

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hernia merupakan penonjolan kantong abnormal yang berasal dari celah yang terdapat di dinding abdomen. Hernia berupa kantong organ yang muncul pada dinding abdomen dan dilapisi oleh peritoneum. Hernia dapat terjadi karena kelainan struktural secara kongenital atau yang didapat yang dipengaruhi beberapa faktor, seperti obesitas, kelemahan otot, atau pembedahan. Lokasi anatomi yang umum ditemukan pada kejadian hernia yaitu selangkangan, umbilikus, linea alba, *semilunar line of spieghel*, diafragma, dan bekas sayatan pembedahan. (Dabbas *et al.*, 2011; Iqbal, Akhter and Irfan, 2015; Kokotovic, Bisgaard and Helgstrand, 2016; Birindelli *et al.*, 2017)

Kejadian hernia dapat ditemukan pada semua kelompok usia dan kedua jenis kelamin. Sazhin *et al.*, melakukan penelitian di Rusia untuk mengetahui prevalensi kejadian hernia. Sebanyak 783 responden yang ikut dalam penelitian ini, terdapat 20,9% yang mengalami hernia, terdiri dari 10,2% hernia umbilikalis, 8,3% hernia inguinalis, dan 2,4% hernia insisional. Iqbal *et al.*, melaporkan kejadian hernia di Rumah Sakit Narowal, Pakistan. Prevalensi kejadian hernia berdasarkan jenisnya yaitu 70% hernia inguinalis, 14,54% hernia para-umbilikalis, 8,18% hernia umbilikalis, dan 7,27% hernia insisional. Penelitian potong lintang yang dilakukan di Arab Saudi melaporkan kejadian hernia 11,7% dari 1.567 responden. Prevalensi kejadian hernia lebih banyak pada perempuan dibandingkan laki-laki yaitu 63,4% dan 36,6% kasus. Penelitian lain disebutkan bahwa prevalensi terjadinya hernia terjadi pada sekitar 20-27% laki-laki dan hanya sekitar 3-6% pada perempuan. Prevalensi berdasarkan tipe yaitu 33,9% hernia para-umbilikal, 27,3% hernia inguinal, dan 20,8% hernia umbilikal. (Sazhin *et al.*, 2019; Iqbal, Akhter and Irfan, 2015; E Jorgenson *et al.*, 2015; Ahmed Alenazi *et al.*, 2017)

Hernia inguinal merupakan hernia yang sering ditemukan, terutama laki-laki. Laki-laki memiliki 10 kali lipat kemungkinan mengalami hernia inguinal dibandingkan perempuan. Pasien dengan hernia inguinal biasa datang dengan keluhan benjolan atau nyeri di selangkangan. Namun, gejala klinis pada perempuan

lebih berat dibandingkan laki-laki yaitu nyeri pada pangkal paha yang menjalar ke paha bagian dalam, vagina, atau sekitar punggung bawah dan bisa tanpa disertai benjolan. (Ramanan, Maloley and Fitzgibbons, 2014; Towfigh, 2018; Hammoud and Gerken, 2020)

Hernia inguinal ditemukan 75% kasus dari seluruh hernia dinding abdomen dengan 800.000 kasus *repair* hernia inguinal. Penelitian melaporkan kejadian hernia inguinal ditemukan 97,4% dan hernia femoralis 2,52%. Penelitian ini melaporkan penemuan hernia inguinal 20 kali lipat lebih banyak pada laki-laki dibandingkan perempuan. Sebanyak 6,4% kasus merupakan hernia rekuren dengan 21% kasus ditemukan pada kelompok usia 41 sampai 50 tahun. Analisis retrospektif yang dilakukan di Korea pada Januari 2007 sampai Desember 2015 melaporkan 314.238 kasus *repair* hernia inguinalis. Sebanyak 34.604 kasus rata-rata per tahun dengan 87% pasien merupakan laki-laki. (Sulaiman *et al.*, 2018; Towfigh, 2018; Han *et al.*, 2019)

Insidensi hernia inguinalis di Sumatera Barat dan di kota Padang pada khususnya terjadi peningkatan, tetapi tidak diketahui pasti penyebabnya. Hernia inguinalis menempati 70% dari seluruh kejadian hernia abdomen. Hernia inguinalis menempati urutan ke delapan di tahun 2011 dengan jumlah 41.516 kasus berdasarkan data dari Kementerian Kesehatan Indonesia. Menurut SUSENAS oleh BKKBN, pada tahun 2010, angka kelahiran kasar di Indonesia sebanyak 4.415.122 orang, dimana dari jumlah tersebut diperkirakan setiap tahunnya terdapat rata-rata 16.000 kasus hernia inguinalis lateral kongenital. (BKKBN, 2010)

Hernia inguinalis lateral atau *indirect* merupakan salah satu tipe hernia inguinal yang terjadi ketika penonjolan organ melewati cincin inguinalis dan lateral dari pembuluh epigastrika inferior. Insiden kejadian hernia inguinalis lateral lebih sering dibandingkan hernia inguinalis medial. Sulaiman *et al.*, melaporkan rasio kejadian hernia inguinalis lateral dan hernia inguinalis medial pada dewasa yaitu 3:1. Prevalensi kejadian hernia inguinalis lateral ditemukan 99,41% pada anak-anak. (Onuigbo and Njeze, 2016; Sulaiman *et al.*, 2018; Han *et al.*, 2019)

Faktor risiko hernia inguinal dapat dibagi berdasarkan faktor risiko pasien dan eksternal. Faktor risiko pasien yaitu jenis kelamin laki-laki, usia tua, paten prosesus vaginal, gangguan jaringan ikat sistemik, dan *body mass index* (BMI)

tubuh rendah. Selain itu, pasien dengan riwayat keluarga yang memiliki hernia inguinal dapat meningkatkan risiko kejadian hernia inguinal. Faktor risiko eksternal terdiri dari merokok dan pekerjaan yang menyebabkan peningkatan tekanan intraabdominal seperti mengangkat beban berat. Berdiri atau berjalan lebih dari enam jam per hari merupakan faktor risiko hernia inguinal. Selain itu, mengangkat beban dengan berat kumulatif lebih dari 4000 kg per hari kerja juga meningkatkan risiko kejadian hernia inguinal. Kejadian hernia dapat mempengaruhi berbagai aspek kehidupan, termasuk aspek ekonomi. Pasien hernia perlu menjalani operasi hernia untuk memperbaiki kondisi. Biaya operasi, konsultasi dokter, dan perawatan pasca operasi dapat menjadi beban finansial bagi pasien dan keluarga. Pasien hernia yang mengalami gejala yang parah mungkin akan kehilangan waktu kerja yang signifikan sehingga hal ini dapat mengakibatkan berkurangnya pendapatan dan berdampak pada ekonomi pasien. (De Goede *et al.*, 2015; Onuigbo and Njeze, 2016; Oberg, Andersen and Rosenberg, 2017; Kuijer *et al.*, 2020, Laane *et al.*, 2022)

Hernia inguinal lateral terjadi karena penonjolan organ abdomen dari abdomen ke skrotum mengikuti rute perjalanan testis turun. Selama proses *descensus* testis terjadi penonjolan peritoneum yang dibentuk oleh prosesus vaginalis dan setelah testis turun ke skrotum, prosesus vaginalis akan menghilang. Keadaan patensi prosesus vaginalis, ukuran kanalis inguinalis yang lebih besar, dan cincin inguinalis yang dalam berhubungan dengan perkembangan hernia inguinalis lateral. Penelitian retrospektif melaporkan penemuan paten prosesus vaginalis pada pasien yang menjalani laparoskopi, sebanyak 13% diantaranya kembali dengan gejala hernia. Paten prosesus vaginalis asimtomatik ditemukan 9,1% pasien anak dengan 10,5% di antaranya mengalami hernia inguinalis. (Centeno-Wolf *et al.*, 2015; Onuigbo and Njeze, 2016; Oberg, Andersen and Rosenberg, 2017; Weaver *et al.*, 2017)

Kelainan jaringan ikat merupakan salah satu faktor risiko pasien dalam perkembangan hernia inguinal. Jaringan ikat pada pasien dengan hernia inguinal mengalami perubahan pada rasio serat kolagen, arsitektur fasia, dan enzim yang terlibat dalam jaringan ikat. Jaringan ikat terdiri dari matriks ekstraseluler (MES) dengan tiga komponen utama biomolekul yaitu *glycosaminoglycans* (GAG), proteoglikan, dan protein berserat seperti kolagen, elastin, fibronektin, vitronektin,

dan laminin. Fungsi utama komponen MES yaitu sebagai reseptor adhesi sel, dan interaksi antar sel untuk membentuk jaringan dan organ. (Henriksen *et al.*, 2011; Oberg, Andersen and Rosenberg, 2017; Kusindarta and Wihadmadyatami, 2018)

Kolagen merupakan salah satu komponen protein berserat yang banyak ditemukan dalam MES. Kolagen adalah protein struktural yang banyak mendukung berbagai jaringan tubuh, seperti tendon, kulit, dan gigi. Struktur kolagen terdiri dari tiga heliks rantai polipeptida yang merupakan anggota keluarga kolagen dengan diameter 10-500 nm dan perkiraan berat molekul 285 kDa. Rantai heliks kolagen memiliki sekurangnya satu domain *collagenous* (COL) dan domain *non-collagenous* (NC). Jenis kolagen akan menentukan jumlah dan struktur domain COL dan NC. Serat kolagen biasanya berwarna putih buram dengan viskoelastik yang memiliki kekuatan tarik tinggi dan ekstensibilitas rendah. (Mienaltowski and Birk, 2014; Oberg, Andersen and Rosenberg, 2017; Avila Rodriguez, Rodriguez Barrosa and Sanchez, 2018)

Kolagen memiliki 28 tipe yang dibedakan berdasarkan struktur, ikatan rantai, dan posisi dalam tubuh. Setiap tipe kolagen memiliki fungsi khusus dan kontribusi dalam struktur jaringan. Kolagen tipe I dan III merupakan kolagen yang berhubungan dengan patogenesis kejadian hernia inguinal. Pasien dengan hernia inguinal diketahui memiliki rasio (*COL1A1:COL3A1*) lebih rendah pada jaringan dinding abdomen. Kekuatan tarikan dan stabilitas mekanik jaringan ikat ditentukan oleh rasio kolagen I dan kolagen III. (Mienaltowski and Birk, 2014; Oberg, Andersen and Rosenberg, 2017; Avila Rodriguez, Rodriguez Barrosa and Sanchez, 2018)

Peeters *et al.*, melaporkan perbandingan rasio kolagen I dan kolagen III antara pasien hernia dan kelompok kontrol. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa rasio (*COL1A1:COL3A1*) pasien lebih rendah secara signifikan dari pada kelompok kontrol. Hendriksen *et al.*, melaporkan hubungan perubahan metabolisme kolagen dengan kejadian hernia. Konsistensi kolagen III lebih banyak ditemukan dibandingkan kolagen tipe I. Hal ini akan menyebabkan serat kolagen lebih tipis dengan kekuatan biomekanik yang berkurang. (Henriksen *et al.*, 2011; Peeters *et al.*, 2014)

WT1 merupakan salah satu gen yang berhubungan dengan pemeliharaan dan homeostasis jaringan ikat. Gen *EFEMP1* dan *WT1* berhubungan dengan etiologi perkembangan hernia inguinalis secara genetik. Target gen *WT1* meliputi *growth factors*, *growth factors receptors*, *transcription factors*, *extracellular matrix*, serta semua protein yang berhubungan dengan remodeling dan homeostasis jaringan ikat. Selain itu, *WT1* dapat mengaktifkan *TIMP3* (*tissue inhibitor of metalloproteinase-3*) yang bersifat sebagai inhibitor *MMP* (*metalloproteinase*). (E Jorgenson *et al.*, 2015; N. Henriksen, Jensen and Jorgensen, 2017)

Gen *TIMP3* (*tissue inhibitor of metalloproteinase-3*) merupakan inhibitor *MMP*, terutama *MMP-9* yang berfungsi dalam degradasi protein penyusun MES, seperti elastin dan kolagen. Ekspresi *TIMP* berhubungan dengan stabilisasi MES dan mencegah degradasi jaringan. Ekspresi *TIMP* dapat mempengaruhi rasio (*COL1A1:COL3A1*) pada pasien dengan sindrom Turner. Peng *et al.*, melakukan penelitian untuk menganalisis hubungan ekspresi *TIMP3* dan elastin pada hewan coba yang mengalami hernia inguinalis. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekspresi *TIMP3* dan elastin mengalami penurunan pada kelompok hernia inguinalis dibandingkan kontrol. (Id *et al.*, 2018; Pascual and Bellon, 2018; X Peng *et al.*, 2022)

Penelitian yang dilakukan Yusuf, 2014 diperoleh kesimpulan bahwa terdapat peningkatan kadar ekspresi mRNA kolagen tipe I pada penderita hernia inguinalis kongenital dibanding kontrol, peningkatan kadar ekspresi mRNA kolagen tipe III pada anak dengan hernia inguinal lateral dibanding kontrol, serta terdapat penurunan rasio ekspresi mRNA kolagen tipe I/III pada pasien anak dengan hernia inguinalis lateral dibandingkan dengan kontrol yaitu sebesar 4:1 pada kontrol dan 2:1 pada hernia. (Yusuf, 2014)

Nizar, 2021 mendapatkan terdapat perbedaan kadar ekspresi gen *MMP2* pada penderita hernia inguinalis dewasa, tidak terdapat perbedaan kadar ekspresi gen *COL1A1* pada penderita hernia inguinal dewasa dibanding kontrol, terdapat perbedaan kadar ekspresi gen *COL3A1* pada penderita hernia inguinal dewasa dibanding kontrol, terjadi penurunan rasio ekspresi (*COL1A1:COL3A1*), dan tidak terdapat peningkatan ekspresi *MMP2* terhadap rasio (*COL1A1:COL3A1*) pada pasien hernia inguinal dewasa. (Nizar, 2021)

Jorgenson et al, gen *WT1* dapat berfungsi sebagai pemelihara dan homeostasis kolagen dan elastin pada hewan coba dengan hernia inguinalis. Hikino et al, diperkirakan gen *WT1* dapat meningkatkan ekspresi promotor yang berhubungan dengan lipatan epitel, dinding anatomi, sel epitel saluran pencernaan, dan sel endo-epitel. (E Jorgenson *et al.*, 2015; Hikino *et al.*, 2021) Berdasarkan penelitian sebelumnya, regulasi gen *WT1* dapat meningkatkan homeostasis elastin dan kolagen serta dapat mengaktifkan *TIMP3* pada hernia inguinalis. Gangguan homeostasis kolagen pada pasien dengan hernia inguinal salah satunya berhubungan dengan gangguan rasio kolagen I dan kolagen III sehingga gen *WT1* dapat menghambat gangguan rasio kolagen I dan kolagen III pada hernia inguinal. Oleh karena itu, dibutuhkan penelitian lebih lanjut tentang hubungan ekspresi gen *WT1* dan *TIMP3* terhadap rasio kolagen I dan kolagen III.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang maka dibuat rumusan masalah sebagai berikut:

1. Apakah terdapat hubungan ekspresi gen *WT1* dengan transkrip gen kolagen I *alpha* 1 pada hernia inguinalis lateralis?
2. Apakah terdapat hubungan ekspresi gen *WT1* dengan transkrip gen kolagen III *alpha* 1 pada hernia inguinalis lateralis?
3. Apakah terdapat hubungan ekspresi gen *TIMP3* dengan transkrip gen kolagen I *alpha* 1 pada hernia inguinalis lateralis?
4. Apakah terdapat hubungan ekspresi gen *TIMP3* dengan transkrip gen kolagen III *alpha* 1 pada hernia inguinalis lateralis?
5. Apakah terdapat hubungan ekspresi gen *WT1* dengan rasio transkrip gen kolagen I *alpha* 1 : kolagen III *alpha* 1 pada hernia inguinalis lateralis?
6. Apakah terdapat hubungan ekspresi gen *TIMP3* dengan rasio transkrip gen kolagen I *alpha* 1 : kolagen III *alpha* 1 pada hernia inguinalis lateralis?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Melihat hubungan ekspresi gen *WT1* dan *TIMP3* terhadap rasio transkrip gen kolagen I *alpha* 1 dengan kolagen III *alpha* 1 pada hernia inguinalis lateralis.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menilai hubungan ekspresi gen *WT1* dengan transkrip gen kolagen I *alpha* 1 pada hernia inguinalis lateralis.
2. Menilai hubungan ekspresi gen *WT1* dengan transkrip gen kolagen III *alpha* 1 pada hernia inguinalis lateralis.
3. Menilai hubungan ekspresi gen *TIMP3* dengan transkrip gen kolagen I *alpha* 1 pada hernia inguinalis lateralis.
4. Menilai hubungan ekspresi gen *TIMP3* dengan transkrip gen kolagen III *alpha* 1 pada hernia inguinalis lateralis.
5. Menilai hubungan ekspresi gen *WT1* dengan rasio transkrip gen kolagen I *alpha* 1 : kolagen III *alpha* 1 pada hernia inguinalis lateralis.
6. Menilai hubungan ekspresi gen *TIMP3* dengan rasio transkrip gen kolagen I *alpha* 1 : kolagen III *alpha* 1 pada hernia inguinalis lateralis.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Pengembangan Ilmu Pengetahuan

Penelitian ini dapat memberikan landasan ilmiah mengenai hubungan ekspresi gen *WT1* dan *TIMP3* terhadap rasio transkrip gen kolagen I *alpha* 1 dengan kolagen III *alpha* 1 sehingga memberikan pemahaman yang lebih mendalam tentang interaksi-interaksi gen yang terlibat dalam proses terjadinya hernia.

1.4.2 Aspek Praktis

Dapat digunakan sebagai acuan dalam langkah awal preventif, prediktor dan diagnosa dini pasien anak dengan hernia inguinalis lateral serta mengoptimalkan pendekatan perawatan yang personalisasi.

1.4.3 Kepentingan Masyarakat

Memberikan informasi kepada masyarakat bahwa hernia inguinal lateral merupakan penyakit akibat kelainan kolagen.