

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang Masalah

Prevalensi penyakit alergi pada populasi anak mengalami peningkatan signifikan dibandingkan dekade sebelumnya. Alergi musiman, termasuk rinitis alergi, secara klinis ditandai dengan bersin, batuk, pilek. Selain itu, eksim atau dermatitis atopik menyebabkan ruam yang gatal, menonjol serta lesi pada kulit yang dapat muncul di berbagai area tubuh. Sementara itu, alergi makanan dapat memicu reaksi sistemik maupun lokal, seperti gatal-gatal, muntah, kesulitan bernapas, hingga edema laring yang menyebabkan sensasi sesak pada tenggorokan (Zablotsky et al., 2023).

Berdasarkan data tahun 2021, tercatat sebesar 27,2% anak memiliki satu atau lebih dari tiga kondisi alergi utama, yakni rinitis alergi, dermatitis atopik, dan alergi makanan. Rinitis alergi merupakan manifestasi yang paling umum (18,9%), diikuti oleh dermatitis atopik (10,8%) dan alergi makanan (5,8%). Prevalensi kondisi alergi yang terdiagnosis tersebut bervariasi berdasarkan faktor usia, serta ditemukan perbedaan antar ras dan kelompok etnis. Kecuali pada rinitis alergi yang lebih sering ditemukan pada anak laki-laki, tidak terdapat perbedaan signifikan berdasarkan jenis kelamin pada persentase kejadian dermatitis atopik maupun asma bronkial (Zablotsky et al., 2023).

Faktor herediter merupakan determinan utama dalam patogenesis penyakit alergi, meskipun pajanan lingkungan, agen infeksi, dan kondisi psikososial sering kali bertindak sebagai faktor pencetus (*trigger*). Manifestasi klinis alergi menunjukkan variasi yang luas bergantung pada lokasi jaringan di mana terjadi kontak antigen. Perbedaan jaringan target ini menentukan manifestasi spesifik, namun mekanisme patofisiologi yang mendasari sering kali memberikan kesamaan klinis antar berbagai tipe reaksi alergi. Pada bayi terdapat 3 sistem organ tubuh yang paling sering terkena yaitu: pada kulit (ruam, urtika, pruritus, dermatitis), saluran nafas (rhinitis, batuk berulang, dan asma), saluran cerna (muntah, kolik, konstipasi, diare, feses berdarah). (Sudewi et al., 2009)

Vitamin D adalah hormon dengan efek pleiotropik, tidak hanya penting untuk homeostasis kalsium dan mineralisasi tulang, tetapi juga penting untuk efek regulasi pada sistem imun. Vitamin D dapat membantu mengatur perkembangan sistem imun bawaan dan adaptif (Di & Chen, 2021). Vitamin D menjalankan fungsi biologisnya melalui mekanisme pengikatan dengan Vitamin D Receptor (VDR), suatu reseptor inti yang terdistribusi secara luas pada berbagai jaringan tubuh. VDR berinteraksi dengan ratusan lokus genomik untuk memodulasi ekspresi berbagai gen target primer. Reseptor ini diekspresikan di hampir seluruh jenis sel manusia dan diketahui meregulasi transkripsi sekitar 3% dari total genom manusia. Secara klinis, terdapat berbagai polimorfisme genetik pada gen VDR yang masing-masing memiliki potensi pengaruh terhadap tingkat ekspresi gen, yang

berkaitan dengan peningkatan risiko penyakit kronis serta komplikasi metabolik (Voltan et al., 2023).

Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa rasio subset sel T-helper 1 (Th1) dan Th2, serta ketidakseimbangan fungsional di antara keduanya, merupakan mekanisme imunopatologi utama dalam perkembangan alergi. Vitamin D berperan dalam meregulasi respons imun dengan memengaruhi sekresi sitokin Th1 melalui penghambatan proliferasi sel T. Selain itu, vitamin D mampu menginduksi pembentukan sel T regulator (Treg) untuk menyekresi interleukin-10 (IL-10), yang secara fungsional menekan aktivitas sel Th2. Vitamin D juga dilaporkan dapat memodulasi produksi IL-12 serta memengaruhi diferensiasi sel Th2 dalam konteks tertentu. Lebih lanjut, vitamin D berperan dalam stabilisasi sistem imun adaptif dengan menghambat jalur efektor Th1 dan Th17, sekaligus memperkuat populasi Treg guna mempertahankan toleransi imunologis (Di dan Chen, 2021).

Ada korelasi yang signifikan antara konsentrasi vitamin D serum dengan risiko gangguan imunologis, gangguan metabolik, serta proses neoplastik. Selain itu, berbagai bukti epidemiologis secara konsisten menunjukkan keterlibatan vitamin D dalam patogenesis penyakit alergi melalui perannya sebagai modulator imun (Giannetti et al., 2020). Mengingat peran strategis vitamin D tersebut diatas, maka penelitian mengenai hubungan antara kadar vitamin D serum darah tali pusat dengan manifestasi klinis dini alergi menjadi sangat **penting** untuk dilakukan.

Sensitisasi alergen umumnya muncul pertama kali terhadap alergen makanan pada masa bayi, yang kemudian berkembang menjadi sensitisasi terhadap aeroalergen pada masa kanak-kanak. Sejumlah studi terdahulu menunjukkan bahwa konsentrasi vitamin D serum berbanding terbalik dengan tingkat sensitisasi alergen spesifik serta kadar IgE serum total pada populasi anak usia dini (Shen et al., 2023). Secara klinis, sensitisasi terhadap alergen merupakan faktor determinan terhadap berbagai penyakit atopik, seperti dermatitis atopik, rinitis alergi, asma bronkial, dan diare terkait alergi. Namun, eksplorasi komprehensif mengenai korelasi antara kadar vitamin D serum, profil sensitisasi alergen, dan insidensi manifestasi klinis alergi pada awal kehidupan masih terbatas, sehingga penelitian lebih lanjut sangat diperlukan.

Pemeriksaan status vitamin D pada anak, khususnya pada kelompok dengan risiko tinggi alergi, menjadi langkah krusial untuk deteksi dini defisiensi vitamin D. Intervensi berupa suplementasi vitamin D sejak dini diharapkan dapat menjadi strategi preventif dalam menurunkan risiko atau meminimalkan derajat keparahan manifestasi penyakit alergi di masa mendatang.

Berdasarkan uraian di atas, peneliti hendak meneliti hubungan kadar vitamin D serum darah tali pusat dengan manifestasi klinis dini alergi pada bayi, berupa ruam (*rash*), bersin-bersin (*sneezing*), hidung berair (*runnny nose*), napas berisik (*snuffles*) dan diare, dimana belum pernah ada penelitian seperti ini sebelumnya di Indonesia. Dari hasil penelitian ini

diharapkan dapat memberikan manfaat kepada masyarakat Indonesia, khususnya bagi anak-anak, baik untuk mencegah terjadinya penyakit alergi dikemudian hari maupun bagi anak-anak yang telah terdampak pada penyakit alergi. Dengan adanya penelitian ini juga 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 ada hubungan antara kadar vitamin D serum darah tali pusat dengan manifestasi klinis dini alergi pada bayi usia 3 bulan?”

I.3. Tujuan Penelitian

I.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara kadar vitamin D serum darah tali pusat dengan manifestasi klinis dini alergi pada bayi usia 3 bulan.

I.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengukur kadar vitamin D serum darah tali pusat.
2. Menentukan manifestasi klinis dini alergi pada bayi usia 3 bulan.
3. Menentukan hubungan antara kadar vitamin D serum darah tali pusat dengan manifestasi klinis dini alergi pada bayi usia 3 bulan.
4. Menganalisis faktor-faktor yang dapat meningkatkan risiko terjadinya manifestasi klinis dini alergi pada bayi usia 3 bulan.

I.4 Hipotesis Penelitian

H1 : Kadar vitamin D serum darah tali pusat yang rendah memiliki korelasi dengan tingginya angka manifestasi klinis dini alergi pada bayi usia 3 bulan.

I.5 Manfaat Penelitian

Manfaat dilakukannya penelitian ini adalah :

a) Untuk bidang ilmu pengetahuan

- Hasil penelitian ini dapat memberikan tambahan pengetahuan khususnya dalam bidang alergi dan imunologi

b) Untuk Aplikasi Klinis

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu meningkatkan derajat kesehatan dan kualitas hidup anak dengan mencegah terjadinya manifestasi alergi pada anak
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menurunkan biaya kesehatan akibat penyakit alergi.
3. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah yang berguna bagi penelitian selanjutnya

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Vitamin D

II.1.1 Definisi

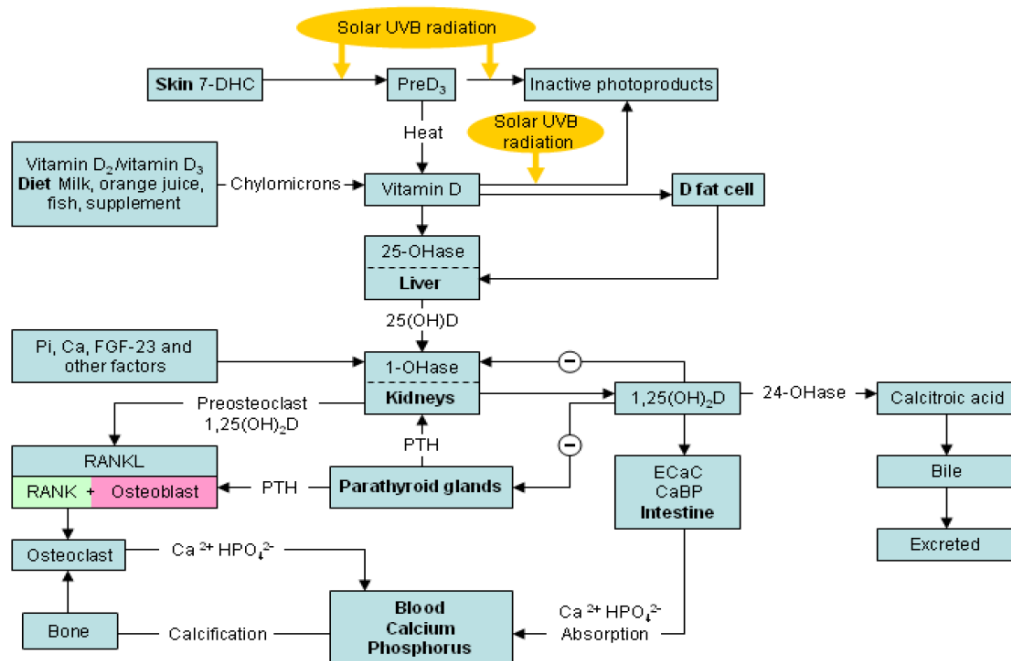
Vitamin D adalah hormon dengan efek pleiotropik, tidak hanya penting untuk homeostasis kalsium dan mineralisasi tulang, tetapi juga untuk efek regulasi pada sistem kekebalan tubuh. Ada hubungan yang signifikan antara kadar vitamin D dan risiko gangguan imunologi, metabolik, atau neoplastik. Selain itu,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

Vitamin D merupakan hormon yang unik sebab vitamin D dapat diproduksi di kulit dari paparan sinar matahari. Vitamin D terdapat dalam dua bentuk yaitu vitamin D2 (ergokalsiferol) dan vitamin D3 (kolekalsiferol). Vitamin D2 diperoleh dari radiasi sinar ultraviolet pada ragi sterol ergosterol dan ditemukan secara alamiah pada paparan sinar matahari (80-90%). Vitamin D3 disintesis pada kulit dan ditemukan pada minyak ikan seperti ikan salmon, ikan makarel, dan ikan herring. Vitamin D yang berasal dari makanan hanya menyumbang 10-20% dari seluruh vitamin D yang diperlukan oleh tubuh. Namun pada daerah yang mendapat sedikit paparan sinar matahari, asupan vitamin D dari makanan sangat bermanfaat. (Yati NP et al., 2018).

Vitamin D dapat diperoleh melalui makanan misalnya lemak ikan dan derivatnya, namun sebagian besar vitamin D di dalam tubuh diperoleh dengan sintesis vitamin D di kulit yang dimediasi paparan langsung sinar ultraviolet B (UVB). Diperlukan dua tahap hidroksilasi untuk mengaktifkan vitamin D. Radiasi sinar ultraviolet B dengan panjang gelombang 290- 315 nm menembasi kulit dan mengubah 7-dehydrocholesterol menjadi previtamin D₃, yang secara cepat diubah lagi menjadi vitamin D₃. Selanjutnya vitamin D₃ dibawa dalam sirkulasi menuju hepar, dimana oleh enzim 25-hydroxylase, vitamin D₃ diubah menjadi 25-hydroxyvitamin D₃ (25-(OH)D₃) atau kalsidiol. Bentuk vitamin D inaktif ini merupakan bentuk yang terbanyak beredar di sirkulasi sehingga digunakan oleh para klinisi untuk dapat menentukan status vitamin D pasien. (Yati NP et al., 2018).

Tahap hidroksilasi kedua berlangsung di ginjal melalui enzim 1- α hydroxylase yang mengubah 25-hydroxyvitamin D₃ menjadi 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ (1 α , 25(OH)₂ D₃) atau kalsitriol, yang disebut bentuk aktif dari vitamin D. Vitamin D yang aktif kemudian memasuki sirkulasi dengan berikatan dengan protein-pengikat vitamin D sehingga kompleks tersebut dapat masuk ke dalam sel. Agar dapat menghasilkan efek pada sel targetnya, vitamin D berikatan dengan reseptor vitamin D (VDR) yang terdapat pada berbagai tipe sel, antara lain pada sistem skeletal, ginjal, kulit, hepar dan sel pulau langerhans pankreas. Ditemukannya reseptor vitamin D pada sel imun mendukung hipotesis dimana vitamin D dapat memengaruhi proses autoimun (Yati NP et al., 2018).

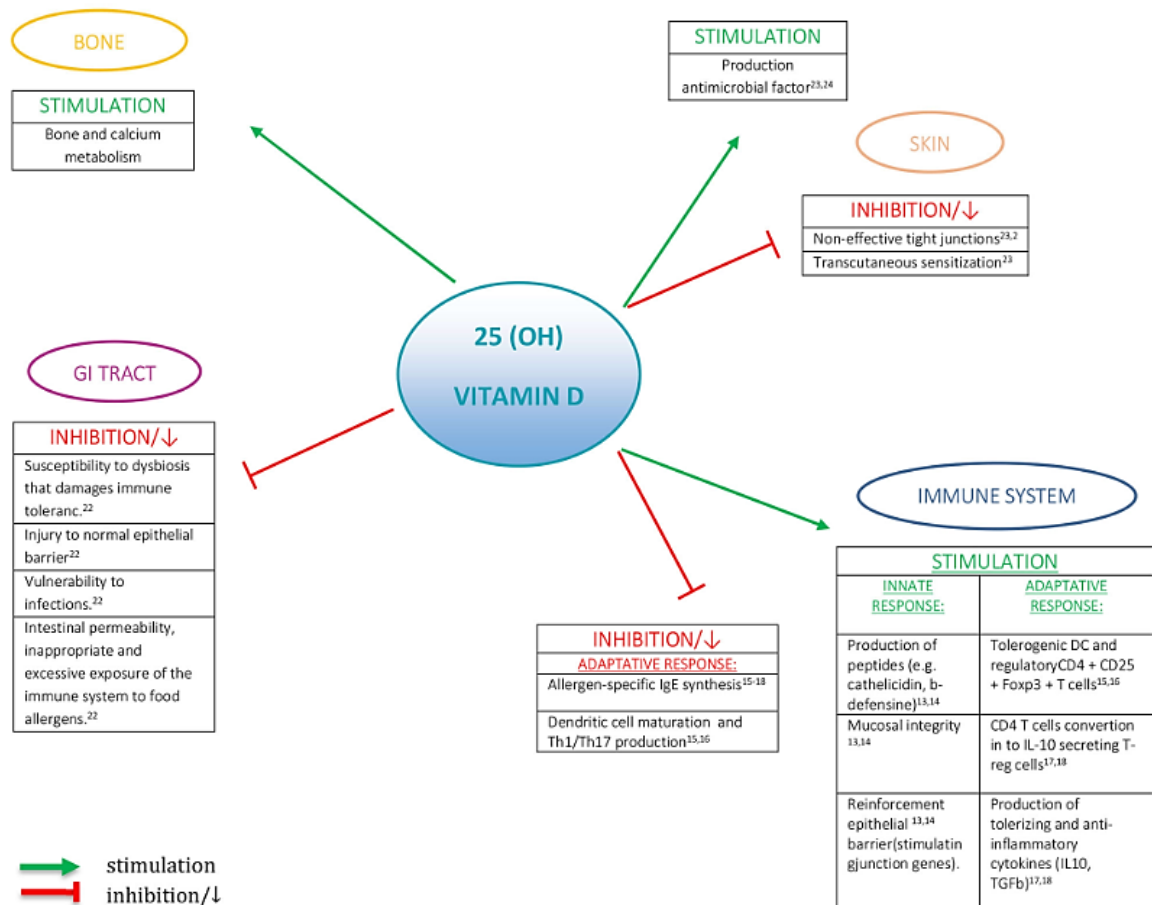
Dalam studi in vivo telah menunjukkan bahwa katabolisme vitamin D dan metabolitnya kebanyakan terjadi di hati melalui berbagai enzim sitokrom P450 yang menghasilkan sejumlah katabolit 24-hidroksilase (gen: CYP24), sitokrom enzim P450 yang mengandung mitokondria, mengkatalisis beberapa tahap degradasi 1,25 (OH) 2D3 melalui 24-hidroksilasi dan pembentukan asam *calcitric*oic. (Luong et al, 2013; Strange RC et al., 2015).



Gambar 1. Metabolisme Vitamin D

Indikator status vitamin D terbaik adalah kadar serum 25(OH)D3, 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)D3 teridentifikasi. (Di & Chen, 2021)

Vitamin D memengaruhi 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, respon bawaan mampu mengekspresikan peptida antimikroba seperti *cathelicidin* dan berperan penting untuk menjaga integritas mukosa dan memperkuat penghalang epitel dengan merangsang protein *tight junction*.(He et al., 2021)



Gambar 2. Gambaran Skematik mengenai Peran Vitamin D

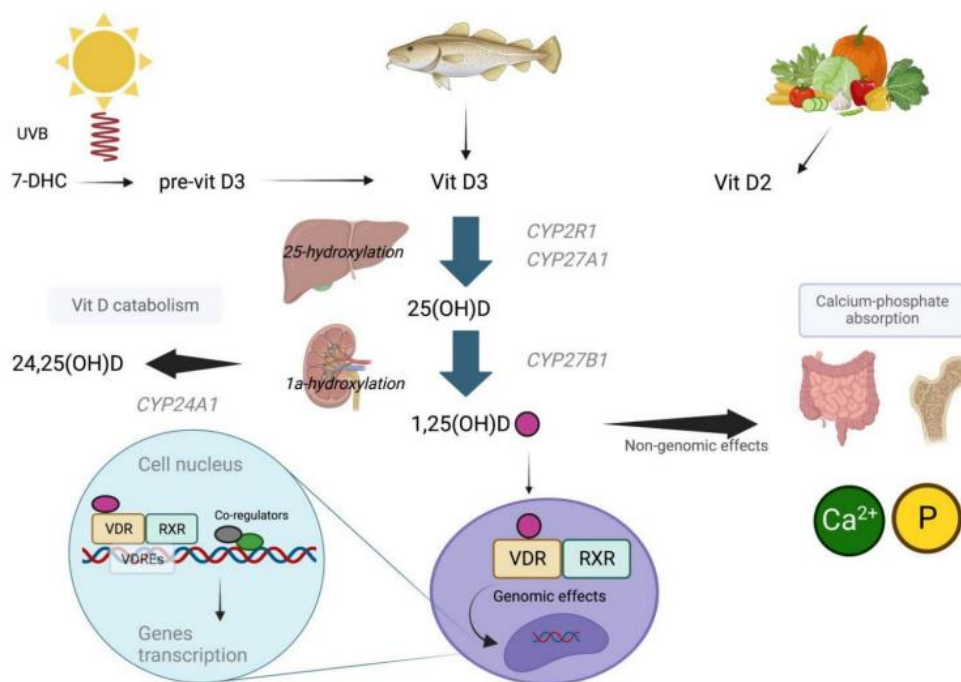
Mengenai respon imun adaptif, ditemukan bahwa agonis VDR memengaruhi fungsi sel Th1 dan Th2, merangsang sel dendritik tolerogenik dan pengaturan CD4.⁺CD25⁺Foxp3⁺ sel T, menghindari pematangan sel dendritik (DC), dan menghilangkan sintesis IgE spesifik-alergen. Di dalam penelitian *in vitro*, dengan memaparkan 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 anti inflamasi dan *tolerogenic*. (Giannetti et al., 2020).

II.1.2. Reseptor Vitamin D

Vitamin D menjalankan perannya dengan mengikat VDR (reseptor vitamin D), yang terletak di banyak jaringan berbeda. Selain itu, VDR mampu mengikat ratusan lokus genom, memodulasi ekspresi berbagai gen target primer. VDR diekspresikan di hampir setiap jenis sel manusia, dan diketahui memodulasi transkripsi sekitar 3% gen manusia. Menariknya, banyak polimorfisme gen mengenai VDR, masing-masing membawa pengaruh potensial terhadap ekspresi gen, dengan kekambuhan beberapa penyakit kronis dan komplikasi metabolik. (Vltan et al, 2023).

VDR diekspresikan di kulit, kelenjar paratiroid, adiposit, usus kecil, usus besar, dan jaringan lain. Setelah berikatan dengan 1,25(OH)₂D, VDR membentuk heterodimer dengan reseptor asam retinoid (RXR) yang bertranslokasi ke inti sel, bergabung dengan elemen vitamin D reseptor (VDRE). Kompleks VDR/RXR dianggap sebagai unit transkripsi aktif utama

dalam mengatur transkripsi gen target vitamin D. Jalur utama metabolisme vitamin D, peranan VDR, serta efek genomik dan non-genomiknya, digambarkan pada Gambar 3. (Voltan et al, 2023).



Gambar 3. Jalur Metabolisme Vitamin D dan Peranan Vitamin D Reseptor

Varian genetik dari gen yang mengkode VDR juga telah dikaitkan dengan risiko 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).

II. 2 Alergi

II.2.1 Definisi

Alergi merupakan reaksi hipersensitivitas yang diinisiasi oleh mekanisme imunologis spesifik melalui perantaraan Immunoglobulin E (IgE). Secara historis, istilah alergi pertama kali diperkenalkan oleh Clemens pada tahun 1906, yang didefinisikan sebagai perubahan respons inang (host) saat terpapar oleh substansi yang sama secara berulang. (Oswari et al., 2012)

Pada prosesnya, antibodi IgE berikatan dengan sel spesifik, yakni basofil dalam sirkulasi darah dan sel mast pada jaringan. Interaksi antara antibodi IgE yang terikat pada sel tersebut dengan antigen spesifik (alergen) memicu pelepasan mediator kimia yang berpotensi menimbulkan lesi atau kerusakan pada jaringan sekitar (Hikmah & Dewanti, 2010). Alergen tersebut dapat berupa partikel debu, polen, obat, maupun bahan pangan yang berperan sebagai antigen pemicu respons imun (Oswari et al., 2012).

Respon alergi diklasifikasikan sebagai reaksi hipersensitivitas, dimana sistem imun menyebabkan cedera pada jaringan tubuh normal. Individu dengan alergi umumnya memiliki predisposisi genetik (atopik) dalam memproduksi antibodi IgE terhadap alergen lingkungan, yang bermanifestasi dalam berbagai entitas klinis seperti rinitis alergi, asma, serta eksim (Hikmah & Dewanti, 2010).

Hipersensitivitas adalah kondisi di mana sistem imun memberikan respons berlebihan terhadap antigen (alergen) yang biasanya tidak

berbahaya, sehingga menyebabkan kerusakan jaringan. Pada tahun 1963, Robert Coombs dan Philip Gell merumuskan klasifikasi empat tipe utama reaksi imunologis yang menjadi standar medis hingga saat ini. (Justiz et al, 2023)

1. Reaksi hipersensitivitas tipe I

Hipersensitivitas tipe I adalah reaksi imun yang dimediasi oleh antibodi IgE yang berikatan dengan sel mast dan basofil. Ketika individu yang telah tersensitisasi kembali terpapar alergen, terjadi ikatan silang IgE yang memicu pelepasan mediator kimia seperti histamin dan leukotrien secara cepat. Gejala yang muncul dapat bervariasi mulai dari rinitis ringan hingga syok anafilaksis yang mengancam jiwa dalam hitungan menit setelah paparan.

2. Reaksi hipersensitivitas tipe II

Hipersensitivitas Tipe II, atau respons sitotoksik, adalah reaksi kekebalan tubuh yang dimediasi oleh antibodi IgG dan IgM terhadap antigen pada permukaan sel atau matriks ekstraseluler, yang menyebabkan kerusakan sel melalui aktivasi sistem komplemen atau proses fagositosis. Reaksi ini secara spesifik menargetkan sel-sel tubuh sendiri sehingga memicu berbagai kondisi autoimun, seperti trombositopenia imun, anemia hemolitik autoimun, dan neutropenia autoimun, di mana sel darah dihancurkan secara prematur oleh sistem imun pasien itu sendiri.

3. Reaksi hipersensitivitas Tipe III

Reaksi hipersensitivitas tipe III atau imunokompleks dimediasi oleh antibodi IgM dan IgG yang berikatan dengan antigen terlarut untuk membentuk kompleks antigen-antibodi di dalam jaringan atau pembuluh darah. Proses ini memicu aktivasi sistem komplemen yang melepaskan agen kemotaktik untuk menarik sel neutrofil, yang pada akhirnya menyebabkan peradangan sistemik dan kerusakan jaringan yang signifikan. Contoh klasik dari manifestasi klinis reaksi ini meliputi vaskulitis, glomerulonefritis, serta kondisi medis spesifik seperti penyakit serum (serum sickness) dan reaksi Arthus.

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. Bentuk lain dari hipersensitivitas tipe lambat yaitu dermatitis kontak.

II.2.2 Epidemiologi Alergi

Prevalensi penyakit alergi telah meningkat secara signifikan di seluruh dunia dalam dua dekade terakhir, baik di negara maju maupun berkembang. Saat ini, penyakit alergi seperti asma, rinokonjungtivitis, dermatitis alergi, dan anafilaksis diperkirakan memengaruhi lebih dari 20% populasi dunia (Pawankar et al. 2013; Schoos 2024).

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) memperkirakan bahwa alergi terjadi pada 5–15% populasi anak secara global (WHO 2021). Sementara itu, data dari *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) di Amerika Serikat menunjukkan angka yang lebih spesifik, di mana sekitar 27,2% anak terdiagnosis setidaknya satu kondisi alergi pada tahun 2021. (Zablotsky et al, 2023)

Di Indonesia, Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) melaporkan adanya tren peningkatan kasus alergi pada anak, yang sering kali dimulai dengan dermatitis atopik sebagai manifestasi awal. Dermatitis atopik atau eksim merupakan penyakit kulit inflamasi kronis yang umum, mengenai hingga 22% populasi anak, dan sering kali menjadi pintu masuk bagi "perjalanan atopik" (*atopic march*) menuju asma dan rinitis di usia yang lebih tua. IDAI merekomendasikan pencegahan primer melalui pemberian ASI eksklusif dan penghindaran asap rokok untuk mengurangi risiko sensitisasi dini pada bayi dengan riwayat keluarga atopik (IDAI 2015).

II.2.3 Patofisiologi Alergi

Mekanisme utama alergi adalah respons imun yang diperantarai oleh imunoglobulin E (IgE). Antibodi IgE spesifik alergen mengikat reseptor afinitas tinggi (FcεRI) pada permukaan sel mast dan basofil, menyensitisasi sel-sel ini. Paparan alergen berikutnya memicu ikatan silang dua atau lebih molekul IgE pada sel mast atau basofil, yang menyebabkan degranulasi cepat dan pelepasan mediator inflamasi dalam jumlah besar, termasuk histamin, triptase, prostaglandin, dan leukotrien. Histamin yang dilepaskan

ini bertanggung jawab atas gejala hipersensitivitas segera, seperti urtikaria, bronkospasme, gejala gastrointestinal, atau gejala sistemik lain yang berpotensi mengancam jiwa (Irani & Newman, 2024; Sicherer & Sampson, 2014).

Meskipun reaksi yang dimediasi IgE adalah mekanisme paling umum, penelitian terbaru menyoroti jalur lain dalam patofisiologi alergi. Hipersensitivitas dapat juga dipicu melalui mekanisme yang dimediasi IgG atau melalui pemicu bawaan non-adaptif yang mengaktifkan reseptor pada sel mast secara langsung, independen dari IgE. Selain itu, terdapat peningkatan pengenalan terhadap gangguan alergi yang dimediasi oleh sel, seperti *eosinophilic esophagitis* (EoE) dan *food protein-induced enterocolitis syndrome* (FPIES), yang melibatkan respons seluler dan bukan hanya IgE akut. Sel T helper 2 (Th2) dan *innate lymphoid cells* tipe 2 (ILC2s) memainkan peran penting dalam peradangan alergi, memproduksi sitokin seperti IL-4, IL-5, dan IL-13 yang mendorong produksi IgE dan eosinofilia (NIAID, 2014; Pali-Schöll et al., 2024).

II.2.3.1 Fase Sensitisasi

Fase sensitisasi terjadi saat paparan pertama kali terhadap alergen, di mana sistem kekebalan tubuh bersiap untuk respons di masa depan, tanpa menimbulkan gejala klinis yang signifikan pada saat itu. Alergen dapat masuk melalui berbagai rute seperti kulit, saluran pernapasan, atau saluran pencernaan (Galli et al., 2005). Setelah masuk, alergen ditangkap dan diproses oleh Sel Penyaji Antigen (Antigen Presenting

Cells/APCs), seperti sel dendritik, yang kemudian mempresentasikannya kepada sel limfosit T helper (Th0) di limfanodus regional atau limfe sekunder (Kay, 2001).

Melalui serangkaian interaksi molekuler, sel Th0 berdiferensiasi menjadi subset Th2, yang merupakan pemain kunci dalam respons alergi (Kay, 2001). Sel Th2 melepaskan berbagai sitokin, terutama Interleukin-4 (IL-4) dan IL-13, yang menginduksi sel limfosit B (sel B) untuk beralih produksi antibodi dari IgM ke jenis antibodi spesifik alergen, yaitu Immunoglobulin E (IgE). IgE yang diproduksi kemudian beredar dalam aliran darah dan menempel pada reseptor afinitas tinggi (FcεRI) yang ada di permukaan sel mast dan basofil di seluruh jaringan tubuh, mempersiapkan tubuh untuk paparan berikutnya (Galli et al., 2005; Shamji et al, 2021).

II.2.3.2 Fase Reaksi Cepat

Fase reaksi cepat, juga dikenal sebagai fase efektor atau respons segera, terjadi dalam beberapa menit (umumnya dalam 4 jam) setelah paparan ulang alergen yang sama pada individu yang sudah tersensitisasi (Kay, 2001). Alergen yang masuk kembali akan mengikat silang setidaknya dua molekul IgE spesifik yang sudah menempel pada reseptor FcεRI di permukaan sel mast dan basofil. Pengikatan silang ini memicu aktivasi sel mast yang cepat, menyebabkan proses yang disebut degranulasi (Dougherty et al, 2023).

Degranulasi adalah pelepasan isi granul preformed yang tersimpan ke lingkungan ekstraseluler, termasuk mediator inflamasi poten seperti histamin, protease, dan faktor kemotaktik (Galli et al., 2005). Mediator-mediator ini bertindak cepat pada jaringan di sekitarnya, menyebabkan gejala alergi langsung seperti urtikaria (gatal-gatal), angioedema (bengkak), bronkokonstriksi (sesak napas), dan hipotensi (tekanan darah rendah), yang merupakan karakteristik dari anafilaksis yang berpotensi mengancam jiwa (Kay, 2001; Abbas et al, 2025).

II.2.3.3 Fase Reaksi Lambat

Fase reaksi lambat (LPR) adalah respons peradangan yang mengikuti reaksi fase cepat. LPR biasanya dimulai 2 hingga 6 jam setelah paparan alergen, memuncak sekitar 6 hingga 9 jam setelahnya, dan dapat berlangsung selama 1 hingga 2 hari penuh. Sekitar 25% kasus anafilaksis makanan juga menunjukkan respons bifasik ini, di mana gejala membaik sebelum kambuh kembali beberapa jam kemudian, sehingga periode observasi minimal 4 jam direkomendasikan setelah reaksi alergi (Tatachar et al, 2008; Walker, 2025).

Secara patofisiologis, LPR melibatkan perekrutan seluler yang ditandai dengan infiltrasi eosinofil, basofil, neutrofil, dan limfosit T ke jaringan yang terkena. Mediator inflamasi yang dilepaskan pada fase awal oleh sel mast memicu kaskade peristiwa, termasuk ekspresi molekul adhesi pada endotelium vaskular, yang memfasilitasi migrasi sel-sel imun ini. Sel-sel yang direkrut ini melepaskan mediator sekunder

seperti leukotrien dan sitokin (IL-4, IL-5, IL-13) yang memperkuat dan mempertahankan respons peradangan. (Junttila, 2019; Reignier et al, 2021; Walker, 2025).

II.2.4 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 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. Pada bayi terdapat 3 sistem organ tubuh yang paling sering terkena yaitu: (Munasir et al, 2010)

- a. Pada kulit : urtikaria, kemerahan kulit, pruritus, dermatitis alergik
- b. Saluran nafas : hidung tersumbat, rhinitis, batuk berulang, dan asma bronkial
- c. Saluran cerna : diare, muntah, kolik, konstipasi, feses berdarah.

II.2.4.1 Manifestasi pada Kulit

Dermatitis atopik (alergi) merupakan manifestasi penyakit kulit kronis yang paling sering dijumpai pada bayi dan anak. Kondisi ini disebabkan oleh reaksi inflamasi pada kulit yang dipengaruhi oleh interaksi kompleks antara faktor herediter dan lingkungan. Mayoritas penderita menunjukkan reaksi hipersensitivitas yang dimediasi oleh Imunoglobulin E (IgE), serta memiliki kecenderungan untuk berkembang menjadi asma, rinitis, atau keduanya di masa depan—fenomena yang dikenal sebagai *allergic march* (Santosa, 2010).

Secara epidemiologi, penyakit ini umumnya bermanifestasi sebelum usia enam bulan dan jarang ditemukan pada neonatus di bawah delapan

minggu. Meskipun prevalensinya dapat menurun seiring bertambahnya usia, pada beberapa kasus, kondisi ini dapat menetap, meluas, hingga memberat hingga usia dewasa. Secara klinis, dermatitis muncul dalam bentuk eksudatif akut dengan predileksi pada area wajah (terutama pipi) serta area ekstensor. Gejala klinis yang menyertai meliputi eritema, papula, vesikel, krusta, skuama, dan pruritus. (Santosa, 2010).

Urtikaria dan angioedema menunjukkan gambaran klinis yang khas. Secara visual, urtikaria ditandai dengan munculnya urtika (bentol) multipel yang berbatas tegas, eritematosa (merah), dan disertai sensasi pruritus (gatal). Pada beberapa kasus, bagian sentral lesi dapat tampak pucat dengan halo eritematosa di sekelilingnya yang akan memucat (blanching) saat dilakukan penekanan. Dimensi setiap lesi bervariasi dengan konfigurasi yang cenderung menyebar (merambat). Meskipun setiap lesi bersifat transien dan umumnya menghilang dalam kurun waktu 1 hingga 48 jam, lesi baru dapat muncul secara berkelanjutan (Matondang et al, 2010). Angioedema sering kali bermanifestasi bersamaan dengan urtikaria akut. Kondisi ini memberikan gambaran edema berbatas tegas yang bersifat non-pitting (tidak meninggalkan cekungan), tidak disertai pruritus, dan umumnya melibatkan area wajah, ekstremitas (tangan), gluteus (pantat), serta regio genital (Boyce et al, 2010).

II.2.4.2 Manifestasi pada Saluran Pernapasan

Manifestasi alergi pada anak dapat berupa rinosinusitis rekuren, adenoiditis, otitis media, dan asma bronkial. Sekitar 50% kasus rinitis alergi merupakan manifestasi dari reaksi hipersensitivitas tipe I fase lambat, dengan gejala yang baru muncul 4–6 jam pasca-pajanan alergen akibat proses inflamasi jaringan yang berkepanjangan. Secara patofisiologi, prostaglandin ditemukan dalam kadar tinggi pada sekret hidung saat fase cepat karena dihasilkan oleh sel mast, namun mediator ini tidak ditemukan pada fase lambat. Fase cepat dimediasi oleh sel mast dan basofil, sedangkan fase lambat didominasi oleh peran basofil. Gejala klinis rinitis meliputi area hitam/ gelap pada periorbital, konjungtiva anemis (mata merah), bersin berulang, pruritus nasal (hidung gatal), obstruksi nasi (hidung tersumbat), dan rinorea (hidung meler). Kondisi obstruksi ini sering menyebabkan pasien bernapas melalui mulut (*mouth breathing*) pada malam hari, yang memicu *xerostomia* (tenggorokan kering) dan mendengkur. Selain itu, dapat terjadi gangguan fungsi olfaktori (penciuman), gangguan pengecap, serta gejala klinis sinusitis. Pada pemeriksaan fisik anak dengan rinitis alergi, sering ditemukan adanya allergic shiners, yaitu bayangan gelap dan edema pada area infraorbital (Munasir et al., 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 konstiksi bronkus dan ambang rangsang konstiksi 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).

II.2.4.3 Manifestasi pada Saluran Pencernaan

Alergi makanan merupakan reaksi imunologi yang sebagian besar dimediasi oleh reaksi hipersensitivitas tipe I. Alergen dalam makanan umumnya berupa protein, glikoprotein, atau polipeptida dengan berat molekul melebihi 18.000 Dalton, serta memiliki sifat termostabil dan resisten terhadap enzim proteolitik. Pada proses pemurnian alergen ikan, diketahui

bahwa alergen-M bertindak sebagai determinan meskipun jumlahnya terbatas. Sementara itu, pada telur, ovomukoid diidentifikasi sebagai alergen utama (Harsono, 2010).

Pada paparan awal, alergen makanan akan dikenali oleh sel penyaji antigen (*Antigen Presenting Cells/APC*) untuk selanjutnya diekspresikan kepada sel T, baik secara langsung maupun melalui mediasi sitokin. Sel T yang telah tersensitisasi akan menstimulasi sel B untuk memproduksi berbagai sub tipe antibodi. Alergen dalam bentuk utuh dapat diabsorpsi oleh mukosa usus dalam jumlah yang cukup untuk mencapai sel pembentuk antibodi di dalam mukosa serta organ limfoid usus. Pada populasi pediatrik non-alergi, antibodi yang terbentuk umumnya adalah sub tipe IgG, IgA, dan IgM. Namun, pada anak dengan kecenderungan atopik, terjadi peningkatan produksi IgE yang kemudian mensensitisasi sel mast pada saluran pencernaan, saluran pernapasan, dan kulit. Manifestasi alergi pada sistem pencernaan dapat berupa mual, muntah, regurgitasi, nyeri abdomen, *meteorismus* (kembung), diare, hingga perdarahan saluran cerna (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 yang memengaruhi Kejadian Alergi pada Anak

II.2.5.1 Faktor Genetik

Individu dengan riwayat atopi dalam keluarga memiliki peningkatan risiko terhadap perkembangan sensitisasi antibodi IgE. Faktor herediter ini menjadi pemicu utama manifestasi penyakit alergi, seperti asma bronkial, rinitis alergi, konjungtivitis, atau dermatitis atopik. Anak yang lahir dari keluarga dengan riwayat alergi memiliki risiko manifestasi klinis tiga hingga empat kali lebih tinggi (50–80%) dibandingkan dengan anak tanpa riwayat keluarga (20%). Risiko ini meningkat signifikan hingga 60–80% apabila kedua orang tua menderita alergi. Selain itu, riwayat alergi pada ibu diketahui memberikan kontribusi risiko yang lebih besar dibandingkan riwayat pada ayah (Vandenplas et al., 2019).

Riwayat keluarga yang positif, mencakup gangguan alergi pada orang tua maupun saudara kandung, merupakan determinan kuat dalam menentukan risiko alergi pada neonatus, terutama jika terdapat riwayat eksim atau asma. Selain faktor genetik, paparan lingkungan pada periode pra-, peri-, dan postnatal juga memengaruhi risiko alergi di awal kehidupan. Namun, riwayat keluarga yang negatif saat lahir tidak serta-merta mengeliminasi risiko alergi di masa depan; anak tetap memiliki tingkat risiko yang setara jika anggota keluarga inti baru menunjukkan gejala alergi setelah kelahiran anak tersebut (Vandenplas et al., 2019).

Beberapa studi kohort menunjukkan hasil yang inkonsisten terkait hubungan antara riwayat keluarga dengan onset alergi makanan pada

keturunan. Hasil ini dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain variasi definisi operasional riwayat keluarga alergi serta perbedaan variabel kontrol dalam analisis statistik antarpemeriksaan. Saat ini, paparan perkutan terhadap protein makanan melalui lesi eksem pada kulit di usia dini diidentifikasi sebagai faktor risiko utama alergi makanan. Namun, mayoritas penelitian yang menemukan hubungan signifikan antara riwayat keluarga dan alergi makanan tidak melakukan penyesuaian (adjustment) terhadap komorbiditas dermatitis atopik dalam analisis statistiknya, sehingga hasil yang diperoleh menjadi bervariasi (Saito-Abe et al., 2022).

Selain faktor herediter, terdapat berbagai faktor risiko lain yang memengaruhi sensitivitas terhadap makanan. Faktor-faktor tersebut meliputi jenis kelamin (prevalensi lebih tinggi pada anak laki-laki), ras atau etnis (peningkatan risiko pada populasi Asia dan kulit hitam), serta kondisi klinis seperti dermatitis atopik dan defisiensi vitamin D. Faktor diet juga berperan penting, termasuk penurunan konsumsi asam lemak tak jenuh ganda omega-3 dan antioksidan, serta peningkatan penggunaan antasida yang menghambat pencernaan alergen. Faktor lain seperti obesitas, yang memicu status inflamasi kronis, tingkat higiene, serta waktu dan rute paparan makanan, turut memengaruhi kemungkinan sensitisasi. Identifikasi faktor-faktor ini memberikan peluang strategis dalam upaya preventif maupun terapeutik (Sicherer & Sampson, 2014).

II.2.5.2 Faktor Lingkungan

II.2.5.2.1 Pengaruh Alergen

- a) Interaksi antara faktor genetik dan lingkungan sangat menentukan manifestasi penyakit alergi. Meskipun paparan terhadap pemicu lingkungan seperti polusi udara dan asap rokok selama kehamilan diketahui meningkatkan risiko, penghindaran jenis makanan tertentu oleh ibu hamil belum secara konsisten terbukti efektif dalam mencegah sensitisasi alergi pada janin. Hal ini dikarenakan mekanisme interaksi gen-lingkungan yang kompleks dalam pembentukan sistem imun prenatal. (Kay, A.B., 2001; Kumar et al, 2013)
- b) Pemberian ASI. Pemberian Air Susu Ibu (ASI) eksklusif diakui sebagai strategi preventif utama dalam menurunkan risiko penyakit alergi pada awal kehidupan. ASI mengandung komponen imunomodulator, seperti sekretori IgA (sIgA), sitokin, dan oligosakarida, yang berperan penting dalam maturitas sistem imun serta pembentukan barier mukosa usus yang adekuat. Durasi pemberian ASI yang singkat secara signifikan berkorelasi dengan peningkatan insidensi penyakit alergi pada fase awal kehidupan bayi. ASI mengandung komponen bioaktif dan imunomodulator yang tidak hanya memberikan manfaat kesehatan secara umum, tetapi juga memiliki efek protektif terhadap manifestasi awal gejala alergi (Lodge et al., 2015).

- c) Penghindaran alergen selama menyusui. Penghindaran konsumsi makanan dengan potensi alergen tinggi—seperti susu sapi, telur, dan ikan—oleh ibu selama masa menyusui diperkirakan dapat menurunkan risiko perkembangan dermatitis atopik pada tahun pertama kehidupan anak. Namun, efektivitas restriksi diet maternal ini masih menjadi subjek diskusi dalam berbagai pedoman klinis terkait pencegahan alergi (Greer et al., 2019).
- d) Penggunaan susu formula terhidrolisat diidentifikasi dapat menurunkan risiko sensitisasi alergi pada bayi kelompok risiko tinggi jika dibandingkan dengan pemberian susu formula berbasis protein susu sapi utuh. Proses hidrolisis protein tersebut bertujuan untuk mengurangi antigenisitas tanpa menghilangkan nilai nutrisinya (Halcken et al., 2021).
- e) Paparan tungau rumah. Upaya reduksi level paparan tungau debu rumah selama periode kehamilan dan postnatal diketahui memengaruhi risiko sensitisasi alergi. Sensitisasi terhadap tungau debu rumah merupakan faktor risiko determinan bagi perkembangan asma persisten, gejala mengi (wheezing), serta hiperaktivitas bronkus pada masa kanak-kanak (Sublett, 2013).
- f) Makanan bayi. Waktu introduksi makanan padat merupakan faktor krusial dalam perkembangan toleransi imunologis; penundaan pemberian makanan padat tertentu pada bayi diperkirakan dapat mengurangi atau menunda awitan penyakit alergi selama tahun

pertama kehidupan. Meskipun demikian, konsensus terbaru mulai menekankan pentingnya jendela waktu tertentu untuk pengenalan alergen secara dini guna memicu toleransi (Fewtrell et al., 2017).

II.2.5.2.2 Pengaruh Polutan dan Iritan

Aktivitas merokok pada ibu selama masa kehamilan memberikan dampak merugikan terhadap maturitas dan perkembangan paru janin. Paparan asap rokok secara lingkungan (*environmental tobacco smoke*) terbukti meningkatkan risiko sensitisasi dan manifestasi klinis alergi pada bayi. Selain itu, polusi udara baik di dalam ruangan maupun polusi kendaraan bermotor dapat meningkatkan kerentanan bayi terhadap tungau debu rumah serta memicu gejala obstruksi pernapasan (Burke et al., 2012).

II.2.5.2.3 Pengaruh Paparan Dini Infeksi dan Mikroba Lainnya

Bakteri berperan sebagai imunostimulan jalur T-helper 1 (Th1) yang kuat, sementara infeksi virus sering kali bertindak sebagai pemicu utama eksaserbasi gejala asma. Infeksi Respiratory Syncytial Virus (RSV) atau jenis virus respirasi lainnya pada masa bayi memiliki korelasi signifikan dengan risiko kejadian asma rekuren selama enam tahun pertama kehidupan (Feldman et al., 2015).

Berdasarkan hipotesis higiene (*hygiene hypothesis*), kurangnya paparan terhadap mikroorganisme dan infeksi sejak usia dini dilaporkan dapat meningkatkan kerentanan terhadap penyakit atopik. Studi

epidemiologi menunjukkan bahwa anak-anak yang dibesarkan di lingkungan peternakan memiliki prevalensi alergi makanan yang lebih rendah dibandingkan dengan anak-anak di area perkotaan, yang diduga berkaitan dengan variasi mikrobiota lingkungan. Faktor risiko lainnya meliputi metode persalinan melalui Sectio Caesarea (SC), karena bayi tidak terpapar oleh mikrobiota vagina maternal yang menguntungkan. Peningkatan diversitas pajanan mikrobiota pada awal kehidupan diduga memiliki efek protektif terhadap perkembangan alergi makanan (Lynch & Boushey, 2016).

II.2.5.2.4 Pengaruh Makanan Imunomodulator

Komponen nutrisi yang memiliki sifat imunomodulator, seperti antioksidan dan polyunsaturated fatty acids (PUFA), diidentifikasi memiliki peran strategis dalam patofisiologi penyakit alergi. Suplementasi omega-3 (n-3) PUFA pada masa bayi dilaporkan dapat menurunkan prevalensi mengi (wheezing) pada usia 18 bulan serta insidensi batuk alergi pada usia 3 tahun. Namun, intervensi ini diketahui tidak memberikan pengaruh signifikan terhadap gejala mengi persisten pada usia 3 tahun. Selain itu, pemberian komponen nutrisi tersebut belum terbukti memberikan efek protektif yang bermakna terhadap sensitisasi makanan maupun manifestasi dermatitis atopik (Miles & Calder, 2017).

Mekanisme anti-inflamasi dari n-3 PUFA bekerja melalui kompetisi dengan asam arakidat dalam membran sel, yang pada gilirannya menurunkan produksi mediator pro-inflamasi. Meskipun beberapa studi

menunjukkan potensi klinis dalam pengurangan gejala respirasi alergi, heterogenitas hasil penelitian menunjukkan bahwa efek imunomodulator dari asam lemak ini sangat bergantung pada waktu pemberian, dosis, serta interaksi dengan faktor genetik individu (Venter et al., 2020).

II.2.5.2.5 Pengaruh Mikronutrien Prenatal

Suplementasi mikronutrien selama masa kehamilan, terutama zat besi dan vitamin D, memiliki peran krusial dalam mendukung perkembangan janin dan fungsi imunologis. Vitamin D diketahui berkontribusi secara signifikan dalam mekanisme eritropoiesis serta memiliki reseptor luas di sumsum tulang. Secara biologis, vitamin D berperan dalam meregulasi pelepasan sitokin sistemik, yang berfungsi untuk mengurangi proses inflamasi dalam tubuh. Defisiensi vitamin D pada masa prenatal dapat mengganggu regulasi sitokin ini, yang secara teoritis berpotensi meningkatkan risiko disregulasi imun dan manifestasi klinis alergi pada anak (Ridha et al., 2024).

Meskipun suplementasi ditujukan untuk memperbaiki status nutrisi, konsumsi multivitamin yang tidak diawasi secara medis dapat memicu ketidakseimbangan nutrisi tertentu. Ketidaksesuaian dosis atau durasi suplementasi dapat memengaruhi mekanisme perlindungan plasenta yang secara alami mengatur transfer nutrisi secara searah (unidirectional). Diperlukan investigasi lebih lanjut untuk memahami apakah suplementasi yang diberikan secara rutin berkorelasi dengan munculnya manifestasi alergi, terutama jika faktor lingkungan dan diet lainnya tidak terkontrol. Oleh

karena itu, pemberian suplementasi multivitamin pada ibu hamil dan bayi dilakukan di bawah pengawasan tenaga medis profesional guna memastikan keseimbangan mikronutrien yang optimal. (Ridha et al., 2024).

II.2.6 Diagnosis Alergi

Diagnosis penyakit alergi ditegakkan melalui integrasi antara riwayat klinis yang komprehensif melalui anamnesis dan pemeriksaan fisik yang terarah. Untuk mengonfirmasi diagnosis, diperlukan pemeriksaan penunjang guna mengevaluasi sensitisasi antibodi IgE, baik melalui metode *in vivo* maupun *in vitro* (Munasir, 2010).

Uji tusuk kulit (*skin prick test*) merupakan metode *in vivo* utama yang dilakukan dengan mengaplikasikan ekstrak alergen pada permukaan kulit untuk mengamati reaksi hipersensitivitas tipe cepat. Secara *in vitro*, pemeriksaan laboratorium mencakup pengukuran kadar IgE total dan IgE spesifik dalam serum pasien. Meskipun kadar IgE total sering digunakan sebagai penanda diagnostik, parameter ini memiliki keterbatasan karena peningkatannya dapat ditemukan pada kondisi non-alergi, seperti infestasi parasit, sehingga dinilai kurang spesifik dibandingkan pemeriksaan IgE spesifik yang mampu mengidentifikasi antibodi terhadap alergen tertentu secara presisi (Akib et al., 2010).

Selain metode standar tersebut, penegakan diagnosis alergi dapat didukung oleh pemeriksaan lanjutan untuk kondisi klinis tertentu. Pemeriksaan ini meliputi skrining antibodi IgE multi-alergen, pengukuran

kadar *triptase sel mast* (terutama pada kecurigaan anafilaksis), serta *cellular antigen stimulation test* (CAST) yang berfungsi menilai aktivasi sel efektor secara fungsional terhadap paparan alergen (Hamilton, 2020).

II.2.7 Penatalaksanaan Penyakit Alergi

Strategi utama dan paling efektif dalam penatalaksanaan alergi adalah menghindari kontak dengan alergen penyebab serta memitigasi faktor pencetus lingkungan. Pendekatan eliminasi ini bertujuan untuk mencegah aktivasi kaskade imunologis sejak tahap awal. Namun, apabila manifestasi klinis telah terjadi, intervensi medis dilakukan melalui pendekatan farmakoterapi dan imunoterapi guna mengendalikan gejala serta menekan inflamasi jaringan (Munasir, 2010).

Intervensi farmakologis diklasifikasikan berdasarkan mekanisme kerjanya dalam menghambat mediator inflamasi. Pilihan terapi mencakup penggunaan antihistamin untuk memblokir reseptor histamin, kortikosteroid sebagai agen anti-inflamasi sistemik maupun topikal, serta obat anti-inflamasi non-steroid (OAINS). Selain itu, penggunaan bronkodilator seperti teofilin diindikasikan pada kondisi obstruksi saluran napas, sementara epinefrin tetap merupakan terapi lini pertama dalam penanganan kegawatdaruratan anafilaksis (Akib et al., 2010).

Imunoterapi alergen, yang secara klinis sering disebut sebagai metode desensitisasi atau allergy shots, merupakan satu-satunya modalitas terapi yang bersifat kuratif karena menargetkan modifikasi

respons imun dasar. Prosedur ini melibatkan pemberian ekstrak alergen secara berulang dalam dosis yang ditingkatkan secara bertahap untuk menginduksi toleransi imunologis. Mekanisme utamanya mencakup penurunan sensitivitas sel mast yang dimediasi oleh IgE, peningkatan produksi antibodi IgG (khususnya subkelas IgG4) yang berfungsi sebagai blocking antibody, serta pergeseran respons sel T dari profil Th2 menjadi Th1 atau sel T regulator (Treg) (Pawankar et al., 2013).

II.3 Peran Vitamin D Dalam Perkembangan Alergi

II.3.1 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 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.3.2 Hubungan Vitamin D dengan Reaksi Alergi

Vitamin D dapat membantu mengatur perkembangan sistem kekebalan bawaan dan adaptif melalui beberapa cara. Penelitian saat ini menunjukkan bahwa rasio subset Th1 dan Th2 dan ketidakseimbangan fungsional adalah patogen imun utama dari alergi. Vitamin D mengganggu sekresi sitokin Th1 dengan menghambat proliferasi sel T. Efek vitamin D pada sel Th2 masih belum jelas. Vitamin D dapat menginduksi Treg untuk mengeluarkan interleukin (IL)-10, sehingga mengurangi aktivitas sel Th2. Vitamin D juga dapat mengurangi produksi IL-12 dan meningkatkan diferensiasi sel Th2. Selain itu, vitamin D juga dapat menstabilkan sistem imun adaptif dengan menghambat sel Th1/Th17 dan menginduksi Treg (Di & Chen, 2021).

Vitamin D dapat memengaruhi produksi IgE dengan meningkatkan produksi IgE dengan menggeser keseimbangan sel Th1/Th2 ke Th2. Itu juga dapat mengurangi sekresi IgE dengan menghalangi proliferasi limfosit

B dan menginduksi Treg. IL-4 dan IL-13 adalah satu-satunya sitokin yang diketahui dapat menginduksi konversi IgE isotype, dan IL-4 juga diketahui memainkan peran penting dalam regulasi IgE. Ada interaksi yang signifikan antara IL-4 polimorfisme gen (rs2243250) dan defisiensi vitamin D. (Briceno Noriega & Savelkoul, 2021)

Vitamin D memiliki efek antiproliferatif yang kuat pada sel T CD4+, dan dapat secara langsung berpartisipasi dalam diferensiasi sel dendritik. Itu juga dapat menghambat fungsi limfosit T dengan bekerja pada sel penyaji antigen. Konsensus saat ini adalah bahwa kadar vitamin D yang masuk akal kondusif untuk toleransi sel dendritik dan meningkatkan ekspresi CD31, yang dapat mempersingkat waktu interaksi antara sel dendritik 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. Juga disarankan bahwa vitamin D3 dapat menghambat aktivasi sel mast untuk mengendalikan diare alergi (Esenboga et al., 2021).

Toll-like receptor (TLRs) dapat mengatur reaksi alergi yang dimediasi imun. Bayi yang rentan terhadap penyakit alergik memiliki tingkat ekspresi TLR2, TLR4, dan TLR9 yang rendah. Dikonfirmasi bahwa 25-OHD eksogen in vitro memulihkan respons antimikroba yang diinduksi TLR. Di penelitian Poole et al., korelasi yang signifikan antara jalur vitamin D dan TLR2

ditemukan, menunjukkan bahwa vitamin D dapat 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.4 Kerangka Teori

