

BAB I

PENDAHULUAN

1.4 Latar Belakang

Alergen merupakan bahan yang secara umum tidak berbahaya dan sering ditemukan di lingkungan sekitar, tetapi dapat mengakibatkan adanya reaksi jika pasien alergi kontak dengan 1lergen. Akibat paparan 1lergen dapat mengakibatkan reaksi 1lergen jika 1lergen terinduksi oleh IgE yang spesifik pada 1lergen tertentu yang berikatan dengan sel mast (Wistiani dan Notoatmojo, 2016). HDM (*House Dust Mites*) merupakan salah satu 1lergen penyebab alergi pernapasan di dunia. Selain alergi pernapasan, penyakit yang diakibatkan oleh HDM adalah asma alergi, 1lleg dermatitis dan rhinitis alergi. (Yang dan Zhu, 2017).

Alergen HDM jika tertelan, kontak dengan kulit ataupun secara inhalasi dapat menimbulkan reaksi alergi karena *Antigen Presenting Cell* (APC) berupa *Dendritic cells* (DC) terdapat pada kulit, dan sel epitel paru-paru dan saluran cerna. DC memiliki peran yang penting dalam respons imun sel *T helper 2* (Th2) dan inflamasi alergi (Jacquet, 2013). HDM yang menempel pada sel epitel (EC) saluran napas kemudian akan dikenali dan ditangkap oleh DC, selanjutnya diangkut ke nodus limfe. Kemudian DC melepaskan sitokin IL-4 yang akan mengaktifkan sel *T helper naive* (Th0) untuk berproliferasi menjadi sel Th2. Sel Th2 akan memproduksi IL-4, IL-5, IL-9 dan IL-13 yang bersama dengan sel limfosit B akan meningkatkan produksi IgE. Sensitisasi alergen terjadi ketika IgE memproduksi serum IgE spesifik (sIgE) yang berikatan kuat dengan reseptor FcεRI pada permukaan sel mast dan basofil (Anasis *et al.*, 2020; Drazdauskaitė *et al.*, 2020).

Sumber utama dari HDM adalah berasal dari faeces atau tubuh tungau spesies *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* dan *Euroglyphus maynei* (Fernández *et al.*, 2014). Diperkirakan 1-2% populasi di dunia yang setara dengan 65-130 juta orang telah terdampak oleh 1lergen HDM (Jacquet, 2013). Sekitar 50-80% kasus asma di dunia dipicu oleh HDM dan 90% penderita asma di Indonesia rentan terhadap paparan HDM (Natalia, 2015). Asma alergi mayoritas diderita anak-anak dan sekitar 50% berlanjut hingga dewasa disebabkan oleh adanya sensitisasi awal dan persisten terhadap alergen (Lambrecht dan Hammad, 2015).

Selama ini, penderita asma alergi dalam mengontrol asma menggunakan obat yang berfungsi mengurangi gejala asma dengan mengendalikan proses inflamasi menggunakan kortikosteroid inhalasi (IC) yang dikombinasikan dengan beta agonis masa kerja panjang (LABA) atau dengan antagonis reseptor leukotrien. Akan tetapi penggunaan obat yang bersifat simptomatis yang perlu dilakukan dalam jangka waktu panjang yang dapat mengakibatkan adanya perubahan struktur dinding saluran napas (Sisson *et al.*, 2018). Selain itu, pada pasien rhinitis alergi yang diinduksi oleh HDM yang difokuskan pada penggunaan IC, antihistamin, dan beta agonis inhalasi belum terbukti efektif dalam mencegah perkembangan penyakit dan mengatasi penyebab dasar alergi. Oleh karena itu diperlukan suatu strategi pengobatan yang bersifat kausatif yang dapat mengatasi langsung penyebab alergi (Eifan *et al.*, 2013). Imunoterapi alergen (AIT) adalah terapi yang dilakukan dengan memodifikasi imunoreaktif dengan pemberian dan peningkatan dosis alergen secara klinis pada pasien yang memiliki penyakit alergi (Nagata dan Nakagome, 2010; Uchida *et al.*, 2021). Saat ini imunoterapi alergen sebagai alternatif terapi asma kuratif telah banyak dikembangkan. Di Jepang, sejak tahun 2015 telah disetujui penggunaan HDM terstandarisasi sebagai imunoterapi secara subkutan dan sublingual untuk terapi asma alergi HDM (Uchida *et al.*, 2021).

Efikasi imunoterapi alergen telah terbukti efektif pada reaksi alergi tipe 1, salah satunya adalah asma alergi (Nagata dan Nakagome, 2010). Pada uji keefektifan ekstrak 2llergen HDM sebagai imunoterapi terbukti efektif dengan ditandai menurunnya dosis IC yang diberikan pada pasien yang diberikan AIT HDM menurun hingga 57,8% dibandingkan dosis IC awal. Selain itu, jumlah 2llerge terapi yang harus dilakukan berdasarkan *guideline* asma di Jepang, pada pasien yang diberikan AIT HDM menurun (Uchida *et al.*, 2021). Mekanisme kerja dari imunoterapi asma alergi menggunakan ekstrak HDM adalah dengan menginduksi alergen spesifik IgG atau IgG4 dan IgA pada serum. IgG atau IgG4 berkompetisi dengan IgE untuk menghambat terbentuknya kompleks alergen-IgE. HDM dapat menekan aktivitas basofil dan sel mast dengan menghambat ikatan silang afinitas tinggi pada reseptor IgE (FcεRI). HDM dapat menekan produksi sitokin Th2 seperti IL-4, IL-5, dan IL-13 dari *Peripheral Blood Mononuclear Cells* (PBMC) yang didapat dari pasien asma alergi yang sensitif HDM (Nakagome dan Nagata, 2021). Selain dilakukan uji keefektifan, sebelumnya di Jepang juga telah dilakukan uji keamanan AIT HDM pada manusia yang didapatkan hasil terdapat reaksi sistemik

dan anafilaksis. Reaksi sistemik yang terjadi terdapat gejala pada kulit, saluran pernapasan, dan saluran cerna yang dapat diatasi dalam waktu yang singkat. Reaksi anafilaksis yang terjadi, tidak tercatat anafilaksis berat yang dapat diatasi dalam waktu yang singkat (Uchida *et al.*, 2021).

Saat ini di Indonesia, produk ekstrak alergen HDM sedang dikembangkan sebagai imunoterapi. Dalam pengembangan suatu produk farmasi, diperlukan pengujian pra-klinik dan klinik untuk membuktikan keamanan dan efektivitas dari suatu produk farmasi. Uji pra-klinik bertujuan untuk memperoleh informasi mengenai efek farmakologis, profil farmakokinetik, dan toksisitas produk farmasi. Uji pra-klinik dilakukan melalui 2 tahap pengujian yaitu uji efektivitas dan uji toksisitas. Uji efektivitas bertujuan untuk mengetahui efektivitas senyawa calon obat, sedangkan uji toksisitas untuk mengetahui efek toksik pada dosis pengobatan (BPOM, 2014). Berdasarkan hasil uji keamanan HDM AIT yang telah dilakukan sebelumnya, maka perlu dilakukan uji toksisitas untuk menjamin keamanan ekstrak 3llergen HDM sebagai agen imunoterapi untuk mengetahui efek toksik terutama reaksi sistemik dan anafilaksis yang dapat terjadi menggunakan hewan coba mencit dan tikus.

Uji toksisitas menggunakan model hewan coba berguna untuk mengamati adanya reaksi biokimia, fisiologis, dan patologis manusia terhadap sediaan yang diuji. Uji toksisitas akut dilakukan pada awal pengujian, dan sediaan uji diberikan kepada hewan coba dalam waktu 24 jam. Uji ini dilakukan untuk mendeteksi efek toksik yang terjadi dalam waktu singkat. Selain uji toksisitas akut, dilakukan uji toksisitas subkronik yaitu sediaan uji diberikan kepada hewan coba dalam waktu 28 hari. Uji toksisitas subkronik bertujuan untuk memperoleh informasi tentang efek toksisitas yang terjadi setelah paparan berulang terhadap sediaan yang diuji dalam jangka waktu tertentu, mempelajari adanya efek kumulatif dan efek reversibilitas sediaan yang diuji (BPOM, 2014).

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana toksisitas akut ekstrak alergen IHDM yang dikembangkan sebagai agen imunoterapi?
2. Bagaimana toksisitas subkronik ekstrak alergen IHDM yang dikembangkan sebagai agen imunoterapi?

1.3 Tujuan Penelitian

Untuk membuktikan keamanan ekstrak alergen IHDM yang sedang dikembangkan sebagai agen imunoterapi melalui uji toksisitas akut dan subkronik menggunakan model hewan coba mencit dan tikus dengan pemberian tingkatan dosis.

1.4 Manfaat Penelitian

Menghasilkan data keamanan berupa efek toksisitas dari pemberian ekstrak alergen IHDM melalui pemberian tingkatan dosis yang berbeda pada hewan coba sehingga diperoleh IHDM yang aman dan efektif. Data ini akan memberikan kemanfaatan yang sangat besar pada kemanusiaan dan masyarakat pengguna