

TINJAUAN PUSTAKA

VAKSIN TUNGAU DEBU RUMAH: TEROBOSAN BARU UNTUK MENGATASI TANTANGAN DERMATITIS ATOPIK

HOUSE DUST MITE VACCINE: AS A NEW BREAKTHROUGH FOR CHALLENGING ATOPIC DERMATITIS

Aryani Adji¹, Nurdjannah J. Niode¹, Lorettha Wijaya², Devita Putri¹

¹ Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Jl. Raya Tanawangko no. 56, Manado, 95115

² Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jl. Pluit Raya no. 2, Jakarta, 14440

* **Korespondensi:** aryaniadji@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory disease often associated with house dust mite (HDM) allergens, particularly *Dermatophagoides pteronyssinus*. Current management lacks adequate long-term protection.

Objective: This review aims to explore the potential of the HDM vaccine as a breakthrough in AD management.

Methods: The article is compiled through a literature review of journals, books, and other relevant documents discussing AD, immunotherapy, and vaccination. Data were comprehensively analyzed to support the conclusions.

Discussion: Skin barrier dysfunction and IgE-mediated immune responses are key factors in AD pathogenesis. Epitope-based HDM vaccination offers a high potential for prevention. *In silico* studies show promising results, but further validation through *in vitro* and *in vivo* studies is required. The development of multi-epitope HDM vaccines could be a long-term alternative for AD.

Conclusion: HDM vaccination holds significant promise as a primary prevention strategy for AD; however, further research is needed for clinical application.

Key Words: atopic dermatitis, vaccine, house dust mite

ABSTRAK

Pendahuluan: Dermatitis atopik (DA) adalah penyakit inflamasi kronis yang sering dikaitkan dengan alergen tungau debu rumah (TDR), terutama *Dermatophagoides pteronyssinus*. Penatalaksanaan saat ini belum memadai untuk memberikan perlindungan jangka panjang.

Tujuan: Tinjauan ini bertujuan untuk mengeksplorasi potensi vaksin TDR sebagai terobosan baru dalam pengelolaan DA.

Metode: Artikel ini disusun melalui telaah literatur dari jurnal, buku, dan dokumen relevan lainnya yang membahas DA, imunoterapi, dan vaksinasi terkait. Data dianalisis secara komprehensif untuk mendukung kesimpulan.

Diskusi: Disfungsi sawar kulit dan respons imun yang dimediasi IgE adalah faktor utama dalam pathogenesis DA. Vaksinasi berbasis epitope TDR menawarkan peluang untuk pencegahan dengan efektivitas tinggi. Studi *in silico* menunjukkan hasil menjanjikan, namun validasi lebih lanjut secara *in vitro* dan *in vivo* diperlukan. Pengembangan vaksin TDR multi-epitop dapat menjadi alternatif jangka panjang untuk DA.

Simpulan: Vaksinasi TDR memiliki potensi besar sebagai strategi pencegahan primer untuk DA, namun penelitian lebih lanjut masih dibutuhkan untuk penerapan klinis.

Kata Kunci: dermatitis atopik, vaksin, tungau debu rumah

PENDAHULUAN

Sekitar 30% dari populasi global terdiagnosis dengan salah satu penyakit terkait alergi

termasuk dermatitis atopik (DA) dan prevalensinya terus meningkat setiap tahun. Dermatitis atopi (DA) adalah keadaan peradang-

an kulit kronis yang umumnya dimulai dari masa anak-anak dengan rasa gatal sebagai gejala utama.¹ Kata “atopi” pertama kali diperkenalkan pada tahun 1923 oleh Coca dan Cooke, yaitu istilah yang dipakai untuk sekelompok penyakit pada individu yang mempunyai riwayat kepekaan dalam keluarganya seperti asma bronkial, rinitis alergik, dermatitis atopik dan konjungtivitis alergik.² Dermatitis atopi sering dimulai pada awal masa pertumbuhan (*early-onset atopic dermatitis*). Lebih dari 50% anak-anak yang terkena DA pada 2 tahun pertama tanpa memiliki tanda-tanda sensitisasi IgE, tetapi mereka menjadi jauh lebih peka terhadap antigen selama masa tumbuh kembang dibandingkan dengan saat dewasa. Sebagian besar, yaitu sebanyak 70% kasus penderita DA anak, akan mengalami remisi spontan sebelum dewasa.³ Prevalensi DA adalah 10 – 20% pada anak-anak dan 1 – 3% pada dewasa, angka tersebut membuat DA menjadi masalah kesehatan masyarakat di dunia.¹

Prevalensi DA di Asia Tenggara bervariasi antar negara dari 1,1% pada usia 13-14 tahun di Indonesia sampai 17,9% pada usia 12 tahun di Singapura.³ Data di Poliklinik Kulit dan Kelamin Divisi Anak RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou Manado periode 2013-2015 menunjukkan jumlah pasien DA kasus baru pada anak sebanyak 117 pasien (15,27%).⁴

Penatalaksanaan DA masih belum maksimal walaupun dengan berbagai kemajuan teknologi saat ini. Inflamasi yang terjadi pada DA membuat ilmuwan mempertimbangkan terapi imunoterapi spesifik alergen (SIT) untuk DA. Target SIT adalah untuk memicu toleransi

spesifik alergen oleh karena itu SIT disebut juga sebagai vaksinasi alergen. Tungau debu rumah (TDR) merupakan sumber utama aeroalergen *indoor* di seluruh dunia yang berkaitan dengan beberapa penyakit alergi, salah satunya adalah DA. Vaksinasi merupakan pilihan yang paling ideal karena memberikan perlindungan yang lama dan aman karena sifat vaksin yang targetnya sangat spesifik, namun hingga saat ini masih belum ada vaksin yang efektif untuk penyakit alergi. Vaksinasi TDR sebagai terapi DA memiliki manfaat positif.^{5,6} Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk membuka wawasan mengenai pencegahan DA dengan vaksin TDR.

METODE

Makalah ini disintesis dengan menggunakan metode penelusuran dan kajian literatur dari berbagai sumber kepustakaan. Beberapa jurnal, buku, baik cetak maupun dokumen elektronik, dan sumber dan/atau informasi lainnya yang berhubungan dengan penelitian dianalisis dan dieksplorasi untuk dikumpulkan datanya. Secara holistik, peneliti mengumpulkan data dari beberapa literatur yang membahas tentang DA dan tantangan dalam penatalaksanaannya serta beberapa penelitian tentang imunoterapi dan vaksin pada DA. Penarikan simpulan dalam penelitian dibuat berdasarkan kepustakaan yang digunakan.

HASIL DAN DISKUSI

Mekanisme Respons Imun

Saat ini dasar molekuler DA mulai semakin dipahami. Beberapa penelitian telah menunjukkan disfungsi sawar kulit sebagai

bagian penting dari inisiasi penyakit DA. Studi oleh Palmer, *et al.* pada tahun 2006 menunjukkan bahwa penurunan atau hilangnya ekspresi *filaggrin* (FLG) yang diturunkan secara genetik merupakan faktor predisposisi utama untuk DA dan asma pada pasien dengan DA.⁵ Studi ini merupakan studi pertama yang menunjukkan hubungan antara ekspresi (atau kurangnya ekspresi) dari protein sawar kulit (FLG) dan risikonya terhadap DA.⁷ Umumnya, pasien DA memiliki peningkatan jumlah eosinofil dan kadar serum imunoglobulin E (IgE). Hal ini berhubungan dengan mekanisme imunologi yang berperan penting dalam patogenesis DA. Inflamasi kulit pada DA terjadi akibat interaksi antara pejamu dan lingkungan yang melibatkan keratinosit dan sel-sel imun. Inflamasi tipe-2 sangat berdampak pada ekspresi gen yang berfungsi sebagai pelindung kulit, seperti protein struktural intraseluler, lipid estraseluler, dan *junctional* protein, serta meningkatkan kolonisasi *Staphylococcus aureus* di kulit.⁸

Kelainan imunopatogenesis utama DA berkaitan dengan sel T *helper* (Th) yang berfungsi mengenali antigen dan mengatur respon imun seperti inflamasi, pertahanan terhadap infeksi virus, serta proliferasi sel T dan sel B spesifik.¹ Penderita atopi memiliki jumlah Th2 yang lebih banyak dan Th1 yang lebih sedikit. Terdapat dua tipe sel dendritik dengan afinitas yang tinggi terhadap IgE (FcεRI, reseptor IgE yang mengandung mieloid) pada DA yaitu sel Langerhans (SL) dan sel epidermal dendritik inflamasi (SEDI).^{1,8} Sel Langerhans berperan dalam presentasi alergen kulit terhadap Th2 yang memproduksi sitokin

yang terlibat dalam DA akut yaitu IL-4, IL-5, dan IL-13. Ketiga sitokin tersebut dan IFN-γ yang menurun pada DA akut akan memediasi perubahan isotipe imunoglobulin menjadi sintesis IgE dan meningkatkan ekspresi molekul adhesi pada sel endotel. Pada DA kronis, IFN-γ akan mengalami kenaikan di keratinosit dan sel Th1 akan memproduksi sitokin IL-12, IL-18, dan IL-5.⁸ Sitokin inflamasi tipe-2 secara garis besar menghambat ekspresi protein epidermis, seperti FLG, *loricrin*, dan *involucrin*, serta meningkatkan produksi asam lemak rantai pendek.⁹

Imunoglobulin E berperan pada infiltrat sel inflamasi DA melalui berbagai mekanisme termasuk reaksi bifasik, presentasi alergen oleh sel Langerhans pembawa IgE, aktivasi makrofag pembawa IgE yang dipicu alergen, dan autoreaktivitas IgE terhadap protein manusia.¹ Permukaan sel Langerhans dan makrofag yang menginfiltrasi lesi DA membawa IgE. Terdapat 2 macam reseptor IgE, yaitu reseptor berafinitas tinggi dan yang berafinitas rendah. Reseptor IgE pada sel Langerhans berafinitas tinggi, sedangkan reseptor IgE pada makrofag berafinitas rendah. Sebagian besar pasien DA mengalami peningkatan kadar IgE yang lebih tinggi meskipun tidak memiliki alergi. Antibodi IgE autoreaktif dapat menimbulkan proses autoimun-alergi dan inflamasi yang terus berlangsung. Respon imun IgE dicetuskan oleh alergen lingkungan dan reaksi inflamasi dipertahankan oleh imunitas seluler maupun humoral.⁹

Pruritus akut pada DA dipicu oleh Pelepasan berbagai macam mediator ke kulit setelah terpajan alergen, meski perkembangan

lesi eksematosa bergantung pada trauma kulit akibat garukan.¹ Proses inflamasi akan terjadi akibat keratinosit mengeluarkan berbagai sitokin proinflamasi, antara lain IL-1, TNF- γ , IL-4 dan kemokin CC yang mampu mengarahkan limfosit, eosinofil, dan makrofag ke tempat terjadinya inflamasi. Pada tahap ini sel residen dan sel yang menginfiltrasi akan mengeluarkan sitokin dan mediator yang akan mempertahankan inflamasi. Dermatitis atopi merupakan hasil kombinasi antara berbagai mekanisme selular spesifik maupun nonspesifik yang bertugas memicu dan mempertahankan inflamasi.⁹

Tungau Debu Rumah (TDR)

Paparan terhadap alergen inhalan seperti serbuk sari, jamur, tungau, dan bulu binatang berhubungan dalam perjalanan penyakit pada beberapa kasus DA. Walker pertama kali melaporkan pada tahun 1918 bahwa alergen inhalan tampaknya lebih sering mengakibatkan rasa gatal dan lesi atopik pada anak-anak yang lebih tua dan orang dewasa setelah individu tersebut tersensitisasi secara inhalasi bronkial. Perbaikan klinis dapat terjadi bila individu tersebut tidak terpapar atau berada dalam lingkungan yang kurang alergen.⁹ Kadar IgE meningkat pada individu yang sering tersensitisasi dengan tungau, serbuk sari, dan bulu binatang, serta berhubungan erat dengan tingkat keparahan penyakit. Mekanisme alergen dapat memasuki tubuh dan memperberat eksema masih dalam perdebatan, namun hal ini berhubungan dengan fungsi sawar kulit yang mendukung invasi alergen ke dalam epidermis. Uji coba terkontrol acak menun-

jukkan bahwa sensitisasi terhadap alergen inhalan dapat juga melalui transkutan.¹⁰

Tungau mengandung alergen dari feses lebih dari 200 kali berat tubuhnya. Setiap gram debu mengandung 1000 tungau dan 250.000 alergen dari butiran feses. Kurang lebih 80% penderita alergi TDR mempunyai antibodi IgE spesifik terhadap alergen kelompok I (Der p I dan Der f I).⁹ Tungau debu rumah terutama ditemukan pada lingkungan rumah yang lembab, kasur kapuk, bantal, guling, serta perabot rumah yang lain. Sumber debu dengan jumlah TDR terbanyak adalah pada debu kamar tidur terutama debu kasur dan kolong tempat tidur.¹¹

Penelitian kadar alergen Der p 1 dihubungkan dengan penyakit alergi telah banyak dilakukan di berbagai tempat di luar Indonesia, tetapi di Indonesia masih sangat kurang. Alergen *D. pteronyssinus* yaitu Der p 1 diduga merupakan penyebab paling sering dari alergi pada manusia karena tingginya kadar Der p 1 pada feses dan banyaknya jumlah partikel ini diproduksi setiap hari. Sebuah studi di Sulawesi Utara menunjukkan bahwa tungau debu rumah (*D. pteronyssinus*) adalah pencetus utama DA (66,8% kasus).¹¹

Penatalaksanaan

Rekomendasi utama untuk penanganan DA saat ini adalah menjaga hidrasi kulit, penggunaan terapi topikal, serta menghindari faktor pencetus terutama alergen (jika diketahui) dan stresor emosional. Perawatan DA terutama berpusat pada penggunaan kortikosteroid topikal dan/atau imunomodulator, dan untuk kasus sedang sampai berat digunakan

imunopresesi sistemik dan/atau fototerapi UVA/UVB.¹ Selain itu, beberapa dokter juga merekomendasikan antihistamin meskipun hasilnya kurang memuaskan. Agen-agen ini tidak terbukti terlalu efektif dan tidak tanpa efek samping. Sebuah studi tentang efek samping tersebut menunjukkan bahwa penggunaan kortikosteroid topikal dapat dikaitkan dengan perkembangan diabetes tipe 2. Sebagai upaya untuk menghindari atau meminimalkan efek samping yang terkait dengan jangka panjang penggunaan steroid topikal dan untuk manajemen jangka panjang dari *flare*, banyak dokter mempertimbangkan terapi proaktif dengan kortikosteroid topikal dan/atau imunomodulator topikal.³ Ide dari pendekatan terapeutik ini adalah untuk terus menggunakan terapi topikal (baik kortikosteroid atau imunomodulator, biasanya dua kali seminggu) untuk daerah yang sebelumnya terkena untuk mengontrol peradangan subklinis menghasilkan pengurangan *flare* dan peningkatan kualitas hidup untuk pasien.¹²

Agen lain yang menargetkan respon imun DA seperti *crisaborole* dan inhibitor PDE4 berbasis boron topikal, telah disetujui oleh FDA pada tahun 2016 untuk pengobatan DA ringan-sedang. *Crisaborole* secara efektif mengurangi ukuran lesi, area kulit yang bebas lesi, dan tidak terkait dengan efek samping bila dibandingkan dengan plasebo.^{12,13} Dengan menghambat PDE4, *crisaborole* memungkinkan kontrol peradangan seluler yang lebih baik, menghalangi pelepasan sitokin dan mencegah sinyal hilir faktor nuklir-kB. Baru-baru ini, agen biologik yang menargetkan peradangan Th2 telah dikembangkan. Dupi-

lumab (Regeneron dan Sanofi) adalah antibodi monoklonal manusia yang menargetkan subunit reseptor IL-4 yang menghalangi pensinyalan IL-4 dan IL-13 yang merupakan sitokin kunci dalam respon imun Th2, dinilai yang paling sukses untuk pengobatan orang dewasa dengan DA mendapatkan persetujuan FDA pada tahun 2017.¹²

Agen biologik lain yang secara efektif telah diterapkan pada gangguan atopi lainnya, seperti IL-5 (mepolizumab; disetujui untuk asma berat), IgE (omalizumab; disetujui untuk asma dan urtikaria idiopatik kronis), atau PGD2 (timapiprant, antagonis CRTH2) belum menunjukkan hasil yang signifikan secara statistik pada penelitian *randomized controlled trial* (RCT) bila digunakan untuk kasus DA. Sebuah studi skala kecil tentang omalizumab yang diberikan kepada responden yang merupakan karier mutasi non-FLG, menunjukkan bahwa anti-IgE kurang bermanfaat untuk pasien dengan defisiensi sawar kulit primer.⁹ Hasil yang baik telah dilaporkan dari studi fase 2b menggunakan inhibitor JAK topikal, ruxolitinib pada DA menunjukkan peningkatan skor EASI yang signifikan pada krim ruxolitinib 1,5% dua kali sehari versus vehikulum pada minggu ke-4.¹²

Pengobatan DA yang secara umum meliputi 5 pilar, yaitu edukasi pasien, pencegahan dan modifikasi faktor pencetus, peningkatan fungsi sawar kulit yang optimal, penatalaksanaan kelainan kulit inflamasi, dan mengontrol siklus gatal garuk, belum memperoleh hasil yang memuaskan karena sifat penyakit yang kronis dan residif.¹ Kepatuhan terhadap terapi biasanya rendah disebabkan

lamanya kebutuhan penggunaan obat, baik pada periode kambuh maupun periode pemeliharaan.³ Kegagalan terapi atau terapi yang tidak adekuat, dapat menyebabkan lesi radang yang rekuren, mengganggu kualitas hidup pasien. Imunoterapi/vaksinasi merupakan pilihan yang paling ideal karena memberikan perlindungan yang lama dan aman karena sifat vaksin yang targetnya sangat spesifik.¹⁴

Imunoterapi sudah dinilai cukup efektif untuk kasus rinitis alergi dan asma, namun belum banyak penelitian yang menilai efektivitasnya terhadap DA.⁹ Efektivitas imunoterapi dan kepuasan orang tua yang anaknya mendapatkan imunoterapi berbeda antara pasien satu dengan pasien yang lain, dan hal ini dapat berpengaruh pada angka *dropout*. Angka *dropout* program imunoterapi cukup tinggi, mencapai 32,4% pada imunoterapi subkutan dan 39,0% pada imunoterapi sublingual. Efektivitas imunoterapi dan kepuasan orangtua terhadap program imunoterapi diduga dipengaruhi oleh gagalannya penanganan gejala alergi di luar organ saluran nafas yang memang bukan merupakan target organ dari imunoterapi alergen debu rumah.¹⁵ Penelitian terbaru, imunoterapi spesifik selama 12 bulan pada pasien dewasa dengan DA yang disensitisasi dengan alergen TDR menunjukkan perbaikan pada SCORAD dan pengurangan pemakaian steroid.¹⁶ Sedangkan berdasarkan ulasan Cochrane tentang 12 studi menemukan bukti terbatas yang mendukung penggunaannya di DA, masih diperlukan studi terkontrol untuk menentukan peran imunoterapi pada DA.³

Vaksinasi

Imunoterapi alergen (AIT) adalah salah satu terapi perintis dan telah digunakan untuk membantu mengendalikan dan meminimalisasi gejala alergi pada berbagai pasien. Imunoterapi alergen diberikan dengan meningkatkan dosis alergen tertentu secara perlahan dengan target untuk mengontrol penyakit yang diperantarai IgE, terapi ini juga akan meningkatkan produksi IL-10 dan TGF- β dalam sel T regulator, dan dianggap berkontribusi pada fungsi sel T regulator dan pergantian kelas imunoglobulin ke IgA, IgG1, dan IgG4. Sitokin tersebut bersaing dengan IgE dalam hal pengikatan alergen, mengurangi penangkapan dan presentasi alergen, dan pada akhirnya mengurangi respons alergi.^{12,16}

Imunoterapi alergen adalah pengobatan yang efektif untuk pasien dengan penyakit alergi dengan cara memodifikasi penyebab penyakit. Tungau debu rumah adalah sumber alergen utama yang merupakan penyebab penyakit yang berhubungan dengan alergi seperti rinitis alergi, asma, dan DA. Alergen TDR merupakan faktor penting dalam patogenesis penyakit alergi.^{17,18} *Skin prick test in vivo* atau uji antibodi spesifik di serum secara *in vitro* dapat mendeteksi reaksi terhadap *D. pteronyssinus* pada anak-anak yang alergi. Kedua pemeriksaan tersebut lebih cepat dan memiliki risiko efek samping yang lebih rendah dibandingkan dengan uji provokasi aeroalergen atau medikasi. Sensitisasi terhadap alergen TDR sering terjadi pada awal kehidupan dan tampaknya memainkan peran penting dalam perkembangan rinitis alergi menjadi asma pada anak-anak.

Peran imunoterapi alergen TDR menghasilkan toleransi imunologis, memberikan alternatif untuk mengobati alergi TDR melalui penargetan mekanisme reaksi alergi, dan menciptakan manfaat jangka panjang.¹⁷

Tabel 1 menampilkan ringkasan beberapa penelitian di beberapa negara sejak tahun 1974-2019 terhadap pasien dengan DA yang diinduksi TDR direkrut dan diekspos ke multisenter, acak, *double-blind*, dan uji klinis terkontrol plasebo. Pasien DA yang diberikan alergen TDR baik secara subkutan di Ame-

rika²¹ (tahun 1974), Inggris^{22,23} (tahun 1978 dan 1992), Polandia¹⁹ (tahun 2006), Jerman²⁵ (tahun 2012), dan Korea²⁷ (tahun 2016), maupun secara sublingual di Italia²⁴, Cina²⁶ dan Korea²⁷, dan secara oral di Inggris²³ (tahun 2015) menunjukkan perbaikan pada durasi yang bervariasi antara 8-36 bulan. Sebagian besar efek samping ringan, dan tidak terjadi reaksi obat merugikan yang mengancam jiwa. Penelitian ini menunjukkan efek menguntungkan dari imunoterapi TDR.

Tabel 1. Ringkasan Karakteristik dan Hasil Uji Acak Terkontrol

Studi	Tahun publikasi	Negara	Jenis studi	Total pasien (terapi, plasebo)	Tipe SIT	Tipe Alergen	Total durasi (bulan)	Perbaikan
Kaufman and Roth ¹⁹	1974	Amerika Serikat	qRCT DB PC	52 (26,26)	SCIT	dander, TDR, molds, polen	24	(+)
Warner, et al. ²⁰	1978	Inggris	RCT DB PC	20 (9,11)	SCIT	TDR	12	(+)
Glover and Atherton ²¹	1992	Inggris	RCT DB PC	24 (13,11)	SCIT	TDR	8	(+)
Silny dan Czamecka-Operacz ¹⁷	2006	Polandia	RCT DB PC	20 (10,10)	SCIT	dander, TDR, polen	12	(+)
Pajno, et al. ²²	2007	Italia	RCT DB PC	56 (28, 28)	SLIT	TDR	18	(+)
Novak, et al. ²³	2012	Jerman	RCT DB PC	168 (112, 56)	SCIT	TDR	18	(+)
Qin, et al. ²⁴	2014	Cina	RCT DB PC	107 (58, 49)	SLIT	TDR	12	(+)
Lee, et al. ²⁵	2016	Korea	Retrospective Analysis	217 (217,0)	SCIT	TDR	36	(+)
Zolkipli, et al. ²⁶	2015	Inggris	RCT DB PC	111 (57,54)	OIT	TDR	12	(+)
Liu, et al. ²⁷	2019	Korea	RCT DB PC	239 (179 ,60)	SLIT	TDR	9	(+)

SIT, *specific immunotherapy*; qRCT, *quasi-randomized controlled trial*; DB PC, *double-blind placebo-controlled*; SCIT, *subcutaneous immunotherapy*; SLIT, *sublingual immunotherapy*; OIT, *oral immunotherapy*; TDR, tungau debu rumah

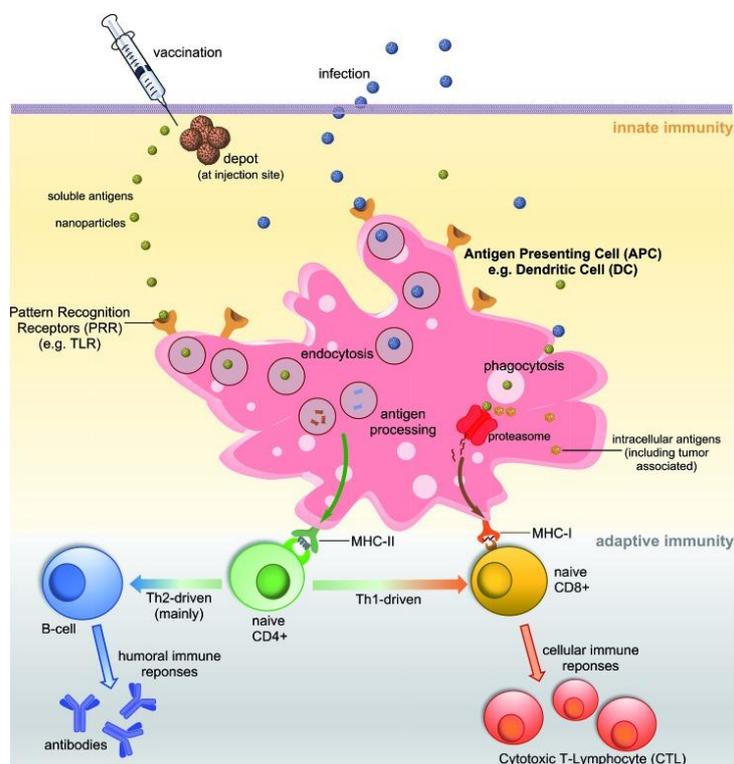
Imunoterapi alergen telah menjadi satu-satunya pengobatan yang relevan secara patogenetik dari alergi yang dimediasi IgE penyakit DA selama bertahun-tahun. Penggunaan AIT untuk pengobatan DA meragukan dan masih menuai pro dan kontra. Peningkatan imunoterapi subkutan (SCIT) dan pengenalan imunoterapi sublingual (SLIT)

memberikan prospek aplikasi mereka baik untuk orang dewasa dan anak-anak yang menderita DA.¹⁷ Berdasarkan penelitian ilmiah dan meta-analisis dapat dikonfirmasi adanya kemanjuran klinis AIT untuk anak-anak dengan DA yang memiliki sensitisasi terhadap alergen TDR, rumput dan serbuk sari tanaman dan menderita DA pernapasan dan DA alergi

sedang dan berat.³ Diagnosis alergi berbasis molekul akan membantu mengoptimalkan dan mempersonalisasi proses pemilihan alergen yang diperlukan untuk menentukan vaksin yang paling tepat untuk anak-anak mengingat hasil yang didapatkan berupa komponen alergen. Strategi dari pengobatan anak-anak dengan DA di masa depan akan didasarkan pada terapi target individu.¹³

Sebuah vaksin, mirip dengan patogen alami, pada awalnya, perlu dikenali oleh sistem pertahanan hewan/manusia sebagai “musuh” untuk memicu serangkaian respons imun (Gambar 1). Sel penyaji antigen (APC) seperti sel dendritik (DC) atau makrofag mampu akan mengenal antigen dan setelah

itu antigen diproses menjadi molekul kecil (biasanya peptida) dan dimuat pada protein MHC-I atau MHC-II.^{4,5} MHC-II yang dimuat dengan antigen kecil memicu aktivasi sel T-helper (CD4) yang selanjutnya mengaktifkan sel imunitas (respon sitotoksik T-limfosit (CTL)) dan/atau imunitas humoral (penetralkan dan/atau produksi antibodi opsonik oleh sel-B).^{12,16,30} Antigen yang dimuat pada MHC-I berinteraksi langsung dengan sel CD8+ yang merangsang respons seluler. Antigen juga akan dikenali oleh APC perifer dan dibawa ke kelenjar getah bening yang sebagian besar terdiri dari sel T, sel B, DC dan makrofag, dan salah satu situs utama untuk aktivasi imunitas adaptif.³⁰



Gambar 1. Skema jalur utama respon imun¹⁶

Penggunaan komponen mikroba mampu merangsang perlindungan jangka panjang terhadap patogen menjadi kecenderungan

dalam pengembangan vaksin. sehingga vaksin berbasis peptida sintetik adalah potensi masa depan vaksinasi. Peptida dapat

disesuaikan untuk menargetkan tujuan yang sangat spesifik. Antigen peptida cenderung tidak menginduksi respons alergi atau autoimun karena kurangnya elemen yang berlebihan.³⁰ Pilihan epitop adalah langkah penting dalam desain vaksin berbasis peptida. Oleh karena itu, epitop peptida yang sesuai pada protein yang diinginkan pada awalnya perlu diidentifikasi. Epitop ini harus mampu menginduksi imunitas humoral dan/atau seluler yang kuat dan tahan lama terhadap patogen yang diinginkan. Keberagaman gen *human leukocyte antigen* (HLA) yang mengkode MHC membuat epitop tidak dapat dikenali oleh semua protein MHC. Oleh karena itu, pengetahuan tentang pengenalan epitop di antara populasi manusia yang ditargetkan merupakan faktor penting dalam desain vaksin peptida.³⁰

Tungau debu rumah (TDR) menyebabkan sensitisasi hingga 90% pada pasien alergi karena mereka merupakan sumber alergen terbesar di lingkungan dalam ruangan. Lebih dari 30 alergen berasal dari TDR, di antaranya alergen kelompok 1 dan 2, terutama dari *Dermatophagoides sp.*, adalah alergen utama yang dikenali oleh lebih dari 80% IgE dari individu yang sensitif terhadap TDR.³¹ Spesies TDR *Dermatophagoides pteronyssinus* adalah sumber utama alergen inhalan Der p 1, yang mendasari reaksi anafilaksis yang dimediasi IgE dan selanjutnya bermanifestasi menjadi asma bronkial, rinitis alergi, dan dermatitis alergi.¹⁸ Alergenitas Der p 1 berkaitan erat dengan aktivitas *cysteine protease* (CP), yang diduga memiliki peran penting dalam elisitasi IgE.³¹ Epitop IgE, yang secara luas dikenal

sebagai epitop sel B, adalah tempat alergen yang mengikat IgE. Interaksi alergen-immunoglobulin didasarkan pada komplementaritas struktural tiga dimensi antara epitop dan paratop. Epitop sel B sangat penting untuk reaksi alergi dan menentukan reaktivitas silang dari berbagai jenis alergen.³²

Spesies TDR *Dermatophagoides pteronyssinus* merupakan salah satu sumber utama alergen hirup yang mendasari reaksi alergi yang dimediasi oleh IgE.¹⁰ Saat ini, belum ada obat atau vaksin yang efektif untuk mengobati atau mencegah penyakit alergi. Sebuah penelitian yang menerapkan pendekatan imunoinformatika untuk merancang epitop sel T dan B yang ditentukan secara eksperimental untuk membuat vaksin epitop ini dikembangkan dari alergen *D. pteronyssinus*.^{22,23} Aryani, *et al.* mendapatkan efektivitas interaksi antara *D. pteronyssinus* terhadap IgE secara *in silico* sebagai kandidat vaksin TDR untuk penderita DA yaitu epitop IQRDNGYQP untuk mengembangkan imunoterapi alergen.¹⁴ Hasil simulasi dinamik molekular menunjukkan hasil protein yang stabil untuk dijadikan vaksin. Namun, masih diperlukan studi imunologi *in vitro* dan *in vivo* untuk validasi efek profilaksis dan terapeutik. Selain itu, juga dibutuhkan jangkauan area pengambilan sampel lebih luas dan jenis alergen lebih banyak untuk selanjutnya dilakukan pembuatan vaksin multi epitop sebagai kandidat vaksin universal.¹⁴

Pembuatan vaksin untuk parasit multi-seluler jauh lebih sulit dibandingkan dengan vaksin viral ataupun bakterial. Hal ini disebabkan oleh interaksi antara parasit dan induk semangnya yang sangat kompleks. Infestasi

parasit berjalan dengan kronis karena parasit mempunyai kemampuan untuk memperdaya sistem kekebalan induk semangnya.^{14,32} Vaksin virus atau bakteri dapat dibuat dengan hanya menginaktivasi atau mengatenuasi virus atau bakteri yang bersangkutan dan memproduksi vaksin dalam jumlah besar juga relatif mudah karena mempropogasi virus atau bakteri mudah dan cepat, karena sistem biakan *in vitro* tersedia. Vaksin parasit multi-seluler tidak dapat dibuat dengan menginaktivasi atau mengatenuasi parasit yang bersangkutan.¹⁴

SIMPULAN

Pengembangan vaksin dan imunoterapi adalah strategi jangka panjang yang menjanjikan untuk mengatasi alergi terutama dermatitis atopi. Beberapa studi menunjukkan bahwa vaksinasi TDR cukup efektif untuk dermatitis atopi dan diyakini sebagai terapi alternatif terbaik dalam tatalaksana dermatitis atopi, tetapi berbagai studi terkait pembuatan vaksin TDR masih dibutuhkan untuk mencapai efektivitas yang maksimal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, et al. Atopic dermatitis. In: Fitzpatrick's Dermatology. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2018. p. 363–84.
2. Coca AF, Cooke RA. On the classification of the phenomena of hypersensitiveness. *The Journal of Immunology*. 1923 May 1;8(3):163-82.
3. Rubel D, Thirumoorthy T, Soebaryo RW, Weng SCK, Gabriel TM, Villafuerte LL, et al. Consensus guidelines for the management of atopic dermatitis: an Asia-Pacific perspective. *J Dermatol*. 2013 Mar;40(3):160–71.
4. Keles FF, Pandaleke HE, Mawu FO. Profil dermatitis atopik pada anak di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado periode Januari 2013 – Desember 2015. *eCI*. 2016 Jul 12;4(2).
5. Lee J, Lee H, Noh S, Bae BG, Shin JU, Park CO, et al. Retrospective analysis on the effects of house dust mite specific immunotherapy for more than 3 years in atopic dermatitis. *Yonsei Med J*. 2016;57(2):393.
6. Ferrando M, Bagnasco D, Passalacqua G, Varricchi G, Canonica GW. MK-8237: A house dust mite vaccine for treating allergic rhinitis, asthma and atopic dermatitis. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2016 Nov;16(11):1435–41.
7. Palmer CNA, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2006 Apr;38(4):441–6.
8. Pandaleke TA, Pandaleke HEJ. Etiopatogenesis dermatitis atopi. *Jurnal Biomedik:JBM*. 2014 Sep 11;6(2):76-83.
9. Badloe FMS, de Vriese S, Coolens K, Schmidt-Weber CB, Ring J, Gutermuth J, et al. IgE autoantibodies and autoreactive T cells and their role in children and adults with atopic dermatitis. *Clin Transl Allergy*. 2020 Aug 3;10(1):1–15.
10. Tham EH, Leung DYM. Mechanisms by which atopic dermatitis predisposes to food allergy and the atopic march. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019 Jan 1;11(1):4–15.
11. Wahongan GJ, Tulung M, Baskoro T, Satoto T, Sembel DT. Types and density of dust mites found among different habitats in houses in North Sulawesi Province, Indonesia. *J Entomol Zool Stud*. 2017;5(2):681–5.
12. Rizk P, Rodenas M, de Benedetto A. Allergen immunotherapy and atopic dermatitis: the Good, the bad, and the unknown. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019 Nov 27;19(12):57.
13. Ginsberg DN, Eichenfield LF. Debates in allergy medicine: Specific immunotherapy in children with atopic dermatitis, the "con" view. *World Allergy Organ J*. 2016 Apr 18;9:16.
14. Adji A, Niode NJ, Memah V v., Posangi J, Wahongan GJP, Ophinni Y, et al. Designing an epitope vaccine against *Dermatophagoides pteronyssinus*.

- nus: An in silico study. *Acta Trop*. 2021 Oct 1;222.
15. Endaryanto A. Pengaruh dermatitis atopik, urtikaria dan gangguan saluran cerna sebagai komorbiditas dalam perbaikan klinis dan kepuasan orang tua pasien pada anak alergi dengan gejala saluran nafas tingkat moderate-persistent yang mendapatkan imunoterapi alergen debu rumah. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin*. 2019 Jul 31;31(2):112–22.
 16. Pollard AJ, Bijker EM. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nature Reviews Immunology*. 2020 Dec 22;21(2):83–100.
 17. Tang RB. House dust mite-specific immunotherapy alters the natural course of atopic march. *J Chin Med Assoc*. 2020 Feb;83(2):109-112.
 18. Chruszcz M, Pomés A, Glesner J, Vailes LD, Osinski T, Porebski PJ, et al. Molecular determinants for antibody binding on group 1 house dust mite allergens. *J Biol Chem*. 2012 Mar 2;287(10):7388–98.
 19. Silny W, Czarnecka-Operacz M. Specific immunotherapy in the treatment of patients with atopic dermatitis. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 1999;39(3 SUPPL. 1):69–71.
 20. Lee J, Park CO, Lee KH. specific immunotherapy in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2015;7(3):221.
 21. Kaufman HS, Roth HL. Hyposensitization with alum precipitated extracts in atopic dermatitis: a placebo-controlled study. *Ann Allergy*. 1974 Jun;32(6):321-30.
 22. Warmer JO, Soothill JF, Price JF, Hey EN. Controlled trial of hyposensitisation to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with asthma. *Lancet*. 1978 Oct 28;2(8096):912–5.
 23. Glover MT, Atherton DJ. A double-blind controlled trial of hyposensitization to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with atopic eczema. *Clin Exp Allergy*. 1992;22(4):440–6.
 24. Pajno GB, Caminiti L, Vita D, Barberio G, Salzano G, Lombardo F, et al. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007 Jul;120(1):164–70.
 25. Novak N, Bieber T, Hoffmann M, Fölster-Holst R, Homey B, Werfel T, Sager A, Zuberbier T. Efficacy and safety of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with depigmented polymerized mite extract in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Oct;130(4):925-31.e4.
 26. Qin YE, Mao JR, Sang YC, Li WX. Clinical efficacy and compliance of sublingual immunotherapy with *Dermatophagoides farinae* drops in patients with atopic dermatitis. *Int J Dermatol*. 2014;53(5):650-5.
 27. Lee J, Lee H, Noh S, Bae BG, Shin JU, Park CO, et al. Retrospective analysis on the effects of house dust mite specific immunotherapy for more than 3 years in atopic dermatitis. *Yonsei Med J [Internet]*. 2016 Mar 1 [cited 2022 Sep 28];57(2):393–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26847292/>
 28. Zolkipli Z, Roberts G, Cornelius V, Clayton B, Pearson S, Michaelis L, et al. Randomized controlled trial of primary prevention of atopy using house dust mite allergen oral immunotherapy in early childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Dec 1;136(6):1541-1547.e11.
 29. Liu L, Chen J, Xu J, Yang Q, Gu C, Ni C, et al. Sublingual immunotherapy of atopic dermatitis in mite-sensitized patients: a multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2019 Sep 28;47(1):3540–7.
 30. Skwarczynski M, Toth I. Peptide-based synthetic vaccines. *Chem Sci*. 2016;7(2):842–54.
 31. Reginald K, Chew FT. Conformational IgE Epitope Mapping of Der p 2 and the evaluations of two candidate hypoallergens for immunotherapy. *Scientific Reports* 2018 8:1. 2018 Feb 21;8(1):1–8.
 32. Anamika Basu, Anasua Sarkar, Piyali Basak. Epitope-based molecular docking studies of allergenic proteins with immunoglobulin protein during type I hypersensitivity reaction.
 33. Basu A, Sarkar A, Basak P. Epitope-based molecular docking studies of allergenic proteins with immunoglobulin protein during type I hypersensitivity reaction. *J Inn Pharm Bio Sci*. 2017 Oct. 5;4(4):43-54