

Perbandingan Konsentrasi IL-4 Air Mata Penderita Alergi Okuli pada Pemberian *Pemirolast potassium* 0,1% dan *Cromolyn sodium* 4%

Comparison of IL-4 Concentration in the Tears of the Ocular Allergic Patients between the Treatment of *Pemirolast potassium* 0,1% dan *Cromolyn sodium* 4%

Nurul Elyana, Rosy Aldina

Laboratorium Ilmu Kesehatan Mata Rumah Sakit Umum Dr. Saiful Anwar Malang

ABSTRAK

Interleukin 4 merupakan sitokin yang berperan dalam patofisiologi alergi okuli. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui penurunan konsentrasi IL-4 dan perbedaan penurunan konsentrasi IL-4 air mata penderita alergi okuli sesudah diterapi dengan *pemirolast potassium* 0,1% dan *cromolyn sodium* 4%. Desain uji klinis acak tersamar ganda dilakukan pada 32 sampel penderita alergi okuli yang dibagi menjadi dua kelompok, yaitu 16 subjek yang mendapatkan tetes mata *pemirolast potassium* 0,1% dan 16 sampel yang mendapatkan tetes mata *cromolyn sodium* 4%. Air mata penderita diambil dua kali untuk dilakukan pemeriksaan konsentrasi IL-4, yaitu saat datang dan satu minggu setelah terapi. Konsentrasi IL-4 diperiksa menggunakan ELISA. Analisa data dengan uji t berpasangan dan uji t tidak berpasangan. Pada kelompok *pemirolast potassium* terdapat penurunan signifikan ($p < 0,001$) rata-rata konsentrasi IL-4 sebelum pemberian ($24,65 \pm SD 2,04$ pg/ml) dan sesudah pemberian ($20,17 \pm SD 2,34$ pg/ml). Penurunan IL-4 yang signifikan ($p < 0,001$) juga didapat pada kelompok *cromolyn sodium* dengan rata-rata konsentrasi IL-4 awal $23,50 \pm SD 0,95$ pg/ml menjadi $22,51 \pm SD 1,07$ pg/ml. Penurunan konsentrasi IL-4 pada kelompok *pemirolast potassium* ($4,47 \pm SD 1,74$ pg/ml) secara signifikan ($p < 0,001$) lebih besar dibanding kelompok *cromolyn sodium* ($0,99 \pm SD 0,50$ pg/ml). Dapat disimpulkan pemberian *pemirolast potassium* 0,1% atau *cromolyn sodium* 4% dapat menurunkan konsentrasi IL-4 air mata dengan penurunan lebih besar pada pemberian *pemirolast potassium* 0,1%.

Kata Kunci: Alergi okuli, *cromolyn sodium* 4%, konsentrasi IL-4 air mata, *pemirolast potassium* 0,1%

ABSTRACT

Interleukin 4 is one of the sitokin that plays important role in ocular allergic. This research was aimed to evaluate the decreasing concentration of IL-4 and differences of decreasing IL-4 concentration between the tears of ocular allergic patients treated with *pemirolast potassium* 0,1% and *cromolyn sodium* 4%. A double blind randomized clinical trial was performed in 32 patients with ocular allergy divided into two groups, 16 patients received *pemirolast potassium* 0,1% and the rest of them received *cromolyn sodium* 4%. To measure the IL-4 concentration the tears were taken twice in the first day and one week after treatment. IL-4 concentration was evaluated using ELISA. Data were analyzed using paired t test and independent t test. There was a significant reducing of IL-4 concentration ($p < 0,001$) in *pemirolast potassium* group from $24,65 \pm 2,04$ pg/ml before treatment into $20,17 \pm 2,34$ pg/ml after treatment. A significant reducing of IL-4 concentration in tears ($p < 0,001$) from $23,50 \pm 0,95$ pg/ml into $22,51 \pm 1,07$ pg/ml also found in *cromolyn sodium* group. The decreasing concentration on *pemirolast potassium* group ($4,47 \pm 1,74$ pg/ml) was significantly higher ($p < 0,001$) compared to *cromolyn sodium* group ($0,99 \pm 0,50$ pg/ml). It can be concluded that administration of *pemirolast potassium* 0,1% and *cromolyn sodium* 4% will reduce the concentration of IL-4 in tears with higher reduction in *pemirolast potassium*.

Keywords: *Cromolyn sodium* 4%, IL-4 concentration in the tears, ocular allergic, *pemirolast potassium* 0,1%

Jurnal Kedokteran Brawijaya, Vol. 26, No. 3, Februari 2011; Korespondensi : Nurul Elyana. Laboratorium Ilmu Kesehatan Anak, Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Malang, Jl Jaksa Agung Suprpto No. 2, Malang, Tel. (0341) 366242 Email: nurulperdami@yahoo.com

PENDAHULUAN

Alergi okuli atau *allergic eye disease* adalah kumpulan penyakit yang berhubungan dengan reaksi inflamasi alergi pada permukaan mata. Alergi okuli meliputi beberapa sub tipe yaitu *Seasonal Allergic Conjunctivitis* (SAC), *Perennial Allergic Conjunctivitis* (PAC), *Vernal Kerato Conjunctivitis* (VKC), *Atopic Kerato Conjunctivitis* (AKC), *Giant Papillary Conjunctivitis* (GPC). Prevalensi alergi okuli kurang lebih 20% dari seluruh penduduk dunia. Gejala klinis alergi okuli adalah gatal, mata berair, rasa terbakar, sekret yang molar, sensasi benda asing, rasa tidak nyaman dan silau dengan derajat yang bervariasi. Perbedaan tipe dari alergi okuli dapat dibedakan berdasar anamnesa dan pemeriksaan klinis. Diagnosa alergi okuli dapat ditegakkan berdasar anamnesis, pemeriksaan klinis gejala dan tanda, *scrapping* konjungtiva, pemeriksaan air mata, skin test, pemeriksaan serologi IgE spesifik (1-3).

Patofisiologi SAC dan PAC terutama berdasar reaksi hipersensitifitas tipe I, sedangkan AKC, VKC dan GPC berdasar reaksi hipersensitifitas tipe I dan IV. Sitokin yang berperan paling utama pada alergi okuli adalah Interleukin-4 (IL-4) (1). Beberapa macam terapi alergi okuli antara lain antihistamin, vasokonstriktor, NSAID, kortikosteroid, stabilisator sel mast, dan imunomodulator (4-5). *Pemirolast potassium* 0,1% merupakan stabilisator sel mast generasi baru yang bekerja menghambat ikatan IgE terhadap sel mast, mencegah ikatan alergen dengan kompleks IgE-sel mast, mencegah lepasnya mediator inflamasi dari sel mast, menghambat kemotaksis eosinofil dan netrofil ke jaringan mata (3). *Cromolyn sodium* 4% merupakan stabilisator sel mast yang sudah ada sebelumnya bekerja menghambat pelepasan faktor inflamasi dari sel mast, menghambat *eosinofil recruitment*. Obat ini tidak mampu menghambat pengikatan IgE terhadap sel maupun menghambat interaksi sel mast-IgE dengan antigen spesifik (5-7). Interleukin-4 (IL-4) adalah sitokin yang menginduksi diferensiasi sel T *helper naive* (Th0 cells) menjadi sel Th2, menginduksi sel Th2 memproduksi IL-4, menstimuli pelepasan IgE dari sel B yang kemudian mengaktifasi sel mast untuk pelepasan mediator inflamasi (8,9). Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui penurunan konsentrasi IL-4 air mata penderita alergi okuli sesudah terapi *pemirolast potassium* 0,1% atau *cromolyn sodium* 4% dan untuk mengetahui perbedaan penurunan konsentrasi IL-4 air mata pada penderita alergi okuli yang diterapi *pemirolast potassium* 0,1% dibandingkan dengan *cromolyn sodium* 4%.

METODE

Uji klinis acak tersamar ganda dilakukan pada populasi penelitian penderita di poliklinik mata bagian Pediatrik Oftalmologi dan bagian Infeksi-Imunologi Rumah Sakit Dr Saiful Anwar Malang. Subjek dipilih dari pasien dengan diagnosis alergi okuli dan memenuhi kriteria inklusi usia 6-30 tahun, pertama datang dan baru didiagnosa alergi okuli atau penderita alergi okuli lama dengan kriteria eksklusi penderita tidak menetes obat secara teratur dan tidak datang kontrol pada waktu yang sudah ditentukan, menderita penyakit mata yang lain, menggunakan obat alergi okuli lain. Replikasi yang diperlukan dengan dua perlakuan adalah 16 orang di masing-masing kelompok sehingga diambil 32 orang untuk kedua perlakuan yang diambil dengan *consecutive sampling* dan dibagi secara

random.

Alergi okuli adalah kumpulan penyakit yang berhubungan dengan reaksi inflamasi alergi pada permukaan mata dengan diagnosa ditegakkan berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan klinis (5). Interleukin 4 (IL-4) merupakan sitokin yang diukur dengan menggunakan ELISA dengan marker *Biotin Conjugate* IL-4 antibodi, enzim *Streptavidin HRP, substrat solution* yang memberikan reaksi ikatan berupa warna biru. Warna ini akan dibaca oleh ELISA *reader* dalam panjang gelombang 450 nm dan hasil pengukuran berupa konsentrasi dalam pg/ml (10). Pengambilan air mata sampel dikumpulkan dan disimpan dalam kurun waktu dua bulan pada suhu -80° karena pengukuran konsentrasi IL-4 dari sampel air mata dengan menggunakan ELISA dilakukan dalam waktu bersamaan sehingga sampel air mata dikumpulkan dahulu dan disimpan maksimal dua bulan pada suhu -80° karena protein yang terkandung dalam air mata akan bertahan strukturnya pada suhu -80° dalam dua bulan. Apabila penyimpanan lebih dari dua bulan maka protein yang terkandung dalam air mata tersebut mulai mengalami kerusakan.

Pemirolast potassium 0,1% yang digunakan adalah tetes mata *Allegysal* 0,1% dalam kemasan botol 5 ml diberikan 2 x 1 tetes dalam sehari selama 1 minggu. Satu ml *Allegysal* mengandung bahan aktif *pemirolast potassium* 1 mg. *cromolyn sodium* 4% yang digunakan adalah tetes mata *conver* 4% dalam kemasan *minidose* diberikan 4x1 tetes dalam sehari selama 1 minggu, berisi bahan aktif *cromolyn sodium* 40 milligram dalam 1 ml (5). Perbedaan konsentrasi IL-4 sesudah terapi dimasing-masing kelompok dianalisis dengan *t test dependent* sedangkan perbedaan penurunan konsentrasi IL-4 setelah terapi antar kelompok dianalisis dengan *t test independent* menggunakan SPSS 15 for Windows (11).

HASIL

Karakteristik sampel pada kedua kelompok menunjukkan gambaran yang tidak berbeda signifikan antar kelompok (Tabel 1). Pada kedua kelompok didapatkan usia sebagian besar anak-anak, dengan jenis kelamin laki-laki dan mempunyai riwayat alergi. Hasil uji normalitas dengan menggunakan *Kolmogorov Smirnov* didapatkan data konsentrasi IL-4 sebelum dan sesudah terapi pada masing-masing kelompok dan penurunannya mempunyai distribusi normal sehingga uji beda dapat dilakukan.

Tabel 1. Karakteristik sampel pada kelompok *pemirolast potassium* 0,1% dan *cromolyn sodium* 4%.

Karakteristik Demografi	<i>Pemirolast potassium</i> (n,%)	<i>Cromolyn sodium</i> (n,%)	p-value
1. Usia	9,13 ± SD 3,32	9,68 ± SD 1,25	0,626
2. Jenis Kelamin (sex)			
Laki-laki	13 40,6%	11 34,4%	0,422
Perempuan	3 9,4%	5 15,6%	
3. Jenis Kelamin (sex)			
(-)	5 15,6%	6 18,8%	0,714
(+)	11 34,4%	10 31,3%	

Hasil uji *paired sample t-test* (Tabel 2) menunjukkan terjadi penurunan konsentrasi IL-4 yang signifikan baik dengan pemberian *pemirolast potassium* 0,1% maupun *cromolyn sodium* 4%. Penurunan konsentrasi IL-4 pada pemberian *pemirolast potassium* 0,1% ($4,47 \pm 1,74$) secara signifikan ($p < 0,001$) lebih besar bila dibandingkan pemberian *cromolyn sodium* 4% ($0,99 \pm 0,503$).

Tabel 2. Perubahan konsentrasi IL-4 (pg/ml) sesudah terapi *pemirolast potassium* 0,1% dan *cromolyn sodium* 4%

	Evaluasi				p
	Pre Terapi		Post Terapi		
	Mean	±SD	Mean	±SD	
<i>Pemirolast Potassium</i> 0,1%	24,65	2,04	20,17	2,34	0,000
<i>Cromolyn Sodium</i> 4%	23,50	0,94	22,51	1,07	0,000

DISKUSI

Pada sampel penelitian pada kelompok dengan *pemirolast potassium* 0,1% maupun *cromolyn sodium* 4% menunjukkan bahwa sebagian besar usia anak dan berjenis kelamin laki laki. Menurut teori bahwa pada alergi okuli kurang lebih 80% mengenai usia kurang dari 30 tahun (4,5). Pada penelitian ini sampel sebagian besar usia anak-anak dibanding sampel usia dewasa hanya terdapat satu orang yang berusia dewasa yaitu 20 tahun. Pengambilan sampel dilakukan di poli pediatrik oftalmologi dan poli infeksi imunologi dalam dua bulan, sehingga sampel usia dewasa baru didapatkan satu orang dari poli infeksi imunologi. Meskipun ada *outlier* usia 20 tahun yang hanya satu, tetapi tidak ditemukan perbedaan signifikan rerata usia pada kedua kelompok.

Pada penelitian ini menunjukkan bahwa baik *pemirolast potassium* 0,1% maupun *cromolyn sodium* 4% berpengaruh terhadap penurunan konsentrasi IL-4 air mata penderita alergi okuli. Dari studi pada penderita alergi okuli dengan imunohistokimia menunjukkan bahwa sel Th2 berperan penting dalam produksi IL-4,

diferensiasi serta aktivasi sel mast dan eosinofil (11,12). Meningkatnya Th2 akan meningkatkan IL-4, yang kemudian IL-4 menginduksi peningkatan IgE, di mana IgE menginduksi degranulasi sel mast sehingga terjadi pelepasan sitokin (termasuk IL-4) dan mediator inflamasi yang lain. Pada alergi okuli ditemukan IgE dan IL-4 lebih banyak di konjungtiva. Overproduksi IL-4 berhubungan dengan reaksi alergi (4,12).

Pemirolast potassium 0,1% dan *cromolyn sodium* 4% merupakan stabilisator sel mast yang berperan dalam menghambat pengeluaran mediator-mediator reaksi alergi, termasuk pengeluaran IL-4 sebagai salah satu mediator inflamasi yang dikeluarkan sel mast (4,6,7). Penurunan konsentrasi IL-4 setelah diterapi *pemirolast potassium* 0,1% atau *cromolyn sodium* 4% pada penelitian ini menunjang teori bahwa kedua stabilisator tersebut dapat menghambat pelepasan mediator reaksi inflamasi alergi termasuk IL-4.

Penurunan konsentrasi IL-4 (pg/ml) pada kelompok pasien yang mendapat terapi dengan *pemirolast potassium* 0,1% secara signifikan lebih banyak daripada penurunan kadar IL-4 (pg/ml) pada kelompok yang mendapat terapi dengan *cromolyn sodium* 4%. Studi klinis yang membandingkan *pemirolast potassium* 0,1% dengan *nedocromil sodium* 2% menunjukkan bahwa *pemirolast potassium* dapat mengurangi gejala alergi okuli sebesar 78% dibandingkan *nedocromil sodium* sebesar 22% (7). Shulman (2003) melaporkan bahwa *pemirolast potassium* 0,1% lebih efektif dalam mengatasi gejala konjungtivitis alergi daripada *nedocromil sodium* 2% (7).

Pada penelitian ini produksi IL-4 oleh sel mast dihambat oleh *pemirolast potassium* 0,1% yang mempunyai cara kerja lebih banyak dibandingkan *cromolyn sodium* 4%. Hal ini mungkin dapat menjelaskan pengaruh *pemirolast potassium* 0,1% yang lebih besar dalam menurunkan konsentrasi IL-4 air mata penderita alergi okuli dibanding *cromolyn sodium* 4%. Penelitian ini membuktikan bahwa penurunan konsentrasi IL-4 air mata secara signifikan setelah pemberian *pemirolast potassium* 0,1% atau *cromolyn sodium* 4% pada penderita alergi okuli. Pemberian *pemirolast potassium* 0,1% memberikan penurunan konsentrasi IL-4 air mata pada penderita alergi okuli lebih besar dibanding *cromolyn sodium* 4%.

DAFTAR PUSTAKA

- Butrus S and Portela Rosaliz. *Ocular Allergy: Diagnosis and Treatment*. Ophthalmology Clinics of North America. 2005; 18(4): 485-492.
- Reidy JJ. *External Eye Diseases and Cornea in Basic and Clinical Science Course*. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2011-2012; p. 209-211.
- Manzouri B, Flynn T and Ono S. *Allergic Eye Disease : Pathophysiology, Clinical Manifestations and Treatment*. In: T Rainhard and D Larkin (Ed). *Essentials in Ophthalmology : Cornea and External Eye Disease*. Heidelberg: Springer Verlag; 2006; p. 209-222.
- Kashima MM, Takano Y, Tanaka M, et al. *Comparison of 0,1% Bromfenac Sodium and 0,1% Pemirolast Potassium for The Treatment of Allergic Conjunctivitis*. Japanese Journal of Ophthalmology. 2004; 48(6): 587-590.
- Bonini S, Gramiccioni C, Bonini M, and Bresciani M. *Practical Approach to Diagnosis and Treatment of Ocular Allergy: A Year Systematic Review*. Ophthalmol Clin N Am. 2007; 7(5): 446-449.
- Gous P and Ropo A. *A Comparative Trial of The Safety and Efficacy Of 0.1 Percent Pemirolast Potassium Ophthalmic Solution Dosed Twice or Four Times a Day in Patients with Seasonal Allergic Conjunctivitis*. Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics. 2004; 20(2): 139-150.
- Shulman DG. *Two Mast Cell Stabilizers, Pemirolast Potassium 0,1% and Nedocromil Sodium 2%, in The Treatment of Seasonal Allergic Conjunctivitis : A Comparative Study*. Advances in Therapy. 2003; 20(1): 31-40.
- Banchereau J and Rybak ME. *Interleukin-4 in the Cytokine Handbook*. 2nd edition. New York: Academic Press; 2004; p. 99-105.

9. Izuhara K, Arima K, and Yasunaga S. *IL-4 and IL-13: Their Pathological Roles in Allergic Diseases and Their Potential in Developing New Therapies*. *Current Drugs Target-Inflammation and Allergy*. 2002; 1(3): 263–269.
10. Chan DW and Perlstein MT. *Immunoassay: A Practical Guide*. 2nd edition. New York: Academic Press; 2004; p. 71.
11. Santoso S. *Buku Statistik Parametrik*. Cetakan ke-4. Jakarta: PT Elex Media Komputindo; 2004; hal. 214.
12. Fujishima H, Shimazaki J, Takeuchi T, Saito I, and Tsubota K. *Interleukin-4 and IgE in Seasonal Allergic Conjunctivitis*. *Ophthalmologica*. 1996; 210(6): 325–328.