

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. **Imunopatogenesis Rinitis Alergi**

Rinitis alergi merupakan penyakit inflamasi mukosa hidung yang didasari oleh reaksi hipersensitifitas yang diperantarai IgE.¹ Imunopatogenesis rinitis alergi, mulai dari paparan pertama suatu antigen pada tubuh hingga timbulnya manifestasi klinik pada paparan kedua dapat dibagi atas dua fase, yaitu fase sensitisasi dan fase elisitasi.^{14,32}

1). *Fase Sensitisasi*

Mukosa saluran nafas terutama mukosa hidung kerap kali terpapar oleh berbagai antigen yang masuk bersama-sama udara nafas. Saat pertama kalinya suatu antigen terpapar pada tubuh hingga terbentuknya IgE spesifik dan menempati reseptor-reseptornya pada permukaan sel mast ataupun basofil disebut sebagai fase sensitisasi. Peristiwa ini membutuhkan waktu antara 8 hingga 15 hari.³² Antigen yang terdeposit pada mukosa saluran nafas akan ditangkap dengan cara endositosis oleh sel-sel penyaji antigen (*antigen presenting cell*; APC) terutama sel dendritik.²¹ Setelah menangkap antigen sel dendritik segera melakukan migrasi melalui pembuluh limfe aferen menuju kelenjar limfe regional. Sepanjang perjalanannya sel dendritik mengalami proses maturasi sambil mengolah antigen tadi.²⁰

Di dalam tubuh sel dendritik antigen ditempatkan dalam fagosom. Fagosom tersebut kemudian berfusi dengan lisosom yang mengandung enzim-enzim protease,

membentuk fagolisosom. Dengan enzim tersebut antigen didegradasi menjadi potongan-potongan pendek peptida (terdiri dari 7-14 asam amino). Sementara itu, di dalam retikulum endoplasma dibentuk molekul-molekul *major histocompatibility complex* (MHC). Oleh karena antigen yang sedang diproses merupakan antigen eksogenous maka MHC yang dibentuk adalah MHC klas II. Molekul-molekul MHC-II tersebut kemudian ditransfer ke dalam kompleks Golgi dan ditempatkan dalam vesikel-vesikel. Vesikel yang mengandung molekul-molekul MHC-II tersebut kemudian mengadakan fusi dengan endosome yang mengandung potongan-potongan peptida. Peptida antigen kemudian terikat pada molekul MHC-II membentuk kompleks MHC-II-peptida. Kompleks tersebut kemudian diekspresikan ke permukaan sel dendritik melalui mekanisme yang mirip eksositosis.^{21,33}

Peptida antigen yang diekspresikan bersama molekul MHC-II oleh sel dendritik akan dapat dikenali oleh sel limfosit T-CD4⁺ naif (sel Th₀). Peptida antigen akan berikatan dengan *T-cell receptor* (TcR), sementara molekul MHC-II berikatan dengan molekul CD4 yang terdapat pada permukaan sel T-CD4⁺. Ikatan ini menimbulkan sinyal yang akan mengaktifkan sel T-CD4⁺. Sel T-CD4⁺ yang telah aktif akan memproduksi dan melepaskan sitokin-sitokin. Berdasarkan jenis sitokin yang diproduksi maka dibedakan dua tipe sel T-CD4⁺ aktif yaitu sel Th₁ dan sel Th₂. Sel Th₁ memproduksi interleukin-2 (IL-2) dan interferon- γ (IFN- γ), sementara sel Th₂ memproduksi IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 dan IL-13.^{17,33} Polarisasi sel Th₀ apakah akan menjadi sel Th₁ atau menjadi sel Th₂ dipengaruhi oleh berbagai faktor terutama faktor genetik. Pada individu atopi, sel Th₀ cenderung terpolarisasi menjadi sel Th₂. Faktor

lain yang diduga ikut menentukan adalah dosis dan karakteristik antigen, faktor ajufan, interaksi MHC-TcR, *costimulatory molecules*, karakteristik sel dendritik, produksi sitokin dan lain-lain.^{20,21,22}

Dari sitokin-sitokin tersebut di atas, IL-4 disebut sebagai prototipe sitokin Th₂, sementara IFN- γ disebut sebagai prototipe sitokin Th₁. Antara IL-4 dan IFN- γ mempunyai sifat saling menghambat. IL-4 menghambat produksi IFN- γ , sebaliknya IFN- γ menghambat produksi IL-4. Dengan demikian antara IL-4 dan IFN- γ berada dalam kesetimbangan terbalik (*reciprocal balance*). Pada individu atopi, karena sel Th₀ memiliki kecenderungan terpoliarisasi ke arah Th₂ maka IL-4 menjadi lebih dominan daripada IFN- γ .¹⁷

Selain terpoliarisasi menjadi sel Th₁ atau Th₂, sel Th₀ juga terpoliarisasi menjadi sel T-memori. Namun profil sitokin sel T-memori ini dapat berubah-ubah. Sel-sel memori Th₂ spesifik-antigen akan memproduksi sitokin Th₁ bila teraktivasi dalam kehadiran IL-12, suatu protein penginduksi IFN- γ yang ampuh. Akan tetapi bila IL-12 diberikan dalam dosis besar, secara paradoksal akan meningkatkan sintesis IL-4.³⁴

IL-4 dan IL-13 yang disekresikan oleh sel Th₂ akan berikatan dengan reseptornya (IL-4R dan IL-13R) yang terdapat pada permukaan sel B. Ikatan ini akan menimbulkan sinyal untuk terjadinya mekanisme *isotype switching* khususnya *IgE-class-switching-recombination* pada rangkaian DNA dalam inti sel B dengan hasil akhir terbentuknya molekul-molekul IgE.¹⁸

Selain sel dendritik, limfosit B (sel-B) juga dapat berperan sebagai APC. Sel-B mengekspresikan sIgM spesifik pada permukaan selnya yang berperan sebagai reseptor antigen (*B-cell receptor*; BcR). Berbeda dengan TcR yang mengikat epitop antigen bila diekspresikan bersama dengan molekul MHC oleh APC ataupun sel-sel berinti, BcR dapat secara langsung mengikat epitop antigen. Bila sel-B tersebut mengikat alergen melalui imunoglobulin permukaan tadi maka alergen tersebut akan ditelannya melalui proses endositosis. Alergen tersebut akan diolahnya dan kemudian akan diekspresikan ke permukaan bersama dengan molekul MHC kelas II. Penyajian ini ditujukan untuk sel Th₀. Kompleks alergen-MHC-II tersebut akan berikatan dengan kompleks TcR-CD4 yang terdapat pada permukaan sel Th₀. Ikatan ini akan mempercepat ekspresi CD40 ligand (CD40L) oleh sel Th₀. CD40L akan berikatan dengan reseptornya yaitu CD40 yang terdapat pada permukaan sel-B. Ikatan ini akan menginduksi sel-B untuk mengekspresikan molekul B7. Molekul B7 ini akan berikatan dengan molekul CD28 yang ada pada permukaan sel Th₀. Ikatan ini akan menginduksi sel Th₀ untuk mensekresikan IL-4. Karena IL-4 merupakan profil sitokin sel Th₂, maka sekarang sel Th₀ dikatakan telah terpolarisasi menjadi sel Th₂. IL-4 kemudian berikatan dengan reseptornya (IL-4R) yang terdapat pada permukaan sel-B. Sinyal yang ditimbulkan oleh ikatan ini mencetuskan proses transkripsi pada *germline* ϵ , sementara *cross-linking* CD40/CD40L akan mengaktifkan rekombinasi DNA dengan sasaran “regio switch ϵ ”. Hasil akhir dari proses ini adalah terbentuknya IgE.³⁵

2). *Fase Elisitasi*

Telah diketahui bahwa sel mast tersebar pada berbagai jaringan tubuh termasuk mukosa hidung. Pada permukaan sel mast tersebut terdapat reseptor FcεR-I dengan afinitas tinggi untuk IgE. Pada orang atopi jumlah reseptor ini jauh lebih padat dibandingkan orang nonatopi. Dengan demikian sel mast orang atopi termasuk penderita rinitis alergi potensial untuk mengikat lebih banyak IgE spesifik. Apabila mukosa hidung orang atopi yang sudah tersensitisasi terpapar oleh suatu alergen maka alergen tersebut akan terikat pada IgE spesifik yang terdapat pada permukaan sel mast mukosa hidung.^{17,19}

Pada umumnya alergen bersifat bivalen atau multivalen, sehingga setiap molekul alergen dapat terikat oleh lebih dari satu molekul IgE pada saat yang bersamaan. Keadaan ini menyebabkan *cross-linking* molekul FcεR-I. *Cross-linking* FcεR-I menyebabkan aktifnya protein G yang terdapat pada membran plasma sel mast. Protein G yang teraktivasi akan mengaktifkan enzim *phospholipase-C* yang juga terdapat pada membran plasma. Enzim ini mengkatalisis *phosphatidyl inositol biphosphate* (PIP₂) menjadi *inositol triphosphate* (IP₃) dan *diacylglycerol* (DAG). IP₃ yang terbentuk akan terikat pada reseptornya yang terdapat pada membran retikulum endoplasma, dan menyebabkan terbukanya saluran ion pada membran retikulum endoplasma tersebut sehingga ion kalsium yang terdapat di dalam retikulum endoplasma terbebas dan menyebar dalam sitoplasma sel mast. Ion kalsium yang telah menyebar dalam sitoplasma berikatan dengan *calmodulin*, berikatan dengan DAG, dan mengaktifkan enzim *phospholipase-A₂*. Ikatan antara ion kalsium dengan

calmodulin membentuk kompleks *calcium-calmodulin* yang akan mengaktifkan enzim *myosin light chain kinase* yang mana enzim ini akan mengubah *myosin light chain* menjadi *myosin light chain phosphate*. *Myosin light chain phosphate* berperan pada mekanisme eksositosis (degranulasi) mediator-mediator yang tergolong dalam *preformed mediators* seperti histamin, *tryptase* dan *bradykinin*. Ikatan antara ion kalsium dengan DAG membentuk kompleks *calcium-DAG-phospholipid* yang akan mengaktifkan enzim *protein-kinase-C*. Enzim ini mengubah protein menjadi *phosphoprotein* yang juga berperan dalam mekanisme eksositosis. Dengan aktifnya enzim *phospholipase-A₂* maka akan terjadi serangkaian reaksi yang diakhiri dengan terbentuknya *lipid mediators* seperti prostaglandin PGD₂, leukotrien LTC₄, LTD₄ dan LTE₄ yang semuanya tergolong dalam *newly formed mediators*.^{14,19}

Histamin yang dilepaskan oleh sel mast merupakan mediator yang memegang peranan penting dalam mekanisme terjadinya gejala klinik rinitis alergi pada reaksi alergi fase segera (RAFS). Telah diketahui bahwa pada sel-sel endotel dan otot polos pembuluh darah serta ujung-ujung saraf nosiseptif tipe C pada mukosa hidung terdapat reseptor histamin H₁. Serat-serat nosiseptif tipe C pada mukosa hidung berasal dari cabang pertama dan kedua nervus trigeminus. Serat-serat ini bercabang-cabang dan tersebar secara luas pada submukosa. Histamin yang terikat pada reseptor H₁ pada ujung serat nosiseptif akan menimbulkan impuls saraf dan akan diteruskan ke pusat, mengaktifkan pusat gatal sehingga timbul gejala klinik berupa hidung gatal. Impuls saraf ini sekaligus mencetuskan refleks bersin serta refleks parasimpatik yang mengakibatkan peningkatan sekresi kelenjar-kelenjar serus. Histamin yang terikat

pada reseptor H₁ pada sel endotel mengakibatkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah sehingga akan terjadi ekstrasvasasi serum ke jaringan interstisial yang nampak sebagai edema mukosa. Serum tersebut selanjutnya merembes di sela-sela sel epitel mukosa, masuk ke rongga hidung, bermanifestasi sebagai gejala rinore encer. Terikatnya histamin pada reseptor H₁ pada otot polos pembuluh darah mengakibatkan vasodilatasi pembuluh darah sehingga menyebabkan kongesti konka nasi dengan manifestasi gejala berupa hidung buntu.²³

Selain RAFS dengan puncak reaksi pada 10-20 menit pasca paparan, umumnya juga terjadi reaksi alergi fase lambat (RAFL) dengan puncak reaksi pada 5 – 8 jam pasca paparan dan menetap hingga 24 - 48 jam.^{24,36} RAFL terjadi akibat mediator sekunder (contoh: leukotrin) yang dilepaskan oleh sel-sel radang terutama eosinofil yang terakumulasi pada mukosa hidung. Gejala klinik yang ditimbulkan oleh RAFL tidak seberat pada RAFS, akan tetapi dengan dilepaskannya substansi yang bersifat toksik oleh eosinofil, seperti *major basic protein* (MBP), *eosinophil cationic protein* (ECP), *eosinophil-derived neurotoxin* (EDN) dan *eosinophil peroxidase* (EPO) maka dapat terjadi kerusakan mukosa hidung yang bersifat permanen.²³

2.2. Peran IgE pada Rinitis Alergi

Molekul IgE yang lengkap memiliki berat molekul 188.000, terdiri dari sepasang rantai berat dengan berat masing-masing 72.500 dan sepasang rantai ringan dengan berat masing-masing 23.000. IgE bersifat labil terhadap pemanasan. Pemanasan

selama 2 jam pada suhu 56°C akan menghilangkan kemampuannya berikatan dengan reseptor Fc, namun kemampuannya mengikat alergen masih tetap. Reseptor IgE dengan afinitas tinggi (Fc- ϵ_1 ; Fc ϵ R-I) dijumpai pada sel mast dan basofil, sementara reseptor dengan afinitas rendah (Fc- ϵ_2 ; Fc ϵ R-II) dijumpai pada sel limfosit T, limfosit B, monosit, makrofag, eosinofil dan trombosit. Pada saat lahir, kadar IgE pada darah tali pusat sebesar 1 IU/ml (1 IU = 2,4 nanogram), namun pada lebih dari 50% bayi baru lahir belum ditemukan IgE. Kemudian kadar IgE akan terus meningkat sejalan dengan bertambahnya usia, dan mencapai kadar puncaknya pada usia 10 – 15 tahun. Kadar ini bertahan hingga usia sekitar 50 tahun, dan kemudian kembali menurun seiring dengan bertambahnya usia. Kadar IgE cenderung berhubungan dengan tingkat stimulasi antigen. Pada saat serangan rinitis alergi seperti selama musim tepung sari kadar IgE meningkat secara bermakna. Peningkatan kadar IgE dalam serum juga terjadi pada infeksi parasit, asma alergi, *hay fever* dan dermatitis atopik.^{14,19}

Molekul IgE diproduksi oleh sel B karena adanya stimulasi IL-4 dan IL-13.¹⁸ Melalui sirkulasi darah, molekul-molekul IgE dibawa ke jaringan tubuh termasuk mukosa hidung dan terikat pada permukaan sel-sel yang memiliki reseptor IgE terutama pada permukaan sel mast dan basofil yang memiliki reseptor Fc ϵ R-I dengan afinitas tinggi terhadap fragmen Fc molekul IgE. IgE yang telah terikat pada permukaan sel mast atau basofil pada mukosa hidung siap mengikat alergen yang terpapar pada mukosa hidung. Apabila molekul alergen terikat pada dua atau lebih molekul IgE maka terjadi *cross-linking* molekul reseptor Fc ϵ R-I yang mengakibatkan sel mast atau basofil teraktifasi dan melepaskan berbagai mediator. Mediator tersebut

berperan secara langsung maupun tidak langsung dalam timbulnya gejala klinik rinitis alergi seperti yang telah dijelaskan di atas.^{14,19}

2.3. Hubungan antara Vaksinasi BCG dengan Penyakit Atopi

Polarisasi sel Th₀ menjadi sel Th₁ atau menjadi sel Th₂ dipengaruhi oleh berbagai faktor terutama faktor genetik. Faktor lain yang ikut berpengaruh yaitu dosis dan karakteristik antigen, faktor ajufan, interaksi MHC-TcR, *costimulatory molecules*, karakteristik sel dendritik serta jenis dan kadar sitokin yang menstimulasi.^{20,21,22}

Bacille Calmette-Guerin (BCG) adalah *Mycobacterium bovine* hidup yang dilemahkan, telah dipergunakan di banyak negara sejak awal abad ke-20 sebagai vaksin untuk mencegah penyakit tuberkulosis pada manusia. Vaksin ini dapat memacu imunitas seluler secara efektif yang dikendalikan oleh sitokin-sitokin Th₁.²⁵ Mikobakterium merupakan mikroorganisme intraseluler, yang bila menginfeksi tubuh akan ditangkap oleh sel-sel makrofag atau oleh sel-sel dendritik DC₁. Makrofag dan sel DC₁ yang telah aktif akan melepaskan IL-12. Sitokin ini dapat menstimulasi sel Th₀ untuk membentuk profil sitokin sel efektor Th₁ di antaranya IFN- γ .³² IFN- γ mempunyai efek menginduksi *isotype switching* sel-B membentuk IgG₂ meningkatkan sekresi IL-12 oleh APC, meningkatkan fungsi reseptor IL-12 pada sel-sel T-CD4⁺ dan menghambat produksi dan kerja IL-4.^{17,18} Oleh karena IFN- γ menginduksi *isotype switching* ke arah pembentukan IgG₂ serta menghambat produksi dan kerja IL-4, berarti IFN- γ juga bersifat menghambat pembentukan IgE.

Penelitian tentang hubungan antara vaksinasi BCG dengan penyakit-penyakit atopi sudah banyak dilakukan baik pada hewan coba maupun pada manusia. Injeksi subkutan *heat killed Mycobacteria vaccae* pada hewan coba tikus yang telah dibuat alergi dengan ovalbumin, ternyata dapat menginduksi kuat sel Th₁, menghambat produksi IgE dan IL-5 oleh *splenic cells*.³⁷

Choi *et al.* (2002) dalam penelitian pada penderita asma derajat sedang-berat di Korea menyimpulkan bahwa vaksinasi BCG dapat meningkatkan fungsi paru secara bermakna dan menurunkan penggunaan obat-obat medikamentosa pada evaluasi 4, 8 dan 12 minggu. Perbaikan ini disertai dengan penekanan respon imun jenis Th₂ dan kenaikan rasio IFN- γ /IL-4.²⁵

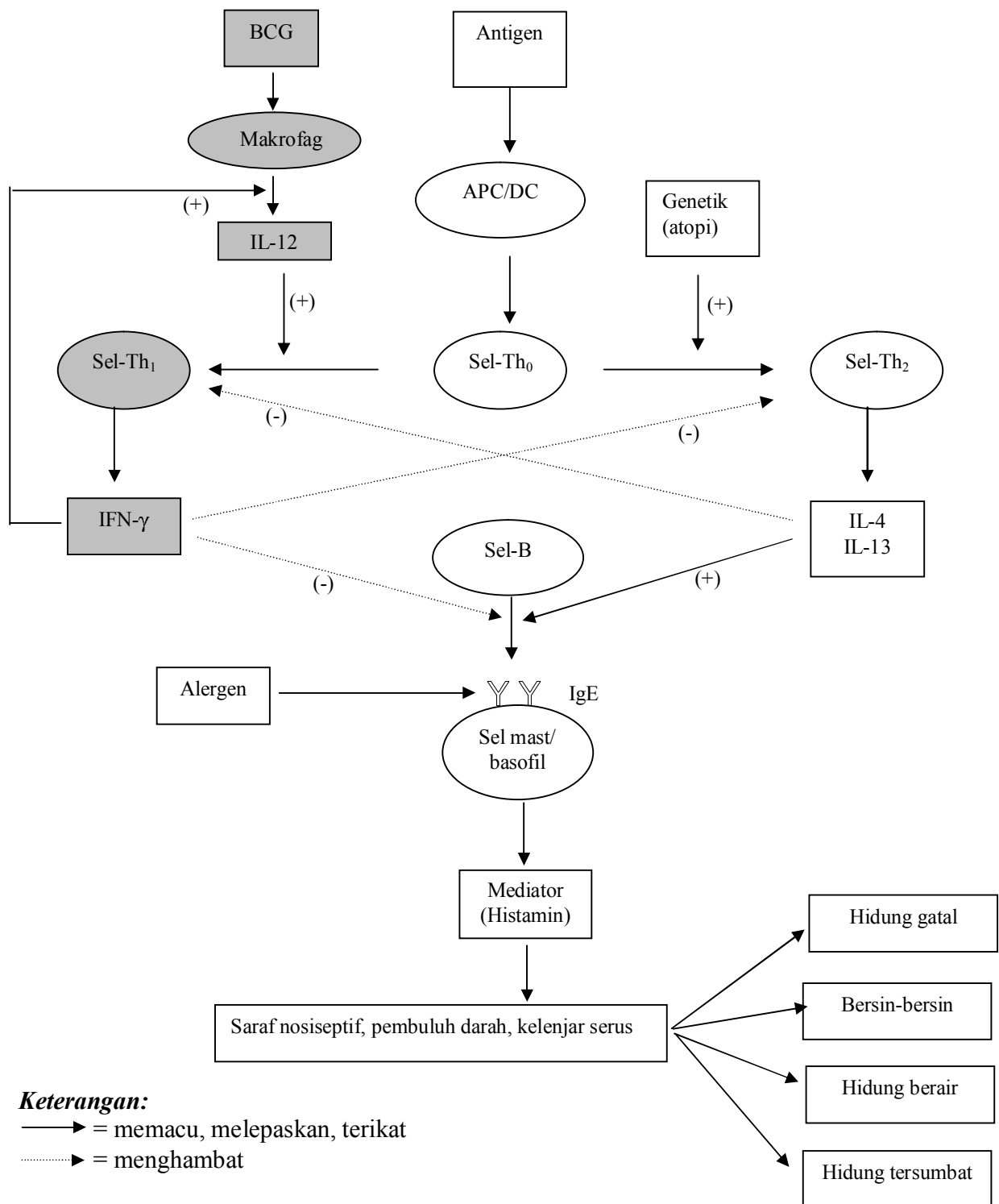
Arkwright dan David (2001) mendapatkan perbaikan yang cukup bermakna pada penderita dermatitis atopik usia 5-18 tahun yang diberikan injeksi intrakutan suspensi *Mycobacterium vaccae* (SRL 172). Pada penelitian ini didapatkan berkurangnya luas dermatitis secara bermakna pada evaluasi 1 dan 3 bulan setelah suntikan. Namun dalam penelitian ini tidak dijumpai adanya pengaruh pemberian SRL 172 terhadap kadar IgE total serum ataupun terhadap jumlah eosinofil darah absolut.³⁰

Sirakawa *et al.* (1997) mendapatkan bahwa anak-anak di Jepang yang mempunyai respon tuberkulin negatif mempunyai gejala penyakit atopi tiga kali lebih besar daripada anak-anak dengan respon tuberkulin positif setelah mendapatkan vaksinasi BCG saat baru lahir, pada usia 6 tahun dan pada usia 12 tahun.²⁷

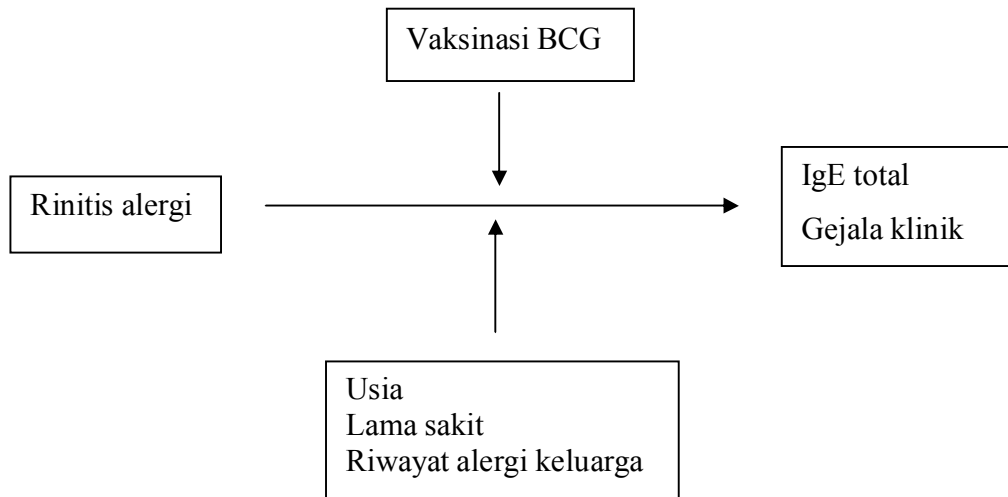
Di Gambia dilaporkan bahwa vaksin BCG yang diberikan pada bayi baru lahir sampai usia 2 bulan meningkatkan respon imun Th₁ yang disertai kenaikan IFN- γ yang bermakna. Respon Th₁ masih dapat dijumpai hingga 1 tahun setelah vaksinasi BCG. Sebaliknya pada bayi yang tidak diberi vaksin BCG hingga usia 2-4 bulan terbentuk IL-4.²⁸

Penelitian di Jerman mendapatkan tidak ada perbedaan yang bermakna terhadap kadar IgE dan kejadian atopi antara bayi yang mendapatkan vaksinasi BCG dengan yang tidak mendapatkan.³⁸ Di Norwegia dilaporkan bahwa respon tuberkulin pada usia dewasa (20-44 tahun) yang diberi vaksin BCG pada usia 14 tahun tidak berhubungan dengan kejadian atopi yang dibuktikan dengan *skin prick test* dan kadar IgE.³⁹

2.4. Kerangka Teori



2.5. Kerangka Konsep



2.6. Hipotesis

Berdasarkan tinjauan terhadap beberapa kepustakaan yang telah ada maka diajukan hipotesis penelitian sebagai berikut:

1. Vaksinasi BCG menurunkan kadar IgE total penderita rinitis alergi.
2. Vaksinasi BCG memperbaiki gejala klinik rinitis alergi.
3. Terdapat hubungan antara kadar IgE total dengan gejala klinik rinitis alergi.