

**KARYA AKHIR**

**HUBUNGAN ANTARA KADAR VITAMIN D DARAH TALIPUSAT BAYI  
BARU LAHIR DENGAN RIWAYAT ALERGI PADA KELUARGA**

***ASSOCIATION BETWEEN NEWBORN CORD BLOOD VITAMIN D  
LEVELS AND FAMILY HISTORY OF ALLERGY***

**DIAN JABAL RACHMAN BEY**

**C105 192 005**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1 (Sp.1)**

**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2024**

**HUBUNGAN ANTARA KADAR VITAMIN D DARAH TALI PUSAT BAYI  
BARU LAHIR DENGAN RIWAYAT ALERGI PADA KELUARGA**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Anak

Program Studi Ilmu Kesehatan Anak

Disusun dan diajukan oleh

**DIAN JABAL RACHMAN BEY**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)**

**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2024**

**LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR**

**HUBUNGAN ANTARA KADAR VITAMIN D DARAH TALI PUSAT  
BAYI BARU LAHIR DENGAN RIWAYAT ALERGI  
PADA KELUARGA**

Disusun dan diajukan oleh:

**DIAN JABAL RACHMAN BEY**

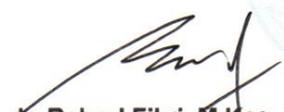
**NIM: C105192005**

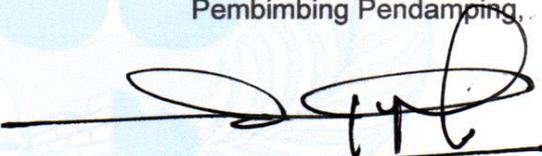
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
Pada tanggal 09 Juli 2024  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

  
Dr. dr. Bahrul Fikri, M.Kes, Sp.A(K), PhD  
NIP. 19741231 200112 1 013

  
Dr. dr. Idham Jaya Ganda, Sp.A(K)  
NIP. 19581005 198502 1 001

Ketua Program Studi,

Dekan Fakultas/  
Sekolah Pascasarjana,

  
Dr. dr. St. Aizah Lawang, M.Kes, Sp.A(K)  
NIP. 19740321 200812 2 002

  
Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK  
NIP. 19680530 199603 2 001



## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Dian Jabal Rachman Bey

Nomor Mahasiswa : C105192005

Program Studi : Ilmu Kesehatan Anak

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 5 Agustus 2024

Yang menyatakan,



**Dian Jabal Rachman Bey**

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah Subhanahu wa Ta'ala yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini. Penulisan karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis di IPDSA (Institusi Pendidikan Dokter Spesialis Anak) Universitas Hasanuddin, Makassar.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan karya akhir ini tidak akan terselesaikan dengan baik tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang tulus kepada **dr. Bahrul Fikri, M.Kes, Sp.A (K), Ph.D dan Dr. dr. Idham Jaya Ganda, Sp.A(K)** sebagai pembimbing materi dan metodologi penelitian yang dengan penuh perhatian dan kesabaran senantiasa membimbing dan memberikan dorongan kepada penulis sejak awal penelitian hingga penulisan karya akhir ini.

Penulis juga mengucapkan banyak terima kasih kepada para penguji yang telah banyak memberikan masukan dan perbaikan untuk karya akhir ini, yaitu, **dr. A. Dwi Bahagia Febriani, Ph.D., Sp.A(K), Dr. dr. Ema Alasiry, Sp.A(K), dan dr. Urfianty, M.Kes, Sp.A(K).**

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada:

1. Rektor dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta pendidikan pada Program Studi Ilmu Kesehatan Anak, Universitas Hasanuddin.
2. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis I, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.
3. Ketua Departemen, Ketua dan Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas

Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta seluruh staf pengajar (supervisor) Departemen Ilmu Kesehatan Anak atas bimbingan, arahan, dan nasehat yang tulus selama penulis menjalani pendidikan.

4. Direktur RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, Direktur RSP Universitas Hasanuddin, dan  
Direktur RS Jejaring atas ijin dan kerjasamanya untuk memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.
5. Semua staf administrasi di Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin dan semua paramedis di RSUP dr. Wahidin dan rumah sakit jejaring yang lain atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis menjalani pendidikan.
6. Orang tua saya yaitu ayah saya H. Fahmi Fikri IB, SE dan (Alm.) Hj. Siti Bulkis yang senantiasa mendukung dalam doa dan dorongan yang sangat berarti sehingga penulis mampu menjalani proses pendidikan.
7. Istri saya yaitu Windas Noveliandri Isamu,ST, dan anak-anak saya yaitu Muhammad Gibran Arazi Bey, Ahmad Azkio Bey, dan Yasmine Noora yang senantiasa hadir dan mendukung dalam doa sehingga penulis mampu menjalani proses pendidikan.
8. Seluruh anggota keluarga yang lain atas doa dan dukungannya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.
9. Semua teman sejawat peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak, terutama angkatan Januari 2020 atas bantuan dan kerjasamanya yang menyenangkan, berbagai suka, dan duka selama penulis menjalani pendidikan.
10. Semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu yang turut membantu menyelesaikan karya akhir ini.

Dan akhirnya penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan Ilmu Kesehatan Anak di masa mendatang.

Tak lupa penulis mohon maaf untuk hal-hal yang tidak berkenan dalam penulisan ini karena penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan hasil penelitian ini masih jauh dari kesempurnaan.

Makassar, 5 Agustus 2024

Yang menyatakan,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Dian Jabal Rachman Bey', with a horizontal line underneath the name.

**Dian Jabal Rachman Bey**

## ABSTRAK

**Pendahuluan:** Vitamin D memiliki peran penting dalam metabolisme kalsium dan mencegah kekurangan kalsium yang berhubungan dengan penyakit seperti penyakit kekebalan tubuh atau alergi. Kadar vitamin D bayi yang baru lahir diukur melalui tali pusar dan hal ini dipengaruhi oleh status kadar vitamin D ibu selama masa kehamilan. Selama masa kehamilan, kadar vitamin D ibu dapat dikaitkan dengan riwayat penyakit alergi dan faktor lain yang berhubungan dengan atopik.

**Metode:** Kami mengekstrak dan menganalisis data dari Studi VITADi (NCT05419973). Studi VITADi adalah studi kohort yang bertujuan untuk menilai antara tingkat vitamin D bayi yang baru lahir dengan risiko penyakit di masa depan.

**Hasil:** Kami menemukan bahwa 21,1% lahir dari seorang ibu yang memiliki riwayat keluarga dengan penyakit alergi. Pada kelompok bayi ini, 60,0% mengalami kekurangan tingkat vitamin D yang diukur tepat setelah mereka lahir. Sementara itu, bayi yang lahir dari ibu yang tidak memiliki riwayat keluarga dengan penyakit alergi. Sebanyak 57,1% memiliki status defisiensi tingkat vitamin D yang diukur tepat setelah mereka lahir. Kami menemukan bahwa 60% bayi yang lahir dengan defisiensi vitamin D memiliki riwayat alergi dalam keluarga dan bayi dari kelompok orang tua yang memelihara hewan peliharaan (hewan) memiliki tingkat vitamin D yang lebih tinggi. **Diskusi:** Teori bahwa riwayat keluarga berkorelasi dengan status vitamin D neonatal yang lebih rendah masih belum pasti. Korelasi antara status vitamin D dan alergi keluarga perlu diteliti lebih lanjut.

**Kesimpulan:** Penelitian ini telah mengungkapkan beberapa faktor dan korelasinya dengan status vitamin D saat lahir. Temuan kami dapat menjadi dasar untuk investigasi lebih lanjut dan pemangku kepentingan lainnya untuk mengurangi kekurangan vitamin D pada bayi baru lahir.

**Kata kunci :** *defisiensi vitamin D, bayi baru lahir, alergi, keluarga*

## ABSTRACT

**Introduction:** Vitamin D has a crucial role in calcium metabolism and prevents disease-related calcium deficiency like an immune or allergic disease. Newly born babies' vitamin D levels are measured via umbilical cord and it's affected by maternal vitamin D level status during pregnancy. During the pregnancy period, the maternal vitamin D level might associated with her history of allergic diseases and other related factors with atopic.

**Methods:** We extracted and analysed data from VITADi Study (NCT05419973). The VITADi study was a cohort study that aims to assess between vitamin D level of the newborn baby with risk of diseases in the future.

**Results:** We found that 21.1% were born from a mother who has a family history of allergic disease. In this group of babies, 60.0% had a deficiency of the vitamin D level that measured right after they were born. Meanwhile, The baby who was born from mothers who haven't family history of allergic disease. 57.1% have a deficiency status of their vitamin D level that measured right after they were born. We found that 60% of babies born with vitamin D deficiency have a family history of allergies and a baby from a group of parents who have kept pets (animals) has higher vitamin D level.

**Discussion:** The theory that family history correlates with lower neonatal vitamin D status is still uncertain. The correlation between vitamin D status and family allergy needs to be further investigated.

**Conclusion:** This study has revealed several factors and its correlation with vitamin D status at birth. Our finding can be basic for further investigation and other stakeholder to mitigate vitamin D deficiency in newborns.

**Keywords :** *vitamin D deficiency, newborn, allergy, family*

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PENGANTAR.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN .....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACT.....	ix
DAFTAR ISI .....	x
DAFTAR TABEL .....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN .....	xv
DAFTAR SINGKATAN.....	xvi
BAB I. PENDAHULUAN .....	1
I.1 Latar Belakang Masalah .....	1
I.2 Rumusan Masalah.....	5
I.3 Tujuan Penelitian .....	5
I.3.1 Tujuan Umum.....	5
I.3.2 Tujuan Khusus .....	5
I.4 Hipotesis Penelitian .....	5
I.5 Manfaat Penelitian .....	6
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA .....	7
II.1. Vitamin D.....	7
II.1.1 Definisi .....	7
II.1.2 Fisiologi vitamin D .....	9
II.1.3 Reseptor vitamin D.....	11
II.1.4. Potensi Peran Vitamin D Dalam Perkembangan Alergi.....	12

II.1.4.1 Hipotesis tentang Mekanisme Patogen .....	12
II.1.4.2 Hubungan Vitamin D dengan Reaksi Alergi.....	13
II.2 Alergi.....	16
II.2.1 Definisi .....	16
II.2.2 Epidemiologi Alergi .....	18
II.2.3 Patofisiologi Alergi .....	19
II.2.4 Manifestasi Alergi.....	23
II.2.5 Faktor-faktor resiko yang mempengaruhi kejadian alergi pada anak.....	28
II.2.6 Diagnosis Alergi .....	32
II.2.7 Tatalaksana Alergi .....	33
II.3 Kerangka Teori .....	34
BAB III. KERANGKA KONSEP .....	35
BAB IV. METODE PENELITIAN.....	36
IV.1.Desain Penelitian . .....	36
IV.2.Tempat dan Waktu Penelitian .....	36
IV.3. Populasi Penelitian .....	36
IV.4. Sampel dan Cara pengambilan Sampel Penelitian .....	37
IV.5. Kriteria Sampel .....	37
IV.5.1 Kriteria Inklusi .....	37
IV.5.2 Kriteria Eksklusi .....	38
IV.6. Perkiraan Besar sampel.....	38
IV.7. Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i> .....	39
IV.8. Cara Kerja .....	39
IV.8.1. Alokasi Subjek .....	39
IV.8.2. Prosedur Penelitian .....	40
IV.8.3 Skema Alur Penelitian .....	41

IV.9. Identifikasi Penelitian .....	41
IV.9.1. Identifikasi Variabel .....	41
IV.9.2. Klasifikasi Variabel .....	41
IV.10. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif .....	42
IV.10.1. Definisi Operasional .....	42
IV.10.2. Kriteria Objektif .....	44
IV.11. Pengolahan Data dan Analisis Data .....	45
IV.11. Penilaian Hasil Uji Hipotesis .....	46
BAB V. HASIL PENELITIAN.....	47
V.1. Jumlah Sampel.....	47
V.2 Karakteristik Sampel Penelitian .....	48
V.3 Hubungan Antara Kadar Vitamin D Darah Tali Pusat dengan Beberapa Faktor .....	49
BAB VI. PEMBAHASAN.....	52
BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN.....	56
VII.1. Kesimpulan.....	56
VII.2. Saran .....	56
DAFTAR PUSTAKA.....	57
LAMPIRAN .....	63

## DAFTAR TABEL

<b>TABEL</b>	<b>Halaman</b>
1. Karakteristik Bayi Baru Lahir	48
2. Analisa Hubungan Beberapa Faktor dan Status Vitamin D darah Tali Pusat	49
3. Analisa hubungan kadar vitamin D darah tali pusat dengan beberapa faktor	51

## DAFTAR GAMBAR

<b>Nomor</b>		<b>Halaman</b>
1.	Peran vitamin D	8
2.	Metabolisme vitamin D	10
3.	Reseptor vitamin D pada membran sel	12
4.	Skema efek vitamin D terhadap system imun pada neonates	14
5.	Jalur reaksi alergi	21
6.	Faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian alergi	32
7.	Alur Penelitian	47

## DAFTAR LAMPIRAN

<b>Nomor</b>	<b>Halaman</b>
1. Rekomendasi Persetujuan Etik	63
2. Surat Izin Penelitian	64
3. Data Penelitian	65
4. Olah Data Penelitian	72

## DAFTAR SINGKATAN

---

Singkatan	Arti dan Keterangan
1,25 (OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	: 1, 25-dihidroksikolekalsiferol
25 (OH)D <sub>3</sub>	: 25-hidroksikolekalsiferol
APC	: Antigen Presenting Cells
ASS	: Alergi Susu Sapi
BB	: Berat Badan
Ca	: Kalsium
cAMP	: Adenosin Monofosfat Siklik
CAST	: Cellular Antigen Stimulation Test
cGMP	: Guanosina Monofosfat Siklik
CDC	: Center for Disease Control and Prevention
CD4+	: Kluster differensiasi 4
CD69+	: Kluster differensiasi 69
CYP24	: Sitokrom P24
CYP27B1	: Sitokrom P27B1
COPSAC	: The Copenhagen Prospective Study on Asthma in Childhood
ECF-A	: Eosinophyl chemotacting factor-anaphylazsis
FOXP3	: Forkhead Box P3
GINA	: Global Initiative for Asthma

IDAI	: ikatan Dokter Anak Indonesia
IFN- $\gamma$	: interferon gamma
Ig	: Immunoglobulin
IgE	: Immunoglobulin E
IgG	: Immunoglobulin G
IgM	: Immunoglobulin M
IL	: interleukin
IMT	: Indeks Massa Tubuh
MHC	: Major Histocompatibility Complex
PAF	: Plateletes Activating Factor
PUFA	: <i>polyunsaturated fatty acids</i>
P450	: Sitokrom P450
RAFC	: Reaksi Alergi Fase Cepat
RAFL	: Reaksi Alergi Fase Lambat
RAST	: radioallergosorbent test
RSV	: Respiratory syncytial virus
Th	: T Helper
TLR	: Toll Like Receptor
Treg	: T Regular
UVB	: Ultraviolet B
VDR	: Vitamin D Receptor
WHO	: The World Health Organization

# BAB I

## PENDAHULUAN

### I.1. Latar Belakang Masalah

Dalam satu dekade terakhir telah terjadi peningkatan prevalensi kejadian alergi di seluruh dunia baik di negara-negara barat seperti Amerika Serikat, Eropa dan Australia maupun di negara-negara berkembang seperti negara-negara Asia dan Afrika termasuk Indonesia. Menurut proyek *Europrevall*, sekitar 17 juta orang di Eropa menderita penyakit alergi dimana pada anak-anak prevalensi manifestasi klinis alergi meningkat kejadiannya hingga dua kali lipat. Menurut *World Allergy Report*, pada tahun 2008 sekitar 25% dari total populasi di negara-negara berkembang dilaporkan menderita berbagai macam penyakit alergi. (Briceno Noriega & Savelkoul, 2021).

Penyakit alergi menjadi permasalahan kesehatan penting karena mempunyai dampak yang besar pada terhadap perkembangan anak baik fisik, perilaku maupun psikologis anak sehingga dapat menurunkan kualitas hidup anak. Di samping itu, peningkatan kejadian alergi ini berdampak pada peningkatan biaya pemeliharaan kesehatan yang harus dikeluarkan. Di negara-negara Eropa, biaya yang diperlukan untuk penegakkan diagnosis dan tatalaksana penyakit alergi diperkirakan lebih dari 25 juta Euro dalam 1 tahun. Di Indonesia, angka kejadian alergi pada anak sebesar 5-11% (Candra et al,2011). Data penelitian lain juga menyebutkan semakin banyak

kejadian alergi pada anak yang dilaporkan di berbagai daerah di Indonesia yaitu mulai 3% hingga 60%. (Sumadiono et al, 2014).

Sejalan dengan kejadian alergi, sejak abad ke-20, prevalensi defisiensi vitamin D terus meningkat. Indonesia merupakan negara tropis dengan tingkat paparan sinar matahari yang tinggi, namun nyatanya defisiensi vitamin D masih merupakan masalah yang masih terus ada. Data menunjukkan bahwa anak usia 2-12 tahun di Indonesia mengalami insufisiensi vitamin D sebanyak 45,1%. (Koon Poh et al., 2016).

Saat intra uterin, status vitamin D janin sepenuhnya dipengaruhi oleh kadar vitamin D ibu. Vitamin D (25(OH)D<sub>3</sub>) akan melintasi sawar plasenta kemudian ke sistem peredaran darah bayi dengan waktu paruh sekitar 2 bulan. (Wierzejska et al., 2017) Ibu yang menderita defisiensi maupun insufisiensi vitamin D akan berdampak pula pada insufisiensi status vitamin D bayi. (Hollis & Wagner, 2006; Lee et al., 2007; Wierzejska et al., 2017). Terdapat beberapa faktor yang turut mempengaruhi status vitamin D pada bayi baru lahir, seperti status gizi ibu, asupan kalsium dan fosfor, indeks massa tubuh ibu, dan faktor sosial ekonomi. Terdapat korelasi yang kuat antara status vitamin D maternal dan konsentrasi 25(OH)D pada tali pusat bayi. (Hollis & Wagner, 2006) Penelitian Oktaria di Yogyakarta mendapatkan hasil bahwa prevalensi insufisiensi vitamin D pada bayi baru lahir cukup tinggi, yakni sekitar 54% bayi memiliki kadar vitamin D < 30 mmol/L. (Oktaria et al., 2020). Prevalensi ibu hamil yang menderita defisiensi vitamin D juga cukup tinggi. Hal tersebut meningkatkan pula

kejadian defisiensi mikronutrien ini pada bayi baru lahir yang dapat mempengaruhi pertumbuhan dan perkembangan anak nantinya. Defisiensi vitamin D juga dapat berdampak pada meningkatnya kemungkinan anak untuk menderita beberapa penyakit di kemudian hari termasuk penyakit alergi. (Adams & Hewison, 2010; Ayu Krisna Cahyaning Putri et al., n.d.; Cerami, 2017)

Studi terbaru menunjukkan bahwa vitamin D yaitu 25(OH)D<sub>3</sub> memiliki banyak peran selain homeostasis kalsium. Salah satunya di dalam sistem imun. Vitamin D *receptor* (VDR) yang merupakan reseptor nuklir hormon steroid yang mengikat 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> dengan afinitas tinggi dan memediasi regulasi transkripsi gen, dapat ditemukan pada sel-sel yang bekerja dalam sistem imun manusia. Hal ini menjadi bukti bahwa vitamin D memiliki telah efek *imunomodulator* dalam tubuh manusia. Vitamin D telah terbukti mempengaruhi aktivasi sel T dan sel penyaji antigen untuk mengurangi sekresi sitokin sel T helper (Th) dan menghambat proliferasi sel T. Temuan ini menunjukkan bahwa vitamin D memiliki hubungan dengan kejadian alergi. (He et al., 2021)

Berbagai faktor resiko untuk timbulnya alergi telah diidentifikasi. Beberapa penelitian menyimpulkan bahwa riwayat penyakit alergi dalam keluarga merupakan faktor resiko utama timbulnya alergi pada anak. (Saito-Abe et al., 2022) Individu yang memiliki riwayat alergi pada keluarga dapat meningkatkan resiko berkembangnya sensitisasi antibodi IgE. Adanya faktor ini dapat menyebabkan berkembangnya penyakit alergi

seperti asma, rinitis alergi, konjungtivitis, atau dermatitis alergik. Anak yang lahir dari keluarga alergi dapat beresiko mengalami alergi tiga sampai empat kali lebih tinggi (50-80%) dibanding dengan anak dari keluarga tanpa riwayat alergi (20%). Resiko dapat meningkat lebih tinggi bila kedua orang tua mengalami alergi (60-80%). Peningkatan resiko juga terjadi jika ibu (dibandingkan dengan ayah) memiliki riwayat alergi.(Vandenplas et al., 2019)

Riwayat keluarga yang positif, termasuk riwayat gangguan alergi pada orang tua dan atau saudara kandung, dianggap menjadi penentu kuat resiko alergi pada bayi. Resiko terbukti lebih tinggi dalam kasus riwayat eksem atau asma dalam keluarga. Selain itu, faktor lingkungan pada periode pra, peri, dan postnatal juga tampaknya mempengaruhi resiko alergi pada awal kehidupan. Namun, riwayat keluarga yang negatif saat lahir tidak mengesampingkan resiko alergi di masa depan. Anak tersebut terbukti memiliki tingkat resiko alergi yang serupa jika anggota keluarga dekat menjadi alergi setelah kelahiran anak tersebut. (Vandenplas et al., 2019)

Berdasarkan uraian di atas, peneliti hendak meneliti hubungan kadar vitamin D darah tali pusat bayi baru lahir dengan riwayat alergi pada keluarga, dimana masih sedikit data penelitian sejenis di Indonesia. Dari hasil penelitian ini kelak diharapkan dapat memberikan manfaat untuk penelitian-penelitian selanjutnya.

## **I.2. Rumusan Masalah**

Dengan memperhatikan latar belakang permasalahan di atas, maka dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut:

Apakah hubungan antara kadar vitamin D darah tali pusat bayi baru lahir dengan riwayat alergi pada keluarga?

## **I.3. Tujuan Penelitian**

### **I.3.1. Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan antara kadar vitamin D darah tali pusat bayi baru lahir dengan riwayat alergi pada keluarga.

### **I.3.2. Tujuan Khusus**

1. Mengetahui kadar vitamin D darah tali pusat bayi baru lahir.
2. Menentukan riwayat alergi pada keluarga.
3. Menentukan hubungan antara kadar vitamin D darah tali pusat bayi baru lahir dengan riwayat alergi pada keluarga.
4. Menentukan seberapa kuat hubungan antara kadar vitamin D darah tali pusat bayi baru lahir dengan riwayat alergi pada keluarga.

## **I.4 Hipotesis Penelitian**

H1 : Adanya hubungan antara kadar vitamin D darah tali pusat bayi baru lahir dengan riwayat alergi pada keluarga.

## **I.5 Manfaat Penelitian**

Manfaat dilakukannya penelitian ini adalah :

### a) Untuk bidang ilmu pengetahuan

1. Hasil penelitian ini dapat memberikan tambahan pengetahuan tentang hubungan antara kadar vitamin D darah tali pusat bayi baru lahir dengan riwayat alergi pada keluarga.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah yang berguna bagi penelitian selanjutnya dalam mengevaluasi hubungan antara kadar vitamin D darah tali pusat bayi baru lahir dengan riwayat alergi pada keluarga.

### b) Aplikasi klinis

Hasil penelitian dapat membantu praktisi medis untuk mendapatkan kepastian hubungan antara vitamin D darah tali pusat bayi baru lahir dengan riwayat alergi pada keluarga yang bisa berguna dalam tatalaksana alergi pada anak.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

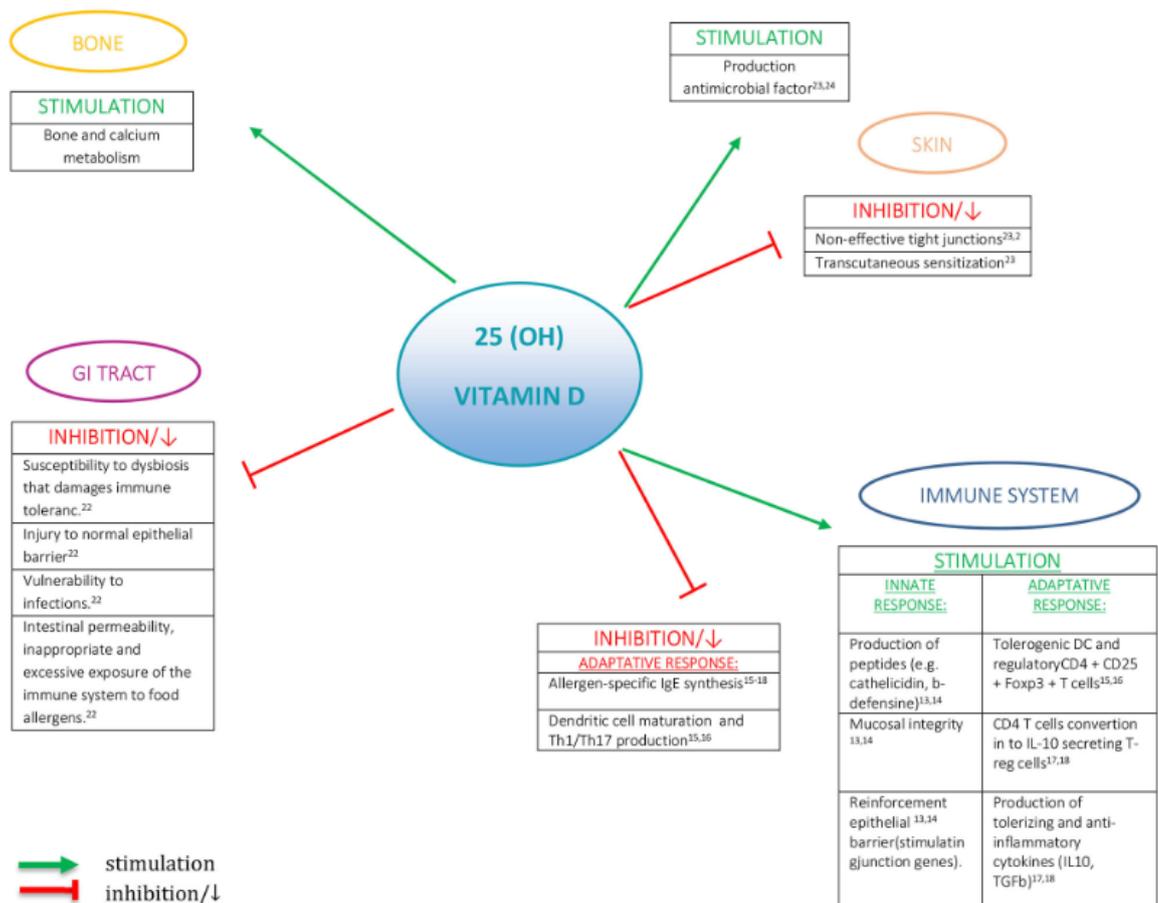
#### II.1 Vitamin D

##### II.1.1 Definisi

Vitamin D adalah hormon dengan efek pleiotropik, tidak hanya penting untuk homeostasis kalsium dan mineralisasi tulang, tetapi juga untuk efek regulasi pada sistem kekebalan tubuh. Reseptor vitamin D (VDR) diekspresikan di hampir semua jaringan tubuh manusia. Ada hubungan yang signifikan antara kadar vitamin D dan resiko gangguan imunologi, metabolik, atau neoplastik. Selain itu, bukti epidemiologi juga menunjukkan peran vitamin D dalam pathogenesis alergi makanan. (Giannetti et al., 2020)

Vitamin D sebagai *immunomodulator*, mempengaruhi fungsi makrofag, sel dendritik, sel B, sel T, dan sel epitel, memainkan peran kunci dalam respons imun, baik bawaan maupun adaptif. Semua sel ini mengubah bentuk prohormone yang bersirkulasi menjadi aktif. Berkat vitamin D, respons bawaan mampu mengekspresikan peptida antimikroba seperti *cathelicidin* dan berperan penting untuk menjaga integritas mukosa dan memperkuat penghalang epitel dengan merangsang *gen junction*. (He et al., 2021)

Mengenai respon imun adaptif, ditemukan bahwa agonis VDR mempengaruhi fungsi sel Th1 dan Th2, merangsang sel dendritik tolerogenik dan pengaturan CD4.+CD25+Foxp3+sel T, menghindari pematangan sel dendritik, dan menghilangkan sintesis IgE spesifik-alergen. Di dalam penelitian *in vitro*, dengan memaparkan sel T CD4 manusia ke 1,25(OH)2D, konversinya menjadi sel Treg yang mensekresi IL-10 telah terbukti; pada saat yang sama, ada penekanan pembuatan IgE oleh sel B, dengan produksi sitokin *antiphlogistic* dan *tolerogenic*. (Giannetti et al., 2020)



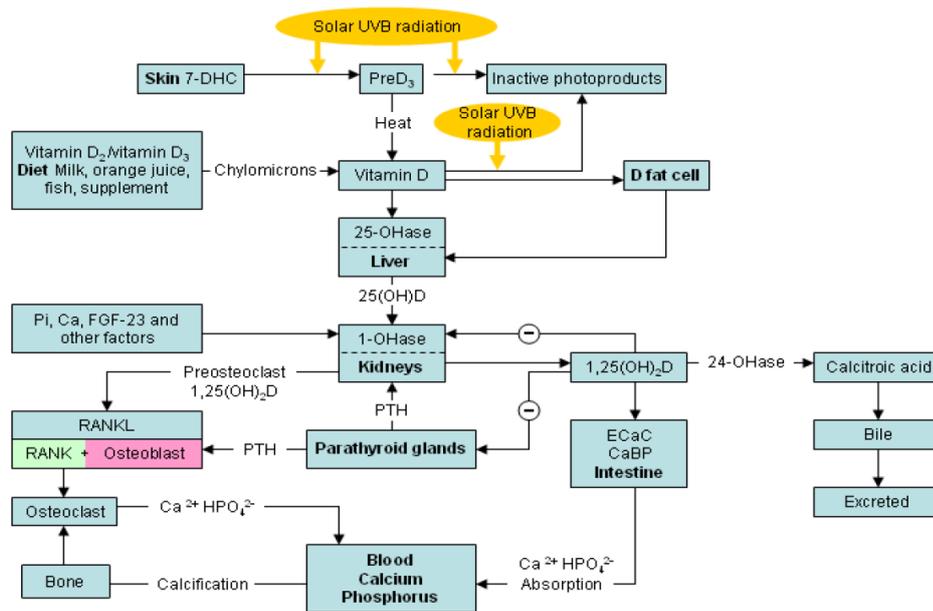
Gambar 1. Peran Vitamin D

### II.1.2 Fisiologi Vitamin D

Pada manusia, sumber utama vitamin D (90%) adalah paparan radiasi UVB matahari (panjang gelombang 290–315 nm), yang menentukan pembentukan *cholecalciferol* di kulit, yang kemudian di metabolisme di hati menjadi 25-hidroksivitamin D (25-OH-D3) dan akhirnya dibawa ke ginjal, di mana dia diubah menjadi bentuk aktif [1,25-dihidroksivitamin D, 1,25(OH)<sub>2</sub>D]. Hanya 10% vitamin D diperoleh melalui konsumsi makanan. (Giannetti et al., 2020)

Vitamin D3 disintesis di kulit dari 7-dehydrocholesterol melalui paparan radiasi ultraviolet B menjadi pre-vitamin D (*pre cholecalciferol*) kemudian dikonversi menjadi vitamin D3 (*cholecalciferol*) melalui isomerisasi termal. Meskipun sumber utama vitamin D3 adalah melalui sintesis endogen di kulit, vitamin ini juga bisa diperoleh dari makanan dan ini penting bagi mereka yang jarang terpapar sinar matahari. Vitamin D3, apakah berasal dari sinar matahari maupun dari diet, memasuki sirkulasi berikatan dengan protein yang mengikat vitamin D dan diangkut ke hati. Vitamin D3 mengalami hidrosilasi di hati untuk membentuk 25-hidroksikolekalsiferol (25 (OH) D3), sebagai metabolit utama yang berada di sirkulasi, 25 (OH) D3 kemudian dihidrosilasi oleh enzim 1 $\alpha$ -hidrosilase (gen: CYP27B1), dan ini terjadi terutama di ginjal untuk menghasilkan 1, 25-dihidroksikolekalsiferol (1,25 (OH) 2D3), bentuk biologis aktif vitamin D. Dalam studi in vivo telah menunjukkan bahwa katabolisme vitamin D dan metabolitnya kebanyakan terjadi di hati melalui berbagai enzim sitokrom

P450 yang menghasilkan sejumlah katabolit 24-hidroksilase (gen : CYP24), sitokrom enzim P450 yang mengandung mitokondria, mengkatalisis beberapa tahap degradasi 1,25 (OH) 2D3 melalui 24-hidroksilasi dan pembentukan asam *calcitriolic*. (Luong et al, 2013; Strange RC et al, 2015,)

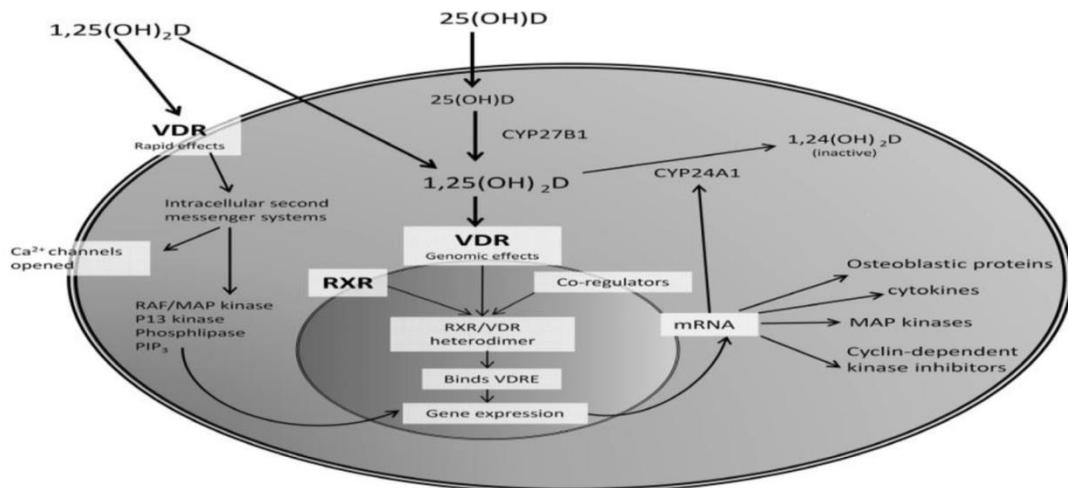


Gambar 2. Metabolisme Vitamin D

Indikator status vitamin D terbaik adalah kadar serum 25(OH)D<sub>3</sub>, yang mencerminkan seluruh asupan vitamin D, paparan sinar matahari yang komprehensif dan asupan makanan. Dalam beberapa dekade terakhir, telah diamati bahwa ada peningkatan bukti defisiensi vitamin D global untuk segala usia karena kombinasi faktor ekstrinsik dan intrinsik. Dalam tinjauan literatur baru-baru ini, 35 gen diduga terkait dengan serum abnormal 25 (OH)D<sub>3</sub> teridentifikasi. (Di & Chen, 2021).

### II.1.3. Reseptor Vitamin D

Reseptor vitamin D (VDR) adalah reseptor nuklir hormon steroid yang mengikat 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> dengan afinitas tinggi dan memediasi regulasi transkripsi gen. VDR mengikat 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> dengan afinitas dan spesifitas yang tinggi, yang kemudian mengalami heterodimerisasi dengan reseptor retinoid X. Setelah heterodimer yang mengikat dengan elemen respon vitamin D dalam gen target, menghasilkan respon genomik. Selain itu, ada juga VDR pada membrane plasma yang memediasi kerja dari 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> VDR dan telah diidentifikasi terdapat di sebagian besar jaringan manusia, termasuk jaringan yang berkaitan dengan homeostasis kalsium dan metabolisme tulang. Termasuk osteoblas, keratinosit kulit, limfosit, sel dendritik, otot skeletal, jaringan adiposit, makrofag, otot polos, sel β pankreas dan sel epitel dan juga berbagai sel-sel sistem kekebalan tubuh. Varian genetik dari gen yang mengkode VDR juga telah dikaitkan dengan resiko besar menderita kanker dan gangguan kekebalan tubuh, termasuk diabetes mellitus tipe 1. Berbagai tempat ekspresi VDR mungkin mendasari efek beragam vitamin D dan memberikan dasar mekanistik hubungan antara kekurangan vitamin D dan sejumlah gangguan, termasuk alergi, jenis kanker tertentu, penyakit radang usus, penyakit kardiovaskuler, diabetes (tipe 1 dan tipe 2), resistensi insulin dan sindrom metabolik. (Roth C et al., 2011; Kim et al, 2020).



Gambar 3. Reseptor vitamin D pada membran sel

## II.1.4 Potensi Peran Vitamin D Dalam Perkembangan Alergi

### II.1.4.1 Hipotesis tentang Mekanisme Patogen

Mekanisme seluler dan molekuler yang terlibat dalam patogenesis alergi makanan sangat kompleks dan mencakup faktor genetik, epigenetik, dan lingkungan. Beberapa mekanisme telah diusulkan bertujuan untuk mengklarifikasi peran yang dimainkan oleh vitamin D dalam patogenesis alergi makanan. Defisiensi vitamin D, pada waktu tertentu dalam hidup, dapat meningkatkan kerentanan terhadap kolonisasi oleh flora mikroba usus yang abnormal, berkontribusi terhadap peningkatan permeabilitas usus, yang menyebabkan paparan sistem kekebalan yang tidak tepat dan berlebihan terhadap alergen. Di sisi lain, defisiensi vitamin D dapat menyebabkan ketidakseimbangan pada tingkat usus yang merusak toleransi kekebalan, menghancurkan penghalang epitel normal, dan

meningkatkan kerentanan terhadap infeksi. (Briceno Noriega & Savelkoul, 2021)

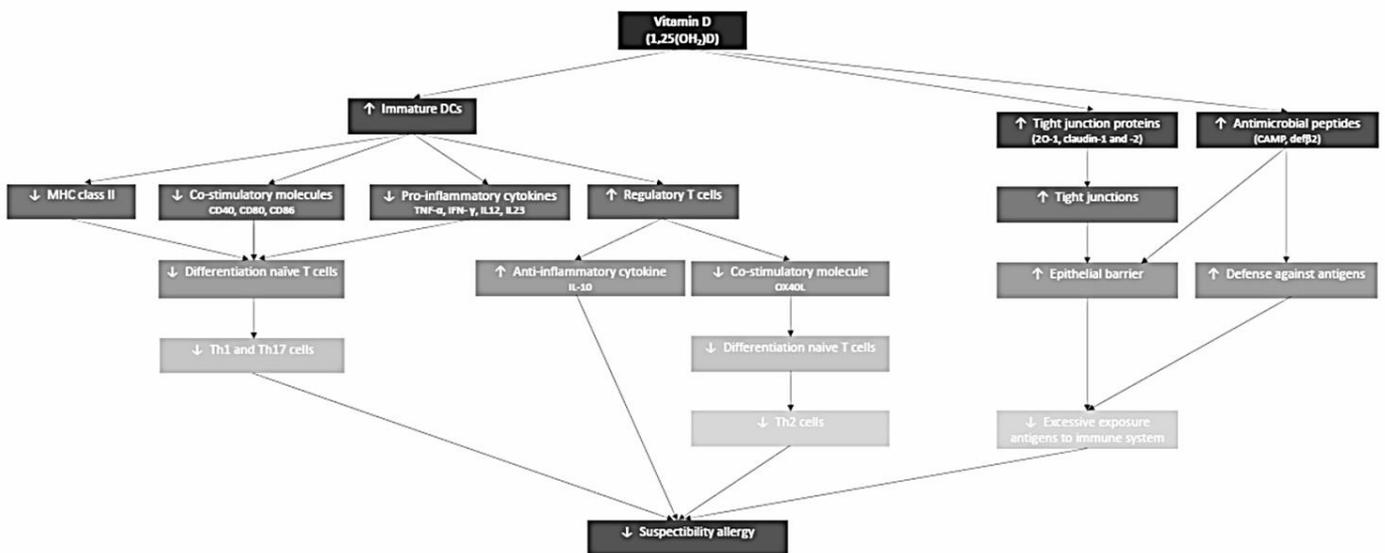
Sensitisasi alergen juga dapat dipicu oleh sensitisasi perkutaneus yang mungkin penting khususnya pada anak-anak dengan defisiensi vitamin D. Hal ini dapat dipikirkan bahwa penurunan faktor antimikroba dan *tight junction* yang tidak efektif yang disebabkan oleh defisiensi vitamin D dapat menentukan eksposisi anomali di kulit dan dengan demikian meningkatkan sistem kekebalan tubuh, mendorong terjadinya eksim. (Tian et al., 2021).

#### **II.1.4.2 Hubungan Vitamin D dengan Reaksi Alergi**

Vitamin D dapat membantu mengatur perkembangan sistem kekebalan bawaan dan adaptif melalui beberapa cara. Beberapa penelitain terbaru menunjukkan bahwa adanya ketidakseimbangan rasio antara Th1 dan Th2 adalah pathogenesis utama dari reaksi alergi. Vitamin D menghambat sekresi sitokin Th1 dengan cara menghambat proliferasi sel T. Vitamin D juga mengurangi aktivitas sel Th2 dengan menginduksi Treg untuk mengeluarkan interleukin (IL)-10. Vitamin D juga dapat mengurangi produksi IL-12 dan meningkatkan differensiasi sel Th2. (Di & Chen, 2021)

Selain itu, vitamin D juga dapat menstabilkan sistem imun adaptif dengan menghambat sel Th1/Th7 dan menginduksi Treg. Seperti yang terlihat pada gambar 4, vitamin D dapat mempengaruhi produksi IgE. Vitamin D dapat meningkatkan produksi IgE dengan menggeser

keseimbangan antara sel Th1/Th2 ke arah Th2. Di samping itu, sekresi IgE dapat dikurangi dengan menghalangi proliferasi limfosit B dan menginduksi Treg. IL-4 dan IL-3 adalah sitokin yang diketahui dapat menginduksi konversi IgE isotipe. IL-4 juga diketahui memainkan peran penting dalam regulasi IgE. Pada kondisi defisiensi vitamin D dan adanya polimorfisme gen (rs2243250) dapat mempengaruhi peran dari IL-4 terhadap reaksi alergi. (Briceno Noriega & Savelkoul, 2021)



**Gambar 4. Skema efek vitamin D terhadap sistem imun pada neonatus.**

Vitamin D memiliki efek anti proliferative yang kuat pada sel T CD4+, dan dapat secara langsung berpartisipasi dalam diferensiasi sel dendritik sehingga dapat menghambat fungsi limfosit T dengan bekerja pada sel penyaji antigen. Konsensus saat ini menyatakan bahwa kadar vitamin D yang cukup dapat membantu untuk toleransi sel dendritic dan meningkatkan ekspresi CD31; yang dapat mempersingkat waktu interaksi

antara sel dendritic dan sel T naif untuk menghambat sel T imunogenik. Vitamin D3 dapat mengurangi gejala alergi makanan dengan menghambat sel T CD69+ dan CD4+, menunjukkan bahwa pengurangan sel T CD69+ dan CD4+ dapat membantu mengurangi alergi makanan. Vitamin D3 juga dapat menghambat aktivitas sel mast untuk mengendalikan diare karena alergi. (senboga et al., 2021)

*Toll-like receptor* (TLRs) dapat mengatur reaksi alergi yang dimediasi sistem imun. Bayi yang rentan terhadap penyakit alergik memiliki Tingkat ekspresi TLR2, TLR4, dan TLR9 yang rendah. Ditemukan bahwa 25-OH-D<sub>3</sub> eksogen in vitro dapat mengembalikan respon antimikroba yang diinduksi TLR. Di penelitian Poole et al., korelasi yang signifikan antara jalur vitamin D dan TLR2 yang ditemukan, menunjukkan bahwa vitamin D memiliki peranan dalam mengatur jalur TLR. (Aghajafari et al., 2017)

Beberapa penelitian telah menemukan bahwa Treg mengatur respon imun dengan menghambat aktivasi sel Th2 dan produksi IgE. Vitamin D dapat menginduksi Treg yang diproduksi oleh IL-10 untuk mengekspresikan faktor transkripsi Treg terkait FoxP3+ tingkat rendah. Penelitian telah menemukan bahwa kadar vitamin D3 dapat dikaitkan dengan jumlah Treg FoxP3+ dalam darah tepi, dan juga telah ditemukan bahwa menguji nilai Treg serum dan kadar 25-OHD dapat digunakan sebagai indikator referensi untuk mendiagnosis alergi protein susu sapi pada bayi. (Briceno Noriega & Savelkoul, 2021)

## **II.2 Alergi**

### **II.2.1 Definisi**

Alergi adalah reaksi hipersensitivitas yang diinisiasi oleh mekanisme imunologis spesifik yang diperantarai oleh IgE (Oswari, et al., 2012). Istilah alergi digunakan pertama kali digunakan oleh Clemens tahun 1906 diartikan sebagai “reaksi pejamu yang berubah” bila terpajan dengan bahan yang sama untuk kedua kalinya atau lebih. IgE terikat pada sel khusus, termasuk basofil yang berada di dalam sirkulasi darah dan juga sel mast yang ditemukan di dalam jaringan. Jika antibodi IgE yang terikat dengan sel-sel tersebut berhadapan dengan antigen (dalam hal ini disebut alergen), maka sel-sel tersebut didorong untuk melepaskan zat-zat atau mediator kimia yang dapat merusak atau melukai jaringan di sekitarnya (Hikmah & Dewanti, 2010). Alergen bisa berupa partikel debu, serbuk tanaman, obat atau makanan, yang bertindak sebagai antigen yang merangsang terjadinya respon kekebalan (Oswari, et al., 2012).

Respon alergi digambarkan dengan jelas sebagai reaksi hipersensitivitas, yakni reaksi-reaksi dari sistem kekebalan yang terjadi ketika jaringan tubuh yang normal mengalami cedera/terluka. Seseorang yang alergi memiliki predisposisi genetik untuk menghasilkan antibodi IgE untuk melawan alergen lingkungan dan memiliki satu atau lebih penyakit alergi seperti rinitis alergi, asma dan eksim alergi (Hikmah & Dewanti, 2010). Beberapa penyakit alergi seperti dermatitis kontak dan pneumonitis

hipersensitif dapat terjadi melalui mekanisme yang tidak terkait IgE dan hal ini dimasukkan dalam kondisi penyakit alergi non-alergi (Endaryanto, 2020).

Menurut Gell dan Coombs (Endaryanto, 2020), reaksi hipersensitivitas dapat dibagi menjadi 4 tipe, yaitu tipe I, II, III dan IV.

### **1. Reaksi hipersensitivitas tipe I yang disebut juga reaksi anafilaktik atau reaksi alergi.**

Hipersensitivitas tipe I adalah reaksi hipersensitivitas yang terjadi ketika antigen berikatan dengan antibodi IgE pada permukaan sel mast yang menyebabkan sel *mast* mengalami degranulasi dan mengeluarkan beberapa mediator inflamasi. Reaksi hipersensitivitas tipe I ini merupakan gabungan dari reaksi alergi fase cepat (RAFC) dan reaksi alergi fase lambat (RAFL) terhadap paparan suatu alergen. Reaksi yang terjadi dapat berupa *wheal and flare* yaitu *eritema* (kemerahan oleh karena dilatasi vaskular) dan *edema* (pembengkakan yang disebabkan oleh masuknya serum ke dalam jaringan). Puncak reaksi terjadi dalam 10-15 menit. Sekitar 50-70% dari masyarakat membentuk IgE terhadap antigen yang sampai di permukaan mukosa seperti selaput lendir hidung, paru dan konjungtiva, tetapi hanya 10-20% masyarakat yang menderita rinitis alergi dan sekitar 3-10% yang menderita asma bronkial. IgE yang biasanya dibentuk dalam jumlah sedikit, segera diikat oleh sel mast atau basofil. IgE yang sudah ada pada permukaan sel mast akan menetap untuk beberapa minggu.

## **2. Reaksi hipersensitivitas tipe II**

Reaksi ini dikenal sebagai sitotoksik terkait antibodi yang dimediasi oleh antibodi dari kelas IgM atau IgG dan komplemen. Antibodi akan secara langsung berikatan dengan antigen pada permukaan sel yang menyebabkan kerusakan sel seperti pada penyakit hemolisis pada bayi baru lahir (*Rh disease*) dan *miastenia gravis*.

## **3. Reaksi hipersensitivitas Tipe III**

Reaksi ini disebut juga sebagai hipersensitivitas imun kompleks yang dimediasi oleh IgG atau IgM. Reaksi akan terjadi secara umum (*serum sickness*) atau melibatkan salah satu organ termasuk kulit (*systemic lupus erythematosus*), sendi (*rheumatoid arthritis*) atau organ lainnya.

## **4. Reaksi hipersensitivitas Tipe IV**

Reaksi ini dikenal sebagai hipersensitivitas tipe lambat atau cell mediated. Reaksi yang terjadi akan dimediasi oleh CD4+ sel T, dan terlibat pada patogenesis beberapa penyakit autoimun (*multiple sclerosis*). Bentuk lain dari hipersensitivitas tipe lambat yaitu dermatitis kontak (*poison ivy*).

### **II.2.2 Epidemiologi Alergi**

Prevalensi penyakit alergi terus meningkat secara dramatis di dunia, baik di negara maju maupun negara berkembang, terlebih selama dua dekade terakhir. Diperkirakan lebih dari 20% populasi di seluruh dunia mengalami manifestasi alergi seperti asma, rinokonjungtivitis, dermatitis

alergi atau eksema dan anafilaksis. WHO memperkirakan alergi terjadi pada 5-15% populasi anak di seluruh dunia.

Pada tahun pertama kehidupan bayi dengan kadar IgE <0,1 IU/ml, manifestasi alergi yang sering dijumpai adalah alergi simptomatik (40%), dermatitis alergi (35,3%), rhinitis alergi/hipersekreasi nasal (15,4%), asma/*wheezy infant* (7,7%), gangguan gastrointestinal (7,7%), dan konjungtivitis alergi (1,5%). Dermatitis alergi merupakan manifestasi awal penyakit alergi dengan insiden tertinggi pada 3 bulan pertama kehidupan dan mencapai prevalensi tertinggi selama 3 tahun pertama kehidupan. *The Copenhagen Prospective Study on Asthma in Childhood* (COPSAC) melaporkan dermatitis alergi pertama kali dijumpai pada usia 1 bulan, kemudian meningkat dan mencapai puncaknya pada usia 2,5 tahun.

### **II.2.3 Patofisiologi Alergi**

#### **A. Mediator Alergi**

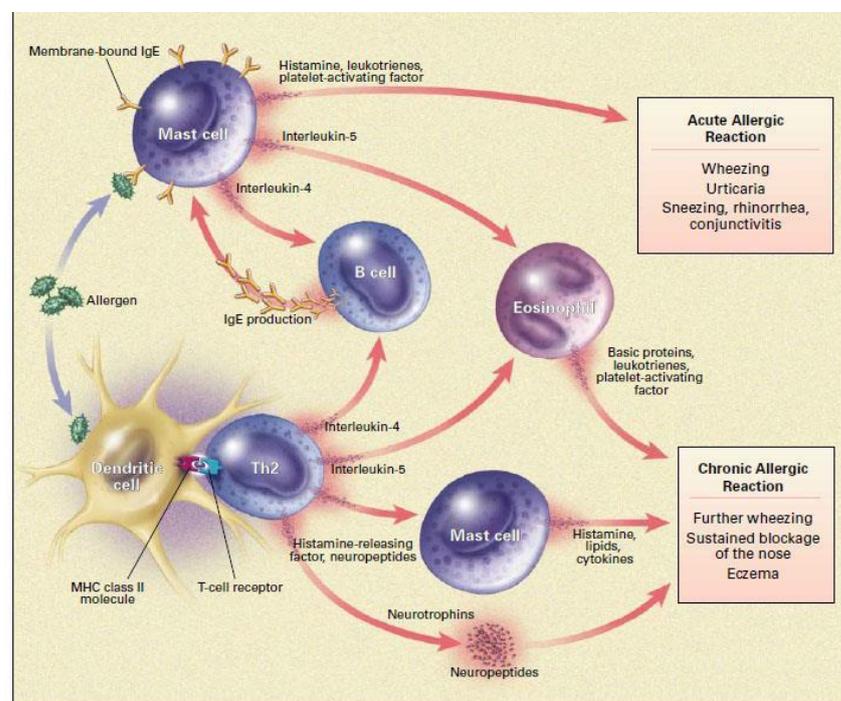
Reaksi alergi terjadi akibat peran mediator-mediator alergi. Yang termasuk sel mediator adalah sel mast, basofil, dan trombosit. Sel mast dan basofil mengandung mediator kimia yang poten untuk reaksi hipersensitivitas tipe cepat. Mediator tersebut adalah histamin, *newly synthesized mediator*, ECF-A, PAF, dan heparin. Mekanisme alergi terjadi akibat induksi oleh IgE yang spesifik terhadap alergen tertentu, yang berikatan dengan mediator alergi yaitu sel mast. Reaksi alergi dimulai dengan cross-linking dua atau lebih IgE yang terikat pada sel mast atau basofil dengan alergen. Rangsang ini meneruskan sinyal untuk

mengaktifkan sistem nukleotida siklik yang meninggikan rasio cGMP terhadap cAMP dan masuknya ion  $Ca^{++}$  ke dalam sel. Peristiwa ini akan menyebabkan pelepasan mediator lain. Mediator histamin dapat menyebabkan kontraksi otot polos bronkus yang menyebabkan bronkokonstriksi.

Pada sistem vaskular menyebabkan dilatasi venula kecil, sedangkan pada pembuluh darah yang lebih besar menyebabkan konstriksi karena kontraksi otot polos. Selanjutnya histamin meninggikan permeabilitas kapiler dan venula pasca kapiler. Perubahan vaskular ini menyebabkan respon *wheal-flare* (triple respons dari Lewis) dan bila terjadi sistemik dapat menimbulkan hipotensi, urtikaria dan angioderma.

Pada traktus gastrointestinal histamin meningkatkan sekresi mukosa lambung dan bila penganalisis histamin terjadi sistemik maka aktivitas otot polos usus dapat meningkat menyebabkan diare dan hipermotilitas. *Newly synthesized mediator* terdiri dari leukotrien, prostaglandin dan tromboksan. Leukotrien dapat menimbulkan efek kontraksi otot polos, peningkatan permeabilitas dan sekresi mukus. Prostaglandin A dan F menyebabkan kontraksi otot polos dan juga meningkatkan permeabilitas kapiler, sedangkan prostaglandin E1 dan E2 secara langsung menyebabkan dilatasi otot polos bronkus. ECF-A dilepaskan segera waktu degranulasi. ECF-A menarik eosinofil ke daerah tempat reaksi alergi untuk memecah kompleks antigen-antibodi dan menghalangi aksi *newly synthesized mediator* dan histamin. PFA menyebabkan bronkokonstriksi dan

meningkatkan permeabilitas pembuluh darah. PAF juga mengaktifkan faktor XII yang akan menginduksi pembuatan bradikinin. Bradikinin dapat menyebabkan kontraksi otot bronkus dan vaskular secara lambat, lama dan hebat. Serotonin tidak ditemukan dalam sel mast manusia tetapi dalam trombosit dan dilepaskan waktu agregasi trombosit yang juga akan menyebabkan kontraksi otot bronkus tapi hanya sebentar.



Gambar 5. Jalur Reaksi Alergi

## 1. Fase Sensitisasi

Alergen memasuki tubuh manusia melalui berbagai rute diantaranya kulit, saluran nafas, dan saluran pencernaan. Ketika masuk, alergen akan dijamu serta diproses oleh Antigen Presenting Cells (APCs) di dalam endosom. Kemudian APC akan mempresentasikan Major Histocompatibility Complex (MHC) kelas II kepada sel limfosit T helper

(Th0) di dalam limfe sekunder. Sel Th0 akan mengeluarkan Interleukin-4 (IL-4) yang merubah proliferasi sel Th menjadi Th2. Sel Th2 akan menginduksi sel limfosit B (sel B) untuk memproduksi Immunoglobulin (Ig). Pada orang dengan alergi, Th1 tidak cukup kuat menghasilkan interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) untuk mengimbangi aktivitas Th2, sehingga Th2 akan lebih aktif memproduksi IL-4. Hal ini menyebabkan sel B menukar produksi antibodi IgM menjadi IgE. IgE akan menempel pada reseptor IgE berafinitas tinggi pada sel mast, basofil dan eosinofil.

## **2. Fase Reaksi**

Beberapa menit setelah paparan ulang alergen, sel mast akan mengalami degranulasi yaitu suatu proses pengeluaran isi granul ke lingkungan ekstrasel yang berupa histamin, prostaglandin, serta sitokin-sitokin yang menimbulkan gejala klinis.

## **3. Fase Reaksi Lambat**

Fase ini dimulai pada 2-6 jam setelah paparan alergen dan puncaknya setelah 6-9 jam. Mediator inflamasi akan menginduksi sel imun seperti basofil, eosinofil dan monosit bermigrasi ke tempat kontak dengan paparan alergen. Sel-sel tersebut akan mengeluarkan substansi inflamasi spesifik yang menyebabkan aktivitas imun berkepanjangan serta kerusakan jaringan.

## **II.2.4 Manifestasi Alergi**

Manifestasi klinis alergi merupakan ekspresi dari aktivitas mediator-mediator reaksi alergi didaerah yang terpapar dan bisa juga berlangsung secara sistemik. Manifestasi klinis mempunyai variasi pada tiap jenis alergi dikarenakan jaringan tempat terjadinya kontak antigen juga berbeda-beda. Namun, hal ini juga berarti dapat terjadi kesamaan manifestasi klinis antar jenis alergi. Beberapa hal yang mencetuskan timbulnya manifestasi alergi merupakan suatu faktor pencetus. Faktor pencetus sebetulnya bukan penyebab serangan alergi, tetapi menyulut terjadinya serangan alergi. Apabila terdapat pencetus alergi disertai terpapar penyebab alergi akan menyebabkan gejala alergi yang timbul menjadi lebih berat. Faktor herediter merupakan penyebab terpenting terjadinya penyakit alergi namun paparan lingkungan, infeksi, dan kondisi psikis juga sering kali menjadi faktor pencetus (Sudewi et al., 2009).

Manifestasi yang sering timbul pada bayi adalah tipe cepat yang diperantarai oleh IgE dengan gejala utama ruam kulit, eritema perioral, angioedema, urtikaria, dan anafilaksis. Bila gejala timbul lama (dalam 1-2 minggu) setelah paparan mengenai saluran cerna berupa kolik, muntah, dan diare biasanya bukan diperantarai IgE (bisa diperantarai oleh Neutrofil). Alergi susu sapi (ASS) sering merupakan penyakit alergik pertama pada seorang anak. Penyakit ASS adalah suatu penyakit yang berdasarkan reaksi imunologis yang timbul sebagai akibat pemberian susu sapi atau makanan yang mengandung susu sapi dan reaksi ini dapat terjadi secara

cepat atau lambat. Di perkiran insiden ASS 2-3% diantara keseluruhan bayi. Sedangkan diantara bayi umur 1 tahun dengan dermatitis alergik, 30-45% disebabkan oleh ASS (Munasir dan Siregar, 2010). Pada bayi terdapat 3 sistem organ tubuh yang paling sering terkena yaitu:

- a. Pada kulit : urtikaria, kemerahan kulit, pruritus, dermatitis alergic
- b. Saluran nafas : hidung tersumbat, rinitis, batuk berulang, dan asma
- c. Saluran cerna : muntah, kolik, konstipasi, diare, feses berdarah (Munasir dan Siregar, 2010).

#### **A. Manifestasi pada Kulit**

Dermatitis alergi adalah penyakit kulit yang paling sering dijumpai pada bayi dan anak, ditandai dengan reaksi inflamasi pada kulit dan juga didasari oleh faktor herediter dan lingkungan. Kebanyakan penderita dermatitis alergik memberikan reaksi kulit yang didasari oleh IgE dan mempunyai kecenderungan untuk menderita asma, rinitis atau keduanya dikemudian hari yang biasa dikenal dengan allergic march (Santosa, 2010). Dermatitis alergi biasanya dimulai sejak anak berumur kurang dari 6 bulan dan jarang terjadi pada usia dibawah 8 minggu. Dermatitis dapat sembuh dengan bertambahnya usia, tetapi juga dapat menetap, meluas, dan memberat sampai dewasa. Secara klinis berbentuk dermatitis akut eksudatif dengan predileksi daerah muka terutama pipi dan daerah ekstensor, gejala pada dermatitis alergik adalah eritema, papula, vesikel, krusta, skuama dan pruritus yang hebat (Santosa, 2010).

Urtikaria dan angiodema menampakkan gambaran klinis, gambaran pada urtikaria adalah tampak bintol, multipel yang berbatas tegas, berwarna merah dan gatal. Bintol dapat juga berwarna putih ditengah dan dikelilingi warna merah. Warna merah jika ditekan akan memutih. Ukuran tiap lesi bervariasi diameternya, berbentuk merambat dan tiap lesi akan menghilang setelah 1-48 jam, tetapi dapat timbul lesi baru (Matodang dkk, 2010). Angioedema sering muncul bersamaan dengan urtikaria akut dan memiliki gambaran nonpitting (cekungan dapat kembali), tidak gatal, bengkak yang berbatas tegas yang mengenai daerah muka, tangan, pantat, dan daerah genital (Boyce et al, 2010).

## **B. Manifestasi pada Saluran Pernapasan**

Pada anak manifestasi alergi dapat berupa rinosinusitis berulang, adenoiditis, otitis media dan tonsilitis. Kurang lebih 50% rinitis alergik merupakan manifestasi reaksi hipersensitivitas tipe I fase lambat. Gejala baru timbul setelah 4-6 jam pasca pajanan alergen akibat reaksi inflamasi jaringan yang berkepanjangan. Prostaglandin banyak terdapat pada sekret hidung ketika terjadi fase cepat, tetapi tidak terdapat pada fase lambat, karena mediator ini banyak dihasilkan oleh sel mast. Fase cepat diperankan oleh sel mast dan basofil, sedangkan fase lambat diperankan oleh basofil (Munasir dan Rakun, 2010). Gejala rinitis dapat berupa pada daerah disekitar mata, mata merah, bersin-bersin, gatal pada hidung, hidung tersumbat, dan hidung meler (sekresi hidung). Gejala bernafas

melalu mulut sering dialami pada malam hari sehingga menyebabkan tenggorokan kering, mengorok. Gangguan lain dapat berupa gangguan penciuman dan pengecapan dan gejala sinusitis. Anak yang menderita rinitis sering didapatkan warna gelap serta bengkak di bawah mata (Munasir dan Rakun, 2010).

Untuk penyakit asma, GINA (*Global Initiative fo Asthma*) mendefinisikan asma sebagai gangguan inflamasi kronis saluran nafas dengan banyak sel yang berperan, antara lain sel mast, eosinofil, dan limfosit T. Pada orang yang rentan, inflamasi ini menyebabkan episode mengi yang berulang, sesak nafas rasa dada tertekan dan batuk khususnya pada malam dan dini hari. Sesuai dengan definisi asma, maka hiperreaktivitas bronkus merupakan dasar terjadinya asma bronkial. Hiperreaktivitas bronkus adalah peningkatan respon bronkus dan penurunan ambang rangsang konstriksi bronkus dan ambang rangsang konstriksi bronkus terhadap berbagai rangsangan seperti udara dingin, alergen, dan zat-zat kimia serta menimbulkan reaksi inflamasi (Santosa, 2010).

Asma pada alergi dapat menunjukkan gejala batuk, mengi, sesak nafas, dan dapat juga tidak menampakkan gejala. Dikenal dua macam alergen sebagai penyebab serangan asma yaitu alergen makanan dan alergen hirup. Makanan sebagai penyebab alergi khususnya dermatitis alergik dan serangan asma banyak ditemukan pada masa bayi dan anak yang masih muda dibawah umur 3 tahun karena alergi susu sapi, telur, dan

kedelai yang umumnya dapat ditoleransi kembali pada usia 3 tahun (Santosa, 2010).

### **C. Manifestasi pada Saluran Cerna**

Alergi makanan adalah reaksi imunologik yang menyimpang, sebagian besar reaksi ini melalui reaksi hipersensitivitas tipe I. Alergen dalam makanan adalah protein, glikoprotein atau polipeptida dengan besar molekul lebih dari 18.000 dalton, tahan panas, dan tahan enzim proteolitik. Pada pemurnian alergen pada ikan diketahui alergen-M sebagai determinan walaupun jumlahnya hanya sedikit. Pada telur ovomukoid diketahui merupakan alergen utama (Harsono, 2010). Pada paparan awal alergen makanan akan dikenali oleh sel penyaji antigen untuk selanjutnya mengekspresikan pada sel T secara langsung atau melalui sitokin. Sel T tersensitisasi dan akan merangsang sel B menghasilkan antibodi dari berbagai subtipe. Alergen yang utuh diserap oleh usus dalam jumlah cukup banyak dan mencapai sel-sel pembentukan antibodi di dalam mukosa usus dan organ limfoid usus, yang pada kebanyakan anak-anak membentuk antibodi subtipe IgG, IgA dan IgM. Pada anak-anak alergi cenderung terbentuk IgE lebih banyak yang selanjutnya mengadakan sensitisasi sel mast pada saluran cerna, saluran nafas, kulit (Harsono, 2010). Alergi saluran cerna dapat menimbulkan reaksi pada saluran cerna seperti muntah, mual, regurgitasi, nyeri perut, kembung, diare dan perdarahan usus (Harsono, 2010). Sindrom alergi oral merupakan reaksi alergi dengan kumpulan gejala seperti gatal pada bibir, lidah, langit-langit mulut, dan

tenggorokan dengan atau tanpa bengkak. Pada anak gejala yang sering terlihat adalah bengkak pada bibir, biasanya terjadi setelah mengkonsumsi sayuran atau buah (Boyce et al, 2010).

## **II.2.5 Faktor-Faktor Resiko yang Mempengaruhi Kejadian Alergi pada Anak**

### **A. Faktor Genetik**

Individu yang memiliki riwayat alergi pada keluarga dapat meningkatkan resiko berkembangnya sensitisasi antibodi IgE. Adanya faktor ini dapat menyebabkan berkembangnya penyakit alergi seperti asma, rinitis alergi, konjungtivitis, atau dermatitis alergik. Anak yang lahir dari keluarga alergi dapat beresiko mengalami alergi tiga sampai empat kali lebih tinggi (50-80%) dibanding dengan anak dari keluarga tanpa riwayat alergi (20%). Resiko dapat meningkat lebih tinggi bila kedua orang tua mengalami alergi (60-80%). Peningkatan resiko juga terjadi jika ibu (dibandingkan dengan ayah) memiliki riwayat alergi.(Vandenplas et al., 2019)

Riwayat keluarga yang positif, termasuk riwayat gangguan alergi pada orang tua dan atau saudara kandung, dianggap menjadi penentu kuat resiko alergi pada bayi. Resiko terbukti lebih tinggi dalam kasus riwayat eksim atau asma dalam keluarga. Selain itu, faktor lingkungan pada periode pra, peri, dan postnatal juga tampaknya mempengaruhi resiko alergi pada awal kehidupan. Namun, riwayat keluarga yang negatif saat lahir tidak mengesampingkan resiko alergi di masa depan. Anak tersebut terbukti

memiliki tingkat resiko alergi yang serupa jika anggota keluarga dekat menjadi alergi setelah kelahiran anak tersebut. (Vandenplas et al., 2019)

Sementara beberapa studi kohort sebelumnya mendeteksi hubungan yang signifikan dari riwayat keluarga penyakit alergi dengan alergi makanan keturunan, yang lain mendeteksi tidak ada asosiasi. Beberapa faktor mungkin telah berkontribusi pada hasil yang tidak konsisten ini. Pertama, setiap penelitian menggunakan definisi yang berbeda tentang riwayat keluarga alergi. Kedua, faktor penyesuaian untuk analisis statistik bervariasi di antara penelitian. Diketahui bahwa paparan perkutan anak usia dini terhadap protein makanan melalui eksim pada kulit adalah faktor resiko yang paling utama terhadap kejadian alergi makanan dalam beberapa tahun terakhir. Namun, sebagian besar penelitian yang mendeteksi hubungan yang signifikan antara riwayat alergi keluarga dengan onset alergi makanan keturunan tidak disesuaikan dengan komorbiditas dermatitis alergik keturunan dalam analisis statistik mereka. Variasi dalam menyesuaikan faktor antara penelitian dengan demikian dapat menghasilkan hasil yang tidak konsisten dari hubungan antara riwayat alergi keluarga dan alergi makanan yang diturunkan. (Saito-Abe et al., 2022)

Selain riwayat alergi pada keluarga, sejumlah besar faktor resiko diusulkan untuk mempengaruhi alergi atau kepekaan makanan, termasuk jenis kelamin (jenis kelamin laki-laki pada anak-anak), ras atau etnis (meningkat di antara anak-anak Asia dan kulit hitam dibandingkan dengan

anak-anak kulit putih), alergi (alergic dermatitis alergik), kekurangan vitamin D, lemak makanan (pengurangan konsumsi asam lemak tak jenuh ganda omega-3), pengurangan konsumsi antioksidan, peningkatan penggunaan antasida (pengurangan pencernaan alergen), obesitas (menjadi keadaan inflamasi), peningkatan kebersihan, dan waktu serta rute paparan makanan (peningkatan resiko untuk menunda alergen dengan kemungkinan sensitisasi. Beberapa faktor ini mungkin memberikan kesempatan untuk pencegahan atau pengobatan. (Sicherer & Sampson, 2014)

## **B. Faktor Lingkungan**

### **1. Pengaruh Alergen**

- a) Paparan alergen selama kehamilan. Penghindaran paparan antibiotik dan beberapa jenis alergen makanan yang dianggap potensial selama kehamilan belum memberikan hasil yang efektif dalam menurunkan sensitisasi alergi pada bayi.
- b) Pemberian ASI. Durasi menyusui yang singkat berhubungan dengan meningkatnya insidensi penyakit alergi pada awal kehidupan bayi. ASI memiliki beragam manfaat kesehatan dan memiliki efek protektif terhadap timbulnya gejala awal alergi.
- c) Penghindaran alergen selama menyusui. Makanan yang memiliki potensial alergen (susu, telur, dan ikan) diperkirakan dapat menurunkan resiko dermatitis alergik pada tahun pertama kehidupan.

- d) Susu formula. Susu formula kedelai, susu formula hidrolisis ekstensif dan susu formula asam amino dapat menurunkan resiko alergi pada bayi dibandingkan dengan susu formula dari sapi.
- e) Makanan bayi. Penundaan pemberian makanan padat pada bayi diperkirakan dapat mengurangi atau menunda awitan penyakit alergi pada tahun pertama kehidupan.
- f) Paparan tungau rumah. Pengurangan level tungau rumah selama masa kehamilan dan postnatal dapat meningkatkan resiko sensitisasi terhadap tungau. Sensitisasi terhadap tungau rumah merupakan faktor resiko dari asma persisten, mengi, dan hiperaktivitas bronkus.

## **2. Pengaruh Polutan dan Iritan**

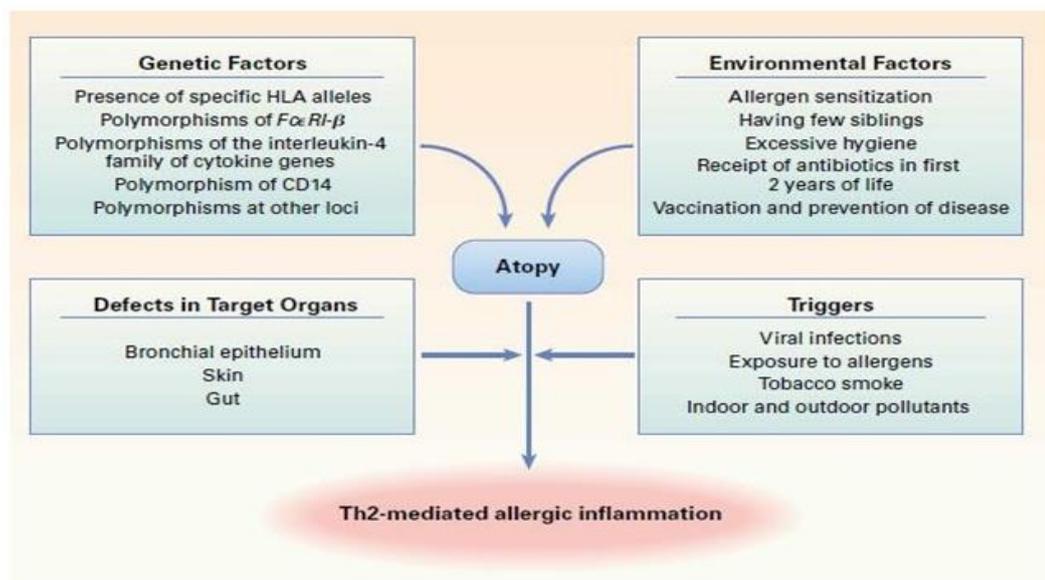
Ibu yang merokok selama kehamilan memiliki efek samping terhadap perkembangan paru bayi. Paparan asap rokok dapat meningkatkan resiko alergi pada bayi. Paparan polusi udara dalam ruangan maupun polusi kendaraan dapat meningkatkan sensitisasi bayi terhadap tungau rumah dan menimbulkan gejala gangguan pernapasan.

## **3. Pengaruh Paparan Dini Infeksi dan Mikroba Lainnya**

Bakteri merupakan imunostimulan Th1 yang kuat sedangkan virus juga berperan sebagai pemicu gejala asma. *Respiratory syncytial virus* (RSV) atau jenis infeksi virus lainnya pada bayi berhubungan dengan faktor resiko asma yang berulang 6 tahun pertama kehidupan.

#### 4. Pengaruh Makanan Imunomodulator

Komponen makanan yang memiliki efek imunomodulator seperti antioksidan dan *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) diperkirakan memiliki peranan dalam perkembangan penyakit alergi. Peran suplementasi omega-3 (n-3) PUFA pada bayi dianggap dapat menurunkan prevalensi mengi pada usia 18 bulan dan batuk alergi pada usia 3 tahun tetapi tidak berpengaruh terhadap mengi pada usia 3 tahun. Selain itu, komponen makanan tersebut tidak memberikan efek pada sensitisasi makanan atau dermatitis alergik.



Gambar 6. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Kejadian Alergi

#### II.2.6 Diagnosis Alergi

Diagnosis alergi ditegakkan berdasarkan riwayat klinis dengan melakukan anamnesis. Anamnesis diperjelas dengan pemeriksaan fisik, pemeriksaan sensitivitas IgE, tes pada kulit atau *radioallergosorbent test* (RAST).

*Skin-prick testing* (SPT) dilakukan dengan ekstrak alergen, diujikan pada kulit. Pemeriksaan darah dilakukan dengan memeriksa IgE total dan IgE spesifik. Pemeriksaan IgE total digunakan sebagai marker diagnosis alergi, tetapi memiliki kelemahan. IgE meningkat pada penyakit alergi dan juga non alergi seperti infestasi parasit, sehingga kurang spesifik. Sedangkan pemeriksaan IgE spesifik untuk mengukur IgE spesifik alergen dalam serum pasien.

Adapun pemeriksaan lainnya untuk menegakkan diagnosis penyakit alergi adalah skrining antibody IgE multi-alergen, triptase sel mast, dan *cellular antigen stimulation test* (CAST)

### **II.2.7 Tatalaksana Alergi**

Untuk mengatasi alergi, cara terbaik adalah menghindari kontak dengan alergen penyebabnya. Jika telah terjadi gejala alergi, terapi untuk penyakit alergi dapat diberikan secara farmakologi dan immunotherapy. Untuk terapi farmakologi dengan obat anti inflamasi non steroid, anti histamin, steroid, teofilin atau epinefrin. Sedangkan immunotherapy atau yang juga dikenal dengan suntikan alergi, pasien diberikan suntikan berulang dari alergen untuk mengurangi IgE pada sel mast dan menghasilkan IgG.

### II.3 Kerangka Teori

