

Memahami & Mengurai
Kompleksitas Manajemen Alergi
pada Anak Indonesia

AUP 2021

Pasal 113 Undang-undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta:

- (1) Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
- (2) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/ atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
- (3) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/ atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
- (4) Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah).

Memahami & Mengurai Kompleksitas Manajemen Alergi pada Anak Indonesia

Dr. ANANG ENDARYANTO, dr., Sp.A(K)



Airlangga
University
Press

MEMAHAMI DAN MENGURAI KOMPLEKSITAS MANAJEMEN ALERGI PADA ANAK INDONESIA

Anang Endaryanto

ISBN 978-602-473-673-6

© 2020 Penerbit **Airlangga University Press**

Anggota IKAPI dan APPTI Jawa Timur
Kampus C Unair, Mulyorejo Surabaya 60115
E-mail: adm@aup.unair.ac.id

Layout (Sarah Khairunnisa)
AUP (1031/01.21 - OC376/11.20)

Hak Cipta dilindungi oleh undang-undang.
Dilarang mengutip dan/atau memperbanyak tanpa izin tertulis
dari Penerbit sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apa pun.

Prakata

Dunia saat ini sedang berada di pusaran epidemi alergi. Kasus alergi baru terus tumbuh. Kasus alergi lama tidak cepat sembuh yang dalam bahasa imunologi disebut sebagai “tidak cepat mengalami toleransi”. Jumlah kasus alergi yang mengalami toleransi tidak bisa mengimbangi jumlah kasus alergi baru. Sehingga jumlah kasus alergi secara keseluruhan terus meningkat. Peningkatan kasus menyebabkan peningkatan kebutuhan layanan. Kecepatan pertumbuhan layanan tidak dapat mengimbangi permintaan. Akibatnya aksesibilitas anak pada layanan alergi terus berkurang. Aksesibilitas berkurang meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Dan aksesibilitas berkurang menimbulkan keluhan publik yang bermakna.

Penyakit alergi adalah penyakit yang sering menimbulkan frustrasi karena bersifat menahun, berulang, dan disebabkan oleh sifat menurun (genetik) yang dianggap awam sulit dikoreksi. Banyak kesulitan yang dihadapi oleh pasien dan dokter dalam mengendalikan penyakit alergi ini oleh karena yang dihadapi adalah kemampuan yang terbatas dalam mengendalikan manifestasi dari sifat yang berbeda (atopi) dengan sifat yang dimiliki oleh sebagian besar anak lain di lingkungan sekitarnya.

Di daerah dengan fasilitas terbatas, alergi tidak cepat dikenali, demikian juga di layanan kesehatan primer. Butuh waktu untuk mengenali alergi, kadang harus menunggu dirujuk ke para dokter yang lebih ahli. Untuk alergi yang ada unsur kedaruratannya, deteksi yang lambat dapat mengancam keselamatan anak. Untuk alergi ringan yang berakibat inflamasi ringan berkelanjutan, deteksi yang lambat akan mengancam perkembangan psikososial anak di masa depan. Keterlambatan mengenali alergi sering mengakibatkan peningkatan morbiditas, peningkatan mortalitas, dan peningkatan penggunaan sumber daya. Semua itu dapat mengakibatkan *output* yang kurang baik bagi pasien. Selain itu, institusi kesehatan akan menanggung biaya lebih besar untuk mengelola penyakit alergi ini.

Salah satu pertanyaan mendasar yang direnungkan oleh penyedia layanan kesehatan dan institusi kesehatan adalah strategi apa yang dapat diterapkan untuk memfasilitasi akses ke deteksi dan intervensi alergi dini untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas penyakit alergi, menurunkan pemborosan sumber daya yang terkait penyakit alergi, dalam rangka memudahkan, dan meningkatkan kualitas hidup anak yang menderita alergi.

Masalah alergi tidak berhenti pada kecepatan mengenali, tetapi berlanjut pada kecepatan dan ketepatan intervensi. Banyak orang tua mengatakan anaknya alergi. Tetapi, banyak di antara mereka yang tidak tahu secara tepat alerginya terhadap apa. Kalaupun sudah tahu alerginya terhadap apa, sebagian dari mereka tidak tahu untuk selanjutnya harus melakukan apa. Sebagian masyarakat berpersepsi bahwa alergi selalu berhubungan dengan eliminasi, dan eliminasi selalu dikaitkan dengan pantangan makanan belaka. Padahal jenis alergi tidak hanya alergi makanan. Bias persepsi ini membuat outcome alergi semakin buruk.

Ketika kecepatan intervensi sudah dipenuhi, masalahnya belum selesai. Farmakoterapi alergi masih sangat beragam. Dengan kasus dan latar belakang yang sama, farmakoterapi alergi yang diberikan dokter sangat bervariasi. Selain itu, jika anak alergi berobat ke seorang dokter dan merasa tidak sembuh, mereka cenderung beralih ke dokter lain tanpa memberi tahu dokter yang lama, dan tentu dokter lain harus melakukan

eksplorasi lagi dari awal lagi, sehingga berbagai pemeriksaan dilakukan lagi, dan ini mengorbankan waktu dan memboroskan biaya.

Walaupun sudah beralih dokter, banyak orang tua yang merasa belum puas juga, dan beralih ke dokter lain lagi. Oleh karena itu, kita harus mengevaluasi lebih serius efektivitas tata laksana alergi pada anak-anak kita. Diperkirakan, jenis farmakoterapi alergi oleh dokter masih sangat beragam dan sebagian besar institusi layanan kesehatan belum menyediakan panduan praktik klinik alergi. Kelemahan kita yang lain adalah masalah penyediaan waktu dokter untuk edukasi. Dengan jumlah pasien yang banyak, dokter memiliki keterbatasan waktu untuk edukasi pada pasien dan orang tuanya. Dalam tata laksana alergi, yang terpenting adalah bagaimana kita “memahami alergi” pada anak dan orang tuanya. Memahami bahwa alergi tidak hanya butuh obat. Memahami bahwa alergi butuh waktu untuk sembuh. Memahami bahwa alergi butuh kesabaran. Sebesar apa pun kualitas solusi yang kita berikan, tanpa adopsi solusi tersebut dengan tuntas oleh pasien dan orang tuanya, efektivitas solusi sulit didapatkan.

Bila alergi cepat dikenali, cepat diintervensi, dan cepat dievaluasi, masih ada masalah lain lagi, yaitu masalah *outcome*. Khususnya *outcome* dari tata laksana dokter terhadap alergi debu. Penuntasan alergi debu dengan gejala berat dan/atau persisten tidak mudah. Sebagian besar kasus alergi debu berat dan/atau persisten membutuhkan imunoterapi. Sementara itu, obat (ekstraks alergen) untuk imunoterapi tidak mudah didapatkan. Hingga saat ini, perusahaan farmasi milik pemerintah maupun swasta belum ada yang menyediakan ekstraks alergen untuk imunoterapi. Dokter harus mendatangkan sendiri ekstraks alergen untuk imunoterapi dengan cara impor dari luar negeri. Proses impor tidak mudah, dan itu meninggikan biaya, sedangkan harga ekstraks alergen sendiri dari negara produsennya sudah tinggi. Maka, aksesibilitas seorang anak alergi pada imunoterapi di Indonesia masih sangat rendah.

Khusus alergi debu, bila sudah cepat dikenali, sudah cepat diberikan imunoterapi, dan sudah cepat dilakukan evaluasi, masih ada masalah lain lagi, yaitu masalah kesabaran pasien dan orang tua. Pasien dan orang tua sering tidak sabar dan tidak puas menerima kondisi bahwa manfaat

imunoterapi diperoleh dalam waktu lama, dan seperempat di antara mereka memutuskan berhenti (*drop-out*). Kejadian *drop-out* ini sangat disayangkan, karena hingga saat ini, imunoterapi adalah satu-satunya metode terapi yang dapat menyembuhkan alergi karena debu rumah. Di lain pihak, pemahaman tentang alergi oleh orang tua yang belum tuntas menimbulkan kesalahan persepsi bahwa imunoterapi menyelesaikan semua alergi, padahal imunoterapi hanya dapat menuntaskan alergi debu rumah, yang mana untuk mengendalikan alergi makanan misalnya, mereka harus tetap melakukan eliminasi hingga timbul toleransi. Pemahaman yang salah ini menimbulkan ketidakpuasan terhadap imunoterapi, sehingga membuat mereka memutuskan berhenti dari program imunoterapi, dan hal ini akan memperparah tingkat *drop-out*.

Semua hal di atas membutuhkan solusi komprehensif. Sebagai upaya untuk mendapatkan solusi komprehensif, buku referensi ini saya tulis. Buku referensi ini akan menguraikan identifikasi permasalahan alergi pada anak Indonesia, upaya mencari penyebabnya dan upaya mendapatkan solusinya melalui berbagai riset yang dilakukan penulis. Buku referensi ini saya tulis untuk memberi referensi kepada para sejawat, khususnya para dokter spesialis anak, baik yang berprofesi dosen, praktisi ataupun keduanya, juga para peneliti di bidang alergi imunologi maupun ilmu kesehatan anak. Sumber utama penulisan buku referensi ini hasil riset dasar dan riset klinik alergi imunologi yang saya lakukan sendiri maupun bersama tim, pengalaman pribadi, serta pengalaman saya dalam berpraktik sebagai dokter konsultan alergi.

Di dalam buku referensi, pembahasan akan dibagi menjadi 5 bagian dan 14 bab. Semua bab dalam bagian II sampai IV merupakan hasil penelitian penulis sendiri dan bersama tim. Rincian dari bagian dan bab adalah sebagai berikut:

- 1) Bagian I membahas alergi dan permasalahannya pada anak dan terdiri dari 1 bab, yaitu bab yang membahas situasi layanan alergi baik secara global maupun nasional, serta upaya meningkatkan pemahaman, pencegahan, dan pengendalian alergi pada anak.
- 2) Bagian II membahas profil homeostasis imunitas anak alergi di Indonesia yang terdiri dari 3 bab.

- a) Bab dua membahas profil imunitas anak sehat dalam kaitannya dengan homeostasis imunitas Th1, Th2, Treg, dan Th17.
 - b) Bab tiga membahas profil imunitas anak alergi dan menginformasikan hubungan antara persistensi alergi dengan homeostasis imunitas Th1, Th2, Treg, dan Th17.
 - c) Bab empat membahas profil imunitas anak alergi dan menginformasikan hubungan antara keparahan asma alergi dengan homeostasis imunitas Th1, Th2, Treg, dan Th17.
- 3) Bagian III membahas kompleksitas pengelolaan alergi di Indonesia yang yang terdiri dari 4 bab.
- a) Bab lima menginformasikan profil kebutuhan layanan konsultasi alergi pada anak dan profil kolaborasi dokter dengan pusat pelayanan konsultasi alergi subspesialis di salah satu wilayah di Indonesia.
 - b) Bab enam menjelaskan apakah terdapat perbedaan bermakna antar dokter dalam pemberian obat yang dicerminkan oleh adanya perbedaan dalam proporsi penggunaan obat simptomatik, antihistamin, steroid lokal, steroid oral, eliminasi alergen, dan perawatan kulit pada masing-masing tingkat keparahan penyakit.
 - c) Bab tujuh menjelaskan apakah imunoterapi subkutan (SCIT) menggunakan ekstrak alergen debu rumah lokal efektif dan aman untuk anak yang menderita alergi debu.
 - d) Bab delapan menjelaskan apakah “persepsi orang tua” mengenai “ketidakefektifan imunoterapi subkutan yang menggunakan ekstrak alergen lokal” memengaruhi “tingkat kepuasan orang tua terhadap imunoterapi”, dan “tingkat kepuasan orang tua terhadap imunoterapi” berdampak pada “angka I imunoterapi”.
- 4) Bagian IV membahas inovasi untuk mengurai kompleksitas pengelolaan alergi di Indonesia yang terdiri dari 4 bab.
- a) Bab sembilan mengeksplorasi metode identifikasi sifat atopik secara sederhana dan murah yang didapat dari pengalaman subspesialis alergi dalam praktik klinik alergi.

- b) Bab sepuluh menjelaskan bahwa tiga tanda klinis (demam, sekret nasal, dan waktu perlangsungan gejala) dapat membedakan dengan baik antara penyebab infeksi dengan paparan alergen pada anak alergi yang sedang mengalami gejala gangguan saluran napas.
 - c) Bab sebelas menginformasikan bahwa pada anak alergi yang mendapatkan imunoterapi sublingual, percepatan perolehan manfaat bisa didapatkan dengan suplementasi probiotik.
 - d) Bab duabelas menginformasikan bahwa pada anak asma alergi yang mendapatkan imunoterapi subkutan, percepatan perolehan manfaat bisa didapatkan dengan suplementasi Superoxide Dismutase (SOD).
- 5) Bagian V merupakan penutup yang berisi usulan implementasi dan rekomendasi yang terdiri dari 2 bab.
- a) Bab tigabelas menguraikan implementasi hasil riset penulis untuk perbaikan layanan alergi di Indonesia.
 - b) Bab empatbelas menguraikan rekomendasi untuk layanan alergi di Indonesia

Sasaran dari buku referensi ini adalah komunitas dokter subspecialis alergi anak, dokter spesialis anak, dokter spesialis/subspecialis lainnya, dan para peneliti kedokteran maupun kesehatan anak.

Tujuan dari buku referensi ini dibuat adalah agar para dokter subspecialis alergi anak, dokter spesialis anak, dokter spesialis/subspecialis lainnya, dan para peneliti kedokteran maupun kesehatan anak mendapat informasi dari versi penulis mengenai mengapa keluhan alergi pada anak Indonesia terus meningkat dan mengetahui bagaimana kondisi itu dapat terjadi, serta dapat menggunakan buku referensi ini untuk memberi solusi dalam praktik klinis alergi serta melakukan penelitian lebih lanjut.

Manfaat yang diharapkan dari buku referensi ini untuk para dokter subspecialis alergi anak, dokter spesialis anak, dokter spesialis/subspecialis lainnya, dan para peneliti kedokteran maupun kesehatan anak adalah mendapatkan wawasan tambahan, solusi klinis, maupun

ide untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai permasalahannya alergi pada anak, profil homeostasis imunitas anak alergi, kompleksitas pengelolaan alergi di Indonesia, dan inovasi untuk mengurai kompleksitas tersebut.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada para sejawat divisi alergi imunologi anak Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo yang selama ini telah bekerja sama dengan baik dengan penulis dalam melakukan pelayanan pada anak alergi, melaksanakan berbagai penelitian, dan bersama-sama menjalankan pendidikan kepada mahasiswa S1, S2, S3, Sp1, dan Sp2. Ucapan terima kasih juga saya sampaikan pada sejawat dokter spesialis anak dan dokter spesialis lainnya serta para dokter umum yang selama ini telah mempercayai penulis dengan mengirim pasiennya pada penulis untuk berkonsultasi di bidang alergi imunologi. Juga terima kasih kepada RSUD Dr. Soetomo dan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang mendukung saya untuk melaksanakan berbagai penelitian. Dan tak lupa ucapan terima kasih saya sampaikan kepada *Airlangga University Press* yang bersedia menerbitkan buku referensi ini. Penulis juga memohon maaf bila ada berbagai kekurangan pada buku referensi ini.

Semoga buku referensi ini bermanfaat untuk peningkatan kesejahteraan anak Indonesia.

Surabaya, 1 Desember 2020

Penulis,

Anang Endaryanto

AUP 2021

Daftar Isi

| | |
|-----------------------|-------|
| Prakata | v |
| Daftar Gambar | xix |
| Daftar Tabel | xxiii |
| Daftar Singkatan..... | xxvii |

Bagian 1 - Pendahuluan

| | |
|---|----------|
| 1 PERMASALAHAN ALERGI PADA ANAK..... | 5 |
| Apa yang dibahas pada Bab Satu? | 5 |
| Upaya Meningkatkan Pemahaman, Pencegahan, dan Pengendalian Alergi | 8 |
| Kebijakan dan Strategi dalam Memfasilitasi Diagnosis dan Terapi Alergi | 10 |
| Kebijakan dan Strategi Global untuk Menurunkan Risiko Alergi | 14 |
| Peran Layanan Kesehatan Primer dalam Alergi | 16 |
| Kesenjangan Implementasi untuk Pencegahan dan Pengendalian Alergi..... | 17 |

| | |
|--|----|
| Pemberdayaan Masyarakat dalam Pencegahan dan Pengendalian Alergi | 19 |
| Peran Sekolah dalam Menangani Alergi | 21 |
| Upaya Terbaik untuk Pencegahan dan Pengendalian Alergi ... | 23 |
| Mobilisasi Sosial untuk Pengelolaan Penyakit Alergi | 26 |
| Memperkuat Spesialisasi Alergologi dan Imunologi Klinis | 27 |
| Upaya Mengatasi Alergi dan Permasalahannya pada Anak..... | 29 |
| Referensi | 32 |
| Penutup | 37 |

Bagian 2 - Profil Homeostasis Imunitas Anak Sehat

| | |
|---|-----------|
| 2 PROFIL HOMEOSTASIS IMUNITAS ANAK SEHAT | 41 |
| Apa yang dibahas pada Bab Dua? | 41 |
| Pendahuluan | 43 |
| Eksplorasi Profil Homeostasis Imunitas Anak Sehat | 44 |
| Analisis Homeostasis Imunitas Anak Sehat | 51 |
| Ringkasan | 55 |
| Referensi | 56 |
| Penutup | 61 |
| 3 PROFIL HOMEOSTASIS IMUNITAS ANAK ALERGI..... | 63 |
| Apa yang dibahas pada Bab Tiga? | 63 |
| Pendahuluan | 65 |
| Eksplorasi Profil Homeostasis Anak Alergi..... | 65 |
| Analisis Homeostasis Imunitas Anak Alergi..... | 75 |
| Ringkasan | 79 |
| Referensi | 80 |
| Penutup | 82 |
| 4 PERBEDAAN PROFIL HOMEOSTASIS IMUNITAS ANAK SEHAT DENGAN ANAK ASMA ALERGI | 83 |
| Apa yang dibahas pada Bab Empat? | 83 |
| Pendahuluan | 85 |
| Eksplorasi Homeostasis Imunitas Anak Asma Alergi | 86 |
| Karakteristik Imunologis | 92 |
| Homeostasis Th1, Th2, Treg, dan Th17 | 94 |

| | |
|--|-----|
| Analisis Homeostasis Imunitas Anak Asma Alergi | 98 |
| Ringkasan | 100 |
| Referensi | 101 |
| Penutup | 104 |

Bagian 3 - Kompleksitas Pengelolaan Alergi

| | |
|--|------------|
| 5 KEBUTUHAN LAYANAN ALERGI PADA ANAK | 107 |
| Apa yang dibahas pada Bab Lima? | 107 |
| Pendahuluan | 109 |
| Eksplorasi Kebutuhan Layanan Alergi Pada Anak | 110 |
| Pasien Tidak Alergi yang Diduga Alergi | 119 |
| Analisis Layanan Alergi pada Anak | 120 |
| Ringkasan | 128 |
| Referensi | 129 |
| Penutup | 134 |
| 6 PROFIL FARMAKOTERAPI UNTUK ANAK ALERGI | 135 |
| Apa yang dibahas pada Bab Enam? | 135 |
| Pendahuluan | 137 |
| Eksplorasi Profil Farmakoterapi Anak Alergi | 138 |
| Analisis Profil Farmakoterapi Anak Alergi | 152 |
| Pengobatan Alergi Makanan | 181 |
| Ringkasan | 183 |
| Referensi | 184 |
| Penutup | 196 |
| 7 UPAYA MENGATASI ALERGI DEBU RUMAH DENGAN EKSTRAKS ALERGEN LOKAL | 197 |
| Apa yang dibahas pada Bab Tujuh? | 197 |
| Pendahuluan | 199 |
| Pemanfaatan Ekstraks Debu Lokal Untuk Imunoterapi | 200 |
| Analisis Pemanfaatan Ekstraks Debu Lokal | 207 |
| Ringkasan | 209 |
| Referensi | 209 |
| Penutup | 213 |

| | | |
|----------|---|------------|
| 8 | KETIDAKPUASAN ATAS IMUNOTERAPI DENGAN EKSTRAKS ALERGEN DEBU LOKAL..... | 215 |
| | Apa yang dibahas pada Bab Delapan?..... | 215 |
| | Pendahuluan | 217 |
| | Evaluasi Ketidakpuasan Imunoterapi Dengan Ekstrak Lokal .. | 218 |
| | Analisis Ketidakpuasan Imunoterapi Dengan Ekstrak Lokal... | 231 |
| | Ringkasan..... | 234 |
| | Referensi | 235 |
| | Penutup | 238 |

Bagian 4 - Inovasi untuk Mengurai Kompleksitas Manajemen Alergi

| | | |
|-----------|--|------------|
| 9 | DETEKSI DINI SIFAT ATOPIK DENGAN TEKNOLOGI YANG MUDAH DAN MURAH..... | 241 |
| | Apa yang dibahas pada Bab Sembilan? | 241 |
| | Pendahuluan | 243 |
| | Eksplorasi Trias Deteksi Atopik | 245 |
| | Kualitas Trias Deteksi Atopik..... | 252 |
| | Ringkasan..... | 256 |
| | Referensi | 256 |
| | Penutup | 258 |
| 10 | PIRANTI SEDERHANA DAN MURAH SEBAGAI PEMBEDA ALERGI DAN INFeksi RESPIRATORIK | 259 |
| | Apa yang dibahas pada Bab Sepuluh?..... | 259 |
| | Pendahuluan | 261 |
| | Eksplorasi Trias Dikriminan Penyebab Gejala Respiratorik..... | 262 |
| | Kualitas Trias Dikriminan Penyebab Gejala Respiratorik | 278 |
| | Ringkasan..... | 284 |
| | Referensi | 285 |
| | Penutup | 288 |
| 11 | MEMPERCEPAT TERCAPAINYA MANFAAT IMUNOTERAPI SUBLINGUAL DENGAN PROBIOTIK | 289 |
| | Apa yang dibahas pada Bab Sebelas?..... | 289 |

| | |
|---|------------|
| Pendahuluan | 291 |
| Eksplorasi Manfaat Probiotik pada Imunoterapi Sublingual.... | 292 |
| Analisis Manfaat Probiotik pada Imunoterapi Sublingual..... | 302 |
| Ringkasan | 303 |
| Referensi | 304 |
| Penutup | 309 |
| 12 MEMPERCEPAT TERCAPAINYA MANFAAT IMUNOTERAPI SUBLINGUAL DENGAN SOD | 311 |
| Apa yang dibahas pada Bab Duabelas? | 311 |
| Pendahuluan | 313 |
| Eksplorasi Manfaat Sod pada Imunoterapi Subkutan | 313 |
| Analisis Manfaat Sod pada Imunoterapi Subkutan..... | 319 |
| Ringkasan | 320 |
| Referensi | 321 |
| Penutup | 323 |
| Bagian 5 - Penutup | |
| 13 IMPLEMENTASI HASIL RISET PENULIS UNTUK PERBAIKAN LAYANAN ALERGI DI INDONESIA..... | 327 |
| Implementasi Hasil Riset Penulis Untuk Perbaikan Layanan Alergi di Indonesia | 327 |
| Implementasi Hasil Penelitian Tentang Profil Homeostasis Imunitas Anak Sehat..... | 328 |
| Implementasi Hasil Penelitian Tentang Profil Homeostasis Imunitas Anak Alergi | 330 |
| Implementasi Hasil Penelitian Tentang Homeostasis Imunitas Anak Sehat dan Anak Asma..... | 332 |
| Implementasi Hasil Penelitian Kebutuhan Layanan Alergi pada Anak..... | 334 |
| Implementasi Hasil Penelitian Profil Farmakoterapi Alergi | 336 |
| Implementasi Hasil Penelitian Imunoterapi Dengan Ekstrak Alergen Lokal | 338 |
| Implementasi Hasil Penelitian Ketidakpuasan Atas Imunoterapi Dengan Alergen Lokal..... | 339 |

| | |
|--|------------|
| Implementasi Hasil Penelitian Tentang Deteksi Dini Sifat Atopik | 342 |
| Implementasi Hasil Penelitian Tentang 3 Tanda Pembeda Alergi dan Infeksi Respiratorik | 343 |
| Implementasi Hasil Penelitian Percepatan Timbulnya Manfaat Imunoterapi Sublingual Dengan Probiotik..... | 345 |
| Implementasi Hasil Penelitian Percepatan Pencapaian Manfaat Imunoterapi Subkutan Dengan SOD | 346 |
| 14 REKOMENDASI UNTUK LAYANAN ALERGI DI INDONESIA | 349 |

AUP 2021

Daftar Gambar

| | | |
|-----|--|----|
| 1.1 | Prevalensi global asma, rinitis dan dermatitis atopik pada kelompok usia 6-7 dan pada kelompok usia 13-14 tahun | 9 |
| 1.2 | Prevalensi asma di Indonesia dan persentase kekambuhan pada 12 bulan terakhir | 10 |
| 1.3 | Faktor-faktor risiko peningkatan alergi secara global..... | 12 |
| 1.4 | Sistem rujukan dan konsultasi kasus alergi yang secara umum diterapkan di Indonesia untuk daerah dengan akses sumber daya alergi yang terbatas..... | 15 |
| 1.5 | Memperkuat sistem kekebalan ibu hamil, janin, bayi, dan anak dengan memperhatikan semua faktor risiko yang memengaruhi sebagai upaya promotif alergi | 22 |
| 1.6 | Berbagai faktor risiko yang mendorong terjadinya sensitisasi alergi maupun toleransi alergi..... | 25 |
| 2.1 | Profil homeostasis Th1, Th2, Treg, Th17 pada anak normal (n=65). | 48 |
| 2.2 | Profil homeostasis Th1, Th2, Treg, Th17 pada anak usia pra-remaja < 13 tahun..... | 49 |
| 2.3 | Profil homeostasis Th1, Th2, Treg, Th17 pada anak remaja usia >13 tahun..... | 50 |
| 3.1 | Profil homeostasis Th1, Th2, Treg, Th17 pada anak alergi secara keseluruhan. | 72 |

| | | |
|-----|--|-----|
| 3.2 | Profil homeostasis Th1, Th2, Treg, Th17 pada anak alergi intermiten..... | 73 |
| 3.3 | Profil homeostasis Th1, Th2, Treg, Th17 pada anak alergi persisten. | 73 |
| 3.4 | Perbandingan rasio sitokin Th2/Th1 dengan Th17/Treg pada anak alergi dengan gejala intermiten dan persisten..... | 74 |
| 4.1 | Profil homeostasis Th1, Th2, Treg, Th17 pada anak normal. | 94 |
| 4.2 | Profil homeostasis Th1, Th2, Treg, Th17 pada anak asma alergi. | 95 |
| 4.3 | Profil homeostasis Th1, Th2, Treg, Th17 pada anak asma alergi ringan..... | 96 |
| 4.4 | Profil homeostasis Th1, Th2, Treg, Th17 pada anak asma alergi sedang. | 97 |
| 4.5 | Profil homeostasis Th1, Th2, Treg, Th17 pada anak asma alergi berat. | 98 |
| 5.1 | Distribusi kelompok umur dan jenis kelamin pasien yang dirujuk ke dokter spesialis anak konsultan alergi. | 111 |
| 5.2 | Distribusi kabupaten/kota asal pasien yang dirujuk ke dokter spesialis anak konsultan alergi. | 114 |
| 5.3 | Distribusi diagnosis pasien yang dirujuk ke dokter spesialis anak konsultan alergi. | 115 |
| 5.4 | Distribusi tingkat keparahan pasien yang dirujuk ke dokter spesialis anak konsultan alergi. | 116 |
| 5.5 | Proporsi jenis alergi berdasarkan spesialisasi dokter yang merujuk ke dokter spesialis anak konsultan alergi. | 117 |
| 5.6 | Distribusi rerata umur, rerata umur pasien saat gejala timbul pertama kali, dan rerata lama sakit pasien saat dirujuk ke dokter spesialis anak konsultan alergi. | 118 |
| 5.7 | Tren jumlah pasien total (atas) dan jumlah pasien berdasarkan spesialisasi dokter yang merujuk ke dokter spesialis anak konsultan alergi (bawah) dari tahun 2009 hingga 2018. | 119 |
| 5.8 | Distribusi jumlah pasien yang diduga alergi dan yang ternyata tidak alergi berdasarkan spesialisasi dokter yang merujuk ke dokter spesialis anak konsultan alergi. | 120 |
| 6.1 | Kerangka Eksplorasi untuk Mengetahui Profil Farmakoterapi Para Dokter yang Merujuk Pasien ke Dokter Spesialis Anak Konsultan Alergi..... | 143 |
| 6.2 | Jumlah dan persentase dokter yang memberikan steroid lokal pada pasien alergi sebelum dirujuk ke dokter spesialis anak konsultan alergi..... | 149 |

| | | |
|------|--|-----|
| 6.3 | Jumlah dan persentase dokter yang memberikan steroid oral pada pasien alergi sebelum dirujuk ke dokter spesialis anak konsultan alergi..... | 150 |
| 6.4 | Perbedaan proporsi penggunaan steroid oral oleh dokter pada kelompok kasus alergi ringan, sedang, dan berat pada pasien alergi sebelum dirujuk ke dokter spesialis anak konsultan alergi. | 151 |
| 6.5 | Jumlah dan persentase dokter yang telah memberi bronkodilator pada pasien asma alergi sebelum dirujuk ke dokter spesialis anak konsultan alergi. | 151 |
| 7.1 | Parameter laboratoris kelompok tidak membaik (asma tidak terkontrol) dan kelompok membaik (asma sebagian terkontrol maupun terkontrol) pada akhir fase <i>built-up</i> imunoterapi subkutan (SCIT). | 204 |
| 7.2 | Parameter imunologis kelompok tidak membaik (asma tidak terkontrol) dan kelompok membaik (asma sebagian terkontrol maupun terkontrol) pada akhir fase <i>built-up</i> imunoterapi subkutan (SCIT). | 206 |
| 8.1 | Pengaruh dermatitis atopik, urticaria dan gejala alergi saluran cerna pada anak dengan penyakit alergi saluran napas tingkat moderate-persistent yang mendapatkan imunoterapi alergen debu rumah dalam skor perbaikan gejala alergi saluran napas, jumlah hari bebas dari gejala alergi, dan tingkat kepuasan orang tua pasien. | 230 |
| 9.1 | Kerangka yang dipakai untuk eksplorasi trias deteksi sifat atopik. | 245 |
| 9.2 | Keluhan utama pasien yang dikonsultasikan ke dokter spesialis anak konsultan alergi praktek swasta perorangan. | 248 |
| 9.3 | Hubungan antara riwayat keluarga alergi dengan kronisitas dan keberulangan gejala klinis dengan paparan alergen yang sama. | 249 |
| 9.4 | Jenis Sensitivitas Alergen Berdasarkan Hasil Uji Kulit pada Pasien yang Dieksplorasi dalam Riwayat Keluarga Alergi dengan Kronisitas dan Keberulangan Gejala Klinis pada Paparan Alergen yang Sama. | 249 |
| 9.5 | Hasil uji kulit (dalam mm) pada pasien yang dieksplorasi dalam riwayat keluarga alergi dengan kronisitas dan keberulangan gejala klinis pada paparan alergen yang sama. | 250 |
| 10.1 | Subjek alergi dengan gejala respiratorik yang menjadi partisipan dalam eksplorasi trias determinan penyebab kekambuhan. | 270 |

| | | |
|------|---|-----|
| 10.2 | Parameter laboratorium infeksi dan non infeksi pada subjek alergi dengan gejala respiratorik yang menjadi partisipan dalam eksplorasi trias pembeda penyebab kekambuhan..... | 273 |
| 11.1 | Prosedur eksplorasi mengenai manfaat probiotik pada imunoterapi sublingual melalui uji klinis acak buta ganda yang dilakukan di Klinik Alergi Anak Rumah Sakit Umum Daerah Dr Soetomo. | 296 |
| 11.2 | Efikasi klinis suplementasi probiotik pada imunoterapi sublingual. | 299 |
| 11.3 | Penurunan kadar IgE dan eosinofil pada suplementasi probiotik pada imunoterapi sublingual..... | 299 |
| 11.4 | Profil Th1, Th2 dan Treg setelah suplementasi probiotik pada imunoterapi sublingual. | 300 |
| 13.2 | Perubahan profil imunitas ke arah homeostasis dan protektif diperlukan agar anak alergi persisten membaik menjadi alergi intermiten..... | 330 |
| 13.3 | Perubahan profil imunitas ke arah homeostasis dan protektif diperlukan agar anak asma berat membaik menjadi asma ringan..... | 332 |

Daftar Tabel

| | | |
|-----|---|-----|
| 2.1 | Subjek anak sehat yang dilakukan eksplorasi homeostasis imunitas. | 46 |
| 2.2 | Kadar IFN- γ IL-4, TGF- β dan IL-17 anak sehat. | 47 |
| 2.3 | Kadar sitokin anak sehat berdasarkan kelompok umur (n = 65)..... | 48 |
| 3.1 | Subjek anak alergi yang dilakukan eksplorasi homeostasis imunitas. | 69 |
| 3.2 | Statistik IFN- γ , IL-4, TGF- β , dan IL-17 anak alergi. | 70 |
| 3.3 | Kadar IFN- γ , IL-4, TGF- β , dan IL-17 anak alergi..... | 71 |
| 4.1 | Subjek anak sehat dan anak asma yang dilakukan eksplorasi homeostasis imunitas. | 90 |
| 4.2 | Perbedaan parameter laboratoris antara anak sehat dengan anak asma. | 92 |
| 4.3 | Perbedaan parameter imunologis antara anak sehat dengan anak asma. | 93 |
| 5.1 | Distribusi asal pasien dan jenis spesialisasi dokter yang merujuk ke dokter spesialis anak konsultan alergi. | 112 |
| 6.1 | Distribusi diagnosis klinis pasien alergi yang dirujuk ke dokter spesialis anak konsultan alergi. | 144 |
| 6.2 | Distribusi jenis alergen penyebab pasien alergi yang dirujuk ke dokter spesialis anak konsultan alergi. | 145 |

| | | |
|-----|---|-----|
| 6.3 | Distribusi tingkat keparahan pasien alergi yang dirujuk ke dokter spesialis anak konsultan alergi. | 145 |
| 6.4 | Distribusi jenis farmakoterapi pasien alergi yang dirujuk ke dokter spesialis anak konsultan alergi. | 145 |
| 6.5 | Distribusi jenis dokter yang merujuk pasien ke dokter spesialis anak konsultan alergi. | 146 |
| 6.6 | Perbedaan proporsi penggunaan obat jenis oleh dokter spesialis tertentu pada kelompok kasus alergi ringan yang dirujuk. | 146 |
| 6.7 | Perbedaan proporsi penggunaan obat jenis oleh dokter spesialis tertentu pada kelompok kasus alergi sedang yang dirujuk. | 147 |
| 6.8 | Perbedaan proporsi penggunaan obat jenis oleh dokter spesialis tertentu pada kelompok kasus alergi berat yang dirujuk. | 148 |
| 7.1 | Parameter klinis pasien asma alergi sebelum memulai imunoterapi subkutan (SCIT). | 202 |
| 7.2 | Parameter klinis pasien asma alergi setelah fase <i>build-up</i> (setelah 3 bulan) imunoterapi subkutan (SCIT). | 203 |
| 7.3 | Parameter laboratorium pasien asma alergi setelah fase <i>build-up</i> (setelah 3 bulan) imunoterapi subkutan (SCIT). | 205 |
| 8.1 | Latar belakang pasien yang dievaluasi tingkat kepuasannya pada imunoterapi dengan ekstraks alergen debu lokal. | 223 |
| 8.2 | Distribusi tingkat perbaikan klinis dalam kualitas hidup dan frekuensi gejala pada anak dengan penyakit alergi saluran napas tingkat <i>moderate-persistent</i> pasca imunoterapi alergi debu rumah fase rumatan berdasarkan jenis diagnosis alergi saluran napas. | 224 |
| 8.3 | Distribusi tingkat perbaikan klinis dalam kualitas hidup dan frekuensi gejala pada anak dengan penyakit alergi saluran napas tingkat <i>moderate-persistent</i> pasca imunoterapi alergi debu rumah fase rumatan berdasarkan jenis komorbiditas. | 224 |
| 8.4 | Distribusi jumlah minggu bebas gejala pada anak dengan penyakit alergi saluran napas tingkat <i>moderate-persistent</i> pasca imunoterapi alergi debu rumah fase rumatan berdasarkan jenis diagnosis alergi saluran napas. | 225 |
| 8.5 | Distribusi jumlah minggu bebas gejala pada anak dengan penyakit alergi saluran napas tingkat <i>moderate-persistent</i> pasca imunoterapi alergi debu rumah fase rumatan berdasarkan jenis komorbiditas. | 226 |
| 8.6 | Distribusi tingkat kepuasan orang tua pasien pada anak dengan penyakit alergi saluran napas tingkat <i>moderate-persistent</i> pasca | |

| | | |
|------|--|-----|
| | imunoterapi alergi debu rumah fase rumatan berdasarkan jenis diagnosis alergi saluran napas..... | 226 |
| 8.7 | Distribusi tingkat kepuasan orangtua pasien pada anak dengan penyakit alergi saluran napas tingkat <i>moderate-persistent</i> pasca imunoterapi alergi debu rumah fase rumatan berdasarkan jenis komorbiditas..... | 227 |
| 8.8 | Distribusi tingkat perbaikan klinis dalam kualitas hidup dan frekuensi gejala pada anak dengan penyakit alergi saluran napas tingkat <i>moderate-persistent</i> pasca imunoterapi alergi debu rumah fase rumatan jenis penyebab alergi (hasil uji kulit). | 228 |
| 8.9 | Distribusi jumlah minggu bebas gejala pada anak dengan penyakit alergi saluran napas tingkat <i>moderate-persistent</i> pasca imunoterapi alergi debu rumah fase rumatan berdasarkan jenis penyebab alergi (hasil uji kulit). | 228 |
| 8.10 | Distribusi tingkat kepuasan orang tua pasien pada anak dengan penyakit alergi saluran napas tingkat <i>moderate-persistent</i> pasca imunoterapi alergi debu rumah fase rumatan berdasarkan jenis penyebab alergi (hasil uji kulit). | 229 |
| 9.1 | Karakteristik subjek partisipan eksplorasi trias deteksi sifat atopik..... | 247 |
| 9.2 | Hubungan antara hasil uji kulit alergen (<i>skin prick test</i>) dengan riwayat keluarga alergi yang disertai sifat kronisitas gejala dan keberulangan gejala karena paparan alergen yang sama serta perhitungan Sn,Sp,PPV,NPV,LR+, dan LR-..... | 253 |
| 9.3 | Nilai Sn, Sp, PPV, NPV dari riwayat alergi keluarga yang disertai sifat kronisitas gejala dan keberulangan gejala karena paparan alergen yang sama dengan pembandingan hasil uji kulit alergen (<i>skin prick test</i>) berdasarkan jenis kelamin, kelompok umur, dan jumlah keluarga dengan riwayat alergi..... | 255 |
| 10.1 | Nilai normal pemeriksaan darah lengkap berdasarkan usia..... | 269 |
| 10.2 | Karakteristik subjek partisipan eksplorasi trias determinan penyebab gejala respiratorik pada anak alergi..... | 270 |
| 10.3 | Gejala klinis subjek partisipan dalam eksplorasi trias determinan penyebab gejala respiratorik pada anak alergi..... | 271 |
| 10.4 | Gabungan gejala klinis subjek partisipan dalam eksplorasi trias determinan penyebab gejala respiratorik pada anak alergi. | 272 |
| 10.5 | Jenis virus pada subjek partisipan dalam eksplorasi trias determinan penyebab gejala respiratorik pada anak alergi. | 276 |

| | | |
|------|--|-----|
| 10.6 | Distribusi tiga tanda klinis alergi dengan penanda laboratorium pada subjek partisipan dalam eksplorasi trias determinan penyebab gejala respiratorik pada anak alergi..... | 279 |
| 10.7 | Uji Diagnostik 3 tanda klinis alergi dengan penanda laboratorium non infeksi pada subjek partisipan dalam eksplorasi trias determinan penyebab gejala respiratorik pada anak alergi. | 281 |
| 10.8 | Hubungan subjek yang memenuhi 3 tanda alergi dengan penanda laboratorium pada subjek partisipan dalam eksplorasi trias determinan penyebab gejala respiratorik pada anak alergi. | 282 |
| 11.1 | Perbandingan karakteristik demografis antara kelompok yang menerima imunoterapi sublingal (SLIT) saja, dengan kelompok SLIT yang dikombinasikan dengan probiotik, dan dengan kelompok yang menerima probiotik saja pada kunjungan awal..... | 297 |
| 11.2 | Perbandingan parameter klinis sebelum dan sesudah intervensi antara kelompok yang menerima imunoterapi sublingal (SLIT) saja, dengan kelompok SLIT yang dikombinasikan dengan probiotik, dan dengan kelompok yang menerima probiotik saja..... | 298 |
| 11.3 | Perbandingan parameter laboratoris sebelum dan sesudah intervensi antara kelompok yang menerima imunoterapi sublingal (SLIT) saja, dengan kelompok SLIT yang dikombinasikan dengan probiotik, dan dengan kelompok yang menerima probiotik saja. | 301 |
| 12.1 | Perbandingan karakteristik demografis antara kelompok yang menerima imunoterapi sukutan (SCIT) dengan plasebo, dengan kelompok SCIT yang dikombinasikan dengan SOD sebelum intervensi..... | 317 |
| 12.2 | Perbandingan FEV1 reversibility, skor obat, dan skor gejala antara kelompok yang menerima imunoterapi sukutan (SCIT) dengan plasebo dengan kelompok SCIT yang dikombinasikan dengan SOD pada periode <i>run in</i> dan pada minggu ke 1, 2, 3, 4 setelah randomisasi. | 318 |

Daftar Singkatan

| | |
|---------------|--|
| EAACI | European Academy Of Allergy And Clinical Immunology |
| GA2LEN | Jaringan Global Alergi Dan Asma Eropa |
| WAO | World Allergy Organization |
| UEMS | The European Union Of Medical Specialists |
| SCORAD | Score Atopic Dermatitis |
| Der p1 | Dermatophagoides Pteronyssinus |
| Der f1 | Dermatophagoides Farinae |
| IFN- γ | Interferon- |
| IL | Interleukin; |
| TGF- β | Tranforming Growth Factor- β |
| A2AR | Adenosine A2A |
| BKB | Batuk Kronis Berulang |
| ECRHS | Kelompok Studi Kesehatan Pernapasan Masyarakat Eropa |
| SPT | Skin Prick Test |
| LTRA | Antagonis Reseptor Leukotrien |
| TNSS | Penurunan Skor Gejala Hidung |
| SABA | Beta2-Agonis Kerja Pendek |
| ICS | Kortikosteroid Inhalasi |

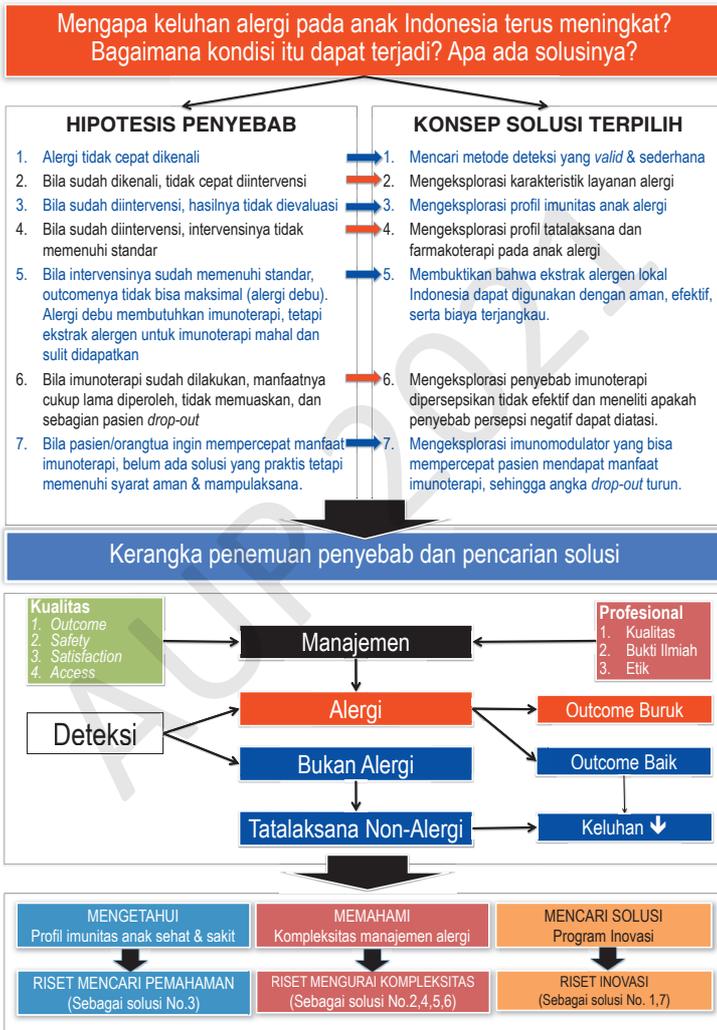
| | |
|-----------|---|
| BDP | Beclomethasone Dipropionate |
| ACTH | Hormon Adrenokortikotrofik |
| LABA | Agonis Adrenergik Beta-2 Long-Acting |
| anti- IgE | Anti-Imunoglobulin E |
| SCIT | Imunoterapi Alergen Subkutan |
| SLIT | Imunoterapi Alergen Sublingual |
| MAS063DP | Krim Untuk Perbaikan Barrier Kulit Nonsteroid Yang Mengandung Asam Glycyrrhetic, Ekstrak V. Vinifera Dan Telmesteine Dalam Kombinasi Dengan Shea Butter (Emollient) Dan Asam Hyaluronic (Humectant) |
| TCI | Penghambat Kalsineurin Topikal |
| UV | Ultraviolet |
| HIV | Immunodeficiency Virus |
| HCG | Human Chorionic Gonadotropin |
| TPMT | Titopineine S-Methyltransferase |
| Treg | Sel T Regulator |
| RAST | Radio-Alergosorben |
| Sn | Sensitivitas |
| Sp | Spesifisitas |
| NPV | Negative Predictive Value |
| PPV | Positive Predictive Value |
| LR | Likelihood Ratio |
| CAH | Congenital Adrenal Hyperplasia |
| CRP | (C-Reactive Protein) |
| ELISA | Enzyme Linked Immunosorben Assay |
| PCR | Polymerase Chain Reaction |
| ITD | Institute Tropical Disease |
| RT-PCR | Reverse Transcriptase Pcr |
| SA-PE | Streptavidin Dan Phycoerythrin G15 |
| DL | Darah Lengkap |
| CRP | C-Reactive Protein |
| AIT | Imunoterapi Spesifik Alergen |
| SOD | Superoxide Dismutase |

BAGIAN 1

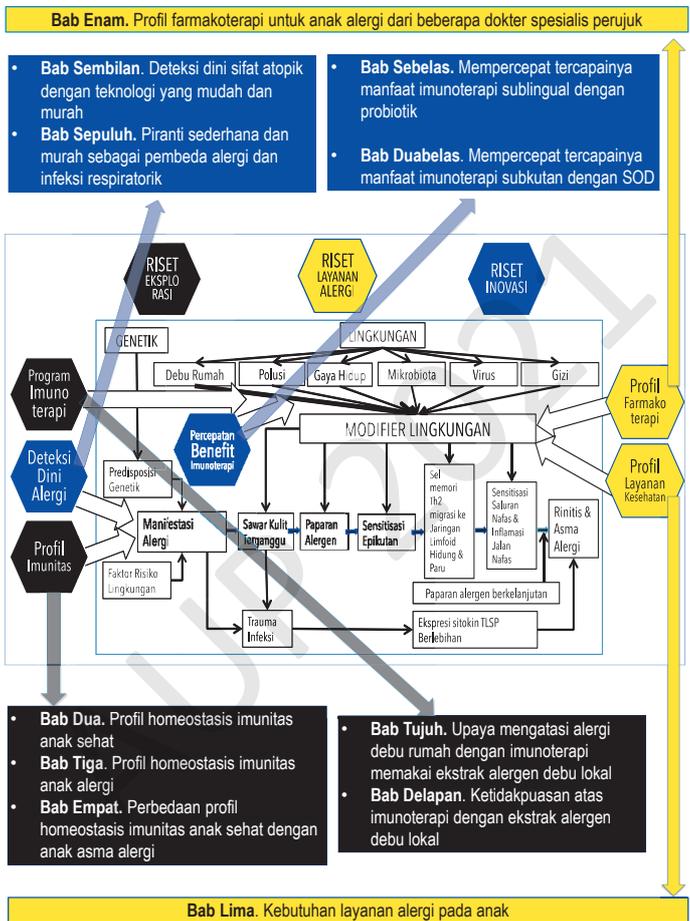
Pendahuluan



Tulisan dalam buku referensi ini menguraikan permasalahan alergi pada anak Indonesia, serta upaya mencari penyebabnya, dan upaya mendapatkan solusinya melalui berbagai riset yang dilakukan penulis, dengan gambaran sebagai berikut.



Template yang digunakan dalam identifikasi permasalahan alergi pada anak Indonesia adalah perjalanan alamiah penyakit alergi dan faktor-faktor yang memengaruhinya. Solusi dirancang untuk menghambat perjalanan alamiah



Penjabaran solusi yang akan diuraikan dalam berbagai laporan riset yang ditulis dalam masing-masing bab pada buku referensi ini dan yang posisinya disesuaikan dengan perjalanan alamiah penyakit alergi sebagaimana dilihat pada skema ini.

AUP 2021

Permasalahan Alergi pada Anak



APA YANG DIBAHAS PADA BAB SATU?

Pada Bab Satu ini dibahas situasi layanan alergi baik secara global maupun nasional, serta upaya meningkatkan pemahaman, pencegahan, dan pengendalian alergi pada anak. Selain itu juga dibahas kebijakan dan strategi dalam memfasilitasi diagnosis dan terapi alergi dini, kebijakan dan strategi global untuk menurunkan risiko alergi, peran layanan kesehatan primer dalam alergi, kesenjangan implementasi dalam pencegahan dan pengendalian alergi, pemberdayaan masyarakat dalam pencegahan dan pengendalian alergi, peran sekolah dalam menangani alergi. Bab satu ini menguraikan upaya terbaik yang diperlukan saat ini untuk pencegahan dan pengendalian alergi, mobilisasi sosial dalam pengelolaan penyakit alergi, perlunya memperkuat spesialisasi alergologi dan imunologi klinis, serta upaya yang dilakukan saat ini dalam mengatasi alergi dan permasalahannya pada anak.



Outcome Layanan

Secara global, *outcome* layanan alergi masih belum seragam.

Outcome layanan yang tidak memuaskan baik pada anak alergi terkait dengan penyediaan sumber daya yang berkualitas di suatu negara atau wilayah.

Outcome pada deteksi dan intervensi dini menjadi prioritas.



Aspek Keselamatan

Serangan asma atau reaksi anafilaksis dapat menyebabkan kematian.

Kesiapan sumber daya di sekolah diperlukan untuk menangani serangan alergi yang mematikan di sekolah.

Edukasi terus menerus pada orang tua pasien alergi dalam penanganan kedaruratan alergi.



Kepuasan Pasien

Indonesia adalah daerah endemis tungau debu rumah.

Eliminasi alergen debu rumah tidak efektif.

Orang tua tidak puas dengan perbaikan alergi yang persisten karena debu rumah, sayangnya solusi imunoterapi tidak mudah didapatkan.



Aksesibilitas

Layanan alergi yang standar masih terbatas di daerah perkotaan

Layanan alergi harus diperluas sampai ke layanan kesehatan primer

Peningkatan aksesibilitas dapat dilakukan melalui pelatihan tenaga kesehatan di layanan primer dan sekunder serta program subspecialis alergi di layanan tersier.

Peningkatan kebutuhan rawat inap dan kematian pada penyakit alergi yang disebabkan oleh keterbatasan sumber daya mencerminkan kelemahan dalam sistem kesehatan. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) telah merencanakan aksi global untuk pencegahan dan pengendalian penyakit tidak menular mulai tahun 2013 hingga sekarang dengan menyediakan banyak pilihan kebijakan untuk menjembatani kesenjangan dalam penegakan diagnosis dan pengobatan dasar penyakit tidak menular, termasuk alergi. Mengurangi mortalitas dini penyakit kronis, termasuk alergi, akan mengurangi kematian akibat penyakit tidak menular hingga sebesar 25% pada tahun 2025.

Asma, rinitis, dan dermatitis atopik adalah tiga besar penyakit tidak menular pada anak yang disebabkan oleh alergi. Penyakit tersebut mengakibatkan keterbatasan aktivitas sehari-hari dan mengganggu kualitas hidup anak. Prevalensi alergi bervariasi antar negara, antar provinsi, dan antar wilayah. Saat ini, secara global, prevalensi asma, rinitis, dan dermatitis atopik pada kelompok usia 13-14 tahun masing-masing sebesar 14,1%; 14,6%; dan 7,3%. Sedangkan pada kelompok usia 6-7 tahun, prevalensi asma berat, rinitis, dan dermatitis atopik masing-masing adalah sebesar 11,7%; 8,5%; dan 7,9% (Gambar 1.1). Di Indonesia, prevalensi asma alergi lebih rendah dari global, namun meningkat sesuai golongan usia dan angka kekambuhannya dalam 12 bulan terakhir cukup tinggi (Gambar 1.2). Hubungan antara status sosial ekonomi dan prevalensi alergi cukup beragam. Faktor genetik dan lingkungan memiliki peran etiologis yang penting. Anak yang menderita asma, rinitis, dan dermatitis atopik memiliki kecenderungan yang besar menderita alergi makanan, bulu binatang, dan debu rumah.

Alergi makanan, bulu binatang, debu rumah, maupun obat-obatan, dapat muncul dalam bentuk urtikaria akut dan angioedema, dispnea, dan gejala anafilaksis pada sistem gastrointestinal, pernapasan atau kardiovaskular. Reaksi anafilaksis, meskipun jarang, dapat berakibat fatal dalam beberapa menit. Makanan yang sering menyebabkan alergi antara lain susu sapi, makanan laut, dan telur. Anafilaksis dapat diobati secara efektif, jika ada akses ke layanan kedaruratan. Namun, program pencegahan yang meliputi peningkatan kesadaran individu dan

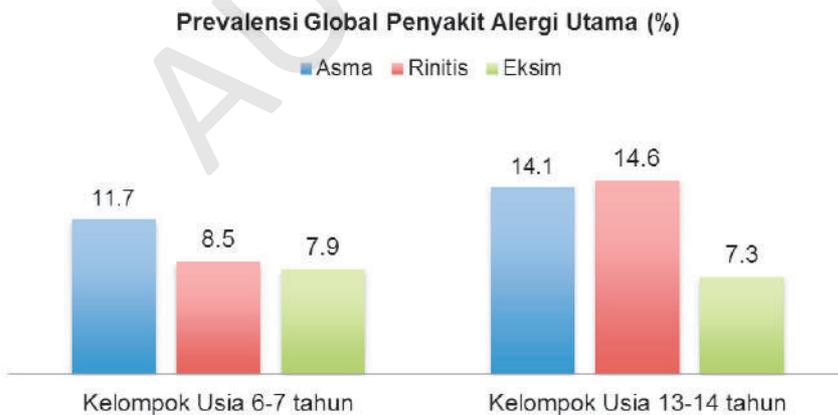
lingkungan pada alergi, pencatatan riwayat alergi pada semua pasien, dari pelabelan makanan yang berisiko alergi harus diprioritaskan. Sebagian besar kasus asma, rinitis, dermatitis atopik, dan penyakit-penyakit lain akibat alergi makanan, bulu binatang, dan debu rumah dapat dikenali dan ditangani secara dini di pelayanan primer, jika sistem pengelolaan kesehatan dasar berfungsi dan akses untuk memenuhi obat-obatan esensial memadai.

UPAYA MENINGKATKAN PEMAHAMAN, PENCEGAHAN, DAN PENGENDALIAN ALERGI

Penyakit alergi adalah penyakit yang berkonsep modern. Terlepas dari adanya laporan kasus sesekali, penyakit alergi di dunia jarang terjadi pada abad-abad sebelumnya. Sejak abad ini dan seiring dengan perubahan besar dalam gaya hidup, penyakit alergi telah menjadi epidemi besar. Perubahan gaya hidup menimbulkan perubahan lingkungan, pola konsumsi makanan, pola paparan alergen, dan sebagainya (Gambar 1.3). Di beberapa negara, lebih dari setengah populasinya mengalami sensitisasi terhadap alergen, sementara lebih dari 30%, populasinya menderita salah satu dari penyakit alergi. Peningkatan prevalensi yang cepat ini telah mendorong alergologi sebagai domain terpisah dan spesialisasi medis lainnya, dan menyediakan banyak bahan untuk penelitian, menjelaskan mekanisme dasar imunologi dan karakteristik alergi, serta mempertemukan kajian alergi dengan imunologi klinis. Penelitian alergi tetap menjadi kebutuhan utama dalam rangka peningkatan pemahaman, pencegahan, serta pengendalian gejala. Penelitian dan praktik alergi dimulai di Eropa pada awal abad ke-20 yang berasal dari disiplin ilmu yang berkembang di mana gejala alergi lebih sering terjadi atau lebih jelas dilihat. Universitas yang cukup beragam di berbagai negara menghasilkan 'tradisi' dengan prioritas dan arah politik beragam dalam kaitannya dengan penelitian alergi dan layanan kesehatan. Keragaman tersebut hingga kini tetap ada di mana praktik alergi pertama di mulai, yaitu di benua Eropa, di mana beberapa negara menganggap alergologi sebagai spesialisasi medis lengkap, sementara di negara lain sebagai subspecialis. Di Indonesia alergologi merupakan subspecialisasi

yang terintegrasi bersama imunologi klinis. Di beberapa negara lainnya tidak ada pengakuan formal pada keahlian alergologi, sedangkan integrasi dengan imunologi di banyak negara sama beragamnya. Beberapa negara, dengan contoh di Finlandia, telah didirikan Program Nasional di bidang alergi dan asma, dengan hasil yang nyata.

Kegiatan perkumpulan profesi alergologi di Eropa seperti European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) sangat penting untuk memprioritaskan penyakit alergi dalam agenda politik di Eropa. Dukungan dalam Eropa Union Framework Program (FP) 6 dari Jaringan Global Alergi dan Asma Eropa (GA2LEN), merupakan keberhasilan yang luar biasa, mengikuti kehadiran dan lobi EAACI di Brussels. GA2LEN berkembang menjadi program unggulan Uni Eropa dan telah berlanjut menyatukan sejumlah besar lembaga alergologi di Eropa, menghasilkan ratusan publikasi ilmiah dan menuju strategi global yang komprehensif dalam pengelolaan penyakit alergi. Di masa depan, prioritas penyakit alergi disusun melalui kemitraan dalam berbagai organisasi yang memiliki tujuan serupa di bidang penelitian dan kesehatan. Alergi sebagai bagian dari penyakit tidak menular kronis lainnya sangat berpengaruh pada kesejahteraan masyarakat. Strategi pendekatan global alergi perlu

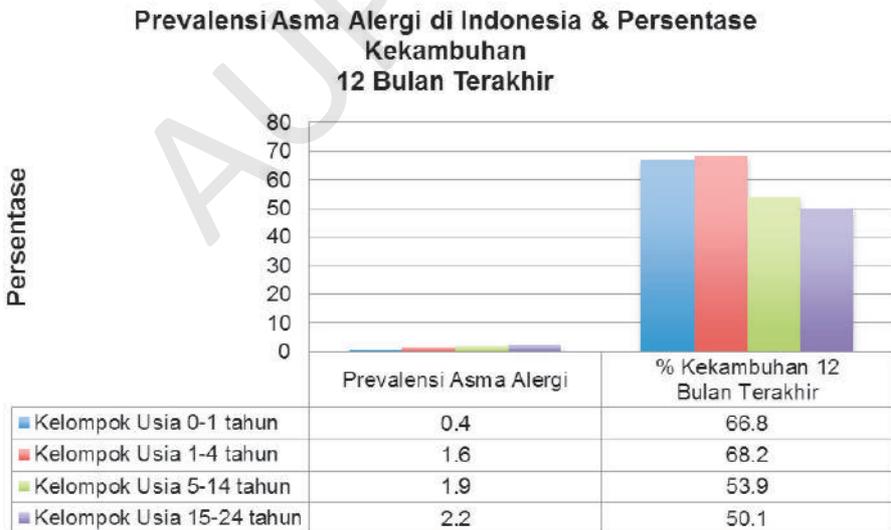


Gambar 1.1 Prevalensi global asma, rinitis dan dermatitis atopik pada kelompok usia 6-7 dan pada kelompok usia 13-14 tahun.^(1,2)

mempertimbangkan semua penyakit kronis lainnya serta perubahan gaya hidup untuk meningkatkan kesehatan populasi secara keseluruhan.

KEBIJAKAN DAN STRATEGI DALAM MEMFASILITASI DIAGNOSIS DAN TERAPI ALERGI

Dunia saat ini sedang berada di tengah-tengah epidemi alergi. Hal ini mengakibatkan kebutuhan untuk meningkatkan aksesibilitas layanan alergi bagi mereka yang membutuhkan menjadi kurang cepat terpenuhi. Layanan alergi disediakan dan diberikan oleh mereka yang memiliki keahlian. Keterlambatan dan kesalahan diagnosis sering mengakibatkan peningkatan morbiditas, peningkatan mortalitas, dan peningkatan penggunaan sumber daya, yang mana semuanya dapat mengakibatkan *output* yang kurang baik bagi pasien, dan oleh karenanya institusi kesehatan akan menanggung sebagian besar biaya untuk mengelola penyakit ini. Salah satu pertanyaan mendasar yang direnungkan oleh penyedia layanan kesehatan dan institusi kesehatan adalah strategi apa yang dapat diterapkan untuk memfasilitasi akses ke penegakan



Gambar 1.2 Prevalensi asma di Indonesia dan persentase kekambuhan pada 12 bulan terakhir.⁽³⁾

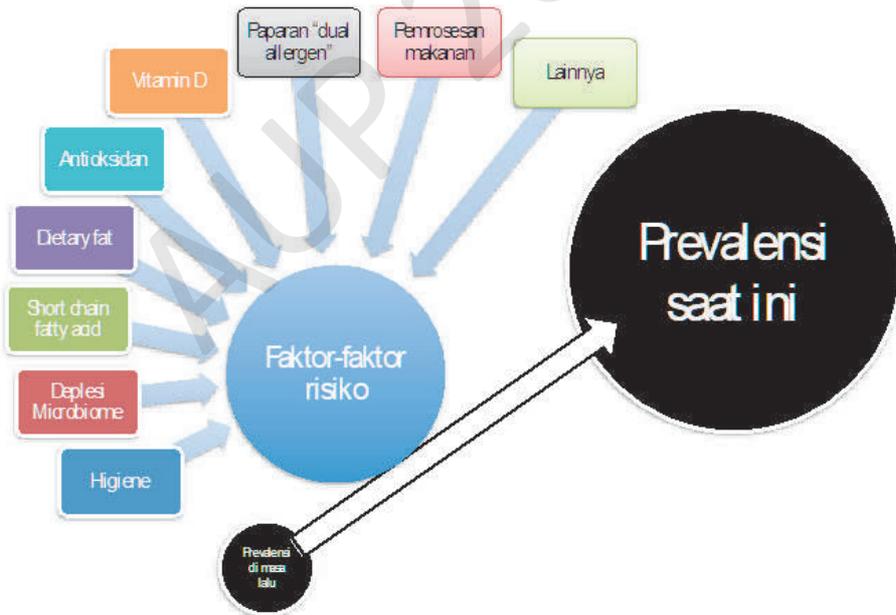
diagnosis dan pengobatan alergi secara tepat waktu untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas penyakit alergi dan menurunkan pemborosan sumber daya yang terkait penyakit alergi dalam rangka memudahkan dan meningkatkan kualitas hidup anak yang menderita alergi.

Akses ke layanan alergi sangat bervariasi tergantung status sosial ekonomi seseorang. Selain itu juga tergantung pada wilayah tempat tinggal seseorang misalnya kabupaten/kota, provinsi atau negara, dan ketersediaan tenaga kesehatan terlatih untuk memberikan layanan perawatan tersebut. Di Indonesia yang wilayahnya sangat luas, sistem rujukan dan konsultasi kasus alergi yang secara umum diterapkan untuk daerah dengan akses sumber daya alergi yang terbatas dapat dilihat pada Gambar 1.4. Bervariasinya persentase dukungan finansial untuk perawatan kesehatan di berbagai belahan dunia memperjelas bahwa tidak ada satu ukuran yang standar dalam hal kebijakan dan strategi layanan kesehatan di dunia. Akibatnya, tidak ada kebijakan dan strategi yang seragam yang akan berlaku secara universal untuk semua orang di semua lokasi di dunia. Namun, beberapa prinsip dasar mungkin dapat diterapkan secara universal sebagai strategi untuk meningkatkan akses ke perawatan kesehatan untuk memfasilitasi diagnosis, intervensi medis, dan penyediaan lingkungan dini yang dibutuhkan pada pasien alergi.

Beberapa ahli telah menunjukkan pentingnya asuransi kesehatan, baik asuransi publik maupun swasta, dan penyediaan sarana perawatan penting untuk aksesibilitas perawatan bagi penderita alergi, dan jangan sampai aksesibilitas itu terganggu oleh status sosial ekonomi seseorang. Setiap strategi untuk meningkatkan akses ke perawatan alergi dan imunologi, termasuk memfasilitasi diagnosis dini dan intervensi dini, harus menginformasikan ketersediaan sarana dan tingkat cakupan perawatan yang rutin dan konsisten. Data menunjukkan bahwa apabila dibandingkan dengan pasien yang memiliki asuransi kesehatan dan fasilitas perawatan rutin, tingkat ketidakterpenuhinya kebutuhan akan perawatan medis dan peluang untuk mendapat masalah dalam perawatan khusus lebih tinggi pada pasien alergi yang diasuransikan tanpa fasilitas perawatan rutin. Pada pasien yang tidak memiliki asuransi kesehatan, tetapi memiliki akses ke fasilitas perawatan kesehatan yang rutin, kemungkinan untuk tidak

mendapatkan perawatan darurat, konseling kesehatan, dan pengobatan yang diperlukan, lebih tinggi. Peluang mendapatkan perawatan khusus lebih terkait dengan keberadaan fasilitas perawatan kesehatan rutin.

Para peneliti layanan alergi imunologi hingga saat ini belum secara universal memengaruhi pembuat kebijakan untuk menyusun strategi ideal yang akan memfasilitasi diagnosis dan intervensi dini untuk penyakit alergi imunologi. Pendekatan untuk meningkatkan akses ke layanan alergi dan imunologi dapat dilakukan melalui: 1) menyertakan ahli alergi untuk memberikan layanan alergi dan imunologi untuk kasus-kasus kompleks di layanan medis yang berfokus pada pasien; 2) menggunakan akses ke manajemen perawatan untuk mengakses pasien alergi yang membutuhkan layanan agar dapat mengatur dan mengoordinasikan perawatan alergi pada mereka; dan 3) mendidik dan melatih supervisor perawatan kesehatan primer tentang kapan harus merujuk pasien ke ahli alergi dan



Gambar 1.3 Faktor-faktor risiko peningkatan alergi secara global

mendorong konsep pengelolaan bersama penyakit alergi yang kompleks dengan penyedia layanan kesehatan yang lain. Sedangkan pilihan strategi kesehatan untuk memperluas akses penderita ke perawatan alergi dan imunologi meliputi: 1) memanfaatkan teknologi *telemedicine* agar ahli alergi dapat memberikan layanan alergi dan imunologi tertentu ke mana saja, termasuk kepada penyedia layanan perawatan primer dan layanan di daerah terpencil; 2) menyediakan skrining dan manajemen alergi melalui perjanjian layanan telekonferensi; 3) menyediakan pemantauan dan pelaporan alergi melalui aplikasi medis *online* melalui ponsel pintar dan sejenisnya; dan 4) menggunakan portal dan teknologi komunikasi berbasis web untuk memberi pasien pengingat otomatis dan memberi umpan balik penting setelah mereka didiagnosis alergi.

Di banyak bagian dunia, memiliki asuransi publik atau swasta tidak serta merta dapat menjamin kemampuan seseorang untuk mendapatkan layanan alergi dan imunologi yang dibutuhkan jika tidak ada fasilitas pelayanan perawatan alergi yang rutin. Penyediaan layanan perawatan alergi yang rutin lebih penting daripada memberikan pasien akses ke perawatan kesehatan dengan mempermudah atau menjamin pembiayaannya. Oleh karena itu, setiap kebijakan dan strategi untuk meningkatkan layanan alergi imunologi harus memastikan ketersediaan layanan rutin dan ketersediaan itu bisa diwujudkan melalui pendidikan spesialis non-alergi tentang kapan layanan alergi imunologi diperlukan. Jadi cakupan layanan kesehatan bisa ditingkatkan dengan memfasilitasi adanya fasilitas perawatan yang rutin dan teratur termasuk strategi rujukan layanan alergi imunologi saat dibutuhkan.

Di beberapa negara maju, telah terjadi gerakan besar mendukung rumah sakit yang berfokus pada pasien yang diatur oleh penyedia perawatan primer dengan ahli alergi yang berperan sebagai penyedia layanan alergi imunologi. Banyak rumah sakit yang berfokus pada pasien beroperasi di bawah naungan lembaga medis besar dengan sistem pemberian perawatan kesehatan yang menerapkan pendekatan tim untuk perawatan yang terkoordinasi dan menyediakan perawatan kesehatan berkualitas tinggi dengan biaya lebih rendah untuk populasi yang lebih besar.

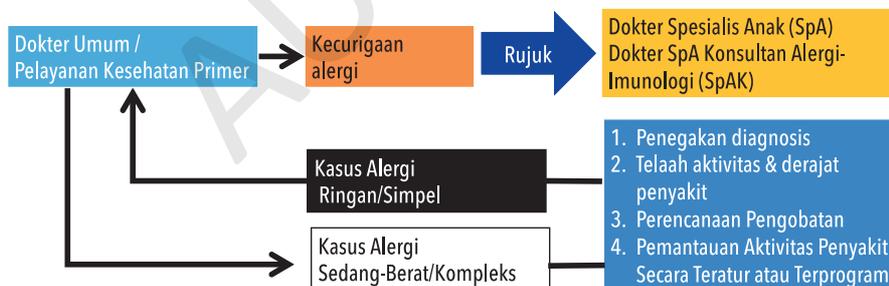
KEBIJAKAN DAN STRATEGI GLOBAL UNTUK MENURUNKAN RISIKO ALERGI

Prevalensi penyakit alergi meningkat di seluruh dunia, baik di negara maju maupun berkembang, sejalan dengan peningkatan prevalensi penyakit tidak menular kronis lainnya. Kondisi ini secara bersama-sama akan menjadi tantangan utama kesehatan masyarakat global. Tantangan itu termasuk anafilaksis yang mengancam jiwa, alergi makanan, asma, rinitis, konjungtivitis, angioedema, urtikaria, eksim, esofagitis eosinofilik, dan alergi obat. Peningkatan tantangan ini terutama terjadi pada anak, sebagai penanggung beban terbesar dari tren ini. Peningkatan tren ini telah terjadi selama dua dekade terakhir. Selain itu, kompleksitas dan beratnya alergi, termasuk asma, terus meningkat terutama pada anak-anak. Meningkatnya prevalensi alergi ini dilihat dari sudut pandang masyarakat berkaitan dengan perubahan gaya hidup, kebiasaan makan, dan kebersihan yang lebih baik. Faktor tambahan, seperti aktivitas fisik, gizi, polutan (di dalam atau di luar rumah), perubahan iklim, penurunan keanekaragaman hayati, intereksi genetik-lingkungan-mental, modulasi epigenetik, perubahan mikrobiom, terbukti berpengaruh pada sistem kekebalan tubuh yang disertai proses inflamasi kronis.

Besarnya permasalahan alergi imunologi ini menantang kita untuk mengendalikannya melalui pendekatan multifaktorial dan multidisiplin dengan melibatkan beberapa pemangku kepentingan termasuk ilmuwan, pemerintah, pembuat keputusan, pasien, masyarakat, profesional perawatan kesehatan, serta industri. Beberapa intervensi sederhana seperti latihan fisik, diet sehat, dan mendekati diri dengan lingkungan alami dan pedesaan adalah beberapa cara di antara cara-cara yang potensial yang ada untuk mengatasi masalah kesehatan global ini. Strategi intervensi awal melalui tindakan pengendalian lingkungan, intervensi nutrisi potensial mencakup probiotik, prebiotik atau Vitamin D, dan yang lainnya, atau intervensi seperti imunoterapi alergen yang akan memperkuat toleransi imunitas penting bagi pengendalian alergi. Kompleksitas penyakit alergi membutuhkan pendekatan yang lebih personal dan terstratifikasi.

Penelitian epidemiologi global, peningkatan pembangunan kapasitas institusi dan sumber daya, penelitian global alergi imunologi terutama pada strategi pencegahan dan intervensi pada awal kehidupan, serta peningkatan kolaborasi antar universitas dan antar disiplin keilmuan diperlukan untuk bersama-sama menyusun aksi nasional dan global. Rencana aksi nasional tersebut harus memiliki target untuk mengurangi faktor risiko, terutama pencemaran lingkungan baik di luar maupun di dalam ruangan, mengembangkan strategi peningkatan toleransi imunitas, perbaikan gizi, dan perbaikan kesehatan. Rencana tindakan ini harus didasarkan pada bukti ilmiah dan pengalaman klinis yang luas. Organisasi Alergi Dunia (World Allergy Organization yang disingkat WAO) telah mengambil langkah ke arah ini dengan menyusun Buku Putih (*White Book*) WAO tentang alergi, yang memberikan pandangan komprehensif tentang masalah tersebut, termasuk laporan dari masyarakat tentang keadaan sumber daya alergi imunologi dan menawarkan rekomendasi untuk tindakan lebih lanjut.

Sistem Rujukan dan Konsultasi Alergi di Daerah dengan Akses Terbatas (daerah yang sulit untuk mengakses pelayanan alergi dan imunologi anak)



Gambar 1.4 Sistem rujukan dan konsultasi kasus alergi yang secara umum diterapkan di Indonesia untuk daerah dengan akses sumber daya alergi yang terbatas.

PERAN LAYANAN KESEHATAN PRIMER DALAM ALERGI

Populasi global telah melampaui tujuh miliar dan meningkat pesat sampai lebih dari 8,7 juta. Sementara itu jumlah dokter untuk memenuhi kebutuhan mereka sangat beragam antar negara dan antar wilayah, dengan variabilitas kurang dari 0,5 hingga 64 dokter per 10.000 jumlah penduduk. Perkiraan konservatif untuk prevalensi alergi global sekitar 20%. Penelitian dari berbagai lokasi yang berbeda menunjukkan bahwa prevalensi alergi terus meningkat. Jumlah ahli alergi (alergolog) secara global tidak diketahui. Rasio ahli alergi (alergolog) per 1 penduduk di Republik Ceko adalah 1: 17.000 penduduk, dan di Pakistan 1:50 juta penduduk. Rasio 1 : 1 juta terdapat di negara-negara seperti Prancis, Turki, dan Inggris. Dengan kurangnya ahli alergi di negara berpenghasilan rendah dan menengah, peningkatan kemampuan dokter di layanan kesehatan primer atau dokter umum sangat penting untuk meningkatkan kualitas diagnosis dini dan pengelolaan penyakit alergi yang terus meningkat.

Tenaga kesehatan pertama yang dihubungi saat pasien mengalami kekambuhan alergi pada umumnya adalah dokter di layanan primer atau dokter keluarga. Gejala alergi bisa sangat jelas dan terlihat langsung dengan fasilitas diagnosis dan pengelolaan alergi yang tersedia, namun dapat juga samar-samar. Pengelolaan awal alergi yang penting adalah menentukan apakah keluhan itu berbasis alergi atau non alergi. Di layanan primer, setiap pasien yang datang dengan gejala yang tidak jelas dan meyakini bahwa gejalanya tersebut disebabkan oleh alergi, maka untuk mengklarifikasinya diperlukan seorang dokter terlatih. Jumlah pasien yang merasa dirinya alergi, jauh lebih besar dari jumlah yang sebenarnya alergi setelah dikonfirmasi. Khusus alergi makanan, jumlah pasien yang merasa dirinya menderita alergi makanan, jauh lebih besar dari jumlah yang sebenarnya setelah dikonfirmasi. Dari sekitar 30% orang yang percaya bahwa mereka memiliki alergi makanan hanya sekitar 3% yang terkonfirmasi alergi makanan. Sehingga, langkah penting pertama dalam pengelolaan alergi adalah memutuskan apakah keluhan yang disampaikan pasien merupakan gejala dari penyakit alergi.

Tantangan yang dihadapi oleh dokter umum adalah menghadapi berbagai pihak yang mengeksploitasi kekhawatiran dan kecemasan pasien alergi atas penyakitnya. Pihak-pihak tersebut sering menyebarluaskan hasil penelitian palsu dalam metode diagnosis dan menawarkan solusi yang palsu untuk mengatasi masalah alergi. Tantangan besar selanjutnya adalah memberikan layanan kepada pasien sehingga kebutuhannya dapat dipenuhi dengan tepat dan cepat. Untuk memfasilitasi ini para dokter layanan primer atau dokter umum yang ada perlu dilatih dan dilengkapi dengan keterampilan mengenali dan mengelola alergi yang terjadi saat itu, dan mampu mengelompokkan masalah-masalah yang dialami pasien, menjadi masalah pasien yang dapat dikelola sendiri dengan aman dan efektif dalam layanan perawatan primer, atau menjadi masalah pasien yang membutuhkan penanganan khusus oleh dokter ahli alergi sehingga perlu dikonsultasikan atau dirujuk. Sebagai contoh, para dokter layanan primer dilatih agar mampu memilah pasien mana saja yang akan membutuhkan uji provokasi makanan, imunoterapi alergen, pengeloaan anafilaksis, pengelolaan alergi makanan, serta pengelolaan khusus lainnya.

KESENJANGAN IMPLEMENTASI UNTUK PENCEGAHAN DAN PENGENDALIAN ALERGI

Penyakit alergi merupakan penyakit epidemi di dalam masyarakat modern. Oleh karena itu, ada kebutuhan mendesak untuk melawan peningkatannya. Seperti yang terjadi pada penyakit kronis yang tidak menular lainnya, strategi pencegahan dan pengendalian alergi sedang dikembangkan, dengan fokus pada promosi gaya hidup sehat serta diagnosis dan pengobatan dini. Pelaksanaan program pencegahan atau pengendalian penyakit selalu merupakan tantangan besar. Oleh karena itu, merencanakan tujuan yang jelas dan sederhana sangat penting untuk kesuksesan pencegahan dan pengendalian alergi. Sehingga, keterlibatan semua pemangku kepentingan adalah strategi yang baik. Memanfaatkan alat komunikasi yang inovatif dengan sukses untuk mencapai populasi sasaran akan membantu pencapaian programnya.

Namun demikian, penerapan strategi-strategi implementasi untuk pencegahan dan pengendalian alergi tetap menjadi tantangan. Hambatan implementasi program pencegahan dan pengendalian penyakit alergi serupa dengan penyakit kronis lainnya. Oleh karena itu, untuk meningkatkan sosialisasi dan implementasinya, ciri-ciri sebagai berikut harus dipenuhi.

1. Identifikasi faktor risiko dan kemungkinan tindakan intervensi.
2. Identifikasi populasi sasaran.
3. Tujuan yang jelas dan sederhana.
4. Tujuan yang realistis.
5. Rancang pesan komunikasi yang positif.
6. Perubahan terukur dalam indikator yang sesuai.
7. Keterlibatan semua pemangku kepentingan yang terkena dampak (pasien, masyarakat, sistem perawatan kesehatan, organisasi profesi).
8. Biaya yang dapat dikelola.
9. Penguatan positif melalui komunikasi pencapaian.
10. Penggunaan saluran komunikasi yang disukai (TV, internet, *smartphone*, media sosial).

Sebagai contoh dari strategi tersebut, ada dua program yang telah dikembangkan, dilaksanakan, dan mencapai kesuksesan yang luar biasa. Program Alergi Finlandia 2008-2018 yang dipimpin oleh Dr. Tari Haatela berhasil mereduksi permasalahan dan beban alergi dengan cara yang relatif sederhana. Program pelaksanaan selama 10 tahun ini bertujuan untuk mengurangi beban alergi baik di tingkat individu maupun masyarakat. Hal ini dilakukan dengan meningkatkan toleransi imunologis dan psikologis. Memprioritaskan perubahan sikap untuk mendukung kesehatan lebih tinggi daripada mengobati gejala alergi ringan secara berlebihan. Kasus dengan alergi yang parah harus dikelola secara khusus, misalnya serangan asma alergi, harusnya dapat dicegah secara proaktif dengan meningkatkan pengendalian penyakit secara mandiri dan terpandu.

PEMBERDAYAAN MASYARAKAT DALAM PENCEGAHAN DAN PENGENDALIAN ALERGI

Peningkatan sensitivitas terhadap alergen dan penyakit alergi di seluruh dunia dalam beberapa dekade terakhir mungkin merupakan dampak dari kondisi hidup yang lebih baik, tingkat pendidikan yang lebih tinggi, dan gaya hidup yang lebih modern, dibandingkan masa-masa sebelumnya. Pola hidup yang cenderung menjauhkan manusia dari tanah menggambarkan bagaimana pertahanan manusia terhadap lingkungan bergeser dari upaya menuju perlindungan terhadap mikroba berbahaya menjadi upaya menghadapi tidak toleransinya tubuh terhadap protein yang tidak berbahaya. Sistem kekebalan kita harus belajar untuk hidup dengan lingkungan baru termasuk kontak dengan lingkungan dengan keanekaragaman mikroba yang semakin rendah, di mana paparan xenobiotik dan produk lingkungan berbahaya lainnya meningkat, gaya hidup menetap, dan pola makan berubah. Haruskah kita mengambil langkah-langkah untuk mengubah gaya hidup modern kita? Menurunnya fungsi penghalang dari epitel saluran napas dan kulit yang dapat dilihat pada asma dan dermatitis atopik menyebabkan meningkatnya peluang penetrasi agen dari lingkungan yang tidak diinginkan ke dalam imunitas yang tidak homeostasis.

Pencegahan primer bertujuan untuk mencegah sensitisasi alergi dan penyakit alergi. Pencegahan sekunder ditujukan untuk mencegah berkembangnya penyakit alergi lebih lanjut. Pencegahan tersier menargetkan terkendalinya penyakit alergi secara optimal dan mengurangi risiko progresivitas penyakit. Situasi pada beberapa dekade terakhir telah menunjukkan bahwa perkembangan penyakit alergi dimulai sejak awal kehidupan, mulai saat konsepsi atau kehamilan, dan berlanjut sepanjang hidup. Dikecualikan dari hal itu adalah hubungan langsung antara paparan asap tembakau dan penyakit alergi, yang ditunjukkan oleh modifikasi metilasi dan histon dari ekspresi gen oleh paparan produk tembakau.

Peran faktor nutrisi dalam perkembangan penyakit, seperti vitamin D dan anti oksidan masih belum jelas. Bukti epidemiologis menunjukkan bahwa pengenalan makanan yang tertunda pada masa bayi dapat meningkatkan alergi dan memperlambat tercapainya toleransi. Dengan demikian, pengenalan protein makanan secara dini dapat merupakan strategi pencegahan primer alami, meskipun penelitian dari strategi tersebut masih terus dilakukan. Penggunaan produk mikrobiota pada masa kehamilan atau pada masa bayi untuk pencegahan alergi primer atau sekunder disarankan, tetapi kemanjurannya tidak terbukti. Pencegahan tersier dengan induksi toleransi kekebalan untuk alergi debu rumah dan alergi racun serangga berhasil secara efektif melalui imunoterapi alergen. Toleransi kekebalan oral semakin menjanjikan untuk alergen makanan. Mencegah ibu yang merokok selama kehamilan dapat mengurangi kejadian asma melalui beberapa mekanisme, termasuk efek epigenetik melalui metilasi DNA. Program pencegahan alergi juga meliputi penghindaran merokok di kalangan remaja dan wanita dalam usia subur, termasuk penggunaan tembakau bebas asap. Gambar 1.5 menunjukkan bagaimana upaya kita memperkuat sistem kekebalan ibu hamil, janin, bayi, dan anak dengan memperhatikan semua faktor risiko yang memengaruhi sebagai upaya promotif alergi, melalui upaya pengendalian infeksi, imunisasi, nutrisi, kebersihan, pengelolaan stres, menghindari narkoba, larangan merokok, dan menghilangkan paparan polutan dan bahan yang berbahaya.

Peningkatan pengetahuan untuk pencegahan primer dan sekunder dapat dihasilkan melalui penelitian:

1. mekanisme perkembangan alergi;
2. induksi toleransi dan regulasi imun setelah dalam saturasi sensitisasi alergi;
3. kecacatan barrier pada kulit dan saluran pernapasan;
4. mikrobiota manusia pada berbagai sistem organ;
5. deteksi dini alergen makanan; dan
6. hubungan antara dermatitis atopik dan alergen inhalan.

Strategi pencegahan untuk melawan alergi dapat dilakukan dengan:

1. menghilangkan atau mengurangi paparan dini terhadap polutan, termasuk produk tembakau dan polusi udara partikulat;
2. memperkuat penelitian tentang perkembangan dan progresivitas alergi;
3. induksi toleransi oleh paparan alergen alami dini, imunoterapi, dan paparan alami terhadap keanekaragaman mikroba; dan
4. diagnosis dan pengobatan dini dan benar untuk pengendalian penyakit dan hidup sehat.

Sumber daya yang dibutuhkan untuk pencegahan dan pengendalian alergi adalah sebagai berikut.

1. Penciptaan komunitas kesehatan sistematis melalui peningkatan layanan kesehatan di semua tingkatan untuk pencegahan sekunder dan tersier penyakit alergi.
2. Menggalang dukungan pembuat kebijakan untuk semua tingkat pencegahan: mengurangi paparan lingkungan, mendanai penelitian, memastikan habitat alami, dan mendorong individu untuk meningkatkan gaya hidup dan menghindari paparan merokok.

PERAN SEKOLAH DALAM MENANGANI ALERGI

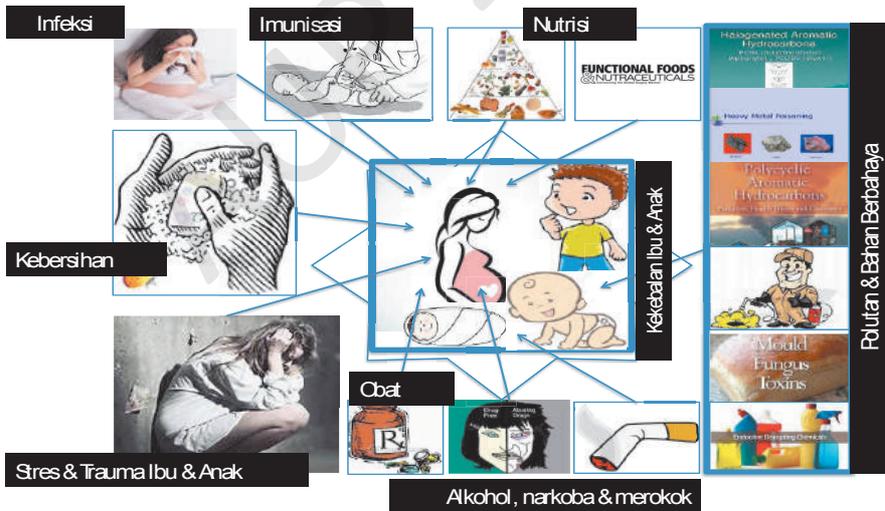
Alergi adalah suatu kondisi sistemik yang dapat menyebabkan berbagai gangguan, seperti asma, rinitis, rinokonjungtivitis, dermatitis, urtikaria dan angioedema, gejala pencernaan, serta anafilaksis. Prevalensi alergi pada anak sekolah di negara-negara maju sekitar 25%. Terdapat kenaikan prevalensi alergi yang konsisten di negara-negara berkembang. Anak-anak alergi harus menghadapi tantangan berupa sikap berbeda dari teman-teman sekolah mereka yang non-alergi, maupun kerumitan dalam menghindari pemicu, dan menghadapi gejala yang tiba-tiba muncul dan mencari pengobatan yang digunakan untuk ini.

Kekambuhan asma, rinitis, dermatitis atopik, dan gangguan tidur dan yang terkait dengan penyakit-penyakit tersebut menyebabkan

peningkatan ketidakhadiran anak alergi di sekolah. Efek obat penenang seperti antihistamin atau kurangnya tidur malam yang memadai dapat menyebabkan anak sekolah tidak dapat fokus dan tidak bisa berasimilasi pada tujuan pembelajaran, sehingga kinerja sekolah mereka yang buruk. Anak alergi mungkin tampak “berbeda” di mata teman-teman sekolahnya. Adanya tanda-tanda alergi dan kebutuhannya untuk menghindari pemicu atau gejala dapat menjadi target dari teman-temannya untuk menggoda, mengganggu, mengintimidasi atau mengisolasi. Kadang-kadang guru juga mengecualikan anak alergi dari kegiatan tertentu karena takut terjadi reaksi alergi.

Masalah yang paling mengkhawatirkan bagi anak-anak dengan alergi yang parah adalah “reaksi yang mengancam jiwa”, misalnya pada anak yang menderita asma berat atau alergi makanan berat. Sekolah seharusnya memiliki data mengenai kejadian alergi beserta pemicunya pada semua murid alergi. Data mengenai laporan kematian atau gejala

Memperkuat kekebalan ibu hamil, janin, bayi dan anak untuk mencegah alergi



Gambar 1.5 Memperkuat sistem kekebalan ibu hamil, janin, bayi, dan anak dengan memperhatikan semua faktor risiko yang memengaruhi sebagai upaya promotif alergi.

yang mengancam jiwa di lingkungan sekolah khususnya selama kegiatan sekolah harus dimiliki oleh sekolah. Rekomendasi demikian dilakukan untuk mendapatkan lingkungan sekolah yang lebih aman. Setiap anak disediakan rencana pribadi yang ditulis dengan petunjuk tentang bagaimana bertindak bila kambuh. Sangat penting dilakukan pendidikan semua personel sekolah (guru, petugas kantin, dan petugas taman bermain) pendidikan dan pelatihan tentang pencegahan, pengenalan, dan pengobatan yang tepat untuk reaksi alergi yang parah. Tindakan pencegahan harus diterapkan juga dalam kegiatan sekolah, olahraga, dan kegiatan rekreasi.

Untuk mencapai tujuan tersebut, kolaborasi antara semua pemangku kepentingan diperlukan. Komponen tersebut di antaranya adalah profesional perawatan kesehatan termasuk dokter dan perawat sekolah, karyawan sekolah, orang tua dan keluarga serta perkumpulan orang tua pasien yang semuanya memiliki peran yang sama pentingnya. Ada kebutuhan yang belum terpenuhi dalam pelaksanaan hak-hak anak alergi dan perlindungan personel sekolah saat bertindak sesuai dengan instruksi yang diberikan oleh profesional medis.

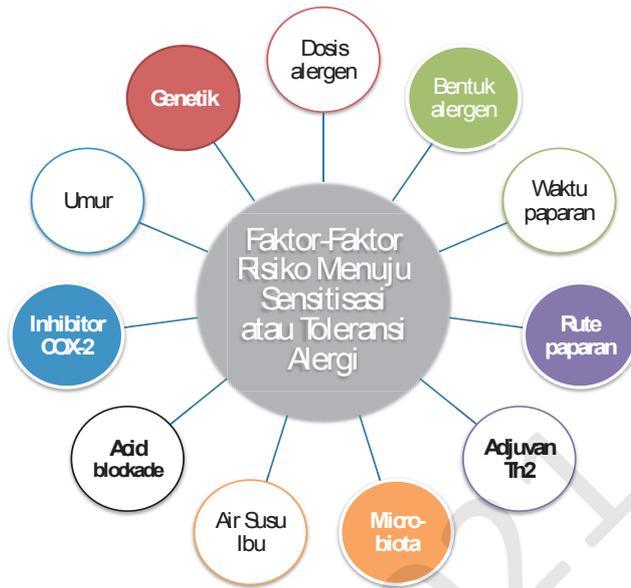
UPAYA TERBAIK UNTUK PENCEGAHAN DAN PENGENDALIAN ALERGI

Strategi dan rekomendasi untuk pencegahan alergi biasanya cukup ketat berdasarkan bukti ilmiah yang relatif kurang berkualitas. Data terbaru menunjukkan bahwa pada umumnya anak-anak tidak mendapat manfaat jangka panjang dari eliminasi makanan atau dengan tindakan pencegahan ekstra dalam menghindari paparan alergen lingkungan. Dalam praktik klinis, menghindari alergen inhalan seperti serbuk sari, bulu binatang, atau tungau sulit dilakukan, bahkan tidak mungkin. Misalnya, alergen tungau debu rumah dapat dikurangi di rumah, tetapi tidak dapat dibasmi, dan strategi pencegahan untuk mengendalikan alergi tungau hasilnya sangat tidak memuaskan. Berbagai faktor risiko yang mendorong terjadinya sensitisasi alergi maupun toleransi alergi telah diketahui, sebagaimana pada Gambar 1.6.

Pada anak, yang paling baik untuk kesehatannya adalah pola makan seimbang, aktivitas fisik rutin, dan memiliki relasi yang erat dengan lingkungan alami, baik pada anak yang alergi maupun tidak. Ini tidak berarti bahwa lingkungan tidak perlu diperbaiki dengan berbagai cara. Nasihat anti-rokok dan undang-undang untuk menghentikan merokok harus diterapkan karena paparan lingkungan asap tembakau pada anak masih menjadi masalah utama. Polusi udara dalam ruangan dan lingkungan harus ditangani dengan tepat. Demikian juga menghindari agen penyebab gejala alergi yang parah.

Populasi masyarakat urban yang modern telah kehilangan faktor penyeimbang toleransi imunitas. Pertumbuhan penduduk, urbanisasi yang cepat, kerusakan alam (hijau), penggundulan hutan, dan perubahan nutrisi serta ketersediaan air di rumah tangga, semuanya berkontribusi pada penurunan keanekaragaman hayati. Hal ini dapat mengurangi interaksi antara mikrobiota lingkungan dengan manusia, disfungsi imunitas, gangguan toleransi, dan timbulnya gejala klinis. Tantangannya adalah mendapatkan kembali keseimbangan dan memperkuat toleransi imunitas. Pergeseran paradigma sedang terjadi dan hal itu akan memengaruhi pola pencegahan dan bimbingan praktis dan edukasi pada pasien. Segala sesuatu yang dimakan, diminum, disentuh, atau dihirup manusia, akan memodulasi mikrobiom di kulit, usus, dan saluran napas manusia dan akan memengaruhi penjagaan kewaspadaan dan homeostasis sistem kekebalan. Toleransi adalah proses aktif, dilatih dan diuji oleh lingkungan secara terus menerus. Jumlah penderita alergi sangat tinggi sehingga tidak semuanya dapat menerima layanan medis spesialis. Sebenarnya, bukan kepentingan masyarakat maupun kepentingan pasien untuk memberikan layanan spesialis kepada sejumlah besar orang dengan gejala ringan yang hampir tidak dapat didiagnosis sebagai penyakit alergi.

Dalam praksis pencegahan alergi dan pengobatan, pemberian terapi yang berlebihan tidak jarang ditemui. Dokter umum dan perawat di layanan kesehatan primer, di pusat kesehatan masyarakat, klinik bayi sehat, dan sekolah perlu diberikan instruksi langsung dalam perawatan pasien alergi dengan gejala ringan. Masyarakat harus didorong untuk mengadopsi perilaku yang masuk akal, menyingkirkan eliminasi



Gambar 1.6 Berbagai faktor risiko yang mendorong terjadinya sensitisasi alergi maupun toleransi alergi.

makanan yang tidak perlu, dan mengonsumsi makanan yang mampu meningkatkan kesehatan dan mampu mendukung homeostasis sistem kekebalan (Gambar 1.6).

Berikut ini adalah upaya-upaya peningkatan toleransi alergi.

1. Pencegahan Primer
 - a. Mendukung pemberian ASI, makanan padat dari 4–6 bulan.
 - b. Tidak menghindari paparan lingkungan jika tidak perlu (misalnya makanan, hewan peliharaan).
 - c. Memperkuat kekebalan dengan meningkatkan relasi dengan lingkungan alami.
 - d. Memperkuat kekebalan dengan latihan fisik secara teratur.
 - e. Memperkuat kekebalan dengan diet sehat dan seimbang.
 - f. Menggunakan antibiotik hanya untuk kebutuhan riil, karena sebagian besar mikroba membangun fungsi kekebalan yang sehat.

- g. Memberikan probiotik dalam makanan fermentasi atau olahan lainnya dapat memperkuat fungsi kekebalan tubuh.
 - h. Tidak merokok (misalnya orang tua yang merokok meningkatkan risiko asma pada anak-anak).
2. Pencegahan Sekunder dan Tersier
- a. Latihan fisik secara teratur bersifat anti-inflamasi.
 - b. Memperkuat kekebalan dengan diet sehat dan seimbang. Diet sehat adalah anti inflamasi.
 - c. Probiotik dalam makanan yang difermentasi atau olahan lainnya mungkin bersifat anti inflamasi.
 - d. Imunoterapi spesifik alergen: makanan alamiah, alergen tungau injeksi subkutan, sublingual, dan tablet.

MOBILISASI SOSIAL UNTUK PENGELOLAAN PENYAKIT ALERGI

Penyakit alergi adalah epidemi non-infeksi yang nyata pada abad terakhir ini. Insiden penyakit ini terus meningkat setiap tahun, memengaruhi jutaan manusia dari segala usia, dari bayi hingga usia lanjut. Penyakit alergi merupakan penyakit kronis yang memengaruhi kualitas hidup penderita alergi secara fisik, emosional, dan sosial. Penyakit alergi kadang bermanifestasi dalam bentuk akut (serangan asma atau reaksi anafilaksis), yang dapat menyebabkan kematian. Penyakit alergi menguras biaya kesehatan yang signifikan dalam berbagai bentuk baik langsung dan maupun tidak langsung, berwujud maupun tidak berwujud.

Untuk pencegahan, diagnosis dan pengobatan yang tepat dari penyakit alergi memerlukan kerja sama aktif di antara semua petugas kesehatan nasional dan internasional termasuk dokter, perhimpunan profesi, apoteker, otoritas politik dan kesehatan, di samping kelompok pasien yang memainkan peran penting. Sebagian besar individu dengan alergi tidak terdiagnosis, tidak dirawat, dan tidak puas dengan pengobatan mereka. Untuk mengatasi kekurangan ini kita dapat membantu mengoptimalkan perawatan alergi yang pada akhirnya meningkatkan kualitas hidup pasien.

Pengetahuan umum tentang penyakit alergi yang pokok masih kurang. Banyak dari para pelajar dan mahasiswa yang menderita penyakit alergi. Guru dan pengasuh harus diberikan informasi dan dilatih dalam hal sikap dan perilaku menghadapi alergi, baik dalam pencegahan (misalnya alergi makanan), dan dalam terapi (misalnya serangan asma yang dipicu oleh olahraga). Konsumsi produk tembakau masih menjadi masalah utama yang belum terselesaikan dalam pendidikan kesehatan. Pelatihan untuk semua profesi kesehatan harus termasuk peningkatan pengetahuan mengenai penyakit alergi. Sangat sedikit sekolah kedokteran atau sekolah perawat yang memberikan materi ahli alergologi dalam kurikulumnya. Ada peningkatan permintaan untuk menjadikan alergologi sebagai mata pelajaran yang relevan di universitas. Sangat penting untuk memastikan bahwa spesialisasi alergi diakui di semua negara dan masuk ke dalam program pascasarjana. Dokter umum dan dokter anak harus dilatih alergologi dengan benar agar dapat melakukan diagnosis dini dan memperbaiki penyakit alergi dalam jangka panjang.

Media massa konvensional (TV, radio, pers) dan internet semakin memperhatikan penyakit alergi. Oleh karena itu, memastikan tersedianya informasi yang memadai bagi pasien, keluarga, dan pengasuh adalah tanggung jawab semua pemangku kepentingan. Masyarakat ilmiah dapat berkampanye dengan topik edukasi, pendidikan, peningkatan kesadaran dan mobilisasi sumber daya untuk menghadapi penyakit alergi. Hanya dengan bekerja sama, penyakit alergi lebih dikenal dan pasien alergi akan dapat menerima mendapatkan layanan terbaik dan layak.

MEMPERKUAT SPESIALISASI ALERGOLOGI DAN IMUNOLOGI KLINIS

Spesialisasi alergi diakui sebagai spesialisasi penuh di 14 negara Eropa dan sebagai subspecialisasi di 8 negara lainnya dan ada negara yang tidak mengakui sama sekali. Mengingat meningkatnya kejadian penyakit alergi dengan proporsi epidemi, sekarang saatnya untuk meningkatkan standar perawatan dan untuk memungkinkan akses ke pilihan pengobatan yang modern. Memperjuangkan alergi sebagai

subspesialisasi yang diakui sepenuhnya, dan pelatihan yang selaras dan kerangka kerja seragam untuk mengelola penyakit alergi harus menjadi upaya bersama. Pusat pengelolaan alergi multidisiplin yang komprehensif direkomendasikan untuk mengoordinasikan perawatan pasien secara optimal dan menyelenggarakan pelatihan bagi para profesional perawatan kesehatan.

Spektrum penyakit alergi sangat luas dan jumlah alergen penyebab semakin meningkat. Seringkali, alergen menyebabkan gejala pada organ yang berbeda secara bersamaan atau berurutan. Beberapa perkembangan baru menantang peran penyedia layanan kesehatan dalam disiplin ilmu alergi. *Pertama*, adanya pengetahuan baru tentang proses imunologi tertentu yang berperan dalam penyakit alergi. Penyakit alergi tidak lagi dapat dilihat hanya sebagai penyakit yang dimediasi IgE, melainkan didasarkan pada interaksi yang kompleks dan bervariasi antara faktor seluler dan humoral di dalam dan di luar sistem kekebalan. Peningkatan pengetahuan telah menyebabkan perubahan diagnostik dan terapeutik, dan diharapkan kecenderungan ini akan terus berlanjut. *Kedua*, peran paparan lingkungan (alergen dan iritan) dan dampak pencegahan primer dan sekunder (manfaat dan risiko menghindari alergen, pemberian makan bayi, penerapan probiotik/prebiotik, risiko asap tembakau, peran epigenetik) semakin dikenal sebagai pemain utama dalam pengelolaan penyakit alergi. *Ketiga*, banyak survei epidemiologi telah menunjukkan bahwa jumlah pasien alergi di negara maju dan berkembang lainnya telah meningkat secara dramatis, dengan satu dari tiga orang mengalami alergi. Selain itu, sebagian besar individu dengan alergi pernapasan di negara maju tidak terdiagnosis, kurang terawat, dan tidak puas dengan pengobatan yang diterima.

Mempertimbangkan semua tantangan di atas, inilah saatnya untuk meningkatkan standar perawatan dan memungkinkan akses bagi pasien alergi pada pemanfaatan kemajuan ilmu alergi dan imunologi klinis. EAACI bersama dengan The European Union of Medical Specialists (UEMS) Section & Board on Allergology menganjurkan spesialisasi Allergology penuh, yang secara resmi diakui dan terstruktur. Untuk menetapkan standar pengetahuan, pemeriksaan EAACI-UEMS tentang

Alergi dimulai beberapa tahun yang lalu. Tujuan selanjutnya adalah menyelaraskan pelatihan pada praktisi alergi di Eropa. Untuk mencapai hal ini, kunjungan internasional ke pusat-pusat pelatihan diadakan oleh Bagian UEMS & Dewan Alergologi. Selain itu, standar pelatihan telah ditetapkan dalam kurikulum inti dan Buku Catatan Alergologi. Tidak hanya ahli alergi, tetapi juga para dokter umum dan dokter spesialis lainnya asal terlatih, dapat menangani pasien alergi. Untuk mencapai distribusi tugas dan tanggung jawab yang rasional dari berbagai pihak, baru-baru ini *Cetak Biru tentang Alergi* diterbitkan dalam jurnal *Allergy*. Dalam publikasi ini Pusat Alergi yang komprehensif direkomendasikan pembentukannya untuk mengoordinasikan perawatan pada pasien alergi, dan untuk melaksanakan pelatihan dan penelitian alergi dan imunologi klinis. Pusat Layanan Alergi dibentuk dengan tujuan mengoptimalkan efisiensi dan meningkatkan kualitas layanan di semua tingkatan.

UPAYA MENGATASI ALERGI DAN PERMASALAHANNYA PADA ANAK

Sebagai upaya penurunan morbiditas dan mortalitas alergi yang disebabkan oleh keterbatasan sumber daya, buku ini akan membagi pembahasan dalam 4 bagian yang meliputi bagian I dengan tema alergi dan permasalahannya pada anak, bagian II membahas profil homeostasis imunitas anak alergi di Indonesia, bagian III membahas kompleksitas pengelolaan alergi di Indonesia, bagian III membahas kompleksitas pengelolaan alergi di Indonesia, dan bagian IV membahas inovasi untuk mengurai kompleksitas pengelolaan alergi di Indonesia. Bagian ini adalah bagian I (pendahuluan) yang membahas tentang kompleksitas alergi dan upaya penanganannya pada anak secara global.

Informasi dari bagian I bisa kita ringkas sebagai berikut: 1) asma, rinokonjungtivitis, dan eksim adalah tiga penyakit tidak menular utama yang disebabkan oleh alergi. Mayoritas kasus penyakit alergi dapat didiagnosis dan ditangani di layanan primer. Untuk menjembatani kesenjangan dalam diagnosis dan pengobatan penyakit alergi, WHO sudah memberikan banyak pilihan kebijakan sebagai upaya mengurangi kematian dini penyakit alergi. Keberhasilan menurunkan mortalitas

alergi berkontribusi dalam penurunan mortalitas penyakit tidak menular sebesar 25% pada tahun 2025; 2) hingga saat ini masih diperlukan peningkatan aksesibilitas anak ke layanan alergi. Namun hingga kini, tidak ada kebijakan dan strategi yang seragam untuk meningkatkan aksesibilitas ke layanan alergi; 3) penurunan risiko alergi melalui pengendalian pencemaran lingkungan, asupan gizi, aktivitas fisik, dan upaya lain untuk meningkatkan dan mempercepat toleransi alergi perlu dilaksanakan melalui pembangunan kapasitas sumber daya, penyediaan layanan kesehatan, dan meningkatkan aksesibilitas pada ahli alergi, dengan prioritas deteksi dan intervensi dini untuk meningkatkan dan mempercepat toleransi alergi. Untuk itu kita harus menyadari bahwa yang sangat berperan di layanan primer adalah dokter umum; 4) sekitar 25% anak sekolah menderita alergi yang mana sebagian berpotensi fatal. Alergi pada murid sekolah menjadi salah satu penyebab perundungan di sekolah, meningkatnya angka ketidakhadiran di sekolah, dan penurunan produktivitas di sekolah. Untuk keamanan murid, pendidikan pada personel sekolah tentang deteksi dan intervensi dini kegawatan alergi diperlukan; 5) penderita alergi dan keluarganya harus memiliki akses pengetahuan dan keterampilan mandiri tentang alergi yang relevan, tepat, dan terkini sesuai kebutuhan baik yang berbasis *online* maupun *offline*. Selain itu, masyarakat harus didorong untuk mengadopsi perilaku yang realistis, menghindari eliminasi makanan yang tidak perlu, mengonsumsi makanan yang baik bagi kesehatan, dan mendukung semua upaya yang mendukung homeostasis sistem kekebalan. Masyarakat perlu mengadopsi perilaku yang mendorong penguatan sistem kekebalan ibu hamil, janin, bayi, dan anak dengan memperhatikan semua faktor risiko yang memengaruhi sebagai upaya promotif alergi; 6) kolaborasi aktif antara semua petugas kesehatan termasuk dokter, perawat, ahli gizi, apoteker, organisasi profesi kesehatan, otoritas politik dan kesehatan, perkumpulan pasien alergi, dan lainnya diperlukan untuk mengatasi epidemi alergi. Penysadaran melalui pendidikan dan kampanye yang dipimpin oleh masyarakat ilmiah perlu dilakukan untuk meningkatkan standar diagnosis dan intervensi dini alergi dengan manajemen yang efisien.

Sebagai upaya meningkatkan pemahaman alergi dalam rangka pencegahan dan pengendalian alergi, diperlukan pemahaman dasar mengenai alergi sebagai penyakit yang didasari oleh disregulasi sistem imunitas. Bila ingin mengatasi penyakit alergi dari akarnya, pemahaman tentang disregulasi imunitas sangat penting. Disregulasi imunitas dibahas di bagian II buku ini. Perlu diketahui implementasi kebijakan dan strategi dalam memfasilitasi diagnosis dan intervensi dini alergi di Indonesia. Layanan alergi di Indonesia berjalan dengan segala kelemahan dan kelebihan, termasuk sistem rujukannya. Terbatasnya sumber daya layanan alergi di Indonesia menimbulkan kompleksitas tersendiri. Kompleksitas pengelolaan alergi di Indonesia dibahas di bagian III. Mengingat peran layanan kesehatan primer dalam alergi sangat penting, terutama di negara kepulauan dengan sumber daya terbatas seperti di Indonesia ini, maka diperlukan upaya-upaya inovatif dalam memfasilitasi diagnosis dan intervensi dini alergi di Indonesia. Kesenjangan implementasi untuk pencegahan dan pengendalian alergi diusahakan diatasi dengan berbagai inovasi untuk mengurai kompleksitas pengelolaan alergi di Indonesia. Inovasi-inovasi dibahas di bagian IV buku ini. Bagian V buku ini merupakan penutup yang menguraikan implementasi hasil riset penulis untuk perbaikan layanan alergi di Indonesia dan rekomendasi untuk masa depan layanan alergi di Indonesia. Rincian dari bagian dan bab buku referensi ini adalah sebagai berikut.

- 1) Bagian I membahas alergi dan permasalahannya pada anak dan terdiri dari 1 bab, yaitu Bab satu yang membahas situasi layanan alergi baik secara global maupun nasional.
- 2) Bagian II membahas profil homeostasis imunitas anak alergi di Indonesia yang terdiri dari 3 bab.
 - a) Bab dua membahas profil imunitas anak sehat.
 - b) Bab tiga membahas profil imunitas anak alergi.
 - c) Bab empat membahas profil imunitas anak asma alergi.
- 3) Bagian III membahas kompleksitas pengelolaan alergi di Indonesia yang terdiri dari 4 bab.
 - a) Bab lima menginformasikan profil kebutuhan layanan konsultasi alergi pada anak dan profil kolaborasi dokter.

- b) Bab enam menjelaskan apakah terdapat perbedaan bermakna antar dokter dalam pemberian obat alergi.
 - c) Bab tujuh menjelaskan apakah imunoterapi subkutan (SCIT) menggunakan ekstrak alergen debu rumah lokal efektif dan aman.
 - d) Bab delapan menjelaskan “tingkat kepuasan orang tua terhadap imunoterapi”.
- 4) Bagian IV membahas inovasi untuk mengurai kompleksitas pengelolaan alergi di Indonesia yang terdiri dari 4 bab.
- a) Bab sembilan mengeksplorasi metode identifikasi sifat atopik secara sederhana.
 - b) Bab sepuluh menjelaskan metode sederhana yang dapat membedakan penyebab kekambuhan pada anak alergi dengan gejala respiratorik.
 - c) Bab sebelas menginformasikan percepatan perolehan manfaat imunoterapi sublingual dengan probiotik.
 - d) Bab duabelas menginformasikan percepatan perolehan manfaat imunoterapi subkutan dengan *Superoxide Dismutase* (SOD).
- 5) Bagian V merupakan penutup yang berisi usulan implementasi dan rekomendasi, yang terdiri dari 2 bab.
- a) Bab tigabelas menguraikan implementasi buku referensi ini.
 - b) Bab empatbelas menguraikan rekomendasi penulis.

REFERENSI

1. Mallol J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A; ISAAC Phase Three Study Group. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013;41:73-85.
2. Global action plan for the prevention and control of non communicable disease 2013-2020 (WHA 66.10). Geneva: World Health Organization; 2013.
3. Kementerian Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar Kementerian Kesehatan RI. Jakarta (ID): Badan Litbangkes Kemenkes, 2018
4. Papadopoulos N, Agache I, Bavbek S, Bilo BM, Braido F, Cardona V et al. Research needs in allergy: an EAACI position paper, in collaboration with EFA. *Clin Transl Allergy* 2012;2:21.

5. Haahtela T, von Hertzen L, Mäkelä M, Hannuksela M; Allergy Programme Working Group. Finnish Allergy Programme 2008-2018-- time to act and change the course. *Allergy* 2008;63:634-645.
6. Council of the European Union. Conclusion 16709/11.
7. European Parliament. Written Declaration 0022/2013 "Written declaration on recognising the burden of allergic diseases.
8. Starfield Barbara. Access, primary care, and the medical home. *Medical Care* 2008;46:1015-1016.
9. Tillotson CJ, Wallace LS, Lesko SE, Angier H. The effect of health insurance and a usual source of care on a child's receipt of health care. *J Pediatr Health Care* 2012;26:e25- 35.
10. Cook NL, Hicks LS, O'Malley J, Keegan T, Guadagnoli E, Landon BE. Access to specialty care and medical services in community health centers. *Health Aff (Millwood)* 2007;26:1459-1468.
11. Shulkin DJ. The role of allergists in accountable care organizations. *Ann Allergy, Asthma & Immunol* 2013;111:437-438.
12. Foggs MB, Fineman SM. Shifting Paradigms: "the times they are a-changin'." *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;111:431-432.
13. EinD, Foggs MB. Accountable Care Organizations and the Allergist: Challenges and Opportunities. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2: 34-39.
14. Haahtela T, Holgate S, Pawankar R, Akdis CA, Benjaponpitak S, Caraballo L et al; WAO Special Committee on Climate Change and Biodiversity. The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy position statement. *World Allergy Organ J* 2013;6:3.
15. Prescott SL. Early-life environmental determinants of allergic diseases and the wider pandemic of inflammatory noncommunicable diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:23-30.
16. Holgate ST. Stratified approaches to the treatment of asthma. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:277-291.
17. Papadopoulos NG, Agache I, Bavbek S, Bilo BM, Braido F, Cardona V et al. Research needs in allergy: an EAACI position paper, in collaboration with EFA. *Clin Transl Allergy* 2012;2:21.
18. Lötval J, Pawankar R, Wallace DV, Akdis CA, Rosenwasser LJ, Weber RW et al American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI); American College of Allergy, Asthma & Immunology (ACAAI); European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI); World Allergy Organization (WAO). We call for iCAALL: International Collaboration in Asthma, Allergy and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129: 904- 905.
19. Akdis CA. Therapies for allergic inflammation: refining strategies to induce tolerance. *Nat Med* 2012;18:736-749.
20. Pawankar R, Canonica GW, Holgate S, Lockey R, Blaiss M. WAO White Book on Allergy, Update 2013. World Allergy Organization, Milwaukee, 2013.

21. World Health Organization 2010, World Health Statistics 2010, ISBN 978 92 4 156398 7, World Health Organization, Geneva 27, Switzerland, viewed 16th September, 2010, <http://www.who.int/whosis/whostat/2010/en/index.html>.
22. A Report by the World Allergy Organization Specialty and Training Council Allergy Clin Immunol Int. J World Allergy Org 2006;18:4-10.
23. Yusuf OM. Management of co-morbid allergic rhinitis and asthma in a low and middle income healthcare setting. Prim Care Respir J 2012;21:228-230.
24. Pinnock H, Ostrem A, Rodriguez MR, Ryan D, Stallberg B, Thomas M et al. Prioritising the respiratory research needs of primary care: the International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) e-Delphi exercise. Prim Care Respir J 2012;21:19-27.
25. Agache I, Ryan D, Rodriguez MR, Yusuf O, Angier E, Jutel M. Allergy management in primary care across European countries -- actual status. Allergy 2013;68:836-843.
26. Global Alliance against chronic respiratory diseases. <http://www.who.int/gard/publications/en/>
27. Haahtela T, von Hertzen L, Mäkelä M, Hannuksela M; Allergy Programme Working Group. Finnish Allergy Programme 2008-2018-time to act and change the course. Allergy 2008;63:634-645.
28. Haahtela T, Valovirta E, Kauppi P, Tommila E, Saarinen K, von Hertzen L, Mäkelä MJ; Finnish Allergy Programme Group. The Finnish Allergy Programme 2008-2018 - scientific rationale and practical implementation. *Asia Pac Allergy* 2012;2:275-279.
29. von Hertzen LC, Laatikainen T, Makela MJ, Jousilahti P, Kosunen TU, Petays T et al. Infectious Burden as a Determinant of Atopy - A Comparison between Adults in Finnish and Russian Karelia. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;140:89-95.
30. Effects global and gene-specific DNA *Generating resources for allergy prevention and control*
31. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299:1259-1260.
32. Breton CV, Byun HM, Wenten M, Pan F, Yang A, Gilliland FD. Pre-natal tobacco smoke exposure and methylation. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:462-467.
33. Flohr C, Mann J. New approaches to the prevention of childhood atopic dermatitis. *Allergy* 2014;69:56-61
34. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CKW, Strachan DP et al; and the ISAAC Phase Three Study
35. Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733-743.
36. Bock SA, Munoz-Forlang A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2006;119:1016-1018.
37. Murphy KR, Hopp RJ, Kittelson EB, Hansen G, Windle ML, Walburn JN. Life-threatening asthma and anaphylaxis in schools: a treatment model for school-based programs. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:398-405.

38. Muraro A, Clark A, Beyer K, Borrego LM, Borres M, Lødrup Carlsen K et al. The management of the allergic child at school: EAACI/GA2LEN Task Force on the allergic child at school. *Allergy* 2010;65:681-689.
39. Johansson SGO, Haahtela T (Eds.). Prevention of allergy and allergic asthma. World Allergy Organization Project Report and Guidelines. *Clinical Immunology and Allergy* 2004; 84:1-211.
40. Johansson SGO, Haahtela T (Eds.). Prevention of allergy and allergic asthma. World Allergy Organization Project Report and Guidelines. *Clinical Immunology and Allergy* 2004; 84:1-211.
41. Lødrup Carlsen KC, Roll S, Carlsen KH, Mowinckel P, Wijga AH, Brunekreef B et al; GALEN WP 1.5 'Birth Cohorts' working group. Does pet ownership in infancy lead to asthma or allergy at school age? Pooled analysis of individual participant data from 11 European birth cohorts. *PLoS One* 2012;7:e43214.
42. Wahn U. Considering 25 years of research on allergy prevention--have we let ourselves down? *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24:308-10.
43. Pelkonen AS, Kuitunen M, Dunder T, Reijonen T, Valovirta E, Mäkelä MJ; Finnish Allergy Programme. Allergy in children: practical recommendations of the Finnish Allergy Programme 2008-2018 for prevention, diagnosis, and treatment. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23:103-116.
44. Haahtela T, Holgate ST, Pawankar R, Akdis CA, Benjaponpitak S, Caraballo L et al. WAO Special Committee on Climate Change and Biodiversity. The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy organization position statement. *World Allergy Organ J* 2013;6:3.
45. Haahtela T, von Hertzen L, Mäkelä M, Hannuksela M; Allergy Programme Working Group. Finnish Allergy Programme 2008-2018-- time to act and change the course. *Allergy* 2008;63:634-645.
46. <http://www.eaaci.org/eaacimedia/campaigns.html>
47. <http://www.who.int/respiratory/gard>
48. Chivato T, Valovirta E, Dahl R, de Monchy J, Bloch Thomsen A, Palkonen S et al. Allergy, living and learning: diagnosis and treatment of allergic respiratory diseases in Europe. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22: 168-179.
49. Potter P, Warner J, Pawankar R, Kaliner M, Del Giacco S, Rosenwasser L; on behalf of the WAO Specialty and Training Council. Recommendations for Competency in Allergy Training for Under- graduates Qualifying as Medical Practitioners: A Position Paper of the World Allergy Organization. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20:179-184.
50. Papadopoulos NG, Agache I, Bacbek S, Bilo BM, Braido F, Cardona V et al. Research needs in allergy: an EAACI position paper, in collaboration with EFA. *Clin Transl Allergy* 2012;2:21.
51. Lødrup Carlsen KC, Roll S, Carlsen KH, Mowinckel P, Wijga AH, Brunekreef B et al; GALEN WP 1.5 'Birth Cohorts' working group. Does pet ownership in infancy lead to asthma or allergy at school age? Pooled analysis of individual participant data from 11 European birth cohorts. *PLoS One* 2012;7:e43214.

52. Wahn U. Considering 25 years of research on allergy prevention--have we let ourselves down? *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24:308-10.
53. Pelkonen AS, Kuitunen M, Dunder T, Reijonen T, Valovirta E, Mäkelä MJ; Finnish Allergy Programme. Allergy in children: practical recommendations of the Finnish Allergy Programme 2008-2018 for prevention, diagnosis, and treatment. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23:103-116.
54. Haahtela T, Holgate ST, Pawankar R, Akdis CA, Benjaponpitak S, Caraballo L et al. WAO Special Committee on Climate Change and Biodiversity. The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy organization position statement. *World Allergy Organ J* 2013;6:3.
55. Haahtela T, von Hertzen L, Mäkelä M, Hannuksela M; Allergy Programme Working Group. Finnish Allergy Programme 2008-2018-- time to act and change the course. *Allergy* 2008;63:634-645.
56. Antó JM, Pinart M, Akdis M, Auffray C, Bachert C, Basagaña X et al. Understanding the complexity of IgE related phenotypes from childhood to young adulthood: a Mechanism of the Development of Allergy (MeDALL) seminar. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:943-954.
57. Law M, Morris JK, Wald N, Luczynska C, Burney P. Changes in atopy over a quarter of a century, based on cross sectional data at three time periods. *BMJ* 2005;330:1187- 1188.
58. Chivato T, Valovirta E, Dahl R, de Monchy J, Bloch Thomsen A, Palkonen S et al. Allergy, living and learning: Diagnosis and treatment of allergic respiratory diseases in Europe. *Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22: 168-179.
59. Malling H-J, Gayraud J, Papageorgiou-Saxoni P, Hornung B, Rosado-Pinto J, Del Giacco SG. Objectives of training and specialty training core curriculum in Allergology and clinical immunology. *Allergy* 2004;59:579-588.
60. de Monchy JG, Demoly P, Akdis CA, Cardona V, Papadopoulos NG, Schmid-Grendelmeier P et al. Allergology in Europe, the Blueprint. *Allergy* 2013;6

PENUTUP

Apa Implikasi dari Uraian di Bab Satu dalam Kebijakan Pengelolaan Alergi pada Anak?

Implikasi dalam kebijakan pengelolaan alergi setelah kita membaca Bab Satu ini adalah memastikan bahwa tenaga kesehatan harus selalu melakukan edukasi pada pasien, keluarga, dan masyarakat untuk perbaikan terus menerus pemahaman mereka tentang alergi, agar pencegahan dan pengendalian alergi terlaksana dengan lebih efektif. Pemerintah perlu memperkuat layanan primer, agar diagnosis dan terapi dini alergi pada anak terfasilitasi secara merata. Tidak kalah penting, sekolah harus diberdayakan dalam pengelolaan kedaruratan alergi. Upaya pendidikan dan pelatihan perlu terus dilakukan, terutama untuk memperkuat layanan primer dalam menangani alergi, demikian juga dengan perluasan program studi subspecialisasi alergologi untuk pemerataan penyediaan konsultan alergi. Pola makan seimbang, aktivitas fisik rutin dan memiliki relasi yang erat dengan lingkungan alami perlu dikampanyekan sebagai upaya promotif.



Kualitas Layanan

Peningkatan kualitas alergi membutuhkan metode solusi yang tepat guna untuk mengatasi permasalahan yang ada, dukungan sumber daya manusia dan finansial, serta penyediaan pedoman praktik klinis yang standar.



Bukti Ilmiah

Bukti ilmiah harus menjadi dasar dalam layanan alergi di semua jenjang, baik tersier, sekunder, maupun primer.

Harus diwaspadai beredarnya hasil penelitian palsu, metode diagnosis dan terapi palsu dari pihak-pihak tertentu, dengan memanfaatkan ketidakpuasan orang tua pada layanan alergi.



Etik

Aspek etik dalam layanan alergi adalah memberikan solusi yang bermanfaat dan berbasis bukti, mencegah malapetaka dengan mengedepankan *safety*, melayani dengan adil tanpa diskriminasi, dan memberi anak akses yang seluas-luasnya pada layanan alergi.

AUP 2021

BAGIAN 2

Profil Homeostasis Imunitas
Anak Sehat



AUP 2021

Profil Homeostasis Imunitas Anak Sehat



APA YANG DIBAHAS PADA BAB DUA?

Tulisan di bab dua membahas profil imunitas anak sehat dalam kaitannya dengan homeostasis imunitas Th1, Th2, Treg, dan Th17. Bab dua ini menguraikan profil homeostasis imunitas Th1 (IFN- γ), Th2 (IL-4), Tregs (TGF- β), dan Th17 (IL-17) anak sehat di Indonesia, yang sampai hasil penelitian penulis didapatkan, belum diketahui. Bab ini menginformasikan besarnya variasi kadar sitokin Th1 (IFN- γ), Th2 (IL-4), Treg (TGF- β), dan Th17 (IL-17) pada remaja dan sejauh mana variasi tersebut di antara anak pra-remaja dengan remaja. Diuraikan imunitas mana yang paling dominan di antara Th1, Th2, Treg, dan Th17 pada anak remaja, serta apakah dominasi Th1, Th2, Treg, dan Th17 berbeda pada anak pra-remaja bila dibandingkan dengan anak remaja.



Outcome Layanan

Bila kita melakukan intervensi (misalnya dengan probiotik atau imunoterapi) pada anak dengan disregulasi imunitas, bagaimana mengetahui bahwa imunitas anak telah kembali ke normal?

Profil imunitas anak normal yang diperoleh dari riset ini menjadi solusi untuk penilaian *outcome* dalam parameter imunologis.



Aspek Keselamatan

Bila kita melakukan intervensi (misalnya imunoterapi, eliminasi alergen, probiotik) pada subject dengan disregulasi imunitas, bagaimana aspek *safety* (dalam parameter imunologis) dari suatu intervensi alergi diukur? Hasil penelitian penulis dapat menjawab pertanyaan tersebut.



Kepuasan Pasien

Apakah pasien/orang tua pasien penderita disregulasi imunitas yang telah merasa puas atas perbaikan klinis setelah intervensi (misalnya dengan probiotik atau imunoterapi), sudah diberikan informasi bahwa imunitasnya anak telah kembali ke normal? Informasi tentang profil imunitas normal bisa diketahui di Bab 2 ini.



Aksesibilitas

Untuk pasien anak yang menjadi subjek riset intervensi pada disregulasi imunitas, informasi apa yang dapat diakses oleh orang tua yang menunjukkan bukti bahwa profil imunitas anaknya sudah normal? Informasi tentang profil imunitas normal bisa diketahui di Bab 2 ini.

PENDAHULUAN

Sitokin adalah protein yang dapat larut yang dilepaskan oleh berbagai jenis sel, terutama termasuk dalam sistem kekebalan bawaan dan adaptif. Sitokin terlibat dalam regulasi proses kompleks seperti proliferasi, diferensiasi, dan inflamasi. Cara kerjanya hanya dipahami sebagian karena sitokin sering beraksi dalam jaringan yang sangat kompleks yang disebut sebagai “lingkungan sitokin” dan fungsinya mungkin bergantung pada sel target dan lokasi.⁽¹⁾ Sebagai hasil dari pentingnya sitokin dalam proses pensinyalan utama, deteksi sitokin terus menarik banyak perhatian. Oleh karena itu, konsentrasi sitokin sering diukur dalam cairan tubuh, jaringan, dan sel untuk tujuan diagnostik maupun prognostik. Penyakit dan kondisi kesehatan yang pada evaluasinya didapatkan kadar sitokin yang semakin meningkat terdapat pada beberapa kondisi peradangan kronis, termasuk rheumatoid arthritis, *arthritis juvenile idiopathic*, penyakit radang usus, psoriasis dan multiple sclerosis.⁽²⁾ Selain itu, untuk infeksi akut, pengukuran sitokin dapat membantu untuk memastikan atau menyingkirkan infeksi bakteri yang parah seperti sepsis dan pneumonia yang didapat dari komunitas di lingkungan^(3,4) baik pada anak maupun orang dewasa. Dalam ilmu kesehatan anak (pediatri) pengukuran sitokin untuk tujuan diagnostik paling sering dipelajari pada sepsis neonatal, tuberkulosis, pneumonia, penyakit peradangan saraf, dan limfositosis hemofagositik.^(5,6)

Meskipun banyak bukti tentang pentingnya sitokin pada penyakit infeksi, inflamasi kronis, dan neoplastik, namun sangat sedikit uji berbasis sitokin yang saat ini digunakan dalam rutinitas klinis. Satu tes yang telah digunakan selama lebih dari satu dekade adalah uji interferon (IFN) - γ *release assay* (uji IGRA) untuk diagnosis TB. Uji ini berbeda dengan pengukuran non-spesifik sitokin, yaitu dengan mendeteksi kuman *M. tuberculosis-specific* IFN- γ .^(7,8) IGRA telah digunakan pada dewasa dan hasilnya tidak terlalu baik bila digunakan pada anak.^(9,10) Salah satu penjelasannya adalah bahwa usia memengaruhi kapasitas untuk memproduksi IFN- γ , dan hal ini telah ditunjukkan dalam penelitian tentang hasil pemanfaatan uji IGRA pada anak-anak dan orang dewasa.

(9,11) Bukti lebih lanjut tentang pengaruh usia pada pelepasan sitokin didapat dari penelitian yang menyelidiki sel T penghasil IFN- γ pada anak-anak yang sehat, remaja, dan orang dewasa, yang menyatakan bahwa IFN- γ meningkat progresif hingga remaja.^(12, 13) Oleh karena itu, informasi mengenai penggunaan sitokin untuk interpretasi dan pemahaman mengenai kondisi kesehatan pada populasi anak sangat penting diperoleh. Telah banyak penelitian dan pengembangan sitokin untuk uji diagnostik pada anak-anak termasuk infeksi virus pernapasan, asma, autoimun, dan gangguan spektrum autisme, namun informasi mengenai nilai normal sitokin atau kadar sitokin pada individu sehat sangat terbatas.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

Untuk mengetahui kadar sitokin Th1 (IFN- γ), Th2 (IL-4), Tregs (TGF- β), dan Th17 (IL-17) pada anak sehat agar diketahui rentang normal pada anak, serta untuk mengetahui profil homeostasis imunitas Th1 (IFN- γ), Th2 (IL-4), Tregs (TGF- β), dan Th17 (IL-17) pada anak sehat, dan pengaruh kelompok usia pada profil homeostasis imunitas, perlu dilakukan eksplorasi ilmiah atau penelitian.

EKSPLORASI PROFIL HOMEOSTASIS IMUNITAS ANAK SEHAT

Penulis melakukan eksplorasi melalui penelitian⁽¹⁷⁾ dengan subjek anak-anak sehat berusia 8 sampai 18 tahun dari kelompok anak yang pernah dikonsultasikan ke Poli Alergi Anak di RSUD Dr. Soetomo dan klinik subspesialis alergi praktik swasta perorangan di Surabaya antara bulan Januari 2015 dan Desember 2018 dengan dugaan alergi (dan ternyata terbukti tidak alergi), dan memenuhi syarat inklusi dan eksklusi penelitian penulis. Kriteria eksklusi meliputi riwayat menderita penyakit akut dan/atau demam dalam empat minggu terakhir, menerima imunisasi dalam dua bulan sebelumnya, menderita defisiensi imun, menderita penyakit hemato-onkologi atau autoimun, sedang mengonsumsi obat imunomodulator atau sedang mengonsumsi kortikosteroid oral (tetapi tidak termasuk kortikosteroid inhalasi) saat akan diambil sampel darah. Penelitian penulis disetujui oleh komite etik penelitian kesehatan RSUD Dr Soetomo Surabaya. Setelah *informed consent* diperoleh, informasi untuk

setiap anak dikumpulkan dalam *database* yang diamankan. Data subjek yang dicatat meliputi usia, jenis kelamin, berat badan dan tinggi badan, riwayat penyakit sebelumnya, semua pengobatan yang diterima saat ini dan sebelumnya, perokok pasif, paparan polusi, dan keberadaan hewan peliharaan. Waktu dan hari pengambilan darah juga dicatat.

Jenis sitokin yang diukur kadarnya adalah sitokin IFN- γ , IL-4, TGF β , IL17A. Sampel darah disimpan maksimal selama satu sampai dua jam pada suhu kamar untuk dibekukan, kemudian disentrifugasi selama 10 menit, kemudian dilanjutkan dengan ekstraksi. Serum dan *buffy coat* disimpan pada suhu -80°C. Kadar IFN- γ , IL-4, TGF β , dan IL17A plasma diukur dengan ELISA (R&D Systems, Inc, Minneapolis, MN, USA), sesuai dengan instruksi pabrik penyedia. Sampel darah semua diperiksa duplo (rangkap dua) di *96-well plates* (100 *per well*). Antibodi terkonjugasi biotin yang sesuai ditambahkan ke setiap lubang. Sampel diinkubasi pada suhu kamar selama 2 jam. *Well* kemudian diaspirasi, dan masing-masing *well* dicuci lima kali. Larutan substrat ditambahkan ke setiap *well* dan diinkubasi selama 30 menit pada suhu kamar dalam gelap. Densitas optik (OD) dari setiap *well* ditentukan menggunakan pembaca pelat mikro (Bio-Rad Model 680; Bio-Rad Laboratories Inc., Hercules, CA, USA) yang disetel ke 450 nm. Kurva standar dibuat dengan rata-rata pembacaan duplikat OD. Kadar sitokin target dihitung dengan membandingkan nilai OD dengan obat standar. Komparasi homeostasis Th1 (IFN- γ), Th2 (IL-4), Tregs (TGF- β), Th17 (IL-17) dilakukan antar kelompok risiko (18-20).

Dengan menggunakan α 5% power 80% dengan rasio deviasi standar (s) dengan presisi (d) diambil yang terbesar di antara 4 jenis sitokin Th1 (IFN- γ), Th2 (IL-4), Tregs (TGF- β), dan Th17 (IL-17), maka didapat besar sampel adalah sebanyak 65 pasien anak. Analisis statistik dilakukan dibentuk dengan menggunakan *software* SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Data deskriptif disajikan dalam rerata, 95% IK batas bawah, 95% IK batas atas, 5% *trimmed mean*, median, varians, deviasi standar, nilai minimum, nilai maksimum, jangkauan, *interquartile range*, *skewness*, dan kurtosis. Komparasi homeostasis Th1 (IFN- γ), Th2 (IL-4), Tregs (TGF- β), dan Th17 (IL-17) melalui perankingan dilakukan pada antar kelompok (anak usia

Tabel 2.1 Subjek anak sehat yang dilakukan eksplorasi homeostasis imunitas.

| Variabel | Rerata (SD) |
|--|---------------|
| Umur (tahun) | 9,5 (1,94) |
| Berat Badan (kg) | 30,5 (11,24) |
| Tinggi Badan (cm) | 133,5 (12,77) |
| Pria/Wanita (n) | 39/26 |
| Fungsi paru-paru, FEV1 (% prediksi) | 86,2 (27,45) |
| Jumlah eosinofil darah ($\times 10^6/L$) | 62,7 (27,45) |
| Total IgE (kU/L) | 27,7 (12,79) |

FEV= *Forced Expiratory Volume*; IgE= *Imunoglobulin E*; kU/L; kilo Unit/Liter

pra-remaja dan remaja), yang selanjutnya beda antar ranking diuji dengan pair-T-test, dan nilai-nilai p 0,05 atau kurang dianggap signifikan secara statistik.

Didapatkan 65 subjek anak normal (Tabel 2.1) dengan rerata (SD) umur (tahun) 9,5 (1,94); Berat Badan (kg) 30,5 (11,24); Tinggi Badan (cm) 133,5 (12,77); fungsi paru-paru FEV1 (% prediksi) 86,2 (27,45); jumlah eosinofil darah ($\times 10^6/L$) 62,7 (27,45); IgE total (kU/L); dan 27,7 (12,79). Proporsi pria/wanita adalah sebanyak 39 anak/26 anak.

Untuk kadar IFN- γ (dalam pg/ml) didapatkan rerata, 95% IK batas bawah, 95% IK batas atas, 5% *trimmed mean*, median, varians, deviasi standar, nilai minimum, nilai maksimum, jangkauan, *interquartile range*, *skewness*, dan kurtosis berturut-turut adalah: 9.512; 7.263; 11.762; 8.582; 6.730; 82.423; 9.079; 0,610; 33.970; 33.360; 6.000; 1.568; dan 1.323 (Tabel 2.2).

Sementara itu kadar IL-4 (dalam pg/ml) didapatkan rerata, 95% IK batas bawah, 95% IK batas atas, 5% *trimmed mean*, median, varians, deviasi standar, nilai minimum, nilai maksimum, jangkauan, *interquartile range*, *skewness*, dan kurtosis berturut-turut adalah: 1.358; 1.101; 1.616; 1.270; 1.237; 1.080; 1.039; 0.000; 5.080; 5.080; 0.820; 1.262; dan 3.575. Sedangkan kadar TGF- β (dalam pg/ml) didapatkan rerata, 95% IK batas bawah, 95% IK batas atas, 5% *trimmed mean*, median, varians, deviasi standar, nilai minimum, nilai maksimum, jangkauan, *interquartile range*, *skewness*, dan

Tabel 2.2 Kadar IFN- γ IL-4, TGF- β dan IL-17 anak sehat.

| Parameter Statistik | Kadar IFN- γ | | Kadar IL-4 | | Kadar TGF- β | | Kadar IL-17 | |
|----------------------------|---------------------|-------|------------|-------|--------------------|-------|-------------|-------|
| | Statistik | SE | Statistik | SE | Statistik | SE | Statistik | SE |
| Rerata | 9.512 | 1.126 | 1.358 | 0.129 | 1.358 | 0.129 | 5.229 | 0.336 |
| 95% IK Batas Bawah | 7.263 | | 1.101 | | 1.101 | | 4.558 | |
| 95% IK Batas Atas | 11.762 | | 1.616 | | 1.616 | | 5.901 | |
| 5% <i>Trimmed mean</i> | 8.582 | | 1.270 | | 1.270 | | 4.754 | |
| Median | 6.730 | | 1.237 | | 1.237 | | 4.447 | |
| Varians | 82.423 | | 1.080 | | 1.080 | | 7.342 | |
| <i>Std. Deviation</i> | 9.079 | | 1.039 | | 1.039 | | 2.710 | |
| Minimum | 0.610 | | 0.000 | | 0.000 | | 3.660 | |
| Maksimum | 33.970 | | 5.080 | | 5.080 | | 18.820 | |
| <i>Range</i> (jangkauan) | 33.360 | | 5.080 | | 5.080 | | 15.160 | |
| <i>Interquartile Range</i> | 6.000 | | 0.820 | | 0.820 | | 1.150 | |
| Skewness | 1.568 | 0.297 | 1.262 | 0.297 | 1.262 | 0.297 | 4.179 | 0.297 |
| Kurtosis | 1.323 | 0.586 | 3.575 | 0.586 | 3.575 | 0.586 | 18.886 | 0.586 |

IFN- γ , interferon- γ ; IL, interleukin; TGF- β . *Transforming growth factor*- β IK; Interval Kepercayaan

kurtosis berturut-turut adalah: 1.358; 1.101; 1.616; 1.270; 1.237; 1.080; 1.039; 0.000; 5.080; 5.080; 0.820; 1.262; dan 3.575. Sedangkan untuk kadar IL-17 didapatkan rerata, 95% IK batas bawah, 95% IK batas atas, 5% *trimmed mean*, median, varians, deviasi standar, nilai minimum, nilai maksimum, jangkauan, *interquartile range*, *skewness*, dan kurtosis berturut-turut adalah: 5.229; 4.558; 5.901; 4.754; 4.447; 7.342; 2.710; 3.660; 18.820; 15.160; 1.150; 4.179; dan 18.886.

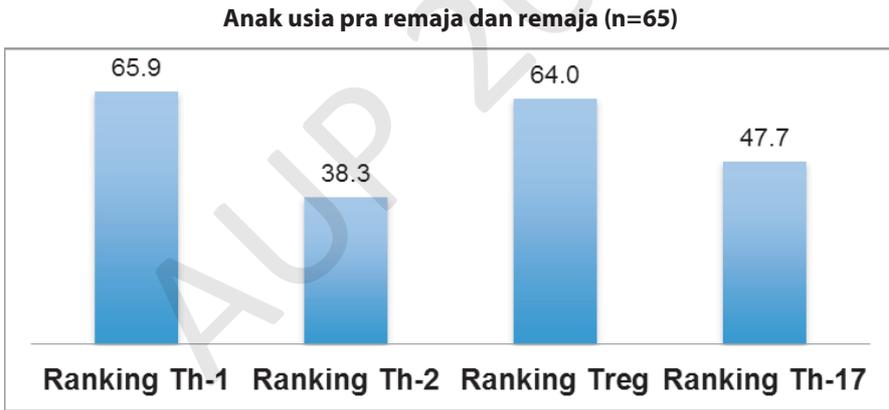
Perbandingan kadar sitokin antar golongan usia (anak, remaja, dan total anak) dapat dilihat pada Tabel 2.3. Kadar sitokin IFN- γ (pg/ml) untuk masing-masing golongan usia (anak, remaja, dan total anak) masing-masing adalah 9.3 (9.58); 9.7 (8.74); dan 9.5 (9.08), dengan nilai P perbedaan antara anak dan remaja adalah 0.855 (tidak berbeda bermakna). Sementara itu perbandingan kadar sitokin IL-4 (pg/ml) antar golongan usia (anak, remaja, dan total anak) masing-masing adalah 1.5 (1.37), 1.2

Tabel 2.3 Kadar sitokin anak sehat berdasarkan kelompok umur (n = 65).

| Kadar sitokin (pg/ml) | Anak (n=31) | Remaja (n=34) | Total (n=65) | P |
|-----------------------|-------------|---------------|--------------|-------|
| | Rerata (SD) | Rerata (SD) | Rerata (SD) | |
| IFN- γ | 9.3 (9.58) | 9.7 (8.74) | 9.5 (9.08) | 0.855 |
| IL-4 | 1.5 (1.37) | 1.2 (0.60) | 1.4 (1.04) | 0.298 |
| TGF- β | 52.3 (25.6) | 59.2 (12.73) | 55.9 (20.09) | 0.173 |
| IL-17 | 6.1 (3.72) | 4.5 (0.66) | 5.2 (2.71) | 0.018 |

IFN- γ , interferon- γ ; IL, interleukin; TGF- β , *Transforming growth factor- β* .

(0.60), 1.4 (1.04), dengan nilai P perbedaan antara anak dan remaja adalah 0.298 (tidak berbeda bermakna). Perbandingan kadar sitokin TGF- β (pg/ml) antar golongan usia (anak, remaja, dan total anak) masing-masing adalah 52.3 (25.6), 59.2 (12.73), 55.9 (20.09) dengan nilai P perbedaan antara



Th1 (IFN- γ) - Tregs (TGF- β) lebih dominan dibandingkan Th2 (IL-4) - Th17 (IL-17)

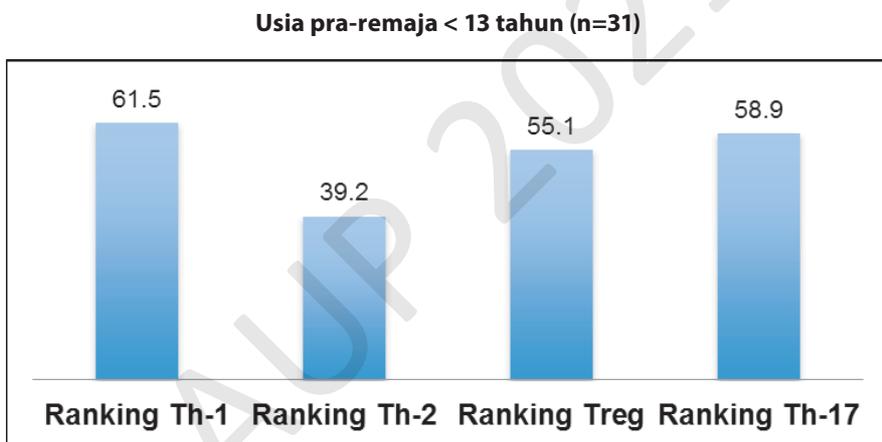
| Normal | Ranking Th-1 | Ranking Th-2 | Ranking T-reg | Ranking Th-17 |
|---------------|--------------|--------------|---------------|---------------|
| Ranking Th-1 | | P=0.000 * | P=0.743 | P=0.005 * |
| Ranking Th-2 | P=0.000 * | | P=0.000 * | P=0.008 * |
| Ranking T-reg | P=0.743 | P=0.000 * | | P=0.003 * |
| Ranking Th-17 | P=0.005 * | P=0.008 * | P=0.003 * | |

Uji komparasi *pair t-test*; *=signifikan ($P < 0,05$)

Gambar 2.1 Profil homeostasis Th1, Th2, Treg, Th17 pada anak normal (n=65).

anak dan remaja adalah 0.173 (tidak berbeda bermakna). Perbandingan kadar sitokin IL-17 (pg/ml) antar golongan usia (anak, remaja, dan total anak) masing-masing adalah 6.1 (3.72), 4.5 (0.66), 5.2 (2.71) dengan nilai P perbedaan antara anak dan remaja adalah 0.018, dengan makna bahwa kadar IL-17 usia remaja lebih tinggi dibandingkan usia anak.

Profil homeostasis Th1 (IFN- γ), Th2 (IL-4), Tregs (TGF- β), Th17 (IL-17) dapat dilihat pada Gambar 2.1, 2.2, dan 2.3. Dari gambaran profil homeostasis Th1, Th2, Treg, Th17 pada anak normal secara keseluruhan (Gambar 2.1), dapat dilihat bahwa rerata nilai perankingan kadar sitokin subset Th1 (IFN- γ), dan subset Tregs (TGF- β) lebih tinggi dibandingkan rerata nilai perankingan kadar sitokin subset Th2 (IL-4) dan subset Th17



Th1 (IFN- γ) lebih dominan dibandingkan Th2 (IL-4) - Tregs (TGF- β) tidak berbeda dengan Th17 (IL-17)

| Alergi | Ranking Th-1 | Ranking Th-2 | Ranking Treg | Ranking Th-17 |
|---------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
| Ranking Th-1 | | P=0.007 * | P=0.483 | P=0.783 |
| Ranking Th-2 | P=0.007* | | P=0.023 * | P=0.000 * |
| Ranking T-reg | P=0.483 | P=0.023* | | P=0.625 |
| Ranking Th-17 | P=0.783 | P=0.000 * | P=0.625 | |

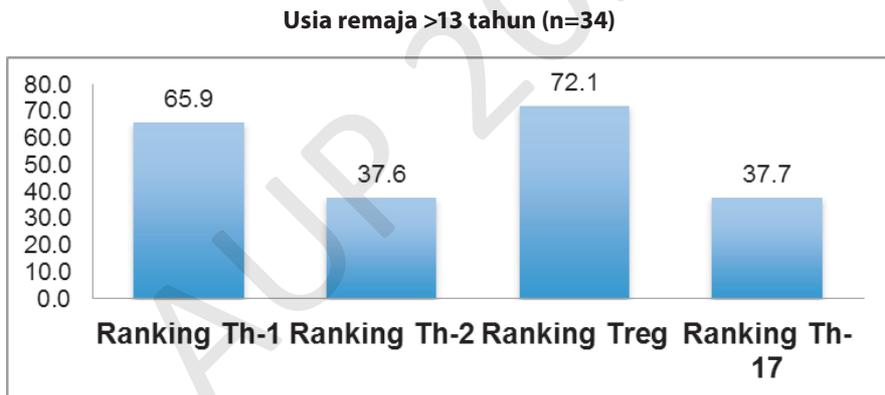
Uji komparasi *pair t-test*; *=signifikan ($P < 0,05$)

Gambar 2.2 Profil homeostasis Th1, Th2, Treg, Th17 pada anak usia pra-remaja < 13 tahun.

(IL-17). Sehingga dapat dikatakan bahwa pada usia anak profil sitokin Th1 (IFN- γ) - Tregs (TGF- β) lebih dominan dibandingkan Th2 (IL-4) - Th17 (IL-17).

Sementara profil homeostasis Th1, Th2, Treg, dan Th17 pada anak usia pra-remaja dapat dilihat pada Gambar 2.2. Pada anak usia pra-remaja, rerata nilai perankingan kadar sitokin subset Th1 (IFN- γ) lebih tinggi dibandingkan rerata nilai perankingan kadar sitokin subset Th2 (IL-4), tetapi tidak berbeda dengan rerata ranking Tregs (TGF- β), dan Th17 (IL-17).

Sementara itu rerata nilai perankingan kadar sitokin subset Treg (TGF- β) pada anak usia pra-remaja lebih tinggi dari rerata nilai perankingan kadar sitokin subset Th2 (IL-4), tetapi sama dengan rerata nilai perankingan kadar sitokin subset Th17.



Th1 (IFN- γ) - Tregs (TGF- β) lebih dominan dibandingkan Th2 (IL-4) - Th17 (IL-17)

| Asma Ringan | Ranking Th-1 | Ranking Th-2 | Ranking Treg | Ranking Th-17 |
|---------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
| Ranking Th-1 | | P=0.000* | P=0.786 | P=0.000* |
| Ranking Th-2 | P=0.000* | | P=0.000* | P=0.980 |
| Ranking Treg | P=0.786 | P=0.000* | | P=0.000* |
| Ranking Th-17 | P=0.000* | P=0.980 | P=0.000* | |

Uji komparasi *pair t-test*; *=signifikan ($P < 0,05$)

Gambar 2.3 Profil homeostasis Th1, Th2, Treg, Th17 pada anak remaja usia >13 tahun.

Sedangkan nilai rerata nilai perankingan kadar sitokin subset Th-17 (IL-17) pada anak usia pra-remaja lebih tinggi dari rerata ranking Th2 (IL-4), Tregs (TGF- β), dan sama dengan rerata nilai perankingan kadar sitokin subset Th1 (IFN- γ). Sehingga dapat dikatakan bahwa pada usia anak pra-remaja, profil sitokin Th1 (IFN- γ) lebih dominan dibandingkan Th2 (IL-4) -Tregs (TGF- β) tidak berbeda dengan Th17 (IL-17).

Profil homeostasis Th1, Th2, Treg, Th17 pada anak usia remaja (Gambar 2.3) menunjukkan bahwa rerata nilai perankingan kadar sitokin subset Th1 (IFN- γ) dan subset Tregs (TGF- β) lebih tinggi dibandingkan rerata nilai perankingan kadar sitokin subset Th2 (IL-4) dan subset Th17 (IL-17). Sehingga dapat dikatakan bahwa untuk anak remaja profil sitokin Th1 (IFN- γ) - Tregs (TGF- β) lebih dominan dibandingkan Th2 (IL-4) - Th17 (IL-17).

ANALISIS HOMEOSTASIS IMUNITAS ANAK SEHAT

Penelitian penulis memberikan informasi penting tentang ekspresi sitokin pada anak. Penelitian penulis merupakan penelitian pertama di Indonesia yang menggambarkan profil sitokin pada anak-anak sehat. Sebelumnya telah banyak penelitian yang dilakukan untuk mengetahui kadar sitokin pada anak-anak yang sehat pada anak dan bayi di luar Indonesia.⁽²²⁻³⁰⁾ Untuk kadar IFN- γ (dalam pg/ml) yang pada penelitian penulis didapatkan rerata, 95% IK batas bawah, 95% IK batas atas, 5% *trimmed mean*, dan median berturut-turut adalah sebesar 9.5; 7.3; 11.8; 8.9; dan 6.7 (Tabel 2.2), bila dibandingkan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Decker dan kawan-kawan⁽³¹⁾ yang mendapatkan rerata kadar IFN- γ (dalam pg/ml) sebesar 5.0 dengan batas bawah <3.2 dan batas atas 535.0, dan juga hasil penelitian yang dilakukan oleh Degirmenci dan kawan-kawan⁽³²⁾ yang mendapatkan rerata kadar IFN- γ (dalam pg/ml) 8.1 dengan batas bawah 0.9 dan batas atas 36.7, maka dapat dikatakan masih dalam *range* yang sesuai.

Untuk kadar IL-4 (dalam pg/ml) yang pada penelitian penulis didapatkan rerata, 95% IK batas bawah, 95% IK batas atas, 5% *trimmed mean*, dan median berturut-turut adalah 11.3; 1.1; 1.6; 1.3; dan 1.3 (Tabel

2.2), bila dibandingkan hasil penelitian yang dilakukan oleh Degirmenci dan kawan-kawan⁽³²⁾ yang mendapatkan rerata kadar IL-4 (dalam pg/ml) sebesar 262.3 dengan batas bawah 112.5 dan batas atas 2013.0, maka hasil penelitian penulis mendapatkan kadar yang jauh lebih rendah. Namun, bila kadar IL-4 (dalam pg/ml) pada penelitian penulis dibandingkan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Dovri dan kawan-kawan⁽³³⁾ yang mendapatkan rerata kadar IL-4 (dalam pg/ml) 9.0 deviasi standar 3.0, maka dapat dikatakan masih dalam kadar yang sesuai.

Untuk kadar TGF- β (dalam pg/ml) yang pada penelitian penulis didapatkan rerata, 95% IK batas bawah, 95% IK batas atas, 5% *trimmed mean*, dan median berturut-turut adalah 11.3; 1.1; 1.6; 1.3; dan 1.3 (Tabel 2.2), bila dibandingkan hasil penelitian yang dilakukan oleh Degirmenci dan kawan-kawan⁽³²⁾ yang mendapatkan rerata kadar TGF- β (dalam pg/ml) 262.3 dengan batas bawah 122.5 dan batas atas 2013.0, maka hasil penelitian penulis mendapatkan kadar yang jauh lebih rendah. Namun bila kadar TGF- β (dalam pg/ml) pada penelitian penulis dibandingkan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Dovri dan kawan-kawan⁽³³⁾ yang mendapatkan rerata kadar TGF- β (dalam pg/ml) 9.0 deviasi standar 3.0, maka dapat dikatakan bahwa hasil masih dalam kadar yang sesuai.

Untuk kadar IL-17 (dalam pg/ml) yang pada penelitian penulis didapatkan rerata, 95% IK batas bawah, 95% IK batas atas, 5% *trimmed mean*, dan median berturut-turut adalah 5.2; 4.6; 5.9; 4.8; dan 4.5 (Tabel 2.2), bila dibandingkan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Degirmenci dan kawan-kawan⁽³²⁾ yang mendapatkan rerata kadar IL-17 (dalam pg/ml) 0,45; dengan batas bawah 0.001 dan batas atas 1.75, maka hasil penelitian penulis mendapatkan kadar yang jauh lebih tinggi. Namun, bila kadar IL-17 (dalam pg/ml) pada penelitian penulis dibandingkan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Dovri dan kawan-kawan⁽³³⁾ yang mendapatkan rerata kadar IL-17 (dalam pg/ml) 9.0 deviasi standar 3.0, maka dapat dikatakan masih dalam batasan jangkauan yang sesuai.

Sel-sel Th1 ditandai oleh ekspresi sitokin-sitokin IFN- γ dan IL-12, yang memainkan peran kunci yang menghubungkan kekebalan bawaan dan kekebalan adaptif. Sinyal IFN- γ dan IL-12 dimediasi oleh STAT1 (sinyal transduser dan penggerak transkripsi 1) dan STAT4. Sel Th1

mengekspresikan faktor transkripsi T-bet yang utama yang disandikan oleh gen Tbx21 dan ditandai dengan produksi IFN- γ , yang memperkuat polarisasi Th1, menciptakan umpan balik yang positif, dan menekan program diferensiasi alternatif.^(34,35) IFN- γ awal yang mendorong diferensiasi sel T naive menjadi Th1 diproduksi oleh sel NK.⁽³⁶⁾ Stabilitas relatif dari fenotip Th1 sebagian dapat dijelaskan oleh sirkuit transkripsi mandiri karena T-bet dapat menginduksi ekspresi sendiri baik secara langsung maupun tidak langsung dan menekan faktor transkripsi alternatif GATA-3, yang bertanggung jawab untuk diferensiasi Th2 (37,38). Sedangkan sel Th2 ditandai oleh ekspresi sitokin-sitokin IL-4, yang antagonis terhadap polarisasi Th1, melalui sinyal STAT6. Faktor transkripsi regulator induk mereka GATA-3 juga mampu mengaktifasi diri untuk memperkuat umpan balik.⁽³⁹⁻⁴¹⁾ GATA-3 dan T-bet ditandai dengan saling antagonisme, yang mendukung polarisasi sel T baik terhadap Th1 maupun Th2 tergantung pada profil sitokin yang ada di sekitarnya dan membuat status transisi tidak stabil. Sel Th2 mengekspresikan sitokin-sitokin IL-4, IL-5, dan IL-13 yang terlibat dalam respons imun humoral terhadap infeksi ekstraseluler dan parasit.⁽¹¹⁷⁻⁹⁾ Mereka juga terlibat dalam reaksi alergi dan status alergi.⁽⁴³⁾ Adanya hubungan terbalik antara peningkatan respons imun Th1 dengan penurunan respons imun Th2 masih sesuai dengan konsep *hygiene hypothesis* awal, apabila dikaji hanya dalam karakter respons imun Th1/Th2. Hasil penelitian penulis yang dapat dilihat pada Gambar 2.1, 2.2, dan 2.3 tentang profil homeostasis Th1 (IFN- γ) dan Th2 (IL-4) menunjukkan bahwa pada anak sehat baik anak pra-remaja maupun anak remaja didapatkan profil Th1 (IFN- γ) yang selalu lebih dominan dibandingkan dengan Th2 (IL-4).

Sel Th17 saat ini dikenal sebagai jalur sel T independen selain Th1 dan Th2.⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾ Polarisasi Th17 terjadi dengan adanya sitokin-sitokin IL-6 atau IL-21 dan TGF- β .⁽⁴⁷⁻⁴⁸⁾ Diferensiasi sel Th17 adalah independen dari faktor transkripsi T-bet dan GATA3 dengan sinyal terkait yang diatur oleh jalur STAT3, Smad, ROR γ t (RORc), dan ROR α .⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾ Sel-sel Th17 ini memproduksi IL-17A dan IL-17F. Mereka juga mengekspresikan sitokin lainnya termasuk IL-21, IL-22, dan GM-CSF. IL-23 penting untuk kelangsungan hidup Th17 dan potensi inflamasinya, dan berperan dalam patogenesis autoimun

pada manusia. ⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾ TGF- β dan IL-21 mendorong diferensiasi sel Th17 dari sel CD4+ *naive*, sementara sitokin-sitokin IL-23 dan IL-1 β menginduksi diferensiasi sel Th17 dari sel T memori. ⁽⁴⁸⁻⁵³⁾ Sel Th17 pada kondisi normal utamanya terletak di usus, mereka memberikan perlindungan terhadap infeksi bakteri dan jamur, tetapi jumlahnya dapat meningkat dalam usus dan di jaringan lainnya selama proses inflamasi. ⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾ Konsep *hygiene hypothesis* awal harus dikaji untuk disempurnakan mengenai hubungan antara respons imun Th1 dengan Th2 karena terbukti ada peran Th17 dalam perlindungan terhadap infeksi. Hasil penelitian penulis yang dapat dilihat pada Gambar 2.1, 2.2, dan 2.3 tentang profil homeostasis Th1 (IFN- γ), Th2 (IL-4), Tregs (TGF- β), dan Th17 (IL-17) menunjukkan bahwa Th17 (IL-17) pada anak sehat menurun sesuai dengan usia seiring dengan peningkatan Th1 (IFN- γ), Th2 (IL-4), dan Tregs (TGF- β).

Sel Tregs adalah subset sel T yang dikontrol oleh faktor transkripsi Foxp3 dan berdiferensiasi sebagai respons terhadap TGF- β . ⁽⁵⁷⁾ Foxp3 juga diekspresikan oleh sel T non regulator yang lain pada manusia, dan untuk itu diperlukan penanda lain untuk identifikasi sel Treg. Telah terbukti bahwa ekspresi CD127 (IL-7R) ditekan oleh sel Treg, sehingga rendahnya ekspresi CD127 dapat digunakan sebagai penanda yang relevan dari subset Treg ini dan dapat membedakan Treg dari sel T efektor lainnya. Tingkat ekspresi yang lebih tinggi dari reseptor folat 4 juga telah menjadi penanda sel Treg. ⁽⁵⁸⁾ Stabilitas subset Treg tergantung pada asalnya. Tregs yang berasal dari timus dianggap sebagai subset stabil. Di sisi lain, Tregs juga dapat diinduksi di perifer dalam menanggapi kehadiran sitokin TGF- β dan antigen pada pembentukan Treg adaptif atau *inducible Tregs (iTregs)*. ⁽⁵⁹⁾ Sel-sel Treg kurang stabil dalam fenotipe fungsional mereka. Dalam sel CD4+ T naive, TGF- β diinduksi baik oleh Foxp3 maupun ROR γ t, tetapi yang pertama adalah yang dominan dan menekan ROR γ t dalam ketiadaan IL-6, dan menggeser keseimbangan dari Th17 ke *iTreg* dalam kondisi inflamasi. ⁽⁶⁰⁾ Ada kesamaan fungsional antara Tregs alami dan Treg yang diinduksi (*iTreg*), tetapi Treg tampil berbeda dalam status epigenetik. ⁽⁶¹⁾ Penanda permukaan sel Treg adalah reseptor IL-2 rantai alpha (CD25). IL-2 penting untuk kelangsungan hidup dan homeostasis Treg. ⁽⁶²⁾ Sel Treg memainkan peran kunci dalam menjaga toleransi perifer.

Treg dapat menekan fungsi sel-sel T efektor T dan APC oleh pelepasan sitokin penekan, yaitu TGF- β dan IL-10.⁽⁶³⁻⁶⁵⁾ Populasi sel Treg berbeda dengan ekspresinya dan dapat dibagi menjadi beberapa subtipe, terutama, tipe Treg memori (yang dihasilkan sebagai respons terhadap paparan antigen) dan Treg alami (naïve).⁽⁶⁴⁾ Disfungsi Treg berhubungan dengan berbagai penyakit autoimun, termasuk *multiple sclerosis*, diabetes tipe I, psoriasis, dan *myasthenia gravis*.⁽⁴⁶⁻⁶⁸⁾ Konsep *hygiene hypothesis* awal harus dikaji dalam hubungan respons imun Th1 dengan respons imun Th2 karena terbukti ada peran Treg yang mampu mensupresi baik respons imun Th1 maupun respons imun Th2, sehingga hubungan terbalik Th1 dengan Th2 tidak selalu terjadi dalam kaitan infeksi dengan alergi. Hasil penelitian penulis yang dapat dilihat pada Gambar 2.1, 2.2, dan 2.3 tentang profil homeostasis Th1 (IFN- γ), Th2 (IL-4), Tregs (TGF- β), dan Th17 (IL-17) menunjukkan bahwa Tregs (TGF- β) pada anak sehat meningkat sesuai dengan usia seiring dengan peningkatan Th1 (IFN- γ), Th2 (IL-4), serta penurunan dan Th17 (IL-17).

Terdapat variasi kadar sitokin Th1 (IFN- γ), Th2 (IL-4), Tregs (TGF- β), Th17 (IL-17) antar-individu yang cukup besar pada anak sehat dan profil homeostasis imunitas Th1 (IFN- γ), Th2 (IL-4), Tregs (TGF- β), Th17 (IL-17) dipengaruhi oleh usia.

RINGKASAN

Informasi mengenai nilai normal kadar sitokin pada anak sehat di dunia sangat terbatas, dan publikasi hasil penelitian di Indonesia belum ditemukan. Penulis melakukan penelitian untuk mengetahui kadar sitokin Th1 (IFN- γ), Th2 (IL-4), dan Tregs (TGF- β), Th17 (IL-17) pada anak sehat agar diketahui rentang normal pada anak, serta untuk mengetahui profil homeostasis imunitas Th1 (IFN- γ), Th2 (IL-4), Tregs (TGF- β), dan Th17 (IL-17) pada anak sehat, serta pengaruh kelompok usia pada profil homeostasis imunitas. Penulis mengadakan penelitian dengan subjek anak-anak sehat berusia 8 sampai 18 tahun yang pernah dikonsultasikan ke Poli Alergi Anak di RSUD Dr. Soetomo dan klinik subspesialis alergi praktik swasta perorangan di Surabaya dari bulan Januari 2015 sampai Desember 2018.

Dengan α 5% dan power 80%, besar sampel dari penelitian penulis adalah 65 pasien anak. Komparasi homeostasis Th1 (IFN- γ), Th2 (IL-4), Tregs (TGF- β), Th17 (IL-17) antar kelompok (anak usia pra-remaja dan remaja) diuji dengan pair-T-test. Variasi kadar sitokin Th1 (IFN- γ), Th2 (IL-4), Tregs (TGF- β), Th17 (IL-17) antar-individu pra-remaja dan remaja yang cukup besar. Pada usia anak pra-remaja, profil sitokin Th1 (IFN- γ) lebih dominan dibandingkan Th2 (IL-4) dan profil Th1 (IFN- γ), Th2 (IL-4), Tregs (TGF- β) tidak berbeda dengan Th17 (IL-17). Pada anak remaja profil sitokin Th1 (IFN- γ) - Tregs (TGF- β) lebih dominan dibandingkan Th2 (IL-4) - Th17 (IL-17), dan profil ini sama dengan profil anak secara keseluruhan. Terdapat variasi kadar sitokin Th1 (IFN- γ), Th2 (IL-4), Tregs (TGF- β), Th17 (IL-17) antar-individu yang cukup besar pada anak sehat dan profil homeostasis imunitas Th1 (IFN- γ), Th2 (IL-4), Tregs (TGF- β), Th17 (IL-17) dipengaruhi oleh usia.

REFERENSI

1. Liu X, Fang L, Guo TB, Mei H, Zhang JZ. Drug targets in the cytokine universe for autoimmune disease. *Trends in immunology*. 2013;34:120–128.
2. Schett G, Elewaut D, McInnes IB, Dayer JM, Neurath MF. How cytokine networks fuel inflammation: Toward a cytokine-based disease taxonomy. *Nat Med*. 2013;19:822–824.
3. Raynor LL, et al. Cytokine screening identifies NICU patients with Gram-negative bacteremia. *Pediatr Res*. 2012;71:261–266.
4. Rendon A, Rendon-Ramirez EJ, Rosas-Taraco AG. Relevant Cytokines in the Management of Community-Acquired Pneumonia. *Curr Infect Dis Rep*. 2016;18:10.
5. Kothur K, Wienholt L, Brilot F, Dale RC. CSF Cytokines/Chemokines as Biomarkers in Neuroinflammatory CNS Disorders: A Systematic Review. *Cytokine*. 2016;77:227–237.
6. Monastero RN, Pentyla S. Cytokines as Biomarkers and Their Respective Clinical Cutoff Levels. *Int J Inflam*. 2017;2017:4309485.
7. Tebruegge M, Ritz N, Curtis N, Shingadia D. Diagnostic Tests for Childhood Tuberculosis: Past Imperfect, Present Tense and Future Perfect?. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:1014–1019.
8. Ritz N, Curtis N. Novel Concepts in the Epidemiology, Diagnosis and Prevention of Childhood Tuberculosis. *Swiss Med Wkly*. 2014;144:w14000
9. Connell TG, et al. Indeterminate Interferon-Gamma Release Assay Results in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:285–286.
10. Hausteijn T, et al. The Likelihood of An Indeterminate Test Result from A Whole-Blood Interferon-Gamma Release Assay for the Diagnosis of Mycobacterium Tuberculosis

- Infection In Children Correlates with Age and Immune Status. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:669–673.
11. Tebruegge M, et al. Extremes of Age are Associated with Indeterminate QuantiFERON-TB Gold Assay Results. *J Clin Microbiol*. 2014;52:2694–2697.
 12. Hoffmann F, et al. Intracellular T-cell Cytokine Levels are Age-Dependent in Healthy Children and Adults. *European Cytokine Network*. 2005;16:283–288
 13. Wiegering V, et al. Age-related Changes in Intracellular Cytokine Expression in Healthy Children. *European Cytokine Network*. 2009;20:75–80.
 14. Friedlander, S. L. *et al*. Viral Infections, Cytokine Dysregulation and the Origins of Childhood Asthma and Allergic Diseases. *Pediatr Infect Dis J* 24, S170–176, Discussion S174–175 (2005).
 15. Rose D, Ashwood P. Potential Cytokine Biomarkers in Autism Spectrum Disorders. *Biomark Med*. 2014;8:1171–1181
 16. Matsui M, et al. Kawasaki Disease Refractory to Standard Treatments that Responds to A Combination of Pulsed Methylprednisolone and Plasma Exchange: Cytokine Profiling and Literature Review. *Cytokine*. 2015;74:339–342.
 17. Endaryanto A. Laporan Penelitian Profil Homeostasis Imunitas Anak Sehat. Surabaya (ID): Divisi Alergi Immunologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo; 2020.
 18. Hanekom WA. The Immune Response to BCG Vaccination of Newborns. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2005;1062:69–78.
 19. Ritz N, et al. A comparative Analysis of Polyfunctional T Cells and Secreted Cytokines Induced by Bacille Calmette-Guerin Immunisation in Children and Adults. *PLoS ONE*. 2012;7:e37535.
 20. M. Milipore, Product information on HCYTOMAG-60K/MILLIPLEX MAP Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel http://www.merckmillipore.com/CH/en/product/MILLIPLEX-MAP-Human-Cytokine/Chemokine-Magnetic-Bead-Panel-Immunology-Multiplex-Assay,MM_NF-HCYTOMAG-60K (2017).
 21. de Onis M, et al. Development of a WHO Growth Reference for School-Aged Children and Adolescents. *Bulletin of the World Health Organization*. 2007;85:660–667.
 22. Chipeta J, et al. CD4+ and CD8+ Cell Cytokine Profiles in Neonates, Older Children, and Adults: Increasing T Helper Type 1 and T Cytotoxic Type 1 Cell Populations with Age. *Cellular immunology*. 1998;183:149–156.
 23. Smart JM, Kemp AS. Ontogeny of T-helper 1 and T-helper 2 Cytokine Production in Childhood. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2001;12:181–187.
 24. Gasparoni, A. *et al*. Age-related Changes in Intracellular TH1/TH2 Cytokine Production, Immunoproliferative T Lymphocyte Response and Natural Killer Cell Activity in Newborns, Children and Adults. *Biology of the neonate* 84, 297–303, 73638 (2003).
 25. Vaisman N, Zaruk Y, Shirazi I, Kaysar N, Barak V. The Effect of Fish Oil Supplementation on Cytokine Production in Children. *European Cytokine Network*. 2005;16:194–198.
- [

26. Kleiner G, Marcuzzi A, Zanin V, Monasta L, Zauli G. Cytokine Levels in the Serum of Healthy Subjects. *Mediators of Inflammation*. 2013;2013:434010.
27. Berdat PA, et al. Age-Specific Analysis of Normal Cytokine Levels in Healthy Infants. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine: CCLM/FESCC*. 2003;41:1335–1339.
28. Yerkovich ST, et al. Postnatal Development of Monocyte Cytokine Responses to Bacterial Lipopolysaccharide. *Pediatr Res*. 2007;62:547–552.
29. Raes M, et al. Exploration of Basal Immune Parameters in Healthy Infants Receiving An Infant Milk Formula Supplemented with Prebiotics. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21:e377–385.
30. Eriksson M, et al. A Comparison of *Ex Vivo* Cytokine Production in Venous and Capillary Blood. *Clin Exp Immunol*. 2007;150:469–476.
31. Bayrak Degirmenci P, Aksun S, Altin Z, Bilgir F, Arslan IB, Colak H, Ural B, Solakoglu Kahraman D, Diniz G, Ozdemir B, Kirmaz C. Allergic Rhinitis and Its Relationship with IL-10, IL-17, TGF- β , IFN- γ , IL 22, and IL-35. *Dis Markers*. 2018 Mar 6;2018:9131432.
32. Decker ML, Gotta V, Wellmann S, Ritz N. Cytokine Profiling in Healthy Children Shows Association of Age with Cytokine Concentrations. *Sci Rep*. 2017 Dec 19;7(1):17842.
33. Domvri K, Porpodis K, Tzimagiorgis G, Chatzopoulou F, Kontakiotis T, Kyriazis G, Papakosta D. Th2/Th17 Cytokine Profile in Phenotyped Greek Asthmatics and Relationship to Biomarkers of Inflammation. *Respir Med*. 2019 May;151:102-110.
34. Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional Diversity of Helper T lymphocytes. *Nature* 1996;383:787–93
35. Espinosa V, Rivera A. Cytokines and The Regulation of Fungus-Specific CD4 T Cell Differentiation. *Cytokine* 2012;58:100-6.
36. Martín-Fontecha A, Thomsen LL, Brett S, Gerard C, Lipp M, Lanzavecchia A, Sallusto F. Induced Recruitment of NK Cells to Lymph Nodes Provides IFN- γ for TH1 priming. *Nat Immunol* 2004;5:1260–5.
37. Mullen AC, High FA, Hutchins AS, Lee HW, Villarino AV, Livingston DM, Kung AL, Cereb N, Yao TP, Yang SY, Reiner SL. Role of T-bet in Commitment of TH1 Cells Before IL-12-Dependent Selection. *Science*. 2001;292:1907–10.
38. Afkarian M, Sedy JR, Yang J, Jacobson NG, Cereb N, Yang SY, Murphy TL, Murphy KM. T-bet is a STAT1-Induced Regulator for IL-12R Expression in Naïve CD4+ T cells. *Nature Immunol*. 2002;3:549–57.
39. Oestreich KJ, Weinmann AS. Transcriptional mechanisms that regulate T helper 1 cell differentiation. *Current Op Immunol*. 2012;24:191–5.
40. Ouyang W, Löhning M, Gao Z, Assenmacher M, Ranganath S, Radbruch A, Murphy KM. Stat6-Independent GATA-3 Autoactivation Directs Il-4-Independent Th2 Development and Commitment. *Immunity* 2000;12:27–37.
41. Pearce EJ, Caspar P, Grzych JM, Lewis FA, Sher A. Pillars Article: Downregulation of Th1 Cytokine Production Accompanies Induction of Th2 Responses by A Parasitic Helminth, *Schistosoma Mansoni*. *J Immunol* 2012;189:1104–11
42. Shimoda K, van Deursen J, Sangster MY, Sarawar SR, Carson RT, Tripp RA, Chu C, Quelle FW, Nosaka T, Vignali DA, Doherty PC, Grosveld G, Paul WE, Ihle JN. Lack of IL-4-Induced Th2 Response and IgE Class Switching in Mice with Disrupted Stat6 Gene. *Nature*. 1996;380:630–3

43. Robinson DS, Hamid Q, Ying S, Tscopoulos A, Barkans J, Bentley AM, Corrigan C, Durham SR, Kay AB.. Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte Population in Atopic Asthma. *N Engl J Med.*1992; 326: 298–304.
44. Kleinewietfeld M, Hafler DA. The Plasticity of Human Treg and Th17 Cells and Its Role In Autoimmunity. *Semin Immunol* 2013;25:305–12.
45. Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang YH, Wang Y, Hood L, Zhu Z, Tian Q, Dong C.A. Distinct Lineage of CD4 T Cells Regulates Tissue Inflammation by Producing Interleukin 17. *Nat Immunol.* 2005;6:1133–41.
46. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, Weaver CT. Interleukin 17-producing CD4+ effector T Cells Develop Via A Lineage Distinct from The T Helper Type 1 and 2 Lineages. *Nat Immunol.* 2005;6:1123–32.
47. Bettelli E, Korn T, Oukka M, Kuchroo VK. Induction and effector functions of TH17 cells. *Nature.* 2008;453:1051–7.
48. Yang L1, Anderson DE, Baecher-Allan C, Hastings WD, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK, Hafler DA. IL-21 and TGF- β are Required for Differentiation of Human TH17 Cells. *Nature.* 2008;454:350–2.
49. Hirahara KI, Ghoreschi K, Laurence A, Yang XP, Kanno Y, O’Shea JJ. Signal Transduction Pathways and Transcriptional Regulation in Th17 Cell Differentiation. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2010;21:425–34.
50. Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, Tadokoro CE, Lepelley A, Lafaille JJ, Cua DJ, Littman DR. The Orphan Nuclear Receptor ROR γ t Directs the Differentiation Program of Proinflammatory IL-17+ T Helper Cells. *Cell.* 2006;126:1121–33.
51. Yang XO, Pappu BP, Nurieva R, Akimzhanov A, Kang HS, Chung Y, Ma L, Shah B, Panopoulos AD, Schluns KS, Watowich SS, Tian Q, Jetten AM, Dong C. T Helper 17 Lineage Differentiation is Programmed by Orphan Nuclear Receptors ROR Alpha and ROR Gamma. *Immunity.* 2008;28:29–39.
52. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, Mattson J, Basham B, Sedgwick JD, McClanahan T, Kastelein RA, Cua DJ. IL-23 Drives A Pathogenic T Cell Population that Induces Autoimmune Inflammation. *J Exp Med.* 2005;201:233–40.
53. Acosta-Rodriguez EV, Napolitani G, Lanzavecchia A, Sallusto F. Interleukins 1 β and 6 But Not Transforming Growth Factor- β are Essential for The Differentiation of Interleukin 17-Producing Human T Helper Cells. *Nat Immunol.* 2007;8:942–9.
54. Ivanov II, Atarashi K, Manel N, Brodie EL, Shima T, Karaoz U, Wei D, Goldfarb KC, Santee CA, Lynch SV, Tanoue T, Imaoka A, Itoh K, Takeda K, Umesaki Y, Honda K, Littman DR. Induction of Intestinal Th17 Cells by Segmented Filamentous Bacteria. *Cell.* 2009;139:485–98.
55. Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y. The Biological Functions of T Helper 17 Cell Effector Cytokines in Inflammation. *Immunity.* 2008; 28:454–67.
56. Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, Nakae S. Functional Specialization of Interleukin-17 Family Members. *Immunity.* 2011;34:149–62.
57. Josefowicz SZ, Rudensky A. Control of Regulatory T Cell Lineage Commitment and Maintenance. *Immunity.* 2009;30:616–25.
58. Vignali DA, Collison LW, Workman CJ. How Regulatory T Cells Work. *Nat Rev Immunol.* 2008;8:523–32

59. Abbas AK, Benoist C, Bluestone JA, Campbell DJ, Ghosh S, Hori S, Jiang S, Kuchroo VK, Mathis D, Roncarolo MG, Rudensky A, Sakaguchi S, Shevach EM, Vignali DA, Ziegler SF. Regulatory T cells: Recommendations to Simplify The Nomenclature. *Nat Immunol.* 2013;14: 307–8.
60. Zhou L1, Lopes JE, Chong MM, Ivanov II, Min R, Victora GD, Shen Y, Du J, Rubtsov YP, Rudensky AY, Ziegler SF, Littman DR. TGF-beta-induced Foxp3 Inhibits T(H)17 Cell Differentiation by Antagonizing RORgamma Function. *Nature.* 2008;453:236–40.
61. Horwitz DA, Zheng SG, Gray JD. Natural and TGF-beta-Induced Foxp3(+)CD4(+)CD25(+) Regulatory T Cells are Not Mirror Images of Each Other. *Trends Immunol.* 2008;29:429–35.
62. Zheng Y, Rudensky AY. Foxp3 in Control of The Regulatory T Cell Lineage. *Nat Immunol.* 2007;8:457–62
63. Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M. Regulatory T Cells and Immune Tolerance. *Cell.* 2008;133:775–87.
64. Sakaguchi SI, Miyara M, Costantino CM, Hafler DA. FOXP3+ Regulatory T Cells in The Human Immune System. *Nat Rev Immunol.* 2010;10:490–500.
65. Roncarolo MG, Gregori S, Battaglia M, Bacchetta R, Fleischhauer K, Levings MK. Interleukin-10-Secreting Type 1 Regulatory T Cells in Rodents and Humans. *Immunol Rev.* 2006;212:28–50.
66. Randolph DA, Fathman CG. CD4+CD25+ Regulatory T cells and Their Therapeutic Potential. *Ann Rev Med.* 2006;57:381–402.
67. Ling EM, Smith T, Nguyen XD, Pridgeon C, Dallman M, Arbery J, Carr VA, Robinson DS. Relation of CD4+CD25+ Regulatory T-Cell Suppression of Allergen-Driven T-cell Activation to Atopic Status and Expression of Allergic Disease. *Lancet.* 2004;363: 608–15.
68. Baecher-Allan C, Hafler DA. Human Regulatory T Cells and Their Role in Autoimmune Disease. *Immunol Rev* 2006;212:203–16.

PENUTUP

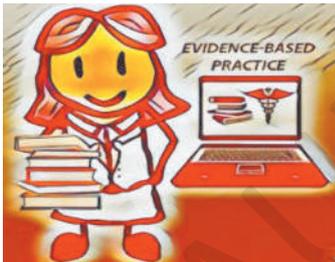
Apa Implikasi dari Uraian di Bab Dua dalam Kebijakan Pengelolaan Alergi pada Anak?

Implikasi dari temuan yang diinformasikan di bab dua adalah adanya informasi profil homeostasis Th1, Th2, Treg, dan Th17 yang perlu dipertimbangkan dalam evaluasi sistem kekebalan anak sebelum dan/atau sesudah *trial* klinik pada anak. Kita perlu memastikan bahwa intervensi pada subjek dengan disregulasi imunitas telah mendapatkan manfaat perbaikan imunitasnya dari kondisi disregulasi menjadi normal atau mendekati normal.



Kualitas Layanan

Layanan berkualitas adalah layanan dengan *outcome* yang baik. *Outcome* layanan alergi yang baik harus bisa diukur. Ukurannya adalah kondisi imunitas yang kembali homeostasis seperti pada anak normal.



Bukti Ilmiah

Pada anak remaja, profil sitokin Th1 dan Tregs lebih dominan dibandingkan Th2 dan Th17. Dengan bertambahnya usia (dari pra remaja menjadi remaja) profil sitokin Tregs semakin meningkat melebihi peningkatan Th17.



Etik

Aspek etik dalam layanan kasus disregulasi imunitas adalah memberikan solusi yang bermanfaat dan berbasis bukti, mencegah malapetaka dengan mengedepankan *safety*, melayani dengan adil tanpa diskriminasi, dan memberi anak dan orang tuanya akses yang seluas-luasnya pada informasi tentang perbaikan penyakitnya.

AUP 2021

Profil Homeostasis Imunitas Anak Alergi



APA YANG DIBAHAS PADA BAB TIGA?

Tulisan di Bab tiga membahas profil imunitas anak alergi dan menginformasikan hubungan antara persistensi alergi dengan homeostasis imunitas Th1, Th2, Treg, dan Th17. Bab tiga ini menunjukkan bahwa variasi kadar sitokin Th1, Th2, Treg, dan Th17 pada anak alergi cukup besar. Pada anak alergi intermiten, kadar sitokin Th1 lebih tinggi dari kadar sitokin Th2 dan kadar sitokin Tregs lebih tinggi dari kadar sitokin Th17. Pada anak alergi persisten, kadar sitokin Th1 lebih rendah dari kadar sitokin Th2 dan kadar sitokin Tregs lebih rendah dari kadar sitokin Th17. Rasio kadar sitokin Th2/Th1 dan Th17/Treg lebih tinggi pada anak alergi persisten dibandingkan dengan anak alergi intermiten. Gejala alergi yang persisten berhubungan dengan homeostasis imunitas yang mengarah pada dominasi Th17 dan Th2.



Outcome Layanan

Bila kita melakukan intervensi (misalnya dengan probiotik atau imunoterapi) pada anak alergi persisten, bagaimana mengetahui bahwa imunitas anak telah membaik? Profil imunitas anak alergi yang diperoleh dari hasil riset yang disampaikan di bab 3 ini menjadi solusi untuk penilaian parameter imunologis dari *outcome*.



Aspek Keselamatan

Bila kita melakukan intervensi (misalnya imunoterapi) pada anak dengan alergi persisten, bagaimana aspek *safety* (dalam parameter imunologis) diukur? Hasil penelitian penulis dapat menjawab pertanyaan tersebut.



Kepuasan Pasien

Apakah pasien/orang tua pasien penderita alergi persisten yang telah merasa puas atas perbaikan klinis setelah intervensi (misalnya dengan probiotik atau imunoterapi), juga diberikan informasi bahwa imunitasnya anak telah kembali ke normal? Hasil penelitian penulis dapat menjawab pertanyaan tersebut.



Aksesibilitas

Untuk pasien anak alergi persisten yang menjadi subjek riset intervensi, informasi apa yang dapat di akses oleh orang tua yang menunjukkan bukti bahwa profil imunitas anaknya sudah normal? Hasil penelitian penulis dapat menjawab pertanyaan tersebut.

PENDAHULUAN

Penyakit alergi saat ini melibatkan sepertiga anak-anak di dunia, menghambat kualitas hidup mereka dan menimbulkan kerugian yang signifikan bagi keluarga dan masyarakat. Meskipun upaya luar biasa telah didedikasikan untuk memahami mekanisme penyakit, pengobatan saat ini masih lebih ke arah terapeutik daripada pencegahan. Tidak seperti orang dewasa, gejala alergi pada anak seringkali tidak bergantung pada IgE, sehingga sulit untuk mendiagnosis gangguan tersebut lebih awal. Namun, alergi awal yang dimediasi oleh IgE dapat menyebabkan alergi yang menetap di kemudian hari. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengungkap tanda-tanda awal alergi dan untuk menentukan apakah hal ini dapat digunakan untuk mengidentifikasi anak-anak yang berisiko terkena alergi.

Perkembangan alergi telah lama dikaitkan dengan ketidakseimbangan antara sitokin T helper (Th) 2 dan Th1 (1) untuk ditinjau. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa mekanisme yang terlibat mungkin lebih kompleks. Misalnya, Treg telah terbukti menghambat respons Th1 dan Th2 pada manusia⁽²⁾ Selain itu, populasi sel Th17 yang memproduksi IL-17 (sel Th17) telah semakin dikenal perannya dalam progresivitas alergi.⁽³⁻⁵⁾ Meskipun sel-sel Th17 ini awalnya dipelajari dalam keterlibatannya pada autoimun dan inflamasi, laporan menunjukkan semakin penting peran Th17 dalam gangguan alergi.⁽⁶⁾ Analisis produksi sitokin dapat menjadi faktor kunci dalam memprediksi progresivitas alergi, dan penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui profil sitokin pada alergi pada anak. Untuk mengetahui kadar sitokin dan profil imunitas Th1 (IFN- γ), Th2 (IL-4), Tregs (TGF- β), dan Th17 (IL-17) serta hubungannya dengan persistensi alergi pada anak, perlu dilakukan penelitian.

EKSPLORASI PROFIL HOMEOSTASIS ANAK ALERGI

Penulis melakukan eksplorasi melalui penelitian dengan desain kohort retrospektif dengan subjek 76 anak rinitis alergi dengan komorbiditasnya (asma, dermatitis atopik, urtikaria, konjungtivitis, dan sinusitis) dalam

kurun waktu antara tahun 2009 dan 2012 di RSUD Dr. Soetomo.⁽⁷⁾ Diagnosis ditegakkan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan laboratorium termasuk uji tusuk kulit (SPT). Pada penelitian penulis dilakukan anamnesis rinci (keluarga, pribadi, lingkungan, gejala, dan penggunaan obat), pemeriksaan klinis, pengambilan sampel darah, dan uji tusuk kulit. Uji tusuk kulit digunakan untuk memeriksa sensitivitas terhadap alergen *Dermatophagoides pteronyssinus* dan *Dermatophagoides farinae*, bulu burung, bulu kucing, bulu anjing, tomat, jeruk, susu sapi, putih telur, kuning telur, daging ayam, ikan tongkol, udang, kacang kedelai, dan kacang tanah (Allergopharma, Reinbek, Jerman). Kontrol positif menggunakan histamin dan kontrol negatif dengan Coca Filtra. Dalam kasus gejala yang berhubungan dengan alergen lain, alergen ini ditambahkan ke uji tusuk kulit. Reaktivitas terhadap alergen dari uji tusuk kulit diidentifikasi melalui diameter *wheals* yang diinduksi alergen memiliki ukuran rata-rata yang sama atau lebih besar daripada *wheals* yang diinduksi histamin. Kadar IgE total diukur menggunakan sistem ImmunoCAP (Thermo-Fisher, Uppsala, Swedia). Persetujuan tertulis yang diinformasikan diperoleh dari setiap pasien atau wali hukumnya sebelum inklusi. Penelitian penulis disetujui oleh komite etik RSUD Dr. Soetomo. Data umum, termasuk nama, alamat, usia, jenis kelamin, berat badan, tinggi badan, dan nomor telepon, dikoleksi, dan dicatat dari semua subjek. Riwayat medis dan alergi yang komprehensif diperoleh dari semua subjek, terutama yang berkaitan dengan asma alergi dan durasinya, serta rincian tentang alergi dan obat pengontrol. Diagnosis alergi ditegakkan oleh dua dokter spesialis anak yang berbeda. Anak dengan tanda alergi kuat dengan terdeteksinya kadar IgE spesifik alergen dalam plasma dan/ atau uji tusuk kulit positif terkait dengan gejala, maka dianggap sebagai alergi yang dimediasi oleh IgE, sedangkan pasien alergi jenis yang lainnya dianggap sebagai alergi yang dimediasi non-IgE dan dieksklusi. Diagnosis rinitis alergi dapat ditegakkan terlebih dahulu melalui anamnesis dan pemeriksaan fisik. Anamnesis meliputi gejala utama seperti kongesti nasal, rasa gatal pada hidung, beringus atau *rhinorrhoea*, dan bersin. Gejala-gejala tersebut bisa disertai konjungtivitis dengan tanda-tanda rasa gatal, berair, dan kemerahan pada mata. Klasifikasi intermiten ditegakkan bila

gejala kurang dari 4 hari/minggu *atau* kurang dari 4 minggu berturut-turut, sedangkan klasifikasi persisten ditegakkan bila gejala kurang dari 4 hari/minggu atau kurang dari 4 minggu berturut-turut.

Parameter laboratorium yang diteliti meliputi *skin prick test* (SPT) untuk Der p 1 dan Der f 1, dan jumlah eosinofil. Parameter imunologis yang diteliti meliputi pemeriksaan kadar sitokin Th1 (IFN- γ), Th2 (IL-4), Tregs (TGF- β), Th17 (IL-17), IgE total, dan IgE spesifik debu rumah (HDM). Pasien dengan penyakit gangguan kekebalan dan inflamasi lainnya, penyakit hati, penyakit kardiovaskular, diabetes tipe 1 atau 2, keganasan, hipertensi, dan transplantasi organ dieksklusi dari penelitian penulis untuk menghindari kondisi yang bisa memengaruhi kadar sitokin. Sampel darah vena diambil pada jam 9-10 pagi, dan hitung eosinofil darah absolut dilaporkan sebagai jumlah sel/ μ L. Sampel darah pertama disimpan maksimal selama satu sampai dua jam pada suhu kamar untuk dibekukan, kemudian disentrifugasi selama 10 menit, kemudian dilanjutkan dengan ekstraksi serum dan *buffy coat*. Serum dan *buffy coat* sampel disimpan pada suhu -80°C. Kondisi atopi ditetapkan dari hasil uji tusuk kulit (SPT) dengan ekstrak alergen termasuk histamin sebagai kontrol positif dan *coca-filtrate* sebagai kontrol negatif. Nilai positif ditetapkan bila diameternya ≥ 5 mm. Uji tusuk kulit (SPT) dilakukan dengan menggunakan alergen untuk tungau debu rumah (*D. pteronyssinus*, *D. farinae*) dengan alergen dari Allegopharma, Jerman. Kadar IFN- γ , IL-4, TGF β , IL17A plasma diukur dengan ELISA (R&D Systems, Inc, Minneapolis, MN, USA), sesuai dengan instruksi pabrik penyedia. Semua sampel darah diperiksa secara duplo (rangkap dua) di *96-well plates* (100 μ L *per well*). Antibodi terkonjugasi biotin yang sesuai ditambahkan ke setiap lubang. Sampel diinkubasi pada suhu kamar selama 2 jam. *Well* kemudian diaspirasi, dan masing-masing *well* dicuci lima kali. Larutan substrat ditambahkan ke setiap *well* dan diinkubasi selama 30 menit pada suhu kamar dalam gelap. Densitas optik (OD) dari setiap *well* ditentukan menggunakan pembaca pelat mikro (Bio-Rad Model 680; Bio-Rad Laboratories Inc., Hercules, CA, USA) yang disetel ke 450 nm. Kurva standar dibuat dengan rata-rata pembacaan duplikat OD. Kadar sitokin target dihitung dengan membandingkan nilai OD dengan obat standar.

Besar sampel penelitian penulis adalah 76 pasien, memberikan *power* yang cukup (90%) untuk mendeteksi perbedaan 10% antara tiga kelompok ($\alpha=0,05$). Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan *software* SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Perbandingan kadar sitokin dan ratio kadar sitokin Th2 (IL-4)/Th1(IFN- γ) dan Th-17(IL-17)/Treg (TGF- β) antar kelompok (intermiten dan persisten) dilakukan dengan *One-way ANOVA*. Perbedaan antar kelompok yang diidentifikasi dan uji Bonferroni dan *t-test* untuk sampel independen. Untuk data nonparametrik, digunakan uji Mann-Whitney *U* dan uji Kruskal-Wallis. Adanya korelasi antara persistensi alergi dengan ratio kadar sitokin Th2 (IL-4)/Th1(IFN- γ) dan Th-17(IL-17)/Treg(TGF- β) diuji dengan uji korelasi koefisien Pearson (*r*). Data disajikan dalam rerata \pm SD, dan nilai-nilai *p* 0,05 atau kurang dianggap signifikan secara statistik. Analisis homeostasis Th1, Th2, Treg, dan Th17 dilakukan melalui perankingan pada setiap kadar sitokin pada semua subjek, kemudian rerata ranking tersebut dianalisis perbedaannya antara kelompok intermiten dan persisten dengan *pair-T-test*.

Penelitian penulis melibatkan 76 subjek anak alergi dengan karakteristik demografis seperti pada Tabel 3.1. Rerata (SD) usia subjek adalah 12.1 (3.04) tahun, di mana rerata usia tidak berbeda antara alergi intermiten dengan persisten dengan $P=0.154$, rerata (SD) berat badan adalah 14.5 (2.86) kg, tidak berbeda antara anak alergi intermiten dan persisten dengan $P=0.511$, rerata (SD) tinggi badan adalah 116.4 (14.34) cm di mana alergi intermiten lebih rendah dibandingkan persisten dengan $P=0.025$, sedangkan distribusi jenis kelamin, jumlah alergen penyebab (mono/poli), dan golongan usia tidak berbeda bermakna dengan $P=0.000$ antara kelompok anak alergi intermiten dan persisten.

Untuk parameter laboratorium didapatkan rerata (SD) kadar histamin darah adalah sebesar 0.8 (0.05) pg/mL, dengan kadar histamin darah pada anak alergi intermiten lebih rendah dibandingkan persisten dengan $P=0.020$, sementara itu, rerata (SD) hitung eosinofil adalah 556.5 (275.46) $\times 10^6/L$, kadarnya pada anak alergi intermiten lebih rendah dibandingkan persisten dengan $P=0.000$. Didapatkan pula hasil rerata (SD) IgE total adalah 325.0 (336.36) kU/L, kadarnya pada alergi intermiten tidak berbeda dibandingkan persisten dengan $P=0.663$, sedangkan rerata (SD) IgE spesifik

Tabel 3.1 Subjek anak alergi yang dilakukan eksplorasi homeostasis imunitas.

| Variabel | Intermiten (N=38) | Persisten (N=38) | Total (N=76) | P-value Intermiten vs Persisten |
|---|------------------------------|-----------------------------|-------------------------|--|
| Rerata (SD) | | | | |
| Umur (tahun) | 11.6 (3.16) | 12.6 (2.88) | 12.1 (3.04) | 0.154 |
| Berat Badan (kg) | 14.7 (2.73) | 2.7 (3.01) | 14.5 (2.86) | 0.511 |
| Tinggi Badan (cm) | 112.8 (14.56) | 120.1 (13.31) | 116.4 (14.34) | 0.025 |
| Kadar histamin darah (pg/ mL) | 0.8 (0.05) | 0.8 (0.05) | 0.8 (0.05) | 0.020 |
| Hitung eosinofil ($\times 10^6/L$) | 358.8 (124.06) | 754.3 (240.99) | 556.5 (275.46) | 0.000 |
| Total IgE (kU/L) | 308.0 (362.18) | 342.0 (312.36) | 325.0 (336.36) | 0.663 |
| IgE spesifik Mite (kU/mL) | 34.5 (21.31) | 37.8 (27.53) | 36.1 (24.51) | 0.555 |
| Diameter SPT Der p 1 (mm) | 13.9 (10.32) | 15.1 (10.36) | 14.5 (10.29) | 0.611 |
| Diameter SPT Der p 2 (mm) | 11.6 (7.77) | 12.2 (6.29) | 11.9 (7.03) | 0.611 |
| Skor Obat | 1.2 (0.47) | 1.9 (0.27) | 1.6 (0.53) | 0.000 |
| Skor Gejala | 0.5 (0.65) | 2.4 (0.50) | 1.4 (1.13) | 0.000 |
| Kombinasi Skor Obat -Gejala | 1.7 (0.94) | 4.3 (0.47) | 3.0 (1.53) | 0.000 |
| Jenis Kelamin (n/n) (n/n/n) | 21/17 | 13/25 | 38/38 | 0.053 |
| Sensitivitas pada alergen mono/multi alergen (n/n) | 8/30 | 8/30 | 16/60 | 1.000 |
| Golongan umur (Anak/Rem awal/Rem akhir) | 19/12/17 | 13/16/9 | 32/28/16 | 0.378 |

Mite adalah 36.1 (24.51) kU/mL, kadarnya pada alergi intermiten tidak berbeda dengan alergi persisten dengan $P=0.555$.

Untuk parameter klinis didapatkan rerata (SD) diameter SPT Der p 1 adalah 14.5 (10.29) mm, diameter pada alergi intermiten tidak berbeda bila dibandingkan persisten dengan $P=0.611$, sementara itu rerata (SD) diameter SPT Der p 2 adalah 11.9 (7.03) mm, dengan diameter pada alergi intermiten lebih rendah dibandingkan persisten dengan $P=0.611$.

Sedangkan rerata (SD) skor obat adalah 1.6 (0.53) di mana skor pada alergi intermiten lebih rendah dibandingkan persisten dengan $P=0.000$, rerata (SD) skor obat adalah 1.4 (1.13) di mana skor pada alergi intermiten lebih rendah dibandingkan persisten dengan $P=0.000$, dan rerata (SD) kombinasi skor obat-gejala adalah 3.0 (1.53) di mana skor pada alergi intermiten lebih rendah dibandingkan persisten dengan $P=0.000$.

Untuk parameter imunologis didapatkan kadar IFN- γ (dalam pg/ml) dengan hasil rerata, 95% IK batas bawah, 95% IK batas atas, 5% *trimmed mean*, median, varians, deviasi standar, nilai minimum, nilai maksimum, jangkauan, *interquartile range*, *skewness*, dan kurtosis berturut-turut adalah: 10.0; 8.3; 11.7; 9.8; 7.3; 55.4; 7.4; 0.4; 26.1; 25.7; 13.4; dan 0.304 (Tabel 3.2). Sementara itu, kadar IL-4 (dalam pg/ml) didapatkan rerata, 95% IK batas bawah, 95% IK batas atas, 5% *trimmed mean*, median, varians, deviasi standar, nilai minimum, nilai maksimum, jangkauan, *interquartile range*,

Tabel 3.2 Statistik IFN- γ , IL-4, TGF- β , dan IL-17 anak alergi.

| Parameter Statistik | Kadar IFN- γ | | Kadar IL-4 | | Kadar TGF- β | | Kadar IL-17 | |
|----------------------------|---------------------|-------|------------|--------|--------------------|--------|-------------|-------|
| | Statistik | SE | Statistik | SE | Statistik | SE | Statistik | SE |
| Rerata | 10.001 | .8538 | 13.636 | 1.1367 | 56.013 | 3.7484 | 8.122 | .7329 |
| 95%IK Batas Bawah | 8.300 | | 11.371 | | 48.546 | | 6.662 | |
| 95%IK Batas Atas | 11.702 | | 15.900 | | 63.480 | | 9.582 | |
| 5% <i>Trimmed mean</i> | 9.809 | | 13.261 | | 55.050 | | 7.205 | |
| Median | 7.300 | | 11.600 | | 59.500 | | 5.800 | |
| Varians | 55.404 | | 98.207 | | 10678 | | 40.820 | |
| Std. Deviation | 7.4434 | | 9.9100 | | 32.677 | | 6.3890 | |
| Minimum | 0.4 | | 0.2 | | 6.0 | | 1.9 | |
| Maksimum | 26.1 | | 38.9 | | 127.0 | | 32.6 | |
| <i>Range</i> (jangkauan) | 25.7 | | 38.7 | | 121.0 | | 30.7 | |
| <i>Interquartile Range</i> | 13.4 | | 15.2 | | 48.8 | | 3.1 | |
| <i>Skewness</i> | 0.304 | 0.276 | .505 | .276 | .057 | .276 | 2.539 | .276 |
| Kurtosis | -1.378 | 0.545 | -.671 | .545 | -.753 | .545 | 5.783 | .545 |

IFN- γ , interferon- γ ; IL, interleukin; TGF- β . *Transforming growth factor*- β IK, Interval Kepercayaan.

skewness, dan kurtosis berturut-turut adalah: 56.0; 48.5; 63.5; 55.1; 59.5; 1067.9; 32.7; 6.0; 127.0; dan 121.0.

Sedangkan kadar TGF- β (dalam pg/ml) didapatkan rerata, 95% IK batas bawah, 95% IK batas atas, 5% *trimmed*, mean, median, varians, deviasi standar, nilai minimum, nilai maksimum, jangkauan, *interquartile range*, *skewness*, dan kurtosis berturut-turut adalah: 1.358, 1.101, 1.616, 1.270, 1.237, 1.080, 1.039, 0.000, 5.080, 5.080, 0.820, 1.262, dan 3.575. Sementara itu untuk kadar IL-17 didapatkan rerata, 95% IK batas bawah, 95% IK batas atas, 5% *trimmed*, mean, median, varians, deviasi standar, nilai minimum, nilai maksimum, jangkauan, *interquartile range*, *skewness*, dan kurtosis berturut-turut adalah: 8.1; 6.7; 9.6; 7.2; 5.8; 40.8; 6.4; 1.9; 32.6; 30.7; 3.1; 2.5; dan 5.8.

Perbandingan kadar sitokin antar kelompok intermiten dan persisten dapat dilihat pada Tabel 3.3. Rerata kadar sitokin (SD) IFN- γ (pg/ml) untuk masing-masing kelompok (intermiten dan persisten) adalah 16.7 (3.94) dan 3.3 (1.83) dengan nilai P perbedaan antar kelompok adalah 0.000 (berbeda bermakna). Rerata kadar sitokin (SD) IL-4 (pg/ml) untuk masing-masing kelompok (intermiten dan persisten) adalah 11.0 (8.09) dan 8.1 (10.93) dengan nilai P perbedaan antar kelompok adalah 0.019 (berbeda bermakna). Rerata kadar sitokin (SD) TGF- β (pg/ml) untuk masing-masing kelompok (intermiten dan persisten) adalah 54.3 (30.68) dan 57.7 (34.89) dengan nilai P perbedaan antar kelompok adalah 0.654 (tidak berbeda bermakna). Rerata kadar sitokin (SD) IL-17 (pg/ml) untuk masing-masing kelompok (intermiten dan persisten) adalah 4.8 (0.66) dan 11.4 (7.74) dengan nilai P perbedaan antar kelompok adalah 0.00 (berbeda bermakna).

Tabel 3.3 Kadar IFN- γ , IL-4, TGF- β , dan IL-17 anak alergi.

| Kadar sitokin (pg/ml) | Intermiten (N=38) Rerata (SD) | Persisten (N=38) Rerata (SD) | Total (N=76) Rerata (SD) | P-value intermiten vs persisten |
|-----------------------|-------------------------------|------------------------------|--------------------------|---------------------------------|
| IFN- γ | 16.7 (3.94) | 3.3 (1.83) | 10.0 (7.44) | 0.000 |
| IL-4 | 11.0 (8.09) | 8.1 (10.93) | 13.6 (9.91) | 0.019 |
| TGF- β | 54.3 (30.68) | 57.7 (34.89) | 56.0 (32.68) | 0.654 |
| IL-17 | 4.8 (0.66) | 11.4 (7.74) | 8.1 (6.39) | 0.000 |

Anak alergi secara keseluruhan (n=76)



Th1 (IFN- γ), Th2 (IL-4), Tregs (TGF- β), Th17 (IL-17) tidak ada yang dominan

| Normal | Ranking Th-1 | Ranking Th-2 | Ranking T-reg | Ranking Th-17 |
|---------------|--------------|--------------|---------------|---------------|
| Ranking Th-1 | | P=0.942 | P=0.957 | P=0.914 |
| Ranking Th-2 | P=0.942 | | P=0.984 | P=0.806 |
| Ranking T-reg | P=0.957 | P=0.984 | | P=0.826 |
| Ranking Th-17 | P=0.914 | P=0.806 | P=0.826 | |

Uji komparasi *pair t-test*; *=signifikan ($P < 0,05$)

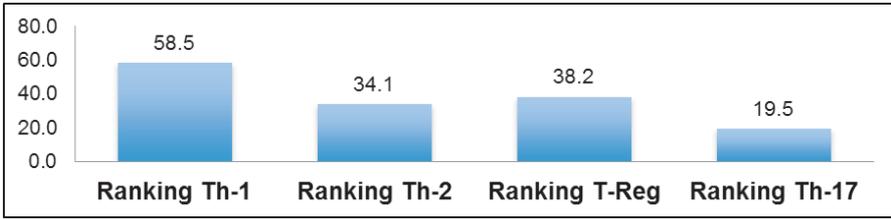
Gambar 3.1 Profil homeostasis Th1, Th2, Treg, Th17 pada anak alergi secara keseluruhan.

Profil homeostasis Th1 (IFN- γ), Th2 (IL-4), Tregs (TGF- β), Th17 (IL-17) dapat dilihat pada Gambar 3.1, 3.2, dan 3.3. Dari gambaran profil homeostasis Th1, Th2, Treg, Th17 pada anak alergi (Gambar 3.1), dapat dilihat bahwa untuk semua subset tidak ada gambaran dominan secara statistik, namun secara deskriptif dapat dilihat dominasi dari subset Th2 (IL-4).

Profil homeostasis Th1, Th2, Treg, Th17 pada anak alergi intermiten dapat dilihat pada Gambar 3.2. Pada anak alergi intermiten, rerata nilai perankingan kadar sitokin subset Th1 (IFN- γ) lebih tinggi dari Th2 (IL-4) dan Tregs (TGF- β) lebih tinggi dari Th17 (IL-17). Dominasi Th1 atas Th2 dan dominasi Treg atas Th17 terlihat pada alergi intermiten.

Profil homeostasis Th1, Th2, Treg, dan Th17 pada anak alergi persisten dapat dilihat pada Gambar 3.3. Pada anak alergi persisten, rerata nilai perankingan kadar sitokin subset Th1 (IFN- γ) lebih rendah dari Th2 (IL-4) dan Tregs (TGF- β) lebih rendah dari Th17 (IL-17). Dominasi Th2 atas Th1 dan dominasi Th17 atas Treg terlihat pada alergi persisten.

Alergi intermiten (n=38)



Th1 (IFN- γ) lebih dominan Th2 (IL-4); Tregs (TGF- β) lebih dominan dari Th17 (IL-17)

| Alergi | Ranking Th-1 | Ranking Th-2 | Ranking Treg | Ranking Th-17 |
|---------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
| Ranking Th-1 | | P=0.000* | P=0.000* | P=0.000 * |
| Ranking Th-2 | P=0.000 * | | P=0.416 | P=0.001 * |
| Ranking T-reg | P=0.000 * | P=0.416 | | P=0.000 * |
| Ranking Th-17 | P=0.000 * | P=0.000 * | P=0.416 | |

Uji komparasi *pair t-test*; *=signifikan ($P<0,05$)

Gambar 3.2 Profil homeostasis Th1, Th2, Treg, Th17 pada anak alergi intermiten.

Alergi persisten (n=38)



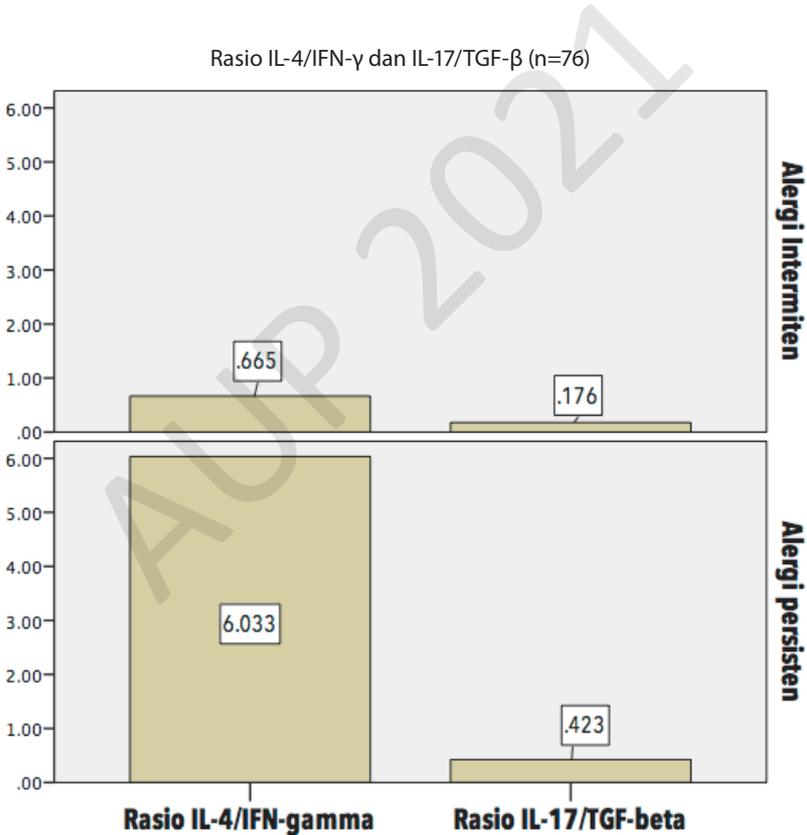
Th2 (IL-4) - Th17 (IL-17) lebih dominan dibandingkan Th1 (IFN- γ) - Tregs (TGF- β)

| Asma Ringan | Ranking Th-1 | Ranking Th-2 | Ranking Treg | Ranking Th-17 |
|---------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
| Ranking Th-1 | | P=0.000* | P=0.000* | P=0.000* |
| Ranking Th-2 | P=0.000* | | P=0.394 | P=0.008* |
| Ranking Treg | P=0.000* | P=0.394 | | P=0.000* |
| Ranking Th-17 | P=0.000* | P=0.008* | P=0.000* | |

Uji komparasi *pair t-test*; *=signifikan ($P<0,05$)

Gambar 3.3 Profil homeostasis Th1, Th2, Treg, Th17 pada anak alergi persisten.

Perbandingan rasio sitokin Th2/Th1 dengan Th17/Treg pada anak alergi dengan gejala intermiten dan persisten dapat dilihat pada Gambar 3.4. Rasio kadar sitokin Th2 (IL-4)/Th1(IFN- γ) dan Th-17(IL-17)/Treg (TGF- β) pada anak alergi persisten lebih tinggi dibandingkan dengan anak alergi intermiten. Terdapat korelasi positif antara persistensi alergi dengan rasio kadar sitokin Th2 (IL-4)/Th1(IFN- γ) dengan koefisien korelasi (r) 0,6 dan P=0.000. Juga ditemukan korelasi positif antara persistensi alergi dengan rasio kadar sitokin Th-17 (IL-17)/Treg (TGF- β) dengan koefisien korelasi (r) 0,3 dan P=0.025. Hal ini menunjukkan persistensi alergi terkait dominasi Th2 dan Th-17.



Gambar 3.4 Perbandingan rasio sitokin Th2/Th1 dengan Th17/Treg pada anak alergi dengan gejala intermiten dan persisten.

ANALISIS HOMEOSTASIS IMUNITAS ANAK ALERGI

Penelitian penulis memberikan informasi penting tentang ekspresi sitokin pada anak alergi. Penelitian penulis merupakan penelitian pertama di Indonesia yang menggambarkan profil sitokin pada anak alergi. Banyak penelitian sebelumnya dilakukan untuk mengetahui kadar sitokin pada anak alergi di luar Indonesia.⁽⁹⁻¹⁰⁾

Untuk kadar IFN- γ (dalam pg/ml) yang pada penelitian penulis didapatkan rerata, 95% IK batas bawah, 95% IK batas atas, 5% *trimmed mean*, dan median berturut-turut adalah 10.0, 8.3, 11.7, 9.8, 7.3, 55.4, 7.4, 0.4, 26.1, 25.7, 13.4, 0.3 dan -1.4. Khusus rerata, bila dibandingkan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Degirmenci dan kawan-kawan⁽⁸⁾ yang mendapatkan rerata kadar IFN- γ (dalam pg/ml) 0.5 dengan batas bawah 0.04 dan batas atas 2.6, dan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Endaryanto⁽¹⁰⁾ yang mendapatkan rerata kadar IFN- γ (dalam pg/ml) 4.5 dengan deviasi standar 2.8, maka dapat dikatakan bahwa rerata kadar IFN- γ pada anak alergi sangat bervariasi antar beberapa penelitian.

Dari penelitian penulis kadar IL-4 (dalam pg/ml) didapatkan dengan rerata, 95% IK batas bawah, 95% IK batas atas, 5% *trimmed mean*, dan median berturut-turut adalah 13.6, 11.4, 15.9, 13.3, 11.6, 98.2, 9.9, 0.2, 38.9, 38.7, 15.2, 0.50, dan -0.671. Khusus rerata, bila dibandingkan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Domvri dan kawan-kawan⁽⁹⁾ yang mendapatkan rerata kadar IL-4 (dalam pg/ml) 21.0 dengan deviasi standar 44.0, dan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Endaryanto⁽¹⁰⁾ yang mendapatkan rerata kadar IL-4 (dalam pg/ml) 17.7 dengan deviasi standar 91.47, maka dapat dikatakan bahwa rerata kadar IL-4 pada anak alergi pada beberapa penelitian tidak jauh berbeda.

Nilai rerata, 95% IK batas bawah, 95% IK batas atas, 5% *trimmed mean*, dan median kadar TGF- β (dalam pg/ml) yang didapat dari penelitian penulis berturut-turut adalah 56.0, 48.5, 63.5, 55.1, 59.5, 1067.8, 32.7, 6.0, 127.0, 121.0, 48.8, 0.057, dan -0.753. Khusus rerata, bila dibandingkan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Degirmenci dan kawan-kawan⁽⁸⁾ yang mendapatkan rerata kadar TGF- β (dalam pg/ml) 1315.0 dengan batas bawah 45.3 dan batas atas 2476.3, dan dengan hasil penelitian yang dilakukan

oleh oleh Domvri dan kawan kawan⁽⁹⁾ yang mendapatkan rerata kadar TGF- β (dalam pg/ml) 393.0 dengan deviasi standar 136.0, serta dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Endaryanto⁽¹⁰⁾ yang mendapatkan rerata kadar TGF- β (dalam pg/ml) 47.1 dengan deviasi standar 28.74, maka dapat dikatakan range TGF- β ini sangat bervariasi di antara beberapa penelitian.

Sedangkan nilai rerata, 95% IK batas bawah, 95% IK batas atas, 5% *trimmed mean*, dan median dari kadar IL-17 (dalam pg/ml) yang didapat dari penelitian penulis berturut-turut adalah 8.1, 6.7, 9.6, 7.2, 5.8, 40.8, 6.4, 1.9, 32.6, 30.7, 3.1, 2.5, dan 5.8. Khusus rerata, bila dibandingkan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Degirmenci dan kawan-kawan⁽⁸⁾ yang mendapatkan rerata kadar IL-17 (dalam pg/ml) 0.68 dengan batas bawah 0.001 dan batas atas 7.18, dan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh oleh Domvri dan kawan kawan⁽⁹⁾ yang mendapatkan rerata kadar IL-17 (dalam pg/ml) 15.0 dengan deviasi standar 23.0, dan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Endaryanto⁽¹⁰⁾ yang mendapatkan rerata kadar IL-17 (dalam pg/ml) 16.6 dengan deviasi standar 10.81, serta dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh oleh Erkan dan kawan kawan⁽¹¹⁾ yang mendapatkan rerata kadar IL-17 (dalam pg/ml) 107.7 dengan deviasi standar 79.61, maka dapat dikatakan *range* IL-17 ini sangat bervariasi di antara beberapa penelitian.

Pada penelitian penulis didapatkan profil homeostasis Th1 (IFN- γ), Th2 (IL-4), Tregs (TGF- β), Th17 (IL-17) dapat dilihat pada Gambar 3.1, 3.2, dan 3.3. Dari gambaran profil homeostasis Th1, Th2, Treg, Th17 pada anak alergi (Gambar 3.1), dapat dilihat bahwa untuk semua subset tidak ada gambaran dominan secara statistik, namun secara deskriptif dapat dilihat dominasi dari subset Th2 (IL-4). Penelitian oleh Li dan kawan-kawan menunjukkan bahwa pada anak alergi didapatkan peningkatan sitokin Th2 (IL-4) disertai dengan peningkatan regulasi IL-4/IFN- γ dan IL-4 dapat diaktifkan sebagian dengan peningkatan fungsi IL-33/ST2 *signaling*, yang sebagian dapat menjelaskan korelasi antara pensinyalan IL-33/ST2 (12). Penelitian penulis menunjukkan bahwa pada anak dengan alergi intermiten (Gambar 3.2) didapatkan bahwa sitokin Th1 (IFN- γ) lebih

dominan dibandingkan dengan sitokin Th2 (IL-4), tapi sebaliknya pada anak dengan alergi persisten (Gambar 3.3), sitokin Th2 (IL-4) lebih dominan dibandingkan sitokin Th1 (IFN- γ). Penelitian penulis juga menunjukkan bahwa semakin persisten gejala alergi maka rasio Th2/Th1 semakin tinggi (Gambar 3.4).

Deviasi subset Th1 ke Th2 dan reaksi imun yang dimediasi Th17 adalah jalur penting dalam patogenesis asma alergi. Dikatakan oleh Zhang dan kawan-kawan⁽¹³⁾ bahwa sitokin Th1 (IFN- γ) dan sitokin Th17 (IL -17) dapat menjadi biomarker yang menjanjikan untuk asma alergi.⁽¹³⁾ Penelitian penulis menunjukkan bahwa dibandingkan dengan anak dengan alergi intermiten (Gambar 3.2), pada anak dengan alergi persisten (Gambar 3.3), sitokin Th2 (IL-4) dan sitokin Th17 (IL -17) lebih dominan dari sitokin Th1 (IFN- γ) dan sitokin Tregs (TGF- β). Zhang dan kawan-kawan⁽¹³⁾ menunjukkan bahwa kadar sitokin Th2 (IL-4) dapat memberikan penanda prognostik untuk persistensi asma. Suárez-Fariñas dan kawan-kawan menunjukkan adanya korelasi positif antara sitokin Th17 (IL-17) dengan skor Score Atopic Dermatitis (SCORAD) pada pasien dengan dermatitis atopik (DA) intrinsik, dan korelasi positif antara sitokin-sitokin Th2 (IL-4 dan IL-5) dengan skor SCORAD pada pasien dengan dermatitis atopik ekstrinsik.⁽¹⁴⁾

Sebuah korelasi yang signifikan diamati antara ketidakseimbangan Th17/Treg dengan asma alergi pada anak-anak.⁽¹⁵⁾ Indoleamine 2,3 dioxygenase (IDO) dapat meningkatkan regulasi Treg dengan merangsang produksi IL-10 dan menghambat ekspresi IL-6, sehingga IDO mungkin merupakan saklar molekuler yang mengarah pada konversi sel Th17 menjadi Treg, yang memainkan peran protektif potensial dalam patogenesis asma alergi.⁽¹⁵⁾ Penelitian penulis juga menunjukkan bahwa semakin persisten gejala alergi maka rasio Th17/Treg semakin tinggi (Gambar 3.4).

Fakta sebaliknya dilaporkan oleh Dhuban dan kawan-kawan yang mengamati produksi sitokin Th17 (IL -17) yang secara signifikan lebih rendah pada individu yang alergi makanan *ex vivo*.⁽¹⁶⁾ Diinformasikan bahwa produksi sitokin Th17 (IL-17) sebagai tanggapan terhadap semua

antigen yang diuji terganggu secara signifikan pada subjek alergi makanan dibandingkan dengan kontrol yang sehat. Tidak ada perbedaan signifikan yang diamati antara individu atopik dan non-atopik. Akhirnya, analisis regresi multivariat, dengan pengendalian perancu, yaitu adanya atopi, usia, dan jenis kelamin pada subjek alergi dan non-alergi, menunjukkan bahwa adanya alergi makanan adalah satu-satunya prediktor signifikan dari penurunan respons imun Th17 (IL-17). Hasil ini menunjukkan gagalnya sitokin Th17 (IL-17) mungkin merupakan aspek yang unik dari respons mukosa terhadap alergen makanan yang menjadi predisposisi alergi makanan. Defek sistemik yang spesifik non-alergen dalam respons Th17 terhadap stimulasi antigen pada individu yang alergi makanan menunjukkan peran sel Th17 dalam pengendalian alergi makanan dan melibatkan IL-17 sebagai biomarker potensial untuk toleransi terhadap alergen makanan.⁽¹⁶⁾

Kadar sitokin Th17 (IL-17) secara bermakna lebih tinggi, dan kadar sitokin Tregs (TGF- β) secara bermakna lebih rendah pada anak-anak *eczema* alergi dibandingkan dengan anak sehat. Selain itu, kadar sitokin Th17 (IL-17) secara signifikan lebih tinggi pada *eczema* alergi dibandingkan pada subtipe *eczema* non alergi sedangkan untuk kadar Tregs (TGF- β) sama pada kedua subtipe.⁽¹⁷⁾ Ada korelasi positif antara indeks SCORAD dengan kadar sitokin Th17 (IL-17) dan ada korelasi terbalik antara indeks SCORAD kadar sitokin Tregs (TGF- β) pada tipe *eczema* alergi dan *eczema* non alergi. Kadar sitokin Th17 (IL-17) juga berhubungan positif dengan kadar IgE total pada aAEDS.⁽¹⁷⁾ Kadar sitokin Th17 (IL-17) terdeteksi lebih tinggi pada anak-anak aAEDS dengan penyakit atopik lain seperti asma dan rinitis alergi dibandingkan dengan anak-anak dengan sensitisasi alergi saja. Disimpulkan bahwa ada peran sitokin Th17 (IL-17) dan peran sitokin Tregs (TGF- β) pada tingkat keparahan dan tingginya IgE pada *eczema*.⁽¹⁷⁾ Pada penelitian penulis didapatkan bahwa pada anak asma persisten kadar sitokin Tregs (TGF- β) kalah dominan dibandingkan dengan kadar sitokin Th2 (IL-4) maupun Th17 (IL-17). Beberapa hasil penelitian lain^(18,19,20) menunjukkan adanya kontribusi sitokin Tregs (TGF- β) terhadap efek perlindungan alergi. Pada anak dengan alergi susu, kadar sitokin Tregs

(IL-10 dan TGF- β) lebih rendah dari anak normal.^(18,19,20) Keseimbangan kadar sitokin Tregs (IL-10 dan TGF- β) dan kadar sitokin Th17 (IL-17) juga terbukti berpengaruh terhadap patogenesis rinitis alergi.⁽¹¹⁾

RINGKASAN

Analisis produksi sitokin dapat menjadi faktor kunci dalam memprediksi progresivitas alergi. Penelitian mengenai kadar sitokin dan profil imunitas Th1 (IFN- γ), Th2 (IL-4), Tregs (TGF- β), dan Th17 (IL-17) serta hubungannya dengan persistensi alergi pada anak telah dilakukan penulis. Penelitian observasional tersebut mengambil subjek anak rinitis alergi dengan komorbiditasnya (asma, dermatitis atopik, urticaria, konjungtivitis, dan sinusitis) dan dilaksanakan dalam kurun waktu antara tahun 2017 dan 2018 di RSUD Dr. Soetomo. Diagnosis alergi ditegakkan oleh dua dokter spesialis anak konsultan alergi. Klasifikasi intermiten ditegakkan bila gejala kurang dari 4 hari/minggu *atau* kurang dari 4 minggu berturut-turut, sedangkan klasifikasi persisten ditegakkan bila gejala kurang dari 4 hari/minggu *atau* kurang dari 4 minggu berturut-turut. Parameter laboratorium yang diteliti meliputi skin prick test (SPT) untuk Der p 1 dan Der f 1, jumlah eosinofil, IgE total plasma, IgE spesifik debu rumah (HDM), dan kadar sitokin IFN- γ , IL-4, TGF- β , dan IL-17. Kadar sitokin plasma diukur dengan ELISA. Perbandingan kadar sitokin dan ratio kadar sitokin Th2 (IL-4)/Th1(IFN- γ) dan Th-17(IL-17)/Treg (TGF- β) antar kelompok (intermiten dan persisten) dilakukan dengan One-way ANOVA. Adanya korelasi antara persistensi alergi dengan ratio kadar sitokin diuji dengan uji korelasi koefisien Pearson (r). Komparasi homeostasis Th1, Th2, Treg, Th17 melalui perankingan dilakukan pada kelompok intermiten dan persisten dengan pair-T-test.

Variasi kadar sitokin Th1 (IFN- γ), Th2 (IL-4), Tregs (TGF- β), Th17 (IL-17) pada anak alergi cukup besar. Pada anak alergi intermiten, kadar sitokin Th1 (IFN- γ) lebih tinggi dari kadar sitokin Th2 (IL-4) dan kadar sitokin Tregs (TGF- β) lebih tinggi dari kadar sitokin Th17 (IL-17). Pada anak alergi persisten, kadar sitokin Th1 (IFN- γ) lebih rendah dari kadar sitokin

Th2 (IL-4) dan kadar sitokin Tregs (TGF- β) lebih rendah dari kadar sitokin Th17 (IL-17). Rasio kadar sitokin Th2 (IL-4)/Th1(IFN- γ) dan Th-17(IL-17)/Treg (TGF- β) lebih tinggi pada anak alergi persisten dibandingkan dengan anak alergi intermiten. Gejala alergi yang persisten berhubungan dengan homeostasis imunitas yang mengarah pada dominasi Th-17(IL-17) dan Th2 (IL-4).

Rasio kadar sitokin Th2 (IL-4)/Th1(IFN- γ) dan Th-17(IL-17)/Treg (TGF- β) yang meningkat dan homeostasis imunitas yang mengarah pada dominasi Th-17(IL-17) dan Th2(IL-4) pada anak berhubungan dengan gejala alergi yang persisten.

REFERENSI

1. Ngoc PL, Gold DR, Tzianabos AO, Weiss ST, Celedon JC. Cytokines, Allergy, and Asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005; 5(2):161–6.
2. Mosser DM, Zhang X. Interleukin-10: New Perspectives on An Old Cytokine. *Immunol Rev*. 2008; 226:205–18.
3. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, et al. Interleukin 17-producing CD4+ Effector T Cells Develop Via A Lineage Distinct from The T Helper Type 1 and 2 Lineages. *Nat Immunol*. 2005; 6(11):1123–32.
4. Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang YH, et al. A Distinct Lineage of CD4 T Cells Regulates Tissue Inflammation by Producing Interleukin 17. *Nat Immunol*. 2005; 6(11):1133–41.
5. Harrington LE, Mangan PR, Weaver CT. Expanding The Effector Cd4 T-Cell Repertoire: The Th17 Lineage. *Curr Opin Immunol*. 2006; 18(3):349–56.
6. Oboki K, Ohno T, Saito H, Nakae S. Th17 and Allergy. *Allergol Int*. 2008; 57(2):121–34.
7. Endaryanto A. Laporan Penelitian Profil Homeostasis Imunitas Anak Alergi. Surabaya (ID): Divisi Alergi Imunologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo; 2020.
8. Bayrak Degirmenci P, Aksun S, Altin Z, Bilgir F, Arslan IB, Colak H, Ural B, Solakoglu Kahraman D, Diniz G, Ozdemir B, Kirmaz C. Allergic Rhinitis and Its Relationship with IL-10, IL-17, TGF- β , IFN- γ , IL 22, and IL-35. *Dis Markers*. 2018 Mar 6;2018:9131432.
9. Domvri K, Porpodis K, Tzimagiorgis G, Chatzopoulou F, Kontakiotis T, Kyriazis G, Papakosta D. Th2/Th17 Cytokine Profile in Phenotyped Greek Asthmatics and Relationship to Biomarkers of Inflammation. *Respir Med*. 2019 May;151:102-110.
10. Endaryanto, A. The Build-Up Phase Outcome of Subcutaneous Immunotherapy for Pediatric Allergic Asthma: A Retrospective Cohort Study from Surabaya, Indonesia. *Bali Med J*. 2019 8(1): 341-346.

11. Erkan K, Bozkurt MK, Artaç H, Özdemir H, Ünlü A, Korucu EN, Elsürer Ç. The Role of Regulatory T Cells in Allergic Rhinitis and Their Correlation with IL-10, IL-17 and Neopterin Levels in Serum and Nasal Lavage Fluid. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020 Apr;277(4):1109-1114.
12. Li N, Yu Y, Chen X, Gao S, Zhang Q, Xu C. Bifidobacterium Breve M-16V Alters The Gut Microbiota to Alleviate OVA-induced Food Allergy Through IL-33/ST2 Signal Pathway. *J Cell Physiol.* 2020 Dec;235(12):9464-9473.
13. Zhang J, Walters EH, Tang MLK, Lowe AJ, Lodge CJ, Bui D, Kandane-Rathnayake R, Erbas B, Hamilton GS, Thompson BR, Abramson MJ, Giles GG, Perret JL, Dharmage SC. Serum Cytokine Concentrations and Asthma Persistence to Middle Age. *Allergy.* 2020 Nov;75(11):2985-2988.
14. Suárez-Fariñas M, Dhingra N, Gittler J, Shemer A, Cardinale I, de Guzman Strong C, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Intrinsic Atopic Dermatitis Shows Similar TH2 and Higher TH17 Immune Activation Compared with Extrinsic Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Aug;132(2):361-70
15. Hu Y, Chen Z, Zeng J, Zheng S, Sun L, Zhu L, Liao W. Th17/Treg Imbalance is Associated with Reduced Indoleamine 2,3 Dioxygenase Activity in Childhood Allergic Asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2020 Jul 7;16:61.
16. Dhuban KB, d’Hennezel E, Ben-Shoshan M, McCusker C, Clarke A, Fiset P, Mazer B, Piccirillo CA. Altered T helper 17 Responses in Children with Food Allergy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;162(4):318-22.
17. Leonardi S, Cuppari C, Manti S, Filippelli M, Parisi GF, Borgia F, Briuglia S, Cannavò P, Salpietro A, Arrigo T, Salpietro C. Serum Interleukin 17, Interleukin 23, and Interleukin 10 Values in Children with Atopic Eczema/Dermatitis Syndrome (AEDS): Association With Clinical Severity and Phenotype. *Allergy Asthma Proc.* 2015 Jan-Feb;36(1):74-81.
18. Kerperien J, Veening-Griffioen D, Wehkamp T, van Esch BCAM, Hofman GA, Cornelissen P, Boon L, Jeurink PV, Garssen J, Knippels LMJ, Willemsen LEM. IL-10 Receptor or TGF- β Neutralization Abrogates the Protective Effect of A Specific Nondigestible Oligosaccharide Mixture in Cow-Milk-Allergic Mice. *J Nutr.* 2018 Aug 1;148(8):1372-1379.
19. Savilahti EM, Savilahti E. Development of Natural Tolerance and Induced Desensitization In Cow’s Milk Allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24: 114–21.
20. Pérez-Machado MA, Ashwood P, Thomson MA, Latcham F, Sim R, Walker-Smith JA, Murch SH. Reduced Transforming Growth Factor- β 1-Producing T Cells in The Duodenal Mucosa of Children with Food Allergy. *Eur J Immunol.* 2003;33:2307–15.

PENUTUP

Apa Implikasi dari Uraian di Bab Tiga dalam Kebijakan Pengelolaan Alergi pada Anak?

Implikasi dari temuan yang diinformasikan di bab tiga adalah adanya informasi profil homeostasis Th1, Th2, Treg, dan Th17 yang perlu dipertimbangkan dalam evaluasi sistem kekebalan anak alergi sebelum dan/atau sesudah *trial* klinik pada anak alergi. Kita perlu memastikan bahwa intervensi pada subjek alergi persisten (dengan disregulasi imunitas) telah mendapatkan manfaat perbaikan imunitasnya dari kondisi disregulasi menjadi intermiten atau normal. Profil homeostasis imunitas anak alergi, baik yang intermiten maupun persisten, dapat diketahui dari hasil riset yang disampaikan di bab tiga ini. Informasi dari penelitian penulis dapat digunakan sebagai indikator imunologis untuk evaluasi keberhasilan atau kegagalan intervensi pada anak alergi.



Kualitas Layanan

Layanan alergi berkualitas adalah layanan dengan *outcome* yang baik. *Outcome* layanan alergi yang baik harus bisa diukur.

Ukuran yang digunakan adalah kondisi homeostasis pada sistem imunitas seorang anak.



Bukti Ilmiah

Rasio kadar sitokin Th2/Th1 dan Th17/Treg yang meningkat dan homeostasis imunitas yang mengarah pada dominasi Th17 dan Th2 pada anak berhubungan dengan gejala alergi yang persisten.

Persistensi alergi terkait dengan dominasi Th17 dan Th2



Etik

Aspek etik dalam pada layanan alergi persisten adalah memberikan solusi yang bermanfaat dan berbasis bukti, mencegah malapetaka dengan mengedepankan *safety*, melayani dengan adil tanpa diskriminasi, dan memberi anak dan orang tuanya akses yang seluas-luasnya pada informasi tentang perbaikan imunitasnya.

Perbedaan Profil Homeostasis Imunitas Anak Sehat dengan Anak Asma Alergi



APA YANG DIBAHAS PADA BAB EMPAT?

Tulisan Bab empat ini membahas profil imunitas anak alergi dan menginformasikan hubungan antara keparahan asma alergi dengan homeostasis imunitas Th1, Th2, Treg, dan Th17. Pada bab empat ini ditunjukkan bahwa kadar IL-4 dan IL-17 anak asma alergi lebih tinggi dibandingkan dengan anak normal. Ditunjukkan juga di bab empat ini bahwa di antara anak-anak asma alergi, kadar IL-4 dan IL-17 juga berbeda secara signifikan. Rerata ranking dari ekspresi sitokin Th2 dan Th17 lebih dominan dibandingkan Th1 dan Treg pada anak asma alergi, dan sebaliknya pada anak normal. Disebutkan di buku ini bahwa rerata ranking dari ekspresi sitokin Th2 dan Th17 lebih dominan dibandingkan Th1 dan Treg pada anak asma alergi yang berat, dan sebaliknya pada asma ringan. Asma yang berat berkaitan dengan peningkatan ranking dari ekspresi sitokin Th17.



Outcome Layanan

Bila kita melakukan intervensi (misalnya dengan probiotik atau imunoterapi) pada anak asma berat, bagaimana mengetahui bahwa imunitas anak telah membaik.

Profil imunitas anak asma yang diperoleh dari riset ini menjadi solusi untuk penilaian *outcome* dalam parameter imunologis.



Aspek Keselamatan

Bila kita melakukan intervensi (misalnya imunoterapi) pada anak dengan asma berat, bagaimana aspek *safety* (dalam parameter imunologis) diukur? Hasil penelitian penulis dapat menjawab pertanyaan tersebut.



Kepuasan Pasien

Apakah pasien/orang tua pasien penderita asma berat yang telah merasa puas atas perbaikan klinis setelah intervensi (misalnya dengan probiotik atau imunoterapi), juga diberikan informasi bahwa imunitasnya anak telah kembali ke normal? Hasil penelitian penulis dapat menjawab pertanyaan tersebut.



Aksesibilitas

Untuk pasien asma berat yang menjadi subjek riset intervensi, informasi apa yang dapat di akses oleh orang tua yang menunjukkan bukti bahwa profil imunitas anaknya sudah membaik? Hasil penelitian penulis dapat menjawab pertanyaan tersebut.

PENDAHULUAN

Asma bronkiale adalah penyakit alergi yang ditandai dengan peradangan saluran napas, renovasi dinding saluran napas, dan hiper-responsif saluran napas. Kondisi ini disebabkan oleh disfungsi kekebalan, di mana sel Th memainkan peran penting.⁽¹⁾ Penyimpangan (*skewing*) Th2/Th1, yang diatur oleh T-bet dan GATA-3 yang merupakan faktor transkripsi kunci untuk diferensiasi sel Th0 menjadi sel Th1 dan Th2, diyakini menjadi pendorong untuk patogenesis asma.^(2,3) Sel Th2 yang teraktivasi dan sitokin yang disekresikannya misalnya IL-4, IL-5, dan IL-13, adalah regulator kunci untuk peradangan kronis dan hiper-responsif jalan napas, sedangkan sitokin dari sel Th1 misalnya interferon (IFN)- γ , mencegah proses tersebut pada pasien dengan asma ringan sampai sedang.⁽⁴⁾ Meskipun didukung oleh banyak penelitian, teori ini tidak sepenuhnya menjelaskan tingkat keparahan alergi atau asma alergi. Bukti bahwa membalikkan ketidakseimbangan Th1/Th2 tidak dapat sepenuhnya memulihkan gejala asma menunjukkan bahwa ada mekanisme imunoregulasi alternatif yang mendasari perkembangan asma.⁽⁵⁾ Dalam beberapa penelitian, selain subset Th1/Th2, ada dua subset sel lain dengan fungsi yang relatif independen, yaitu subset Th17 dan T regulator (Treg), telah terbukti berperan penting dalam patogenesis asma.^(6,7) Sekitar 5–10% dari sel CD4⁺ T, Treg yang mengekspresikan faktor transkripsi Foxp3 memiliki peran penting dalam pencegahan autoimunitas, mempertahankan toleransi, dan menjalankan fungsi sekresi sitokin anti-inflamasi, seperti IL-10 dan *transforming growth factor* (TGF) - β 1.⁽⁸⁾ Sebagai perbandingan, sel Th17 yang mengekspresikan ROR γ t memainkan peran penting dalam induksi cedera jaringan karena autoimun dan inflamasi lainnya dengan memproduksi sitokin IL-17A.⁽⁹⁾ IL-6 adalah sitokin kunci dalam mengontrol keseimbangan antara sel Th17 dan Treg. Ketika terpapar IL-6 dan TGF- β 1, sel CD4⁺ T yang naif (Th0) berdiferensiasi menjadi sel Th17. Dengan tidak adanya sitokin IL-6 (ditambah IL-1), akan terjadi degradasi Foxp3 dan mencegah pembentukan Treg. Data eksperimental dan klinis menunjukkan bahwa homeostasis Th17/Tregs penting dalam menjaga imunitas paru⁽¹⁰⁾, dan tidak homeostasisnya Th17/Treg dikaitkan dengan patogenesis penyakit

inflamasi dan autoimun seperti rinitis alergi dan asma.^(11,12) Peningkatan respons imunitas Th17 dengan defisiensi respons imunitas Treg terjadi pada asma bronkial baik pada orang dewasa maupun anak-anak.⁽¹³⁻¹⁴⁾ Hal ini didukung oleh peningkatan signifikan jumlah sel Th17 dalam darah perifer dan sitokin Th17 di jaringan paru-paru, dahak, dan cairan lavage bronchoalveolar (BALF), serta penurunan jumlah Treg, pelepasan IL-10, dan kadar Foxp3 dalam darah tepi dan BALF.^(12,14) Penelitian pada pasien alergi menunjukkan bahwa jumlah Treg menurun pada darah tepi dan BALF serta tidak dapat menekan proliferasi sel dan produksi sitokin dari sel CD4⁺T yang diinduksi oleh alergen.^(15,16) Selain itu, beberapa penelitian pada tikus menunjukkan bahwa induksi fungsi Treg membalikkan hiper-responsif jalan napas dan mencegah asma model eksperimental.⁽¹⁷⁾ Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa deviasi homeostasis Th17/Treg berhubungan dengan keparahan pada asma. IL-17 juga dilaporkan berkorelasi dengan hipersensitivitas saluran napas serta keparahan asma⁽¹⁸⁾ dan kondisi ini menunjukkan bahwa homeostasis Th17/Treg mungkin memainkan peran dalam modulasi asma. Namun, apakah homeostasis Th17/Treg dapat diadopsi untuk memprediksi tingkat keparahan asma, masih belum jelas dan masih perlu penelitian lebih lanjut.

Untuk mengetahui apakah homeostasis Th17/Treg berhubungan dengan tingkat keparahan penyakit, dibutuhkan penelitian. Penelitian diperlukan untuk menganalisis profil ekspresi Th17 dan Treg pada pasien asma dengan berbagai tingkat keparahan dan anak sehat, dengan tujuan untuk mengetahui apakah penyimpangan homeostasis Th17/Treg berhubungan dengan keparahan pada asma alergi. Fokus penelitian penulis adalah untuk pemahaman patogenesis asma alergi yang lebih jelas dan pengembangan terapi asma baru yang lebih baik.

EKSPLORASI HOMEOSTASIS IMUNITAS ANAK ASMA ALERGI

Penulis melakukan eksplorasi melalui penelitian kohort retrospektif dengan subjek 65 anak asma alergi akibat alergen debu rumah (HDM) dan 65 anak sehat dalam kurun waktu antara tahun 2009 dan 2012 di RSUD Dr. Soetomo.⁽¹⁹⁾ Diagnosis asma sesuai yang didefinisikan oleh *American*

Thoracic Society (yaitu “penyakit yang ditandai dengan peningkatan respons trakea dan bronkus terhadap berbagai rangsangan dan dimanifestasikan oleh penyempitan jalan napas yang meluas dengan perubahan keparahan baik secara spontan atau sebagai akibat terapi”) selama ≥ 3 bulan. Kriteria inklusi adalah sebagai berikut: FEV₁ $\geq 60\%$ dan $\leq 90\%$ dari nilai normal prediksi Polgar, yang memenuhi kriteria reversibilitas yang didefinisikan sebagai peningkatan FEV₁ $\geq 12\%$ dari nilai pre-bronkodilator setelah 15-30 menit pemberian salbutamol pMDI (100 μg /aktuasi), dan memenuhi kriteria GINA untuk asma yang tidak terkontrol. Uji tusuk kulit (SPT) digunakan untuk memeriksa sensitivitas terhadap alergen debu rumah (Allergopharma, Reinbek, Jerman): *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p1) dan *Dermatophagoides farinae* (Der f1). Reaktivitas terhadap alergen debu rumah dari uji kulit diidentifikasi melalui diameter *wheals* yang diinduksi alergen dengan diameter rata-rata yang sama atau lebih besar daripada *wheals* yang diinduksi histamin. Kadar IgE total diukur menggunakan sistem ImmunoCAP (Thermo-Fisher, Uppsala, Swedia). Persetujuan tertulis yang diinformasikan diperoleh dari setiap pasien atau wali hukumnya sebelum inklusi. Penelitian penulis disetujui oleh komite etik RSUD Dr. Soetomo (27/Panke.KKE/IV/2009). Data umum, termasuk nama, alamat, usia, jenis kelamin, berat badan, tinggi badan, dan nomor telepon, dikoleksi dan dicatat dari semua subjek. Riwayat medis dan alergi yang komprehensif diperoleh dari semua subjek, terutama yang berkaitan dengan asma alergi dan durasinya, serta rincian tentang alergi dan obat pengontrol.

Parameter klinis yang diteliti meliputi gejala di siang hari, keterbatasan aktivitas, gejala atau kekambuhan di malam hari, kebutuhan untuk pengobatan pereda atau penyelamatan, fungsi paru-paru, dan riwayat eksaserbasi. Tingkat pengendalian asma dicatat sebagai asma terkontrol (ringan), asma terkontrol sebagian (sedang), dan asma tidak terkontrol (berat). Tingkat pengendalian asma dicatat dalam rekam medis yang terstandar di RSUD Dr. Soetomo untuk setiap pasien berdasarkan pedoman GINA⁽²¹⁾, dengan rincian sebagai berikut: 1) terkontrol, gejala siang hari tidak lebih dari dua kali per minggu, tidak ada batasan aktivitas, tidak ada gejala nokturnal atau bangun, penggunaan pereda

atau perawatan penyelamatan tidak lebih dari dua kali per minggu, fungsi paru normal, dan tidak ada riwayat eksaserbasi; 2) terkontrol sebagian, ada setidaknya satu kriteria di antara gejala siang hari lebih dari dua kali per minggu, pembatasan aktivitas, gejala atau kebangkitan pada malam hari, kebutuhan pereda atau perawatan penyelamatan lebih dari dua kali per minggu, kurang dari 80% dari hasil fungsi normal, dan satu atau lebih eksaserbasi per tahun; 3) tidak terkontrol, terdapat setidaknya tiga kriteria untuk terkontrol sebagian. Gejala dan skor pengobatan ditentukan sebagai nilai kumulatif bulanan yang diperoleh dengan menjumlahkan skor harian. Pemeriksaan klinis yang dilakukan meliputi *skin prick test* (SPT) untuk Der p 1 dan Der f 1, jumlah eosinofil, dan uji fungsi paru berupa volume ekspirasi paksa pada detik pertama ($FEV_{1, \%}$ prediksi) dilakukan pada semua subjek penelitian.

Parameter laboratorium yang diteliti meliputi *skin prick test* (SPT) untuk Der p 1 dan Der f 1, jumlah eosinofil, dan uji fungsi paru. Parameter imunologis yang diteliti, yaitu pemeriksaan kadar sitokin Th1 (IFN- γ), Th2 (IL-4), Tregs (TGF- β), Th17 (IL-17), IgE total plasma, dan IgE spesifik debu rumah (HDM). Kadar serum IFN- γ , IL-4, TGF β , IL17A plasma diukur dengan ELISA. Komparasi homeostasis Th1 (IFN- γ), Th2 (IL-4), Tregs (TGF- β), Th17 (IL-17) antar kelompok (normal, asma), dan antar sub kelompok (ringan, sedang dan berat). Asma alergi didokumentasikan dengan *skin prick test* positif/spesifik serum IgE⁽²¹⁾ dan asma eosinofilik dipertimbangkan saat jumlah eosinophil dalam darah > 300 sel/ μ l.⁽²²⁻²⁴⁾ Pasien dengan penyakit gangguan kekebalan dan inflamasi lainnya, penyakit hati, penyakit kardiovaskular, diabetes tipe 1 atau 2, keganasan, hipertensi, dan transplantasi organ dieksklusi dari penelitian penulis, untuk menghindari kondisi yang bisa memengaruhi kadar sitokin. Enam puluh lima subjek anak sehat dengan usia yang sama dengan hasil uji tusuk kulit negatif dan uji fungsi paru normal, tidak memiliki riwayat penyakit pernapasan atau asma, dan bebas dari infeksi saluran pernapasan atas dalam 4 minggu sebelum penelitian direkrut secara acak dari populasi umum sebagai kelompok kontrol. Sampel darah diambil subjek penelitian saat kondisi stabil (asma terkontrol atau terkontrol sebagian dengan Tes Kontrol Asma >19).^(25,26) Sampel darah vena diambil pada jam 9-10 pagi,

dan hitung eosinofil darah absolut dilaporkan sebagai jumlah sel/ μl . Sampel darah pertama disimpan maksimal selama satu sampai dua jam pada suhu kamar untuk dibekukan, kemudian disentrifugasi selama 10 menit, kemudian serum dilanjutkan ekstraksi serum dan *buffy coat*. Serum dan *buffy coat* sampel disimpan pada suhu -80°C . Kondisi atopi ditetapkan dari hasil uji tusuk kulit (SPT) dengan ekstrak alergen termasuk histamin sebagai kontrol positif dan coca-filtra sebagai kontrol negatif. Nilai positif ditetapkan bila diameternya ≥ 5 mm. Untuk pemeriksaan uji tusuk kulit untuk tungau debu rumah (*D. pteronyssinus*, *D. farinae*) dilakukan dengan menggunakan alergen dari Allegopharma, Jerman. Kadar serum IFN- γ , IL-4, TGF β , IL17A plasma diukur dengan ELISA (R&D Systems, Inc, Minneapolis, MN, USA), sesuai dengan instruksi pabrik penyedia. Semua sampel darah diperiksa duplo (rangkap dua) di *96-well plates* (100 μL per well). Antibodi terkonjugasi biotin yang sesuai ditambahkan ke setiap lubang. Sampel diinkubasi pada suhu kamar selama 2 jam. Well kemudian diaspirasi dan masing-masing well dicuci lima kali. Larutan substrat ditambahkan ke setiap well dan diinkubasi selama 30 menit pada suhu kamar dalam gelap. Densitas optik (OD) dari setiap well ditentukan menggunakan pembaca pelat mikro (Bio-Rad Model 680; Bio-Rad Laboratories Inc., Hercules, CA, USA) yang disetel ke 450 nm. Kurva standar dibuat dengan rata-rata pembacaan duplikat OD. Kadar sitokin target dihitung dengan membandingkan nilai OD dengan obat standar.

Analisis homeostasis Th1, Th2, Treg, dan Th17 dilakukan melalui perankingan pada setiap kadar sitokin pada semua subjek, kemudian rerata ranking tersebut dianalisis perbedaannya pada semua kelompok (anak normal dan anak asma alergi) dan semua sub kelompok anak asma alergi (asma lergi ringan, sedang, dan berat). Besar sampel 130 pasien memberikan *power* yang cukup (90%) untuk mendeteksi perbedaan 10% antara tiga kelompok ($\alpha=0,05$). Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan *software* SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Perbandingan antar kelompok dilakukan dengan *One-way ANOVA* untuk data numerik dan uji χ^2 untuk data kategorik. Perbedaan antar kelompok yang diidentifikasi dan uji Bonferroni dan *t-test* untuk sampel independen. Untuk data nonparametrik, digunakan uji *Mann-Whitney U* dan uji

Kruskal-Wallis. Parameter korelasi diperoleh dari uji korelasi koefisien Pearson (r). Data disajikan dalam rerata \pm SD, dan nilai-nilai p 0,05 atau kurang dianggap signifikan secara statistik. Komparasi homeostasis Th1, Th2, Treg, dan Th17 melalui perankingan dilakukan pada antar kelompok (anak normal dan anak asma alergi), dan antar sub kelompok pada kelompok anak asma alergi (asma alergi ringan, sedang dan berat) dengan *pair-T-test*.

Penelitian penulis melibatkan enam puluh lima anak normal dan 65 anak asma alergi (Tabel 4.1) diinklusi sebagai subjek penelitian dan anak asma alergi dibagi menjadi tiga subkelompok (Tabel 4.2) yang terdiri dari 11 dengan asma terkontrol (asma ringan), 37 dengan asma terkontrol

Tabel 4.1 Subjek anak sehat dan anak asma yang dilakukan eksplorasi homeostasis imunitas.

| Parameter Demografis dan Klinis | Parameter [Rerata (SD), n/n] | | P value |
|--|------------------------------|---------------------|---------|
| | Anak Alergi n=65 | Anak Normal n=65 | |
| Umur (tahun) | 9,3 (1,99) | 9.5 (1,94) | 0,478 |
| Berat Badan (kg) | 29,4 (10.80) | 30,5 (11,24) | 0,548 |
| Tinggi Badan (cm) | 131,7 (12,77) | 133,5 (12,77) | 0,387 |
| Pria/Wanita (n) | 33/32 | 39/26 | 0,189 |
| Gejala siang hari/minggu (n) | 38.1 (25.54) | NA | |
| Batasan kegiatan/minggu (n) | 17,8 (7,24) | NA | |
| Gejala nokturnal atau kebangkitan/ bulan (n) | 4.0 (2.48) | NA | |
| Kebutuhan pereda atau perawatan penyelamatan/minggu (n) | 3,3 (1,45) | NA | |
| Fungsi paru-paru, FEV1 (% prediksi) | 73,5 (15.98) | 86.2 (27.45) | 0,000 |
| Eksaserbasi/bulan (n) | 1,8 (1,18) | NA | |
| Jumlah eosinofil darah ($\times 10^6/L$) | 596,2 (295,75) | 62,7 (27,45) | 0,000 |
| Total IgE (kU/L) | 321,32 (344,22) | 27,7 (12,79) | 0,000 |
| IgEspMite (kU/L) | 11.8 (2.78) | 33.9 (23.42) | 0,000 |
| Uji tusuk kulit untuk Der p 1, <i>wheal</i> (mm) | 14,9 (10,71) | 3,1 (3,1) | 0,000 |
| Uji tusuk kulit untuk Der f 1, <i>wheal</i> (mm) | 12,2 (2.07) | 3,3 (2,07) | 0,000 |

sebagian (asma sedang), dan 17 dengan asma tidak terkontrol (asma berat). Tidak ada perbedaan yang signifikan dalam usia ($P = 0,478$), berat badan ($P = 0,548$), tinggi badan ($P = 0,387$), atau jenis kelamin ($P = 0,189$) antara kelompok anak asma alergi dengan anak normal (Tabel 4.1). Fungsi paru-paru dalam FEV1 (% prediksi) secara signifikan lebih rendah pada anak dengan asma dibandingkan dengan anak normal dengan rerata (SD) pada anak asma 73,5 (15.98) dan anak normal 86.2 (27.45) dengan $P=0,000$ (Tabel 4.1).

Jumlah eosinofil darah ($\times 10^6/L$) secara signifikan lebih tinggi pada anak dengan asma dibandingkan dengan anak normal dengan rerata (SD) pada anak asma 596,2 (295,75) dan anak normal 62,7 (27,45) dengan $P=0,000$ (Tabel 4.1). Total IgE (kU/L) secara signifikan lebih tinggi pada anak dengan asma dibandingkan dengan anak normal dengan rerata (SD) pada anak asma 321,32 (344,22), dan anak normal 27,7 (12,79), dengan $P=0,000$ (Tabel 4.1). Kadar IgEspMite (kU/L) secara signifikan lebih tinggi pada anak dengan asma dibandingkan dengan anak normal dengan rerata (SD) pada anak asma 11.8 (2.78), dan anak normal 33.9 (23.42), dengan $P=0,000$ (Tabel 4.1). Uji tusuk kulit untuk Der p 1 [*wheal* (mm)], secara signifikan lebih tinggi pada anak dengan asma dibandingkan dengan anak normal dengan rerata (SD) pada anak asma 14,9 (10,71), dan anak normal 3,1 (3,1), dengan $P=0,000$ (Tabel 4.1). Uji tusuk kulit untuk Der f 1 [*wheal* (mm)], secara signifikan lebih tinggi pada anak dengan asma dibandingkan dengan anak normal dengan rerata (SD) pada anak asma 12,2 (2.07) dan anak normal 3,3 (2,07), dengan $P=0,000$ (Tabel 4.1).

Kadar IgEtot (kU/L) di dalam kelompok anak-anak penderita asma (Tabel 4.2) secara signifikan tidak berbeda antara sub-kelompok asma ringan, sedang, dan berat dengan rerata (SD) pada anak asma ringan 469.2 (537.21), asma sedang 321.3 (311.00), asma berat 225.6 (226.3) dengan $P= 0,190$. Kadar IgEspMite (kU/L) di dalam kelompok anak-anak penderita asma (Tabel 4.2) secara signifikan tidak berbeda di antara sub-kelompok asma ringan, sedang, dan berat dengan rerata (SD) pada anak asma ringan 38.9 (23.34), asma sedang 33.3 (23.70), asma ringan, 31.9 (23.8), dengan $P=0,733$. Diameter Der p1 (*wheal*, mm) di dalam kelompok anak-anak penderita asma (Tabel 4.2) secara signifikan berbeda di antara sub-kelompok asma

Tabel 4.2 Perbedaan parameter laboratoris antara anak sehat dengan anak asma.

| Parameter Laboratorium | Normal (n=65) | Asma Alergi (n=65) | Asma Alergi Ringan (n=11) | Asma Alergi Sedang (n=37) | Asma Alergi Berat (n=17) | P value | |
|-------------------------------|-----------------|--------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|----------------------|-------------------|
| | | | | | | Alergi vs non Alergi | Antar Asma Alergi |
| | | | | | | | |
| IgEtot (kU/L) | 27.7 (12.79) | 321.3 (344.22) | 469.2 (537.21) | 321.3 (311.00) | 225.6 (226.3) | 0,000 | 0,190 |
| IgEspMite (kU/L) | 11.8 (2.78) | 33.9 (23.42) | 38.9 (23.34) | 33.3 (23.70) | 31.9 (23.8) | 0,000 | 0,733 |
| Der p1 (wheal mm) | 3.1 (3.15) | 14.9 (10.71) | 7.6 (2.98) | 13.2 (8.53) | 23.4 (13.0) | 0,000 | 0,000 |
| Der f1 (wheal mm) | 3.3 (2.07) | 12.2 (7.34) | 7.0 (2.19) | 11.2 (6.19) | 17.7 (8.6) | 0,000 | 0,000 |
| Hitung Eo ($\times 10^6/L$) | 62.7 (27.45) | 569.2 (295.75) | 548.9 (273.50) | 501.9 (206.17) | 728.8 (0.0) | 0,000 | 0,029 |

ringan, sedang, dan berat dengan rerata (SD) pada anak asma ringan 7.6 (2.98), asma sedang 13.2 (8.53), dan asma berat, 23.4 (13.0), dengan $P=0,000$. Diameter Der f1 (wheal, mm), di dalam kelompok anak-anak penderita asma (Tabel 4.2) secara signifikan berbeda di antara sub-kelompok asma ringan, sedang, dan berat dengan rerata (SD) pada anak asma ringan 7.0 (2.19), asma sedang 11.2 (6.19), asma berat 17.7 (8.6), dengan $P=0,000$. Hitung Eo ($\times 10^6/L$) di dalam kelompok anak-anak penderita asma (Tabel 4.2) secara signifikan berbeda di antara sub-kelompok asma ringan, sedang, dan berat dengan rerata (SD) pada anak asma ringan 548.9 (273.50), asma sedang 501.9 (206.17), asma berat 728.8 (0.0), dengan $P=0,029$.

KARAKTERISTIK IMUNOLOGIS

Untuk mempelajari respons subset Th pada pasien dengan asma alergi dan pasien normal, diukur kadar sitokin subset Th1 (IFN- γ), subset Th2 (IL-4), subset Tregs (TGF- β), dan subset Th17 (IL-17) dalam plasma semua subjek. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar IL-4 dan IL-17A lebih

tinggi secara signifikan pada kelompok asma alergi dibandingkan dengan kelompok anak normal dengan $P=0,002$ pada IL-4 dan $P=0,000$ pada IL-17. Di antara anak-anak kelompok asma alergi, kadar IL-4 dan IL-17 juga berbeda secara signifikan. Pada sub kelompok asma berat didapatkan hasil yang lebih tinggi dibandingkan dengan sub-kelompok asma sedang, dan sub kelompok asma sedang lebih tinggi dibandingkan sub-kelompok asma ringan dengan $P=0,008$ pada IL-4 dan $P=0,000$ pada IL-17 (Tabel 4.3).

Sebaliknya, kadar IFN- γ dan TGF- β tidak berbeda secara signifikan antara kelompok asma alergi dibandingkan dengan kelompok anak normal dengan $P=0,986$ pada IFN- γ , dan $P=0,991$ pada TGF- β . Sementara itu, di antara anak-anak kelompok asma alergi, kadar IFN- γ berbeda secara signifikan, didapatkan pada sub-kelompok asma berat kadar IFN- γ lebih rendah dibandingkan dengan sub-kelompok asma sedang, dan pada sub-kelompok asma sedang dibandingkan dengan kadar IFN- γ lebih rendah dibandingkan dengan sub-kelompok asma ringan dengan $P=0,002$. Sedangkan untuk kadar TGF- β tidak ada perbedaan di antara sub-kelompok asma berat, sedang, dan ringan dalam kelompok asma alergi, dengan $P=0,302$ (Tabel 4.3).

Tabel 4.3 Perbedaan parameter imunologis antara anak sehat dengan anak asma.

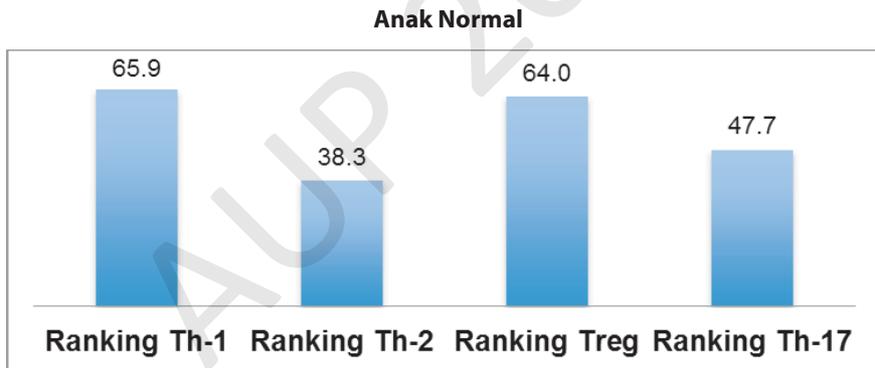
| Parameter Imunologis (pg/ml) | Normal (n=65) | Asma Alergi (n=65) | Asma Alergi Ringan (n=11) | Asma Alergi Sedang (n=37) | Asma Alergi Berat (n=17) | P value | |
|------------------------------|---------------|--------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|----------------------|-------------------|
| | Rerata (SD) | Rerata (SD) | Rerata (SD) | Rerata (SD) | Rerata (SD) | Alergi vs non Alergi | Antar Asma Alergi |
| IFN- γ | 9.5 (9.08) | 9.5 (7.39) | 10.0 (8.77) | 11.7 (7.41) | 4.5 (2.8) | 0,986 | 0,002 |
| IL-4 | 1.4 (1.04) | 13.7 (9.50) | 6.6 (9.04) | 14.1 (8.80) | 17.7 (9.1) | 0,000 | 0,008 |
| TGF- β | 55.9 (20.09) | 56.0 (32.35) | 66.3 (38.69) | 56.9 (31.74) | 47.1 (28.7) | 0,991 | 0,302 |
| IL-17 | 5.2 (2.71) | 8.5 (7.37) | 4.6 (0.12) | 5.9 (1.48) | 16.6 (10.8) | 0,001 | 0,000 |

IFN- γ , interferon- γ ; IL, interleukin; TGF- β . *Transforming growth factor*- β

HOMEOSTASIS TH1, TH2, TREG, DAN TH17

Untuk menggambarkan dan menganalisis homeostasis Th1, Th2, Treg, dan Th17 dilakukan perankingan pada setiap kadar sitokin pada semua subjek (n=130), dengan kadar tertinggi diberikan ranking 130 dan kadar terendah 1, kemudian dilakukan analisis perbedaan rerata pada semua kelompok (anak normal dan anak asma alergi), dan semua sub kelompok anak asma alergi (asma alergi ringan, sedang, dan berat). Masing-masing ranking tersebut dikomparasi perbedaannya dengan *pair-T-test*, yang hasilnya dapat dilihat pada Gambar 4.1 sampai 4.5.

Dari profil homeostasis Th1, Th2, Treg, dan Th17 pada anak normal (Gambar 4.1), dapat dilihat bahwa rerata nilai perankingan kadar sitokin subset Th1 (IFN- γ), dan subset Tregs (TGF- β) lebih tinggi dibandingkan rerata nilai perankingan kadar sitokin subset Th2 (IL-4) dan subset Th17 (IL-17). Pada Gambar 4.1 terlihat bahwa anak normal, rerata ranking Th1



Th1 (IFN- γ) - Tregs (TGF- β) lebih dominan dibandingkan Th2 (IL-4) - Th17 (IL-17)

| Normal | Ranking Th-1 | Ranking Th-2 | Ranking T-reg | Ranking Th-17 |
|---------------|--------------|--------------|---------------|---------------|
| Ranking Th-1 | | P=0.003 * | P=0.743 | P=0.005 * |
| Ranking Th-2 | P=0.003 * | | P=0.000 * | P=0.008 * |
| Ranking T-reg | P=0.743 | P=0.000 * | | P=0.003 * |
| Ranking Th-17 | P=0.005 * | P=0.008 * | P=0.003 * | |

Uji komparasi *pair t-test*; *=signifikan ($P < 0,05$)

Gambar 4.1 Profil homeostasis Th1, Th2, Treg, Th17 pada anak normal.

(IFN- γ) - Tregs (TGF- β) lebih dominan secara signifikan dengan $P < 0,05$ daripada rerata ranking Th2 (IL-4) - Th17 (IL-17).

Profil homeostasis Th1, Th2, Treg, dan Th17 pada anak asma alergi (Gambar 4.2), menunjukkan bahwa rerata nilai perankingan kadar sitokin subset Th1 (IFN- γ), dan subset Tregs (TGF- β) lebih rendah dibandingkan rerata nilai perankingan kadar sitokin subset Th2 (IL-4) dan subset Th17 (IL-17). Pada Gambar 4.2 terlihat bahwa anak asma alergi, rerata ranking Th2 (IL-4)-Th17 (IL-17) lebih dominan secara signifikan dengan $P < 0,05$ dibandingkan dengan rerata ranking Th1 (IFN- γ)-Tregs (TGF- β), baik terhadap salah satu (IFN- γ) atau keduanya (TGF- β).

Dari profil homeostasis Th1, Th2, Treg, dan Th17 pada anak asma alergi ringan (Gambar 4.3), dapat dilihat bahwa rerata nilai perankingan kadar sitokin subset Th1 (IFN- γ), dan subset Tregs (TGF- β) relatif sama dibandingkan rerata nilai perankingan kadar sitokin subset Th2 (IL-4)



Th2 (IL-4) - Th17 (IL-17) lebih dominan dibandingkan Th1 (IFN- γ) - Tregs (TGF- β)

| Alergi | Ranking Th-1 | Ranking Th-2 | Ranking Treg | Ranking Th-17 |
|---------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
| Ranking Th-1 | | $P=0.011 *$ | $P=0.000 *$ | $P=0.475$ |
| Ranking Th-2 | $P=0.011 *$ | | $P=0.000 *$ | $P=0.000 *$ |
| Ranking T-reg | $P=0.000 *$ | $P=0.000 *$ | | $P=0.000 *$ |
| Ranking Th-17 | $P=0.475$ | $P=0.000 *$ | $P=0.000 *$ | |

Uji komparasi *pair t-test*; *=signifikan ($P < 0,05$)

Gambar 4.2 Profil homeostasis Th1, Th2, Treg, Th17 pada anak asma alergi.

Anak Asma Alergi Ringan



Th2 (IL-4) - Th17 (IL-17) setara dengan Th1 (IFN- γ) - Tregs (TGF- β)

| Asma Ringan | Ranking Th-1 | Ranking Th-2 | Ranking Treg | Ranking Th-17 |
|---------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
| Ranking Th-1 | | P=0.982 | P=0.459 | P=0.422 |
| Ranking Th-2 | P=0.982 | | P=0.493 | P=0.336 |
| Ranking Treg | P=0.459 | P=0.493 | | P=0.096 |
| Ranking Th-17 | P=0.422 | P=0.336 | P=0.096 | |

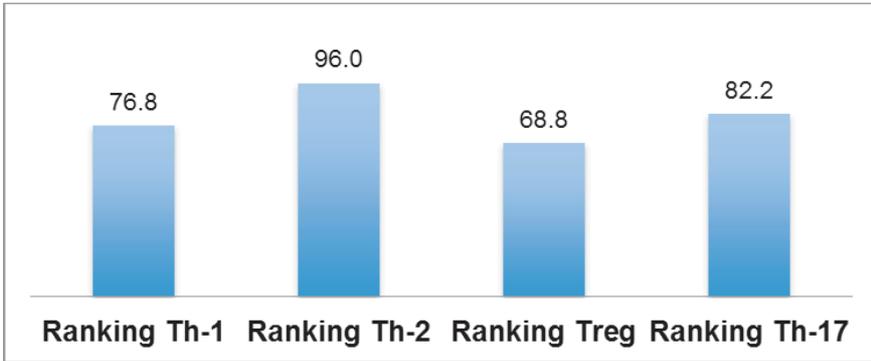
Uji komparasi *pair t-test*; *=signifikan ($P < 0,05$)

Gambar 4.3 Profil homeostasis Th1, Th2, Treg, Th17 pada anak asma alergi ringan.

dan subset Th17 (IL-17). Pada Gambar 4.3 terlihat bahwa pada anak asma alergi, rerata ranking Th1 (IFN- γ) - Tregs (TGF- β) tidak berbeda secara signifikan ($P > 0,05$) daripada rerata ranking Th2 (IL-4) - Th17 (IL-17).

Profil homeostasis Th1, Th2, Treg, dan Th17 pada anak asma alergi sedang (Gambar 4.4), menunjukkan bahwa rerata nilai perankingan kadar sitokin subset Th1 (IFN- γ) dan subset Tregs (TGF- β) lebih rendah dibandingkan rerata nilai perankingan kadar sitokin subset Th2 (IL-4), dan rerata nilai perankingan kadar sitokin subset Th1 (IFN- γ) dan subset Tregs (TGF- β) tidak berbeda bermakna dibandingkan rerata nilai perankingan kadar sitokin subset Th17 (IL-17). Pada anak asma alergi sedang, Th2 (IL-4) lebih dominan dibandingkan Th1 (IFN- γ) - Tregs (TGF- β), sementara Th17 (IL-17) setara dengan Th1 (IFN- γ)-Tregs (TGF- β).

Anak Asma Alergi Sedang



Th2 (IL-4) lebih dominan dibandingkan Th1 (IFN- γ) - Tregs (TGF- β), Th17 (IL-17) setara

| Asma Sedang | Ranking Th-1 | Ranking Th-2 | Ranking Treg | Ranking Th-17 |
|---------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
| Ranking Th-1 | | P=0.008 * | P=0.231 | P=0.462 |
| Ranking Th-2 | P=0.008 * | | P=0.005 * | P=0.008 * |
| Ranking Treg | P=0.231 | P=0.005 * | | P=0.118 |
| Ranking Th-17 | P=0.462 | P=0.008 * | P=0.118 | |

Uji komparasi *pair t-test*; *=signifikan ($P < 0,05$)

Gambar 4.4 Profil homeostasis Th1, Th2, Treg, Th17 pada anak asma alergi sedang.

Profil homeostasis Th1, Th2, Treg, dan Th17 pada anak asma alergi berat (Gambar 4.5), menunjukkan bahwa rerata nilai perankingan kadar sitokin subset Th1 (IFN- γ) dan subset Tregs (TGF- β) lebih rendah dibandingkan rerata nilai perankingan kadar sitokin subset Th2 (IL-4) dan subset Th17 (IL-17).

Pada Gambar 4.5 terlihat bahwa anak asma alergi berat, rerata ranking Th2 (IL-4) - Th17 (IL-17) lebih dominan secara signifikan ($P < 0,05$) dibandingkan rerata ranking Th1 (IFN- γ) - Tregs (TGF- β) salah satu (IFN- γ) atau keduanya (TGF- β).

Anak Asma Alergi Berat



Th2 (IL-4) - Th17 (IL-17) lebih dominan dibandingkan Th1 (IFN- γ) - Tregs (TGF- β)

| Asma Berat | Ranking Th-1 | Ranking Th-2 | Ranking Treg | Ranking Th-17 |
|---------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
| Ranking Th-1 | | P=0.000 * | P=0.213 | P=0.000 * |
| Ranking Th-2 | P=0.000 * | | P=0.000 * | P=0.829 |
| Ranking Treg | P=0.213 | P=0.000 * | | P=0.003 * |
| Ranking Th-17 | P=0.000 * | P=0.829 | P=0.003 * | |

Uji komparasi *pair t-test*; *=signifikan ($P < 0,05$)

Gambar 4.5 Profil homeostasis Th1, Th2, Treg, Th17 pada anak asma alergi berat.

ANALISIS HOMEOSTASIS IMUNITAS ANAK ASMA ALERGI

Penelitian penulis menunjukkan bahwa ekspresi dari sitokin Th2 (IL-4)-Th17 (IL-17) lebih dominan dibandingkan Th1 (IFN- γ)-Tregs (TGF- β) pada anak asma alergi, sementara itu ekspresi dari sitokin Th1 (IFN- γ)-Tregs (TGF- β) lebih dominan dibandingkan Th2 (IL-4)-Th17 (IL-17) pada anak normal (Gambar 4.1 dan 2). Temuan ini konsisten dengan hasil yang ditunjukkan pada penelitian sebelumnya⁽¹⁴⁻¹⁹⁾ yang menunjukkan bahwa ketidakseimbangan Th17/Treg terlibat dalam patogenesis asma alergi.

Penelitian pada hewan menunjukkan adanya peran sentral sel Th17 dalam penyakit alergi atau asma alergi. Studi oleh Zhang *et al.*⁽²¹⁾, menemukan bahwa dengan menurunkan regulasi diferensiasi sel Th17, peradangan pada saluran napas akut asma alergi pada tikus dihambat, sementara peneliti lain menunjukkan bahwa sel Th17 dapat menginduksi renovasi saluran napas terlepas dari respons Th2 pada tikus dengan

gangguan genetik dari gp130 di sel T. Mereka juga menemukan bahwa pemberian asam retinoat akan memperbaiki penyakit alergi yang dimediasi Th17 dan meningkatkan aktivitas Treg, sementara pemberian deksametason dapat menghambat eosinofilia tetapi tidak menghambat neutrofilia dan meningkatkan Th17 secara *in vitro*. Hasil studi Zhang *et. al*⁽²¹⁾ ini membuktikan peran penting yang dilaksanakan sel Th17 dalam renovasi saluran napas dan neutrofilia kronis tidak tergantung pada peradangan alergi, dan menunjukkan bahwa target pada keseimbangan Th17/Treg dapat bersifat terapeutik pada asma neutrofilik atau pada asma yang refrakter dari terapi glukokortikoid-refraktori.⁽²²⁾

Hasil penelitian penulis menunjukkan bahwa ekspresi dari sitokin Th2 (IL-4)-Th17 (IL-17) lebih dominan dibandingkan Th1 (IFN- γ)-Tregs (TGF- β) pada anak asma alergi yang berat, sementara pada asma ringan, ranking dari ekspresi sitokin Th1 (IFN- γ) - Tregs (TGF- β) - Th2 (IL-4) - Th17 (IL-17) tidak berbeda (Gambar 4.3 dan 4.5). Apabila keparahan asma meningkat dari derajat ringan ke sedang, maka apabila dibandingkan dengan ekspresi sitokin Th1 (IFN- γ) - Tregs (TGF- β) didapatkan bahwa ranking dari ekspresi sitokin Th2 (IL-4) lebih dominan, sementara ranking dari ekspresi sitokin Th17 (IL-17) masih setara. Bila keparahan asma meningkat lagi ke derajat berat, maka ranking dari ekspresi sitokin Th2 (IL-4) - Th17 (IL-17) lebih dominan dibandingkan Th1 (IFN- γ) - Tregs (TGF- β). Jadi terlihat jelas bahwa ranking dari ekspresi sitokin Th17 (IL-17) sangat menentukan derajat keparahan asma menuju berat. Dengan menganalisis korelasi antara homeostasis Th17/Treg dengan tingkat keparahan asma⁽²³⁻²⁵⁾, ditemukan bahwa pergeseran homeostasis Th17/Treg ke arah Th17 berkontribusi pada keparahan penyakit asma. Namun, tidak seperti homeostasis Th17/Treg, pergeseran homeostasis Th1/Th2 ke respons Th2 tidak memiliki korelasi signifikan dengan asma berat. Penelitian penulis menunjukkan bahwa homeostasis Th17/Treg, dan bukan homeostasis Th1/Th2, yang memainkan peran penting dalam timbulnya asma berat, sehingga Th17 dapat ditindaklanjuti sebagai target terapi yang potensial untuk asma berat. Imunomodulator yang bekerja pada aksis Th17/Treg mungkin akan memperbaiki asma yang berat dengan memodulasi homeostasis Th1 (IFN- γ) - Tregs (TGF- β) - Th2

(IL-4) - Th17 (IL-17). Telah ada beberapa penelitian yang menargetkan imunitas Th17 untuk terapi alergi. Pada penelitian yang dilakukan oleh Zhao *et al.*, disimpulkan bahwa pengobatan dengan antibodi anti-IL-17 secara intranasal dapat melindungi subjek terhadap rinitis alergi selama paparan ulang mencit BALB/c yang dimodelkan rinitis alergi dengan diinduksi ovalbumin (OVA), yang menghasilkan peningkatan respons imunitas Treg secara bersamaan.⁽²⁶⁾

Reseptor adenosine A2A (A2AR) dianggap sebagai reseptor anti-inflamasi utama dengan meningkatkan ekspresi Foxp3 dan menghambat pembentukan sitokin Th17. Sebuah penelitian telah menghasilkan temuan yang menginformasikan bahwa mRNA A2AR di PBMC dikaitkan dengan tingkat keparahan asma, dan agonis A2AR CGS-21680 dapat meningkatkan ekspresi mRNA Foxp3, TGF- β , dan meningkatkan fungsi paru sambil menghambat ekspresi mRNA ROR γ t, IL-17, dan infiltrasi sel-sel radang. Oleh karena itu, penelitian tersebut menyarankan agar A2AR dapat digunakan untuk mengontrol keparahan asma dengan memodulasi keseimbangan imunitasnya.⁽²⁷⁾ Penelitian penulis menunjukkan bahwa homeostasis Th17/Treg, tetapi bukan homeostasis Th1/Th2, terkait dengan asma alergi yang berat. Penelitian penulis dapat memberikan strategi baru untuk mengobati asma berat dengan menggunakan homeostasis Th17/Treg sebagai target. Selain itu, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengklarifikasi mekanisme ketidakseimbangan Th17/Treg yang menyebabkan asma menjadi lebih berat.

RINGKASAN

Imunitas Th1, Th2, Treg dan Th17 memainkan peran penting dalam patogenesis asma. Namun, hubungan antara homeostasis Th1, Th2, Treg, dan Th17 dengan kejadian asma dan memberatnya asma alergi belum jelas. Untuk mengetahui apakah homeostasis Th1, Th2, Treg, dan Th17 berhubungan dengan tingkat keparahan asma, penulis melakukan penelitian kohort retrospektif pada 65 anak asma alergi dan 65 anak sehat yang berusia 6-17 tahun dalam kurun waktu antara tahun 2009 dan 2012 di RSUD Dr. Soetomo. Parameter klinis yang diteliti meliputi gejala di

siang hari, keterbatasan aktivitas, gejala atau kekambuhan di malam hari, kebutuhan untuk pengobatan pereda atau penyelamatan, fungsi paru-paru, dan riwayat eksaserbasi. Tingkat pengendalian asma dicatat sebagai asma terkontrol (ringan), asma terkontrol sebagian (sedang), dan asma tidak terkontrol (berat). Parameter laboratorium yang diteliti meliputi skin prick test (SPT) untuk Der p 1 dan Der f 1, jumlah eosinofil, dan uji fungsi paru. Parameter imunologis yang diteliti yaitu pemeriksaan kadar sitokin Th1 (IFN- γ), Th2 (IL-4), Tregs (TGF- β), Th17 (IL-17), IgE total plasma, dan IgE spesifik debu rumah (HDM). Didapatkan kadar serum IFN- γ , IL-4, TGF β , IL17A plasma diukur dengan ELISA. Komparasi homeostasis Th1 (IFN- γ), Th2 (IL-4), Tregs (TGF- β), Th17 (IL-17) antar kelompok (normal, asma), dan antar sub kelompok (ringan, sedang dan berat). Didapatkan kadar IL-4 dan IL-17 lebih tinggi secara signifikan pada kelompok asma alergi dibandingkan dengan kelompok anak normal dengan P=0,002 pada IL-4, dan P=0,000 pada IL-17. Di antara anak-anak kelompok asma alergi, kadar IL-4 dan IL-17 juga berbeda secara signifikan (masing-masing P=0,008 dan P=0,000). Rerata ranking dari ekspresi sitokin Th2 (IL-4) - Th17 (IL-17) lebih dominan dibandingkan Th1 (IFN- γ) - Tregs (TGF- β) pada anak asma alergi, dan sebaliknya pada anak normal. Rerata ranking dari ekspresi sitokin Th2 (IL-4) - Th17 (IL-17) lebih dominan dibandingkan Th1 (IFN- γ) - Tregs (TGF- β) pada anak asma alergi yang berat, dan sebaliknya pada asma ringan. Asma yang berat berkaitan dengan peningkatan ranking dari ekspresi sitokin Th17 (IL-17). Pada asma alergi yang berat gangguan homeostasis tidak hanya pada Th1/Th2 saja tetapi yang lebih penting pada Th17/Treg.

REFERENSI

1. Iwata A, Kawashima S, Kobayashi M, et al. Th2-type inflammation instructs inflammatory dendritic cells to induce airway hyperreactivity. *Int Immunol.* 2014;26(2):103–114.
2. Hirose K, Iwata A, Tamachi T, Nakajima H. Allergic airway inflammation: key players beyond the Th2 cell pathway. *Immunol Rev.* 2017;278(1):145–161.
3. Yagi R, Zhu J, Paul WE. An updated view on transcription factor GATA3-mediated regulation of Th1 and Th2 cell differentiation. *Int Immunol.* 2011;23(7):415–420.

4. Bosnjak B, Stelzmueller B, Erb KJ, Epstein MM, Klaus J, Michelle M. Treatment of allergic asthma: modulation of Th2 cells and their responses. *Respir Res.* 2011;12:114.
5. Afshar R, Medoff BD, Luster AD. Allergic asthma: a tale of many T cells. *Clin Exp Allergy.* 2008;38(12):1847–1857.
6. Talaat RM, Mohamed SF, Bassyouni IH, Raouf AA. Th1/Th2/Th17/Treg cytokine imbalance in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: Correlation with disease activity. *Cytokine.* 2015;72(2):146–153.
7. Zhang H, Kong H, Zeng X, Guo L, Sun X, He S. Subsets of regulatory T cells and their roles in allergy. *J Transl Med.* 2014;12:125.
8. Guzmán-Flores JM, Portales-Pérez DP. Mechanisms of suppression of regulatory T-cells (Treg). *Gac Med Mex.* 2013;149(6):630–638.
9. Nakada EM, Shan J, Kinyanjui MW, Fixman ED. Adjuvant-dependent regulation of interleukin-17 expressing $\gamma\delta$ T cells and inhibition of Th2 responses in allergic airways disease. *Respir Res.* 2014;15(1):90.
10. Zhu J, Liu X, Wang W, Ouyang X, Zheng W, Wang Q. Altered expression of regulatory T and Th17 cells in murine bronchial asthma. *Exp Ther Med.* 2017;14(1):714–722.
11. Jiang H, Wu X, Zhu H, Xie Y, Tang S, Jiang Y. FOXP3(+)/Treg/Th17 cell imbalance in lung tissues of mice with asthma. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(3):4158–4163.
12. Huang X, Chen Y, Zhang F, Yang Q, Zhang G. Peripheral Th17/Treg cell-mediated immunity imbalance in allergic rhinitis patients. *Braz J Otorhinolaryngo.* 2014;80(2):152–155.
13. Shi YH, Shi GC, Wan HY, et al. Coexistence of Th1/Th2 and Th17/Treg imbalances in patients with allergic asthma. *Chinese Medical Journal.* 2011;124(13):1951–1956.
14. Wei B, Zhag H, Li L, Li M, Shang Y. T Helper 17 Cells and Regulatory T-Cell Imbalance in Paediatric Patients with Asthma. *J Int Med Res.* 2011;39(4):1293–1305.
15. Hartl D, Koller B, Mehlhorn AT, et al. Quantitative and functional impairment of pulmonary CD4+CD25hi regulatory T cells in pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(5):1258–1266.
16. Strickland DH, Stumbles PA, Zosky GR, et al. Reversal of airway hyperresponsiveness by induction of airway mucosal CD4+ CD25+ regulatory T cells. *J Exp Med.* 2006;203(12):2649–2660.
17. Park BS, Hong GU, Ro JY, Jy R. Foxp3+ Treg Cells Enhanced by Repeated Low-Dose Gamma-Irradiation Attenuate Ovalbumin-Induced Allergic Asthma in Mice. *Radiat Res.* 2013;179(5):570–583583.
18. Tao B, Ruan G, Wang D, Li Y, Wang Z. Imbalance of Peripheral Th17 and Regulatory T Cells in Children with Allergic Rhinitis and Bronchial Asthma. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2015;14(3):273–279.
19. Endaryanto A. Laporan Penelitian Profil Homeostasis Imunitas Anak Asma. Surabaya (ID): Divisi Alergi Imunologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo; 2019.
20. Fuss IJ, Kanof ME, Smith PD, Zola H. Isolation of whole mononuclear cells from peripheral blood and cord blood. *Curr Protoc Immunol.* 2009:Chapter 7–Unit 7.1.

21. Zhang W, Zhang X, Sheng A, et al. γ -Secretase Inhibitor Alleviates Acute Airway Inflammation of Allergic Asthma in Mice by Downregulating Th17 Cell Differentiation. *Mediators Inflamm*. 2015;2015(1):258168, 7 pages.
22. Zhao J, Lloyd CM, Noble A. Th17 responses in chronic allergic airway inflammation abrogate regulatory T-cell-mediated tolerance and contribute to airway remodeling. *Mucosal Immunol*. 2013;6(2):335–346.
23. Zemedkun K, Woldemichael K, Tefera G. Assessing Control of Asthma in Jush, Jimma, South West Ethiopia. *Ethiop J Health Sci*. 2014;24(1):49–58.
24. Manoharan A, Anderson WJ, Lipworth J, Lipworth BJ. Assessment of Spirometry and Impulse Oscillometry in Relation to Asthma Control. *Lung*. 2015;193(1):47–51.
25. Chae EJ, Kim T-B, Cho YS, et al. Airway Measurement for Airway Remodeling Defined by Post-Bronchodilator FEV1/FVC in Asthma: Investigation Using Inspiration-Expiration Computed Tomography. *Allergy, Asthma and Immunology Research*. 2011;3(2):111–117.
26. Zhao W, Yun X, Zhi W. Neutralization of interleukin-17 suppresses allergic rhinitis symptoms by downregulating Th2 and Th17 responses and upregulating the Treg response. *Oncotarget*. 2017;8(14):22361–22369.
27. Wang L, Wan H, Tang W, et al. Critical roles of adenosine A2A receptor in regulating the balance of Treg/Th17 cells in allergic asthma. *Clin Respir J*. 2018;12(1):149–157

PENUTUP

Apa Implikasi dari Uraian di Bab Empat dalam Kebijakan Pengelolaan Asma pada Anak?

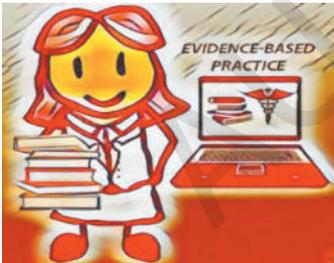
Implikasi dari temuan yang diinformasikan di bab empat adalah adanya informasi profil homeostasis Th1, Th2, Treg, dan Th17 yang perlu dipertimbangkan dalam evaluasi sistem kekebalan anak asma sebelum dan/atau sesudah trial klinik pada anak asma. Kita perlu memastikan bahwa intervensi pada subjek asma berat (dengan disregulasi imunitas) telah mendapatkan manfaat perbaikan imunitasnya dari kondisi disregulasi menjadi ringan atau normal. Profil homeostasis imunitas anak asma, baik yang berat maupun ringan, dapat diketahui dari hasil riset yang disampaikan di bab empat ini. Informasi dari penelitian yang diinformasikan di bab empat ini dapat digunakan sebagai indikator imunologis untuk evaluasi keberhasilan atau kegagalan intervensi pada anak yang menderita asma alergi.



Kualitas Layanan

Layanan asma berkualitas adalah layanan dengan *outcome* yang baik. *Outcome* layanan alergi yang baik harus bisa diukur dengan parameter klinis maupun imunologis.

Parameter imunologis yang terpenting adalah kondisi homeostasis imunitas seorang anak.



Bukti Ilmiah

Homeostasis Th17/Treg, dan bukan homeostasis Th1/Th2, yang terkait dengan keparahan asma alergi.

Penelitian penulis dapat memberikan strategi baru untuk mengobati asma berat dengan menggunakan homeostasis Th17/Treg sebagai target.



Etik

Aspek etik dalam pada layanan asma berat adalah memberikan solusi yang bermanfaat dan berbasis bukti, mencegah malapetaka dengan mengedepankan *safety*, melayani dengan adil tanpa diskriminasi, dan memberi anak dan orang tuanya akses yang seluas-luasnya pada informasi tentang perbaikan penyakitnya.

BAGIAN 3

Kompleksitas
Pengelolaan Alergi



AUP 2021

Kebutuhan Layanan Alergi pada Anak



APA YANG DIBAHAS PADA BAB LIMA?

Tulisan di bab lima ini menginformasikan profil kebutuhan layanan konsultasi alergi pada anak dan profil kolaborasi dokter dengan pusat pelayanan konsultasi alergi subspesialis di salah satu wilayah di Indonesia. Profil kebutuhan layanan konsultasi alergi pada anak meliputi umur pasien, jenis kelamin pasien, asal dokter dan diagnosis rujukan, kualifikasi dokter yang merujuk, keluhan, gejala klinis (saluran napas dan di luar saluran napas), tingkat keparahan (gangguan kualitas hidup dan frekuensi gejala), hasil pemeriksaan penunjang (foto rontgen dada, foto waters, IgE total), dan hasil Uji Tusuk Kulit (*Skin Prick Tests*) pasien alergi. Mereka berasal dari tempat yang cukup jauh. Dari luar pulau, dari luar provinsi, dan dari luar kota. Tepatnya mereka berasal dari 87 Kabupaten/Kota di Indonesia yang meliputi 36 Kabupaten/Kota di Jawa Timur, 4 Kabupaten/Kota di Jawa selain Jawa Timur, dan 47 Kabupaten/Kota di luar Jawa. Diagnosis mereka saat dirujuk juga bervariasi. Sejumlah 2.180 pasien yang dirujuk memiliki gejala klinis yang sudah mengganggu kualitas hidup dengan frekuensi sering (*moderate-persistent*). Kekeliruan dugaan alergi cukup banyak terjadi pada rujukan dari dokter umum.



Outcome Layanan

Kebutuhan layanan alergi cukup besar dan *outcome*-nya harus dievaluasi.

Dengan layanan spesialisik pun, *outcome*-nya masih dianggap belum memuaskan, sehingga dokter masih merujuk pasiennya ke ahli alergi.



Aspek Keselamatan

Aspek keselamatan saat pasien alergi dirujuk dari tempat yang jauh perlu diperhatikan, khususnya bila pasien mengalami kedaruratan alergi saat dalam perjalanan.

Komunikasi antara dokter yang merujuk dan ahli alergi diperlukan untuk keamanan anak dalam perjalanan menuju pusat rujukan.



Kepuasan Pasien

Gejala klinis yang mengganggu kualitas hidup dengan frekuensi sering adalah sumber ketidakpuasan pasien dan orang tua pada pengobatan yang telah diberikan.

Ketidakpuasan pasien dan orang tua terjadi pada mayoritas anak yang memerlukan rujukan ke ahli alergi.



Aksesibilitas

Aksesibilitas anak alergi untuk mendapatkan pelayanan yang efektif perlu ditingkatkan dengan penyediaan pusat-pusat pelayanan konsultasi dengan ahli alergi yang tersebar di seluruh provinsi di Indonesia.

PENDAHULUAN

Prevalensi alergi saluran napas di dunia maupun di Indonesia terus meningkat, terutama yang disebabkan alergen debu rumah.⁽¹⁻³⁾ Gejala alergi terhadap debu rumah meliputi asma, rinitis, bronkitis, dan sinusitis.⁽⁴⁾ Selain gejala pada saluran napas, gejala alergi pada organ lain yang tersering adalah dermatitis atopik, urtikaria, dan gangguan saluran cerna. Di Indonesia sebagian besar pasien alergi dirawat oleh dokter umum karena keterbatasan akses ke dokter spesialis anak dan dokter spesialis lainnya (dokter spesialis kulit dan kelamin, dokter spesialis THT, dokter spesialis penyakit dalam, dan dokter spesialis penyakit paru) yang mendalami alergi (spesialis konsultan alergi) di pusat layanan rujukan dan konsultasi alergi anak subspesialis.

Problem manajemen alergi di Indonesia bisa ditemukan pada setiap tahap mulai dari deteksi dini risiko alergi, preventif dan promotif alergi, diagnosis alergi, terapi alergi, dan rehabilitasi alergi. Diagnosis alergi, khususnya harus ditindaklanjuti dengan uji kulit (*Skin Prick Test*) untuk mengetahui sensitivitas seorang anak terhadap alergen-alergen tertentu. Fasilitas uji kulit (*Skin Prick Test*) tersebut pada umumnya hanya ada di pusat layanan rujukan dan konsultasi alergi anak subspesialis. Demikian juga fasilitas penyedia ekstrak alergen untuk imunoterapi di Indonesia sangat terbatas pada pusat layanan rujukan dan konsultasi alergi anak subspesialis tertentu dan di rumah sakit yang berada ibukota provinsi tertentu, seperti di Surabaya dan Jakarta.⁽⁵⁾

Saat ini semua gejala klinis alergi yang menyengsarakan anak bisa ditekan dengan 3 syarat: 1) dipastikan bahwa gejala klinis yang diderita anak adalah terkait alergi, untuk itu diperlukan pemeriksaan sifat atopik dari anak yang dapat diketahui dari kadar IgE yang lebih tinggi dari harga normal sesuai usia anak; 2) diketahui bahwa anak memiliki sensitivitas yang spesifik terhadap alergen-alergen tertentu yang dapat diperiksa melalui uji kulit (*Skin Prick Test*) maupun dari pemeriksaan kadar IgE yang spesifik alergen, yang mana hasil uji kulit tersebut harus dikonfirmasi kesesuaiannya dengan gejala klinis yang timbul akibat paparan alergen

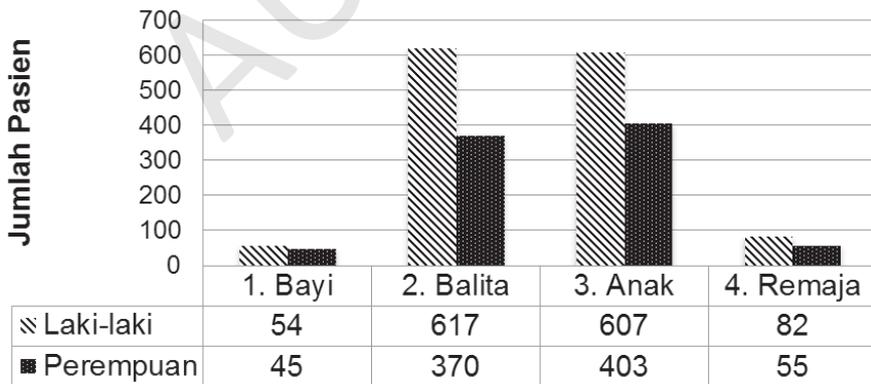
tersebut; 3) dipastikan bahwa anak tidak terpapar terhadap alergen spesifik yang telah terbukti menimbulkan gejala klinis yang mengganggu.⁽⁵⁾

Sampai saat ini seberapa besar anak-anak kita memerlukan penanganan alergi, seberapa besar upaya mereka menjangkau pusat pelayanan alergi yang kompeten, bagaimana profil usia dan jenis kelaminnya, bagaimana karakteristik demografinya, bagaimana karakter klinisnya, dokter apa saja yang biasa menanganinya, dan anak-anak dari daerah mana saja di Indonesia yang memerlukan penanganan alergi masih belum jelas. Bila kita tidak mengetahui dengan baik bagaimana profil pasien, profil pelayanan, dan profil upaya mendapatkan pelayanan dengan baik, maka kita tidak akan dapat menyusun program nasional manajemen alergi anak dengan baik, sehingga kualitas tumbuh kembang anak akan terancam. Untuk menjawab masalah tersebut diperlukan penelitian guna mendapatkan profil pasien, profil pelayanan, dan profil upaya mendapatkan pelayanan dari pasien-pasien alergi, khususnya bagi mereka yang membutuhkan pelayanan subspecialistik alergi. Untuk mendapatkan informasi mengenai profil kebutuhan layanan konsultasi alergi pada anak dan kolaborasi dokter umum/spesialis di Indonesia pada pusat pelayanan konsultasi alergi subspecialis di Surabaya perlu dilakukan penelitian.

EKSPLORASI KEBUTUHAN LAYANAN ALERGI PADA ANAK

Penulis melakukan eksplorasi melalui penelitian dengan desain kohor retrospektif pada pasien anak yang dirujuk ke pusat pelayanan konsultasi alergi subspecialis swasta perorangan di Surabaya dengan dugaan alergi dari kabupaten/kota di Indonesia.⁽⁶⁾ Semua pasien tersebut berasal dari rujukan oleh dokter umum, dokter spesialis anak, dan dokter spesialis lainnya (dokter spesialis kulit dan kelamin, dokter spesialis THT) dari berbagai wilayah di Indonesia dalam kurun waktu 10 tahun (1 Januari 2008 sampai 31 Desember 2018). Diagnosis alergi yang ditegakkan oleh dokter spesialis anak konsultan alergi imunologi didasarkan pada keluhan, gejala klinis, pemeriksaan klinis, pemeriksaan penunjang (foto rontgen dada, foto Waters, IgE total), dan Uji Tusuk Kulit (*Skin Prick Tests*). Semua pasien yang diikutsertakan dalam penelitian penulis dilakukan Uji Tusuk Kulit.

Alergen untuk Uji Tusuk Kulit diproduksi oleh Unit Produksi Ekstrak Alergen dan Imunoterapi Instalasi Farmasi RSUD Dr. Soetomo. Sensitivitas (kepositifan) terhadap alergen (debu rumah, makanan, dan bulu binatang) disimpulkan bila diameter *wheal* yang disebabkan oleh alergen yang diuji lebih besar atau sama dengan *wheal* yang disebabkan oleh histamin. Pasien yang diinklusi dalam penelitian penulis termasuk pasien dengan gejala saluran napas (asma, rinitis, bronkitis, dan sinusitis) dan gejala di luar saluran napas (dermatitis atopik, urtikaria, dan gangguan saluran cerna). Tingkat keparahan (*severity*) dari alergi ditentukan dari kombinasi antara gangguan kualitas hidup yang diderita anak (*mild, moderate, severe*) dan frekuensi gejala (*intermittent, persistent*). Diklasifikasi sebagai *mild* bila tidak ada gangguan kualitas hidup pada penderita (tidur normal, tidak terdapat gangguan aktivitas harian, tidak terdapat penurunan produktivitas sekolah, gejala tidak mengganggu), dan sebagai *moderate* bila terdapat gangguan sedang dari kualitas hidup (tidur kadang terbangun, terdapat gangguan aktivitas harian, terdapat penurunan produktivitas sekolah, gejala mengganggu), dan *severe* terdapat gangguan kualitas hidup yang parah (tidur sering bangun, terdapat gangguan berat aktivitas harian, tidak masuk sekolah, gejala sangat mengganggu). Diklasifikasi sebagai *intermittent* bila gejala kurang dari 4 hari/minggu atau kurang dari 4



Gambar 5.1 Distribusi kelompok umur dan jenis kelamin pasien yang dirujuk ke dokter spesialis anak konsultan alergi.

minggu berturut-turut, dan persisten apabila gejala lebih dari 4 hari/ minggu atau lebih dari 4 minggu berturut-turut. *Outcome* penelitian penulis adalah profil kebutuhan layanan konsultasi alergi pada anak dan kolaborasi dokter pada pusat pelayanan konsultasi alergi subspesialis di Indonesia. Profil meliputi umur, jenis kelamin, asal dokter dan diagnosis rujukan, kualifikasi dokter yang merujuk, keluhan, gejala klinis (saluran napas dan di luar saluran napas), tingkat keparahan (gangguan kualitas hidup dan frekuensi gejala), hasil pemeriksaan penunjang (foto rontgen dada, foto waters, IgE total), dan hasil Uji Tusuk Kulit (*Skin Prick Tests*).

Penelitian penulis melibatkan 2.233 pasien anak dari berbagai wilayah di Indonesia dengan rerata usia 68,9 bulan \pm 43,69 bulan, dengan usia terendah 2 bulan dan tertinggi 212 bulan dilaksanakan dalam kurun waktu 10 tahun (1 Januari 2008 sampai 31 Desember 2018). Dari total populasi (Tabel 5.1) didapatkan 4,0 % bayi, 45,4 % balita, 44,6 % anak usia di bawah 12 tahun, dan 6,0 % remaja di atas usia 12 tahun. Dari total populasi 60,9 % berjenis kelamin laki-laki dan 39,1 % perempuan.

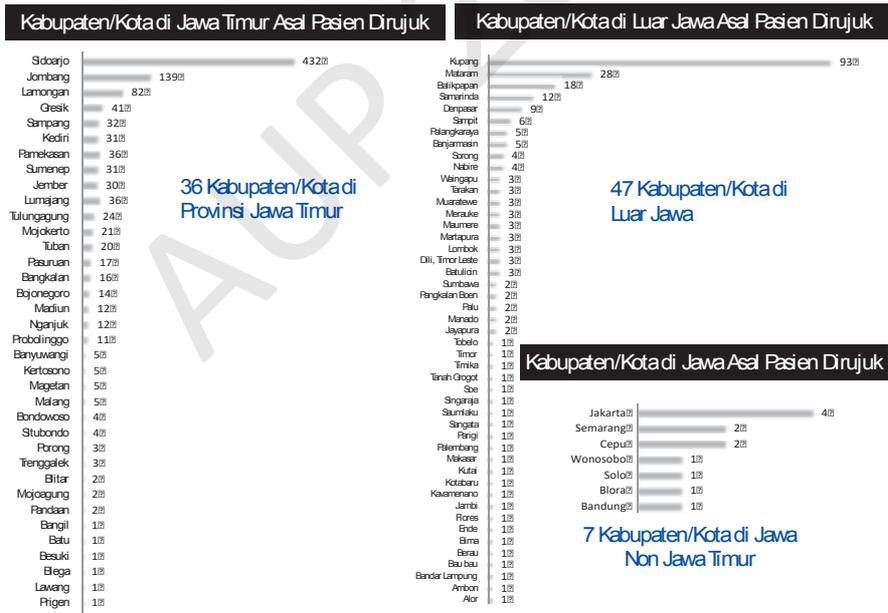
Tabel 5.1 Distribusi asal pasien dan jenis spesialisasi dokter yang merujuk ke dokter spesialis anak konsultan alergi.

| Asal Pasien | | Jenis Spesialisasi Dokter yang Merujuk | | | | Total |
|-------------|------------------------|--|----------------|-----------------|---------------|--------|
| | | Dokter Umum | Spesialis Anak | Spesialis Kulit | Spesialis THT | |
| Bali | Jumlah | 0 | 7 | 2 | 0 | 9 |
| | % Spesialisasi perujuk | 0.0% | 77.8% | 22.2% | 0.0% | 100.0% |
| | % Asal pasien | 0.0% | 0.4% | 1.4% | 0.0% | 0.4% |
| | % dari Total rujukan | 0.0% | 0.3% | 0.1% | 0.0% | 0.4% |
| Jawa | Jumlah | 25 | 1771 | 131 | 65 | 1992 |
| | % Spesialisasi perujuk | 1.3% | 88.9% | 6.6% | 3.3% | 100.0% |
| | % Asal pasien | 33.8% | 91.3% | 90.3% | 86.7% | 89.2% |
| | % dari Total rujukan | 1.1% | 79.3% | 5.9% | 2.9% | 89.2% |
| Kalimantan | Jumlah | 8 | 51 | 6 | 4 | 69 |
| | % Spesialisasi perujuk | 11.6% | 73.9% | 8.7% | 5.8% | 100.0% |

| Asal Pasien | | Jenis Spesialisasi Dokter yang Merujuk | | | | Total |
|---------------|------------------------|--|----------------|-----------------|---------------|--------|
| | | Dokter Umum | Spesialis Anak | Spesialis Kulit | Spesialis THT | |
| Maluku | % Asal pasien | 10.8% | 2.6% | 4.1% | 5.3% | 3.1% |
| | % dari Total rujukan | 0.4% | 2.3% | 0.3% | 0.2% | 3.1% |
| | Jumlah | 1 | 2 | 0 | 0 | 3 |
| | % Spesialisasi perujuk | 33.3% | 66.7% | 0.0% | 0.0% | 100.0% |
| | % Asal pasien | 1.4% | 0.1% | 0.0% | 0.0% | 0.1% |
| | % dari Total rujukan | 0.0% | 0.1% | 0.0% | 0.0% | 0.1% |
| Nusa Tenggara | Jumlah | 30 | 103 | 5 | 5 | 143 |
| | % Spesialisasi perujuk | 21.0% | 72.0% | 3.5% | 3.5% | 100.0% |
| | % Asal pasien | 40.5% | 5.3% | 3.4% | 6.7% | 6.4% |
| | % dari Total rujukan | 1.3% | 4.6% | 0.2% | 0.2% | 6.4% |
| | Jumlah | 10 | 2 | 0 | 1 | 13 |
| | % Spesialisasi perujuk | 76.9% | 15.4% | 0.0% | 7.7% | 100.0% |
| Papua | % Asal pasien | 13.5% | 0.1% | 0.0% | 1.3% | 0.6% |
| | % dari Total rujukan | 0.4% | 0.1% | 0.0% | 0.0% | 0.6% |
| | Jumlah | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 |
| | % Spesialisasi perujuk | 0.0% | 50.0% | 50.0% | 0.0% | 100.0% |
| | % Asal pasien | 0.0% | 0.1% | 0.7% | 0.0% | 0.1% |
| | % dari Total rujukan | 0.0% | 0.0% | 0.0% | 0.0% | 0.1% |
| Sulawesi | Jumlah | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 |
| | % Spesialisasi perujuk | 0.0% | 100.0% | 0.0% | 0.0% | 100.0% |
| | % Asal pasien | 0.0% | 0.1% | 0.0% | 0.0% | 0.1% |
| | % dari Total rujukan | 0.0% | 0.1% | 0.0% | 0.0% | 0.1% |
| | Jumlah | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 |
| | % Spesialisasi perujuk | 0.0% | 100.0% | 0.0% | 0.0% | 100.0% |
| Sumatera | % Asal pasien | 0.0% | 0.1% | 0.0% | 0.0% | 0.1% |
| | % dari Total rujukan | 0.0% | 0.1% | 0.0% | 0.0% | 0.1% |
| | Jumlah | 74 | 1939 | 145 | 75 | 2233 |
| | % Spesialisasi perujuk | 3.3% | 86.8% | 6.5% | 3.4% | 100.0% |
| | % Asal pasien | 100.0% | 100.0% | 100.0% | 100.0% | 100.0% |
| | % dari Total rujukan | 3.3% | 86.8% | 6.5% | 3.4% | 100.0% |

Distribusi Asal Pasien dan Jenis Dokter yang Merujuk

Dalam kurun waktu 10 tahun (1 Januari 2008 sampai 31 Desember 2018) didapatkan 2.233 pasien yang dirujuk dari 87 Kabupaten/Kota di Indonesia yang meliputi 36 Kabupaten/Kota di Jawa Timur, 4 Kabupaten/Kota di Jawa selain Jawa Timur, dan 47 Kabupaten/Kota di luar Jawa (Gambar 5.2). Pasien-pasien yang diteliti berasal dari semua pulau besar di Indonesia, dengan perincian dari pulau Bali 0,4%, Jawa 89,2%, Kalimantan 3,1%, Maluku 0,1%, Nusa Tenggara 6,4%, Papua 0,6%, dan dari Sulawesi dan Sumatera masing-masing 0,1%. Persentase rujukan dari dokter umum tertinggi berasal dari Papua 76,9%, diikuti Maluku 33,0%, dan Nusa Tenggara 21,0%. Dari Tabel 5.1 terlihat bahwa rujukan oleh dokter umum sebesar 3,3%, dokter spesialis anak 86,6%, dokter spesialis kulit dan kelamin 6,5%, dokter spesialis THT 3,4%. Persentase rujukan dari dokter spesialis anak tertinggi berasal dari Sumatera 76,9%, diikuti Bali 77,8%

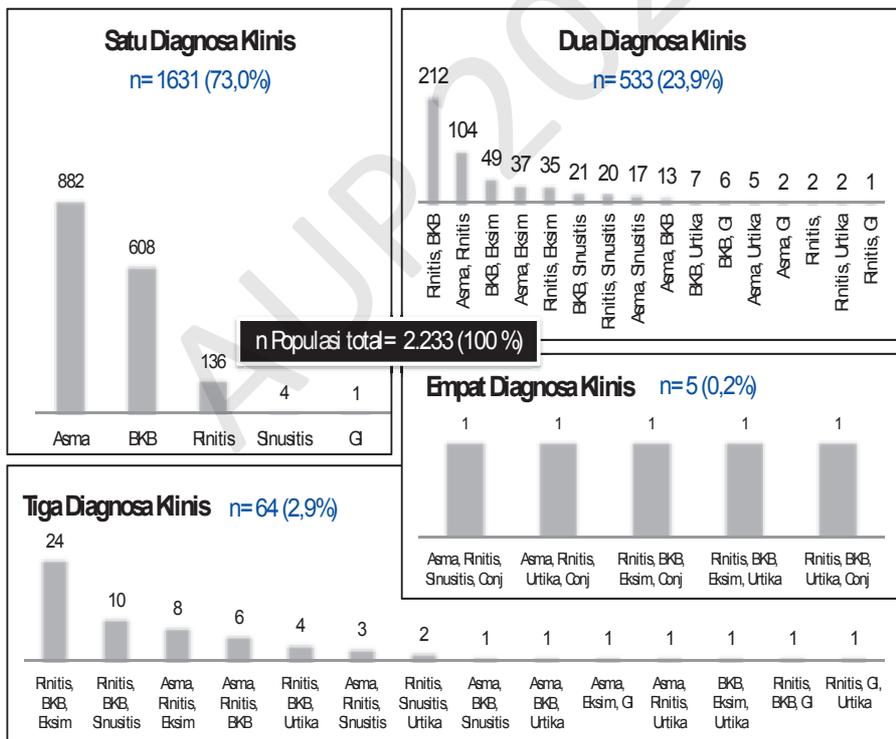


Gambar 5.2 Distribusi kabupaten/kota asal pasien yang dirujuk ke dokter spesialis anak konsultasi alergi.

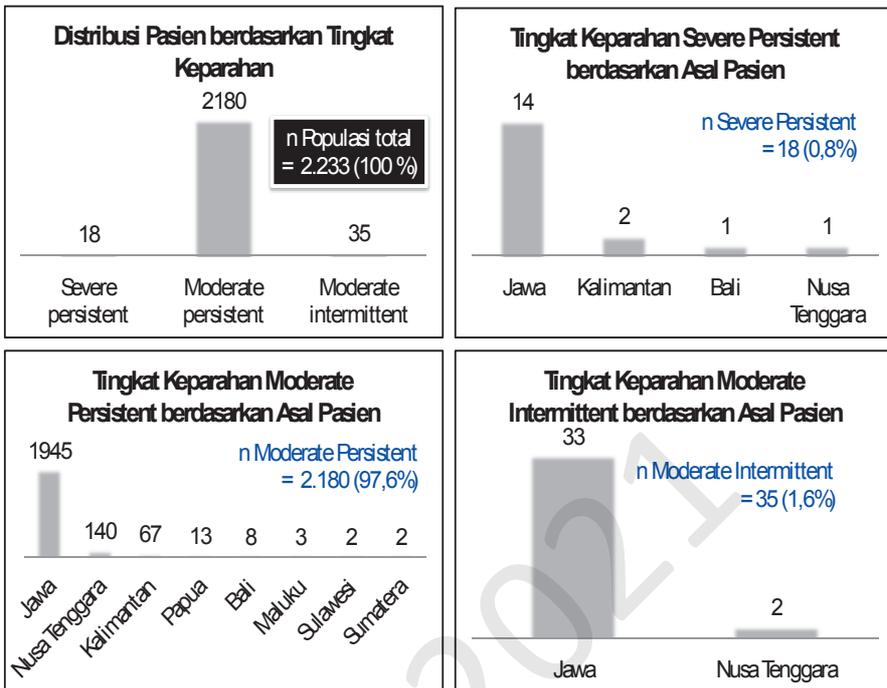
dan Kalimantan 73,9%. Persentase rujukan dari dokter spesialis kulit tertinggi berasal dari Sulawesi 50,0%, diikuti Bali 22,2% dan Kalimantan 8,7%. Persentase rujukan dari dokter spesialis THT tertinggi berasal dari Kalimantan 5,8%, diikuti Papua 7,7% dan Nusa Tenggara 3,5%.

Distribusi Diagnosis Klinis Pasien yang Dirujuk

Pada Gambar 5.3 terlihat bahwa dari 2.233 pasien yang dirujuk 1.631 (73,0%) dengan diagnosis tunggal, 533 (23,9%) dengan diagnosis ganda, 64 (2,9%) pasien dengan diagnosis tripel, dan 5 (0,2%) pasien dengan 4 diagnosis. Diagnosis tunggal terbanyak asma (882 pasien), diagnosis ganda terbanyak adalah rinitis dan BKB (212 pasien), dan diagnosis tripel terbanyak adalah rinitis, BKB, dan eksim (24 pasien).



Gambar 5.3 Distribusi diagnosis pasien yang dirujuk ke dokter spesialis anak konsultan alergi.



Gambar 5.4 Distribusi tingkat keparahan pasien yang dirujuk ke dokter spesialis anak konsultan alergi.

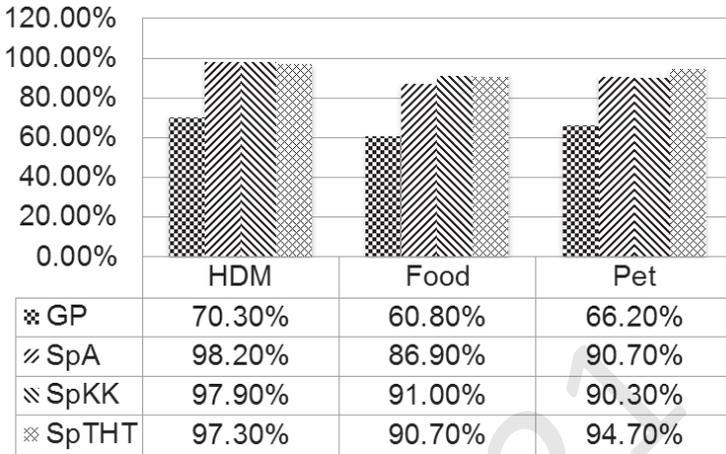
Distribusi Tingkat Keparahan Pasien yang Dirujuk

Pada Gambar 5.4 terlihat bahwa dari 2.233 pasien yang dirujuk, terdapat 18 pasien (0,8 %) dengan *severe persistent* dengan daerah asal terbesar dari Jawa, disusul Kalimantan dan Bali. Sementara itu 2.180 pasien (97,6%) dengan tingkat keparahan *moderate persistent* dengan distribusi terbesar dari Jawa, disusul Nusa Tenggara dan Kalimantan, dan yang *moderate intermittent* 35 pasien (1,6%), dengan jumlah terbesar dari Jawa.

Distribusi Jenis Alergi Berdasarkan Spesialisasi Dokter yang Merujuk

Pada Gambar 5.5 terlihat kasus alergi debu rumah adalah kasus yang dirujuk oleh dokter spesialis anak dengan proporsi kasus yang terbanyak

Proporsi Jenis Alergi berdasarkan Spesialisasi Dokter yang Merujuk

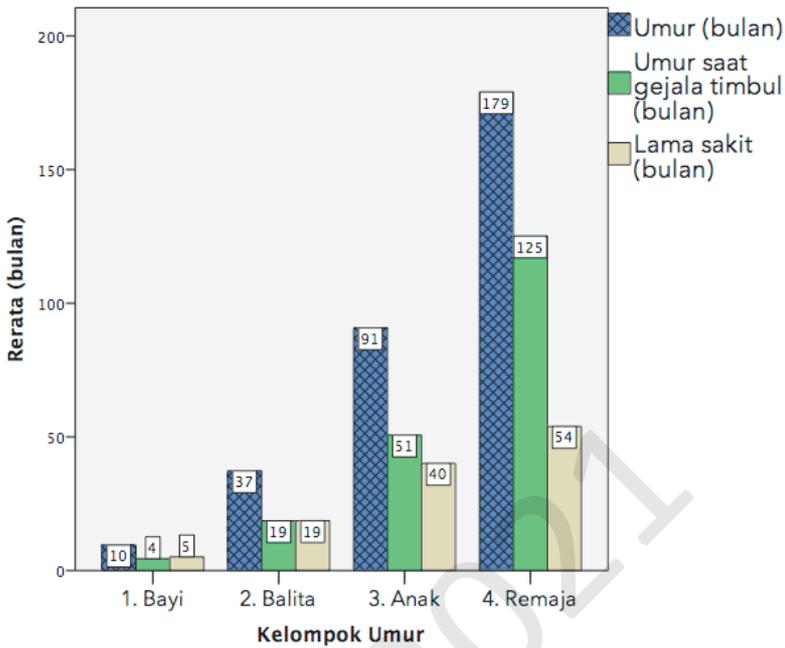


Gambar 5.5 Proporsi jenis alergi berdasarkan spesialisasi dokter yang merujuk ke dokter spesialis anak konsultan alergi.

(98,2%), alergi makanan adalah kasus yang dirujuk oleh dokter spesialis kulit kelamin dengan proporsi kasus yang terbanyak (91,0%), sedangkan alergi bulu binatang adalah kasus yang dirujuk oleh dokter spesialis THT dengan proporsi kasus yang terbanyak (94,7%).

Rerata Umur Pasien Saat Gejala Timbul dan Lama Sakit Saat Dirujuk

Pada Gambar 5.6 terlihat bahwa pada kelompok umur bayi, didapatkan rerata usia pasien 10 bulan dengan rerata umur saat pertama kali gejala muncul adalah 4 bulan dan rerata lama sakit adalah 5 bulan. Pada kelompok umur balita, didapatkan rerata usia pasien 37 bulan dengan rerata umur saat pertama kali gejala muncul adalah 19 bulan dan rerata lama sakit adalah 19 bulan. Pada kelompok umur anak, didapatkan rerata usia pasien 91 bulan dengan rerata umur saat pertama kali gejala muncul adalah 51 bulan dan rerata lama sakit adalah 40 bulan. Sementara pada kelompok umur remaja, didapatkan rerata usia pasien 179 bulan dengan



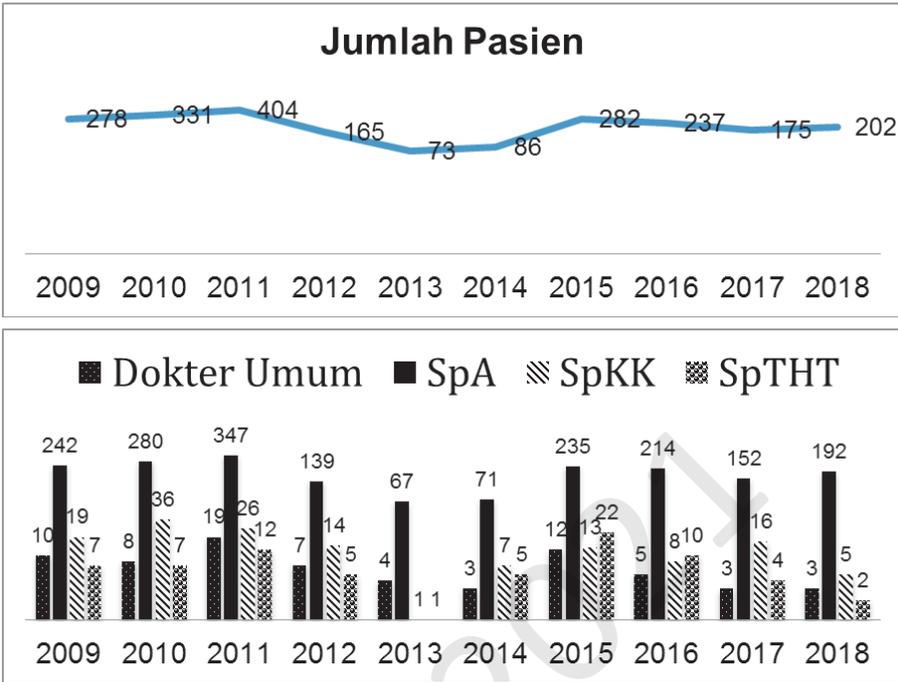
Gambar 5.6 Distribusi rerata umur, rerata umur pasien saat gejala timbul pertama kali, dan rerata lama sakit pasien saat dirujuk ke dokter spesialis anak konsultan alergi.

rerata umur saat pertama kali gejala muncul adalah 125 bulan dan rerata lama sakit adalah 54 bulan.

Trend Jumlah Pasien dari Tahun ke Tahun

Pada Gambar 5.7 terlihat bahwa jumlah pasien yang dirujuk bervariasi dari tahun ke tahun, jumlah pasien rujukan tertinggi pada tahun 2011 (404 pasien) dan terendah pada tahun 2014 (86 pasien).

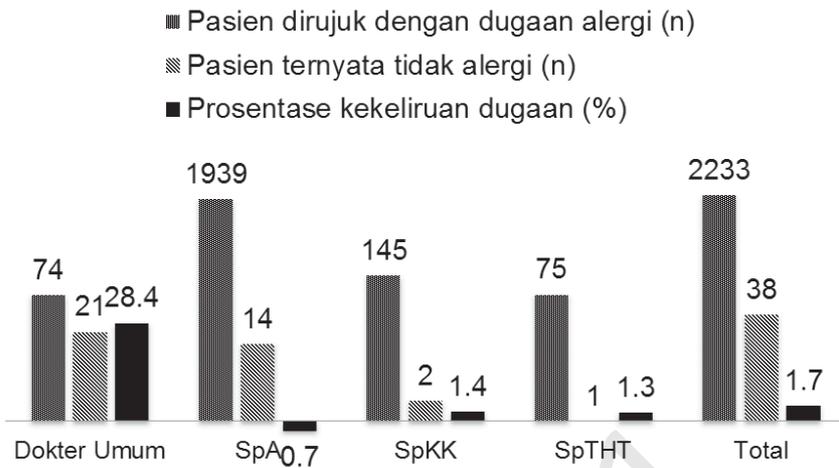
Jumlah rujukan dokter umum tertinggi pada tahun 2011 (19 pasien), jumlah rujukan dokter spesialis anak tertinggi pada tahun 2011 (347 pasien), jumlah rujukan dokter spesialis kulit kelamin tertinggi pada tahun 2010 (36 pasien), jumlah rujukan dokter spesialis THT tertinggi pada tahun 2015 (22 pasien).



Gambar 5.7 Tren jumlah pasien total (atas) dan jumlah pasien berdasarkan spesialisasi dokter yang merujuk ke dokter spesialis anak konsultan alergi (bawah) dari tahun 2009 hingga 2018.

PASIENTIDAK ALERGI YANG DIDUGA ALERGI

Pada Gambar 5.8 terlihat bahwa dari 2.233 pasien yang dirujuk dengan dugaan alergi, ternyata sejumlah 1,7% tidak alergi. Persentase kekeliruan dugaan alergi tertinggi terjadi pada pasien yang dirujuk oleh dokter umum, yaitu sebesar 28,4%, sementara pasien yang dirujuk oleh dokter spesialis anak, dokter spesialis kulit kelamin, dan dokter spesialis THT sangat rendah, yaitu masing-masing secara berurutan adalah 0,7%, 1,4%, dan 1,3%.



Gambar 5.8 Distribusi jumlah pasien yang diduga alergi dan yang ternyata tidak alergi berdasarkan spesialisasi dokter yang merujuk ke dokter spesialis anak konsultan alergi.

ANALISIS LAYANAN ALERGI PADA ANAK

Prevalensi anak dengan alergi di Indonesia semakin meningkat, dan hal tersebut perlu diantisipasi dengan peningkatan peran yang semakin menonjol untuk kolaborasi profesional kesehatan seperti dokter umum, dokter spesialis, dan dokter subspecialis serta tenaga profesi kesehatan lainnya seperti perawat, ahli diet, psikolog, asisten dokter, apoteker dan lain-lain. Hasil penelitian penulis menginformasikan dalam waktu 10 tahun (Tabel 5.1) didapatkan 2.233 pasien anak yang diduga alergi yang dirujuk ke pusat pelayanan alergi oleh dokter umum 3,3%, dokter spesialis anak 86,6%, dokter spesialis kulit dan kelamin 6,5%, dan dokter spesialis THT 3,4%. Peran kolaborasi antar dokter dalam manajemen alergi anak di Indonesia cukup baik terbukti dari peran serta para dokter dari berbagai spesialisasi untuk berpartisipasi dalam manajemen alergi pada anak. Terdapat komunikasi antara dokter subspecialis alergi di satu pusat layanan rujukan dan konsultasi alergi anak subspecialis dengan para dokter dari tingkat kompetensi yang berbeda yang berasal dari semua pulau-pulau besar di Indonesia dan meliputi 90 Kabupaten/Kota

(Gambar 5.2) Penyebaran informasi mengenai pusat layanan rujukan dan konsultasi alergi anak subspesialis melalui kegiatan-kegiatan ilmiah nasional dan media sosial seperti *Facebook*, *WhatsApp*, *instagram* dan lain-lainnya cukup membantu. Informasi yang telah tersebar akan berdampak pada kualitas komunikasi, dan kualitas komunikasi berpengaruh pada peningkatan cakupan dan jangkauan pelayanan. Pasien-pasien diharapkan dapat mengambil manfaat dari *input* yang berasal dari kolaborasi berbagai spesialisasi yang memberikan perawatan alergi, sehingga peningkatan beban perawatan alergi dapat diatasi bersama, sehingga kebutuhan pasien untuk ditangani oleh dokter dengan keahlian yang paling tepat dapat terpenuhi. Kolaborasi profesional kesehatan semakin diperlukan di garis depan layanan kesehatan. Peran dan tanggung jawab masing-masing profesional kesehatan (termasuk dokter umum, dokter spesialis, dan dokter subspesialis) bervariasi tergantung pada ketersediaan profesional setempat. Di Eropa, pengembangan dan keterlibatan kolaborasi profesional kesehatan dalam penyediaan layanan alergi juga bervariasi sesuai dengan tingkat pelatihan dan standar pelayanan di masing-masing negara.⁽⁶⁾ Untuk memenuhi permintaan pelayanan pada pasien alergi yang meningkat, kita tidak hanya memanfaatkan sumber daya yang tersedia, tetapi juga memastikan kualitas dan keamanan layanan yang berkelanjutan. Pendidikan berkelanjutan, dalam rangka meningkatkan kompetensi, adalah cara yang tepat untuk memastikan semua anggota tim kolaborasi profesional kesehatan yang pekerjaannya terkait dengan anak alergi memiliki pengetahuan dan keterampilan yang memadai, dengan jalur karier profesional yang jelas dan didukung sistem dan dihargai dengan layak.

Alergi adalah penyakit sistemik yang dapat bersifat multiorgan yang kompleks.⁽⁷⁾ Sebagian gejala klinis dari penyakit alergi (misalnya asma, rinitis, dermatitis atopik), juga merupakan manifestasi klinis dari penyakit non-alergi, misalnya infeksi. Penyebab alergi dan non-alergi dapat tumpang tindih pada anak yang sama dan dapat menyulitkan diagnosis dan manajemen.⁽⁸⁾ Pada penelitian penulis (Gambar 5.3) terlihat bahwa dari 2.233 pasien yang dirujuk, sebesar 73,0% dengan gejala klinis monoorgan (asma, bronkitis, sinusitis, dan gangguan saluran cerna), sebesar

23,9% dengan gejala klinis yang melibatkan dua organ, 2,9% dengan gejala klinis yang melibatkan tiga organ, dan 0,2% pasien dengan gejala klinis yang melibatkan lebih dari dua organ. Klinis terbanyak melibatkan satu organ, yaitu asma (882 pasien). Hipotesis populer, yang dikenal sebagai *atopic march*, melukiskan serangkaian alergi yang berurutan dan sampai pada gangguan pernapasan pada anak dalam usia dini dan telah berkontribusi terhadap beban ekonomi yang diakibatkan oleh penyakit baik di negara maju maupun negara sedang berkembang.⁽⁹⁾ Pada Gambar 5.4 terlihat bahwa dari pasien yang dirujuk, terdapat 18 pasien (0,8%) dengan *severe persistent* dengan daerah asal terbesar dari Jawa, disusul Kalimantan dan Bali, sementara itu 97,6% dengan tingkat keparahan *moderate-persistent* dengan distribusi terbesar dari Jawa, disusul Nusa Tenggara dan Kalimantan. Kondisi ini cukup memprihatinkan, karena hal ini membuktikan bahwa keluarga yang memiliki anak alergi dengan kondisi yang berat atau cukup berat, harus bersusah payah mendapatkan akses pelayanan yang memadai di tempat yang sangat jauh dari tempat tinggalnya. Pada Gambar 5.5 terlihat bahwa keinginan menyelesaikan masalah alergi sudah dimulai sejak awal usia, terbukti bahwa rujukan ke pusat layanan rujukan dan konsultasi alergi anak subspecialis pada kelompok umur bayi dilakukan pada bayi yang diduga alergi dengan rerata usia pasien 10 bulan. Pada kelompok bayi didapatkan rerata umur saat pertama kali gejala dilihat pada bayi adalah pada usia 4 bulan dan rerata lama sakit adalah 5 bulan.

Dermatitis atopik, urtikaria, dan gangguan saluran cerna adalah komorbiditas dari alergi yang pada umumnya bermanifestasi sebagai penyakit pada saluran napas (asma, rinitis, bronkitis, dan sinusitis), dengan perubahan yang signifikan dari prevalensi masing-masing komorbiditas tersebut dari waktu ke waktu ketika anak beranjak dewasa.⁽¹⁰⁻¹²⁾ Hal ini sesuai dengan hasil penelitian penulis (Gambar 5.3) yang menunjukkan bahwa gejala klinis tunggal yang dominan hanya gejala klinis saluran napas, sementara gejala pada kulit dan saluran cerna lebih banyak muncul bersama dengan gejala klinis pada saluran napas. Gejala klinis dermatitis atopik, urtikaria, dan gangguan saluran cerna biasanya disebabkan oleh alergi makanan. Adanya penyebab makanan menjadi penyerta dominan

pada anak alergi yang dirujuk oleh dokter spesialis kulit ke dokter subspecialis alergi anak (Gambar 5.5). Diagnosis dan penatalaksanaan menjadi lebih kompleks ketika menghadapi pengalaman, persepsi, dan keyakinan dari orang tua pasien atau pasien sendiri yang sudah berumur remaja. Dari hasil penelitian penulis, seperti yang dapat kita lihat pada Gambar 5.6, tampak bahwa kekeliruan dugaan alergi cukup sering terjadi dari rujukan oleh dokter umum, sementara terjadinya kekeliruan dugaan tersebut dari kalangan dokter-dokter spesialis sangat rendah (di bawah 2%). Kesalahan diagnosis penyebab mungkin terjadi sebagai konsekuensi dari tidak tersedianya fasilitas penunjang diagnostik atau kemampuan interpretasi yang buruk terhadap riwayat penyakit dan hasil uji kulit.⁽¹³⁾

Kebutuhan Masa Depan untuk Melayani Anak Alergi

Kompleksitas kondisi alergi pada anak menuntut pendekatan tim multidisiplin. Untuk memberi pelayanan alergi pada tempat yang tidak ada pelayanan subspecialis alergi diperlukan standardisasi pelayanan karena sebagian besar pasien yang dirujuk oleh dokter spesialis atau dokter umum ke dokter subspecialis diberikan rujuk balik ke dokter pengirim yang tersebar di seluruh pelosok Indonesia (Tabel 5.1 dan Gambar 5.3), sehingga tugas pemerintah (yang dalam hal ini diperankan oleh Kementerian Kesehatan dan Dinas-Dinas Kesehatan Daerah) adalah memperkuat layanan alergi di daerah-daerah. Di daerah-daerah di pelosok Indonesia, perlu dibentuk unit layanan alergi dengan tim yang konsisten dan berkomitmen untuk tujuan bersama yang relevan, dengan tujuan yang sama dan dengan keterampilan yang saling melengkapi.⁽¹⁴⁾ Antusiasme, aksesibilitas, motivasi, tempat kerja, tujuan, peran, dan kedekatan⁽¹⁵⁾ mencakup semua standar pelayanan alergi untuk meningkatkan kualitas layanan pada anak alergi. Anggota tim di unit layanan alergi harus memiliki status yang sama dalam tim termasuk prinsip-prinsip kesehatan yang berbasis tim seperti tujuan bersama, peran yang jelas, rasa saling percaya, hasil yang terukur, dan komunikasi yang jelas yang juga harus melibatkan pasien sebagai anggota tim yang setara.⁽¹⁶⁾ Salah satu fungsi manajemen terpadu adalah memprioritaskan kepentingan pasien dalam

pengorganisasian layanan alergi pada anak.⁽¹⁷⁾ Layanan alergi pada anak harus terintegrasi secara horizontal dan vertikal, agar layanannya lebih dekat dengan masyarakat.^(18, 19) Telah ditunjukkan bahwa kolaborasi dengan tim yang terstruktur dengan baik dan budaya yang melibatkan semua yang terkait dengan pelayanan akan menurunkan mortalitas dan membuat pelayanan alergi menjadi efisien.⁽²⁰⁾

Layanan berbasis tim pada dasarnya sangat tergantung pada keterampilan dan kompetensi anggota tim, sehingga untuk itu membutuhkan dukungan anggota tim agar menjadi lebih kompeten atau yang sudah memiliki kompetensi tetap terus kompeten (ahli).⁽²¹⁾ Tentunya dalam layanan alergi, sebagaimana layanan kesehatan yang lain, kompetensi dan keahlian lebih penting dalam perawatan alergi dibandingkan hierarki anggota tim dalam struktur sistem/organisasi kesehatan. Hasil-hasil penelitian yang telah dipublikasikan menunjukkan bahwa dalam kerja sama tim dan dalam praktik berbasis bukti, peran kompetensi dan keahlian lebih penting dalam layanan alergi dibandingkan hierarki anggota tim dalam struktur sistem/organisasi kesehatan.⁽²²⁾ Kompetensi terkait dengan pencapaian keterampilan praktis dan landasan teoretis. Para dokter umum, dokter spesialis, dan dokter subspecialis yang bekerja di layanan alergi harus meningkatkan keterampilan staf pendukungnya untuk meningkatkan layanan alergi dan mendukung pasien melaksanakan program terapi alerginya. Pada penelitian penulis (Gambar 5.6) tergambar bahwa kompetensi dokter umum pada layanan alergi masih perlu ditingkatkan, contoh kecilnya terlihat bahwa pada pasien yang diduga oleh dokter umum alergi ternyata 28,4% di antaranya tidak alergi, sementara pasien diduga oleh dokter spesialis alergi hanya kurang dari 2% yang ternyata tidak alergi. Fokus dokter spesialis pada pendalaman alergi juga berbeda-beda. Dokter spesialis anak yang merujuk ke dokter subspecialis alergi karena pasiennya memiliki gejala utama yang terkait alergen debu rumah yang sulit diselesaikan (98,2%), dokter spesialis kulit karena pasiennya memiliki gejala utama yang terkait alergen makanan yang sulit diselesaikan (91,0%), sementara dokter spesialis THT karena pasiennya memiliki gejala utama yang terkait alergen bulu binatang yang sulit diselesaikan (94,7%). Selain pengetahuan, keterampilan dan

kompetensi, hal penting lainnya adalah kemampuan berkomunikasi dan kemampuan untuk mengenali dan mengelola ide-ide, keprihatinan, dan harapan pasien.⁽²³⁾ Komunikasi sangat penting, sebagai contoh misalnya dalam edukasi alergi untuk dermatitis atopik, dokter spesialis anak lebih fokus pada upaya eliminasi alergen makanan penyebab, sementara dokter spesialis kulit cenderung lebih fokus pada edukasi dalam upaya perawatan kulit, padahal seharusnya edukasi eliminasi alergen maupun perawatan kulit pada anak dengan dermatitis atopik harus dikomunikasikan dengan tuntas tanpa ada satu hal penting yang ketinggalan.

Organisasi profesi alergi internasional, panel ahli, konsorsium, pusat, institut, dan komite telah bertemu dan menerbitkan rekomendasi tentang kompetensi apa yang penting bagi anggota profesi yang terlibat dalam layanan alergi yang berkualitas, efektif, dan aman.⁽²⁴⁻²⁹⁾ Data dari negara-negara maju yang dipublikasikan menunjukkan bahwa beberapa anggota profesi kesehatan merasa hanya memiliki keterampilan sedang dalam manajemen alergi, sehingga merasa perlu untuk meningkatkan pengetahuan dan keterampilannya.^(30,31) Program pendidikan dan pelatihan alergi telah terbukti efektif, tetapi ini harus didorong oleh bukti bahwa kompetensi lulusannya meningkat secara nyata dalam unit layanan alergi.⁽³²⁾ Kompetensi yang diinginkan harus menjadi dasar untuk mendesain kurikulum pendidikan profesi kesehatan agar lulusannya memiliki pengetahuan, keterampilan, dan sikap yang diperlukan untuk layanan alergi yang efektif dan aman pada anak.⁽³³⁾

Kebutuhan Sumber Daya Manusia Ahli untuk Melayani Anak Alergi di Masa Depan

Perawat dalam layanan alergi. Perawat spesialis adalah tenaga yang sangat berharga dalam manajemen penyakit kronis, yang mana dengan keberlanjutan pelatihan dan penilaian kompetensi yang tepat, mereka akan dapat mempertahankan perawatan dengan standar yang tinggi.⁽³⁴⁾ Dukungan perawat spesialis telah menunjukkan hasil positif untuk peningkatan dalam pengelolaan kondisi pasien alergi dan penyakit kronis lainnya.⁽³⁵⁾ Dukungan perawat spesialis efektif dalam mengontrol

alergi maupun asma.⁽³⁶⁾ Pelatihan pada pasien untuk menghadapi kondisi darurat misalnya anafilaksis, juga sangat penting.⁽³⁷⁾ Selain itu, perawat spesialis juga telah terbukti memainkan peran penting dalam pengelolaan alergi pada anak yang sangat kompleks seperti dermatitis atopik.⁽³⁸⁾ Salah satu tugas utama perawat spesialis adalah memberikan pendidikan dan dukungan berorientasi pasien dan holistik. Perawat spesialis menjadi penghubung antara pasien, dokter, dan profesional kesehatan lainnya untuk mengoptimalkan komunikasi dan memastikan pasien sepenuhnya memahami diagnosis mereka dan mematuhi program pengobatan. Banyak perawat di seluruh dunia yang terlibat dalam pelaksanaan pemberian pengobatan untuk penderita alergi dan asma, juga berpartisipasi dalam penelitian alergi. Di banyak negara lain, termasuk Indonesia, ketersediaan spesialis perawat alergi sangat kurang, sehingga diperlukan standardisasi kompetensi perawat khususnya dalam perawatan dan praktik alergi.⁽³⁹⁾

Ahli diet spesialis alergi. Ahli diet spesialis alergi memiliki peran dalam pencegahan, diagnosis, dan pengelolaan alergi makanan. Riwayat diet adalah kunci untuk menetapkan diagnosis alergi makanan.^(40, 41) Salah satu kompetensi utama ahli gizi adalah mengevaluasi kebiasaan diet dan mengumpulkan informasi rinci tentang asupan gizi, makanan yang biasa dimakan, makanan yang dihindari, indeks massa tubuh (IMT), dan pertumbuhan. Ahli gizi tidak hanya menganalisis riwayat diet pemicu alergi makanan yang terjadi, tetapi juga dapat menilai asupan gizi, status gizi, pertumbuhan pada anak atau penurunan berat badan yang tidak diinginkan. Manajemen nutrisi sangat penting untuk anak-anak dengan alergi makanan, yang seringkali memiliki asupan energi total maupun makro/mikronutrien yang lebih rendah daripada anak sehat.^(42, 43) Sebaliknya, kualitas gizi yang buruk karena diet eliminasi juga dapat mengakibatkan malnutrisi pada anak dengan alergi makanan.⁽³⁹⁾ Banyak penelitian yang menunjukkan bahwa konseling makanan menghasilkan peningkatan yang signifikan dalam status gizi anak alergi makanan.⁽⁴⁵⁾ Praktisi nutrisi yang tidak tersertifikasi dan hasil uji kulit alergi makanan yang tidak divalidasi menyebabkan anak alergi makanan rentan pada gangguan gizi.^(46, 47) Ahli diet spesialis alergi juga dapat memberikan saran tentang penghindaran makanan tertentu yang dilaporkan atau diketahui

dapat memicu gejala alergi.⁽⁴⁸⁾ Regimen diet eliminasi adalah alat penting untuk memastikan diagnosis yang akurat jika dibuat dan direncanakan dengan benar karena alergi susu, telur, daging ayam, dan ikan sering terjadi pada masa anak. Ahli gizi juga dapat membantu dalam meninjau kebutuhan berkelanjutan untuk eliminasi makanan dan pengenalan kembali makanan secara individual.⁽⁴⁹⁾ Selain melayani anak dengan alergi makanan, ahli gizi juga memainkan peran dalam memberikan informasi untuk pencegahan dan pengelolaan alergi makanan dan kondisi alergi lainnya seperti asma dan dermatitis atopik. Seperti halnya perawat, ahli diet spesialis alergi juga dapat terlibat dalam penelitian alergi.

Profesional kesehatan lainnya. Psikolog, apoteker, fisioterapis, dan ahli terapi wicara dan bahasa juga memberikan aspek perawatan penting bagi pasien anak dengan alergi. Psikolog membantu penderita alergi dan keluarga menerapkan strategi koping untuk pengendalian emosional sehari-hari anak dengan alergi. Intervensi psikologis pada anak-anak alergi makanan dan keluarga mereka terbukti bermanfaat dalam keberhasilan terapi alergi.^(50, 51) Apoteker sering dimintai pendapat tentang obat yang sesuai bagi pasien alergi secara individual, untuk itu diperlukan apoteker yang memiliki pengetahuan tentang reaksi hipersensitivitas, obat yang dapat digunakan, obat yang cenderung menyebabkan reaksi hipersensitivitas, dan obat khusus yang dihindari anak alergi yang terkadang membutuhkan adrenalin untuk reaksi anafilaksis yang terjadi.⁽⁵²⁾ Apoteker sering diminta untuk memberikan wawasan kepada pasien tentang obat yang tepat dan harus memastikan bahwa pasien telah dilatih untuk menggunakan adrenalin, semprotan hidung, dan inhaler dengan cara yang benar.^(37,53,54) Sebagian pasien alergi makanan telah didiagnosis pada masa bayi, yang mana pengalaman dini mengalami reaksi negatif terhadap makanan menyebabkan kesulitan makan yang dapat terkait dengan rasa, tekstur, maupun keengganan untuk memberi sendok, gelas, dan botol. Terapis wicara dan bahasa sangat penting dalam mengatasi kesulitan makan, dan tentu saja mereka perlu memiliki pengetahuan tentang alergi makanan agar dapat mengelola bayi dan anak-anak alergi secara tepat. Fisioterapis memiliki peran penting dalam pengelolaan alergi dengan gejala asma, dan kehadiran fisioterapis terbukti menyebabkan

efektivitas dan efisiensi dalam perawatan.⁽⁵⁵⁾ Paramedis dan staf ambulans harus terlatih dalam manajemen gawat darurat alergi karena sering menjadi petugas yang pertama kali harus menangani manifestasi alergi yang sangat parah. Pelatihan staf dalam kegawatdaruratan alergi di garis depan meningkatkan kualitas penanganan alergi.

RINGKASAN

Sampai saat ini seberapa besar anak-anak kita memerlukan penanganan alergi, seberapa besar upaya mereka menjangkau pusat pelayanan alergi yang kompeten, bagaimana profil usia dan jenis kelaminnya, bagaimana karakteristik demografinya, bagaimana karakter klinisnya, dokter apa saja yang biasa menanganinya, dan anak-anak dari daerah mana saja di Indonesia yang memerlukan penanganan alergi masih belum jelas. Penulis telah melakukan penelitian untuk mendapatkan informasi mengenai profil kebutuhan layanan konsultasi alergi pada anak dan kolaborasi dokter umum/spesialis di Indonesia pada pusat pelayanan konsultasi alergi subspesialis di Surabaya. Penelitian penulis dilaksanakan dalam kurun waktu 10 tahun (1 Januari 2008 sampai 31 Desember 2018) di pada pusat pelayanan konsultasi alergi subspesialis praktik swasta perorangan di Surabaya dengan desain kohort retrospektif pada anak yang dirujuk dengan dugaan alergi dari kabupaten/kota di Indonesia.

Dalam kurun waktu 10 tahun (1 Januari 2008 sampai 31 Desember 2018), layanan konsultasi alergi anak subspesialis pada satu pusat pelayanan konsultasi alergi subspesialis menerima rujukan sebanyak 2.233 pasien anak dari dokter umum (3,3 %), dokter spesialis anak (86,6%), dokter spesialis kulit dan kelamin 6,5%, dan dokter spesialis THT 3,4 %, dengan rerata usia 68,9 bulan \pm 43,69 bulan, dengan usia terendah 2 bulan dan tertinggi 212 bulan. Mereka berasal dari 87 Kabupaten/Kota di Indonesia yang meliputi 36 Kabupaten/Kota di Jawa Timur, 4 Kabupaten/Kota di Jawa selain Jawa Timur, dan 47 Kabupaten/Kota di luar Jawa, dengan perincian dari pulau Bali 0,4 %, Jawa 89,2%, Kalimantan 3,1 %, Maluku 0,1 %, Nusa Tenggara 6,4 %, Papua 0,6 %, dan dari Sulawesi

dan Sumatera masing-masing 0,1 %. Sejumlah 1.631 anak (73,0 %) yang dirujuk memiliki diagnosis tunggal, 533 (23,9 %) dengan Diagnosis ganda, 64 (2,9 %) pasien dengan Diagnosis tripel, dan 5 (0,2 %) pasien dengan 4 diagnosis. Diagnosis tunggal terbanyak asma (882 pasien), Diagnosis ganda terbanyak adalah rinitis dan Batuk Kronis Berulang (BKB) (212 pasien), dan Diagnosis tripel terbanyak adalah rinitis, BKB, dan eksim (24 pasien). Sejumlah 2.180 pasien (97,6 %) yang dirujuk memiliki gejala klinis yang sudah mengganggu kualitas hidup dengan frekuensi sering (moderate-persistent). Kelompok umur anak remaja adalah kelompok dengan jumlah terbesar (1143 pasien atau 51,3 %) yang dirujuk. Trend jumlah anak yang dirujuk cenderung menurun dalam 4 tahun terakhir (tahun 2015 sampai tahun 2018). Kekeliruan dugaan alergi cukup banyak terjadi pada rujukan dari dokter umum (28,4 %).

Layanan rujukan dan konsultasi alergi anak subspecialis dibutuhkan oleh dokter umum maupun dokter spesialis dari seluruh daerah Indonesia dengan sebaran yang meliputi semua pulau-pulau besar dan hampir semua kabupaten dan kota yang ada di Indonesia, terlaksana dengan kolaborasi antara dokter subspecialis alergi anak dengan dokter umum, dokter spesialis kulit, dan dokter spesialis THT. Mayoritas anak yang memiliki gejala klinis tunggal pada saluran napas dengan gejala klinis yang sudah mengganggu kualitas hidup dengan frekuensi sering, dengan jumlah terbesar kelompok remaja. Trend jumlah anak yang dirujuk cenderung menurun dalam 4 tahun terakhir. Kekeliruan dugaan alergi cukup banyak terjadi pada rujukan dari dokter umum.

REFERENSI

1. Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med.* 2017 Sep; 5(9): 691–706.
2. Ha EK, Na MS, Lee S, Baek H, Lee SJ, Sheen YH, Jung YH, Lee KS, Kim MA, Jee HM, Han MY. Prevalence and Clinical Characteristics of Local Allergic Rhinitis in Children Sensitized to House Dust Mites. *Int Arch Allergy Immunol.* 2017;174(3-4):183-189.

3. Nahm DH, Kim ME, Kwon B, Cho SM, Ahn A. Asthma, Airway Symptoms and Rhinitis in Office Workers in Malaysia: Associations with House Dust Mite (HDM) Allergy, Cat Allergy and Levels of House Dust Mite Allergens in Office Dust Fang Lee Lim, Zailina Hashim, Leslie Thian Lung Than, Salmiah Md Said, Jamal Hisham Hashim, Dan Norbäck. *PLoS One*. 2015; 10(4): e0124905
4. A R, Baranwal AK. Child with Allergies or Allergic Reactions. *Indian J Pediatr*. 2018 Jan;85(1):60-65.
5. Endaryanto A. Implikasi Klinis Immunologi Alergi dalam Manajemen Anak Alergi. Buku Referensi Manajemen Anak Alergi. Surabaya (ID): Airlangga University Press;2015.
6. Endaryanto A. Laporan Penelitian Kebutuhan Layanan Alergi pada Anak di Indonesia. Surabaya (ID): Divisi Alergi Immunologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo; 2020.
7. Cingi C, Gevaert P, Mösges R, Rondon C, Hox V, Rudenko M, et al. Multi-morbidities of allergic rhinitis in adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology Task Force Report. *Clin Transl Allergy*. 2017;7:17.
8. Muraro A, Lemanske RF, Hellings PW, Akdis CA, Bieber T, Casale TB, et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: airway diseases and atopic dermatitis—PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:1347–1358.
9. Khan SJ, Dharmage SC, Matheson MC, Gurrin LC. Is the atopic march related to confounding by genetics and early-life environment? A systematic review of sibship and twin data. *Allergy*. 2018;73:17–28. doi: 10.1111/all.13228.
10. Pinart M, Benet M, Annesi-Maesano I, von Berg A, Berdel D, Carlsen KC, et al. Comorbidity of eczema, rhinitis, and asthma in IgE-sensitised and non-IgE-sensitised children in MeDALL: a population-based cohort study. *Lancet Respir Med*. 2014;2(2):131–140.
11. Skypala IJ, Calderon MA, Leeds AR, Emery P, Till SJ, Durham SR. Development and validation of a structured questionnaire for the diagnosis of oral allergy syndrome in subjects with seasonal allergic rhinitis during the UK birch pollen season. *Clin Exp Allergy*. 2011;41:1001–1011.
12. Nissen SP, Kjaer HF, Høst A, Nielsen J, Halken S. The natural course of sensitization and allergic diseases from childhood to adulthood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24:549–555.
13. Schäfer T. Epidemiology of complementary alternative medicine for asthma and allergy in Europe and Germany. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;93:S5–S10.
14. Lorimer W, Manion J. Team-based organizations: leading the essential transformation. *PFCA Rev*. 1996;Spring:15–19
15. Choi BC, Pak AW. Multidisciplinarity, interdisciplinarity, and transdisciplinarity in health research, services, education and policy: 2. Promotors, barriers, and strategies of enhancement. *Clin Invest Med*. 2007;30:E224–E232.
16. Mitchell P, Wynia M, Golden R, McNellis B, Okun S, Webb CE et al. Core principles & values of effective team-based health care. Discussion Paper. Washington: Institute of Medicine;2012..

17. Lloyd J, Wait S. Integrated care: a guide for policymakers. London: Alliance for Health and the Future;2006..
18. The Royal College of Physicians. Teams without walls. Report of a Working Party of the Royal College of Physicians, the Royal College of General Practitioners and the Royal College of Paediatrics and Child Health. London; 2008. <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/teams-without-walls-value-medical-innovation-and-leadership>. Accessed 15 March 2019.
19. Shaw S, Rosan R, Rumbold B. What is integrated care? The Nuffield Trust. 2011. <https://www.nuffieldtrust.org.uk/research/what-is-integrated-care>. Accessed 15 March 2019.
20. West M, Dawson J. No date. NHS staff management and health service quality. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/215454/dh_129658.pdf. Accessed 15 March 2019.
21. Batalden P, Leach D, Swing S, Dreyfus H, Dreyfus S. General competencies and accreditation in graduate medical education. *Health Aff (Millwood)* 2002;21:103–111.
22. Moran KM, Harris IB, Valenta AL. Competencies for patient safety and quality improvement: a synthesis of recommendations in influential position papers. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2016;42:162–169. doi: 10.1016/S1553-7250(16)42020-9
23. Lewis-Barned N, Davies E. Working in partnership with patients–what does it mean in clinical practice? *Medicine.* 2016;44:611–614.
24. RHIVA. Competencies for Physiotherapists, Occupational Therapists and Speech and Language Therapists working with people living with HIV. 2012. <http://www.bhiva.org/documents/Links/RHIVA-competenices.pdf>. Accessed 15 March 2019.
25. Nursing & Midwifery Council. Standards for competence for registered nurses. 2010. <https://www.nmc.org.uk/globalassets/sitedocuments/standards/nmc-standards-for-competence-for-registered-nurses.pdf> Accessed 15 March 2019.
26. European Federation of the Associations of Dietitians (EFAD). Revised Dietetic Competence and the six domains of dietetic competency in Europe. 2016. <http://www.efad.org/media/1418/revised-dietetic-competence-and-6-domains-of-competency.pdf> Accessed 12 Dec 2017.
27. Institute of Medicine (US) Committee on Nutrition Services for Medicare Beneficiaries. The Role of Nutrition in Maintaining Health in the Nation’s Elderly: Evaluating Coverage of Nutrition Services for the Medicare Population. Washington: National Academies Press (US); 2000. Appendix E, The American Dietetic Association Foundation Knowledge and Skills and Competency Requirements for Entry-Level Dietitians. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK225285/>.
28. Melnyk BM, Gallagher-Ford L, Long LE, Fineout-Overholt E. The establishment of evidence-based practice competencies for practicing registered nurses and advanced practice nurses in real-world clinical settings: proficiencies to improve healthcare quality, reliability, patient outcomes, and costs. *Worldviews Evid Based Nurs.* 2014;11:5–15.
29. Puntill C, York J, Limandri B, Greene P, Arauz E, Hobbs D. Competency-based training for PMH nurse generalists: inpatient intervention and prevention of suicide. *J Am Psychiatr Nurses Assoc.* 2013;19:205–210.

30. Maslin K, Meyer R, Reeves L, Mackenzie H, Swain A, Stuart-Smith W, et al. Food allergy competencies of dietitians in the United Kingdom, Australia and United States of America. *Clin Transl Allergy*. 2014;4:37.
31. Groetch ME, Christie L, Vargas PA, Jones SM, Sicherer SH. Food allergy educational needs of pediatric dietitians: a survey by the Consortium of Food Allergy Research. *J Nutr Educ Behav*. 2010;42:259–264.]
32. Reeves L, Meyer R, Holloway J, Venter C. The development and implementation of a training package for dietitians on cow's milk protein allergy in infants and children based on UK RCPCH competencies for food allergies—a pilot study. *Clin Transl Allergy*. 2015;5:4.
33. Ogrinc G, Headrick LA, Mutha S, Coleman MT, O'Donnell J, Miles PV. A framework for teaching medical students and residents about practice-based learning and improvement, synthesized from a literature review. *Acad Med*. 2003;78:748–756.
34. Wooler E. The role of the nurse in paediatric asthma management. *Paediatr Respir Rev*. 2001;2:76–81.
35. Borgmeyer A, Gyr PM, Jamerson PA, Henry LD. Evaluation of the role of the pediatric nurse practitioner in an inpatient asthma program. *J Pediatr Health Care*. 2008;22:273–281.
36. Rance K. Helping patients attain and maintain asthma control: reviewing the role of the nurse practitioner. *J Multidiscip Healthc*. 2011;4:299–309.
37. Saleh-Langenberg J, de Vries S, Bak E, Kollen BJ, Flokstra-de Blok BMJ, Dubois AEJ. Incomplete and incorrect epinephrine auto-injector training to food-allergic patients by pharmacists in the Netherlands. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28:238–244.
38. Nicol NH, Ersser SJ. The role of the nurse educator in managing atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2010;30:369–383.
39. Upton J, Madoc-Sutton H, Sheikh A, Frank TL, Walker S, Fletcher M. National survey on the roles and training of primary care respiratory nurses in the UK in 2006: are we making progress? *Prim Care Respir J*. 2007;16:284–290.
40. Skypala IJ, Venter C, Meyer R, de Jong NW, Fox AT, Groetch M, et al. Allergy-focussed Diet History Task Force of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. The development of a standardised diet history tool to support the diagnosis of food allergy. *Clin Transl Allergy*. 2015;5:7.
41. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014;69:1008–1025.
42. Christie L, Hine RJ, Parker JG, Burks W. Food allergies in children affect nutrient intake and growth. *J Am Diet Assoc*. 2002;102:1648–1651.
43. Flammarion S, Santos C, Guimber D, Jouannic L, Thumerelle C, Gottrand F, et al. Diet and nutritional status of children with food allergies. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22:161–165.
44. Meyer R, De Koker C, Dziubak R, Venter C, Dominguez-Ortega G, Cutts R, et al. Malnutrition in children with food allergies in the UK. *J Hum Nutr Diet*. 2014;27:227–235.
45. Berni Canani R, Leone L, D'Auria E, Riva E, Nocerino R, Ruotolo S, et al. The effects of dietary counseling on children with food allergy: a prospective, multicenter intervention study. *J Acad Nutr Diet*. 2014;114:1432–1439.

46. Noimark L, Cox HE. Nutritional problems related to food allergy in childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008;19:188.
47. Mori F, Serranti D, Barni S, Pucci N, Rossi ME, de Martino M, et al. A kwashiorkor case due to the use of an exclusive rice milk diet to treat atopic dermatitis. *Nutr J.* 2015;14:83.
48. Venter C, Laitinen K, Vlieg-Boerstra B. Nutritional aspects in diagnosis and management of food hypersensitivity-the dietitians role. *J Allergy.* 2012;2012:11.
49. Savage J, Sicherer S, Wood R. The natural history of food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4:196–203.
50. Knibb RC, Semper H. Impact of suspected food allergy on emotional distress and family life of parents prior to allergy diagnosis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24:798–803.
51. Spirito A, Kazak AE. *Effective and emerging treatments in pediatric psychology.* Oxford: Oxford University Press; 2006.
52. Jarernsiripornkul N, Chaipichit N, Chumworathayi P, Krska J. Management for improving patients' knowledge and understanding about drug allergy. *Pharm Pract (Granada)* 2015;13:513.
53. Lombardi C, Musicco E, Rastrelli F, Bettoncelli G, Passalacqua G, Canonica GW. The patient with rhinitis in the pharmacy. A cross-sectional study in real life. *Asthma Res Pract.* 2015;1:4.
54. Rouelle C, Arion A, Prevost V. Management and prevention of cow's milk protein allergy: contribution of community pharmacists. *Ann Pharm Fr.* 2017;75:236–244.
55. Shelledy DC, Legrand TS, Gardner DD, Peters JL. A randomized, controlled study to evaluate the role of an in-home asthma disease management program provided by respiratory therapists in improving.

PENUTUP

Setelah Membaca Bab Lima, Apa Implikasinya dalam Kebijakan Rujukan Alergi?

Implikasi dari temuan yang diinformasikan di bab lima ini adalah adanya informasi bahwa layanan rujukan dan konsultasi alergi anak subspesialis dibutuhkan oleh dokter umum maupun dokter spesialis di seluruh Indonesia. Kolaborasi yang baik antara dokter subspesialis alergi anak dengan dokter umum, dokter spesialis kulit, dokter spesialis THT, dan dokter spesialis lainnya perlu ditingkatkan untuk memperbaiki aksesibilitas anak pada layanan alergi dan peningkatan kualitas *outcome* layanan. Kita perlu memperkuat pusat layanan rujukan dan konsultasi anak alergi subspesialis. Pusat layanan rujukan alergi anak diperlukan untuk melayani konsultasi dokter umum maupun dokter spesialis di seluruh daerah di Indonesia yang distribusinya meliputi semua pulau-pulau besar dan hampir semua kabupaten dan kota yang ada di Indonesia.



Kualitas Layanan

Kolaborasi profesional kesehatan semakin diperlukan di garis depan layanan alergi untuk peningkatan kualitas layanan.

Ketersediaan dokter umum dan dokter spesialis yang kompeten dalam layanan alergi pada anak, serta ketersediaan dokter subspesialis alergi sangat menentukan kualitas layanan alergi.



Bukti Ilmiah

Layanan rujukan dan konsultasi alergi anak subspesialis dibutuhkan oleh dokter umum maupun dokter spesialis di seluruh Indonesia.

Kolaborasi yang baik antara dokter subspesialis alergi anak dengan dokter umum, dokter spesialis kulit, dokter spesialis THT, dan dokter spesialis lainnya akan memperbaiki aksesibilitas anak pada layanan alergi dan peningkatan kualitas *outcome* layanan.



Etik

Aspek etik dalam peningkatan aksesibilitas anak pada layanan alergi adalah memberikan solusi yang bermanfaat dan berbasis bukti, mencegah malapetaka dengan mengedepankan *safety*, melayani dengan adil tanpa diskriminasi, dan memberi anak dan orang tuanya akses yang seluas-luasnya pada layanan alergi.

Profil Farmakoterapi untuk Anak Alergi



APA YANG DIBAHAS PADA BAB ENAM?

Tulisan di bab enam ini menjelaskan apakah terdapat perbedaan bermakna antar dokter dalam pemberian obat yang dicerminkan oleh adanya perbedaan dalam proporsi penggunaan obat simptomatik, antihistamin, steroid lokal, steroid oral, eliminasi alergen, dan perawatan kulit pada masing-masing tingkat keparahan penyakit. Bab enam ini menjelaskan bahwa pada kasus alergi ringan (*mild*) terdapat perbedaan antar dokter dalam proporsi penggunaan steroid lokal, steroid oral, dan eliminasi alergen. Pada kasus alergi sedang (*moderate*) terdapat perbedaan bermakna antar dokter dalam proporsi penggunaan steroid oral, eliminasi alergen dan perawatan kulit. Sedangkan pada kasus alergi berat (*severe*) terdapat perbedaan bermakna antar dokter dalam proporsi penggunaan antihistamin, steroid lokal, steroid oral, eliminasi alergen dan perawatan kulit. Terdapat perbedaan bermakna antar dokter dalam penggunaan steroid oral sebelum dirujuk untuk semua tingkat keparahan.



Outcome Layanan

Untuk meningkatkan *outcome* layanan, diperlukan standarisasi tata laksana alergi pada anak. Farmakoterapi alergi untuk jenis diagnosis dengan karakteristik pasien yang sama, seharusnya sama, apapun latar belakang dari spesialisasi dokter yang memberikan terapi.



Aspek Keselamatan

Penggunaan farmakoterapi yang tidak sesuai kebutuhan penyakitnya (obat yang seharusnya “diberikan” sesuai dengan indikasi malahan “tidak diberikan”, maupun obat yang seharusnya “tidak diberikan” berdasarkan indikasi malahan “diberikan”), dapat membahayakan keselamatan pasien.



Kepuasan Pasien

Penggunaan obat simptomatik, antihistamin, steroid lokal, steroid oral, eliminasi alergen dan perawatan kulit pada anak alergi yang sesuai dengan kondisi pasien akan meningkatkan efikasi dan efisiensi, yang pada akhirnya akan meningkatkan kepuasan pada pasien dan orang tuanya.



Aksesibilitas

Dengan adanya panduan nasional praktik kedokteran terintegrasi untuk layanan alergi, maka aksesibilitas anak alergi untuk mendapat farmakoterapi standar lebih terjamin.

PENDAHULUAN

Prevalensi penyakit alergi (asma, rinitis alergi, eksim atopik, alergi makanan, urtikaria, dan anafilaksis) bervariasi antara negara, usia, dan tingkat sosial ekonomi dan meningkat di seluruh dunia. Kelompok Studi Kesehatan Pernapasan Masyarakat Eropa (ECRHS) secara konsisten menunjukkan bahwa penyakit asma alergi secara lazim di sebagian besar negara. Studi-studi ISAAC dan ECRHS tersebut menunjukkan bahwa lebih dari 300 juta orang di seluruh dunia menderita asma, sedangkan menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) sekitar 400 juta orang menderita rinitis alergi. Prevalensi penyakit alergi (asma, rinitis alergi, dermatitis atopik, alergi makanan) meningkat di seluruh dunia dan bervariasi antara negara, usia, dan tingkat sosial ekonomi. Berbagai penelitian yang diselenggarakan oleh Kelompok Studi Internasional untuk Asma dan Alergi pada Anak (ISAAC) menyebutkan bahwa penyakit alergi memberi beban yang sangat besar baik pada tingkat individu, keluarga, maupun negara.^(1,2) Hal ini diterjemahkan menjadi peningkatan beban di tingkat nasional, sehingga membuat alergi menjadi masalah kesehatan masyarakat.

Perkembangan penyakit alergi sangat kompleks dan merupakan hasil dari interaksi antara faktor genetik dan lingkungan. Dua macam penyakit alergi, yaitu asma dan rinitis memiliki fenotipe yang terkait erat, menunjukkan pengelompokan keluarga dan intra-individu yang kuat disertai etiologi penyakit yang tumpang tindih, sehingga jelas bahwa prevalensi rinitis alergi dan asma tidak disebabkan oleh aspek genetik semata. Berdasarkan prevalensinya, rinitis alergi adalah penyakit pernapasan kronis yang utama. Studi epidemiologis telah mengungkapkan bahwa prevalensi rinitis alergi telah meningkat secara progresif di negara-negara maju dan saat ini berpengaruh pada 40% populasi dunia.^(3,4) Prevalensi rinitis alergi yang tinggi juga terjadi di negara-negara maju di bumi belahan utara dengan 23-30% dari populasi yang terkena dampak di Eropa dan 12-30% di AS.^(5,6) Konsekuensi sosial dan dampak alergi sering diremehkan dan penyakit alergi sering tidak ditanggulangi, menyebabkan biaya langsung dan tidak langsung yang meningkat secara substansial. Pengendalian gejala, peningkatan kualitas hidup dan rehabilitasi untuk

fungsi normal (atau hampir normal) dapat dicapai melalui pengobatan farmakologis modern.

Penerapan manajemen alergi secara komprehensif yang meliputi edukasi, kendali lingkungan dan alergen penyebab, farmakoterapi, dan imunoterapi (untuk kondisi khusus) akan menurunkan konsumsi obat-obatan/farmakoterapi. Masih banyak dokter dan orang tua dari anak alergi yang mengandalkan obat-obatan/farmakoterapi untuk mencegah kekambuhan alergi, sehingga penggunaan obat-obatan sangat bervariasi dan tidak selalu terkait dengan gejala alergi. Sejauh ini belum ada informasi berbasis bukti riset lokal mengenai profil pemberian obat alergi oleh dokter di lini pertama sebelum dirujuk ke konsultan alergi karena beberapa alasan, misalnya penyakit alerginya belum terkendali. Profil pemberian obat simtomatik, antihistamin, steroid lokal, steroid oral, eliminasi alergen, dan perawatan kulit oleh dokter perujuk sebelum pasien dirujuk ke konsultan alergi untuk semua tingkat keparahan perlu diketahui untuk digunakan sebagai masukan untuk menyusun panduan praktik klinik alergi anak di layanan primer, sekunder, dan tersier. Untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan bermakna antar dokter dalam pemberian obat yang dicerminkan oleh adanya perbedaan dalam proporsi penggunaan obat simptomatik, antihistamin, steroid lokal, steroid oral, eliminasi alergen dan perawatan kulit pada masing-masing tingkat keparahan penyakit perlu dilakukan penelitian.

EKSPLORASI PROFIL FARMAKOTERAPI ANAK ALERGI

Penulis melakukan eksplorasi melalui penelitian dengan desain desain kohort retrospektif ini menganalisis profil pemberian obat simtomatik, antihistamin, steroid lokal, steroid oral, eliminasi alergen, dan perawatan kulit oleh dokter perujuk sebelum pasien dirujuk ke klinik pelayanan konsultasi alergi anak pada masing-masing tingkat keparahan penyakit. ⁽⁷⁾ Pasien yang diteliti berasal dari rujukan dokter umum, dokter spesialis anak, dan dokter spesialis lainnya (dokter spesialis kulit dan kelamin, dokter spesialis THT) dari berbagai wilayah di Indonesia dalam kurun waktu 10 tahun (1 Januari 2008 sampai 31 Desember 2018). Diagnosis

alergi yang ditegakkan oleh dokter spesialis anak konsultan alergi imunologi didasarkan pada keluhan, gejala klinis, pemeriksaan klinis, pemeriksaan penunjang (Foto Rontgen Dada, Foto Waters, IgE total), dan uji tusuk kulit (*Skin Prick Tests*). Semua pasien yang diikutsertakan dalam penelitian penulis dilakukan uji tusuk kulit. Alergen untuk uji tusuk kulit diproduksi oleh Unit Produksi Ekstrak Alergen dan Imunoterapi Instalasi Farmasi RSUD Dr. Soetomo. Sensitivitas (kepositifan) terhadap alergen (debu rumah, makanan, dan bulu binatang) disimpulkan bila diameter "wheal" yang disebabkan oleh alergen yang diuji lebih besar atau sama dengan "wheal" yang disebabkan oleh histamin. Pasien yang diinklusi dalam penelitian penulis termasuk pasien dengan gejala saluran napas (asma, rinitis, bronkitis, dan sinusitis) dan gejala di luar saluran napas (dermatitis atopik, urtikaria, dan gangguan saluran cerna).

Tingkat keparahan (*severity*) dari alergi ditentukan dari kombinasi antara gangguan kualitas hidup yang diderita anak (*mild, moderate, severe*) dan frekuensi gejala (*intermittent, persistent*). Diklasifikasi sebagai *mild* bila tidak ada gangguan kualitas hidup pada penderita (tidur normal, tidak terdapat gangguan aktivitas harian, tidak terdapat penurunan produktivitas sekolah, gejala tidak mengganggu), dan sebagai *moderate* bila terdapat gangguan sedang dari kualitas hidup (tidur kadang terbangun, terdapat gangguan aktivitas harian, terdapat penurunan produktivitas sekolah, gejala mengganggu), dan *severe* terdapat gangguan kualitas hidup yang parah (tidur sering bangun, terdapat gangguan berat aktivitas harian, tidak masuk sekolah, gejala sangat mengganggu). Diklasifikasi sebagai *intermittent* bila gejala kurang dari 4 hari/minggu atau kurang dari 4 minggu berturut-turut, dan persisten apabila gejala lebih dari 4 hari/minggu atau lebih dari 4 minggu berturut-turut.

Dermatitis atopi merupakan inflamasi kulit yang bersifat kronis-residif, didasari oleh interaksi antara faktor atopi dan lingkungan. Dermatitis atopi seringkali berhubungan dengan peningkatan kadar IgE serum, disertai riwayat keluarga atopi yang meliputi eksim, asma, dan rinitis alergi. Kriteria dermatitis atopi ringan-sedang-berat ditentukan salah satunya dengan indeks SCORAD. Indeks SCORAD terdiri atas: 1) penentuan luas area dermatitis atopi mengikuti *rule of nine*; 2) intensitas

lesi yang ditemukan (eritema, edema/papula, efek garukan, pembentukan krusta, likenifikasi/kekeringan kulit yang dinilai dalam 4 tingkatan 0,1,2,3); 3) gejala subjektif (gatal, gangguan tidur) yang dinilai dengan *visual analogue scale* indeks SCORAD dihitung dengan rumus $A/5 + 7B/2 + C$, dengan skor tertinggi adalah 103. Dermatitis atopi ringan bila nilai SCORAD index 0-25, sedang 26-50, dan berat bila nilai > 50.

Rinitis diartikan sebagai peradangan pada mukosa hidung, dengan gejala utama bersin dan rasa gatal pada hidung, hidung tersumbat, dan beringsus. Gejala ini berawal dari proses sensitisasi melalui pengambilan partikel alergen oleh sel dendritik yang berfungsi sebagai *antigen presenting cell*, dibawa ke nodus limfatik dan di saat yang sama dengan bantuan berbagai sitokin merangsang terjadinya diferensiasi T_H0 menjadi T_H2 , T_H2 akan mengarahkan sel B menjadi sel plasma dan menghasilkan IgE. Diagnosis rinitis alergi dapat ditegakkan terlebih dahulu melalui anamnesis dan pemeriksaan fisik. Melalui anamnesis, gejala utama yang dikeluhkan adalah kongesti nasal, rasa gatal pada hidung, beringsus atau *rhinorrhea*, dan bersin. Gejala-gejala tersebut kadang disertai konjungtivitis berupa rasa gatal, berair, dan kemerahan pada mata. Pemeriksaan penunjang dalam kasus rinitis alergi diperlukan untuk membuktikan bahwa rinitis yang terjadi akibat suatu proses alergi, mengingat rinitis juga dapat disebabkan oleh faktor lain seperti gangguan saraf autonom (rinitis vasomotor, rinitis medikamentosa), infeksi, bahkan idiopatik. *Skin prick test* menjadi salah satu pilihan pemeriksaan penunjang untuk mengidentifikasi alergen spesifik yang mungkin mencetuskan rinitis.

Asma adalah penyakit saluran respiratori dengan dasar inflamasi kronis yang mengakibatkan obstruksi dan hiperreaktivitas saluran respiratori dengan derajat bervariasi. Manifestasi klinis asma dapat berupa batuk, *wheezing*, sesak napas, dada tertekan, yang timbul secara kronis atau berulang, *reversible*, cenderung memberat pada malam atau dini hari, dan biasanya timbul jika ada pencetus. Manifestasi klinis tersebut berkaitan dengan patofisiologi yang tidak jauh berbeda dengan manifestasi alergi yang reaksinya dimediasi oleh IgE. Batuk pada asma sangat mungkin disebabkan oleh stimulasi saraf sensoris pada saluran napas oleh mediator inflamasi. Terutama pada anak, batuk berulang dapat menjadi satu-satunya

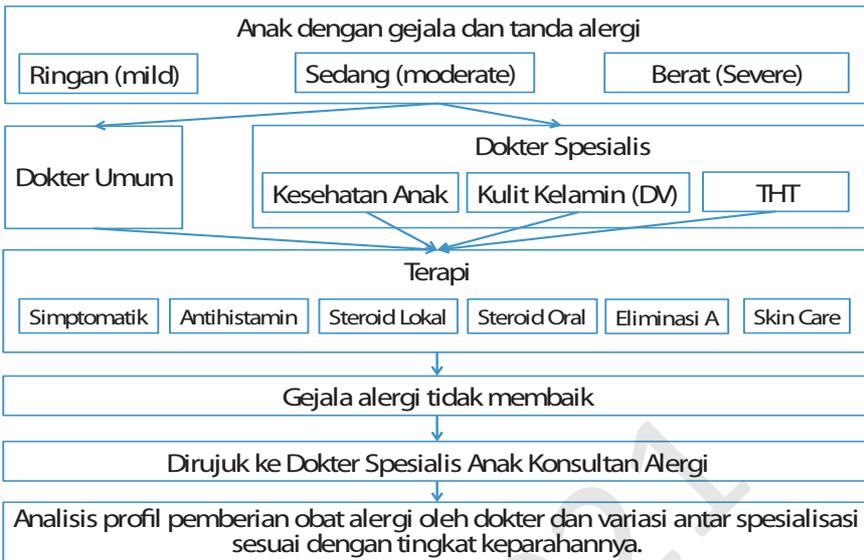
gejala asma yang ditemukan. Penegakan diagnosis dan terapi asma pada anak di Indonesia mengikuti *Pedoman Nasional Asma Anak*. Diagnosis asma mengikuti alur klasik diagnosis medis, yaitu anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Hal utama yang dinilai dari anamnesis adalah gejala yang bersifat episodik, variabilitas, reversibilitas, faktor pencetus, dan riwayat alergi.

Alergi makanan adalah berbagai gangguan yang terjadi akibat suatu reaksi respons imun terhadap makanan (biasanya dalam bentuk protein). Respons imun yang terjadi pada alergi makanan dapat diperantarai oleh IgE maupun tidak diperantarai oleh IgE (*non IgE*) dan campuran. Istilah alergi makanan harus dibedakan dengan intoleransi makanan. Intoleransi makanan merupakan reaksi yang tidak terkait respons imun, termasuk kelainan metabolik (*lactose, fructose deficiency*), keracunan makanan, proses farmakologis, serta mekanisme lain yang sebabnya belum diketahui. Reaksi alergi makanan yang diperantarai IgE ditandai onset yang cepat, gejala umumnya muncul dalam 5-30 menit setelah dikonsumsi. Reaksi alergi makanan dapat berupa manifestasi kulit (urtikaria, angioedema, pruritus), gejala gastrointestinal (mual, muntah, diare, nyeri perut), dan gejala respirasi (batuk, *wheezing*, hidung tersumbat, sesak). Alergi makanan yang tidak diperantarai IgE (*non-IgE*) lebih sulit diidentifikasi karena jarak waktu antara kontak dengan makanan hingga timbulnya gejala cukup panjang mencapai 48-72 jam. Alergi makanan *non IgE* juga tidak dapat didiagnosis dengan uji kulit. Penegakan diagnosis alergi makanan memerlukan kombinasi antara uji provokasi dan uji lain untuk menegakkan reaksi alergi yang diperantarai IgE atau *non IgE*. Uji provokasi diawali dengan melakukan diet eliminasi minimal selama 4 minggu terhadap makanan yang dicurigai, kemudian setelah didapatkan perbaikan gejala, diikuti dengan paparan kembali terhadap alergen yang dicurigai tersebut, maka gejala akan muncul kembali apabila memang terdapat reaksi simpang terhadap makanan. Untuk menyingkirkan reaksi simpang yang diperantarai IgE dapat melalui uji kulit (*skin prick test*) serta pengukuran IgE total dan antibodi IgE spesifik terhadap alergen yang dicurigai.

Uji kulit yang dimaksudkan di sini adalah *skin prick test* (SPT) yang digunakan secara *in vivo* untuk mengetahui sensitisasi yang telah terjadi terhadap suatu alergen berdasarkan reaksi hipersensitivitas tipe I (dimediasi oleh IgE). Hasil dikatakan positif apabila diameter terbesar *wheal* yang terbentuk dari alergen spesifik dibandingkan dengan diameter terbesar dari histamin memiliki nilai ≥ 0.7 atau diameter *wheal* dari alergen spesifik ≥ 7 mm. Hasil positif pada SPT menunjukkan sudah terbentuknya antibodi IgE spesifik terhadap alergen, namun harus kembali dikonfirmasi secara klinis. Masih memungkinkan adanya hasil positif pada SPT namun saat secara klinis pasien terpapar alergen yang sama, tidak didapatkan manifestasi apapun, hal ini dapat terjadi pada *false positif* secara klinis. Besarnya *wheal* yang terbentuk tidak ada kaitannya dengan berat manifestasi klinis. Pada hasil SPT yang negatif masih dimungkinkan bahwa IgE spesifik telah terbentuk, hal ini terjadi apabila ekstrak yang digunakan untuk menguji tidak cukup mewakili protein alergen pasien.

Klinik pelayanan konsultasi alergi anak (subspesialis alergi imunologi) praktik swasta perorangan sebagai fasilitas layanan kesehatan tersier menerima rujukan dari fasilitas layanan kesehatan primer, sekunder, dan sesama fasyankes tersier baik dari institusi pelayanan kesehatan pemerintah, swasta maupun praktik swasta perorangan. Gambaran karakteristik yang ingin ditunjukkan dari penelitian penulis antara lain data demografis, diagnosis utama rujukan dan tingkat keparahan saat dirujuk, kualifikasi dokter yang merujuk, riwayat terapi di fasyankes perujuk, latar belakang perujukan sebagaimana tercantum pada surat rujukan, pemeriksaan penunjang yang dilakukan di fasyankes sebelumnya, hasil *skin prick test*, dan diagnosis penyakit dan penyebab alergi yang dilakukan di klinik pelayanan konsultasi alergi anak (subspesialis alergi imunologi) praktik swasta perorangan, sebagaimana Gambar 6.1 berikut.

Penelitian penulis melibatkan 2.195 pasien yang dengan rincian sesuai dengan Tabel 6.1. yang dilakukan dalam kurun waktu 10 tahun (1 Januari 2008 sampai 31 Desember 2018). Dari Tabel tersebut di atas tampak bahwa asma merupakan diagnosis tunggal terbanyak (39,5%), disusul bronkitis



Gambar 6.1 Kerangka Eksplorasi untuk Mengetahui Profil Farmakoterapi Para Dokter yang Merujuk Pasien ke Dokter Spesialis Anak Konsultan Alergi

(27,2%), dan rinitis (6,1%). Diagnosis klinis ganda terbanyak adalah asma yang disertai rinitis (4,6%) disusul bronkitis yang disertai rinitis (9,5%).

Dari Tabel 6.2 tampak bahwa alergen tripel (debu rumah, makanan, dan bulu binatang) menjadi penyebab tertinggi (83,5%), disusul alergen multipel (debu rumah dan bulu binatang) yang masuk di urutan tertinggi ke dua (5,8%), dan alergen tunggal debu rumah (5,8%) yang masuk di urutan ke 3.

Tabel 6.3 menunjukkan bahwa sebagian besar kasus alergi yang dirujuk adalah yang berat (61,4%), diikuti sedang dan ringan masing-masing 32,9% dan 5,6%.

Tabel 6.4 menunjukkan bahwa semua kasus alergi yang dirujuk telah mendapat terapi simptomatik (100%). Terapi terbanyak berikutnya adalah antihistamin (84,7%) disusul eliminasi alergen (72,7%), dan steroid oral (49,5%).

Tabel 6.1 Distribusi diagnosis klinis pasien alergi yang dirujuk ke dokter spesialis anak konsultan alergi.

| Jenis Diagnosis Klinis | n | % |
|-------------------------------|--------------|--------------|
| Asma | 866 | 39.5 |
| Bronkitis | 598 | 27.2 |
| Rinitis, Bronkitis | 208 | 9.5 |
| Rinitis | 134 | 6.1 |
| Asma, Rinitis | 102 | 4.6 |
| Bronkitis, Eksim | 49 | 2.2 |
| Asma, Eksim | 37 | 1.7 |
| Rinitis, Eksim | 34 | 1.5 |
| Rinitis, Bronkitis, Eksim | 27 | 1.2 |
| Bronkitis, Sinusitis | 21 | 1.0 |
| Rinitis, Sinusitis | 20 | 0.9 |
| Asma, Sinusitis | 17 | 0.8 |
| Asma, Bronkitis | 13 | 0.6 |
| Rinitis, Bronkitis, Sinusitis | 10 | 0.5 |
| Asma, Rinitis, Eksim | 8 | 0.4 |
| Bronkitis, Urtika | 7 | 0.3 |
| Asma, Rinitis, Bronkitis | 6 | 0.3 |
| Bronkitis, GI | 6 | 0.3 |
| Asma, Urtika | 5 | 0.2 |
| Rinitis, Bronkitis, Urtika | 5 | 0.2 |
| Asma, Rinitis, Sinusitis | 4 | 0.2 |
| Sinusitis | 4 | 0.2 |
| Asma, Bronkitis, Sinusitis | 2 | 0.1 |
| Asma, GI | 2 | 0.1 |
| Asma, Rinitis, Urtika | 2 | 0.1 |
| Rinitis, Conjunctivitis | 2 | 0.1 |
| Rinitis, GI | 2 | 0.1 |
| Rinitis, Sinusitis, Urtika | 2 | 0.1 |
| Rinitis, Urtika | 2 | 0.1 |
| Total | 2,195 | 100.0 |

Tabel 6.2 Distribusi jenis alergen penyebab pasien alergi yang dirujuk ke dokter spesialis anak konsultan alergi.

| Jenis Alergen Penyebab | n | % |
|--|--------------|--------------|
| Debu Rumah, Makanan, dan Bulu Binatang | 1,833 | 83.5 |
| Debu Rumah dan Bulu Binatang | 128 | 5.8 |
| Debu Rumah | 127 | 5.8 |
| Debu Rumah dan Makanan | 46 | 2.1 |
| Tidak Alergi | 37 | 1.7 |
| Makanan | 10 | 0.5 |
| Makanan dan Bulu Binatang | 10 | 0.5 |
| Bulu Binatang | 4 | 0.2 |
| Total | 2,195 | 100.0 |

Tabel 6.3 Distribusi tingkat keparahan pasien alergi yang dirujuk ke dokter spesialis anak konsultan alergi.

| Severitas | n | % |
|--------------|--------------|------------|
| Berat | 1,348 | 61.4 |
| Sedang | 723 | 32.9 |
| Ringan | 124 | 5.6 |
| Total | 2,195 | 100 |

Tabel 6.4 Distribusi jenis farmakoterapi pasien alergi yang dirujuk ke dokter spesialis anak konsultan alergi.

| Jenis Terapi | n | % |
|-------------------|-------|-------|
| Simtomatik | 2,195 | 100.0 |
| Antihistamin | 1,860 | 84.7 |
| Eliminasi Alergen | 1,596 | 72.7 |
| Steroid Oral | 1,087 | 49.5 |
| Steroid Lokal | 246 | 11.2 |
| Perawatan Kulit | 147 | 6.7 |

Dokter spesialis anak adalah dokter perujuk terbanyak (87,7%), disusul dokter spesialis kulit dan kelamin (DV) sebesar 6,5 %, dan dokter spesialis THT dan dokter umum masing-masing sebesar 3,4% dan 2,4%, sebagaimana bisa dilihat pada Tabel 6.5.

Pada kasus-kasus alergi ringan (*mild*), yang dapat dilihat pada Tabel 6.6, tidak ada perbedaan bermakna antar dokter dalam proporsi penggunaan obat simptomatik dan antihistamin, namun ada perbedaan bermakna dalam proporsi penggunaan obat steroid lokal (dokter spesialis kulit kelamin pada proporsi penggunaan tertinggi, yaitu 88,0% dari

Tabel 6.5 Distribusi jenis dokter yang merujuk pasien ke dokter spesialis anak konsultan alergi.

| Kualifikasi Dokter Perujuk | n | % |
|--------------------------------|--------------|--------------|
| Dokter Umum | 53 | 2.4 |
| Dokter Spesialis Anak | 1,925 | 87.7 |
| Dokter Spesialis Kulit Kelamin | 143 | 6.5 |
| Dokter Spesialis THT | 74 | 3.4 |
| Total | 2,195 | 100.0 |

Tabel 6.6 Perbedaan proporsi penggunaan obat jenis oleh dokter spesialis tertentu pada kelompok kasus alergi ringan yang dirujuk.

| Spesialisasi | n | Simptomatik | | Antihistamin | | Steroid Lokal | | Steroid Oral | | Eliminasi | | Skin Care | |
|----------------|------------|--------------------|-------------|----------------|--------------|----------------|--------------|----------------|--------------|----------------|--------------|--------------------|--------------|
| | | % (SD) | (SD) | % (SD) | (SD) | % (SD) | (SD) | % (SD) | (SD) | % (SD) | (SD) | | |
| Dokter Umum | 3 | 100.0 | 0.00 | 100.0 | 0.00 | 33.0 | 57.70 | 100.0 | 0.00 | 0.0 | 0.00 | 0.0 | 0.00 |
| Dokter Sp Anak | 102 | 100.0 | 0.00 | 81.0 | 39.10 | 12.0 | 32.40 | 58.0 | 49.60 | 75.0 | 43.20 | 0.0 | 0.00 |
| Dokter Sp DV | 8 | 100.0 | 0.00 | 100.0 | 0.00 | 88.0 | 35.40 | 50.0 | 53.50 | 25.0 | 46.30 | 100.0 | 0.00 |
| Dokter Sp THT | 11 | 100.0 | 0.00 | 100.0 | 0.00 | 18.0 | 40.50 | 45.0 | 52.20 | 36.0 | 50.50 | 0.0 | 0.00 |
| Total | 124 | 100.0 | 0.00 | 85.0 | 36.20 | 18.0 | 38.40 | 57.0 | 49.70 | 67.0 | 47.20 | 6.0 | 24.70 |
| | | no variance | | P=0.187 | | P=0.000 | | P=0.000 | | P=0.000 | | no variance | |

kasusnya) dan steroid oral (dokter umum pada proporsi penggunaannya tertinggi, yaitu 100,0% dari kasusnya).

Pada kasus-kasus alergi sedang (*moderate*), yang dapat dilihat pada Tabel 6.7, tidak didapatkan perbedaan bermakna antar dokter dalam proporsi penggunaan obat simtomatik, antihistamin, dan steroid lokal, namun ada perbedaan bermakna dalam proporsi penggunaan obat steroid oral (dokter umum proporsi penggunaannya tertinggi, yaitu 100,0% dari kasusnya), eliminasi alergen (dokter spesialis anak proporsi penggunaannya tertinggi, yaitu 81,0% dari kasusnya), dan perawatan kulit (dokter spesialis kulit kelamin proporsi penggunaannya tertinggi, yaitu 100,0% dari kasusnya).

Pada kasus-kasus alergi berat sebagaimana yang dapat dilihat pada Tabel 6.8, tidak didapatkan perbedaan bermakna antar dokter dalam proporsi penggunaan obat simtomatik, namun ada perbedaan bermakna dalam proporsi penggunaan antihistamin (dokter spesialis kulit dan kelamin proporsi penggunaannya tertinggi, yaitu 99,0% dari kasusnya), steroid lokal (dokter spesialis kulit dan kelamin proporsi penggunaannya tertinggi, yaitu 22,0% dari kasusnya), steroid oral (dokter umum proporsi penggunaannya tertinggi, yaitu 67,0% dari kasusnya), eliminasi alergen

Tabel 6.7 Perbedaan proporsi penggunaan obat jenis oleh dokter spesialis tertentu pada kelompok kasus alergi sedang yang dirujuk.

| Spesialisasi | n | Simptomatik | | Antihistamin | | Steroid Lokal | | Steroid Oral | | Eliminasi | | Skin Care | |
|----------------|------------|--------------------|-------------|----------------|--------------|----------------|--------------|----------------|--------------|----------------|--------------|----------------|--------------|
| | | %(SD) | %(SD) | %(SD) | %(SD) | %(SD) | %(SD) | %(SD) | %(SD) | %(SD) | %(SD) | | |
| Dokter Umum | 17 | 100.0 | 0.00 | 82.0 | 39.30 | 0.0 | 0.00 | 100.0 | 0.00 | 53.0 | 51.40 | 0.0 | 0.00 |
| Dokter Sp Anak | 663 | 100.0 | 0.00 | 87.0 | 33.50 | 12.0 | 32.20 | 53.0 | 50.00 | 81.0 | 39.30 | 0.0 | 3.90 |
| Dokter Sp DV | 20 | 100.0 | 0.00 | 95.0 | 22.40 | 20.0 | 41.00 | 45.0 | 51.00 | 30.0 | 47.00 | 100.0 | 0.00 |
| Dokter Sp THT | 23 | 100.0 | 0.00 | 91.0 | 28.80 | 13.0 | 34.40 | 43.0 | 50.70 | 35.0 | 48.70 | 0.0 | 0.00 |
| Total | 723 | 100.0 | 0.00 | 87.0 | 33.20 | 12.0 | 32.20 | 53.0 | 49.90 | 77.0 | 41.80 | 3.0 | 16.80 |
| | | no variance | | P=0.618 | | P=0.308 | | P=0.001 | | P=0.000 | | P=0.000 | |

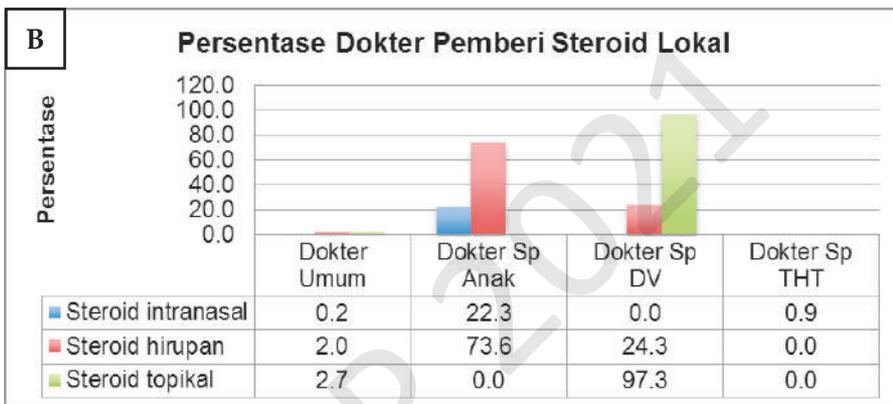
Tabel 6.8 Perbedaan proporsi penggunaan obat jenis oleh dokter spesialis tertentu pada kelompok kasus alergi berat yang dirujuk.

| Spesialisasi | n | Simptomatik | | Antihistamin | | Steroid Lokal | | Steroid Oral | | Eliminasi | | Skin Care | |
|----------------|-------------|--------------|--------------------|--------------|----------------|---------------|----------------|--------------|----------------|-------------|----------------|------------|----------------|
| | | % (SD) | % (SD) | % (SD) | % (SD) | % (SD) | % (SD) | % (SD) | % (SD) | % (SD) | % (SD) | | |
| Dokter Umum | 33 | 100.0 | 0.00 | 79.0 | 41.50 | 9.0 | 29.20 | 67.0 | 47.90 | 58.0 | 50.20 | 3.0 | 17.40 |
| Dokter Sp Anak | 1160 | 100.0 | 0.00 | 82.0 | 38.70 | 9.0 | 28.70 | 49.0 | 50.00 | 77.0 | 42.10 | 0.0 | 4.20 |
| Dokter Sp DV | 115 | 100.0 | 0.00 | 99.0 | 9.30 | 22.0 | 41.40 | 15.0 | 35.60 | 21.0 | 40.80 | 100.0 | 0.00 |
| Dokter Sp THT | 40 | 100.0 | 0.00 | 88.0 | 33.50 | 15.0 | 36.20 | 50.0 | 50.60 | 40.0 | 49.60 | 0.0 | 0.00 |
| Total | 1348 | 100.0 | 0.00 | 83.0 | 37.30 | 10.0 | 30.40 | 47.0 | 49.90 | 71.0 | 45.50 | 9.0 | 28.30 |
| | | | no variance | | P=0.000 | | P=0.000 | | P=0.000 | | P=0.000 | | P=0.000 |

(dokter spesialis anak proporsi penggunaannya tertinggi, yaitu 77,0% dari kasusnya), dan perawatan kulit (dokter spesialis kulit kelamin proporsi penggunaannya tertinggi, yaitu 100,0% dari kasusnya).

Dari Gambar 6.2, diketahui bahwa pemberi steroid intranasal dengan proporsi tertinggi untuk kasus rinitis alergi adalah dokter spesialis anak (22,3%), disusul dokter spesialis THT (0,9%), dan dokter umum (0,2 %). Sementara pemberi steroid hirupan dengan proporsi tertinggi untuk kasus asma adalah dokter spesialis anak (73,6%), disusul dokter spesialis kulit kelamin (24,3%), dan dokter umum (2,0%).

Sedangkan pemberi steroid topikal dengan proporsi tertinggi untuk kasus dermatitis atopik adalah dokter spesialis kulit kelamin (97,3%), disusul dokter umum (2,7%). Dari Gambar 6.3, diketahui bahwa pemberi steroid oral dengan proporsi tertinggi untuk kasus rinitis alergi adalah dokter spesialis anak (87,8%), disusul dokter spesialis THT (5,3%), dokter spesialis kulit kelamin (4,6%), dan dokter umum (2,3%). Sementara pemberi steroid oral dengan proporsi tertinggi untuk kasus asma adalah dokter spesialis anak (92,8%), disusul dokter umum (3,0%), dokter spesialis kulit kelamin (2,1%), dan dokter spesialis THT (2,0%). Sedangkan pemberi

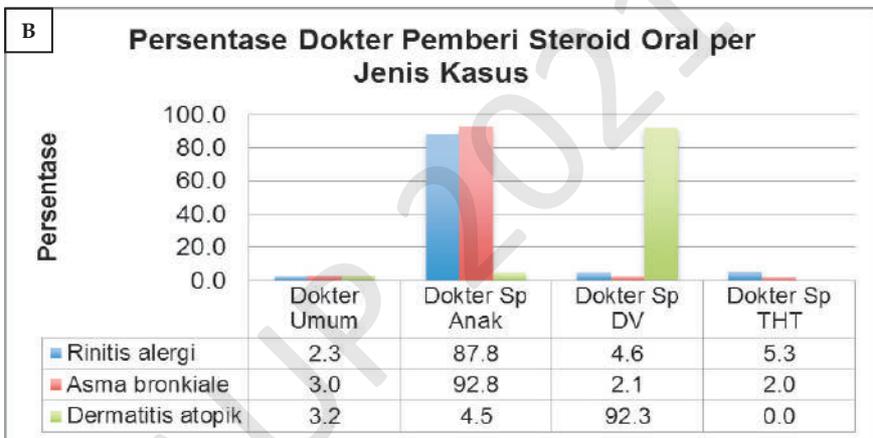
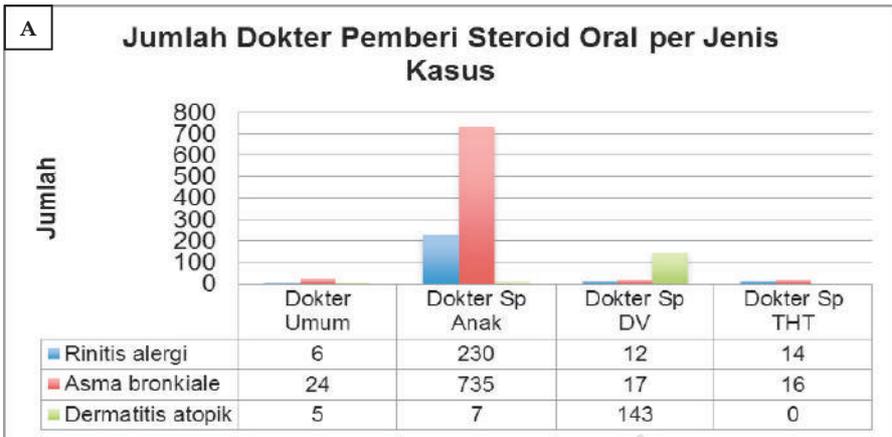


Catatan: Steroid intranasal untuk rinitis alergi, steroid hirupan untuk asma, steroid topikal untuk dermatitis atopik.

Gambar 6.2 Jumlah dan persentase dokter yang memberikan steroid lokal pada pasien alergi sebelum dirujuk ke dokter spesialis anak konsultan alergi.

steroid oral dengan proporsi tertinggi untuk kasus dermatitis atopik adalah dokter spesialis kulit kelamin ($92,3\%$), disusul dokter spesialis anak ($4,5\%$), disusul dokter umum ($3,2\%$).

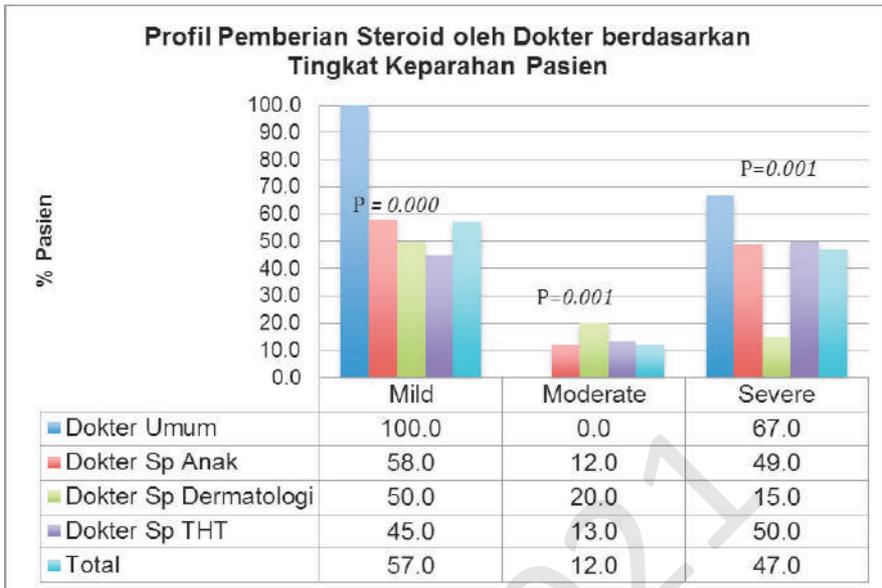
Khusus untuk penggunaan steroid oral pada lini pertama, seperti yang dapat dilihat pada Gambar 6.4, terdapat perbedaan bermakna dalam proporsi penggunaannya untuk masing-masing dokter baik pada kelompok kasus alergi ringan (*mild*), sedang (*moderate*), maupun berat (*severe*). Pemberi obat steroid oral tertinggi adalah dokter umum pada



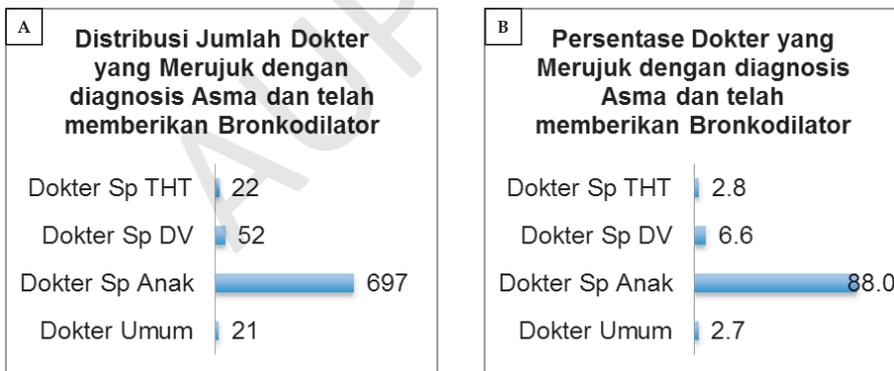
Gambar 6.3 Jumlah dan persentase dokter yang memberikan steroid oral pada pasien alergi sebelum dirujuk ke dokter spesialis anak konsultan alergi.

kelompok kasus alergi ringan (*mild*), dokter spesialis kulit kelamin pada kelompok kasus sedang (*moderate*), dan dokter umum pada kelompok kasus alergi berat (*severe*).

Dari Gambar 6.5, diketahui bahwa dokter yang telah memberikan bronkodilator pada anak yang dirujuk dengan asma dengan proporsi tertinggi adalah dokter spesialis anak (88,0%), disusul dokter spesialis kulit kelamin (6,6%), dokter spesialis THT (2,8%), dan dokter umum (2,7%).



Gambar 6.4 Perbedaan proporsi penggunaan steroid oral oleh dokter pada kelompok kasus alergi ringan, sedang, dan berat pada pasien alergi sebelum dirujuk ke dokter spesialis anak konsultan alergi.



Gambar 6.5 Jumlah dan persentase dokter yang telah memberi bronkodilator pada pasien asma alergi sebelum dirujuk ke dokter spesialis anak konsultan alergi.

ANALISIS PROFIL FARMAKOTERAPI ANAK ALERGI

Hingga saat ini belum banyak data mengenai evaluasi pelayanan khusus di bidang alergi terkait rujukan kasus dan problem alergi yang ditangani di fasilitas pelayanan rujukan/tersier dari unit praktik swasta perorangan (subspesialis anak konsultan alergi imunologi) di Indonesia. Beberapa penelitian di negara lain pernah mengevaluasi mengenai kasus-kasus rujukan maupun alasan perujukan pasien ke pusat pelayanan kesehatan tersier, yang memberikan berbagai manfaat.

Dari Tabel 6.1 diketahui bahwa asma merupakan diagnosis tunggal terbanyak (39,5%), disusul bronkitis (27,2%), dan rinitis (6,1%). Diagnosis klinis ganda terbanyak adalah asma yang disertai rinitis (4,6%) disusul bronkitis yang disertai rinitis (9,5%). Dietrich *et al* pada tahun 2009 mengevaluasi berbagai latar belakang perujukan kasus alergi ke poli rawat jalan fasyankes tersier, dengan tujuan meningkatkan kualitas pendidikan alergi-imunologi kepada dokter umum maupun *fellow* agar lebih fokus kepada kasus yang akan sering ditemui. Didapatkan 35% kasus anak dan 65% kasus dewasa. Sekitar 74,3% kasus dirujuk oleh fasyankes primer. Kasus yang paling banyak ditemukan adalah rinitis kronis sebanyak 57,2%, asma sebanyak 20,4%, dan alergi makanan sebanyak 13,9%. Dari pemeriksaan oleh konsultan alergi didapatkan sebanyak 27,1% pasien yang dikonsulkan memerlukan evaluasi untuk kemungkinan memiliki multipel diagnosis.⁽⁸⁾ Pada tahun 2013, Strothman *et al* melakukan penelitian untuk mengevaluasi pola rujukan pasien rawat jalan ke klinik alergi-imunologi di *Nationwide Children's Hospital* selama 3 bulan, didapatkan 72% rujukan berasal dari fasyankes primer dan sebanyak 78% pasien yang dirujuk tinggal dengan jarak ≤ 30 miles (48 kilometer) dari rumah sakit. Kasus terbanyak yang dirujuk adalah rinitis alergi dan alergi makanan. Dari penelitian penulis diketahui bahwa masih kurangnya konsultan alergi di area pedesaan pada tempat penelitian.⁽⁹⁾ Di tahun yang sama, Strothman *et al* meneliti mengenai tingginya jumlah pasien yang tidak datang pada jadwal konsultasi alergi ke fasyankes tersier. Sebanyak 63,8% rujukan kepada konsultan alergi berasal dari institusi yang sama dengan tempat penelitian dan 36,8% rujukan berasal dari luar institusi, dengan kasus

rujukan terbanyak adalah rinitis alergi. Pasien yang tidak datang sesuai waktu yang dijadwalkan lebih banyak berasal dari rujukan internal dan 71% tinggal 15 miles (24 kilometer) di area sekitar rumah sakit. Hal tersebut dapat disebabkan oleh lamanya jeda waktu yang dibutuhkan antara waktu rujukan dibuat hingga waktu yang tersedia untuk dapat bertemu konsultan alergi pada kunjungan pertama atau berbagai hambatan lain seperti tidak ada pengantar maupun keterbatasan biaya transportasi.⁽¹⁰⁾ Pada tahun 2017, dari penelitian oleh Cook *et al* menunjukkan bahwa banyak pasien yang dirujuk ke pelayanan alergi di fasilitas kesehatan tersier sebenarnya bukan merupakan kasus alergi. Melalui analisis terhadap 1075 rujukan baru ke klinik alergi BC *Children's Hospital* selama tahun 2014, diambil 500 sampel rujukan secara acak. Dari penelitian penulis ternyata didapatkan 45% dari kasus rujukan yang dijadikan sampel bukan merupakan kasus alergi.⁽¹¹⁾ Penelitian penulis menghasilkan profil pemberian obat alergi oleh dokter di lini pertama sebelum dirujuk ke konsultan alergi. Profil tersebut di dalamnya termasuk variasi pemberian obat antar dokter spesialis dalam masing-masing tingkat keparahan (severitas) alergi. Fakta bahwa jenis diagnosis klinis tertinggi adalah asma dan rinitis (Tabel 6.1), dengan alergen penyebab tertinggi adalah debu rumah (Tabel 6.2), dengan distribusi tertinggi adalah kasus berat (Tabel 6.3), dan terapi steroid oral diberikan pada hampir 50% dari pasien, menunjukkan bahwa banyak kasus alergi yang datang di lini pertama adalah kasus alergi kompleks yang tidak sederhana dalam tata laksana sehingga kasus-kasus tersebut tidak bisa dituntaskan oleh para dokternya sehingga dirujuk ke konsultan alergi anak.

Asma dan Rinitis

Asma dan rinitis baik tunggal maupun multipel menempati 5 besar dari diagnosis kasus yang dirujuk (Tabel 6.1). Hasil riset terdahulu menunjukkan bahwa keragaman prevalensi asma dan rinitis alergi yang besar ditemukan pada populasi non-Barat di belahan bumi selatan, dengan variasi antar dan intraregional yang luas dan berkisar antara 2,9% hingga 54,1% antar negara.⁽⁸⁾ Tren peningkatan asma rinitis alergi global telah

diamati dalam beberapa dekade terakhir dan prevalensi asma dan rinitis alergi sangat bervariasi di negara-negara berkembang.⁽⁹⁾ Peningkatan prevalensi asma dan rinitis alergi telah dikaitkan dengan peningkatan urbanisasi dan peningkatan standar hidup yang telah berkontribusi pada peningkatan paparan berbagai polutan dan alergen *indoor* dan *outdoor*, efek potensial yang tidak dapat diabaikan pada gangguan pernapasan. Meskipun prevalensi dan faktor-faktor yang mungkin bertanggung jawab untuk etiologi asma dan rinitis alergi telah diketahui dengan baik di banyak negara maju, namun, di banyak negara-negara berkembang belum diketahui dengan baik.⁽⁹⁾ Penelitian yang terkoordinasi dengan skala besar yang dirancang secara khusus untuk memperkirakan prevalensi asma dan rinitis alergi di daerah dengan faktor lingkungan dan iklim yang berbeda juga diperlukan. Baik rinitis maupun asma alergi berdampak pada kualitas hidup, kinerja sekolah, kinerja pekerjaan, beban ekonomi dan keberadaannya bersama penyakit asma berhubungan dengan tingkat keparahan asma dan penyakit penyerta lainnya. Rinitis alergi adalah bagian dari '*Allergic March*' selama masa anak. Pada anak-anak pra-sekolah diagnosis rinitis alergi sulit. Interaksi antara saluran pernapasan bawah dan atas sudah dikenal dan telah dipelajari secara luas sejak 1990. Lebih dari 80% penderita asma menderita rinitis alergi dan 10-40% pasien dengan rinitis menderita asma.⁽⁹⁾ Rinitis alergi merupakan faktor risiko independen untuk timbulnya asma dan 40% pasien rinitis alergi memiliki atau akan menderita asma.⁽¹⁰⁾ Karena respons inflamasi saluran napas atas dan bawah serupa dan saling berhubungan pada individu-individu ini, maka respons ini dapat digambarkan sebagai "satu jalan napas, satu penyakit". Untuk pasien rinitis alergi, diagnosis untuk asma yang merupakan komorbiditas harus didasarkan pada riwayat kesehatan pasien, gejala, dan hasil pemeriksaan fungsi paru. Pada suatu survei pada tahun 2004-2005 pada pasien rinitis alergi di 11 kota besar di Cina menunjukkan bahwa di antara semua subjek dengan rinitis alergi yang dilaporkan sendiri, 9,2% dari mereka menderita asma⁽¹¹⁾, sementara pada survei di Cina pada tahun 2011, yang diwawancarai pertelpon pada 47.216 subjek alergi menunjukkan bahwa prevalensi asma pada subpopulasi rinitis alergi adalah sebesar 28%.⁽¹²⁾

Alergi Pada kulit

Dermatitis atopik (*eczema*) menempati dalam 10 urutan terbesar penyakit sebagai komorbiditas alergi saluran napas dan menempati urutan ke 4,5,6,7,8 dan 9 (Tabel 6.1). Dermatitis atopik (*eczema*) merupakan penyakit kronis yang berulang, ditandai dengan kulit gatal pruritus yang intens dan sering terjadi pada keluarga dengan penyakit atopik. Dengan prevalensi 2-5% (sekitar 15% pada anak-anak dan dewasa muda), dermatitis atopik adalah salah satu penyakit kulit atopik yang utama. Penanggulangan, dampak, dan konsekuensi sosial sering diremehkan, menyebabkan biaya langsung dan tidak langsung yang meningkat secara substansial. Pengendalian gejala, peningkatan kualitas hidup, dan rehabilitasi untuk fungsi normal (atau hampir normal) dapat dicapai melalui pengobatan farmakologis modern.^(10,11) Dermatitis atopik adalah inflamasi kronis yang sering ditemukan pada pasien dengan riwayat keluarga alergi, riwayat alergi makanan, rinitis alergi, dan/atau asma.⁽¹²⁻¹³⁾ Penelitian terbaru menunjukkan bahwa dermatitis atopik mungkin memiliki beberapa manifestasi atau fenotipe, seperti dermatitis atopik ekstrinsik vs intrinsik⁽¹⁵⁾, dermatitis atopik pediatrik vs dewasa⁽¹⁶⁾, dan dermatitis atopik Eropa- Amerika vs Asia AD.^(17,18) Dermatitis atopik Asia secara klinis menunjukkan lesi yang lebih jelas, skoring yang lebih jelas, dan adanya likenifikasi. Analisis imunologis juga menunjukkan bahwa dermatitis atopik memiliki profil sitokin unik yang sangat mirip dengan psoriasis.^(19,20) Tantangan dalam manajemen dermatitis atopik di Asia termasuk variabilitas dalam akses layanan kesehatan di berbagai negara, tingkat kepercayaan dalam mengelola bentuk-bentuk dermatitis atopik ringan, dan persepsi yang salah oleh pasien bahwa hanya dokter kulit yang dapat mengelola dermatitis atopik.⁽¹⁹⁾ Panel Ahli Akademi Dermatologi dan Venereologi Asia untuk Dermatitis Atopik mengembangkan panduan referensi untuk membantu memberikan pendekatan holistik dan berbasis bukti dalam mengelola dermatitis atopik untuk anak-anak Asia. Perawatan kulit sangat dibutuhkan baik pada kasus alergi yang ringan, sedang dan terutama yang berat (Tabel 6.6, 6.7, dan 6.8).

Alergi Makanan

Alergen makanan, bersama alergen penyebab yang lain, menjadi penyebab terbesar kasus alergi yang dirujuk (Tabel 6.2). Data epidemiologis menunjukkan bahwa prevalensi alergi makanan di dunia mencapai hingga 10% populasi⁽²¹⁾ dan telah meningkat dalam 2 sampai 3 dekade terakhir, dan lebih sering terjadi pada anak-anak dibandingkan dengan orang dewasa. Makanan tertentu yang menyumbang sebagian besar penyebab penyakit yang lebih serius, meliputi kacang tanah, kacang-kacangan pohon, ikan, kerang, telur, susu, gandum, kedelai, dan biji-bijian.^(22,23,24) Penentuan prevalensi alergi makanan dapat berbeda dan dipengaruhi oleh tingkat keparahan, definisi alergi, populasi studi, fokus makanan, dan metodologi yang berbeda. Prevalensi dipengaruhi oleh variasi geografis, efek paparan diet, perbedaan usia, ras, dan etnis, dan faktor-faktor lainnya.⁽²³⁾ Tingkat prevalensi alergi makanan yang dilaporkan sendiri secara substansial lebih tinggi dari yang dikonfirmasi dengan provokasi makanan per-oral yang diawasi secara medis (OFCs).⁽²⁵⁾ Sebuah survei rumah tangga elektronik di Amerika Serikat dengan jumlah subjek sebanyak 38.480 anak yang dilakukan pada tahun 2009-2010, melaporkan bahwa 8% anak menderita alergi makanan, 2,4% anak menderita alergi banyak makanan, dan sekitar 3% mengalami reaksi alergi makanan yang parah.⁽²⁶⁾ Sebuah meta-analisis alergi makanan di Eropa yang disusun dari 42 penelitian menemukan bahwa prevalensi alergi makanan seumur hidup yang dilaporkan sendiri secara keseluruhan adalah sebesar 6% (95% CI, 5,7% hingga 6,4%).⁽²⁷⁾ Sebuah meta-analisis alergi ikan dan kerang yang disusun dari 61 penelitian menyimpulkan bahwa alergi ikan berkisar antara 0% hingga 7% dan alergi kerang berkisar antara 0% hingga 10,3%.⁽²⁸⁾ Sebuah studi kohort kelahiran EuroPrevall yang melibatkan 9 negara yang mengikutsertakan sebanyak 12.049 bayi, dengan 77,5% diikuti pada usia 2 tahun dengan uji provokasi oral, menyimpulkan bahwa prevalensi alergi telur 1,23% (95% CI, 0,98% hingga 1,51%) dengan tingkat tertinggi di Inggris (2,18%) dan terendah di Yunani (0,07%), sementara prevalensi alergi lebih rendah (0,54%; 95% CI, 0,41% hingga 0,70%) dengan tingkat tertinggi di Belanda dan Inggris (1%) dan tingkat terendah di Lithuania,

Jerman, dan Yunani ($< 0,3\%$).^(29,30) Sebuah studi prevalensi alergi makanan di Australia dari studi HealthNuts berbasis populasi yang merekrut 5276 anak-anak pada usia 1 tahun dengan uji provokasi oral menyimpulkan bahwa prevalensi alergi makanan untuk anak usia 1 tahun adalah 11%, yang terdiri dari alergi kacang tanah (3,0%; 95% CI, 2,4% hingga 3,8%), alergi telur mentah (8,9%; 95% CI, 7,8 % menjadi 10,0%), dan alergi wijen (0,8%; 95% CI, 0,5% hingga 1,1%).⁽²³⁾ Prevalensi alergi makanan untuk anak usia 4 tahun adalah 3,8%, yang terdiri dari alergi kacang tanah 1,9% (95% CI, 1,6% hingga 2,3%), alergi telur 1,2% (95% CI, 0,9% hingga 1,6%), dan alergi wijen 0,4% (95% CI, 0,3% hingga 0,6%).^(23,31) Sebuah survei prevalensi alergi makanan oleh Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit AS melaporkan bahwa prevalensi alergi makanan meningkat di antara anak-anak dari 3,4% pada 1997-1999 menjadi 5,1% pada 2009-2011.⁽³²⁾ Sebuah survei prevalensi alergi kacang pada menunjukkan prevalensi 0,4% pada tahun 1997 meningkat menjadi 1,4% pada tahun 2008.⁽³³⁾ Sebuah studi *cross-sectional* bayi di satu klinik di Cina dari 1999-2009 menunjukkan peningkatan prevalensi alergi makanan dari 3,5% menjadi 7,7%.⁽³⁴⁾ Sebuah penelitian prevalensi alergi makanan anak yang dilaporkan sendiri dan melalui analisis 20 studi menyimpulkan bahwa ada peningkatan 1,2% per dekade.⁽³⁵⁾ Sebuah penelitian prevalensi sensitisasi terhadap alergen makanan dengan memeriksa kadar antibodi IgE (sIgE) spesifik makanan pada anak usia 6 hingga 19 tahun yang dikumpulkan selama Survei Pemeriksaan Kesehatan dan Gizi Nasional pada tahun 1988-1994 dan pada tahun 2005-2006 dengan 7896 peserta penelitian, dengan mengukur kadar antibodi IgE (sIgE) spesifik susu, telur, kacang tanah, dan udang (dengan nilai positif bila lebih besar dari 0,35 kUA/L) menyimpulkan bahwa tidak ada penurunan signifikan dalam prevalensi sensitisasi terhadap susu, telur, atau kacang tanah, dan udang. Secara keseluruhan, sensitisasi terhadap alergen makanan adalah 11,2% pada tahun 1988-1994 menjadi 6,1% pada tahun 2005-2006.⁽³⁶⁾ Masalah kontroversial prevalensi alergi makanan adalah mengenai perbedaan berdasarkan ras, etnis, dan faktor lainnya.⁽³⁷⁾ Sebuah penelitian prevalensi alergi makanan pada anak dengan metode yang dilaporkan sendiri, didapatkan hasil lebih besar pada

subjek kulit hitam non-hispanik (2,1% per dekade) dibandingkan dengan subjek kulit putih non-hispanik (1% per dekade).⁽³⁷⁾ Sebuah penelitian kohort prevalensi alergi makanan pada anak dalam kota yang berisiko tinggi dengan subjek sejumlah 516 anak, terdiri atas 74% kulit hitam dan 18% Hispanik, mencatat tingkat alergi makanan yang sangat tinggi (9,9%).⁽³⁸⁾ Sebuah penelitian individu yang menganalisis 817 anak-anak di 2 klinik perawatan alergi tersier di perkotaan mencatat bahwa anak-anak Afrika-Amerika memiliki peluang lebih tinggi mengalami alergi terhadap gandum, kedelai, jagung, ikan, kerang, kacang, susu, dan telur, tingkat anafilaksis, dan kunjungan gawat darurat daripada anak-anak kulit putih.⁽³⁹⁾ Sebuah penelitian di klinik alergi Inggris pada tahun 1990-2004 mencatat peningkatan proporsi pasien non kulit putih dengan alergi kacang dari 26,8% menjadi 50,3%.⁽⁴⁰⁾

Pengobatan Rinitis Alergi

Prinsip pengobatan rinitis alergi adalah komprehensif, mulai dari kontrol lingkungan, farmakoterapi, imunoterapi alergen spesifik, dan pendidikan pasien.⁽⁴¹⁾ Empat elemen kunci tersebut menggabungkan pencegahan dan pengobatan rinitis alergi. Sebagai bagian penting dari strategi pencegahan dan pengobatan rinitis alergi, pengendalian lingkungan harus fokus pada penghindaran dan pengurangan paparan berbagai alergen serta polutan udara. Namun, langkah-langkah yang ada seringkali tetap sulit dalam mengontrol secara penuh rinitis alergi. Farmakoterapi dan imunoterapi alergen spesifik adalah tata laksana utama rinitis alergi. Meskipun rinitis alergi saat ini tidak sepenuhnya dapat disembuhkan, terapi komprehensif yang standar dapat mencapai kontrol gejala yang optimal dan peningkatan yang signifikan dalam kualitas hidup pasien. Pendekatan individual untuk pendidikan pasien, serta manajemen dan tindak lanjut penyakit, tampaknya menjadi penting.

Individu yang terpapar alergen dalam ruangan dengan konsentrasi tinggi misalnya alergen debu rumah dan bulu binatang dapat melakukan kontrol debu rumah dan makanan dengan eliminasi setelah mendapatkan konseling dari dokter.^(41,42) Hasil meta-analisis Cochrane menunjukkan

bahwa eliminasi debu rumah dan bulu binatang membantu menurunkan paparan alergen dan menurunkan gejala rinitis alergi perennial.⁽⁴⁴⁾ Namun, meta-analisis tersebut menyimpulkan bahwa karena ukuran sampel penelitian yang kecil dengan kualitas bukti yang kurang, dari hasil meta-analisis tersebut sulit dibuat rekomendasi yang tepat. Sebuah penelitian *crossover multicenter*, acak, terkontrol plasebo yang dilaksanakan di Cina menunjukkan bahwa krim serbuk sari efektif dalam menghilangkan gejala rinitis alergi dan meningkatkan kualitas hidup pada pasien dewasa dan anak-anak karena alergen debu rumah.⁽⁴⁵⁾ Selain itu, tinjauan sistematis dan meta-analisis menunjukkan bahwa intervensi untuk mencegah dan memulihkan kelembaban dan jamur dalam ruangan dapat mengurangi risiko rinitis alergi.⁽⁴⁶⁾ Profil eliminasi alergen yang dilakukan oleh para dokter perujuk dapat dilihat pada Tabel 6.6, 6.7 dan 6.8. Dari data tersebut tampak bahwa profil eliminasi alergen berbeda bermakna antar jenis dokter baik pada kelompok kasus ringan, sedang, maupun berat. Dokter umum mulai memprogramkan eliminasi alergen pada kasus sedang dan berat (Tabel 6.7 dan 6.8), sementara dokter spesialis anak melaksanakan eliminasi alergen dengan proporsi tertinggi baik pada kelompok kasus ringan, sedang, dan berat (Tabel 6.6, 6.7, dan 6.8). Proporsi dokter spesialis kulit dan kelamin yang melakukan eliminasi alergen terendah ke 2 pada kelompok kasus ringan, dan terendah pada kelompok kasus sedang dan berat (Tabel 6.6, 6.7, dan 6.8). Di antara kasus ringan, sedang, dan berat, proporsi dokter spesialis THT tertinggi dalam melaksanakan eliminasi alergen adalah pada kelompok kasus berat (Tabel 6.8).

Antihistamin secara fungsional diklasifikasikan menjadi 2 kelompok, antihistamin generasi pertama atau kedua, sesuai dengan distribusi obat memasuki sawar darah otak atau tidak. Antihistamin generasi pertama dapat melewati sawar darah otak dengan mudah dan juga memiliki efek antikolinergik, yang menyebabkan efek samping sedasi dan kekeringan mukosa, sehingga membatasi penggunaannya.⁽⁴⁷⁾ Antihistamin oral efektif melawan gejala pada hidung, terutama pilek, bersin dan hidung gatal, yang sebagian besar dimediasi oleh histamin, tetapi kurang efektif terhadap gejala hidung tersumbat.⁽⁴⁸⁾ Antihistamin generasi pertama sering menyebabkan efek samping seperti mengantuk, gangguan kinerja,

dan mulut kering. Sebaliknya, antihistamin generasi kedua efektif sampai batas tertentu untuk hidung tersumbat, bersin dan pilek, dengan efek samping ringan. Antihistamin generasi kedua oral digunakan sebagai terapi lini pertama untuk rinitis alergi yang *intermittent* dan *persistent*.⁽⁴¹⁾ Antihistamin generasi kedua yang biasa digunakan adalah cetirizin, loratadin, levosetirizin, dan desloratadine. Antihistamin generasi kedua ini memiliki onset aksi yang cepat, dalam 1 hingga 2 jam setelah pemberian oral, dan biasanya memiliki durasi aksi lebih dari 24 jam, sehingga pasien dapat meminumnya sekali sehari. Bila dosis harian teratur, antihistamin generasi kedua ini dapat meringankan beberapa gejala pada mata.⁽⁴⁹⁾ Efek klinis untuk mengendalikan gejala hidung pada rinitis alergi *intermittent* berlangsung selama 2 minggu dan pada rinitis alergi *persistent* yang berlangsung 4 minggu.⁽⁵⁰⁾ Berbeda dengan antihistamin generasi pertama, antihistamin generasi kedua relatif aman. Keamanan jangka panjang antihistamin generasi kedua, termasuk cetirizin, levosetirizin, feksofenadin, loratadin dan desloratadin, telah divalidasi dalam uji klinik terkontrol secara acak (RCT) yang berlangsung 6 hingga 18 bulan, pada pasien anak dan dewasa.^(47,48,51) Antihistamin intranasal dapat dipakai sebagai terapi lini pertama. Penggunaannya dapat meningkatkan dosis obat ke jaringan hidung sambil mengurangi efek sistemik⁽⁵²⁾ dan memiliki onset aksi yang lebih cepat daripada antihistamin oral (15 hingga 30 menit) sehingga sangat berguna pada pasien dengan gejala hidung episodik atau pada pengobatan dini pada pasien sebelum terhirup alergen.⁽⁵³⁾ Karena efek pencucian mukosa hidung, formula antihistamin intranasal memerlukan interval pemberian yang lebih cepat (6 sampai 12 jam). Keuntungan lain dari antihistamin intranasal adalah kemampuannya untuk menghilangkan gejala hidung tersumbat yang jauh lebih baik. Pada penggunaan antihistamin intranasal didapatkan penurunan skor gejala hidung total [TNSS] yang lebih baik daripada antihistamin oral, dan kemampuan ini sama baiknya dengan kortikosteroid intranasal.⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾ Dalam uji klinik *multicenter* terkontrol secara acak (RCT) dan buta ganda, dengan kelompok paralel, di Cina menunjukkan bahwa azelastin dan levocabastin intranasal yang umum digunakan di seluruh dunia aman

dan efektif dalam pengobatan pasien rinitis alergi persisten sedang-berat. (57) Efek samping dan kelemahan yang biasa terjadi pada penggunaan antihistamin intranasal adalah efek samping lokal seperti epistaksis, rasa tidak enak di hidung, sedasi, frekuensi pemberian yang lebih sering, dan harga yang lebih mahal. Dari profil pemberian antihistamin yang dilakukan oleh para dokter perujuk yang dapat dilihat pada Tabel 6.6, 6.7, dan 6.8, tampak bahwa profil pemberian antihistamin berbeda bermakna antar jenis dokter pada kelompok kasus berat. Dokter spesialis kulit kelamin memberikan antihistamin dengan proporsi tertinggi pada kasus berat (Tabel 6.8).

Obat lain yang sama sekali tidak dipakai oleh para dokter yang merujuk pada penelitian penulis adalah antagonis reseptor leukotrien (LTRA). Antagonis reseptor leukotrien (LTRA) digunakan untuk menanggulangi efek dari leukotrien yang menjadi salah satu mediator utama dalam patogenesis rinitis alergi dengan cara menarik eosinofil, meningkatkan kebocoran mikrovaskular, dan meningkatkan sekresi kelenjar mukosa. (58) Montelukast adalah pilihan favorit pasien untuk produk LTRA dan di Cina menempati 11,7% dari penggunaan. Montelukast bekerja dengan memblokir reseptor leukotrien. Montelukast telah terbukti memperbaiki gejala hidung dan mata akibat paparan alergen. (59) LTRA lebih cocok untuk gejala malam hari dan berkontribusi terhadap penurunan gangguan tidur. (60,61) Dibandingkan dengan antihistamin nonsedasi, LTRA lebih baik dalam penanggulangan hidung tersumbat. Penambahan antihistamin ke montelukast dilaporkan memberikan efek yang setara dengan kortikosteroid intranasal. (59) Montelukast dalam kombinasi dengan steroid intranasal juga telah terbukti memperbaiki skor gejala hidung total [TNSS] (62), dan pada pasien rinitis alergi yang resisten steroid, LTRA dapat digunakan sebagai terapi tambahan. (63) Montelukast 5 atau 10 mg sekali sehari dilaporkan sebagai pilihan terapi yang ditoleransi dengan baik dan aman untuk anak. Telah tersedia bentuk alternatif dari LTRA seperti cairan atau tablet disintegrasi oral.

Kortikosteroid intranasal adalah salah satu bagian dari jenis steroid lokal yang sering digunakan oleh dokter untuk pengobatan alergi

(untuk rinitis alergi adalah steroid intranasal, untuk asma adalah steroid hirupan, dan untuk dermatitis alergi/*eczema* adalah steroid topikal). Kortikosteroid intranasal adalah obat anti-inflamasi yang paling manjur untuk pengobatan rinitis alergi.⁽⁶⁴⁾ Penggunaan kortikosteroid intranasal dipilih dalam pengobatan rinitis alergi karena pencapaian kadar obat yang tinggi di mukosa hidung dengan efek samping sistemik yang kecil, sehingga secara langsung memodulasi patofisiologi rinitis alergi, dengan efek signifikan dalam menghambat perekrutan basofil, eosinofil, neutrofil, dan sel mononuklir.⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾ Sebuah penelitian menunjukkan bahwa 86% dosis kortikosteroid intranasal 86% mencapai rongga hidung, dan 60% dosis mencapai rongga hidung posterior.⁽⁶⁸⁾ Efek terapeutik kortikosteroid intranasal tercapai setelah 3-5 jam pemberian dan efek tersebut dapat bertahan hingga 2 minggu. Kortikosteroid intranasal telah terbukti efektif dalam memperbaiki semua gejala hidung pada rinitis alergi.⁽⁶⁹⁾ Untuk hidung tersumbat, kortikosteroid intranasal adalah pengobatan lini pertama yang paling tepat karena lebih efektif daripada pengobatan lainnya.⁽⁷⁰⁾ Kortikosteroid intranasal tidak hanya efektif untuk semua gejala hidung, tetapi juga untuk gejala mata (gatal, kemerahan, dan bengkak) sebaik antihistamin intranasal.⁽⁷¹⁾ Konsentrasi kortikosteroid intranasal yang tinggi dapat dicapai di lokasi reseptor di mukosa hidung, dan ditoleransi dengan baik dengan efek samping yang rendah. Dua uji klinis yang dilaksanakan di Cina⁽⁷²⁾ untuk menilai efek dari kortikosteroid intranasal mometasone furoate 200 µg sekali sehari dalam studi label terbuka *multicenter* yang melibatkan 500 pasien rinitis alergi sedang-berat melaporkan bahwa kortikosteroid intranasal mometasone furoate mengurangi gejala dan meningkatkan kualitas hidup pasien. Sedangkan penelitian lain dengan desain *multicenter*, acak, buta ganda, terkontrol plasebo, paralel yang melibatkan sebanyak 363 orang dewasa dan remaja dengan rinitis alergi yang *intermitent* atau *persistent*⁽⁷³⁾ untuk menilai efek dan keamanan kortikosteroid intranasal fluticasone furoate 110 µg sekali sehari, melaporkan bahwa kortikosteroid intranasal fluticasone furoate lebih aman dan lebih efektif dalam memperbaiki gejala hidung serta dalam menurunkan skor *rhinoscopy* dan aktivitas skor hidup sehari-hari pada

pasien rinitis alergi *intermittent* atau *persistent*. Dari Gambar 6.2, diketahui bahwa pemberi steroid intranasal dengan proporsi tertinggi untuk kasus rinitis alergi adalah dokter spesialis anak (22,3%), disusul dokter spesialis THT (0,9%), dan dokter umum (0,2%).

Obat lain yang juga sama sekali tidak dipakai oleh para dokter yang merujuk pada penelitian penulis adalah stabilisator sel mast. Stabilisator sel mast dapat menstabilkan membran sel mast dan basofil untuk mencegah degranulasi, sehingga menghambat pelepasan berbagai mediator proinflamasi, termasuk histamin. Stabilisator sel mast umumnya digunakan dalam praktik klinis, termasuk kromolin natrium, tranilast, pemirolast potassium dan lain sebagainya. Stabilisator sel mast ini mengurangi gejala hidung gatal, bersin, dan pilek tetapi tidak terlalu efektif dalam mengendalikan sumbatan hidung. Stabilisator sel mast dapat digunakan sebagai pengobatan profilaksis. Walaupun stabilisator sel mast memiliki keamanan dan toleransi yang baik, obat ini termasuk obat lini kedua⁽⁷⁴⁾ karena obat ini memiliki beberapa keterbatasan seperti onset lambat dan aksi pendek, dan tidak efektif untuk semua gejala rinitis alergi.

Obat lain yang juga sama sekali tidak dipakai oleh para dokter yang merujuk pada penelitian penulis adalah dekongestan intranasal, sementara semua kasus rinitis alergi pada penelitian penulis menggunakan dekongestan oral. Dekongestan intranasal dapat menyempitkan pembuluh darah di mukosa hidung dan meningkatkan patensi hidung, sehingga mengurangi gejala hidung tersumbat pada pasien rinitis alergi. Dekongestan intranasal yang paling sering digunakan adalah efedrin hidroklorida, pseudoefedrin hidroklorida, oxymetazoline hidroklorida, xylometazoline hidroklorida dan sebagainya. Dengan kadar 0,05%, oxymetazoline tidak memiliki efek penghambatan yang jelas pada frekuensi denyut ciliary hidung manusia *secara in vitro*.⁽⁷⁵⁾ Dekongestan intranasal hanya sementara meringankan gejala hidung tersumbat pada pasien rinitis alergi, dan bila digunakan bersama kortikosteroid intranasal, efektivitas kortikosteroid intranasal dalam menurunkan gejala hidung buntu.⁽⁷⁶⁾ Dekongestan intranasal dapat menyebabkan *rebound* hidung

tersumbat setelah penggunaan terus menerus selama 5 hari.⁽⁷⁷⁾ Sebagai obat yang termasuk dalam terapi lini kedua, dekongestan intranasal pada umumnya tidak digunakan secara terus menerus selama lebih dari 7 hari⁽⁷⁴⁾, dan untuk anak-anak, dosis yang diberikan adalah setengah dari dosis obat untuk orang dewasa.⁽⁷⁸⁾ Dekongestan oral dapat menyebabkan efek samping sistemik, yaitu hipertensi, iskemia miokard, aritmia, dan takikardia, karenanya tidak direkomendasikan untuk pengobatan pasien rinitis alergi secara terus menerus pada pasien rinitis alergi.

Antikolinergik intranasal dapat menghambat sekresi kelenjar nasal dan vasodilatasi pembuluh darah jalan napas, dan direkomendasikan sebagai obat lini kedua.⁽⁷⁴⁾ Ipratropium bromide, turunan kuaterner isopropil noratropin, terbukti efektif dalam mengendalikan pilek.⁽⁴¹⁾ Walaupun efek samping sistemik dari antikolinergik hidung jarang terjadi, namun perhatian khusus harus diberikan pada pasien yang menderita hipertrofi prostat atau glaukoma.⁽⁷⁴⁾

Irigasi hidung adalah pengobatan sederhana dan murah untuk rinitis alergi. Irigasi hidung memiliki efek pembersihan langsung, melembabkan, menghilangkan lendir dan kerak yang obstruktif, meningkatkan fungsi indera pernapasan dengan segera, menghilangkan atau mengurangi mediator inflamasi (seperti histamin, prostaglandin, leukotrien) dan protein alergenik utama, mengembalikan fungsi mukosiliar hidung yang terganggu, peningkatan *clearance* mukosiliar, dan peningkatan frekuensi denyut silia pada pasien yang menerima pembilasan hidung.⁽⁷⁹⁻⁸⁴⁾ Irigasi hidung juga dapat meningkatkan efektivitas pengobatan topikal, seperti kortikosteroid dan antihistamin intranasal, melalui pembersihan sekresi hidung yang berlebihan dan mengurangi edema yang sudah ada sebelumnya. Irigasi hidung adalah pengobatan tambahan yang baik untuk mempertahankan efektivitas pengobatan lain, terutama pada anak-anak dan wanita hamil.⁽⁸⁴⁾

Pengobatan Asma

Obat pereda dan obat pengontrol adalah pilihan farmakologis untuk pengobatan asma. Obat pereda merupakan obat penyembuh gejala dalam

beberapa menit pada asma yang memburuk atau eksaserbasi. Obat pereda juga digunakan untuk pencegahan bronkokonstriksi karena olahraga. Obat pengontrol merupakan obat pemeliharaan untuk mengendalikan dan mencegah eksaserbasi di masa depan. Obat pengontrol merupakan obat tambahan yang menyertai obat pengontrol untuk pasien asma eksaserbasi dan asma *severe persistent*. Obat yang paling sering digunakan untuk asma adalah agonis beta-2 adrenergik, kortikosteroid, dan antagonis reseptor leukotrien (biasanya montelukast).^(85,86) Pengobatan asma dimulai sesuai dengan tingkat keparahan asma saat pertama didiagnosis. Jika dalam 3 bulan belum terkontrol, maka pengobatan dapat ditingkatkan setelah mempertimbangkan kepatuhan terhadap terapi, faktor lingkungan, dan komorbiditas terkait. Tingkat pengobatan dapat diturunkan setelah asma terkontrol. Setelah asma terkontrol dengan baik dan tingkat perawatan efektif yang terendah ditemukan, maka tingkat pengobatan efektif yang terendah itu bisa dipertahankan sampai 3 bulan.^(87,88) Beta2-agonis kerja pendek (SABA) adalah obat yang digunakan untuk meredakan gejala dengan cepat, biasanya salbutamol. Beta2-agonis kerja pendek (SABA) digunakan untuk menghilangkan gejala asma akut, terutama pada pasien dengan gejala siang hari dan dengan fungsi paru normal. Obat jenis antikolinergik yang dihirup, biasanya ipratropium, adalah obat pereda lini kedua⁽⁸⁹⁾, obat ini kurang efektif daripada SABA, tetapi dapat memiliki efek sinergis ketika ditambahkan ke SABA selama kekambuhan yang parah dan mengurangi risiko rawat inap.^(87, 88) Pada pasien dewasa, SABA oral atau teofilin kerja pendek adalah alternatif potensial untuk SABA, namun memiliki onset aksi yang lebih lambat daripada SABA inhalasi dan memiliki risiko efek samping yang lebih tinggi, sehingga tidak direkomendasikan pada anak-anak.⁽⁹⁰⁾ Pada penelitian penulis, didapatkan informasi bahwa dokter yang telah memberikan bronkodilator pada anak sebelum dirujuk adalah dokter spesialis anak (88,0%), disusul dokter spesialis kulit kelamin (6,6%), dokter spesialis THT (2,8%), dan dokter umum (2,7 %).

Kortikosteroid inhalasi (ICS) adalah obat yang digunakan untuk mengendalikan gejala asma jangka panjang. Adanya kondisi persisten atau kekambuhan gejala yang lebih sering adalah indikasi bahwa obat

pengontrol perlu diberikan secara teratur. Untuk pengontrol asma jangka panjang pada anak, kortikosteroid inhalasi (ICS) dengan dosis terapi dipertimbangkan untuk diberikan sesuai kebutuhan selain SABA. Kortikosteroid inhalasi (ICS) dosis rendah yang teratur memperbaiki gejala asma dan fungsi paru-paru, mengurangi kebutuhan pengobatan tambahan, dan mengurangi risiko masuk rumah sakit. Dalam panduan global, kombinasi obat adalah pilihan pertama perawatan asma yang termasuk dalam Tahap 2.^(87,88) Kortikosteroid inhalasi (ICS) berbeda dalam potensi dan bioavailabilitas dengan beclomethasone dipropionate (BDP). Beclomethasone dipropionate (BDP) dan budesonide memiliki efek yang kira-kira setara. Fluticasone propionate dan mometasone tampaknya memberikan aktivitas klinis yang sama dibandingkan dengan beclomethasone dipropionate (BDP) dan budesonide pada setengah dosis. Dosis awal kortikosteroid inhalasi (ICS) harus sesuai dengan tingkat keparahan penyakit.⁽⁸⁶⁾ Pada anak dan remaja, dosis kortikosteroid inhalasi (ICS) awal biasanya akan kurang atau sama dengan 200 mikrogram beclomethasone dipropionate (BDP) atau setara per hari, diberikan pada awalnya dua kali sehari (kecuali ciclesonide yang sekali sehari). Lebih dari 200-400 µg beclomethasone dipropionate (BDP) atau setara akan dianggap dosis moderat pediatrik, dan lebih dari 400 µ gram merupakan dosis tinggi pediatrik. Dosis kortikosteroid inhalasi (ICS) kemudian harus diturunkan ke dosis efektif terendah di mana kontrol asma dipertahankan. Semakin banyak bukti yang menunjukkan bahwa pada dosis yang disarankan kortikosteroid inhalasi (ICS) aman dan efektif pada anak-anak dengan asma.^(91,96) Terdapat laporan dari penelitian lanjutan jangka panjang yang menunjukkan beberapa efek dari penggunaan kortikosteroid inhalasi (ICS) lama pada dosis menengah-tinggi dengan gangguan pertumbuhan pada anak-anak pra-pubertas pada tahun-tahun pertama pengobatan, dan lebih rendahnya tinggi badan akhir saat dewasa.⁽⁹²⁻⁹⁴⁾ Namun, asma yang tidak terkontrol itu sendiri dapat memengaruhi tumbuh kembang pasien.⁽⁹⁵⁾ Oleh karena itu, setelah terkontrolnya gejala, terapi kortikosteroid inhalasi (ICS) harus secara bertahap dikurangi sampai dosis efektif terendah. Supresi adrenal juga telah dilaporkan pada sejumlah kecil anak-anak yang mendapat kortikosteroid inhalasi (ICS).⁽⁹⁶⁾ Lamanya pengobatan

kortikosteroid inhalasi (ICS) yang dapat meningkatkan risiko insufisiensi adrenal klinis tidak diketahui, tetapi kemungkinan dapat terjadi pada dosis kortikosteroid inhalasi (ICS) tinggi ($\geq 800 \mu\text{g}$ beclomethasone dipropionate [BDP] per hari atau setara). Tes fungsi adrenal seperti tes hormon adrenokortikotropik (ACTH) dosis rendah mungkin berguna dalam memprediksi insufisiensi adrenal yang relevan secara klinis pada anak yang menggunakan kortikosteroid inhalasi (ICS) dosis tinggi, tetapi belum diketahui seberapa sering perlu diulang pada anak-anak. Dalam meta-analisis dari studi observasional, diketahui bahwa penggunaan partikel obat ekstra-halus (diameter $< 2 \mu\text{m}$) dibandingkan dengan penggunaan partikel halus beclomethasone dipropionate [BDP] yang diberikan sebagai terapi tunggal atau dalam kombinasi dengan LABA menunjukkan penurunan tingkat eksaserbasi yang lebih baik pada pasien asma yang parah.⁽⁹⁷⁾ Resistansi kortikosteroid juga merupakan masalah spesifik lain yang sedang diteliti, termasuk mekanisme molekuler pada perubahan reseptor glukokortikoid.⁽⁹⁸⁾ Pasien perlu dievaluasi dalam hal kepatuhan pengobatan, teknik pemakaian inhaler, paparan alergen terus menerus, adanya komorbiditas seperti rinosinusitis, refluks gastroesofagus, obesitas, dan apnea tidur obstruktif. Pada remaja juga pada orang dewasa, kombinasi kortikosteroid inhalasi (ICS) dan agonis adrenergik beta-2 long-acting (LABA), termasuk salmeterol dan formeterol, harus dipertimbangkan sebelum meningkatkan dosis $400 \mu\text{g}$ beclomethasone dipropionate [BDP] atau ekuivalen per hari dan tentu saja sebelum pemberian $800 \mu\text{g}$ beclomethasone dipropionate [BDP]. Agonis adrenergik beta-2 long-acting (LABA) tidak boleh digunakan sebagai monoterapi untuk asma tetapi hanya dengan kombinasi dosis tetap yang juga mengandung kortikosteroid inhalasi (ICS). Penelitian terbaru menunjukkan bahwa risiko efek samping yang terkait dengan penggunaan agonis adrenergik beta-2 long-acting (LABA) ketika dikombinasikan dengan kortikosteroid inhalasi (ICS) sama mirip dengan risiko menggunakan kortikosteroid inhalasi (ICS) saja.^(99,100) Namun, kombinasi kortikosteroid inhalasi (ICS) dan agonis adrenergik beta-2 long-acting (LABA) ini lebih mahal dan tidak mengurangi risiko eksaserbasi lebih lanjut dibandingkan dengan kortikosteroid inhalasi (ICS) saja. Penelitian pada pada remaja dan orang dewasa⁽¹⁰⁰⁾ selama 26 minggu

yang diikuti oleh 6.208 anak-anak berusia 4-11 tahun dengan asma dan eksaserbasi pada tahun sebelumnya menunjukkan bahwa penambahan salmeterol pada flutikason efektif dan tidak menyebabkan peningkatan efek samping yang serius yang terkait dengan asma dibandingkan dengan penggunaan kortikosteroid inhalasi (ICS) sendiri.⁽¹⁰¹⁾ Antagonis reseptor leukotrien (LTRA) bekerja dengan cara memblokir beberapa respons inflamasi, seperti konstriksi saluran napas dan sekresi lendir, yang dimediasi oleh leukotrien yang dilepaskan selama reaksi asma oleh sel-sel yang terlibat dalam patogenesis asma. Dalam pedoman asma global, antagonis reseptor leukotrien (LTRA) direkomendasikan dalam bentuk monoterapi sebagai pilihan kedua setelah kortikosteroid inhalasi (ICS) dosis rendah, sebagai pengobatan awal asma kronis. Dalam pengobatan tahap berikutnya antagonis reseptor leukotrien (LTRA) dapat dianggap sebagai obat tambahan selain kortikosteroid inhalasi (ICS) untuk meningkatkan gejala dan fungsi paru-paru dan meningkatkan aktivitas anti-inflamasi.⁽¹⁰²⁾ Kombinasi antagonis reseptor leukotrien (LTRA) dan kortikosteroid inhalasi (ICS) dipertimbangkan terutama untuk anak asma di bawah usia 5 tahun⁽¹⁰³⁾, terutama untuk asma yang diinduksi *exercise* (olahraga).⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁵⁾ *Review* sistematik pada beberapa penelitian yang melibatkan lebih dari 2.700 anak-anak dan remaja menginformasikan bahwa profil keamanan montelukast sama dengan plasebo walaupun untuk penggunaan jangka panjang.⁽¹⁰⁶⁾ Pilihan pengobatan untuk asma pada tahap pengobatan 3 berbeda, dan perbedaan tersebut tergantung pada kelompok umur. Pada anak-anak, kortikosteroid inhalasi (ICS) dosis medium plus Beta2-agonis kerja pendek (SABA) sesuai kebutuhan adalah solusi yang lebih disukai, sedangkan pada remaja dan dewasa, kombinasi kortikosteroid inhalasi (ICS) plus Beta2-agonis kerja pendek (SABA) dosis rendah (BDP dengan formoterol atau beclomethasone dipropionate dengan formoterol) adalah solusi yang dipertimbangkan. Menambahkan agonis adrenergik beta-2 long-acting (LABA) ke kortikosteroid inhalasi (ICS) dosis rendah yang sama tampaknya lebih baik dalam kelompok usia ini dalam menurunkan gejala dan meningkatkan fungsi paru-paru dan serta mengurangi risiko eksaserbasi. Dibandingkan dengan agonis adrenergik

beta-2 long-acting (LABA)/kortikosteroid inhalasi dosis tetap sebagai perawatan pemeliharaan atau kortikosteroid inhalasi (ICS) dosis tinggi, keduanya dengan dibutuhkan Beta2-agonis kerja pendek (SABA). Pilihan lain untuk remaja jika pengontrolan asma tetap suboptimal adalah dengan meningkatkan kortikosteroid inhalasi (ICS) ke dosis sedang, tetapi hal ini kurang efektif daripada bila menambahkan adrenergik beta-2 long-acting (LABA). Pilihan lain yang kurang manjur adalah kortikosteroid inhalasi (ICS) dosis rendah atau ditambah dengan antagonis reseptor leukotrien (LTRA) dosis rendah, dan teofilin berkelanjutan.^(107,103) Pada pasien remaja dengan gejala asma yang tidak terkontrol dengan baik dengan kortikosteroid inhalasi (ICS) dosis menengah, disarankan Tahap Pengobatan 4, yaitu kortikosteroid inhalasi (ICS) dosis rendah/agonis adrenergik beta-2 long-acting (LABA) dengan Beta2-agonis kerja pendek (SABA) sesuai kebutuhan. Untuk anak di bawah umur 12 tahun, jika asma tidak terkontrol dengan menggunakan kortikosteroid inhalasi (ICS) dosis sedang, maka rekomendasinya adalah merujuk anak untuk dievaluasi oleh ahli respirologi anak. Dosis tinggi direkomendasikan hanya ketika asma tidak terkontrol dengan baik dengan kortikosteroid inhalasi (ICS) dosis menengah ditambah agonis adrenergik beta-2 long-acting (LABA) dan atau pengontrol ketiga, seperti antagonis reseptor leukotrien (LTRA). Namun, peningkatan dosis kortikosteroid inhalasi (ICS) akan memberikan sedikit manfaat tambahan dengan peningkatan risiko efek samping. Ketika pasien mengalami gejala atau eksaserbasi persisten meskipun telah mendapatkan kortikosteroid inhalasi (ICS) atau kortikosteroid inhalasi (ICS)/agonis adrenergik beta-2 long-acting (LABA) dosis tinggi, atau opsi lain dari pengobatan Langkah 4, maka ada beberapa opsi farmakologis yang dapat dipertimbangkan pada Tahap 5. Tambahan kortikosteroid oral dosis rendah dapat dipertimbangkan, tetapi memiliki efek samping potensial dalam penggunaan jangka panjang. Prednisolon adalah steroid yang paling banyak digunakan untuk terapi pemeliharaan pada pasien dengan asma kronis.⁽¹⁰⁷⁾ Tekanan darah, gula darah dan urine, kolesterol, kepadatan mineral tulang, tinggi dan berat badan harus dimonitor secara teratur pada pasien yang menggunakan steroid. Dari Gambar 6.2, diketahui

bahwa pemberi steroid inhalasi/hirupan dengan proporsi tertinggi untuk kasus asma adalah dokter spesialis anak (73,6%), disusul dokter spesialis kulit kelamin (24,3%), dan dokter umum (2,0%).

Obat lain yang juga sama sekali tidak dipakai oleh para dokter yang merujuk pada penelitian penulis adalah anti-imunoglobulin E (anti- IgE). Pengobatan menggunakan anti-imunoglobulin E (anti- IgE) untuk pasien yang berumur lebih dari 12 tahun dengan asma alergi yang berat, gangguan fungsi paru-paru, dan sensitif terhadap alergen hirupan, merupakan salah satu pilihan pengobatan asma. Omalizumab adalah anti-imunoglobulin E (anti- IgE) monoklonal yang menurunkan inflamasi dengan cara menurunkan kadar IgE serum dan menghambat ikatan IgE pada reseptor. Omalizumab diberikan dalam bentuk injeksi subkutan setiap 2 atau 4 minggu tergantung pada berat badan pasien dan kadar IgE serum total. Hasil penelitian menunjukkan omalizumab mengurangi frekuensi kekambuhan dan membuat asma menjadi lebih terkontrol.⁽¹⁰⁸⁾ Anak-anak usia sekolah dan remaja dengan asma sedang sampai berat yang diobati dengan omalizumab dalam jangka panjang mengalami penurunan frekuensi kekambuhan, meningkatkan kualitas hidup, dan mengurangi kebutuhan akan obat-obatan standar lainnya untuk pengendalian asma.^(109,110) Omalizumab aman dan ditoleransi dengan baik, namun terdapat kelemahan, yaitu ketidaknyamanan bagi pasien karena pemberiannya secara subkutan dan harga obatnya mahal. Penggunaan pengobatan antibodi monoklonal anti-IL5 spesifik (mepolizumab), dengan indikasi eosinofilia dalam dahak > 3% (biomarker untuk mengidentifikasi pasien responsif), masih diperdebatkan. Beberapa uji klinis menunjukkan bahwa obat biologik anti-eosinofil efektif untuk pengobatan asma berat yang tergantung pada kortikosteroid sistemik dengan endotipe “eosinofilik” (asmanya sebagian besar tergantung pada patofisiologi eosinofil), dengan efek menguntungkan pada proses *remodeling* jalan napas.^(111,112)

Metode pengobatan yang belum pernah tidak dipakai oleh para dokter yang merujuk pada penelitian penulis adalah imunoterapi. Berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa imunoterapi alergen subkutan dan sublingual (SCIT dan SLIT) memberi manfaat dalam mengurangi gejala asma dan hiperreaktivitas bronkial pada anak-anak yang tidak sepenuhnya

responsif terhadap obat lainnya termasuk kortikosteroid inhalasi (ICS).⁽¹¹¹⁾ Profil keamanan SLIT lebih baik daripada SCIT. Obat lain yang sering digunakan tetapi tidak direkomendasikan untuk penggunaan rutin adalah teofilin (metilxantin paling banyak digunakan). Teofilin memiliki efikasi rendah dalam mengobati bronkokonstriksi pada asma dan menimbulkan efek samping pada pemberian dengan dosis yang lebih tinggi.⁽¹¹³⁾

Obat lain yang juga sama sekali tidak dipakai oleh para dokter yang merujuk pada penelitian penulis adalah kromon (nedocromil sodium dan sodium cromoglycate). Kromon digunakan sebagai stabilisator sel mast, memiliki profil keamanan baik, tetapi efikasi rendah.⁽¹¹⁴⁾ Teofilin dan kromon dimasukkan dalam pedoman sebagai obat lini kedua dalam perawatan tahap awal dan pencegahan asma karena *exercise* (olahraga). Triamcinolone intramuscular biasa digunakan untuk pengobatan asma berat. Studi pada anak-anak menunjukkan bahwa triamcinolone intramuscular dapat menurunkan peradangan eosinofilik, mengurangi obstruksi jalan napas, dan mencegah kekambuhan pada anak dengan asma berat^(115,116), tetapi memiliki efek samping yang lebih buruk daripada kortikosteroid oral.^(117,118) Penambahan antikolinergik seperti tiotropium bromida inhalasi (*long acting*) pada kortikosteroid inhalasi plus agonis adrenergik beta-2 long-acting (LABA) meningkatkan fungsi paru dan mengendalikan gejala asma pada pasien dewasa dengan asma persisten berat⁽¹¹⁹⁾, namun, belum ada penelitian tentang penggunaan tiotropium pada anak-anak yang menderita asma.

Pengobatan Dermatitis Atopik

Sasaran manajemen dermatitis atopik mencakup penurunan dan pencegahan gejala untuk meningkatkan kualitas hidup dengan cara yang aman, hemat biaya, dan sesuai dengan lingkungan. Panel ahli merekomendasikan pendekatan bertahap untuk pengobatan berdasarkan keparahan penyakit. Penyakit ringan memerlukan penanganan dasar dan atau pengobatan akut sesuai kebutuhan, sementara penyakit dengan keparahan sedang hingga berat mungkin memerlukan anti-inflamasi topikal dan monitoring lebih lanjut dengan lesi yang bandel. Rekomendasi

untuk terapi dasar mengintegrasikan lima pilar manajemen dermatitis atopik yang mencakup pendidikan, penghindaran pemicu, memperbaiki barrier kulit, penurunan inflamasi, dan mengendalikan siklus gatal-garuk.⁽¹²⁰⁾

Edukasi pasien dikomunikasikan dengan bahasa orang awam dan mencakup diskusi rutin tentang tujuan terapi jangka pendek dan jangka panjang.⁽¹²⁰⁻¹²⁵⁾ Edukasi pasien dalam hal terapeutik adalah pendekatan yang berpusat pada pasien untuk manajemen dermatitis atopik yang memerlukan keterampilan, seperti merawat dirinya dan adaptasi dalam program pengobatan yang mengarah pada pengendalian penyakit yang lebih baik.^(124,126,127) Implementasi program pendidikan terstruktur dan multidisiplin mengurangi keparahan, rasa gatal, dan kopling.⁽¹²⁸⁾ Program bervariasi dalam jenis, konten, dan organisasi.⁽¹²⁹⁾ Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk implementasi dan efektivitas biaya program di daerah dengan norma budaya yang berbeda.⁽¹³⁰⁾ Lokakarya yang dilakukan di ruang kelas atau sesi pendidikan yang dipimpin perawat dapat meningkatkan kesadaran pasien tentang penyakit dan kepatuhan mereka.^(130,131) Penggunaan video instruksional yang standar juga dapat dieksplorasi sebagai cara hemat untuk mengedukasi pasien.⁽¹²⁸⁾ Program edukasi berpusat pasien dalam manajemen dermatitis atopik direkomendasikan sebagai tambahan terapi konvensional. [Level 2+, C]. Selebaran untuk informasi pasien yang disajikan dalam bahasa lokal dapat dianggap sebagai program edukasi yang hemat biaya.⁽¹²⁹⁾ Video instruksional juga dapat dieksplorasi sebagai cara hemat untuk edukasi pasien. [Level 4, GPP]. Perawat dermatologi spesialis dapat mengadakan sesi edukasi singkat untuk mengurangi keparahan dermatitis atopik. [Level 4, GPP]. Topik spesifik dapat bervariasi sesuai dengan kondisi praktik setempat, namun, tema umum yang dapat dibahas selama sesi ini adalah perawatan proaktif untuk pencegahan, penghindaran dan modifikasi pemicu dari lingkungan, modifikasi gaya hidup, dan penghindaran dari cedera kulit. Di daerah tropis, iklim yang panas dan lembab adalah penyebab *flare* dan gatal tersering dilaporkan. Beberapa saran yang diberikan juga mengenai kegiatan di luar ruangan dan pilihan bahan pakaian. Langkah-langkah dasar pengendalian gatal termasuk

menjaga kuku tetap pendek dan mengenakan pakaian yang longgar dan ringan serta menghindari kain sintetis yang menghilangkan panas dan keringat. Penggunaan obat-obatan tradisional dapat menjadi penyebab kekambuhan dermatitis atopik. Alergi makanan pada dermatitis atopik masih bisa diperdebatkan. Peran diet dalam perjalanan dan pengobatan dermatitis atopik kontroversial dan tidak dipahami dengan baik. Beberapa literatur mendukung gagasan bahwa diet eliminasi dapat memperbaiki dermatitis atopik yang parah. Namun, pembatasan makanan yang tidak perlu pada anak akan menyebabkan kekurangan gizi. Dalam publikasi terbaru, untuk menghindari paparan terhadap hewan peliharaan, hewan peliharaan harus ditaruh di luar rumah.

Pelembab merupakan andalan utama dalam manajemen dermatitis atopik dan harus dipakai secara bebas dan sering, terutama untuk *flare* akut, untuk pencegahan kekambuhan, untuk melembabkan, dan untuk melindungi kulit.^(120,121,123) Pelembab harus diberikan pada kulit setelah mandi dan setidaknya 2 hingga 3 pemakaian per hari [Level 1+, B]. Kecocokan dan ketersediaan pelembab harus dipertimbangkan.⁽¹³¹⁾ Pelembab yang dapat menarik dan mengikat air dari epidermis lebih dalam ke lapisan subkutan dikenal sebagai humektan. Humektan membentuk film hidrofobik untuk memperlambat kehilangan air transepidermal (TEWL) yang dikenal sebagai oklusif. Humektan menghaluskan kulit dengan cara mengisi celah di antara corneocytes yang terdeskuamasi yang dikenal sebagai emolien.^(132,133) Pelembab yang dominan ceramide sering disebut sebagai pelembab terapeutik.⁽¹³⁴⁾ Formulasi pelembab harus sesuai untuk iklim, kelembaban dan kondisi lingkungan pasien untuk memastikan kepatuhan. Dianjurkan untuk menggunakan pelembab di semua tingkat keparahan dermatitis atopik. [Level 1, A] Di Asia, emolien tradisional seperti minyak kelapa murni biasa digunakan.^(135,136) Pada pasien dengan dermatitis atopik ringan hingga sedang, minyak kamelia menurunkan rasa gatal dan membantu mengurangi penggunaan obat salep topikal. Minyak zaitun dapat mengurangi jumlah koloni *Staphylococcus aureus* tetapi menyebabkan eritema dan mengurangi integritas stratum korneum. Minyak kelapa murni menurunkan skor SCORAD, TEWL dan kapasitansi kulit, dan mengurangi kolonisasi *S. Aureus*.^(135,136) Zat anti-

inflamasi baru ditambahkan ke formula pelembab untuk menghemat penggunaan steroid (misalnya, telmesteine, produk pemecahan filaggrin, *Vitis vinifera*, dan ceramide).⁽¹³⁵⁾ MAS063DP adalah krim untuk perbaikan barrier kulit nonsteroid yang mengandung asam glycyrrhetic, ekstrak *V. vinifera* dan telmesteine dalam kombinasi dengan *shea butter (emollient)* dan asam *hyaluronic (humectant)*. MAS063DP terbukti menjadi monoterapi yang efektif untuk dermatitis atopik ringan hingga sedang pada pasien anak dan dewasa.^(130,135) Dari *review* sistematik Cochrane yang mendokumentasikan 4 trial klinik MAS063DP, dilaporkan bahwa MAS063DP empat kali lebih efektif dalam memperbaiki dermatitis atopik, mengurangi rasa gatal, menurunkan flare, dan meningkatkan kepuasan pasien bila dibandingkan dengan plasebo.⁽¹³⁵⁾ Profil perawatan kulit yang dilakukan oleh para dokter perujuk di penelitian penulis dapat dilihat pada Tabel 6.6, 6.7, dan 6.8. Dari data tersebut tampak bahwa profil eliminasi alergen berbeda bermakna antar jenis dokter baik pada kelompok kasus ringan, sedang, dan berat. Dokter umum mulai memprogramkan eliminasi alergen pada kasus berat (Tabel 6.8), sementara dokter spesialis anak dan dokter spesialis THT tidak pernah memprogramkan (Tabel 6.6, 6.7, dan 6.8).

Tidak ada standar tentang frekuensi atau durasi mandi untuk pasien dermatitis atopik. Namun, disarankan untuk secara hati-hati bila ingin menghilangkan kulit yang berkerak dan menghilangkan kontaminan bakteri. Pilihan produk pembersih sangat memengaruhi keparahan dermatitis atopik pada beberapa pasien. Penggunaan antiseptik (misalnya, klorheksidin, triclosan, dan kalium permanganat) saat mandi tidak terbukti bermanfaat bagi pasien dermatitis atopik.⁽¹³⁷⁾ Sabun alkali dan obat dapat menghilangkan mantel asam pada permukaan kulit yang memiliki pH normal 5,5. Penggunaan pembersih non sabun, seperti gliserin, lauryl glukosida, gel berbasis tokoferol dengan pH rendah atau netral dan hypoallergenic serta bebas pewangi direkomendasikan.⁽¹³⁷⁾ Mandi dengan natrium hipoklorit dapat menjadi pilihan bagi beberapa pasien.⁽¹³⁸⁾ Sangat tidak dianjurkan untuk menggosok dengan handuk mandi. Penggunaan pembersih non sabun yang netral, dengan rendah pH, *hypoallergenic*, dan bebas pewangi direkomendasikan [Level 3, C].

Kortikosteroid topikal dapat diandalkan untuk mengendalikan *flare* dan diindikasikan pada kasus yang gagal merespons secara memadai perawatan kulit dengan pelembab. Kortikosteroid topikal direkomendasikan untuk penggunaan jangka pendek karena efek sampingnya cukup besar. Steroid dikelompokkan menjadi tujuh kelas berdasarkan potensinya.^(121,123,130,139) Ketersediaan steroid topikal bervariasi dari satu negara ke negara. Sebagian besar kasus dermatitis atopik hanya membutuhkan steroid potensi ringan. Steroid topikal potensi tinggi untuk 'perbaikan cepat' dan untuk pasien belum responsif dengan steroid potensi ringan tidak dianjurkan. Perlu dicari penyebab rendahnya efikasi steroid potensi ringan seperti buruknya kepatuhan dan takifilaksis.^(137,139) Pasien dan pengasuh harus dididik agar tidak ada kesalahpahaman tentang steroid dan kemungkinan 'steroid fobia'.^(120,137,139) Pemberian steroid topikal bermanfaat untuk *flare* yang tidak dapat dikendalikan dengan perawatan kulit konvensional dan pelembab. [Level 1, A] Dianjurkan agar dokter memberikan instruksi praktis dan bisa diterapkan oleh pasien tentang penggunaan steroid topikal. Selidiki penyebab berkurangnya kemanjuran sebelum menggunakan kortikosteroid topikal dengan potensi lebih tinggi. [Level 1+, B]. Dengan sediaan steroid topikal yang tepat akan mendapatkan hasil pengobatan yang lebih baik. Lotion dan gel harus digunakan untuk dermatitis atopik akut dengan eksudasi dan lepuh, dan di daerah yang berbulu. Salep digunakan untuk area yang tebal dan kering, dan untuk telapak tangan. Krim dapat digunakan di semua area.⁽¹³⁵⁾ Pemberian steroid topikal dua kali sehari selama tidak lebih dari 3 minggu, efektif untuk sebagian besar pasien.^(130,140) Efek samping harus dipantau, termasuk kemungkinan penekanan poros hipotalamus-hipofisis-adrenal, terutama pada anak yang menggunakan kortikosteroid topikal jangka panjang. Tidak ada rekomendasi untuk pemantauan spesifik efek samping sistemik.⁽¹³⁷⁾ Pemberian steroid topikal dengan proporsi tertinggi untuk kasus dermatitis atopik adalah dokter spesialis kulit kelamin (97,3%), disusul dokter umum (2,7%).

Obat lain yang juga sama sekali tidak dipakai oleh para dokter yang merujuk kasus dermatitis atopik pada penelitian penulis adalah penghambat kalsineurin topikal (TCI) tacrolimus dan pimecrolimus.

Penghambat kalsineurin topikal (TCI) tacrolimus dan pimecrolimus pada pasien dengan dermatitis atopik memiliki efikasi yang sebanding dengan steroid topikal. Penghambat kalsineurin topikal direkomendasikan untuk pasien resisten steroid, pasien dengan pengobatan jangka panjang, untuk pasien yang mengalami atrofi steroid, atau bila perlu merawat area yang sensitif (misalnya wajah, area anogenital, lipatan kulit), dan untuk anak-anak [Level 1+, B].^(137,141) Penghambat kalsineurin topikal (TCI) menghambat fungsi limfosit T, yang memainkan peran sentral dalam terjadinya reaksi inflamasi.⁽¹²¹⁾ Karena salep tacrolimus dan krim pimecrolimus dapat menyebabkan ketidaknyamanan kulit, maka penggunaan kortikosteroid topikal harus dipertimbangkan terlebih dahulu untuk meminimalkan reaksi lokal karena penghambat kalsineurin topikal (TCI). Kortikosteroid topikal dapat digunakan bersama-sama dengan penghambat kalsineurin topikal (TCI).⁽¹⁴¹⁾ Salep Tacrolimus biasanya diberikan setelah mandi. Salep tacrolimus 0,03% untuk anak usia 2 hingga 5 tahun (berat badan <20 kg) diberikan dosis tidak lebih dari 1 g; untuk anak usia 6 hingga 12 tahun (sekitar 20 hingga 50 kg berat badan), diberikan dosis 2 hingga 4 g; dan untuk anak-anak lebih dari 13 tahun (sekitar 50 kg berat badan), dosis hingga 5 g. Salep tacrolimus 0,03% ini harus diberikan maksimal dua kali sehari. Pimecrolimus tersedia dalam bentuk krim 1% dan diserap lebih sedikit dari salep tacrolimus. Penggunaannya yang direkomendasikan adalah dua kali per hari, interval sekitar 12 jam antara aplikasi. Pemberian terus menerus dari salep tacrolimus 2 sampai 3 kali per minggu setelah induksi remis dapat menghambat kekambuhan gejala (terapi proaktif).^(120,121,123,141) Penggunaan penghambat kalsineurin topikal (TCI) yang proaktif dan intermiten direkomendasikan untuk membantu mencegah kekambuhan sekaligus mengurangi kebutuhan akan kortikosteroid topikal dan lebih efektif daripada penggunaan emolien saja.⁽¹²¹⁾ Kerugian penggunaan penghambat kalsineurin topikal (TCI) adalah harganya mahal dan dapat menyebabkan rasa terbakar dan menyengat. Penggunaan penghambat kalsineurin topikal (TCI) hingga 5 tahun tidak meningkatkan prevalensi infeksi virus pada kulit, namun, dokter harus memberi tahu pasien mereka tentang risiko teoretis. Pemantauan darah rutin pada pasien yang menggunakan tacrolimus dan pimecrolimus tidak dianjurkan.⁽¹³⁷⁾

Fototerapi dapat digunakan sebagai pengobatan lini kedua pada pasien yang kondisi medis, fisik, dan atau psikologisnya sangat dipengaruhi oleh penyakit mereka, yang mungkin termasuk dampak negatif pada interaksi sosial atau interpersonal. Fototerapi dapat digunakan sebagai terapi pemeliharaan pada penyakit kronis dan sering digunakan pada dermatitis atopik parah.⁽¹⁴²⁾ Sementara mekanismenya belum sepenuhnya dijelaskan, ultraviolet (UV) dianggap memiliki aksi anti-inflamasi dan immunosupresif lokal.⁽¹⁴¹⁾ Fototerapi dengan *narrowband* ultraviolet B atau UVB (UVBTL01) dan UVA1 paling sering digunakan. UVA1 dosis menengah dapat digunakan untuk mengontrol *flare* akut sedangkan *narrowband*-UVB dapat digunakan dalam pengelolaan dermatitis atopik kronis.^(142,143) UVA1 dosis tinggi berguna untuk mengontrol eksaserbasi akut. Perawatan dermatitis atopik dengan fototerapi harus di bawah pengawasan aktif dari dokter yang ahli dalam teknik fototerapi.⁽¹⁴²⁾ Fototerapi adalah pengobatan dermatitis atopik lini kedua, setelah kegagalan pengobatan lini pertama (emolien, steroid topikal, dan penghambat kalsineurin topikal) [Level 2+, C].

Steroid sistemik memiliki peran terbatas dalam pengobatan dermatitis atopik dan harus dihindari jika mungkin. Penggunaan harus bijak untuk dermatitis atopik yang parah, eksaserbasi akut, dan sebagai terapi antara yang bersifat jangka pendek dari pengobatan sistemik lain.^(120,121,130,142) Pada anak-anak, kisaran dosis 0,5 hingga 1,0 mg/kgBB prednisone atau prednisolon sebagai tablet atau sirup. Untuk pemberian enteral, triamcinolone acetone injeksi intramuskuler dapat digunakan.⁽¹⁴²⁾ Dokter harus memberitahu pasien tentang kemungkinan supresi adrenal dan kekambuhan kembali setelah penghentian pengobatan.^(141,142) Steroid oral tidak boleh digunakan untuk semua kasus dermatitis atopik dan diberikan hanya dengan dosis minimum dan durasi yang sesingkat. [Level 1 ++, A]. Dokter pemberi steroid oral dengan proporsi tertinggi untuk kasus dermatitis atopik yang dirujuk adalah dokter spesialis kulit kelamin (92,3%), disusul dokter spesialis anak (4,5%), dan disusul dokter umum (3,2%).

Obat lain yang juga sama sekali tidak dipakai oleh para dokter yang merujuk kasus dermatitis atopik pada penelitian penulis adalah

siklosporin. Siklosporin adalah immunosupresan sel T yang memiliki efek menurunkan produksi interleukin (IL)-2.⁽¹⁴²⁾ Siklosporin berefek cepat dan ditoleransi dengan baik oleh anak-anak dan pasien rawat inap dalam kondisi krisis. Siklosporin memperbaiki dermatitis atopik dalam 1-2 bulan pertama terapi, sangat cepat mengurangi gejala pruritus pada anak dengan dermatitis atopik kronis yang parah.^(120,130,142) Siklosporin harus diberikan pada dosis efektif terendah dengan periode perawatan terpendek karena toksisitasnya terkait dengan dosis yang tinggi dan pemberian jangka panjang. Pada anak-anak, dosis awal dapat berkisar dari 2,5 mg/kgBB/hari dan secara bertahap meningkat sampai respon klinis memadai (hingga 4-5 mg/kgBB/hari), dan diprogram hingga 3 bulan.^(121,123,141) Sebagian besar efek samping dapat diprediksi dan tergantung pada dosis. Efek samping siklosporin meliputi infeksi, nefrotoksitas, hipertensi, tremor, hipertrikosis, sakit kepala, hiperplasia gingiva, dan peningkatan risiko terjadinya kanker kulit, dan limfoma.⁽¹⁴²⁾ Pasien yang menggunakan siklosporin harus dipantau dalam beberapa hal, yaitu: tekanan darah, fungsi ginjal, urinalisis, profil lipid puasa, hitung darah lengkap (CBC), fungsi hati, elektrolit, asam urat, kemungkinan tertular tuberkulosis, kemungkinan tertular *human immunodeficiency virus* (HIV), dan human chorionic gonadotropin (HCG) [Level 1 ++, B].

Obat lain yang juga sama sekali tidak pernah diresepkan oleh para dokter yang merujuk kasus dermatitis atopik pada penelitian penulis adalah azathioprine. Azathioprine adalah analog purin yang memiliki efek menghambat sintesis DNA. Azathioprine dapat digunakan sebagai agen sistemik lini pertama pada anak-anak dan remaja yang menderita dermatitis atopik berat yang kronis dengan IgE total tinggi yang mana pengobatan dengan siklosporin tidak efektif atau tidak diindikasikan. Onset azathioprine lambat, biasanya hingga 4 minggu, dan biasanya tidak digunakan sebagai obat lini pertama pada dermatitis atopik berat.^(130,140,143) Dosis anak-anak 1 hingga 4 mg/kgBB/hari.^(121,130,142,144) Myelosupresi dan hipersensitivitas karena azathioprine dapat berupa ruam kulit, hepatitis, demam, oliguria, dan gagal pernapasan (jarang tetapi fatal).⁽¹²³⁾ Pasien yang menggunakan azathioprine harus dipantau dalam beberapa hal, yaitu: thiopurine methyltransferase atau TiTopineine S-methyltransferase

(TPMT), darah lengkap, fungsi ginjal, fungsi hati, kemungkinan tertular tuberkulosis, kemungkinan tertular *human immunodeficiency virus* (HIV), dan *human chorionic gonadotropin* (HCG) [Level 1 ++, B].

Obat lain yang juga sama sekali tidak pernah diresepkan oleh para dokter yang merujuk kasus dermatitis atopik pada penelitian penulis adalah metotreksat. Metotreksat adalah metabolit antifolat yang memiliki efek secara negatif memengaruhi fungsi sel T dengan menghambat sintesis DNA, RNA, dan purin. Penggunaan Metotreksat pada anak-anak dermatitis atopik dengan dosis 0,2 hingga 0,7 mg/kgBB per minggu telah terbukti efektif dan aman.⁽¹⁴²⁾ Efek samping jangka pendek adalah gangguan pencernaan dan supresi sumsum tulang. Efek samping jangka panjang adalah fibrosis hati, dan gangguan pada spermatogenesis dan ovulasi.⁽¹⁴²⁾ Pemantauan pasien dermatitis atopik yang menggunakan metotreksat meliputi pemeriksaan darah lengkap, fungsi ginjal, fungsi hati, hepatitis B dan C, kemungkinan tertular tuberkulosis, kemungkinan tertular *human immunodeficiency virus* (HIV), dan *human chorionic gonadotropin* (HCG). [Level 1 ++, B].

Obat lain yang juga sama sekali tidak pernah digunakan oleh para dokter yang merujuk kasus dermatitis atopik pada penelitian penulis adalah mycophenolate mofetil. Mycophenolate mofetil memiliki efek memblokir jalur sintesis purin dengan menghambat enzim inosin monofosfat dehidrogenase. Mycophenolate mofetil berguna untuk pasien dermatitis atopik di mana terapi sistemik lain yang tersedia merupakan kontraindikasi atau tidak ditoleransi.^(120,121,130,141,144) Saat ini hanya tersedia data yang terbatas untuk membuat rekomendasi tentang dosis obat mycophenolate mofetil. Mycophenolate mofetil diberikan per-oral dalam jangka pendek monoterapi dalam bentuk suspensi oral, kapsul atau tablet.⁽¹⁴²⁾ Pada anak-anak, mycophenolate mofetil dapat diberikan dengan kisaran dosis 12 hingga 40 mg/kgBB setiap hari dibagi menjadi dua dosis yang dinaikkan bertahap hingga 75 mg/kgBB (maksimum 3 g). Dosis yang disarankan pada anak-anak adalah 40 hingga 50 mg/kgBB/hari dan pada orang dewasa muda adalah 30 mg/kgBB/hari.⁽¹⁴²⁾ Mycophenolate mofetil ditoleransi dengan baik, namun dapat menyebabkan mual, muntah, dan kram perut pada beberapa pasien.⁽¹⁴²⁾ Pemantauan pasien dermatitis atopik

yang menggunakan mycophenolate mofetil meliputi pemeriksaan darah lengkap, fungsi ginjal, fungsi hati, kemungkinan tertular tuberkulosis, kemungkinan tertular *human immunodeficiency virus* (HIV), dan *human chorionic gonadotropin* (HCG) [Level 2+, C].

Antibiotik diperlukan ketika terdapat infeksi bakteri sekunder dan *S. aureus*. Tidak ada tempat untuk profilaksis antibiotik oral jangka panjang pada dermatitis atopik yang tidak terinfeksi secara klinis karena risiko terjadinya resistensi bakteri dan dermatitis kontak.^(120,121,130,141,144) Asiklovir dan valasiklovir harus diberikan tanpa penundaan untuk pasien dermatitis atopik dengan eksim herpeticum.^(120,121,130,141,144) Antibiotik topikal (mis. asam fusidic atau mupirocin) dapat digunakan untuk infeksi fokal yang tidak bersifat jangka panjang.⁽¹³⁰⁾ Antibiotik topikal krim lebih disukai untuk lesi kulit eksudatif sementara salep berguna untuk lesi kering dengan deskuamasi.⁽¹⁴³⁾ Antibiotik topikal diberikan dua kali sehari dengan perban atau 3 kali sehari tanpa perban selama 7 hingga 10 hari. Penggunaan mupirocin yang berkepanjangan dapat menimbulkan resistansi, sehingga penggunaannya di atas 10 hari tidak direkomendasikan.⁽¹²⁴⁾ Antibiotik sistemik dapat digunakan dalam pengobatan infeksi bakteri bersamaan dengan perawatan standar dermatitis atopik lainnya [Level 1+, B]. Antivirus sistemik dapat digunakan dalam pengobatan eksim herpeticum [Level 2+, B]. Antibiotik topikal dapat digunakan untuk infeksi kulit fokal selama 7 hingga 10 hari [Level 2+, B].

Pasien dermatitis atopik yang menderita dermatographism, rinitis alergi, gatal parah, atau penyakit alergi lainnya mungkin memerlukan penyembuhan gejala dengan antihistamin. Antihistamin umumnya menghasilkan penurunan gejala parsial.^(120,121,142) Penggunaan jangka pendek antihistamin intermiten berguna sebagai penenang karena efek tambahan yang menginduksi tidur. Antihistamin oral nonsedasi tidak direkomendasikan dalam pengobatan dermatitis atopik. Antihistamin topikal juga tidak direkomendasikan.⁽¹⁴¹⁾ Ketergantungan pasien dermatitis atopik pada antihistamin sistemik dapat menunjukkan bahwa program pengobatan dermatitis atopik tidak adekuat [Level 2+, C].

Penggunaan obat tradisional, terapi komplementer atau terapi alternatif untuk pengobatan dermatitis atopik sudah membudaya di banyak negara di Asia.^(121,130,136,140,141,144) Hanya ada bukti terbatas yang mendukung penggunaan rutin terapi ini. Pasien harus diberitahu bahwa ini obat tradisional, terapi komplementer atau terapi alternatif belum cukup dinilai untuk efikasi dan keamanannya. Beberapa ramuan tradisional mungkin memiliki jumlah kontaminan aktif yang tidak diketahui (kortikosteroid), interaksi potensial dengan obat lain, dan dapat berkontribusi terhadap *flare* jika pasien memiliki hipersensitivitas terhadap salah satu bahan ramuan.⁽¹³⁶⁾ Pasien dermatitis atopik dan pengasuh mereka harus diberi tahu bahwa obat tradisional, terapi komplementer atau terapi alternatif belum menjalani uji efikasi dan evaluasi keamanan yang memadai [Level 4, GPP].

PENGOBATAN ALERGI MAKANAN

Dengan tidak adanya obat, manajemen alergi makanan yang efektif membutuhkan penghindaran makanan dan perawatan yang cepat jika terjadi reaksi alergi. Keberhasilan penghindaran makanan bisa cukup rumit dan melibatkan berbagai pihak di luar pasien dan keluarganya, termasuk sekolah, tempat kerja, industri makanan, lembaga pemerintah, otoritas kesehatan masyarakat, dan lainnya. Sebuah survei terhadap 153 pengasuh mengungkapkan bahwa 37% dari pengasuh merawat anak-anak dengan alergi makanan merasa tidak nyaman, 36% mengenali keadaan darurat alergi makanan, 46% mengobati dengan epinefrin, dan 6 % memiliki kesalahpahaman pengertian bahwa makan dalam jumlah kecil alergen makanan tidak apa-apa walaupun pasien tersebut alergi terhadap makanan itu (145). Dalam sebuah survei populasi rujukan alergi makanan, 91% (dari 371 responden) mengatakan mendapat saran melalui sumber internet atau media sosial, dengan 82% mencari saran soal manajemen alergi makanan. Ternyata 25% melaporkan ketidaksesuaian antara saran dari internet dengan saran dari dokter mereka.^(146,147) Profil eliminasi alergen (termasuk di dalamnya alergen makanan) yang dilakukan oleh

para dokter perujuk dapat dilihat pada Tabel 6.6, 6.7, dan 6.8. Dari data tersebut tampak bahwa profil eliminasi alergen berbeda bermakna antar jenis dokter baik pada kelompok kasus ringan, sedang, dan berat. Dokter umum mulai memprogramkan eliminasi alergen pada kasus sedang dan berat (Tabel 7 dan 8), sementara dokter spesialis anak melaksanakan eliminasi alergen dengan proporsi tertinggi baik pada kelompok kasus ringan, sedang, dan berat (Tabel 6.6, 6.7, dan 6.8). Proporsi dokter spesialis kuit dan kelamin melakukan eliminasi alergen terendah ke 2 pada kelompok kasus ringan, dan terendah pada kelompok kasus sedang dan berat (Tabel 6.6, 6.7, dan 6.8). Di antara kasus ringan, sedang, dan berat, proporsi dokter spesialis THT tertinggi dalam melaksanakan eliminasi alergen adalah pada kelompok kasus berat (Tabel 6.8).

Berkenaan dengan manajemen diet, penghindaran ketat biasanya disarankan. Namun, sekitar 70% anak-anak dengan alergi susu dan telur dapat mentolerir makanan ini dalam bentuk setelah dipanaskan (dalam bentuk roti dan sebagainya).⁽¹⁴⁸⁾ Pasien yang menghindari susu atau telur harus dievaluasi secara hati-hati, misalnya dengan menggunakan Uji Provokasi Makanan Terbuka (OFCs) yang diawasi, untuk menentukan apakah mereka dapat menolerir makanan dalam bentuk dipanggang bila reaksi alergi yang parah mungkin terjadi karena makanan tersebut. Mengonsumsi makanan dalam bentuk yang dipanggang, bagi mereka yang mampu, dapat menghasilkan toleransi alergi yang lebih cepat^(149,150), walaupun belum cukup bukti.⁽¹⁵¹⁾ Diet penghindaran alergen dapat menyebabkan kekurangan nutrisi. Dalam sebuah penelitian terhadap 245 anak-anak dengan usia rata-rata 4 tahun yang menghindari 1 hingga 7 makanan membuktikan bahwa anak-anak tersebut memiliki profil indeks massa tubuh yang lebih rendah dibandingkan dengan subjek kontrol yang sehat.⁽¹⁵²⁾ Sebuah *review* sistematis dari 6 studi melaporkan risiko gizi buruk dan kurangnya tinggi badan pada anak-anak alergi makanan yang tidak menerima konseling gizi, dan hal tersebut terkait dengan asupan kalsium dan vitamin D yang tidak memadai.⁽¹⁵³⁾ Oleh karena itu, konseling gizi dan pemantauan pertumbuhan yang direkomendasikan untuk anak-anak dengan alergi makanan.

Penelitian dengan desain kohort retrospektif ini menginformasikan bahwa pada kasus alergi ringan (*mild*) terdapat perbedaan bermakna antar dokter dalam proporsi penggunaan steroid lokal, steroid oral, dan eliminasi alergen; pada kasus alergi sedang (*moderate*) terdapat perbedaan bermakna antar dokter dalam proporsi penggunaan steroid oral, eliminasi alergen, dan perawatan kulit; sedangkan pada kasus alergi berat (*severe*) terdapat perbedaan bermakna antar dokter dalam proporsi penggunaan antihistamin, steroid lokal, steroid oral, eliminasi alergen, dan perawatan kulit. Khusus untuk penggunaan steroid oral sebelum dirujuk terdapat perbedaan bermakna antar dokter untuk semua tingkat keparahan.

RINGKASAN

Untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan bermakna antar dokter dalam pemberian obat yang dicerminkan oleh adanya perbedaan dalam proporsi penggunaan obat simtomatik, antihistamin, steroid lokal, steroid oral, eliminasi alergen, dan perawatan kulit pada masing-masing tingkat keparahan penyakit, maka penulis melakukan sebuah penelitian kohort retrospektif. Pasien yang diteliti berasal dari rujukan dokter umum, dokter spesialis anak, dan dokter spesialis lainnya (dokter spesialis kulit dan kelamin, dokter spesialis THT) dari berbagai wilayah di Indonesia dalam kurun waktu 10 tahun (1 Januari 2008 sampai 31 Desember 2018). Pada kasus alergi ringan (*mild*) terdapat perbedaan bermakna antar dokter dalam proporsi penggunaan steroid lokal, steroid oral, dan eliminasi alergen. Pada kasus alergi sedang (*moderate*) terdapat perbedaan bermakna antar dokter dalam proporsi penggunaan steroid oral, eliminasi alergen, dan perawatan kulit. Pada kasus alergi berat (*severe*) terdapat perbedaan bermakna antar dokter dalam proporsi penggunaan antihistamin, steroid lokal, steroid oral, eliminasi alergen dan perawatan kulit. Khusus untuk penggunaan steroid oral sebelum dirujuk terdapat perbedaan bermakna antar dokter untuk semua tingkat keparahan. Terdapat perbedaan bermakna antar dokter dalam pemberian obat simtomatik, antihistamin, steroid lokal, steroid oral, eliminasi alergen dan perawatan kulit dengan karakteristik yang berbeda pada masing-masing tingkat keparahan penyakit.

REFERENSI

1. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Asher MI, Anderson HR, Stewart AW, Crane J. *Eur Respir J* 1998; 12:315-35.
2. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Koll U, Mitchell E, Robertson C. *Thorax* 2007;62:758-66.
3. Long A, McFadden C, DeVine D, Chew P, Kupelnick B, Lau J. Management of allergic and nonallergic rhinitis. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2002:1-6.
4. Yorgancıoğlu A, Kalaycı O, Kalyoncu AF, Khaltaev N, Bousquet J. Allergic rhinitis and its impact on asthma update (ARIA 2008). The Turkish perspective. *Tuberk Toraks* 2008;56:224-231.
5. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J* 2004;24:758-764.
6. Bachert C, van Cauwenberge P, Olbrecht J, van Schoor J. Prevalence, classification and perception of allergic and nonallergic rhinitis in Belgium. *Allergy* 2006;61:693-698.
7. Endaryanto A. Laporan Penelitian Profil Farmakoterapi Untuk Anak Alergi dari Beberapa Spesialisasi Dokter yang Merujuk. Surabaya (ID): Divisi Alergi Immunologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo; 2020
8. Katelaris CH, Lee BW, Potter PC, Maspero JF, Cingi C, Lopatin A, et al. Prevalence and diversity of allergic rhinitis in regions of the world beyond Europe and North America. *Clin Exp Allergy* 2012;42:186-207.
9. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:466-476
10. Wheatley LM, Togias A. Clinical practice. Allergic rhinitis. *N Engl J Med* 2015;372:456-463.
11. Han DM, Zhang L, Huang D, Wu YF, Dong Z, Xu G, et al. Self-reported prevalence of allergic rhinitis in eleven cities in China. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2007;42:378-384.
12. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab* 2015;66 Suppl 1:8-16.
13. Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD, Nomura I, Hamid QA. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest* 2004;113:651-657.
14. Leung DY. New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation. *Allergol Int* 2013;62:151-161.
15. Suárez-Fariñas M, Dhingra N, Gittler J, Shemer A, Cardinale I, de Guzman Strong C, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Intrinsic atopic dermatitis shows similar TH2 and higher TH17 immune activation compared with extrinsic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:361-370.

16. Kim KH. Overview of atopic dermatitis. *Asia Pac Allergy* 2013;3:79–87.
17. Chen H, Common JE, Haines RL, Balakrishnan A, Brown SJ, Goh CS, Cordell HJ, Sandilands A, Campbell LE, Kroboth K, Irvine AD, Goh DL, Tang MB, van Bever HP, Giam YC, McLean WH, Lane EB. Wide spectrum of filaggrin-null mutations in atopic dermatitis highlights differences between Singaporean Chinese and European populations. *Br J Dermatol* 2011;165:106–114.
18. Noda S, Suárez-Fariñas M, Ungar B, Kim SJ, de Guzman Strong C, Xu H, Peng X, Estrada YD, Nakajima S, Honda T, Shin JU, Lee H, Krueger JG, Lee KH, Kabashima K, Guttman-Yassky E. The Asian atopic dermatitis phenotype combines features of atopic dermatitis and psoriasis with increased TH17 polarization. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1254–1264.
19. Chan YC, Tay YK, Sugito TL, Boediardja SA, Chau DD, Nguyen KV, Yee KC, Alias M, Hussein S, Dizon MV, Roa F, Chan YH, Wananukul S, Kullavanijaya P, Singalavanija S, Cheong WK. A study on the knowledge, attitudes and practices of Southeast Asian dermatologists in the management of atopic dermatitis. *Ann Acad Med Singapore* 2006;35:794–803.
20. Ho SG, Chan HH. The Asian dermatologic patient: review of common pigmentary disorders and cutaneous diseases. *Am J Clin Dermatol* 2009;10:153–168.
21. Osborne, NJ, Koplin, JJ, Martin, PE, Gurrin, LC, Lowe, AJ, Matheson, MC et al Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 668–676.
22. Boyce, JA, Assa'ad, A, Burks, AW, Jones, SM, Sampson, HA, Wood, RA et al Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored Expert Panel Report *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 1105–1118.
23. National Academies of Sciences, Engineering and Medicine Finding a path to safety in food allergy: assessment of global burden, causes, prevention, management, and public policy National Academies of Sciences, Engineering and Medicine, Washington (DC); 2016.
24. 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: 1848–1856.
25. Nwaru, BI, Hickstein, L, Panesar, SS, Roberts, G, Muraro, A, Sheikh, A et al Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis *Allergy* 2014; 69: 992–1007.
26. Gupta, RS, Springston, EE, Warrier, MR, Smith, B, Kumar, R, Pongratic, J et al The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States *Pediatrics* 2011; 128: e9–e17.
27. McWilliam, V, Koplin, J, Lodge, C, Tang, M, Dharmage, S, and Allen, K The prevalence of tree nut allergy: a systematic review *Curr Allergy Asthma Rep* 2015; 15: 54.

28. Moonesinghe, H, Mackenzie, H, Venter, C, Kilburn, S, Turner, P, Weir, K et al Prevalence of fish and shellfish allergy: a systematic review *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016; 117: 264–272.
29. Xepapadaki, P, Fiocchi, A, Grabenhenrich, L, Roberts, G, Grimshaw, KE, Fiandor, A et al Incidence and natural history of hen's egg allergy in the first 2 years of life—the EuroPrevall birth cohort study *Allergy* 2016; 71: 350–357.
30. Schoemaker, AA, Sprickelman, AB, Grimshaw, KE, Roberts, G, Grabenhenrich, L, Rosenfeld, L et al Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children—EuroPrevall birth cohort *Allergy* 2015; 70: 963–972.
31. Peters, RL, Koplin, JJ, Gurrin, LC, Dharmage, SC, Wake, M, Ponsonby, AL et al The prevalence of food allergy and other allergic diseases in early childhood in a population-based study: HealthNuts age 4-year follow-up *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 145–153.
32. Jackson, KD, Howie, LD, and Akinbami, LJ Trends in allergic conditions among children: United States 1997-2011 *NCHS Data Brief* 2013; : 1–8.
33. Sicherer, SH, Munoz-Furlong, A, Godbold, JH, and Sampson, HA US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1322–1326.
34. Hu, Y, Chen, J, and Li, H Comparison of food allergy prevalence among Chinese infants in Chongqing, 2009 versus 1999 *Pediatr Int* 2010; 52: 820–824.
35. Keet, CA, Savage, JH, Seopaul, S, Peng, RD, Wood, RA, and Matsui, EC Temporal trends and racial/ethnic disparity in self-reported pediatric food allergy in the United States *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112: 222–229e3.
36. McGowan, EC, Peng, RD, Salo, PM, Zeldin, DC, and Keet, CA Changes in Food-Specific IgE Over Time in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4: 713–720.
37. Greenhawt, M, Weiss, C, Conte, ML, Doucet, M, Engler, A, and Camargo, CA Jr Racial and ethnic disparity in food allergy in the United States: a systematic review *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1: 378–386.
38. McGowan, EC, Bloomberg, GR, Gergen, PJ, Visness, CM, Jaffee, KF, Sandel, M et al Influence of early-life exposures on food sensitization and food allergy in an inner-city birth cohort *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 171–178.
39. Mahdavinia, M, Fox, SR, Smith, BM, James, C, Palmisano, EL, Mohammed, A et al Racial differences in food allergy phenotype and health care utilization among US children *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 352–357e1.
40. Fox, AT, Kaymakcalan, H, Perkin, M, du Toit, G, and Lack, G Changes in peanut allergy prevalence in different ethnic groups in 2 time periods *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 580–582.
41. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63 Suppl 86:8–160.

42. Hellings PW, Fokkens WJ, Akdis C, Bachert C, Cingi C, Dietz de, et al. Uncontrolled allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: where do we stand today? *Allergy* 2013;68:1–7.
43. Juniper EF, Rohrbaugh T, Meltzer EO. A questionnaire to measure quality of life in adults with nocturnal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:484–490.
44. Nurmatov U, van Schayck CP, Hurwitz B, Sheikh A. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis: an updated Cochrane systematic review. *Allergy* 2012;67:158–165.
45. Li Y, Cheng L, Chen X, Yang B, Wang D. Efficacy evaluation of a pollen blocker cream against dust-mite allergy: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Am J Rhinol Allergy* 2015;29:e129–e133.
46. Jaakkola MS, Quansah R, Hugg TT, Heikkinen SA, Jaakkola JJ. Association of indoor dampness and molds with rhinitis risk: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1099–1110.e18.
47. Simons FE, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1139–1150.e4.
48. Simons FE. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med* 2004;351: 2203–2217.
49. Simons FE, Simons KJ. H1 antihistamines: current status and future directions. *World Allergy Organ J* 2008;1:145–155.
50. Zhang L, Cheng L, Hong J. The clinical use of cetirizine in the treatment of allergic rhinitis. *Pharmacology* 2013;92:14–25.
51. Simons FE. Early Prevention of Asthma in Atopic Children (EPAAC) Study Group. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: an 18-month study. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:535–542.
52. Nickels AS, Dimov V, Wolf R. Pharmacokinetic evaluation of olopatadine for the treatment of allergic rhinitis and conjunctivitis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011;7:1593–1599.
53. Horak F, Ziegelmayer UP, Ziegelmayer R, Kavina A, Marschall K, Munzel U, et al. Azelastine nasal spray and desloratadine tablets in pollen-induced seasonal allergic rhinitis: a pharmacodynamic study of onset of action and efficacy. *Curr Med Res Opin* 2006;22:151–157.
54. Ratner PH, Findlay SR, Hampel F Jr, van Bavel J, Widlitz MD, Freitag JJ. A double-blind, controlled trial to assess the safety and efficacy of azelastine nasal spray in seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94: 818–825.
55. Kaliner MA, Berger WE, Ratner PH, Siegel CJ. The efficacy of intranasal antihistamines in the treatment of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106 Suppl:S6–S11.
56. Feng S, Deng C, Li L, Liao W, Fan Y, Xu G, et al. Efficacy of intranasal antihistamine in the treatment of allergic rhinitis: a meta-analysis. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2014;49:832–838.
57. Han D, Chen L, Cheng L, Liu S, Fu Z, Zhang W, et al. A multicenter randomized double-blind 2-week comparison study of azelastine nasal spray 0.1% versus

- levocabastine nasal spray 0.05% in patients with moderate-to-severe allergic rhinitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2011;73:260–265.
58. Cobanoğlu B, Toskala E, Ural A, Cingi C. Role of leukotriene antagonists and antihistamines in the treatment of allergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;13:203–208.
 59. Kushnir NM. The role of decongestants, cromolyn, guaifenesin, saline washes, capsaicin, leukotriene antagonists, and other treatments on rhinitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2011;31:601–617.
 60. Ouyang Y, Fan E, Li Y, Zhang L. Onset feature and efficacy of early interventional treatment of *Artemisia* pollinosis. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2014;49:272–276.
 61. Hara H, Sugahara K, Hashimoto M, Mikuriya T, Tahara S, Yamashita H. Effectiveness of the leukotriene receptor antagonist pranlukast hydrate for the treatment of sleep disorder in patients with perennial allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol* 2014;134:307–313.
 62. Pinar E, Eryigit O, Oncel S, Calli C, Yilmaz O, Yuksel H. Efficacy of nasal corticosteroids alone or combined with antihistamines or montelukast in treatment of allergic rhinitis. *Auris Nasus Larynx* 2008;35:61–66.
 63. Qu S, Li T, Chen Y, Lin Z, Ou Z. The role of leukotriene D4 antagonist in allergic rhinitis with steroid resistance. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 2005;19:557–559.
 64. Panwankar R, Canonica GW, Holgate ST. In: WHO white book on allergy: update 2013. Milwaukee, WI: World Allergy Organization; 2013.
 65. Bascom R, Wachs M, Naclerio RM, Pipkorn U, Galli SJ, Lichtenstein LM. Basophil influx occurs after nasal antigen challenge: effects of topical corticosteroid pretreatment. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:580–589.
 66. Pipkorn U, Proud D, Lichtenstein LM, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Naclerio RM. Inhibition of mediator release in allergic rhinitis by pretreatment with topical glucocorticosteroids. *N Engl J Med* 1987;316:1506–1510.
 67. Erin EM, Leaker BR, Zacharasiewicz AS, Higgins LA, Williams TJ, Boyce MJ, et al. Single dose topical corticosteroid inhibits IL-5 and IL-13 in nasal lavage following grass pollen challenge. *Allergy* 2005;60:1524–1529.
 68. Shah SA, Berger RL, McDermott J, Gupta P, Monteith D, Connor A, et al. Regional deposition of mometasone furoate nasal spray suspension in humans. *Allergy Asthma Proc* 2015;36:48–57.
 69. Bernstein DI, Levy AL, Hampel FC, Baidoo CA, Cook CK, Philpot EE, et al. Treatment with intranasal fluticasone propionate significantly improves ocular symptoms in patients with seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2004;34:952–957.
 70. Bhatia S, Baroody FM, deTineo M, Naclerio RM. Increased nasal airflow with budesonide compared with desloratadine during the allergy season. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;131:223–228.
 71. Bielory L, Chun Y, Bielory BP, Canonica GW. Impact of mometasone furoate nasal

- spray on individual ocular symptoms of allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy* 2011;66:686–693.
72. Zhang L, Xu G, Wang X, Liu S, Li Y, Wang S, et al. Mometasone furoate nasal spray reduces symptoms and improves quality of life in Chinese patients with moderate to severe allergic rhinitis: a multicenter open-label study. *Acta Otolaryngol* 2009;129:1463–1468.
 73. Han D, Liu S, Zhang Y, Wang J, Wang D, Kong W, et al. Efficacy and safety of fluticasone furoate nasal spray in Chinese adult and adolescent subjects with intermittent or persistent allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2011;32:472–481.
 74. Subspecialty Group of Rhinology, Editorial Board of Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery; Subspecialty Group of Rhinology, Society of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of allergic rhinitis. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2016;51:6–24.
 75. Song XH, Zhang L, Han DM, Wang KJ, Wang H, Zhang W. Effects of oxymetazoline hydrochloride on ex vivo human nasal cilia movement measured with high-speed digital microscopy. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2008;43:268–271.
 76. Meltzer EO, Bernstein DI, Prenner BM, Berger WE, Shekar T, Teper AA. Mometasone furoate nasal spray plus oxymetazoline nasal spray: short-term efficacy and safety in seasonal allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 2013;27:102–108.
 77. Slavin RG. Special considerations in treatment of allergic rhinitis in the elderly: role of intranasal corticosteroids. *Allergy Asthma Proc* 2010;31:179–184.
 78. Subspecialty Group of Rhinology, Editorial Board of Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery; Subspecialty Group of Rhinology and Pediatrics, Society of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Chinese Medical Association; Editorial Board of Chinese Journal of Pediatrics. Guidelines for diagnosis and treatment of pediatric allergic rhinitis (2010, Chongqing). *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2011;46:7–8.
 79. Garavello W, Somigliana E, Acaia B, Gaini L, Pignataro L, Gaini RM. Nasal lavage in pregnant women with seasonal allergic rhinitis: a randomized study. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;151:137–141.
 80. Georgitis JW. Nasal hyperthermia and simple irrigation for perennial rhinitis. Changes in inflammatory mediators. *Chest* 1994;106:1487–1492.
 81. Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM, Kern EB, Congdon DJ, Adolphson CR, et al. Striking deposition of toxic eosinophil major basic protein in mucus: implications for chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:362–369.
 82. Talbot AR, Herr TM, Parsons DS. Mucociliary clearance and buffered hypertonic saline solution. *Laryngoscope* 1997;107:500–503.
 83. Boek WM, Graamans K, Natzijl H, van Rijk PP, Huizing EH. Nasal mucociliary transport: new evidence for a key role of ciliary beat frequency. *Laryngoscope* 2002;112:570–573.

84. Li H, Sha Q, Zuo K, Jiang H, Cheng L, Shi J, et al. Nasal saline irrigation facilitates control of allergic rhinitis by topical steroid in children. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2009;71:50–55.
85. Hargreave FE, Nair P. The definition and diagnosis of asthma. *Clin Exp Allergy* (2009) 39:1652–8.
86. Bush A, Fleming L. Diagnosis and management of asthma in children. *BMJ* (2015) 350:h996.
87. Global Initiative for Asthma GINA Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2017). Available online at: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
88. British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guideline Network. British Guideline on the Management of Asthma. *Thorax*. (2008) 63 Suppl 4:iv1-121.
89. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax* (2005) 60:740–6.
90. Weinberger M, Hendeles L. Theophylline in asthma. *N Engl J Med*. (1996) 334:1380–8.
91. Pedersen S, O'Byrne P. A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Allergy* (1997) 52:1–34.
92. Guilbert TW, Mauger DT, Allen DB, Zeiger RS, Lemanske RF, Jr, Szefer SJ, et al. Growth of preschool children at high risk for asthma 2 years after discontinuation of Fluticasone. *J Allergy Clin Immunol*. (2011) 128:956–63.e1-7.
93. Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, Fuhlbrigge AL, Williams P, Zeiger RS, et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. *N Engl J Med*. (2012) 367:904–12.
94. Loke YK, Bianco P, Thavarajah M, Wilson AM. Impact of inhaled corticosteroids on growth in children with asthma: systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* (2015) 10:e0133428. 10.1371/journal.pone.0133428.
95. Pedersen SE, Hurd SS, Lemanske RF, Jr, Becker A, Zar HJ, Sly PD, et al. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. *Pediatr Pulmonol*. (2011) 46:1–17. 10.1002/ppul.21321.
96. Ahmet A, Kim H, Spier S. Adrenal suppression: a practical guide to the screening and management of this under-recognized complication of inhaled corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. (2011) 7:13. 10.1186/1710-1492-7-13.
97. Sonnappa S, McQueen B, Postma DS, Martin RJ, Roche N, Grigg J, et al. Extrafine versus fine inhaled corticosteroids in relation to asthma control: a systematic review and meta-analysis of observational real-life studies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. (2018) 6:907–15.e7.
98. Thomson NC. Addressing corticosteroid insensitivity in adults with asthma. *Expert Rev Respir Med*. (2016) 10:137–56.
99. Bush A, Frey U. Safety of long-acting beta-agonists in children with asthma. *N Engl J Med*. (2016) 375:889–91.

100. Stempfel DA, Raphiou IH, Kral KM, Yeakey AM, Emmett AH, Prazma CM, et al. Serious asthma events with fluticasone plus salmeterol versus fluticasone alone. *N Engl J Med.* (2016) 12:1822–30.
101. Stempfel DA, Szeffler SJ, Pedersen S, Zeiger RS, Yeakey AM, Lee LA, et al., Safety of adding salmeterol to fluticasone propionate in children with asthma. *N Engl J Med.* (2016) 375:840–9.
102. Paggiaro P, Bacci E. Montelukast in asthma: a review of its efficacy and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis.* (2011) 2:47–58.
103. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LaSouef P, Santanello N, et al.. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* (2001) 108:e48.
104. Caggiano S, Cutrera R, Di Marco A, Turchetta A. Exercise-induced bronchospasm and allergy. *Front Pediatr.* (2017) 5:131.
105. Weiler JM, Brannan JD, Randolph CC, Hallstrand TS, Parson J, Silvers W, et al., Exercise-induced bronchoconstriction update-2016. *J Allergy Clin Immunol.* (2016) 138:1292–5.e36.
106. Bisgaard H, Skoner D, Boza ML, Tozzi CA, Newcomb K, Reiss TF, et al.. Safety and tolerability of montelukast in placebo-controlled pediatric studies and their open-label extension. *Pediatr Pulmonol.* (2009) 44:568–79.
107. Normansell R, Kew KM, Mansour G. Different oral corticosteroid regimens for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* (2016) 5:CD011801.
108. Chipps BE, Lanier B, Milgrom H, Deschildre A, Hedlin G, Szeffler SJ, et al.. Omalizumab in children with uncontrolled allergic asthma: review of clinical trial and real-world experience. *J Allergy Clin Immunol.* (2017) 139:1431–44.
109. Busse WW, Morgan WJ, Gergen P, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, et al.. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med.* (2011) 364:1005–15.]
110. Lanier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF, Berhane I, Vidaurre CF. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clinical Immunol.* (2009) 124:1210–6.
111. Tsabouri S, Mavroudi A, Feketea G, Guibas GV. Subcutaneous and sublingual immunotherapy in allergic asthma in children. *Front Pediatr.* (2017) 5:82.
112. Papathanassiou E, Loukides S, Bakakos P. Severe asthma: anti-IgE or anti-IL-5? *Eur Clin Respir J.* (2016) 3:31813.
113. Szefer SJ, Nelson HS. Alternative agents for anti-inflammatory treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol.* (1998) 102:S23–S35.
114. Barnes PJ. Drugs for asthma. *Br J Pharmacol.* (2006) 147:S297–S303.
115. Panickar JR, Bhatnagar N, Grigg J. Exhaled nitric oxide after a single dose of intramuscular triamcinolone in children with difficult to control asthma. *Pediatr Pulmonol.* (2007) 42:573–8.
116. Panickar JR, Kenia P, Silverman M, Grigg J. Intramuscular triamcinolone for difficult asthma. *Pediatr Pulmonol.* (2005) 39:421–5.

117. 117.42. ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Refractory eosinophilic airway inflammation in severe asthma: effect of parenteral corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med.* (2004) 170:601–5.
118. Bossley CJ, Saglani S, Kavanagh C, Payne DN, Wilson N, Tsartsali L, et al., Corticosteroid responsiveness and clinical characteristics in childhood difficult asthma *Eur Respir J.* (2009) 34:1052–9.
119. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al.. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med.* (2012) 367:1198–207.
120. Rubel D, Thirumoorthy T, Soebaryo RW, Weng SC, Gabriel TM, Villafuerte LL, Chu CY, Dhar S, Parikh D, Wong LC, Lo KK. Asia-Pacific Consensus Group for Atopic Dermatitis. Consensus guidelines for the management of atopic dermatitis: an Asia-Pacific perspective. *J Dermatol* 2013;40:160–171.
121. Katayama I, Aihara M, Ohya Y, Saeki H, Shimojo N, Shoji S, Taniguchi M, Yamada H. Japanese Society of Allergology. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2017. *Allergol Int* 2017;66:230–247.
122. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, Berger TG, Bergman JN, Cohen DE, Cooper KD, Cordoro KM, Davis DM, Krol A, Margolis DJ, Paller AS, Schwarzenberger K, Silverman RA, Williams HC, Elmets CA, Block J, Harrod CG, Smith Begolka W, Sidbury R. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:338–351.
123. Kim JE, Kim HJ, Lew BL, Lee KH, Hong SP, Jang YH, Park KY, Seo SJ, Bae JM, Choi EH, Suhr KB, Lee SC, Ko HC, Park YL, Son SW, Seo YJ, Lee YW, Cho SH, Park CW, Roh JY. Consensus Guidelines for the Treatment of Atopic Dermatitis in Korea (Part I): General Management and Topical Treatment. *Ann Dermatol* 2015;27:563–577.
124. Stalder JF, Bernier C, Ball A, De Raeve L, Gieler U, Deleuran M, Marcoux D, Eichenfield LF, Lio P, Lewis-Jones S, Gelmetti C, Takaoka R, Chiaverini C, Misery L, Barbarot S. Oriented Patient-Education Network in Dermatology (OPENED). Therapeutic patient education in atopic dermatitis: worldwide experiences. *Pediatr Dermatol* 2013;30:329–334.
125. Sidbury R, Tom WL, Bergman JN, Cooper KD, Silverman RA, Berger TG, Chamlin SL, Cohen DE, Cordoro KM, Davis DM, Feldman SR, Hanifin JM, Krol A, Margolis DJ, Paller AS, Schwarzenberger K, Simpson EL, Williams HC, Elmets CA, Block J, Harrod CG, Smith Begolka W, Eichenfield LF. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 4. Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:1218–1233.
126. Barbarot S, Bernier C, Deleuran M, De Raeve L, Eichenfield L, El Hachem M, Gelmetti C, Gieler U, Lio P, Marcoux D, Morren MA, Torrelo A, Stalder JF. Oriented Patient-Education Network in Dermatology. Therapeutic patient education in children with atopic dermatitis: position paper on objectives and recommendations. *Pediatr Dermatol* 2013;30:199–206.

127. Gonzales F, Ramdane N, Delebarre-Sauvage C, Modiano P, Duhamel A, Lasek A. Monitoring of topical corticosteroid phobia in a population of parents with children with atopic dermatitis using the TOPICOP® scale: prevalence, risk factors and the impact of therapeutic patient education. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:e172–4.
128. Sidbury R, Tom WL, Bergman JN, Cooper KD, Silverman RA, Berger TG, Chamlin SL, Cohen DE, Cordoro KM, Davis DM, Feldman SR, Hanifin JM, Krol A, Margolis DJ, Paller AS, Schwarzenberger K, Simpson EL, Williams HC, Elmetts CA, Block J, Harrod CG, Smith Begolka W, Eichenfield LF. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 4. Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:1218–1233.
129. Barbarot S, Bernier C, Deleuran M, De Raeve L, Eichenfield L, El Hachem M, Gelmetti C, Gieler U, Lio P, Marcoux D, Morren MA, Torrello A, Stalder JF. Oriented Patient-Education Network in Dermatology. Therapeutic patient education in children with atopic dermatitis: position paper on objectives and recommendations. *Pediatr Dermatol* 2013;30:199–206.
130. Nankervis H, Thomas KS, Delamere FM, Barbarot S, Rogers NK, Williams HC. In: Scoping systematic review of treatments for eczema. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2016.
131. Giam YC, Hebert AA, Dizon MV, Van Bever H, Tiongco-Recto M, Kim KH, Soebono H, Munasir Z, Diana IA, Luk DC. A review on the role of moisturizers for atopic dermatitis. *Asia Pac Allergy* 2016;6:120–128.
132. Arkwright PD, Motala C, Subramanian H, Spergel J, Schneider LC, Wollenberg A. Atopic Dermatitis Working Group of the Allergic Skin Diseases Committee of the AAAAI. Management of difficult-to-treat atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:142–151.
133. Varothai S, Nitayavardhana S, Kulthanan K. Moisturizers for patients with atopic dermatitis. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2013;31:91–98.
134. Koh MJ, Giam YC, Liew HM, Foong AY, Chong JH, Wong SM, Tang MB, Ho MS, Tan LS, Mason JM, Cork MJ. Comparison of the Simple Patient-Centric Atopic Dermatitis Scoring System PEST with SCORAD in young children using a ceramide dominant therapeutic moisturizer. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2017;7:383–393.
135. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Christensen R, Lavrijsen A, Arents BW. Emollients and moisturisers for eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2:CD012119
136. Vieira BL, Lim NR, Lohman ME, Lio PA. Complementary and alternative medicine for atopic dermatitis: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol* 2016;17:557–581.
137. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, Bergman JN, Chamlin SL, Cohen DE, Cooper KD, Cordoro KM, Davis DM, Feldman SR, Hanifin JM, Margolis DJ, Silverman RA, Simpson EL, Williams HC, Elmetts CA, Block J, Harrod CG, Smith Begolka W, Sidbury R. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:116–132.

138. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, Szalai Z, Kunz B, Svensson A, Barbarot S, von Kobyletzki L, Taieb A, de Bruin-Weller M, Werfel T, Trzeciak M, Vestergard C, Ring J, Darsow U. European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:729–747.
139. Saeki H, Nakahara T, Tanaka A, Kabashima K, Sugaya M, Murota H, Ebihara T, Kataoka Y, Aihara M, Etoh T, Katoh N. Committee for Clinical Practice Guidelines for the Management of Atopic Dermatitis of Japanese Dermatological Association. *Clinical Practice Guidelines for the Management of Atopic Dermatitis* 2016. *J Dermatol* 2016;43:1117–1145.
140. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess* 2000;4:1–191.
141. Chu CY, Lee CH, Shih IH, Chen HC, Huang PH, Yang CY, Wang WJ, Chen YJ, Sheu HM, Wang WM, Lee WR, Lo YH, Dai YS, Wang LF, Tsai TF, Yang CH. Taiwanese Dermatological Association consensus for the management of atopic dermatitis. *Dermatol Sin* 2015;33:220–230.
142. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN, Chamlin SL, Cooper KD, Feldman SR, Hanifin JM, Krol A, Margolis DJ, Paller AS, Schwarzenberger K, Silverman RA, Simpson EL, Tom WL, Williams HC, Elmets CA, Block J, Harrod CG, Begolka WS, Eichenfield LF. American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:327–349.
143. Galli E, Neri I, Ricci G, Baldo E, Barone M, Belloni Fortina A, Bernardini R, Berti I, Caffarelli C, Calamelli E, Capra L, Carello R, Cipriani F, Comberiat P, Diociaiuti A, El Hachem M, Fontana E, Gruber M, Haddock E, Maiello N, Meglio P, Patrizi A, Peroni D, Scarponi D, Wielander I, Eichenfield LF. Consensus conference on clinical management of pediatric atopic dermatitis. *Ital J Pediatr* 2016;42:26.
144. Kim JE, Kim HJ, Lew BL, Lee KH, Hong SP, Jang YH, Park KY, Seo SJ, Bae JM, Choi EH, Suhr KB, Lee SC, Ko HC, Park YL, Son SW, Seo YJ, Lee YW, Cho SH, Park CW, Roh JY. Consensus Guidelines for the Treatment of Atopic Dermatitis in Korea (Part II): Systemic Treatment. *Ann Dermatol* 2015;27:578–592.
145. Greiwe, JC, Pazheri, F, and Schroer, B Nannies' knowledge, attitude, and management of food allergies of children: an online survey *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3: 63–67.
146. Ross, J, Fishman, J, and Wang, J Internet and food allergy: What patients are seeking and what they do with the information *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 494–495e1.
147. 147152Cuervo-Pardo, L, Barcena-Blanch, MA, Gonzalez-Estrada, A, and Schroer, B Apps for food allergy: a critical assessment *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3: 980–981.

148. Leonard, SA, Caubet, JC, Kim, JS, Groetch, M, and Nowak-Wegrzyn, A Baked milk- and egg-containing diet in the management of milk and egg allergy *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3: 13–23.
149. Kim, JS, Nowak-Wegrzyn, A, Sicherer, SH, Noone, S, Moshier, EL, and Sampson, HA Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 125–131.
150. Leonard, SA, Sampson, HA, Sicherer, SH, Noone, S, Moshier, EL, Godbold, J et al Dietary baked egg accelerates resolution of egg allergy in children *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 473–480.
151. Lambert, R, Grimshaw, KEC, Ellis, B, Jaitly, J, and Roberts, G Evidence that eating baked egg or milk influences egg or milk allergy resolution: a systematic review *Clin Exp Allergy* 2017; 47: 829–837.
152. Hobbs, CB, Skinner, AC, Burks, AW, and Vickery, BP Food allergies affect growth in children *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3: 133–134.
153. Sova, C, Feuling, MB, Baumler, M, Gleason, L, Tam, JS, Zafra, H et al Systematic review of nutrient intake and growth in children with multiple IgE-mediated food allergies *Nutr Clin Pract* 2013; 28: 669–675.

PENUTUP

Setelah Membaca Bab Enam, Apa Implikasinya dalam Kebijakan Farmakoterapi Alergi?

Implikasi dari temuan yang diinformasikan di bab enam ini adalah semua anak alergi harus dijamin untuk mendapatkan farmakoterapi yang standar sesuai dengan diagnosis penyakitnya. semua anak alergi bisa mendapat akses untuk mendapatkan farmakoterapi yang standar. Kita perlu memiliki panduan nasional praktik kedokteran terintegrasi untuk layanan alergi, khususnya untuk penyakit-penyakit alergi yang sering ditemui di layanan kesehatan primer. Untuk diagnosis dengan karakteristik pasien yang sama diberlakukan Panduan Praktik Klinik yang seragam.



Kualitas Layanan

Farmakoterapi sangat berpengaruh pada kualitas layanan. Kualitas layanan dapat diukur dari *outcome* yang baik, keamanan pasien terjamin, mendapat keadilan dalam layanan, dan akseibilitas pasien yang tinggi terhadap farmakoterapi tersebut. Dengan standarisasi farmakoterapi, kualitas layanan alergi pada anak menjadi lebih baik.



Bukti Ilmiah

Pada kasus alergi ringan (*mild*) terdapat perbedaan bermakna antar dokter dalam proporsi penggunaan steroid lokal, steroid oral, dan eliminasi allergen.

Pada kasus alergi sedang (*moderate*) terdapat perbedaan bermakna antar dokter dalam proporsi penggunaan steroid oral, eliminasi allergen dan perawatan kulit.

Pada kasus alergi berat (*severe*) terdapat perbedaan bermakna antar dokter dalam proporsi penggunaan antihistamin, steroid lokal, steroid oral, eliminasi allergen dan perawatan kulit.

Khusus untuk penggunaan steroid oral sebelum dirujuk terdapat perbedaan bermakna antar dokter untuk semua tingkat keparahan.



Etik

Aspek etik dalam aksesibilitas anak mendapatkan farmakoterapi standar pada layanan alergi adalah tersedianya pedoman nasional yang berbasis bukti, menjaga *safety*, secara adil semua anak alergi bisa mendapat akses untuk mendapatkan farmakoterapi yang standar.

Upaya Mengatasi Alergi Debu Rumah dengan Ekstraks Alergen Lokal



APA YANG DIBAHAS PADA BAB TUJUH?

Tulisan di bab tujuh ini menjelaskan apakah imunoterapi subkutan (SCIT) menggunakan ekstraks alergen debu rumah lokal efektif dan aman untuk anak yang menderita alergi debu. Bab tujuh ini menunjukkan bahwa imunoterapi subkutan yang menggunakan ekstrak alergen debu lokal efektif dapat memperbaiki gejala asma pada akhir fase *build-up*, yang mana perbaikan gejala tersebut berhubungan dengan jumlah eosinofil, diameter Der p 1 dan Der f 1, serta kadar sitokin IFN- γ , IL-4, dan IL-17. Sebagian besar anak alergi sudah menunjukkan perbaikan gejala setelah 3 bulan imunoterapi subkutan. Lebih dari separoh kondisi asmanya menjadi terkontrol sebagian dan sebagian terkontrol penuh. Pada subjek yang tidak mengalami perbaikan, jumlah eosinofil, kadar sitokin IL-4 dan IL-17 lebih tinggi. Pada subjek yang tidak membaik menunjukkan kadar IFN- γ yang lebih rendah dan diameter Der p 1 atau Der f 1 yang lebih tinggi. Di antara kelompok yang terkontrol penuh, sebagian, dan tidak terkontrol kadar IgE total dan TGF- β tidak berbeda.



Outcome Layanan

Outcome asma alergi debu rumah membaik dengan imunoterapi subkutan menggunakan ekstraks alergen debu rumah lokal.



Aspek Keselamatan

Safety anak asma alergi debu rumah yang menjalani imunoterapi subkutan menggunakan ekstraks alergen debu rumah lokal terjaga.



Kepuasan Pasien

Dalam 3 bulan imunoterapi subkutan, sebagian besar pasien (dua pertiga) alergi debu rumah sudah dapat menerima manfaat berupa peredaan gejala asmanya.



Aksesibilitas

Penggunaan ekstraks alergen debu rumah lokal untuk imunoterapi akan meningkatkan aksesibilitas anak alergi debu rumah yang memerlukan imunoterapi, karena ekstraks alergen debu rumah lokal lebih murah dan lebih mudah didapatkan.

PENDAHULUAN

Paparan alergen tungau debu rumah semakin diakui sebagai penyebab penting asma pada anak, khususnya di Indonesia. Prevalensi asma di Indonesia berkisar antara 3–16%. Alergen tungau debu rumah menyebabkan sensitisasi pada 77% pasien asma.^(1,2) Imunoterapi subkutan (SCIT) direkomendasikan untuk asma alergi memiliki basis bukti yang luas dan kuat.^(3–6) Meskipun datanya terbatas, kemanjuran imunoterapi spesifik alergen terhadap asma anak di Surabaya telah dilaporkan dalam sejumlah kecil penelitian eksperimental.^(7–10) SCIT menurunkan gejala asma alergi, dan berpotensi menyembuhkan. Mekanisme imunologi dari alergen SCIT mencakup semua bagian dari sistem kekebalan. Sel T regulator (Treg) memiliki peran penting utama dalam keberhasilan imunoterapi. Selain peningkatan fungsi Treg, peningkatan kadar sitokin TH2, peningkatan kadar IgG4, dan penurunan jumlah dan fungsi sel basofil dan sel mast juga berkontribusi pada keberhasilan imunoterapi.⁽¹¹⁾ Mekanisme kekebalan yang disebutkan di atas terkait satu sama lain dan bekerja pada waktu yang berbeda selama SCIT. Imunoterapi alergen dapat mengurangi biaya kesehatan dalam waktu 3 bulan sejak dimulai⁽¹²⁾ dan menghasilkan manfaat klinis yang berkelanjutan setelah menyelesaikan imunoterapi selama 3-5 tahun.⁽¹³⁾ SCIT yang secara klinis berhasil, disertai dengan perubahan respons sel T yang spesifik alergen, penurunan rasio TH2/TH1, peningkatan sekresi TGF- β , dan induksi Treg.⁽¹⁴⁾

SCIT diberikan setidaknya setiap 6 minggu selama 3–5 tahun (12), namun biasanya tidak langsung dapat meredakan gejala. Keberhasilan imunoterapi membutuhkan komitmen yang kuat dari pasien untuk patuh terhadap jadwal pengobatan. Fakta menunjukkan bahwa kondisi demografis pasien, penyakit, dan kemampuan finansial orang tua sangat memengaruhi kepatuhan pengobatan.⁽¹⁵⁾ Edukasi pasien tentang efek imunoterapi yang lambat dalam penyembuhan merupakan faktor penting untuk meningkatkan kepatuhan dan efikasi.⁽¹⁶⁾ Sepertiga dari pasien yang diobati gagal menyelesaikan SCIT. Di antara mereka yang menyelesaikan SCIT, sepertiga lainnya (34,6%) tidak percaya bahwa terapi itu efektif.⁽¹⁷⁾ Skor kepuasan SCIT pada masa akhir imunoterapi lebih tinggi

dibandingkan pada masa awal pada para pasien yang patuh.⁽¹⁸⁾ Durasi SCIT dapat diperpanjang (5 tahun atau lebih) tergantung pada respons klinis dari subjek. Saat ini, tidak ada uji laboratorium atau penanda khusus yang tersedia untuk membedakan pasien yang akan mengalami kekambuhan dengan yang menikmati kesembuhan berkepanjangan setelah selesainya SCIT.⁽¹⁾ Durasi SCIT bersifat individual tergantung dari respons klinis, keparahan penyakit, efek samping, dan preferensi pasien.⁽²⁰⁾

Pada akhir fase *build-up* (3 bulan), *outcome* SCIT merupakan informasi penting bagi pasien untuk meningkatkan kepatuhan pasien pada program SCIT. Hasil SCIT dapat bervariasi antar pasien menurut tingkat keparahan penyakit, respons klinis, dan respons imun pasien terhadap SCIT. Untuk mengetahui efikasi SCIT yang menggunakan alergen debu lokal pada akhir fase *build-up*, serta mengetahui parameter klinis dan imunologis apa saja yang dapat digunakan untuk memprediksi efikasinya perlu dilakukan penelitian.

PEMANFAATAN EKSTRAKS DEBU LOKAL UNTUK IMUNOTERAPI

Untuk mengevaluasi efektivitas pemanfaatan ekstrak alergen debu lokal untuk imunoterapi, penulis melakukan penelitian kohort retrospektif pada tahun 2019 di RSUD Dr. Soetomo dengan melibatkan 65 subjek anak asma karena alergen debu rumah yang sudah menyelesaikan fase *build-up* SCIT (3 bulan).⁽²¹⁾ Subjek berusia 6-17 tahun, dengan diagnosis asma sebagaimana yang didefinisikan oleh American Thoracic Society (yaitu penyakit yang ditandai dengan peningkatan respons trakea dan bronkus terhadap berbagai rangsangan dan dimanifestasikan oleh penyempitan jalan napas yang meluas dengan perubahan keparahan baik secara spontan atau sebagai akibat terapi) selama ≥ 3 bulan. Kriteria inklusi adalah sebagai berikut: volume ekspirasi paksa pre-bronkodilator dalam detik pertama (FEV 1) $\geq 60\%$ dan $\leq 90\%$ dari nilai normal prediksi Polgar, yang memenuhi kriteria reversibilitas yang didefinisikan sebagai peningkatan FEV 1 *reversibility* $\geq 12\%$ setelah 15-30 menit pemberian salbutamol pMDI (100 μg /hirupan), dan memenuhi kriteria GINA untuk asma yang tidak terkontrol. Uji tusuk kulit (SPT) dilakukan untuk mengetahui sensitivitas terhadap

alergen debu rumah (Allergopharma, Reinbek, Jerman): *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p 1) dan *Dermatophagoides farinae* (Der f 1). Reaktivitas terhadap alergen debu rumah pada uji tusuk kulit diidentifikasi melalui diameter yang sama atau lebih besar daripada *wheals* yang diinduksi histamin. Kadar IgE total diukur dengan metode ImmunoCAP (Thermo-Fisher, Uppsala, Swedia). Persetujuan tertulis diperoleh dari setiap pasien atau walinya sebelum mengikuti penelitian. Penelitian penulis memperoleh persetujuan dari komite etik penelitian kesehatan RSUD Dr. Soetomo. Data umum, termasuk nama, alamat, usia, jenis kelamin, berat badan, tinggi badan, dan nomor telepon, dikumpulkan dan dicatat. Riwayat medis dan alergi yang komprehensif diperoleh dari semua subjek, terutama yang berkaitan dengan asma alergi dan durasinya.

Berdasarkan pedoman RSUD Dr. Soetomo untuk SCIT, penelitian penulis mengevaluasi buku harian subjek, catatan medis tentang resep obat, adanya eksaserbasi, reaksi simpang selama imunoterapi, hasil tes fungsi paru, dan kadar IgE total serum selama masa pengobatan. Kartu dan buku harian subjek mencatat gejala dan skor pengobatan, termasuk gejala di siang hari, keterbatasan aktivitas, gejala atau kekambuhan di malam hari, kebutuhan untuk pengobatan pereda atau penyelamatan, fungsi paru-paru, dan riwayat eksaserbasi. Tingkat pengendalian asma dicatat dalam rekam medis yang terstandar di RSUD Dr. Soetomo untuk setiap pasien berdasarkan pedoman GINA, dengan rincian sebagai berikut.

1. Terkontrol, gejala siang hari tidak lebih dari dua kali per minggu, tidak ada batasan aktivitas, tidak ada gejala nokturnal atau bangun, penggunaan pereda atau perawatan penyelamatan tidak lebih dari dua kali per minggu, fungsi paru normal, dan tidak ada riwayat eksaserbasi.
2. Terkontrol sebagian, ada setidaknya satu kriteria di antara gejala siang hari lebih dari dua kali per minggu, pembatasan aktivitas, gejala atau kebangkitan pada malam hari, kebutuhan pereda atau perawatan penyelamatan lebih dari dua kali per minggu, kurang dari 80% dari hasil fungsi normal, dan satu atau lebih eksaserbasi per tahun.

3. Tidak terkontrol, terdapat setidaknya tiga kriteria untuk terkontrol sebagian. Untuk setiap pasien, jumlah total obat yang diminum setiap hari (antihistamin sistemik, kromoglikat hidung, kromoglikat okular, agonis beta-2) dicatat setiap hari pada pada kartu dan buku harian.

Gejala dan skor pengobatan ditentukan sebagai nilai kumulatif bulanan yang diperoleh dengan menjumlahkan skor harian. Evaluasi klinis juga termasuk SPT untuk Der p 1 dan Der f 1, jumlah eosinofil, dan penilaian reversibilitas FEV1. Evaluasi imunologis meliputi pemeriksaan kadar plasma TH1 (IFN- γ), TH2 (IL-4), Tregs (TGF- β), TH-17 (IL-17), dan IgE total. Kadar sitokin plasma diukur melalui *enzyme linked immunosorbent assay* menggunakan TH1/TH2/Th17/Treg *cytometric bead array kit* sesuai dengan instruksi perusahaan penyedia (BD Biosciences). Semua sampel diperiksa duplo (rangkap dua). Semua subjek menjalani SCIT dengan

Tabel 7.1 Parameter klinis pasien asma alergi sebelum memulai imunoterapi subkutan (SCIT).

| Parameter demografis dan klinis | Rata-rata (SD) |
|---|----------------|
| Umur (tahun) | 9.3 (1,99) |
| Berat Badan (kg) | 29.4 (10.80) |
| Tinggi Badan (cm) | 131,7 (12,77) |
| Pria/Wanita (n) | 33/32 |
| Gejala siang hari/minggu (n) | 38.1 (25.54) |
| Batasan kegiatan/minggu (n) | 17,8 (7,24) |
| Gejala nokturnal atau kebangkitan/bulan (n) | 4.0 (2.48) |
| Kebutuhan pereda atau perawatan penyelamatan/minggu (n) | 3,3 (1,45) |
| Fungsi paru-paru, FEV1 (% prediksi) | 60.2 (14.45) |
| Eksaserbasi/bulan (n) | 1,8 (1,18) |
| Jumlah eosinofil darah ($\times 10^6/L$) | 739.9 (408.31) |
| Total IgE (kU/L) | 238.4 (219.86) |
| Uji tusuk kulit untuk Der p 1, wheal (mm) | 8.5 (3.44) |
| Uji tusuk kulit untuk Der f 1, wheal (mm) | 7.3 (2.07) |

Keterangan: SCIT, imunoterapi subkutan; FEV1, volume ekspirasi paksa dalam 1 detik.

ekstrak alergen debu rumah yang diproduksi oleh Unit Farmasi RSUD Dr. Soetomo. Periode perawatan dibagi menjadi dua fase: fase *build-up* awal dan fase pemeliharaan. Pada fase *build-up* awal, subjek menerima suntikan subkutan dengan dosis ekstrak alergen yang ditingkatkan secara bertahap setiap minggu selama 14 minggu, diikuti dengan dosis pemeliharaan sekali bulanan. Hasil dievaluasi setelah fase pembangunan awal. Besar sampel 65 pasien memberikan *power* yang cukup (90%) untuk mendeteksi perbedaan 10% antara tiga kelompok ($\alpha=0,05$). Analisis statistik dilakukan melalui pengujian multivariat. Perangkat lunak SPSS digunakan untuk manajemen data dan analisis statistik. Data disajikan dalam rerata \pm SD, dan nilai-nilai p 0,05 atau kurang dianggap signifikan secara statistik.

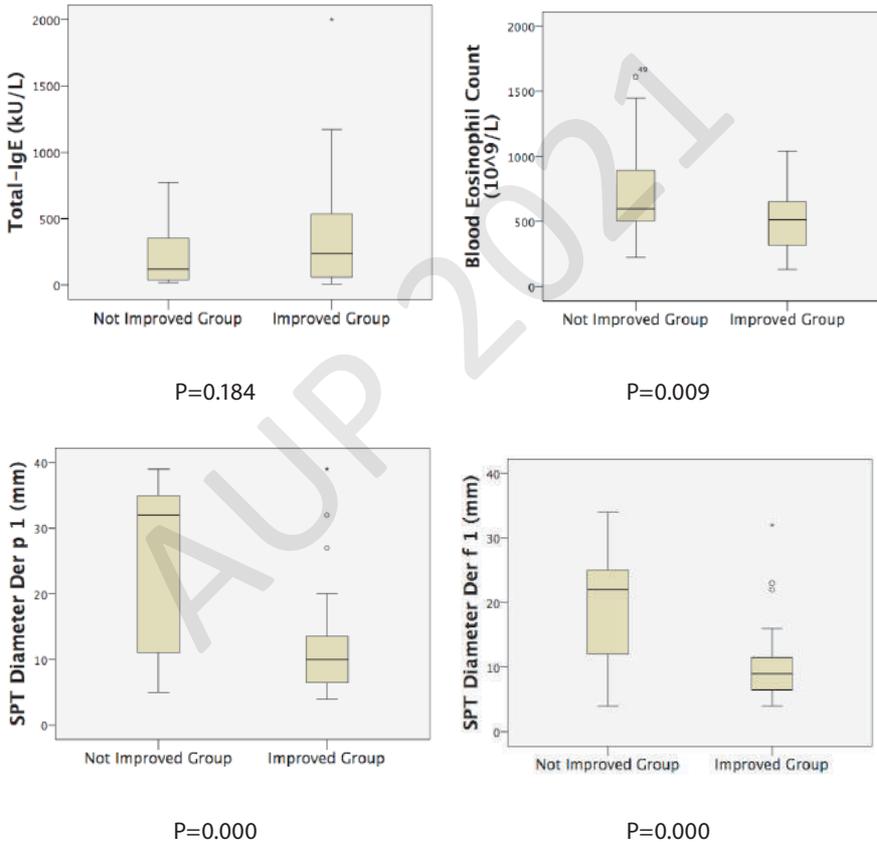
Tabel 7.1 menunjukkan parameter demografis dan klinis pasien (n=65) sebelum memulai SCIT. Catatan medis rumah sakit memperlihatkan bahwa semua subjek sensitif terhadap debu rumah, sebagaimana dievaluasi melalui uji kulit (*wheel* \geq 3 mm), dan memenuhi kriteria GINA untuk semua asma yang tidak terkontrol.

Tabel 7.2 Parameter klinis pasien asma alergi setelah fase *build-up* (setelah 3 bulan) imunoterapi subkutan (SCIT).

| Parameter klinis | Asma terkontrol | Asma terkontrol sebagian | Asma tidak terkontrol | P |
|--|-----------------|--------------------------|-----------------------|-------|
| | (n = 11) | (n = 37) | (n = 17) | |
| Gejala siang hari per minggu | 0,4 (0,67) | 6,0 (4,37) | 16,9 (8,22) | 0,000 |
| Batasan kegiatan per minggu | 0,0 (0,00) | 0,0 (0,00) | 0,5 (0,51) | 0,000 |
| Gejala atau kekambuhan nokturnal per bulan | 0,0 (0,00) | 1,6 (1,79) | 3,8 (2,61) | 0,000 |
| Perlunya perawatan pereda atau penyelamatan/minggu | 0,0 (0,00) | 1,0 (0,70) | 3,1 (1,65) | 0,000 |
| FEV1% prediktif | 87,2 (7,99) | 75,0 (14,23) | 61,4 (15,36) | 0,001 |
| Riwayat eksaserbasi | 0,5 (0,52) | 1,3 (0,80) | 1,8 (1,19) | 0,001 |

Catatan: data disajikan sebagai mean (SD). SCIT, imunoterapi subkutan; FEV1, volume ekspirasi paksa dalam 1 detik.

Parameter klinis dari subjek pada fase *build-up* ditunjukkan pada Tabel 7.2. Gejala dan fungsi paru-paru secara signifikan berbeda antara subjek yang asmanya terkontrol, yang sebagian terkontrol, dan yang tidak terkontrol. Perbaikan gejala dan fungsi paru terjadi pada 48 dari 65 subjek (73,8%) setelah 3 bulan SCIT, yang mana perbaikan gejala yang terjadi pada kelompok sebagian terkontrol dan kelompok terkontrol berturut-turut sebanyak 37 (56,9%) dan 11 (26,2%) subjek (Tabel 7.2).



Gambar 7.1 Parameter laboratoris kelompok tidak membaik (asma tidak terkontrol) dan kelompok membaik (asma sebagian terkontrol maupun terkontrol) pada akhir fase *built-up* imunoterapi subkutan (SCIT).

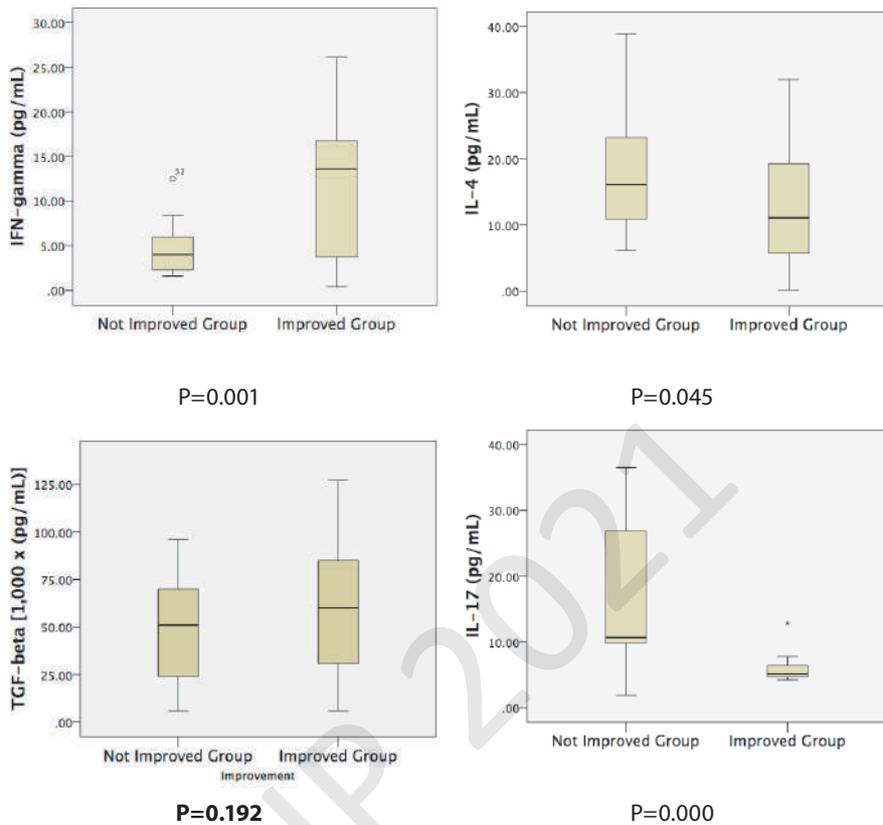
Tabel 7.3 Parameter laboratorium pasien asma alergi setelah fase *build-up* (setelah 3 bulan) imunoterapi subkutan (SCIT).

| Parameter Laboratoris | Asma Terkontrol | Asma Terkontrol Sebagian | Asma Tidak Terkontrol | P |
|--|--------------------|--------------------------------|--------------------------|-------|
| | (n = 11) | (n = 37) | (n = 17) | |
| Diameter SPT untuk Der p 1 (mm) | 7.6 (2.98) | 12.2 (7.43) | 25.4 (12.61) | 0,000 |
| Diameter SPT untuk Der f 1 (mm) | 7.0 (2.12) | 10,7 (5.92) | 18.8 (8.20) | 0,000 |
| Kadar IgE total (kU/L) | 469.2 (537.21) | 321,3 (310,99) | 225,7 (344,22) | 0.190 |
| Hitung eosinofil ($\times 10^6/L$) | 548.9 (273.50) | 321.3 (206.17) | 569,2 (295,75) | 0,029 |
| Kadar IFN- γ (pg/mL) | 10,0 (8,77) | 11.7 (7.42) | 4.5 (2.80) | 0,002 |
| Kadar IL-4 (pg/mL) | 6.6 (9.04) | 14,06 (8,80) | 17,7 (91,47) | 0,008 |
| Kadar TGF - β ($\times 1000$ pg/mL) | 66.3 (38.69) | 56,9 (31,73) | 47.1 (28.74) | 0.302 |
| Ikadar L-17 (pg/mL) | 4.6 (0,2) | 5.9 (14,78) | 16.6 (10.81) | 0,000 |

Catatan: SCIT, imunoterapi subkutan; SPT, uji tusuk kulit.

Tabel 7.3 menyajikan data untuk parameter laboratorium setelah fase *build-up* SCIT. Hasil tersebut menggambarkan bahwa subjek dengan asma yang tidak terkontrol memiliki jumlah eosinofil yang lebih tinggi dibandingkan dengan yang memiliki asma terkontrol atau sebagian terkontrol ($P = 0,029$). Selain itu, kadar IL-4 ($P = 0,008$) dan IL-17 ($P = 0,000$) juga lebih tinggi secara signifikan pada subjek dengan asma yang tidak terkontrol. Subjek dengan asma yang tidak terkontrol menunjukkan kadar IFN- γ yang lebih rendah ($P = 0,002$) dan diameter *wheal* untuk Der p 1 ($P = 0,000$) dan Der f 1 ($P = 0,000$) lebih tinggi dibandingkan kelompok lain. Kadar IgE total dan TGF - β tidak berbeda antar kelompok asma.

Gambar 7.1 menunjukkan parameter laboratorik dan Gambar 7.2 menunjukkan parameter imunologis. Gambar 7.2 menunjukkan kadar sitokin pada kelompok yang tidak membaik (asma tidak terkontrol) dan kelompok membaik (kombinasi asma terkontrol dan terkontrol parsial) di akhir fase *build-up*. Gambar 7.1 dan 7.2 menunjukkan bahwa pada kelompok yang tidak membaik memiliki jumlah eosinofil yang lebih tinggi ($P =$



Gambar 7.2 Parameter imunologis kelompok tidak membaik (asma tidak terkontrol) dan kelompok membaik (asma sebagian terkontrol maupun terkontrol) pada akhir fase *built-up* imunoterapi subkutan (SCIT).

0,009) dibandingkan dengan kelompok yang membaik (kombinasi dari asma terkontrol dan sebagian terkontrol). Diameter Der p 1 ($P = 0.000$) dan Der f 1 ($P = 0.000$), kadar IL-4 ($P = 0.045$) dan kadar IL-17 ($P = 0.000$) juga lebih tinggi pada kelompok yang tidak membaik. Kadar sitokin IFN- γ ($P = 0,001$) lebih rendah pada kelompok yang tidak membaik. Kadar IgE total dan TGF- β tidak berbeda antar kelompok asma.

ANALISIS PEMANFAATAN EKSTRAKS DEBU LOKAL

Imunoterapi alergen debu rumah sudah terbukti efektif dan aman dalam menurunkan gejala klinis dan memperbaiki perjalanan alamiah alergi dan mencegah sensitisasi baru. Selain aspek validitas penegakan diagnostik alergi debu rumah, aspek-aspek seperti tidak efektifnya farmakoterapi, aksesibilitas terhadap ekstraks alergen debu rumah terstandar, penerimaan (*compliance*) anak, dan biaya harus dipertimbangkan dalam pemberian imunoterapi. Pada era JKN di Indonesia, aspek penghematan biaya menjadi pertimbangan penting. Ekstraks alergen untuk imunoterapi debu rumah terstandar sudah bisa diproduksi di RSUD Dr. Soetomo sejak 25 tahun yang lalu. Dibandingkan dengan menggunakan ekstraks alergen debu rumah impor, imunoterapi menggunakan ekstraks alergen debu produksi dalam negeri hasilnya diharapkan lebih efektif dan aman karena ekstrak alergen yang digunakan sesuai dengan paparan alergen yang dihadapi.

Tujuan pengobatan asma adalah untuk meredakan gejala, meminimalkan risiko hasil yang merugikan (misalnya, rawat inap, penurunan fungsi paru), dan meminimalkan reaksi simpang yang terkait dengan obat-obatan yang diberikan.⁽²²⁻²⁴⁾ Dalam studi kohort retrospektif ini, SCIT yang menggunakan ekstrak alergen debu rumah lokal memperbaiki gejala dan fungsi paru-paru di hampir tiga perempat subjek dalam waktu 3 bulan. Sejalan dengan temuan ini, Yukselen *et al* dan Endaryanto *et al* melaporkan bahwa mayoritas pasien yang menerima imunoterapi menunjukkan peningkatan FEV1 dalam waktu 3 bulan.^(25,27) Namun, temuan ini bertentangan dengan yang diperoleh oleh Maggie *et al*.⁽²⁶⁾ Penemuan bahwa diameter *wheal* untuk Der p 1 dan Der f 1 lebih besar pada pasien dengan asma yang tidak terkontrol, menunjukkan bahwa kita dapat menggunakan variabel ini untuk memprediksi hasil klinis dari SCIT. Hal ini konsisten dengan hasil yang dilaporkan oleh Li *et al*⁽²⁷⁾ tetapi berbeda dari penelitian lain pada anak-anak dan orang dewasa, yang menunjukkan bahwa kadar IgE spesifik terhadap alergen debu rumah lebih tinggi pada responder SCIT dibandingkan dengan non responder SCIT.⁽²⁸⁻³⁰⁾ Majori *et al*⁽³¹⁾ menunjukkan efektivitas imunoterapi alergen sejalan dengan peningkatan kadar sitokin TH1 dan Tregs. Hamid *et al*⁽³²⁾,

Plewako *et al*⁽³³⁾, dan Meiler *et al*⁽³⁴⁾ melaporkan bahwa kadar sitokin IFN- γ meningkat setelah imunoterapi. Sementara itu, Francis *et al*⁽³⁵⁾, Majori *et al*⁽³¹⁾, dan Martín-Muñoz *et al*⁽³⁶⁾ mengidentifikasi peningkatan kadar sitokin TGF- β setelah imunoterapi.

Diameter *wheal* untuk Der p 1 dan Der f 1 menunjukkan reaktivitas pasien terhadap alergen debu rumah, yang disebabkan oleh tingginya kadar IgE spesifik untuk alergen. Shamji *et al*⁽³⁷⁾ mencatat bahwa kadar IgG4 tetap rendah setelah SCIT alergen debu rumah (HDM) pada beberapa pasien. Tingginya kadar IgG4 berhubungan dengan tingginya kadar sitokin IFN- γ , dan Fujita *et al*⁽³⁸⁾ mencatat kadar IgG4 tinggi sejalan dengan tingginya kadar sitokin IL-10 dan TGF β . Kadar sitokin IFN- γ yang tinggi pada pasien dengan asma terkontrol menunjukkan peluang untuk memberikan imunomodulator sebagai tambahan. Hal ini didukung oleh hasil *review* yang dilaporkan oleh Vitaliti *et al*⁽³⁹⁾. Temuan bahwa kadar IL-17 lebih tinggi pada pasien dengan asma yang tidak terkontrol menunjukkan bahwa kita dapat menggunakan IL-17 untuk memprediksi hasil klinis SCIT. Hal ini sesuai dengan hasil yang dilaporkan oleh Ding *et al*.⁽⁴⁰⁾

Kebanyakan uji klinis yang mengevaluasi kemanjuran SCIT memiliki masa pengobatan sekitar 1-2 tahun.⁽⁴¹⁾ Studi ini mengevaluasi kemanjuran awal karena efek SCIT setelah fase *build-up* dianggap sebagai data penting untuk edukasi pada pasien guna meningkatkan kepatuhan dan efikasi hasil pengobatan. Namun demikian, endotipe, fenotipe, dan keparahan penyakit alergi dapat berbeda di antara pasien. Dalam hal ini, penelitian penulis menemukan bahwa kadar sitokin Th17 dan eosinofil yang lebih rendah dan respons imun TH1 yang lebih kuat secara signifikan dikaitkan dengan terkontrolnya penyakit pada akhir fase *build-up* SCIT pada anak-anak dengan asma alergi yang disebabkan oleh alergen debu rumah. Penelitian penulis memiliki beberapa keterbatasan. Selain sifat retrospektifnya, kurangnya jumlah kelompok kontrol yang tidak menerima SCIT membuat sulit untuk memperkirakan efektivitas sebenarnya dari SCIT. Selain itu, penelitian penulis mencakup jangka waktu *build-up* selama 3 bulan pada pasien di satu institusi.

RINGKASAN

Imunoterapi subkutan (SCIT) direkomendasikan untuk asma alergi dengan basis bukti yang luas dan kuat. Sejauh ini belum ada riset mengenai efektivitas dan keamanan SCIT menggunakan ekstraks alergen debu rumah lokal. Untuk mengetahui efikasi SCIT yang menggunakan alergen debu lokal pada akhir fase *build-up*, serta mengetahui parameter klinis dan imunologis apa saja yang dapat digunakan untuk memprediksi efikasinya, penulis melakukan penelitian dengan desain kohort retrospektif pada tahun 2019 di RSUD Dr. Soetomo dengan melibatkan 65 subjek anak asma akibat alergen debu rumah yang sudah menyelesaikan fase *build-up* 1 SCIT (3 bulan). Evaluasi efikasi klinis dilakukan dengan pemeriksaan uji kulit Der p 1 dan Der f 1, jumlah eosinofil, dan FEV1 reversibility. Evaluasi efikasi imunologis dilakukan dengan pemeriksaan kadar sitokin Th1 (IFN- γ), Th2 (IL-4), Tregs (TGF- β), dan TH-17 (IL-17), serta kadar IgE total. Sejumlah 48 dari 65 subjek (73,8%) menunjukkan perbaikan gejala setelah akhir fase *build-up* (3 bulan) SCIT, termasuk 37 subjek asma yang terkontrol sebagian (56,9%) dan 11 subjek asma terkontrol penuh (16,9%). Jumlah eosinofil, kadar IL-4 dan IL-17 lebih tinggi pada subjek yang tidak mengalami perbaikan. Subjek yang tidak membaik menunjukkan kadar IFN- γ yang lebih rendah dan diameter Der p 1 atau Der f 1 yang lebih tinggi. Kadar IgE total dan TGF- β tidak berbeda antar kelompok yang terkontrol penuh, sebagian, dan tidak terkontrol. SCIT menggunakan ekstrak alergen debu lokal efektif memperbaiki gejala asma pada akhir fase *build-up*, yang mana perbaikan gejala tersebut berhubungan dengan jumlah eosinofil, diameter Der p 1 dan Der f 1, serta kadar sitokin IFN- γ , IL-4, dan IL-17.

REFERENSI

1. Sundaru H. House dust mite allergen level and allergen sensitization as risk factors for asthma among student in Central Jakarta. *Med J Indones*. 2006; 15:55-9.
2. Matondang CS. Asthma in children: view point from Indonesia. *Med J Indones*. 1994;3:25-9.

3. Tsaouri S, Mavroudi A, Feketea G3, Guibas GV. Subcutaneous and Sublingual Immunotherapy in Allergic Asthma in Children. *Front Pediatr.* 2017 Apr 21;5:82..
4. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* (2010) (8):CD001186.
5. Passalacqua G. Specific immunotherapy in asthma: a comprehensive review. *J Asthma.* (2014) 51(1): 29–33.
6. Saporta D. Efficacy of sublingual immunotherapy versus subcutaneous injection immunotherapy in allergic patients. *J Environ Public Health.* 2012:492405.
7. Endaryanto A, Hikmah Z, Harsono A. The Use of Superoxide Dismutase in Accelerating Symptom Relief in Asthmatic and House Dust Mite Allergic Children Receiving House Dust Mite Immunotherapy: Double Blind Randomized Controlled Clinical Trial. *IJHS.* 2015; 3(2):72-78
8. Harsono A, Subrata LA, Endaryanto A. Immuno-Modulatory Effect of Probiotic and Sublingual Immunotherapy in Asthmatic Children. *Folia Med Indones.* 2009; 45 (1): 14-21
9. Kardani AK, Fitri LE, Barlianto W, Olivianto E, Kusuma HMSC. The Effect of House Dust Mite Immunotherapy, Probiotic and Nigella sativa in The Number of Th17 Cell and Asthma Control Test Score. *IOSR-JDMS.* 2013; 6(4): 37-47
10. Irmawati M, Endaryanto A, Harsono A. Role of sublingual immunotherapy and probiotics in clinical improvements of childhood asthma. *Paediatr Indones.* 2008;48: 261-268
11. Asher I, Mahlab-Guri K, Sthoeger Z. The immunological mechanisms contributing to the clinical efficacy of allergen specific immunotherapy (SIT) in allergic diseases. *Harefuah.* 2013; 152(9):529-533.
12. Cox L, Cohn JR. Duration of allergen immunotherapy in respiratory allergy: when is enough, enough?. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007; 98: 416–426
13. Hankin CS, Cox L, Lang D, Bronstone A, Fass P, Leatherman B, Wang Z. Allergen immunotherapy and health care cost benefits for children with allergic rhinitis: a large-scale, retrospective, matched cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;104(1):79-85.
14. Rolland JM, Prickett S, Gardner LM, O'Hehir RE. T cell targeted strategies for improved efficacy and safety of specific immunotherapy for allergic disease. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem.* 2013;12(3):201-22
15. Hankin CS, Lockey RF. Patient characteristics associated with allergen immunotherapy initiation and adherence. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127 (1):46–48, 48.e1–e3.
16. Musa F, Al-Ahmad M, Arifhodzic N, Al-Herz W. Compliance with allergen immunotherapy and factors affecting compliance among patients with respiratory allergies. *Hum Vaccin Immunother.* 2017; 13(3): 514-517
17. Hommers L, Ellert U, Scheidt-Nave C, Langen U. Factors contributing to conductance and outcome of specific immunotherapy: data from the German National Health Interview and Examination Survey 1998. *Eur J Public Health.* 2007; 17: 278–284

18. Gelincik A, Demir S, Olgaç M, İşsever H, Khishigsuren B, Özşeker F, Çolakoğlu B, Büyüköztürk S. High adherence to subcutaneous immunotherapy in a real-life study from a large tertiary medical center. *Allergy Asthma Proc.* 2017; 38(6): 78-84.
19. Karakoc-Aydiner E, Eifan AO, Baris S, Gunay E, Akturk E, Akkoc T, Bahceciler NN, Barlan IB. Long-Term Effect of Sublingual and Subcutaneous Immunotherapy in Dust Mite-Allergic Children With Asthma/Rhinitis: A 3-Year Prospective Randomized Controlled Trial. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015; 25(5):334-342.
20. Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology, Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Allergen immunotherapy: a practice parameter second update. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120 (3 Suppl): S25–85.
21. Endaryanto A. The build-up phase outcome of subcutaneous immunotherapy for pediatric allergic asthma: A retrospective cohort study from Surabaya, Indonesia. *Bali Med J.* 2019; 8 (1): 341-346.
22. Cox L, Aaronson D, Casale TB, Honsinger R, Weber R. Allergy immunotherapy safety: location matters! *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(5):455-457
23. Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol.* 1987; 79:660-77.
24. Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K, Bernstein DI. AAAAI and ACAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy, Year 3: what practices modify the risk of systemic reactions?. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2013; 110:274-8.e1.
25. Yukselen A, Kendirli SG, Yilmaz M, Altintas DU, Karakoc GB. Effect of one-year subcutaneous and sublingual immunotherapy on clinical and laboratory parameters in children with rhinitis and asthma: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012; 157(3):288-298.
26. Maggi E. T cell responses induced by allergen-specific immunotherapy. *Clin Exp Immunol.* 2010; 161(1): 10-18.
27. Li Q, Li M, Yue W, Zhou J, Li R, Lin J, Li Y. Predictive factors for clinical response to allergy immunotherapy in children with asthma and rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2014;164 (3):210-7.
28. Di Lorenzo G, Mansueto P, Pacor ML, Rizzo M, Castello F, Martinelli N, Ditta V, Lo Bianco C, Leto-Barone MS, D'Alcamo A, et al. Evaluation of serum s-IgE/total IgE ratio in predicting clinical response to allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 123:1103–1110.
29. Ciprandi G, Silvestri M. Serum specific IgE: a biomarker of response to allergen immunotherapy. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2014; 24:35–39.
30. Tosca M, Silvestri M, Accogli A, Rossi GA, Ciprandi G. Serum-specific IgE and allergen immunotherapy in allergic children. *Immunotherapy.* 2014; 6:29–33.
31. Majori M, Caminati A, Corradi M, Brianti E, Scarpa S, Pesci A. T-cell cytokine pattern at three time points during specific immunotherapy for mite-sensitive asthma. *Clin Exp Allergy.* 2000; 30 (3):341-347.

32. Hamid QA, Schotman E, Jacobson MR, Walker SM, Durham SR: Increases in IL-12 messenger RNA + cells accompany inhibition of allergen-induced late skin responses after successful grass pollen immunotherapy [see comments]. *J Allergy Clin Immunol.* 1997; 99:254-260.
33. Plewako H, Wosinska K, Arvidsson M, Bjorkander J, Hakansson L, Rak S. Production of interleukin-12 by monocytes and interferon-gamma by natural killer cells in allergic patients during rush immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006; 97: 464–468.
34. Meiler F, Zumkehr J, Klunker S, Rückert B, Akdis CA, Akdis M. In vivo switch to IL-10-secreting T regulatory cells in high dose allergen exposure. *J Exp Med.* 2008; 205: 2887–2898.
35. Francis JN, Till SJ, Durham SR. Induction of IL-10+CD4+CD25+ T cells by grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111:1255–61.
36. Martín-Muñoz MF, Pineda F, Muiños T, Fontan M, Nevot S, Bosque M, Jurado Palomo J, Torredemer A, Valdesoiro L, Martinez Cañavate AM, Pedemonte Marco C. Changes in IL-10 and specific antibodies associated to successful Dermatophagoides pteronyssinus immunotherapy in children during the first year of treatment. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2013; 41:4-10.
37. Shamji MH, Ljorring C, Francis JN, Calderon MA, Larche M, Kimber I, Frew AJ, Ipsen H, Lund K, Wurtzen PA, Durham SR. Functional rather than immunoreactive levels of IgG4 correlate closely with clinical response to grass pollen immunotherapy. *Allergy.* 2012; 67:217-26.
38. Allam JP, Novak N. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Hautarzt.* 2017; 68(4):265-270.
39. Vitaliti G, Pavone P, Guglielmo F, Spataro G, Falsaperla R. The immunomodulatory effect of probiotics beyond atopy: an update. *J Asthma.* 2014; 51(3):320-332.
40. Ding LF, Chen Q, Li L, Liu JM, Zhang GP, Zhu XH, Wu AM, Ke JW, Dai YL, Wu CX. Effects of sublingual immunotherapy on serum IL-17 and IL-35 levels in children with allergic rhinitis or asthma. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2014;16(12):1206-1210.
41. Calderon MA, Casale TB, Nelson HS, Demoly P. An evidence-based analysis of house dust mite allergen immunotherapy: a call for more rigorous clinical studies. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 132:1322–13

PENUTUP

Setelah Membaca Bab Tujuh, Apa Implikasinya Penatalaksanaan Alergi Debu Rumah?

Implikasi dari temuan yang diinformasikan di bab tujuh adalah meningkatnya aksesibilitas anak asma alergi untuk mendapatkan imunoterapi karena telah tersedia ekstraks alergen debu rumah lokal yang telah terbukti efektif dan aman yang mudah didapatkan dengan biaya terjangkau.



Kualitas Layanan

Penyediaan ekstrak alergen debu lokal akan meningkatkan kualitas layanan alergi di Indonesia. Kualitas ekstrak alergen debu lokal sudah dibuktikan dengan efikasi dan *safety* yang baik, biayanya murah, dan bisa diakses dengan mudah oleh pasien yang membutuhkan.



Bukti Ilmiah

Imunoterapi subkutan yang menggunakan ekstrak alergen debu lokal efektif memperbaiki gejala asma pada akhir fase *build-up*. Perbaikan gejala oleh imunoterapi subkutan tersebut berhubungan dengan jumlah eosinofil, diameter Der p 1 dan Der f 1, serta kadar sitokin IFN- γ , IL-4, dan IL-17.



Etik

Aspek etik yang dipenuhi dalam imunoterapi subkutan menggunakan ekstrak alergen debu lokal ini adalah terpenuhinya aksesibilitas anak untuk mendapatkan imunoterapi subkutan yang efektif dan aman berdasarkan bukti ilmiah yang valid, serta mudah diakses secara adil oleh semua anak alergi.

AUP 2021

Ketidakpuasan atas Imunoterapi dengan Ekstraks Alergen Debu Lokal



APA YANG DIBAHAS PADA BAB DELAPAN?

Tulisan di Bab delapan ini menjelaskan apakah “persepsi orang tua” mengenai “ketidakefektifan imunoterapi subkutan yang menggunakan ekstraks alergen lokal” memengaruhi “tingkat kepuasan orang tua terhadap imunoterapi”, dan “tingkat kepuasan orang tua terhadap imunoterapi” berdampak pada “angka *drop-out* imunoterapi”. Bab ini juga menjelaskan apakah persepsi orang tua mengenai “ketidakefektifan imunoterapi subkutan yang menggunakan ekstraks alergen lokal” dipengaruhi oleh “tidak tuntasnya pengendalian komorbiditas alergi non respiratorik”.



Outcome Layanan

Imunoterapi hanya memperbaiki *outcome* alergi yang disebabkan oleh alergen debu rumah.

Untuk gejala alergi non respiratorik, perbaikan *outcome*-nya membutuhkan eliminasi makanan alergenik hingga tercapainya fase toleransi.



Aspek Keselamatan

Gagalnya eliminasi alergen makanan akan mengganggu peredaan gejala pada pasien yang mendapat imunoterapi, menurunkan kepuasan orang tua pasien, dan meningkatkan angka *drop-out*.

Angka *drop-out* yang tinggi akan membahayakan keselamatan pasien.



Kepuasan Pasien

Keberadaan dermatitis atopik, urtikaria dan gangguan saluran cerna tidak menurunkan efektivitas imunoterapi alergen debu rumah dalam meredakan gejala alergi saluran napas, tetapi menurunkan jumlah hari/minggu bebas dari gejala alergi dan menurunkan tingkat kepuasan orang tua pasien.



Aksesibilitas

Penggunaan ekstrak alergen debu rumah lokal untuk imunoterapi akan meningkatkan aksesibilitas anak alergi debu rumah yang memerlukan imunoterapi, karena ekstrak alergen debu rumah lokal lebih murah dan lebih mudah didapatkan. Persepsi yang keliru dari orang tua perlu diperbaiki untuk keberhasilan imunoterapi.

PENDAHULUAN

Prevalensi alergi saluran napas yang disebabkan alergen debu rumah⁽¹⁻³⁾, dengan penyakit yang meliputi asma, rinitis, bronkitis, dan sinusitis.⁽⁴⁾ Alergi pada saluran napas sering disertai dermatitis atopik, urtikaria, dan gangguan saluran cerna yang umumnya disebabkan oleh alergen makanan.^(5,8) Imunoterapi menjadi solusi efektif untuk alergi debu rumah.⁽⁹⁻¹²⁾ Efektivitas imunoterapi dan kepuasan orang tua berbeda antara pasien satu dengan pasien yang lain dan berpengaruh pada angka *drop out*.⁽¹³⁻¹⁶⁾ Angka *drop out* imunoterapi subkutan mencapai 32,4% dan 39,0% pada imunoterapi sublingual.⁽¹⁷⁾ Kepuasan orang tua berkorelasi dengan keberadaan gejala yang terus ada padahal anaknya sudah mengikuti program imunoterapi. Keberadaan gejala tergantung pada keberhasilan penanganan gejala alergi di luar organ saluran napas yang memang bukan merupakan target organ imunoterapi alergen debu rumah⁽¹⁶⁻¹⁷⁾, namun bukti ilmiah tentang hal ini belum ada.

Penyebab rendahnya kepuasan orang tua pasien tertentu harus dieksplorasi sebagai bahan untuk mencari solusi. Bila penyebab dapat diketahui maka solusi lebih mudah dicapai. Apabila solusi tersebut belum ada maka angka tetap tinggi dengan akibat ketidakberhasilan menurunkan prevalensi alergi saluran napas oleh alergi debu rumah. Sejauh ini belum ada riset komunitas di luar rumah sakit dengan jumlah subjek riset yang cukup besar mengenai kepuasan pasien dan orang tuanya pada program imunoterapi alergen debu rumah yang menggunakan ekstrak alergen debu rumah lokal produksi dalam negeri. Kepuasan pasien atas imunoterapi akan memengaruhi ketuntasan pasien menjalani program imunoterapi maupun calon pasien yang akan mendapatkan imunoterapi.

Bila kepuasan pasien dan orang tuanya pada program imunoterapi yang menggunakan ekstrak alergen debu rumah lokal belum diketahui maka prospek imunoterapi di Indonesia juga tidak jelas. Bila hasil riset dapat menemukan faktor penghambat keberhasilan imunoterapi dari aspek kepuasan pengguna, maka penggunaan ekstrak alergen imunoterapi debu rumah lokal produksi dalam negeri yang terstandar dapat diperluas ke seluruh Indonesia bahkan dunia. Untuk mengevaluasi pengaruh

komorbiditas penyakit alergi non respiratorik dalam menurunkan efektivitas imunoterapi dan gejala alergi serta tingkat kepuasan para orang tua, perlu dilaksanakan penelitian.

EVALUASI KETIDAKPUASAN IMUNOTERAPI DENGAN EKSTRAK LOKAL

Untuk mengevaluasi pengaruh komorbiditas penyakit alergi non respiratorik dalam menurunkan efektivitas imunoterapi dan gejala alergi serta tingkat kepuasan para orang tua, penulis melakukan penelitian kohort retrospektif yang melibatkan 2.171 anak.⁽¹⁸⁾ Semua subjek anak tersebut memiliki alergi debu rumah dengan gejala saluran napas *moderate-persistent* yang diberikan imunoterapi alergen debu rumah subkutan oleh dokter spesialis anak konsultan alergi imunologi. Semua pasien tersebut berasal dari rujukan oleh dokter spesialis anak atau dokter umum dari berbagai wilayah di Indonesia dalam kurun waktu 10 tahun (1 Januari 2008 sampai 31 Desember 2018). Diagnosis alergi yang ditegakkan oleh dokter spesialis anak konsultan alergi imunologi tersebut didasarkan pada keluhan, gejala klinis, pemeriksaan klinis, pemeriksaan penunjang (foto rontgen dada, foto Waters, IgE total), dan uji tusuk kulit (*Skin Prick Tests*). Semua pasien yang diikutsertakan dalam penelitian penulis adalah pasien dengan hasil uji tusuk kulit yang positif terhadap Alergen Debu Rumah. Alergen untuk uji tusuk kulit diproduksi oleh Unit Produksi Ekstrak Alergen dan Imunoterapi Instalasi Farmasi RSUD Dr. Soetomo. Semua pasien yang hasil uji tusuk kulitnya positif terhadap alergen makanan dan alergen bulu binatang juga dimasukkan pada penelitian penulis dengan syarat hasil uji tusuk kulit terhadap alergen debu rumah juga positif. Sensitivitas (kepositifan) terhadap alergen (debu rumah, makanan, dan bulu binatang) disimpulkan bila diameter "*wheal*" yang disebabkan oleh alergen yang diuji lebih besar atau sama dengan "*wheal*" yang disebabkan oleh histamin. Pasien yang tidak sensitif terhadap alergen debu rumah dieksklusi dari penelitian penulis. Pasien yang diinklusi dalam penelitian penulis termasuk pasien dengan gejala saluran napas (asma, rinitis, bronkitis, dan sinusitis) dan gejala di luar saluran napas (dermatitis atopik, urtikaria dan gangguan saluran cerna). Tingkat keparahan (*severity*) dari

alergi dengan gejala saluran napas ditentukan dari kombinasi antara gangguan kualitas hidup yang diderita anak (*mild, moderate, severe*) dan frekuensi gejala (*intermittent, persistent*). Diklasifikasi sebagai *mild* bila tidak ada gangguan kualitas hidup pada penderita (tidur normal, tidak terdapat gangguan aktivitas harian, tidak terdapat penurunan produktivitas sekolah, gejala tidak mengganggu), dan sebagai *moderate* bila terdapat gangguan sedang dari kualitas hidup (tidur kadang terbangun, terdapat gangguan aktivitas harian, terdapat penurunan produktivitas sekolah, gejala mengganggu), dan *severe*, yaitu apabila terdapat gangguan kualitas hidup yang parah (tidur sering bangun, terdapat gangguan berat aktivitas harian, tidak masuk sekolah, gejala sangat mengganggu). Diklasifikasikan sebagai *intermittent* bila gejala kurang dari 4 hari/minggu atau kurang dari 4 minggu berturut-turut, dan persisten apabila gejala lebih dari 4 hari/minggu atau lebih dari 4 minggu berturut-turut. Dalam penelitian penulis yang dimasukkan sebagai subjek adalah pasien alergi debu rumah dengan gejala saluran napas *moderate-persistent*. Data yang didokumentasi oleh peneliti saat pasien memulai imunoterapi adalah umur, jenis kelamin, asal rujukan, kualifikasi dokter yang merujuk, keluhan, gejala klinis (saluran napas dan di luar saluran napas), tingkat keparahan (gangguan kualitas hidup dan frekuensi gejala), hasil pemeriksaan penunjang (foto rontgen dada, foto waters, IgE total), dan hasil uji tusuk kulit (*Skin Prick Tests*). Dalam 30 hari setelah imunoterapi fase rumatan diselesaikan, peneliti mendokumentasi data tingkat keparahan (gangguan kualitas hidup dan frekuensi gejala), jumlah hari bebas gejala alergi durante 30 hari, dan tingkat kepuasan orang tua pasien pada perbaikan gejala klinis alergi. Protokol penelitian penulis telah mendapatkan sertifikat laik etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Soetomo dengan no. 396/Panke.KKE/VIII/2015.

Semua pasien diberikan imunoterapi oleh dokter spesialis konsultan di Surabaya maupun dokter spesialis anak yang melakukan rujukan (setelah mendapatkan surat rujuk balik beserta jadwal dan ekstrak alergen imunoterapi dari dokter spesialis anak konsultan). Imunoterapi dilaksanakan dengan menggunakan ekstrak alergen debu rumah produksi Unit Produksi Ekstrak Alergen dan Imunoterapi Instalasi Farmasi RSUD

Dr. Soetomo. Imunoterapi diberikan dalam 2 fase, yaitu: 1) fase initial (*build-up*), diberikan 1 kali per minggu suntikan subkutan (sampai 14 kali dalam 14 minggu) dengan menggunakan ekstrak alergen debu rumah 0,05 mg/mL yang diberikan dengan dosis 0,1 ml ditingkatkan 50% setiap kunjungan (0,1ml, 0,15 ml, 0,22 ml, 0,32 ml, 0,48 ml, 0,72 ml, 1,0 ml), dan setelah 7 kunjungan diulang kembali dengan urutan dosis yang sama (0,1 ml, 0,15 ml, 0,22 ml, 0,32 ml, 0,48 ml, 0,72 ml, 1,0 ml); 2) fase rumatan, diberikan 1 kali per 3 minggu (sampai 14 kali dalam 42 minggu) dengan menggunakan ekstrak alergen debu rumah 0,5 mg/mL yang diberikan dengan dosis tetap sebesar 0,1 ml sampai 14 kali suntikan subkutan.

Efikasi imunoterapi diklasifikasikan dalam 2 kategori, yaitu: 1) perbaikan gangguan kualitas hidup yang diderita anak (*mild, moderate, severe*) dan frekuensi gejala (*intermittent, persistent*): bila tetap "*moderate-persistent*" diberikan skor 1, bila membaik menjadi "*moderate-intermittent*" diberi skor 2, dan bila menjadi "*mild-intermittent*" diberi skor 3; dan 2) jumlah hari pasien bebas dari gejala alergi (baik gejala alergi pada saluran napas maupun gejala alergi di luar saluran napas). Jumlah hari/minggu pasien bebas dari gejala juga dianalisis secara kualitatif dalam bentuk data ordinal, yaitu: a) kurang dari 1 minggu; b) antara 1 minggu sampai 2 minggu; c) antara 2 minggu sampai 4 minggu; dan d) lebih 4 minggu.

Tingkat kepuasan orang tua dianalisis secara kuantitatif:

- 1) merasa puas karena bebas dari gejala asma (skor 1-10);
- 2) merasa puas karena bebas dari gejala rinitis (skor 1-10);
- 3) merasa puas karena bebas dari gejala bronkitis (skor 1-10);
- 4) merasa puas karena bebas dari gejala sinusitis (skor 1-10);
- 5) merasa puas karena bebas dari gejala dermatitis atopik (skor 1-10);
- 6) merasa puas karena bebas dari gejala eksema (skor 1-10);
- 7) merasa puas karena bebas dari gejala urticaria (skor 1-10);
- 8) merasa puas karena bebas dari gejala gangguan saluran cerna (skor 1-10);
- 9) merasa puas karena frekuensi kambuh sudah turun (skor 1-10); dan
- 10) merasa puas karena kualitas hidup meningkat (skor 1-10).

Tingkat kepuasan orang tua juga dianalisis secara kualitatif:

- 1) kepuasan tinggi, bila mencapai angka kepuasan $> 80\%$ (skor 81-100);
- 2) kepuasan sedang, bila mencapai angka kepuasan 61-80% (skor 61-80); dan kepuasan rendah, bila mencapai angka kepuasan ≤ 60 (skor kurang atau sama dengan 60).

Tabulasi silang sederhana dan statistik deskriptif untuk karakteristik klinis subjek penelitian diperiksa menggunakan uji X² dan t. Karena skor perbaikan gangguan kualitas hidup yang diderita anak dan frekuensi gejala, jumlah hari pasien bebas dari gejala alergi, dan tingkat kepuasan orang tua tidak mengikuti distribusi normal, maka untuk analisis statistik digunakan statistik parametrik.

Untuk menganalisis korelasi antara variabel yang datanya bersifat nominal (ya dan tidak) dengan variabel yang datanya bersifat ordinal seperti perbaikan gangguan kualitas hidup dan frekuensi gejala ("*moderate-persistent*", "*moderate-intermittent*", "*mild-intermittent*"), variabel bebas gejala (kurang dari 1 minggu, antara 1 minggu sampai 2 minggu, antara 2 minggu sampai 4 minggu, lebih 4 minggu), dan variabel tingkat kepuasan (tinggi, sedang, rendah), digunakan statistik parametrik uji korelasi koefisien kontigensi dan Lambda.

Untuk menganalisis korelasi antara variabel yang datanya bersifat nominal (ya dan tidak) dengan variabel yang datanya bersifat interval (skor perbaikan gangguan kualitas hidup dan frekuensi gejala, hari bebas gejala alergi, skor tingkat kepuasan) digunakan statistik parametrik uji korelasi Spearman. Semua analisis statistik dilakukan dengan perangkat lunak SPSS, versi 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Nilai P kurang dari 0,05 dianggap signifikan secara statistik.

Dari Tabel 8.1 dapat dilihat rerata usia pasien adalah $68,8 \pm 43,7$ bulan, dengan jumlah pasien anak laki-laki 1.311 pasien (60,4%). Dari total subjek penelitian (2.171 pasien), seluruhnya adalah penderita alergi debu rumah dengan gejala saluran napas. Jumlah pasien yang berasal dari Surabaya, yaitu 870 (40,1%), dari Jawa Timur (luar Surabaya) 1,038 (47,8%), dari Jawa (luar Jawa Timur) 11 (0,5%), dan dari Luar Jawa 252 (11,6%). Pasien dengan

diagnosis alergi tunggal meliputi asma alergi sejumlah 1.056 (48,6%), rinitis alergi 558 (25,7%), bronkitis alergi 942 (43,4%), sinusitis 76 (3,5%).

Anak dengan diagnosis alergi ganda rinitis disertai asma alergi sebesar 119 (5,5 %) dan rinitis disertai bronchitis 254 (11,7%). Selain menderita alergi dengan gejala di saluran napas, pasien yang juga menderita dermatitis atopik, yaitu sejumlah 154 (7,1%), disusul urtikaria 26 (1,2%) dan gangguan saluran cerna 12 (0,6%).

Hasil uji tusuk kulit menunjukkan semua pasien sensitif terhadap alergen debu rumah 2.171 (100%), sementara pasien yang sensitif pada alergen bulu binatang 1.995 (91,9%) dan yang sensitif terhadap alergen makanan 1.911 (88,0%). Sebanyak 47 (2,2%) subjek, selain sensitif alergen debu rumah juga sensitif dengan alergen makanan. Pasien yang selain sensitif alergen debu rumah juga sensitif bulu binatang sejumlah 130 (6,0%). Sementara itu didapatkan sejumlah 1.865 (85,9%) pasien yang sensitif alergen debu rumah dan juga sensitif dengan alergen makanan dan bulu binatang.

Setelah fase initial dan rumatan imunoterapi selesai, sebagian besar pasien 1.731 (79,7%) membaik menjadi "*mild-intermittent*" dari yang semula "*moderate-persistent*". Rerata jumlah hari bebas gejala pada 30 hari pasca fase rumatan imunoterapi adalah $25,1 \pm 8,31$ hari. Sejumlah 1.583 orang tua pasien (72,9%) menyatakan tingkat kepuasan yang tinggi.

Tabel 8.2 menunjukkan bahwa semua pasien yang semula tingkat kualitas hidup dan frekuensi gejalanya berada pada tingkat "*moderate-persistent*", pada sebagian besar pasien asma membaik menjadi "*mild-intermittent*" (85,8%), sebagian besar pasien rinitis membaik jadi "*mild-persistent*" (65,9%), sebagian besar pasien bronchitis membaik menjadi "*mild-intermittent*" (69,1%), dan sebagian besar pasien sinusitis membaik menjadi "*mild-intermittent*" (74,0%).

Stratifikasi tingkat kualitas hidup dan frekuensi gejalanya berbeda secara bermakna pada setiap jenis diagnosis alergi saluran napas ($P=0.000$).

Dari Tabel 8.3 didapatkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara keberadaan gejala dermatitis atopik ($P=0,364$), urtikaria ($P=0,127$), dan gangguan pencernaan ($P=0,127$) dalam tingkat kualitas

Tabel 8.1 Latar belakang pasien yang dievaluasi tingkat kepuasannya pada imunoterapi dengan ekstraks alergen debu lokal.

| Karakteristik | | |
|---|--|--------------------|
| | Usia, rerata (SD) bulan | 68,8 (43,7) |
| Jenis Kelamin | | |
| | Laki-laki [n (%)] | 1,311 (60,4) |
| | Perempuan [n (%)] | 860 (39,6) |
| Asal | | |
| | Surabaya [n (%)] | 870 (40,1) |
| | Jawa Timur (luar Surabaya) [n (%)] | 1.038 (47,8) |
| | Jawa (luar Jawa Timur) [n (%)] | 11 (0,5) |
| | Luar Jawa [n (%)] | 252 (11,6) |
| Diagnosis klinis | | |
| | Alergi Saluran Napas Atas [n (%)] | 2.171 (100) |
| | Asma Alergi [n (%)] | 1,056 (48,6) |
| | Rinitis Alergi [n (%)] | 558 (25,7) |
| | Bronchitis Alergi [n (%)] | 942 (43,4) |
| | Sinusitis [n (%)] | 76 (3,5) |
| | Rinitis + Asma Alergi [n (%)] | 119 (5,5) |
| | Rinitis + Bronchitis [n (%)] | 254 (11,7) |
| Komorbiditas | | |
| | Dermatitis Atopik [n (%)] | 154 (7,1) |
| | Urticaria [n (%)] | 26 (1,2) |
| | Gangguan Saluran Cerna [n (%)] | 12 (0,6) |
| Hasil Tes Alergi (Skin Test) | | |
| | Debu Rumah [n (%)] | 2.171 (100) |
| | Bulu Binatang [n (%)] | 1.995 (91,9) |
| | Makanan [n (%)] | 1.911 (88,0) |
| | Debu Rumah + Makanan [n (%)] | 47 (2,2) |
| | Debu Rumah + Bulu Binatang [n (%)] | 130 (6,0) |
| | Debu Rumah + Bulu Binatang + Makanan [n (%)] | 1.865 (85,9) |
| Efikasi Imunoterapi Debu Rumah | | |
| | Membaik jadi mild intermittent [n (%)] | 1.731 (79,7) |
| | Membaik jadi mild persisten [n (%)] | 419 (19,3) |
| | Tetap moderate persistent [n (%)] | 21 (1,0) |
| | Jumlah hari bebas gejala bulan terakhir, rerata (SD) | 25,1 (8,31) |
| Tingkat kepuasan orang tua pasca Imunoterapi rumatan | | |
| | Tinggi [n (%)] | 1.583 (72,9) |
| | Sedang [n (%)] | 402 (18,5) |
| | Rendah [n (%)] | 186 (8,6) |

Tabel 8.2 Distribusi tingkat perbaikan klinis dalam kualitas hidup dan frekuensi gejala pada anak dengan penyakit alergi saluran napas tingkat *moderate-persistent* pasca imunoterapi alergi debu rumah fase rumatan berdasarkan jenis diagnosis alergi saluran napas.

| Tingkat Perbaikan Klinis (Kualitas Hidup dan Frekuensi Gejala) | Distribusi Diagnosis Alergi Saluran Napas | | | | | | | | |
|--|---|-------|---------|-------|------------|-------|-----------|-------|------|
| | Asma | | Rinitis | | Bronchitis | | Sinusitis | | |
| | Tidak | Ya | Tidak | Ya | Tidak | Ya | Tidak | Ya | |
| Mild-Intermittent | n | 825 | 906 | 1561 | 170 | 1080 | 651 | 169 | 825 |
| | % | 74,0 | 85,8 | 96,8 | 30,5 | 87,9 | 69,1 | 8,1 | 74,0 |
| Mild-Persistent | n | 280 | 139 | 51 | 368 | 145 | 274 | 347 | 280 |
| | % | 25,1 | 13,2 | 3,2 | 65,9 | 11,8 | 29,1 | 16,6 | 25,1 |
| Moderate-Persistent | n | 10 | 11 | 1 | 20 | 4 | 17 | 1579 | 10 |
| | % | 0,9 | 1,0 | 0,1 | 3,6 | 0,3 | 1,8 | 75,4 | 0,9 |
| | P | 0,000 | | 0,000 | | 0,000 | | 0,000 | |

Tabel 8.3 Distribusi tingkat perbaikan klinis dalam kualitas hidup dan frekuensi gejala pada anak dengan penyakit alergi saluran napas tingkat *moderate-persistent* pasca imunoterapi alergi debu rumah fase rumatan berdasarkan jenis komorbiditas.

| Tingkat Perbaikan Klinis (Kualitas Hidup dan Frekuensi Gejala) | Distribusi Diagnosis Ko-morbiditas (selain Alergi Saluran Napas) | | | | | | |
|--|--|---------|-----------|---------|---------------------|---------|------|
| | Dermatitis Atopik | | Urticaria | | Gangguan Pencernaan | | |
| | Tidak | Ya | Tidak | Ya | Tidak | Ya | |
| Mild-Intermittent | n | 1610 | 121 | 174 | 12 | 183 | 3 |
| | % | 79,8 | 78,6 | 8,1 | 46,2 | 8,5 | 25,0 |
| Mild-Persistent | n | 386 | 33 | 388 | 14 | 393 | 9 |
| | % | 19,1 | 21,4 | 18,1 | 53,8 | 18,2 | 75,0 |
| Moderate-Persistent | n | 21 | 0 | 1583 | 0 | 1583 | 0 |
| | % | 1,0 | 0,0 | 73,8 | 0,0 | 73,3 | 0,0 |
| | P | P=0,364 | | P=0,127 | | P=0,582 | |

Tabel 8.4 Distribusi jumlah minggu bebas gejala pada anak dengan penyakit alergi saluran napas tingkat *moderate-persistent* pasca imunoterapi alergi debu rumah fase rumatan berdasarkan jenis diagnosis alergi saluran napas.

| Jumlah Minggu Bebas Gejala | | Distribusi Diagnosis Alergi Saluran Napas | | | | | | | |
|---------------------------------|---|---|------|---------|------|------------|------|-----------|------|
| | | Asma | | Rinitis | | Bronchitis | | Sinusitis | |
| | | Tidak | Ya | Tidak | Ya | Tidak | Ya | Tidak | Ya |
| Kurang dari 1 minggu | n | 109 | 45 | 88 | 66 | 78 | 76 | 154 | 0 |
| | % | 9,8 | 4,3 | 5,5 | 11,8 | 6,3 | 8,1 | 7,4 | 0,0 |
| Antara 1 minggu sampai 2 minggu | n | 18 | 14 | 2 | 30 | 10 | 22 | 15 | 17 |
| | % | 1,6 | 1,3 | 0,1 | 5,4 | 0,8 | 2,3 | 0,7 | 22,4 |
| Antara 2 minggu sampai 4 minggu | n | 266 | 136 | 71 | 331 | 145 | 257 | 347 | 55 |
| | % | 23,9 | 12,9 | 4,4 | 59,3 | 11,8 | 27,3 | 16,6 | 72,4 |
| Lebih 4 minggu= | n | 722 | 861 | 1452 | 131 | 996 | 587 | 1579 | 4 |
| | % | 64,8 | 81,5 | 90,0 | 23,5 | 81,0 | 62,3 | 75,4 | 5,3 |
| P | | 0,000 | | 0,000 | | 0,000 | | 0,000 | |

hidup dan frekuensi gejala alergi saluran napas pada semua pasien yang mendapatkan imunoterapi subkutan alergen debu rumah.

Tabel 8.4 menunjukkan bahwa jumlah minggu bebas gejala (dalam 30 hari pasca selesainya imunoterapi fase rumatan tahun pertama), pada sebagian besar pasien asma adalah > 4 minggu (81,5%), sebagian besar pasien rinitis 2-4 minggu (59,3%), sebagian besar pasien bronchitis > 4 minggu (62,3 %), dan sebagian besar pasien sinusitis 2-4 minggu (72,4%). Stratifikasi jumlah minggu bebas gejala berbeda secara bermakna pada setiap jenis diagnosis alergi saluran napas (P=0.000).

Dari Tabel 8.5 didapatkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan (P=0,000) antara keberadaan gejala dermatitis atopik, urtikaria, dan gangguan pencernaan dengan stratifikasi jumlah minggu bebas gejala (dalam 30 hari pasca selesainya imunoterapi fase rumatan tahun pertama) pada semua pasien yang mendapatkan imunoterapi subkutan alergen debu rumah.

Tabel 8.6 menunjukkan bahwa tingkat kepuasan pada sebagian besar orang tua pasien asma adalah tinggi (81,5%), sebagian besar pasien rinitis sedang (59,3%), sebagian besar pasien bronchitis tinggi (62,3 %),

Tabel 8.5 Distribusi jumlah minggu bebas gejala pada anak dengan penyakit alergi saluran napas tingkat *moderate-persistent* pasca imunoterapi alergi debu rumah fase rumatan berdasarkan jenis komorbiditas.

| Jumlah Minggu Bebas Gejala | | Distribusi Diagnosis Komorbiditas (selain Alergi Saluran Napas) | | | | | |
|---------------------------------|---|--|-------|-----------|------|---------------------|------|
| | | Dermatitis Atopik | | Urtikaria | | Gangguan Pencernaan | |
| | | Tidak | Ya | Tidak | Ya | Tidak | Ya |
| Kurang dari 1 minggu | n | 0 | 154 | 152 | 2 | 153 | 1 |
| | % | 0,0 | 100,0 | 7,1 | 7,7 | 7,1 | 8,3 |
| Antara 1 minggu sampai 2 minggu | n | 32 | 0 | 22 | 10 | 30 | 2 |
| | % | 1,6 | 0,0 | 1,0 | 38,5 | 1,4 | 16,7 |
| Antara 2 minggu sampai 4 minggu | n | 402 | 0 | 388 | 14 | 393 | 9 |
| | % | 19,9 | 0,0 | 18,1 | 53,8 | 18,2 | 75,0 |
| Lebih 4 minggu | n | 1583 | 0 | 1583 | 0 | 1583 | 0 |
| | % | 78,5 | 0,0 | 73,8 | 0,0 | 73,3 | 0,0 |
| P | | 0,000 | | 0,000 | | 0,000 | |

Tabel 8.6 Distribusi tingkat kepuasan orang tua pasien pada anak dengan penyakit alergi saluran napas tingkat *moderate-persistent* pasca imunoterapi alergi debu rumah fase rumatan berdasarkan jenis diagnosis alergi saluran napas.

| Tingkat Kepuasan Orang Tua Pasien | | Distribusi Diagnosis Alergi Saluran Napas | | | | | | | |
|-----------------------------------|---|---|------|---------|------|------------|------|-----------|------|
| | | Asma | | Rinitis | | Bronchitis | | Sinusitis | |
| | | Tidak | Ya | Tidak | Ya | Tidak | Ya | Tidak | Ya |
| Rendah | n | 127 | 59 | 90 | 96 | 88 | 98 | 169 | 17 |
| | % | 11,4 | 5,6 | 5,6 | 17,2 | 7,2 | 10,4 | 8,1 | 22,4 |
| Sedang | n | 266 | 136 | 71 | 331 | 145 | 257 | 347 | 55 |
| | % | 23,9 | 12,9 | 4,4 | 59,3 | 11,8 | 27,3 | 16,6 | 72,4 |
| Tinggi | n | 722 | 861 | 1452 | 131 | 996 | 587 | 1579 | 4 |
| | % | 64,8 | 81,5 | 90,0 | 23,5 | 81,0 | 62,3 | 75,4 | 5,3 |
| P | | 0,000 | | 0,000 | | 0,000 | | 0,000 | |

dan sebagian besar pasien sinusitis sedang (72,4%). Stratifikasi tingkat kepuasan penderita berbeda secara bermakna pada setiap jenis diagnosis alergi saluran napas ($P=0.000$).

Dari Tabel 8.7 didapatkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan ($P=0,000$) antara keberadaan gejala dermatitis atopik, urtikaria, dan gangguan pencernaan dengan tingkat kepuasan orang tua pasien (dalam 30 hari pasca selesainya imunoterapi fase rumatan tahun pertama) pada semua pasien yang mendapatkan imunoterapi subkutan alergen debu rumah.

Tabel 8.8 menunjukkan bahwa semua pasien yang semula kualitas hidup dan frekuensi gejalanya berada pada tingkat “*moderate-persistent*”, pada sebagian besar pasien dengan sensitivitas tunggal debu rumah membaik menjadi “*mild-persistent*” (75,4%), sebagian besar pasien dengan sensitivitas ganda debu rumah dan bulu binatang membaik menjadi “*mild-intermittent*” (80,0%), debu rumah dengan makanan membaik menjadi “*mild-intermittent*” (69,1%), dan sebagian besar pasien dengan sensitivitas tripel debu rumah+makanan+bulu binatang membaik menjadi “*mild-intermittent*” (79,06%). Tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara

Tabel 8.7 Distribusi tingkat kepuasan orangtua pasien pada anak dengan penyakit alergi saluran napas tingkat *moderate-persistent* pasca imunoterapi alergi debu rumah fase rumatan berdasarkan jenis komorbiditas.

| Tingkat Kepuasan Orang Tua Pasien | | Distribusi Diagnosis Komorbiditas (selain Alergi Saluran Napas) | | | | | |
|-----------------------------------|---|---|-------|-----------|------|---------------------|------|
| | | Dermatitis Atopik | | Urticaria | | Gangguan Pencernaan | |
| | | Tidak | Ya | Tidak | Ya | Tidak | Ya |
| Rendah | n | 32 | 154 | 174 | 12 | 183 | 3 |
| | % | 1,6 | 100,0 | 8,1 | 46,2 | 8,5 | 25,0 |
| Sedang | n | 402 | 0 | 388 | 14 | 393 | 9 |
| | % | 19,9 | 0,0 | 18,1 | 53,8 | 18,2 | 75,0 |
| Tinggi | n | 1583 | 0 | 1583 | 0 | 1583 | 0 |
| | % | 78,5 | 0,0 | 73,8 | 0,0 | 73,3 | 0,0 |
| P | | 0,000 | | 0,000 | | 0,000 | |

Tabel 8.8 Distribusi tingkat perbaikan klinis dalam kualitas hidup dan frekuensi gejala pada anak dengan penyakit alergi saluran napas tingkat *moderate-persistent* pasca imunoterapi alergi debu rumah fase rumatan jenis penyebab alergi (hasil uji kulit).

| Tingkat Perbaikan Klinis (Kualitas Hidup dan Frekuensi Gejala) | | Distribusi Jenis Alergen Penyebab Alergi | | | |
|--|---|--|----------------------|--------------------------------------|----------------------------|
| | | Debu Rumah | Debu Rumah + Makanan | Debu Rumah + Makanan + Bulu Binatang | Debu Rumah + Bulu Binatang |
| Mild-Intermittent | n | 108 | 35 | 1484 | 104 |
| | % | 83,7 | 74,5 | 79,6 | 80,0 |
| Mild-Persistent | n | 21 | 12 | 363 | 23 |
| | % | 16,3 | 25,5 | 19,5 | 17,7 |
| Moderate-Persistent | n | 0 | 0 | 18 | 3 |
| | % | 0,0 | 0,0 | 1,0 | 2,3 |
| P | | 0,390 | | | |

Tabel 8.9 Distribusi jumlah minggu bebas gejala pada anak dengan penyakit alergi saluran napas tingkat *moderate-persistent* pasca imunoterapi alergi debu rumah fase rumatan berdasarkan jenis penyebab alergi (hasil uji kulit).

| Jumlah Minggu Bebas Gejala | | Distribusi Jenis Alergen Penyebab Alergi | | | |
|---------------------------------|---|--|----------------------|--------------------------------------|----------------------------|
| | | Debu Rumah | Debu Rumah + Makanan | Debu Rumah + Makanan + Bulu Binatang | Debu Rumah + Bulu Binatang |
| Kurang dari 1 minggu | n | 10 | 2 | 139 | 3 |
| | % | 7,8 | 4,3 | 7,5 | 2,3 |
| Antara 1 minggu sampai 2 minggu | n | 0 | 0 | 27 | 5 |
| | % | 0,0 | 0,0 | 1,4 | 3,8 |
| Antara 2 minggu sampai 4 minggu | n | 18 | 12 | 348 | 24 |
| | % | 14,0 | 25,5 | 18,7 | 18,5 |
| Lebih 4 minggu | n | 101 | 33 | 1351 | 98 |
| | % | 78,3 | 70,2 | 72,4 | 75,4 |
| P | | 0,064 | | | |

distribusi jenis alergen penyebab alergi dengan stratifikasi tingkat kualitas hidup dan frekuensi gejalanya ($P=0.390$).

Tabel 8.9 menunjukkan bahwa jumlah minggu bebas gejala (dalam 30 hari pasca selesainya imunoterapi fase rumatan tahun pertama), pada sebagian besar pasien dengan sensitivitas tunggal debu rumah jumlah minggu bebas gejala > 4 minggu (78,3%), sebagian besar pasien dengan sensitivitas ganda debu rumah dan bulu binatang jumlah minggu bebas gejala > 4 minggu (70,2%), debu rumah+makanan jumlah minggu bebas gejala > 4 minggu (75,4%), dan sebagian besar pasien dengan sensitivitas tripel debu rumah+makanan+bulu binatang jumlah minggu bebas gejala > 4 minggu (72,4%). Tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara distribusi jenis alergen penyebab alergi dengan stratifikasi jumlah minggu bebas gejala (dalam 30 hari pasca selesainya imunoterapi fase rumatan tahun pertama ($P=0.064$).

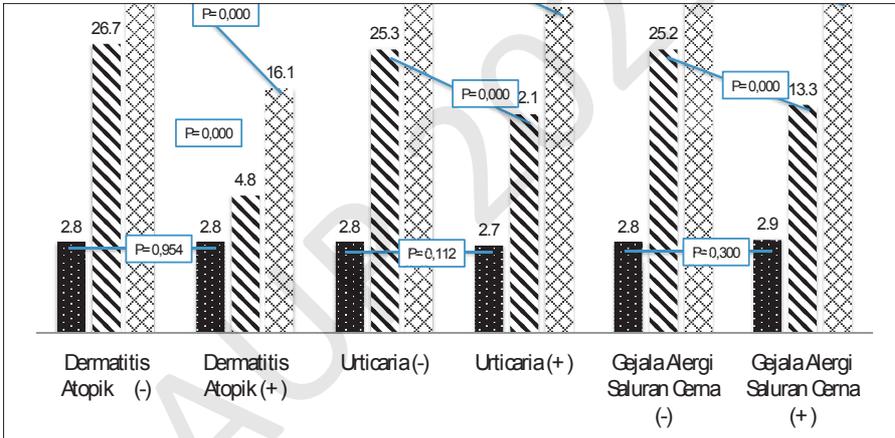
Tabel 8.10 menunjukkan bahwa tingkat kepuasan pada sebagian besar orang tua pasien pada sebagian besar pasien dengan sensitivitas tunggal debu rumah jumlah minggu bebas gejala tinggi (78,3%), sebagian

Tabel 8.10 Distribusi tingkat kepuasan orang tua pasien pada anak dengan penyakit alergi saluran napas tingkat *moderate-persistent* pasca imunoterapi alergi debu rumah fase rumatan berdasarkan jenis penyebab alergi (hasil uji kulit).

| Distribusi Jenis Alergen Penyebab Alergi | | | | | |
|---|---|-----------------------|-------------------------------------|---|---|
| Tingkat Kepuasan Orang Tua Pasien | | Debu Rumah | Debu Rumah + Makanan | Debu Rumah + Makanan + Bulu Binatang | Debu Rumah + Bulu Binatang |
| | | Rendah | n | 10 | 2 |
| | % | 7,8 | 4,3 | 8,9 | 6,2 |
| Sedang | n | 18 | 12 | 348 | 24 |
| | % | 14,0 | 25,5 | 18,7 | 18,5 |
| Tinggi | n | 101 | 33 | 1351 | 98 |
| | % | 78,3 | 70,2 | 72,4 | 75,4 |
| | P | 0,459 | | | |

besar pasien dengan sensitivitas ganda debu rumah dan bulu binatang jumlah minggu bebas gejala antara 1-2 minggu adalah tinggi (70,2%), debu rumah+makanan adalah tinggi (70,2%), dan sebagian besar pasien dengan sensitivitas tripel debu rumah+makanan+bulu binatang adalah tinggi (75,4%). Tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara distribusi jenis alergen penyebab alergi dengan stratifikasi jumlah minggu bebas gejala (dalam 30 hari pasca selesainya imunoterapi fase rumatan tahun pertama ($P=0.459$)).

Gambar 8.1 menunjukkan bahwa keberadaan dermatitis atopik, urtikaria, dan gejala alergi saluran cerna sebagai komorbiditas tidak berpengaruh terhadap skor perbaikan klinis gejala alergi saluran napas



Gambar 8.1 Pengaruh dermatitis atopik, urticaria dan gejala alergi saluran cerna pada anak dengan penyakit alergi saluran napas tingkat moderate-persistent yang mendapatkan imunoterapi alergen debu rumah dalam skor perbaikan gejala alergi saluran napas, jumlah hari bebas dari gejala alergi, dan tingkat kepuasan orang tua pasien.

Gambar 8.1 menunjukkan bahwa keberadaan dermatitis atopik, urtikaria, dan gejala alergi saluran cerna sebagai komorbiditas tidak berpengaruh terhadap skor perbaikan klinis gejala alergi saluran napas (dengan skor berturut-turut $2,8 \pm 0,41$; $2,7 \pm 0,49$; $2,9 \pm 0,29$)

Gambar 8.1 Pengaruh dermatitis atopik, urticaria dan gejala alergi saluran cerna pada anak dengan penyakit alergi saluran napas tingkat moderate-persistent yang mendapatkan imunoterapi alergen debu rumah dalam skor perbaikan gejala alergi saluran napas, jumlah hari bebas dari gejala alergi, dan tingkat kepuasan orang tua pasien.

(dengan skor berturut-turut $2,8 \pm 0,41$; $2,7 \pm 0,49$; $2,9 \pm 0,29$ dengan P berturut-turut adalah 0,760; 0,074; 0,300). Keberadaan dermatitis atopik berkorelasi dengan penurunan jumlah hari bebas gejala, di mana penurunan terjadi dari rerata $26,7 \pm 6,35$ hari menjadi $4,8 \pm 0,43$ hari (turun 22 hari), selain itu, adanya dermatitis atopik berkorelasi dengan penurunan tingkat kepuasan orang tua pasien, di mana penurunan terjadi dari rerata $88,9 \pm 21,18\%$ menjadi $16,1 \pm 1,04\%$ (turun 73%). Keberadaan urtikaria berkorelasi dengan penurunan jumlah hari bebas gejala, di mana penurunan terjadi dari rerata $25,3 \pm 8,24$ hari menjadi $12,3 \pm 3,50$ hari (turun 13 hari). Adanya urtikaria juga berkorelasi dengan penurunan tingkat kepuasan orang tua pasien, di mana penurunan terjadi dari rerata $84,3 \pm 27,41\%$ menjadi $40,5 \pm 11,73\%$ (turun 44%). Adanya gejala alergi saluran cerna berkorelasi dengan penurunan jumlah hari bebas gejala, yang awalnya dari rerata $25,2 \pm 8,29$ hari menjadi $13,2 \pm 3,50$ hari (turun 12 hari). Keberadaan gejala alergi saluran cerna juga berkorelasi dengan penurunan tingkat kepuasan orang tua pasien, yaitu dari rerata $84,0 \pm 27,60\%$ menjadi $44,3 \pm 11,41\%$ (turun 40%). Dari semua gejala komorbiditas alergi saluran napas (dermatitis atopik, urtikaria, dan gejala alergi saluran cerna), dermatitis atopik paling besar korelasinya dalam penurunan efikasi dan kepuasan orang tua pasien terhadap program imunoterapi.

ANALISIS KETIDAKPUASAN IMUNOTERAPI DENGAN EKSTRAK LOKAL

Imunoterapi merupakan solusi yang efektif untuk penderita alergi dengan gejala di saluran napas yang sensitif terhadap alergen debu rumah. Banyak hasil meta-analisis yang menunjukkan bahwa imunoterapi efektif untuk alergi debu rumah dengan gejala saluran napas.⁽⁹⁻¹¹⁾ Masalahnya, alergen penyebab timbulnya gejala alergi pada anak pada umumnya adalah multi jenis⁽⁴⁻⁵⁾, demikian juga gejala klinis yang ditimbulkannya, bisa terjadi pada multi organ. Satu jenis alergen penyebab dapat menimbulkan gejala klinis multi organ. Demikian juga sebaliknya, gejala klinis tunggal dapat disebabkan oleh alergen penyebab yang multi jenis.⁽⁵⁻⁷⁾ Karena itu sulit bagi orang tua untuk mengenali apakah kekambuhan dari gejalanya

disebabkan oleh alergi debu rumah atau bukan.⁽¹⁹⁾ Orang tua pasien dapat menganggap imunoterapi yang diberikan tidak efektif karena anaknya masih sering timbul gejala alerginya. Padahal bisa jadi kekambuhan itu bukan disebabkan oleh alergen debu, tetapi oleh alergen yang lain.

Dari penelitian penulis dihasilkan temuan baru yakni keberadaan dermatitis atopik, urtikaria dan gejala saluran napas pada penderita alergi debu rumah yang mendapatkan imunoterapi akan menurunkan efektivitas tata laksana alergi yang diukur dari jumlah hari bebas gejala alergi dan tingkat kepuasan orang tua (Gambar 8.1). Implikasi penting dari hasil penelitian penulis adalah bahwa dokter yang memberikan imunoterapi tidak hanya fokus pada gejala yang timbul akibat alergen debu rumah (gejala saluran napas) tetapi juga harus fokus pada gejala alergi di luar saluran napas. Pada umumnya gejala utama alergi debu rumah terjadi pada saluran napas seperti asma, rinitis, bronkitis, dan sinusitis, sedangkan gejala yang terjadi pada kulit dan saluran cerna biasanya disebabkan oleh alergi makanan.^(4,5,19) Implikasi penting hasil penelitian penulis bagi orang tua adalah mereka tidak boleh menganggap keberhasilan tata laksana alergi (debu rumah disertai alergi lainnya) hanyalah mengendalikan alergi debu saja tanpa mengendalikan paparan alergen lain, yaitu makanan dan bulu binatang.⁽²¹⁻²²⁾

Yang unik dari hasil penelitian penulis (Tabel 8.5 dan 8.7) adalah fakta bahwa walaupun keberadaan dermatitis atopik berpengaruh kuat pada jumlah hari/minggu bebas gejala (100% jumlah hari bebas gejala < 1 minggu) dan tingkat kepuasan orang tua pasien (100% tingkat kepuasan orang tua rendah), namun sensitivitas anak terhadap makanan tidak berpengaruh pada jumlah hari/minggu bebas gejala maupun tingkat kepuasan pasien (Tabel 8.9 dan 8.10). Walaupun literatur menunjukkan paparan makanan dapat menimbulkan kekambuhan dermatitis atopik⁽²¹⁻²²⁾, fakta ini menunjukkan bahwa pada umumnya orang tua pasien pada penelitian penulis mampu mengendalikan makanan sebagai faktor penyebab timbulnya gejala dermatitis atopik, sehingga ada faktor lain yang belum bisa dikendalikan, yaitu aspek perawatan kulit pasien. Oleh karena itu para dokter dan orang tua dalam kasus dermatitis atopi ini seharusnya tidak hanya fokus pada upaya eliminasi alergen penyebab

tetapi seharusnya juga pada perawatan kulit sesuai pedoman tata laksana dermatitis atopik.⁽²³⁾

Dengan pengaruh yang lebih rendah pada jumlah minggu bebas gejala dan tingkat kepuasan orang tua pasien, dari Tabel 8.5 dan 8.7, kita juga dapat melihat bahwa keberadaan urtikaria berpengaruh sedikit pada jumlah hari/minggu bebas gejala (7,7% jumlah hari bebas gejala < 1 minggu) dan berpengaruh sedang pada tingkat kepuasan pasien (46,2% tingkat kepuasan orang tua rendah), sementara itu keberadaan gejala saluran cerna berpengaruh sedikit pada jumlah minggu bebas gejala (8,5% jumlah hari bebas gejala < 1 minggu) dan tingkat kepuasan pasien (23,0% tingkat kepuasan orang tua rendah).

Tata laksana urtikaria pada anak cukup kompleks dan harus berdasarkan penyebabnya. Penyebab urticaria tidak hanya alergi, tetapi dapat juga autoimun, infeksi, dingin, panas, tekanan, dan olahraga (*exercise*).^(24,25) Namun pada umumnya pasien dan orang tua menganggap kekambuhan urtikaria disebabkan oleh alergi. Literatur menunjukkan paparan makanan dan alergen lainnya (bulu binatang) dapat menimbulkan kekambuhan urtikaria⁽²¹⁻²²⁾, tetapi fakta yang ada pada penelitian penulis menunjukkan bahwa pada umumnya orang tua pasien pada penelitian penulis mampu mengendalikan paparan alergen makanan dan bulu binatang sebagai faktor penyebab timbulnya gejala urtikaria, sehingga sangat mungkin ada faktor lain yang belum bisa dikendalikan, misalnya infeksi, dingin, panas, tekanan, dan olahraga (*exercise*).^(24,25)

Manifestasi gejala alergi pada saluran cerna (dalam hal ini khususnya alergi makanan) meliputi emesis, mual, diare, nyeri perut, disfagia, sembelit, enteropati, dan kegagalan tumbuh. Alergi makanan diklasifikasikan berdasarkan keterlibatan antibodi IgE, non-IgE, maupun campuran IgE dan non IgE. Eliminasi makanan dari diet harian adalah standar perawatan saat ini, dan hal ini sulit dipatuhi oleh pasien, dengan akibat berulangnya gejala. Terapi masa depan akan difokuskan pada reintroduksi makanan secara bertahap melalui imunoterapi makanan per-oral, sublingual atau epikutaneus. Makanan hipoalergenik yang dimodifikasi, dan modifikasi mikrobiota usus merupakan pendekatan tambahan untuk tata laksana gangguan gastrointestinal oleh karena

alergi makanan.⁽²⁶⁾ Literatur menunjukkan selain paparan alergen makanan, paparan bahan non alergenik sebagai komponen dari makanan (misalnya: pengawet, pemanis dan pewarna buatan, dan lain-lain) juga dapat menimbulkan gejala saluran cerna⁽²¹⁻²²⁾, dan fakta yang ada pada penelitian penulis menunjukkan bahwa sangat mungkin sebagian orang tua pasien tidak mampu mengendalikan bahan pengawet, pemanis dan pewarna buatan, dan lain-lain yang ada pada makanan tersebut sehingga sebagian orang tua merasa gejala alerginya tidak mereda.⁽²⁷⁾ Efektivitas imunoterapi dalam mengendalikan gejala alergi dan tingkat kepuasan masyarakat terhadap imunoterapi sangat penting dalam rangka penuntasan pemberian imunoterapi pada anak alergi.^(13-17,28)

RINGKASAN

Rendahnya efektivitas imunoterapi dan kepuasan orang tua pada kelompok pasien tertentu perlu dieksplorasi untuk menurunkan angka *drop-out* imunoterapi yang masih tinggi. Untuk mendapatkan informasi, apakah ada pengaruh komorbiditas penyakit alergi non respiratorik dalam penurunan kepuasan orang tua, penulis melakukan penelitian dengan menggunakan database 10 tahun (1 Januari 2008 sampai 31 Desember 2018) dengan desain kohort retrospektif pada anak yang didiagnosis alergi debu rumah dengan gejala saluran napas *moderate-persistent* dan diberikan imunoterapi alergen debu rumah subkutan. Setelah fase rumatan imunoterapi selesai, tingkat gangguan kualitas hidup dan frekuensi gejala, jumlah hari/minggu bebas gejala alergi, dan tingkat kepuasan orang tua dievaluasi dalam 30 hari. Sejumlah 100 % dari total subjek penelitian (2.171 pasien) sensitif pada alergen debu rumah dengan gejala saluran napas. Setelah fase rumatan imunoterapi selesai, sebagian besar 79,7 % pasien membaik jadi "*mild-intermittent*". Rerata jumlah hari bebas gejala pada 30 hari pasca fase rumatan imunoterapi adalah $25,1 \pm 8,31$ hari. Tingkat kepuasan yang tinggi dinyatakan oleh 72,9 % orang tua pasien. Adanya komorbiditas dermatitis atopik, urtikaria, dan gejala alergi saluran cerna tidak berpengaruh terhadap skor perbaikan gejala alergi saluran napas (dengan skor berturut-turut $2,8 \pm 0,41$; $2,7 \pm 0,49$; $2,9 \pm 0,29$

dengan P berturut-turut adalah 0,760; 0,074; 0,300). Keberadaan dermatitis atopik berkorelasi dengan penurunan jumlah hari bebas gejala dari rerata $26,7 \pm 6,35$ hari menjadi $4,8 \pm 0,43$ hari (turun 22 hari), penurunan tingkat kepuasan orang tua pasien dari rerata $88,9 \pm 21,18$ % menjadi $16,1 \pm 1,04$ % (turun 73 %). Keberadaan urtikaria berkorelasi dengan penurunan jumlah hari bebas gejala dari rerata $25,3 \pm 8,24$ hari menjadi $12,3 \pm 3,50$ hari (turun 13 hari), penurunan tingkat kepuasan orang tua pasien dari rerata $84,3 \pm 27,41$ % menjadi $40,5 \pm 11,73$ % (turun 44 %). Keberadaan gejala alergi saluran cerna berkorelasi dengan penurunan jumlah hari bebas gejala dari rerata $25,2 \pm 8,29$ hari menjadi $13,2 \pm 3,50$ hari (turun 12 hari), penurunan tingkat kepuasan orang tua pasien dari rerata $84,0 \pm 27,60$ % menjadi $44,3 \pm 11,41$ % (turun 40 %). Keberadaan dermatitis atopik, urtikaria, dan gangguan saluran cerna sebagai komorbiditas tidak menurunkan efektivitas imunoterapi alergen debu rumah dalam meredakan gejala alergi saluran napas, tetapi menurunkan jumlah hari/minggu bebas dari gejala alergi dan tingkat kepuasan orang tua pasien.

REFERENSI

1. Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med.* 2017; 5(9): 691–706.
2. Ha EK, Na MS, Lee S, Baek H, Lee SJ, Sheen YH, Jung YH, Lee KS, Kim MA, Jee HM, Han MY. Prevalence and Clinical Characteristics of Local Allergic Rhinitis in Children Sensitized to House Dust Mites. *Int Arch Allergy Immunol.* 2017;174(3-4):183-189.
3. Nahm DH, Kim ME, Kwon B, Cho SM, Ahn A. Asthma, Airway Symptoms and Rhinitis in Office Workers in Malaysia: Associations with House Dust Mite (HDM) Allergy, Cat Allergy and Levels of House Dust Mite Allergens in Office Dust. *Fang Lee Lim, Zailina Hashim, Leslie Thian Lung Than, Salmiah Md Said, Jamal Hisham Hashim, Dan Norbäck. PLoS One.* 2015; 10(4): e0124905
4. A R, Baranwal AK. Child with Allergies or Allergic Reactions. *Indian J Pediatr.* 2018;85(1):60-65.
5. Devdas JM Mckie C, Fox AT, Ratageri VH. Food Allergy in Children: An Overview. *Indian J Pediatr.* 2018;85(5):369-374.

6. Gray CL, Levin ME, Du Toit G. Respiratory comorbidity in South African children with atopic dermatitis. *S Afr Med J*. 2017;107(10):904-909
7. Calderón MA, Kleine-Tebbe J, Linneberg A, De Blay F, Hernandez Fernandez de Rojas D, Virchow JC, Demoly P. House Dust Mite Respiratory Allergy: An Overview of Current Therapeutic Strategies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(6):843-55.
8. Horak F. Respiratory allergies in children and adolescents: the role of component-resolved diagnosis and specific immunotherapy. *Wien Med Wochenschr*. 2015;165(17-18):347-53. doi: 10.1007/s10354-015-0375-4.
9. Hankin CS, Cox L, Lang D, Bronstone A, Fass P, Leatherman B, Wang Z. Allergen immunotherapy and health care cost benefits for children with allergic rhinitis: a large-scale, retrospective, matched cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104(1):79-85.
10. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* (2010) (8):CD001186.
11. Passalacqua G. Specific immunotherapy in asthma: a comprehensive review. *J Asthma*. 2014;51(1): 29–33.
12. Saporta D. Efficacy of sublingual immunotherapy versus subcutaneous injection immunotherapy in allergic patients. *J Environ Public Health*. 2012;492405
13. Musa F, Al-Ahmad M, Arifhodzic N, Al-Herz W. Compliance with allergen immunotherapy and factors affecting compliance among patients with respiratory allergies. *Hum Vaccin Immunother*. 2017; 13(3): 514-517
14. Hommers L, Ellert U, Scheidt-Nave C, Langen U. Factors contributing to conductance and outcome of specific immunotherapy: data from the German National Health Interview and Examination Survey 1998. *Eur J Public Health*. 2007; 17: 278–284
15. Gelincik A, Demir S, Olgaç M, İşsever H, Khishigsuren B, Özşeker F, Çolakoğlu B, Büyükoztürk S. High adherence to subcutaneous immunotherapy in a real-life study from a large tertiary medical center. *Allergy Asthma Proc*. 2017; 38(6): 78-84.
16. Roger Reig A, Ibero Iborra M, Carrillo Díaz T, López Abad R, Sánchez Moreno V, Álvarez Nieto J, Cancelliere N. Perceived efficacy and satisfaction of patients with subcutaneous hypoallergenic high-dose house dust mite extract. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2017 May;49 (3):100-105.
17. Lemberg ML, Berk T, Shah-Hosseini K, Kasche EM, Mösges R. Sublingual versus subcutaneous immunotherapy: patient adherence at a large German allergy center. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:63-70
18. Endaryanto A. Pengaruh Dermatitis Atopik, Urticaria dan Gangguan Saluran Cerna sebagai co-morbiditas dalam Perbaikan Klinis dan Kepuasan Orang Tua Pasien pada Anak Alergi dengan Gejala Saluran Nafas tingkat *Moderate-persistent* yang mendapatkan Imunoterapi Alergen Debu Rumah. *BIKK*. 2019; 31 (2): 111-112.
19. Flatin MC, Ade S, Hounkpatin SH, Ametonou B, Vodouhe UB, Adjibabi W. Symptoms of allergic rhinitis in Parakou, Benin: Prevalence, severity and associated factors. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2018;135(1): 33-36.

20. Nankervis H, Pynn EV, Boyle RJ, Rushton L, Williams HC, Hewson DM, Platts-Mills T. House dust mite reduction and avoidance measures for treating eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 ;1:CD008426. doi: 10.1002/14651858.CD008426.pub2. Review.
21. Manam S, Tsakok T, Till S, Flohr C. The association between atopic dermatitis and food allergy in adults. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014;14(5):423-9.
22. Clinical Efficacy of Subcutaneous Allergen Immunotherapy in Patients with Atopic Dermatitis. *Yonsei Med J.* 2016;57(6):1420-6.
23. Eichenfield LF, Ahluwalia J, Waldman A, Borok J, Udkoff J, Boguniewicz M. Current guidelines for the evaluation and management of atopic dermatitis: A comparison of the Joint Task Force Practice Parameter and American Academy of Dermatology guidelines. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(4S):S49-S57
24. Radonjic-Hoesli S, Hofmeier KS, Micaletto S, Schmid-Grendelmeier P, Bircher A, Simon D Urticaria and Angioedema: an Update on Classification and Pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;54(1):88-101.
25. Kulthanan K, Tuchinda P, Chularojanamontri L, Chanyachailert P, Korkij W, Chunharas A, Wanankul S, Limpongsanurak W, Benjaponpitak S, Wisuthsarewong W, Aunhachoke K, Wessagowit V, Chatchatee P, Wattanakrai P, Jirapongsananuruk O, Klaewsongkram J, Noppakun N, Vichyanond P, Suthipinittharm P, Ruxrungtham K, Singalavanija S, Ngamphaiboon J. Clinical practice guideline for diagnosis and management of urticaria. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2016;34(3):190-200
26. Nowak-Wegrzyn A, Szajewska H, Lack G. Food allergy and the gut. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(4):241-257
27. Roca-Saavedra P, Mendez-Vilabrille V, Miranda JM, Nebot C, Cardelle-Cobas A, Franco CM, Cepeda A. Food additives, contaminants and other minor components: effects on human gut microbiota-a review. *J Physiol Biochem.* 2018;74(1):69-83.
28. Hankin CS, Lockey RF. Patient characteristics associated with allergen immunotherapy initiation and adherence. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127 (1):46–48, 48.e1–e3.

PENUTUP

Setelah Membaca Bab Delapan, Apa Implikasinya dalam Praktik Pemberian Imunoterapi?

Implikasi dari temuan yang diinformasikan di bab delapan adalah agar dokter selalu mempertimbangkan “persepsi orang tua” mengenai “ketidakefektifan imunoterapi subkutan yang menggunakan ekstraks alergen lokal” yang memengaruhi “tingkat kepuasan orang tua terhadap imunoterapi”, dan “tingkat kepuasan orang tua terhadap imunoterapi” yang berdampak pada “angka *drop-out* imunoterapi”. Dokter perlu menjelaskan bahwa “ketidakefektifan imunoterapi subkutan yang menggunakan ekstraks alergen lokal” dipengaruhi oleh “tidak tuntasnya pengendalian komorbiditas alergi non respiratorik”. Komorbiditas tersebut meliputi dermatitis atopik, urtikaria dan gangguan pencernaan yang disebabkan oleh alergi makanan. Juga perlu dijelaskan bahwa peran imunoterapi dalam memperbaiki gejala alergi debu rumah tetap berlangsung dengan efektif.



Kualitas Layanan

Kualitas ekstrak alergen debu lokal sudah dibuktikan dengan efikasi dan *safety* yang baik, biayanya murah, dan bisa diakses dengan mudah oleh pasien yang membutuhkan. Persepsi yang salah mengenai efektivitas imunoterapi yang menggunakan ekstraks alergen debu rumah lokal perlu diperbaiki.



Bukti Ilmiah

Keberadaan dermatitis atopik, urtikaria dan gangguan saluran cerna tidak menurunkan efektivitas imunoterapi alergen debu rumah dalam meredakan gejala alergi saluran napas.

Keberadaan *co-morbid* tersebut menurunkan jumlah hari/minggu bebas dari gejala alergi dan tingkat kepuasan orang tua pasien.

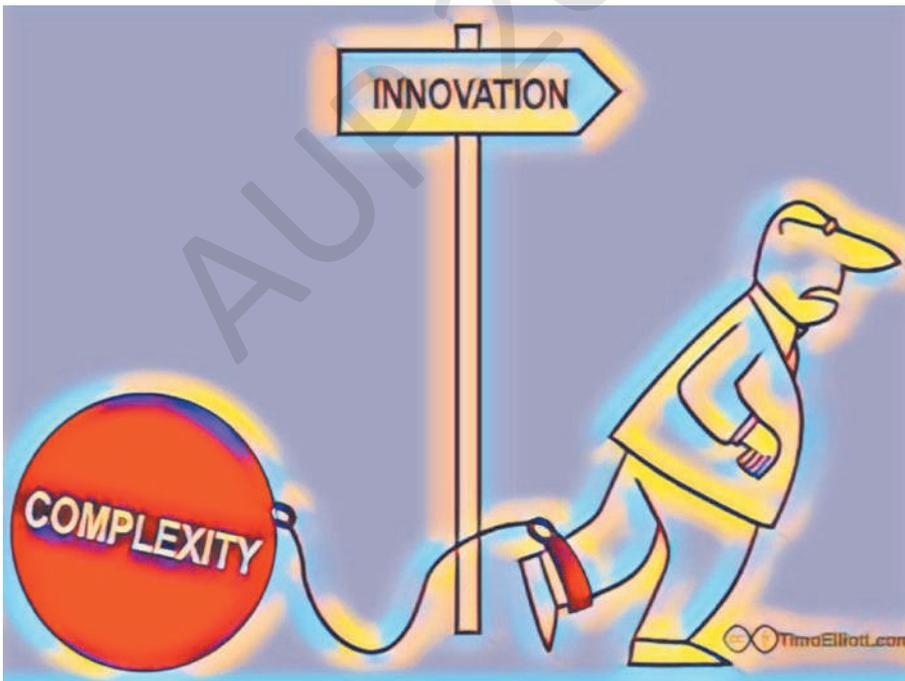


Etik

Aspek etik yang dipenuhi dalam mengatasi kesalahan persepsi mengenai ketidakefektifan imunoterapi dengan ekstrak alergen debu lokal ini adalah didapatkannya informasi berbasis bukti yang bisa memperbaiki persepsi dan informasi itu dapat diakses secara merata oleh orang tua pasien alergi.

BAGIAN 4

Inovasi untuk Mengurai
Kompleksitas Manajemen Alergi



AUP 2021

Deteksi Dini Sifat Atopik dengan Teknologi yang Mudah dan Murah



APA YANG DIBAHAS PADA BAB SEMBILAN?

Tulisan di bab sembilan ini menekankan bahwa tidak semua dokter memiliki pengalaman yang cukup dalam tata laksana alergi dan sejauh ini belum ada indikator yang sederhana, tepat, dan valid yang dapat digunakan oleh dokter dalam mengidentifikasi sifat atopik. Penelitian penulis yang disampaikan di bab sembilan ini berusaha mengeksplorasi metode identifikasi sifat atopik secara sederhana dan murah. Ide dari penelitian penulis didapat dari pengalaman subspecialis alergi dalam praktik klinik alergi. Hasil dari penelitian penulis menjelaskan bahwa pada anak yang diduga alergi, tiga informasi yang meliputi kronisitas, keberulangan gejala dengan paparan yang sama, dan riwayat alergi keluarga dapat digunakan sebagai cara identifikasi sifat atopik yang mudah dan murah pada anak yang mengalami gejala saluran pernapasan. Sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, dan nilai prediksi negatif sangat tinggi.



Outcome Layanan

Tiga informasi yang meliputi kronisitas, keberulangan gejala dengan paparan yang sama, dan riwayat alergi keluarga dapat digunakan sebagai cara identifikasi sifat atopik yang sederhana dan murah pada anak yang mengalami gejala saluran pernapasan, sehingga *outcome* dalam deteksi dini alergi menjadi lebih baik.



Aspek Keselamatan

Deteksi dini yang lebih cepat dan mudah akan mempercepat proses diagnosis dan terapi. Percepatan diagnosis dan terapi terkait dengan meningkatnya keselamatan pasien.



Kepuasan Pasien

Pasien lebih puas karena layanan diagnosis lebih cepat dengan prosedur skrining untuk pertimbangan apakah prosedur diagnosis lanjutan (uji tusuk kulit) diperlukan.



Aksesibilitas

Dengan metode yang sederhana, mudah, murah, maka aksesibilitas anak dalam layanan deteksi dini alergi semakin meningkat.

PENDAHULUAN

Beberapa komponen diperlukan dalam penegakan diagnosis alergi, yaitu individu dengan gejala klinis yang sesuai penyakit alergi, pengetahuan dokter tentang penyakit alergi dan tes alergi, ketersediaan instrumen tes alergi, dan kemampuan dokter dalam menginterpretasi hasil tes alergi yang disesuaikan dengan gejala klinis pasien. Bila semua komponen tersebut ada maka akan sangat mungkin untuk menegakkan diagnosis alergi dengan tepat.⁽¹⁾ Akan tetapi, dalam praktik sering dijumpai pemeriksaan tes alergi hanya didasarkan pada riwayat alergi keluarga sehingga penegakan diagnosis alergi tidak tepat sasaran. Hal ini dapat dicegah apabila terdapat metode sederhana yang cepat dan tepat dalam membantu kecurigaan adanya faktor alergi pada gejala klinis tertentu. Sebagian besar manifestasi gejala alergi sangat khas, namun, hanya dikenali dengan baik oleh para ahli yang berpengalaman dalam tata laksana alergi. Tidak semua dokter memiliki pengalaman yang cukup dalam tata laksana alergi dan memang sejauh ini belum ada indikator yang sederhana, tepat, dan valid yang dapat digunakan oleh dokter dalam mengidentifikasi sifat atopik. Bila indikator yang dibutuhkan tersebut tidak tersedia, maka deteksi dan penanganan dini alergi akan terhambat.

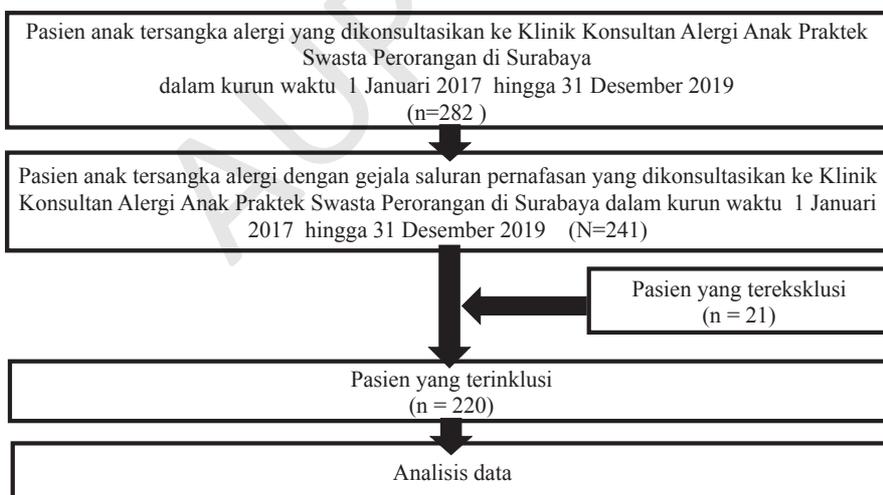
Ada tiga fakta yang berhubungan dengan kecenderungan seseorang memiliki sifat alergi, yaitu kronisitas gejala, keberulangan gejala dengan paparan yang sama, dan riwayat alergi keluarga.⁽²⁾ Pada penelitian Braun dan kawan-kawan dikemukakan bahwa sensitivitas tanda bersin dalam memprediksi hasil uji kulit positif alergi pada anak sebesar 42,7% dan spesifisitasnya 77,5%.⁽³⁾ Penelitian Demoly dan kawan-kawan mengemukakan *skin prick test* (SPT) memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi pada alergen inhalan, yaitu masing-masing sebesar 80-97% dan 70-95%.⁽⁴⁾ Pada alergen makanan, sensitivitas dan spesifisitas SPT rendah, yaitu masing-masing sebesar 30-90% dan 20-60%.⁽⁵⁾ Penelitian Supakthanasiri dan kawan-kawan menyatakan bila dilakukan SPT pada kelompok dengan riwayat alergi keluarga didapatkan *false positive* sebesar 31%. Dari beberapa penelitian yang disebutkan di atas dapat dilihat bahwa 3 fakta tentang deteksi sifat alergi bila diteliti secara terpisah tidak

memberikan hasil yang maksimal sehingga perlu metode sederhana yang berkualitas (sensitif dan spesifik) agar dokter praktik dapat melakukan konfirmasi uji kulit secara cepat dan tepat. Gejala alergi saluran pernapasan pada anak adalah batuk, pilek, bersin atau *wheezing*. Biasanya gejala berlangsung cukup lama atau tak kunjung sembuh. Gejala sering berulang dengan penyebab yang sama misalnya setelah mengonsumsi makanan tertentu, berada di dekat hewan berbulu, atau terpapar debu rumah. Dugaan alergi semakin kuat dengan adanya kerabat dekat anak yang memiliki riwayat alergi (ayah, ibu, saudara kandung, kakek, dan nenek).⁽²⁾ Hal ini mendorong dilaksanakan penelitian penulis untuk mengonfirmasi tiga fakta dalam memprediksi kecenderungan seseorang menderita alergi (atopi), yaitu kronisitas, berulang dengan paparan yang sama, dan riwayat alergi keluarga. Kronisitas dan keberulangan gejala dengan paparan tertentu, serta riwayat keluarga alergi dapat membantu mengidentifikasi sifat atopik. Karakteristik khusus ini didapatkan dari pengalaman ahli yang telah lama menjalani praktik klinik alergi. Mengimplementasikan karakteristik pasien dalam kronisitas dan keberulangan gejala dengan paparan tertentu, serta riwayat alergi pada keluarga, dan menilai kualitasnya dalam mengidentifikasi sifat atopik untuk praktik sehari-hari, membutuhkan *evidence* yang *valid*, *important*, dan *applicable*.

Dalam upaya memastikan bahwa kronisitas, keberulangan gejala dengan paparan yang sama, dan riwayat alergi keluarga dapat digunakan sebagai prediktor sifat alergi pada anak yang mengalami gejala saluran pernapasan, penulis melakukan penelitian yang bertujuan untuk: 1) mengetahui sensitivitas dari kronisitas dan keberulangan gejala dengan paparan yang sama dan riwayat alergi keluarga sebagai prediktor sifat alergi pada anak yang mengalami gejala saluran pernapasan; 2) mengetahui spesifisitas dari kronisitas dan keberulangan gejala dengan paparan yang sama dan riwayat alergi keluarga sebagai prediktor sifat alergi pada anak yang mengalami gejala saluran pernapasan.

EKSPLORASI TRIAS DETEKSI ATOPIK

Penulis melakukan eksplorasi trias deteksi atopik melalui penelitian analitik observasional dengan rancang studi *cross sectional* untuk apakah trias deteksi atopik (kronisitas, keberulangan gejala dengan paparan yang sama, dan riwayat alergi keluarga) dapat digunakan sebagai prediktor sifat alergi pada anak yang mengalami gejala saluran pernapasan.⁽⁶⁾ Penelitian dilaksanakan di Klinik Konsultan Alergi Anak Praktik Swasta Perorangan di Surabaya, dengan populasi penelitian semua pasien anak tersangka alergi yang dikonsultasikan ke Klinik Konsultan Alergi Anak Praktik Swasta Perorangan di Surabaya dalam kurun waktu 1 Januari 2017 hingga 31 Desember 2019. Kriteria inklusi adalah anak berusia kurang dari 18 tahun yang memiliki gejala/tanda saluran pernapasan (batuk, pilek, bersin, *wheezing*). Kriteria eksklusi adalah bila hasil uji kulit *dermatographism* dan data dokumen medis yang tidak lengkap. Variabel bebas adalah kronisitas, keberulangan gejala dengan paparan yang sama, riwayat alergi keluarga, dan emenuhi 3 sifat atopi. Variabel tergantung adalah hasil SPT sebagai *gold standard* (positif atau negatif).



Gambar 9.1 Kerangka yang dipakai untuk eksplorasi trias deteksi sifat atopik.

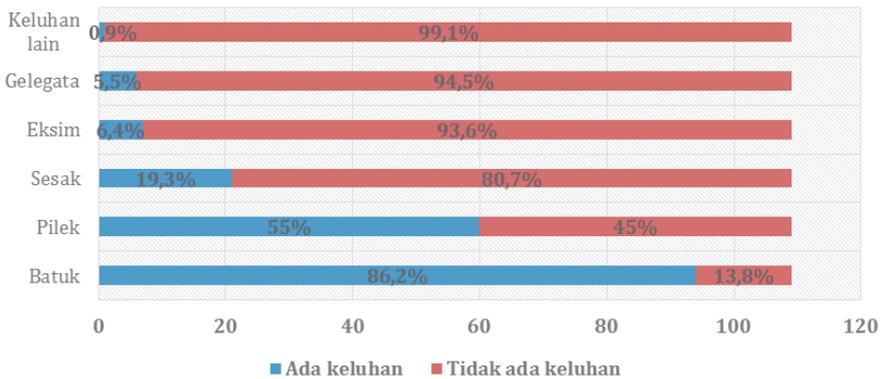
Sampel penelitian adalah semua subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak didapatkan kriteria eksklusi, dengan α 5% dan sensitivitas yang diinginkan minimal 85 % dengan presisi 10 %, besar sampel adalah 218 anak. Teknik pengambilan sampel menggunakan metode konsektif *sampling*, yaitu mencari anak yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sampai memenuhi jumlah sampel yang diperlukan. Sampel penelitian adalah anak alergi, sedangkan kontrol adalah anak bukan alergi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Untuk menganalisis kesesuaian antara 3 gejala/tanda sifat atopi dengan *skin prick test* (*gold standard*) menggunakan uji Mc Nemar dan uji Kappa. Hasil disebut valid apabila ada asosiasi (Kappa) $p < 0,05$ dan tidak ada perbedaan (Mc Nemar, $p \geq 0,05$). Analisis data menggunakan tabel 2x2. Kelaikan etik (*ethical clearance*) penelitian telah diajukan dan didapatkan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) RSUD Dr. Soetomo Surabaya dengan nomor sertifikat kelaikan etik 1145/KEPK/IV/2019 (lampiran 1). Kerahasiaan subjek penelitian dijaga dengan baik dengan cara tidak menyebutkan nama, namun, ditulis berdasarkan inisial. Data-data hasil penelitian penulis hanya digunakan untuk keperluan penelitian.

Dalam kurun waktu 1 Januari 2017 hingga 31 Desember 2019 sebanyak 220 anak. Pasien anak tersangka alergi dengan gejala saluran pernapasan yang dikonsulkan ke Poli Alergi Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada periode tersebut tercatat 115 anak, 109 di antaranya memenuhi kriteria inklusi dan 6 di antaranya tidak memenuhi (data dokumen medis tidak lengkap). Jumlah sampel yang dapat dikumpulkan dan dianalisis dalam penelitian penulis adalah 109 anak, jumlah ini telah melampaui jumlah minimal besar sampel, yaitu 67 anak (Gambar 9.1). Jumlah pasien anak yang dikonsulkan dan masuk dalam kriteria inklusi penelitian adalah sebanyak 220 anak, dengan 62 (28,2%) dirujuk dari dokter umum, 140 (63,6%) dari dokter spesialis anak, 14 (6,4%) dari dokter spesialis kulit dan kelamin, dan 4 orang (1,8%) dari dokter spesialis THT. Setelah kecurigaan klinis kuat, maka dilanjutkan dengan konfirmasi melalui pemeriksaan uji kulit (antibodi IgE *in vivo*), bila tidak memungkinkan secara *in vivo* baru dilakukan secara *in vitro*.

Tabel 9.1 Karakteristik subjek partisipan eksplorasi trias deteksi sifat atopik.

| | SPT Positif | | SPT Negatif | | P |
|-----------------------------|--------------------|---------------|--------------------|---------------|----------|
| | (N, %) | (N, %) | (N, %) | (N, %) | |
| Jenis Kelamin | | | | | |
| Laki-laki | 74 | 67.3% | 36 | 32.7% | 0.560 |
| Perempuan | 78 | 70.9% | 32 | 29.1% | |
| Asal pasien rujukan | | | | | |
| Dokter Umum | 1 | 0.9% | 61 | 55.5% | 0.560 |
| Dokter Spesialis Anak | 100 | 90.9% | 40 | 36.4% | |
| Dokter Spesialis Kulit | 8 | 7.3% | 6 | 5.5% | |
| Dokter Spesialis THT | 1 | 0.9% | 3 | 2.7% | |
| Usia Pasien | | | | | |
| Bayi | 6 | 5.5% | 6 | 5.5% | 1.000 |
| Balita | 42 | 38.2% | 42 | 38.2% | |
| Anak | 53 | 48.2% | 53 | 48.2% | |
| Remaja Awal | 6 | 5.5% | 6 | 5.5% | |
| Remaja Akhir | 3 | 2.7% | 3 | 2.7% | |
| Pendidikan Orang Tua | | | | | |
| Lulus SMP | 12 | 10.9% | 12 | 10.9% | 1.000 |
| Lulus SMA | 17 | 15.5% | 17 | 15.5% | |
| Lulus S1 | 45 | 40.9% | 45 | 40.9% | |
| Lulus S2 | 35 | 31.8% | 35 | 31.8% | |
| Lulus S3 | 1 | 0.9% | 1 | 0.9% | |

Keluhan yang menyebabkan pasien dikonsultasikan ke Poli Alergi Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya secara berturut-turut adalah batuk (86,2%), pilek (55%), sesak (19,3%), eksim (6,4%), gelegata (5,5%) dan keluhan lain (0,9%), yang secara lengkap dapat dilihat dari Gambar 9.2. Diagnosis alergi didasarkan pada riwayat klinis, pemeriksaan fisik, tes alergi, dan pertanyaan khusus. Sangat penting bagi anak yang sakit untuk mendapatkan diagnosis dengan cepat dan benar sehingga mendapatkan pengobatan yang segera dan memadai. Jika tidak mendapatkan pengobatan segera, gejala alergi dapat meningkat, yang mengarah ke kondisi yang berat. Riwayat gejala khas dan tes diagnostik konfirmasi sangat penting

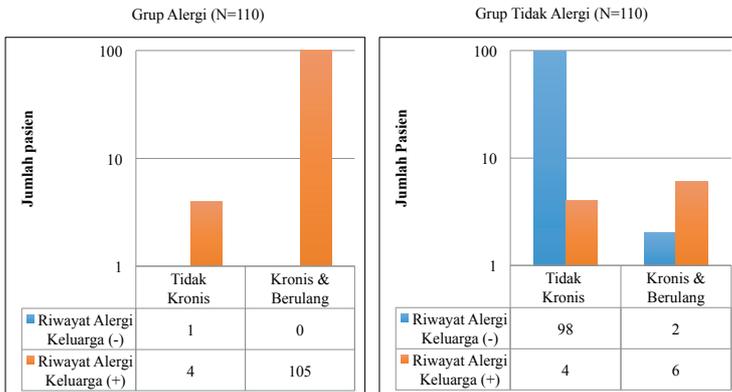


Gambar 9.2 Keluhan utama pasien yang dikonsultasikan ke dokter spesialis anak konsultan alergi praktek swasta perorangan.

untuk diagnosis rinitis alergi.⁽⁷⁾ Gejala penyakit yang paling umum adalah bersin, sumbatan hidung, rinorea, dan hidung gatal.⁽⁸⁾ Uji diagnostik dibagi menjadi dua kelompok, yaitu *in vitro* dan *in vivo*. Uji *in vitro* termasuk pengukuran kadar IgE spesifik serum. Uji *in vivo* didasarkan pada demonstrasi IgE spesifik alergen di kulit (misalnya, uji tusuk kulit, intradermal, dan tempel). Banyak subjek dapat memiliki uji kulit yang positif dan/atau IgE spesifik serum yang dapat dideteksi tanpa gejala alergi gatal.⁽⁹⁾

Sebanyak 9,1% dari kelompok yang tidak alergi mempunyai riwayat alergi dalam keluarga, sedangkan 99,1% dari kelompok yang alergi mempunyai riwayat alergi dalam keluarga, yang secara lengkap dapat dilihat pada Gambar 9.4. Sebanyak 7,3% dari kelompok yang tidak alergi mempunyai riwayat keluhan kronis dan berulang, sedangkan 95,5% dari kelompok yang alergi mempunyai riwayat keluhan kronis dan berulang, yang secara lengkap dapat dilihat pada Gambar 9.3.

Sedangkan sensitivitas terhadap paparan alergen terbanyak adalah debu rumah, makanan, dan bulu binatang (38,6%), kemudian debu rumah dan bulu binatang (4,5%), dan debu rumah tunggal (3,6%). Sementara yang tidak alergi adalah 50,0% dari pasien secara keseluruhan. Distribusi subjek menurut paparan alergen pada pasien ditampilkan pada Gambar 9.4.

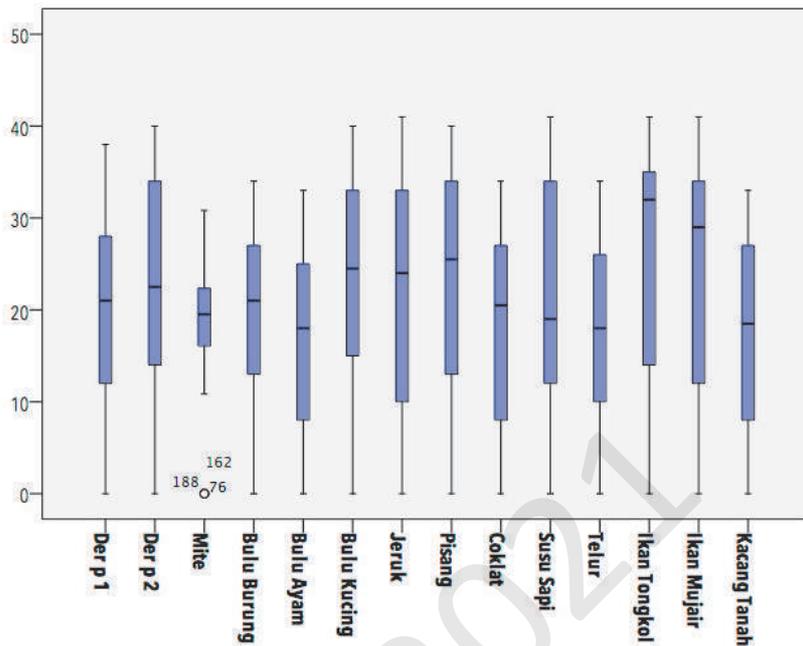


Gambar 9.3 Hubungan antara riwayat keluarga alergi dengan kronisitas dan keberulangan gejala klinis dengan paparan alergen yang sama.



Gambar 9.4 Jenis Sensitivitas Alergen Berdasarkan Hasil Uji Kulit pada Pasien yang Dieksplorasi dalam Riwayat Keluarga Alergi dengan Kronisitas dan Keberulangan Gejala Klinis pada Paparan Alergen yang Sama

Distribusi rerata dan simpang baku diameter *flare* dari 110 subjek menurut hasil SPT berdasarkan alergen yang diujikan (Der p1, Der p2, bulu burung, bulu ayam, bulu kucing, jeruk, pisang, coklat, susu sapi, telur, ikan tongkol, ikan mujair, dan kacang tanah) ditampilkan pada Gambar 9.5.



Gambar 9.5 Hasil uji kulit (dalam mm) pada pasien yang dieksplorasi dalam riwayat keluarga alergi dengan kronisitas dan keberulangan gejala klinis pada paparan alergen yang sama.

Riwayat dalam deteksi penyakit alergi adalah andalan. Dokter umum harus melakukan penggalan riwayat terperinci dengan perhatian khusus pada waktu timbulnya gejala, sifat dan luasnya gejala (sistem organ yang terlibat), durasi gejala, reproduktivitas gejala (jika sebelumnya terpapar), dan faktor lain yang diperlukan untuk menyebabkan gejala (misalnya olahraga). Rujukan ke spesialis alergi harus dipertimbangkan pada setiap anak dengan dugaan alergi. Reaksi alergi yang dimediasi IgE umumnya terjadi dengan cepat setelah mengonsumsi makanan alergenik (dalam waktu 30 menit sampai 1 jam) dan dapat melibatkan kulit (urtikaria, angioedema), sistem pencernaan (muntah, diare, nyeri perut), sistem pernapasan (batuk, mengi, stridor, sesak, perubahan suara, pembengkakan lidah), atau sistem kardiovaskular (hipotensi, kolaps).

Dokter spesialis alergi biasanya menggunakan salah satu dari beberapa metode sebagai bagian dari proses diagnostik. Uji paling umum

yang digunakan meliputi: uji tusuk kulit (SPT), radio-alergosorben (RAST), dan provokasi oral. Uji tusuk kulit dilakukan untuk mendeteksi adanya IgE spesifik alergen makanan, bulu binatang, dan aeroalergen. Uji tusuk kulit mudah dilakukan, relatif murah dan hasilnya segera tersedia. Uji tusuk kulit harus dilakukan oleh dokter yang terlatih dalam melakukan tes dan menafsirkan hasilnya. Karena uji tusuk kulit dapat memicu reaksi alergi, dokter harus memiliki pengalaman dalam identifikasi dan pengelolaan reaksi alergi dan akses ke fasilitas resusitasi di rumah sakit. Uji tusuk kulit dilakukan pada permukaan volar lengan bawah pada pasien yang lebih tua. Uji melibatkan sejumlah ekstrak alergen standar yang tersedia secara komersial menggunakan alat lancet atau alat tusuk.

Interaksi alergen dan IgE spesifik yang terbentuk sebelumnya yang terikat ke sel mast kulit menghasilkan pelepasan histamin dan mediator inflamasi lainnya dengan reaksi *wheal* dan *flare* yang dihasilkan. Reaksi ini mencapai puncaknya pada 15-20 menit, yaitu saat hasilnya dibaca. *Wheal* yang dihasilkan diukur dalam dua dimensi dan hasilnya dicatat sebagai rata-rata dari dua nilai tersebut. Kontrol negatif dan positif harus selalu digunakan untuk memungkinkan interpretasi hasil tes. Sesuai kesepakatan, uji tusuk kulit positif diambil > 3 mm daripada kontrol negatif.

Uji tusuk kulit yang positif hanya menunjukkan sensitisasi (yaitu adanya IgE spesifik alergen) dan tidak selalu relevan secara klinis. Hasil uji tusuk kulit yang positif harus ditafsirkan dalam konteks riwayat klinis, tanda klinis, dan paparan alergen. Akurasi prediksi positif secara keseluruhan adalah $< 50\%$ dengan dugaan alergi makanan.⁽⁴⁾

Jika riwayatnya jelas, tes kulit yang positif dapat memastikan diagnosis alergi yang dimediasi IgE. Namun, jika riwayatnya tidak pasti, signifikansi dari tes kulit yang positif mungkin perlu dikonfirmasi dengan provokasi oral. Uji tusuk kulit negatif sangat membantu eksklusi alergi makanan yang dimediasi IgE (akurasi prediksi negatif $> 95\%$).⁽¹⁰⁾ Ukuran uji tusuk kulit tidak berhubungan dengan tingkat keparahan reaksi alergi potensial. Namun, semakin besar ukuran hasil tes, semakin signifikan secara klinis.⁽¹¹⁾ Interpretasi diagnostik uji tusuk kulit ini bervariasi sesuai dengan usia anak dan alergen yang sedang diuji.

Jika hasil uji tusuk kulit tidak jelas atau tidak sesuai dengan riwayat klinis maka uji harus diulangi dengan RAST. Tidak ada persyaratan usia khusus untuk melakukan uji tusuk kulit, namun reaktivitas kulit dapat berkurang pada anak-anak yang sangat muda dan orang tua. Hasil uji tusuk kulit pada anak kecil juga dapat berupa *flare* yang lebar. Terdapat peningkatan risiko pemicuan anafilaksis pada anak, oleh karena itu, uji tusuk kulit pada anak kurang dari 2 tahun sebaiknya dilakukan oleh spesialis alergi anak. Uji tusuk kulit memerlukan area kulit normal dengan luas yang memadai dan tidak dapat dilakukan saat menderita penyakit kulit yang luas (dermatitis atopik, dan lain-lain) atau pada pasien dengan *dermagrathism* yang signifikan.

Uji tusuk kulit harus ditunda hingga 4–6 minggu setelah reaksi anafilaksis karena risiko hasil yang negatif palsu pada periode ini. Sejumlah obat juga dapat mengganggu hasil tes tusuk kulit dan oleh karena itu harus dihentikan sebelum pengujian. Uji tusuk kulit umumnya merupakan prosedur yang aman, namun bukannya tanpa potensi risiko. Ketidaknyamanan ringan dan rasa gatal sering terjadi, dan pasien mungkin mengalami pembengkakan dan ketidaknyamanan di lokasi tusukan. Pembengkakan yang ditandai dapat diobati dengan obat antihistamin, krim kortikosteroid topikal, atau kompres es. Reaksi sistemik (sebesar 0,02 %) dapat terjadi, dengan risiko reaksi anafilaksis.⁽¹²⁾

KUALITAS TRIAS DETEKSI ATOPIK

Hasil penelitian penulis menunjukkan terdapat 111 anak (50,5%) yang mengalami kronisitas keluhan gejala saluran pernapasan. Dari 111 anak, didapatkan sebanyak 105 anak (94,6%) dengan hasil SPT positif dan 6 anak (5,4%) dengan hasil SPT negatif. Pada 109 anak (49,5%) yang tidak mengalami kronisitas keluhan gejala saluran pernapasan, hasil SPT 95,4% negatif. Pada uji Mc. Nemar didapatkan kesesuaian dengan ($p \geq 0,05$), uji Kappa didapatkan nilai yang kuat dan signifikan. Hasil ditampilkan dalam Tabel 9.2. Sensitivitas (S_n) 0,995 (95 % IK: 0,898 - 0,980), Spesifisitas (S_p) 0,945 (95 % IK: 0,886 - 0,975), *Positive Predictive Value* (PPV) 0,946 (95 %

Tabel 9.2 Hubungan antara hasil uji kulit alergen (*skin prick test*) dengan riwayat keluarga alergi yang disertai sifat kronisitas gejala dan keberulangan gejala karena paparan alergen yang sama serta perhitungan Sn,Sp,PPV,NPV,LR+, dan LR-.

| | | Hasil Uji Kulit (N) | | Jumlah |
|--|-------|---------------------|------------|--------|
| | | ALERGI | NON ALERGI | |
| Riwayat alergi keluarga (+) disertai sifat kronis berulang dengan paparan sama | YA | 105 | 6 | 111 |
| | TIDAK | 5 | 104 | 109 |
| Jumlah | | 110 | 110 | 220 |

| | Estimate | 95% Confidence Interval | |
|---------------------------|----------|-------------------------|-----------------------|
| Sensitivitas (Sn) | 0,995 | 0,898 - 0,980 | |
| Spesifisitas (Sp) | 0,945 | 0,886 - 0,975 | uji Mc Nemar: P=1,000 |
| Positive Predictive Value | 0,946 | 0,887 - 0,975 | |
| Negative Predictive Value | 0,954 | 0,897 - 0,980 | uji Kappa: P=0,000 |
| Likelihood Ratio (LR) + | 17,356 | 8,029 - 38,141 | |
| Likelihood Ratio (LR) - | 0,048 | 0,020 - 0,113 | |

IK: 0,887 - 0,975), *Negative Predictive Value* (NPV) 0,954 (95 % IK: 0,897 - 0,980), *Likelihood Ratio* (LR) +17,356 (95 % IK: 8,029 - 38,141), *Likelihood Ratio* (LR) - 0,048 (95 % IK: 0,020 - 0,113).

Tabel 9.3 menunjukkan bahwa kualitas diagnostik (nilai Sn, Sp, PPV, NPV) dari adanya riwayat alergi pada keluarga yang disertai sifat kronisitas gejala dan keberulangan gejala karena paparan alergen yang sama dengan pembandingan hasil Uji Kulit Alergen (*Skin Prick Test*) menurun pada kelompok umur remaja awal dan remaja akhir, dan pada kelompok dengan riwayat alergi pada keluarga dari salah satu pihak saja, entah ayah saja dan atau ibu saja.

Laporan terbaru menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas yang serupa untuk uji *radioallergosorbent* (RAST) dibandingkan dengan uji tusuk kulit; namun, banyak ahli alergi percaya bahwa sensitivitas RAST lebih rendah, terutama pada anak-anak yang lebih tua dan orang dewasa. RAST

melibatkan pendeteksian antibodi yang telah dibentuk sebelumnya dalam serum pasien dan dengan demikian tidak berpotensi menimbulkan reaksi alergi. Dalam artikel ini, RAST mengacu pada tes antibodi IgE khusus makanan *in vitro*. Pengujian IgE dengan uji tusuk kulit atau RAST dapat dilakukan jika kecurigaan klinis alergi makanan tinggi.⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾

Dokter umum atau dokter keluarga dapat membantu menentukan seberapa besar kemungkinan gejala pasien akibat alergi dan merekomendasikan pengujian lebih lanjut bila ada indikasi. Dokter umum atau dokter keluarga dapat melakukan evaluasi apakah gejala dapat dikaitkan dengan alergi atau tidak dan dapat memberikan informasi tentang teknik menghindari alergen. Dokter keluarga sering kali dihubungi terlebih dahulu untuk menilai dan menangani reaksi anafilaksis.

Rujukan ke dokter ahli alergi harus dipertimbangkan bila pasien memiliki riwayat reaksi anafilaksis terhadap makanan. Bila perlu, pada pasien tersangka alergi dapat dilakukan uji tusuk kulit atau uji tantangan makanan, dan bila gejala belum membaik dengan intervensi perawatan primer. Semua pengujian IgE untuk alergi harus ditafsirkan dalam konteks reaksi klinis pasien. Banyak pasien mendapatkan hasil uji IgE spesifik yang positif, meskipun tidak pernah mengalami reaksi klinis. Selain itu, IgE akan tetap positif jika mereka pernah mengalami alergi makanan, tetapi sudah mengalami toleransi. Metode yang paling umum digunakan untuk menilai IgE khusus makanan adalah pengujian tusuk kulit. Dalam uji tusuk kulit, sebagian dari ekstrak komersial makanan tersebut dimasukkan ke dalam epidermis dengan jarum atau probe, dan area tersebut diamati untuk reaksi *wheal* dan *flare* setelah 15 hingga 20 menit. Beberapa ahli alergi percaya bahwa ekstrak buah dan sayuran segar memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi dan menggunakannya dalam uji tusuk kulit. Meskipun reaksi umum jarang terjadi (sekitar 0,05 persen tingkat keseluruhan), tidak ada kematian yang dilaporkan setelah uji tusuk kulit.⁽¹⁵⁾

Alergi makanan memengaruhi sebesar 4 sampai 5% anak-anak dan 2 sampai 3% orang dewasa, namun atribusi yang salah dari gejala alergi makanan tetap menjadi masalah.^(16,17) Studi berbasis populasi pada anak-anak dan remaja telah menunjukkan bahwa hanya 10% dari mereka

Tabel 9.3 Nilai Sn, Sp, PPV, NPV dari riwayat alergi keluarga yang disertai sifat kronisitas gejala dan keberulangan gejala karena paparan alergen yang sama dengan pembandingan hasil uji kulit alergen (*skin prick test*) berdasarkan jenis kelamin, kelompok umur, dan jumlah keluarga dengan riwayat alergi.

| | Jumlah | FH (+) Kronik Berulang (+) | Hasil SPT Positif | Estimate | | | | P | | |
|---|--------|----------------------------|-------------------|--------------|--------------|-------|-------|-------|----------|-----------|
| | | | | Sensitivitas | Spesifisitas | PPV | NPV | Kappa | Mc Nemar | Validitas |
| Jenis Kelamin | | | | | | | | | | |
| Laki-laki | 152 | 75 | 74 | 0,973 | 0,962 | 0,960 | 0,974 | 0,000 | 1,000 | V |
| Perempuan | 68 | 36 | 36 | 0,917 | 0,879 | 0,892 | 0,906 | 0,000 | 1,000 | V |
| Kelompok Umur | | | | | | | | | | |
| Bayi | 12 | 5 | 5 | 0,833 | 1,000 | 1,000 | 0,857 | 0,003 | 1,000 | V |
| Balita | 84 | 44 | 41 | 0,976 | 0,929 | 0,932 | 0,975 | 0,000 | 0,625 | V |
| Anak | 106 | 54 | 53 | 1,000 | 0,981 | 0,981 | 1,000 | 0,000 | 1,000 | V |
| Remaja Awal | 12 | 6 | 4 | 0,667 | 0,667 | 0,667 | 0,667 | 0,248 | 1,000 | NV |
| Remaja Akhir | 6 | 2 | 2 | 0,667 | 1,000 | 1,000 | 0,750 | 0,083 | 1,000 | NV |
| Anggota Keluarga dengan Riwayat Alergi | | | | | | | | | | |
| Tidak ada riwayat | 101 | 0 | 1 | * | * | * | * | * | * | * |
| Saudara | 7 | 7 | 6 | * | * | * | * | * | * | * |
| Ayah | 13 | 12 | 11 | 0,917 | 0,000 | 0,917 | 0,000 | 0,764 | 1,000 | NV |
| Ibu | 71 | 68 | 65 | 0,970 | 0,250 | 0,956 | 0,333 | 0,330 | 1,000 | NV |
| Ayah & Ibu | 18 | 14 | 14 | 0,938 | 1,000 | 1,000 | 0,750 | 0,000 | 1,000 | V |
| Ayah-Ibu, Kak-Nen | 9 | 9 | 8 | * | * | * | * | * | * | * |
| Ayah-Ibu, Saudara | 1 | 1 | 1 | * | * | * | * | * | * | * |

yang percaya apabila mereka memiliki alergi makanan dapat dibuktikan memilikinya.⁽¹⁶⁾ Gangguan yang terkait dengan alergi makanan, seperti esofagitis eosinofilik, semakin dikenali, dan beberapa gangguan lain yang diketahui sebelumnya, seperti penyakit refluks gastroesofagus pada bayi, semakin banyak dikaitkan dengan alergi makanan.⁽¹⁸⁾

RINGKASAN

Tidak semua dokter memiliki pengalaman yang cukup dalam tata laksana alergi dan memang sejauh ini belum ada indikator yang sederhana, tepat, dan valid yang dapat digunakan oleh dokter dalam mengidentifikasi sifat atopik. Untuk menemukan cara identifikasi sifat atopik secara sederhana dan murah, penulis melakukan penelitian *cross sectional* untuk mengetahui apakah kronisitas dan keberulangan gejala dengan paparan yang sama serta adanya riwayat alergi keluarga dapat digunakan untuk mengetahui sifat atopik pada anak yang mengalami gejala saluran pernapasan. Jumlah pasien anak yang dikonsulkan dan masuk dalam kriteria inklusi penelitian adalah 220 anak, dengan 62 (28,2%) dirujuk oleh dokter umum, 140 (63,6%) oleh dokter spesialis anak, 14 (6,4%) dari dokter spesialis kulit dan kelamin, 4 orang (1,8%) oleh dokter spesialis THT. Kelompok usia bayi meliputi 5,5%, balita 38,2%, anak sekolah 48,2%, remaja awal 5,5%, dan remaja akhir 2,7%. Terdapat 110 pasien (50,0%) yang memenuhi 3 karakteristik atopi dan 105 pasien (94,6%) dengan hasil SPT positif. Sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, dan nilai prediksi negatif masing-masing adalah 99,5% (95% CI 0,898-0,980), 94,5% (95% CI 0,886-0,975), 94,6% (95% CI 0,887-0,975), dan 95,4% (95% CI 0,897-0,980). Tiga informasi yang meliputi kronisitas, keberulangan gejala dengan paparan yang sama, dan riwayat alergi keluarga dapat digunakan sebagai cara identifikasi sifat atopik yang sederhana dan murah pada anak yang mengalami gejala saluran pernapasan.

REFERENSI

1. Larenas-Linnemann, D., A. Jorge and M. Ralph. Debates in Allergy Medicine: Allergy skin Testing Cannot Be Replaced by Molecular Diagnosis in The Near Future. *World. Allergy. Organ J.* 2017;10: 32-39.
2. Endaryanto, A. 2015. Implikasi Klinis Imunologi Alergi Dalam Manajemen Anak Alergi. Airlangga University Press. Surabaya. 4-99.
3. Braun-Fahlander, C., B. Wuthrich, M. Gassner, L. Grize, F. H. Sennhauser and H. S. Varonier. Validation of Rhinitis Symptom Questionnaire (ISAAC core question) in A Population of Swiss School Children Visiting The School Health Services. SCARPOL team. Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptom

- with respect to Air Pollution and Climate. *Int. Study. On. Asthma. And. Allergies. In. Childhood. Pediatr. Allergy. Immunol.* 1997; 8: 75-82.
4. Demoly, P., J. Bousquet and A. Romano. 2003. In vivo methods for the study of allergy. In: E. Middleton, N. J. Adkinson, J. Yunginger, W. Busse, B. Bochner, S. Holgate and F. Simons (eds). *Allergy, Principles and Practice*. 6th ed. Mosby Co. Philadelphia. 430-439.
 5. Rance, F., A. Juchet, F. Bremont and G. Dutau. Correlations between skin prick tests using commercial extracts and fresh foods, specific IgE, and food challenges. *Allergy*. 1997; 52(10): 1031-1035.
 6. Endaryanto A. Laporan Penelitian Deteksi Sifat Atopik Secara Sederhana dan Murah. Surabaya (ID): Divisi Alergi Imunologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo; 2019.
 7. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update. *Allergy*. 2008;63:8-160.
 8. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, et al. ARIA in The Pharmacy: Management of Allergic Rhinitis Symptoms in The Pharmacy. *Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma*. *Allergy*. 2004;59:373-387.
 9. Kerkhof M, Schouten JP, DeMonchy JG. The Association of Aensitization to Inhalant Allergens with Allergy Symptoms: The Influence of Bronchial Hyperresponsiveness and Eosinophil Count. *Clin Exp Allergy*. 2000;30: 1387-1394.
 10. Sampson HA. Food allergy. Part 2: Diagnosis and Management. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:981-99.
 11. Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of Allergen Skin Testing in Predicting Positive Open Food Challenges to Milk, Egg and Peanut in Children. *Clin Exp Allergy*. 2000;35:1220-6.
 12. Lin MS, Tanner T, Lynn J, Friday GA Jnr. Non Fatal Systemic Allergic Reactions Induced by Skin Testing and Immunotherapy. *Ann Allergy*. 1993;71:557-62.
 13. American College of Allergy, Asthma, & Immunology. Food allergy: A Practice Parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96(3 suppl 2):S1-S68.
 14. Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA. Adverse Reactions to Foods. *Med Clin North Am*. 2006;90(1):97-127
 15. Devenney I, Fäith-Magnusson K. Skin Prick Tests May Give Generalized Allergic Reactions in Infants. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000;85(6 pt 1):457-460.
 16. Roehr CC, Edenharter G, Reimann S, et al. Food allergy and Non-Allergic Food Hypersensitivity in Children and Adolescents. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(10):1534-1541.
 17. Sicherer SH, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Prevalence of Seafood Allergy in The United States Determined by Random Telephone Survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(1):159-165.
 18. Nielsen RG, Bindslev-Jensen C, Kruse-Andersen S, Husby S. Severe Gastroesophageal Reflux Disease and Cow Milk Hypersensitivity in Infants and Children: Disease Association and Evaluation of A New Challenge Procedure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39(4):383-391.

PENUTUP

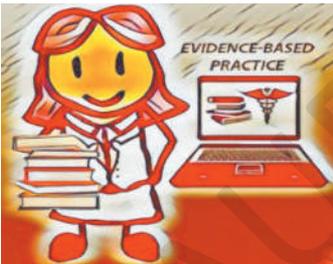
Setelah Membaca Bab Sembilan, Apa Implikasinya dalam Deteksi Dini Alergi?

Implikasi dari temuan yang diinformasikan di bab sembilan ini adalah semakin mudahnya deteksi dini alergi di layanan kesehatan primer. Dengan menerapkan penggunaan tiga informasi yang meliputi kronisitas, keberulangan gejala dengan paparan yang sama, dan riwayat alergi keluarga dalam identifikasi sifat atopik, maka perbaikan deteksi dan percepatan intervensi dini di layanan kesehatan primer diharapkan akan lebih baik.



Kualitas Layanan

Karena sederhana dan terbukti valid, tiga informasi yang meliputi kronisitas, keberulangan gejala dengan paparan yang sama, dan riwayat alergi keluarga dapat digunakan untuk meningkatkan kualitas layanan alergi, khususnya dalam deteksi dini alergi.



Bukti Ilmiah

Tiga informasi yang meliputi kronisitas, keberulangan gejala dengan paparan yang sama, dan riwayat alergi keluarga dapat digunakan sebagai cara identifikasi sifat atopik dengan sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, dan nilai prediksi negatif masing-masing adalah sebesar 99,5%; 94,5%; 94,6%; dan 95,4%.



Etik

Aspek etik yang dipenuhi dari metode deteksi yang sederhana ini adalah manfaatnya yang besar, menunjang layanan yang aman, pemanfaatannya bisa dalam skala yang luas, dan kemampuannya dalam meningkatkan aksesibilitas anak pada layanan deteksi dini alergi.

Piranti Sederhana dan Murah sebagai Pembeda Alergi dan Infeksi Respiratorik



APA YANG DIBAHAS PADA BAB SEPULUH?

Tulisan di Bab Sepuluh ini menekankan bahwa gangguan saluran pernapasan merupakan kondisi umum yang dialami anak, dengan gejala pilek, hidung tersumbat, dan batuk. Gejala alergi dan infeksi saluran napas banyak tumpang tindih sehingga sering terjadi kekeliruan dari praktisi medis dalam mengidentifikasi adanya infeksi pada alergi atau sebaliknya. Untuk membedakan penyebab infeksi atau paparan alergen apakah bisa menggunakan metode sederhana? Ide dari penelitian penulis didapat dari pengalaman subspesialis alergi dalam praktik klinik alergi. Dalam praktik klinis tiga informasi klinis, yaitu demam, sekret nasal, dan perlangsungan gejala sangat bermanfaat untuk sebagai pembeda alergi dan infeksi respiratorik. Bab sepuluh ini menjelaskan bahwa tiga tanda klinis (demam, sekret nasal, dan waktu perlangsungan gejala) dapat membedakan dengan baik antara penyebab infeksi dengan paparan alergen pada anak alergi yang sedang mengalami gejala gangguan saluran napas. Sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, dan nilai prediksi negatif piranti ini cukup tinggi.



Outcome Layanan

Tiga tanda klinis (demam, sekret nasal, dan waktu perlangsungan gejala) dapat membedakan dengan baik antara penyebab infeksi dengan paparan alergen pada anak alergi yang sedang mengalami gejala gangguan saluran napas, sehingga *outcome* dalam deteksi infeksi atau kekambuhan alergi menjadi lebih baik.



Aspek Keselamatan

Bila anak alergi yang mengalami gejala respiratorik, selalu disangka oleh orang tua maupun dokter penyebabnya adalah paparan alergen atau sebaliknya, maka akan sering terjadi kekeliruan dalam memberikan pengobatan karena kesalahan diagnosis. Kesalahan diagnosis akan membahayakan keselamatan pasien.



Kepuasan Pasien

Pasien lebih puas karena lebih cepat mendapatkan instruksi yang benar, intervensi apa yang segera diberikan, eliminasi alergen atau pengendalian infeksi.



Aksesibilitas

Dengan metode yang sederhana, mudah, murah, maka aksesibilitas anak dalam layanan intervensi dini alergi semakin meningkat.

PENDAHULUAN

Gejala respiratorik yang terjadi pada anak alergi sering sama dengan gejala yang disebabkan oleh infeksi virus atau mikroba lainnya. Gejala alergi dan infeksi saluran napas banyak tumpang tindih sehingga sering terjadi kekeliruan dari praktisi medis dalam mengidentifikasi adanya infeksi pada alergi atau sebaliknya. Oleh karena gejala alergi dan infeksi pada saluran pernapasan hampir sama, diperlukan prosedur yang cepat dan sederhana untuk membedakan alergi atau infeksi. Penting untuk mengetahui penyebab gangguan saluran napas apakah oleh alergi atau infeksi untuk menentukan langkah terapi selanjutnya, sebab jika terjadi kesalahan diagnosis dapat menyebabkan kesalahan dalam pemberian terapi.⁽¹⁻²⁾ Namun hingga riset ini akan dilakukan belum ada indikator yang sederhana, tepat, dan valid yang dapat digunakan oleh dokter dan masyarakat untuk membedakan penyebab gejala respiratorik karena kekambuhan alergi atau karena infeksi.

Bila pasien alergi yang mengalami gejala respiratorik, selalu disangka oleh orang tua maupun dokter penyebabnya adalah paparan alergen atau sebaliknya, maka akan sering terjadi kekeliruan dalam memberikan pengobatan karena kesalahan diagnosis. Sebagai contoh, kekeliruan dalam mendiagnosis alergi sebagai infeksi, yang pada akhirnya akan diberikan antibiotik. Hal ini tidak banyak membantu meringankan gejala alergi yang dialami oleh pasien, dan pada saat yang sama, pasien yang terpapar antibiotik dengan indikasi yang tidak tepat dapat meningkatkan resiko terjadinya resistensi bakteri.⁽¹⁾ Antibiotik dapat menyebabkan *dysbiosis*, yaitu suatu kondisi di mana terjadi ketidakseimbangan jumlah mikroorganisme dalam saluran pencernaan yang dapat memengaruhi perkembangan dan regulasi dari sistem imun tubuh dan dapat meningkatkan resiko terjadinya alergi.⁽³⁾ Terdapat interaksi yang kompleks antara alergi saluran napas dan infeksi serta bukti menunjukkan bahwa infeksi pernapasan yang disebabkan oleh virus dapat memicu, mempertahankan, dan mengaktifkan eksaserbasi kondisi alergi pada saluran pernapasan. Penelitian lain menunjukkan bahwa alergi dapat meningkatkan ekspresi reseptor rhinovirus pada sel epitel mukosa dan juga dapat meningkatkan

level ekspresi reseptor virus influenza. Hal ini menunjukkan alergi saluran napas dan infeksi virus mungkin memiliki interaksi timbal balik.⁽⁴⁾

Langkah sederhana untuk membedakan alergi atau infeksi bakteri dan virus pada keluhan batuk pilek dengan tiga informasi klinis, yaitu apakah gejala batuk/pilek disertai demam, apakah keluhan siang hari lebih dominan dari pagi dan malam hari, apakah sekret nasal kental atau berwarna. Jika ketiga pertanyaan tersebut dijawab “tidak” maka gejala batuk pilek yang diderita kemungkinan sangat besar disebabkan alergi. Namun jika salah satu dari ketiga pertanyaan tersebut dijawab “ya” maka gejala batuk pilek dapat disebabkan infeksi.⁽²⁾ Hal ini mendorong peneliti untuk menganalisis tiga tanda klinis pembeda penyebab gejala saluran napas pada anak alergi (demam, sekret nasal, dan waktu perlangsungan gejala). Untuk itu diupayakan mengimplementasikan metode sederhana untuk membedakan penyebab infeksi atau paparan alergen pada pasien alergi yang mengalami gejala saluran napas.

Dalam rangka evaluasi nilai uji diagnostik tiga tanda klinis (demam, sekret nasal, dan waktu perlangsungan gejala) sebagai pembeda penyebab infeksi atau paparan alergen pada pasien alergi dengan gejala respiratorik, penulis melakukan penelitian diagnostik.

EKSPLORASI TRIAS DIKRIMINAN PENYEBAB GEJALA RESPIRATORIK

Penulis melakukan eksplorasi trias tanda klinis pada anak alergi melalui uji diagnostik untuk mengetahui sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, nilai prediksi negatif, *likelihood ratio positive*, dan *likelihood ratio negative* dari tiga tanda klinis (demam, sekret nasal, dan siklus diurnal) sebagai pembeda penyebab (infeksi atau paparan alergen) pada pasien alergi yang mengalami gejala respiratorik.⁽⁵⁾ Kriteria inklusi adalah pasien alergi yang datang ke poli alergi anak RSUD Dr Soetomo, pasien terdiagnosis alergi oleh konsultan alergi anak berdasarkan klinis dan pemeriksaan penunjang: uji eliminasi provokasi makanan dan *skin prick test*, pasien yang mengalami gejala gangguan saluran napas, yaitu batuk dan pilek, dan pasien yang orang tuanya telah setuju ikut serta sebagai sampel penelitian dan telah menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi adalah bila memiliki

kelainan kongenital/kelainan anatomi saluran pernapasan, pasien dengan riwayat kelainan endokrin yang mengganggu produksi hormon kortisol dan adrenalin, seperti *Congenital Adrenal Hyperplasia* (CAH), tumor kelenjar adrenal, penyakit Addison, krisis adrenal, *Cushing Syndrome*, dan tumor hipofisis, serta pasien dengan riwayat penyakit penyerta yang lain yang dapat menyebabkan peningkatan protein C-reaktif (CRP) dan leukosit seperti keganasan, autoimun (misalnya pada lupus), penyakit inflamasi, *rheumatologic disease*, dan pada kondisi reaksi obat. Penelitian dilakukan di Poli Alergi Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya, Laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Surabaya, dan Laboratorium ITD Surabaya pada 1 Juli 2019 – 30 September 2019. Sampel merupakan sebagian populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak didapatkan kriteria eksklusi. Sampel penelitian adalah semua subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak didapatkan kriteria eksklusi, dengan α 5% dan sensitivitas yang diinginkan minimal 85 % dengan presisi 10 %, besar sampel adalah 60 anak. Sampel penelitian diambil secara *consecutive sampling* pasien yang telah teregistrasi di data rekam medis poli alergi anak anak yang datang berkunjung di poli alergi anak dengan keluhan gangguan saluran napas pada 1 Juli 2019 – 30 September 2019. Analisis statistik dilakukan dengan: 1) menghitung nilai diagnostik: sensitivitas, spesifitas, false positif, false negatif, nilai prediksi positif, nilai prediksi negatif, *likelihood ratio*; dan 2) analisis inferensial: asosiasi Kappa dan uji Mc Nemar.

Penyakit alergi adalah suatu reaksi hipersensitivitas yang menyimpang dari normal yang dapat menimbulkan gejala yang merugikan tubuh. Manifestasinya bisa berupa alergi makanan, rinitis alergi, asma, atau kombinasi.⁽⁵⁾ Pada penelitian penulis, pasien dikategorikan alergi bila dari anamnesis dan pemeriksaan fisik didapatkan pasien tidak demam, sekret nasal encer atau jernih, dan waktu perlangsungan gejala bukan pada siang hari. Infeksi saluran pernapasan adalah penyakit inflamasi yang terjadi pada saluran pernapasan yang disebabkan karena adanya infeksi bakteri atau virus, dan pada penelitian penulis dengan batasan infeksi saluran pernapasan atas.⁽⁶⁾

Pada penelitian penulis, pasien dikategorikan infeksi bila dari anamnesis dan pemeriksaan fisik didapatkan 1 atau lebih tanda klinis

demam, sekret nasal kental atau berwarna, dan perlangsungan gejala siang hari. Parameter infeksi yang digunakan, yaitu peningkatan CRP, peningkatan atau penurunan jumlah leukosit, dan hasil PCR positif virus menandakan infeksi virus. Gejala gangguan saluran napas dalam penelitian penulis berupa batuk dan pilek. Batuk merupakan mekanisme pertahanan tubuh di saluran pernapasan dan merupakan gejala suatu penyakit atau reaksi tubuh terhadap iritasi di tenggorokan, karena adanya lendir, makanan, debu, asap, dan sebagainya.

Pengambilan data ini dilakukan oleh peneliti berdasarkan hasil anamnesis dan pemeriksaan fisik.⁽⁷⁾ Pilek merupakan inflamasi mukosa hidung yang ditandai oleh satu atau lebih gejala hidung seperti bersin, hidung gatal, hidung mengeluarkan cairan, dan hidung tersumbat.⁽⁸⁾ Keluhan pilek yang didapatkan berdasarkan pemeriksaan fisik saat datang ke poli. Tiga tanda klinis pembeda adalah tiga informasi yang dibutuhkan untuk membedakan penyebab alergi dengan penyebab infeksi, yaitu tidak ada demam, sekret nasal encer dan jernih, serta perlangsungan gejala bukan pada siang hari.⁽²⁾

Dalam penelitian penulis, disebut alergi bila memenuhi ketiga tanda tersebut, dan infeksi bila memenuhi salah satu atau lebih dari tiga tanda klinis pembeda. Demam adalah kenaikan suhu tubuh melebihi nilai normal, yaitu dengan batasan minimal 37,5°C. Pengukuran suhu dilakukan oleh orang tua di rumah dan oleh peneliti pada saat pasien datang dengan menggunakan alat termometer pada aksila kanan dalam satuan derajat Celcius.⁽⁹⁾ Waktu perlangsungan gejala adalah saat mengalami keluhan gangguan saluran napas yang dialami dengan gejala siang hari positif (gejala dialami pada siang hari), atau keluhan gangguan saluran napas yang dialami dengan gejala siang hari negatif (bukan pada siang hari). Sekret nasal adalah cairan yang keluar dari hidung berupa cairan yang encer dan jernih (mukoid), ataupun cairan yang kental atau berwarna (purulent). Penilaian konsistensi dari sekret nasal berdasarkan penilaian secara visual.⁽¹⁰⁾

Gold standard pemeriksaan dalam penelitian penulis adalah pemeriksaan DL, CRP, dan PCR virus. Disebut positif (non infeksi) bila ketiga hasil pemeriksaan menunjukkan hasil negatif (jumlah leukosit

pada pemeriksaan DL dalam batas normal, CRP negatif, dan PCR virus negatif), dan disebut negatif (infeksi) bila salah satu atau lebih dari ketiga pemeriksaan tersebut menunjukkan hasil positif. Pemeriksaan darah lengkap adalah beberapa pemeriksaan penyaring untuk menunjang diagnosis suatu penyakit terdiri dari beberapa jenis parameter pemeriksaan, yaitu: hemoglobin hematokrit, leukosit, trombosit, eritrosit, indeks eritrosit, hitung jenis leukosit dengan metode *flow cytometry* dengan mesin Sysmex XN-1000. Sebagai parameter infeksi adalah leukosit.

Leukosit adalah sel darah putih yang terdiri dari neutrofil, basofil, eosinofil, monosit, dan limfosit, biasanya meningkat pada kasus infeksi. Rentang nilai normal dari leukosit pada anak tergantung usia. *C-Reactive Protein* (CRP) adalah protein fase akut yang meningkat pada saat infeksi atau inflamasi. CRP diproduksi oleh hepatosit dalam waktu 4 hingga 6 jam setelah timbulnya cedera jaringan, dan sering dianggap sebagai penanda nonspesifik untuk memprediksi kondisi inflamasi tubuh. Apabila pemeriksaan dengan metode ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) dengan alat ukur The Quantikine human hs-CRP immunoassay pada individu yang sehat, maka kadar CRP umumnya di bawah 2 mg/L tetapi bisa sampai 10 mg/L.⁽¹¹⁾ PCR (*Polymerase Chain Reaction*) virus suatu pemeriksaan dengan teknik sintesis dan amplifikasi RNA virus secara *in vitro*.

Pemeriksaan ini bertujuan untuk mengidentifikasi virus respirasi pada infeksi saluran pernapasan atas.⁽¹²⁾ Virus respirasi diartikan sebagai adanya virus yang teridentifikasi pada pemeriksaan *multiplex* PCR dari bahan swab nasofaring anak. Virus dikatakan positif apabila ditemukan minimal satu jenis virus pada pemeriksaan *multiplex* PCR menggunakan primer *xTAG[®] Respiratory Virus Panel FASTv2*. Virus dikatakan negatif apabila tidak ditemukan virus pada pemeriksaan *multiplex* PCR.⁽¹²⁾ Jenis virus yang dapat diidentifikasi pada *xTAG[®] Respiratory Virus Panel FASTv2* adalah *Influenza A* dan *subtypes* (*Influenza A matrix*, 2009 H1N1, H1, H3), *Influenza B*, *RSV*, *Corona* (*Corona 229E*, *Corona HKU1*, *Corona NL63*, *Corona OC43*), *Parainfluenza* (*Para 1*, *Para 2*, *Para 3*, *Para 4*), *Enterovirus/Rhinovirus*, *Metapneumovirus*, *Adenovirus*, dan *Bocavirus*.

Subjek diambil dari pasien anak yang datang ke Poli Alergi Anak, telah terdiagnosis alergi, dan datang dengan keluhan gejala gangguan saluran napas. Orang tua dari anak diberikan penjelasan tentang latar belakang, tujuan, prosedur, manfaat dan komplikasi penelitian. Orang tua yang setuju dan mengizinkan anaknya berpartisipasi harus menandatangani lembar persetujuan (*informed consent*) seperti yang tercantum pada lampiran. Pasien diambil sampel darah vena perifer sebanyak 3 ml di laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo oleh petugas laboratorium, kemudian dilakukan pemeriksaan DL dengan metode *flow cytometry* dengan mesin Sysmex XN-1000 dan CRP dengan metode ELISA (*Enzyme Linked Immunosorben Assay*) dengan alat ukur *The Quantikine human hs-CRP immunoassay*.

Pemeriksaan Swab Nasofaring

1. *Swab* nasofaring dilakukan pada semua subjek dalam studi ini untuk evaluasi adanya virus penyebab pneumonia melalui pemeriksaan *multiplex PCR*.
2. Anak diposisikan tidur terlentang dengan kedua tangan diarahkan ke atas hingga kedua lengan menyentuh telinga oleh asisten peneliti untuk menghindari trauma saat pengambilan spesimen nasofaring.
3. Cavum nasi anterior dibersihkan terlebih dahulu dengan kasa steril sampai kering dari eksudat.
4. *Cotton swab* dengan ujung lunak dimasukkan ke dalam meatus nasi sampai timbul tahanan yang menunjukkan bahwa ujung *swab* sudah menyentuh nasofaring.
5. *Swab* diputar searah jarum jam 180° dan diputar kembali berlawanan jarum jam 180° secara hati-hati. *Swab* ditarik, dipotong, dan dimasukkan dalam 1 ml media transpor virus (UTM®, *Universal Transport Medium*TM, *COPAN Diagnostic Inc.*).
6. Sampel swab nasofaring disimpan dalam lemari pendingin pada suhu 4°C dan dikirim ke ITD, Universitas Airlangga, dua kali per minggu dalam kotak transpor (Marina Cooler Box 24S, Lion Star).

Pemeriksaan PCR

Pada infeksi virus dapat dilakukan isolasi virus dengan pemeriksaan *polymerase chain reaction* (PCR), dengan teknik *multiplex* PCR menggunakan primer *xTAG[®] Respiratory Virus Panel FASTv2* yang diproduksi oleh *Luminex Molecular Diagnostic Inc.*, Ontario, Toronto, Kanada oleh tenaga terlatih di *Institute Tropical Disease* (ITD), Universitas Airlangga Surabaya. Prosedur PCR dari bahan *swab* nasofaring dilakukan seperti langkah yang tertera di bawah ini.

1. PCR dilakukan melalui tahap ekstraksi dan purifikasi DNA/RNA, *reverse transcription* untuk membentuk komplemen DNA (c-DNA), amplifikasi c-DNA dengan primer *xTAG RVP Fast*.

2. *Multiplex RT-PCR*.

Reverse transcriptase PCR (RT-PCR) dilakukan sesuai dengan instruksi dari *xTAG RVP Fast assay*. Amplifikasi PCR dilakukan pada Thermalcycler (Takara Bio, Jepang) menggunakan parameter siklus berikut: 1 langkah pemanasan awal pada 50°C selama 20 menit; 1 siklus denaturasi *template* pada 95°C selama 15 menit; 34 siklus amplifikasi pada 95°C selama 30 detik, 59°C selama 30 detik, dan 72°C selama 30 detik; dan diakhiri dengan 1 siklus pada 72°C selama 2 menit dan penahanan pada 4°C sampai siap untuk digunakan.

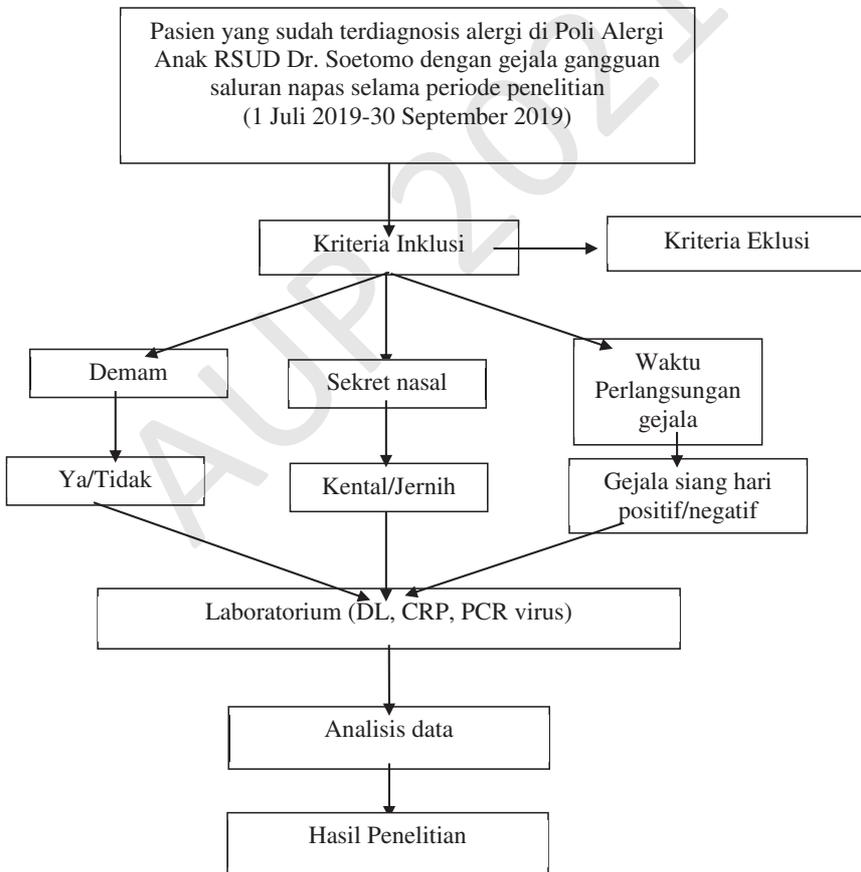
3. *Hybridization* dan deteksi

Semua reagen, *xTAG RVP Fast bead mix*, *reporter buffer*, dan *xTAG streptavidin* dan *phycoerythrin G15* (SA-PE) konjugat disentrifugasi sebelum digunakan. Pengenceran SA-PE G15 1:75 disiapkan dalam *buffer reporter xTAG*. Setiap campuran reaksi hibridisasi mengandung 20 µl *bead mix*, 2 µl DNA yang diamplifikasi, dan 75 µl SA-PE G15 pada 96 pelat. Pelat diinkubasi selama 20 menit pada suhu 45°C, diikuti oleh analisis pada instrumen Luminex 200 (LMD, Toronto, Kanada) menggunakan perangkat lunak 20-plex *xTAG RVP Fast* (IUO).

4. RVP FA Assay

Langkah-langkah ekstraksi, amplifikasi, dan pendeteksian berlangsung di ruang berbeda dari kantong sekali pakai yang berisi semua reagen sekali pakai yang diperlukan untuk mendeteksi 15 target virus

pernapasan. Reagen tambahan dan sekali pakai termasuk *hydration syringe* dan *sample loading syringe*, botol larutan hidrasi, dan botol *buffer* sampel. Uji RVP FilmArray dilakukan sesuai dengan instruksi pabrik. Secara singkat, 1 ml larutan hidrasi ditambahkan ke kantong menggunakan *hydration syringe*. Menggunakan pipet transfer, sekitar 300 µl sampel saluran napas ditambahkan ke botol *buffer* sampel, dan campuran yang dihasilkan dipindahkan ke kantong menggunakan *sample loading syringe*. Kantong itu kemudian ditempatkan pada instrumen FilmArray dan tes dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak operasional FilmArray. Etik penelitian dari Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Soetomo Surabaya dengan nomor 1211/KEPK/V/2019 tanggal 24 Mei 2019.



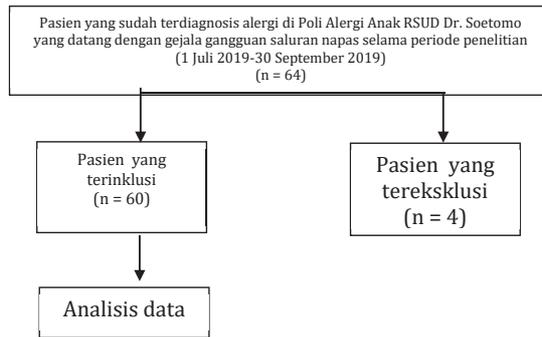
Subjek penelitian penulis merupakan pasien anak yang sudah terdiagnosis alergi dengan gejala batuk pilek yang datang ke Poli Alergi Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya dalam periode 1 Juli 2019 – 30 September 2019. Besar seluruh sampel adalah 64 anak, 60 diantaranya memenuhi kriteria inklusi dan 4 diantaranya dilakukan eksklusi karena menolak untuk dilakukan pemeriksaan darah. Besar sampel yang dapat dikumpulkan dan dianalisis dalam penelitian penulis adalah 60 anak.

Besar sampel didominasi oleh kelompok umur 5-10 tahun (46,7%), yang selanjutnya diikuti oleh kelompok umur < 5 tahun (38,3%). Kelompok jenis kelamin laki-laki lebih banyak dibanding perempuan, dengan perbandingan 60% dan 40% yang secara lengkap terlihat di Tabel 10.1.

Penelitian penulis menunjukkan usia subjek penelitian terbanyak di bawah umur 10 tahun dan proporsi laki-laki lebih banyak dari perempuan (1,5:1). Hal ini sesuai dengan penelitian multisenter di Cina pada 24.290 anak berusia 0-14 tahun yang menunjukkan hasil rasio jenis kelamin laki-laki:perempuan = 1,11-1,15:1 dengan rerata usia 7-8 tahun.⁽¹³⁾ Proporsi laki-

Tabel 10.1 Nilai normal pemeriksaan darah lengkap berdasarkan usia.

| Usia | Hb (g, %) | Hct (%) | WBC (10 ³ /mm ³) | Plt (10 ³ /mm ³) |
|-----------------|--------------|-------------|---|---|
| | Mean (±2SD) | Mean (±2SD) | Mean (±2SD) | Mean (±2SD) |
| 1-3 hari | 18.5 (14.5) | 56 (45) | 18.9 (9.4-34) | 192 |
| 2 minggu | 16.6 (13.4) | 53 (41) | 11.4 (5-20) | 252 |
| 1 bulan | 13.9 (10.7) | 44 (33) | 10.8 (4-19.5) | |
| 2 bulan | 11.2 (9.4) | 35 (28) | | |
| 6 bulan | 12.6 (11.1) | 36 (31) | 11.9 (6-17.5) | |
| 6 bulan-2 tahun | 12.0 (10.5) | 36 (33) | 10.6 (6-17) | 150-350 |
| 2-6 tahun | 12.5 (11.5) | 37 (34) | 8.5 (5-15.5) | 150-350 |
| 6-12 tahun | 13.5 (11.50) | 40 (35) | 8.1 (4.5-13.5) | 150-350 |
| 12-18 tahun | | | | |
| Laki-laki | 14.5 (13) | 43 (36) | 7.8 (4.5-13.5) | 150-350 |
| Perempuan | 14.0 (12) | 41 (37) | 7.8 (4.5-13.5) | 150-350 |
| Dewasa | | | | |
| Laki-laki | 15.5 (13.5) | 47 (41) | 7.4 (4.5-11) | 150-350 |
| Perempuan | 14.0 (12) | 41 (36) | 7.4 (4.5-11) | 150-250 |



Gambar 10.1 Subjek alergi dengan gejala respiratorik yang menjadi partisipan dalam eksplorasi trias determinan penyebab kekambuhan.

laki yang mengalami alergi lebih banyak dibandingkan perempuan dan tampak pada hasil penelitian penulis (Tabel 10.1). Si dan Cardinal menyatakan bahwa anak laki-laki cenderung beraktivitas fisik di luar rumah sehingga memungkinkan paparan polutan udara yang berkontribusi dalam proses alergi. Meta analisis oleh Khreis dan kawan-kawan melaporkan paparan udara jalan raya berkontribusi terhadap berkembangnya asma.⁽¹⁴⁾ Hal ini berbeda dengan Zhao dan kawan-kawan yang menyatakan banyaknya aktivitas anak laki-laki di luar rumah menjadi efek protektif jenis kelamin laki-laki terhadap berkembangnya penyakit alergi.⁽¹³⁾ Perbedaan proporsi jenis kelamin pada penyakit alergi dikaitkan dengan perubahan hormonal sesuai usia dan kerentanan genetik.^(13, 15) Penelitian menyebutkan bahwa anak laki-laki lebih atopi pada usia 14 tahun namun kondisi gejala atopi akan lebih berat pada perempuan.⁽¹⁶⁾ Keterkaitan dengan pengaruh hormonal juga disebutkan dalam penelitian penulis bahwa kondisi hiperresponsivitas jalan

Tabel 10.2 Karakteristik subjek partisipan eksplorasi trias determinan penyebab gejala respiratorik pada anak alergi.

| Umur | Laki-laki (%) | Perempuan (%) | Jumlah (%) |
|---------------|---------------|---------------|------------|
| < 5 tahun | 16 (69,6) | 7 (30,4) | 23 (38,3) |
| 5-10 tahun | 14 (50,0) | 14 (50,0) | 28 (46,7) |
| >10 tahun | 6 (66,7) | 3 (33,3) | 9 (15,0) |
| Jumlah | 36 (60,0) | 24 (40,0) | 60 (100) |

Tabel 10.3 Gejala klinis subjek partisipan dalam eksplorasi trias determinan penyebab gejala respiratorik pada anak alergi.

| Gejala Klinis | Gejala Klinis | Jumlah (%) |
|----------------------------|--------------------|------------|
| Demam | Negatif | 45 (75%) |
| | Positif | 15 (25%) |
| Sekret nasal | Encer, jernih | 45 (75%) |
| | Kental, berwarna | 15 (25%) |
| Waktu perlangsungan Gejala | Siang negatif | 36 (60%) |
| | Pagi, siang, malam | 24 (40%) |
| Jumlah | | 60 (60) |

napas sebagai bagian dari asma menurun sesuai *Tanner stage* pada laki-laki namun kelemahan penelitian penulis tidak dilakukan pengukuran kadar hormonal sebagai konfirmasi status pubertas subjek.⁽¹⁶⁾

Semua pasien yang datang dengan keluhan batuk pilek, disertai atau tidak disertai demam. Dari 60 subjek, sebanyak 15 (25%) subjek disertai dengan keluhan demam, dan sebanyak 45 (75%) subjek dengan keluhan batuk pilek tanpa disertai demam. Sekret nasal yang encer dan jernih didapatkan pada 45 (75%) subjek, dan sekret nasal kental dan berwarna didapatkan pada 15 (25%) subjek. Waktu perlangsungan gejala yang bukan siang hari didapatkan pada 36 (60%) subjek.

Pada penelitian penulis, semua subjek penelitian adalah pasien dengan riwayat alergi yang menderita batuk pilek, yang akan dianalisis untuk melihat gejala gangguan saluran napas yang disebabkan oleh infeksi atau karena kekambuhan alergi. Diperkirakan 10% dari seluruh populasi anak dan 5% dari seluruh populasi dewasa menderita hipersensitivitas saluran napas yang ditandai dengan gejala batuk kronik berulang.⁽²⁾ Dilaporkan sebanyak 40% anak di negara barat menderita alergi dengan gejala gangguan saluran napas.⁽¹⁷⁾ Pada penelitian yang dilakukan di Georgia didapatkan anak dengan alergi mengalami infeksi saluran pernapasan sebesar 53,4% dalam 1-2 kali per tahun.⁽¹⁸⁾

Tabel 10.3 menunjukkan distribusi gabungan ketiga gejala klinis dari masing-masing subjek. Sebanyak 6 (10%) subjek yang tidak memenuhi 3 tanda klinis alergi (demam positif, sekret nasal kental dan berwarna, waktu perlangsungan gejala siang hari). Sebanyak 33 (55%) subjek yang

memenuhi 3 tanda klinis alergi (demam negatif, sekret nasal encer dan jernih, gejala siang hari negatif). *Gold standard* penanda infeksi pada penelitian penulis adalah pemeriksaan PCR virus, jumlah leukosit dari pemeriksaan darah lengkap (DL), dan pemeriksaan CRP. Pada subjek penelitian dengan salah satu atau lebih hasil positif pada pemeriksaan PCR virus, DL, dan CRP dikategorikan sebagai infeksi, akan tetapi bila ketiga hasil pemeriksaan negatif dikategorikan sebagai non infeksi. Berdasarkan hasil laboratorium penanda infeksi, didapatkan sebanyak 34 (56,6%) subjek penelitian dengan hasil non infeksi, dan 26 (43,4%) subjek penelitian dengan hasil infeksi.

Pemeriksaan laboratorium yang dilakukan dalam penelitian penulis sebagai *gold standar* penanda infeksi adalah pemeriksaan PCR virus, pemeriksaan darah lengkap (DL), dan pemeriksaan CRP. Jika salah satu atau lebih penanda laboratorium positif, dianggap sebagai infeksi, dan bila ketiga penanda laboratorium negatif dianggap sebagai non infeksi.

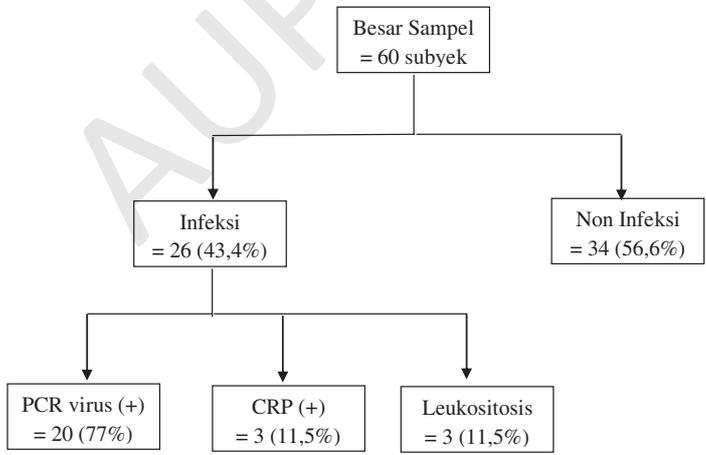
Tabel 10.4 Gabungan gejala klinis subjek partisipan dalam eksplorasi trias determinan penyebab gejala respiratorik pada anak alergi.

| Gabungan Gejala Klinis Subjek | Ya n (%) | Tidak n (%) | Jumlah n (%) |
|---|-------------|----------------|-----------------|
| • Demam positif; Sekret nasal kental berwarna; Perlangsungan gejala siang hari. | 6 (10) | 54 (90) | 60 (100) |
| • Demam positif; Sekret nasal encer jernih; Gejala siang hari positif | 0 (0) | 60 (100) | 60 (100) |
| • Demam positif; Sekret nasal encer jernih; Gejala siang hari negatif | 6 (10) | 54 (90) | 60 (100) |
| • Demam negatif; Sekret nasal kental berwarna; Gejala siang hari positif | 3 (5) | 57 (95) | 60 (100) |
| • Demam negatif; Sekret nasal kental berwarna; Gejala siang hari negatif | 9 (15) | 51 (85) | 60 (100) |
| • Demam negative; Sekret nasal encer jernih; Gejala siang hari positif | 0 (0) | 60 (100) | 60 (100) |
| • Demam negatif; Sekret nasal encer jernih; Gejala siang hari negatif | 3 (5) | 57 (95) | 60 (100) |
| Total | 33 (55) | 27 (45) | 60 (100) |

Dari pemeriksaan laboratorium, didapatkan sebanyak 26 subjek (43,4%) menunjukkan infeksi, dan 34 subjek (56,6%) menunjukkan non infeksi yang terlihat pada Gambar 10.2.

Dari 26 subjek dengan hasil laboratorium infeksi, terdapat 20 subjek (77%) dengan hasil PCR virus yang positif. Penanda infeksi yang lain adalah pemeriksaan DL dengan melihat kenaikan atau penurunan jumlah leukosit sebagai penanda infeksi. Jumlah leukosit disesuaikan dengan umur pasien. Didapatkan sebanyak 3 subjek (11,5%) dengan hasil pemeriksaan DL menunjukkan kenaikan jumlah leukosit. Pada pemeriksaan CRP, didapatkan sebanyak 3 subjek (11,5%) dengan hasil CRP yang positif, yang dapat dilihat pada Gambar 10.2.

Pada infeksi saluran pernapasan atas, pemeriksaan kultur bakteri dan virus dengan spesimen apusan tenggorokan (*throat swab*) menjadi pemeriksaan standar untuk mendiagnosis faringitis, epiglottitis, dan laringotracheitis.^(19,20) Pada infeksi virus dapat dilakukan isolasi virus. Isolasi virus dianggap sebagai standar baku deteksi virus respirasi tetapi memerlukan waktu yang lama. Spesimen pemeriksaan harus disimpan pada temperatur yang sesuai.⁽²¹⁾ Deteksi asam ini melalui amplikasi telah



Gambar 10.2 Parameter laboratorium infeksi dan non infeksi pada subjek alergi dengan gejala respiratorik yang menjadi partisipan dalam eksplorasi trias pembeda penyebab kekambuhan.

berkembang pesat sejak ditemukan metode PCR dan modifikasinya, yaitu *real time* dan fluorescent. Metode PCR *real time* digunakan untuk analisis kuantitatif dalam bentuk kit pemeriksaan.⁽²¹⁾

Dari pemeriksaan PCR virus didapatkan sebanyak 20 subjek yang positif infeksi virus, dengan jenis virus terbanyak adalah Rhinovirus sebanyak 16 subjek (80%). Jenis virus lain yang didapatkan adalah RSV, Parainfluenza, Corona Virus, dan Boca Virus masing-masing sebanyak 1 subjek (5%).

Pada penelitian penulis, dari subjek dengan penanda laboratorium tergolong dalam kategori infeksi, didapatkan sebanyak 20 (77%) subjek penelitian dengan hasil PCR virus positif, dengan jenis virus terbanyak adalah rhinovirus sebanyak 16 subjek (80%). Jenis virus lain yang didapatkan adalah RSV, Parainfluenza, Corona Virus, dan Boca Virus. Infeksi saluran pernapasan atas umumnya disebabkan oleh salah satu dari etiologi alergi, infeksi virus atau infeksi bakteri. Infeksi karena virus merupakan kondisi yang paling sering terjadi, yang memiliki gejala mirip dengan alergi.^(1,22) Jenis virus paling banyak yang menjadi etiologi adalah rhinovirus, virus parainfluenza, coronavirus, adenovirus, RSV, virus coxsackie, dan virus influenza.⁽⁸⁾ Terdapat interaksi yang kompleks di antara alergi dan infeksi saluran napas, dan didapatkan bukti yang menunjukkan bahwa infeksi pernapasan karena virus dapat memicu, mempertahankan, dan mengaktifkan eksaserbasi kondisi alergi pada saluran pernapasan. Selain itu, penelitian lain menunjukkan bahwa alergi dapat meningkatkan ekspresi reseptor rhinovirus pada sel epitel mukosa dan juga dapat meningkatkan level ekspresi reseptor virus influenza. Hal ini menunjukkan alergi saluran napas dan infeksi virus memiliki interaksi timbal balik.⁽⁴⁾

Penanda laboratorium infeksi yang lain adalah pemeriksaan CRP. Pada penelitian penulis didapatkan sebanyak 3 (11,5%) subjek penelitian dengan hasil pemeriksaan CRP positif. Pemeriksaan protein C-reaktif (CRP), protein fase akut, menunjukkan peningkatan selama infeksi dan kerusakan jaringan. Peningkatan nilai CRP dapat ditemukan dalam kondisi infeksi pernapasan saluran pernapasan atas terkait virus, terutama yang disebabkan oleh virus influenza dan adenovirus. Pada penelitian

yang dilakukan oleh Melbye pada pasien infeksi saluran pernapasan atas, didapatkan nilai CRP meningkat ditemukan di sebagian besar pasien dengan infeksi virus dan nilai tertinggi adalah ditemukan pada mereka yang terinfeksi influenza A dan B.⁽²³⁾ Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Jeon yang menyebutkan sebanyak 62,9% pasien dengan infeksi saluran pernapasan karena virus memiliki hasil CRP yang meningkat.⁽²⁴⁾ Penelitian yang dilakukan oleh Meer menyebutkan bahwa masih belum cukup untuk menyimpulkan sebagai bukti langsung bahwa virus menyebabkan peningkatan kadar CRP.⁽²⁵⁾ Penelitian yang dilakukan oleh Haran pada pasien dengan infeksi saluran pernapasan menunjukkan bahwa kadar CRP meningkat secara signifikan pada infeksi bakteri dan sensitif serta spesifik untuk infeksi bakteri. Data menunjukkan bahwa dengan nilai CRP nilai kurang dari 20 mg/L, maka sensitivitas tes mendekati 100%, sedangkan nilai CRP lebih besar dari 80 mg/L memiliki spesifisitas mendekati 100% untuk infeksi bakteri.⁽²⁶⁾ *C-reactive protein* sering digunakan untuk membedakan infeksi virus dan bakteri. Kadar CRP biasanya lebih rendah pada infeksi virus. Pada penelitian oleh Moulin menyebutkan kadar CRP lebih dari 20 mg/L memiliki sensitivitas setara dengan prokalsitonin 1µg/L (88,4% dibanding 86%), tetapi spesifitasnya lebih rendah (40% dibanding 87,5%). Prokalsitonin lebih dari 1µg/L lebih sensitif dan spesifik dibandingkan CRP dalam membedakan bakteri dan virus.⁽²⁷⁾

Penelitian yang dilakukan oleh Landry *et al.* menyebutkan selain pada kondisi infeksi (55,1%), CRP juga dapat meningkat pada penyakit keganasan (5,1%), *rheumatologic disease* (7,5%), reaksi obat (1,7%), kondisi inflamasi (5,4%) seperti pada pericarditis, *inflammatory bowel disease*, dan pankreatitis, dan juga didapatkan nilai CRP yang meningkat pada penderita SLE.⁽²⁸⁾

Penanda infeksi lainnya dalam penelitian penulis adalah jumlah leukosit pada pemeriksaan DL, dan didapatkan sebanyak 3 (11,5%) subjek penelitian dengan hasil leukosit yang tinggi. Pada pasien dengan demam akut, adanya leukosit yang tinggi secara dogmatis dianggap sebagai penanda untuk infeksi bakteri. Hitung darah lengkap adalah tes penting dalam diagnosis infeksi.⁽²⁹⁾ Penelitian yang dilakukan oleh

Korppi menunjukkan peningkatan leukosit dan granulosit pada pasien dengan infeksi saluran pernapasan karena infeksi virus atau bakteri akut. Jumlah sel darah putih dan granulosit lebih tinggi pada pasien dengan infeksi bakteri daripada pada mereka dengan infeksi virus. Disimpulkan bahwa jumlah leukosit dan granulosit yang tinggi adalah bukti yang jelas dari etiologi bakteri dari infeksi pernapasan, tetapi nilai-nilai rendah atau normal tidak mengesampingkannya.⁽³⁰⁾ Penelitian lain dengan hasil yang tidak serupa menyebutkan leukosit indikator yang kurang andal dalam membantu diagnosis infeksi bakteri, dimana didapatkan sensitivitas 47% dan spesifitas 76%. Sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Bruel yang menyebutkan bahwa leukosit memiliki indikator yang kurang baik untuk menentukan infeksi (rasio kemungkinan positif 0,87-2,43), dan tidak memiliki nilai untuk menyingkirkan infeksi serius (rasio kemungkinan negatif 0,61-1,14).

Didapatkan sebanyak 28 (82,4%) subjek yang memenuhi 3 tanda klinis alergi dengan hasil laboratorium non infeksi, dan 21 (80,8%) pasien yang tidak memenuhi 3 tanda klinis alergi dengan hasil labotratorium infeksi. Dari masing-masing tanda klinis, didapatkan sebanyak 29 (85,3%) subjek yang tidak demam dengan hasil laboratorium non infeksi, 31 (91,2%) subjek yang mempunyai sekret nasal encer dan jernih dengan hasil laboratorium non infeksi, dan 29 (85,3%) pasien yang perlangsungan gejala siang hari negatif dengan hasil laboratorium non infeksi, yang terlihat pada Tabel 10.5.

Tabel 10.5 Jenis virus pada subjek partisipan dalam eksplorasi trias determinan penyebab gejala respiratorik pada anak alergi.

| Jenis Virus | Jumlah (%) |
|---------------------|------------|
| Rhinovirus | 16 (80) |
| RSV | 1 (5) |
| Parainfluenza Virus | 1 (5) |
| Corona Virus | 1 (5) |
| Boca Virus | 1 (5) |
| Jumlah | 20 (100) |

Pada penelitian penulis sebanyak 15 subjek (25%) disertai dengan keluhan demam, dan 45 subjek (75%) tanpa keluhan demam. Gejala klinis demam merupakan salah satu penanda klinis untuk membedakan infeksi atau alergi yang diteliti pada penelitian penulis. Klinis tidak demam didapatkan pada sebesar 85,3% pada subjek dengan kategori penanda laboratorium non infeksi. Sensitivitas untuk penanda klinis tidak demam cukup tinggi, yaitu sebesar 85,29%, namun memiliki nilai spesifisitas yang rendah, yaitu sebesar 38,46%. Pada pasien dengan alergi, gejala demam tidak muncul, karena paparan antigen hanya akan menyebabkan respon inflamasi lokal dan bukan untuk membunuh mikroba.^(6,31) Sebuah laporan kasus di Cina melaporkan pasien dengan keluhan utama demam persisten terdiagnosis alergi makanan, dan membaik setelah melakukan terapi penghindaran alergen.⁽³²⁾ Namun pada kasus alergi klinis demam sangat jarang dijumpai. Pada infeksi saluran pernapasan atas ditandai dengan demam akut yang muncul disertai batuk, coryza, sakit tenggorokan, dan suara serak. Adanya mikroorganisme yang melakukan invasi akan menimbulkan respons inflamasi sehingga menimbulkan berbagai gejala klinis seperti munculnya edema, perdarahan, dan eksudat.⁽¹⁹⁾ Pada gangguan saluran pernapasan akibat infeksi, gejala demam dapat muncul akibat adanya respon hipotalamus. Respon hipotalamus akan menyebabkan kenaikan suhu tubuh pada anak dengan infeksi saluran pernapasan.

Penelitian oleh Monto menyebutkan gejala klinis memiliki korelasi terbaik dengan infeksi influenza dengan batuk dan demam sebagai prediktor terbaik dengan nilai prediksi positif 79%.⁽²⁰⁾ Berdasarkan penelitian yang dilakukan pada populasi di Kenya pada Januari 2007 – Juli 2010, menunjukkan bahwa demam memiliki nilai sensitivitas yang tinggi (87%) untuk mendiagnosis terjadinya infeksi sehingga dapat menjadi gejala pembeda.⁽³³⁾ Penelitian yang dilakukan oleh Susilo menyebutkan sensitivitas untuk gejala klinis demam dalam diagnosis dini influenza cukup baik, yaitu sebesar 85%, dengan nilai prediksi negatif sebesar 98%.⁽³⁴⁾ Penelitian yang dilakukan oleh Yuwono mendapatkan demam sebagai 3 besar gejala yang diperoleh pada influenza.⁽³⁵⁾ Studi lain oleh Eskin dan Levy menyebutkan demam memiliki *likelihood ratio positive* sebesar 1,8

(95% CI 1,1-2,9) terhadap influenza.⁽³⁶⁾ Penanda klinis pembeda lainnya adalah sekret nasal. Pada penelitian penulis, sekret nasal yang encer dan jernih didapatkan sebanyak 91,2% pada penanda laboratorium non infeksi. Sensitivitas untuk sekret nasal encer dan jernih cukup tinggi sebesar 91,18%, namun memiliki nilai spesifisitas yang rendah, yaitu sebesar 46,15%. Pada pasien dengan gangguan pernapasan akibat alergi, sekret nasal lebih encer dan jernih.⁽³⁷⁾ Pada kondisi infeksi, sekret nasal yang muncul juga sangat bergantung dengan etiologi dari penyebab infeksi. Pada infeksi dengan penyebab virus sekretnya bersifat serosa, dibandingkan dengan penyebab bakterial yang menimbulkan sekret mucopurulen.⁽³⁸⁾ Pada sinusitis, gejala pada nasal seperti kongesti dan *discharge* merupakan gejala yang menonjol pada etiologi virus. Pola *discharge* nasal dari encer dan jernih, menjadi *mucoid* dan kental, dan akhirnya menjadi berwarna. Sekret nasal cenderung kental karena telah bercampur dengan sel-sel radang, abses mikro, dan fokus nekrotik. Produksi sekret nasal berwarna umum ditemukan pada infeksi influenza. Virus influenza merusak epitel saluran udara dan menyebabkan respons peradangan yang cukup besar dengan melibatkan sel darah putih. Sekret purulen juga sebelumnya telah ditemukan menjadi gambaran klinis umum pada influenza tanpa komplikasi.⁽²³⁾ Sekret nasal yang purulen, terutama jika disertai dengan krusta atau luka di hidung, dapat mengindikasikan infeksi bakteri, khususnya dengan *S. aureus*. Pada infeksi saluran pernapasan atas karena virus, sekresi sering berevolusi dari bening menjadi putih kemudian menjadi hijau dan pada akhirnya menjadi kuning dalam 2-3 hari setelah onset gejala. Dengan demikian, warna dan opasitas tidak dapat diandalkan untuk membedakan virus dari penyakit bakteri.⁽³⁹⁾ Penanda klinis pembeda yang lain adalah waktu perlangsungan gejala.

KUALITAS TRIAS DIKRIMINAN PENYEBAB GEJALA RESPIRATORIK

Pada Tabel 10.6 dapat dilihat nilai sensitivitas dan spesifisitas pada masing-masing tanda klinis alergi serta yang memenuhi ketiga tanda klinis alergi tersebut. Pada sub-grup yang memenuhi ketiga tanda klinis alergi

Tabel 10.6 Distribusi tiga tanda klinis alergi dengan penanda laboratorium pada subjek partisipan dalam eksplorasi trias determinan penyebab gejala respiratorik pada anak alergi.

| | Non Infeksi (%) | Infeksi (%) |
|---------------------------------|-----------------|-------------|
| Demam | | |
| Tidak demam | 29 (85,3) | 16 (61,5) |
| Demam | 5 (14,7) | 10 (38,5) |
| Sekret nasal | | |
| Encer, jernih | 31 (91,2) | 14 (53,8) |
| Kental, berwarna | 3 (8,8) | 12 (46,2) |
| Perlangsungan gejala | | |
| Gejala siang hari negatif | 29 (85,3) | 7 (26,9) |
| Gejala siang hari positif | 5 (14,7) | 19 (73,1) |
| Dua tanda klinis alergi | | |
| Memenuhi 2 tanda klinis | 1 (2,9) | 5 (19,2) |
| Tidak memenuhi 2 tanda klinis | 33 (97,1) | 21 (80,8) |
| Tiga tanda klinis alergi | | |
| Memenuhi 3 tanda klinis | 28 (82,4) | 5 (19,2) |
| Tidak memenuhi 3 tanda klinis | 6 (17,6) | 21 (80,8) |
| Jumlah | 34 (100) | 26 (100) |

memiliki nilai sensitivitas dan spesifisitas yang lebih tinggi dibandingkan sub-grup dari masing-masing tanda klinis alergi.

Pada penelitian penulis, tanda klinis gejala siang hari negatif didapatkan sebanyak 85,3% pada penanda laboratorium non infeksi. Sensitivitas dan spesifisitas perlangsungan gejala yang bukan siang hari cukup tinggi, yaitu masing-masing sebesar 85,29% dan 73,08%. Pada penelitian yang dilakukan oleh Smolensky untuk menilai variasi diurnal, diberikan indikator berupa banyaknya sapu tangan yang digunakan, suhu, dan kesadaran. Pada penelitian tersebut disebutkan rhinorrhea yang disebabkan oleh virus lebih menonjol pada pagi hari dari banyaknya penggunaan saputangan antara jam 08.00-11.00.⁽⁴⁰⁾ Pada gangguan respirasi akibat infeksi, tidak terdapat siklus diurnal yang signifikan meskipun

dapat terpengaruh dari irama circadian yang dimiliki seseorang.⁽⁴¹⁾ Pada rhinitis alergi penderita sering mengeluh gangguan tidur pada malam. Gejala yang timbul seperti bersin, mengi, mata gatal dan merah, serta hidung tersumbat lebih sering muncul pada malam hari, dan pagi hari sebelum sarapan.⁽⁴⁰⁾ Penyakit alergi diketahui bervariasi dalam keparahan gejala sepanjang hari/siklus malam. Irama ini juga diamati dalam fungsi sel mast dan respons. Sel mast adalah sel efektor kunci dari reaksi alergi dan melepaskan sitokin, kemokin, dan mediator inflamasi penting seperti histamin, yang telah terbukti menampilkan variasi diurnal.⁽⁴²⁾ Gejala alergi bisa hilang atau berkurang pada siang hari karena secara alamiah manusia memiliki siklus diurnal, yang mana tubuh memproduksi hormon adrenalin dan kortisol yang lebih banyak pada siang hari dan menurun saat malam hari, sedangkan adrenalin dan kortisol dapat menghilangkan atau mengurangi gejala alergi.⁽²⁾

Pada penelitian penulis terdapat 33 pasien (55,0%) yang memenuhi 3 tanda klinis alergi dan 34 pasien (56,7%) dengan hasil penanda laboratorium non infeksi dari total 60 pasien, sehingga secara keseluruhan sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif (NPP), dan nilai prediksi negatif (NPN) adalah sebesar 82,35%; 80,77%; 84,85%; dan 77,78%.

Setelah dikelompokkan dalam jenis kelamin dan klasifikasi umur, maka yang valid adalah pada:

1. kelompok jenis kelamin laki-laki mempunyai sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif dan nilai prediksi negatif berturut-turut sebesar 80,0%; 81,3%; 84,2%; dan 76,5%;
2. kelompok jenis kelamin perempuan mempunyai sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif dan nilai prediksi negatif berturut-turut sebesar 85,7%; 80,0%; 85,7%; dan 80%;
3. kelompok umur < 5 tahun dengan sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif dan nilai prediksi negatif berturut-turut sebesar 81,8%; 83,3%; 81,8%; dan 83,3%; dan
4. kelompok umur 5-10 tahun dengan sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif dan nilai prediksi negatif berturut-turut sebesar 83,3%; 90%; 93,6%; dan 75%.

Tabel 10.7 Uji Diagnostik 3 tanda klinis alergi dengan penanda laboratorium non infeksi pada subjek partisipan dalam eksplorasi trias determinan penyebab gejala respiratorik pada anak alergi.

| | Sn (%) | Sp (%) | NPP (%) | NPN (%) | LRP (%) | LRN (%) | McNemar | Kappa | Validitas |
|--------------------------------|---------------|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------|------------------|
| Tidak demam | 85.29 | 38.46 | 64.44 | 66.67 | 1.37 | 0.39 | 0.027 | 0.035 | nv |
| Sekret encer, jernih | 91.18 | 46.15 | 68.89 | 80 | 1.68 | 0.19 | 0.013 | 0.001 | nv |
| Gejala siang hari negatif | 85.29 | 73.08 | 80.56 | 79.17 | 3.15 | 0.21 | 0.774 | 0.000 | v |
| Memenuhi 2 tanda klinis alergi | 2.94 | 80.77 | 16.67 | 38.89 | 0.1 | 1.23 | 0.000 | 0.037 | nv |
| Memenuhi 3 tanda klinis alergi | 82.35 | 80.77 | 84.85 | 77.78 | 4.24 | 0.22 | 1.000 | 0.000 | v |

Sn: Sensitivitas; Sp: Spesifisitas; NPP: Nilai Prediksi Positif; NPN: Nilai Prediksi Negatif; LRP: *Likelihood Ratio Positive*; LRN: *Likelihood Ratio Negative*; V: Validitas; v: valid; nv: nonvalid.

Secara lengkap hubungan antara pasien yang memenuhi 3 tanda alergi berdasarkan jenis kelamin dan klasifikasi umur beserta sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif dan nilai prediksi negatif dalam memprediksi penanda laboratorium non infeksi dapat dilihat pada Tabel 10.7.

Gejala gangguan saluran napas pada alergi dan infeksi terkadang memiliki kemiripan karakteristik dan kerap tumpang tindih antar satu dengan lainnya. Langkah sederhana untuk membedakan alergi atau infeksi pada keluhan batuk pilek, oleh karena gejalanya hampir serupa, dapat dengan menggunakan tiga informasi klinis yaitu apakah gejala batuk/pilek disertai demam, apakah keluhan siang hari lebih dominan dari pagi dan malam hari, apakah sekret nasal kental dan berwarna.⁽²⁾ Penelitian penulis bertujuan untuk mengetahui nilai uji diagnostik tiga tanda klinis (demam, sekret nasal, dan waktu perlangsungan gejala) sebagai pembeda penyebab (infeksi atau paparan alergen) pada pasien alergi yang mengalami gejala saluran napas.

Tabel 10.8 Hubungan subjek yang memenuhi 3 tanda alergi dengan penanda laboratorium pada subjek partisipan dalam eksplorasi trias determinan penyebab gejala respiratorik pada anak alergi.

| | Jumlah | Memenuhi 3 tanda klinis alergi n (%) | Hasil laboratorium non infeksi n (%) | Nilai Validitas diagnostik (%) | | | | P | | Validitas |
|-------------------------|--------|---|---|--------------------------------|--------------|------------------------|------------------------|-------|---------|-----------|
| | | | | Sensitivitas | Spesifisitas | Nilai prediksi positif | Nilai prediksi negatif | Kappa | McNemar | |
| Jenis Kelamin | | | | | | | | | | |
| Laki-laki | 36 | 19 (52,8) | 20 (55,6) | 80,0 | 81,3 | 84,2 | 76,5 | 0,000 | 1,000 | v |
| Perempuan | 24 | 14 (58,3) | 14 (58,3) | 85,7 | 80,0 | 85,7 | 80,0 | 0,001 | 1,000 | v |
| Klasifikasi umur | | | | | | | | | | |
| < 5 tahun | 23 | 11 (47,8) | 11 (47,8) | 81,8 | 83,3 | 81,8 | 83,3 | 0,002 | 1,000 | v |
| 5-10 tahun | 28 | 16 (57,1) | 18 (64,2) | 83,3 | 90 | 93,6 | 75 | 0,000 | 0,625 | v |
| >10 tahun | 9 | 6 (66,6) | 5 (55,5) | 80,0 | 50,0 | 66,7 | 66,7 | 0,343 | 1,000 | nv |
| Total | 60 | 33 (55,0) | 34 (56,7) | 82,3 | 80,7 | 84,8 | 77,7 | 0,000 | 1,000 | v |

Keterangan: v: valid, nv: nonvalid

Salah satu tujuan dikembangkan penelitian diagnostik antara lain adalah untuk menegakkan diagnosis penyakit atau menyingkirkan penyakit. Suatu pemeriksaan diagnostik dikatakan memiliki akurasi yang tinggi bila parameter-parameter diagnostik yang dihasilkan juga memiliki angka yang tinggi.^(43,44) Parameter yang diteliti adalah sensitivitas, spesifisitas, NPP, NPN, *likelihood ratio positive* (LRP), dan *likelihood ratio negative* (LRN).

Pada penelitian penulis sensitivitas dari tiga tanda klinis pembeda cukup baik, yaitu sebesar 82,35% dengan spesifitas 80,77%, dengan nilai prediksi positif 84,85%, dan nilai prediksi negatif 77,78%. Sedangkan uji diagnostik hanya dengan dua tanda klinis pembeda ternyata memberikan nilai sensitivitas yang rendah, yaitu sebesar 2,94% walaupun memiliki spesifisitas yang cukup tinggi, yaitu sebesar 80,77%, dengan NPP dan

NPN yang rendah, yaitu masing-masing 16,67% dan 38,89%. Demikian halnya bila 3 tanda klinis ini diuji satu persatu, tidak memberikan nilai uji diagnostik sebaik ketiga tanda klinis.

Penelitian penulis telah memberikan informasi bahwa 3 tanda klinis alergi (tidak demam, sekret nasal encer dan jernih serta gejala siang hari negatif) memang terkait dengan hasil laboratorium non infeksi. Sensitivitas dan spesifisitas dari ketiga tanda klinis ini menunjukkan bahwa 3 tanda klinis dapat dipakai untuk mendiagnosis alergi karena dapat memberikan hasil yang positif sebesar 82,35%. Selain itu 3 tanda klinis ini memiliki spesifitas cukup baik sehingga dapat menentukan subjek yang bukan alergi sebanyak 80,77%. Pada penelitian penulis, pemeriksaan tiga tanda klinis pembeda alergi dan infeksi memiliki nilai NPP 84,85% dan NPN 77,78%.

Dalam praktik sehari-hari, nilai prediksi (khususnya nilai duga positif) merupakan statistik yang penting dalam uji diagnostik.⁽⁴⁴⁾ Pada penelitian penulis, probabilitas subjek dengan gejala saluran napas benar-benar disebabkan karena paparan alergen bila penanda laboratorium menunjukkan hasil non infeksi adalah sebesar 84,85%. Subjek penelitian dengan gejala saluran napas memiliki probabilitas penyebab bukan karena paparan alergen bila penanda laboratorium menunjukkan hasil infeksi adalah sebesar 77,78%. Statistik lain yang diperoleh dari penelitian uji diagnosis adalah *likelihood ratio*. Nilai *likelihood ratio* bervariasi antara 0 sampai tidak terhingga. Hasil uji diagnostik yang positif kuat memberikan *likelihood ratio* yang jauh lebih besar dari 1, hasil uji yang negatif kuat akan memberikan nilai *likelihood ratio* yang mendekati 0, sedangkan hasil uji yang sedang memberikan *likelihood ratio* di sekitar nilai 1. Nilai LRP yang dianggap penting adalah 10 atau lebih.⁽⁴⁴⁾ Pada penelitian penulis memiliki nilai LRP 4,24 dan LRN 0,22. LRP 4,24 menunjukkan sebanyak 4,24 kali kemungkinan tiga tanda klinis pembeda memberikan hasil positif (alergi), sedangkan LRN 0,22 menunjukkan sebanyak 0,22 kali lebih jarang tiga tanda klinis pembeda memberikan hasil yang negatif (bukan alergi).

Dari penjelasan di atas dapat disimpulkan bahwa tiga tanda klinis dapat digunakan sebagai alat diagnostik untuk membedakan penyebab (paparan alergen atau infeksi) pada anak alergi yang sedang mengalami

gejala gangguan saluran napas. Kelebihan penelitian penulis adalah merupakan penelitian pertama kali yang menguji tiga tanda klinis (demam, sekret nasal, dan waktu perlangsungan gejala) sebagai metode sederhana untuk membedakan penyebab infeksi atau paparan alergen pada anak dengan riwayat alergi yang mengalami gejala gangguan saluran napas. Kelemahan penelitian penulis adalah terdapat unsur subjektif yaitu berdasarkan laporan orang tua pada gejala klinis yang hanya didapatkan pada malam hari (pasien saat datang ke poli alergi anak pada waktu siang hari).

RINGKASAN

Gangguan saluran pernapasan merupakan kondisi umum yang dialami anak, dengan gejala pilek, hidung tersumbat, dan batuk. Gejala alergi dan infeksi saluran napas banyak tumpang tindih sehingga sering terjadi kekeliruan dari praktisi medis dalam mengidentifikasi adanya infeksi pada alergi atau sebaliknya. Dibutuhkan metode sederhana untuk membedakan penyebab infeksi atau paparan alergen dengan tiga informasi klinis yaitu demam, sekret nasal, dan perlangsungan gejala. Untuk itu dilakukan uji diagnostik tiga tanda klinis (demam, sekret nasal, dan perlangsungan gejala) sebagai pembeda penyebab infeksi atau paparan alergen pada pasien alergi yang mengalami gejala respiratorik dengan sampel pasien anak dengan riwayat alergi yang mengalami gejala gangguan saluran napas di Poli Alergi Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya dalam periode 1 Juli 2019 – 30 September 2019. Uji diagnostik meliputi sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, nilai prediksi negative, *likelihood ratio positive*, *likelihood ratio negative*). Analisis kesesuaian antara 3 tanda klinis pembeda terhadap hasil laboratorium penanda infeksi dengan menggunakan uji Mc Nemar dan uji Kappa ($P < 0,05$; CI 95%). Jumlah sampel 60 anak memenuhi kriteria inklusi. Jenis kelamin laki-laki 60% dan perempuan 40%. Dari pemeriksaan laboratorium, didapatkan sebanyak 26 subjek (43,4%) menunjukkan infeksi, dan 34 subjek (56,6%) non infeksi. Terdapat 28 pasien (82,4%) yang memenuhi 3 tanda klinis alergi dengan hasil penanda laboratorium non infeksi. Sensitivitas, spesifisitas,

nilai prediksi positif dan nilai prediksi negatif, *likelihood ratio positif*, *likelihood ratio negatif* berturut-turut adalah sebesar 82,3%, 80,7%, 84,8%, 77,7%, 4,24, dan 0,22. Tiga tanda klinis (demam, sekret nasal, dan waktu perlangsungan gejala) dapat membedakan dengan baik antara penyebab infeksi dengan paparan alergen pada anak alergi yang sedang mengalami gejala gangguan saluran napas

REFERENSI

1. Small, P. Rapid diagnostic method for distinguishing allergies and infections and nasal secretion collection unit. United States Patent. 2003;6: 1-3.
2. Endaryanto, A. Implikasi klinis imunologi alergi dalam manajemen anak alergi. Surabaya, Airlangga University Press. 2015;4-99.
3. Yoon, M. Y., Yoon, S. S. Disruption of the gut ecosystem by antibiotics. *Yonsei Med J.* 2017;59(1):4-12.
4. Tantilipikorn, P. and Auewarakul, P. Airway allergy and viral infection. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2011;29:113-9.
5. Hendaus, M. A., Jomha, F. A. and Ehlayel, M. Allergic diseases among children: nutritional prevention and intervention. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12: 361-72.
6. Endaryanto A, Yulianti R, Hikmah Z. Laporan Penelitian Piranti Sederhana dan Murah sebagai Pembeda kekambuhan Alergi dan Infeksi Respiratorik Surabaya (ID): Divisi Alergi Imunologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo; 2019
7. Grief, S.N. Upper respiratory infections. *Primary Care.* 2013;40(3): 757-70.
8. Rohilla, A., Sharma, V., Kumar, S. and Sonu. Upper respiratory tract infections: an overview. *Int J Curr Pharm Res.* 2013;5(3): 1-3.
9. Thompson, H. J. Fever: a concept analysis. *J Adv Nurs.* 2005;51(5): 484-492.
10. Mustafa M., Patawar I. P., Iftikhar I. M., Shimmi S. C, Hussain S. S. and Sien M. Acute and chronic sinusitis, pathophysiology and treatment. *International Journal of Pharmaceutical Science Invention.* 2015;4 (2): 30-36.
11. Markanday, A. Acute phase reactants in infections: evidence-based review and a guide for clinicians. *Open Forum Infect Dis.* 2015.;2(3).
12. Mahony, J. B. Detection of Respiratory Viruses by Molecular Methods. *Clinical Microbiology Reviews.* 2008;21(4): 716-747.
13. Zhao, J., Bai, J., Shen, K., Xiang, L., Huang, S., Chen, A., Huang, Y., Wang, J. and Ye, R. Self reported prevalence of childhood allergic diseases in three cities of China: a multicenter study. *BMC Public Health.* 2010;10: 551
14. Khreis H., Kelly C., Tate J., Parslow R., Lucas K., and Nieuwenhuijsen M. Exposure to traffic related air pollution and risk of development of childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. *Environ Int.* 2016;100: 1-31.

15. Chen, C., Lin, Y., Wen, C., Wang, L., Lin, K., Chiu, S., Yang, Y., Lee, J. and Chiang, B. Quantitative assessment of allergic shiners in children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:665-71.
16. Collins R. A., Parsons F., Deverell M., Hollams E M., Holt P. G., and Sly P. D. Risk factors for bronchial hyperresponsiveness in teenagers differs with sex and atopic status. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128: 301-7
17. Al-Mughales, J. Diagnostic utility of total IgE in foods, inhalant, and multiple allergies in Saudi Arabia. *J Immunol Res.* 2016;1-7.
18. Kherkheulidze, M., Chkhaidze, I., Adamia, N., Kavlashvili, N., Kandelaki, E., Incidence of allergic rhinitis and respiratory infections in first grade school children in Georgia. *Georgian Med News.* 2015;243: 34-8.
19. Dasaraju, P. V. and Liu, C. Infection of respiratory system ed. In: Baron S. *Medical Microbiology: General Concepts Study Guide.* 4th. ed. University of Texas Medical Branch. Galvestone. 1996;4991-7.
20. Monto, A. S., Gravenstein, S., Elliott, M., Colopy, M. and Schweinle, J. Clinical sign and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med.* 2000;160: 3243-47.
21. Loeffelholz, M. and Chonmaitree, T. Advances in diagnosis of respiratory virus infection. *Int J Microbiol.* 2010: 126049.
22. Tantilipikorn P. and Auewarakul P. The relationship between allergic rhinitis and viral infections. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;22: 249-252.
23. Melbye H., Hvidsten D., Holm A., Nordbø S. A. and Brox J. The course of C-reactive protein response in untreated upper respiratory tract infection. *British Journal of General Practice.* 2004;54: 653-658
24. Jeon, J.S., Rheem, I. and Kim, J. K. C-Reactive Protein and Respiratory Viral Infection. *Korean J Clin Lab Sci.* 2017;49(1):15-21.
25. Van der Meer, V., Neven A. K., Van den Broek, P. J. and Assendelft, W.J. Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review. *BMJ.* 1-6.
26. Haran, J.P., Beaudoin, F.L., Suner, S. and Lu, S. C-reactive protein as predictor of bacterial infection among patients with an influenza-like illness. *American Journal of Emergency Medicine.* 2013;31: 137-144.
27. Moulin, F., Raymond, J., Lorrot, M., Marc, E., Coste, J., Iniguez, J. L., Kalifa, G., Bohuon, C. and Gendrel, D. Procalcitonin in children admitted to hospital with community acquired pneumonia. *Arch Dia Child.* 2001;84: 332-6.
28. Landry, A., Docherty P., Ouellette, S. and Cartier, L.J. Causes and outcomes of markedly elevated C-reactive protein levels. *Can Fam Physician.* 2017;63: 316-23.
29. Kaya, Z., Kucukcongar, A., Vural, D., Emeksiz, H. C. and Gurse, T. Leukocyte populations and C-reactive protein as predictors of bacterial infection in Febrile Outpatient children. *Turk J Haematol.* 2014;31(1): 49-55.
30. Korppi, M., Kroger, L. and Laitinen M. White blood cell and differential counts in acute respiratory viral and bacterial infections in children. *Scand J Infect Dis.* 1993;25: 435-440.

31. Evans, S. S., Repasky, E. A. and Fisher, D. T. Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(6): 335–349.
32. Yin, J., Li X. and Wang, X. Persistent fever caused by allergic reaction? *Biomedical Research.* 2017;28 (8): 3487-3489.
33. Murray, E., Khagayi, S., Ope, M., Bigogo, G., Ochola, R., Muthoka, P., Njenga, K., Odhiambo, F., Burton, D. and Laserson, K. What are the most sensitive and specific sign and symptom combinations for influenza in patients hospitalized with acute respiratory illness? Results from western Kenya, January 2007–July 2010. *Epidemiology & Infection.* 1. 2013;41: 212-22.
34. Susilo, A., Suwanto, S., Rengganis, I. and Harimurti, K. Peranan gejala klinis dan pemeriksaan darah tepi dalam diagnose dini influenza pada pasien pada pasie dengan gejala *influenza like illness*. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia.* 2014;1(2): 96-107.
35. Yuwono, D., Putranto, R. H., Sehatman, Subangkit, Susilowati, Klino, Wasiyo, Santono, B., Heriyanto, Gendrowahyuno and Sedyaningasih, E.R. *Bul Penel Kes.* 2008;36(2): 71-82.
36. Eskin, B. and Levy, R. Does this patient have influenza? *Ann Emerg Med.* 2007;49: 103-105.
37. Baraniuk J. N. Mechanism of allergy rhinitis. *Current Allergy and Asthma Reports.* 2001;1:207–217.
38. Anon, J. B. Upper respiratory infection. *Am J Med.* 2010;123: 16–25.
39. Chow, A. W., Benninger, M. S., Brook, I., Brozek, J. L., Goldstein, E. J., Hicks, L. A., Pankey, G. A., Seleznick, M., Volturo G., Wald, E. R. and File, T. M. 2012. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis.* 54(8): 78.
40. Smolensky, M. H., Reinberg, A. and Labrecque, G. Twenty-four hour pattern in symptom intensity of viral and allergic rhinitis: treatment implications. *J Allergy Clin Immunol.* 1995;95(5):1084-96.
41. Smith, A., Tyrrell, D., Coyle, K., Higgins, P. and Willman, J. Diurnal variation in the symptoms of colds and influenza. *Chronobiology International.* 1988;5: 411-6.
42. Christ, P., Sowa A. S., Froy O. and Lorentz A. The circadian clock drives mast cell functions in allergic reactions. *Frontiers In Immunology.* 2018;9:1-7.
43. Dahlan M.S. *Penelitian Diagnostik.* Jakarta: Salemba Medika. 2009;19-30.
44. Sastroasmoro, S., Ismael, S (eds). *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Edisi ke 4.* Jakarta: CV Sagung Seto. 2011;223-35.

PENUTUP

Setelah Membaca Bab Sepuluh, Apa Implikasinya dalam Deteksi Dini Alergi?

Implikasi dari temuan yang diinformasikan di bab sepuluh ini adalah semakin mudahnya deteksi infeksi atau kekambuhan alergi pada anak alergi yang sedang mengalami gejala gangguan saluran napas di layanan kesehatan primer. Dengan memanfaatkan tiga tanda klinis (demam, sekret nasal, dan waktu perlangsungan gejala) untuk membedakan antara penyebab infeksi dengan paparan alergen pada anak alergi yang sedang mengalami gejala gangguan saluran napas, maka deteksi infeksi dan percepatan intervensi dini di layanan kesehatan primer diharapkan akan lebih baik.



Kualitas Layanan

Karena sederhana dan terbukti valid, tiga tanda klinis (demam, sekret nasal, dan waktu perlangsungan gejala) dapat digunakan untuk membedakan antara penyebab infeksi dengan paparan alergen pada anak alergi yang sedang mengalami gejala gangguan saluran napas, sehingga kualitas dalam deteksi infeksi atau kekambuhan alergi menjadi lebih baik.



Bukti Ilmiah

Tiga tanda klinis dapat digunakan untuk membedakan antara penyebab infeksi dengan paparan alergen pada anak alergi yang sedang mengalami gejala gangguan saluran napas dengan sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif dan nilai prediksi negatif, berturut-turut adalah sebesar 82,3%; 80,7%; dan 84,8%.



Etik

Aspek etik yang dipenuhi dari metode deteksi yang sederhana ini adalah manfaatnya yang besar, menunjang layanan yang aman, pemanfaatannya bisa dalam skala yang luas, dan kemampuannya yang baik dalam meningkatkan aksesibilitas anak pada layanan alergi yang efektif dan aman.

Mempercepat Tercapainya Manfaat Imunoterapi Sublingual dengan Probiotik



APA YANG DIBAHAS PADA BAB SEBELAS?

Tulisan di bab sebelas ini menginformasikan bahwa pada anak alergi yang mendapatkan imunoterapi sublingual, percepatan timbulnya manfaat bisa didapatkan dengan suplementasi probiotik. Percepatan timbulnya manfaat ini akan menurunkan angka *drop-out*. Ide dari penelitian penulis didapat dari pengalaman subspesialis alergi dalam penggunaan probiotik pada anak alergi debu yang mendapat imunoterapi dalam praktik klinik alergi. Bab sebelas ini juga menunjukkan bahwa suplementasi probiotik meningkatkan efikasi imunoterapi sublingual melalui penurunan jumlah eosinofil darah. Pasien dengan eosinofil darah yang lebih rendah memiliki risiko menderita kekambuhan asma lebih rendah dan memiliki kemampuan pengendalian gejala asma yang lebih tinggi. Selain itu, ada hubungan antara jumlah eosinofil darah dengan respons perbaikan asma. Jumlah eosinofil darah dapat memberikan prediksi risiko dalam kemampuan anak mengontrol asma.



Outcome Layanan

Manfaat dari imunoterapi sublingual tercapai lebih cepat pada anak yang mendapatkan suplementasi probiotik. Manfaat yang didapatkan berupa penurunan frekuensi kekambuhan.

Percepatan dalam mendapatkan manfaat ini akan menurunkan angka *drop-out* dan memperbaiki *outcome* imunoterapi sublingual.



Aspek Keselamatan

Suplementasi probiotik pada anak alergi debu yang mendapatkan imunoterapi sublingual terbukti aman tanpa efek samping yang merugikan.

Dengan menurunnya jumlah eosinofil pada suplementasi probiotik, maka frekuensi kekambuhan menurun dan anak lebih aman.



Kepuasan Pasien

Dengan percepatan peredaan gejala alergi, orang tua yang anaknya mendapat suplementasi probiotik akan menjadi lebih puas terhadap program imunoterapi sublingual.

Dengan menurunnya jumlah eosinofil pada suplementasi probiotik, maka frekuensi kekambuhan menurun dan orang tua lebih puas.



Aksesibilitas

Aksesibilitas anak untuk mendapatkan probiotik mudah, karena probiotik mudah didapat di pasaran dengan harga terjangkau.

PENDAHULUAN

Prevalensi penyakit alergi yang dimediasi IgE telah meningkat lebih dari dua kali lipat selama satu dekade terakhir. Saat ini, lebih dari 30% penduduk di negara industri adalah alergi terhadap aeroalergen seperti tungau debu rumah. Imunoterapi spesifik alergen (AIT) adalah terapi yang efektif untuk alergi pernapasan yang dimediasi oleh IgE dan memiliki efek yang bertahan setelah pengobatan selesai.^(1,2) Imunoterapi sublingual (SLIT), menunjukkan keamanan dan kemanjuran klinis dengan perbaikan pada efek samping.⁽¹⁻⁵⁾ SLIT telah terbukti menginduksi pergeseran dari sel Th2 yang memicu alergi (IL-4, IL-5, dan IL-13) menuju sel Th1 (IFN- γ), menginduksi sel-T regulator spesifik alergen, dan menghasilkan IgA dan IgG spesifik alergen, terutama IgG4.⁽⁶⁻⁹⁾ Bersamaan dengan peningkatan efikasi, jumlah laporan efek samping juga meningkat dengan meningkatnya dosis SLIT. Target SLIT yang lebih baik adalah meningkatkan keamanan dengan mempertahankan atau meningkatkan efektivitas klinis, dan meningkatkan kenyamanan pasien.

Studi pra-klinis telah menunjukkan bahwa probiotik dapat memodulasi respons imun anak sehingga mengurangi sensitisasi dan peradangan alergi.^(10,11) Banyak penelitian menunjukkan bahwa probiotik mungkin melindungi asma. Secara khusus, pada asma alergi pada anak probiotik LGG dilaporkan mengurangi konsentrasi oksida nitrat yang dihembuskan pada anak usia 4 hingga 7 tahun. Pengobatan dengan probiotik LGG telah terbukti menurunkan ekspresi MMP9 di jaringan paru-paru, menghambat infiltrasi sel inflamasi, dan menurunkan jumlah sel inflamasi dan sitokin Th2 dalam cairan bronchoalveolar dan serum darah.⁽¹²⁾ Hasil serupa telah dilaporkan dengan probiotik lain.⁽¹³⁾ *Bifidobacterium bifidum*, *B. lactis*, dan *Lc. lactis* terbukti memiliki kapasitas penginduksi IL-10 yang baik dan memberikan penghambatan signifikan dari sitokin terkait Th2, IL-5, dan IL-13.⁽¹⁴⁻¹⁵⁾ Diharapkan probiotik dapat bekerja secara sinergis untuk meningkatkan kemanjuran klinis dari imunoterapi sublingual.

Untuk menyelidiki peran probiotik dalam meningkatkan efikasi imunoterapi sublingual pada anak dengan asma alergi yang ditunjukkan

oleh perbaikan parameter klinis (FEV1 reversibilitas, skor obat, dan skor gejala) dan parameter imunologis (IgE total, jumlah eosinofil, IFN- γ , IL-2, IL-4, IL5, IL10, dan TGF- β) diperlukan penelitian.

EKSPLORASI MANFAAT PROBIOTIK PADA IMUNOTERAPI SUBLINGUAL

Penulis melakukan eksplorasi manfaat probiotik pada imunoterapi sublingual dilakukan melalui uji klinis acak buta ganda yang dilakukan di klinik alergi anak Rumah Sakit Umum Daerah Dr Soetomo mulai 1 September 2008 hingga 31 Maret 2012.⁽¹⁶⁾ Persetujuan tertulis yang diinformasikan diperoleh dari setiap pasien atau wali mereka. Subjek memiliki kemauan untuk berpartisipasi seperti yang ditunjukkan oleh formulir persetujuan yang ditandatangani dan diberi tanggal oleh orang tua atau wali sebelum menjalani prosedur terkait studi atau penarikan obat. Formulir persetujuan tertulis, yang ditandatangani oleh anak, jika cukup dewasa untuk memahami sifat penelitian, juga akan diperoleh, jika memungkinkan. Penelitian penulis telah disetujui oleh Komite Etik Penelitian Rumah Sakit Umum Daerah Dr Soetomo.

Penelitian berlangsung dalam 15 kali kunjungan klinis (skrining dan kunjungan 1 sampai 14). Selama kunjungan pemeriksaan, data umum, termasuk nama, alamat, usia, jenis kelamin, berat badan, tinggi badan dan nomor telepon, dikumpulkan dan dicatat untuk semua peserta. Riwayat medis dan alergi yang komprehensif diperoleh untuk semua subjek, terutama yang berkaitan dengan asma alergi dan durasinya, serta rincian alergi keluarga dan pengobatan. Sampel darah diambil sebelum penelitian untuk pengukuran IgE total dan uji kulit IgE spesifik terhadap lima alergen. Subjek dari kedua jenis kelamin, berusia 6-17 tahun dan terdiagnosis asma seperti yang didefinisikan oleh American Thoracic Society, yaitu penyakit yang ditandai dengan peningkatan respons trakea dan bronkus terhadap berbagai rangsangan dengan manifestasikan berupa penyempitan jalan napas yang meluas yang memengaruhi tingkat keparahan, baik secara spontan atau sebagai hasil terapi, selama ≥ 3 bulan. Subjek berumur 6-11 tahun harus memiliki volume ekspirasi paksa pra-bronkodilator dalam

1 detik (FEV_1) $\geq 75\%$ dan $\leq 90\%$ prediksi dari nilai normal Polgar pada Kunjungan 1. Subjek berusia 12-17 tahun, harus menjalani volume ekspirasi paksa pra-bronkodilator dalam 1 detik (FEV_1) $\geq 60\%$ dan $\leq 90\%$ prediksi dari nilai normal Polgar pada Kunjungan 1. Subjek dengan $FEV_1 > 90\%$ dan $\leq 95\%$ dapat dimasukkan dalam penelitian jika mereka memiliki rasio FEV_1/FVC absolut yang diukur pada skrining spirometri $< 80\%$. Kriteria reversibilitas didefinisikan sebagai peningkatan $FEV_1 \geq 12\%$ dari FEV_1 pra-bronkodilator ke 15-30 menit setelah 2 kali pemberian salbutamol pMDI (100 μ g/pemberian), yang dilakukan pada Kunjungan 1. Semua pasien menunjukkan sensitisasi terhadap tungau debu rumah (Der p) sebagaimana yang ditunjukkan oleh hasil uji kulit (*wheel* 3 mm).

Terdapat beberapa kriteria pengecualian yaitu apabila subjek dengan asma yang mengancam jiwa; dua kali atau lebih rawat inap untuk asma dalam waktu 1 tahun sejak Kunjungan 1 atau rawat darurat di mana pun; Kunjungan untuk asma dalam 6 bulan sejak Kunjungan 1; menggunakan steroid selama sebulan (28 hari) sebelum Kunjungan 1 atau kapan pun selama penelitian, menggunakan pengubah leukotrien atau ketotifen (oral), dalam waktu 2 minggu sebelum Kunjungan 1; riwayat merokok, penyakit pernapasan yang relevan secara klinis seperti fibrosis kistik, displasia bronkopulmonalis (BPD), penyakit paru-paru interstisial atau tuberkulosis paru aktif atau tidak diobati; memiliki penyakit kardiovaskular, endokrin, ginjal, hati, gastrointestinal, neurologis, muskuloskeletal, atau metabolisme pada masa lalu atau pada saat direkrut atau kondisi medis lain yang dianggap signifikan secara klinis; dengan riwayat keganasan dalam 5 tahun terakhir; rawat inap selama penelitian; hipersensitivitas terhadap salbutamol; menderita asma yang parah; dan sebelumnya didiagnosis imunodefisiensi atau gangguan neuropsikiatri, dan diketahui memiliki kelainan kongenital atau alergi probiotik.

Alasan khusus untuk menghentikan subjek dari penelitian penulis adalah: penarikan persetujuan; efek samping serius; penggunaan obat yang tidak diizinkan; kehamilan; pengacakan yang salah; penurunan FEV_1 (L) $\geq 25\%$ dari Kunjungan 1 atau di bawah 40% dari perkiraan; penggunaan 12 atau lebih salbutamol pMDI per hari selama 2 hari dalam jangka waktu 3 hari; tiga kali terbangun malam hari yang membutuhkan

pengobatan dengan tindakan singkat inhalasi β_2 -agonis dalam periode 5 hari; dan tidak mencapai 80% kepatuhan.

Setelah pendaftaran pada kunjungan 1 (*baseline*), subjek secara acak ditetapkan ke salah satu dari tiga kelompok (A = SLIT saja, B = Probiotik bersama dengan SLIT, dan C = Probiotik saja). Setiap subjek harus dilihat kira-kira pada waktu yang sama untuk setiap kunjungan subjek, dimulai dengan Kunjungan 1. Untuk setiap penilaian klinis di semua kunjungan, penilaian harus dilakukan dengan menggunakan peralatan yang sama dan relevan untuk penilaian. Uji fungsi paru-paru harus dilakukan antara pukul 6:00-9:30 pagi selama ± 30 menit, pada kunjungan 1 setiap subjek harus dilakukan tes uji fungsi paru-paru kembali yang berjarak ± 60 menit dari tes pertama. Jika perlu, karena penjadwalan lokasi dapat dilakukan, maka uji fungsi paru Kunjungan 1 dapat dilakukan pada hari yang berbeda, dengan ketentuan uji fungsi paru tidak boleh dilakukan lebih dari 3 hari sebelum atau setelah Kunjungan 1.

Pada kunjungan ke 1 semua subjek diminta memberikan informasi tertentu dan menjalani uji dan prosedur sebagai berikut: membaca dan menandatangani *informed consent/assent* (dengan bantuan orang tua atau wali, sesuai kebutuhan); memberikan persetujuan/persetujuan lisan; riwayat medis/pengobatan; pengujian fungsi paru; pemeriksaan kimia klinis: hematologi, sitokin, urinalisis; dan pemeriksaan fisik lengkap. Pada kunjungan ke 2 sampai ke 13, jika subjek sesuai dengan kriteria inklusi dan tidak ada kriteria eksklusi seperti yang dijelaskan sebelumnya, uji dan prosedur dilakukan untuk memverifikasi bahwa subjek tidak memenuhi kriteria penghentian yang ditetapkan; pengobatan efek samping; meninjau data buku harian untuk memastikan kelayakan; pengujian fungsi paru; pemberian obat studi, dan menginstruksikan subjek mengenai regimen dosis. Pada kunjungan ke 14 dilakukan verifikasi bahwa subjek tidak memenuhi kriteria penghentian; pengujian fungsi paru; pemeriksaan kimia klinis: hematologi, sitokin, urinalisis; pemeriksaan fisik lengkap; dan pengkajian data buku harian.

Melalui kartu dan buku harian pasien yang mencatat skor gejala dan skor pengobatan yang digunakan selama penelitian (selama 14 minggu). Skor gejala asma (batuk dan sesak napas) dicatat secara terpisah oleh

masing-masing orang tua pasien dan dinilai menurut skala berikut: 0 = tidak ada gejala; 1 = gejala ringan; 2 = gejala sedang; 3 = gejala serius. Untuk setiap pasien, total obat yang diminum setiap hari (antihistamin sistemik, kromoglikat hidung, kromoglikat okular, dan beta-2-agonis) dicatat dalam kartu buku harian harian. Skor gejala dan skor pengobatan dihitung pada setiap pasien sebagai nilai kumulatif bulanan yang diperoleh dengan menjumlahkan skor yang dicatat setiap hari.

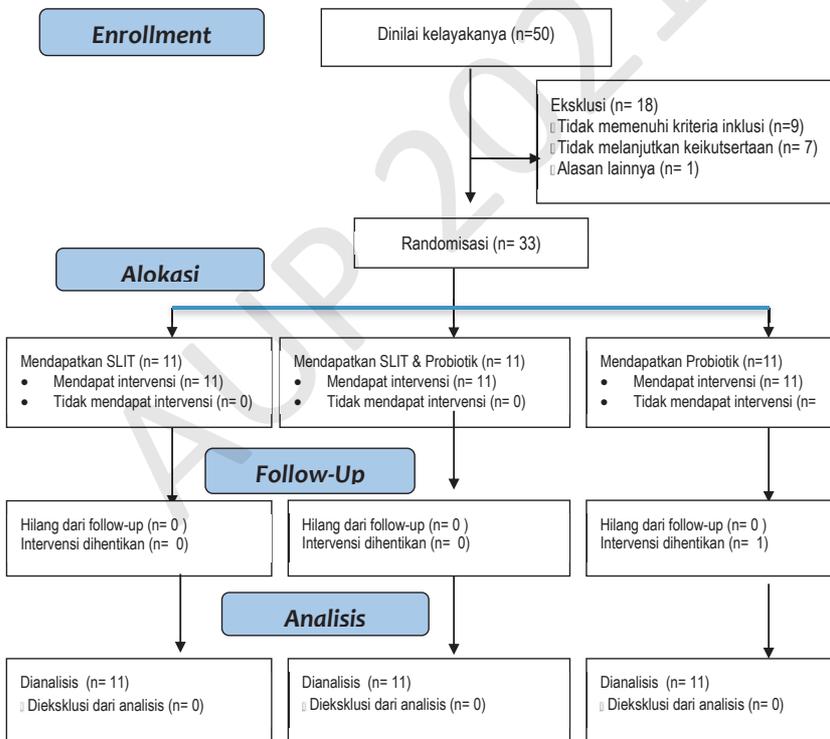
Variabel efikasi utama berupa perubahan dari FEV₁ dalam % dari nilai normal yang diprediksi yang diukur pada Kunjungan baseline. Variabel efikasi sekunder meliputi skor gejala asma malam dan siang hari, penggunaan obat penyelamat (jumlah per hari dan jumlah hari dimana obat digunakan), perubahan dari baseline dalam jumlah IgE, jumlah eosinofil, IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, dan TGF- β . Variabel keamanan termasuk kejadian efek samping, penghentian akibat efek samping, efek samping serius, evaluasi laboratorium, dan pemeriksaan fisik.

Ekstrak alergen NOVO-HELISEN ORAL (Jerman) dari tungau debu rumah digunakan untuk imunoterapi sublingual. Komposisi alergen tercantum pada label Novo-Helisen® oral distandardisasi dalam ukuran TU (unit terapeutik) atau di PNU (unit nitrogen protein). Seri 2 dari Novo-Helisen oral adalah pengenceran 1:10 dari seri 3, seri 1 adalah pengenceran 1:10 dari seri 2, dan seri 0 adalah pengenceran kekuatan 1:10 1. Set perawatan awal: 3 botol seri 1, 2, dan 3, dengan volume tiap botol masing-masing 30 ml. Set perawatan lanjutan: 3 botol seri 3 atau 1 botol dengan seri 3 (atas permintaan khusus) masing-masing 30 ml. Pengobatan imunoterapi dimulai dengan 1 tetes dosis terlemah (seri 1). Dosis ini ditingkatkan 1 tetes setiap hari. Setelah dosis 28 tetes sehari tercapai, imunoterapi dilanjutkan dengan 2 tetes dosis tertinggi berikutnya (seri 2). Dosis ini ditingkatkan lagi sebanyak 1 tetes setiap hari sampai mencapai 28 tetes seri 2. Perawatan kemudian dilanjutkan dengan 2 tetes seri 3, ditingkatkan lagi setiap hari sebanyak 1 tetes sampai dosis maksimum 28 tetes seri 3 tercapai.

Probiotik diberikan dalam bentuk kapsul dan setiap kapsul mengandung *Lactobacillus rhamnosus* GG 5×10^9 cfu, *Bifidobacterium longum* 2×10^9 cfu, dan *Bifidobacterium bifidum* 2×10^9 cfu. Persiapan studi dibuat oleh Klinik Alergi Rawat Jalan RSUD Dr. Soetomo. Setiap dosis disimpan

dalam kantong kedap udara pada suhu -20°C sampai hari pertama periode intervensi. Selama 14 minggu periode penelitian, pasien diminta untuk pantangan terhadap setiap produk makanan fermentasi yang mengandung mikroorganisme hidup. Jika tidak alergi makanan, tidak ada pasien yang mengubah pola makan selama masa studi. Masalah persiapan tes dan tata cara yang disukai anak dibahas pada setiap kunjungan yang dijadwalkan.

Efikasi utama adalah perubahan skor gejala dari *baseline* setelah pengobatan. Besar sampel 30 pasien memberikan kekuatan yang cukup (90%) untuk mendeteksi perbedaan 10% antara 3 kelompok ($\alpha = 0,05$). Analisis statistik dilakukan dengan cara analisis multivariat untuk



Gambar 11.1 Prosedur eksplorasi mengenai manfaat probiotik pada imunoterapi sublingual melalui uji klinis acak buta ganda yang dilakukan di Klinik Alergi Anak Rumah Sakit Umum Daerah Dr Soetomo.

analisis inter dan antar kelompok. Semua obat yang hilang, catatan yang hilang dan alasan penghentian penelitian secara dini dicatat. Perangkat lunak SPSS digunakan untuk manajemen data dan analisis statistik. Data disajikan sebagai mean \pm SD dan nilai p 0,05 atau kurang dianggap signifikan secara statistik.

Tabel 11.1 Perbandingan karakteristik demografis antara kelompok yang menerima imunoterapi sublingal (SLIT) saja, dengan kelompok SLIT yang dikombinasikan dengan probiotik, dan dengan kelompok yang menerima probiotik saja pada kunjungan awal.

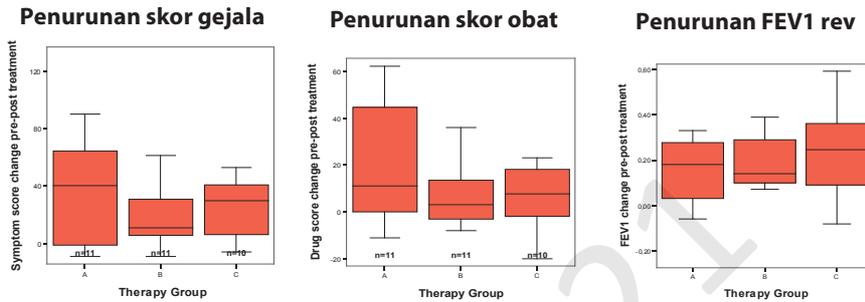
| | Grup A (SLIT) n = 11 | Grup B (SLIT + Probiotik) n = 11 | Grup C (Probiotik) n = 10 | Nilai P. | |
|--|-------------------------------------|---|--|---------------------|-------|
| Usia, rata-rata (SD) thn | 9.09 (2.30) | 8.82 (2.18) | 9.10 (2.30) | 0,945 | |
| BW, rata-rata (SD) kg | 28,55 (11,83) | 29,36 (11,73) | 28.50 (5.02) | 0,976 | |
| BH, rata-rata (SD) cm | 131,73 (17,55) | 130,45 (12,77) | 131,30 (11,99) | 0,978 | |
| Total-IgE, rata-rata (SD) IU/ml | 414.91 (358.15) | 220.45 (244.30) | 426,70 (277,49) | 0.213 | |
| Jumlah Eosinofil, rata-rata (SD)/cmm | 508.64 (249.22) | 440,45 (224,56) | 532,50 (281,75) | 0.685 | |
| FEV 1 reversibility, rata-rata (SD)% | 17,7 (4,52) | 17,6 (4,96) | 20,6 (12,03) | 0.618 | |
| Jenis Kelamin | Laki-laki | 7 (63,6) | 3 (27,3) | 4 (40,0) | 0.219 |
| | Perempuan | 4 (36,4) | 8 (72,7) | 6 (56,3) | |
| FH Alergi | Ya | 1 (9,1) | 2 (18,2) | 1 (10,0) | 0.779 |
| | Tidak | 10 (90,9) | 9 (81,8) | 9 (90,0) | |
| SPT (+) Bulu Binatang | Ya | 2 (18,2) | 2 (18,2) | 1 (10,0) | 0.840 |
| | Tidak | 9 (81,8) | 9 (81,8) | 9 (90,0) | |
| SPT (+) Putih telur | Ya | 5 (45,5) | 6 (54,5) | 7 (70,0) | 0,521 |
| | Tidak | 6 (54,5) | 5 (45,5) | 3 (30,0) | |
| SPT (+) Susu Sapi | Ya | 10 (90,9) | 9 (81,8) | 8 (80,0) | 0.757 |
| | Tidak | 1 (9,1) | 2 (18,2) | 2 (20,0) | |
| SPT (+) Udang | Ya | 9 (81,8) | 10 (90,9) | 8 (80,0) | 0.757 |
| | Tidak | 2 (18,2) | 1 (9,1) | 2 (20,0) | |
| Der p 1 \varnothing wheal, rata-rata (SD) mm | 10.18 (3.97) | 7.18 (4.21) | 9,40 (3,24) | 0.185 | |
| \varnothing suar, rata-rata (SD) mm | 23.09 (10.75) | 15,55 (11,51) | 25.20 (12.30) | 0.143 | |
| Der f 1 \varnothing wheal, rata-rata (SD) mm | 8.09 (3.67) | 6.09 (2.07) | 7,50 (1,72) | 0.211 | |
| \varnothing suar, rata-rata (SD) mm | 18.91 (8.50) | 14.00 (5.35) | 19,10 (6,57) | 0.172 | |

Secara total, 50 subjek terdaftar selama kunjungan skrining mereka; 32 memenuhi kriteria inklusi dan diacak menjadi tiga kelompok, A, B, dan C, dengan definisi secara berurutan, yaitu kelompok yang menerima SLIT saja, SLIT yang dikombinasikan dengan probiotik, dan probiotik saja. Demografi pasien dan karakteristik dasar tidak berbeda untuk ketiga kelompok (Tabel 11.1). Meskipun perbandingan intra-grup menunjukkan beberapa perbedaan, perbedaan ini tidak bermakna secara statistik. Tidak ada perbedaan yang signifikan antar kelompok dalam tingkat kepekaan terhadap lima alergen. Tidak ada peserta yang meninggalkan uji coba sebelum waktunya karena efek samping atau faktor lain (misalnya karena kepatuhan yang buruk atau pindah) atau gagal menyelesaikan kuesioner buku harian.

Tabel 11.2 Perbandingan parameter klinis sebelum dan sesudah intervensi antara kelompok yang menerima imunoterapi sublingal (SLIT) saja, dengan kelompok SLIT yang dikombinasikan dengan probiotik, dan dengan kelompok yang menerima probiotik saja.

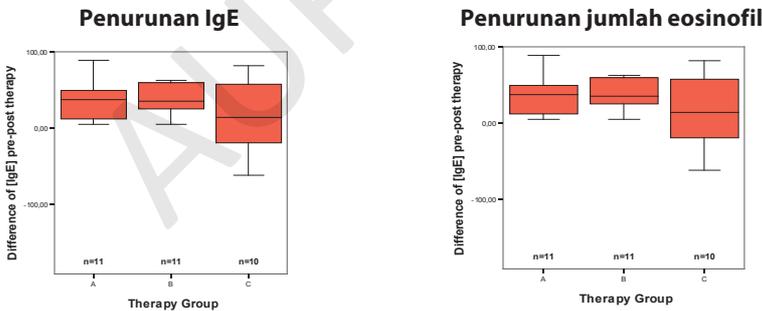
| | Variabel | Grup A (SLIT) n = 11 | Grup B (SLIT + Probiotik) n = 11 | Grup C (Probiotik) n = 10 | Nilai P. |
|----------------|-------------------------------------|----------------------------|---|---------------------------------|----------|
| Skor Gejala | Pre, Rerata (SD) | 51.73(42.57) | 31.91(28.21) | 46.40(37.70) | 0.434 |
| | Post, Rerata (SD) | 17.64(17.33) | 13.09(16.26) | 13.60(11.11) | 0.751 |
| | Perbedaan pre- post, rerata (SD) | 34.09(36.09) | 18.82(21.02) | 32.80(39.53) | 0.496 |
| Skor Obat | Pre, Rerata (SD) | 26.36(29.28) | 13.18(11.80) | 14.30(10.74) | 0.233 |
| | Post, Rerata (SD) | 5.64(9.84) | 6.55(8.32) | 7.80(7.44) | 0.848 |
| | Perbedaan pre- post, rerata (SD) | 20.73(25.42) | 6.64(13.03) | 6.50(13.15) | 0.134 |
| FEV1 rev | Pre, Rerata (SD) | 17.71(4.52) | 17.61(4.96) | 20.59(12.03) | 0.618 |
| | Post, Rerata (SD) | 3.83(1.79) | 2.91(1.83) | 4.85(3.54) | 0.852 |
| | Perbedaan pre- post, rerata (SD) | 13.88(4.97) | 14.70(4.60) | 15.74(11.42) | 0.218 |

Skor gejala asma dan penggunaan obat tidak berbeda pada kunjungan awal (sebelum pengobatan) dan pada pasca pengobatan antara kelompok A, B, dan C (Tabel 11.1). Demikian pula, semua kelompok terapi tidak ada perbedaan dalam penurunan gejala, penggunaan obat, dan FEV1 reversibilitas pada pasca pengobatan (Tabel 11.2).



Penurunan skor gejala, penggunaan obat dan reversibilitas FEV1 tidak berbeda pada kunjungan awal (sebelum pengobatan) dan pada pasca pengobatan di antara kelompok-kelompok ini (kelompok A menerima SLIT saja; kelompok B menerima slit yang dikombinasikan dengan probiotik); dan kelompok C menerima probiotik saja)

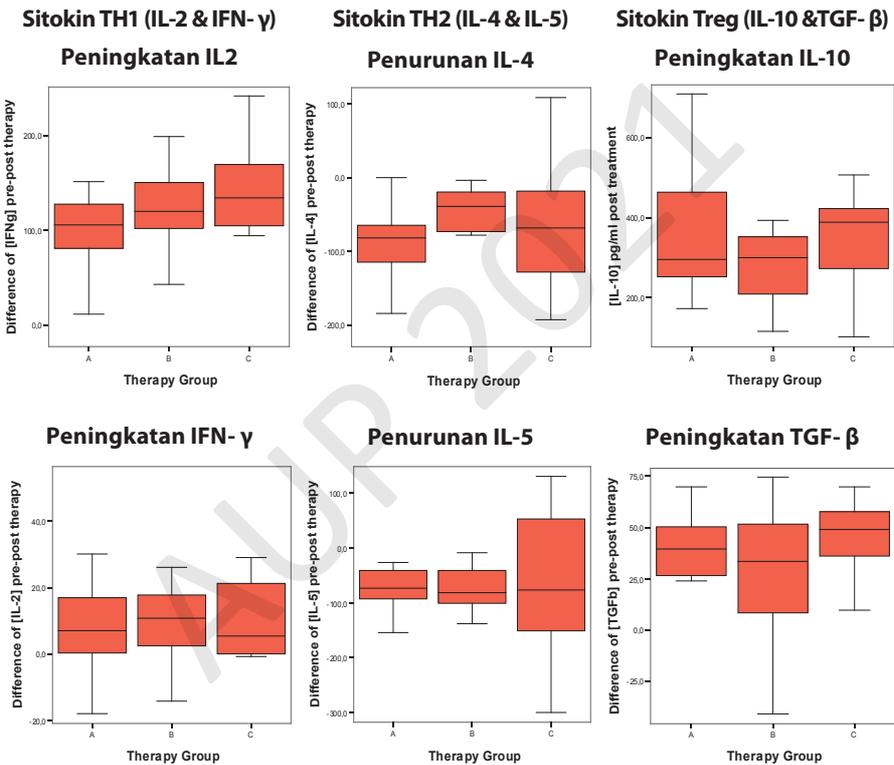
Gambar 11.2 Efikasi klinis suplementasi probiotik pada imunoterapi sublingual.



Penurunan IgE tidak berbeda pada kunjungan awal (sebelum pengobatan) dan pada pasca pengobatan di antara kelompok-kelompok ini. Ada perbedaan yang signifikan dalam jumlah eosinofil antara Grup B dan Grup A atau antara Grup B dan Grup C (kelompok A menerima SLIT saja; kelompok B menerima slit yang dikombinasikan dengan probiotik); dan kelompok C menerima probiotik saja).

Gambar 11.3 Penurunan kadar IgE dan eosinofil pada suplementasi probiotik pada imunoterapi sublingual.

Penurunan IgE total, jumlah eosinofil, IL-4 dan IL-5 dapat dilihat pada pada kelompok A. Hal itu juga dapat dilihat pada kelompok B dan kelompok C. Tidak ada perbedaan penurunan IgE total, IL-4, dan IL-5 antara kelompok A, B, dan C. Penurunan jumlah eosinofil berbeda nyata antara kelompok A, B, dan C. IFN- γ , IL-2, IL-10 dan TGF- β meningkat di semua kelompok dan tidak ada perbedaan yang signifikan di antara mereka (Tabel 11.3).



Profil TH1, TH2, dan T-regulator tiga kelompok terapi (kelompok A menerima SLIT saja; kelompok B menerima SLIT dikombinasikan dengan probiotik; kelompok C menerima probiotik saja). Penurunan sitokin TH2 (IL-4 dan IL-5), peningkatan sitokin TH1 (IFN- γ dan IL-2), dan T-regulator (IL-10 dan TGF- β) tidak berbeda pada kunjungan sebelum pengobatan dan pada pasca pengobatan di antara kelompok-kelompok perlakuan.

Gambar 11.4 Profil Th1, Th2 dan Treg setelah suplementasi probiotik pada imunoterapi sublingual.

Tabel 11.3 Perbandingan parameter laboratoris sebelum dan sesudah intervensi antara kelompok yang menerima imunoterapi sublingual (SLIT) saja, dengan kelompok SLIT yang dikombinasikan dengan probiotik, dan dengan kelompok yang menerima probiotik saja.

| | Variabel | Grup A (SLIT) n = 11 | Grup B (SLIT + Probiotik) n = 11 | Grup C (Probiotik) n = 10 | Nilai P. |
|------------------|---------------------------------------|---------------------------------|---|--|---------------------|
| IgE Total | Pre, Rerata (SD) IU/mL | 414.91(358.15) | 220.46(244.30) | 426,70(277,49) | 0.213 |
| | Post, Rerata (SD) IU/mL | 276.82(251.17) | 142.91(164.50) | 496.40(580.91) | 0.105 |
| | Perbedaan pre-post, rerata (SD) IU/mL | 20.89(71.71) | 38.91(19.88) | 3.83(68.67) | 0.396 |
| Jumlah Eosinofil | Pre, Rerata (SD)/cmm | 669.82(349.35) | 679.46(365.40) | 588.70(281.44) | 0.798 |
| | Post, Rerata (SD)/cmm | 508.64(249.22) | 440.46(224.56) | 532.50(281.75) | 0.685 |
| | Perbedaan pre-post, rerata (SD)/cmm | 23.00(17.23) | 34.38(15.55) | 9.81(26.91) | 0.033 |
| IFN- γ | Pre, Rerata (SD) IU/mL | 35.67(27.07) | 37.20(26.53) | 39.92(17.01) | 0.921 |
| | Post, Rerata (SD) IU/mL | 133.03(61.44) | 150.67(61.84) | 185.26(39.11) | 0.111 |
| | Perbedaan pre-post, rerata (SD) IU/mL | 97.36(44.49) | 113.47(57.44) | 145.34(46.12) | 0.100 |
| IL-2 | Pre, Rerata (SD) IU/mL | 19.00(18.05) | 21.18(10.62) | 21.38(10.24) | 0.903 |
| | Post, Rerata (SD) IU/mL | 29.76(19.29) | 30.78(10.88) | 31.78(16.08) | 0.958 |
| | Perbedaan pre-post, rerata (SD) IU/mL | 10.76(19.30) | 9.60(11.40) | 10.40(12.23) | 0.982 |
| IL-4 | Pre, Rerata (SD) IU/mL | 165.95(108.64) | 149.16(91.70) | 203.63(95.99) | 0.450 |
| | Post, Rerata (SD) IU/mL | 77.49(92.54) | 84.84(74.39) | 144.20(50.26) | 0.104 |
| | Perbedaan pre-post, rerata (SD) IU/mL | -88.46(49.45) | -64.33(70.55) | -59.43(92.42) | 0.613 |
| IL-10 | Pre, Rerata (SD) IU/mL | 187.16(91.04) | 173.75(81.47) | 243.84(131.81) | 0.273 |
| | Post, Rerata (SD) IU/mL | 110.12(92.66) | 101.31(62.79) | 176.36(71.46) | 0.069 |
| | Perbedaan pre-post, rerata (SD) IU/mL | -77.04(44.13) | -72.44(44.58) | -67.48(130.81) | 0.965 |
| TGF- β | Pre, Rerata (SD) IU/mL | 114.36(120.38) | 76.89(87.93) | 141.40(159.29) | 0.499 |
| | Post, Rerata (SD) IU/mL | 369.00(183.91) | 282.04(90.45) | 347.66(117.14) | 0.316 |
| | Perbedaan pre-post, rerata (SD) IU/mL | 254.64(111.44) | 205.15(143.70) | 206.26(231.63) | 0.737 |

Profil TH1, TH2, dan T-regulator tiga kelompok terapi (kelompok A menerima SLIT saja; kelompok B menerima SLIT dikombinasikan dengan probiotik; kelompok C menerima probiotik saja). Penurunan sitokin TH2 (IL-4 dan IL-5), peningkatan sitokin TH1 (IFN- γ dan IL-2), dan T-regulator (IL-10 dan TGF- β) tidak berbeda pada kunjungan sebelum pengobatan dan pada pasca pengobatan di antara kelompok-kelompok perlakuan.

ANALISIS MANFAAT PROBIOTIK PADA IMUNOTERAPI SUBLINGUAL

Penelitian penulis telah menunjukkan bahwa probiotik meningkatkan efikasi imunoterapi sublingual (SLIT). SLIT adalah alternatif yang aman dan efektif untuk imunoterapi injeksi.^(3,17-26) Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) dan ARIA mengakui SLIT sebagai pengobatan yang manjur untuk alergi musiman.^(26,27)

Dasar pemikiran untuk pemberian imunoterapi secara sublingual adalah untuk mencapai absorpsi vaksin yang cepat dan tepat untuk menghindari kemungkinan degradasi gastrointestinal. Meskipun baru-baru ini ditunjukkan bahwa tidak ada absorpsi langsung yang relevan melalui mukosa sublingual, SLIT terbukti efektif dalam sejumlah besar penelitian; oleh karena itu, saat ini jalur non-injeksi yang paling banyak digunakan untuk imunoterapi di Uni Eropa adalah sublingual ini. Sekitar 22 penelitian DBPC^(17-21, 23-25, 28-41) dilakukan dengan metode dan analisis yang memadai telah dipublikasikan dalam jurnal *peer-review* dan besarnya efikasi klinis berkisar antara sekitar 20% dan 50% dalam penurunan gejala atau skor pengobatan, sehingga cukup unggul dari efek plasebo dan mendekati efek imunoterapi subkutan (SCIT). SLIT memberikan efek pada gejala asma. Hasil dari beberapa penelitian^(25, 32-37) menunjukkan penurunan hari dengan gejala asma⁽³³⁾, penggunaan beta-2-agonis^(25, 33) dari konsumsi steroid sistemik⁽³⁵⁾, dan gejala klinis.^(25, 33) Satu penelitian tunggal juga menunjukkan efek SLIT yang diukur pada kualitas hidup pasien.⁽²⁵⁾ Dalam penelitian penulis, ditunjukkan bahwa SLIT saja dan SLIT yang dikombinasikan dengan probiotik dapat menurunkan gejala asma dan penggunaan obat, termasuk gejala dan beta-2-agonis.

Aspek imunologi SLIT masih belum jelas.⁽⁴²⁻⁴⁵⁾ Banyak penelitian tentang SLIT berfokus pada kemungkinan penurunan IgE atau dan peningkatan IgG1 dan IgG4, tetapi perubahan yang terjadi ini tidak konstan dan tidak dapat direproduksi.^(6-9,46) SLIT telah terbukti untuk mengurangi ekspresi molekul adhesi pada epitel hidung dan menurunkan respon metakolin.⁽⁴⁷⁾ Penelitian penulis menunjukkan bahwa SLIT dapat menurunkan kadar IgE serum, jumlah eosinofil, kadar sitokin TH2 (IL-4 dan IL-5), meningkatkan kadar sitokin TH1 (IFN- γ dan IL-2), dan sitokin Treg (IL-10 dan TGF- β).

Banyak peneliti melaporkan bahwa probiotik dan produk terkait memiliki efek menguntungkan bagi penderita alergi.^(49,50) Hasil kami juga menunjukkan bahwa probiotik dapat meringankan gejala yang disebabkan oleh asma alergi. Banyak penelitian sebelumnya melaporkan bahwa bakteri probiotik secara menguntungkan memengaruhi hospes dengan meningkatkan keseimbangan mikroba⁽⁵¹⁾, memediasi efek anti alergi dengan merangsang produksi Th1-sitokin^(42,52), TGF- β ^(48,54), dan IgA usus.^(54,55) Penelitian penulis juga telah menunjukkan bahwa probiotik dapat memediasi efek anti alergi sebaik imunoterapi sublingual (SLIT) atau SLIT yang dikombinasikan dengan probiotik dengan merangsang sitokin Th1, Treg (IL-10 dan TGF- β), dan dengan menurunkan sitokin Th2.⁽⁵⁶⁾

Penelitian penulis menunjukkan bahwa probiotik meningkatkan efikasi imunoterapi sublingual (SLIT) melalui penurunan jumlah eosinofil darah. Pasien dengan jumlah eosinofil dalam darah yang lebih besar memiliki risiko menderita kekambuhan asma lebih parah dan memiliki kemampuan pengendalian gejala asma yang rendah. Selain itu, ada hubungan antara jumlah eosinofil darah dengan respons perbaikan asma. Jumlah eosinofil darah dapat memberi informasi dalam prediksi risiko berbasis kemampuan mengontrol asma.⁽⁵⁷⁾

RINGKASAN

Probiotik diharapkan dapat berperan secara sinergis dengan imunoterapi sublingual (SLIT). Untuk melihat peran probiotik dalam meningkatkan

imunoterapi sublingual pada asma alergi anak, penulis melakukan penelitian klinis acak buta pada anak-anak asma alergi pada anak asma berusia 6-17 tahun yang sensitif terhadap alergen debu rumah. Subjek dialokasikan ke dalam kelompok A yang menerima SLIT saja, kelompok B yang menerima SLIT bersama probiotik, dan kelompok C yang hanya menerima probiotik. Parameter klinis (reversibilitas FEV₁, skor pengobatan, dan skor) serta parameter imunologis (jumlah IgE, eosinofil, IFN- γ , IL-2RB, IL-4, IL5, IL10, dan TGF- β) dievaluasi pada minggu ke-0 sampai 14. Hasil analisis statistik menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan antar kelompok dalam parameter secara klinis (reversibilitas FEV₁, skor pengobatan, dan skor gejala). Perbedaan parameter imunologis antar kelompok dalam IgE total, IFN- γ , IL-2RB, IL-4, IL5, IL10, dan TGF- β juga tidak signifikan. Jumlah eosinofil menurun pada subjek yang mendapat kombinasi SLIT dengan probiotik. Probiotik dapat meningkatkan efikasi imunoterapi sublingual pada asma alergi anak melalui penurunan jumlah eosinofil.

REFERENSI

1. Durham SR. Sustained effects of grass pollen AIT. *Allergy*. 2011;6(Suppl 95):50–52.
2. Moingeon P, Mascarell L. Induction of tolerance via the sublingual route: mechanisms and applications. *Clin Dev Immunol*. 2012;623474.
3. Canonica GW, Passalacqua G. Noninjection routes for immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(3):437–448.
4. Durham SR, Emminger W, Kapp A, et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(3):717–725.
5. Dahl R, Kapp A, Colombo G, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(2):434–440.
6. Allam J-P, Novak N. Local immunological mechanisms of sublingual immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 11. 2011;(6):571–578.
7. Moingeon P, Batard T, Fadel R, Frati F, Sieber J, Van Overtvelt L (2006). Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy. *Allergy* 61(2):151–165.

8. Radulovic S, Jacobson MR, Durham SR, Nouri-Aria KT. Grass pollen immunotherapy induces Foxp3-expressing CD4+ CD25+ cells in the nasal mucosa. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(6):1467–1472.
9. Scadding GW, Shamji MH, Jacobson MR, et al. Sublingual grass pollen immunotherapy is associated with increases in sublingual Foxp3-expressing cells and elevated allergen-specific immunoglobulin G4, immunoglobulin A and serum inhibitory activity for immunoglobulin E-facilitated allergen binding to B. *Clin Exp Allergy.* 2010;40 (4):598–606.
10. Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, Aiba Y, Kubo C, Koga Y. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immunol.* 1997;5(159): 1739–45.
11. Geuking MB, Cahenzli J, Lawson MA, Ng DC, Slack E, Hapfelmeier S, et al. Intestinal bacterial colonization induces mutualistic regulatory T cell responses. *Immunity.* 2011;27(34):794–806
12. Wu CT, Chen PJ, Lee YT, Ko JL, Lue KH. Effects of immunomodulatory supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* on airway inflammation in a mouse asthma model. *J Microbiol Immunol Infect.* 2016;49:625–35.
13. Elazab N, Mendy A, Gasana J, Vieira ER, Quizon A, Forno E. Probiotics administration in early life, atopy, and asthma: a meta-analysis of clinical trials. *Pediatrics.* 2013;132:e666–76.
14. Gorissen DM, Rutten NB, Oostermeijer CM, Niers LE, Hoekstra MO, Rijkers GT, et al. Preventive effects of selected Probiotics strains on the development of asthma and allergic rhinitis in childhood. The Panda study. *Clin Exp Allergy.* 2014;4(11):1431–3.
15. Niers LE, Timmerman HM, Rijkers GT, van Bleek GM, van Uden NO, Knol EF, et al. Identification of strong interleukin-10 inducing lactic acid bacteria which down-regulate T helper type 2 cytokines. *Clin Exp Allergy.* 2005;35:1481–9.
16. Endaryanto A, Irmawati M. Enhanced efficacy of sublingual immunotherapy in childhood allergic asthma by probiotics. *FMI* 2018;54:64-74
17. Tari MG, Mancino M, Monti G. Efficacy of sublingual immunotherapy in patients with rhinitis and asthma due to house dust mite. A double-blind study. *Allergol Immunopathol (Madr).* 1990;18: 277–84.
18. Troise C, Voltolini S, Canessa A, Pecora S, Negrini AC. Sublingual immunotherapy in Parietaria pollen-induced rhinitis: a double-blind study. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 1995;5: 25–30.
19. Sabbah A, Hassoun S, Le Sellin J, Andre C, Sicard H. A double-blind, placebo-controlled trial by the sublingual route of immunotherapy with a standardized grass pollen extract. *Allergy.* 1994;49: 309–13.
20. Clavel R, Bousquet J, Andre C. Clinical efficacy of sublingual-swallow immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled trial of a standardized five-grass-pollen extract in rhinitis. *Allergy.* 1998;53: 493–8.

21. Feliziani V, Lattuada G, Parmiani S, Dall'Aglio PP. Safety and efficacy of sublingual rush immunotherapy with grass allergen extracts. A double blind study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1995;23: 224–30.
22. Quirino T, Iemoli E, Siciliani E, Parmiani S, Milazzo F. Sublingual versus injective immunotherapy in grass pollen allergic patients: a double blind (double dummy) study. *Clin Exp Allergy*. 1996;26: 1253–61.
23. Passalacqua G, Albano M, Fregonese L, et al. Randomised controlled trial of local allergoid immunotherapy on allergic inflammation in mite induced rhinoconjunctivitis. *Lancet*. 1998;351:629-32.
24. Vourdas D, Syrigou E, Potamianou P, et al. Double blind placebo controlled evaluation of sublingual immunotherapy with a standardized olive tree pollen extract in pediatric patients with allergic rhinoconjunctivitis and mild asthma due to olive tree pollen sensitization. *Allergy*. 1998;53:662-71.
25. Bousquet J, Scheinmann P, Guinépain MT, et al. Sublingual swallow immunotherapy (SLIT) in patients with asthma due to house dust mites: a double blind placebo controlled study. *Allergy*. 1999;54:249-60.
26. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 102: 558–62.
27. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltayev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108: S147–334.
28. Hirsch T, Sahn M, Leupold W. Double blind placebo controlled study of sublingual immunotherapy with house dust mite extracts in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 1997;8:21-7.
29. Horak F, Stubner UE, Berger U, Marks B, Toth J, Jager S. Immunotherapy with sublingual birch pollen extract: a short term double blind study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1998;8:165-71.
30. Hordijk GJ, Antwelink JB, Luwema RA. Sublingual immunotherapy with a standardized grass pollen extract: a double blind placebo controlled study. *Allergol Immunopathol*. 1998;26:234-40.
31. Passalacqua G, Albano M, Riccio AM, et al. Clinical and immunological effects of a rush sublingual immunotherapy to parietaria species: a double blind placebo controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104:964-8.
32. Purello D'Ambrosio F, Gangemi S, Isola S, et al. Sublingual immunotherapy: a double blind placebo controlled trial with *Parietaria judaica* extract standardized in mass units in patients with rhinoconjunctivitis, asthma or both. *Allergy*. 1999;54:968-73.
33. Pradalier A, Basset D, Claudel A, et al. Sublingual swallow immunotherapy (SLIT) with a standardized five grass pollen extract (drops and sublingual tablets) versus placebo in seasonal rhinitis. *Allergy*. 1999;54:819-28.
34. La Rosa M, Ranno C, André C, et al. Double blind placebo controlled evaluation of sublingual swallow immunotherapy with standardized *parietaria judaica* extract in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104:425-32.

35. Guez S, Vatrinet C, Fadel R, André C. House dust mite sublingual swallow immunotherapy in perennial rhinitis: a double blind placebo controlled study. *Allergy*. 2000;55:369-75.
36. Pajno GB, Morabito L, Barberio G, Parmiani S. Clinical and immunological effects of longterm sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mite: a double blind study. *Allergy*. 2000;55:842-9.
37. Caffarelli C, Sensi LG, Marcucci F, Cavagni C. Preseasonal local allergoid immunotherapy to grass pollen in children: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Allergy*. 2000;55:1142-7.
38. Ariano R, Spadolini I, Panzani RC. Efficacy of sublingual specific immunotherapy in Cupressaceae allergy using an extract of *Cupressus arizonica*: a double blind study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2001;29:238-44
39. Bahcecilier NN, Isik U, Barlan IB, Basaran N. Efficacy of sublingual immunotherapy in children with asthma and rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Pulmonol*. 2001;32:49-55
40. Voltolini S, Modena P, Minale P, et al. Sublingual immunotherapy in tree pollen allergy: double blind, placebo controlled study with a biologically standardized extract of tree pollen (alder, birch and hazel) administered by a rush schedule. *Allergol Immunopathol*. 2001;29:103-10.
41. Lima MT, Wilson D, Pitkin L, et al. Grass pollen sublingual immunotherapy for seasonal rhinoconjunctivitis: a randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy*. 2002;32:507-14.
42. Lichtenstein LM, Ishizaka K, Norman PS, et al. IgE antibody measurements in ragweed hay fever. Relationship to clinical severity and the results of immunotherapy. *J Clin Invest*. 1973;52:472-82.
43. Creticos PS, Adkinson NF Jr, Kagey-Sobotka A, et al. Nasal challenge with ragweed pollen in hay fever patients. *J Clin Invest*. 1985;76:2247-53
44. Secrist H, Dekruyff RH, Umetsu DT. Interleukin 4 production by CD4+T cells from allergic individuals is modulated by antigen concentrations and antigen presenting cell type. *J Exp Med*. 1995;181:1081-9.
45. Varney VA, Hamid QA, Gaga M. Influence of grass pollen immunotherapy on cellular infiltration and cytokine mRNA expression during late phase cutaneous response. *J Clin Invest*. 1993;92:644-50.
46. Fanta C, Bohle B, Hirt W, et al. Systemic immunological changes induced by administration of grass pollen allergens via the oral mucosa during sublingual immunotherapy. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1999;120:218-24.
47. Silvestri M, Spallarossa D, Battistini E, et al. Changes in inflammatory and clinical parameters and in bronchial hyperreactivity asthmatic children sensitized to house dust mites following sublingual immunotherapy. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2002;12:52-9.
48. Isolauri E, Arvola T, Sütas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy*. 2000;30: 1604-1610.

49. Erika isolauri. Probiotics in human disease. *Am J Nutr.* 2001;73 (Suppl): 1142S–46S.
50. Matricardi PM, Bjorksten B, Bonini S, Bousquet J, Djukanovic R, Dreborg S, Gereda J, Malling H-J, Popov T, Raz E, renz H. Microbial products in allergy prevention and therapy. *Allergy.* 2003;58: 461–71.
51. Fuller R. Probiotics in human medicine. 1991; *Gut* 32: 439–4429.
52. Lombardi C, Gargioni S, Venturi S, Zoccali P, Canonica GW, Passalacqua G. Controlled study of preseasonal immunotherapy with grass pollen extract in tablets: effect on bronchial hyperreactivity. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2001;11:41-5.
53. Paganelli R, Ciuffreda S, Verna N, Cavallucci E, Paolini F, Ramondo S et al. Probiotics and food-allergic diseases. *Allergy.* 2002;57: 97–99.
54. Fukushima Y, Kawata Y, Mizumachi K, Kurisaki J, Mitsuoka T. Effect of bifidobacteria feeding on fecal flora and production of immunoglobulins in lactating mouse. *Int J Food Microbiol.* 1999;46: 193–197.
55. Kirjavainen PV, Apostolou E, Salminen SJ, Isolauri E. New aspects of probiotics – a novel approach in the management of food allergy. *Allergy.* 1999;54: 909–915.
56. Matsuzaki, chin J. Modulating immune response with Probiotics bacteria. *Immunol and Cell Biol.* 2000;78: 67–73.
57. Price DB, Rigazio A, Campbell JD, Bleecker ER, Corrigan CJ, Thomas M, Wenzel SE, Wilson AM, Small MB, Gopalan G, Ashton VL, Burden A, Hillyer EV, Kerkhof M, Pavord ID. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir Med.* 2015;3(11): 849-58.

PENUTUP

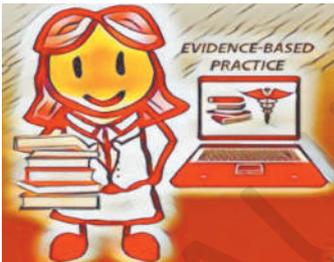
Setelah Membaca Bab Sebelas, Apa Implikasinya dalam Program Imunoterapi Sublingual?

Implikasi dari temuan yang diinformasikan di bab sepuluh ini adalah bahwa “percepatan timbulnya manfaat imunoterapi sublingual” dan “peningkatan kepuasan orang tua terhadap program imunoterapi sublingual” bisa dicapai dengan “suplementasi probiotik”. Suplementasi probiotik meningkatkan efikasi imunoterapi sublingual melalui penurunan jumlah eosinofil darah, sehingga pengendalian gejala asma di masa depan lebih terjamin, karena frekuensi kekambuhan menurun.



Kualitas Layanan

Percepatan timbulnya manfaat imunoterapi sublingual dan peningkatan kepuasan orang tua terhadap program imunoterapi sublingual yang dicapai dengan suplementasi probiotik, akan menurunkan risiko kekambuhan di masa depan dan meningkatkan kualitas layanan alergi.



Bukti Ilmiah

Jumlah eosinofil menurun pada subjek yang mendapat kombinasi imunoterapi sublingual dengan probiotik.

Suplementasi probiotik dapat meningkatkan efikasi imunoterapi sublingual pada asma alergi anak melalui penurunan jumlah eosinofil.



Etik

Aspek etik yang dipenuhi dari suplementasi probiotik ini adalah manfaatnya yang besar, menunjang layanan yang aman, pemanfaatannya bisa dalam skala yang luas, dan kemampuannya dalam meningkatkan aksesibilitas anak pada penurunan risiko kekambuhan di masa depan.

AUP 2021

Mempercepat Tercapainya Manfaat Imunoterapi Sublingual dengan SOD



APA YANG DIBAHAS PADA BAB DUABELAS?

Tulisan di bab duabelas ini menginformasikan bahwa pada anak asma alergi yang mendapatkan imunoterapi subkutan, percepatan timbulnya manfaat bisa didapatkan dengan suplementasi Superoxide Dismutase (SOD). Percepatan timbulnya manfaat ini akan meningkatkan kepuasan orang tua dan menurunkan angka *drop-out*. Ide dari penelitian penulis didapat dari pengalaman subspesialis alergi dalam penggunaan Superoxide Dismutase pada anak asma karena alergi debu yang mendapat imunoterapi subkutan dalam praktik klinik alergi. Bab duabelas ini juga menunjukkan bahwa suplementasi Superoxide Dismutase meningkatkan efikasi imunoterapi subkutan melalui perbaikan fungsi napas yang diukur dengan FEV1-*reversibility*, serta perbaikan klinis yang diukur dengan gejala dan skor obat. Tulisan dalam bab duabelas ini menjelaskan adanya interaksi yang signifikan antar jenis perlakuan dan antar minggu penilaian untuk FEV1-*reversibility*, skor gejala, dan skor obat. Interaksi tersebut menunjukkan perbedaan kecepatan antara dua kelompok terapi dalam perbaikan klinis, yang mana kelompok dengan Superoxide Dismutase lebih cepat memperbaiki gejala klinis.



Outcome Layanan

Manfaat dari imunoterapi sublingual tercapai lebih cepat pada anak yang mendapatkan suplementasi SOD. Manfaat yang didapatkan berupa percepatan perbaikan klinis.

Percepatan dalam mendapatkan manfaat ini akan menurunkan angka *drop-out* dan memperbaiki *outcome* imunoterapi subkutan.



Aspek Keselamatan

Suplementasi SOD pada anak asma karena alergi debu yang mendapatkan imunoterapi subkutan terbukti aman tanpa efek samping yang merugikan.

Dengan menurunnya jumlah eosinofil pada suplementasi probiotik, maka frekuensi kekambuhan menurun dan anak lebih aman.



Kepuasan Pasien

Dengan percepatan peredaan gejala asma, orang tua yang anaknya mendapat suplementasi SOD akan menjadi lebih puas terhadap program imunoterapi subkutan.

Dengan penurunan gejala asma pada suplementasi probiotik, maka frekuensi kekambuhan menurun dan orang tua lebih puas.



Aksesibilitas

Aksesibilitas anak untuk mendapatkan SOD mudah, karena SOD mudah didapat di pasaran dengan harga terjangkau.

PENDAHULUAN

Asma pada anak merupakan salah satu masalah kesehatan di hampir semua negara di dunia. Saat ini sebesar 5-15% dari populasi anak-anak di dunia menderita alergi. Lebih dari 80% kasus asma pada anak disebabkan oleh alergi.⁽¹⁾ Di Indonesia, prevalensi asma alergi pada anak usia sekolah mencapai 2,1%.⁽²⁾ Prevalensi asma alergi meningkat dari tahun ke tahun dan mencapai 5,2% pada tahun 2003.⁽³⁾ Pencegahan sekunder asma alergi melalui imunoterapi alergen tungau debu rumah terbukti mampu memperbaiki perjalanan alami penyakit alergi. Imunoterapi terbukti efektif untuk aeroalergen, namun karena manfaatnya yang baru didapatkan oleh pasien alergi dalam waktu lama (minimal 14 minggu)⁽⁴⁾, sehingga menyebabkan banyak pasien alergi yang *drop out* dari program imunoterapi. Di poliklinik rawat jalan alergi RSUD Dr. Soetomo jumlah pasien yang *drop out* dari program imunoterapi pada tahun 2006 adalah sebesar 19,8% dan pada tahun 2007 mencapai 25,3%.⁽⁵⁾ Untuk mempercepat efek menguntungkan (menghilangkan gejala), upaya lain harus dilakukan. Antioksidan telah digunakan sebagai adjuvant terapi pada anak-anak asma alergi tungau debu rumah.^(6,7) Superoxide Dismutase merupakan antioksidan yang berfungsi mengurangi efek stres oksidatif⁽⁶⁾ yang menyebabkan inflamasi atau kerusakan struktural sel lebih lanjut melalui oksidasi protein, lemak, dan DNA.⁽⁸⁾ Hingga saat ini belum ada informasi mengenai suplementasi antioksidan maupun imunomodulator yang diberikan bersamaan dengan imunoterapi tungau debu rumah sebagai pengobatan komplementer atau alternatif. Untuk mengetahui efektivitas *Superoxide Dismutase* (SOD) dalam percepatan perbaikan fungsi paru-paru (*FEV1 reversibility*) dan penurunan gejala saluran napas (skor obat, gejala skor) pada anak asma alergi tungau debu rumah yang mendapatkan imunoterapi, perlu dilakukan penelitian.

EKSPLORASI MANFAAT SOD PADA IMUNOTERAPI SUBKUTAN

Penulis melakukan eksplorasi mengenai manfaat SOD pada imunoterapi subkutan melalui uji klinik dengan randomisasi.⁽⁹⁾ Uji klinik dilaksanakan

pada 1 Oktober 2016 hingga 30 April 2017 dengan subjek asma alergi tungau debu rumah yang mendapatkan imunoterapi subkutan. Setelah empat minggu imunoterapi, subjek menerima *Superoxide Dismutase* atau plasebo secara oral sekali sehari. Pemilihan subjek dan imunoterapi menggunakan pedoman RSUD Dr. Soetomo. Peneliti memberikan kombinasi Superoxide dismutase-gliadin 250 mg sebagai obat uji klinik dan plasebo yang terdiri dari *Saccharum lactis* sebagai obat kontrol. Data klinis yang dikumpulkan meliputi fungsi paru-paru (FEV1 *reversibility*) dan gejala saluran napas (skor gejala dan skor obat) pada akhir periode *run-in* dan pada minggu ke 1, 2, 3, dan 4 setelah randomisasi. Suplementasi diberikan selama 4 minggu. Subjek mengisi buku harian di masa *run-in* dan setiap minggu lainnya setelah randomisasi. Subjek secara acak dibagi menjadi 2 kelompok, kemudian satu kelompok diberi kombinasi *Superoxide dismutase*-gliadin 250 mg dan kelompok lainnya diberi plasebo. Selama periode intervensi, subjek diukur FEV1 *reversibility* seminggu sekali dan subjek harus mengisi catatan harian skor gejala asma, skor obat asma, pertanyaan tentang toleransi dan penerimaan produk penelitian, serta keluhan gastrointestinal. Pengobatan yang bersamaan untuk semua keluhan lain termasuk asma, tidak berubah. Semua subjek dengan serangan asma persisten sedang atau persisten parah atau dengan riwayat gagal napas dikeluarkan dari uji klinik. Kriteria eksklusi lainnya adalah merokok, pernah menggunakan steroid oral, rektal, atau parenteral dalam 28 hari sebelum kunjungan 1 atau kapan saja selama penelitian. Selain itu, subjek yang mengalami retardasi mental, penyakit jantung bawaan, keganasan atau memiliki status gizi buruk juga dikeluarkan. Pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive* dan dengan *informed consent* tertulis. Persetujuan etik diperoleh dari komite etik penelitian RSUD Dr. Soetomo.

Daftar nama subjek diperoleh dari poliklinik khusus alergi anak di Instalasi Rawat Jalan RSUD Dr. Soetomo. Didapatkan lebih dari 100 subjek anak yang sensitif terhadap tungau debu rumah (sesuai hasil uji kulit) dan mendapatkan imunoterapi alergen tungau debu rumah subkutan. Penelitian penulis hanya menginklusi subjek yang memiliki hasil uji kulit dengan ukuran diameter *wheal* terhadap alergen tungau debu

rumah 3 mm lebih besar dari kontrol dan lebih besar dari ukuran *wheal* terhadap aeroalergen yang lain. Subjek yang sesuai kriteria inklusi dan eksklusi menandatangani persetujuan untuk mengikuti uji klinik ini dan dimasukkan dalam catatan *baseline*. Empat puluh subjek berusia 6-17 tahun dengan asma alergi intermiten sampai persisten ringan, menurut kriteria GINA 2006 dimasukkan dalam uji klinik ini.⁽⁹⁾ Subjek didiagnosis asma jika subjek memiliki FEV1 *reversibility* $\geq 12\%$ nilai normal yang dinilai 15-30 menit setelah pemberian salbutamol yang dihirup saat kunjungan pertama. Selama uji klinik, variabilitas gejala asma seperti perbaikan dan kekambuhan diamati. Subjek dikeluarkan dari uji klinis bila ada bukti penurunan kualitas hidup yang terbaca dari buku harian mereka, atau jika mereka tidak mengisi buku harian lebih atau sama dengan sepuluh hari selama uji klinik. Subjek juga akan dikeluarkan jika: mengikuti uji klinik lain dalam 30 hari sebelumnya, mendapat *Superoxide dismutase* (SOD) 1-4 minggu sebelum mengikuti uji klinik ini, hamil, menyusui, menderita infeksi saluran pernapasan dalam tiga minggu terakhir, atau mengganti obat asma yang telah diprogramkan dalam dua minggu sebelum memasuki uji klinik.

Superoxide dismutase kombinasi-gliadin 250 mg dan plasebo berisi *saccharum lactis* disiapkan oleh Unit Farmasi. Obat disimpan dalam area yang aman sesuai dengan standar operasional prosedur dari cara uji klinik yang baik. Penyiapan dan pemberian label obat penelitian A dan B dilakukan oleh peneliti independen yang tidak terlibat langsung dalam proses penanganan subjek pada uji klinik ini. Pemberi obat pada subjek tidak mengetahui apakah obat yang diberikan itu obat intervensi atau plasebo. Dilakukan randomisasi terhadap 10 subjek untuk mendapat obat A atau B menggunakan informasi dari amplop tersegel. Semua subjek dialokasikan mendapat obat A dan B dengan proses minimalisasi berdasarkan umur, jenis kelamin, dan derajat keparahan. Derajat keparahan dinilai dari buku harian subjek.⁽¹⁰⁾ Subjek dan peneliti mencatat apakah obat A atau B telah diberikan. Kode randomisasi baru dibuka setelah uji klinik selesai.

Peneliti mencatat semua informasi tentang subjek yang didapatkan saat kunjungan subjek ke poliklinik dan semua catatan harian subjek

dikonfirmasi. Pada *baseline* dicatat hasil pemeriksaan FEV1 *reversibility*, penggunaan obat lain oleh subjek, dan hasil pemeriksaan darah rutin untuk mengetahui penyakit sistemik yang tidak terdeteksi. Untuk memeriksa validitas metode *blinding*, sehari setelah randomisasi, subjek dan peneliti diminta secara terpisah untuk menebak apakah pengobatannya adalah kombinasi Superoxide dismutase-gliadin 250 mg atau plasebo. Hasil FEV1 *reversibility* dicatat maksimal untuk tiga tiupan. FEV1 diprediksi menggunakan rumus. Skor obat dan gejala dicatat di buku harian. Rerata skor dikalkulasi selama masa *run-in* dan selama 4 minggu uji klinik setelah randomisasi. Subjek dievaluasi dalam hal gejala yang muncul di malam hari, pagi hari, dan siang hari. Frekuensi gejala dan penggunaan obat dicatat untuk setiap periode penilaian (baik pada masa *run in* maupun pada masa uji klinik). Subjek dapat menggunakan obat inhalasi bronkodilator bila perlu dan harus dicatat pada buku harian.

Besar sampel awal 40, dengan tingkat *drop-out* 0% (sehingga jumlah akhir 40), akan memberikan power penelitian 80% untuk mendeteksi perbedaan 30% dalam proporsi subjek yang menerima imunoterapi tungau debu rumah yang mendapat *Superoxide dismutase* dibandingkan dengan plasebo, berdasarkan angka kesembuhan anak alergi yang mendapat imunoterapi dengan *Superoxide dismutase* sebesar 60% pada penelitian sebelumnya dan α 5% uji dua sisi. Variabel *outcome* adalah hasil pengukuran FEV1 dan kualitas hidup yang diperoleh dari catatan subjek di buku harian (skor obat dan gejala). Fungsi paru (FEV1 *reversibility*) dan gejala saluran pernapasan (skor obat, skor gejala) dianalisis dengan analisis parametrik. Efikasi klinis diukur dengan membandingkan dua kelompok perlakuan pada *baseline* (awal) dan pada minggu ke 1, 2, 3, dan 4 setelah randomisasi. Skor gejala, skor obat, dan hasil uji reversibilitas FEV1 dianalisis menggunakan uji *Paired-t* dan Repeat Measure of ANOVA.

Data *baseline* didapatkan dari 40 anak penderita asma alergi tungau debu rumah yang mendapatkan imunoterapi tungau debu rumah. Empat puluh subjek diberikan kombinasi Superoxide dismutase-gliadin 250 mg dan plasebo yang terdiri dari Saccharum lactis sebagai kelompok kontrol, dan 40 subjek menyelesaikan semua penilaian klinis. Tidak ada subjek yang melaporkan reaksi obat yang merugikan karena pemberian

Tabel 12.1 Perbandingan karakteristik demografis antara kelompok yang menerima imunoterapi sukutan (SCIT) dengan plasebo, dengan kelompok SCIT yang dikombinasikan dengan SOD sebelum intervensi.

| Variabel | Kelompok perlakuan (n = 40) | | P. |
|--|-------------------------------|------------------|-------|
| | Superoxide Dismutase (n = 20) | Plasebo (n = 20) | |
| Usia, rata-rata (SD) tahun | 9.55 (2.19) | 9,00 (1,49) | 0,385 |
| Jenis kelamin, n (%) | | | |
| Laki-kaki | 10 (50%) | 13 (62,5%) | 0,990 |
| Perempuan | 10 (50%) | 7 (37,5%) | |
| Berat badan, rata-rata (SD) kg | 31,00 (11,52) | 26,55 (7,97) | 0.163 |
| Tinggi badan, rata-rata (SD) cm | 133,40 (13,47) | 131,35 (12,01) | 0.286 |
| FEV1 reversibility pre, rata-rata (SD) | 23.52 (14.65) | 23.22 (11.64) | 0,944 |
| Skor obat (obat asma) | 7.05 (6.78) | 7.75 (6.97) | 0.749 |
| Skor gejala | 11,65 (11,98) | 13,85 (10,49) | 0,540 |

kombinasi SOD-gliadin 250 mg selama uji klinis. Tidak ada perbedaan karakteristik subjek pada *baseline* (Tabel 12.1).

Terdapat peningkatan yang signifikan dari *baseline* dalam FEV1 *reversibility* (P=0,000) pada kedua kelompok. Juga ada perbaikan yang signifikan pada skor gejala (P=0,00) dan penurunan skor obat yang signifikan (P=0,000) pada kedua kelompok. Terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok di semua variabel hasil (Tabel 12.2). Peningkatan rata-rata dalam FEV1 *reversibility* sejak awal awal adalah 1,97% untuk plasebo dan 16,03% untuk Superoxide Dismutase, dengan perbedaan rata-rata adalah -9,46 (interval kepercayaan 95% untuk perbedaan -14,02 hingga -4,89). Peningkatan rata-rata skor pengobatan (obat) dari *baseline* adalah 2,15 untuk plasebo dan 6,80 untuk *Superoxide Dismutase* dengan perbedaan rata-rata adalah -4,69 (interval kepercayaan 95% untuk perbedaan -7,12 hingga -2,26).

Peningkatan rata-rata dalam skor gejala dari *baseline* adalah 5,25 untuk plasebo dan 8,60 untuk *Superoxide Dismutase* dengan perbedaan rata-rata adalah -7,62 (interval kepercayaan 95% untuk perbedaan -11,12 hingga -4,124) (Tabel 12.1). Interaksi yang signifikan ditemukan antara

perlakuan dan minggu penilaian untuk FEV1-reversibility ($P = 0,020$), skor gejala ($P = 0,009$), dan skor obat ($P = 0,005$), menunjukkan perbedaan antara dua kelompok terapi selama penelitian⁽¹²⁾. Tidak ada bukti perubahan signifikan dalam penggunaan bronkodilator pada kedua kelompok,

Tabel 12.2 Perbandingan FEV1 reversibility, skor obat, dan skor gejala antara kelompok yang menerima imunoterapi sukutan (SCIT) dengan plasebo dengan kelompok SCIT yang dikombinasikan dengan SOD pada periode *run in* dan pada minggu ke 1, 2, 3, 4 setelah randomisasi.

| Variabel Hasil dan Kelompok Perlakuan | Waktu penilaian untuk variabel hasil | | | | | P. |
|---------------------------------------|--------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-------------|
| | Minggu 0 | Minggu 1 | Minggu 2 | Minggu 3 | Minggu 4 | |
| <i>FEV1 reversibility</i> | | | | | | |
| rata-rata (SD) | | | | | | |
| Grup Superoxide Dismutase | 23.52 (14.65) | 9.57 (6.73) | 9,85 (6,74) | 6,95 (5,51) | 7.49 (7.36) | 0,000 *) |
| Grup Plasebo | 23.22 (11.64) | 18,94 (11,06) | 22.75 (23.10) | 18.48 (10.32) | 21.25 (18.34) | 0,000 *) |
| P. | 0,944 **) | 0,002 **) | 0,022 **) | 0,000 **) | 0,003 **) | 0,020 ** *) |
| Skor obat (SD) | | | | | | |
| Grup Superoxide Dismutase | 7.05 (6.78) | 1.50 (2.40) | 1,00 (2,00) | 0,40 (1,10) | 0,25 (1,12) | 0,000 *) |
| Grup Plasebo | 7.75 (6.97) | 8.30 (7.53) | 7.20 (7.47) | 4,80 (5,21) | 5,60 (5,47) | 0,000 |
| P. | 0,749 **) | 0,000 **) | 0,001 **) | 0,001 **) | 0,000 **) | 0,009 ** *) |
| Skor gejala (SD) | | | | | | |
| Grup Superoxide Dismutase | 11,65 (11,98) | 3,30 (3,25) | 3,00 (5,65) | 2,30 (2,76) | 3.05 (4.08) | 0,000 *) |
| Grup Plasebo | 13,85 (10,49) | 13,05 (7,91) | 14.85 (12.05) | 11,05 (6,44) | 8,60 (5,28) | 0,000 *) |
| P. | 0,540 **) | 0,000 **) | 0,000 **) | 0,000 **) | 0,001 **) | 0,005 ** *) |

*) : perbedaan antara kelompok perlakuan untuk variabel hasil

**): perbedaan antara yang minggu penilaian untuk variabel hasil

***): interaksi antara kelompok perlakuan dan minggu penilaian untuk variabel hasil

meskipun peserta dalam kelompok *Superoxide Dismutase* menggunakan lebih sedikit bronkodilator dibandingkan kelompok plasebo dalam empat minggu terakhir penelitian. Terdapat bukti bahwa *Superoxide Dismutase* dapat mempercepat peredaan gejala pada anak asma yang alergi terhadap tungau debu rumah yang mendapat imunoterapi tungau debu rumah.

ANALISIS MANFAAT SOD PADA IMUNOTERAPI SUBKUTAN

Superoxide Dismutase (SOD) lebih baik daripada plasebo untuk meredakan gejala pada anak asma alergi tungau debu rumah yang mendapat imunoterapi. Comhair melaporkan bahwa gangguan aktivitas *Superoxide Dismutase* pada seorang anak memiliki peran penting pada patofisiologi saluran pernapasan yang hiperaktif, dan gangguan ini menginduksi apoptosis dan sel epitel saluran napas.⁽¹⁰⁾ Comhair juga menyatakan bahwa aktivitas *Superoxide Dismutase* dalam kelompok asma yang berbeda secara signifikan ($P=0,001$) dibandingkan dengan kelompok sehat.⁽¹¹⁾ Aktivitas *Superoxide Dismutase* secara signifikan berhubungan dengan restriksi aliran udara yang tercermin FEV1 *reversibility* (%), FEV1/FVC, dan FEV1. Pada kelompok asma dengan kadar SOD serum rendah memiliki FEV1 $\leq 80\%$, sedangkan pada kelompok kontrol dengan kadar *Superoxide Dismutase* serum lebih tinggi memiliki FEV1 $> 80\%$. Selain itu, aktivitas *Superoxide Dismutase* berbanding terbalik dengan hiperaktivitas jalan napas yang dicerminkan oleh nilai FEV1 *reversibility* setelah pemberian $\beta 2$ -agonist.⁽¹²⁾ Penelitian penulis mendukung penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Smith yang menyatakan bahwa terdapat hubungan antara tingkat reaktivitas saluran napas dengan metakolin yang diinduksi oleh aktivitas *Superoxide Dismutase* serum.⁽¹³⁾

Beberapa penelitian sebelumnya telah menunjukkan efektivitas klinis *Superoxide Dismutase* pada asma. Kumar melakukan penelitian terhadap 60 anak berusia 5-18 tahun, dengan membagi sampelnya menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok asma dan kelompok kontrol anak sehat, dan semua sampel diberikan suplemen antioksidan Amrita Bindu 2x250 mg selama 12 bulan, dan didapatkan hasil penelitian yang menunjukkan peningkatan kadar *Superoxide Dismutase* serum dan *peak expiratory flow rate* (PER) pada

kelompok asma hampir mendekati kelompok kontrol.⁽¹³⁾ Dalam penelitian penulis, pemberian *Superoxide Dismutase* menyebabkan peningkatan FEV1 reversibility. Peningkatan FEV1 reversibility yang signifikan disebabkan oleh aktivitas *Superoxide Dismutase* yang selain sebagai antioksidan, juga memiliki aktivitas sebagai anti inflamasi. Hal ini sesuai dengan laporan Chang AEOL 10113 (*antioxidant mimetic*) yang menyatakan bahwa reduksi derajat inflamasi jalan napas secara signifikan berhubungan dengan penurunan jumlah sel eosinofil, neutrofil, dan limfosit dalam *bronchoalveolar lavage fluid* (BALF).⁽¹⁴⁾

Penelitian penulis telah menghasilkan temuan baru yang menunjukkan bahwa pemberian antioksidan *Superoxide Dismutase* meningkatkan nilai FEV1 reversibility dalam waktu yang lebih cepat dibandingkan dengan pemberian plasebo pada anak-anak berusia 6-17 tahun dengan asma alergi yang menerima imunoterapi tungau debu rumah. Berdasarkan temuan ini, *Superoxide Dismutase* dapat digunakan sebagai terapi *adjuvant* untuk mempercepat terjadinya efek menguntungkan (efek terapeutik) dari imunoterapi tungau debu rumah, sehingga angka *drop out* bisa dikurangi.

RINGKASAN

Imunoterapi telah menjadi salah satu jenis tatalaksana asma alergi tungau debu rumah pada anak di RSUD Dr. Soetomo. Manfaat imunoterapi dirasakan hanya setelah pemberian jangka panjang dengan risiko meningkatnya *drop-out*. Manfaat pemberian antioksidan dalam mempercepat timbulnya manfaat pada imunoterapi belum jelas. Untuk mengetahui efektivitas *Superoxide Dismutase* (SOD) dalam percepatan perbaikan fungsi paru-paru (FEV1-reversibility) dan penurunan gejala saluran napas (skor obat, gejala skor) pada anak asma alergi tungau debu rumah yang mendapatkan imunoterapi, penulis melakukan uji klinik dengan randomisasi dengan subjek asma alergi tungau debu rumah yang mendapatkan imunoterapi subkutan. Subjek didiagnosis asma bila memiliki FEV1 reversibility $\geq 12\%$ nilai yang normal. Variabel *outcome* adalah hasil pengukuran FEV1 dan kualitas hidup. Efikasi klinis diukur

dengan membandingkan dua kelompok perlakuan pada pada baseline (minggu ke 0) dan pada minggu ke 1, 2, 3, dan 4 setelah randomisasi. Skor gejala, skor obat, dan hasil uji reversibilitas FEV1 dianalisis menggunakan uji *Paired-t* dan Repeat Measure of ANOVA. Dari uji klinik tersebut didapatkan peningkatan yang signifikan dari baseline dalam FEV1 reversibility pada kedua kelompok. Juga ada perbaikan yang signifikan pada skor gejala dan skor obat pada kedua kelompok. Terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok di semua variabel hasil. Peningkatan rata-rata dalam FEV1-reversibility dibandingkan awal (baseline) adalah 1,97% untuk plasebo dan 16,03% untuk Superoxide Dismutase, dengan perbedaan rata-rata adalah -9,46 (interval kepercayaan 95% untuk perbedaan -14,02 hingga -4,89). Peningkatan rata-rata skor pengobatan (obat) dari awal adalah 2,15 untuk plasebo dan 6,80 untuk *Superoxide Dismutase* dengan perbedaan rata-rata adalah -4,69 (interval kepercayaan 95% untuk perbedaan -7,12 hingga -2,26). Peningkatan rata-rata dalam skor gejala dari awal adalah 5,25 untuk plasebo dan 8,60 untuk *Superoxide Dismutase* dengan perbedaan rata-rata adalah -7,62 (interval kepercayaan 95% untuk perbedaan -11,12 hingga -4,124). Interaksi yang signifikan antar jenis perlakuan dan antar minggu penilaian untuk FEV1-reversibility, skor gejala, dan skor obat ($P = 0,005$), menunjukkan perbedaan antara dua kelompok terapi selama penelitian dalam percepatan perbaikan klinis. *Superoxide Dismutase* mempercepat peredaan gejala pada anak asma alergi tungau debu rumah yang mendapat imunoterapi subkutan.

REFERENSI

1. World Health Organization. Prevention of Allergy and Allergic Asthma. Geneva, 2002.
2. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide Variation in The Prevalence of Symptoms of Asthma, Allergic Rhinoconjunctivitis, and Atopic Eczema. ISAAC. Lancet. 1995; 351: 1225-32
3. Masjedi MR, Fadaizadeh L, Najafizadeh K, Dokouhaki P. Prevalence and Severity of Asthma Symptoms in Children of The Tehran-ISAAC Study. *Pediatr Asthma Allergy Immunol.* 2004; 17: 244-50

4. Hikmah Z, Endaryanto A, Harsono A. The Improvement of Symptoms in Allergic Children Durante House Dust Mite Immunotherapy. *Paediatr Indones.* 2010; 50: S57.
5. Hikmah Z, Endaryanto A, Harsono A. The effect of subcutaneous immunotherapy with house dust mite in the symptoms improvement of allergic children at Dr. Soetomo Hospital Surabaya-Indonesia. Program Abstracts and Hanbook of the 8th Asia Pacific Congress of Allergy, Asthma and Clinical Immunology; 2010 November 6-9. Singapore: APCAACI; 2010.p.117.
6. Data URJ Alergi Anak RSU Dr. Soetomo Surabaya 2010. Unpublished.
7. Nadeem A, Masood A, Siddiqui N. Review: Antioxidant Imbalance in Asthma: Scientific Evidence, Epidemiological Data and Possible Therapeutic Options. *Ther Advances Respir Dis.* 2008; 2: 215-35.
8. Masini E, Bani D, Vannaci A, Pierpaoli S, Mannaioni FP, Comhair SAA, et al. Reduction of Antigen-Induced Respiratory Abnormalities and Airway Inflammation in Sensitized Guinea Pigs by A Superoxide Dismutase Mimetic. *Free Rad Biol Med.* 2005; 39: 520-31.
9. Endaryanto A, Hikmah Z, Harsono A. The Use of Superoxide Dismutase in Accelerating Symptom Relief in Asthmatic and House Dust Mite Allergic Children Receiving House Dust Mite Immunotherapy: Double Blind Randomized Controlled Clinical Trial. *IJIHS*,2015;3(2):72-78
10. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global initiative for asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention;2-3 2006. Available at www.ginaasthma.org at October 23, 2010
11. Comhair SAA, Ricci KS, Arroliga M, Lara AR, Dweik RA, Song W et al. Correlation of Systemic Superoxide Dismutase Deficiency to Airflow Obstruction in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172: 306-13.
12. Comhair SAA, Xu W, Ghosh S, Thunnissen FBJM, Almasan A, Calhoun WJ et al. Superoxide Dismutase Inactivation in Pathophysiology of Asthmatic Airway Remodeling and Reactivity. *Am J Pathol.* 2005; 166: 663-74.
13. Smith LJ, Shamsuddin M, Sporn PH, Denenberg M, Anderson J. Reduced Superoxide Dismutase in Lung Cells of Patients with Asthma. *Free Radic Biol Med.* 1997; 22: 1301-7
14. Kumar SS, Shanmugasundaram KR. Amrita Bindu-An Antioxidant Inducer Therapy in Asthma Children. *J Ethnopharm.* 2004; 90:105-14
15. Chang LY, Crapo DJ. Inhibition of Airway Inflammation and Hypereactivity by An Antioxidant Mimetic. *Free Radic Biol Med.* 2002; 33:379-86

PENUTUP

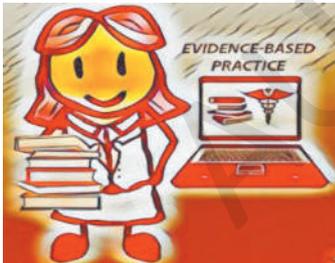
Setelah Membaca Bab Duabelas, Apa Implikasinya dalam Program Imunoterapi Subkutan?

Implikasi dari temuan yang diinformasikan di bab duabelas ini adalah bahwa “percepatan timbulnya manfaat imunoterapi subkutan” dan “peningkatan kepuasan orang tua terhadap program imunoterapi subkutan” bisa dicapai dengan “suplementasi SOD”. Suplementasi SOD meningkatkan efikasi imunoterapi subkutan melalui perbaikan fungsi napas serta perbaikan gejala asma. Tulisan dalam bab duabelas ini menjelaskan adanya interaksi yang signifikan antar jenis perlakuan dan antar minggu penilaian untuk FEV1-*reversibility*, skor gejala, dan skor obat. Adanya fakta bahwa suplementasi dengan Superoxide Dismutase mempercepat perbaikan klinis, dapat dijadikan dasar penggunaan SOD pada anak asma alergi debu yang mendapatkan imunoterapi subkutan.



Kualitas Layanan

Percepatan diperolehnya manfaat imunoterapi subkutan dan peningkatan kepuasan orang tua terhadap program imunoterapi subkutan yang dicapai dengan suplementasi SOD, akan mempercepat penurunan gejala asma dan meningkatkan kualitas layanan alergi.



Bukti Ilmiah

FEV1-*reversibility*, skor gejala, dan skor obat lebih cepat menurun pada subjek yang mendapat kombinasi imunoterapi subkutan dengan SOD. Suplementasi SOD dapat meningkatkan efikasi imunoterapi subkutan dalam hal kecepatan mendapatkan manfaat.



Etik

Aspek etik yang dipenuhi dari suplementasi SOD ini adalah manfaatnya yang besar, menunjang layanan yang aman, pemanfaatannya bisa dalam skala yang luas, dan kemampuannya dalam meningkatkan aksesibilitas anak pada penurunan gejala asma yang lebih cepat.

AUP 2021

BAGIAN 5

Penutup



AUP 2021

Implementasi Hasil Riset Penulis untuk Perbaikan Layanan Alergi di Indonesia



IMPLEMENTASI HASIL RISET PENULIS UNTUK PERBAIKAN LAYANAN ALERGI DI INDONESIA

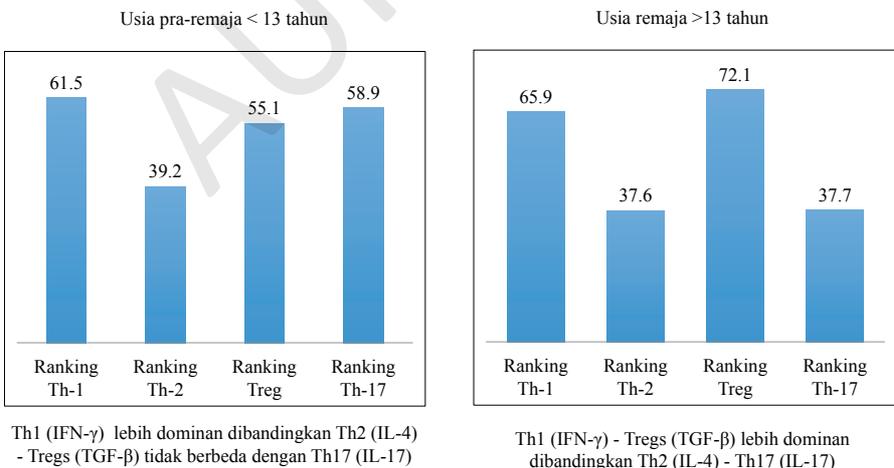
Strategi pencegahan dan pengendalian alergi difokuskan pada promosi gaya hidup sehat serta diagnosis dan pengobatan dini. Pelaksanaan program pencegahan atau pengendalian penyakit selalu merupakan tantangan besar dan membutuhkan partisipasi semua pihak mulai dari pasien, masyarakat, dokter, perawat, petugas kesehatan lainnya, organisasi profesi, pusat pelayanan kesehatan primer, pusat pelayanan kesehatan lanjut (RS), pemerintah, peneliti, universitas/lembaga riset, dan industri nasional. Implementasi dari program pencegahan dan pengendalian alergi memerlukan tujuan yang jelas agar sasaran dan manfaatnya jelas. Semua pemangku kepentingan dilibatkan. Penerapan strategi-strategi implementasi untuk pencegahan dan pengendalian alergi tetap menjadi tantangan, terutama pada pemanfaatannya secara nasional dan lokal. Seringkali *evidence* hasil riset dan rekomendasi implementasi yang bersifat global, tidak dapat dilaksanakan di tingkat nasional atau lokal.

IMPLEMENTASI HASIL PENELITIAN TENTANG PROFIL HOMEOSTASIS IMUNITAS ANAK SEHAT

Penelitian tentang profil homeostasis imunitas anak sehat ini menghasilkan fakta: 1) variasi kadar sitokin Th1 (IFN- γ), Th2 (IL-4), Tregs (TGF- β), Th17 (IL-17) antar-individu pra-remaja dan remaja yang cukup besar; 2) pada usia anak pra-remaja, profil sitokin; 3) Th1 (IFN- γ) lebih dominan dibandingkan Th2 (IL-4) dan profil Th1 (IFN- γ), Th2 (IL-4), Tregs (TGF- β) tidak berbeda dengan Th17 (IL-17); dan 4) pada anak remaja profil sitokin Th1 (IFN- γ) - Tregs (TGF- β) lebih dominan dibandingkan Th2 (IL-4) - Th17 (IL-17), dan profil ini sama dengan profil anak secara keseluruhan. Penelitian ini menyimpulkan adanya variasi kadar sitokin Th1 (IFN- γ), Th2 (IL-4), Tregs (TGF- β), Th17 (IL-17) antar-individu yang cukup besar pada anak sehat dan profil homeostasis imunitas Th1 (IFN- γ), Th2 (IL-4), Tregs (TGF- β), Th17 (IL-17) dipengaruhi oleh usia.

Implementasi hasil penelitian tentang profil homeostasis imunitas anak sehat ini dalam kehidupan sehari-hari digambarkan sebagai berikut.

1. Pada anak sehat, usia muda memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami imaturitas sistem imunitas bila dibandingkan dengan anak



Gambar 13.1 Perubahan profil imunitas ke arah homeostasis dan protektif agar anak terhindar dari disregulasi imunitas.

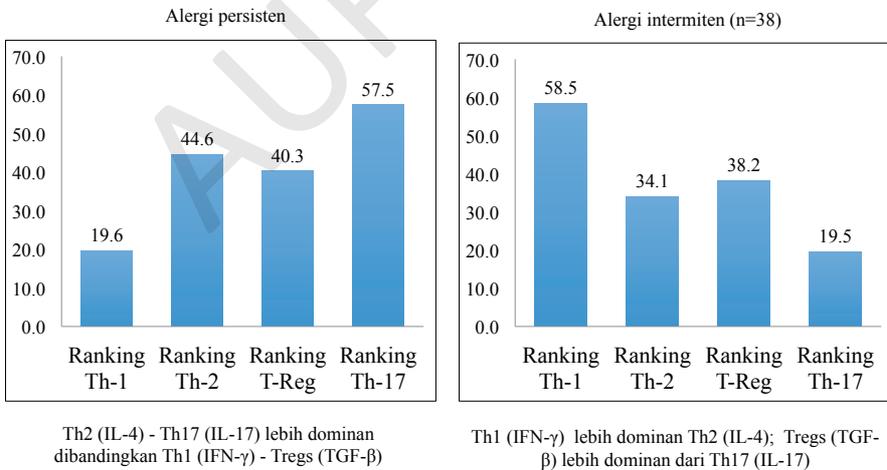
sehat yang berusia yang lebih tua. Imunitas anak sehat pra-remaja masih terus tumbuh menuju imunitas yang lebih protektif (didominasi Th1) dan lebih homeostasis (didominasi Treg) di usia remaja. Intervensi berupa pemberian asupan nutrisi yang mendukung profil *microbiome* yang sehat, aktivitas olah raga yang cukup, dan lingkungan yang bebas polusi diperlukan agar imunitas anak terus tumbuh menuju imunitas yang lebih protektif (didominasi Th1) dan lebih homeostasis (didominasi Treg).

2. Populasi sasaran dari implementasi hasil riset ini adalah anak sehat.
3. Tujuan dari implementasi adalah mempertahankan atau mendapatkan kembali profil imunitas yang homeostasis dan protektif pada anak.
4. Rancangan komunikasi untuk efektivitas implementasi meliputi informasi kepada masyarakat mengenai dampak gagalnya pencapaian profil imunitas yang homeostasis dan protektif pada anak di masa depan.
5. Perubahan ke arah perbaikan (Gambar 13.1) dapat diukur dengan indikator, yaitu menurunnya prevalensi penyakit alergi, autoimun, infeksi, dan keganasan pada anak.
6. Pemangku kepentingan yang dilibatkan adalah pasien alergi, masyarakat, dokter, perawat, petugas kesehatan lainnya, organisasi profesi, pusat pelayanan kesehatan primer, pusat pelayanan kesehatan lanjut (RS), pemerintah, peneliti, universitas/lembaga riset, dan industri nasional.
7. Pembiayaan implementasi difokuskan pada edukasi.
8. Saluran komunikasi untuk meningkatkan efektivitas implementasi meliputi penyuluhan langsung, pesan via siaran radio, televisi, internet, *smartphone*, dan media sosial untuk mengkampanyekan bahwa asupan nutrisi yang mendukung profil *microbiome* sehat, aktivitas olah raga yang cukup, dan lingkungan yang bebas polusi sangat penting untuk perkembangan imunitas anak agar tidak terganggu.

IMPLEMENTASI HASIL PENELITIAN TENTANG PROFIL HOMEOSTASIS IMUNITAS ANAK ALERGI

Penelitian tentang profil profil homeostasis imunitas anak alergi ini menghasilkan fakta: 1) variasi kadar sitokin Th1 (IFN- γ), Th2 (IL-4), Tregs (TGF- β), Th17 (IL-17) pada anak alergi cukup besar; 2) pada anak alergi intermiten, kadar sitokin Th1 (IFN- γ) lebih tinggi dari kadar sitokin Th2 (IL-4) dan kadar sitokin Tregs (TGF- β) lebih tinggi dari kadar sitokin Th17 (IL-17); 3) pada anak alergi persisten, kadar sitokin Th1 (IFN- γ) lebih rendah dari kadar sitokin Th2 (IL-4) dan kadar sitokin Tregs (TGF- β) lebih rendah dari kadar sitokin Th17 (IL-17); 4) rasio kadar sitokin Th2 (IL-4)/Th1(IFN- γ) dan Th-17(IL-17)/Treg (TGF- β) lebih tinggi pada anak alergi persisten dibandingkan dengan anak alergi intermiten; dan 5) gejala alergi yang persisten berhubungan dengan homeostasis imunitas yang mengarah pada dominasi Th-17(IL-17) dan Th2 (IL-4).

Penelitian ini menyimpulkan bahwa rasio kadar sitokin Th2 (IL-4)/Th1(IFN- γ) dan Th-17(IL-17)/Treg (TGF- β) yang meningkat dan homeostasis imunitas yang mengarah pada dominasi Th-17(IL-17) dan Th2(IL-4) pada anak berhubungan dengan gejala alergi yang persisten.



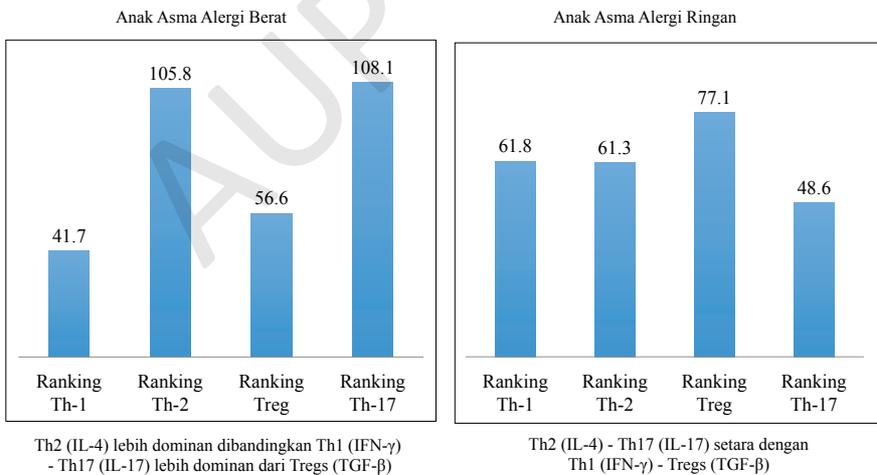
Gambar 13.2 Perubahan profil imunitas ke arah homeostasis dan protektif diperlukan agar anak alergi persisten membaik menjadi alergi intermiten.

Implementasi hasil penelitian tentang profil homeostasis imunitas anak alergi ini dalam kehidupan sehari-hari digambarkan sebagai berikut.

1. Pada anak alergi persisten, karakter homeostasis dan protektif imunitasnya lebih terganggu dibandingkan dengan karakter imunitas anak dengan alergi intermiten. Pada anak dengan alergi persisten, sistem imunitasnya lebih mudah mengalami inflamasi dibandingkan dengan anak dengan alergi intermiten. Imunomodulator diperlukan untuk mencegah progresivitas alergi intermiten menjadi persisten, dan memperbaiki alergi persisten maupun intermiten untuk menuju toleransi.
2. Populasi sasaran dari implementasi hasil riset ini adalah anak alergi.
3. Tujuan dari implementasi adalah agar imunitas anak alergi dijaga agar tetap dalam kondisi protektif dan homeostasis.
4. Rancangan komunikasi untuk efektivitas implementasi meliputi informasi kepada masyarakat mengenai dampak tidak tercapainya kondisi homeostasis dan protektif dari imunitas pada persistensi alergi di masa anak.
5. Perubahan ke arah perbaikan (Gambar 13.2) dapat diukur dengan indikator perbaikan alergi persisten menjadi alergi intermiten.
6. Pemangku kepentingan yang dilibatkan adalah pasien alergi, masyarakat, dokter, perawat, petugas kesehatan lainnya, organisasi profesi, pusat pelayanan kesehatan primer, pusat pelayanan kesehatan lanjut (RS), pemerintah, peneliti, universitas/lembaga riset, dan industri nasional.
7. Pembiayaan implementasi difokuskan pada edukasi.
8. Saluran komunikasi untuk meningkatkan efektivitas implementasi meliputi penyuluhan langsung, pesan via siaran radio, televisi, internet, *smartphone*, media sosial dapat untuk mengkampanyekan bahwa imunomodulator diperlukan untuk perbaikan alergi persisten menjadi intermiten.

IMPLEMENTASI HASIL PENELITIAN TENTANG HOMEOSTASIS IMUNITAS ANAK SEHAT DAN ANAK ASMA

Penelitian tentang perbedaan profil homeostasis imunitas anak sehat dan anak asma ini menghasilkan fakta: 1) kadar IL-4 dan IL-17 lebih tinggi secara signifikan pada kelompok asma alergi dibandingkan dengan kelompok anak normal dengan $P=0,002$ pada IL-4, dan $P=0,000$ pada IL-17; 2) di antara anak-anak kelompok asma alergi, kadar IL-4 dan IL-17 juga berbeda secara signifikan (masing-masing $P=0,008$ dan $P=0,000$); 3) rerata ranking dari ekspresi sitokin Th2 (IL-4) - Th17 (IL-17) lebih dominan dibandingkan Th1 (IFN- γ) - Tregs (TGF- β) pada anak asma alergi, dan sebaliknya pada anak normal; 4) rerata ranking dari ekspresi sitokin Th2 (IL-4) - Th17 (IL-17) lebih dominan dibandingkan Th1 (IFN- γ) - Tregs (TGF- β) pada anak asma alergi yang berat, dan sebaliknya pada asma ringan; dan 5) asma yang berat berkaitan dengan peningkatan ranking dari ekspresi sitokin Th17 (IL-17). Penelitian ini menyimpulkan bahwa pada asma alergi yang berat gangguan homeostasis tidak hanya pada Th1/Th2 saja tetapi yang lebih penting pada Th17/Treg.



Gambar 13.3 Perubahan profil imunitas ke arah homeostasis dan protektif diperlukan agar anak asma berat membaik menjadi asma ringan.

Implementasi hasil penelitian tentang perbedaan profil homeostasis imunitas anak sehat dan anak asma dalam kehidupan sehari-hari digambarkan sebagai berikut.

1. Pada anak dengan asma yang berat, karakter homeostasis dan protektif imunitasnya lebih terganggu dibandingkan dengan imunitas anak asma ringan atau sehat. Anak dengan asma berat, sistem imunitasnya lebih mudah mengalami inflamasi dibandingkan dengan anak dengan asma ringan dan anak sehat. Imunomodulator diperlukan untuk mencegah progresivitas asma ringan menjadi berat dan memperbaiki asma berat atau ringan menuju kesembuhan.
2. Populasi sasaran dari implementasi hasil riset ini adalah anak asma alergi.
3. Tujuan dari implementasi agar imunitas anak asma dapat diperbaiki menuju imunitas protektif dan homeostasis.
4. Rancangan komunikasi untuk efektivitas implementasi meliputi informasi kepada masyarakat mengenai dampak tidak tercapainya kondisi homeostasis dan protektif dari imunitas pada tingkat keparahan anak alergi.
5. Perubahan ke arah perbaikan (Gambar 13.3) dapat diukur dengan indikator besarnya penurunan prevalensi anak dengan asma alergi berat.
6. Pemangku kepentingan yang dilibatkan adalah pasien alergi, masyarakat, dokter, perawat, petugas kesehatan lainnya, organisasi profesi, pusat pelayanan kesehatan primer, pusat pelayanan kesehatan lanjut (RS), pemerintah, peneliti, universitas/lembaga riset, dan industri nasional.
7. Pembiayaan implementasi difokuskan pada edukasi.
8. Saluran komunikasi untuk meningkatkan efektivitas implementasi meliputi penyuluhan langsung, pesan via siaran radio, televisi, internet, *smartphone*, media sosial dapat untuk mengkampanyekan bahwa imunomodulator diperlukan untuk perbaikan asma alergi berat menjadi ringan atau sembuh.

IMPLEMENTASI HASIL PENELITIAN KEBUTUHAN LAYANAN ALERGI PADA ANAK

Penelitian tentang kebutuhan layanan alergi pada anak menghasilkan fakta: 1) dalam kurun waktu 10 tahun (1 Januari 2008 sampai 31 Desember 2018), layanan konsultasi alergi anak subspecialis pada satu pusat pelayanan konsultasi alergi subspecialis menerima rujukan sebanyak 2.233 pasien anak dari dokter umum (3,3 %), dokter spesialis anak (86,6%), dokter spesialis kulit dan kelamin 6,5%, dan dokter spesialis THT 3,4%, dengan rerata usia 68,9 bulan \pm 43,69 bulan, dengan usia terendah 2 bulan dan tertinggi 212 bulan; 2) mereka berasal dari 87 Kabupaten/Kota di Indonesia yang meliputi 36 Kabupaten/Kota di Jawa Timur, 4 Kabupaten/Kota di Jawa selain Jawa Timur, dan 47 Kabupaten/Kota di luar Jawa, dengan perincian dari pulau Bali 0,4%, Jawa 89,2%, Kalimantan 3,1%, Maluku 0,1%, Nusa Tenggara 6,4 %, Papua 0,6%, dan dari Sulawesi dan Sumatera masing-masing 0,1%; 3) sejumlah 1.631 anak (73,0%) yang dirujuk memiliki diagnosis tunggal, 533 (23,9 %) dengan Diagnosis ganda, 64 (2,9%) pasien dengan diagnosis tripel, dan 5 (0,2%) pasien dengan 4 diagnosis; 4) diagnosis tunggal terbanyak asma (882 pasien), diagnosis ganda terbanyak adalah rinitis dan BKB (212 pasien), dan Diagnosis tripel terbanyak adalah rinitis, BKB, dan eksim (24 pasien); 5) sejumlah 2.180 pasien (97,6%) yang dirujuk memiliki gejala klinis yang sudah mengganggu kualitas hidup dengan frekuensi sering (*moderate-persistent*); 6) kelompok umur anak remaja adalah kelompok dengan jumlah terbesar (1143 pasien atau 51,3%) yang dirujuk; 7) tren jumlah anak yang dirujuk cenderung menurun dalam 4 tahun terakhir (tahun 2015 sampai tahun 2018); dan 8) kekeliruan dugaan alergi cukup banyak terjadi pada rujukan dari dokter umum (28,4%). Penelitian penulis menyimpulkan bahwa layanan rujukan dan konsultasi alergi anak subspecialis dibutuhkan oleh dokter umum maupun dokter spesialis dari seluruh daerah di Indonesia dengan sebaran yang meliputi semua pulau-pulau besar dan hampir semua kabupaten dan kota yang ada di Indonesia, terlaksana dengan kolaborasi antara dokter subspecialis alergi anak dengan dokter umum, dokter spesialis kulit, dan dokter spesialis THT. Selain itu penelitian penulis menyimpulkan bahwa

mayoritas anak yang memiliki gejala klinis tunggal pada saluran napas dengan gejala klinis yang sudah mengganggu kualitas hidup dengan frekuensi sering adalah pada kelompok remaja. Tren jumlah anak yang dirujuk cenderung menurun dalam 4 tahun terakhir dan kekeliruan dugaan alergi cukup banyak terjadi pada rujukan dari dokter umum.

Implementasi hasil penelitian tentang kebutuhan layanan alergi pada anak ini untuk peningkatan sumber daya dalam pencegahan dan pengendalian alergi dilaksanakan melalui penciptaan komunitas kesehatan sistematis dengan cara meningkatkan layanan alergi di semua tingkatan untuk pencegahan sekunder dan tersier serta penggalangan dukungan pembuat kebijakan. Gambarannya adalah sebagai berikut.

1. Di layanan primer, untuk mengklarifikasi setiap pasien yang datang dengan gejala yang tidak jelas dan diduga alergi, diperlukan tenaga kesehatan/dokter yang terlatih karena pada umumnya pengetahuan tentang alergi di layanan primer masih kurang. Pelatihan untuk tenaga kesehatan layanan primer dalam deteksi dan intervensi dini alergi dilakukan secara bertahap dan menyeluruh di seluruh pusat kesehatan masyarakat. Pelatihan alergi pada pusat kesehatan masyarakat meliputi sikap dan perilaku petugas kesehatan dalam mengelola kesehatan anak alergi. Pelatihan penyakit alergi mencakup semua petugas yang terkait. Memasukkan materi alergologi dalam kurikulum pendidikan perawat dan tenaga kesehatan lainnya, saat ini, adalah keniscayaan. Memperbanyak program studi sub-spesialisasi alergi akan membantu penyebaran pusat konsultasi alergi subspecialistik di seluruh Indonesia. Pelatihan alergologi untuk dokter umum dan dokter spesialis dilaksanakan untuk mendukung diagnosis dini dan pengelolaan alergi jangka panjang.
2. Populasi sasaran dari implementasi hasil riset ini adalah tenaga kesehatan yang terkait dengan layanan alergi.
3. Tujuan dari implementasi adalah agar layanan deteksi dan intervensi dini terlaksana dengan baik.
4. Rancangan komunikasi untuk efektivitas implementasi meliputi informasi kepada para dokter, perawat, petugas kesehatan lainnya, organisasi profesi, pusat pelayanan kesehatan primer, pusat pelayanan

kesehatan lanjut (RS), dan kementerian kesehatan bahwa kekeliruan dugaan alergi cukup banyak terjadi pada rujukan dari dokter dari layanan primer.

5. Perubahan ke arah perbaikan dapat diukur dengan indikator besarnya cakupan deteksi dan intervensi dini anak alergi di layanan kesehatan primer.
6. Pemangku kepentingan yang dilibatkan adalah para dokter, perawat, petugas kesehatan lainnya, organisasi profesi, pusat pelayanan kesehatan primer, pusat pelayanan kesehatan lanjut (RS), dan kementerian kesehatan.
7. Pembiayaan implementasi difokuskan pada program pendidikan dan pelatihan tenaga kesehatan serta perbaikan sarana diagnostik dan intervensi di layanan kesehatan primer.
8. Saluran komunikasi untuk meningkatkan efektivitas implementasi meliputi temu ilmiah *online* dan *offline* untuk perbaikan deteksi dan intervensi dini di layanan kesehatan primer.

IMPLEMENTASI HASIL PENELITIAN PROFIL FARMAKOTERAPI ALERGI

Penelitian tentang profil farmakoterapi anak alergi ini menginformasikan: 1) pada kasus alergi ringan (*mild*) terdapat perbedaan bermakna antar dokter dalam proporsi penggunaan steroid lokal, steroid oral, dan eliminasi alergen; 2) pada kasus alergi sedang (*moderate*) terdapat perbedaan bermakna antar dokter dalam proporsi penggunaan steroid oral, eliminasi alergen dan perawatan kulit; 3) pada kasus alergi berat (*severe*) terdapat perbedaan bermakna antar dokter dalam proporsi penggunaan antihistamin, steroid lokal, steroid oral, eliminasi alergen dan perawatan kulit; dan 4) khusus untuk penggunaan steroid oral sebelum dirujuk terdapat perbedaan bermakna antar dokter untuk semua tingkat keparahan. Penelitian penulis menyimpulkan adanya perbedaan bermakna antar dokter dalam pemberian obat simtomatik, antihistamin, steroid lokal, steroid oral, eliminasi alergen, dan perawatan kulit dengan karakteristik yang berbeda pada masing-masing tingkat keparahan penyakit.

Implementasi hasil penelitian tentang profil farmakoterapi untuk anak alergi dari beberapa dokter spesialis perujuk dalam kehidupan sehari-hari digambarkan sebagai berikut.

1. Perlunya penyusunan panduan nasional praktik kedokteran terintegrasi untuk layanan alergi, khususnya untuk penyakit-penyakit alergi yang sering ditemui di layanan kesehatan primer. Untuk diagnosis dengan karakteristik pasien yang sama diberlakukan Panduan Praktik Klinik yang seragam.
2. Populasi sasaran dari implementasi hasil riset ini adalah dokter, perawat, petugas kesehatan lainnya, organisasi profesi, pusat pelayanan kesehatan primer, dan kementerian kesehatan.
3. Tujuan dari implementasi adalah agar tersedia Panduan Praktik Klinik yang seragam di layanan kesehatan primer.
4. Rancangan komunikasi untuk efektivitas implementasi meliputi informasi kepada para dokter, perawat, petugas kesehatan lainnya, organisasi profesi, pusat pelayanan kesehatan primer dan kementerian kesehatan bahwa di layanan terdapat variasi yang tinggi dalam farmakoterapi alergi dengan diagnosis yang sama
5. Perubahan ke arah perbaikan dapat diukur dengan indikator tersedianya panduan nasional praktik kedokteran dan panduan praktik klinik lokal yang terintegrasi untuk layanan alergi di pusat layanan kesehatan primer.
6. Pemangku kepentingan yang dilibatkan adalah para dokter, perawat, petugas kesehatan lainnya, organisasi profesi, pusat pelayanan kesehatan primer, dan kementerian kesehatan.
7. Pembiayaan implementasi difokuskan pada kegiatan *peer-group* untuk penyusunan panduan nasional praktik kedokteran di tingkat nasional dan panduan praktik klinik lokal di tingkat pusat kesehatan masyarakat dan dokter praktik perorangan.
8. Saluran komunikasi untuk meningkatkan efektivitas implementasi meliputi temu ilmiah *online* dan *offline peer-group* untuk penyusunan panduan nasional praktik kedokteran di tingkat nasional dan panduan praktik klinik lokal di tingkat pusat kesehatan masyarakat dan dokter praktik perorangan.

IMPLEMENTASI HASIL PENELITIAN IMUNOTERAPI DENGAN EKSTRAK ALERGEN LOKAL

Penelitian tentang upaya mengatasi alergi debu rumah dengan ekstrak alergen debu lokal memberi informasi: 1) sejumlah 48 dari 65 subjek (73,8%) menunjukkan perbaikan gejala setelah akhir fase *build-up* (3 bulan) SCIT, termasuk 37 subjek asma yang terkontrol sebagian (56,9%) dan 11 subjek asma terkontrol penuh (16,9%); 2) jumlah eosinofil, kadar IL-4 dan IL-17 lebih tinggi pada subjek yang tidak mengalami perbaikan; 3) subjek yang tidak membaik menunjukkan kadar IFN- γ yang lebih rendah dan diameter Der p 1 atau Der f 1 yang lebih tinggi; dan 3) kadar IgE total dan TGF- β tidak berbeda antar kelompok yang terkontrol penuh, sebagian, dan tidak terkontrol. Penelitian penulis menghasilkan kesimpulan bahwa SCIT menggunakan ekstrak alergen debu lokal efektif memperbaiki gejala asma pada akhir fase *build-up*, yang mana perbaikan gejala tersebut berhubungan dengan jumlah eosinofil, diameter Der p 1 dan Der f 1, serta kadar sitokin IFN- γ , IL-4, dan IL-17.

Implementasi hasil penelitian tentang upaya mengatasi alergi debu rumah dengan ekstrak alergen debu lokal dalam kehidupan sehari-hari digambarkan sebagai berikut.

1. Mensosialisasikan produk imunoterapi lokal ke para dokter spesialis yang membidangi alergi (spesialis ilmu kesehatan anak, spesialis dermato venerologi, spesialis THT, spesialis pulmonologi, dan sebagainya) agar anak yang menderita alergi debu rumah mendapatkan akses pada layanan imunoterapi yang terjangkau, murah, dan aman. Melakukan riset dan pengembangan atas produk imunoterapi lokal yang terbukti efektif dan aman untuk metode penggunaan yang lebih bervariasi yaitu melalui injeksi, sublingual, maupun tablet.
2. Populasi sasaran dari implementasi hasil riset ini adalah anak asma alergi karena debu rumah.
3. Tujuan dari implementasi ini adalah agar anak asma alergi karena debu rumah di Indonesia mendapatkan akses pada layanan imunoterapi yang terjangkau, murah, dan aman.

4. Rancangan komunikasi untuk efektivitas implementasi meliputi informasi kepada masyarakat bahwa imunoterapi akan menyembuhkan asma dan rinitis alergi debu rumah.
5. Perubahan ke arah perbaikan dapat diukur dengan indikator tersedianya produk imunoterapi lokal di pasaran Indonesia dan penurunan prevalensi rinitis atau asma alergi debu rumah.
6. Pemangku kepentingan yang dilibatkan adalah pasien alergi, masyarakat, dokter, perawat, petugas kesehatan lainnya, organisasi profesi, pusat pelayanan kesehatan primer, pusat pelayanan kesehatan lanjut (RS), pemerintah, peneliti, universitas/lembaga riset, dan industri nasional.
7. Pembiayaan implementasi difokuskan pada produksi massal dan pelatihan tenaga kesehatan.
8. Saluran komunikasi untuk meningkatkan efektivitas implementasi dibentuk melalui pendekatan pada industri farmasi nasional yang memiliki kewenangan untuk produksi massal dan distribusi imunoterapi alergen, serta sosialisasi *online* dan *offline* mengenai efektivitas dan keamanan produk imunoterapi lokal ke para dokter spesialis yang membidangi alergi.

IMPLEMENTASI HASIL PENELITIAN KETIDAKPUASAN ATAS IMUNOTERAPI DENGAN ALERGEN LOKAL

Penelitian tentang ketidakpuasan atas imunoterapi dengan ekstrak alergen debu lokal memberi informasi: 1) sejumlah 100% dari total subjek penelitian (2.171 pasien) sensitif pada alergen debu rumah dengan gejala saluran napas; 2) setelah fase rumatan imunoterapi selesai, sebagian besar (79,7%) pasien membaik menjadi "*mild-intermittent*". Rerata jumlah hari bebas gejala pada 30 hari pasca fase rumatan imunoterapi adalah $25,1 \pm 8,31$ hari; dan 3) tingkat kepuasan yang tinggi dinyatakan oleh 72,9% orang tua pasien. Adanya komorbiditas dermatitis atopik, urtikaria, dan gejala alergi saluran cerna tidak berpengaruh terhadap skor perbaikan gejala alergi saluran napas (dengan skor berturut-turut $2,8 \pm 0,41$; $2,7 \pm 0,49$; $2,9 \pm 0,29$ dengan P berturut-turut adalah 0,760; 0,074; 0,300); 4) keberadaan

dermatitis atopik berkorelasi dengan penurunan jumlah hari bebas gejala dari rerata $26,7 \pm 6,35$ hari menjadi $4,8 \pm 0,43$ hari (turun 22 hari), penurunan tingkat kepuasan orang tua pasien dari rerata $88,9 \pm 21,18\%$ menjadi $16,1 \pm 1,04\%$ (turun 73%). Keberadaan urtikaria berkorelasi dengan penurunan jumlah hari bebas gejala dari rerata $25,3 \pm 8,24$ hari menjadi $12,3 \pm 3,50$ hari (turun 13 hari), penurunan tingkat kepuasan orang tua pasien dari rerata $84,3 \pm 27,41\%$ menjadi $40,5 \pm 11,73\%$ (turun 44 %); (5). Keberadaan gejala alergi saluran cerna berkorelasi dengan penurunan jumlah hari bebas gejala dari rerata $25,2 \pm 8,29$ hari menjadi $13,2 \pm 3,50$ hari (turun 12 hari), penurunan tingkat kepuasan orang tua pasien dari rerata $84,0 \pm 27,60\%$ menjadi $44,3 \pm 11,41\%$ (turun 40%). Penelitian penulis menyimpulkan bahwa keberadaan dermatitis atopik, urtikaria, dan gangguan saluran cerna sebagai komorbiditas tidak menurunkan efektivitas imunoterapi alergen debu rumah dalam meredakan gejala alergi saluran napas, tetapi menurunkan jumlah hari/minggu bebas dari gejala alergi dan tingkat kepuasan orang tua pasien.

Implementasi hasil penelitian tentang ketidakpuasan atas imunoterapi dengan ekstrak alergen debu lokal dalam kehidupan sehari-hari digambarkan sebagai berikut.

1. Edukasi pada pasien dan orang tuanya yang berisi informasi bahwa imunoterapi hanya memperbaiki gejala alergi yang disebabkan oleh alergen debu rumah. Untuk gejala alergi non respiratorik seperti dermatitis atopik, urtikaria, dan gangguan pencernaan yang disebabkan oleh alergi makanan, perbaikannya membutuhkan eliminasi makanan alergenik hingga tercapainya fase toleransi.
2. Populasi sasaran dari implementasi hasil riset ini adalah anak dengan rinitis dan asma karena alergi debu rumah yang menjalani imunoterapi dengan komorbiditas alergi makanan.
3. Tujuan dari implementasi hasil riset ini adalah untuk meningkatkan kepuasan orang tua penderita rinitis dan asma alergi debu rumah yang menjalani imunoterapi dengan komorbiditas alergi makanan.
4. Rancangan komunikasi agar implementasi hasil penelitian penulis efektif meliputi informasi kepada orang tua pasien yang menekankan

Implementasi pencegahan dan pengendalian alergi dapat menggunakan hasil riset dan rekomendasi nasional dan lokal.

Sebagaimana dibahas dalam Bab 1, implementasi dari sebuah hasil riset dan rekomendasi, harus memenuhi karakteristik sebagai berikut: 1) melalui identifikasi faktor risiko dan kemungkinan tindakan intervensi; 2) melakukan identifikasi populasi sasaran; 3) memiliki tujuan yang jelas dan realistis; 4) dilengkapi rancangan cara berkomunikasi; 5) perubahan yang direncanakan bisa diukur dengan indikator yang sesuai; 6) melibatkan semua pemangku kepentingan yang terkena dampak (pasien, masyarakat, sistem perawatan kesehatan, organisasi profesi); 7) biaya yang diperlukan realistis; dan 8) menggunakan saluran komunikasi yang efektif dan disukai pasien atau masyarakat luas (TV, internet, *smartphone*, media sosial).

Strategi implementasi untuk pencegahan dan pengendalian alergi dapat dilakukan melalui peningkatan pengetahuan dalam upaya pencegahan primer, sekunder, dan tersier yang dapat diperoleh dari berbagai penelitian, misalnya: mekanisme perkembangan alergi, induksi toleransi dan regulasi sistem imunitas setelah sensitisasi alergi, kecacatan barrier pada kulit dan saluran pernapasan, peran mikrobiota manusia pada berbagai sistem organ, deteksi dini alergi, dan hubungan antara dermatitis atopik dan alergen inhalan. Implementasi dapat dilakukan dengan menghilangkan atau mengurangi paparan dini terhadap polutan, termasuk produk tembakau dan polusi udara, memperkuat penelitian tentang perkembangan dan progresivitas alergi, menginduksi toleransi oleh paparan alergen alami dini, imunoterapi, dan paparan alami terhadap keanekaragaman mikroba, melakukan diagnosis dan pengobatan dini dan benar untuk pengendalian penyakit dan hidup sehat.

Peningkatan sumber daya untuk implementasi pencegahan dan pengendalian alergi dapat dilakukan melalui pengembangan komunitas kesehatan yang sistematis dan peningkatan layanan kesehatan di semua tingkat, serta penggalangan dukungan dari para pembuat kebijakan, mengurangi paparan lingkungan, mendanai penelitian, memastikan habitat alami dan mendorong individu untuk meningkatkan gaya hidup dan menghindari paparan merokok.

bahwa gagalnya eliminasi alergen makanan akan mengganggu pencapaian penerimaan manfaat imunoterapi oleh pasien.

5. Perubahan ke arah perbaikan dapat diukur dengan indikator peningkatan kepuasan orang tua pasien dan penurunan angka *drop-out*.
6. Pemangku kepentingan yang dilibatkan adalah pasien alergi, masyarakat, dokter, perawat, petugas kesehatan lainnya, organisasi profesi, pusat pelayanan kesehatan primer, pusat pelayanan kesehatan lanjut (RS), kementerian kesehatan, peneliti, universitas/lembaga riset, dan industri nasional.
7. Pembiayaan implementasi difokuskan untuk edukasi pada pasien dan tenaga kesehatan.
8. Saluran komunikasi untuk meningkatkan efektivitas implementasi dibentuk melalui penyuluhan langsung yang menekankan bahwa gagalnya eliminasi alergen makanan akan mengganggu peredaan gejala pada pasien yang mendapat imunoterapi yang akan menurunkan kepuasan orang tua pasien dan meningkatkan angka *drop-out*.

IMPLEMENTASI HASIL PENELITIAN TENTANG DETEKSI DINI SIFAT ATOPIK

Penelitian tentang deteksi dini sifat atopik dengan teknologi yang mudah dan murah menghasilkan fakta: 1) jumlah pasien anak yang dikonsulkan dan masuk dalam kriteria inklusi penelitian adalah 220 anak, dengan 62 (28,2%) dirujuk oleh dokter umum, 140 (63,6%) oleh dokter spesialis anak, 14 (6,4%) dari dokter spesialis kulit dan kelamin, 4 orang (1,8%) oleh dokter spesialis THT; 2) kelompok usia bayi meliputi 5,5%, balita 38,2%, anak sekolah 48,2%, remaja awal 5,5%, dan remaja akhir 2,7%. Terdapat 110 pasien (50,0%) yang memenuhi 3 karakteristik atopi dan 105 pasien (94,6%) dengan hasil SPT positif; 3) sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, dan nilai prediksi negatif masing-masing adalah 99,5% (95% CI 0,898-0,980), 94,5% (95% CI 0,886-0,975), 94,6% (95% CI 0,887-0,975), dan 95,4% (95% CI 0,897-0,980). Dari penelitian penulis didapatkan kesimpulan bahwa tiga informasi yang meliputi kronisitas, keberulangan gejala dengan

paparan yang sama, dan riwayat alergi keluarga dapat digunakan sebagai cara identifikasi sifat atopik yang sederhana dan murah pada anak yang mengalami gejala saluran pernapasan.

Implementasi hasil penelitian deteksi dini sifat atopik dengan piranti yang sederhana dan murah dalam praktik layanan alergi digambarkan sebagai berikut.

1. Pada anak yang diduga alergi, tiga informasi yang meliputi kronisitas, keberulangan gejala dengan paparan yang sama, dan riwayat alergi keluarga dapat digunakan sebagai cara identifikasi sifat atopik yang mudah dan murah pada anak yang mengalami gejala saluran pernapasan.
2. Populasi sasaran dari implementasi hasil riset ini adalah anak yang diduga alergi.
3. Tujuan dari implementasi ini adalah terlaksananya deteksi dini alergi di layanan kesehatan primer.
4. Rancangan komunikasi untuk efektivitas implementasi meliputi informasi kepada masyarakat mengenai dampak gagalnya deteksi dini alergi pada pertumbuhan dan perkembangan anak alergi.
5. Perubahan ke arah perbaikan dapat diukur dengan indikator berupa menurunnya angka keterlambatan deteksi dan intervensi dini alergi.
6. Pemangku kepentingan yang dilibatkan adalah pasien alergi, masyarakat, dokter, perawat, petugas kesehatan lainnya, organisasi profesi, pusat pelayanan kesehatan primer, pusat pelayanan kesehatan lanjut (RS), pemerintah, dan peneliti.
7. Pembiayaan implementasi difokuskan pada edukasi.
8. Saluran komunikasi untuk meningkatkan efektivitas implementasi meliputi temu ilmiah *online* dan *offline* untuk perbaikan deteksi dan intervensi dini di layanan kesehatan primer.

IMPLEMENTASI HASIL PENELITIAN TENTANG 3 TANDA PEMBEDA ALERGI DAN INFEKSI RESPIRATORIK

Penelitian tentang 3 tanda pembeda alergi dan infeksi respiratorik menghasilkan fakta: 1) jumlah sampel 60 anak memenuhi kriteria inklusi.

Jenis kelamin laki-laki 60% dan perempuan 40%. Dari pemeriksaan laboratorium, didapatkan sebanyak 26 subjek (43,4%) menunjukkan infeksi, dan 34 subjek (56,6%) non infeksi; 2) terdapat 28 pasien (82,4%) yang memenuhi 3 tanda klinis alergi dengan hasil penanda laboratorium non infeksi; 3) sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif dan nilai prediksi negatif, *likelihood ratio positive*, *likelihood ratio negative* berturut-turut adalah sebesar 82,3%; 80,7%; 84,8%; 77,7%; 4,24; dan 0,22. Dari penelitian penulis didapatkan kesimpulan bahwa tiga tanda klinis (demam, sekret nasal, dan waktu perlangsungan gejala) dapat membedakan dengan baik antara penyebab infeksi dengan paparan alergen pada anak alergi yang sedang mengalami gejala gangguan saluran napas.

Implementasi hasil penelitian tentang 3 tanda pembeda alergi dan infeksi respiratorik dalam praktik sehari-hari digambarkan sebagai berikut.

1. Pada anak alergi yang diduga mengalami kekambuhan, tiga tanda klinis (demam, sekret nasal, dan waktu perlangsungan gejala) dapat membedakan dengan baik antara penyebab infeksi dengan paparan alergen pada anak alergi yang sedang mengalami gejala gangguan saluran napas.
2. Populasi sasaran dari implementasi hasil riset ini adalah anak alergi yang diduga mengalami kekambuhan.
3. Tujuan dari implementasi adalah melaksanakan metode yang sederhana untuk membedakan kekambuhan alergi dengan infeksi yang mampu laksana dan akurat.
4. Rancangan komunikasi untuk efektivitas implementasi meliputi informasi kepada masyarakat mengenai dampak gagalnya membedakan kekambuhan alergi dengan infeksi.
5. Perubahan ke arah perbaikan dapat diukur dengan indikator berupa penurunan angka penggunaan antibiotik yang tidak rasional dan atau eliminasi makanan alergenik yang tidak perlu.
6. Pemangku kepentingan yang dilibatkan adalah pasien alergi, masyarakat, dokter, perawat, petugas kesehatan lainnya, organisasi profesi, pusat pelayanan kesehatan primer, pusat pelayanan kesehatan lanjut (RS), pemerintah, dan peneliti.

7. Pembiayaan implementasi difokuskan pada edukasi.
8. Saluran komunikasi untuk meningkatkan efektivitas implementasi meliputi temu ilmiah *online* dan *offline* untuk membedakan kekambuhan alergi dengan infeksi di layanan kesehatan prime dengan metode yang sederhana yang akurat.

IMPLEMENTASI HASIL PENELITIAN PERCEPATAN TIMBULNYA MANFAAT IMUNOTERAPI SUBLINGUAL DENGAN PROBIOTIK

Penelitian tentang percepatan pencapaian manfaat imunoterapi sublingual dengan probiotik menghasilkan fakta: 1) hasil analisis statistik menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan antar kelompok dalam parameter secara klinis (FEV 1 *reversibility*, skor pengobatan, dan skor gejala); 2) perbedaan antar kelompok dalam parameter imunologis dalam hal IgE total, IFN- γ , IL-2RB, IL-4, IL5, IL10, dan TGF- β juga tidak signifikan; 3) jumlah eosinofil menurun pada subjek yang mendapat kombinasi SLIT dengan probiotik. Dari penelitian penulis didapatkan kesimpulan bahwa probiotik dapat meningkatkan efikasi imunoterapi sublingual pada asma alergi anak melalui penurunan jumlah eosinofil.

Implementasi hasil penelitian tentang percepatan pencapaian manfaat imunoterapi sublingual dengan probiotik dalam kehidupan sehari-hari digambarkan sebagai berikut.

1. Pada anak alergi yang mendapatkan imunoterapi, percepatan mendapatkan manfaat dari imunoterapi sublingual bisa didapatkan dengan pemberian probiotik. Percepatan ini akan menurunkan angka *drop-out*.
2. Populasi sasaran dari implementasi hasil riset ini adalah anak alergi yang mendapatkan imunoterapi sublingual.
3. Tujuan dari implementasi adalah menurunkan angka *drop-out*.
4. Rancangan komunikasi untuk efektivitas implementasi meliputi informasi kepada masyarakat mengenai dampak ketidakpercayaan orang tua pada imunoterapi sublingual terhadap angka *drop-out* program imunoterapi sublingual.

5. Perubahan ke arah perbaikan dapat diukur dengan indikator peningkatan kepuasan orang tua pasien dan penurunan angka *drop-out* imunoterapi sublingual.
6. Pemangku kepentingan yang dilibatkan adalah pasien alergi, masyarakat, dokter, perawat, petugas kesehatan lainnya, organisasi profesi, pusat pelayanan kesehatan primer, pusat pelayanan kesehatan lanjut (RS), pemerintah, dan peneliti.
7. Pembiayaan implementasi difokuskan pada edukasi.
8. Saluran komunikasi untuk meningkatkan efektivitas implementasi meliputi temu ilmiah *online* dan *offline* untuk peningkatan kepuasan orang tua pasien dan penurunan angka *drop-out* imunoterapi sublingual.

IMPLEMENTASI HASIL PENELITIAN PERCEPATAN PENCAPAIAN MANFAAT IMUNOTERAPI SUBKUTAN DENGAN SOD

Penelitian tentang percepatan pencapaian manfaat imunoterapi subkutan dengan SOD menghasilkan fakta: 1) terdapat peningkatan yang signifikan dari *baseline* dalam FEV1 *reversibility* pada kedua kelompok. Juga ada perbaikan yang signifikan pada skor gejala dan skor obat pada kedua kelompok; 2) terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok di semua variabel hasil; 3) peningkatan rata-rata dalam FEV1 *reversibility* dibandingkan awal (*baseline*) adalah 1,97% untuk plasebo dan 16,03% untuk Superoxide Dismutase, dengan perbedaan rata-rata adalah -9,46 (interval kepercayaan 95% untuk perbedaan -14,02 hingga -4,89). Peningkatan rata-rata skor pengobatan (obat) dari awal adalah 2,15 untuk plasebo dan 6,80 untuk Superoxide Dismutase dengan perbedaan rata-rata adalah 4,69 (interval kepercayaan 95% untuk perbedaan -7,12 hingga -2,26); 4) peningkatan rata-rata dalam skor gejala dari awal adalah 5,25 untuk plasebo dan 8,60 untuk Superoxide Dismutase dengan perbedaan rata-rata adalah -7,62 (interval kepercayaan 95% untuk perbedaan -11,12 hingga -4,124). Interaksi yang signifikan antar jenis perlakuan dan antar minggu penilaian untuk FEV1 *reversibility*, skor gejala, dan skor obat ($P = 0,005$) menunjukkan perbedaan antara dua kelompok terapi selama

penelitian dalam percepatan perbaikan klinis. Dari penelitian penulis didapatkan kesimpulan bahwa Superoxide Dismutase mempercepat peredaan gejala pada anak asma alergi tungau debu rumah yang mendapat imunoterapi.

Implementasi hasil penelitian tentang percepatan pencapaian manfaat imunoterapi sublingual dengan probiotik dalam praktik sehari-hari digambarkan sebagai berikut.

1. Pada anak alergi yang mendapatkan imunoterapi subkutan, percepatan mendapatkan manfaat dari imunoterapi subkutan bisa didapatkan dengan pemberian SOD. Percepatan ini akan menurunkan angka *drop-out* imunoterapi subkutan.
2. Populasi sasaran dari implementasi hasil riset ini adalah anak alergi yang mendapatkan imunoterapi subkutan.
3. Tujuan dari implementasi adalah menurunkan angka *drop-out* imunoterapi subkutan.
4. Rancangan komunikasi untuk efektivitas implementasi meliputi informasi kepada masyarakat mengenai dampak ketidakpercayaan orang tua pada imunoterapi subkutan terhadap angka *drop-out* program imunoterapi subkutan.
5. Perubahan ke arah perbaikan dapat diukur dengan indikator peningkatan kepuasan orang tua pasien dan penurunan angka *drop-out* imunoterapi subkutan.
6. Pemangku kepentingan yang dilibatkan adalah pasien alergi, masyarakat, dokter, perawat, petugas kesehatan lainnya, organisasi profesi, pusat pelayanan kesehatan primer, pusat pelayanan kesehatan lanjut (RS), pemerintah, dan peneliti.
7. Pembiayaan implementasi difokuskan pada edukasi.
8. Saluran komunikasi untuk meningkatkan efektivitas implementasi meliputi temu ilmiah *online* dan *offline* untuk peningkatan kepuasan orang tua pasien dan penurunan angka *drop-out* imunoterapi subkutan.

AUP 2021

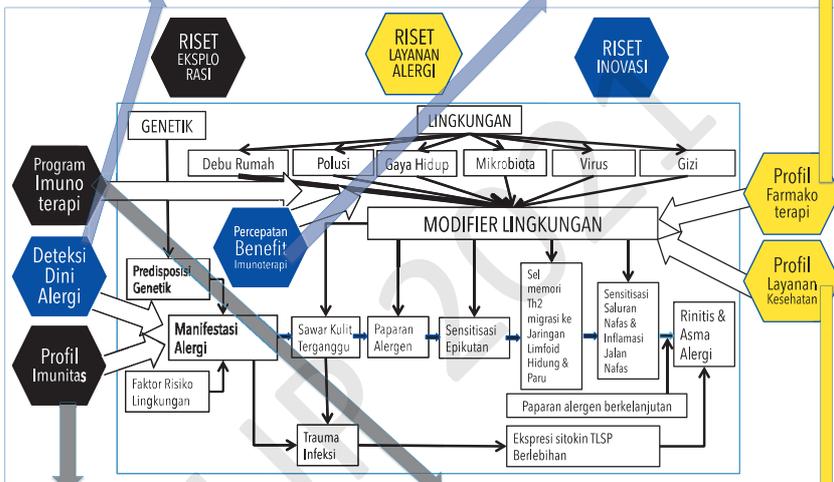
Rekomendasi untuk Layanan Alergi di Indonesia



Berdasarkan studi pustaka dan hasil-hasil riset penulis yang dilakukan untuk mengeksplorasi penyebab masalah maupun upaya untuk mencari solusi (yang dituliskan pada bab dua hingga bab duabelas pada buku referensi ini), maka rekomendasi disusun dalam skema berikut ini.

Perlunya penyusunan panduan nasional praktek kedokteran terintegrasi untuk layanan alergi, khususnya untuk penyakit-penyakit alergi yang sering ditemui di layanan kesehatan primer. Untuk diagnosis dengan karakteristik pasien yang sama diberlakukan Panduan Praktek Klinik yang seragam.

- Pada anak yang diduga alergi, 3 informasi yang meliputi kronisitas, keberulangan gejala dengan paparan yang sama, dan riwayat alergi keluarga dapat digunakan sebagai cara identifikasi sifat atopik
- Pada anak alergi yang diduga mengalami kekambuhan, 3 tanda klinis (demam, sekret nasal, dan waktu perlangsungan gejala) dapat digunakan membedakan dengan baik antara penyebab infeksi dengan paparan alergen.
- Percepatan mendapatkan manfaat dari imunoterapi sublingual bisa didapatkan dengan pemberian probiotik.
- Percepatan mendapatkan manfaat dari imunoterapi subkutan bisa didapatkan dengan pemberian SOD.

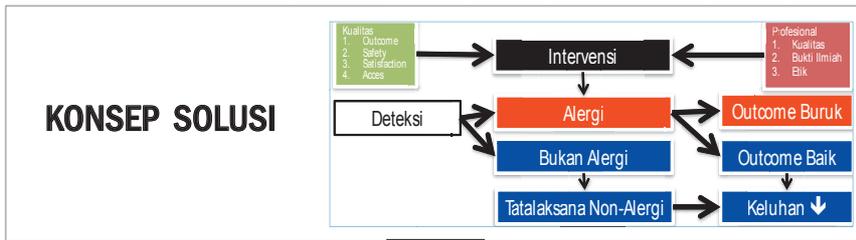


- Outcome sebuah riset alergi sebaiknya dapat mengukur parameter klinis dan parameter imunologis.
- Parameter imunologis yang diukur harus meliputi homeostasis imunitas
- Imunoterapi dengan ekstraks alergen lokal perlu disosialisasikan dan dikembangkan
- Edukasi imunoterapi harus menyebutkan bahwa imunoterapi hanya memperbaiki gejala alergi yang disebabkan oleh alergen debu rumah.

Di layanan primer, untuk mengklarifikasi pasien yang datang dengan gejala yang tidak jelas dan diduga alergi, diperlukan tenaga kesehatan/dokter yang terlatih, karena pada umumnya pengetahuan tentang alergi di layanan primer masih kurang.

Boks-boks rekomendasi. Posisi boks rekomendasi disesuaikan dengan titik-titik penyelesaian masalah potensial dalam diagram perjalanan alamiah penyakit alergi.

Jenis rekomendasi berdasarkan sasarannya (peneliti, institusi layanan kesehatan, dan dokter spesialis/subspesialis) dapat dilihat dalam skema berikut ini.



- REKOMENDASI**
- Untuk Riset Alergi**
Outcome sebuah riset alergi sebaiknya dapat mengukur parameter klinis dan parameter imunologis. Parameter imunologis yang diukur harus meliputi homeostasis imunitas
- Untuk Layanan Kesehatan**
1. Di layanan primer, untuk mengklarifikasi pasien yang datang dengan gejala yang tidak jelas dan diduga alergi, diperlukan tenaga kesehatan/dokter yang terlatih, karena pada umumnya pengetahuan tentang alergi di layanan primer masih kurang.
 2. Perlu penyusunan panduan nasional praktek kedokteran terintegrasi untuk layanan alergi, khususnya untuk penyakit-penyakit alergi yang sering ditemui di layanan kesehatan primer. Untuk diagnosis dengan karakteristik pasien yang sama diberlakukan Panduan Praktek Klinik yang seragam
 3. Pada anak yang diduga alergi, 3 informasi yang meliputi kronisitas, keberulangan gejala dengan paparan yang sama, dan riwayat alergi keluarga dapat digunakan sebagai cara identifikasi sifat atopik
 4. Pada anak alergi yang diduga mengalami kekambuhan, 3 tanda klinis (demam, sekret nasal, dan waktu perlangsungan gejala) dapat digunakan membedakan dengan baik antara penyebab infeksi dengan paparan alergen
- Untuk Layanan Spesialis/Subspesialis**
1. Percepatan mendapatkan manfaat dari imunoterapi sublingual bisa didapatkan dengan pemberian probiotik.
 2. Percepatan mendapatkan manfaat dari imunoterapi subkutan bisa didapatkan dengan pemberian SOD
 3. Imunoterapi dengan ekstrak alergen lokal perlu disosialisasikan dan dikembangkan
 4. Edukasi imunoterapi harus menyebutkan bahwa imunoterapi hanya memperbaiki gejala alergi yang disebabkan oleh alergen debu rumah.

Boks-boks rekomendasi. Posisi boks rekomendasi disesuaikan dengan titik-titik penyelesaian masalah potensial dalam diagram perjalanan alamiah penyakit alergi.

AUP 2021

Tentang Penulis



Dr. Anang Endaryanto, dr., Sp.A(K) lahir di Surabaya pada tanggal 23 April 1963, lulus sebagai dokter umum dari Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga pada tahun 1988, selanjutnya mengikuti wajib kerja sarjana di Kabupaten Bengkulu Utara sebagai Kepala Puskesmas Kecamatan Perwakilan Batiknau sampai tahun 1991. Setelah 1 tahun menjadi Kepala Puskesmas, tahun 1989 mendapatkan penghargaan sebagai Kepala Puskesmas berprestasi terbaik se Provinsi Bengkulu. Selanjutnya dipindah ke Kantor Wilayah Departemen Kesehatan Provinsi Bengkulu untuk menjadi Kepala Seksi Penyusunan Program sampai tahun 1994.

Mulai bulan Juli tahun 1994 mengikuti program pendidikan dokter spesialis ilmu kesehatan anak di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo dan lulus pada tahun 1997. Kemudian bekerja sebagai staf medis fungsional Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo dan staf Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga sampai tahun 1998. Tahun 1999 melaksanakan kembali wajib kerja sarjana yang kedua kalinya (saat ini sebagai dokter spesialis anak) di RSUD Kabupaten Pamekasan hingga tahun 2001.

Setelah wajib kerja sarjana kedua selesai tahun 2001, kembali bekerja sebagai staf medis fungsional merangkap sebagai dokter pendidik klinis

di Divisi Alergi Imunologi SMF Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo dan sebagai lektor kepala di Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Mengikuti pendidikan doktor dalam ilmu kedokteran Program Pascasarjana Universitas Airlangga mulai tahun 2004 dan dinyatakan lulus pada tahun 2007 dengan predikat *cumlaude* sekaligus mendapat penghargaan sebagai lulusan doktor terbaik. Pada tahun 2008 dilantik sebagai Konsultan Alergi Imunologi oleh Kolegium Ilmu Kesehatan Anak Indonesia. Pada tahun 2016 mendapat penghargaan Satya Lencana Karya Satya dari Presiden RI. Pada tahun 2019 dinyatakan lulus dari Pelatihan Kepemimpinan Nasional Tingkat II dengan prestasi istimewa dari Lembaga Administrasi Negara Republik Indonesia, serta mendapat penghargaan *Makarti Bhakti Nagari Award* pada tahun 2019. Pada tahun 2019, proyek inovasi sistem pelayanan kegawadaruratan yang dirancang penulis untuk RSUD Dr. Soetomo mendapatkan *Persi Award* sebagai *the best human resource development project*.

Berbagai pelatihan dan kursus di bidang alergi imunologi di dalam dan di luar negeri telah diikuti (Switzerland tahun 2002; WHO tahun 2003 dan 2008; Jerman tahun 2005; Jepang tahun 2006, 2014, dan 2016; Thailand tahun 2007; Amerika Serikat tahun 2004 dan 2009; Italia tahun 2010; Singapura tahun 2010 dan 2011; Switzerland tahun 2012; Denmark tahun 2014; dan Belanda tahun 2015). Sertifikat dalam bidang pendidikan, penelitian dan manajemen yang telah diperoleh adalah sertifikat *Ethical Clearance Reviewer* dan sertifikat *Good Clinical Practice* dari Singapura tahun 2003 dan dari Indonesia tahun 2020, sertifikat AA dan Pekerti dari Universitas Airlangga tahun 2007, sertifikat Konsultan Alergi Imunologi dari Kolegium Ilmu Kesehatan Anak Indonesia tahun 2008, sertifikat *reviewer* penelitian bidang kesehatan dari Kemendiknas RI tahun 2011, sertifikat keahlian *procurement* dari Pemerintah RI tahun 2013, sertifikat dosen dari Kemenristekdikti tahun 2017, dan sertifikat kepemimpinan nasional tingkat II tahun 2019.

Dalam penelitian, sejak tahun 1999 telah tiga kali menjadi peneliti pada beberapa penelitian internasional (multisenter) di bidang alergi imunologi, lima kali menjadi peneliti utama pada beberapa penelitian

nasional, dan 223 kali menjadi peneliti pada berbagai penelitian lokal. *Research grant* yang pernah diperoleh adalah satu kali sebagai peneliti utama dari Kolegium Ilmu Kesehatan Anak Indonesia (tahun 2004), dua kali sebagai peneliti utama dari *Eijkman Biomol Institute* (tahun 2006 dan 2007), satu kali sebagai peneliti dari Kementerian Ristek RI (2007), dua kali sebagai peneliti utama dari Kementerian Pendidikan Nasional (tahun 2009 dan 2011), satu kali sebagai peneliti utama dari Morinaga Jepang (tahun 2015), satu kali mendapat Hibah Inovasi Perguruan Tinggi di Industri dalam Pengembangan Puduksi Alergen tahun 2018, dua kali mendapatkan hibah *review* sistematik Kemenristek tahun 2019 dan tahun 2020. Sejak tahun 1999 telah berpartisipasi dalam 91 publikasi ilmiah hasil riset sebagai *author* maupun *co-author* di berbagai jurnal nasional dan internasional termasuk 15 publikasi di jurnal terindeks Scopus, serta 1 publikasi di jurnal terindeks Web of Science.

Dalam organisasi profesi ilmu kesehatan anak, penulis menjadi Pengurus Pusat Ikatan Dokter Anak Indonesia sejak tahun 2011 sampai 2017, pengurus Ikatan Dokter Anak Indonesia cabang Jawa Timur sejak tahun 2011, pengurus Unit Kerja Kegiatan (UKK) Alergi Imunologi Ikatan Dokter Anak Indonesia sejak tahun 2006 sampai 2017, dan anggota Satgas Imunisasi Ikatan Dokter Anak Indonesia sejak tahun 2011 sampai 2018.

Dalam pendidikan, saat ini aktif mengajar sebagai dosen Universitas Airlangga dalam mata kuliah ilmu kesehatan anak (KDP301/KUC410/KUP510), patofisiologi (BIF310), dan metode penelitian (IRS 164) untuk mahasiswa S1 Fakultas Kedokteran dan Fakultas Kedokteran Gigi, mata kuliah epidemiologi klinik (KME633) untuk mahasiswa peserta program pendidikan dokter spesialis Fakultas Kedokteran, mata kuliah *Evidence Based Medicine* dan *Patient Safety* (KD1602) untuk mahasiswa S2 Fakultas Kesehatan Masyarakat (program studi administrasi dan kebijakan kesehatan) dan Fakultas Farmasi (program studi spesialis Farmasi Klinis), mata kuliah penunjang disertasi (MKPD) dalam imunologi probiotik (IPD154) untuk mahasiswa S3 Fakultas Kedokteran dan Fakultas Kesehatan Masyarakat, serta mata kuliah pengembangan sumberdaya manusia untuk mahasiswa S3 Program Pasca Sarjana. Memiliki pengalaman 20

kali menjadi *co-promotor* program Doktor (S3) di Universitas Airlangga dan Universitas Brawijaya pada tahun 2010 sampai tahun 2020.

Dalam manajemen, saat ini penulis mendapat tugas sebagai Direktur Pelayanan Medik dan Keperawatan RSUD Dr Soetomo di Surabaya (sejak tahun 2018-2020), Direktur Pendidikan Profesi dan Penelitian RSUD Dr Soetomo di Surabaya (sejak tahun 2016 sampai tahun 2018), Kepala Bidang Pendidikan dan Pelatihan RSUD Dr. Soetomo (sejak tahun 2011 sampai tahun 2016), Ketua Divisi Alergi Imunologi SMF/Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo/Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga (sejak tahun 2007 sampai tahun 2016), Wakil Ketua Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr Soetomo (sejak tahun 2006 sampai tahun 2017), anggota Tim *Health Technology Assessment* RSUD Dr. Soetomo (sejak tahun 2010), anggota Badan Perwakilan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga (sejak tahun 2011 sampai tahun 2017). Pernah menjadi Sekretaris Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga (tahun 2008 sampai tahun 2011) dan Ketua *Medical Research Unit* Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga (tahun 2010 sampai tahun 2012). Penulis juga menjabat sebagai Ketua Panitia Akreditasi RSUD Dr. Soetomo sejak tahun 2017 sampai sekarang, dan Ketua Satgas COVID-19 RSUD Dr. Soetomo sejak bulan April tahun 2020.

Memahami & Mengurai
Kompleksitas Manajemen **Alergi**
pada Anak Indonesia

