

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Alergi

2.1.1 Definisi

Istilah alergi digunakan pertama kali digunakan oleh Clemens von Pirquet tahun 1906 diartikan sebagai "reaksi pejamu yang berubah" bila terpajan dengan bahan yang sama untuk kedua kalinya atau lebih. Reaksi hipersensitivitas oleh Robert Coombs dan Philip HH Gell tahun 1963 dibagi dalam 4 tipe reaksi berdasarkan kecepatan dan mekanisme imun yang terjadi, yaitu tipe I,II,III dan IV. Reaksi hipersensitivitas tipe I yang disebut juga reaksi cepat atau reaksi anafilaksis atau reaksi alergi, timbul segera sesudah tubuh terpajan alergen.¹

2.1.2 Patofisiologi

Mekanisme pertahanan tubuh baik humoral maupun selular tergantung pada aktivasi sel B dan sel T. Aktivasi berlebihan oleh antigen atau gangguan mekanisme ini, akan menimbulkan suatu keadaan imunopatologik yang disebut reaksi hipersensitivitas.¹ Mekanisme imun yang mendasari terjadinya alergi adalah mekanisme tipe I dalam klasifikasi Gell dan Coomb yang diperankan oleh IgE. Seratus tahun yang lalu Paul Erlich mengemukakan sel mast dan basofil, dimana sel-sel ini mempunyai peran penting pada reaksi hipersensitivitas tipe cepat (reaksi tipe I) melalui mediator yang dikandungnya, yaitu histamin dan zat peradangan lainnya. Dermatitis atopik terjadi imunitas seluler dan respons terhadap reaksi hipersensitivitas tipe lambat akan menurun pada penderita DA.²⁰

Paparan awal, alergen akan dikenali oleh sel penyaji antigen (APC) untuk selanjutnya mengekspresikan pada sel limfosit T secara langsung atau melalui sitokin. Pada fase akut sel T helper (Th2) memproduksi macam-macam sitokin seperti IL-4 dan IL-13. Sitokin ini menginduksi antibodi *switching* pembentukan IgE dan ekspresi molekul adhesi endotel sehingga terjadi reaksi hipersensitivitas tipe cepat. Sel limfosit T tersensitisasi akan merangsang sel limfosit B menghasilkan antibodi dari berbagai kelas. Alergen yang utuh diserap oleh usus dan mencapai pembentuk antibodi di dalam mukosa usus dan organ limfoid usus (plak Peyer) dan akan membentuk imunoglobulin tipe IgG, IgM, IgA dan IgE. Pada anak atopi, IgE dibentuk secara berlebihan dan akan menempel pada reseptornya di sel mast, basofil dan eosinofil yang terdapat sepanjang saluran cerna, kulit dan saluran nafas.²¹ Produksi dari IgE dipengaruhi dari sitokin yang diproduksi dari Th2 yaitu IL-4, IL-9, IL-13, sedangkan sitokin yang berfungsi mengaktifkan makrofag dan mensupresi Th1 adalah IL-4, IL-10 dan IL-13.^{22,23}

Kombinasi alergen dengan paparan alergen berikutnya adalah dua molekul IgE yang terikat pada reseptornya akan mengalami degranulasi dan mengeluarkan mediator yang sudah ada dalam sel (*preformed mediator*) dan mediator yang terbentuk kemudian (*newly performed mediator*).

1. Mediator yang sudah ada dalam sel

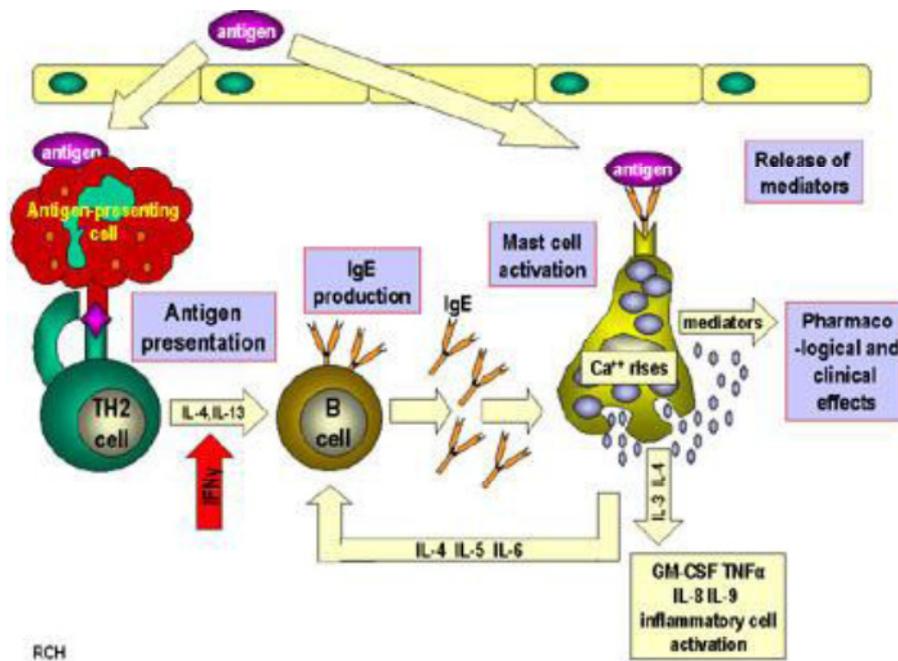
Ada 3 jenis mediator yang penting yaitu histamin, *eosinophil chemotactic factor of anaphylactic* (ECF-A), dan *neutrophil chemotactic factor* (NCF).

2. Mediator yang terbentuk kemudian

Mediator yang terdiri dari hasil metabolisme asam arakidonat, faktor aktivasi trombosit, serotonin dan lain-lain. Metabolisme asam arakidonat terdiri dari jalur siklooksigenase dan jalur lipoksigenase yang masing-masing akan mengeluarkan produk yang berperan sebagai mediator bagi berbagai proses inflamasi.²⁰

Produk siklooksigenase yaitu prostaglandin (PGD₂, PGE₂, PGF₂) serta tromboksan A₂. Leukotrien merupakan produk jalur lipoksigenase. Leukotrien LTE₄ adalah zat yang membentuk *slow reacting substance of anaphylaxis* (SRS-A). Leukotrien LTB₄ merupakan kemotaktik untuk eosinofil dan neutrofil, sedangkan LTC₄, LTD₄ dan LTE₄ adalah zat yang dinamakan SRS-A yang dibebaskan dari jaringan paru yang tersensitisasi.¹

Slow reacting substance of anaphylaxis, secara *in vitro* mediator ini mempunyai onset lebih lambat dengan masa kerja yang lebih lama dibandingkan dengan histamin, dan tampaknya hanya didapatkan sedikit perbedaan antara kedua jenis mediator tersebut. Mediator SRS-A dianggap mempunyai peran yang lebih penting dari histamin dalam hal terjadinya asma. Mediator ini mempunyai efek bronkokonstriksi 1000 kali dari histamin. Selain itu SRS-A juga meningkatkan permeabilitas kapiler serta merangsang sekresi mukus. Secara kimiawi, SRS-A ini terdiri dari 3 leukotrien hasil metabolisme asam arakidonat, yaitu LTC₄, LTD₄ serta LTE₄.²⁰



Gambar. 1 Hipersensitivitas tipe I

Sumber : *Hypersensitivity Reactions*.

Dalam : *Microbiology and Immunology online*²⁴

2.1.3. Prevalensi Alergi

Insiden penyakit alergi (asma, rinitis alergik dan dermatitis atopik) semakin meningkat. Penelitian tentang prevalensi alergi telah banyak dilakukan di berbagai negara dengan menggunakan kuesioner standar internasional *International Study Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)*.²⁵

Penelitian di Hongkong menyebutkan bahwa prevalensi dermatitis atopik pada anak usia 13-14 thn sebanyak 3,3 % dan anak usia 6-7 thn sekitar 4,2 %.²⁶ Prevalensi asma di Inggris pada tahun 1999- 2004 meningkat dibandingkan 1992-1998 sebanyak > 20% pada anak usia 6-7 tahun dan >25% pada anak usia 13-14 thn.²³ Penelitian di Brazil, prevalensi alergi berdasarkan kuesioner ISAAC yaitu usia 6-7 tahun adalah 17 % dan usia 13-14 tahun adalah 25%.²⁷ Penelitian di

Taipei meliputi 142 sekolah usia 6-7 tahun dengan total jumlah kuesioner ISAAC adalah 25.094, didapatkan 3,694 (14,72%) anak yang mengalami alergi.²⁸ Prevalensi alergi berdasarkan kuesioner ISAAC usia 6-7 tahun dan usia 13-14 tahun di Kroasia adalah asma sebanyak 9,7 % dan 8,4%, rinitis alergik sebanyak 16,9% dan 17,5%, dermatitis atopik sebanyak 5,4% dan 3,4%.²⁹

Berdasarkan hasil survey di Semarang dengan Kuesioner ISAAC pada anak sekolah dasar usia 6-7 tahun didapatkan jumlah kasus alergi berturut-turut meliputi asma sebanyak 8,1%, rinitis alergik sebanyak 11,5% dan eksim sebanyak 8,2%.⁵

2.1.4. Faktor Risiko Alergi

a. Riwayat Keluarga

Perkembangan sistem imun dan kemampuannya untuk mengembangkan respon imun dalam bentuk reaksi alergi sudah terbentuk sejak dini pada masa gestasi. Berbagai regio kromosom terkait dengan atopi dan asma, terutama dengan lokus pada kromosom 5, 6, 11, 12, 13 dan 16. Berbagai lokus genetik mempunyai asosiasi dengan penyakit alergi, antara lain tiga lokus yang berhubungan dengan asma dan dermatitis atopi yaitu 5q31-33, 11q13 dan 13q12-14. Kromosom 5q31-36 yang mengandung gen sitokin IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 dan GM-CSF yang diekspresikan oleh sel Th-2 menunjukkan peran penting faktor genetik pada penyakit alergi.⁶

Penelitian menyebutkan bahwa kelompok anak dengan gangguan mengi pada usia kurang dari 3 tahun yang menetap sampai 6 tahun mempunyai predisposisi ibu atopi (asma, rinitis alergik, dermatitis atopik), dibandingkan

dengan kelompok anak mengi tidak menetap ibu tidak atopi.³⁰ Penelitian Shah dan Bavat menyebutkan bahwa peningkatan kadar IgE total pada tali pusat merupakan faktor risiko terjadinya alergi pada anak usia 1 tahun.³¹ Penelitian di Tasmania didapatkan hubungan yang signifikan antara asma dengan riwayat alergi dalam keluarga dengan lebih dari 1 mayor gen yang sama. Penelitian Moffat menyebutkan hubungan kromosom 11q dalam kehamilan sebagai phenotype terhadap IgE spesifik dan IgE total.³²

Atopy adalah kecenderungan genetik untuk memproduksi IgE antibodi terpapar alergen.² Suatu studi epidemiologi keluarga menyokong kejadian alergi, bahwa faktor genetik berpengaruh pada keluarga atopi. Bila salah satu orang tua mempunyai penyakit alergi, maka 25-40% anak akan menderita alergi. Bila kedua orang tua mempunyai alergi, maka risiko pada anak adalah 50-70%. Meskipun demikian, ada studi lain yang menyatakan bahwa faktor genetik bukan satu-satunya faktor tentang kejadian alergi, tetapi ada faktor lain.³³

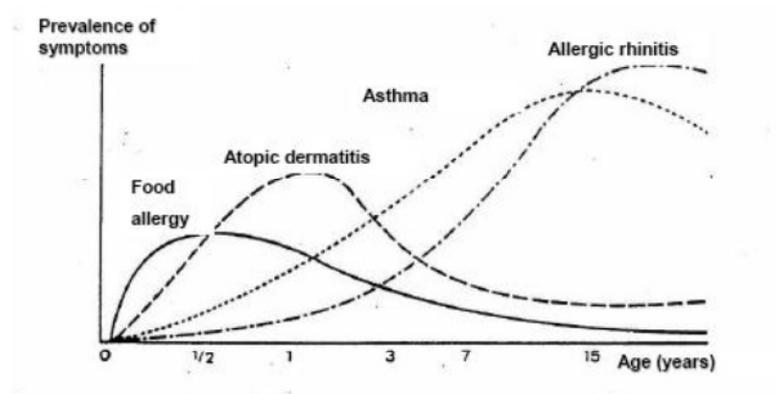
Kromosom 5q telah diketahui memiliki peranan pada pelapasan sitokin yang mempengaruhi produksi IgE. Daerah MHC kromosom 6 telah menunjukkan konsisten keterkaitan dengan asma-terkait fenotipe dalam beberapa studi dan menjadi lokus utama dalam mempengaruhi penyakit alergi yang berperan dalam pengenalan aeroalergen sedangkan kromosom 11 yang berperan sebagai reseptor IgE dengan afinitas kuat pada mastosit.³⁴

b. Allergic March

Perjalanan alamiah penyakit alergi mengikuti suatu kurve yang disebut dengan *allergic march*, dimana dermatitis atopik dan alergi makanan sering

menjadi manifestasi klinis pertama penyakit atopi pada usia sekitar 6 bulan/tahun pertama dan dermatitis atopik ini akan menjadi asma atau rinitis alergik di kemudian hari.¹⁰

Gejala penyakit atopi berubah menurut umur. Pada awal neonatus akan menghasilkan antibodi IgE terhadap susu sapi dan protein telur, kemudian bermanifestasi dermatitis atopik, gangguan gastrointestinal dan sewaktu-waktu timbul gejala di sistem respirasi. Sensitisasi terhadap tungau debu rumah, bulu kucing dan alergen dalam rumah yang lain akan timbul pada usia pra sekolah dan usia sekolah.¹⁸



Gambar 2. *the atopic march* : dermatitis atopik ke asma

Sumber : *What drives the allergic march?*³⁵

c. Faktor Lingkungan

Faktor lingkungan adalah faktor yang cukup banyak berpengaruh terhadap timbulnya gejala penyakit alergi. Adanya alergen di lingkungan hidup anak meningkatkan risiko penyakit asma. Alergen yang sering mencetuskan penyakit asma antara lain adalah serpihan kulit binatang peliharaan, tungau debu

rumah, jamur dan kecoa.³⁶ Tungau debu rumah dapat meningkatkan permeabilitas mukosa bronchial sehingga memfasilitasi allergen lain untuk memasuki epithelium dan mensensitisasi sistem imun.³⁷

Penelitian di Taipei dengan kuesioner ISAAC didapatkan 3,694 (14,72%) anak yang mengalami alergi dengan hasil pemeriksaan IgE spesifik adalah *Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae* and *Blomia tropicalis* were (90.79%, 88.24%, 84.63%). Alergi terhadap bulu anjing (8.69%) dan kecoa (15.48%). Alergen makanan didapatkan hasil kepiting, susu, putih telur dan udang (88.08%, 22.45%, 24.23%, dan 21.44%).²⁸ Rosenstreich melaporkan hasil tes cukit kulit pada anak asma didapatkan kecoa sebanyak 36,8 %, tungau debu rumah sebanyak 34,9 % dan bulu kucing sebanyak 22,7 %.³⁸ Penelitian di Costa rica didapatkan hubungan antara sensitisasi dari tungau debu rumah, rendahnya pendidikan orang tua dan riwayat orangtua asma dengan kejadian asma.³⁹ Alergen tersering pada asma adalah tungau debu rumah diikuti hewan peliharaan, kecoa dan jamur. Penelitian Sponk didapatkan bahwa terpaparnya tungau debu rumah usia 2 tahun akan meningkatkan resiko asma usia 11 tahun.⁴⁰

Chamara dkk melaporkan kejadian alergi pada anak lebih sering terjadi dan tergantung pada tingkat pendidikan orang tua mereka, kondisi ekonomi yang sangat baik dan pemberian makanan lain selama bulan-bulan pertama kehidupan.⁴¹ Prevalensi asma dan alergi di Turki meningkat secara signifikan pada anak dengan riwayat keluarga alergi, tinggal di kota besar, mempunyai kelebihan kamar di dalam rumah dan sosial ekonomi yang baik.⁴²

Polusi udara secara langsung dapat menyebabkan inflamasi pada hidung yang ditandai dengan hidung tersumbat dan meningkatnya produksi mukus, sedangkan efek tidak langsung adalah meningkatkan aktifitas Th2. Polutan mempunyai peranan penting terhadap kejadian asma dan rinitis alergik dan yang paling berperan adalah asap rokok. Paparan terhadap asap rokok baik secara aktif maupun pasif, berhubungan dengan peningkatan berbagai gangguan saluran nafas termasuk asma dan rinitis. Selain itu asap kendaraan terutama asap diesel dikatakan berperan terhadap peningkatan sensitisasi alergen. Asap dapat mempengaruhi peningkatan aktivitas Th2 serta produksi IgE. Bahan iritan saluran nafas seperti sulfur dioksida, nitrogen oksida dan partikel hasil pembakaran mesin diesel menyebabkan peningkatan IgE dengan berbagai mekanisme dan inflamasi lokal pada saluran pernafasan, sehingga terjadi peningkatan kontak antara jaringan dengan alergen sehingga timbul respon imun.⁴³

Pencetus asma selain inhalan alergen adalah sulfur dioksida, ozon, asap rokok, asap diesel dan infeksi virus.⁴⁴ Enam puluh lima persen dari 210 anak yang menderita asma secara signifikan didapatkan orang tua yang merokok dalam rumah.⁴⁵ Merokok selama kehamilan dapat meningkatkan risiko kejadian asma pada anak.⁴⁶

Infeksi virus diduga mempermudah timbulnya alergi, hubungan ini terlihat pada kejadian infeksi RSV di masa bayi dengan timbulnya asma pada kehidupan berikutnya. Infeksi RSV akan menyebabkan kerusakan epitel saluran nafas yang akan mempermudah absorpsi aeroalergen dan pembentukan IgE spesifik RSV yang menyebabkan degranulasi sel mast dan menyebabkan spasme bronkus.¹³

d. Faktor Regulasi sitokin

Sel mast juga merupakan sumber dari beberapa sitokin yang mempengaruhi sel yang berperan pada reaksi alergi. Pada individu yang cenderung untuk alergi, paparan terhadap beberapa antigen menyebabkan aktivasi sel Th2 dan produksi IgE. Hipersensitivitas tipe cepat terjadi sebagai akibat dari aktivasi sel Th2 yang berespons terhadap antigen protein atau zat kimia yang terikat pada protein. Antigen yang menimbulkan reaksi hipersensitivitas tipe cepat (reaksi alergik) sering disebut sebagai alergen.¹⁴

Atopi pada seseorang dapat dilakukan dengan berbagai cara, antara lain dengan kadar IgE total, kadar IgE spesifik, uji kulit terhadap alergen dan pola sekresi sitokin serta respon sel limfosit Thelper2(Th2). Produk sitokin dapat menggambarkan pola respon Th1 (IL-2,IFN γ ,IL-12) atau Th2(IL-4,IL-5,IL13). Respon Th1 dan Th2 saling mempengaruhi dan bekerja dalam suatu keseimbangan aktif. Pola respons Th2 dihubungkan dengan reaksi inflamasi alergi, sedangkan pola respons Th1 dihubungkan dengan hipersensitivitas tipe lambat dan reaksi inflamasi infeksi.¹³

Reaksi peradangan alergi telah diketahui dikoordinasi oleh subset limfosit T4 yaitu Th2. Limfosit ini memproduksi IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, TNF α serta GM-CSF. IL-4 dan IL-13 akan menstimulasi limfosit B yang spesifik terhadap antigen asing untuk berdiferensiasi menjadi sel plasma yang kemudian memproduksi IgE.¹⁴

Alergen diproses oleh makrofag (APC) yang mensintesis IL-1. Zat ini merangsang dan mengaktivasi sel limfosit T yang kemudian memproduksi IL-2

yang merangsang T4 untuk memproduksi interleukin lainnya. Ternyata sitokin yang sama juga diproduksi oleh sel mast sehingga dapat diduga bahwa sel mast juga mempunyai peran sentral yang sama dalam reaksi alergi. Produksi interleukin diperkirakan dapat langsung dari sel mast atau dari sel lain akibat stimulasi oleh mediator sel mast.¹⁴

Penyimpangan respon imun atau gangguan keseimbangan ke arah Th2 akan memberikan kemudahan proses perkembangan alergi. Perkembangan kecenderungan pada pola Th2 terjadi pada masa bayi dan anak. Telah diketahui semasa dalam kandungan fetus berada dalam lingkungan pola respon Th2 dan produksi IFN γ neonatus dari keluarga atopi cenderung rendah sehingga kecenderungan ke arah Th2 lebih besar. Karena itu dapat dipahami bahwa alergi maternal lebih berperan sebagai faktor genetik atopik.¹³

e. Faktor Dietetik

Makanan merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi kekambuhan dermatitis atopik pada bayi dan anak, terutama makanan yang banyak mengandung protein seperti susu sapi, telur ayam, ikan laut dan kacang-kacangan.⁴⁷ Pemberian air susu ibu (ASI) eksklusif mengurangi jumlah bayi yang hipersensitif terhadap makanan pada tahun pertama kehidupan. Pemberian PASI pada bayi cenderung meningkatkan angka kejadian alergi. Dibanding dengan air susu sapi maka ASI dapat mengurangi kejadian eksema sebanyak 7 kali lipat.⁴⁸ Pemberian ASI eksklusif selama 4 bulan atau lebih dapat menurunkan IgE total pada anak usia 6 tahun dan 11 tahun.⁴⁶

2.2. ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*)

Etiologi asma dan penyakit alergi masih kurang dipahami meskipun penelitian yang cukup besar. ISAAC didirikan untuk memaksimalkan nilai penelitian epidemiologi ke penyakit asma dan alergi dengan membentuk sebuah metodologi standar dan memfasilitasi kerjasama internasional. Tujuan ISAAC fase I adalah prevalensi dan tingkat keparahan asma, rhinitis dan eksim pada anak-anak yang tinggal di pusat-pusat yang berbeda dan untuk membuat perbandingan di dalam dan antar negara, mendapatkan dasar ukuran untuk penilaian tren masa depan dalam prevalensi dan tingkat keparahan penyakit tersebut dan menyediakan kerangka kerja untuk penelitian lebih lanjut etiologi ke genetik, gaya hidup, faktor lingkungan dan perawatan medis.⁸

ISAAC terdiri dari tiga tahap. Tahap I adalah inti yang dirancang untuk menilai prevalensi dan tingkat keparahan penyakit asma dan alergi di populasi.. Tahap II, yang menyelidiki faktor etiologi, terutama yang disarankan oleh temuan Tahap I. Tahap III akan menjadi pengulangan Tahap I setelah jangka waktu tiga tahun.⁸

2.3. Imunoglobulin E

Imunoglobulin atau antibodi adalah sekelompok glikoprotein yang terdapat dalam serum atau cairan tubuh pada hampir semua mamalia. Imunoglobulin termasuk dalam famili glikoprotein yang mempunyai struktur dasar sama, terdiri dari 82-96% polipeptida dan 8-14% karbohidrat. Komponen polipeptida membawa sifat biologik molekul antibodi tersebut.⁴⁹

Imunoglobulin E merupakan mediator pada hipersensitivitas tipe cepat termasuk asma, rinitis alergik, urtikaria dan dermatitis atopi. Kondisi ini merupakan hasil interaksi antara alergen, IgE spesifik, mast sel atau basofil yang menyebabkan terjadinya perubahan pada membran sel. Imunoglobulin E ini dapat dideteksi dalam serum melalui *immune assay*.⁶

Pemeriksaan *in vivo* berupa tes kulit dapat dilakukan pada semua anak.. Pemeriksaan *in vitro* berupa pemeriksaan IgE, yaitu IgE total dan IgE spesifik.⁷

2.3.1 Imunoglobulin E Total

Pemeriksaan kadar IgE total dilakukan untuk menunjang diagnosis penyakit alergi. Selain pada penyakit alergi, peningkatan kadar IgE total dapat dijumpai pada penyakit infeksi parasit dan beberapa jenis penyakit imunodefisiensi (seperti sindrom *Wiskott-Aldrich*, sindrom *DiGeorge* serta sindrom hiperIgE). Kadar IgE dalam serum sangat rendah (dalam nanogram), oleh karena itu diperlukan tehnik yang lebih sensitif daripada tehnik untuk pemeriksaan kadar imunoglobulin yang lain. Beberapa kit ELISA atau RIA untuk pemeriksaan kadar IgE dengan berbagai jenis antibodi monoklonal dengan spesifitas yang tinggi. Interpretasi hasil harus disesuaikan menurut metode pemeriksaan yang digunakan dan disesuaikan dengan nilai individu normal.⁵⁰ Penelitian Farhoudi menyebutkan kadar serum IgE total lebih dari 100 IU/ml merupakan faktor risiko terjadinya penyakit alergi.⁵¹

2.3.2 IgE spesifik

Pemeriksaan IgE spesifik digunakan sejak tahun 1990an. Pemeriksaan IgE spesifik untuk mengevaluasi anak dengan gejala alergi dapat dilakukan dengan

jenis alergen yaitu pada dermatitis atopik yang tersering adalah putih telur, susu, tepung, tungau debu rumah dan pada rinitis atau asma alergen tersering adalah tungau debu rumah, kucing atau anjing, kecoa dan *alternaria tenuis*.¹²

Generasi pertama menggunakan *radioallergosorbic* (RAST) di mana serum pasien diinkubasi dengan jumlah antigen yang bersangkutan. Generasi kedua dan ketiga, telah sejak dikembangkan. Generasi kedua tes disebut sebagai enzim *immunoassay neon* (FEIA) (misalnya, UniCAP ®), dan yang ketiga generasi ini disebut sebagai enzim *immunoassay chemiluminescent* (CLEIA) (misalnya, Immulite 2000 ®).⁵²

Tes yang tersedia untuk antibodi IgE alergen spesifik menggunakan prinsip dari *immunoabsorption*. Dalam beberapa tahun terakhir metode lainnya telah banyak digantikan RAST untuk menghindari masalah terkait dengan penanganan dan penyimpanan bahan-bahan radioaktif. Modifikasi utama dalam tes yang lebih baru adalah penggunaan label enzim di tempat radiolabels. Jadi, yang lebih baru tes adalah aplikasi spesifik enzim-tes immunosorbent terkait. Meskipun penggunaan umum dari label enzim, yang istilah RAST masih biasanya digunakan untuk menandai setiap tes digunakan untuk mendeteksi antibodi IgE alergen tertentu. Kedua radiolabeled dan enzim-label tes mampu mendeteksi IgE spesifik pada konsentrasi kurang dari 1 ng per mL serum.⁵³

Pemeriksaan IgE spesifik dapat dilakukan dengan cara RAST (*radio allergosorbent test*) yang merupakan uji kualitatif, ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), RAST enzim dan CAST.⁴⁹

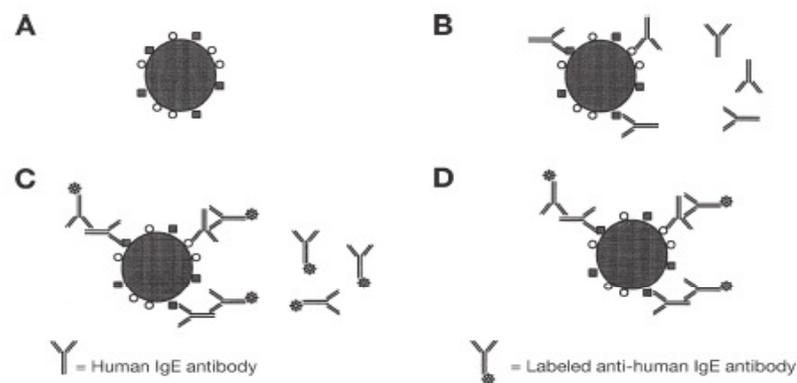
Penelitian Eysink melaporkan bahwa kadar IgE spesifik inhalan yang diperiksa usia 1-4 tahun dapat menjadi indikator diagnostik asma usia 6 tahun dengan gejala klinis yang ditemukan.⁵⁴ Kadar IgE spesifik > 10 kU/L usia 3 tahun dapat memprediksi kejadian asma pada usia 5 tahun terutama inhalan alergen.⁵⁵ Pemeriksaan IgE spesifik dapat digunakan sebagai pemeriksaan untuk mengetahui efektivitas imunoterapi pada pasien rinitis alergik.⁵⁶ Penelitian yang dilakukan oleh Khadadah menyebutkan bahwa tes uji kulit mempunyai sensitivitas dan spesifitas yang lebih tinggi dibandingkan IgE spesifik.⁵⁷ Keuntungan dari pemeriksaan IgE spesifik adalah mudah dilakukan, tidak didapatkan resiko anafilaktik, pasien tidak kooperatif untuk pemeriksaan uji tusuk kulit, pasien yang mendapatkan pengobatan imunoterapi.⁵⁸

2.3.2.1 RAST

Pemeriksaan IgE RAST (*radioallergosorbent test*) diperkenalkan oleh Wide dkk (1967) untuk mendeteksi IgE spesifik antibodi dalam serum. Kelebihan pemeriksaan IgE RAST walaupun mahal namun pada keadaan tertentu sangat diperlukan misalnya pada keadaan *dermatographisme*, pasien yang sangat sensitif terhadap bahan alergen dan pasien anak yang tidak kooperatif. Keuntungan dari pemeriksaan IgE RAST adalah kuantitatif dan dapat dimanfaatkan untuk memantau imunoterapi.⁴⁷

Alergen yang diperlukan dilekatkan pada disket kertas yang direaksikan dengan IgE spesifik terhadap alergen tersebut pada serum contoh. Setelah dicuci untuk membuang IgE nonspesifik, ditambahkan antibodi terhadap IgE manusia yang dilabel dengan zat radioaktif hingga terbentuk kompleks alergen IgE-spesifik

anti-IgE radioaktif. Radioaktifitas kompleks ini dapat diukur dengan penghitung sinar γ . Banyaknya radioaktifitas menunjukkan banyaknya IgE spesifik pada serum contoh. Hasil penghitungan dibandingkan dengan serum baku dan dibuat klasifikasi. Biasanya klasifikasi dibagi menjadi 6 kelas yaitu antara 0 sampai 5. kelas 0 menunjukkan negatif sedangkan 5 menunjukkan sangat positif atau sangat tinggi.⁴⁹



Gambar 3. Pemeriksaan IgE spesifik

Sumber : *Diagnostic Tests in Allergy*³⁴

2.3.2.2 ELISA

Pemeriksaan ini bertujuan untuk menguji antigen dengan antibodi yang telah dikenal yang dilabel dengan enzim (Ab-E) atau sebaliknya, yaitu menguji antibodi yang telah dikenal. Kompleks antigen-antibodi yang terbentuk dipisahkan dari antigen dan antibodi yang bebas, kemudian diinkubasi dengan substrat kromatogenik yang tidak berwarna. Substrat ini kemudian menjadi berwarna karena dihidrolisis oleh enzim. Intensitas warna dapat diukur dan merupakan parameter untuk antigen yang diuji. Terdapat 2 macam metode ELISA, yaitu metode kompetitif dan indirek. Pada metode kompetitif, antibodi

spesifik dilekatkan pada permukaan benda padat (partikel). Serum bersama dengan Ag-E direaksikan dengan antibodi tersebut. Reaktan kemudian dicuci dan ditambah disubstrat kemudian diinkubasi. Hidrolisis substrat akan menyebabkan perubahan warna yang dapat dibaca dengan spektrofometer. Pada metode ELISA indirek, antigen dilekatkan pada permukaan benda padat (partikel). Spesimen yang mengandung antibodi direaksikan dengan antigen tersebut kemudian dicuci. Antiimunoglobulin yang dilabel enzim ditambahkan, diinkubasi dan kelebihannya dicuci. Kemudian ditambahkan substrat kromogenik yang selanjutnya dihidrolisis oleh enzim. Banyaknya substrat yang dihidrolisis sesuai dengan banyaknya enzim yang menunjukkan banyaknya antibodi dalam spesimen. Hidrolisis biasanya berlangsung pada waktu tertentu dan reaksi dihentikan dengan memberikan larutan penghenti reaksi (*stopping solution*) yang biasanya terdiri dari asam atau basa kuat.⁵⁰

2.3.2.3 RAST Enzim

Alergen yang diperlukan dilekatkan pada kertas disket, direaksikan selama inkubasi pertama dengan IgE spesifik dari serum contoh penderita. Setelah pencucian untuk membuang IgE nonspesifik, tinggal kompleks IgE dan alergen pada disket. Kemudian ditambahkan antiIgE manusia yang sudah dikonjugasi dengan enzim (misalnya galaktosidase) sehingga terbentuk kompleks alergen-IgE-antiIgE-enzim. Kelebihan anti IgE enzim dibuang dengan mencuci disket. Enzim dibebaskan dengan zat pereduksi (misalnya glutation) dan direaksikan dengan substrat (misalnya o-nitrofenil-galaktosidase) untuk menghasilkan warna.

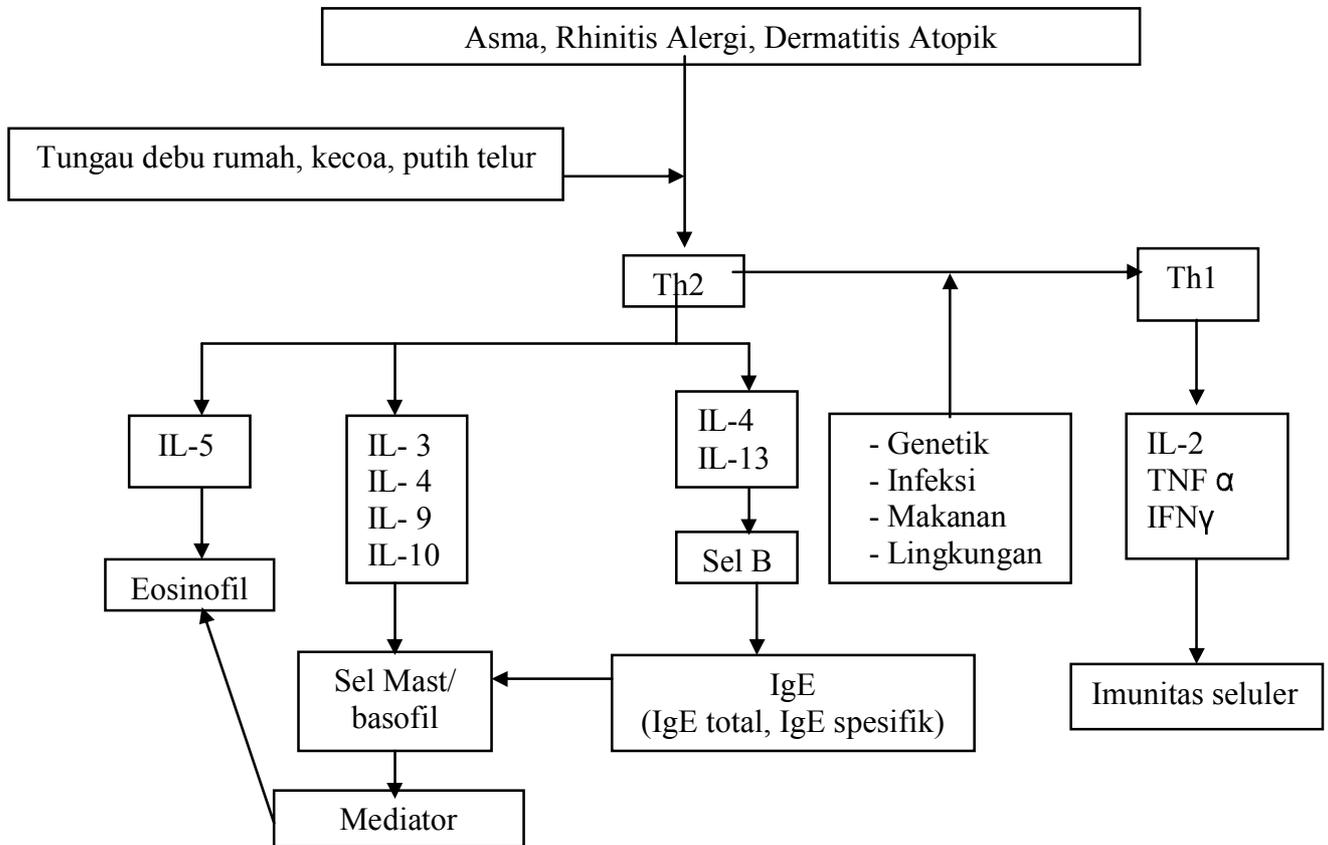
Kadar IgE spesifik dihitung dengan menghitung intensitas warna dengan menggunakan fotometer kemudian dibandingkan dengan serum baku.⁵⁰

2.3.2.4 CAST

Selama 2 dekade terakhir telah ditemukan banyak sekali teknologi yang canggih dalam uji alergi secara invitro. Teknologi terbaru yang diperkenalkan adalah *Immulite 2000 Allergy* dan ini merupakan pemeriksaan alergi generasi ketiga yang menggunakan untuk pemeriksaan Imunoglobulin E spesifik. Sensitivitas generasi ketiga ini meningkat melalui metode *chemiluminescence*.¹³

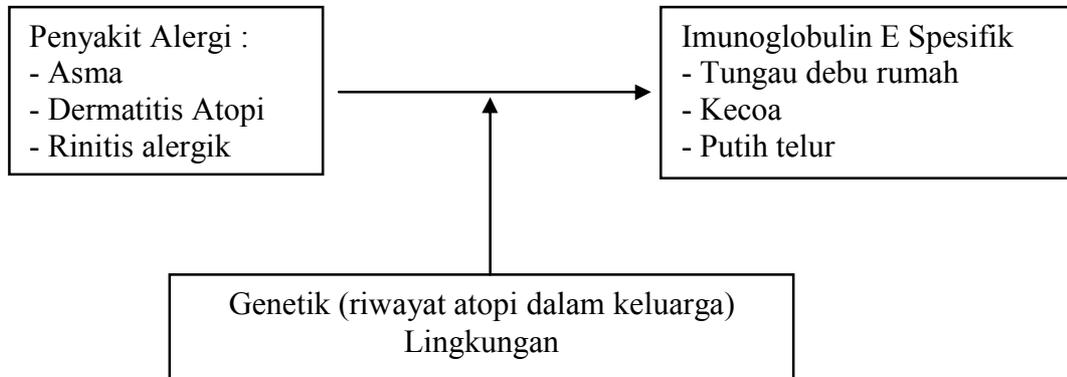
Kadar IgE diukur dengan metode *Chemiluminescence* yaitu mengukur nilai dari sirkulasi alergen spesifik. Alergen yang sudah ditandai dengan ligandnya dan 50 mikroliter serum pasien diinkubasikan dengan anti ligand selama 30 menit. Setelah itu dilakukan pencucian cepat dengan cara berputar. Antibodi monoklonal anti IgE yang sudah diberi alkali fosfatase diinkubasikan dengan IgE spesifik alergen yang ditangkap anti ligand selama 30 menit. Substrat ditambahkan pada pencucian putaran terakhir dan diinkubasikan selama 5 menit. Kadar IgE spesifik kemudian diukur dengan kurva standar untuk memperoleh hasil kuantitatif dalam kilounit/liter.⁵⁰

2.4. Kerangka Teori



Gambar 4. Hubungan antara Asma, Rinitis alergik dengan Imunoglobulin E spesifik

2.4. Kerangka Konsep



Gambar 5. Hubungan antara Asma, Rinitis alergik, Dermatitis Atopik dengan Imunoglobulin E spesifik dan variabel perancu adalah genetik dan lingkungan.

2.5. Hipotesis

2.5.1 Hipotesis Mayor

Ada hubungan jenis alergi (Asma, rinitis alergik dan dermatitis atopik) dengan kadar IgE spesifik pada anak usia 6-7 tahun

2.5.2 Hipotesis minor

- Jenis alergen terbanyak pada asma, rinitis alergik dan dermatitis atopik adalah tungau debu rumah.
- Ada hubungan antara jenis alergi (Asma, rinitis alergik dan dermatitis atopik) dengan kadar IgE spesifik tungau debu rumah.
- Ada hubungan antara jenis alergi (Asma, rinitis alergik dan dermatitis atopik) dengan kadar IgE spesifik kecoa.
- Ada hubungan antara jenis alergi (Asma, rinitis alergik dan dermatitis atopik) dengan kadar IgE spesifik putih telur.