

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Rinitis alergi (RA) merupakan salah satu penyakit yang paling sering ditemukan di seluruh dunia. Rinitis alergi dahulu sering dianggap sepele karena sifat gejalanya yang tidak mengancam jiwa, namun sekarang semakin diketahui bahwa penyakit ini memiliki dampak besar terhadap kualitas hidup, kestabilan emosi, gangguan tidur, aktivitas sehari-hari, dan produktivitas. Penyakit ini dapat menyebabkan berkurangnya angka kehadiran dan menurunnya prestasi akademik pada anak sekolah (Blaiss *et al.*, 2018). Beberapa penelitian menunjukkan peningkatan prevalensi RA tidak hanya terjadi di negara-negara maju, tetapi juga di negara-negara berkembang khususnya di daerah perkotaan (urban) yang sebelumnya prevalensinya rendah (Brožek *et al.*, 2017).

Prevalensi RA mencapai 40% pada populasi dunia dengan prevalensi pada orang dewasa berkisar antara 10-30% dan mencapai 40% pada anak-anak. Gejala RA umumnya mulai terjadi sebelum usia 20 tahun dengan 40% pasien mulai mengalami gejala pada usia 6 tahun (Brožek *et al.*, 2017; Blaiss *et al.*, 2018). Analisis studi berbasis populasi memperkirakan prevalensi RA sebesar 15,1% - 37,8% pada remaja berusia 12 - 15 tahun di Eropa, dan data dari studi *cross-sectional* memperkirakan prevalensi RA sebesar 24,8% pada usia 14 - 17 tahun di Amerika Serikat (Blaiss *et al.*, 2018). Penyakit ini mempengaruhi populasi yang besar di Asia yaitu berkisar antara 27% di Korea Selatan sampai 32% di Uni Emirat Arab (Chong *et al.*, 2018). Prevalensi RA di Indonesia diperkirakan antara 10 - 20% dan cenderung meningkat. Penelitian pada anak usia 6 – 14 tahun di panti

asuhan kota Padang mendapatkan 41,5% anak dengan gejala RA (Nova *et al.*, 2018).

Rinitis alergi didefinisikan sebagai kumpulan gejala pada hidung berupa bersin-bersin, hidung gatal, berair, dan tersumbat disebabkan oleh inflamasi yang dimediasi oleh immunoglobulin E (IgE) akibat paparan alergen (Brožek *et al.*, 2017; Blaiss *et al.*, 2018). Faktor risiko RA yang umum ditemui di negara-negara Asia adalah faktor demografi, kebiasaan merokok, minuman keras, hewan peliharaan, riwayat pendidikan, dan adanya riwayat keluarga (Chong *et al.*, 2018).

Faktor lain yang menyebabkan meningkatnya prevalensi alergi adalah teori yang dikenal dengan ‘hipotesis *hygiene*’ (Strachan, 2000). Teori ini menyebutkan bahwa berkurangnya infeksi pada awal masa kanak-kanak, menurunnya jumlah anggota keluarga, standar hidup yang lebih baik, dan kebersihan perorangan telah menurunkan kesempatan terjadinya infeksi silang pada anak dan dapat menyebabkan meningkatnya kejadian klinik penyakit atopi. Beberapa penelitian membuktikan bahwa rendahnya prevalensi penyakit alergi yang diamati pada masyarakat di daerah tropis terpencil di negara yang sedang berkembang disebabkan adanya efek proteksi dari infeksi cacing usus (Maizels, 2016; Ayelign *et al.*, 2020).

Produk eksresi-sekresi (ES) dari cacing usus diperkirakan mempunyai efek proteksi terhadap alergi (White *et al.*, 2020). Beberapa peneliti sudah mengidentifikasi berbagai rekombinan protein dari parasit cacing usus yang berfungsi sebagai target terapi penyakit-penyakit imunologi termasuk alergi (Santos *et al.*, 2017; Ryan *et al.*, 2020). Salah satu protein ini memiliki sekuen yang

homolog dengan famili protein mamalia yang dikenal dengan *Tissue inhibitor metalloproteinase* (TIMP) (Abuzeid *et al.*, 2020; Cobos *et al.*, 2022).

Tissue inhibitor metalloproteinase adalah protein endogen yang berperan sebagai inhibitor metalloproteinase (MMP). Protein TIMP ini dapat ditemukan pada hewan mamalia termasuk manusia. *Tissue inhibitor metalloproteinase* dapat dibedakan menjadi 4 tipe yaitu TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3, dan TIMP-4. Aktivitas TIMP bervariasi tergantung pada jaringan yang terkena, di mana aktivitas ini meningkat pada jaringan tertentu dan menurun pada jaringan lain dalam patogenesis penyakit tertentu. Meskipun pada awal penamaan TIMP berdasarkan kemampuannya sebagai inhibitor protease endogen, sekarang didapatkan bahwa TIMP juga berperan pada respon imun dan proses inflamasi, terutama TIMP-1. TIMP-1 mempunyai kekhasan karena dapat memberikan efek tidak hanya melalui interaksi dengan MMP tetapi juga melalui mekanisme lain. *Tissue inhibitor metalloproteinase-1* berikatan dengan reseptornya dan mengaktifkan jalur sinyal di berbagai sel imun termasuk sel T, sel B, sel NK, neutrofil, makrofag dan eosinofil (Almuntashiri *et al.*, 2023; Kim, 2023).

Teori imunologi mengenai RA terus berkembang. Teori ini berhubungan dengan peran sel *T helper-1* (Th1) dan sel *T helper-2* (Th2). Teori terbaru menunjukkan adanya peran sel *T regulator* (Treg). Rinitis alergi terjadi pada individu yang atopi. Pada individu atopi terjadi respon yang kuat terhadap sel Th2 menghasilkan sitokin interleukin-4 (IL-4), IL-5 dan IL-13 yang menstimulasi limfosit B membentuk sel plasma dan memproduksi IgE. Dasar terapi RA ditujukan pada mengurangi respon sel Th2 atau mengurangi respon antibodi IgE atau dengan menstimulasi Treg. Sel Treg berperan dalam menekan respon imun dan

memelihara *self-tolerance*. Pada pasien RA dengan riwayat atopi terjadi defisiensi dari Treg (Utomo *et al.*, 2018).

Forkhead box protein 3 (FOXP3) merupakan faktor transkripsi yang berperan pada fungsi Treg. Ekspresi FOXP3 pada pasien atopi dengan gejala, lebih rendah dibandingkan dengan pasien atopi tanpa gejala. Pengukuran FOXP3 memiliki potensi untuk membantu evaluasi keaktifan proses imunologi yang tidak dapat dievaluasi dengan marker Th1 dan Th2 (Utomo *et al.*, 2018). Sel Treg sangat penting untuk menjaga toleransi imunitas terhadap barier mukosa, sel dendrit, sel *natural killer* (sel NK), monosit, dan makrofag serta berperan terhadap kejadian dan perkembangan penyakit alergi (Zheng *et al.*, 2021). Sel Treg melepaskan sitokin IL-10 dan *transforming growth factor-beta* (TGF- β). Sitokin ini secara tidak langsung menghambat aktivasi sel T dengan memodulasi fungsi *antigen presenting cell* (APC) dan deaktivasi makrofag yang selanjutnya dapat menghambat sintesis IgE dan proliferasi sel mast (Utomo *et al.*, 2018).

Sel Th1 dan Treg serta sitokinnya menekan respons inflamasi yang dimediasi oleh sel Th2. Sitokin utama yang diproduksi oleh sel Th1 adalah IL-2, *Interferon-gamma* (IFN- γ), dan *Tumor Necrosis Factor-Beta* (TNF- β) (Yang *et al.*, 2023). Interleukin 2 diketahui juga berkontribusi dalam pembentukan Treg dan untuk menjaga keberadaan sel-sel ini di jaringan perifer (Abbas, 2021). Sitokin ini penting untuk perkembangan Treg di timus, serta regulasi, proliferasi dan mempertahankan Treg di jaringan perifer. Interleukin 2 berperan penting juga dalam menjaga program transkripsi yang diperlukan untuk fungsi Treg, termasuk dalam menjaga ekspresi kadar FOXP3, faktor transkripsi kunci dalam identifikasi Treg (Ross and Cantrell, 2018).

Interleukin-5 adalah sitokin proinflamasi yang berperan penting dalam peradangan dan respon alergi. Sitokin ini bertanggung jawab dalam produksi, pematangan, proliferasi, aktivasi, dan migrasi eosinofil. Sumber seluler utama IL-5 adalah sel limfosit Th2 dan *group 2 innate lymphoid cells* (ILC2) (Bagnasco *et al.*, 2017; Pelaia *et al.*, 2019). Karena eosinofil merupakan sel yang dominan pada reaksi alergi, spesifisitas yang luar biasa ini menjadikan IL-5 target yang sangat baik untuk melemahkan fungsi eosinofil (Greenfeder *et al.*, 2001). Pada penyakit alergi termasuk rinitis alergi terjadi peningkatan respon sel Th2 sehingga kadar IL-5 juga meningkat (Bjermer *et al.*, 2019).

Peran TIMP-1 dalam penyakit alergi belum dipahami dengan jelas (Kim, 2023). Walaupun sudah diketahui TIMP-1 berperan pada respon imun dan proses inflamasi, tetapi peran protein ini pada tahap mana dari jalur patofisiologi RA belum diketahui pasti. Korelasi positif diamati antara TIMP-1-positif dan sel mast di mukosa hidung pasien dengan rinitis alergi 30 menit setelah dipicu dengan alergen tungau debu rumah (TDR). Pada 6 jam pasca pajanan didapatkan rasio sel MMP/TIMP-1 lebih tinggi pada mukosa yang terpajan TDR. Hal ini menunjukkan bahwa tingkat TIMP-1 yang relatif rendah dapat memfasilitasi aktivitas MMP-2, MMP-9, dan MMP-13 terkait dengan migrasi sel selama reaksi alergi fase lambat (Mori *et al.*, 2012).

Pemberian intraperitoneal protein TIMP dari cacing usus menunjukkan penghambatan infiltrasi sel inflamasi, meningkatkan produksi IL-10 dan TGF- β , dan merekrut sel Treg ke tempat inflamasi pada model mencit kolitis (Ferreira *et al.*, 2017). Penelitian lain menunjukkan TIMP efektif dalam menekan inflamasi dan

patologi pada model mencit asma dan ekspansi sel FOXP3 Treg berperan penting dalam proteksi penyakit ini (Navarro *et al.*, 2016).

Pada mencit model asma, 48 jam setelah induksi ovalbumin didapatkan peningkatan hiperresponsif saluran napas dan peradangan eosinofilik dengan peningkatan ekspresi sitokin Th2 termasuk IL-5 secara signifikan lebih tinggi pada mencit TIMP-1 KO (*Knock Out*) dibandingkan mencit WT (*Wild Type*). Hal ini menunjukkan peran protektif TIMP-1 pada asma (Sands *et al.*, 2009). Penelitian Cao *et al.*, 2023 mendapatkan hasil yang bertentangan dengan pengamatan tersebut. Pada penelitian ini didapatkan bahwa pada mencit model asma yang diberi TIMP-1 menunjukkan peningkatan infiltrasi eosinofil dan peradangan tipe 2.

Pada penelitian pendahuluan yang kami lakukan pada mencit model rinitis alergi yang disensitisasi dengan ovalbumin (OVA) didapatkan rata-rata kadar IgE spesifik-ova 108,33 ng/ml, jauh lebih tinggi dibanding mencit yang tidak disensitisasi OVA (kontrol normal) dimana didapatkan rata-rata kadar IgE spesifik-OVA 3,06 ng/ml. Pada mencit yang disensitisasi dengan ovalbumin kemudian dilakukan pemberian TIMP-1 10 ug/kgBB dan 20 ug/kgBB. Pada kelompok mencit tersebut didapatkan penurunan yang bermakna pada rata-rata kadar IgE spesifik-OVA dibanding kelompok yang tidak diberi TIMP-1 yaitu 15,97 ng/ml pada kelompok TIMP-1 10 ug/kgBB dan 7,98 ng/ml pada kelompok TIMP-1 20 ug/kgBB.

Karena masih kontroversinya hasil penelitian sebelumnya mengenai peran TIMP-1 terhadap penyakit alergi, masih terbatasnya penelitian mengenai peran TIMP-1 ini pada rinitis alergi, dan berdasarkan penelitian pendahuluan yang kami lakukan didapatkan potensi dari TIMP-1 dalam menurunkan kadar IgE spesifik

mencit model rinitis alergi, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai hal tersebut.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, maka dapat dirumuskan masalah penelitian yaitu:

1. Bagaimana pengaruh pemberian TIMP-1 terhadap manifestasi klinis (bersin dan menggosok hidung) pada mencit model rinitis alergi?
2. Bagaimana pengaruh pemberian TIMP-1 terhadap kadar Ig-E spesifik-OVA pada mencit model rinitis alergi?
3. Bagaimana pengaruh pemberian TIMP-1 terhadap kadar sitokin IL-2 pada mencit model rinitis alergi?
4. Bagaimana pengaruh pemberian TIMP-1 terhadap kadar sitokin IL-5 pada mencit model rinitis alergi?
5. Bagaimana pengaruh pemberian TIMP-1 terhadap ekspresi FOXP3 sel T reg pada mencit model rinitis alergi?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis pengaruh pemberian TIMP-1 terhadap manifestasi klinis, kadar IgE spesifik-OVA, IL-2, IL-5, dan ekspresi FOXP3 sel Treg pada mencit model rinitis alergi.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis pengaruh pemberian TIMP-1 terhadap manifestasi klinis (bersin dan menggosok hidung) pada mencit model rinitis alergi.

2. Menganalisis pengaruh pemberian TIMP-1 terhadap kadar Ig E spesifik-OVA pada mencit model rinitis alergi.
3. Menganalisis pengaruh pemberian TIMP-1 terhadap kadar sitokin IL-2 pada mencit model rinitis alergi.
4. Menganalisis pengaruh pemberian TIMP-1 terhadap kadar sitokin IL-5 pada mencit model rinitis alergi.
5. Menganalisis pengaruh pemberian TIMP-1 terhadap ekspresi FOXP3 sel Treg pada mencit model rinitis alergi.

1.4. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat sebagai berikut:

1.4.1 Manfaat untuk Perkembangan Ilmu Pengetahuan:

Hasil penelitian ini menjadi sumbangan teoritis bagi ilmu pengetahuan yaitu menyediakan data dasar mengenai pengaruh TIMP-1 terhadap rinitis alergi.

1.4.2 Manfaat Bagi Klinisi dan Masyarakat

1. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai landasan ilmiah bagi klinisi dalam pemilihan alternatif tambahan terapi pada rinitis alergi.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menyediakan data dasar mengenai pengaruh TIMP-1 terhadap rinitis alergi.