

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Rinitis Alergi

2.1.1 Definisi dan Klasifikasi

Rinitis alergi (RA) adalah reaksi inflamasi pada mukosa hidung yang diperantarai oleh IgE². Gejala khas rinitis alergi ditandai dengan hidung tersumbat, bersin-bersin dan ingus yang encer. Rinitis alergi merupakan penyakit multifaktorial yang diinduksi interaksi gen lingkungan. Untuk menimbulkan reaksi alergi harus dipenuhi 2 faktor, yaitu adanya sensitivitas terhadap suatu alergen (atopi) yang biasanya bersifat hereditas dan adanya kontak ulang dengan alergen tersebut. Contoh alergen tersebut antara lain serbuk bunga, bulu hewan maupun debu rumah¹⁴.

Klasifikasi Rinitis Alergi

Dahulu rinitis alergi dibedakan dalam 2 macam berdasarkan sifat berlangsungnya, yaitu:¹⁵

1. Rinitis alergi musiman (seasonal, hay fever, polinosis)
2. Rinitis alergi sepanjang tahun (perennial)

Gejala keduanya hampir sama, hanya berbeda dalam sifat berlangsungnya.

Saat ini digunakan klasifikasi rinitis alergi berdasarkan rekomendasi dari WHO Initiative ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) tahun 2000, yaitu berdasarkan sifat berlangsungnya dibagi menjadi :

1. Intermiten (kadang-kadang): bila gejala kurang dari 4 hari/minggu atau kurang dari 4 minggu.

2. Persisten/menetap bila gejala lebih dari 4 hari/minggu dan atau lebih dari 4 minggu.

Sedangkan untuk tingkat berat ringannya penyakit, rinitis alergi dibagi menjadi:

1. Ringan, bila tidak ditemukan gangguan tidur, gangguan aktifitas harian, bersantai, berolahraga, belajar, bekerja dan hal-hal lain yang mengganggu.
2. Sedang atau berat bila terdapat satu atau lebih dari gangguan tersebut diata

2.1.2 Patofisiologi Alergi

Reaksi alergi terdiri dari 2 fase yaitu *Immediate Phase Allergic Reaction* atau Reaksi Alergi Fase Cepat (RAFC) yang berlangsung sejak kontak dengan alergen sampai 1 jam setelahnya dan *Late Phase Allergic Reaction* atau Reaksi Alergi Fase Lambat (RAFL) yang berlangsung 2-4 jam dengan puncak 6-8 jam (fase hiper-reaktifitas) setelah pemaparan dan dapat berlangsung sampai 24-48 jam¹⁴.

Pada kontak pertama dengan alergen atau tahap sensitisasi, makrofag atau monosit yang berperan sebagai sel penyaji (*Antigen Presenting Cell/APC*) akan menangkap alergen yang menempel di permukaan mukosa hidung. Setelah diproses, antigen akan membentuk fragmen pendek peptida dan bergabung dengan molekul HLA kelas II membentuk kompleks peptida MHC kelas II (*Major Histocompatibility Complex*) yang kemudian dipresentasikan pada sel T helper (Th0). Kemudian sel penyaji akan melepas sitokin seperti interleukin 1 (IL-1) yang akan mengaktifkan Th0 untuk berproliferasi menjadi Th1 dan Th2. Th2 akan

menghasilkan berbagai sitokin seperti IL-3, IL-4, IL-5, dan IL-13. IL-4 dan IL-13 dapat diikat oleh reseptornya dip permukaan sel limfosit B, sehingga limfosit B menjadi aktif dan akan memproduksi imunoglobulin E (IgE). IgE di sirkulasi darah akan masuk ke jaringan dan di ikat oleh reseptor IgE di permukaan sel mastosit atau basofil (sel mediator) sehingga kedua sel ini menjadi aktif. Proses ini disebut sensitisasi yang menghasilkan sel mediator yang tersensitisasi. Bila mukosa yang sudah tersensitisasi terpapar dengan alergen yang sama, maka kedua rantai IgE akan mengikat alergen spesifik dan terjadi degranulasi (pecahnya dinding sel) mastosit dan basofil dengan akibat terlepasnya mediator kimia yang sudah terbentuk (*Preformed Mediator*) terutama histamin. Selain histamin juga dikeluarkan *Newly Formed Mediators* antara lain prostaglandin D2 (PGD2), Leukotrien D4 (LT D4), Leukotrien C4 (LT D4), bradikinin, *Platelet Activating Factor* (PAF) dan berbagai sitokin (IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, GM-CSF (*Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor*)). Inilah yang disebut sebagai reaksi alergi fase cepat⁹.

Histamin akan merangsang reseptor H1 pada ujung syaraf vidianus sehingga menimbulkan rasa gatal pada hidung dan bersin-bersin. Histamin juga akan menyebabkan kelenjar mukosa dan sel goblet mengalami hipersekresi dan permeabilitas kapiler meningkat sehingga terjadi rinore. Gejala ini adalah hidung tersumbat akibat vasodilatasi sinusoid. Selain histamin merangsang ujung syaraf vidianus, juga menyebabkan rangsangan pada mukosa hidung sehingga terjadi pengeluaran *Inter Cellular Adhesion Molecule 1* (ICAM 1)¹⁴.

Pada RAFC, sel mastosit juga akan melepaskan molekul kemotaktik yang menyebabkan akumulasi sel eosinofil dan netrofil di jaringan target. Gejala akan

berlanjut dan mencapai puncak 6-8 jam setelah pemaparan. Pada RAFL ini ditandai dengan penambahan jenis dan jumlah sel inflamasi seperti eosinofil, limfosit, netrofil, basofil dan mastosit di mukosa hidung serta peningkatan sitokin seperti IL-3, IL-4, IL-5 dan *Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor* (GM-CSF) dan *Inter Cellular Adhesion Molecule* (ICAM 1) pada sekret hidung. Timbulnya gejala hiperaktif atau hiperresponsif hidung adalah akibat peranan eosinofil dengan mediator inflamasi dari granulnya seperti *Eosinophilic Cationic Protein* (ECP), *Eosinophilic Derived Protein* (EDP), *Major Basic Protein* (MBP) dan *Eosinophilic Peroxidase* (EPO). Pada fase ini, selain faktor spesifik (alergen), iritasi oleh faktor non spesifik memperberat gejala seperti asap rokok, bau yang merangsang, perubahan cuaca dan kelembaban udara yang tinggi¹⁴.

2.1.3 Mekanisme Inflamasi Saluran Napas dan Paru

Inflamasi mempunyai peran utama dalam patofisiologi rinitis alergi dan asma. Inflamasi saluran napas melibatkan interaksi beberapa tipe sel dan mediator yang akan menyebabkan gejala rinitis dan asma. Inhalasi antigen mengaktifkan sel mast dan sel Th2 di saluran napas. Keadaan tersebut akan merangsang produksi mediator inflamasi seperti histamin dan leukotrien dan sitokin seperti IL4 dan IL-5. Sitokin IL-5 akan menuju ke sumsum tulang menyebabkan diferensiasi eosinofil. Eosinofil sirkulasi masuk ke daerah inflamasi alergi dan mulai mengalami migrasi ke paru dengan rolling (menggulir di endotel pembuluh darah daerah inflamasi), mengalami aktivasi, adhesi, ekstrasvasasi dan kemotaksis. Eosinofil berinteraksi dengan selektin kemudian menempel di endotel melalui perlekatannya dengan integrin di superfamili immunoglobulin protein adhesi yaitu *vascular cell adhesion molecule 1* (VCAM 1) dan *intercellular adhesion molecule*

1 (ICAM 1). Eosinofil, sel mast, basofil, limfosit T dan sel Langerhan masuk ke saluran napas melalui pengaruh beberapa kemokin dan sitokin seperti RANTES, eotaksin, *monocyte chemotactic protein 1* (MCP 1) dan *macrophag inflammatory protein 1 α* (MIP 1 α) yang dilepas oleh sel epitel. Eosinofil teraktivasi melepaskan mediator inflamasi seperti leukotrien dan protein granul untuk menciderai saluran napas. Survival eosinofil diperlama oleh IL-4 dan GM-CSF, mengakibatkan inflamasi saluran napas yang persisten.¹⁶

Aspek dasar yang dibutuhkan untuk menghasilkan respons inflamasi yang dimediasi IgE di paru nampaknya sama pada pasien alergi dengan atau tanpa asma. Akan tetapi faktor yang bertanggung jawab untuk menentukan mengapa lebih banyak menderita rinitis saja dibanding rinitis dan asma masih belum diketahui secara pasti. Akumulasi sel mast pada saluran napas merupakan patofisiologi penting baik pada asma maupun rinitis alergi. Efek biokimia spesifik akibat degranulasi sel mast hampir sama pada saluran napas atas maupun bawah. Sedangkan efek fisiologis memiliki perbedaan. Edema mukosa yang di mediasi oleh sel mast terjadi baik di saluran napas atas maupun bawah, akan menyebabkan obstruksi. Sedangkan kontraksi otot polos saluran napas bawah lebih berat dalam merespons inflamasi dibanding saluran napas atas. Histamin tidak begitu kuat dalam menyebabkan bronkokonstriksi, sehingga perannya pada saluran napas atas dan bawah berbeda. Akibatnya efek antihistamin lebih bermakna pada rinitis alergi daripada asma.¹⁷

Imunoglobulin E menempel pada sel mast jaringan dan basofil sirkulasi melalui reseptor dengan afinitas tinggi yang diekspresikan oleh permukaan sel. Alergen menempel pada IgE spesifik dan merangsang aktivasi sel dengan melepas

beberapa mediator seperti histamin, leukotrien, prostaglandin dan kinins. Hal tersebut menyebabkan terjadi gejala rinitis dan asma melalui pengaruh langsung terhadap reseptor syaraf dan pembuluh darah pada saluran napas dan juga pada reseptor otot polos.¹⁸

Histamin dan leukotrien dilepas dari basofil maupun sel mast dan akan menyebabkan timbulnya gejala secara cepat dalam beberapa menit. Gejala pada saluran napas atas meliputi rasa gatal pada hidung, bersin dan rinorea. Sedangkan gejala pada saluran napas bawah meliputi bronkokonstriksi, hipersekresi kelenjar mukus, sesak napas, batuk dan mengi. Respons berikutnya akibat degranulasi sel mast karena terinduksi antigen disebut reaksi tipe lambat. Baik pada saluran napas atas dan bawah, respons tipe lambat ini menimbulkan gejala obstruksi.¹⁸

Reaksi fase lambat diawali dengan pajanan alergen oleh *antigen presenting cell* (APC) ke sel Th2 CD4, selanjutnya terjadi pengeluaran sitokin yaitu IL-3, IL-5 dan GM-CSF. Interleukin 5 dan GM-CSF menyebabkan penarikan dan aktivasi eosinofil. Eosinofil yang teraktivasi mengeluarkan berbagai *growth factor*, enzim elastase dan metaloproteinase, kemokin (RANTES, MIP) 1α , eotaksin, mediator lipid dan sitokin. Akibatnya terjadi edema submukosa dan hiperreaktivitas bronkus. eosinofil menghasilkan mediator lipid, protein granul kristaloid, sitokin dan kemokin. Mediator lipid, protein granul kristaloid, sitokin dan kemokin mempunyai peran dalam patogenesis asma fase lambat.¹⁹

Sel basofil memainkan peranan penting reaksi tipe lambat ini pada saluran napas atas tapi tidak pada saluran napas bawah. Meskipun demikian respons tipe lambat baik pada saluran napas atas maupun bawah diwujudkan oleh masuknya sel

inflamasi terutama sel eosinofil ke dalam saluran napas dan peningkatan reaktifitas saluran napas.¹⁹

Infiltrasi eosinofil pada rinitis alergi dan asma dapat timbul akibat pelepasan berbagai mediator dan sitokin dari sel mast, limfosit T, sel epitel dan kalau dari saluran napas dari sel otot polos. Kerusakan jaringan baik pada rinitis maupun asma dimediasi oleh eosinofil. Manfaat leukotrien sebagai kemoatraktan untuk eosinofil dan mediator yang dihasilkan oleh eosinofil adalah terbatas. Leukotrien mempunyai banyak cara kerja biologis yang penting dalam menyebabkan patofisiologi asma dan rinitis. Salah satunya adalah mempunyai kemampuan menyebabkan atau meningkatkan kontraksi otot polos, sekresi mukus, permeabilitas pembuluh darah dan infiltrasi sel. Enzim *5-Lipoxygenase* (5-LO) merupakan enzim penting dalam menghasikan leukotrien. Inhibisi kerja 5-LO atau antagonis kerja cysteinylleukotrien pada receptornya (cysteinil LT) mempunyai efek yang bermakna pada penderita rinitis dan asma.²⁰

Mekanisme aktivasi eosinofil pada saluran napas atas dan bawah masih belum banyak diketahui tetapi mekanisme utamanya tampak sama dan berhubungan dengan adhesi molekul. Molekul adhesi dapat meningkatkan proses sekresi eosinofil. Jadi sitokin, mediator, interaksi matriks dan rangkaian utama saluran napas atas dan bawah adalah sama. Rangkaian utamanya adalah akibat melekatnya sel inflamasi pada endotel maupun protein matriks melalui matriks spesifik yang akan menyebabkan proses inflamasi seperti sekresi leukotrien.

Eosinofil juga terlibat dalam *airway remodelling* yang akan menyebabkan *refractory asthma*. Akan tetapi masih sulit untuk mendefinisikan secara pasti apakah *airway remodelling* merupakan proses fisiologis, farmakologis atau

anatomis. Fibrosis subendotel terlihat pada proses remodeling asma alergi tetapi bukan merupakan proses analog pada rinitis alergi. Hal tersebut akibat dari perbedaan respons *end organ*. Eosinofil menghasilkan sitokin, kemokin, mediator lipid dan growth factor dan mampu menyebabkan peningkatan sekresi mukus, menyebabkan fibrosis subepitel. Eosinofil teraktivasi melepaskan protein toksik yang mengakibatkan kerusakan jaringan saluran napas yaitu *major basic protein* (MBP) dan *eosinophil cationic protein* (ECP) yang merusak sel epitel dan syaraf, *eosinophil derived neurotoxin* (EDN), *eosinophil peroxidase* dan mediator lipid.

Eosinofil menghasilkan protein yang menyebabkan fibrogenesis dan angiogenesis yang dapat mengaktifkan sel mesenkim dan merangsang sintesis protein *extracellular matrix* (ECM). Aktivasi fibroblas dilakukan oleh IL-4, IL-6, IL-11, IL-13, IL-17, TGF- β , NGF dan PDGF. Sitokin tersebut akan menyebabkan diferensiasi dan migrasi fibroblas. *Transforming growth factor* (TGF)- β dan *fibroblast growth factor* (FGF)-2 mempunyai pengaruh langsung terhadap otot polos saluran napas. Eosinofil menghasilkan *angiogenic factor* yaitu VEGF dan angiogenin. Sel endotel diaktifkan oleh FGF-2 dan *tumor necrosis factor* (TNF)- α . Aktivasi sel epitel, sintesis ECM dan hipersekresi mukus akibat pelepasan sitokin derivat eosinofil yakni TGF- β , IL-4, IL-13 dan TGF- α .²⁰

Faktor lain yang menyebabkan perbedaan respons pada hidung dan paru adalah ukuran saluran napas, suplai darah permukaan dan paparan lingkungan. Perbedaan penting lainnya adalah lamanya sel inflamasi, mediator dan sitokin tinggal dan mekanisme perbaikan epitel setelah proses inflamasi. Terdapat waktu tinggal sel inflamasi dan perbaikan kerusakan epitel yang lebih lama pada saluran napas bawah dibanding atas setelah terpajan antigen. Perbedaan epitel saluran napas atas

dan bawah adalah dalam hal *epithelial shedding* dan heterogenitas epitel. *Epithelial shedding* pada asma lebih sering terjadi daripada rinitis alergi. Epitel saluran napas bawah menghasilkan zat yang menyebabkan bronkokonstriksi antara lain mediator lipid, endotelin dan sitokin yang akan menyebabkan perburukan gejala. Hal tersebut tidak terjadi pada saluran napas atas. Heterogenitas epitel saluran napas bawah yang lebih besar daripada atas akan menyebabkan durasi inflamasi yang lebih lama. Perbedaan penting lainnya adalah keterlibatan otot polos. Otot polos saluran napas merupakan sel sekresi yang merupakan bagian dari proses autokrin. Saluran napas atas mempunyai sedikit otot polos berakibat terdapat perbedaan gejala rinitis alergi dan asma. Otot polos saluran napas dapat menghasilkan RANTES, eotaksin, GM-CSF dan *prostaglandin E2* (PGE2) yang bisa berperan dalam bronkokonstriksi maupun bronkodilatasi.²⁰

Hidung mempunyai perbedaan dalam hal banyaknya terpajan alergen dan iritan lingkungan. Demikian juga berbeda tingkatan dan mekanisme molekul efektor seperti histamin dan leukotrien yang menghasilkan efek patologis pada hidung dibandingkan pada paru. Jadi dapat disimpulkan bahwa terdapat persamaan dan juga perbedaan dalam hal tipe dan peran sel efektor dan mediator dalam patogenesis rinitis alergi dan asma. Hal tersebut akan menyebabkan persamaan dan perbedaan dalam hal tanda dan gejala rinitis alergi dan asma.²⁰

2.1.4 Gejala Klinis

Gejala klinis rinitis alergi yang khas ialah terdapatnya serangan bersin yang berulang. Bersin merupakan gejala normal, yang merupakan mekanisme

fisiologik, yaitu proses pembersihan diri (*self cleaning process*). Bersin dianggap patologik, bila terjadinya lebih dari lima kali setiap serangan, terutama merupakan gejala pada reaksi alergi fase cepat dan kadang-kadang pada reaksi alergi fase lambat sebagai akibat pelepasan histamin. Gejala lain ialah keluar ingus (rinore) yang encer dan banyak, hidung tersumbat, hidung dan mata gatal, yang kadang-kadang disertai dengan banyak air mata keluar (lakrimasi). Sering kali gejala yang timbul tidak lengkap, terutama pada anak. Kadang-kadang keluhan hidung tersumbat merupakan keluhan utama atau satu-satunya gejala yang diutarakan oleh pasien. Gejala spesifik lain ialah terdapatnya bayangan gelap di daerah bawah mata yang terjadi karena stasis vena sekunder akibat obstruksi hidung. Gejala ini disebut *allergic shiner*. Selain dari itu menggosok-gosok hidung karena gatal dengan punggung hidung, keadaan ini disebut sebagai *allergic salute*. Keadaan menggosok hidung ini lama kelamaan akan mengakibatkan timbulnya garis melintang di dorsum nasi bagian sepertiga bawah yang disebut *allergic crease*²¹.

2.1.5 Komorbiditas Rinitis Alergi dengan Asma

Rinitis alergi dapat memiliki komorbiditas dengan beberapa penyakit, seperti konjungtivitis, sinusitis, faringitis, otitis media, dan asma. Rinitis alergi merupakan faktor risiko terjadinya asma. Keduanya merupakan penyakit inflamasi saluran pernapasan dengan perantara IgE, seringkali disebut sebagai “*united airway disease*”. Asma memiliki karakteristik obstruktif pada bronkus dapat diperberat dengan rinitis alergi. Hubungan antara keduanya dikaitkan dengan beberapa teori, seperti aliran mediator inflamasi dengan adanya post-nasal drip dan aliran sistemik dari mukosa hidung menuju bronkus dan paru. Histamin

dan prostaglandin D₂ sebagai mediator inflamasi rinitis alergi berperan dalam vasodilatasi mukosa dan konstriksi otot polos bronkus, sehingga menyebabkan penyempitan dari saluran napas. Hipersekresi mukus terjadi pada saluran pernapasan atas dan bawah. Penyakit inflamasi pada rinitis alergi dan asma memiliki gambaran histopatologis yang sama, begitu pula dengan kondisi eosinofilia yang terjadi di kedua lokasi yaitu saluran pernapasan atas dan bawah.^{5,17}

2.2 Vitamin D

2.2.1 Definisi Vitamin D

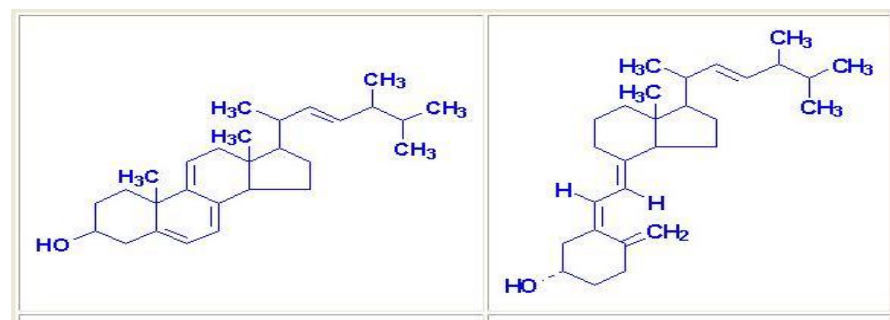
Vitamin D tergolong vitamin yang mudah larut dalam lemak dan merupakan prahormon jenis sterol^{7,22}. Vitamin D merupakan kelompok senyawa sterol yang terdapat di alam. Di alam, vitamin D banyak di temukan pada makanan contohnya minyak ikan, hati, kuning telur, dan beberapa makanan hewani lainnya⁷. Vitamin D terdiri dari dua jenis, yaitu vitamin D₂ (*ergokalsiferol*) dan vitamin D₃ (*kholekalsiferol*). Ergokalsiferol biasanya terdapat dalam tanaman, sedangkan kholekalsiferol terdapat pada hewan. Pada tumbuhan, iradiasi ergosterol menyebabkan terbentuknya ergokalsiferol (vitamin D₂). Pada hewan, iradiasi 7 α -dehidrokolesterol menghasilkan kholekalsiferol (vitamin D₃)⁸.

Tabel 2. Dosis Harian Vitamin D²³

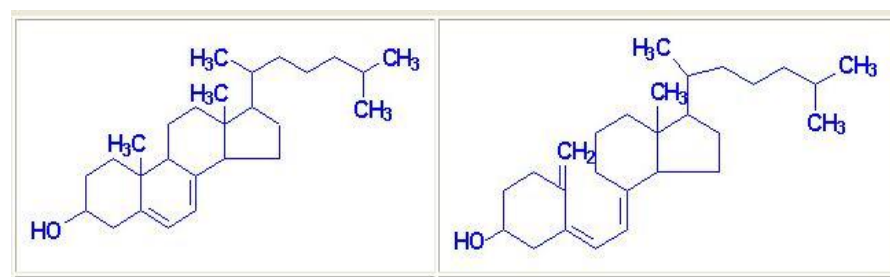
Usia	Dosis Vitamin D per Hari
<1 tahun	400IU
1-19 tahun	600IU
19-70 tahun	600IU
>70 tahun	800IU

2.2.2 Struktur Kimia Vitamin D

Vitamin D termasuk dalam grup sterol. Vitamin D terdiri dari dua jenis, yaitu vitamin D₂ (ergokalsiferol) dan vitamin D₃ (kholekalsiferol) ⁸



Ergokalsiferol



Kholekalsiferol

Gambar 1. Struktur kimia ergokalsiferol dan kholekalsiferol⁷

2.2.3 Metabolisme Vitamin D

Vitamin D dibentuk melalui proses metabolisme yang kompleks. Ada dua sumber vitamin D untuk digunakan tubuh. Pertama, bahan baku vitamin D dari makanan sehari-hari berupa vitamin D₂ (ergocalciferol). Kedua, provitamin D yang terdapat di kulit berupa vitamin D₃ (cholecalciferol). Sumber vitamin D dari makanan setelah diserap di usus, dibawa ke hati. Di hati vitamin D diubah menjadi 25-hidroksivitamin D [25(OH)D]. Selanjutnya, 25(OH)D memasuki ginjal. Di dalam ginjal, vitamin ini diubah menjadi vitamin D yang aktif: 1,25-dihidroksivitamin D [1,25(OH) D]²⁴.

Provitamin (7-dehidrokolesterol) adalah produk antara dari sintesa kolesterol dari ergosterol. Provitamin diproduksi melimpah di kulit hewan vertebrata, termasuk manusia. Ketika kulit terpapar dengan sinar matahari, provitamin D pada sel epidermis dan dermis kulit menyerap radiasi sinar ultraviolet. Radiasi sinar ultraviolet, kemudian, mengubah provitamin D menjadi previtamin D. Karena provitamin D tidak tahan panas, pemanasan sedikit saja akan mengubahnya menjadi vitamin D. Vitamin D tersebut mengalami proses hidroksilasi di hati dan ginjal, enzim-enzim hati akan menambahkan gugus hidroksil (OH) pada colecalciferol maupun ergocalciferol menghasilkan 25-dihydroxyvitamin D₃ (calcidiol). Calcidiol akan disintesis di ginjal dan menerima tambahan satu gugus hidroksil menjadi 1,25-dihydroxyvitamin D₃ (calcitriol), yang hidroksilasi oleh ginjal tersebut terjadi karena aktifitas 1- α -hydroxylase yang dikontrol secara langsung oleh hormon paratiroid dan secara tidak langsung oleh kadar kalsium dalam darah. Bentuk aktif vitamin D (1,25-dihydroxyvitamin D₃) akan berikatan dengan protein sebelum diedarkan ke organ tubuh lain. Dalam

sel tubuh, reseptor nuklear yang spesifik akan mengurai ikatan tersebut dan melepaskan protein ke dalam darah, sedangkan vitamin D akan tetap berada di dalam sel. Organ yang memiliki reseptor nuklear spesifik diantaranya adalah tulang, kulit, otot lurik, kardiomyosit, sel endotelial vaskular, monosit, dan limfosit T dan B yang aktif^{25,26}

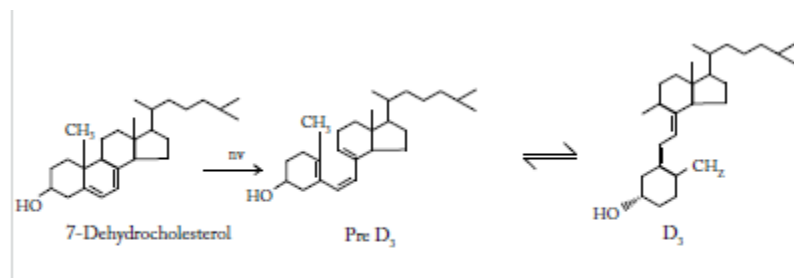


Figure 1. The latter spontaneously isomerizes to vitamin D₃

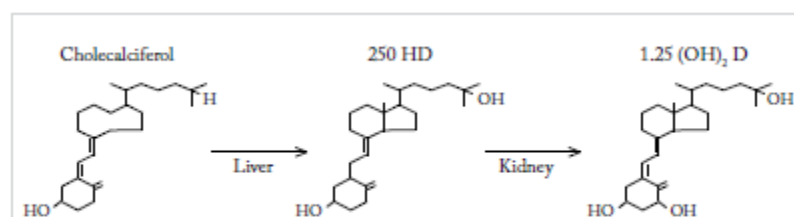


Figure 2. The latter reaction is carried out in the kidney

Gambar 2. Metabolisme Vitamin D⁷

2.2.4 Manfaat Vitamin D

Manfaat vitamin D penting untuk pengaturan tulang dan metabolisme otot dalam tubuh manusia⁹. Vitamin D juga berperan dalam perkembangan sistem imun termasuk perkembangan sel T regulasi. T regulasi berperan dalam keseimbangan Th1 dan Th2, pertumbuhan dan perkembangan paru setelah lahir yang dipengaruhi oleh proliferasi otot polos saluran pernafasan dan penurunan proses inflamasi otot pernapasan. Vitamin D dapat menurunkan kejadian inflamasi dan penyakit infeksi pada saluran pernapasan, meningkatkan fungsi

paru, mengurangi sensitivitas saluran pernapasan dan mengurangi hipersensitivitas terhadap aeroalergen dan diet³.

Vitamin D juga berperan dalam perkembangan sistem imun^{3,12,27}

- Efek vitamin D pada sistem imun bawaan

Reaksi sistem imun bawaan terdiri dari semua mekanisme yang menolak infeksi, tetapi tidak membutuhkan pengenalan spesifik akan patogen. Beberapa aspek kekebalan bawaan dipengaruhi oleh vitamin D.

Ekspresi reseptor pengenalan pola, yang mengaktifkan reaksi kekebalan bawaan seperti reseptor Toll-like (TLR) pada monosit dihambat oleh Vitamin D, yang menyebabkan supresi TLR inflamasi. Vitamin D memicu autophagy pada makrofag manusia, yang membantu dalam pertahanan terhadap infeksi oportunistik. Vitamin D juga menginduksi peptida antimikroba endogen dalam sel epitel kulit manusia dan paru, sehingga memperkuat barier untuk melawan alergen lingkungan

- Efek vitamin D pada sistem imun adaptif

Vitamin D akan berpengaruh terhadap Th2 melalui peningkatan IL-4 dan IL-13 dan penurunan IL-5. IL-4 dan IL-13 menginduksi kelas IgM menjadi IgE. Molekul IgE pada permukaan sel mast menyebabkan degranulasi sel mast dan pelepasan mediator-mediator inflamasi tambahan. IL-5 berperan dalam aktivasi dan rekrutmen eosinofil ke saluran nafas.^{10,11}

2.3 Ovalbumin

Ovalbumin (OVA) merupakan protein utama yang berasal dari putih telur berupa glikoprotein dengan berat molekul 45.000 dalton. Molekulnya terdiri dari polipeptida berupa dua atau lebih gugus fosfat dengan rantai manosa dan

residu glikosamin. Sensitisasi dengan ovalbumin baik secara inhalasi, oral maupun intraperitoneal terbukti dapat merubah kecenderungan respon imun mencit ke arah Th2.⁶

2.4 Eosinofil

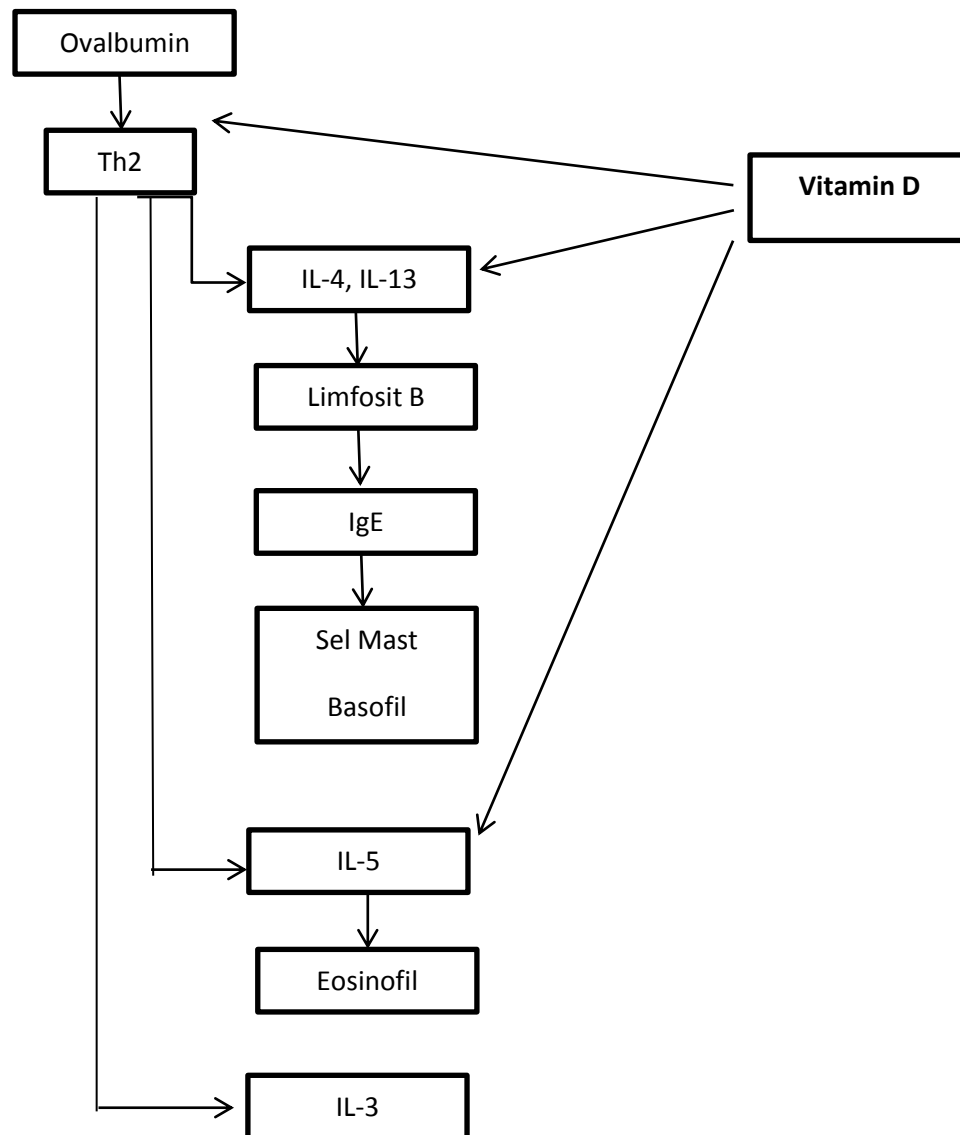
Jumlah eosinofil hanya 1-4 % leukosit darah, mempunyai garis tengah 9µm (sedikit lebih kecil dari neutrofil). Inti biasanya berlobus dua, retikulum endoplasma mitokondria dan apparatus golgi kurang berkembang. Mempunyai granula ovoid dengan eosin asidolitik, granula adalah lisosom yang mengandung fosfatase asam, katepsin, ribonuklease, tapi tidak mengandung lisosim. Eosinofil mempunyai pergerakan amuboid, dan mampu melakukan fagositosis, lebih lambat tapi lebih selektif dibanding neutrofil. Eosinofil memfagositosis kompleks antigen dan anti bodi, ini merupakan fungsi eosinofil untuk melakukan fagositosis selektif terhadap kompleks antigen dan antibodi. Eosinofil mengandung profibrinolisin, diduga berperan mempertahankan darah dari pembekuan, khususnya bila keadaan cairnya diubah oleh proses-proses Patologi. Kortikosteroid akan menimbulkan penurunan jumlah eosinofil darah dengan cepat²⁸.

Diferensiasi eosinofil terjadi akibat pengaruh dari *T-cell derived eosinophilopoietic cytokines* dan *growth factor* yaitu interleukin-5 (IL-5), interleukin-3 (IL-3), dan *Granulocyte/Macrophage-Colony Stimulating Factor* (GM-CSF). IL-3 dan GM-CSF memiliki peran dalam hematopoiesis turunan sel darah yang lain, sedangkan IL-5 bersifat lebih spesifik terhadap perkembangan dari eosinofil. Eosinofil memiliki fungsi yang dijalankan dalam peran yang

berbeda, yaitu dalam peran efektor dan peran kolaboratif. Eosinofil memiliki kemampuan melakukan fagositosis dan eliminasi bakteri dan mikroorganisme lainnya. Eosinofil menghasilkan dua mediator lipid yang terlibat dalam penyakit alergi (termasuk asma) yaitu leukotrien C4 dan *Platelet-Activating Factor* (PAF). Mediator tersebut menyebabkan kontraksi otot polos saluran napas, meningkatkan produksi mukus, meningkatkan permeabilitas vaskular, dan membantu infiltrasi eosinofil dan neutrofil. Eosinofil diyakini memiliki kemampuan untuk bekerja sama dengan limfosit dan sel imun serta mesenkimal lain yang berperan dalam kesehatan dan penyakit, seperti kemampuan berperan sebagai *antigen presenting cell* (APC)²⁹.

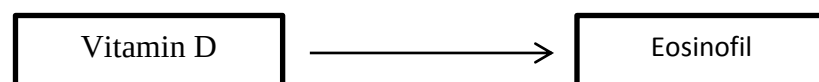
Stimulasi antigen yang berasal dari alergen dan antigen ekstraselular menyebabkan terbentuknya IL-4 dengan konsentrasi tinggi sehingga sel T *naïve* berdiferensiasi menjadi sel Th2. Interleukin 4 berperan menghambat terbentuknya sel Th1. Sel Th2 akan menyekresikan sitokin seperti Interleukin 4, 5, dan 13 (IL-4, IL-5, IL-13). Interleukin 4 dan 13 menyebabkan sel B berdiferensiasi menjadi sel Plasma yang memproduksi IgE. Interleukin 5 (IL-5) menyebabkan terjadinya eosinofilopoiesis dan aktivasi eosinofil. Antibodi IgE akan berikatan dengan reseptor Fc pada sel mast dan basofil³⁰.

2.5 Kerangka Teori



Gambar 3. Kerangka Teori

2.6 Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka Konsep

2.7 Hipotesis

2.7.1 Hipotesis Mayor

Pemberian suplemen vitamin D berpengaruh terhadap jumlah eosinofil jaringan paru mencit *Balb/c* yang diinduksi ovalbumin.

2.7.2 Hipotesis Minor

- a. Terdapat perbedaan jumlah eosinofil jaringan paru mencit pada kelompok yang diberi pakan standar dengan kelompok yang diinduksi ovalbumin.
- b. Terdapat perbedaan jumlah eosinofil jaringan paru mencit pada kelompok yang diberi pakan standar dengan kelompok yang diinduksi ovalbumin dan diberi suplemen vitamin D.
- c. Terdapat perbedaan jumlah eosinofil jaringan paru mencit kelompok yang diinduksi ovalbumin dengan kelompok yang diinduksi ovalbumin dan diberi suplemen vitamin D.