

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Alergi

Istilah *allergie* didefinisikan oleh Clemens von Pirquet tahun 1906 sebagai suatu keadaan respon imun yang menyimpang dari respon imun yang biasanya protektif.^{1,18} Angka kejadian penyakit alergi cenderung terus meningkat dalam beberapa dekade terakhir. Penyakit alergi adalah reaksi hipersensitivitas sistem imun terhadap paparan berulang dari antigen atau alergen non-mikroba yang seharusnya tidak berbahaya bagi individu normal, misalnya debu dan serbuk bunga, tetapi memberikan dampak yang cukup buruk bagi individu dengan kecenderungan alergi.¹⁹

Kecenderungan alergi dikenal sebagai kondisi atopi yang diturunkan secara genetik dari orang tua ke anak-anaknya, ditandai dengan adanya respon antibodi *Immunoglobulin E* (IgE) serum dalam jumlah besar dan hasil positif pada *skin prick test*. Kondisi tersebut berkaitan dengan aktivasi T_H2 dalam menghasilkan berbagai sitokin inflamasi seperti IL-4, IL-5, dan IL-13 yang dapat mengaktivasi sel plasma untuk memproduksi IgE spesifik terhadap paparan alergen berulang.^{6,19} Jumlah molekul antibodi IgE pada permukaan basofil individu normal atau non-atopi diperkirakan berkisar 5.300 hingga 27.000, sedangkan pada penderita alergi berat mencapai 15.000 hingga 41.000.²⁰ Paparan alergen pada individu non-atopi akan meningkatkan produksi antibodi IgG₁ dan IgG₄, selain itu didapatkan proliferasi dan produksi interferon-gamma (IFN γ) yang berasal dari sel limfosit T_H1 .¹⁸

Gell dan Coombs mengklasifikasikan alergi dalam kategori hipersensitivitas tipe I klasik (*immediate hypersensitivity*), yang terjadi hanya dalam hitungan detik sampai menit setelah paparan ulang alergen berikatan dengan antibodi IgE spesifik melalui reseptor Fc IgE pada permukaan sel mast atau basofil tersensitisasi. Sel mast dan basofil dihasilkan oleh sumsum tulang. Sel mast banyak ditemukan pada jaringan dekat pembuluh darah dan saraf serta di dalam subepitel, sedangkan basofil tidak dapat ditemukan pada jaringan dan hanya dapat ditemukan dalam jumlah sangat sedikit pada sirkulasi darah. Hipersensitivitas tipe I pada jaringan atau mukosa menyebabkan degranulasi sel mast yang disertai pengeluaran mediator primer pada respon awal dan mediator sekunder pada reaksi fase lambat.²¹

Mediator primer di dalam granula sel mast dilepaskan sebagai tahapan awal reaksi hipersensitivitas tipe I. Respon awal ditandai dengan adanya peningkatan permeabilitas vaskular, vasodilatasi, bronkokonstriksi, dan hipersekresi mukus yang disebabkan oleh histamin sebagai mediator primer terpenting. Reaksi fase lambat pada hipersensitivitas tipe I ditandai dengan rekrutmen eosinofil oleh mediator sekunder yang mencakup dua kelompok senyawa berupa mediator lipid (prostaglandin, leukotrien) dan sitokin. Peningkatan jumlah eosinofil dalam reaksi alergi dapat menyebabkan kerusakan epitel pada jaringan setempat.²²

Hipersensitivitas tipe I memiliki sejumlah manifestasi klinis sesuai dengan jenis mediator dan lokasi reseptornya, dapat berupa dermatitis atopi (*eczema*), rinitis alergi, dan asma.⁴ *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) mengemukakan kaitan antara riwayat dermatitis atopi dengan

respon antibodi IgE spesifik pada usia muda (2-4 tahun) sebagai faktor risiko meningkatnya angka kejadian rinitis alergi dan asma bagi individu atopi. Lokasi utama sel plasmosit sebagai pembentuk IgE banyak ditemukan pada seluruh permukaan mukosa saluran napas dan saluran cerna daripada jaringan limfoid perifer atau lien. Kondisi tersebut berperan penting dalam berkembangnya hipersensitivitas pada saluran pernapasan, seperti rinitis alergi dan asma.²⁰

2.2 Mediator Inflamasi pada Alergi

1. Sel penghasil mediator

Mediator inflamasi dihasilkan oleh beberapa sel, seperti sel mast, basofil, eosinofil, dan neutrofil. Sel mast berkembang dari prekursor sumsum tulang melalui aksi *stem cell factor*, kemudian berdiferensiasi di jaringan akibat adanya pengaruh lokal dari IL-3, IL-4, IL-6, IL-9, IL-10 dan *fibroblast factor*. Sel mast banyak terdistribusi di sistem saraf pusat, epitelium saluran pernapasan atas dan bawah, mukosa dan submukosa saluran pencernaan, sumsum tulang dan kulit. Konsentrasi sel mast diperkirakan mencapai 10.000 – 20.000 sel/mm³ pada kulit, paru, dan saluran pencernaan. Platelet juga melepaskan serotonin, *regulated upon activation, normal T-cell expressed, and secreted* (RANTES), *platelet activating factor* (PAF), dan histamin. Eosinofil berperan sebagai pro inflamatorik dengan melepaskan mediator vasoaktif.³¹

2. Histamin

Histamin banyak terdapat dalam sel gastrik, platelet, sel mast dan basofil. Sel mast dan basofil menyimpan histamin dalam lisosom dan melepaskan melalui eksositosis (degranulasi). Efek maksimal histamin muncul dalam 1-2 menit

dengan durasi 10 menit berupa vasokonstriksi otot polos, peningkatan permeabilitas vaskuler dan produksi mukosa hidung, serta mengalami peningkatan pada kondisi anafilaktik dan alergi. Konsentrasi histamin sebesar 300 pg/mL didapatkan pada sirkulasi dengan sirkadian maksimum di pagi hari.^{5,31}

3. *Platelet activating factor (PAF)*

PAF menyebabkan agregasi platelet, aktivasi eosinofil, kontraksi otot polos, serta dapat menginduksi pelepasan histamin. PAF disekresikan oleh sel mast, basofil, makrofag, dan eosinofil.³⁸

4. Leukotrien (LT)

Leukotrien berfungsi sebagai faktor kemotaktik. Pertama kali yang terbentuk adalah leukotriene B₄ kemudian dikonversi menjadi leukotriene C₄, D₄, dan E₄. Pada pasien rinitis alergi dan asma ditemukan LTC₄ dan LTD₄ pada bersihan nasal dan cairan bronkus. Pada saluran pernapasan, LT meningkatkan produksi mukus dan mengakibatkan bronkokonstriksi.³⁹

5. *Eosinophil chemotactic factor-anaphilactic (ECF-A)*

ECF-A merupakan polipeptida dengan berat molekul 400 dalton yang dilepaskan dari proses degranulasi sel mast. ECF-A menarik eosinofil menuju lokasi reaksi hipersensitivitas seperti mukosa hidung pada rinitis alergi dan paru pada asma. ECF-A dapat menginduksi produksi PAF oleh eosinofil.³⁸

6. Prostaglandin D₂ (PGD₂)

Prostaglandin (PGD₂) merupakan vasoaktif yang poten, menyebabkan vasodilatasi ketika diinjeksikan ke kulit manusia. PGD₂ juga dapat menginduksi kontraksi otot paru dan saluran pencernaan. PGD₂ dihasilkan oleh sel mast.^{5,31}

2.3 Rinitis Alergi

2.3.1 Definisi dan Klasifikasi Rinitis Alergi

Rinitis Alergi adalah suatu bentuk inflamasi pada mukosa hidung yang dimediasi oleh antibodi spesifik IgE setelah terjadi paparan alergen ulangan.^{5,18,23} Keterlibatan sel limfosit T_H2 dan degranulasi sel mast dalam mencetuskan mediator inflamasi berkaitan erat dengan karakteristik rinitis alergi. Fase akut rinitis alergi terjadi beberapa menit setelah paparan, dapat ditemukan gatal dan bersin pada hidung, kemudian akan timbul rinore atau post nasal drainage, hidung tersumbat, dan hiposmia pada fase lanjut.²⁴

Rinitis alergi seringkali dibagi menjadi rinitis alergi musiman (*seasonal*) atau biasa disebut sebagai *hay fever* apabila berhubungan dengan alergen musiman seperti serbuk bunga dan rerumputan dan rinitis alergi sepanjang tahun (*perennial*) apabila alergi terjadi karena alergen non-musiman seperti kutu debu rumah, hewan peliharaan, dan jamur.^{5,25}

Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) tahun 2008 mengklasifikasikan rinitis alergi berdasarkan waktu berlangsungnya menjadi dua yaitu intermiten dan persisten. Rinitis alergi intermiten apabila gejala berlangsung selama atau kurang dari 4 hari/minggu, atau kurang dari 4 minggu dan rinitis alergi persisten apabila gejala berlangsung lebih dari 4 hari/minggu, atau lebih dari 4 minggu.²⁶

Rinitis alergi diklasifikasikan menjadi ringan dan sedang atau berat berdasarkan tingkat keparahan penyakit. Rinitis alergi ringan apabila terdapat pola tidur yang normal; tidak ada gangguan aktifitas harian, bersantai, berolahraga;

tidak ada gangguan dalam belajar dan bekerja; dan tidak ada gangguan lain yang dapat mengganggu kualitas hidup pasien. Rinitis alergi sedang atau berat apabila ditemukan minimal satu gejala, seperti gangguan tidur; gangguan dalam melakukan aktifitas harian, bersantai dan berolahraga; penurunan prestasi belajar dan produktivitas kerja; serta gangguan lain yang dapat mengganggu pasien.²⁵⁻²⁷

2.3.2 Faktor Risiko Rinitis Alergi

Angka kejadian rinitis alergi berkaitan erat dengan kondisi genetik dan lingkungan.⁵ Beberapa faktor risiko rinitis alergi dapat berupa riwayat keluarga atopi, terpapar alergen dalam jumlah besar, serum IgE tinggi (>100 IU/mL sebelum usia 6 tahun), hasil *skin prick test* positif, terlalu cepat terpapar makanan atau formula, polusi udara, status sosioekonomi yang tinggi, dan gaya hidup sedenter.²⁸

Beberapa studi memaparkan adanya kaitan antara tingkat kebersihan individu dengan angka kejadian rinitis alergi. Gaya hidup yang cenderung semakin maju menuntut individu untuk selalu menjaga higienitas, seperti diterapkannya kebiasaan mandi dan mencuci tangan. Hal tersebut berdampak secara tidak langsung terhadap penurunan angka kejadian infeksi mikroba pada masa anak-anak, sehingga produksi sel limfosit T_H1 sebagai tanda terpajannya infeksi mikroba mengalami penurunan dan produksi sel limfosit T_H2 yang bertanggung jawab pada respon alergi cenderung mengalami peningkatan.²⁹

Produksi T_H2 dominan ditandai dengan meningkatnya IL-4 dan IL-13 yang berperan dalam aktivasi sel B agar memproduksi IgE dan mengubah IgM menjadi IgE, selain itu IL-5 akan merangsang faktor eosinofil yang bertanggung jawab

terhadap eosinofilia pada alergi. Ketidakseimbangan sel limfosit T_{H1} dan T_{H2} dominan yang berkaitan dengan tingkat higienitas masyarakat dikenal sebagai “Hipotesis Higiene”.³⁰

2.3.3 Diagnosis Rinitis Alergi

Diagnosis rinitis alergi dapat ditegakkan berdasarkan gejala khas rinitis alergi dan uji tes diagnostik. Rinitis alergi memiliki tiga karakteristik utama yaitu bersin, rinore, dan hidung tersumbat.²⁶

Pada pemeriksaan fisik juga dapat ditemukan beberapa tanda khas dari rinitis alergi, yaitu *allergic salute*, *allergic crease*, dan *allergic shiners*. Rinitis alergi seringkali menimbulkan kondisi tidak nyaman, gejala rinore dan rasa gatal pada hidung menyebabkan penderita menggosok-gosokkan hidung ke arah atas, disebut sebagai *allergic salute*. Akibatnya akan timbul penebalan dan garis transversal pada punggung hidung yang dikenal dengan istilah *allergic crease*. Pada daerah infraorbita akan tampak warna kehitaman disebabkan adanya stasis vena karena edema mukosa hidung dan sinus, dikenal sebagai *allergic shiners*.^{5,26}

Pemeriksaan penunjang pada rinitis alergi meliputi pemeriksaan *in vivo* dan *in vitro*. Penunjang diagnosis *in vivo* meliputi *skin prick test* dan tes provokasi. Pada penunjang diagnosis *in vitro* dapat diterapkan pemeriksaan IgE spesifik dan pemeriksaan sitologi mukosa saluran pernapasan. Pada penelitian ini dilakukan biopsi jaringan paru bertujuan untuk melihat keberadaan sel-sel inflamasi yang berperan pada reaksi alergi. Hiperresponsivitas saluran pernapasan bagian atas dapat menginduksi limfosit T $CD4+$ dan T_{H2} untuk mengeluarkan sitokin, terutama IL-5, dalam terjadinya eosinofilia pada paru.²³

2.4 Asma

2.4.1 Definisi Asma

Global Initiative in Asthma (GINA) mendefinisikan asma sebagai inflamasi kronik pada saluran pernapasan bawah dengan melibatkan banyak sel, khususnya sel mast, eosinofil, dan limfosit T. Karakteristik asma berupa episode mengi yang berulang, sesak napas, rasa dada tertekan, dan batuk berhubungan dengan penyempitan jalan napas yang luas akibat keadaan obstruktif pada bronkus. Asma dapat diperberat dengan rinitis alergi dan keduanya seringkali menjadi komorbiditas. *Allergic rhinitis and its impact on Asthma* (ARIA) merekomendasikan pasien dengan rinitis alergi persisten sebaiknya dievaluasi secara seksama untuk mengetahui adanya asma dengan melihat riwayat penyakit, pemeriksaan paru, dan apabila memungkinkan dapat dilakukan penilaian obstruksi aliran udara sebelum dan sesudah pemberian bronkodilator. Asma dan rinitis alergi merupakan penyakit inflamasi saluran pernapasan dengan perantara IgE disebut sebagai “*united airway disease*”.⁹

2.4.2 Hubungan Asma dan Rinitis Alergi

Hubungan antara asma dan rinitis alergi berkaitan erat dengan kondisi anatomi dan fisiologi saluran pernapasan. Mukosa hidung banyak mengandung pembuluh darah yang membentuk sinusoid serta dipengaruhi oleh sistem saraf di sekitar rongga hidung sehingga mudah melebar dan menyempit. Obstruksi pada hidung yang disebabkan vasodilatasi, edema jaringan, sumbatan mukus, dan kontraksi otot polos akibat rinitis alergi dapat mengganggu fungsi hidung untuk menghangatkan, melembabkan, dan menyaring udara sehingga dapat

mengeringkan sekret dan menimbulkan spasme bronkus pada saluran pernapasan bagian bawah akibat udara yang dihirup dingin dan kering.¹⁰

Komorbiditas asma dan rinitis alergi juga dikaitkan dengan beberapa teori, seperti adanya aliran mediator inflamasi dari mukosa hidung menuju bronkus akibat post-nasal drip dan aliran sistemik. Histamin dan prostaglandin D₂ sebagai mediator inflamasi rinitis alergi berperan dalam vasodilatasi mukosa dan kontriksi otot polos bronkus, sehingga menyebabkan penyempitan saluran pernapasan bawah. Hipersekresi mukus terjadi pada saluran pernapasan atas dan bawah. Asma dan rinitis alergi menyebabkan kondisi eosinofilia yang terjadi pada mukosa hidung dan paru yang dapat merusak epitelium.⁹⁻¹⁰

2.5 Patofisiologi Alergi Saluran Pernapasan

Patofisiologi alergi pada saluran pernapasan diawali dengan tahap sensitisasi dan aktivasi, kemudian diikuti terjadinya reaksi alergi. Reaksi alergi terdiri dari dua fase yaitu *immediate phase allergic reaction* atau reaksi alergi fase cepat (RAFC) yang berlangsung sejak kontak dengan alergen sampai satu jam setelahnya dan *late phase allergic reaction* atau reaksi alergi fase lambat (RAFL) yang berlangsung 2 – 4 jam dengan puncak 6 – 8 jam (fase hiperreaktivitas) setelah paparan dan dapat berlangsung 24 – 48 jam.³¹

2.5.1 Tahap Sensitisasi dan Aktivasi

Paparan alergen yang terakumulasi pada mukosa hidung akan menimbulkan respon pertahanan alamiah sebagai bentuk mekanisme imunitas tahap awal, berupa refleks bersin, gerakan silia, dan sekresi IgA yang bertujuan untuk

mengeluarkan alergen dari dalam tubuh. Apabila respon tersebut gagal, alergen dapat mencapai sel imunitas yang terdapat pada lapisan basal mukosa hidung.³²

Pada kontak pertama dengan alergen atau tahap sensitisasi, monosit/makrofag dan sel dendritik sebagai *antigen presenting cell* (APC) akan mencerna alergen yang menempel pada permukaan mukosa hidung. Alergen yang tidak dapat dicerna oleh APC akan dipecah menjadi fraksi ukuran kecil disebut sebagai fragmen peptida pendek.³³ Fragmen peptida pendek membentuk kompleks peptida MHC (*Major Histocompatibility Complex*) kelas II, sehingga lebih mudah dikenali saat dipresentasikan oleh APC kepada sel limfosit T_{H0} yang berasal dari sel timus. APC memicu diferensiasi T_{H0} menjadi sel limfosit T_{H2} yang dapat melepaskan beberapa sitokin yaitu IL-4, IL-13, IL-5 dan *Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor* (GM-CSF).^{18,31}

IL-4 dan IL-13 berperan dalam aktivasi sel limfosit B untuk memproduksi *Immunoglobulin E* (IgE) dan menghambat produksi sitokin dari sel T_{H1}. Molekul IgE yang sudah terbentuk akan beredar bebas dalam sirkulasi darah, kemudian masuk ke jaringan termasuk pada mukosa hidung berikatan dengan sel mast melalui reseptor Fc IgE. Sel mast atau basofil yang sudah berikatan dengan antibodi IgE spesifik disebut sebagai sel mediator tersensitisasi, sehingga dapat diperoleh hasil positif pada *skin prick test*.³⁴

2.5.2 Reaksi Alergi Fase Cepat

Paparan alergen spesifik pada mukosa hidung yang telah tersensitisasi dapat mencetuskan degranulasi sel mast, sehingga terjadi pelepasan beberapa mediator inflamasi yang sudah terbentuk (*performed mediators*) terutama histamin dan

newly formed mediators seperti prostaglandin D₂ (PGD₂), leukotrien D₄ (LTD₄), leukotrien C₄ (LTC₄), bradikinin, *platelet activating factor* (PAF) dan berbagai sitokin. Reaksi tersebut terjadi dalam hitungan menit (15 – 30 menit) setelah terjadinya paparan, disebut sebagai reaksi alergi fase cepat (RAFC).^{5,23}

Histamin merangsang reseptor H₁ pada ujung saraf vidianus yang menimbulkan respon bersin dan gatal pada hidung. Histamin juga mengaktifasi saraf parasimpatis yang menyebabkan peningkatan sekresi kelenjar mukosa dan sel goblet dan peningkatan permeabilitas kapiler sehingga terjadi rinore. Selain itu juga terdapat gejala hidung tersumbat akibat vasodilatasi sinusoid.³¹

2.5.3 Reaksi Alergi Fase Lambat

Pelepasan sitokin dan aktivasi endotel pada reaksi alergi fase cepat akan terus berlangsung dan mencapai puncak 6-8 jam setelah paparan, serta dapat menetap selama 24-48 jam. Respon ini disebut sebagai reaksi alergi fase lambat (RAFL).²³

Peningkatan sitokin dan kadar molekul adhesi endotel seperti *inter cell adhesion molecule-1* (ICAM-1) dan *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1), serta akumulasi lokal dari sel-sel inflamasi seperti eosinofil, basofil, dan neutrofil pada mukosa hidung dapat menyebabkan terjadinya kongesti hidung yang persisten pada pasien inflamasi saluran pernapasan atas sehingga fungsi fisiologi hidung untuk menghangatkan, melembabkan dan menyaring udara yang masuk tidak berjalan dengan baik. Kondisi tersebut dapat berpengaruh pada penyempitan bronkus akibat udara yang masuk dingin dan kering.¹⁰

Sitokin IL-5 akan merangsang proses diferensiasi dan maturasi eosinofil dari sumsum tulang, meningkatkan jumlah eosinofil di jaringan dan mengaktifasi eosinofil sebagai pro-inflamasi untuk mengeluarkan zat-zat mediator inflamasi pada eosinofil seperti *major basic protein* (MBP), *eosinophil cationic protein* (ECP), *eosinophil derived neurotoxin* (EDN), *eosinophil peroxidase* (EPO) yang dapat menyebabkan disagregasi sel dan deskuamasi mukosa.³⁴⁻³⁵

2.6 Eosinofilia pada Alergi Saluran Pernapasan

Eosinofil merupakan sel leukosit bergranula yang berasal dari proliferasi dan diferensiasi sel progenitor myeloid oleh IL-3 dan GM-CSF (*Granulocyte Monocyte – Colony Stimulating Factor*) pada sumsum tulang. Kadar normal eosinofil dalam darah perifer sekitar 1-3% dari total leukosit, waktu paruhnya sekitar 8-18 jam. Eosinofil tahap akhir lebih banyak ditemukan pada jaringan submukosa dibandingkan dalam sirkulasi darah.³⁸ Perpindahan sel inflamasi dari pembuluh darah menuju jaringan membutuhkan interaksi yang diperantarai oleh molekul adhesi meliputi VCAM-1 (*Vascular Cell Adhesion Molecule-1*) berperan untuk perlekatan eosinofil ke dinding vaskular dan ICAM-1 (*Intercellular Adhesion Molecule-1*) untuk transmigrasi sel.^{5,38}

Sitoplasma eosinofil mengandung empat macam granula yaitu granula primer, granula sekunder, granula kecil, dan badan lipid. Granula sekunder memiliki sejumlah protein kationik yang berfungsi untuk menghancurkan bahan asing, seperti parasit, tetapi juga dapat memberikan dampak buruk pada sel atau jaringan normal di sekitarnya, yaitu:

1. *Major Basic Protein (MBP)*

MBP dapat mengaktivasi sel *natural killer* untuk membunuh parasit dan bakteri, serta memicu produksi histamin oleh basofil dan sel mast, kontraksi otot polos, dan aktivasi neutrofil yang memiliki kekuatan fagositosis lebih besar dibandingkan eosinofil. Hal tersebut memberikan peluang terjadinya destruksi sel epitel mukosa.

2. *Eosinophil Cationic Protein (ECP)*

ECP merupakan neurotoksin kuat yang dapat memicu pelepasan histamin dan hipersekresi kelenjar mukosa, submukosa, dan sel goblet dalam produksi sekret pada saluran pernapasan.

3. *Eosinophil Derived Neurotoxin (EDN)*

EDN merupakan neurotoksin kuat, dapat menyebabkan inaktivasi ujung-ujung saraf pada mukosa hidung sehingga penderita mengalami penurunan fungsi penciuman.

4. *Eosinophil Peroxidase (EPO)*

EPO menyebabkan pelepasan oksidan pada reaksi inflamasi.³⁹

Pelepasan faktor kemotaktik pada penyakit alergi saluran pernapasan menimbulkan migrasi eosinofil dan sel radang sehingga terdapat eosinofilia yang menyebabkan kerusakan epitelium jaringan pada mukosa hidung dan paru.³⁸

2.7 Model Hewan Coba Alergi Saluran Pernapasan

Pemeriksaan mendalam dengan menggunakan biopsi jaringan paru pada penderita alergi tidak lazim dilaksanakan pada manusia, sehingga dapat diarahkan pada model hewan coba alergi dengan mempertimbangkan jenis ras hewan coba

dan metode sensitisasi alergi yang efektif.¹¹ Model hewan coba alergi dapat berupa *guinea pig*, tikus, dan mencit. Beberapa penelitian menggunakan jenis mencit BALB/c sebagai model alergi saluran pernapasan karena dianggap sensitif dalam mengembangkan produksi T_H2 sebagai bentuk respon inflamasi.^{13,15}

Metode sensitisasi alergi dipengaruhi oleh jenis alergen dan durasi sensitisasi. Jenis alergen yang dapat digunakan berupa tungau debu rumah (*Dermatophagoides sp*), *fecal remnants* dari *Blattella germanica* (kecoak jerman), dan ovalbumin. Alergen dapat diberikan secara sistemik dan lokal.¹¹

2.8 Ovalbumin

Ovalbumin merupakan protein utama sebanyak 65% dari protein yang terdapat pada putih telur avian.¹² Fungsi ovalbumin di putih telur sendiri belum sepenuhnya diketahui, tetapi diperkirakan ovalbumin merupakan sumber cadangan protein yang memiliki tingkat alergenisitas paling tinggi bagi sebagian besar orang. Mekanisme alergi pada ovalbumin dapat dilihat dari dominasi sel limfosit T_H2. Hal tersebut dibuktikan dengan adanya peningkatan kadar IgE dan mediator inflamasi seperti sitokin dan eosinofil pada tubuh mencit yang telah disensitisasi.⁴⁰⁻⁴¹

Subhashini (2013) membuktikan bahwa pemberian Ovalbumin (OVA) 10µg dan 2mg AL(OH)₃ dalam 0,2 mL normal saline pada hari ke 0, 7, dan 14 melalui injeksi intraperitoneal, kemudian dilanjutkan inhalasi 1% OVA pada hari ke-19 sampai hari ke-22 selama 30 menit tiap hari didapatkan adanya infiltrasi eosinofil pada gambaran histopatologi jaringan paru.¹³

2.9. Zink

2.9.1 Definisi dan Mekanisme Zink

Zink adalah mikronutrien esensial penting bagi sistem reproduksi, imun dan endokrin yang banyak didapatkan dari daging merah dan protein hewani, selain itu kandungan zink juga dapat ditemukan pada *seafood*, *dairy food*, sereal, dan kacang. Pada tubuh manusia, zink (~3g) merupakan mineral dengan jumlah kedua terbesar setelah Fe (4g). Apabila tubuh mengalami defisiensi zink, dapat terjadi gangguan berupa depresi, jerawat, rambut rontok, *age-related macular degeneration* (ARMD), dan masalah neurologis lainnya. Kondisi defisiensi zink pada negara berkembang seringkali disebabkan oleh kombinasi diet rendah protein hewani dan konsumsi tinggi produk nabati, karena produk nabati memiliki fitat dan serat tumbuhan yang berperan sebagai pengikat zink di dalam usus sehingga zink tidak dapat diabsorpsi. Hal tersebut dapat menjadi hambatan dalam absorpsi zink dalam tubuh.⁴²

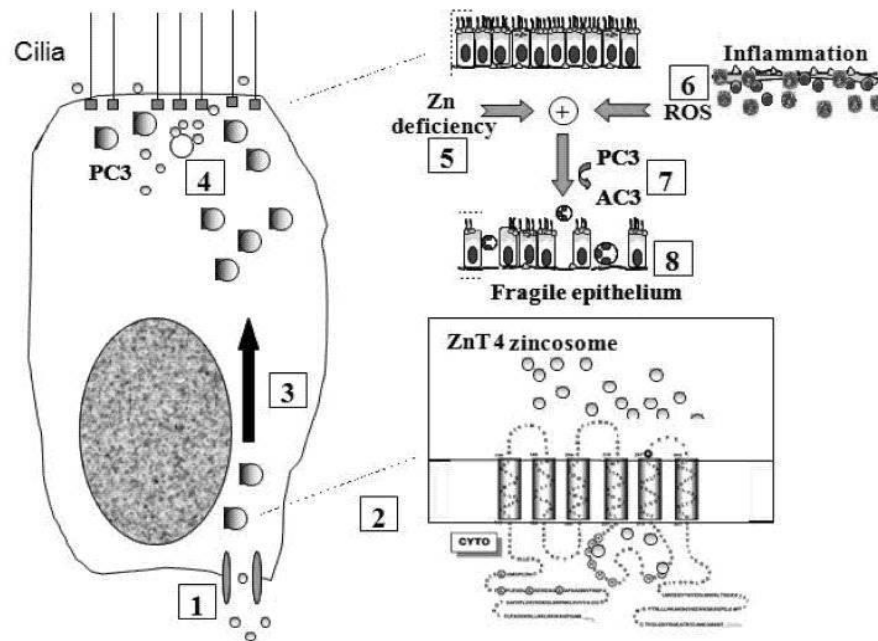
Zink memiliki dua bentuk utama dalam tubuh, yaitu sebagian besar dalam bentuk *fixed zinc* dan bentuk *labile zinc* berjumlah 10-15%. *Fixed zinc* terdistribusi secara merata di dalam tubuh dan berperan dalam menjaga fungsi metabolisme sel dan ekspresi gen, sedangkan zink labil bekerja lebih dinamis dan siap untuk dimetabolisme oleh tubuh saat mengalami defisiensi. Sebagian besar zink labil terkonsentrasi pada beberapa jaringan spesifik, yaitu epitelium prostat, saraf pre-sinaps, dan sel sekretorik (misalnya sel mast) termasuk pada saluran pernapasan.^{15,43}

2.9.2 Zink pada Saluran Pernapasan

Epitel saluran pernapasan didominasi oleh sel epitel kolumnar bersilia sebagai bentuk pertahanan pertama tubuh dari paparan alergen. Paparan alergen secara terus menerus pada reaksi inflamasi dapat menyebabkan kerusakan pada epitel saluran pernapasan. Zink berperan sebagai anti oksidan, anti apoptosis, kofaktor pertumbuhan, dan anti inflamasi. Proyeksi dari *Zn fluorophores* dan *autometallography* (AMG) menunjukkan availibilitas *labile zinc* yang banyak terdapat pada permukaan apikal epitel saluran pernapasan, sehingga dapat berperan sebagai *cytoprotectant* terhadap racun dan mediator inflamasi.⁴⁴

Sistem homeostasis zink labil dapat dipengaruhi oleh inflamasi kronik seperti rinitis alergi dan asma. Hal tersebut diawali dengan adanya migrasi ion zink labil melintasi kapiler sub epitel pada membran plasma basolateral epitel saluran pernapasan melalui ZIP6 atau transporter ZIP lain. Zink labil masuk ke dalam vesikel dengan bantuan ZnT4, kemudian vesikel berpindah ke sitoplasma bagian apikal. Zink vesikuler disekresikan melewati membran plasma apikal ke dalam cairan lapisan epitel, silia, dan musin yang berfungsi sebagai bentuk perlindungan dari kerusakan oleh oksidan pada saluran pernapasan.⁴⁵

Inflamasi kronik pada saluran pernapasan dapat menyebabkan kelainan pada ZnT4 dan kehilangan zink yang berlebihan karena kematian dari epitel saluran atau eksudasi sel inflamasi. Kondisi defisiensi zink labil menyebabkan sel epitel saluran pernapasan rentan terhadap *reactive oxygen species* (ROS) dari aktivasi sel inflamasi, sehingga dapat terjadi aktivasi apoptosis dan peluruhan epitel yang menyebabkan proses inflamasi berlangsung secara terus-menerus.^{16,45}



Gambar 1. Sistem homeostasis zink labil dalam epitel saluran pernapasan
 Sumber: Chiara Murgia, Dion Grosser⁴⁵

2.9.3 Peranan Zink terhadap Alergi Saluran Pernapasan

Zink berperan penting sebagai anti inflamasi dan anti oksidan dalam sistem pertahanan tubuh. Zink dapat mencegah terjadinya proliferasi T_H2 dominan dengan meningkatkan produksi $INF-\gamma$ dari T_H1 . Pada reaksi alergi fase lambat, IL-4 memicu pengeluaran mediator adhesi berupa ICAM-1 dan VCAM-1 yang berperan dalam pengikatan eosinofil pada mekanisme rinitis alergi. Ion zink mampu berikatan dengan ICAM-1 dan VCAM-1 sehingga dapat mengurangi jumlah infiltrasi eosinofil pada jaringan yang mengalami inflamasi dan mencegah pelepasan zat-zat mediator yang dihasilkan oleh eosinofil, seperti ECP, MBP, EDP, dan EPO yang dapat menyebabkan hiperreaktifitas dan hiperresponsifitas mukosa hidung.^{42,46}

Zink dapat menghambat pelepasan *preformed mediators*, seperti histamin, dengan menstabilkan membran plasma sel mast. Ion zink dapat berikatan dengan histamin saat terjadi reaksi inflamasi, sehingga dapat mencegah terinduksinya sel pada jaringan sekitar oleh histamin.⁴²

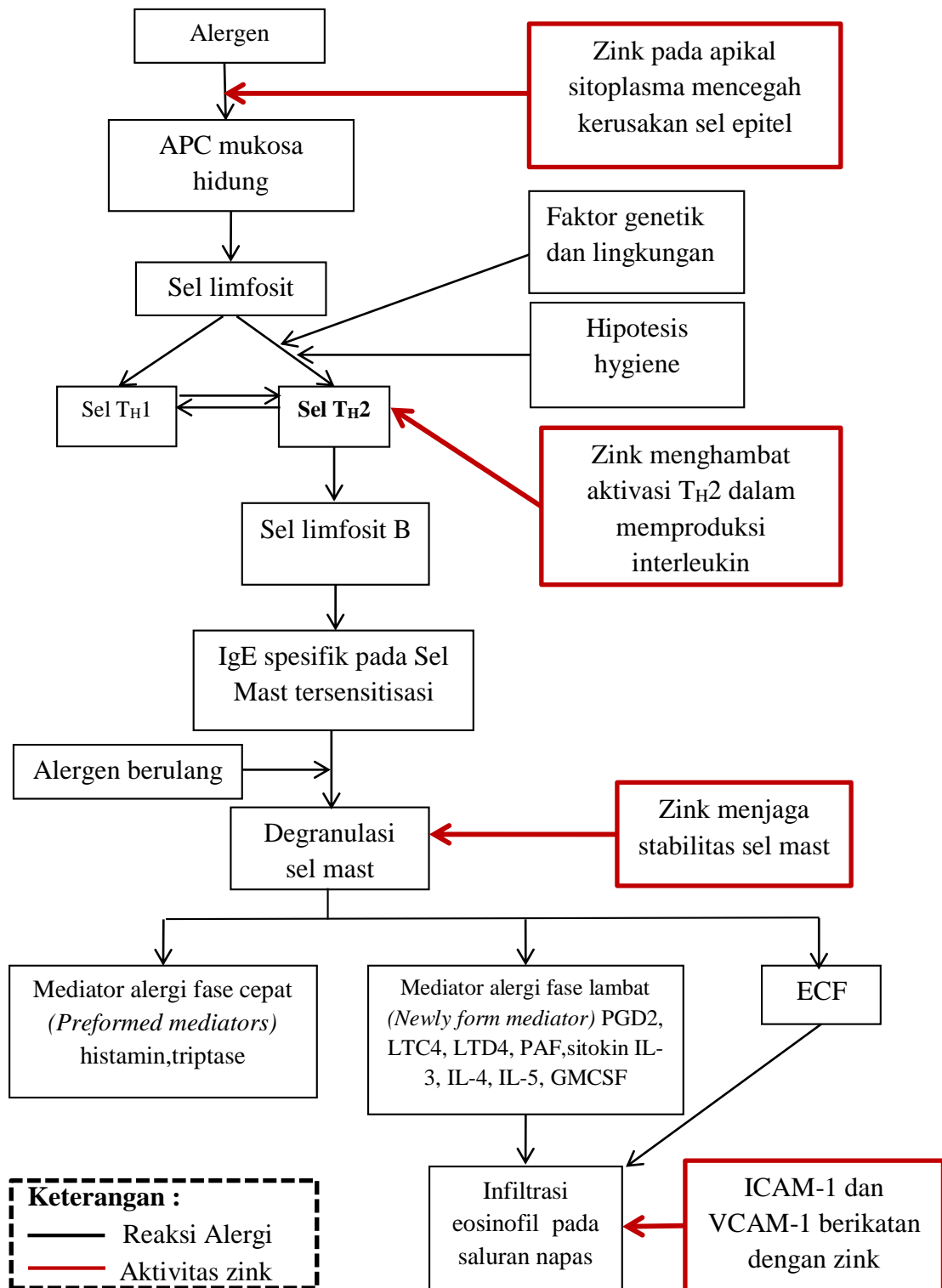
2.9.4 Pemberian Suplementasi Zink

Pemberian suplementasi zink sebagai mikronutrein esensial dapat direkomendasikan pada pasien rinitis alergi dan asma. Zink memiliki batas keamanan relatif lebar. Absorpsi zink sekitar 3-4mg/hari terjadi pada usus halus dan diekskresikan melalui feses kurang lebih 2/3 asupan zink, sekitar 2% melalui urin. Dosis yang digunakan dalam penelitian berkisar 15-45 mg/hari dengan efek terapi yang dapat dievaluasi setelah pemberian selama 10 hari atau 14 hari. Efek samping zink dapat terjadi pada pemberian 150-450 mg/hari, berupa mual, muntah, diare, dan rasa tidak enak pada mulut. Rekomendasi dosis zink perhari sesuai dengan usia menurut *US Food and Drug Administration*, apabila terdapat kondisi defisiensi zink akibat malnutrisi atau inflamasi kronik, maka individu dapat diberikan suplementasi zink per oral dalam bentuk tablet dispersible.¹⁶⁻¹⁷

Tabel 2. Rekomendasi kebutuhan zink per hari¹⁷

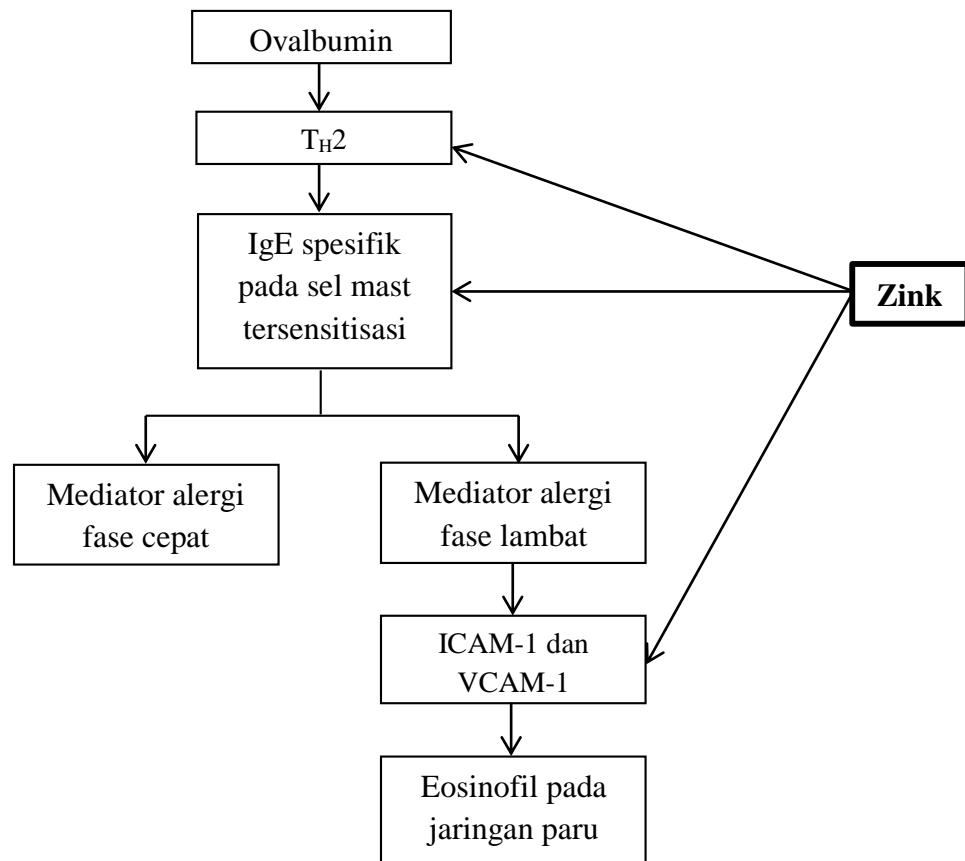
Usia	Pria	Wanita	Kehamilan	Laktasi
0 - 6 bulan	2mg	2mg	-	-
7 - 12 bulan	3mg	3mg	-	-
1 - 3 tahun	3mg	3mg	-	-
4 - 8 tahun	5mg	5mg	-	-
9 - 13 tahun	8mg	8mg	-	-
14 -18 tahun	11mg	9mg	12mg	13mg
>19 tahun	11mg	8mg	11mg	12mg

2.10 Skema Pengaruh Zink terhadap Alergi Saluran Pernapasan



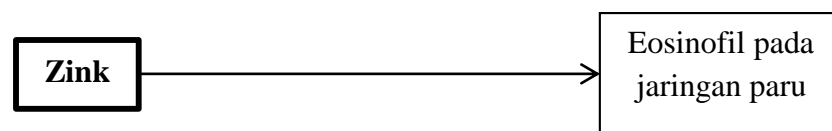
Gambar 2. Skema pengaruh zink terhadap alergi saluran pernapasan ^{5,15-17}

2.11 Kerangka Teori



Gambar 3. Kerangka teori

2.12 Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka konsep

2.13 Hipotesis

2.13.1 Hipotesis mayor

Suplementasi zink berpengaruh menurunkan jumlah eosinofil pada jaringan paru mencit BALB/c dengan sensitisasi ovalbumin

2.13.2 Hipotesis minor

1. Jumlah eosinofil pada jaringan paru yang diberikan sensitisasi ovalbumin lebih tinggi dibandingkan mencit BALB/c yang tidak diberikan sensitisasi ovalbumin.
2. Jumlah eosinofil pada jaringan paru mencit BALB/c yang diberikan sensitisasi ovalbumin dan suplementasi zink lebih rendah dibandingkan mencit BALB/c yang hanya diberikan sensitisasi ovalbumin.