

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Otitis media supuratif kronis (OMSK) merupakan radang kronis pada bagian tengah telinga yang ditandai dengan perforasi membran timpani yang menyebabkan secret telinga terkadang atau terus-menerus keluar dari dalam telinga (Mittal *et al.*, 2015). *World Health Organization* (WHO) memperkirakan 65-330 juta orang adalah penderita OMSK di dunia dimana 94% dari mereka berada di negara berkembang dan 60% (39–200 juta orang) meninggal dunia akibat OMSK (WHO, 2004). Prevalensi OMSK di Indonesia pada tahun 2013 yaitu sebesar 2,6% dari total seluruh penduduk Indonesia (Riskesdas, 2013).

Insiden OMSK bervariasi di setiap negara berkembang yang umumnya dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti sosio-ekonomi. Kehidupan sosio-ekonomi yang rendah seperti status kesehatan gizi yang buruk dan lingkungan yang kumuh menjadi faktor risiko yang mendasari peningkatan prevalensi OMSK di negara berkembang (Aboet, 2007). OMSK terbagi dalam OMSK tubotimpani (tanpa kolesteatoma) dan OMSK atikoantral (dengan kolesteatoma) (Al-Maidin, 2017). OMSK dengan kolesteatoma termasuk ke dalam tipe yang berbahaya dengan perbandingan kejadian OMSK yang mencapai 9 dari 100.000 orang atau 95% dari kejadian OMSK adalah OMSK dengan kolesteatoma (Pangemanan *et al.*, 2018).

Kolesteatoma merupakan suatu kista epitelial yang berisi deskuamasi epitel. Kolesteatoma disebabkan oleh pertumbuhan dan pertumbuhan epitel skuamosa keratinisasi yang dapat merusak bagian tengah telinga atau proses mastoid. Kolesteatoma terbagi menjadi dua jenis yaitu kolesteatoma kongenital dan kolesteatoma akuisita. Kolesteatoma kongenital terbentuk pada masa embrionik dan ditemukan pada telinga dengan membran timpani utuh tanpa tanda-tanda infeksi. Lokasi kolesteatoma biasanya di kavum timpani, daerah petrosus mastoid atau di *cerebellopontine angle*. Kolesteatoma akuisita terbentuk setelah anak lahir dan terbagi atas dua jenis yaitu kolesteatoma akuisita primer

yang merupakan kolesteatoma yang terbentuk tanpa didahului oleh perforasi membran timpani dan kolesteatoma akuisita sekunder yang terbentuk setelah adanya perforasi membran timpani (Soepardi *et al.*, 2018).

Kolesteatoma pada penderita OMSK dapat mengakibatkan komplikasi seperti hilangnya pendengaran, meningitis, abses serebri, mastoiditis, parese nervus fasial, jaringan granulasi dan empiema subdural (Wilsen *et al.*, 2014). Kolesteatoma tidak bersifat seperti kanker, tetapi dapat menyebabkan masalah yang signifikan karena bersifat erosif dan ekspansif. Hal ini dapat menyebabkan kerusakan tulang telinga tengah (*ossicles*), dan gangguan pertumbuhan dasar tengkorak ke otak (Friedland *et al.*, 2009).

Viabilitas adalah kemampuan atau daya hidup sel untuk tumbuh secara normal pada kondisi yang optimal. Viabilitas sel merupakan perbandingan antara sel yang hidup dengan jumlah seluruh sel. Pengujian viabilitas sel didasarkan pada rasio sel hidup dan sel mati. Analisis viabilitas sel dalam kultur sel dilakukan untuk mengevaluasi efek obat *in vitro* pada uji sitotoksitas yang dimediasi oleh sel untuk memantau adanya proliferasi sel (Mukherjee, 2019). Kolesteatoma yang ditandai dengan hiperproliferasi dikaitkan dengan peradangan kronis dan kerusakan tulang (Yarisman *et al.*, 2017). Migrasi sel merupakan proses penting yang terlibat dalam berbagai mekanisme biologis seperti dalam progresivitas kanker. Kemampuan migrasi dalam sel kanker memerankan peran penting dalam invasi dan metastasis sel (Pijuan *et al.*, 2019).

Pelepasan interleukin yang dihasilkan (IL-8 dan IL-1 $\alpha$ ) memediasi destruksi tulang dan aktivitas osteoklas (Chung and Yoon, 1998). Tingginya tingkat sitokin proinflamasi IL-8 telah ditunjukkan pada efusi telinga tengah pasien OMSK. Interleukin-8 (IL-8) adalah sitokin yang berperan penting dalam respon inflamasi dengan aktivitasnya sebagai kemokin dan aktivator fungsi penting neutrofil (Suvanprakorn *et al.*, 2019). IL-8 merupakan sitokin yang terlibat dalam patogenesis otitis media dan berperan dalam pengembangan kronisitas otitis media, serta juga berperan dalam pertumbuhan bakteri penyebab OMSK (Mittal *et al.*, 2015). Bagian perimatriks kolesteatoma mengandung limfosit, monosit, fibroblast, dan sel endotel yang merupakan sumber dari sitokin

proinflamasi dan imunoregulator (Kuczkowski *et al.*, 2011). Kadar IL-8 sangat tinggi pada kolesteatoma, menunjukkan sekitar 16 kali lebih tinggi konsentrasinya dibandingkan dengan membran timpani dan 38 kali lebih tinggi konsentrasinya dibandingkan dengan kulit liang telinga luar (Britze *et al.*, 2014). Menurut penelitian Serban *et al.* (2021), kadar serum IL-8 dan IL-6 merupakan yang tertinggi pada pasien OMSK (Serban *et al.*, 2021). Konsentrasi IL-8 secara signifikan lebih tinggi pada telinga atopik daripada di telinga yang sehat (Lecru *et al.*, 2022). Proses aktivasi sitokin proinflamasi terutama IL-8 akan meningkatkan infiltrasi neutrofil pada mukosa telinga tengah (Alhazmi, 2015).

Faktor yang dapat meningkatkan derajat keparahan dari OMSK antara lain terapi yang terlambat diberikan, terapi tidak adekuat, virulensi kuman yang tinggi, respon imun tubuh yang lemah, dan higiene yang buruk (Persaud *et al.*, 2007). Terapi farmakologi yang selama ini dilakukan masih memiliki beberapa kekurangan antara lain waktu terapi yang lama, pasien tidak rutin kontrol, gejala berulang, dan rekurensi yang tinggi sehingga perlu dilakukan pembedahan berkali-kali. Oleh karena itu, diperlukan alternatif terapi seperti pemberian ekstrak berasal dari bahan herbal yang banyak dijumpai di Indonesia seperti ekstrak daun teh hijau. Ekstrak daun teh hijau diketahui mempunyai kemampuan sebagai antioksidan dan antiinflamasi, namun efektivitas dalam mengobati kolesteatoma belum pernah diteliti sebelumnya, sehingga perlu dilakukan penelitian. Beberapa penelitian melaporkan bahwa kandungan polifenol (katekin) dalam ekstrak teh hijau memiliki banyak manfaat bagi tubuh seperti antikarsinogenik, antiinflamasi, antimikroba, dan antioksidan. Selain itu, polifenol dalam ekstrak daun teh hijau juga memiliki efek penghambatan pertumbuhan pada sel kanker (Chung *et al.*, 2003).

Kandungan senyawa katekin yaitu epigallocatechin gallate (EGCG) yang relatif tinggi dalam teh hijau diketahui dapat menurunkan produksi sitokin proinflamasi seperti Interleukin 1beta (IL-1 $\beta$ ), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-8 (IL-8), Tumor Necrosis Factor-alfa (TNF- $\alpha$ ) yang sangat penting dalam proses inflamasi. EGCG (polifenol) yang merupakan kandungan utama dalam teh hijau memiliki efek penghambatan pertumbuhan pada sel kanker, tetapi tidak pada sel

normal. EGCG mampu menghambat ekspresi kemokin, seperti IL-8, *Monosit Chemoattractant Protein-1* (MCP-1) dan *Macrophage Inflammatory Protein-1 Alpha* (MIP 1 $\alpha$ ), oleh sel epitel yang terinfeksi (Ramadhani *et al.*, 2022). Pada osteoarthritis, EGCG memiliki efek penghambatan produksi mediator inflamasi seperti oksida nitrat, prostaglandin E2 (PGE2), siklooksigenase-2 (COX-2), sintase nitrit oksida yang diinduksi dan interleukin (IL)-8 dalam kondrosit manusia dan kuda *in vitro* (Krupkova *et al.*, 2014). Menurut penelitian Hapsari & Siswati (2011), kandungan EGCG dalam teh hijau diketahui dapat menurunkan viabilitas sel mononuklear darah tepi penderita psoriasis (Hapsari and Siswati, 2011). Oleh karena itu, kedepannya ekstrak daun teh hijau diharapkan dapat menjadi terapi pencegahan dan pengobatan sebagai antiinflamasi pada pasien OMSK tipe atikoantral. Berdasarkan uraian diatas maka peneliti tertarik untuk mengetahui tentang pengaruh ekstrak daun teh hijau (*Camelia sinensis*) terhadap viabilitas, migrasi, dan ekspresi Interleukin-8 (IL-8) pada sel fibroblast cholesteatoma asal penderita otitis media supuratif kronis.

## 1.2 Perumusan Masalah

Otitis media supuratif kronis (OMSK) masih menjadi masalah kesehatan di dunia khususnya di negara berkembang. OMSK dengan kolesteatoma termasuk ke dalam tipe yang berbahaya. Kadar IL-8 sangat tinggi pada kolesteatoma, menunjukkan sekitar 16 kali lebih tinggi konsentrasinya dibandingkan dengan membran timpani dan 38 kali lebih tinggi konsentrasinya dibandingkan dengan kulit liang telinga luar. Kolesteatoma pada penderita OMSK dapat mengakibatkan komplikasi seperti hilangnya pendengaran, meningitis, abses serebri, mastoiditis, parese nervus fasial, jaringan granulasi dan empiema subdural. Terapi farmakologi yang selama ini dilakukan masih memiliki beberapa kekurangan antara lain waktu terapi yang lama, pasien tidak rutin kontrol, gejala berulang, dan rekurensi yang tinggi sehingga perlu dilakukan pembedahan berkali-kali. Oleh karena itu, diperlukan alternatif terapi yaitu pemberian ekstrak yang berasal dari bahan herbal yang banyak dijumpai di Indonesia seperti ekstrak daun teh hijau. Ekstrak daun teh hijau diketahui mempunyai kemampuan sebagai antioksidan dan

antiinflamasi, namun efektivitas dalam mengobati kolesteatoma belum pernah diteliti sebelumnya, sehingga perlu dilakukan penelitian.

### **1.3 Pertanyaan Penelitian**

1. Apakah terdapat pengaruh ekstrak daun teh hijau terhadap viabilitas pada sel fibroblast kolesteatoma asal penderita otitis media supuratif kronis?
2. Apakah terdapat pengaruh ekstrak daun teh hijau terhadap migrasi pada sel fibroblast kolesteatoma asal penderita otitis media supuratif kronis?
3. Apakah terdapat pengaruh ekstrak daun teh hijau terhadap ekspresi IL-8 pada sel fibroblast kolesteatoma asal penderita otitis media supuratif kronis?

### **1.4 Tujuan Penelitian**

#### **1.4.1 Tujuan Umum**

Tujuan penelitian yaitu untuk mengetahui pengaruh ekstrak daun teh hijau terhadap viabilitas, migrasi, dan ekspresi IL-8 pada sel fibroblast kolesteatoma asal penderita otitis media supuratif kronis.

#### **1.4.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui pengaruh ekstrak daun teh hijau dosis 10 µg/ml, 40 µg/ml, 80 µg/ml, dan 160 µg/ml terhadap viabilitas pada sel fibroblast kolesteatoma asal penderita otitis media supuratif kronis.
2. Mengetahui pengaruh ekstrak daun teh hijau dosis 10 µg/ml, 40 µg/ml, 80 µg/ml, dan 160 µg/ml terhadap migrasi pada sel fibroblast kolesteatoma asal penderita otitis media supuratif kronis.
3. Mengetahui pengaruh ekstrak daun teh hijau dosis 10 µg/ml, 40 µg/ml, 80 µg/ml, dan 160 µg/ml terhadap ekspresi IL-8 pada sel fibroblast kolesteatoma asal penderita otitis media supuratif kronis.

## **1.5 Manfaat Penelitian**

### **1.5.1 Manfaat Akademis**

Melalui penelitian ini, diharapkan dapat memberikan informasi dan pengetahuan tentang potensi dari ekstrak daun teh hijau terhadap viabilitas, migrasi, dan ekspresi IL-8 sehingga dapat digunakan sebagai bahan antiinflamasi pada sel fibroblast kolesteatoma asal penderita otitis media supuratif kronis.

### **1.5.2 Manfaat Klinis**

Diharapkan dapat menjadi data tentang efektifitas ekstrak daun teh hijau sebagai bahan antiinflamasi, sehingga proses pembentukan kolesteatoma dapat dihentikan, mengurangi resiko terjadinya komplikasi, mengurangi derajat keparahan dari OMSK atikoantral, menjadi alternatif pencegahan dan pengobatan dari OMSK atikoantral selain operasi, serta menjadi salah satu acuan untuk penelitian selanjutnya dalam menilai efek penggunaan ekstrak daun teh hijau terhadap OMSK atikoantral.

## **1.6 Batasan Penelitian**

Berdasarkan latar belakang di atas, maka peneliti melakukan pembatasan penelitian agar penelitian lebih terfokus dan tidak meluas dari pembahasan. Penulis membuat batasan parameter yang diteliti yaitu dengan memfokuskan pada parameter viabilitas sel, migrasi sel, dan ekspresi IL-8 pada sel fibroblast kolestetaoma asal penderita otitis media supuratif kronis.