

Laporan Penelitian**Peran reseptor *vascular endothelial growth factor* (VEGF) pada konka hipertrofi disebabkan oleh rinitis alergi**

Indra Zachreini*, **Muhammad Nadjib Dahlan Lubis****,
Adi Koesoema Aman***, **Suprihati******

*Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok - Bedah Kepala Leher
Fakultas Kedokteran Universitas Malikussaleh/ Rumah Sakit Cut Meutia Aceh Utara

**Departemen Patologi Anatomi Universitas Sumatera Utara, Aceh

***Departemen Patologi Klinik Universitas Sumatera Utara, Aceh

****Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok - Bedah Kepala Leher
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ Rumah Sakit Kariadi, Semarang

ABSTRAK

Latar belakang: Konka hipertrofi walaupun tidak mengancam jiwa, namun dapat menyebabkan gangguan kualitas hidup akibat sumbatan hidung. Patogenesis terjadinya konka hipertrofi adalah akibat *airway remodelling* terutama pada konka nasal inferior. *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) merupakan salah satu faktor angiogenik yang berperan dalam proses neovaskularisasi. Bagaimana peran angiogenik reseptor VEGF pada konka hipertrofi yang terjadi pada rinitis alergi, sampai saat ini belum jelas dan belum banyak diteliti. **Tujuan:** Mengetahui peran VEGF sebagai faktor angiogenesis pada konka hipertrofi yang terjadi pada rinitis alergi. **Metode:** Penelitian ini bersifat observasional analitik dengan rancangan *case control* pada sampel penelitian yang memenuhi kriteria inklusi. Reseptor VEGF diperiksa secara imunohistokimia, di mana nilainya terdiri dari nilai negatif dan positif. **Hasil:** Pada penelitian ini, didapati nilai *odds ratio* 0,11 dan 95% CI 0,013-0,982. Hal tersebut menunjukkan bahwa reseptor VEGF berperan sebagai faktor protektif pada konka hipertrofi yang terjadi pada rinitis alergi. **Kesimpulan:** Reseptor VEGF dianggap berperan sebagai faktor protektif terjadinya konka hipertrofi yang terjadi pada rinitis alergi.

Kata kunci: Reseptor *vascular endothelial growth factor*, konka nasal hipertrofi, rinitis alergi, imunohistokimia

ABSTRACT

Background: Although hypertrophic turbinate is not life threatening, this condition often decreases quality of life, resulted from nasal obstruction. Pathogenesis of hypertrophic turbinate resulted from airway remodeling especially in inferior turbinate. *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) is one of angiogenic factors which has a role in neovascularization process. However, it is still unclear what is the role of VEGF receptor in angiogenic of allergic rhinitis, and until now there were very few studies about this matter. **Purpose:** To identify the role of VEGF as an angiogenic factor in hypertrophic turbinate caused by allergic rhinitis. **Methods:** This study was an analytical observation by case control method. VEGF receptors were examined by immunohistochemistry with negative and positive result. **Result:** This study found odds ratio 0.11 and 95% CI 0.013-0.982, which means that VEGF receptor was a protective factor in hypertrophic turbinate caused by allergic rhinitis. **Conclusion:** VEGF receptor was considered as a protective factor for the occurrence hypertrophic turbinate caused by allergic rhinitis.

Keywords: *Vascular endothelial growth factor receptor, hypertrophic turbinate, allergic rhinitis, immunohistochemistry*

Alamat korespondensi: dr. Indra Zachreini, Sp. T.H.T.K.L. Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok-Bedah Kepala Leher Fakultas Kedokteran Universitas Malikussaleh, Rumah Sakit Cut Meutia Aceh Utara. Email: dr_indrazachreini@yahoo.com

PENDAHULUAN

Konka hipertrofi dapat disebabkan oleh rinitis alergi, rinitis non alergi, dan kompensasi akibat septum deviasi. Gejala yang paling sering ditemui adalah sumbatan hidung.^{1,2} Penyakit ini walau tidak mengancam keselamatan jiwa, namun sering mengganggu kualitas hidup dan beban ekonomi yang ditanggung penderita.² Prevalensi konka hipertrofi yang disebabkan rinitis alergi di Eropa dan USA berkisar 10-25%.^{3,4} Patogenesis konka hipertrofi terjadi akibat perubahan struktur jaringan pada saluran nafas yang disebut *airway remodeling*, berupa hiperplasia sel goblet, fibrosis subepitel, hipertrofi kelenjar submukosa, penebalan membran basalis, peningkatan jumlah pembuluh darah dengan kongesti, dilatasi, serta edema jaringan stroma, dan jumlah sel eosinofil meningkat.⁵⁻⁹ Yanez¹⁰ membagi pembesaran konka inferior: 1) konka inferior mencapai garis yang terbentuk antara *middle nasal fosa* dengan lateral hidung; 2) pembesaran konka inferior melewati separuh dari kavum nasi; 3) pembesaran konka inferior telah mencapai nasal septum.

Vascular endothelial growth factor (VEGF) atau nama lainnya *vascular permeability factor* (VPF) adalah suatu protein yang menstimulasi lapisan endotel di sekitar mikrovaskular untuk berproliferasi, migrasi, dan merubah pola gen, di mana terjadi ekstrasvasi plasma protein ke ruang ekstrasvaskuler. VEGF diekspresikan di endotel dan merupakan mediator yang dapat meningkatkan permeabilitas kapiler pada berbagai keadaan patologis. Reseptor VEGFA berperan pada reaksi alergi fase cepat, dapat menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskuler dan kebocoran vaskuler.¹¹⁻¹⁴ Akhir-akhir ini, penelitian menunjukkan berbagai faktor angiogenik yang berperan dalam angiogenesis seperti VEGF-VEGFRs, Angiopoetin-Tie, Ephhrin-EphRs, Delta-Notch, namun VEGF dan reseptornya berperan sebagai pusat pengaturan dalam

proses angiogenesis, baik dalam keadaan fisiologis maupun patologis.¹⁵⁻¹⁷

Bagaimana peran reseptor VEGF dalam proses angiogenesis pada konka hipertrofi yang terjadi pada rinitis alergi sampai saat ini belum jelas. Demikian juga pemeriksaan imunohistokimia pada konka hipertrofi yang terjadi pada rinitis alergi belum banyak dipublikasikan.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peran VEGF sebagai faktor angiogenesis pada konka hipertrofi yang terjadi pada rinitis alergi.

METODE

Penelitian ini bersifat observasional analitik dengan rancangan *case control*. Sampel penelitian adalah sampel yang memenuhi kriteria inklusi yaitu penderita konka hipertrofi, dipastikan berdasarkan anamnesis dijumpai sumbatan hidung yang menetap, pemeriksaan fisik berupa pembesaran konka inferior telah melewati separuh dari kavum nasi (klasifikasi B dari kriteria Yanez). Rinomanometri menggunakan alat Rhinometry Gama IV dengan satuan alat ukur mmHg, di mana rasio tekanan ekspirasi melebihi 1,33 mmHg, dan pemeriksaan histopatologi dijumpai penebalan membran basalis, peningkatan sel goblet, degenerasi kistik pada kelenjar, peningkatan jumlah sel eosinofil dan edema stroma pada kelompok kasus dan kontrol.

Penderita konka hipertrofi yang disebabkan oleh rinitis alergi dengan kriteria persisten derajat sedang sampai berat (kriteria WHO ARIA 2008), pada anamnesis dijumpai alergi terhadap tungau debu rumah yang dikonfirmasi dengan *skin prick test* menggunakan Aloystal prick (Stallergenes). Pemeriksaan IgE spesifik untuk tungau debu rumah menggunakan teknik *chemiluminescent immunoassay* menggunakan alat *Immulite 2000 systems* (Siemen, USA) dan pemeriksaan

histopatologi pada kelompok kasus. Penderita konka hipertrofi yang disebabkan oleh rinitis non alergi pada anamnesis tidak dijumpai alergi terhadap tungau debu rumah yang dikonfirmasi dengan *skin prick test*, pemeriksaan IgE spesifik tungau debu rumah, dan pemeriksaan histopatologi pada kelompok kontrol. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah penderita sedang mengonsumsi obat dekongestan nasal, penderita dengan hasil rinomanometri terdapat perbedaan lebih dari 0,05 mmHg setelah ditetesi dekongestan hidung,¹⁸ wanita hamil, dan sampel berupa jaringan konka hipertrofi yang dikirim rusak.

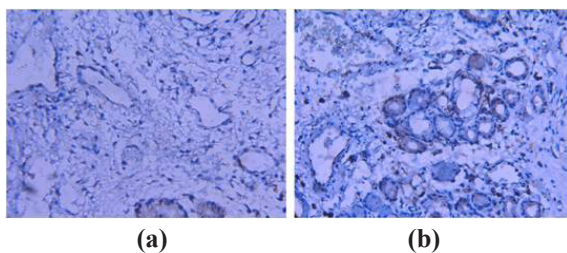
HASIL

Tabel 1. Jenis kelamin penderita konka hipertrofi

	Rinitis alergi		Rinitis non alergi	
	n	%	n	%
Laki-laki	4	13,8	3	10,3
Perempuan	25	86,2	26	89,7
Total	29	100	29	100

Pada penelitian ini didapati penderita konka hipertrofi sebanyak 58 orang, yang terdiri dari konka hipertrofi yang terjadi pada rinitis alergi sebanyak 29 orang dan rinitis non alergi sebanyak 29 orang.

Karakteristik penderita konka hipertrofi berdasarkan penyebab dapat dilihat pada tabel 1 dan 2.



Gambar 1. Hasil pemeriksaan imunohistokimia reseptor VEGF; (a) Sampel no 13028 : IHC VEGFR, RNA : 0, (b) Sampel no 130247: IHC VEGFR RA

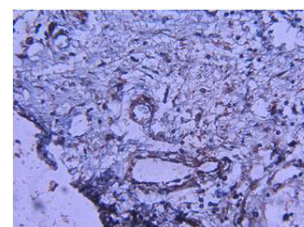
Reseptor VEGF diperiksa secara imunohistokimia dengan menggunakan antibodi primer VEGFR (A-20, SC 152 Rabbit pyclonal, Santa Cruz, Dako, Denmark) oleh ahli patologi anatomi yang mempunyai kompetensi di bidang imunohistokimia dari Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara dan Universitas Indonesia menggunakan *software* Image J. Hasil pemeriksaan imunohistokimia berupa skor 0,+1,+2 dan +3. Skor ini dikonversi menjadi nilai negatif (-) bila skor 0 dan +1, nilai positif (+) bila skor +2 dan +3.

Tabel 2. Kelompok umur penderita konka hipertrofi

	Rinitis alergi		Rinitis non alergi	
	n	%	n	%
15-24	25	86,2	19	65,5
25-34	3	10,3	8	27,5
>35	1	3,5	2	7,0
Total	29	100	29	100

Pada tabel 1, baik konka hipertrofi yang disebabkan oleh rinitis alergi maupun rinitis non alergi lebih banyak perempuan dibanding laki-laki.

Berdasarkan kelompok umur, paling banyak pada umur 15-24 tahun, baik pada penderita konka hipertrofi yang disebabkan oleh rinitis alergi maupun rinitis non alergi



Gambar 2. Hasil pemeriksaan imunohistokimia reseptor VEGF sampel no 121774: IHC VEGFR, RNA: +2

Pada tabel 3 di bawah ini, didapati bahwa berdasarkan hasil pemeriksaan imunohistokimia reseptor VEGF pada konka hipertrofi, tidak terdapat perbedaan bermakna antara reseptor VEGF positif dengan reseptor

VEGF negatif, di mana nilai $p=0,052$. *Odds ratio* adalah 0,11 dan 95% CI=0,013-0,982, sehingga VEGF dianggap berperan sebagai faktor protektif pada konka hipertrofi yang terjadi pada rinitis alergi.

Tabel 3. Hasil pemeriksaan imunohistokimia reseptor VEGF pada konka hipertrofi

	Konka hipertrofi				OR	<i>p value</i>	95% CI
	Rinitis alergi		Rinitis non alergi				
	n	%	n	%			
Reseptor VEGF (+)	1	12,5	7	87,5	0,11	0,052	0,013 – 0,982
Reseptor VEGF (-)	28	56,0	22	44,0			
Total	29		29				

DISKUSI

Berdasarkan penelitian ini, tidak didapati perbedaan bermakna antara adanya reseptor VEGF dengan tidak adanya reseptor VEGF (nilai $p=0,052$), OR 0,11 dan 95% CI 0,013-0,982, pada penderita hipertrofi konka. Reseptor VEGF berperan sebagai faktor protektif terjadinya konka hipertrofi yang disebabkan oleh rinitis alergi. VEGF yang diekspresikan di endotel, melalui reseptor VEGFA menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskular serta kebocoran vaskular, oleh karena VEGF mengaktifasi sinyal molekul interseluler seperti Ca^{2+} , protein kinase C, tirosin kinase, *myosin light chain kinase*, dan GTPase yang menyebabkan penurunan fungsi (barier) dan terjadinya disosiasi pada *gap junctions* di antara sel-sel endotel disertai kontraksi sitoskeleton sehingga terjadi pelebaran rongga interselular yang mengakibatkan hiperpermeabilitas vaskular. Hal tersebut mengakibatkan terjadinya pertukaran aliran plasma pada transendotel dari pembuluh darah ke jaringan, sehingga terjadi edema, pembengkakan jaringan serta neovaskularisasi. Keadaan ini dapat menyebabkan perubahan struktur jaringan saluran nafas di hidung yang menyebabkan terjadi konka hipertrofi.^{11-13,19}

Peran VEGF dalam patogenesis konka hipertrofi pada rinitis alergi sampai saat

ini belum jelas. Beberapa penelitian telah membuktikan adanya VEGF pada penderita rinitis alergi, namun belum ada penelitian peran VEGF pada konka hipertrofi yang disebabkan oleh rinitis alergi. Penelitian Matsune²⁰ mendapatkan kadar VEGF dalam sekret nasal dan bilas nasal penderita rinitis alergi lebih tinggi daripada rinitis non alergi. Penelitian tersebut menyatakan VEGF terdapat pada sekret nasal penderita rinitis alergi, berpotensi dapat meningkatkan permeabilitas vaskular 6 kali lipat lebih dibanding histamin. Pada penderita rinitis alergi, VEGF lebih banyak dijumpai pada kelenjar nasal *serous acini* dibandingkan kelenjar nasal *mucous acini*, sedangkan pada rinitis non alergi lebih banyak dijumpai pada kelenjar nasal *mucous acini*.^{13,20} Peningkatan kadar VEGF pada sekresi nasal terjadi terutama pada respon awal rinitis alergi seperti dilaporkan dalam penelitian Choi dkk.²¹

Moon²² menyatakan faktor angiogenik seperti VEGF dan PDGF menyebabkan perubahan struktur jaringan saluran napas hidung akibat respon inflamasi alergi kronis. Diduga adanya hubungan kausalitas antara VEGF dan PDGF dalam menyebabkan perubahan struktur jaringan saluran nafas hidung (*nasal airway remodelling*) pada penderita rinitis alergi. Inhibisi reseptor

VEGF dan PDGF dapat menekan terjadinya perubahan struktur jalan nafas melalui regulasi ekspresi MMP-9/TIMP-1. Namun bagaimana mekanisme proses terjadinya angiogenesis pada rinitis alergi sampai saat ini belum jelas.^{13,23}

VEGF dapat dideteksi secara imunohistokimia pada mukosa nasal rinitis alergi maupun rinitis non alergi. Cengiz²⁴ pada penelitiannya melaporkan VEGF sebagai *angiogenic marker* di samping CD34 dan *von Willebrand's factor* (FvW), ditemukan pada mukosa hidung penderita rinitis alergi musiman secara imunohistokimia.

Menurut Dhong,²³ pada penatalaksanaan pencegahan konka hipertrofi yang disebabkan oleh rinitis alergi, inhibisi faktor angiogenik dapat menurunkan *airway remodelling* pada rinitis alergi. Matsune¹³ menyatakan peningkatan permeabilitas vaskular oleh VEGF, tidak dapat diinhibisi dengan pemberian antagonis reseptor Histamin 1, akan tetapi secara nyata dengan antibodi anti reseptor VEGF, di mana peneliti menyatakan bahwa pengaturan VEGF merupakan opsi terapi baru untuk gejala hidung persisten pada rinitis alergi.¹³ Namun berdasarkan hasil penelitian ini yang membuktikan reseptor VEGF sebagai faktor protektif konka hipertrofi yang disebabkan oleh rinitis alergi, pemberian anti VEGF sebagai anti angiogenik untuk mencegah konka hipertrofi tidak diperlukan.

Kesimpulan dari penelitian ini didapati bahwa VEGF dianggap merupakan faktor protektif terjadinya konka hipertrofi yang disebabkan oleh rinitis alergi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Quinn FB, Ryan MW, Reddy SS. Turbinate dysfunction: focus on the role of the inferior turbinates in nasal airway obstruction. Grand Rounds Presentation UTMB. Dept of Otolaryngol. 2003; 1-11.
2. Salzano FA, Mora R, Dellepiane M, Zannis I, Salzano G, Moran E, et al. Radiofrequency, high-frequency, and electrocautery treatments vs partial inferior turbinotomy: microscopic and macroscopic effects on nasal mucosa. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2009; 135(8): 752-8.
3. Nathan RA, Meltzer EO, Derebery J, Campbell UB, Stang PE, Corrao MA, et al. The prevalence of nasal symptoms attributed to allergies in the United States: Findings from the burden of rhinitis in an America survey. Allergy Asthma Proc. 2008; 29: 600-8.
4. Rutkowski R, Kosztyla-Hojna B, Rutkowska J. Allergic rhinitis—an epidemiological, economical and social problem of the XXI century. Pneumonologica Alergologia Polska. 2008; 76:348-52.
5. Maria PF, Cesare PG, Damiani V, Bellusi I. Treatment of inferior turbinate hypertrophy a randomized clinical trial. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2003;112:683-8.
6. Farmer SEJ, Eccles R. Chronic inferior turbinate enlargement and implications for surgical intervention. Rhinology. 2006; 44:234-8.
7. Berger, Gass S, Ophir D. The histopathology of the hypertrophic inferior turbinate. Arch Otolaryngol Head and Neck Surg. 2006;132:588-94.
8. Lim YS, Won TB, Shim WS, Kim YM, Kim JW, Lee CH, et al. Induction of airway remodeling of nasal mucosa by repetitive allergen challenge in a murine model of allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2007; 98:22-31.
9. Lei F, Zhu D, Sun J, Dong Z. Effects of minimal persistent inflammation on nasal mucosa of experimental allergic rhinitis. Am J Rhinol Allergy. 2010; 24:23-8.
10. Yanez C. Inferior turbinate debriding technique: Ten-year results. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2008;138:170-5.
11. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. Nat Med. 2003; 9:669-76.

12. Kumar P, Shen Q, Pivetti CD, Lee ES, Wu MH, Yuan SY. Molecular mechanisms of endothelial hypermeability: implications in inflammation. *Expert Rev Mol Med.* 2009; 11:1-21.
13. Matsune S, Ohori J, Yoshifuku K, Kurono Y. Effect of vascular endothelial growth factor on nasal vascular permeability. *Laryngoscope.* 2010; 120(4):844-8.
14. Yamashita T, Terada N, Hamano N, Kishi H, Kobayashi N, Kotani Y, et al. Involvement of vascular endothelial growth factor in nasal obstruction in patients with nasal allergy. *Allergology International.* 2000; 49:183-8.
15. Dvorak AM. Mast cell-derived mediators of enhanced microvascular permeability, vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, histamine, and serotonin, cause leakage of macromolecules through a new endothelial cell permeability organelle, the vesiculo-vacuolar organelle. *Chem Immunol Allergy.* 2005; 85:185-204.
16. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor –dependent and –independent regulation of angiogenesis. *BMB reports.* 2008; 41(4): 278-86.
17. Stuttfeld E, Ballmer-Hofer K. Structure and function of VEGF receptors. *IUBMB Life.* 2009; 61(9):915-22.
18. Ciprandi. Clinical assessment of a nasal decongestion test by visual analog scale in allergic rhinitis. *Am J Rhinol.* 2008; 22: 502-5.
19. Hoeben A, Landuyt B, Highley MS, Wildiers H, Van Oosterom AT, De Bruijn EA. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. *Pharmacol Rev.* 2004; 56(4):549-80.
20. Matsune S, Ohori J, Sun D, Yoshifuku K, Fukuiwa T, Kurono Y. Vascular endothelial growth factor produced in nasal glands of perennial allergic rhinitis. *Am J Rhinol.* 2008; 22:365-70.
21. Choi GS, Park HJ, Hur GY, Choi SJ, Shin SY, Ye YM, et al. Vascular endothelial growth factor in allergen-induced nasal inflammation. *Clinical & Experimental Allergy.* 2009; 39:655-61.
22. Moon IJ, Kim DY, Rhee CS, Lee CH, Min YG. Role of angiogenic factors in airway remodelling in azn allergic rhinitis murine model. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2012; 4:37-45.
23. Dhong HJ. Angiogenic factors play a significant role in nasal airway remodeling in allergic rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2012; 4(1):2-4.
24. Cengiz K, Kemal O, Hasan Y, Papatya B, Halis U, Gulsen G, et al. Increased expression of angiogenic markers in patients with seasonal allergic rhinitis. *European cytokine network.* 2004;. 15(4):317-22.