

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Rokok

a. Definisi rokok

Rokok merupakan salah satu olahan dengan atau tanpa tambahan bahan berupa cengkeh tembakau. Rokok dengan tambahan cengkeh atau tembakau sering disebut dengan rokok kretek. Sedangkan rokok tanpa tambahan tembakau disebut rokok putih. Rokok juga merupakan salah satu zat adiktif dimana perokok merasa sulit untuk berhenti merokok. Hal itu mengakibatkan timbulnya berbagai masalah kesehatan bagi perokok itu sendiri dan orang disekitar yang terpapar asap rokok tersebut (Makawekes, Kalangi, & Pasiak, 2016).

b. Klasifikasi Perokok

Perokok terbagi menjadi dua, yakni perokok aktif dan perokok pasif. Perokok aktif merupakan orang yang mengkonsumsi rokok. Informasi tentang perokok aktif didapatkan dengan menanyakan tentang kebiasaan merokok saat ini dan selama hidup, usia mulai merokok, jumlah rokok yang dihisap setiap hari, dan usia pada saat berhenti merokok. Dikatakan sebagai perokok aktif jika merokok dengan waktu > 6 bulan. Sedangkan perokok pasif adalah orang yang tidak mengkonsumsi rokok namun secara tidak sengaja ikut menghirup asap rokok. Informasi mengenai perokok pasif didapatkan dengan

menanyakan apakah ada perokok yang tinggal di rumah, sekolah, dan tempat umum dan durasi paparan tersebut. Perokok pasif lebih beresiko dibanding dengan perokok aktif (Liu et al., 2013).

Perokok berdasarkan jumlah rokok yang dihisap dapat dibedakan menjadi:

- 1) Perokok ringan yaitu mengkonsumsi 1-10 batang rokok dalam sehari.
- 2) Perokok sedang yaitu mengkonsumsi 11-20 batang rokok dalam sehari.
- 3) Perokok berat yaitu mengkonsumsi lebih dari 20 batang rokok dalam sehari.
- 4) Bukan perokok yaitu mengkonsumsi 1 batang rokok dalam sehari selama 1 tahun dan tidak rutin merokok (Mahmudah, 2016).

c. Asap Rokok

Dalam asap rokok terkandung berbagai partikel atau senyawa berbahaya antara lain seperti : *hidrogen sianida, amonia, toluene, acetone, metanol, naphthalene, vinyl chloride, dimethylnitrosamine, arsenic, DDT, urethane, dibenzacridine, pyrene, cadmium, benzopyrene, naphthylamin, butane, phenol, polonium-210 dan Toluidine* (Yustia, 2016). Tingginya angka merokok di Indonesia menimbulkan dampak yang cukup signifikan terhadap peningkatan jumlah penyakit yang diakibatkan dari asap rokok. Diantaranya adalah infeksi saluran napas, dan berbagai gejala gangguan saluran

pernapasan. Asap rokok memiliki sifat sebagai inhalan menjadikan asap rokok sebagai faktor risiko yang berkaitan erat dengan kejadian asma pada anak (Montefort et al., 2012).

Pada anak-anak sering terpapar asap rokok dari orang tua, saudara, orang yang tinggal serumah, maupun didapat dari lingkungan. Beberapa penelitian yang dilakukan di Amerika Serikat anak-anak sebagai perokok pasif yang terpapar asap rokok mengalami gejala wheezing, batuk, dan nyeri dada. Umumnya anak-anak tersebut memiliki fungsi paru yang lebih buruk dibandingkan dengan yang tidak terpapar asap rokok. Pada anak dengan riwayat ibu merokok secara aktif, 20-35 persen anak mengalami kejadian infeksi saluran napas, dan berbagai gejala gangguan saluran pernapasan (Thomson, Chaudhuri, dan Livingston, 2004).

Asap rokok dapat memicu inflamasi pada saluran napas. Nitrit Oksida pada kandungan asap rokok meningkatkan aktivasi eosinofil. Eosinofil berperan dalam pelepasan protein toksik, mediator lipid dan berbagai sel inflamasi lainnya. Pada nikotin menimbulkan efek imunomodulator sekunder dari fungsi eosinofil yaitu menghambat pelepasan proinflamasi sitokin dari makrofag (Aryanto & MS Anam, 2014). Beberapa studi menunjukkan bahwa peningkatan inflamasi netrofil dan jumlah netrofil juga memicu peningkatan eosinofil, sehingga mengeluarkan mediator-mediator inflamasi (Nagasaki & Matsumoto, 2013). Asap rokok dan tungau debu rumah memiliki

kesamaan IgE antibodi spesifik. Hal ini menunjukkan besar kemungkinan bahwa paparan asap rokok dapat memicu respon imunologis terhadap alergen pada penyakit atopik. Gangguan pada respon imun ditunjukkan dengan gangguan *mukosilier* dan *epithelial junction* (Jarvis, Chinn, Luczynska, & Burney, 1999).

2. Immunoglobulin

a. Definisi Immunoglobulin

Imunoglobulin adalah sekelompok glikoprotein yang terdapat dalam serum atau cairan tubuh pada hampir semua mamalia. Terdiri dari 82% sampai 96% polipeptida dan 4 % sampai 18% karbohidrat (Akib, Munasir, & Kurniati, 2008). Immunoglobulin E (IgE) merupakan suatu imunoglobulin monomer yang berukuran 188 kDa. IgE memiliki dua kelas reseptor Fc yaitu FcεRI afinitas tinggi (45kDa) dan FcεRII afinitas rendah. FcεRI afinitas tinggi dikeluarkan oleh sel mast dan basofil dan merupakan reseptor IgE klasik sedangkan FcεRII afinitas rendah (CD23, 45kDa) yang diekspresikan oleh leukosit dan limfosit (Thiers & Beltrani, 1996).

b. Struktur dan Aktivitas Biologi Immunoglobulin E

Struktur dasar imunoglobulin terdiri dari 2 macam rantai polipeptida yang tersusun dari rangkaian asam amino yaitu rantai H dan L. Rantai H (rantai berat) dengan berat molekul 55.000 terdiri dari rantai E yang memiliki 5 domain. Dan rantai L (rantai ringan) dengan

berat molekul 22.000 terdiri dari 2 tipe yaitu kappa dan lamda. Kedua rantai ini diikat oleh suatu ikatan disulfide sedemikian rupa sehingga membentuk struktur simetris (Sudewi, Kurniati, & Munasir, 2009).

IgE memiliki fungsi utama untuk melindungi tubuh terhadap masuknya antigen melalui mukosa. IgE berperan penting dalam reaksi alergi yaitu reaksi hipersensitivitas tipe I. Pada hipersensitivitas tipe I terjadi antigen bergabung dengan IgE yang berikatan dengan mast sel basofil dan sel plasma. Reaksi tersebut dapat terjadi dalam beberapa menit. IgE diproduksi oleh limfosit B yang merupakan imunitas humoral dalam pertahanan spesifik (Sudewi et al., 2009).

Peningkatan kadar IgE yang tinggi terlihat pada pasien dengan penyakit atopik. Tingkat tertinggi terlihat pada pasien dengan dermatitis atopik, kemudian orang-orang dengan asma atopik, rhinitis alergi yang persisten, dan rinitis alergi musiman (Miller, Lee, DeWalt, & Vann, 2010).

c. Reseptor Immunoglobulin E

Ada 2 reseptor pada IgE yaitu reseptor IgE afinitas rendah (FceRII; CD23) (*Cluster of differentiation*) yang diekspresikan pada permukaan sel B, serta sel hematopoietik lainnya, dan reseptor IgE afinitas tinggi (FceRI). FceRI afinitas tinggi diekspresikan pada sel mast dan basofil sebagai tetramers ($\alpha\beta\gamma_2$) serta pada sel antigen. Ekspresi rantai β di sel mast dan basofil meningkatkan ekspresi FceRI pada permukaan sel dan menguatkan sinyal melalui reseptor. FceRI

tidak ditempati oleh IgE, pada permukaan sel mast, IgE dapat bertahan selama 24 jam *in vitro* (MacGlashan, 2008; Narita et al., 2007; Stone, Prussin, & Metcalfe, 2010).

Subunit FcεRI tidak memiliki aktivitas enzimatis yang sudah dikenal sebelumnya tapi akan mengeluarkan sinyal melalui sitoplasma tirosin kinase terkait. Rantai α pada ikatan FcεRI akan mengikat bagian Fc (C3 domain) pada IgE dan terdiri dari sebuah domain ekstraseluler, domain transmembran, dan ekor sitoplasmik singkat tanpa adanya sinyal motif. Subunit β terdiri dari 4 domain transmembran dengan satu immunoreseptor berbasis aktivasi bermotif tirosin (ITAM = *immunoreceptor tyrosine-based activation motif*) dan terkait dengan Lyn kinase. Subunit γ akan membentuk dimer disulfida, dan masing-masing subunit berisi ITAM. Setelah agregasi dari FcεRI oleh antigen multivalent disadari oleh ikatan IgE, Lyn akan memfosforilasi residu tirosin dalam ITAM dari subunit β dan γ. Tirosin terfosforilasi pada subunit γ kemudian akan merekrut Syk kinase. Syk mengaktifkan penurunan sinyal berkaitan dengan sel mast atau aktivasi sinyal basofil. Syk yang kekurangan basofil dan sel mast tidak akan mengalami degranulasi setelah agregasi FcεRI. Syk adalah target untuk sejumlah eksperimen agen terapi (Gilfillan & Rivera, 2009).

Reseptor IgE afinitas rendah yaitu FcεRII (CD23) adalah lektin yang dependen kalsium dan diekspresikan pada sel B, serta sel-sel T, sel Langerhans, makrofag, monosit, eosinofil, dan platelet. Reseptor ini

terdiri dari domain ekstraseluler besar dengan lektin yang pada puncaknya akan mengikat IgE, ada domain transmembran tunggal, dan ekor sitoplasma pendek. Seperti reseptor FcεRI, ekspresi CD23 adalah untuk meregulasi IgE dan interleukin-4 (IL-4). CD23 bisa dihasilkan dari membran menjadi bentuk terlarutnya, sCD23, oleh protease endogen (disintegrin α dan metallopeptidase 10-ADAM10) dan protease eksogen, termasuk tungau debu sebagai alergen utama Der p 1. aktivasi CD23 akan memediasi regulasi IgE, diferensiasi sel B, aktivasi monosit, dan presentasi antigen. Peningkatan ekspresi membran-terikat CD23 pada sel B dan resultan CD23 terlarut akan terlihat pada pasien dengan gangguan alergi. Ekspresi CD23 pada sel B akan berkurang dengan imunoterapi alergen (Rosenwasser & Meng, 2005; Sharma et al., 2008; Weskamp et al., 2006).

d. Kadar Immunoglobulin E Total Dalam Serum

Konsentrasi IgE pada serum adalah yang terendah dari kelima sub tipe imunoglobulin yang tersebar di seluruh tubuh. Tidak adanya penyakit, membuat level IgE pada aliran darah menurun, perlahan meningkat saat masa kanak-kanak dengan level tertinggi saat anak tersebut berusia 10-15 tahun, dan kemudian menurun saat mencapai masa dewasa. Kadar IgE normal 0 – 380 IU/ml (Stone et al., 2010).

e. IgE Spesifik

Pemeriksaan IgE spesifik dapat dilakukan dengan berbagai cara yaitu RAST (*radio allergosorbent test*) yang merupakan uji kualitatif,

ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), RAST enzim dan CAST (Akib et al., 2008).

f. ELISA

Pemeriksaan ini bertujuan untuk menguji antigen dengan antibodi yang telah dikenal yang dilabel dengan enzim (Ab-E) atau sebaliknya. Kompleks antigen-antibodi yang terbentuk dipisahkan dari antigen dan antibodi yang bebas, kemudian diinkubasi dengan substrat kromatogenik yang tidak berwarna. Substrat ini kemudian menjadi berwarna karena dihidrolisis oleh enzim. Intensitas warna dapat diukur dan merupakan parameter untuk antigen yang diuji. Terdapat 2 macam metode ELISA, yaitu metode kompetitif dan indirek. Pada metode kompetitif, antibodi spesifik dilekatkan pada permukaan benda padat (partikel). Serum bersama dengan Ag-E direaksikan dengan antibodi tersebut. Reaktan kemudian dicuci dan ditambah substrat kemudian diinkubasi. Hidrolisis substrat akan menyebabkan perubahan warna yang dapat dibaca dengan spektrofometer.

Pada metode ELISA indirek, antigen dilekatkan pada permukaan benda padat (partikel). Spesimen yang mengandung antibodi direaksikan dengan antigen tersebut kemudian dicuci. Antiimmunoglobulin yang dilabel enzim ditambahkan, diinkubasi dan kelebihannya dicuci. Kemudian ditambahkan substrat kromogenik yang selanjutnya dihidrolisis oleh enzim. Banyaknya substrat yang dihidrolisis sesuai dengan banyaknya enzim yang menunjukkan

banyaknya antibodi dalam spesimen. Hidrolisis biasanya berlangsung pada waktu tertentu dan reaksi dihentikan dengan memberikan larutan penghenti reaksi (*stopping solution*) yang biasanya terdiri dari asam atau basa kuat (Akib et al., 2008).

3. Alergi

a. Definisi Alergi

Alergi adalah reaksi hipersensitivitas yang diinisiasi oleh mekanisme imunologis spesifik yang diperantarai oleh imunoglobulin E (IgE) (Akib, 2010). Reaksi hipersensitivitas oleh Robert Coombs dan Philip HH Gell tahun 1963 dibagi dalam 4 tipe reaksi berdasarkan kecepatan dan mekanisme imun yang terjadi, yaitu tipe I,II,III dan IV. Reaksi hipersensitivitas tipe I yang disebut juga reaksi cepat atau reaksi anafilaksis atau reaksi alergi, timbul segera sesudah tubuh terpajan alergen (Baratawijaya, 2006).

Respon alergi sebagian besar dimediasi oleh imunoglobulin E (IgE) dan dibagi dalam tiga fase, yaitu :

1) Fase sensitisasi

Alergen, protein dengan berat molekul antara 5-80 kDa, dapat memasuki tubuh melalui berbagai macam rute seperti kulit, saluran nafas, saluran pencernaan, maupun sengatan lebah. Saat pertama kali memasuki tubuh manusia, alergen akan dijamu dan diproses dalam endosome *antigen presenting cells*

(APCs) pada lokasi terjadinya kontak. APC yang mengandung alergen ini akan bermigrasi menuju organ limfe sekunder dan mempresentasikan *Major Histocompatibility Complex* (MHC) kelas II kepada sel limfosit T Helper yang masih polos (Th0). Kesesuaian antara reseptor Th0 dengan MHC kelas II serta tersedianya kostimulator, menyebabkan sel Th0 mengeluarkan Interleukin-4 (IL-4) yang merubah proliferasi sel Th ke arah Th2. Sel Th2 ini akan meregulasi sel limfosit B (sel B) untuk memproduksi Immunoglobulin (Ig) tertentu masih melalui IL-4. Pada seseorang yang memiliki riwayat alergi, Aktivitas dari Th2 tidak dapat diimbangi oleh Th1 untuk menghasilkan Interferon gamma (IFN- γ). Th2 akan aktif memproduksi IL-4 yang mengakibatkan produksi antibodi dari dari IgM menjadi IgE. IgE yang dihasilkan sebagian besar akan menempel pada reseptor IgE berafinitas tinggi (Fc ϵ RI) pada sel mast, basofil, serta eosinofil yang aktif (Coico & Sunshine, 2009).

2) Fase reaksi

Pada paparan ulang, alergen akan segera bereaksi silang dengan bagian Fc dari minimal 2 reseptor IgE yang menempel pada sel pengeksresi Fc ϵ RI. Agregasi dari sel-sel tersebut, menginisiasi kaskade sinyal dari sel pengeksresi Fc ϵ RI yang berujung dengan dikeluarkannya produk simpanan granula sitoplasma, sintesis, dan sekresi mediator serta faktor

pertumbuhan. Pada sel mast misalnya, beberapa menit setelah terpapar ulang alergen, sel mast akan mengalami degranulasi yaitu suatu proses pengeluaran isi granul ke lingkungan ekstrasel yang berupa histamin, prostaglandin, serta sitokin-sitokin yang menimbulkan berbagai gejala klinis (Dvorak, 2005).

3) Fase reaksi lambat

Fase ini dimulai sekitar 2-6 jam setelah paparan alergen dan mencapai puncaknya setelah 6-9 jam. Mediator inflamasi yang dikeluarkan dari hasil degranulasi sel mast menarik sel T serta sel mast untuk menginduksi sel imun yang lain seperti basofil, eosinofil, dan monosit bermigrasi ke tempat kontak. Sel-sel ini masing-masing akan memproduksi substansi inflamasi spesifik yang mengakibatkan aktivitas imun berkepanjangan dan kerusakan jaringan (Kay, 2001).

b. Manifestasi klinis alergi

Manifestasi klinis alergi (asma, alergi makanan, alergi obat, alergi serbuk bunga, dermatitis atopi, dll) merupakan ekspresi dari aktivitas mediator-mediator reaksi alergi di sekitar daerah yang terpapar (terlokalisir) dan dapat juga berlangsung sistemik. Variasi manifestasi klinis dimungkinkan pada tiap jenis alergi dikarenakan jaringan tempat terjadinya kontak terhadap antigen yang berbeda-beda. Namun, hal ini juga berarti dapat terjadi kesamaan manifestasi klinis

antar jenis alergi. Manifestasi yang ditimbulkan bermacam-macam : 22,5% pada saluran cerna, 20,1% pada kulit, dan 43,2% pada saluran nafas (Ngamphaiboon, Chatchatee, & Thongkaew, 2008). Manifestasi dari ketiga sistem tersebut disajikan dalam tabel 2.1.

Tabel 2.1 Manifestasi alergi (Akib et al., 2008; Koletzko et al., 2012; Vandenplas, De Greef, Devreker, & Hauser, 2011)

Saluran cerna	Kulit	Saluran nafas
Sering regurgitasi	Dermatitis atopi	Hidung meler
Muntah dan mual*	Angio-edema* (kemerahan pada kelopak mata dan bibir)	Otitis media**
Nyeri perut/kolik	* Urtikaria*	Batuk kronis
Diare*	<i>Rash</i> makulopapular**	Mengi*
Konstipasi	<i>Flushing</i>	Sesak nafas*
Darah pada feses	Eksim	Edema laring***
Anemia defisiensi besi***	Eksudatif/dermatitis atopi berat***	Rhinitis
Kolik persistent*		Konjungtivitis Sistemik
Sindrom oral alergi*		Anafilaksis***
Susah menelan		Iritabel
Gagal tumbuh***		
Enteropathy***		
Kolitis		

* di mediasi Imunoglobulin E (IgE)

** tidak dimediasi IgE

*** manifestasi berat

Manifestasi klinis yang sering timbul pada bayi adalah tipe cepat (dalam hitungan menit hingga 2 jam setelah terpapar alergen) yang diperantai oleh IgE dengan gejala utama adalah ruam kulit, eritema perioral, angioedema, urtikaria, dan anafilaksis. Bila gejala timbul lama (dalam 1 hingga 2 minggu) setelah paparan, mengenai

saluran cerna berupa kolik, muntah, dan diare biasanya bukan diperantarai IgE (bisa diperantarai neutrofil) (Akib et al., 2008).

Reaksi tipe cepat terjadi dalam hitungan menit hingga 2 jam setelah mengkonsumsi alergen meski hanya dalam jumlah yang sedikit. Reaksi tipe cepat ditandai dengan hasil skin prick test dan atau serum IgE yang positif terhadap alergen (Fiocchi et al., 2010; Mansoor & Sharma, 2011). Reaksi tipe cepat terhadap alergen dapat mhiuncul sebagai reaksi sistemik (anafilaktik syok) atau reaksi pada saluran cerna, kulit, dan nafas (Fiocchi et al., 2010).

c. Patofisiologi

Mekanisme pertahanan tubuh baik humoral maupun selular tergantung pada aktivasi sel B dan sel T. Aktivasi berlebihan oleh antigen atau gangguan mekanisme ini, akan menimbulkan suatu keadaan imunopatologik yang disebut reaksi hipersensitivitas (Baratawijaya, 2006). Mekanisme imun yang mendasari terjadinya alergi adalah mekanisme tipe I dalam klasifikasi Gell dan Coomb yang diperankan oleh IgE. Seratus tahun yang lalu Paul Erlich mengemukakan sel mast dan basofil, dimana sel-sel ini mempunyai peran penting pada reaksi hipersensitivitas tipe cepat (reaksi tipe I) melalui mediator yang dikandungnya, yaitu histamin dan zat peradangan lainnya (Sudewi et al., 2009).

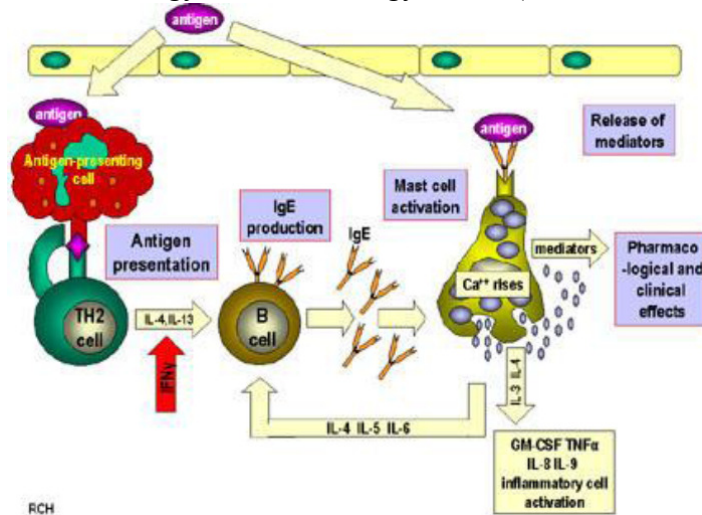
Paparan awal, alergen akan dikenali oleh sel penyaji antigen (APC) untuk selanjutnya mengekpresikan pada sel limfosit T secara

langsung atau melalui sitokin. Pada fase akut sel T helper (Th2) memproduksi macam-macam sitokin seperti IL-4 dan IL-13. Sitokin ini menginduksi antibodi *switching* pembentukan IgE dan ekspresi molekul adhesi endotel sehingga terjadi reaksi hipersensitivitas tipe cepat. Sel limfosit T tersensitisasi akan merangsang sel limfosit B menghasilkan antibodi dari berbagai kelas. Alergen yang utuh diserap oleh usus dan mencapai pembentuk antibodi di dalam mukosa usus dan organ limfoid usus (plak Peyer) dan akan membentuk imunoglobulin tipe IgG, IgM, IgA dan IgE. Pada anak atopi, IgE dibentuk secara berlebihan dan akan menempel pada reseptornya di sel mast, basofil dan eosinofil yang terdapat sepanjang saluran cerna, kulit dan saluran nafas (Irsa, Akib, Siregar, & Munasir, n.d.). Produksi dari IgE dipengaruhi dari sitokin yang diproduksi dari Th2 yaitu IL-4, IL-9, IL-13, sedangkan sitokin yang berfungsi mengaktifkan makrofag dan mensupresi Th1 adalah IL-4, IL-10 dan IL-13 (Abbas, Lichtman, & Pillai, 2014; Kay, 2001b).

Gambar 2.1 Hipersensitivitas tipe I

Sumber : Hypersensitivity Reactions.

Dalam : Microbiology and Immunology online (Ghaffar, 2006).



d. Prevalensi Alergi

Insiden penyakit alergi (asma, rinitis alergik dan dermatitis atopik) semakin meningkat. Penelitian tentang prevalensi alergi telah banyak dilakukan di berbagai negara dengan menggunakan kuesioner standar internasional ISAAC (Montefort et al., 2012).

Prevalensi asma di Inggris pada tahun 1999- 2004 meningkat dibandingkan 1992- 1998 sebanyak > 20% pada anak usia 6-7 tahun dan >25% pada anak usia 13-14 thn (Abbas et al., 2014). Penelitian di Taipei meliputi 142 sekolah usia 6-7 tahun dengan total jumlah kuesioner ISAAC adalah 25.094, didapatkan 3,694 (14,72%) anak yang mengalami alergi (Kong-Sang, Yang, & Wei-Fong, 2010).

Berdasarkan hasil survey di Semarang dengan Kuesioner ISAAC pada anak sekolah dasar usia 6-7 tahun didapatkan jumlah kasus alergi

berturut-turut meliputi asma sebanyak 8,1%, rinitis alergik sebanyak 11,5% dan eksim sebanyak 8,2% (Yenency, 2005).

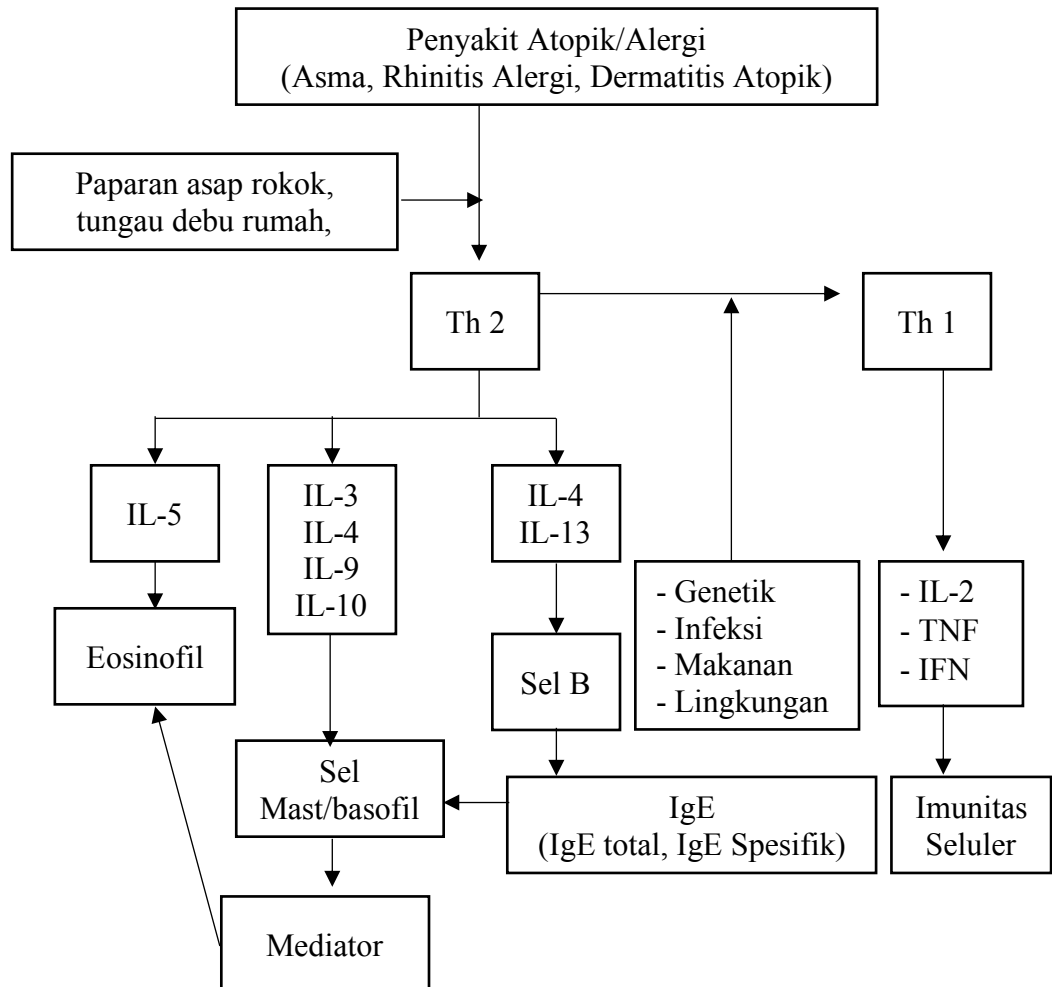
4. ISAAC

ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) adalah program penelitian epidemiologi didirikan pada tahun 1991 untuk menyelidiki asma, rhinitis dan dermatitis atopik pada anak-anak dengan membentuk sebuah metodologi standar. (Pols et al., 2016),

ISAAC terdiri dari tiga tahap. Tahap I adalah inti yang dirancang untuk menilai prevalensi dan tingkat keparahan penyakit asma dan alergi di populasi. Tahap II, yang menyelidiki faktor etiologi, terutama yang disarankan oleh temuan Tahap I. Tahap III akan menjadi pengulangan Tahap I setelah jangka waktu tiga tahun. Kuesioner ISAAC dibagi menjadi dua kelompok berdasarkan umur yaitu untuk anak usia 13-14 tahun dan 6-7 tahun (Pols et al., 2016).

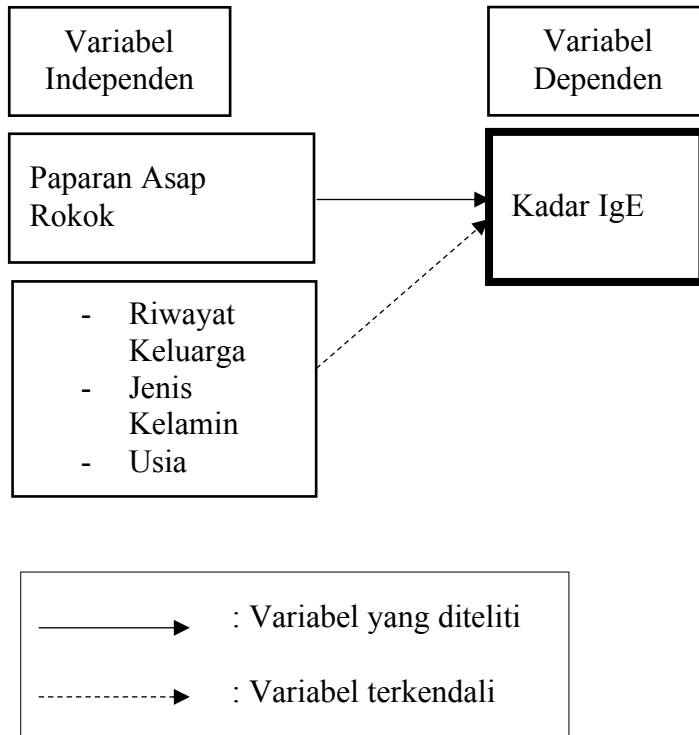
B. Kerangka Teori

Gambar 2.2 Hubungan antara asap rokok dengan IgE.



C. Kerangka Konsep

Gambar 2.3 Bagan kerangka konsep



D. Hipotesis

H₀ = Tidak terdapat pengaruh paparan asap rokok dengan kadar IgE anak-anak sekolah dasar.

H₁ = Terdapat pengaruh paparan asap rokok dengan kadar IgE anak-anak sekolah dasar.