

BAB 1

PENDAHULUAN

1..1. Latar Belakang

Tonsilitis merupakan salah satu bentuk dari infeksi saluran pernapasan atas (ISPA) selain faringitis, laringitis, rinitis, dan sinusitis. Kasus ISPA sering terjadi, dan sampai sekarang masih menjadi masalah kesehatan utama bagi masyarakat maupun bagi para dokter, terutama di bidang Telinga, Hidung, Tenggorok, Bedah Kepala dan Leher (Loganathan, *et al.* 2006).

Menurut data dari Departemen Kesehatan RI tahun 2011, kejadian ISPA dimana tonsilitis termasuk di dalamnya, terjadi pada sekitar 23 % populasi masyarakat. Sing (2007) menemukan 657 kasus tonsilitis kronis pada tahun 2006 di Malaysia, Kvestad, *et al.* (2005) melaporkan 11,7 % kasus tonsilitis rekuren yang terjadi pada anak kembar di Norwegia, sementara Stubbs dan Isaac (2009) menyatakan bahwa 1 dari 10 orang di Inggris mengalami tonsilitis rekuren. Penelitian yang dilakukan oleh Gibson dan Rusowicz-Orazem (2017) melaporkan bahwa prevalensi tonsilitis rekuren pada anak sekolah dasar di Turki mencapai 12,1 %.

Tonsilitis dapat terjadi secara akut dan sering bersifat *self limiting disease*, namun jika tidak mendapatkan penatalaksanaan yang benar, virulensi kuman tinggi, dan daya tahan tubuh tidak optimal, maka penyakit ini dapat mengalami rekurensi atau menjadi kronis (Mansson, *et al.* 2006).

Kasus-kasus tonsilitis yang mengalami rekurensi ataupun tonsilitis kronis yang tidak mendapatkan penanganan secara benar, berisiko menimbulkan komplikasi. Masalah yang dapat ditimbulkan mulai dari

penurunan produktifitas pada anak sekolah dan pekerja karena ketidakhadiran di sekolah atau tempat kerjanya, gangguan pertumbuhan dan perkembangan pada anak-anak yang disebabkan oleh karena gangguan asupan makanan yang disebabkan oleh besarnya ukuran tonsil, serta gangguan jalan napas yang gejala awalnya ditandai dengan adanya tidur mengorok, sehingga dapat menimbulkan masalah psikososial dan bahkan dapat menyebabkan “*sleep apneu syndrome*” (de Rosa, *et al.* 2006).

Komplikasi serius dapat berupa *Scarlet fever*, *Post-streptococcal Glomerulonephritis*, penyakit Demam Rematik Akut atau *Rheumatic Heart Disease*. Abses pada ruang-ruang leher dalam seperti abses peritonsiler, abses retrofaring, dan abses parafaring juga dapat terjadi. (Lee, *et al.* 2008)

Wong dan Yuen (2012) menyatakan bahwa anak-anak yang menderita *sore throat*, 23 – 58 % disebabkan oleh *Streptococcus* dan berisiko mengalami *Scarlet Fever*. Lee, CF, *et al.* (2017) melaporkan bahwa terdapat peningkatan kasus *Scarlet Fever* di Hongkong, dari 3,3 per 10.000 anak pada periode 2005 – 2010 menjadi 18,1 per 10.000 anak pada periode 2012 – 2015.

Seckeler dan Hoke (2011) menyatakan bahwa Demam Rematik merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada usia muda di negara berkembang dan melaporkan bahwa terjadi lebih dari 15 juta kasus *Rheumatic Heart Disease* di dunia, ditemukan 282.000 kasus baru, dan 233.000 kematian per tahun; Steer dan Gibofsky (2017) menyatakan 275.000 kematian per tahun. Kasus Demam Rematik atau Penyakit Jantung Rematik di Indonesia ditemukan terjadi pada 105 anak berumur 5 – 15 tahun di RS Wahidin Sudirohusodo, Makasar (Rahmawaty, dkk. 2012)

Acute Renal Failure (ARF) yang merupakan komplikasi dari ISPA yang disebabkan oleh *Streptococcus* dapat terjadi pada semua umur, tetapi lebih sering terjadi pada umur 5 – 15 tahun. Di dunia terjadi sekitar 470.000 kasus baru ARF setiap tahun, dan penyakit berat yang disebabkan oleh SBHGA seperti *Glomerulonephritis*, *Rheumatic Heart Disease* di negara berkembang, diduga terjadi pada lebih dari 33 juta orang dan menyebabkan *cardiovascular death* pada lima dekade pertama kehidupan. (Steer dan Gibofsky. 2017)

Tonsilitis lebih sering terjadi pada anak-anak, hal ini diduga disebabkan oleh karena daya tahan tubuh pada anak-anak yang belum terbentuk secara optimal tetapi dapat juga terjadi pada orang dewasa (Hermani. 2004). Anak-anak dan remaja berusia 5 hingga 15 tahun merupakan kelompok yang dinyatakan paling mungkin menderita tonsilitis yang disebabkan oleh *Streptokokus -hemolitik grup A* (SBHGA) dan berisiko besar untuk mengalami komplikasi (Ruiz, *dkk.* 2009).

Kejadian tonsilitis pada anak-anak ternyata tidak selalu menunjukkan adanya gejala yang nyata, sehingga pada keadaan ini anak-anak tersebut biasa disebut sebagai karier. (Brook, *et al.* 2006). Dalam penelitiannya, Edgren (2004) menyatakan bahwa 10,9 % anak usia kurang dari 14 tahun merupakan karier.

Menurut penelitian yang dilakukan di Skotlandia, kelompok usia yang paling sering menderita tonsilitis kronis adalah pada kelompok umur 14 hingga 29 tahun, yaitu sebesar 50 % (Hannaford. 2005). Kiseve, *et al.* (2009) dalam penelitiannya yang dilakukan di India mendapatkan data bahwa penderita tonsilitis rekuren paling banyak terjadi pada kelompok

usia 5 hingga 14 tahun, yaitu sebanyak 62 %. Penelitian di Rumah Sakit Umum Pusat H.Adam Malik, Medan didapatkan penderita tonsilitis sebanyak 40 % pada kelompok umur 11 hingga 20 tahun (Ruiz, *dkk.* 2009). Sementara data penderita tonsilitis terbanyak di Rumah Sakit Umum Daerah Dr.H.Abdul Moeloek, Bandar Lampung adalah pada kelompok umur 5 hingga 11 tahun, yaitu sebanyak 45,5 % (Andani dan Wibawa. 2013).

Penatalaksanaan tonsilitis pada umumnya dilakukan dengan pemberian antibiotika dan obat-obatan simptomatis lainnya. Penderita tonsilitis yang hasil kulturnya menunjukkan adanya pertumbuhan bakteri *Streptococcus* berpotensi menjadi kronis, atau mengalami rekurensi dibandingkan dengan penderita yang hasil kulturnya selain *Streptococcus* (Mui S, *et al.* 1998). Jika rekurensinya sering atau pembesaran tonsilnya telah menimbulkan komplikasi, maka dapat dipertimbangkan tindakan operatif berupa tonsilektomi, yaitu mengangkat kedua tonsil palatina dengan atau tanpa adenoidektomi yang bertujuan menghilangkan fokal infeksi oleh karena adanya bakteri yang “*like dormant*” atau bersembunyi di bagian dalam dari tonsil. (de Rosa, *et al.* 2006).

Tindakan tonsilektomi dilakukan sebanyak 800.000 kasus per tahun di Amerika Serikat dan 66.350 kasus per tahun di Inggris (Loganathan, *et al.* 2006). Pada tahun 2013 didapatkan data bahwa 55,7 % dari 282 kasus tonsilitis di RSUD Dr.H.Abdul Moeloek Bandar Lampung, dilakukan tonsilektomi atas indikasi tonsilitis rekuren atau tonsilitis kronis (Andani danWibawa, 2013).

Tingkat keberhasilan operasi tonsilektomi dalam hal mengatasi

tonsilitis yang mengalami rekurensi maupun kronisitas, cukup memuaskan. Mui S, *et al.* (1998) melaporkan bahwa lebih dari 87 % pasien yang menjalani operasi tonsilektomi, nyata meningkatkan produktivitasnya di sekolah maupun tempat kerja. Sehingga operasi tonsilektomi merupakan tindakan yang efektif untuk mengatasi masalah medis maupun sosial pada penderita tonsilitis kronis maupun rekuren. (Hsu, *et al.* 2007)

Baugh, *et al.* (2011) menyatakan bahwa sampai saat ini belum ada kesimpulan tentang bakteri utama yang bertanggung jawab terhadap terjadinya tonsilitis. Bahkan dinyatakan bahwa flora normal yang terdapat di sekitar orofaringpun dapat merupakan penyebab terjadinya tonsilitis, sehingga dalam penatalaksanaannya “*drug of choice*”-nya tentu saja berbeda. Brook, *et al.* (2006) mendapatkan fakta bahwa disamping *Streptococcus B-haemolyticus group A* sebagai penyebab paling sering dari tonsilitis rekuren, mikroorganisme lain penyebab tonsilitis juga dapat merupakan *Streptococcus group B* dan *C*, adenovirus, virus *Epstein Barr*, bahkan virus Herpes.

Banyak penelitian yang telah dan masih dilakukan mengenai bagaimana mekanisme terjadinya tonsilitis yang mengalami rekurensi atau mengalami kronisitas. Penelitian-penelitian yang dilakukan ditujukan untuk mencari jawaban mengapa tonsilitis rekuren atau tonsilitis kronis terjadi, baik dari sisi eksternal yaitu mikroorganisme penyebabnya maupun dari sisi internal yaitu mengenai fungsi imunitas secara umum (Baugh, *et al.* 2011).

Penelitian yang dilakukan oleh Sadoh, *et al.* (2008) menyimpulkan bahwa bakteri yang paling sering menyebabkan tonsilitis pada anak-anak adalah *Streptococcus* -hemolitik grup A (SBHGA), yaitu sebanyak 48,72 %. Bakteri yang sama yaitu SBHGA dan *Haemophilus influenzae* juga telah diisolasi dari penderita tonsilitis kronis oleh Jeong, *et al.* (2007) sebanyak 14 sampai 37 % dan oleh Van Stanij, *et al.* (2003) sebanyak 16 sampai 32 %. Sementara, penelitian yang dilakukan oleh Loganathan, *et al.* (2006) menyimpulkan bahwa bakteri yang paling sering menyebabkan tonsilitis adalah *Staphylococcus aureus*, yaitu sebanyak 45,5 %, diikuti selanjutnya oleh *Klebsiella pneumoniae* sebanyak 26 %.

Telah diketahui bahwa daya tahan tubuh atau imunitas seseorang sangat ditentukan oleh respon imun yang dapat ditimbulkan jika terpapar oleh mikroorganisme patogen. Tonsil terutama berperan dalam mekanisme pertahanan adaptif oleh karena kemampuannya menghasilkan limfosit B, limfosit T, dan immunoglobulin, tetapi organ limfoid ini mengalami 'self degeneration' seiring dengan penambahan umur, sehingga jika telah terjadi proses degenerasi diduga fungsinya dalam mekanisme pertahanan tubuh akan menurun bahkan menghilang (Lee. 2008). Namun ternyata tonsil masih dapat berfungsi optimal pada seseorang yang berumur sampai 80 tahun.(Brook, *et al.* 2006).

Pada imunitas adaptif sel B dan T menggunakan reseptor antigen seperti immunoglobulin dan reseptor T untuk mengenali substansi *non-self*. Setelah teraktivasi, sistem imun ini akan melakukan ekspansi klonal dan efekturnya akan berfungsi (Johansson, *et al.* 2003).

Penelitian-penelitian yang terkait dengan fungsi imunitas adaptif yang bertujuan untuk mencari jawaban mengapa seseorang lebih rentan terhadap terjadinya tonsilitis rekuren atau tonsilitis kronis dibandingkan dengan yang lainnya juga telah banyak dilakukan. Penelitian-penelitian tersebut terutama bertujuan membandingkan bagaimana kondisi imunitas adaptif pada saat sebelum dan sesudah dilakukannya tonsilektomi. Hampir seluruh penelitian tersebut menyimpulkan bahwa imunitas adaptif tidak terpengaruh secara signifikan sebelum dan sesudah dilakukannya tindakan operasi tonsilektomi, dengan atau tanpa adenoidektomi. (Bharadananfar, *et al.* 2012)

Saat ini para peneliti di bidang imunologi mulai memikirkan tentang peran imunitas alami dalam upaya menjelaskan mengapa seseorang lebih rentan mengalami suatu infeksi tertentu, termasuk tonsilitis, dibandingkan dengan yang lainnya. Respon imun alami diperoleh atau dimiliki seseorang pada saat dilahirkan, bahkan sejak masih di dalam kandungan, dan lebih bersifat non-spesifik (Lee. 2008). Respon imun alamiah terhadap substansi asing atau antigen melibatkan berbagai macam mekanisme, seperti fagositosis, *Antigen Presenting Cell* (APC), sel-sel dendritik, immunoglobulin, maupun *Toll-like receptors* (TLRs) (Takeda, *et al.* 2005).

Toll-like receptors (TLRs) adalah suatu protein transmembran yang berperan penting dalam sistem imunitas alami, telah diketahui berperan penting untuk pertahanan terhadap infeksi oleh mikroba. (Iwasaki and Medzhitov. 2010). TLRs merupakan suatu jenis protein *pattern recognition receptors* (PRRs) yang terdapat pada makrofag, monosit, sel

dendritik, sel T dan B pada jaringan limfoid, termasuk tonsil (Liadaki, *et al.* 2011).

Pada manusia telah ditemukan TLR-1 sampai TLR-11 beserta ligan yang dapat mengaktifkannya, yang berfungsi mengenali molekul-molekul yang biasa terdapat pada mikroorganisme patogen yang disebut sebagai *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs). (Iwasaki and Medzhitov. 2010).

PAMPs yang dikenali oleh TLRs dapat berupa komponen-komponen dinding sel bakteri seperti lipopolisakarida (LPS), peptidoglikan (PGN) dan lipopeptida, flagelin, DNA bakteri dan RNA untai ganda pada virus. TLR-2 akan mengenali ligan berupa peptidoglikan (PGN) yang merupakan komponen utama dinding sel pada bakteri Gram positif, sementara TLR-4 akan mengenali lipopolisakarida (LPS) yang merupakan komponen utama dinding sel pada bakteri Gram negatif (Takeda, *et al.* 2007).

Pengenalan dari komponen-komponen mikroba oleh TLRs bersama-sama dengan *co-receptor* CD-14 akan memicu respon imun alamiah dan perkembangan instruksi lebih lanjut untuk aktifitas imun adaptif yang spesifik terhadap antigen (Beutler. 2004)

Selanjutnya aktivasi TLR akan memicu terjadinya aktivasi dari *Nucleotide Factor kappa-B* (NF- κ B) dan *Interferon Regulatory Factors* (IRFs) sehingga akan menghasilkan berbagai respon yaitu produksi sitokin proinflamasi, interferon, dan sitokin efektor yang akan segera mengaktifkan respon imun adaptif. (Takeda, *et al.* 2007)

Penelitian yang dilakukan oleh Mansson, *et al.* (2006) menyimpulkan bahwa pada kasus tonsilitis rekuren terjadi peningkatan

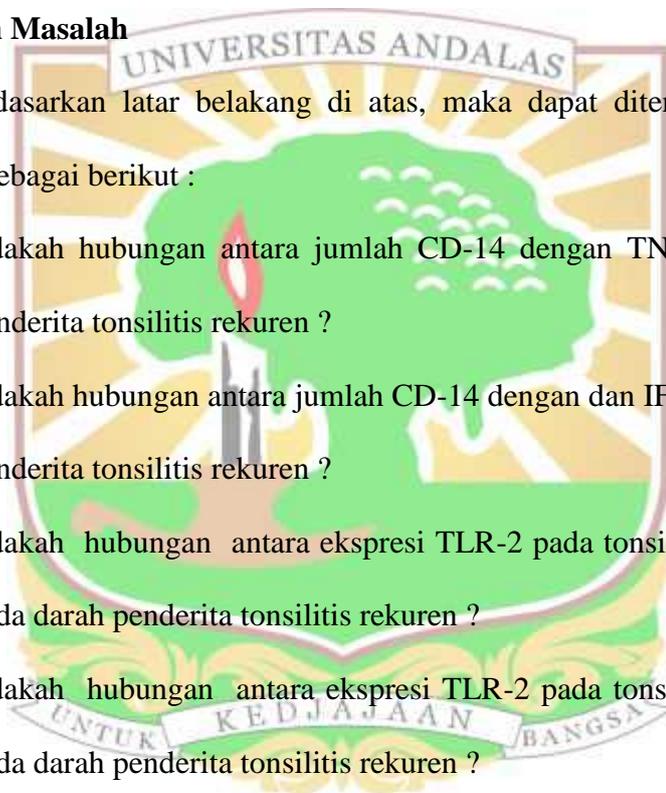
ekspresi berbagai jenis TLRs pada limfosit T di jaringan tonsil yang diperoleh melalui tonsilektomi. Di Indonesia, sampai saat ini belum ada penelitian mengenai ekspresi TLRs pada penderita tonsilitis rekuren.

Berdasarkan hal-hal tersebut di atas, maka peneliti tertarik untuk mengidentifikasi bakteri penyebab tonsilitis, serta hubungan CD-14, TLR-2, dan TLR-4 dengan TNF- dan IFN- pada penderita tonsilitis rekuren.

1.2. Rumusan Masalah

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

1. Adakah hubungan antara jumlah CD-14 dengan TNF- pada darah penderita tonsilitis rekuren ?
2. Adakah hubungan antara jumlah CD-14 dengan dan IFN- pada darah penderita tonsilitis rekuren ?
3. Adakah hubungan antara ekspresi TLR-2 pada tonsil dengan TNF- pada darah penderita tonsilitis rekuren ?
4. Adakah hubungan antara ekspresi TLR-2 pada tonsil dengan IFN- pada darah penderita tonsilitis rekuren ?
5. Adakah hubungan antara ekspresi TLR-4 pada tonsil dengan TNF- pada darah penderita tonsilitis rekuren ?
6. Adakah hubungan antara ekspresi TLR-4 pada tonsil dengan IFN- pada darah penderita tonsilitis rekuren ?



1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis hubungan CD-14, ekspresi TLR-2, dan TLR-4 dengan TNF- dan IFN- pada tonsilitis rekuren.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis hubungan antara jumlah CD-14 dengan TNF- pada darah penderita tonsilitis rekuren
2. Menganalisis hubungan antara jumlah CD-14 dengan IFN- pada darah penderita tonsilitis rekuren
3. Menganalisis hubungan antara ekspresi TLR-2 pada jaringan tonsil dengan TNF- pada darah penderita tonsilitis rekuren
4. Menganalisis hubungan antara ekspresi TLR-2 pada jaringan tonsil dengan IFN- pada darah penderita tonsilitis rekuren
5. Menganalisis hubungan antara ekspresi TLR-4 pada jaringan tonsil dengan TNF- pada darah penderita tonsilitis rekuren
6. Menganalisis hubungan antara ekspresi TLR-4 pada jaringan tonsil dengan IFN- pada darah penderita tonsilitis rekuren

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Bagi Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan akan memberikan informasi dalam bidang ilmu biomedik dasar tentang pola bakteri penyebab tonsilitis rekuren, dan mengidentifikasi bagaimana peran *Toll-like receptor* pada respon imun alami pada kejadian tonsilitis rekuren.

1.4.2 . Kegunaan Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberi informasi lebih lengkap mengenai :

1. Bakteri-bakteri utama yang menyebabkan tonsilitis rekuren, sehingga dapat dijadikan sebagai pedoman untuk penatalaksanaan yang tepat pada kasus tonsilitis selanjutnya.
2. Peran dari masing-masing variabel penelitian, sehingga dapat dipertimbangkan menjadi indikator tindakan tonsilektomi, selain indikator klinis, bagi para dokter spesialis THT-KL.

