

bab i

pendahuluan

I.1 latar belakang penelitian

alergi merupakan suatu reaksi hipersensitivitas yang diawali oleh mekanisme imunologis, akibat dari induksi oleh ige yang spesifik terhadap alergen tertentu yang berikatan dengan sel mast, reaksi timbul akibat paparan terhadap alergen. penyakit alergi ini, meningkat seiring dengan pengaruh paparan alergen dan lingkungan (wistiani dan notoadmojo, 2017). alergi sering menyerang pada usia balita hal ini dikarenakan sistem imunnya yang masih rentan, kejadian alergi pada balita usia 2-5 tahun terbanyak karena alergen makanan dan alergen hirup (sidabutar, 2017).

penyakit alergi menjadi permasalahan kesehatan penting karena mempunyai dampak yang besar terhadap perkembangan baik fisik, perilaku maupun psikologis anak. menurut *world allergy organization* (wao) 22% penduduk dunia menderita alergi dan terus meningkat pada tiap tahunnya. di indonesia, angka kejadian alergi pada anak meningkat setiap tahunnya, angka kejadian alergi pada anak di indonesia sebesar 5- 11% (candra dkk, 2020). data penelitian lain juga menyebutkan semakin banyak kejadian alergi pada anak yang dilaporkan di berbagai daerah di indonesia yaitu mulai 3% hingga 60%, meski di pengaruhi oleh karakteristik morbiditas subjek dan desain penelitiannya (sumadiono dkk, 2018). berdasarkan hasil studi pendahuluan yang dilakukan pada bulan september 2015 diperoleh data manifestasi penyakit alergi pada kasus rawat jalan di rsud dr. r. sosodoro djatikoesoemo bojonegoro terjadi peningkatan. pada tahun 2013 dan 2014 diperoleh data persentase penderita rinitis alergi tahun 2013 sebanyak 1,36% meningkat pada tahun 2014 sebanyak 3,75%, persentase angka kejadian asma pada anak, yaitu tahun 2013 sebanyak 1,72% dan pada tahun 2014 meningkat menjadi 2,54%, sedangkan persentase angka kejadian dermatitis atopik pada anak tahun 2013 sebanyak 2,93% dan pada tahun 2014 meningkat sebanyak 3,25%. meningkatnya angka kejadian penyakit alergi pada anak tersebut menjadi permasalahan kesehatan penting, terutama pada saat masa balita karena masa

balita merupakan masa periode penting dalam tumbuh kembang anak. alergi dapat menyebabkan komplikasi kesehatan dan dapat mempengaruhi kualitas hidup seseorang. alergi pada anak dapat mengganggu aktivitas sehari-hari. dampak buruk dari alergi dapat mengganggu tumbuh kembang anak (sudewi dkk, 2019).

banyak faktor yang diduga dapat mempengaruhi kejadian alergi, diantaranya, faktor genotipe yang diturunkan, faktor paparan mikroba, hewan peliharaan, asupan makanan ibu saat hamil, pemberian asi, usia saat terpapar antigen pertama kali, paparan asap rokok dan polutan lain, penggunaan antibiotik, riwayat persalinan, tingkat pendidikan dan sosial ekonomi (susanto, 2014). isaac (*international study of asthma and allergies in childhood*) adalah program penelitian epidemiologi didirikan pada tahun 1991 untuk menyelidiki asma, rinitis dan dermatitis atopik pada anak-anak dengan membentuk sebuah metodologi standar dan memfasilitasi kerjasama internasional yang diikuti 156 senter dari 56 negara yang berpartisipasi (abdi, 2020).

kuesioner isaac dibagi menjadi dua kelompok berdasarkan umur, yaitu untuk anak usia 13-14 tahun dan 6-7 tahun. penelitian dengan kuesioner isaac pada anak sekolah dasar usia 6-7 tahun di semarang yang dilakukan oleh nency (2005), didapatkan jumlah kasus alergi berturut-turut meliputi asma 8,1%, rinitis alergik 11,5%, dan eksim 8,2%. rinitis alergi merupakan salah satu penyakit yang paling umum dan biasanya bertahan sepanjang hidup. rinitis alergi adalah kelainan pada mukosa hidung akibat proses inflamasi yang diinduksi oleh paparan alergen yang dimediasi oleh ige. gejala klasik rinitis alergi yaitu gatal pada hidung, bersin, rinorea, dan hidung tersumbat (endaryanto, 2020). *european community respiratory health survey* dan *international study of asthma and allergies of childhood* (isaac) merupakan organisasi dunia yang melakukan studi prevalensi rinitis alergi dan asma dengan menggunakan kuesioner yang telah distandarisasi. menurut studi dari isaac *phase three* yang dilakukan di asia kejadian rinitis alergi dan asma meningkat pada beberapa negara dengan pendapatan rendah-menengah, sedangkan studi yang dilakukan oleh world allergy pada tahun 2008 melaporkan kejadian rinitis alergi dan asma di asia

pasifik berjumlah antara 10%-30% pada anak dan dewasa. isaac *phase three* telah melakukan penelitian di beberapa kota di indonesia untuk mengetahui prevalensi rinitis alergi dengan menggunakan kuesioner. cakupan usia pada kuesioner isaac ini adalah anak-anak usia 6-7 tahun dan 13-14 tahun. kelompok usia yang diteliti pada penelitian ini ialah kelompok usia 13- 14 tahun, dikarenakan atopic march atau perjalanan penyakit atopi, yang menunjukkan bahwa rinitis alergi umumnya dialami pada anak di atas usia balita (utami, dkk., 2014).

saat ini belum pernah ada penelitian mengenai faktor risiko alergi di sulawesi, khususnya kota makassar. penelitian karakteristik alergi berdasarkan kuesioner isaac juga belum pernah dilakukan. untuk itu, penelitian identifikasi faktor-faktor risiko dan karakteristik alergi anak di makassar berdasarkan kuesioner isaac ini penting dilakukan. penelitian dengan bantuan kuesioner isaac ini diharapkan dapat menggambarkan faktor-faktor risiko alergi pada anak di beberapa sd di kota makassar.

I.2 rumusan masalah

berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan diatas, rumusan permasalahan yang akan menjadi fokus penelitian diantaranya adalah:

apakah ada hubungan faktor-faktor risiko alergi terhadap manifestasi kejadian alergi pada anak di makassar?

I.3 tujuan penelitian

I.3.1 tujuan umum

secara umum tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengidentifikasi dan menganalisis hubungan masing-masing faktor risiko terhadap manifestasi kejadian alergi pada anak di kota makassar.

I.3.2 tujuan khusus

berikut merupakan tujuan khusus dari penelitian ini adalah:

1. untuk mengetahui seberapa besar prevalensi kejadian rinitis alergi pada anak usia 6-7 tahun di kota makassar.
2. untuk mengetahui faktor-faktor risiko apa saja yang mempengaruhi timbulnya kejadian rinitis alergi pada anak usia 6-7 tahun di kota makassar.
3. untuk mengetahui seberapa besar hubungan masing-masing faktor risiko terhadap manifestasi kejadian rinitis alergi pada anak usia 6-7 tahun di kota makassar
4. untuk mengetahui seberapa besar prevalensi kejadian asma pada anak usia 6-7 tahun di kota makassar
5. untuk mengetahui faktor-faktor risiko apa saja yang mempengaruhi timbulnya kejadian asma pada anak usia 6-7 tahun di kota makassar.
6. untuk mengetahui seberapa besar hubungan masing-masing faktor risiko terhadap manifestasi kejadian asma pada anak usia 6-7 tahun di kota makassar.
7. untuk mengetahui seberapa besar prevalensi kejadian eksim pada anak usia 6-7 tahun di kota makassar.
8. untuk mengetahui faktor-faktor risiko apa saja yang mempengaruhi timbulnya kejadian eksim pada anak usia 6-7 tahun di kota makassar.
9. untuk mengetahui seberapa besar hubungan masing-masing faktor risiko terhadap manifestasi kejadian eksim pada anak usia 6-7 tahun di kota makassar.
10. untuk mengetahui seberapa besar hubungan masing-masing faktor risiko alergi terhadap anak dengan manifestasi alergi dan anak tanpa manifestasi alergi (toleransi).

I.4 hipotesis penelitian

berdasarkan rumusan masalah penelitian dan kerangka konsep yang telah dikembangkan, maka adanya perbedaan antar variabel dapat dikemukakan dalam hipotesis

- h0: terdapat hubungan masing-masing faktor risiko terhadap manifestasi kejadian alergi pada anak usia 6-7 tahun di kota makassar.
- h1: tidak terdapat hubungan masing-masing faktor risiko terhadap manifestasi kejadian alergi pada anak usia 6-7 tahun di kota makassar.

I.5 manfaat penelitian

I.5.1 manfaat pengembangan ilmu pengetahuan

penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi dalam perkembangan ilmu pengetahuan mengenai faktor-faktor risiko kejadian alergi pada anak usia 6-7 tahun berdasarkan kuesioner isaac untuk digunakan sebagai penelitian lebih lanjut.

I.5.2 manfaat aplikasi klinis

hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan dampak positif bagi anak usia 6-7 tahun di kota makassar, sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup sehat dalam sehari-hari. penelitian ini diharapkan mampu memberikan informasi umum terkait hubungan masing-masing faktor risiko berdasarkan kuesioner isaac terhadap manifestasi kejadian alergi pada anak.

I.5.3 data penelitian selanjutnya

data penelitian ini dapat dilakukan sebagai dasar penelitian selanjutnya dibidang alergi imunologi terkhusus penelitian mengenai faktor risiko dan pencegahan kejadian alergi pada anak.

bab ii tinjauan pustaka

II.1 alergi

II.1.1 definisi alergi

alergi adalah reaksi hipersensitivitas yang diinisiasi oleh mekanisme imunologis spesifik yang diperantarai oleh imunoglobulin e (ige) (oswari, et al., 2020). 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, 2020). alergen bisa berupa partikel debu, serbuk tanaman, obat atau makanan, yang bertindak sebagai antigen yang merangsang terjadinya respon kekebalan (oswari, et al., 2020).

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 atopi memiliki predisposisi genetik untuk menghasilkan antibodi ige untuk melawan alergen lingkungan dan memiliki satu atau lebih penyakit atopi seperti rinitis alergi, asma dan eksim atopi (hikmah & dewanti, 2020). 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-atopi (endaryanto, 2020).

menurut gell dan coombs (dalam 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 (rafk) dan reaksi alergi fase lambat (rafl) terhadap paparan suatu alergen. reaksi yang terjadi dapat berupa *wheal and flare* yaitu eritem (kemerahan oleh karena dilatasi vaskular) dan edem (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. dalam klasifikasi gell dan coomb mekanisme imun yang mendasari terjadinya alergi adalah mekanisme tipe i yang diperantarai oleh ige spesifik. eosinofil berperan secara tidak langsung pada reaksi hipersensitivitas tipe i melalui faktor kemotaktik eosinofil- anafilaksis(ecf-a = *eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis*). zat ini merupakan salah satu dari *preformed mediators* yaitu mediator yang sudah ada dalam granula sel mast selain histamin dan faktor kemotaktik neutrofil (ncf = *neutrophil chemotactic factor*). mediator yang kemudian terbentuk merupakan metabolit asam arakidonat akibat degranulasi sel mast yang berperan pada reaksi tipe i. reaksi hipersensitivitas tipe i memiliki beberapa tahapan sebelum menimbulkan manifestasi, fase atau tahapan tersebut yaitu fase sensitisasi, fase aktivasi, dan fase efektor. fase sensitisasi adalah fase awal dalam reaksi hipersensitivitas tipe satu. pada fase ini alergen yang masuk baik berupa serbuk bunga, tungau atau jenis alergen lainnya akan mensensitisasi sistem

imun tubuh host sehingga membentuk antibodi ige. ikatan silang akan terjadi antara ige, sel mast dan basofil. setelah terjadi fase sensitisasi, jika *host* mengalami paparan ulang dengan antigen atau alergen spesifik maka akan terjadi fase aktivasi yaitu teraktifnya sel mast dan basofil oleh alergen spesifik tadi sehingga menimbulkan sebuah reaksi. sedangkan fase efektor adalah fase dimana sel mast dan basofil mengeluarkan mediator yang terkandung didalamnya.

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.1.2 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 atopi atau eksema dan anafilaksis. who memperkirakan alergi terjadi pada 5-15% populasi anak di seluruh dunia. pada fase 3 dari studi yang dilakukan oleh *international study of*

asthma and allergy in childhood (isaac) pada tahun 2002-2003 dilaporkan bahwa prevalensi asma bronkial, rhinitis alergi dan dermatitis atopik cenderung meningkat di sebagian besar lembaga dibandingkan data 5 tahun sebelumnya (endaryanto, 2020).

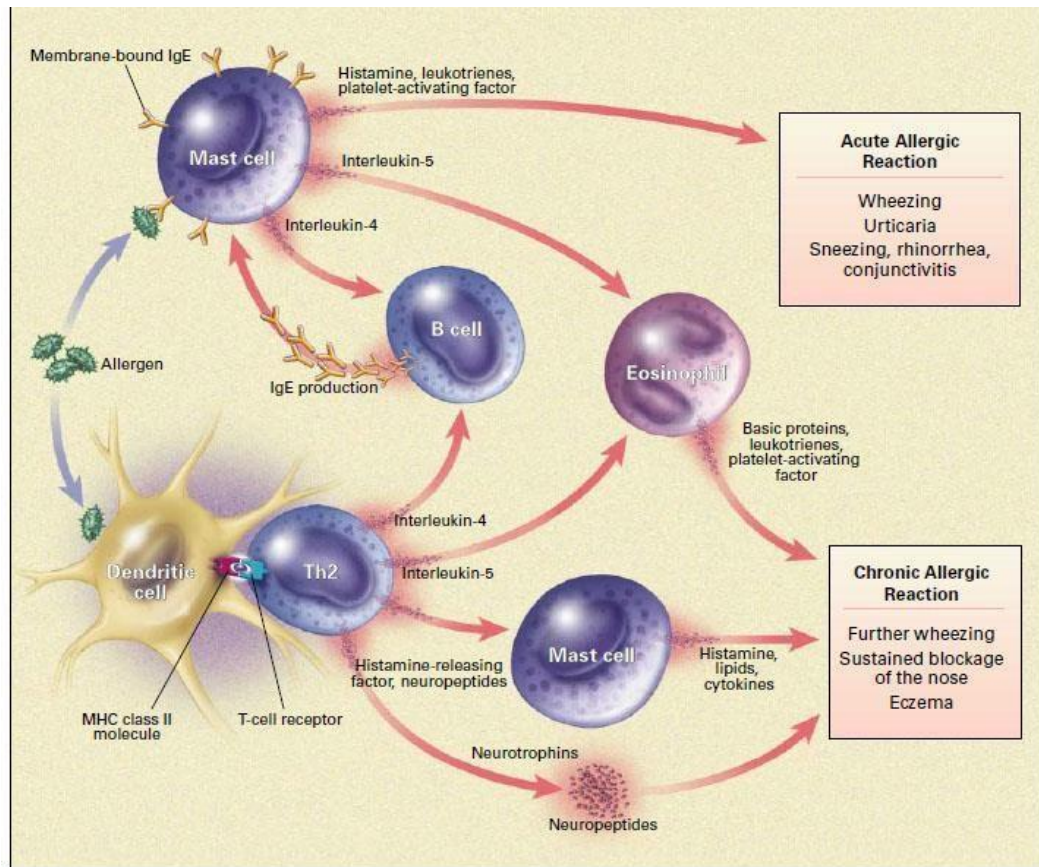
pada tahun pertama kehidupan bayi dengan kadar ige $<0,1$ iu/ml, manifestasi alergi yang sering dijumpai adalah atopi simptom (40%), dermatitis atopi (35,3%), rhinitis alergi/hipersekreasi nasal (15,4%), asma/*wheezy infant* (7,7%), gangguan gastrointestinal (7,7%), dan konjungtivitis alergi (1,5%). dermatitis atopi merupakan manifestasi awal penyakit atopi 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 atopi pertama kali dijumpai pada usia 1 bulan, kemudian meningkat dan mencapai puncaknya pada usia 2,5 tahun (endaryanto, 2020).

II.1.3 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 meningkatkan 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 meningkatkan

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 gastrointestinalis histamin meninggikan sekresi mukosa lambung dan bila pelepasan 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. *eosinophyl chemotacting factor-anaphylaxis (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. *plateletes activating factor (paf)* menyebabkan bronkokonstriksi dan meninggikan 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 ii. 1 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 munoglobulin (ig).^{15,21} pada orang dengan alergi, th1 tidak cukup kuat menghasilkan interferon gamma (ifn- γ) 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 (fc ϵ ri) 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.1.4 manifestasi alergi

manifestasi klinis alergi merupakan ekspresi dari aktivitas mediator-mediator reaksi alergi di daerah 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 dkk, 2019).

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 atopik pertama pada seorang anak.

penyakit alergi susu sapi (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 anak umur diatas 1 tahun dengan dermatitis atopik, 30-45% disebabkan oleh ass (munasir dan siregar, 2010). pada anak terdapat 3 sistem organ tubuh yang paling sering terkena yaitu:

- a. pada kulit : urtikaria, kemerahan kulit, pruritus, dermatitis atopik
- b. saluran nafas : hidung tersumbat, rinitis, batuk berulang, dan asma
- c. saluran cerna : muntah, kolik, konstipasi, diare, feses berdarah.

A. manifestasi pada kulit

dermatitis atopi adalah penyakit kulit yang paling sering dijumpai pada bayi dan anak, ditandai dengan reaksi inflamasi pada kulit dan juga didasari oleh faktor hereditas dan lingkungan. kebanyakan penderita dermatitis atopik 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, 2020). dermatitis atopi 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 atopik adalah eritema, papula, vesikel, krusta, skuama dan pruritus yang hebat (santosa, 2020).

urtikaria dan angiodema menampilkan gambaran klinis, gambaran pada urtikaria adalah tampak bentol, multipel yang berbatas tegas, berwarna merah dan gatal. bentol 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, 2020). angioedema sering muncul bersamaan dengan urtikaria akut dan memiliki gambaran nonpitting (cekungan dapat

kembali), tidak gatal, bengkak yang terbatas 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 alergi 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, 2020). gejala rinitis dapat berupa pada daerah disekitar mata, mata merah, bersin-bersin, gatal pada hidung, hidung tersumbat, dan hidung meler (sekresi hidung). gejala bernafas melalui 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, 2020). untuk penyakit asma, gina 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, 2020). asma pada alergi dapat menunjukkan gejala batuk, mengi, sesak nafas, dan dapat juga tidak menampilkan gejala. dikenal dua macam alergen sebagai penyebab serangan asma yaitu alergen makanan dan alergen hirup. makanan sebagai penyebab atopi khususnya dermatitis atopik 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, 2020).

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 sub tipe. alergen yang utuh diserap oleh usus dalam jumlah cukup banyak dan mencapai sel-sel pembentukan antibodi didalam mukosa usus dan organ limfoid usus, yang pada kebanyakan anak-anak membentuk antibodi sub tipe igg, iga dan igm. pada anak-anak atopi 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.1.5 faktor-faktor risiko yang mempengaruhi kejadian alergi pada anak

A. faktor genetik

individu yang memiliki riwayat alergi atopi pada keluarga dapat meningkatkan risiko berkembangnya sensitisasi antibodi ige. adanya faktor ini dapat menyebabkan berkembangnya penyakit alergi seperti asma, rinitis alergi, konjungtivitis, atau dermatitis atopik. anak yang lahir dari keluarga atopi dapat

berisiko mengalami alergi tiga sampai empat kali lebih tinggi (50-80%) dibanding dengan anak dari keluarga tanpa riwayat alergi atopi (20%). risiko dapat meningkat lebih tinggi bila kedua orang tua mengalami alergi (60-80%). peningkatan risiko juga terjadi jika ibu (dibandingkan dengan ayah) memiliki riwayat alergi.

determinan terkuat dari penyakit alergi pada anak adalah orang tua yang menderita alergi. hal ini dikarenakan kecenderungan aktivitas faktor-faktor modifikasi dari ekspresi genetik yang dimiliki kedua orang tua, akan diturunkan kepada keturunannya dan menjadi cetakan perintah pada saat pemrograman epigenetik (prescott *et al.* 2021). berdasarkan hasil penelitian didapatkan bahwa responden yang sering mengalami kekambuhan asma ternyata memiliki riwayat penderita asma dikeluarganya dengan pengaruh yang bermakna yaitu $p\text{ value}=0,003$ (aini dkk, 2021).

B. faktor lingkungan

1. pengaruh alergen

a) paparan mikroba

pengaruh paparan mikroba dijelaskan melalui hipotesis higienis. anak yang tinggal di tempat bersih kurang mendapatkan paparan mikroba, mengakibatkan kurang aktifnya th1 sehingga terjadi pergeseran aktifitas th2 yang berkontribusi pada terjadinya penyakit alergi (okada *et al.* 2020).

b) hewan peliharaan

tungau debu rumah, bulu kucing, bulu anjing atau binatang peliharaan lainnya merupakan alergen hirup penyebab terjadinya serangan asma. tungau debu rumah termasuk spesies laba-laba banyak terdapat di dalam debu rumah dan ditempat tidur. di negara tropis tungau debu rumah merupakan penyebab utama penyakit alergi khususnya asma bronkial, rinitis alergi dan belakangan ini diduga sebagai penyebab dermatitis atopi (santoso, 2020).

hewan peliharaan yang tersering dipelihara didalam rumah adalah kucing dan anjing. alergen dari hewan peliharaan dapat berupa sisik kulit yang mati, liur, urine dan tinja. hewan peliharaan lain yang juga sering sebagai alergen antara lain burung dan hamster. hewan peliharaan lain yang tanpa rambut/bulu jarang sekali menyebabkan alergi (utama, 2020).

2. pengaruh polutan dan iritan

a) paparan asap rokok

berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh emilda (2014) paparan asap rokok didalam rumah, hewan peliharaan, kutu rumah merupakan faktor risiko asma dan rinitis alergika pada anak dan sebagian besar sumber asap lain seperti polusi di luar rumah belum dapat disimpulkan apakah merupakan faktor risiko atau faktor protektif. asap rokok mengandung beberapa partikel yang dapat dihirup seperti hidrokarbon polisiklik, karbonmonoksida, nikotin, nitrogen dioksida, dan akrolein. asap rokok atau asap obat nyamuk bakar dapat menyebabkan kerusakan epitel bersilia, menurunkan klirens mukosiliar, dan menghambat aktivitas fagosit serta efek bakterisid makrofag sehingga terjadi hiperreaktivitas bronkus (santoso, 2020).

3. pengaruh paparan dini infeksi dan mikroba lainnya

bakteri merupakan imunostimulan *t helper type 1* (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 risiko asma yang berulang 6 tahun pertama kehidupan.

4. pengaruh makanan imunomodulator

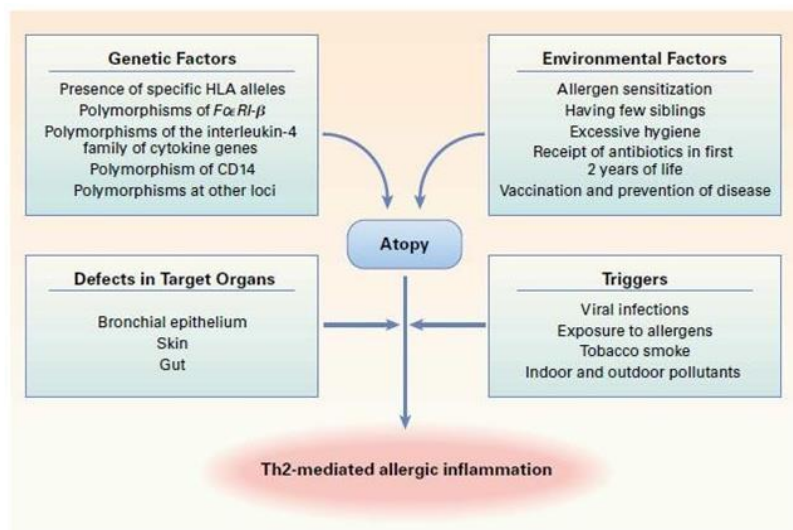
a) makanan

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 atopik.

berdasarkan penelitian yang dilakukan di rscm jakarta pada tahun 2017 jenis makanan yang paling banyak menyebabkan alergi pada anak-anak dan dewasa adalah udang, putih telur, dan tepung maizena. susu sapi dan tepung terigu merupakan jenis makanan yang paling banyak menyebabkan alergi pada anak-anak (candra dkk, 2020).

b) pemberian asi

pemberian asi eksklusif pada 6 bulan pertama kehidupan bayi krusial dalam kejadian penyakit alergi terutama alergi makanan. hal ini dikarenakan kandungan *sekretori immunoglobulin a* (s-iga) yang dimiliki asi berperan sentral dalam perlindungan mukosa saluran cerna bayi yang belum matur (munasir dan kurniati, 2020).



gambar ii. 2 faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian alergi

5) mikrobiota usus

gangguan mikrobiota yang seimbang dapat menyebabkan disregulasi imunologi dengan penyakit seperti penyakit radang usus (ibd), obesitas, dan penyakit alergi (termasuk asma dan alergi makanan). mikrobiota usus yang berubah memengaruhi produk dan metabolit turunan mikrobiota, termasuk bahan pro dan anti-inflamasi (huang et al, 2017). perlindungan terhadap invasi mikroba disebabkan oleh penghalang usus. penghalang ini memiliki banyak garis pertahanan termasuk bakteri komensal, yang secara kompetitif menghambat kolonisasi bakteri patogen dan produksi senyawa pelindung metabolik (nance et al, 2020).

A) mikrobiota dalam penyakit atopik

meningkatnya penyakit alergi dalam 100 tahun terakhir telah menjadi beban kesehatan yang semakin meningkat di seluruh dunia. predisposisi genetik saja tidak mungkin menjelaskan peningkatan prevalensi penyakit alergi dalam rentang waktu yang singkat (shu et al, 2019). ada semakin banyak bukti bahwa mikrobiota berkontribusi pada perkembangan dan manifestasi penyakit alergi (nance et al, 2020; shu et al, 2019). pada tahun 1980, david strachan menciptakan istilah "hipotesis *hygiene*" untuk menjelaskan peningkatan gangguan atopik. hipotesis ini menyatakan bahwa paparan mikroorganisme pada anak usia dini melindungi dari perkembangan penyakit alergi. kurangnya paparan mikroba ini karena berkurangnya ukuran rumah tangga, perbaikan fasilitas rumah tangga, dan standar kebersihan pribadi yang lebih tinggi mungkin mengakibatkan gangguan toleransi kekebalan dan dengan demikian meningkatkan gangguan alergi (nance et al, 2020).

meskipun bukti masih mendukung bahwa interaksi mikroba-inang mendorong regulasi kekebalan, data yang muncul menunjukkan bahwa interaksi dengan mikroba yang menghuni lingkungan eksternal serta mikrobiota manusia itu sendiri memainkan peran penting dalam memodulasi proses tersebut. dengan demikian, ruang lingkup hipotesis *hygiene* baru-baru ini diperluas untuk memasukkan peran mikroba komensal dalam regulasi penyakit alergi dan inflamasi. disrupsi mikrobioma usus bersama dengan tingkat infeksi parasit yang lebih rendah karena praktik kebersihan yang lebih baik telah menghasilkan penurunan sel treg roryt+ dari sel b regulator penghasil il-10 dan respons imun th2 yang bias ketika bereaksi terhadap antigen yang tidak berbahaya seperti serbuk sari atau makanan (shu et al, 2019).

hipotesis *hygiene* kemudian berkembang menjadi hipotesis "teman lama". hipotesis ini memberikan penjelasan yang lebih rinci antara mikroba dan perkembangan gangguan inflamasi. hipotesis "teman lama" mengusulkan bahwa mikroorganisme dan inangnya telah berevolusi bersama secara simbiosis selama ribuan tahun sehingga memungkinkan organisme memainkan peran kunci dalam membentuk respons imun inang. gangguan dalam hubungan simbiosis dapat

menyebabkan disregulasi imun dan meningkatkan penyakit alergi (Nance et al, 2020).

menurut hipotesis *hygiene*, yang disebutkan sebelumnya, anak-anak yang tumbuh dengan beberapa kakak kandung memiliki insiden penyakit alergi yang lebih rendah, dibandingkan dengan anak-anak dari keluarga kecil, kemungkinan besar karena paparan awal mereka terhadap mikroba lingkungan di rumah. paparan lingkungan tertentu sebelum lahir dan selama awal kehidupan dikaitkan dengan beragam pengalaman bakteri dan penurunan risiko sensitisasi alergi (Nance et al, 2020). selain itu, faktor yang terkait dengan penurunan risiko penyakit alergi di kemudian hari termasuk dilahirkan melalui persalinan pervaginam, disusui selama 4 bulan pertama kehidupan, kepemilikan hewan peliharaan, dan tidak adanya paparan antibiotik dini. sebaliknya, tumbuh di perkotaan, lingkungan kebarat-baratan dikaitkan dengan peningkatan tingkat asma, dermatitis atopik, dan alergi makanan (Huang et al, 2017).

B) mikrobiota dan dermatitis atopik

dermatitis atopik (DA) adalah penyakit kulit familial yang kompleks dengan fenotipe dan endotipe yang berbeda. DA ditandai dengan disfungsi epitel epidermal (penghalang kulit), akibat dari beberapa faktor (misalnya, genetik, lingkungan dan imunologi) (Huang et al, 2017; Zhu et al, 2018). meningkatnya prevalensi DA, terutama di daerah industri, telah telah dihipotesiskan karena kebersihan yang berlebihan yang menyertai gaya hidup barat, mengurangi paparan sistem kekebalan inang terhadap mikroba yang bermanfaat. sebagian pasien dengan DA rentan terhadap disbiosis mikroba dengan bakteri, virus, dan jamur, yang dapat memperburuk inflamasi kulit. pada DA, disbiosis ditandai dengan berkurangnya keragaman bakteri kulit, dengan peningkatan *S. aureus* dan penurunan *S. epidermis* (Huang et al, 2017).

dalam sebuah penelitian, pada individu yang sehat, ditemukan prevalensi *S. aureus* hanya sekitar 20%. namun, pada individu dengan DA, prevalensi *S. aureus* beragam mulai dari 30% hingga 100%. keberagaman mikrobiom berkurang pada kulit atopik yang terjadi inflamasi, yaitu pada genus

streptococcus, *corynebacterium*, dan *cutibacterium*, serta filum *proteobacteria* dibandingkan dengan genus *staphylococcus* secara umum, khususnya *s. aureus*. meskipun bukti bahwa *s. aureus* langsung menjadi penyebab dan masih kurang, tetapi terdapat berbagai bukti bahwa *s. aureus* berpengaruh terhadap patogenesis penyakit (paller et al, 2019). kolonisasi dan infeksi *s. aureus* telah dikaitkan dengan peningkatan respons imun dan berkontribusi terhadap keparahan penyakit dan mikroba komensal, di sisi lain, seperti *s. epidermidis*, berpotensi menghambat pertumbuhan *s. aureus* dan memperbaiki sawar kulit dengan memperbaiki *tight junction* dan memproduksi peptida antimikroba (huang et al, 2017).

menariknya, efek disbiosis mikroba tidak terbatas pada lingkungan jaringan lokal. misalnya, mikrobiota kulit dapat mempengaruhi usus dan sistem pencernaan. dan dapat menjadi predisposisi perkembangan kondisi atopik lainnya, seperti alergi makanan, rinitis alergi, dan asma (proses ini dikenal sebagai "pawai atopik"). disfungsi epitel yang menghubungkan mikrobioma dan disregulasi imun dapat menyebabkan pawai atopik. misalnya, gangguan pada penghalang kulit memungkinkan peningkatan permeabilitas dan sensitisasi alergen selain kolonisasi oleh organisme patogen. akibatnya, respons tipe th2 diinduksi, menyebabkan kerusakan lebih lanjut dari penghalang epitel. respon th2 digeneralisasikan dan mempengaruhi tempat yang jauh seperti usus dan saluran pernapasan (zhu et al, 2018).

paparan alergen makanan melalui penghalang kulit yang terganggu telah terbukti menjadi faktor risiko alergi makanan. selain itu, pasien dan menunjukkan peningkatan permeabilitas usus dan penghalang usus yang rusak/bocor, memungkinkan penetrasi dan sensitisasi alergen makanan melalui usus. sebuah studi kohort kelahiran skala besar menunjukkan pertumbuhan berlebih *e. coli* dan *C. difficile* pada bayi dengan dan ini dikaitkan dengan penurunan jumlah bakteri menguntungkan, fungsi penghalang usus yang abnormal, dan hilangnya toleransi kekebalan (nance et al, 2020).

C) mikrobiota dan asma

pemahaman kita tentang faktor genetik, lingkungan, dan imunologi yang membentuk asma telah mengalami kemajuan yang signifikan. namun, asma secara klinis heterogen, dan penyebab yang mendasari banyak fenotipe masih kurang dipahami. mikroba telah lama didalilkan berperan dalam asma dan mungkin juga membentuk heterogenitasnya. berbagai peneliti terkemuka untuk mempertimbangkan hipotesis baru tentang peran interaksi inang dan mikrobiota pada pasien dengan penyakit asma, termasuk pada awal, kronisitas, dan keparahan penyakitnya (huang et al, 2017).

aplikasi terbaru dari uji molekuler dan bioinformatika modern untuk memahami komposisi dan potensi fungsional komunitas mikroba telah secara signifikan memperluas pengetahuan kita tentang pola mikrobioma yang terkait dengan asma, yang fokus utamanya adalah pada bakteri. sejumlah penelitian telah menjelaskan perbedaan terkait asma dalam komposisi mikrobiota bakteri yang ditemukan di saluran pernapasan (atas dan bawah) dan saluran pencernaan. misalnya, di saluran pernapasan bagian bawah tanda khas yang berulang adalah pengayaan terkait asma dalam anggota *proteobacteria*, sebuah filum besar yang mewakili banyak spesies yang diketahui berpotensi menyebabkan penyakit pernapasan. ini termasuk anggota genera *haemophilus*, *moraxella*, *neisseria*, dan *streptococcus* (huang et al, 2017).

meskipun ada perbedaan di seluruh studi di mana anggota mikrobiota tertentu terlibat (yaitu, perbedaan berdasarkan situs organ atau kelompok asma yang dipelajari), hal yang penting adalah bahwa ketidakseimbangan komposisi mikrobiota pernapasan dan gastrointestinal (disbiosis) keduanya terkait dengan asma. namun, masih kurang dipahami bagaimana konsekuensi fungsional dari disbiosis ini, terutama di saluran pernapasan, membentuk atau mencerminkan kerentanan atau fenotipe asma (huang et al, 2017).

pada asma, tinggal di lingkungan dengan flora mikroba yang beragam telah terbukti sebagai faktor protektif terhadap inflamasi dan penyakit alergi. sebuah studi memeriksa dua populasi agrikultural yang terpisah di amerika serikat, *amish* dan *hutterites*. kedua kelompok memiliki gaya hidup yang mirip, namun

berbeda dalam praktik bertani; populasi *amish* mengikuti praktik tradisional, sedangkan *hutterites* mengadaptasi praktik industrial. pemeriksa menunjukkan bahwa prevalensi dari sensitisasi asma dan alergi lebih rendah empat dan enam kali lipat pada populasi *amish*, secara berurutan. sebagai tambahan, median kadar endotoksin di debu rumah populasi *amish* 6.8 kali lipat lebih tinggi dibandingkan rumah-rumah populasi *hutterites*. perbedaan dalam respon imun juga diamati pada kedua kelompok, gen-gen yang paling diekspresikan pada anak-anak *amish* terkait dengan efek anti-inflamasi (aktivitas terbatas dari jalur yang bergantung $\text{nf-}\kappa\beta$), sedangkan yang diekspresikan pada *hutterites* terkait dengan aktivasi $\text{nf-}\kappa\beta$. penulis menyimpulkan bahwa perbedaan dalam lingkungan pertanian *amish*, dengan meningkatnya paparan mikrobioma, tampaknya bersifat protektif melawan asma melalui modulasi respon imun bawaan (nance et al, 2020).

dalam studi lain, sebuah studi kohort kelahiran, menunjukkan hubungan antara tinggal di lingkungan pertanian dengan peningkatan paparan endotoksin lingkungan dan penurunan kejadian asma. studi menunjukkan bahwa prevalensi asma dan penyakit atopik lainnya lebih rendah pada anak-anak yang tinggal di peternakan dibandingkan dengan lingkungan pinggiran kota (frei et al, 2018). sebagai tambahan, dalam studi juga disebutkan, keragaman paparan mikroba tercatat berbanding terbalik dengan risiko asma pada anak-anak yang tumbuh di peternakan di eropa tengah dan terpapar keragaman yang lebih besar dari jamur dan bakteri lingkungan. demikian pula, wlasniuk et al. melaporkan bahwa efek terhadap asma sebagian besar disebabkan oleh paparan sapi, ternak, dan jerami, dan konsumsi susu sapi mentah (nance et al, 2020).

D) mikrobiota usus dan alergi makanan

mikrobiota usus telah mendapatkan minat yang signifikan dalam beberapa tahun terakhir karena banyak sifat imunomodulasi dan perannya dalam toleransi mukosa (lee et al, 2020; nance et al, 2020). studi yang mengevaluasi profil mikrobiota usus telah mengungkapkan perbedaan mikroba yang unik pada pasien dengan alergi makanan (seperti alergi susu, alergi telur dan alergi makanan secara lebih luas) dibandingkan dengan pasien yang sehat. variasi mikrobiota usus juga

dikaitkan dengan perbedaan dalam riwayat alami alergi makanan. studi telah memberikan bukti bahwa disbiosis mikrobioma mendahului perkembangan alergi makanan, dan waktu terjadinya disbiosis tersebut tampaknya penting (bunyavanich, 2019; zhao et al, 2019) beberapa susunan mikroba telah terlibat dalam alergi makanan, paling sering *clostridiales* dan *lactobacillales* (efek menguntungkan), serta *bacteroidales* dan *enterobacteriales* (efek menguntungkan dan merugikan) telah dijelaskan (huang et al, 2017).

6) vitamin d

vitamin d merupakan secosteroid yang diperoleh baik secara endogen melalui produksinya pada kulit dengan eksposur terhadap radiasi uvb, atau bersumber dari diet. di dalam tubuh, vitamin d berfungsi sebagai hormon yang berperan dalam homeostasis kalsium dan fosfor serta kesehatan tulang. semua jaringan di dalam tubuh memiliki reseptor dalam bentuk aktif vitamin d, yaitu 1,25-dihydroxyvitamin d ($1\alpha,25(\text{oh})_2\text{d}_3$). telah ditemukan dalam jaringan ekstrarenal dapat mengubah $25(\text{oh})\text{d}$ menjadi metabolit aktif, termasuk beberapa sel imun. disamping untuk kesehatan tulang, vitamin d juga dihubungkan dengan berbagai jenis kanker dan kelainan *autoimmun*. hubungannya dengan sistem imun inilah yang menjadi dasar hipotesis bahwa vitamin d memiliki hubungan langsung dengan penyakit alergi (jones et al., 2011). mekanisme penurunan kadar ige oleh kalsiferol terjadi melalui ikatan bersama antara *kalsiferol-reseptor kalsiferol* (vdr) dan *reseptor retinoid x* (rxr) pada sel b. ikatan kompleks tersebut mengalami interaksi dengan *silencing mediator for retinoid and thyroid hormone receptors* (smrt) dan merekrut *histone deacetylase* (hdac) 1 dan 3, sehingga menyebabkan hambatan fase transkripsi gen ϵ germline. hambatan terhadap transkripsi gen ϵ germline pada akhirnya menyebabkan fase *class-switch recombination* (csr) ige terhambat, sehingga produksi ige menurun (modh e t al., 2014)

II.1.6 diagnosis alergi

diagnosis alergi ditegakkan berdasarkan riwayat klinis dengan melakukan anamnesis. anamnesis diperjelas dengan pemeriksaan fisik, dan apabila terdapat keraguan dapat dilakukan pemeriksaan penunjang. pemeriksaan penunjang dapat dilakukan secara *in vivo* maupun *in vitro*.

a. pemeriksaan *in vitro*

1) hitung eosinofil total

pemeriksaan hitung eosinofil total perlu dilakukan untuk menunjang diagnosis dan mengevaluasi pengobatan penyakit alergi. eosinofilia apabila dijumpai jumlah eosinofil darah lebih dari 450 eosinofil/ μ l. hitung eosinofil total dengan kamar hitung lebih akurat dibandingkan persentase hitung jenis eosinofil sediaan apus darah tepi dikalikan hitung leukosit total (atkins, 2014).

eosinofilia sedang (15%-40%) didapatkan pada penyakit alergi, infeksi parasit, pajanan obat, keganasan, dan defisiensi imun, sedangkan eosinofilia yang berlebihan (50%-90%) ditemukan pada migrasi larva (atkins, 2014).

dibandingkan ige, eosinofilia menunjukkan korelasi yang lebih kuat dengan sinusitis berat maupun sinusitis kronis. jumlah eosinofil darah dapat berkurang akibat infeksi dan pemberian kortikosteroid secara sistemik (munazir, 2020).

2) hitung eosinofil dalam sekret

peningkatan jumlah eosinofil dalam apusan sekret hidung merupakan indikator yang lebih sensitif dibandingkan eosinofilia darah tepi, dan dapat membedakan rinitis alergi dari rinitis akibat penyebab lain. meskipun demikian tidak dapat menentukan alergen penyebab yang spesifik. esinofilia nasal pada anak apabila ditemukan eosinofil lebih dari 4% dalam apusan sekret hidung, sedangkan pada remaja dan dewasa bila lebih dari 10%. eosinofilia sekret hidung juga dapat memperkirakan respons terapi dengan kortikosteroid hidung topikal. hitung eosinofil juga dapat dilakukan pada sekret bronkus dan konjungtiva (munazir, 2020).

3) kadar serum ige total

peningkatan kadar ige serum sering didapatkan pada penyakit alergi sehingga seringkali dilakukan untuk menunjang diagnosis penyakit alergi. pasien

dengan dermatitis atopi memiliki kadar ige tertinggi dan pasien asma memiliki kadar ige yang lebih tinggi dibandingkan rinitis alergi. meskipun rerata kadar ige total pasien alergi dipopulasi lebih tinggi dibandingkan pasien non alergi, namun adanya tumpang tindih kadar ige pada populasi alergi dan non alergi menyebabkan nilai diagnostik ige total rendah. kadar ige total didapatkan normal pada 50% pasien alergi, dan sebaliknya meningkat pada penyakit non-alergi (infeksi virus/jamur, imunodefisiensi, keganasan) (munazir, 2020).

4) kadar ige spesifik

pemeriksaan kadar ige spesifik untuk suatu alergen tertentu dapat dilakukan secara *in vivo* dengan uji kulit atau secara *in vitro* dengan metode rast (*radio allergosorbent test*), elisa (*enzyme-linked immunosorbent assay*), atau rast enzim. kelebihan metode rast dibanding uji kulit adalah keamanan dan hasilnya tidak dipengaruhi oleh obat maupun kelainan kulit. hasil rast berkorelasi cukup baik dengan uji kulit dan uji provokasi, namun sensitivitas rast lebih rendah (paznanovic, 2017).

pemeriksaan *in vivo*

1) uji kulit

sel mast dengan ige spesifik untuk alergen tertentu berlekatan dengan reseptor yang berafinitas tinggi pada kulit pasien dengan alergi. kontak sejumlah kecil alergen pada kulit pasien yang alergi dengan alergen akan menimbulkan hubungan silang antara alergen dengan sel mast permukaan kulit, yang akhirnya mencetuskan aktivasi sel mast dan melepaskan berbagai *preformed* dan *newly generated mediator*. histamin merupakan mediator utama dalam timbulnya reaksi *wheal*, gatal, dan kemerahan pada kulit (hasil uji kulit positif). reaksi kemerahan kulit ini terjadi segera, mencapai puncak dalam waktu 20 menit dan mereda setelah 20-30 menit. beberapa pasien menunjukkan edema yang lebih lugas dengan batas yang tidak terlalu jelas dan dasar kemerahan selama 6-12 jam dan berakhir setelah 24 jam (fase lambat) (paznanovic, 2017).

terdapat 3 cara untuk melakukan uji kulit, yaitu cara intradermal, uji tusuk (*skin prick test/spt*), dan uji gores (*scratch test*) (paznanovic, 2017).

a) uji kulit intradermal: 0,01-0,02 ml ekstrak alergen disuntikkan ke dalam lapisan dermis sehingga timbul gelembung berdiameter 3 mm. dimulai dengan konsentrasi terendah yang menimbulkan reaksi, lalu ditingkatkan berangsur dengan konsentrasi 10 kali lipat hingga berindurasi 5-15 mm. teknik uji kulit intradermal lebih sensitif dibanding *skin prick test* (spt), namun tidak direkomendasikan untuk alergen makanan karena dapat mencetuskan reaksi anafilaksis.

b) uji gores (*scratch test*): sudah banyak ditinggalkan karena kurang akurat.

c) uji tusuk (*skin prick test/spt*): uji tusuk dapat dilakukan pada alergen hirup, alergen di tempat kerja, dan alergen makanan. lokasi terbaik adalah daerah *volar* lengan bawah dengan jarak minimal 2 cm dari lipatan siku dan pergelangan tangan. setetes ekstrak alergen dalam gliserin diletakkan pada permukaan kulit. lapisan superfisial kulit ditusuk dan dicungkit ke atas dengan jarum khusus untuk uji tusuk. hasil positif bila *wheal* yang terbentuk >2 mm. preparat antihistamin, efedrin/epinefrin, kortikosteroid dan agonis dapat mengurangi reaktivitas kulit, sehingga harus dihentikan sebelum uji kulit. uji kulit paling baik dilakukan setelah pasien berusia tiga tahun. sensitivitas spt terhadap alergen makanan lebih rendah dibanding alergen hirup. dibanding uji intradermal, spt memiliki sensitivitas yang lebih rendah namun spesifisitasnya lebih tinggi dan memiliki korelasi yang lebih baik dengan gejala yang timbul.

2) uji provokasi

uji provokasi dilakukan untuk melihat hubungan antara paparan alergen dengan gejala pada berbagai organ (kulit, konjungtiva, saluran cerna, paru), maka dapat dilakukan uji provokasi (paznanovic, 2017).

- uji provokasi bronkial, ekstrak alergen dengan konsentrasi yang makin tinggi dihirup melalui *nebulizer* untuk melihat obstruksi jalan napas.
- uji provokasi makanan, dilakukan berdasarkan riwayat makanan yang dicurigai serta hasil uji kulit ataupun *rast* terhadap makanan tersebut.
- uji provokasi sekum (*colonoscopic allergen provocation/colap*), dilakukan melalui kolonoskopi dengan menyuntikkan ekstrak alergen ke

dalam mukosa sekum. hasil positif berupa pembentukan *wheal* dan kemerahan pada mukosa. hasil colap sesuai dengan riwayat alergi, namun tidak sesuai dengan hasil spt dan rast. kejadian kemungkinan karena ige spesifik mukosa usus tidak beredar secara sistemik, atau reaksi hipersensitivitas pada usus bukan (bukan hanya) merupakan mekanisme yang ige tergantung.

II.1.7 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.1.8 kuesioner isaac

asthma and allergies in childhood (isaac) adalah kuesioner untuk meneliti prevalensi rinitis alergi pada anak-anak di suatu daerah. isaac berawal hanya berkonsentrasi terhadap penyakit asma, namun seiring berjalannya waktu ikut berkembang pula penelitian epidemiologi yang dilakukan isaac mengenai penyakit alergi lain, yaitu rinitis alergi dan eksim (mustafa, dkk., 2012). validitas kuesioner isaac sebagai salah satu instrumen untuk mendiagnosis prevalensi rinitis alergi dengan pembandingan test tusuk kulit sebagai baku emas telah diuji terhadap 307 anak dan memiliki sensitivitas sebesar 76% (utami, dkk., 2014).

isaac, *international study of asthma and allergies in childhood*, didirikan untuk memaksimalkan nilai penelitian epidemiologi asma dan penyakit alergi dengan menetapkan metodologi standar dan memfasilitasi kerjasama internasional. tujuan khususnya adalah untuk:

1. menjelaskan prevalensi dan tingkat keparahan asma, rinitis, dan eksim pada anak-anak yang tinggal di pusat yang berbeda dan untuk membuat perbandingan dalam dan antar negara.

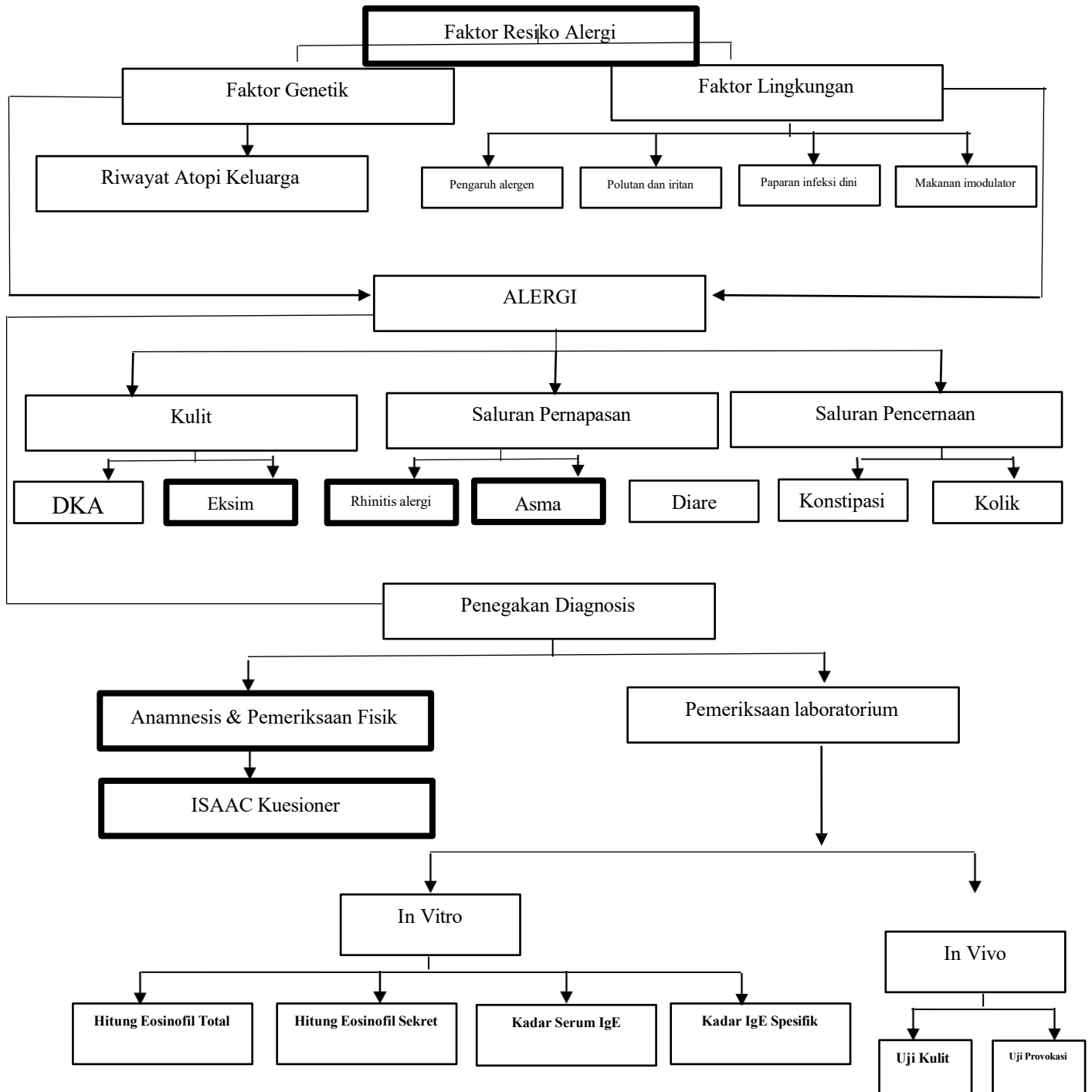
2. mendapatkan ukuran dasar untuk penilaian prevalensi dan keparahan penyakit ini.
3. memberikan kerangka kerja untuk penelitian etiologi lebih lanjut mengenai genetik, faktor gaya hidup, lingkungan dan perawatan medis yang mempengaruhi penyakit alergi.

isaac memiliki 3 tahap. penelitian tahap satu dititik beratkan untuk mencari prevalensi dan tingkat keparahan penyakit asma, dermatitis atopi serta rinitis alergi. untuk tahap dua isaac lebih dalam lagi untuk menyelidiki etiologi, terutama yang telah ditemui dalam tahap satu, sedangkan tahap tiga adalah pengulangan yang telah dilakukan pada tahap satu (utami, dkk., 2014).

beberapa kelebihan dan kekurangan isaac. kekuatan isaac adalah bukan merupakan baku emas dan sebagai diagnosis definitif, disamping isaac memiliki nilai prediksi negatif. meski ada kekurangan isaac dipergunakan karena kelebihannya, sebagai berikut (abdi, 2020):

1. cepat dan tidak invasif
2. dapat digunakan juga untuk menilai faktor risiko lainnya, termasuk riwayat alergi berupa asma atau eksim
3. di kongo, sensitivitas (73%) dan spesifisitas (98%)
4. untuk kuesioner asma, nilai sensitivitas 90%, spesifisitas 83,58%, nilai positif prediksi 68,12%, dan nilai negatif prediksi 95,73%³⁷
5. sudah ada terjemahan atau versi indonesia.

II.2 kerangka teori



gambar ii.3 kerangka teori

Th2 Memory