

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1. Latar Belakang

Rinosinusitis Kronis (RSK) adalah penyakit inflamasi mukosa hidung dan sinus paranasal yang berlangsung paling kurang 12 minggu, sekurang- kurangnya terdapat dua gejala dan salah satunya harus berupa hidung tersumbat atau ingus kental (anterior/posterior) dengan dan tanpa nyeri/ tekanan pada wajah, dengan dan tanpa gangguan penciuman dan salah satu dari temuan nasoendoskopi yaitu polip dan atau sekret mukopurulen dari meatus media dan atau edema atau obstruksi mukosa di meatus medius dan atau perubahan gambaran *Computed Tomography Scan (CT Scan)* berupa perubahan mukosa di kompleks osteomeatal dan atau sinus. Penyakit ini merupakan penyakit multifaktorial dan memiliki etiologi yang kompleks serta saling mempengaruhi antara berbagai mikroorganisme seperti bakteri, jamur, virus, gangguan lingkungan seperti polutan atau asap rokok dan faktor *host* seperti sistem imun dan penyakit yang mendasari. Rinosinusitis kronis dikarakteristikan dengan inflamasi kronis pada mukosa hidung dan sinus paranasal, terjadinya banyak pelepasan sitokin dan *remodeling* jaringan termasuk perubahan pada matriks ekstraselular, deposit protein dan struktur jaringan.<sup>1-6</sup>

Rinosinusitis kronis diperkirakan mengenai 20 juta orang di Amerika Serikat, lebih dari 100.000 operasi dilakukan tiap tahunnya untuk RSK. Saat ini pada *guideline* terbaru, penggunaan antibiotika pada rinosinusitis kronis hanya jika terdapat tiga gejala dan tanda infeksi bakteri dari lima kriteria berikut; ingus mukopurulen satu sisi, nyeri wajah satu sisi, demam lebih dari 38°C, terdapat “*double sickening*”, gejala memberat sesudah terjadi pemeriksaan, CRP dan LED meningkat, dan atau sesuai kultur resistensi.<sup>7</sup> Sementara itu, telah ada kesepakatan umum pada literatur mengenai ditemukannya kuman pada sinus paranasal pasien RSK. Antrum maksila dan meatus media secara umum dianggap steril (atau setidaknya terdapat kolonisasi bakteri yang dianggap tidak patogen) pada populasi normal. Pada penelitian yang dilakukan oleh Jiang dkk seperti yang dikutip oleh Bhattacharyya<sup>8</sup> dari 113 pasien yang dilakukan operasi RSK, 53,1% dari sinus

maksila pasien dan 34,5% sinus etmoid pasien terdapat kuman, kuman yang terbanyak adalah kuman aerob. Liu dkk seperti yang juga dikutip oleh Bhattacharyya<sup>8</sup> menemukan 34% pasien terdapat pertumbuhan polibakteria dengan bakteri terbanyak adalah *Staphylococcus aureus* dan *Coagulase negative staphylococci*. Thunberg<sup>9</sup> telah mencoba mengoptimalkan teknik pengambilan sampel pada pasien RSK dan menemukan kuman *S. aureus* secara signifikan lebih banyak dijumpai pada pasien RSK, sedangkan CoNS secara signifikan ditemukan lebih sedikit dibandingkan dengan kontrol. Hal yang tidak jauh berbeda juga diungkapkan oleh Mahdavinia<sup>10</sup> yang menyatakan bahwa kuman *S. aureus* adalah mikroorganisme yang umum dijumpai pada RSK dan telah diamati secara konsisten pada beragam penelitian berbasis kultur dan *Polymerase Chain Reaction* (PCR) dan kontribusi dari *S. aureus* pada RSK lebih dari sekadar berbentuk kolonisasi pada membran mukosa hidung.

Nama *Staphylococcus* pertama kali diperkenalkan oleh Ogston tahun 1883 untuk kelompok *micrococcus* yang menyebabkan inflamasi dan supurasi. Para ahli terus mempelajari genus ini sampai pada awal tahun 1970, genus ini terdiri dari 3 spesies, spesies *coagulase* positif, *Staphylococcus aureus*, spesies *coagulase* negatif, *Staphylococcus epidermidis* dan *Staphylococcus saprophyticus*, hingga saat ini terdapat 36 spesies dan beberapa subspecies diantaranya adalah *S. aureus*, *S. carnosus*, *S. felis*, *S. hominis*, dll. Kelompok *Staphylococcus* ini termasuk ke dalam bakteri *cocci* gram positif. *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) adalah bakteri *cocci* gram positif dengan kemampuan virulensi luas yang dapat merubah imunitas sedangkan *Coagulase-negative staphylococcus* (CoNS) adalah sebuah kelompok heterogen dengan spesies yang paling penting dalam kelompok ini adalah *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus* dan *Staphylococcus saprophyticus*. Kelompok CoNS dianggap sebagai kelompok bakteri non patogen. Mendeskripsikan CoNS dilakukan berdasarkan *coagulase-positive staphylococcus* (CoPS). Secara sederhana klasifikasi ini dapat menjadi prosedur klasifikasi berbasis diagnostik dan dapat digunakan dalam pendekatan klinis untuk membedakan antara spesies patogen dan nonpatogen.<sup>11,12,13,14</sup>

Bakteri pada mukosa hidung dapat memiliki dampak langsung terhadap sistem imun mukosa hidung. Dampak bakteri terhadap imunitas mukosa dapat

terjadi karena dua faktor; akibat adanya pengaruh dari bakteri itu sendiri dan lemahnya pertahanan dari *host*. Penyebab dari peradangan kronis akibat agen infeksi, membuat tercetusnya inflamasi dan dihasilkannya sitokin proinflamasi yang salah satunya adalah *Tumor Necrosis Factor alpha* (TNF $\alpha$ ).<sup>14,15,16</sup>

*Tumor Necrosis Factor alpha* diproduksi secara primer oleh sel yang bersumber dari darah yaitu monosit dan makrofag. Sitokin ini bekerja pada mekanisme patofisiologi yang berpengaruh terhadap homeostasis pada berbagai jaringan. *Tumor Necrosis Factor* merupakan sitokin penting pada proses inflamasi yang mendasari terjadinya rinosinusitis kronis<sup>4,17,16,18</sup>

*Tumor Necrosis Factor  $\alpha$*  juga berfungsi sebagai alarm endogen yang mengkoordinasikan ekspresi gen, aktivitas selular dan memberikan respon inflamasi terhadap infeksi, perlukaan atau iritasi. Pada jalan nafas, TNF $\alpha$  dapat dilepaskan oleh sel epitel bronkial pada kondisi inflamasi dan dapat mempengaruhi mukosa jalan nafas sehingga mengakibatkan hilangnya sel silia, metaplasia epitel dan akumulasi sel inflamasi pada lapisan subepitelial. Peningkatan ekspresi dari TNF $\alpha$  mengakibatkan perubahan morfologi dan fungsional terkait integritas dari mukosa respiratorius dan olfaktorius. Konsentrasi TNF $\alpha$  meningkat secara signifikan pada pasien asma, rinosinusitis kronis dan kistik fibrosis dibandingkan dengan pasien normal<sup>18,19,20</sup>

Sebuah penelitian oleh Charlemwatanachai<sup>12</sup> pada tahun 2015 berhasil menemukan hubungan antara mikroorganisme intramukosa dan pola inflamasi pada pasien RSK. Kemampuan *S. aureus* untuk memasuki dan bertahan hidup di dalam sel *host* dapat berkontribusi terhadap perkembangan dari penyakit persisten atau infeksi kronis yang dapat mengarah pada infeksi atau penyebaran ke jaringan yang lebih dalam. Invasi ke sel endotel vaskular merupakan tahap yang paling menentukan pada perkembangan dari penyebaran infeksi pasien dengan kuman *S. aureus* sehingga terjadi pelepasan sitokin proinflamasi. Penelitian yang dilakukan oleh Rocha-de-Souza<sup>21</sup> menunjukkan bahwa sel mast yang terinfeksi oleh *S. aureus* akan melepaskan dua sitokin, dimana salah satunya adalah TNF $\alpha$ .<sup>12,18,21</sup>

Adanya perbedaan beberapa penelitian mengenai hubungan bakteri dengan kejadian rinosinusitis kronis dan adanya pendapat perbedaan patogenitas antara kuman *S. aureus* dan CoNS membuat keingintahuan peneliti untuk melihat perbedaan ekspresi gen TNF  $\alpha$  pada pasien RSK dengan kultur kuman tersebut.

## 1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan bahwa masalah penelitian ini adalah apakah terdapat perbedaan ekspresi gen TNF $\alpha$  antara kultur kuman *Staphylococcus aureus* dengan *Coagulase-Negative Staphylococcus* pada pasien rinosinusitis kronis di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

## 1.3. Hipotesis Penelitian

Ada perbedaan ekspresi gen TNF $\alpha$  antara kultur kuman *Staphylococcus aureus* dengan *Coagulase Negative Staphylococcus* pada pasien rinosinusitis kronis di RSUP Dr.M. Djamil Padang.

## 1.4. Tujuan Penelitian

### 1.4.1. Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian adalah untuk mengetahui adanya perbedaan ekspresi gen TNF $\alpha$  antara kultur kuman *Staphylococcus aureus* dengan *Coagulase Negative Staphylococcus* pada pasien rinosinusitis kronis di RSUP Dr.M. Djamil Padang.

### 1.4.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui ekspresi gen TNF $\alpha$  dengan pada pasien rinosinusitis kronis dengan kultur kuman *Staphylococcus aureus* di RSUP Dr. M. Djamil Padang
2. Mengetahui ekspresi gen TNF $\alpha$  pada pasien rinosinusitis kronis dengan kultur kuman *Coagulase Negative Staphylococcus* di RSUP Dr. M. Djamil Padang



3. Mengetahui perbedaan ekspresi gen TNF $\alpha$  antara kultur kuman *Staphylococcus aureus* dengan *Coagulase Negative Staphylococcus* pada pasien rinosinusitis kronis di RSUP Dr.M. Djamil Padang.

## **1.5 Manfaat Penelitian**

### **1.5.1 Bidang Penelitian**

Diharapkan penelitian ini bermanfaat sebagai penelitian dasar untuk mengetahui sitokin proinflamasi pada penyakit rinosinusitis kronis dengan mengetahui ekspresi gen TNF $\alpha$  pada pasien rinosinusitis kronis sehingga dapat menjadi acuan untuk penelitian selanjutnya.

### **1.5.2 Bidang Akademik**

Dengan mengetahui perbedaan ekspresi TNF $\alpha$  antara kultur kuman *S. aureus* dengan CoNS, dapat membantu mengetahui proses inflamasi, serta dapat mengetahui adanya kuman yang berperan dalam patogenisitas penyakit rinosinusitis kronis.

### **1.5.3 Bidang Pelayanan**

Penelitian ini merupakan penelitian dasar mengenai sitokin proinflamasi pada rinosinusitis kronis, diharapkan kedepannya penelitian ini dapat dikembangkan sehingga nantinya dapat memberikan kontribusi di bidang pelayanan.

