

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Alergi

Alergi dahulu adalah suatu istilah yang merujuk pada semua bentuk perubahan reaktifitas system imun yang melindungi tubuh juga dapat menimbulkan reaksi yang merugikan tubuh. Saat ini istilah yang dipakai untuk menggambarkan semua manifestasi system imun baik menguntungkan maupun merugikan dalam melawan antigen asing adalah respon imun. Sedangkan istilah alergi sendiri khusus dipakai untuk menggambarkan keadaan respon imun yang membahayakan tubuh.⁷

1. Hipersensitifitas tipe I biasa disebut dengan tipe cepat yaitu reaksi yang terjadi apabila alergen bereaksi dengan IgE spesifik yang terkait pada bagian Fc sel mast atau sel – sel basofil yang beredar. Hal ini menyebabkan degranulasi sel mast dan keluarnya mediator inflamasi.
2. Hipersensitifitas tipe II biasa disebut sitotoksik yaitu reaksi yang terjadi apabila antibodi bereaksi antigen atau haptan di permukaan sel yang menyebabkan fagositosis sel dengan cara opsonisasi.
3. Hipersensitifitas tipe III atau reaksi kompleks imun yaitu reaksi yang terjadi akibat pembentukan kompleks kompleks imun antara antigen dengan antibodi humoral yang menyebabkan pengaktifan komplemen.

4. Hipersensitifitas tipe IV atau tipe lambat dengan perantara sel yaitu reaksi yang melibatkan limfosit T yang tersensitisasi oleh antigen akan mengeluarkan sitokin.

IgE sendiri diketahui mempunyai peran yang besar dalam patogenesis dari penyakit-penyakit alergi.⁷

2.1.1. Perubahan Paru Pada Reaksi Alergi

Perubahan terhadap paru – paru yang disebabkan oleh reaksi alergi adalah dengan meningkatnya reaksi efektor-efektor seperti sel mast, basofil, eosinofil yang dapat dilihat dengan menggunakan mikroskop melalui gambaran histopatologinya.

Basofil dan sel mast mempunyai fungsi dan karakteristik yang sama, namun ada bukti yang menyatakan bahwa basofil dalam darah akan berkembang menjadi sel mast pada jaringan. Kedua tipe sel ini berkaitan erat dengan reseptor untuk IgE. Sel ini akan sangat penting pada penyakit alergi atopi seperti eksema, *hay fever*, dan *asthma*.⁸

1. Sel mast

Reaksi alergi terpacu pada saat alergen berikatan dengan IgE yang terikat pada reseptor IgE di sel mast. Sel mast ini akan berda di permukaan tubuh dan berfungsi untuk memberikan tanda terhadap system imun adanya suatu infeksi local. Sekali teraktifasi, sel mast akan menginduksi reaksi inflamasi dengan cara mensekresi mediator kimia yang disimpan di dalam granulanya serta akan mensitesa leukotrie dan sitokin setelah terjadinya aktivasi.⁹

Reaksi alergi fase cepat yang disebabkan oleh granulasi sel mast biasanya diikuti oleh inflamasi yang berlarut-larut atau biasa disebut fase lambat. Respon fase lambat ini akan melibatkan rekrutmen sel efektor yang

lain, antara lain limfosit, TH2, eosinofil, dan basofil yang secara signifikan menyumbang respon alergi.⁹

Saat teraktivasi sel mast akan mensintesa dan melepaskan kemokin, mediator lipid seperti leukotriene, *platelet activating factor*, dan sitokin yaitu IL-4 dan IL-3 yang akan mengekalkan respon TH2. Mediator – mediator ini akan berperan pada respon inflamasi akut dan kronik mediator lipid umumnya menyebabkan kontraksi otot polos, peningkatan permeabilitas, sekresi mukus dan menginduksi aktivasi leukosit yang berperan pada fase lambat. Leukotriene berfungsi untuk mempertahankan respon inflamasi di jaringan paru.⁹

2. Basofil

Pada reaksi alergi, degranulasi sel mast dan aktivasi sel TH2 selain menyebabkan terakumulasi eosinofil dalam jumlah besar pada tempat terjadinya alergi juga didapatkan basofil meski tidak sebanyak eosinofil.⁹

Growth factor untuk basofil ini sama dengan eosinofil termasuk di dalamnya IL-3, IL-5 dan GM-CSF. Seperti halnya eosinofil, basofil akan mengekspresikan reseptor IgE pada permukaannya dan akibat dari aktivasi sitokin ataupun antigen, basofil, akan melepaskan histamine dan IL-4 dari granula basofiliknya.⁹

3. Eosinofil

Eosinofil merupakan leukosit bergranula yang berasal dari sumsum tulang. Dinamakan eosinofil oleh karena granulanya mengandung arginine yang kaya akan protein merah apabila diberikan pewarna *acidic eosin*. Normalnya eosinofil ini hanya ada sedikit di sirkulasi dan

kebanyakan ditemukan di jaringan terutama jaringan ikat seperti saluran nafas, usus, epitel urogenitas.⁹

Eosinofil mempunyai dua fungsi efektor. Pertama, pada saat teraktivasi ia akan melepaskan granula protein beracun dan radikal bebas yang selain dapat membunuh mikroorganisme dan parasite juga dapat menyebabkan kerusakan jaringan akibat reaksi seperti prostaglandin, leukotrien, dan sitokin yang dapat memperbesar respon inflamasi dengan cara mengaktifkan sel epitel paru, merekrut dan mengaktifasi lebih banyak sel – sel eosinofil dan leukosit.⁹

2.2. Rinitis Alergi

2.2.1. Defenisi

Rinitis alergi (RA) adalah penyakit inflamasi yang disebabkan oleh reaksi alergi pada pasien atopi yang sebelumnya sudah tersensitasi dengan alergen yang sama serta dilepaskannya mediator kimia ketika terjadi paparan ulang dengan alergen spesifik tersebut (Von Pirquet, 1986). Definisi menurut WHO rinitis alergi adalah kelainan pada hidung dengan gejala rasa gatal, rinore, bersin-bersin, dan hidung tersumbat karena mukosa hidung terpapar alergen yang diperantarai oleh IgE.^{10,11}

Saat ini klasifikasi RA menggunakan rekomendasi dari WHO 2001, yaitu berdasarkan tipe RA yang masing-masing dapat dibedakan menurut derajatnya.

Klasifikasi RA berdasarkan tipe dibagi menjadi:

a. Rinitis alergi intermiten

Apabila gejala timbul kurang dari 4 hari per minggu atau berlangsung kurang dari 4 minggu.

b. Rinitis alergi persisten

Apabila gejala timbul lebih dari 4 hari per minggu dan berlangsung lebih dari 4 minggu.

Berdasarkan derajat RA, dibagi menjadi:

- a. Ringan bila tidak ditemukan gangguan tidur, gangguan aktifitas harian, bersantai, berolahraga, belajar, bekerja, dan hal lain yang mengganggu
- b. Sedang – berat bila terdapat satu atau lebih gangguan di atas tersebut.¹²

2.2.2. Patogenesis

RA merupakan suatu penyakit inflamasi yang diawali dengan tahap sensitisasi dan diikuti dengan tahap elisitasi atau reaksi alergi. Reaksi alergi terdiri dari 2 fase yaitu reaksi alergi fase cepat (RAFC) yang berlangsung sejak kontak dengan alergen sampai 1 jam setelahnya dan reaksi alergi fase lambat (RAFL) yang berlangsung 2-4 jam dengan puncak 6-8 jam (fase hiper-reaktivitas) setelah terpapar alergen dan dapat berlangsung sampai 24–48 jam.¹⁰

Patogenesis dari rinitis alergi dibagi menjadi 2 tahap, yaitu tahap sensitisasi dan tahap elisitasi yang dapat dibagi lagi menjadi 2 tahap yaitu tahap aktivasi dan tahap efektor.¹³

1. Tahap sensitisasi

Pada kontak pertama dengan alergen dimana makrofag atau manosit yang berperan sebagai *antigen presenting cell* (APC) akan menangkap alergen tersebut dan menempel pada mukosa hidung, kemudian diproses oleh makrofag/sel dendrit yang berfungsi sebagai fagosit dan APC menjadi peptida pendek yang terdiri atas 7-14 asam amino yang berikatan dengan tempat pengenalan antigen dari kompleks MHC kelas II.

APC ini akan mengalami migrasi ke adenoid, tonsil atau limfonodi yang kemudian dipresentasikan pada sel Th0.^{13,14}

Pada penderita atopi, reseptor sel T (TCR) pada limfosit Th0 bersama molekul CD4 dapat mengenali peptida yang disajikan oleh sel penyaji antigen tersebut. Kontak simultan yang terjadi antara TCR bersama molekul CD4 dengan MHC kelas II, CD28 dan B7 serta molekul asesori pada sel T dengan ligand pada sel penyaji antigen memicu terjadinya rangkaian aktifitas pada membran sel, sitoplasma maupun nukleus sel T yang hasil akhirnya berupa produksi sitokin. APC melepas sitokin seperti IL-1 yang akan mengaktifkan Th0 untuk berproliferasi menjadi Th1 dan Th2. Th2 menghasilkan berbagai sitokin seperti IL-3, IL-4, IL-5, dan IL-13.^{13,14}

Paparan alergen dosis rendah yang terus-menerus pada seorang penderita yang mempunyai bakat alergi (atopi) dan presentasi alergen oleh sel-sel dari APC kepada sel B disertai adanya pengaruh sitokin IL-4 dan IL-13 yang diikat oleh reseptornya di permukaan sel limfosit B, sehingga memacu sel limfosit B menjadi aktif dan akan memproduksi IgE yang terus bertambah jumlahnya. IgE yang diproduksi berada bebas dalam sirkulasi dan sebagian diantaranya berikatan dengan reseptornya dengan afinitas tinggi di permukaan sel basofil dan sel mast. Sel mast kemudian masuk ke vena postkapiler di mukosa yang kemudian keluar dari sirkulasi dan berada dalam jaringan termasuk di mukosa dan submukosa hidung. Dalam keadaan ini maka seseorang dikatakan dalam keadaan sensitif atau sudah tersensitisasi serta memberikan hasil positif pada uji kulit.^{13,14}

2. Tahap Elisistasi

a. Fase Aktifasi

Pada penderita yang sudah tersensitisasi jika terjadi paparan ulang dengan alergen yang serupa dengan paparan alergen sebelumnya pada mukosa hidung dapat terjadi ikatan antara dua molekul IgE yang berdekatan pada permukaan sel mast/basofil dengan alergen yang polivalen tersebut (*cross-linking*). Interaksi antara IgE yang terikat pada permukaan sel mast atau basofil dengan alergen yang sama tersebut memacu aktivasi *guanosine triphosphate (GTP) binding (G)* proteinyang mengaktifkan enzim *phospholipase C* untuk mengkatalisis *phosphatidyl inositol biphosphat (PIP2)* menjadi *inositol triphosphate (IP3)* dan *diacyl glycerol (DAG)* pada membran PIP2. *Inositol triphosphate (IP3)* menyebabkan pelepasan ion calcium intra sel (Ca^{++}) dari reticulum endoplasma. Ion Ca^{++} dalam sitoplasma langsung mengaktifkan beberapa enzim seperti *phospholipase-A* dan kompleks Ca^{++} - calmodulin yang mengaktifkan enzim *myosin light chain kinase*. Selanjutnya Ca^{++} dan DAG bersama-sama dengan membran fosfolipid mengaktifkan protein kinase C. Sebagai hasil akhir aktivasi ini adalah terbentuknya mediator lipid yang tergolong dalam *newly formed mediators* seperti prostaglandin D2 (PGD2), leukotrien C4 (LTC-4), *platelet activating factors (PAF)* dan eksositosis granula sel mast yang berisi mediator kimia yang disebut sebagai *preformed* mediator seperti histamin, *tryptase* dan bradikinin.^{14,15}

b. Fase Efektor

Setelah reaksi fase segera dengan adanya penglepasan sitokin dan aktivasi endotel mengakibatkan terjadinya reaksi fase lambat. Reaksi fase lambat (RFL) terjadi pada sebagian penderita (30-35%) RA yang terjadi antara 4-6 jam setelah paparan alergen dan menetap selama 24-48 jam. Gambaran khas RFL adalah tertariknya berbagai macam sel inflamasi khususnya eosinofil ke lokasi reaksi alergi yang merupakan sel efektor mayor pada reaksi alergi kronik seperti RA dan asma bronkhial. Eosinofil dalam perjalanannya dari sirkulasi darah sampai ke jaringan/lokasi alergi dipengaruhi faktor kemotaktik, melalui beberapa tahap seperti migrasi (perpindahan) eosinofil dari tengah ke tepi dinding pembuluh darah dan mulai berikatan secara reversibel dengan endotel yang mengalami inflamasi (*rolling*), diikuti perlekatan pada dinding pembuluh darah yang diperantarai oleh interaksi molekul adesi endotel seperti *intercell adhesion molecule-1* (ICAM-1) dan *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1) yang bersifat spesifik terhadap perlekatan sel eosinofil karena sel eosinofil mengekspresikan VLA-4 yang akan berikatan dengan VCAM-1. ICAM-1 juga diekspresikan oleh sel epitel mukosa hidung penderita RA yang mendapatkan paparan alergen spesifik terus menerus dan menjadi dasar konsep adanya *minimal persistent inflammation* (MPI) yang terlihat pada rinitis alergi terhadap tungau debu rumah (TDR) dalam keadaan bebas gejala.^{14,15}

2.2. Struktur Histologi Paru - Paru

Sistem paru-paru terdiri atas paru dan saluran-saluran napas, dibagi atas bagian konduksi dan bagian respirasi. Bagian konduksi dari rongga hidung, nasofaring, laring, trakea, bronki, bronkioli terminalis. Sedangkan bagian respirasi terdiri dari bronkiolus respiratorius, duktus alveolaris, saku alveolaris, dan alveoli.¹⁶

Paru-paru merupakan organ yang elastis, berbentuk kerucut, terletak dalam rongga dada atau thoraks, dan merupakan organ tubuh yang sering mengalami kelainan patologik (Himawan, 1993). Paru-paru kanan lebih besar daripada paru-paru kiri dan dibagi menjadi tiga lobus oleh fissure interlobaris. Paru paru kiri dibagi menjadi dua lobus (Price and Wilson, 1995). Paru-paru dibungkus oleh membrane serosa yang disebut pleura (Bloom and Fawcett, 1994). Pleura yang melapisi rongga dada disebut pleura parietalis. Pleura yang menyelubungi paru-paru disebut pleura visceralis. Diantara pleura parietalis dan pleura visceralis terdapat suatu lapisan tipis cairan pleura yang berfungsi untuk memudahkan permukaan bergerak selama pernapasan dan untuk mencegah pemisahan thorax dan paru.¹⁷

a. Bronkiolus Intrapulmonal

Bronkiolus intrapulmonal dikenali dari adanya beberapa lempeng tulang rawan yang letaknya berdekatan. Epitelnya adalah epitel bertingkat semu silindris bersilia dengan sel goblet. Sisa dindingnya terdiri dari lamina propria tipis, selapis tipis otot polos, submukosa dengan kelenjar bronkial, lempeng tulang rawan hialin, dan adventitia.¹⁷

b. Bronkiolus

Bronkiolus adalah jalan napas intralobular bergaris 5mm atau kurang, tidak memiliki tulang rawan maupun kelenjar dalam mukosannya. Epitelnya adalah epitel bertingkat semu silindris bersilia. Mukosanya berlipat dan otot polos yang mengelilingi lumennya Relatif banyak.¹⁷

c. Bronkiolus Terminalis

Bronkiolus terminalis merupakan saluran udara terkecil yang tidak mengandung alveoli. Bronkiolus terminalis memiliki garis tengah kurang lebih 1mm tanpa diperkuat cincin tulang rawan. Bronkiolus terminalis menampakkan mukosa yang berombak dengan epitel silindris bersilia dan pada daerah ini tidak didapatkan sel goblet. Lamina propria tipis, selapis otot polos yang berkembang baik, dan masih ada adventitia pada bronkiolus terminalis.¹⁷

Pada setiap bronkus terminalis bercabang menjadi dua atau lebih bronkiolus respiratorius yang berfungsi sebagai daerah peralihan antara bagian konduksi dan bagian respirasi dari sistem pernafasan. Bronkiolus respiratorius langsung berhubungan dengan duktus alveolaris dan alveoli. Bronkiolus mempunyai epitel selapis silindris rendah atau kuboid dan dapat bersilia di bagian proksimal. Ada sedikit jaringan ikat menunjang lapisan otot polos, serat elastin lamina propria dan pembuluh darah. Setiap alveolus terdapat pada dinding bronkus respiratorius berupa kantung kecil. Jumlah alveoli makin bertambah ke arah distal. Epitel dan otot polos pada bronkiolus respiratorius distal tampak sebagai daerah terputus dan kecil di muara alveoli.¹⁷

d. Duktus alveolaris

Bagian terminal bronkiolus respiratorius bercabang menjadi beberapa duktus alveolaris. Dinding biasanya dibentuk oleh sederetan alveoli yang saling bersebelahan.¹⁷

e. Alveolus

Pada alveolus luas permukaan diperkirakan mencapai 100 kali lebih luas daripada luas permukaan tubuh. Dindingnya mengandung kapiler darah yang bisa terjadi difusi gas. Alveoli dilapisi sel alveolar tipe 1 (sel alveolar gepeng) berfungsi mengadakan sawar dengan ketebalan minimal yang dengan mudah dilalui gas. Sel tipe 2 (sel alveolar besar) ditemukan diantara sel alveolar tipe 1. Sel ini mengandung badan berlamel yang dapat menyebar ke atas permukaan alveolus, lapisan alveolar ekstraseluler yang berfungsi menurunkan ketegangan pulmoner yaitu surfaktan pulmoner. Pada sel alveolar tipe 1 merupakan lapisan tipis yang menyebar menutupi lebih dari 90% daerah permukaan paru.¹⁷

2.3. Asap Mesin Diesel

Polusi udara adalah salah satu faktor pencetus inflamasi pada saluran jalan nafas secara langsung, yang ditandai dengan hidung tersumbat, meningkatnya produksi cairan mukus, hidung gatal, sedangkan efek tidak langsung meningkatkan aktifitas Th2, hal itu membuktikan bahwa hasil pembakaran mesin diesel meningkatkan IgE.¹⁸

Sulfur dioksida (SO₂), nitrogen dioksida (NO), carbon dioksida (CO₂), dan Partikulat (PM) adalah kandungan hasil pembakaran tidak sempurna dari mesin diesel yang dapat menyebabkan peningkatan dari IgE dan juga efektor –efektornya dengan berbagai mekanisme dan inflamasi lokal pada saluran pernapasan, sehingga

terjadi kontak antara jaringan dan alergen yang sangat mungkin menimbulkan respon alergi.¹⁹ Efek paparan asap mesin diesel selama 24 jam bermakna meningkatkan mediator proinflamasi IL-8 dari 12,6 pg/ug menjadi 114 pg/ug, meningkatnya dan GM-CSF dari 0,33 pg/ug menjadi 0,056 pg/ug. Dengan demikian asap diesel merupakan salah satu polutan penting yang dapat mengganggu aktifitas sel epital saluran pernapasan sebagai dari pertahanan seluler pertama terhadap alergen yang terhirup kedalam saluran pernapasan.²⁰

Tabel 2. Kriteria Udara Bersih Dan Udara Tercemar

No	Parameter	Udara Bersih	Udara Tercemar
1	Bahan Partikel (PM)	0,01 – 0,02 mg/m ³	0,07 – 0,7 mg/m ³
2	SO ₂	0,003 – 0,02 ppm	0,02 – 2 ppm
3	CO	< 1 ppm	5 – 200 ppm
4	NO ₂	0,003 – 0,02 ppm	0,02 – 0,1 ppm
5	CO ₂	310 – 330 ppm	350 – 700 ppm
6	Hidrokarbon	< 1 ppm	1 – 20 ppm

Sumber : Buletin WHO, 1989

2.3.1. Dampak Asap Mesin Diesel Terhadap Paru

Gas yang paling berbahaya bagi paru – paru adalah SO₂ dan NO₂, apabila kedua unsur ini dihirup, maka akan menimbulkan gangguan pada paru – paru CNSRD (*chronic non specific respiratory disease*) seperti asma dan bronchitis.²¹

Kenaikan konsentrasi gas SO₂ dan NO₂ dikaitkan dengan adanya gangguan fungsi paru, juga mempengaruhi system pernapasan. Pemaparan yang akut dapat menyebabkan radang sehingga respon paru kurang permeable. Fungsi paru menjadi berkurang dan menghambat jalan udara.²²

SO₂ dan NO₂ telah diketahui nyata menurunkan fungsi paru – paru, melalui mekanisme *neural (cyclooxygenase pathway, reseptor opid, neuropeptide substance P)*, serta melalui mekanisme humoral (peningkatan produksi IgE spesifik). Semakin tinggi kadar SO₂ dan NO₂ semakin tinggi juga jumlah akumulasi sel eosinofil dan zat – zat humoral rekresi inflamasi dalam mukosa bronkus dan mukosa hidung, yang pada gilirannya akan meningkatkan gejala penyakit alergi. Gas NO₂ dan SO₂ dapat meningkatkan reaktifitas non spesifik saluran pernapasan berbentuk bronchitis kronis, di samping itu pada penderita asma dan rinitis alergi kronis lebih meningkatkan reaktifitas spesifik oleh polutan alergen spesifiknya.²³

Polutan seperti SO₂ dan NO₂ dapat mengganggu kerja silia. Sehingga bakteri dan partikel dapat masuk ke saluran pernapasan dan menimbulkan penyakit pada saluran pernapasan hingga kanker paru. Udara yang tercemar akan meningkatkan jumlah kelenjar mukus dan sel goblet akibatnya terjadi penyumbatan saluran pernapasan serta peningkatan tahanan aliran udara. Hal ini berhubungan dengan gejala bronchitis akut.

2.4. Ovalbumin

Ovalbumin adalah protein utama yang bersal dari putih telur berupa glikoprotein dengan berat molekul 45.000 dalton. Molekulnya terdiri dari polipeptida dengan dua atau lebih gugus dengan rantai manosa dan residu glikosamin.²⁴

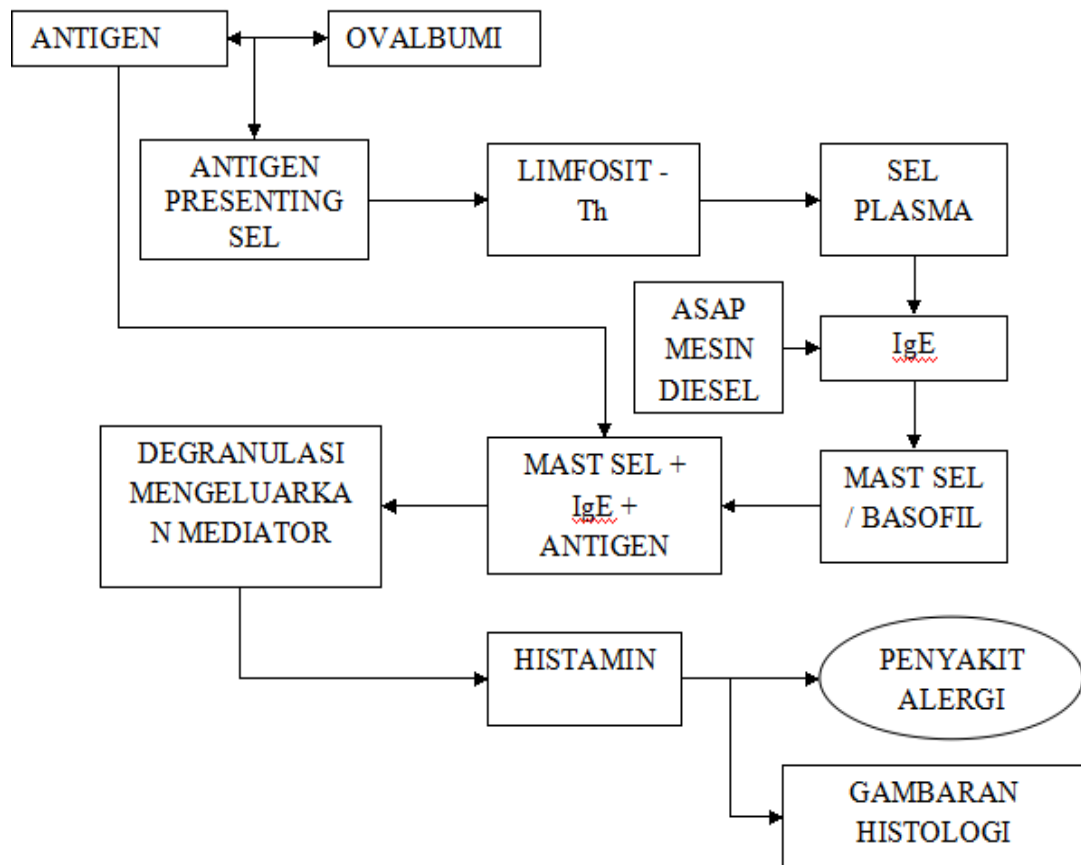
Sensitisasi dengan ovalbumin baik dengan inhalansi, oral, maupun intraperitoneal terbukti dapat meningkatkan kecendrungan respon imun mencit kearah Th2. Hal tersebut telah terbukti pada penelitian – penelitian sebelumnya.²⁴

Pada penelitian yang dilakukan oleh Akiyama H. dkk (2001) membuktikan Balb/C yang diberikan Ovalbumin per oral sebanyak 0.1 mg selama 9 minggu menunjukkan peningkatan produksi IgE spesifik terhadap ovalbumin, peningkatan serum histamin, dan terjadi peningkatan ASA (*active systemic anaphylaxis*) yang terkait dengan histamin.²⁵

Penelitian yang dilakukan Bowman dan Holt (2001) membuktikan, mencit yang disensitisasi dengan ovalbumin dalam buffer saline secara intraperitoneal, atau ovalbumin dalam *incomplete freund's adjuvant* secara subkutan sebanyak 100 ug, dalam 28 hari dilakukan skin test didapatkan peningkatan DTH dari pembengkakan dan penebalan kulit dii sekitar telinga mencit setelah 24 jam dari dilakukannya *intra dermal challenge* dengan ovalbumin.²⁶

Pemberian ovalbumin sebagai sensitisasi untuk merangsang respon alergi secara intraperitoneal banyak dilakukan pada penelitian – penelitian sebelumnya disebabkan pemberian ovalbumin mudah dikontrol dosisnya dibandingkan dengan yang secara inhalasi dan oral.²⁴

2.5. Kerangka Teori



Gambar 1. Kerrangka Teori

2.6. Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka Konsep

2.7. Hipotesis

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah :

1. Adanya perubahan histologi paru – paru menciit yang diinduksi ovalbumin sebagai alergen dan dipaparkan asap mesin diesel.
2. Adanya peningkatan eosinofil pada gambaran histologi menciit yang hanya diinduksi ovalbumin dengan menciit yang diinduksi ovalbumin lalu dipaparkan asap mesin diesel.