

Imunoterapi untuk Alergi Makanan: Mitos atau Realitas?

Immunotherapy for Food Allergy: Myth or Reality?

Gatot Soegiarto

Divisi Alergi & Imunologi Klinis, Departemen Ilmu Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya

Korespondensi:

Gatot Soegiarto, Divisi Alergi & Imunologi Klinis, Departemen Ilmu Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo – Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya. Email: gatotsby@yahoo.com

ABSTRAK

Reaksi alergi terhadap makanan dapat berakibat serius. Pilihan terapi yang tersedia hanyalah penghindaran alergen makanan secara ketat, namun konsumsi alergen makanan secara tidak disengaja sering kali terjadi dan tidak jarang menimbulkan reaksi alergi yang berpotensi mengancam jiwa. Alergi makanan merupakan salah satu penyebab tersering reaksi anafilaksis. Oleh karenanya, injeksi epinefrin yang dapat disuntikan secara mandiri harus selalu diantisipasi untuk menghadapi segala kemungkinan terburuk. Beberapa jenis alergi makanan dapat 'sembuh' dengan berjalannya waktu, namun sebagian besar pasien alergi makanan yang menetap harus hidup dalam bayang-bayang ketakutan akan terjadinya reaksi anafilaksis. Dalam beberapa tahun terakhir, telah diteliti manfaat imunoterapi untuk alergi makanan. Beberapa jenis imunoterapi telah dikembangkan, baik yang diberikan secara oral, sublingual, epikutan, atau subkutan. Pemberian pada umumnya mengikuti prinsip imunoterapi untuk penyakit alergi lainnya, yaitu terdiri dari fase induksi dan dilanjutkan dengan fase rumatan, yaitu makanan dengan dosis maksimal yang dapat ditoleransi terus diberikan secara reguler. Walaupun tampaknya menjanjikan untuk pasien alergi makanan, saat ini imunoterapi makanan masih perlu diteliti lebih lanjut sebelum diaplikasikan dalam praktik klinis sehari-hari. Diharapkan dengan penelitian multisenter, dengan desain acak disertai kelompok kontrol dapat menjawab beberapa pertanyaan tentang dosis optimal, durasi imunoterapi yang ideal, efektivitasnya pada kelompok umur yang berbeda, serta jenis alergi makanan yang mana yang akan berespons terhadap imunoterapi.

Kata Kunci: Alergi makanan, Imunoterapi, Induksi toleransi, Oral, Sublingual

ABSTRACT

Allergic reaction to food can have serious consequences. The only treatment option is strict allergen avoidance, but accidental ingestions happen frequently and can lead to severe and potentially life-threatening allergic reactions. Food allergy is one of the most common causes of anaphylactic reactions. Therefore self-injectable epinephrine should always be at hand in case of accidental exposure. Many food allergies may resolve over time, but most patients with persistent food allergies live with fear of anaphylactic reactions. Within the last several years, the usefulness of immunotherapy for food allergies has been investigated. Several food immunotherapies are being developed; which include oral, sublingual, epicutaneous, or subcutaneous administration. The approach follows the same principles as immunotherapy for other allergic disorders, consisted of an induction phase followed by a maintenance phase with regular intake of maximum tolerated amount of food. Although immunotherapy seems promising for food allergic patients, it remains an investigational treatment that need to be studied further before advancing into clinical practice. Hopefully, multicentre and randomized-controlled studies can provide answer to multiple questions including optimal dose, ideal duration of immunotherapy, degree of protection, efficacy for different ages, severity and type of food allergy responsive to treatment.

Keywords: Food allergy, Immunotherapy, Oral, Sublingual, Tolerance induction

PENDAHULUAN

Alergi makanan merupakan penyakit yang umum dijumpai pada dewasa maupun anak-anak.¹⁻⁴ Alergi makanan yang sering dijumpai pada anak-anak adalah alergi terhadap susu sapi, telur ayam, gandum, dan kedelai. Sementara itu, pada dewasa lebih banyak dijumpai alergi terhadap ikan, kepiting dan kerang, kacang tanah, dan kacang polong (*tree nuts*).⁵ Beberapa peneliti melaporkan

data dan angka yang bervariasi.^{6,7}

Alergi makanan pada masa kanak-kanak sering kali 'sembuh' atau berubah menjadi toleransi pada saat mereka tumbuh dan berkembang menjadi remaja, namun beberapa jenis alergi makanan tertentu seperti alergi kacang tanah, ikan laut, kepiting, dan kerang terus menetap hingga dewasa. Hal tersebut tidak saja membatasi pilihan makanan yang tersedia bagi mereka

tetapi juga sangat memengaruhi kualitas hidup.^{2,5-7} Alergi makanan juga merupakan masalah kesehatan pada remaja dan dewasa. Menurut suatu penelitian di Chicago, Amerika Serikat, dilaporkan bahwa 15% dari kasus alergi makanan terjadi pada usia dewasa, dengan reaksi pertama didapatkan terbanyak pada usia 30-an tahun (median 31 tahun (rentang 18-86 tahun)). Sebanyak 73% di antaranya melaporkan gejala di kulit, 49% melaporkan riwayat anafilaksis, 81% membutuhkan peresepan epinefrin, dan 56% harus mengunjungi unit gawat darurat. Analisis regresi linier menunjukkan bahwa usia yang lebih tua berasosiasi dengan risiko yang lebih tinggi untuk mengalami reaksi alergi makanan yang berat.⁸ Selain itu, prevalensinya dari tahun ke tahun cenderung terus meningkat.⁹

Sampai saat ini tidak ada terapi baku yang dapat diandalkan untuk mengatasi alergi makanan kecuali upaya penghindaran terhadap makanan penyebab alergi. Begitu diagnosis alergi makanan ditegakkan, eliminasi alergen makanan penyebab harus dilakukan secara ketat. Walaupun pelaksanaannya cukup sulit, diet eliminasi yang dijalankan secara benar dan seimbang dapat menghindari munculnya gejala alergi makanan namun masih tetap dapat mempertahankan status nutrisi yang baik pada pasien.^{1,6}

Walaupun sudah berusaha untuk menghindari alergen makanan, namun konsumsi alergen makanan secara tidak disengaja sering kali terjadi dan tidak jarang menimbulkan reaksi alergi yang hebat dan berpotensi mengancam jiwa. Alergi makanan merupakan salah satu penyebab tersering reaksi anafilaksis, terutama pada anak-anak.¹⁰ Oleh karena itu injeksi epinefrin yang dapat disuntikkan secara mandiri (misalnya Epipen) harus selalu disediakan untuk menghadapi segala kemungkinan terburuk.¹¹ Kondisi ini menyebabkan pasien harus hidup dalam bayang-bayang ketakutan akan terjadinya reaksi anafilaksis. Keparahan reaksi alergi berikutnya tidak bisa diramalkan dari reaksi alergi sebelumnya. Karena makanan merupakan sesuatu yang sangat penting untuk pertumbuhan dan perkembangan anak-anak dan juga esensial untuk kelangsungan hidup, maka ketidakpastian tersebut memberikan beban psikologis yang sangat memengaruhi kualitas hidup pasien dan keluarganya.^{11,12}

Dalam beberapa tahun terakhir telah dikembangkan dan diteliti imunoterapi untuk alergi makanan.^{10,11} Tujuan utama terapi tersebut adalah untuk mencapai toleransi oral secara paripurna.¹¹⁻¹³ Namun demikian, masih dipertanyakan apakah tujuan tersebut benar-benar dapat dicapai. Untuk itu, pada artikel ini dibahas mengenai beberapa jenis imunoterapi yang telah diujicobakan untuk beberapa jenis alergen makanan yang berbeda, protokol imunoterapi secara singkat, hasil evaluasi secara klinis dan

imunologis, tingkat keamanan, dan tingkat keberhasilan imunoterapi makanan.

PENDEKATAN IMUNOTERAPI UNTUK ALERGI MAKANAN

Dalam 15 tahun terakhir telah dikembangkan beberapa jenis pendekatan imunoterapi untuk pasien alergi makanan. Berdasarkan definisi, imunoterapi alergi adalah terapi terhadap penyakit alergi yang dicapai dengan cara mengubah (memodulasi) respons imun pasien.¹⁴ Imunoterapi alergi makanan mengacu pada upaya memaparkan pasien terhadap alergen makanan spesifik yang menjadi penyebab atau pemicu reaksi alergi, dengan dosis yang dinaikkan secara bertahap, dengan tujuan untuk mengurangi reaktivitas klinis pasien.^{11,12} Dua istilah yang terkait dengan imunoterapi makanan adalah desensitisasi dan toleransi. Istilah “desensitisasi” mengacu pada kemampuan untuk meningkatkan dosis alergen makanan yang dapat menginduksi reaksi klinis pada seseorang yang sedang menjalani imunoterapi. Dengan kata lain, desensitisasi adalah kemampuan menaikkan nilai ambang reaktivitas pasien terhadap alergen makanan tertentu.¹⁵ Desensitisasi itu sendiri bersifat sementara. Sementara itu, istilah “toleransi” mengacu pada kemampuan pasien untuk mengonsumsi sejumlah besar protein makanan sesudah program imunoterapi selesai.¹⁵ Berbeda dengan desensitisasi, toleransi bersifat permanen, yang memungkinkan pasien menghentikan konsumsi suatu makanan penyebab alergi untuk suatu periode tertentu dan dapat mulai mengonsumsinya kembali tanpa menimbulkan reaksi alergi.

Tujuan imunoterapi untuk alergi makanan adalah membuat pasien tidak berespons terhadap bahan makanan yang semula merupakan pencetus reaksi alerginya dan mencapai kondisi toleransi secara permanen.^{12,13,15} Mekanisme pasti yang mendasari bagaimana imunoterapi dapat menginduksi toleransi masih belum jelas, namun diketahui bahwa imunoterapi mengubah respons sel T terhadap alergen dengan cara mengubah kecenderungan respons imun Th2 menjadi respons imun Th1 dan dengan cara menginduksi munculnya sel T regulator (Treg). Sel Treg mampu meredam respons imun melalui berbagai mekanisme, antara lain melalui sekresi interleukin 10 (IL-10) dan *transforming growth factor* β (TGF- β). Kedua sitokin tersebut memegang peranan penting pada alergi makanan.^{16,17}

Beberapa strategi yang telah dieksplorasi dan diujicobakan pada pasien adalah sebagai berikut: imunoterapi subkutan (*subcutaneous immunotherapy*; SCIT), imunoterapi sublingual (*sublingual immunotherapy*;

SLIT), imunoterapi oral (*oral immunotherapy*; OIT), dan imunoterapi epikutan (*epicutaneous immunotherapy*; EPIT).^{11-13,15}

IMUNOTERAPI SUBKUTAN

Pada tahun 1990-an telah diujicobakan imunoterapi injeksi subkutan menggunakan ekstrak kacang tanah pada pasien alergi kacang tanah dewasa dengan desain penelitian acak dengan kontrol plasebo (*randomized placebo controlled trial*).^{18,19} Dalam penelitian tersebut, subjek yang dialokasikan ke dalam kelompok terapi menjalani protokol *rush injection immunotherapy*, diikuti dengan fase rumatan (*maintenance*) berupa injeksi ekstrak alergen secara reguler. Semua subjek dalam kelompok terapi berhasil menyelesaikan fase *rush immunotherapy*, dan berhasil mencapai nilai ambang yang lebih tinggi pada *double-blind, placebo-controlled peanut challenge test*. Terjadi penurunan sensitivitas terhadap ekstrak kacang tanah yang diberikan saat tes tusuk kulit dengan dosis yang dititrasi. Namun demikian, sebagian besar subjek penelitian tidak dapat melanjutkan jadwal imunoterapi fase rumatan karena timbulnya reaksi alergi sistemik. Angka kejadian reaksi alergi sistemik yang muncul baik pada fase *rush immunotherapy* (sebesar 23%) maupun pada fase rumatan (sebesar 39%) dianggap terlalu tinggi dan membahayakan. Beberapa di antaranya mengalami reaksi alergi sistemik yang melibatkan saluran pernapasan bagian bawah, menyebabkan bronkokonstriksi yang membutuhkan penanganan dengan obat β -agonist dan injeksi epinefrin. Sejak saat itu, semua upaya untuk mengeksplorasi pendekatan imunoterapi makanan dengan cara subkutan dihentikan.¹⁸⁻²⁰

IMUNOTERAPI SUBLINGUAL

Berikutnya diujicobakan imunoterapi sublingual. Imunoterapi sublingual sebenarnya sudah lama digunakan untuk pasien rinitis alergi dan asma. Mekanisme kerja imunoterapi sublingual diyakini serupa dengan imunoterapi subkutan karena keduanya memicu efek yang sama terhadap IgE, IgG4, serta sitokin yang disekresi oleh sel Treg dan sel Th2. Mekanisme tambahan yang lebih menguntungkan pada imunoterapi sublingual adalah adanya sel dendritik dan sel Langerhans pada mukosa rongga mulut yang dapat membantu menginduksi munculnya sel Treg dan memicu sekresi sitokin efekturnya yaitu IL-10. Di lain pihak, pada mukosa rongga mulut sedikit sekali dijumpai sel-sel efektor imunologis sehingga efek samping imunoterapi sublingual sangat jarang ditemui. Keuntungan lainnya adalah protein alergen makanan yang digunakan tidak akan rusak oleh enzim-enzim dalam

lambung karena lokasi paparan alergennya ada di daerah sublingual.^{21,22}

Pada imunoterapi sublingual, ekstrak alergen makanan dalam bentuk cairan dan dalam jumlah yang kecil (umumnya dimulai dengan dosis mikrogram hingga miligram) diletakkan di bawah lidah. Selanjutnya, ekstrak tersebut ditelan atau diludahkan setelah beberapa waktu yang ditentukan (umumnya selama 2 menit).^{12,21-23} Dosis paparan protein alergen makanan akan ditingkatkan terus setiap hari dengan protokol *rush*, dan dilanjutkan hingga beberapa minggu sampai tercapai dosis rumatan. Dosis rumatan diberikan setiap hari selama beberapa bulan hingga beberapa tahun sampai dengan tercapai toleransi. Durasi program imunoterapi sublingual dapat lebih pendek dibandingkan program imunoterapi oral karena target capaian dosis untuk imunoterapi sublingual lebih rendah.^{12,21,22}

Penelitian-penelitian imunoterapi makanan yang ada saat ini sangat bervariasi dalam hal: bahan makanan yang digunakan, dosis awal, dosis akhir, jadwal imunoterapi, prosedur *blinding*, penggunaan plasebo, pemilihan subjek penelitian, dan cara pelaporan efek samping. Dengan demikian, sangat sulit membandingkan hasil suatu penelitian dengan penelitian lain yang berbeda modalitas serta protokolnya.^{21,22} Berikut beberapa hasil penelitian untuk beberapa jenis alergen makanan yang umum dijumpai.

Alergi Buah Kiwi

Imunoterapi sublingual pertama untuk buah kiwi dilakukan pada seorang wanita Kaukasia berusia 29 tahun yang mengalami reaksi alergi hebat terhadap buah kiwi. Ekstrak alergen dibuat dari bulir-bulir buah kiwi segar dan diencerkan. Subjek penelitian diminta untuk mengulum alergen dengan jumlah terukur selama 1 menit di bawah lidah dan selanjutnya menelannya. Dosis dinaikkan secara bertahap dalam kurun waktu 5 minggu. Dosis rumatan diberikan sebanyak 3 kali sehari yaitu dengan dosis buah kiwi terbesar yang masih bisa dikonsumsi setelah aplikasi sublingual selama 1 menit tanpa menimbulkan gejala alergi.²⁴ Prosedur tersebut dilanjutkan hingga 5 tahun dan berhasil membuat pasien menolerir paparan buah kiwi tanpa memicu reaksi alergi dan tanpa efek samping.²⁵

Alergi Kacang Kemiri (HazelNut)

Penelitian dengan desain acak tersamar ganda, dengan kontrol plasebo dilakukan di Spanyol.²⁶ Dua puluh tiga subjek yang positif alergi terhadap kacang kemiri pada pemeriksaan *double-blind placebo controlled food challenge* (DBPCFC) diikutsertakan dalam penelitian.

Sekitar 54,5% di antara subjek tersebut juga mengalami sindroma alergi oral (*oral allergy syndrome*) saat terpapar kacang kemiri. Subjek dialokasikan secara acak ke dalam kelompok imunoterapi atau kelompok plasebo (diberi larutan garam). Subjek penelitian diminta untuk mengulum ekstrak alergen di bawah lidah selama 3 menit kemudian meludahkannya. Fase eskalasi dilakukan selama 4 hari di bangsal rawat inap rumah sakit. Hampir semua subjek mampu mencapai dosis maksimum alergen utama kacang kemiri yaitu Cor a1 sebesar 118,15 µg dan alergen Cor a8 sebesar 121,9 µg. Fase rumatan dilanjutkan di rumah masing-masing subjek penelitian selama 5 bulan. Setelah itu subjek menjalani pemeriksaan DBPCFC. Kelompok terapi aktif mengalami peningkatan dosis ambang reaksi secara bermakna dari 2,29 g menjadi 11,56 g, sedangkan kelompok plasebo hanya mengalami perubahan dari 3,49 g menjadi 4,14 g. Selama penelitian terjadi 3 reaksi sistemik (0,2%), semuanya pada fase eskalasi dan dapat diatasi hanya dengan pemberian antihistamin. Gejala lokal berupa gatal di rongga mulut sering dijumpai, yaitu sebanyak 7,4%. Tidak didapatkan perubahan kadar IgE spesifik kacang kemiri dibandingkan data saat awal penelitian (baseline), namun pada kelompok terapi aktif didapatkan peningkatan kadar IgG4 spesifik kacang kemiri dan kadar IL-10 secara signifikan. Penelitian ini menunjukkan bahwa imunoterapi sublingual dapat secara efektif menimbulkan desensitisasi pada pasien alergi makanan dewasa, namun karena 54,5% subjek penelitian mengalami sindroma alergi oral, sulit untuk menerapkan hasil penelitian ini secara lebih luas pada pasien yang lain.^{26,27}

Alergi Susu Sapi

Penelitian pendahuluan di Perancis mengujicobakan imunoterapi sublingual pada 8 orang subjek alergi susu sapi yang terkonfirmasi melalui DBPCFC dan pemeriksaan kadar IgE spesifik susu sapi.^{28,29} Dosis dimulai dengan 0,1 mL dan ditingkatkan sebesar 0,1 mL setiap 15 hari hingga tercapai dosis 1 mL perhari. Ekstrak susu sapi diletakkan di bawah lidah selama 2 menit dan kemudian diludahkan. Setelah menjalani imunoterapi selama 6 bulan, sebanyak 7 subjek (87,5%) menjalani tes paparan ulang susu sapi, sedangkan 1 subjek mengundurkan diri karena gejala oral yang terus menetap. Dosis ambang reaksi alergi susu sapi meningkat secara signifikan dari 39 mL (dengan rentang 4–106 mL) sebelum imunoterapi naik menjadi 143 mL (dengan rentang 44 - ≥ 200 mL) setelah imunoterapi. Namun demikian, selama periode penelitian kadar IgE spesifik susu sapi tidak mengalami perubahan yang bermakna.²⁹

Alergi Kacang Tanah (Peanut)

Dalam suatu penelitian acak tersamar ganda, dengan kontrol plasebo pada subjek yang alergi kacang tanah, 18 subjek (rerata usia 5,2 tahun) dialokasikan secara acak ke dalam kelompok imunoterapi sublingual kacang tanah (n=11) atau kelompok plasebo (n=7).³⁰ Fase eskalasi dimulai dengan dosis protein kacang tanah sebesar 0,25 µg atau plasebo dengan dosis yang setara, dan ditingkatkan setiap 2 minggu selama 6 bulan hingga tercapai dosis rumatan sebesar 2000 µg per hari. Fase rumatan dilakukan selama 6 bulan dan sesudahnya pasien menjalani tes paparan ulang. Dosis alergen diletakkan di bawah lidah selama 2 menit dan selanjutnya ditelan. Semua subjek pada kelompok terapi aktif dapat mencapai median dosis ambang reaksi alergi sebesar 1.710 mg, sedangkan kelompok plasebo hanya dapat menolerir dosis sebesar 85 mg. Reaksi alergi terjadi pada 11,5% kelompok terapi dan pada 8,6% kelompok plasebo. Reaksi alergi pada kelompok terapi aktif meliputi gejala orofaring (9,3%), gejala saluran pernapasan atas (1,4%), gejala abdominal (1,2%), dan gejala kulit (0,6%), semuanya tidak memerlukan terapi epinefrin. Sensitivitas terhadap kacang tanah pada tes tusuk kulit menurun secara bermakna pada kelompok imunoterapi dibandingkan kelompok plasebo. Pada kelompok imunoterapi juga didapatkan penurunan aktivitas basofil, peningkatan kadar IgG4 spesifik kacang tanah, dan penurunan kadar IL-5.^{30,31}

IMUNOTERAPI ORAL

Imunoterapi oral (*oral immunotherapy*; OIT) dikenal juga sebagai *specific oral tolerance induction* (SOTI). Sejumlah kecil protein makanan (biasanya dalam ukuran miligram) berupa serbuk yang dicampur dengan suatu zat pembawa (*vehiculum*) tertentu (misalnya saus buah apel), diberikan kepada pasien dengan protokol *rush* dan dinaikkan dosisnya secara bertahap setiap kurun waktu tertentu hingga tercapai dosis rumatan. Alergen makanan dikunyah dan selanjutnya ditelan. Fase eskalasi biasanya dilaksanakan di rumah sakit, selanjutnya fase rumatan dilaksanakan di rumah masing-masing selama beberapa bulan hingga beberapa tahun. Diharapkan pada awalnya akan terjadi desensitisasi dan selanjutnya dengan berjalannya waktu akan tercapai toleransi.^{12,15}

Imunoterapi oral sudah dilaporkan dalam literatur sejak abad yang lalu. Keberhasilan OIT pada seseorang yang mengalami anafilaksis akibat telur ayam dilaporkan pertama kali pada tahun 1908 oleh Schofield seperti yang dikutip oleh Mousallem dan Burks.¹⁵ Penelitian-penelitian menggunakan kontrol mulai dilakukan pada tahun 1980-an hingga 1990-an dan memberikan bukti

bahwa desensitisasi terhadap susu sapi, telur, ikan, dan buah-buahan dapat dicapai dengan protokol OIT yang terstandarisasi. Terjadinya desensitisasi diikuti oleh penurunan kadar IgE spesifik alergen dan peningkatan kadar IgG4 spesifik alergen. Sejak saat itu semakin banyak dilakukan penelitian OIT. Pada saat yang sama terjadi pula pergeseran paradigma terapi alergi makanan, dari penghindaran alergen menjadi paparan alergen secara reguler.¹⁵ Berikut beberapa hasil penelitian untuk beberapa jenis alergen makanan yang umum dijumpai.

Alergi Susu Sapi

Penelitian di Italia melibatkan 21 subjek berusia minimal 6 tahun.³² Sebanyak 15 subjek (72%) di antaranya dapat menerima peningkatan dosis dari awalnya 1 tetes susu sapi yang diencerkan hingga mencapai 200 mL susu sapi yang tidak diencerkan dalam kurun waktu 6 bulan. Reaksi yang muncul hanya bersifat lokal. Tiga subjek (14%) hanya dapat menolerir 40-80 mL susu sapi tanpa pengenceran, sedangkan 3 subjek (14%) lainnya tidak dapat melanjutkan program desensitisasi karena mengalami reaksi sistemik dan gejala pernapasan yang berat. Sensitivitas terhadap casein dan β -lactoglobulin pada tes tusuk kulit menurun secara signifikan setelah terapi selama 6 bulan, tetapi kadar IgE susu sapi tidak mengalami perubahan berarti.³²

Beberapa penelitian berikutnya yang dilaporkan oleh peneliti di Jerman, Italia, Amerika, dan Spanyol melaporkan hasil yang serupa.³³⁻³⁷ Berdasarkan hasil *systematic review* dan *meta-analysis* yang dipublikasikan baru-baru ini, dapat disimpulkan bahwa probabilitas untuk mencapai toleransi penuh terhadap susu sapi adalah 10 kali lebih besar (IK 94%: 4,1-24,2) pada kelompok yang mendapatkan imunoterapi oral dibandingkan kelompok yang hanya menjalani diet eliminasi (Gambar 1).³⁸ Toleransi susu sapi pada penelitian itu didefinisikan sebagai kemampuan subjek untuk menoleransi sedikitnya 150 mL susu sapi dan dapat mengonsumsi produk-produk makanan yang mengandung susu sapi tanpa timbul gejala-gejala alergi.

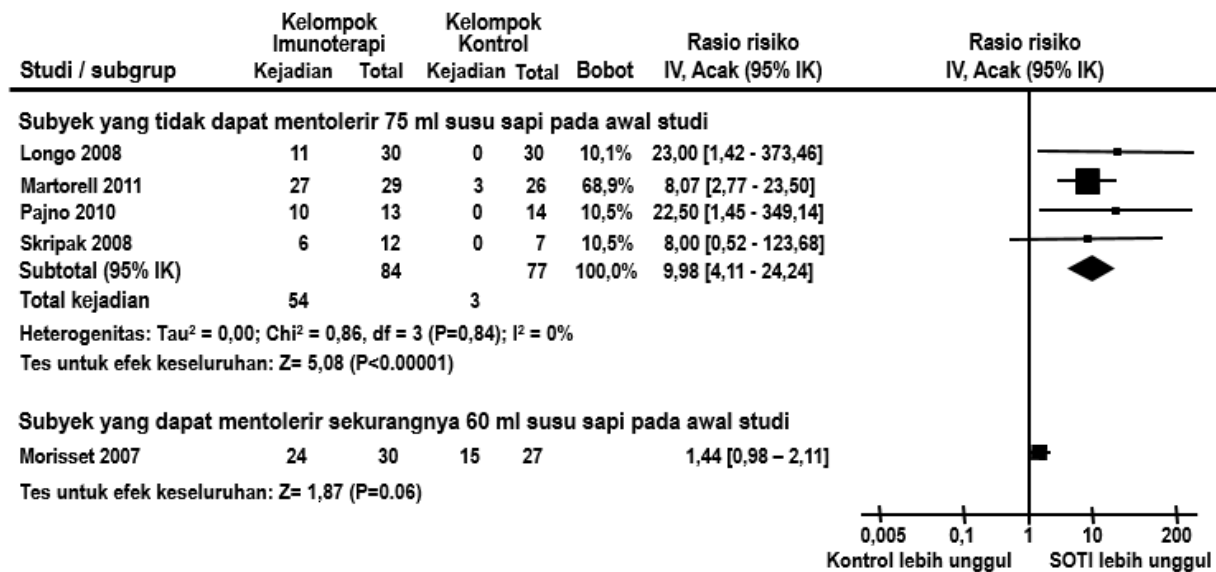
Efek samping berupa reaksi alergi sebagian besar bersifat lokal berupa pruritus pada bibir atau rongga mulut, terutama pada fase eskalasi. Reaksi lainnya berupa urtikaria perioral, eritema atau urtikaria pada kulit, gejala gastrointestinal (nyeri perut, muntah, diare), dan gejala *rhinoconjunctivitis*. Sejumlah subjek mengalami spasme laring, bronkospasme, atau kekambuhan asma.³⁸

Alergi Telur

Protokol imunoterapi oral untuk telur memiliki pola

yang serupa dengan imunoterapi oral untuk susu sapi.²¹ Penelitian di Spanyol melibatkan 23 subjek yang terbukti alergi terhadap telur. Dosis dimulai dengan 0,001 mL putih telur mentah yang dipasteurisasi dan secara bertahap ditingkatkan menjadi 8 mL putih telur mentah, hingga menjadi 1 butir telur ayam matang dalam kurun waktu 5 hari.³⁹ Selama 3 bulan berikutnya subjek mengonsumsi 1 butir telur ayam matang setiap hari. Berikutnya subjek mengonsumsi 1 butir telur ayam matang setiap 48 jam selama 3 bulan, dan selanjutnya setiap 72 jam selama 3 bulan. Sebanyak 86,9% subjek mampu mencapai dosis target (14 subjek mencapainya dalam 5 hari, dan 6 subjek lainnya dalam 10 hari). Efek samping dialami setidaknya 1 kali oleh 18 subjek (78,3%), 35 di antaranya berupa reaksi yang ringan dan 20 reaksi sedang. Satu orang subjek penelitian mengundurkan diri karena efek samping. Setelah 6 bulan menjalani imunoterapi oral, kadar IgE spesifik putih telur menurun secara signifikan, sedangkan kadar IgG spesifik putih telur sudah meningkat pada minggu ke-3.³⁹

Pada suatu penelitian multisenter, acak, buta ganda, dengan kontrol plasebo yang melibatkan 55 subjek dengan alergi telur dengan protokol yang berbeda selama 10 bulan, didapatkan sebanyak 22 subjek (55%) dari kelompok imunoterapi berhasil melewati uji paparan oral dan tidak seorang pun subjek dari kelompok plasebo yang lolos.⁴⁰ Subjek selanjutnya diikuti dalam protokol terbuka, yaitu kelompok imunoterapi tetap melanjutkan dosis rumatan hingga dites dengan uji paparan alergen makanan oral pada bulan ke-22. Dari 34 subjek yang menjalani uji paparan oral, 30 subjek di antaranya berhasil lolos dan berikutnya berpantang semua makanan yang mengandung telur selama 4-6 minggu. Setelah itu dilakukan uji paparan oral ke-3. Dari 29 subjek yang menjalani uji paparan oral tersebut, 11 subjek (28%) tetap tidak mengalami reaksi alergi dan selanjutnya diizinkan untuk secara bebas mengonsumsi telur dalam dietnya.⁴⁰ Kajian mekanistik menunjukkan bahwa kadar IgG4 subjek yang mampu melewati uji paparan oral pada bulan ke-10, ke-22, dan ke-24 lebih tinggi dibandingkan dengan subjek yang gagal melewati uji tersebut. Tingginya kadar IgG4 pada bulan ke-10 dapat digunakan untuk memprediksi kemungkinan keberhasilan subjek untuk lolos semua uji paparan alergen makanan oral. Kadar IgE spesifik putih telur dan aktivitas basofil pada bulan ke-10 pada subjek yang lolos uji paparan oral bulan ke-22 lebih rendah dibandingkan dengan subjek yang gagal. Penurunan diameter bintul (*wheal*) tes tusuk kulit pada bulan ke-22 dapat digunakan sebagai prediktor keberhasilan subjek untuk lolos uji paparan alergen makanan oral pada bulan

Gambar 1. Probabilitas untuk mencapai toleransi penuh terhadap susu sapi pada beberapa penelitian acak.³⁸

ke-24.⁴⁰

Alergi Kacang Tanah (Peanut)

Alergi kacang tanah dianggap lebih serius dan dapat mengancam jiwa. Baru pada tahun-tahun terakhir ini penelitian untuk penderita alergi kacang tanah dikerjakan. Pada tahun 2009, penelitian di Inggris melibatkan 4 subjek berusia 9-13 tahun yang terbukti alergi terhadap kacang tanah. Subjek memulai imunoterapi oral dengan dosis protein kacang tanah sebesar 5 mg, yang ditingkatkan secara bertahap setiap 2 minggu hingga mencapai dosis 800 mg per hari, dan diteruskan selama 6 minggu berikutnya. Subjek kemudian menjalani uji paparan oral. Semua subjek mampu meningkatkan dosis toleransinya dari 5-50 mg kacang tanah sebelum terapi menjadi 2.380-2.760 mg sesudah imunoterapi oral. Gejala yang muncul saat pemberian dosis alergen pada umumnya ringan dan tidak membutuhkan injeksi epinefrin.⁴¹

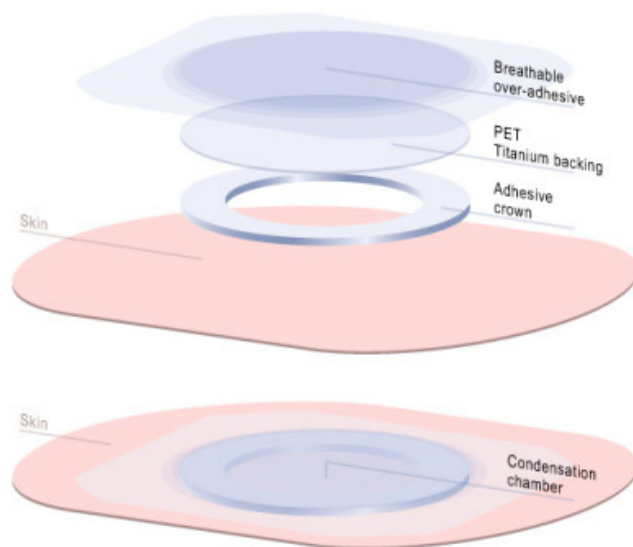
Beberapa peneliti yang lain melaporkan hasil yang serupa.⁴²⁻⁴⁵ Sebagian besar subjek penelitian berhasil meningkatkan dosis ambang reaksi alergi terhadap kacang tanah. Pola reaksi adversi yang terjadi pada umumnya juga serupa, terutama terjadi pada fase eskalasi. Kajian mekanistik menunjukkan adanya penurunan kadar IgE spesifik kacang tanah dan peningkatan kadar IgG4 spesifik kacang tanah, penurunan kadar IL-4, dan IL-5 pada serum darah tepi, serta peningkatan sel T regulator dengan ekspresi FoxP3 positif.^{44,45}

IMUNOTERAPI EPIKUTAN

Jalur imunoterapi epikutan akhir-akhir ini merupakan

jalur alternatif pemaparan alergen yang menarik. Epidermis mengandung banyak sel penyaji antigen yaitu sel Langerhans dan sel dendritik dermal, serta relatif non-vaskular.⁴⁶ Selain itu metode ini tidak menggunakan jarum suntik untuk memasukkan alergen ke dalam tubuh melainkan dengan cara menempelkan serbuk alergen pada kulit yang tidak menggunakan *patch* yang telah dikembangkan lebih lanjut menjadi sistem penghantaran alergen epikutan [*epicutaneous delivery system* (EDS)] (Gambar 2). Dengan metode ini protein alergen akan berdifusi melalui kulit, lalu dengan cepat dikenali dan ditangkap oleh sel dendritik dermal dan sel Langerhans yang selanjutnya akan memodulasi respons imun ke arah toleransi terhadap alergen.^{46,47} Metode imunoterapi ini sebenarnya sudah dikenal sejak 1930-an, namun cukup terlupakan dalam 50 tahun terakhir. Senti, dkk.⁴⁶ mulai meneliti kembali manfaat imunoterapi epikutan dan membuktikan melalui beberapa penelitian bahwa metode ini setidaknya sama efektifnya dengan imunoterapi subkutan tetapi dianggap lebih aman.^{48,49,50}

Penggunaan imunoterapi epikutan untuk alergi makanan pertama kali dilakukan pada tahun 2010 oleh Dupont, dkk.⁵¹ pada pasien alergi susu sapi. Sebanyak 19 subjek dialokasikan secara acak ke dalam kelompok imunoterapi epikutan atau kelompok plasebo. Serbuk susu sapi dengan dosis 1 mg ditempelkan melalui Viaskin[®] EDS selama 48 jam, 3 kali seminggu, selama 3 bulan. Pada hari ke-30, ke-60, dan ke-90 dilakukan evaluasi secara klinis (gejala, efek samping yang dialami) maupun parameter imunologis (kadar IgE dan IgG spesifik susu sapi). Pada hari ke-90 juga dilakukan uji paparan alergen makanan oral



Gambar 2. *Epicutaneous delivery system* untuk imunoterapi.⁵⁰

dan tes tusuk kulit untuk mengevaluasi tingkat sensitivitas subjek penelitian. Imunoterapi epikutan terbukti dapat meningkatkan dosis toleransi kumulatif susu sapi dari 1,77 mL (Simpang baku [SB] 2,98 mL) pada hari pertama imunoterapi menjadi 23,61 mL (SB 28,61 mL) pada hari ke-90, sedangkan pada kelompok plasebo tidak didapatkan perubahan yang berarti (dari 4,36 mL (SB 5,87 mL) menjadi 5,44 mL (SB 5,88 mL)). Kadar IgE spesifik susu sapi tidak mengalami perubahan selama 3 bulan penelitian. Reaksi adversi yang terjadi berupa eritema lokal yang menghilang spontan setelah 4-14 hari. Hanya satu subjek yang membutuhkan steroid topikal, tidak terjadi efek samping sistemik, dan tidak diperlukan injeksi epinefrin.⁵¹ Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa imunoterapi epikutan merupakan metode alternatif yang menjanjikan di masa depan.^{50,51}

SIMPULAN

Berdasarkan hasil-hasil penelitian yang telah dipublikasikan dalam literatur, saat ini dapat dikatakan bahwa imunoterapi merupakan pendekatan terapi alergi makanan yang menjanjikan untuk alergi makanan, terutama untuk alergi protein susu sapi, telur ayam, dan kacang tanah. Imunoterapi lebih efektif dibandingkan terapi standar saat ini yaitu diet eliminasi dan penghindaran alergen makanan. Berbagai macam protokol imunoterapi telah membuktikan bahwa dosis ambang reaksi alergi berhasil ditingkatkan dan terjadi perubahan respons imun

yang mengarah pada toleransi.

Tujuan akhir imunoterapi makanan adalah tercapainya kesembuhan, ditandai dengan toleransi permanen terhadap makanan, yaitu tidak terjadinya reaksi alergi walaupun sudah lama tidak mengonsumsi makanan tersebut. Sayangnya, sampai sejauh ini hanya desensitisasi yang dapat dicapai. Artinya pasien mampu mengonsumsi makanan tanpa mengalami reaksi alergi hanya pada saat pasien berada dalam periode rumatan. Berkenaan dengan keamanan, walaupun imunoterapi sublingual dan imunoterapi oral terbukti lebih aman dibandingkan imunoterapi subkutan, tidak dapat dipungkiri bahwa reaksi adversi dialami oleh sebagian besar subjek penelitian. Dengan demikian, walaupun sangat menjanjikan, imunoterapi untuk alergi makanan belum dapat diaplikasikan secara rutin dalam praktik sehari-hari. Sangat dianjurkan bahwa setiap upaya untuk memberikan imunoterapi sublingual maupun oral pada pasien alergi makanan harus dilakukan di bawah kendali dan pengawasan dokter yang terlatih dan berpengalaman, serta harus dilaksanakan di sarana pelayanan kesehatan yang sesuai.

DAFTAR PUSTAKA

1. Chafen JJ, Newberry SJ, Riedl MA, Bravata DM, Maglione M, Suttrop MJ, et al. Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review. *JAMA*. 2010;303(18):1848-56.
2. Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, Smith B, Kumar R, Pongracic J, et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics*. 2011;128(1):e9-17.

3. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):594-602.
4. Dyer AA, Gupta R. Epidemiology of childhood food allergy. *Pediatr Ann*. 2013;42(6):91-5.
5. Ebo DG, Steven WJ. IgE-mediated food allergy – extensive review of the literature. *Acta Clin Belg*. 2001;56(4):234-47.
6. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):291-307.
7. Cianferoni A, Spergel JM. Food allergy: review, classification and diagnosis. *Allergol Int*. 2009;58(4):457-66.
8. Kamdar TA, Peterson S, Lau CH, Saltoun CA, Gupta RS, Bryce PJ. Prevalence and characteristics of adult-onset food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(1):114-5.
9. Verrill L, Bruns R, Lucciolli S. Prevalence of self-reported food allergy in U.S. adults: 2001, 2006, and 2010. *Allergy Asthma Proc*. 2015;36(6):458-67.
10. Hompes S, Kohli A, Nemat K, Scherer K, Lange L, Rueff F, et al. Provoking allergens and treatment of anaphylaxis in children and adolescents—data from the anaphylaxis registry of German-speaking countries. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(6):568-74.
11. Beyer K. A European perspective on immunotherapy for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(5):1179-84.
12. Martinolli F, Carraro S, Berardi M, Ferraro V, Baraldi E, Zanconato S. Immunotherapy for food allergies in children. *Curr Pharm Des*. 2014;20(6):906-23.
13. Kurihara K. Immunotherapy for food allergy. *Allergol Int*. 2010;59(1):9-14.
14. Krishna MT, Huissoon AP. Clinical immunology review series: an approach to desensitization. *Clin Exp Immunol*. 2011;163(2):131-46.
15. Mousallem T, Burks AW. Immunology in the clinic review series; focus on allergies: immunotherapy for food allergy. *Clin Exp Immunol*. 2012;167(1):26-31.
16. Scott-Taylor TH, Hourihane JB, Harper J, Strobel S. Patterns of food allergen-specific cytokine production by T lymphocytes of children with multiple allergies. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(11):1473-80.
17. Perez-Machado MA, Ashwood P, Thomson MA, Latcham F, Sim R, Walker-Smith JA, et al. Reduced transforming growth factor-beta 1-producing T cells in the duodenal mucosa of children with food allergy. *Eur J Immunol*. 2003;33(8):2307-15.
18. Oppenheimer JJ, Nelson HS, Bock SA, Christensen F, Leung DY. Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;90(2):256-62.
19. Nelson HS, Lahr J, Rule R, Bock A, Leung DY. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99(6 Pt 1):744-51.
20. Kulis M, Vickery BP, Burks AW. Pioneering immunotherapy for food allergy: clinical outcomes and modulation of the immune response. *Immunol Res*. 2011;49(1-3):216-26.
21. Narisety SD, Keet CA. Sublingual vs oral immunotherapy for food allergy: identifying the right approach. *Drugs*. 2012;72(15):1977-89.
22. Le UH, Burks AW. Oral and sublingual immunotherapy for food allergy. *World Allergy Organ J*. 2014;7(1):35.
23. Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA. Future therapies for food allergies. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):558-73.
24. Mempel M, Rakoski J, Ring J, Ollert M. Severe anaphylaxis to kiwi fruit: immunologic changes related to successful sublingual allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(6):1406-9.
25. Kerzl R, Simonowa A, Ring J, Ollert M, Mempel M. Life-threatening anaphylaxis to kiwi fruit: protective sublingual allergen immunotherapy effect persists even after discontinuation. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(2):507-8.
26. Enrique E, Pineda F, Malek T, Bartra J, Basagaña M, Tella R, et al. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(5):1073-9.
27. Enrique E, Malek T, Pineda F, Palacios R, Bartra J, Tella R, et al. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a follow-up study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100(3):283-4.
28. De Boissieu D, Dupont C. Sublingual immunotherapy for cow's milk protein allergy: a preliminary report. *Allergy*. 2006;61(10):1238-9.
29. Taniuchi S, Takahashi M, Soejima K, Hatano Y, Minamia H. Immunotherapy for cow's milk allergy. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(10):2443-51.
30. Kim Eh, Bird JA, Kulis M, Laubach S, Pons L, Shreffler W, et al. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: clinical and immunological evidence of desensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):640-6.
31. Fleischer DM, Burks AW, Vickery BP, Scurlock AM, Wood RA, Stacie M, et al. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(1):119-27.
32. Meglio P, Bartone E, Plantamura M, Arabito E, Giampietro PG. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy*. 2004;59(9):980-7.
33. Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy*. 2007;62(11):1261-9.
34. Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L, et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(2):343-7.
35. Skripak JM, Nash SD, Rowley H, Brereton NH, Oh S, Hamilton RG, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(6):1154-60.
36. Pajno GB, Caminiti L, Ruggeri P, De Luca R, Vita D, La Rosa M, et al. Oral immunotherapy for cow's milk allergy with a weekly up-dosing regimen: a randomized single-blind controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(5):376-81.
37. Martorell A, De la Hoz B, Ibanez MD, Bone J, Terrados MS, Michavila A, et al. Oral desensitization as a useful treatment in 2-year-old children with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(9):1297-304.
38. Brożek JL, Terracciano L, Hsu J, Kreis J, Compalati E, Santesso N, et al. Oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2011;42(3):363-74.
39. Garcia Rodriguez R, Urrea JM, Feo-Brito F, Galindo PA, Borja J, Gómez E, et al. Oral rush desensitization to egg: efficacy and safety. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(9):1289-96.
40. Burks AW, Jones SM, Wood RA, Fleischer DM, Sicherer SH, Lindblad RW, et al. Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children. *N Engl J Med*. 2012;367(3):233-43.
41. Clark AT, Islam S, King Y, Deighton J, Anagnostou K, Ewan PW. Successful oral tolerance induction in severe peanut allergy. *Allergy*. 2009;64(8):1218-20.
42. Hofmann AM, Scurlock AM, Jones SM, Palmer KP, Lokhnygina Y, Steele PH, et al. Safety of a peanut oral immunotherapy protocol in children with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(2):286-91.
43. Varshney P, Steele PH, Vickery BP, Bird JA, Thyagarajan A, Scurlock AM, et al. Adverse reactions during peanut oral immunotherapy home dosing. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1351-2.
44. Blumchen K, Ulbricht H, Staden U, Dobberstein K, Beschoner J, de Oliveira LC, et al. Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(1):83-91.
45. Anagnostou K, Clark A, King Y, Islam S, Deighton J, Ewan P. Efficacy and safety of high-dose peanut oral immunotherapy with factors predicting outcome. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(9):1273-81.
46. Senti G, von Moos S, Kündig TM. Epicutaneous immunotherapy for aeroallergen and food allergy. *Curr Treat Opt Allergy*. 2014;1:68-78.
47. Dioszeghy V, Mondoulet L, Dhelft V, Ligouis M, Puteaux E, Benhamou PH, et al. Epicutaneous immunotherapy results in rapid allergen uptake by dendritic cells through intact skin and downregulates the allergen-specific response in sensitized mice. *J Immunol*. 2011;186(10):5629-37.
48. Mondoulet L, Dioszeghy V, Ligouis M, Dhelft V, Puteaux E, Dupont C, et al. Epicutaneous immunotherapy compared with sublingual immunotherapy in mice sensitized to pollen (Phleum pratense). *ISRN Allergy*. 2012;2012:375735.
49. Wang J, Sampson HA. Safety and efficacy of epicutaneous immunotherapy for food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*.

- 2018;29(4):341-9.
50. Lanser BJ, Leung DYM. The current state of epicutaneous immunotherapy for food allergy: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;55(2):153-61.
 51. Dupont C, Kalach N, Soulaïnes P, Legoue-Morillon S, Piloquet H, Benhamou PH. Cow's milk epicutaneous immunotherapy in children: a pilot trial of safety, acceptability, and impact on allergic reactivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(5):1165-7.