

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Alergi

2.1.1 Definisi Alergi

Alergi merupakan bagian dari reaksi hipersensitivitas, yaitu respon imun yang berlebihan terhadap suatu antigen atau alergen, dikenal dengan istilah hipersensitivitas tipe I.⁴ Reaksi hipersensitivitas tipe I juga disebut sebagai hipersensitivitas cepat (*immediate hypersensitivity*) karena reaksi yang terjadi secara cepat dalam beberapa menit setelah paparan antigen, setelah itu diikuti respon lambat (*late-phase reaction*) atau reaksi alergi fase lambat (RAFL) yang terjadi selang beberapa jam, yaitu reaksi inflamasi yang disebabkan oleh adanya infiltrasi sel-sel inflamasi seperti neutrofil, eosinofil, dan makrofag. Reaksi hipersensitivitas tipe I ini merupakan gabungan dari reaksi alergi fase cepat (RAFC) dan reaksi alergi fase lambat (RAFL) terhadap paparan suatu alergen.^{4,5}

Hipersensitivitas tipe I adalah reaksi hipersensitivitas yang terjadi ketika antigen berikatan dengan antibodi *immunoglobulin E* (IgE) pada permukaan sel mast yang menyebabkan sel mast mengalami degranulasi dan mengeluarkan beberapa mediator inflamasi. Alergen yang terlibat di reaksi hipersensitivitas ini merupakan antigen spesifik yang pada individu normal tidak menunjukkan gejala klinis, namun beberapa individu

merespon substansi tersebut dengan memproduksi sejumlah besar IgE dan mengakibatkan terjadinya berbagai manifestasi klinis alergi.⁴

2.1.2 Manifestasi Klinis Alergi

Manifestasi klinis dari reaksi alergi dapat berupa urtikaria (*hives*), eksim atau dermatitis atopik (*eczema*), rinitis alergi (*hay fever*), konjungtivitis alergi, alergi makanan dan asma.¹ Manifestasi klinis tersebut terjadi tergantung pada rute masuknya alergen ke dalam tubuh manusia dan lokasi sel mast yang telah berikatan dengan IgE untuk suatu alergen spesifik tertentu (sel mast yang telah tersensitisasi). Manifestasi klinis alergi tersebut terjadi diakibatkan adanya kecenderungan genetik untuk reaksi hipersensitivitas yang dikenal dengan istilah atopi.⁴

Istilah atopi sering digunakan untuk menggambarkan penyakit yang berhubungan dengan IgE. Individu atopik memiliki kecenderungan bawaan untuk menghasilkan antibodi IgE terhadap alergen spesifik dan memiliki manifestasi klinis penyakit atopik seperti rinitis alergi, asma dan dermatitis atopik. Pada individu atopik, respon terhadap alergen terjadi secara berlebihan, selain memiliki kadar serum antibodi IgE yang tinggi, juga tes kulit (*skin prick test*) positif terhadap ekstrak alergen.²⁶

2.1.3 Paparan Alergen

Alergen yang menyebabkan respon hipersensitivitas pada individu dengan atopi merupakan suatu protein atau substansi kimia yang terikat protein.⁵ Alergen tipikal ini termasuk protein dalam serbuk sari (*pollen*),

tungau (*house dust mites*), bulu binatang, makanan, jamur (*mold*) dan obat-obatan seperti antibiotik penisilin.²⁷ Tidak seperti infeksi oleh kuman yang menstimulasi respon imun bawaan yang menyebabkan dominasi produksi T_H1, pada paparan oleh alergen menyebabkan tubuh merespon dengan dominasi produksi T_H2 yang memicu reaksi hipersensitivitas.⁵

Paparan alergen di dalam ruangan (*indoor allergen*) seperti tungau meningkatkan risiko terjadinya rinitis alergi. Tungau merupakan alergen utama penyebab penyakit alergi, terutama rinitis alergi dan asma.²⁸ *Dermatophagoides pteronyssinus* (*Der p*) dan *Dermatophagoides farinae* (*Der f*) adalah spesies tungau yang paling banyak dijumpai.²⁹

2.1.4 Faktor Risiko Alergi

a. Genetik

Risiko timbulnya gejala alergi lebih tinggi pada individu dengan riwayat keluarga dengan penyakit atopi dibandingkan tanpa atopi.¹ Gejala alergi pada anak yang mempunyai orang tua dengan alergi akan lebih parah dibandingkan dengan anak dengan orang tua tanpa alergi.³⁰ Anak yang memiliki saudara dengan penyakit alergi mempunyai hampir dua kali lipat risiko alergi makanan dibandingkan dengan yang tidak memiliki riwayat keluarga alergi. Risiko alergi makanan tertinggi pada anak dengan kedua orang tua alergi dan satu atau lebih saudara kandung dengan alergi.³¹

b. Usia

Perkembangan penyakit alergi atopi yang berhubungan dengan bertambahnya usia disebut dengan *atopic march*. Dermatitis alergi muncul pada 6 bulan pertama sampai beberapa tahun awal kehidupan.³² Anak dengan riwayat alergi susu sapi dengan IgE positif pada usia 7 bulan mempunyai risiko mempunyai hiperresponsivitas bronkhial pada usia sekolah.³³ Dermatitis alergi dengan IgE spesifik alergen yang muncul pada usia 2-4 tahun mempunyai risiko tinggi untuk berkembang menjadi asma dan rinitis alergi dibandingkan dermatitis alergi tanpa perantara IgE.³⁴ Prevalensi rinitis alergi terbesar pada masa anak-anak dan remaja usia sekolah, kemudian menurun secara signifikan seiring bertambahnya usia.³⁵

c. Stres

Hubungan antara stres dan sistem imun melalui 2 jalur yaitu *autonomic nervous system* (ANS) dan *axis hypothyseal-pituitary-adrenal* (HPA). Stres menstimulasi sekresi *adrenocorticotrophic hormone* (ACTH) dan mengaktivasi korteks adrenal untuk mensekresi kortisol dan katekolamin oleh medula. Kortisol dan katekolamin menghambat produksi IL-12 oleh T_H1. Kortisol juga berpengaruh langsung terhadap sel T_H2 sehingga meningkatkan produksi IL-4, IL-10, dan IL-13. ANS yang terdiri dari sistem saraf

simpatis dan parasimpatis di sistem saraf pusat (SSP), memodulasi sistem imun melalui neurotransmitter, neuropeptida, dan hormon. Stres dapat meningkatkan produksi noradrenalin dapat menurunkan produksi sitokin IL-12. Hal tersebut menyebabkan sistem imun menjadi dominan sel T_H2 sehingga memicu terjadinya reaksi alergi.³⁶

d. Lingkungan

Urbanisasi yang cepat dan industrialisasi di seluruh dunia telah meningkatkan polusi udara dan menyebabkan paparan terhadap populasi. Pada saat yang sama prevalensi penyakit asma dan alergi meningkat di negara-negara industri.³⁷ Paparan kronik polusi udara seperti *Nitric oxides* (NO dan NO_2), *volatile organic compounds*, ozon, sulfur dioksida (SO_2) dapat menginduksi gejala pada pasien dengan rinitis alergi.²⁸

2.1.5 Mediator dalam Reaksi Alergi

Gejala klinis alergi ditentukan oleh berbagai macam mediator yang berasal dari berbagai sel seperti sel mast, basofil, eosinofil dan neutrofil. Mediator-mediator tersebut antara lain:

1. Histamin

Histamin merupakan amin vasoaktif yang berada di dalam granula sitoplasma pada sel mast dan basofil, serta mempunyai reseptor di berbagai bagian tubuh. Efek histamin pada gejala alergi terutama di

pembuluh darah dan otot polos. Pelepasan histamin menyebabkan vasodilatasi, meningkatnya permeabilitas pembuluh darah serta kontraksi otot polos yang dapat menyebabkan manifestasi klinis pada rinitis alergi, urtikaria, bronkhospasme pada reaksi anafilaktik akut.^{4,16}

2. *Eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis* (ECF-A)

ECF-A adalah suatu tetrapeptida yang berada di dalam granulositoplasma sel mast. Pelepasan ECF menyebabkan migrasi eosinofil pada reaksi alergi.⁴

3. Prostaglandin (PGD₂)

PGD₂ adalah bioaktif yang berasal dari asam arakidonat yang dihasilkan melalui aktivitas COX. Mediator tersebut menimbulkan kontraksi otot polos, vasodilatasi, dan meningkatkan permeabilitas kapiler.¹⁶

4. Leukotrien

Leukotrien adalah mediator yang berasal dari asam arakidonat yang dihasilkan oleh sel mast mukosa dan basofil, dan mempunyai reseptor spesifik di otot polos bronkhus serta menyebabkan bronkhospasme persisten yang terjadi pada asma.⁵

5. *Platelet-activating factor* (PAF)

PAF adalah suatu fosfolipid yang dihasilkan oleh sel mast yang dapat menyebabkan bronkokonstriksi, hipotensi, permeabilitas pembuluh darah, serta efek kemotaksis terutama terhadap eosinofil.^{4,16}

6. Kemokin

Kemokin adalah bagian dari sitokin yang merangsang gerakan leukosit dan mengatur migrasi leukosit dari darah ke jaringan, seperti RANTES dan eotaxin.³⁸

7. Selektin dan Integrin Ligands

E-selektin dan ligan integrin (VCAM-1 dan ICAM-1) yang disintesis oleh sel endotel dan diekspresikan ke permukaan sel endotel berfungsi untuk adhesi leukosit yang beredar di pembuluh darah.³⁸

8. Sitokin Inflamasi

Sel mast dan sel T_H2 memproduksi berbagai macam sitokin yang terlibat dalam reaksi alergi. Sitokin bekerja dalam mengawali, mengatur, dan mempertahankan respon inflamasi alergi. Sitokin tersebut antara lain:

- a. IL-4, mempunyai peran utama dalam menstimulasi produksi IgE dan perkembangan T_H2 dari sel T_H0, mencegah aktivasi dan antagonis IFN- γ . Sitokin ini mengubah isotipe (*isotype switching*) sel B untuk memproduksi IgE dan ekspresi MHC-II.³⁹
- b. IL-5, merupakan aktivator pematangan dan diferensiasi eosinofil utama dan diproduksi oleh sel T_H2 dan sel mast yang telah diaktifkan.³⁹
- c. IL-13, diproduksi oleh sel T_H2 dan memiliki struktur yang homolog dengan IL-4, *isotype switching* sel B untuk memproduksi IgE,

berpengaruh terhadap otot polos saluran napas, serta merangsang produksi mukus oleh sel epitel paru.³⁹

- d. *Granulocyte Monocyte-Colony Stimulating Factor* (GM-CSF), diproduksi oleh sel T, berfungsi untuk menginduksi maturasi granulosit, monosit dan aktivasi makrofag.³⁹

2.2 Rinitis Alergi

2.2.1 Definisi Rinitis Alergi

Rinitis alergi merupakan bagian dari reaksi hipersensitivitas tipe I. Rinitis didefinisikan sebagai inflamasi mukosa hidung yang ditandai dengan berbagai gejala seperti bersin, gatal pada hidung, hidung tersumbat, *rhinorrhea*, serta *post-nasal drip*. Rinitis alergi merupakan reaksi inflamasi mukosa hidung akibat paparan alergen inhalan yang menyebabkan infiltrasi sel-sel inflamasi, mediator inflamasi, sitokin, dan kebocoran plasma.⁴⁰

2.2.2 Klasifikasi dan Diagnosis Rinitis Alergi

Menurut *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA) tahun 2001 klasifikasi rinitis alergi berdasarkan berlangsungnya gejala rinitis yaitu intermiten (*Intermittent Allergic Rhinitis* = IAR) dan persisten (*Persistent Allergic Rhinitis* = PER). Pada individu dengan IAR mengalami gejala alergi kurang dari 4 kali dalam seminggu selama kurang dari 4 minggu, sedangkan PER mengalami gejala lebih dari 4 kali dalam seminggu atau hampir setiap hari selama lebih dari 4 minggu.^{27,41}

Klasifikasi berdasarkan derajat keparahan yaitu rinitis ringan dan sedang-berat. Klasifikasi tersebut berdasarkan keparahan gejala alergi dan efeknya terhadap gangguan pada aktivitas sekolah dan pekerjaan, aktivitas sehari-hari dan gangguan tidur.⁴¹

Diagnosis rinitis alergi menurut ARIA tahun 2008 yaitu berdasarkan adanya gejala alergi tipikal dan tes diagnosis. Gejala tipikal pada rinitis alergi yaitu *rhinorrhea*, bersin, hidung tersumbat, dan gatal pada hidung. Prinsip tes diagnosis alergi yaitu berdasarkan adanya IgE spesifik alergen di kulit (tes kulit) yaitu *secara in vivo* dan IgE total di darah (*secara in vitro*).²⁷

2.3 Asma

2.3.1 Definisi Asma

Asma adalah penyakit inflamasi kronis pada saluran napas terkait dengan hiper-responsivitas dan obstruksi saluran napas bawah yang ditandai dengan gejala mengi, sesak napas, dan batuk. Atopi merupakan faktor predisposisi utama perkembangan asma, terutama pada anak-anak.²

2.3.2 Hubungan Asma dengan Rinitis Alergi

Rinitis alergi dan asma keduanya merupakan kondisi inflamasi pada saluran pernapasan dan seringnya merupakan komorbiditas.²⁷ Kedua penyakit ini memiliki penyebab yang sama, yaitu paparan alergen dengan sensitisasi alergi. Jalur utamanya adalah inflamasi alergi sistemik yang diperantarai IgE dalam merespon alergen inhalan.⁴² Beberapa mekanisme

kemungkinan penyebab yang menjelaskan hubungan antara rinitis dan asma adalah sebagai berikut:

- a. Hidung yang tersumbat pada rinitis alergi dapat memicu seseorang bernapas melalui mulut sehingga dapat meningkatkan kemungkinan saluran napas bawah terekspos udara kering, dingin dan alergen.^{9,43}
- b. Adanya *post nasal drip* memungkinkan perpindahan sitokin dan mediator inflamasi dari saluran napas atas ke saluran pernapasan bawah.⁴³
- c. Produksi IgE spesifik sistemik setelah sensitisasi alergi lokal dan kemampuan sel T untuk bermigrasi ke jaringan lain, menjelaskan bagaimana reaksi inflamasi alergi pada saluran napas atas menyebar ke saluran pernapasan yang lebih rendah.⁹

Rinitis alergi dan asma mempunyai pola inflamasi yang sama, di mana terdapat dominasi sel eosinofil dan sel T_H2 di jaringan saat terjadi reaksi inflamasi. Selain itu, struktur mukosa hidung mempunyai kemiripan dengan mukosa bronkhus. Oleh karena itu, adanya inflamasi di jaringan paru juga menggambarkan adanya inflamasi di saluran pernapasan atas saat terjadi reaksi alergi.⁴⁴

2.4 Patofisiologi Alergi di Saluran Pernapasan

2.4.1 Fase Sensitisasi

Alergen yang terinhalasi akan difagosit oleh makrofag dan sel dendritik yang berperan sebagai *Antigen Presenting Cell* (APC) yang

terdapat di saluran napas. Alergen yang tidak habis dicerna akan dipresentasikan ke permukaan APC sebagai peptida pendek dan berikatan dengan *Major Histocompatibility Complex* (MHC) kelas II pada permukaan APC. Kompleks antigen-MHC kelas II ini akan dikenali oleh reseptor sel T di sel T_{H0} (*naive T helper*) sehingga sel T_{H0} akan berdiferensiasi menjadi sel T_{H2} . Sel T_{H2} selanjutnya memproduksi sitokin IL-4, IL-5, dan IL-13 yang menstimulasi perubahan isotipe (*isotype switching*) sel B untuk memproduksi IgE spesifik antigen dan proliferasi eosinofil, sel mast, dan neutrofil.^{5,19} Sel B spesifik berubah menjadi sel plasma untuk memproduksi IgE. Molekul IgE spesifik yang diproduksi tersebut hanya untuk satu antigen tertentu. Antibodi IgE berikatan kuat dengan reseptor Fc ($Fc\epsilon RI$) pada permukaan basofil dan sel mast. Sel mast yang telah berikatan dengan IgE inilah yang telah aktif disebut sel mast yang telah tersensitisasi.^{4,40}

2.4.2 Reaksi Fase Cepat

Reaksi alergi fase cepat (RAFC) terjadi apabila terdapat paparan ulang alergen yang sama pada dua atau lebih IgE yang berikatan silang (*cross-linking*) pada permukaan sel mast menyebabkan degranulasi sel mast dan melepaskan mediator-mediator inflamasi primer (*performed mediator*) seperti histamin dan triptase dalam beberapa menit serta berlangsung sampai 30 menit.^{5,19} Mediator-mediator tersebut menyebabkan hiper-reaktivitas mukosa hidung sehingga menyebabkan respon awal pada rinitis alergi yang dimanifestasikan sebagai bersin, gatal pada hidung dan *rhinorrhea*.⁴⁰

2.4.3 Reaksi Fase Lambat

Reaksi alergi fase lambat (RAFL) terjadi selang beberapa jam setelah reaksi fase cepat dan berlangsung sampai sekitar 24 jam, kemudian mereda secara bertahap. Reaksi ini ditandai dengan peningkatan jumlah sel T_H2 , eosinofil, basofil, dan neutrofil yang melepaskan sitokin dan molekul mediator lainnya.^{5,40}

Paparan alergen juga merangsang sel mast untuk memproduksi mediator-mediator inflamasi lainnya (*newly formed mediators*), termasuk prostaglandin D_2 (PGD_2), leukotrien C_4 (LTC_4), *platelet-activating factor* (PAF), dan *eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis* (ECF-A), serta sitokin-sitokin seperti IL-5, GM-CSF, dan IL-3, yang membantu mempertahankan reaksi inflamasi dengan proses kemotaksis spesifik untuk neutrofil dan eosinofil ke lokasi inflamasi.^{5,16}

Sel T_H2 mengatur dan menjaga respon inflamasi dengan mengeluarkan beberapa sitokin untuk merangsang sekresi kemoatraktan seperti RANTES, *eotaxin*, *membrane co-factor protein*, dan *eosinophil chemotactic factor* yang berfungsi untuk migrasi eosinofil ke jaringan. Adhesi dan migrasi eosinofil ke lokasi inflamasi juga yang diregulasi oleh sitokin sel T_H2 yaitu dengan menginduksi ekspresi molekul adhesi yaitu *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1), *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1), dan E-selectin pada permukaan sel endotel pembuluh darah.^{16,40,38}

Eosinofil mempunyai peran paling penting dalam reaksi alergi fase ini. Mediator inflamasi yang diproduksi oleh eosinofil seperti IL-5, eotaxin dan produk granular eosinofil seperti MBP, ECP, EPO, dan EDN menyebabkan hiper-reaktivitas hidung, kerusakan pada epitel saluran napas dan berhubungan dengan reaksi alergi kronis.^{16,40} Infiltrasi eosinofil dan sel-sel inflamasi lain ke mukosa hidung menyebabkan destruksi dan remodeling mukosa hidung yang menyebabkan manifestasi klinis hidung tersumbat, hiper-reaktivitas nasobronkhial, dan mengi kronis.⁴⁰

2.5 Model Alergi pada Hewan Percobaan

Studi eksperimental menggunakan hewan coba apabila intervensi yang akan dilakukan tidak etis atau tidak memungkinkan jika dilakukan pada manusia, serta pada pengujian terhadap bahan atau obat yang akan dimanfaatkan untuk manusia, sehingga digunakan hewan percobaan untuk membuktikan kelayakan dan keamanannya.⁴⁵

Terdapat tiga prinsip yang harus diperhatikan dalam penelitian yang memanfaatkan hewan coba yaitu *replacement*, *reduction*, dan *refinement*. *Replacement* yaitu pemanfaatan hewan coba harus sudah diperhitungkan secara seksama dari literatur atau penelitian sebelumnya, *reduction* yaitu jumlah hewan coba yang dimanfaatkan sesedikit mungkin tetapi tetap mendapatkan hasil yang optimal, sedangkan *refinement* yaitu hewan coba diperlakukan secara manusiawi. Penelitian dengan hewan coba harus memperhatikan aspek perlakuan yang sesuai dengan prinsip 5F (*Five Freedom*) yaitu bebas dari rasa lapar dan haus, bebas dari rasa tidak

nyaman, bebas dari rasa nyeri, trauma, dan penyakit, bebas dari ketakutan dan stress jangka panjang, bebas mengekspresikan tingkah laku alami, serta diberikan ruang dan fasilitas yang sesuai.⁴⁶

Penelitian yang berkaitan dengan penyakit alergi pada studi ekperimental dapat menggunakan model hewan percobaan, seperti marmot, tikus, dan mencit.⁴⁷ Mencit menunjukkan sejumlah kesamaan dengan manusia pada respon terhadap alergen inhalan seperti produksi antibodi IgE, eosinofilia pada inflamasi paru, hipersekresi mukus dan hiper-responsivitas saluran pernapasan.⁴⁸ Salah satu jenis mencit yang sering digunakan adalah strain BALB/c, karena strain tersebut dapat merangsang respon imun ke arah T_H2 dominan lebih baik dari strain lainnya.⁴⁹ Respon alergi terjadi apabila individu terpapar suatu alergen atau antigen, pada hewan percobaan respon alergi dapat dicetuskan menggunakan substansi protein sebagai suatu alergen, salah satunya yaitu ovalbumin.⁵⁰

2.6 Ovalbumin

Ovalbumin (OVA) merupakan protein utama dari putih telur avian, yaitu sekitar 60-65% dari seluruh putih telur dan protein yang pertama kali dapat diisolasi dalam bentuk murninya. Ovalbumin memiliki berat molekul 45.000 Dalton dan tersusun atas 386 asam amino. Fungsi ovalbumin di putih telur sendiri belum sepenuhnya diketahui, tetapi diperkirakan ovalbumin merupakan sumber cadangan protein.^{51,52}

Ovalbumin termasuk dalam golongan superfamili serpin, yaitu famili dari 300 protein homolog dengan berbagai macam fungsi yang dapat

ditemukan di hewan, tumbuhan, serangga maupun virus. Ovalbumin sendiri termasuk golongan serpin avian yang paling banyak dipelajari. Ovalbumin digunakan secara luas dalam model eksperimental alergi.^{51,52} Salah satu penggunaan ovalbumin yaitu untuk menstimulasi reaksi alergi pada berbagai hewan percobaan. Mekanisme sensitisasi oleh ovalbumin yaitu penggeseran respon imun hewan coba ke arah T_H2 dominan.²⁴

Induksi alergi dengan ovalbumin diberikan secara bertahap, diawali dengan proses sensitisasi dan dilanjutkan dengan provokasi alergen (*allergen challenge*). Rute dari sensitisasi mempengaruhi respon host, pada hewan yang disensitisasi secara sistemik dengan injeksi intraperitoneal, produksi IgE biasanya lebih besar dari pada yang disensitisasi melalui intranasal. Selain itu penggunaan adjuvan selama sensitisasi secara signifikan mengubah respon terhadap provokasi alergen berikutnya.⁵⁰

Rute pemberian ovalbumin untuk provokasi alergen berikutnya mempengaruhi tipe alergi pada hewan percobaan. Pada hewan coba mencit, pemberian ovalbumin melalui inhalasi setelah sensitisasi sistemik sebelumnya dapat menstimulasi alergi di saluran pernapasan, sedangkan untuk menghasilkan hewan coba dengan model alergi makanan, pemberian ovalbumin dilakukan per oral setelah sensitisasi sistemik.^{24,25}

Pada studi sebelumnya, pemberian 10 µg ovalbumin dan adjuvan 2mg Al(OH)₃ dalam 0,2 cc normal salin secara intraperitoneal pada hari ke-0, 7 dan 14, diteruskan pemberian 1% ovalbumin melalui inhalasi pada hari ke-19 sampai 22 selama 30 menit per hari, didapatkan peningkatan jumlah

leukosit dan eosinofil di jaringan paru, serta peningkatan kadar histamin yang mengindikasikan adanya respon inflamasi alergi pada saluran pernapasan hewan coba.²⁵

2.7 Eosinofil

Eosinofil adalah salah satu jenis leukosit golongan granulosit yang diproduksi di sumsum tulang melalui proses hematopoiesis. Sekitar 1-6% dari leukosit merupakan eosinofil. Produksi eosinofil dari prekursor myeloid di sumsum tulang distimulasi oleh sitokin IL-5, IL-3, *granulocyte monocyte-colony stimulatng factor* (GM-CSF).⁵ Di sumsum tulang eosinofil disimpan selama 8 hari sebelum keluar ke sirkulasi darah, kemudian beredar di sirkulasi darah selama 6-12 jam.^{53,54}

Eosinofil normalnya berada di perifer, terutama di mukosa saluran napas, traktus gastrointestinal dan traktus genitourinarius, kemudian akan direkrut ke jaringan yang mengalami inflamasi dan infeksi parasit. Di dalam sitoplasma eosinofil terdapat granul protein dasar yang mengikat pewarna asam seperti eosin, sehingga granul eosinofil terlihat berwarna merah.⁵ Granul-granul tersebut antara lain *major basic protein* (MBP), *eosinophil cationic protein* (ECP), *eosinophil derived neurotoxin* (EDN), dan enzim *eosinophil peroxidase* (EPO).⁵⁵

2.7.1 Peran Eosinofil pada Reaksi Alergi

Eosinofil berperan dalam reaksi alergi melalui respon fase lambat (*late-phase reaction*).¹⁶ Jika terdapat stimulasi alergi, eosinofil akan menuju

ke tempat terjadinya inflamasi melalui proses kemotaksis. Proses tersebut distimulasi oleh sitokin IL-5, *eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis* (ECF-A), serta mediator lainnya.⁵⁴ Eosinofil yang beredar akan menempel di endotel pembuluh darah diperantarai oleh molekul adhesi endotel yaitu ICAM-1, VCAM-1, dan E-selektin.⁵⁶ Eosinofil di jaringan akan berdegranulasi dan mengeluarkan granula protein MBP, ECP, EDN, EPO, mediator serta sitokin-sitokin inflamasi yang menyebabkan hiper-reaktivitas mukosa hidung, kerusakan jaringan dan kerusakan ujung serabut saraf.^{5,40}

Eosinofil merupakan sel efektor penting pada rinitis alergi dan asma, di mana terdapat infiltrasi eosinofil di saluran pernapasan atas maupun bawah setelah paparan alergen inhalan.⁵⁷ Pada penelitian sebelumnya ditemukan kenaikan eosinofil pada spesimen mukosa hidung dan bronkial yang dibiopsi pada pasien dengan rinitis alergi setelah dilakukan *nasal allergen provocation* (NP).¹⁸ Eosinofil bermigrasi dari darah ke jaringan tergantung pada ekspresi sitokin, dan molekul adhesi. Setelah paparan alergen inhalasi, terjadi peningkatan IL-5 sistemik serta peningkatan persentase ICAM-1, VCAM-1, dan E-selektin pada endotel pembuluh darah yang terlihat di jaringan hidung dan peribronkial.^{18,44} Oleh karena itu, penelitian ini menilai jumlah eosinofil di jaringan paru hewan coba untuk melihat hubungan eosinofilia di saluran pernapasan atas dan bawah pada hewan coba model alergi.

2.8 Kunyit (*Curcuma longa*)



Gambar 1. *Curcuma longa*
(Sumber: Subhashini et al. 2015)²⁵

Tabel 2. Taksonomi *Curcuma longa*⁵⁸

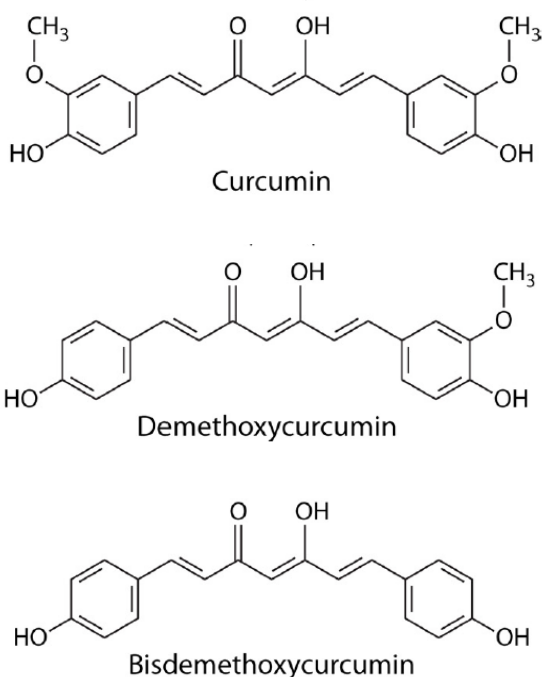
Taksonomi	Deskripsi
<i>Family</i>	<i>Zingiberaceae</i>
<i>Subfamily</i>	<i>Zingiberoideae</i>
<i>Tribe</i>	<i>Zingibereae</i>
<i>Genus</i>	<i>Curcuma</i>
<i>Species</i>	<i>Curcuma longa</i>
<i>Synonym</i>	<i>Curcuma domestica</i> Val
<i>Common names</i>	Turmeric, Kunyit

Kunyit (*Curcuma longa* Linn.) yang mempunyai sinonim *Curcuma domestica* Val. merupakan salah satu rempah yang termasuk dari famili jahe-jahean (*Zingiberaceae*). Bagian dari tanaman kunyit yang biasa dimanfaatkan adalah rimpang atau akarnya. Selain digunakan sebagai bumbu makanan kunyit juga digunakan sebagai pengawet makanan, pewarna dan obat tradisional diberbagai negara seperti India, China dan beberapa negara di Asia Tenggara, termasuk Indonesia.²¹ Selain sebagai

bumbu makanan, di Indonesia kunyit dimanfaatkan sebagai bahan pembuatan jamu.²³

Kandungan aktif kunyit yang memberi warna kuning pada kunyit adalah pigmen polifenol kurkuminoid, yang terdiri dari tiga komponen yaitu *curcumin* (77%), *demethoxycurcumin* (18%), dan *bisdemethoxycurcumin* (5%).⁵⁹ Kadar kurkuminoid berkisar antara 2-4% dari rimpang kunyit kering.⁶⁰ Selain komponen kurkuminoid tersebut kunyit juga mengandung minyak atsiri, protein, lemak, karbohidrat, mineral, dan lain-lain.²⁰

Kurkuminoid menunjukkan berbagai macam aktivitas biologis, tetapi *curcumin* yang merupakan komponen aktif utamalah yang paling banyak diteliti dan mempunyai aktivitas biologi sebagai antiinflamasi, antikanker, antioksidan, antidislipidemia dan antidiabetes.^{20,61}



Gambar 2. Struktur kimia *curcumin*, *demethoxycurcumin*, dan *bisdemethoxycurcumin*⁶⁰

2.8.1 Ekstrak Kunyit sebagai Antiinflamasi pada Alergi

Mekanisme antiinflamasi ekstrak kunyit pada reaksi alergi yaitu dengan menurunkan produksi sitokin IL-4, IL-5, dan IL-13 dari T_H2 dan meningkatkan produksi IFN- γ dari T_H1 yang menghambat aktivitas sitokin-sitokin T_H2. Hasil tersebut menunjukkan bahwa ekstrak kunyit dapat meregulasi respon imun pada alergi dari T_H2 dominan menjadi T_H1 dominan.²⁴

Curcumin dapat mempengaruhi jalur MAPK dengan menekan molekul *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK) antara lain ERK, p38, JNK dan NF- κ B p65, yaitu faktor transkripsi yang penting dalam pengendalian sintesis dan pelepasan mediator inflamasi oleh sel mast yang diaktifkan selama inflamasi alergi. Selain itu protein tirosin kinase Fyn, Lyn dan Syk yang berperan dalam produksi mediator dalam sel mast juga dihambat dengan pemberian *curcumin*. Sehingga *curcumin* berpotensi menghambat reaksi inflamasi pada alergi dengan menekan produksi dan pelepasan mediator inflamasi.²²

Pemberian *curcumin* per oral dengan dosis 100 mg/kgBB dan 200 mg/kgBB dan intranasal dengan dosis 2,5 mg/kgBB dan 5,0 mg/kgBB mempunyai efek antiinflamasi pada reaksi alergi dengan menurunkan gejala rinitis alergi, gejala asma, menghambat sekresi mediator dan sitokin inflamasi, menghambat infiltrasi eosinofil dan pelepasan histamin dari sel mast di jaringan paru.²⁵ Selain itu, pemberian ekstrak kunyit per oral selama 16 hari dengan dosis 100 mg/kgBB dapat menekan produksi sitokin-sitokin

inflamasi seperti IL-4, IL-5, IL-13, IL-17 dan meningkatkan kadar IFN- γ pada mencit model alergi.²⁴

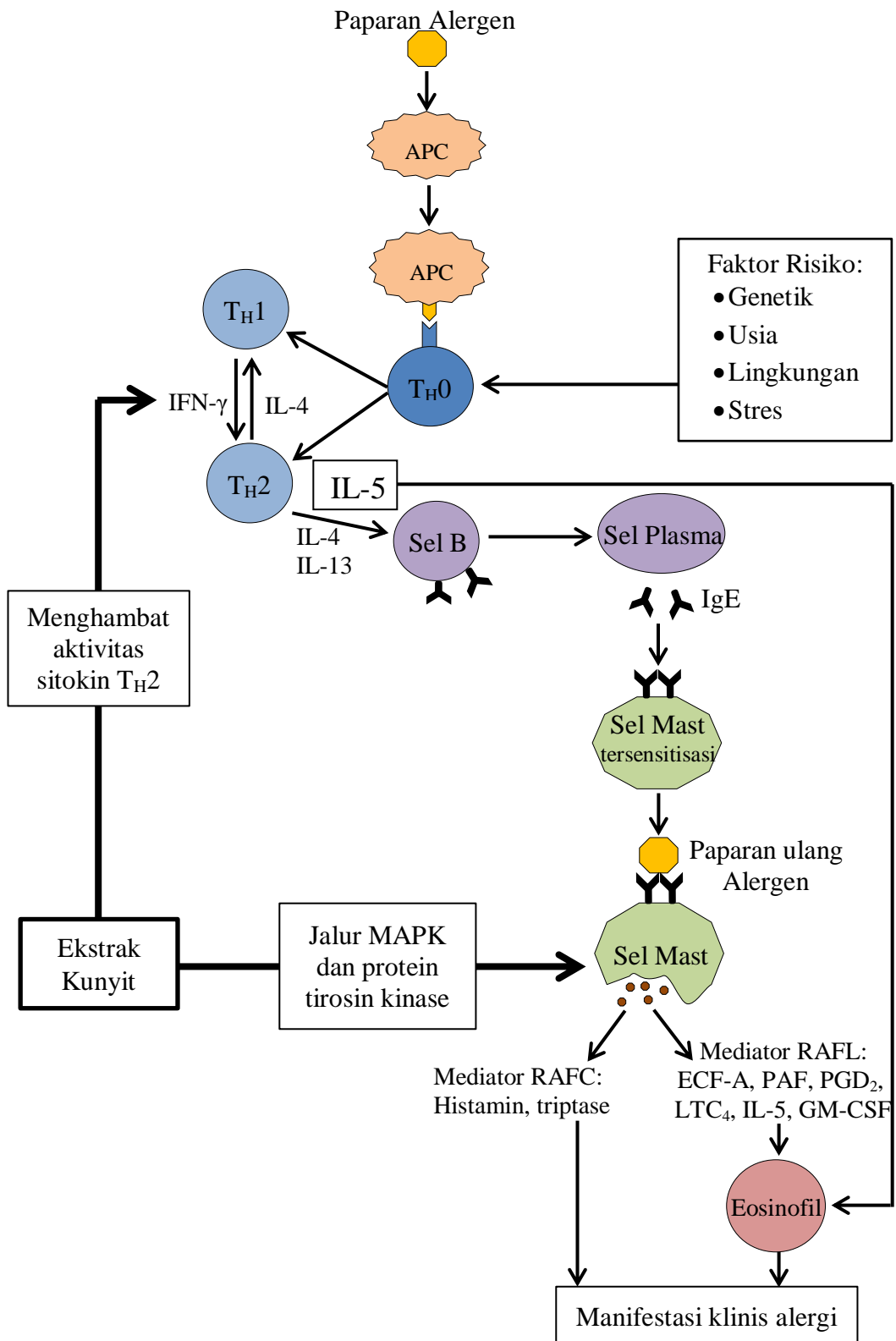
Dosis ekstrak kunyit yang didapatkan pada penelitian sebelumnya jika akan digunakan untuk manusia dikonversikan terlebih dahulu dari dosis hewan coba ke dosis manusia. Konversi dosis ke manusia berdasarkan luas permukaan tubuh, dengan rumus sebagai berikut:⁶²

$$\text{Dosis Manusia (mg/kg)} = \text{Dosis Hewan (mg/kg)} \frac{km \text{ Hewan}}{km \text{ Manusia}}$$

Ekstrak kunyit dengan dosis 100 mg/kgBB untuk mencit jika dikonversikan ke dalam dosis manusia berdasarkan tabel 3, didapatkan Dosis Manusia = $100\text{mg/kg} \frac{3}{37} = 8,1 \text{ mg/kg}$. Sehingga dosis ekstrak kunyit untuk manusia yang diasumsikan mempunyai berat badan 60 kg yaitu 8,1 mg/kgBB.

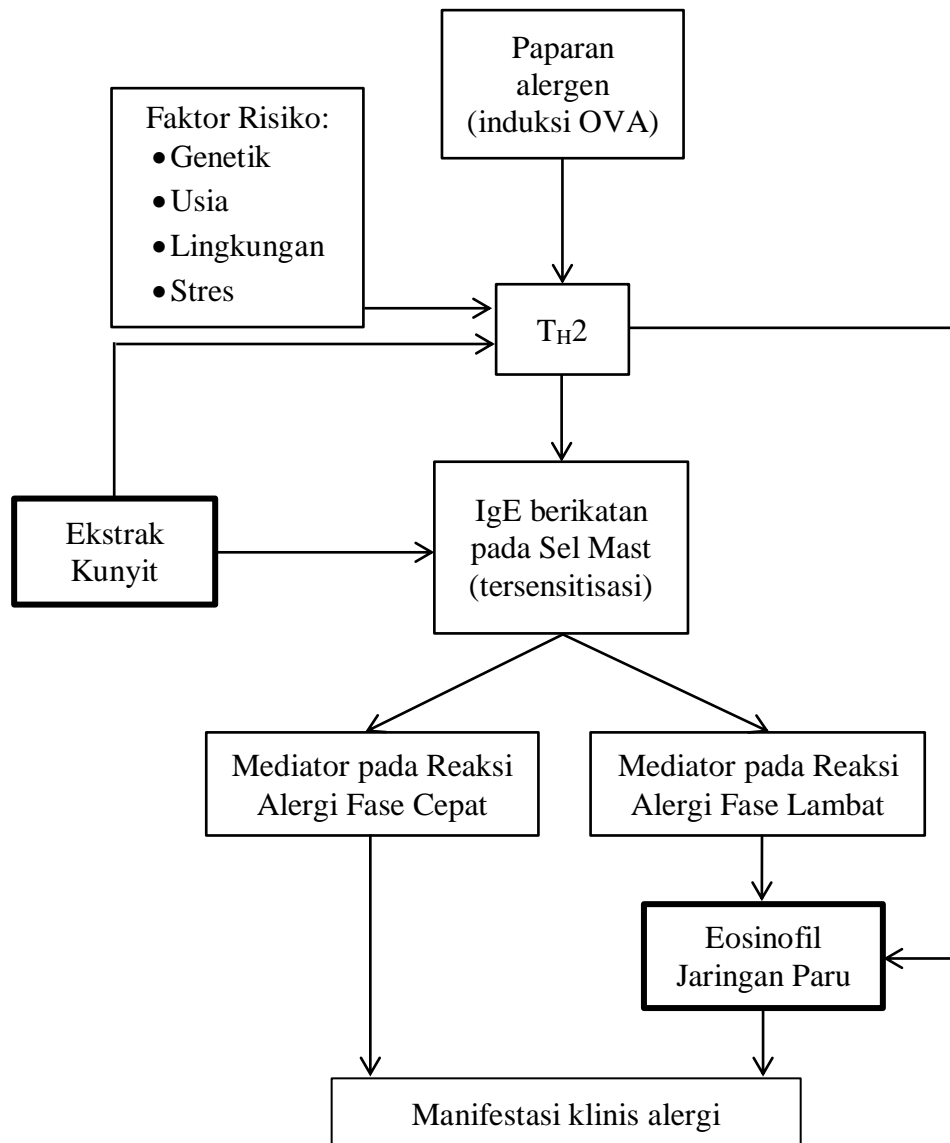
Tabel 3. Konversi dosis manusia dan hewan coba berdasarkan luas permukaan tubuh⁶²

Spesies	Berat Badan (kg)	Luas Permukaan Tubuh (BSA) (m ²)	Factor <i>km</i>	Faktor Konversi
Manusia	60	1,6	37	1,00
Marmot	0,4	0,05	8	4,63
Tikus	0,15	0,025	6	6.17
Mencit	0,02	0,007	3	12,33



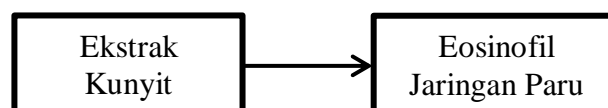
Gambar 3. Pengaruh ekstrak kunyit terhadap respon inflamasi pada reaksi alergi^{24,40}

2.9 Kerangka Teori



Gambar 4. Kerangka Teori

2.10 Kerangka Konsep



Gambar 5. Kerangka Konsep

2.11 Hipotesis

2.11.1 Hipotesis Mayor

Pemberian ekstrak kunyit (*Curcuma longa*) berpengaruh terhadap jumlah eosinofil di jaringan paru mencit BALB/c yang diinduksi ovalbumin.

2.11.2 Hipotesis Minor

- a. Jumlah eosinofil di jaringan paru mencit BALB/c yang diinduksi ovalbumin lebih tinggi dibandingkan pada mencit yang tidak diinduksi ovalbumin
- b. Jumlah eosinofil di jaringan paru mencit BALB/c yang diinduksi ovalbumin dan diberikan ekstrak kunyit lebih rendah dibandingkan pada mencit yang hanya diinduksi ovalbumin