

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Embriologi alergi

Pada dasarnya, setiap manusia memang memiliki sistem tubuh yang sama. Diketahui bahwa setiap janin mampu memberikan respon imun yang canggih. Hal ini yang disebut dengan respon imun antenatal dalam kaitannya dengan deteksi antibodi IgM dari sedini 20-26 minggu kehamilan pada janin dari ibu yang terinfeksi rubella pada awal kehamilan. Sel induk hadir dalam kantung ketuban manusia pada 21 hari usia kehamilan, dengan limfosit pertama kali terlihat pada timus pada akhir minggu kesembilan kehamilan. Limfosit dapat dilihat dalam berbagai organ, termasuk paru-paru dan usus, dari minggu ke-14, dan pada 19-20 minggu kehamilan, beredar sel B memiliki terdeteksi imunoglobulin permukaan M. Ini berarti bahwa proses sensitisasi penuh harus terjadi dari antigen presentasi melalui proliferasi sel T ke B stimulasi sel dan produksi antibodi (King CL, dkk. 1998).

Ketika bayi menjadi alergi dan mengembangkan penyakit seperti asma, respon tersebut diubah. Yang paling ekstrim, sebagian kecil bayi memiliki penyakit alergi sudah memiliki IgE yang meningkat pada darah tali pusatnya. Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa pola darah perifer mononuklear respon sel terhadap alergen dalam sampel darah neonatal telah meramalkan perkembangan selanjutnya penyakit alergi. Respon proliferasi sel darah tali pusat terhadap alergen merupakan fenomena universal, dalam

satu studi proliferasi terjadi pada tungau debu rumah di 46% dari sampel, untuk dimurnikan alergen utama tungau debu rumah di 73%, dan ovalbumin dari telur ayam di 42% . Semua studi menunjukkan bahwa ada gangguan keseimbangan antara sitokin yang menekan reaksi alergi yang ditandai oleh respon T helper-1 (Th-1) fenotipik dibandingkan dengan alergi respon Th-2. Pertama, karakteristik sitokin adalah *interleukin 12 (IL-12)* dan *interferon gamma (IFN-c)*, dan yang terakhir, IL-4, 5, dan 13. Sementara Th-1 dan Th-2 respon fenotipik telah dipandang sebagai penekanan timbal balik diinisiasi oleh IFN-c dan IL-4. Ini memiliki pengaruh penekanan pada kedua sel Th-1 dan Th-2, yang memungkinkan gangguan proses regulasi serta keseimbangannya mendasari kerentanan terhadap pemilik respon alergi terhadap antigen (Simpson CR, dkk. 2002).

Dua rute potensi paparan telah diidentifikasi. Rute pertama adalah melalui usus janin, dengan menelan alergen yang ada dalam cairan ketuban. Telah memungkinkan untuk mendeteksi jumlah yang signifikan dari alergen utama tungau debu rumah, dan ovalbumin dalam cairan ketuban. Namun, sementara tidak ada *antigen presenting* sel dewasa atau sel T dalam kulit atau saluran udara, usus janin memiliki sel matang yang aktif sebagai kekebalan tubuh dan mungkin merupakan rute utama di mana sensitisasi dapat terjadi (Jones CA, dkk. 2001). Ada antigen presenting sel terdeteksi dalam usus janin dari sedini 11 - 12 minggu kehamilan. Ini terbukti HLADR⁺ dan merupakan campuran makrofag, sel dendritik, dan sel B. Dengan 14-16 minggu kehamilan, folikel limfoid dasar telah terbentuk dalam usus, dan pada saat itu

adalah mungkin untuk menunjukkan sel-sel dendritik matang yang telah mengambil antigen, sel T, dan sel B, semua memisahkan dalam folikel limfoid. *Antigen presenting cell* juga terdeteksi tinggi dan afinitas rendah reseptor IgE serta IgG pada tahap awal pada trimester kedua kehamilan (Thornton CA, dkk. 2003).

Rute kedua paparan dengan transfer langsung dari alergen melalui plasenta. Sekarang telah menunjukkan bahwa transfer tersebut sebagian besar dalam bentuk kompleks IgG. Demikian paparan alergen kompleks dengan IgG akan terjadi secara optimal pada trimester ketiga kehamilan bila ada transpor aktif IgG melalui plasenta (Casas R, dan Bjorksten B. 2001).

2. Atopi

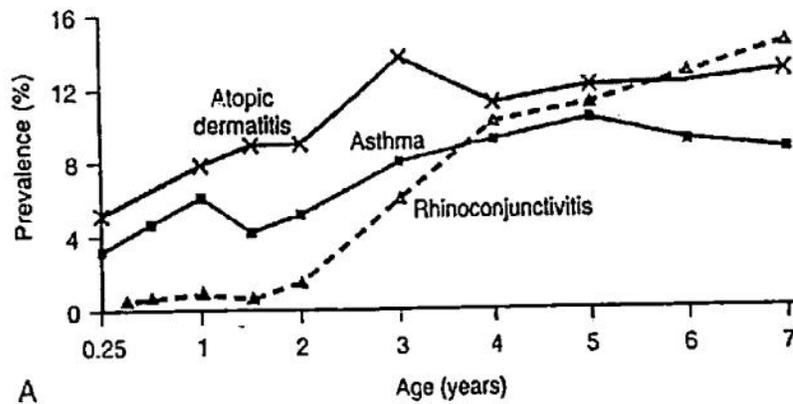
Atopi dapat didefinisikan sebagai sifat hipersensitivitas kulit dan membran yang bersifat mukosa familial, terhadap bahan-bahan dari lingkungan, yang berhubungan dengan peningkatan sekresi IgE dan / atau keadaan reaktivitas jaringan yang mengalami perubahan, pada kulit penderita dermatitis atopi atau paru penderita asma (Wollenberg and Bieber, 2000). Atopi adalah suatu predisposisi genetik yang mendekati perkembangan reaksi hipersensitivitas segera (tipe I) terhadap antigen lingkungan umum (alergi atopi). Atopi merupakan keadaan dimana adanya kecenderungan tubuh untuk memproduksi kadar antibodi yang berlebih ketika adanya paparan alergen dalam dosis kecil (Blanca E, Fernando M, dan Benjamin Z, 2009).

Interaksi genetik dan lingkungan sangat menentukan kemungkinan seseorang mendapat atopi atau tidak. Suatu penelitian memperlihatkan bahwa kelompok anak dengan gangguan mengi kurang dari 3 tahun yang menetap sampe 6 bulan mempunyai predisposisi ibu atopi (asma, dermatitis atopi, rinitis alergi) (Terr AI, 1994). Pada penelitian lain disebutkan bahwa hubungan orang tua alergi dengan perkembangan alergi pada anak didapatkan 13% anak alergi tanpa orangtua menderita atopi, 30% anak menderita alergi bila salah satu orang tuanya atopi, dan 50% bila kedua orangtuanya atopi (Akib AAP, 2001).

Penyakit alergi merupakan hasil dari interaksi antara faktor predisposisi genetik atopi dengan alergen lingkungan, infeksi dan polutan. Faktor lingkungan memegang peranan besar pada sensitisasi awal seseorang yang mempunyai bakat atopi dan akan menentukan perkembangan gejala klinis serta derajat beratnya penyakit (Akib AAP, 2001).

Manifestasi klinis yang paling sering adalah rinitis alergi. Asma bronkial, dermatitis atopi dan alergi makanan yang kurang sering terjadi (Dorlan, 2009). Asma, rinitis alergi dan dermatitis atopi telah dikategorikan sebagai penyakit atopi. Ketiganya mempunyai beberapa karakteristik yang sama, seperti kenaikan IgE total, adanya sensitisasi terhadap alergen spesifik, inflamasi eosinofil dan perubahan respon imun sel T (Kabesch M, dkk, 2007). Perjalanan penyakit atopi dapat digambarkan sebagai "*atopic march*", dimana perjalanan penyakit dimulai saat bayi dengan klinis dermatitis atopi dan alergi

makanan, kemudian berlanjut menjadi asma, rinitis alergi dan sensitisasi terhadap alergen inhalan pada masa anak (Liu AH, dkk 2003).



Gambar 1. Grafik *allergic march* (Liu AH, dkk., 2003).

3. Rinitis Alergi

a. Definisi

Rinitis Alergi adalah peradangan mukosa saluran hidung yang disebabkan alergi terhadap partikel, antara lain: tungau debu rumah, asap, serbuk / tepung sari yang ada di udara. Penyakit ini tergolong reaksi hipersensitivitas tipe I yang diperantarai oleh IgE (Munasir, dkk. 2007). RA disebabkan oleh reaksi alergi pada pasien atopi yang sebelumnya sudah tersensitisasi dengan alergen yang sama serta dilepaskannya suatu mediator kimia ketika terjadi paparan ulangan dengan alergen spesifik tersebut (Ilavarse N, 2010). Menurut WHO ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) tahun 2008, RA adalah kelainan pada hidung dengan gejala bersin-bersin, rinore, rasa gatal dan tersumbat setelah mukosa hidung terpapar alergen yang diperantarai oleh IgE.

Gejala RA meliputi hidung gatal, bersin berulang, cairan hidung yang jernih dan hidung tersumbat yang bersifat hilang timbul atau reversibel, secara spontan atau dengan pengobatan (ARIA, 2008). Gejala utama pada hidung yaitu hidung gatal, tersumbat, bersin-bersin, keluar ingus cair seperti air bening. Gejala pada mata yaitu mata berair, kemerahan dan gatal (Munasir dkk, 2007).

b. Klasifikasi

Dahulu RA dibedakan dalam 2 macam berdasarkan sifat berlangsungnya, yaitu:

- 1) RA musiman (seasonal, hay fever, polinosis)
- 2) RA sepanjang tahun (perennial)

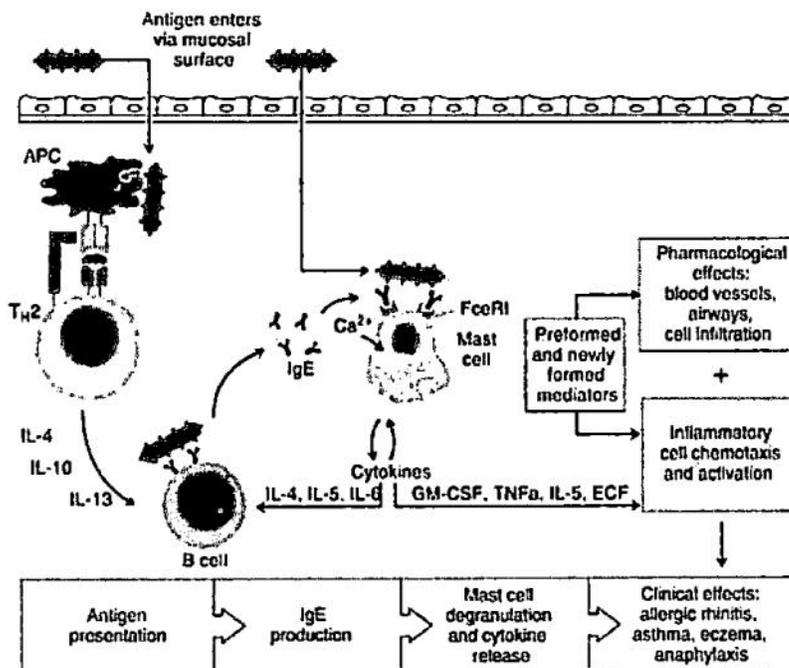
Gejala keduanya hampir sama, hanya berbeda dalam sifat berlangsungnya (Irawati, Kasakeyan dan Rusmono, 2008). Berdasarkan hal-hal tersebut di atas, maka pembagian rinitis menjadi tipe musiman dan tipe sepanjang tahun tidak memadai lagi dan sekarang dikembangkan oleh Bousquet klasifikasi baru sebagai berikut: 1) RA *intermittent*, apabila serangan : kurang dari 4 hari dalam seminggu atau secara kumulatif kurang dari 4 minggu dalam satu tahun; 2) RA *persistent*, apabila serangan lebih dari 4 hari dalam satu minggu atau secara kumulatif lebih dari 4 minggu dalam satu tahun; 3) RA karena pekerjaan. (Bousquet J., Cauwenberge V.P, dan Khaltaev N, 2001)

Selain klasifikasi di atas juga dibedakan jenis serangannya yaitu *mild* (ringan) dan *moderate – severe* (sedang-berat). Dikatakan ringan apabila

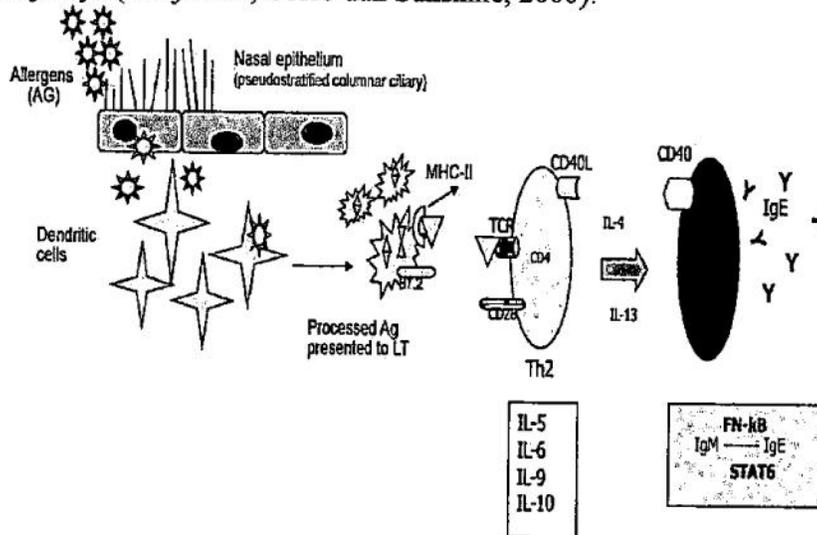
gejala RA tidak mengganggu aktivitas sehari-hari seperti sekolah, bekerja, berolahraga dengan baik, tidur tidak terganggu dan dikatakan sedang sampai berat apabila sudah terdapat satu atau lebih gangguan seperti gangguan tidur, belajar, dan bekerja (Lee STS dan Amin MJ, 1994)

c. Patogenesis dan Patofisiologi

RA merupakan suatu penyakit inflamasi yang diawali dengan tahap sensitisasi dan diikuti dengan reaksi alergi. Reaksi alergi terdiri dari 2 fase yaitu *immediate phase allergic reaction* atau reaksi alergi fase cepat (RAFC) yang berlangsung sejak kontak dengan alergen sampai 1 jam setelahnya dan *late phase allergic reaction* atau reaksi alergi fase lambat (RAFL) yang berlangsung 2-4 jam dengan puncak 6-8 jam (fase hiperreaktivitas) setelah pemaparan dan dapat berlangsung 24-48 jam.



Gambar 2. Patofisiologi alergi (rinitis, *eczema*, asma) paparan alergen pertama dan selanjutnya (Benjamini, Coico dan Sunshine, 2000).



Gambar 3. Patofisiologi Rinitis alergi (Park YJ, dkk, 2002)(Smurthwaaite L, dan Durham SR, 2002).

1) Fase sensitisasi

Mukosa hidung terpapar alergen yang ada dilingkungan melalui inhalasi udara napas (Creticos, 2000). Alergen-alergen ini terdeposit pada mukosa hidung tersebut, kemudian diproses *makrofag*, *sel dendritik* dan *limfosit B* yang berfungsi sebagai fagosit dan sel penyaji antigen (APC), yang dipresentasikan sebagai *fragmen peptide imunogenik* pendek yang terdiri dari 7-14 asam amino yang berikatan dengan kompleks MHC tipe II. Sel APC ini mengalami migrasi ke adenoid, tonsil atau limfonodi. Pada penderita atopi, reseptor sel T (TCR) pada limfosit Th0 bersama molekul CD4 dapat mengenali peptida yang disajikan oleh sel penyaji antigen tersebut. Kontak stimulan antara reseptor sel T dan CD4 dengan MHC tipe II CD28 dan 7 serta molekul asesori pada sel T memicu terjadinya

rangkaian aktifitas pada membran sel, sitoplasma maupun sel T yang hasil akhirnya berupa produksi *cytokines* (Suprihati, 2006).

Paparan antigen dosis rendah terus-menerus pada seseorang dengan riwayat atopi dan presentasi alergen oleh sel-sel penyaji kepada sel B ditambah adanya pengaruh *cytokines* IL-4 memacu sel B untuk memproduksi IgE yang terus bertambah jumlahnya. IgE yang terus bertambah ini beredar bebas di sirkulasi, berikatan dengan reseptornya di sel basofil dan sel mast yang kemudian keluar dari sirkulasi berada dalam jaringan termasuk mukosa dan sub mukosa hidung. Ini merupakan fase dimana seseorang sudah tersensitisasi / sensitif. Namun pada saat ini belum ada gejala RA. Namun ketika dilakukan test uji kulit hasilnya akan positif. (Suprihati, 2006).

2) Fase aktifasi

Pada orang atopi yang sudah sensitif jika terjadi paparan ulang alergen serupa pada mukosa hidung dapat terjadi ikatan / *bridging* antara dua molekul IgE yang berdekatan pada permukaan mas sel / basofil dengan alergen yang polivalen tersebut (Suprihati, 2006).

Di sekitar sel penyaji terdapat sel Th-2 yang memiliki reseptor spesifik untuk alergen tertentu. Penempelan ikatan peptid-MHC klas II pada reseptor sel Th2 mengaktif sel tersebut untuk menghasilkan beberapa *cytokines* yakni IL-4 (*Interleukine-4*), IL-5, IL-9, IL-10, IL-13, GM-CSF (*Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor*). Secara umum *cytokines* ini merangsang terjadinya diferensiasi sel B, untuk memproduksi

antibodi dan *switching* dari produksi IgG ke IgE. (Bousquet J., Cauwenberge V.P, dan Khaltayev N, 2001). IgE spesifik ini dilepaskan pada cairan interstisial, sebagian menempel pada dinding sel mast dan basofil, dimana pada kedua sel tersebut mempunyai reseptor IgE dan sebagian yang lain masuk peredaran darah. IgE yang ada pada peredaran darah ini menempel pada sel mast dan basofil jaringan lain. Secara teoritik dapat terjadi pada semua jaringan tubuh, tetapi kenyataannya tidak merata di seluruh tubuh dan keadaan ini sampai sekarang belum begitu jelas mengapa hal tersebut dapat terjadi. (Sudarman K, 2001).

Interaksi antara IgE yang terikat pada permukaan sel mast atau basofil dengan alergen yang sama tersebut memacu aktivasi *guanosine triphosphate (GTP) binding (G) protein* yang mengaktifkan enzim fosfolipase C untuk mengkatalisis *phosphatidyl inositol biphosphat (PIP2)* menjadi *inositol triphosphate (IP3)* dan *diacyl glycerol (DAG)* pada membran PIP2. IP3 menyebabkan pelepasan ion calcium intra sel (Ca^{++}) dari reticulum endoplasma. Ion Ca^{++} dalam sitoplasma langsung mengaktifkan beberapa enzim seperti fosfolipase-A dan kompleks Ca^{++} -*calmodulin* yang mengaktifkan enzim *myosin light chain kinase*. Selanjutnya Ca^{++} dan DAG bersama-sama dengan membran fosfolipid mengaktifkan protein kinase C. Sebagai hasil akhir aktivasi ini adalah terbentuknya mediator lipid yang tergolong dalam *newly formed mediators* seperti prostaglandin D2 (PGD2), *leukotrien C4 (LTC-4)*, *platelet activating factors (PAF)* dan eksositosis granula sel mast yang berisi

mediator kimia yang disebut sebagai *preformed mediator* seperti histamin, *tryptase* dan bradikinin (Baraniuk JN, 2001).

Histamin merupakan mediator kimia penting yang dilepaskan sel mast karena histamin dapat mengakibatkan lebih dari 50% gejala reaksi alergi hidung (bersin, rinore, hidung gatal dan hidung tersumbat). Histamin mempunyai efek langsung pada endotel yaitu meningkatkan permeabilitas kapiler yang menyebabkan proses transudasi yang memperberat gejala rinore. Ikatan histamin pada reseptor saraf *nosiceptif* tipe C pada mukosa hidung yang berasal dari N.V menyebabkan rasa gatal di hidung dan merangsang timbulnya serangan bersin. Efek histamin pada kelenjar karena aktivasi reflek parasimpatis mempunyai efek meningkatkan sekresi kelenjar yang menyebabkan gejala rinore yang serous. Selain itu (Lambeecht, 2001).

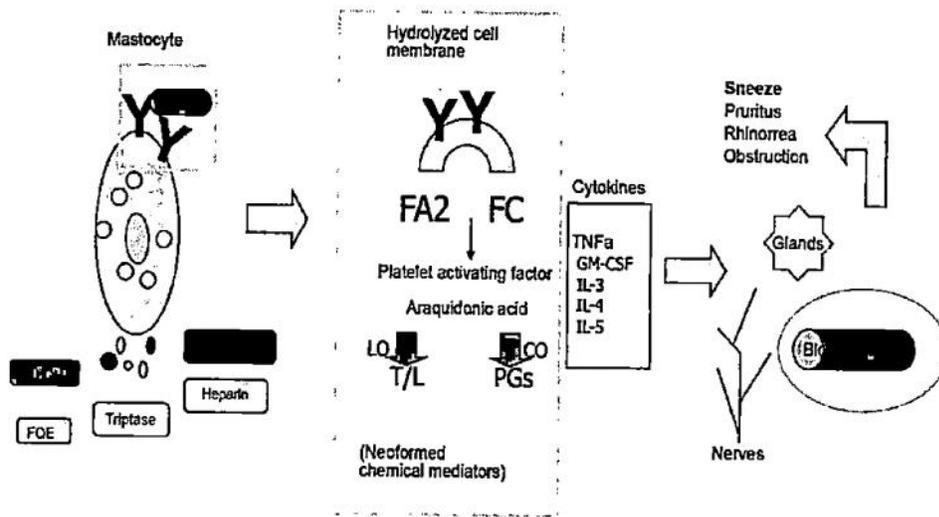
3) Fase Efektor

Apabila IgE yang menempel pada sel mast dan basofil menangkap antigen pada ujungnya akan menyebabkan degranulasi sel mast dan basofil tersebut (Abbas A.K dkk, 2009). Pada saat ini kedua jenis sel tersebut melepaskan mediator kimia yang sudah tersedia pada sitoplasmanya (*performed mediator*) antara lain histamin. Pada saat yang bersamaan mengaktifkan mediator lain yang akan dilepaskan kemudian (*newly mediator*) antara lain leukotriene dan prostaglandin (Baratawidjaja K, 1996).

Kedua kelompok mediator ini mengakibatkan tanda dan gejala klinik masing-masing sebagai reaksi fase cepat dan reaksi fase lambat (Sudarman K, 2001). Kedua fase tersebut adalah:

a) *Immediate phase allergic reaction* atau reaksi alergi fase cepat (RAFC)

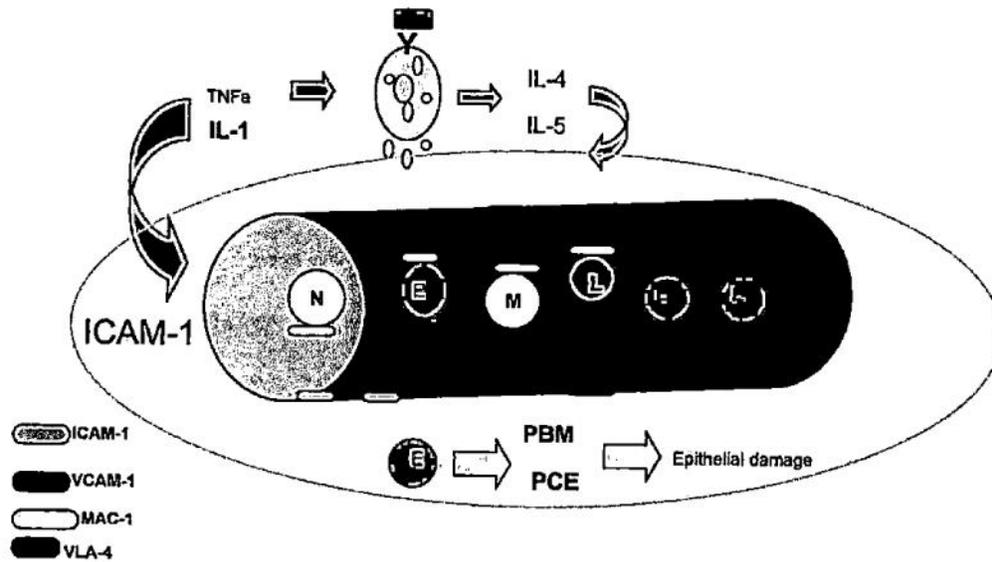
Pada tahap ini dilepaskan mediator kimia antara lain: histamin, heparin dan triptase. Secara umum dikatakan mediator kimia ini menyebabkan vasodilatasi dan kenaikan permeabilitas pembuluh darah (Baratawidjaja K, 1996). Vasodilatasi terjadi terutama pada kelompok kapilitan. Transudasi menyebabkan penebalan mukosa dan pembengkakan yang besar terjadi akibat vasodilatasi pembuluh darah kapilitan, karena letaknya yang lebih dalam mukosa tidak berwarna kemerahan tetapi berwarna kebiruan (*livide*), keadaan ini menyebabkan hidung tersumbat. Mediator ini juga merangsang ujung sensoris saraf trigemus (*nociceptive*) sehingga menimbulkan rangsangan gatal dan reflek bersin. Selain itu mediator kimia secara reflektoris merangsang kelenjar-kelenjar pada mukosa hidung sehingga terjadi *rinoroe*. Gejala ini muncul sesaat setelah terjadi paparan alergen sampai kurang lebih 30 menit (Abbas A.K dkk, 2009).



Gambar 4. Reaksi alergi fase cepat (Blanca Estela del Río-Navarro, Blanca E, Fernando M, dan Benjamin Z, 2009)

b) *Late phase allergic reaction* atau reaksi alergi fase lambat (RAFL)

Tanda khas RAFL adalah terlihatnya akumulasi sel-sel inflamasi di jaringan sasaran, terjadi antara 6-24 jam setelah paparan alergen dengan puncak akumulasi antara 6-8 jam. RAFL diakibatkan oleh pelepasan lekotrien (B₄, C₄, D₄, E₄), prostaglandin, *platelet activating factors* (PAF). Pada fase ini terjadi mobilisasi dan pengumpulan sel-sel inflamasi pada organ sasaran, dalam hal ini terutama sel Th₂ dan eosinofil (Baraniuk JN, 2000).



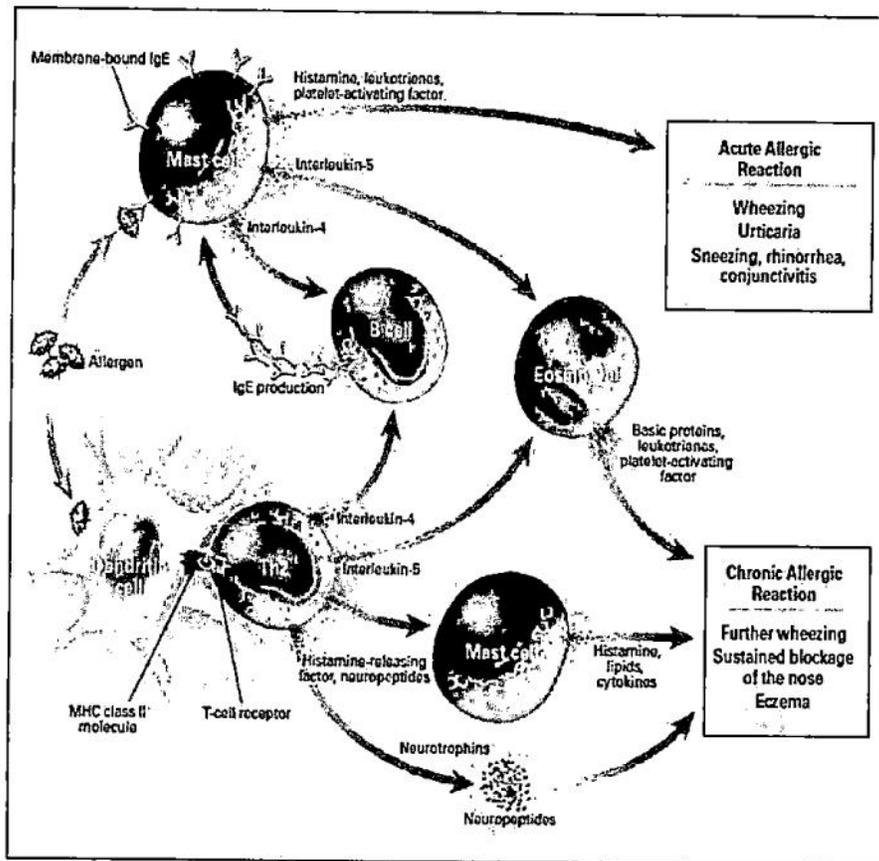
Gambar 5. Reaksi alergi fase lambat (Blanca Estela del Río-Navarro, Blanca E, Fernando M, dan Benjamin Z, 2009)

Akumulasi berbagai sel inflamasi di mukosa hidung sepanjang RAFL tersebut akan mengakibatkan terjadinya interaksi sel melalui mediator-mediator yang dilepaskannya. Semua jenis interleukin akan dilepas terus menerus sepanjang RAFL sehingga interaksinya berpengaruh terhadap tingkat beratnya dan berkepanjangannya reaksi alergis di jaringan sasaran (Sumarman I, 1993).

Sel yang paling konsisten bertambah banyak jumlahnya dalam mukosa hidung adalah eosinofil, lebih-lebih eosinofil teraktifkan (Abbas A.K dkk, 2009) Eosinofil dalam perjalanannya dari sirkulasi darah sampai ke jaringan / lokasi alergi dipengaruhi faktor kemotaktik, melalui beberapa tahap seperti migrasi (perpindahan) eosinofil dari tengah ke tepi dinding pembuluh darah dan mulai berikatan secara reversibel dengan endotel

yang mengalami inflamasi (*rolling*), diikuti perlekatan pada dinding pembuluh darah yang diperantarai oleh interaksi molekul adesi endotel yang bersifat spesifik terhadap perlekatan sel eosinofil karena sel eosinofil mengekspresikan VLA-4 yang akan berikatan dengan VCAM-1. ICAM-1 juga diekspresikan oleh sel epitel mukosa hidung penderita RA yang mendapatkan paparan alergen spesifik terus menerus dan menjadi dasar konsep adanya *minimal persistent inflammation* (MPI) yang terlihat pada RA terhadap tungau debu rumah (TDR) dalam keadaan bebas gejala (Denny SU, 2010).

Eosinofil pertama kali dilukiskan oleh Paul Erlich 1879 berdasarkan perilaku spesifik terhadap pengecatan. Sekarang eosinofil dengan peran pro-inflamasi dan peran pentingnya pada penyakit alergi kronik semakin jelas dikenal dan merupakan subyek penelitian dasar dan terapi. Eosinofil berasal dari sumsum tulang berupa *progenitor*, kemudian berada dalam darah tepi dan juga ditemukan di mukosa hidung penderita RA. Dalam darah tepi eosinofil merupakan sebagian kecil sel darah (1%) dan mempunyai *half-life* yang pendek (8-18 jam). Pada mukosa hidung penderita RA sel eosinofil berperan penting pada perubahan patofisiologis RA karena mengandung berbagai mediator kimia yang mempunyai efek menyebabkan *disaggregation* dan deskuamasi epitel, kematian sel, inaktivasi saraf mukosa dan kerusakan sel karena radikal bebas (Denny SU, 2010).



Gambar 6. Reaksi alergi yang bersifat akut dan kronis (Valentine MD, dan Plaut M, 2008)

d. Faktor risiko

RA dipengaruhi oleh 2 faktor yaitu faktor internal dan faktor eksternal penderita.

1) Faktor internal

Faktor internal penyebab munculnya gejala RA antara lain genetik / riwayat keluarga atopi positif dan jenis kelamin.

a) Faktor genetik / riwayat keluarga atopi positif

RA berat dan sensitif terhadap multialergen lebih sering ditemukan pada individu dengan riwayat atopi dibandingkan dengan non-atopi. Pada kenyataannya risiko terbesar RA adalah jika kedua orang tua atopi atau salah satu orang tua atopi, meskipun penyebab RA adalah multifaktorial. Komponen genetik yang diwariskan kepada anaknya adalah kemampuan untuk memberikan reaksi terhadap suatu alergen tertentu yang diturunkan (Denny SU, 2010).

Bukti-bukti menunjukkan bahwa ibu yang perokok berat (20 batang/hari) pada anak umur satu tahun pertama dan tingginya kadar IgE merupakan pemicu terjadinya RA pada tahun pertama kehidupan. Fakta ini mendukung bahwa RA merupakan manifestasi awal penyakit atopi pada penderita yang mempunyai predisposisi atopi yang dipicu oleh paparan lingkungan yang dini (Brasch C,dkk, 2006).

Faktor genetik pada RA dan penyakit atopi lain tampak pada penelitian keluarga dan anak kembar. Penelitian genetik difokuskan pada gen respon imun, namun penelitian faktor genetik pada RA tidak diteliti sejauh pada asma dan atopi. Hal ini disebabkan oleh sukarnya mendiskripsikan secara tepat RA dimasyarakat umum dan keluarga karena banyaknya kelainan hidung yang gejalanya serupa. Apabila seorang anak dengan riwayat alergi positif pada keluarganya, terutama pada kedua orangtuanya maka hampir dipastikan bahwa anak tersebut memiliki atopi positif. Berbeda hanya bila hanya salah satu dari orangtuanya yang

menderita alergi maka kecenderungan anak tersebut untuk menderita atopi positif dapat menurun hingga 50% (Badas M, 2008).

b) Jenis kelamin

Apabila seorang ibu dengan riwayat atopi positif maka akan diturunkan pada anak laki-laki dimana seluruh anak laki-lakinya akan menderita atopi positif tetapi bagi anak perempuannya hanya sebagai *carrier*. Berbeda halnya apabila riwayat alergi hanya berasal dari pihak ayah maka anak laki-laki hanya memiliki kemungkinan alergi 50% yang diturunkan, dan seluruh anak perempuannya tidak akan menderita atopi atau sebagai *carrier* (Sheikh WA dan Saharajat, 2006). Meskipun demikian, Leif Hommers pada penelitiannya mendapatkan angka kejadian antara pria dan wanita adalah 1:1 (Hommers L, 2007).

2) Faktor eksternal

Faktor eksternal pasien dapat berupa faktor *non-allergen* / iritan dan faktor alergen. Faktor *non-allergen* antara lain suhu udara yang rendah, udara lingkungan yang lembab, serta gaya hidup.

a) Faktor Alergen

Menurut Cooke, Kern dan Strom Van Lown (1920) sebagai faktor eksternal utama penyebab timbulnya RA adalah debu rumah. Dalam hal ini bukanlah debu rumah itu sendiri yang menyebabkan secara langsung sebagai alergen tetapi komponen yang terdapat dalam debu rumah itu sendiri (Cantani A, 2001). Voorhorst pada penelitiannya menyatakan bahwa komponen alergen

tersering yang terkandung dalam debu rumah adalah tungau debu rumah (*house dust mite*) (Arlan GL, dan Thomas A.E. 2009).

Alergen lain adalah dari tungau debu rumah. Tungau debu rumah adalah *feces* serta tubuh dari tungau debu rumah itu sendiri. Habitat tungau debu rumah sering terdapat pada bantal kapuk, sofa, selimut serta karpet yang lembab. Rains pada penelitiannya menyatakan bahwa bantal kapuk (*non feathers*) mengandung lima kali lipat alergen dibandingkan bantal yang menggunakan bulu (*feathers*) (Arlan GL, dan Thomas A.E. 2009).

b) Suhu dan kelembaban udara

Larry GA dan Thomas AE, pada penelitiannya menyatakan bahwa suhu udara berkisar 23–25°C serta 75% kelembaban relatif merupakan suasana yang sangat baik untuk hidup dan berkembangnya aeroalergen dari kecoa serta dust mite. Tungau debu rumah (*house dust mite*) dapat berkembang paling baik pada suhu 25°C dengan kelembaban rerata 65–75%. Sama keadaannya dengan kecoa dimana lingkungan dengan kelembaban lebih dari 65% sangat disukai oleh kecoa (David LR, 1997).

Suhu rerata di Indonesia sekitar 22–34°C dengan kelembaban rerata 68%. Suhu rerata di Provinsi Yogyakarta, khususnya Bantul berkisar 23–32°C dengan kelembaban relatif 70–95% sehingga memungkinkan tungau debu rumah dan kecoa dapat berkembang dengan baik (BMKG, 2013)

c) Gaya hidup

Penelitian di Amerika utara, Eropa dan Afrika Selatan menunjukkan bahwa prevalensi penyakit atopi dan RA lebih tinggi di daerah perkotaan

dari pada daerah pedesaan. Ditemukan pula bahwa anak peternak/petani mempunyai RA yang lebih sedikit dibanding yang lain. Hal ini mendukung bahwa gaya hidup di pedesaan dapat melindungi anak-anak dari penyakit alergi (Tan W, 1994).

Aktivitas hidup sehari-hari yang lebih menghabiskan waktu di dalam suatu ruangan seperti petugas perpustakaan, pengarsipan dan administrator dimana akumulasi debu lebih mudah terjadi dibandingkan petugas yang bekerja di luar ruangan ataupun di lapangan maka lebih mudah terstimulasi untuk terjadinya RA (Badash M, 2009).

e. **Diagnosis**

Diagnosis RA ditegakkan berdasarkan:

1) Anamnesis

Anamnesis sangat penting, karena sering kali serangan tidak terjadi dihadapan pemeriksa. Hampir 50% diagnosis dapat ditegakkan dari anamnesis saja. Gejala RA yang khas ialah terdapatnya serangan bersin berulang. Gejala lain ialah keluar ingus (*rinore*) yang encer dan banyak, hidung tersumbat, hidung dan mata gatal, yang kadang-kadang disertai dengan banyak air mata keluar (*lakrimasi*). Kadang-kadang keluhan hidung tersumbat merupakan keluhan utama atau satu-satunya gejala yang diutarakan oleh pasien (Irawati, Kasakayan dan Rusmono, 2008). Perlu ditanyakan pola gejala (hilang timbul, menetap) beserta onset dan keparahannya, identifikasi faktor predisposisi karena faktor genetik dan herediter sangat berperan pada ekspresi RA, respon terhadap pengobatan,

kondisi lingkungan dan pekerjaan. RA dapat ditegakkan berdasarkan anamnesis, bila terdapat 2 atau lebih gejala seperti bersin-bersin lebih 5 kali setiap serangan, hidung dan mata gatal, ingus encer lebih dari satu jam, hidung tersumbat, dan mata merah serta berair maka dinyatakan positif (Irawati, Kasakayan dan Rusmono, 2008).

2) Pemeriksaan Fisik

Pada muka biasanya didapatkan garis *Dennie-Morgan* dan *allergic shinner*, yaitu bayangan gelap di daerah bawah mata karena stasis vena sekunder akibat obstruksi hidung (Irawati, 2002). Selain itu, dapat ditemukan juga *allergic crease* yaitu berupa garis melintang pada dorsum nasi bagian sepertiga bawah. Garis ini timbul akibat hidung yang sering digosok-gosok oleh punggung tangan (*allergic salute*). Pada pemeriksaan rinoskopi ditemukan mukosa hidung basah, berwarna pucat atau livid dengan konka edema dan sekret yang encer dan banyak. Perlu juga dilihat adanya kelainan septum atau polip hidung yang dapat memperberat gejala hidung tersumbat. Selain itu, dapat pula ditemukan konjungtivitis bilateral atau penyakit yang berhubungan lainnya seperti sinusitis dan otitis media (Irawati, 2002).

3) Pemeriksaan Penunjang

a) In vitro

Hitung eosinofil dalam darah tepi dapat normal atau meningkat. Demikian pula pemeriksaan IgE total (*prist-paper radio immunosorbent test* atau PRIST) sering kali menunjukkan nilai normal, kecuali bila tanda

alergi pada pasien lebih dari satu macam penyakit, misalnya selain RA juga menderita asma bronkial atau urtikaria. Lebih bermakna adalah dengan *Radio Immuno Sorbent Test* (RAST) atau *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay Test* (ELISA). Pemeriksaan sitologi hidung, walaupun tidak dapat memastikan diagnosis, tetap berguna sebagai pemeriksaan pelengkap. Ditemukannya eosinofil dalam jumlah banyak menunjukkan kemungkinan alergi inhalan. Jika basofil (5 sel/lap) mungkin disebabkan alergi makanan, sedangkan jika ditemukan sel *polimorfonuclear* (PMN) menunjukkan adanya infeksi bakteri (Irawati, 2002).

b) *In vivo*

Alergen penyebab dapat dicari dengan cara pemeriksaan tes cukit kulit, uji intrakutan atau intradermal yang tunggal atau berseri (*Skin End-point Titration / SET*). SET dilakukan untuk alergen inhalan dengan menyuntikkan alergen dalam berbagai konsentrasi yang bertingkat kepekatannya. Keuntungan SET, selain alergen penyebab juga derajat alergi serta dosis inisial untuk disensitisasi dapat diketahui (Sumarman, 2001). Untuk alergi makanan, uji kulit seperti tersebut diatas kurang dapat diandalkan. Diagnosis biasanya ditegakkan dengan diet eliminasi dan provokasi (*Challenge Test*). Alergen ingestan secara tuntas lenyap dari tubuh dalam waktu lima hari. Karena itu pada *Challenge Test*, makanan yang dicurigai diberikan pada pasien setelah berpantang selama 5 hari, selanjutnya diamati reaksinya. Pada diet eliminasi, jenis makanan setiap

kali dihilangkan dari menu makanan sampai suatu ketika gejala menghilang dengan meniadakan suatu jenis makanan (Irawati, 2002).

4. Sistem Imun

a. Konsep Keseimbangan Th-1 dan Th-2

Menurut Mosmann dan Coffman, sel Th (CD4+) dapat dibagi atas 2 subset fungsional yaitu sel Th-1 dan sel Th-2, berdasarkan *cytokines* yang dihasilkan (Leonard WJ, 2003). Sel Th-1 berperan penting pada imunitas seluler sedang sel Th-2 berperan dalam imunitas humoral dan penyakit alergi. Terjadi hubungan yang berlawanan antara sel Th-1 dan sel Th-2. Sel Th-1 menghasilkan *cytokines* IFN- γ dan IL-2 yang akan menstimulasi sel sitotoksik dan makrofag dalam imunitas seluler. Sebaliknya sel Th-2 menghasilkan *cytokines* IL-4, IL-10 dan *cytokines* lain (IL-3, IL-5, IL-13) yang menstimulasi sel B untuk menghasilkan imunoglobulin. Makrofag menghasilkan IL-12 yang menstimulasi perkembangan sel Th-1, sedangkan IL-4 menstimulasi perkembangan sel Th-2. Hubungan *cytokines* yang dihasilkan sel Th-1 dan sel Th-2 ini bersifat timbal balik, IFN- γ menghambat perkembangan sel Th-2 sedang IL-4 menghambat perkembangan dan aktivitas sel Th-1. IFN- γ dianggap prototipe *cytokines* sel Th-1 dan IL-4 merupakan prototipe sel Th-2, oleh karena disamping berefek pada sel target, kedua *cytokines* tersebut dapat meningkatkan diferensiasi sel Th-0 menjadi sel Th-1 dan sel Th-2 (Holgate ST dan Mavrolen G, 1998).

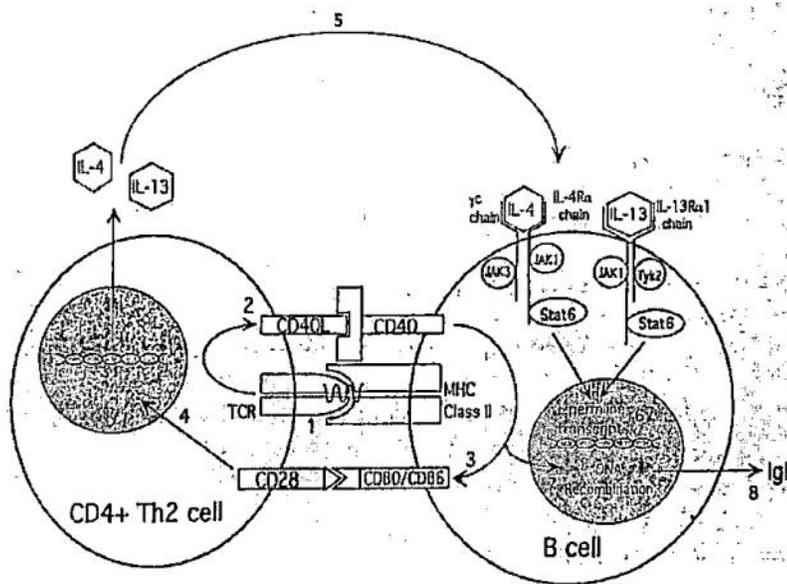
b. Peran *cytokines* pada RA

Cytokines adalah protein yang disekresi oleh sel yang bekerja pada sel penghasil sendiri (*autocrin*) atau pada sel target (*paracrin*). Istilah ini diperkenalkan oleh Stanley Cohen untuk merujuk suatu faktor yang diproduksi sel (*cyto*) yang bekerja pada sel target. Sedang interleukin menunjukkan suatu *cytokines* yang diproduksi oleh suatu lekosit dan berefek pada lekosit itu sendiri atau lekosit yang lain (Leonard WJ, 2003).

1) Interleukin – 4 (IL-4)

IL-4 pada manusia merupakan glikoprotein (terdiri 129 asam amino) yang diproduksi oleh sel T, sel mast dan basofil. Gen pengkode terletak pada kromosom 5. Reseptornya sebagian besar terdapat pada sel T dan sel B, sel mast, basofil, makrofag, dan sel endotel, yang terdiri protein IL-4R α dan γ c. IL-4 mempunyai efek *pleiotropic*, produksinya cepat dan bersifat *transient*, dapat dideteksi dalam 1-5 jam dan ekspresinya hilang setelah 24 - 48 jam (Abbas AK, 1991).

IL-4 merupakan *cytokines* yang memegang peranan penting dalam penyakit alergi, dengan beberapa fungsi antara lain :



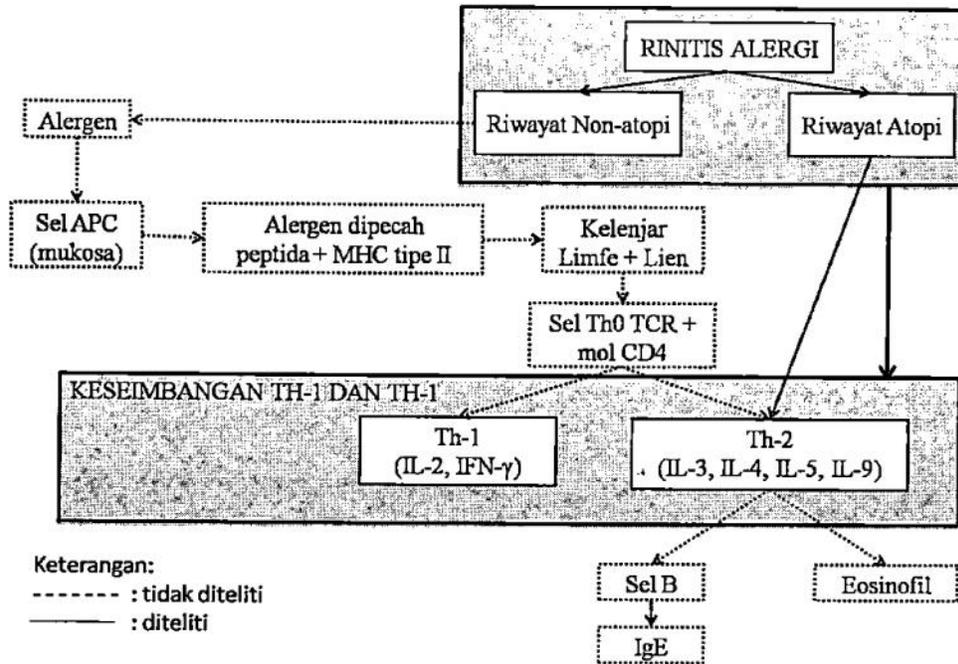
Gambar 7. Peran IL-4 sebagai faktor yang menginduksi produksi Ig E (Krap MW dan Hershey GKK, 2003)

- a) Sebagai faktor yang memacu perkembangan dan diferensiasi sel B, yang akan menghasilkan IgE dan IgG4. Cytokines IL-4 yang diketahui sebagai cytokines yang menginduksi IgE *isotype switch* (sehingga disebut IgE *isotype switching factor*). Produksi IgE ini memegang peran utama dalam penyakit alergi. Selain itu pada sel B, IL-4 juga meningkatkan CD 23, MHC kelas II, IL-4R, CD40, IL-2R, dan Thy-1 (Abbas AK, 1991).
- b) Faktor pertumbuhan (autocrine) untuk klon sel T CD4+ yang akan memproduksi IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 dan berlawanan dengan klon sel yang menghasilkan IL-2, IFN- γ , dan limpotoxin. (Ryan JJ, 1997)
- c) Meningkatkan receptor high affinity Ig E pada sel mast (Borish LC dkk, 1999)

- d) Meningkatkan *receptor low affinity* IgE pada sel B dan sel mast (Borish LC dkk, 1999)
 - e) Meningkatkan ekspresi VCAM-1 pada sel endotel (Sanz MJ, dkk, 1998)
- 2) Interferon Gamma (IFN- γ)

IFN- γ merupakan suatu glikoprotein yang merupakan aktifator bagi *mononuclear* fagosit dikenal mempunyai efek antivirus dan diproduksi oleh sel NK, sel Th-1 yang teraktivasi oleh sel T sitotoksik jika terdapat pemicu (Leonard WJ, 2003). Sebagai pemicu aktivasi sel Th-1 adalah reaksi silang kompleks reseptor sel T dengan IL-12, sedangkan sel NK sebagai pemicunya adalah cytokines yang dihasilkan oleh makrofag berupa TNF- α dan IL-12 serta IFN- γ sendiri. Dalam respon primernya terhadap rangsang antigen aktivasi sel Th ditentukan oleh pengaruh lingkungan mikro cytokines yang ada. IFN- γ dan IL-12 terlibat dalam keputusan menjadi fenotipe Th-1 sedangkan IL-4 mengarah menjadi fenotipe Th-2 (Yu WK, 2001).

B. Kerangka Konsep



Gambar 8. Kerangka konsep penelitian

C. Hipotesis Penelitian

Hipotesis dari penelitian ini adalah adanya hubungan antara faktor risiko riwayat atopi terhadap kadar IL-2 dan IL-4 pada penderita rinitis alergi.