

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Rinosinusitis kronis (RSK) merupakan salah satu penyakit tersering di bidang THT dan penyakit ini masih merupakan masalah di banyak negara. Prevalensi RSK saat ini mencapai 10,9% dari seluruh populasi (Bachert, et al, 2014) Di Amerika serikat RSK diperkirakan 18 juta kunjungan dokter setiap tahun, penyakit ini termasuk 5 besar penyakit dengan persepsian antibiotika dan merupakan salah satu penyakit dengan biaya paling mahal, menghabiskan dana kesehatan sekitar 8,6 miliar US / tahun. (Cain and Lal, 2013; Bachert, et al, 2014) Disamping itu, pasien RSK menyebabkan kualitas hidup rendah, lebih jelek dibandingkan dengan penyakit nyeri punggung ataupun gagal jantung. (Hsu, et al, 2013)

Di Indonesia data tentang kejadian RSK belum ada, namun tersedia dalam bentuk data rumah sakit yang ternyata juga tinggi, pada tahun 2005 di sub bagian rinologi departemen THT FKUI / RSCM, terdapat kasus baru rinosinusitis kronis yang berkunjung ke poliklinik THT RSCM sebanyak 300 kasus, sebanyak 69% dibandingkan kasus rinologi lainnya. Di RS.M.Djamil Padang, berdasarkan data poliklinik THT RS.M.Djamil Padang, selama periode Oktober 2011- September 2012 ditemukan 106 kasus baru RSK.

Tingginya kejadian rinosinusitis kronis ini, berhubungan dengan banyak faktor, seperti pemahaman yang masih kurang dari sudut pengetahuan

etiopatogenesisnya, karena kelainan ini terdiri dari banyak variasi kelompok penyakit dengan banyak perbedaan patofisiologi yang mendasarinya dan ketidakseragaman dalam penatalaksanaannya. Tampak pada beberapa tulisan ilmiah pengelompokan yang sering digunakan untuk membantu mempercepat dalam membuat diagnosis untuk terapi, hanya dilihat secara fenotip, yaitu berdasarkan gambaran klinik dan gejala yang tampak pada RSK, berdasarkan fenotip ini, ada dua kelompok penyakit yaitu RSK dengan polip dan RSK tanpa polip. Seharusnya karena penyakit ini dipengaruhi oleh banyak faktor seperti; alergi, infeksi, genetika, respon imun lokal, gangguan mukosilier, maka diperlukan juga pengelompokan secara endotip, yaitu pengelompokan berdasarkan pemahaman perbedaan mekanisme seluler dan molekuler yang mendasari proses inflamasi pada RSK. (Tomassen, et al, 2011; Akdis, et al, 2013)

Paparan alergi, infeksi bakteri, kelainan genetika, gangguan mukosilier, gangguan imunitas baik bawaan maupun didapat, kegagalan pertahanan epitel dan variasi anatomi hidung, oleh banyak peneliti telah diformulasikan dalam bentuk hipotesis sebagai penyebab dari RSK ini. (Lee and Lane, 2011) Rinosinusitis kronis telah banyak dipahami sebagai penyakit kronik dengan proses peradangan yang persisten. Di tingkat seluler proses peradangan melibatkan sel dendrit, sel epitel dan sel-sel radang seperti netrofil, eosinofil dan sel mast, dan banyak mediator yang terlibat pada penyakit ini, seperti *Tumor Necrosis Factor-alfa* (TNF α), *Interferon* (IFN), *Granulosit Macrophage Coloni Stimulating Factor* (GM-CSF), *Tumor Growth Factor* (TGF), *Eotaxin*, *Regulated upon Activation Normal T cell Expressed and Secreted* (RANTES), *Interleukin-1* (IL1),

Interleukin-5 (IL5), *Interleukin-13 (IL13)*, *Interleukin-25 (IL25)*, *Interleukin-32 (IL32)*, kemokin dan sitokin ini akan mengalami perubahan, meningkat dan menurun sesuai milieu dan dominasi dari sel. Pada tingkat molekuler, peranan agen terhadap RSK mulai banyak di teliti, saat ini banyak gen-gen inflamasi yang sudah teridentifikasi, mulai dari gen yang mempengaruhi immunitas bawaan, immunitas didapat sampai ketidak seimbangan immunitas akibat kelainan genetik. (Akdis, et al, 2013; Detwiller, et al, 2014; Bachert and Holtappels, 2015)

Respon immunitas bawaan (*innate immunity*) dari mukosa sinonasal terhadap rangsangan bakteri atau patogen lain, merupakan satu dari banyak teori etiopatogenesis RSK yang saat ini yang menjadi fokus penelitian terutama dalam hal interaksi yang melibatkan jalur imunitas pada permukaan mukosa dalam memberikan reaksi inflamasi sebagai proteksi host dari kuman patogen. (Lee and Lane, 2011; Bachert and Holtappels, 2015) Imunitas bawaan dimulai dengan diaktifkan sel-sel fagosit (makrofag dan sel dendrit) yang di aktifkan oleh reseptor pola pengenal patogen dalam bentuk protein permukaan yaitu *Toll Like Receptors (TLRs)*. *Toll Like Receptors (TLRs)* memegang peranan mekanisme aktivasi penting dalam sel imun bawaan termasuk monosit, makrofag dan sel dendrit. Aktivasi makrofag oleh TLR menjadi awal yang sangat penting dalam inisiasi ekspresi sitokin proinflamasi seperti TNF α . (Jiménez-Dalmaroni, et al, 2016) Reseptor TLR ini merupakan *pattern recognition receptors (PRRs)* utama untuk mengenal kuman patogen melalui molekul pengenal pola patogen (*pathogen associated molecular pattern/ PAMPs*), aktivasi reseptor ini akan menghasilkan sitokin dan kemokin, melalui jalur kode genetik yang bersifat spesifik untuk

struktur molekul tertentu. (Tana, et al, 2010; Bachert and Holtappels, 2015; Gong, et al, 2016)

Peranan utama epitel diperkirakan sebagai regulator primer pada respon imun dalam perkembangan inflamasi mukosa. Mukosa tidak hanya bereaksi dengan adanya molekul yang dikeluarkan kuman patogen, bakteri, jamur dan virus tapi juga bereaksi terhadap molekul endogen yang dilepaskan pada kondisi stres, hipoksia jaringan, atau *injury*, inilah yang akan berperan pada proses inflamasi yang persisten. (Bachert, et al, 2014) Respon imun bawaan diprakarsai oleh reseptor pengenalan pola membran dan sitoplasma (*membrane-bound and cytoplasmic pattern recognition receptors/PRRs*) Secara garis besar respon PRRs ini dibagi dalam dua kelompok besar yaitu reseptor pengenalan pola membran dan sitoplasma (PRRs) yaitu yang mengenal patogen terkait pola molekul (*pathogen-associated molecular patterns/PAMPs*) pada parasit, virus, bakteri, ragi dan mikobakteria dan *damage associated molekular pattern* (DAMPs), dimana pada keadaan ini reseptor bereaksi terhadap *molekul berbahaya* yang dikeluarkan akibat *injury*, stres dan kerusakan jaringan. (Kern, et al, 2008)

Peran bakteri atau patogen sebagai sumber infeksi pada RSK masih merupakan kontroversi, karena bakteri dapat ditemukan pada hasil kultur sinus paranasal pasien RSK tetapi juga dapat ditemukan pada orang sehat. Saat ini perhatian difokuskan pada akibat potensial *Staphylococcus aureus* dan produk enterotoksinnya (*Staphylococcus aureus enterotoksin (SAE)*) yang berfungsi sebagai super antigen dan pembentukan koloni kuman dalam bentuk biofilm. (Lee and Lane, 2011; Bachert and Holtappels, 2015) Chalermwatanachai dkk, (2015)

pada penelitiannya mendapatkan pada mukosa hidung yang terdeteksi *S aureus* mempunyai korelasi positif dengan IL5 dan SE IgE dihubungkan dengan RSK dengan polip, sedangkan pada RSK tanpa polip, dengan TNF α lebih dari 20pg/ul berhubungan dengan adanya *pseudomonas* yang ditemukan pada mukosa nasal. Juga didapatkan asosiasi antara koloni bakteri gram positif dengan IL5 pada RSK dengan polip, sedangkan bakteri gram negatif, berhubungan dengan IL5 pada RSK tanpa polip. (Chalermwatanachai, et al, 2015) Dengan adanya keadaan dimana, peranan infeksi dan inflamasi pada RSK masih belum jelas, terlebih karena dijumpainya kuman *Staphylococcus aureus* yang merupakan bakteri yang umum dijumpai pada pasien RSK, tetapi juga ditemukan sebanyak 20-30% dari kultur sekret hidung pasien sehat, dan mengeradikasi organisme ini ternyata tidak mengakibatkan perubahan gejala klinis maka diperlukan penelitian untuk melihat efektivitas penggunaan antibiotik pada pasien RSK (Barshak dan Durand, 2017). Pada penelitian lain, Ping Li (2015) RSK adalah suatu kondisi peradangan yang persisten yang berhubungan antara gangguan regulasi sistem imun mukosa hidung dengan koloni bakteri yang juga melibatkan toleransi sistem imun dan gangguan ekstra seluler lainnya. (Bachert and Holtappels, 2015; Ping Li, 2015)

Dua kelompok PRRs yang terbaik karakternya yaitu famili *Toll like receptors* (TLR) dan famili *Nod Like receptors* (NLR). TLRs adalah reseptor trans membran yang terekspresi pada banyak tipe sel termasuk sel epitel respirasi. (Kern, et al, 2008) TLR2 sangat menonjol perannya dalam merespon bakteri gram positif termasuk *Staphylococcus sp* sama baiknya dengan respon PAMPs pada jamur. *Toll like receptors* (TLR3) merupakan respon terhadap produk replikasi

virus, *Toll like receptors* (TLR4) terhadap endotoxin, *Toll like receptors* (TLR5) merespon terhadap komponen flagellin. Famili NLR 1 dan-2 penting untuk mengenal produk dinding sel bakteri termasuk *Staphylococcus*. Selain pelepasan agen pelindung sistem imun bawaan, aktivasi PRRs juga memicu pelepasan kemokin dan sitokin sebagai mediator respon inflamasi yang menarik sel-sel imun bawaan seperti neutrofil, basofil dan limfosit. Stimulasi PRRs akhirnya akan menentukan sifat dari respon imun didapat. (Kern, et al, 2008)

Toll Like Receptors TLR2 dan TLR4 adalah reseptor yang paling banyak diteliti berhubungan dengan etiopatogenesis RSK. Xin Wang dkk (2015), meneliti tidak hanya ekspresi TLR2 dan TLR4 tapi juga dihubungkan dengan gambaran histomorfologi dan ekspresi TGF-beta1 yang terlibat proses remodeling pada RSK, dan mencoba menghubungkan peranan agonis dan inhibitor TLR2 dan TLR4 pada ekspresi TGF beta1 dan MMP 9, untuk melihat hubungan potensial antara immunitas bawaan dengan remodeling pada patogenesis RSK. (Wang, et al, 2015)

Penelitian Detwiller (2014) pada RSK mendapatkan bahwa rata-rata ekspresi TLR2 lebih rendah dibanding kontrol. Pasien dengan RSK tanpa polip memperlihatkan secara signifikan ekspresi IL22R lebih tinggi dibanding kontrol. (Detwiller, et al, 2014)

Berdasarkan uraian diatas perlu dilakukan penelitian untuk melihat hubungan ekspresi TLR2 dan TLR4 dengan ekspresi TNF α dan IL5 pada jaringan mukosa hidung di daerah etmoid pasien RSK yang dilakukan operasi dan jaringan mukosa hidung pada konka inferior pasien non RSK sebagai kontrol.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dibuat rumusan masalah sebagai berikut :

1. Apakah ada perbedaan ekspresi TLR2, TLR4, TNF α dan IL5 pada jaringan mukosa hidung pasien RSK dibandingkan dengan pasien non RSK.
2. Apakah ada hubungan antara ekspresi TLR2 dan TLR4 dengan ekspresi TNF α pada jaringan mukosa hidung pasien RSK ?
3. Apakah ada hubungan antara ekspresi TLR2 dan TLR4 dengan ekspresi IL5 pada jaringan mukosa hidung pasien RSK ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian adalah untuk menganalisis hubungan antara ekspresi TLR2 dan TLR4 dengan ekspresi TNF α dan IL5 pada rinosinusitis kronis yang ditemukan kuman pada hasil kultur.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis perbedaan ekspresi TLR2, TLR4, TNF α dan IL5 pada jaringan mukosa hidung pasien RSK dibanding dengan non RSK
2. Menganalisis hubungan ekspresi TLR2 dan TLR4, dengan ekspresi TNF α pada jaringan mukosa hidung pasien RSK.
3. Menganalisis hubungan ekspresi TLR2 dan TLR4, dengan ekspresi IL5

pada jaringan mukosa hidung pasien RSK.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Akademik

Dengan membuktikan adanya hubungan eksresi TLR2 dan TLR4 dengan ekspresi TNF α dan IL5 pada jaringan mukosa hidung pasien RSK dapat diketahui TLR2 dan TLR4 sebagai bagian dari etiopatogenesis dan proses gangguan yang terdapat ditingkat seluler pada rinosinusitis kronis.

1.4.2 Terapan

Dengan mengetahui peranan immunitas bawaan dalam hal ini TLR2 dan TLR4 mempengaruhi sitokin inflamasi terutama TNF α dan IL5 pada RSK dapat memberikan kontribusi terhadap pengobatan yang sesuai dengan penyebab penyakit berbasis bukti.

