan secara *in vitro*, namun secara *in vivo*, tidak semua penelitian menunjukkan IVIG dapat menurunkan produksi IgE. Penelitian efek IVIG secara *double-blind placebo-controlled studies* dengan subjek penderita asma ternyata tidak dapat memperbaiki gejala penyakit asma, FEV₁, hipereaktivitas bronkus terhadap histamine. Pemberian IVIG pada penelitian tersebut juga ternyata secara statistik tidak mempengaruhi kadar IgE dan tidak menyebabkan penurunan dosis kortikosteroid oral dan atau inhalasi yang digunakan oleh penderita.

Secara teoritis, IVIG dapat mengurangi gejala penyakit asma dengan mengurangi insidensi infeksi pada paru-paru dan sinus nasalis, terutama pada

penderita dengan hipogammaglobulinemia.

Saat ini, IVIG masih merupakan suatu terapi ekperimental bagi penderita asma dan membutuhkan uji klinik lebih lanjut. Selain itu, penggunaan IVIG juga mempunyai limitasi karena efek sampingnya. Efek samping IVIG yang sering timbul adalah mual, sakit kepala, menggigil, sakit punggung, dan *flushing*. Efek samping IVIG yang jarang terjadi antara lain insufisiensi ginjal, meningitis aseptis, dan syok anafilaktik (Kavanaugh and Broide, 2003).

Kesimpulan

Ketidakseimbangan sistem imun, yang mana terjadi dominasi jalur *Th2* akan menimbulkan penyakit alergi. Pemberian imunomodulator dapat mengurangi aktivitas sel-sel imun jalur *Th2*.

Imunomodulator yang telah digunakan dan memberikan hasil yang cukup baik adalah imunoterapi dengan alergen spesifik pada individu yang alergi terhadap alergen tersebut.

Tumbuhan obat yang dapat mengurangi aktivitas sel-sel imun jalur *Th2* juga dapat digunakan. Tumbuhan obat tersebut antara lain: *Phyllanthus*

niruri, *Physalis angulata*, *Smilax officinalis*, *Pfaffia paniculata*.

Selain itu, imunomodulator seperti Methotrexate, Cyclosporine, dan *intravenous immuno-globulin* (IVIG) yang telah digunakan untuk mengatasi berbagai penyakit gangguan sistem imun mungkin dapat digunakan juga. Namun penggunaan ketiga obat tersebut untuk mengatasi penyakit alergi khususnya asma masih sangat terbatas, karena keterbatasan data yang menunjang efektivitasnya dan adanya potensi obat-obat tersebut untuk menimbulkan efek samping.

Saran

Imunomodulator yang diberikan pada penderita penyakit alergi sebaiknya tidak diberikan sebagai terapi tunggal, karena pemberian imunomodulator saja mungkin tidak dapat mengatasi gejala, sehingga perlu terapi simptomatis guna mengatasi gejala penyakit alergi.

Daftar Pustaka

- Kardinan, A dan Kusuma, F.R., 2004., *Meniran, Penambah Daya Tahan Tubuh Alami*, Penerbit PT ArgoMedia Pustaka, Depok.
- Kavanaugh, Arthur and Broide, David H., 2003., *Immunomodulators.*, In: Middleton's ALLERGY Principles and Practice, edited by: Adkinson, N.F., Yunginger, J.W., Busse, W.W., Bochner, B.S., Holgate, S.T.,

Simons, F.E.R., Vol. 1., 6th
Editions., Mosby, page 957-965

Palilingan, J. F., 2002., *Dasar-dasar
Imunoterapi Alergen*, disampaikan
dalam Pertemuan Ilmiah Paru
Milenium di Surabaya.

Taylor, leslie., 2004., *The Healing Power of
Rainforest Herbs.*, [http: // rain-
tree.com/plist bot.htm](http://rain-tree.com/plist_bot.htm)

