

## Artikel Penelitian

# Perbedaan Ekspresi Transforming Growth Factor Beta 1 antara Rinosinusitis Kronis dengan Polip dan Tanpa Polip

Rahmadona<sup>1</sup>, Bestari Jaka Budiman<sup>1</sup> Effy Huriyati<sup>1</sup>, Hirowati Ali, Hafni Bachtiar

1) Departemen THK-KL FK Unand/RSUP Dr.M. Djamil, Padang 2) Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

## ABSTRAK

**Latar belakang:** Rinosinusitis kronis (RSK) merupakan inflamasi pada mukosa hidung dan sinus paranasal. Rinosinusitis kronis berdasarkan perbedaan ekspresi sitokin dan pola remodeling inflamasi dibedakan menjadi dua fenotipe, RSK dengan polip dan RSK tanpa polip. Transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) merupakan salah satu sitokin yang berperan pada remodeling jaringan. **Tujuan:** Mengetahui ekspresi gen TGF- $\beta$ 1 pada RSK dengan polip dan RSK tanpa polip. **Metode:** Penelitian analitik komparatif menggunakan desain potong lintang (cross sectional comparative study) pada 12 responden RSK dengan polip dan 12 responden RSK tanpa polip. Sampel diambil saat operasi Bedah Sinus Endoskopi Fungsional (BSEF) pada jaringan polip dan mukosa sinus etmoid atau maksila. Semua sampel dilakukan pemeriksaan ekspresi gen dengan metode Real Time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR). Data dianalisis dengan SPSS, dikatakan bermakna jika  $p < 0,05$ . **Hasil:** Ekspresi TGF- $\beta$ 1 pada RSK tanpa polip lebih tinggi ( $18,63 \pm 24,58$ ) dibandingkan RSK dengan polip ( $2,82 \pm 4,02$ ). Secara statistik perbedaan antara RSK polip dan RSK tanpa polip ini bermakna ( $p < 0,05$ ). **Kesimpulan:** Terdapat peningkatan ekspresi TGF- $\beta$ 1 pada RSK tanpa polip yang bermakna secara statistik dibandingkan dengan RSK dengan polip.

**Kata kunci:** Rinosinusitis dengan polip, rinosinusitis tanpa polip, pola remodeling, ekspresi gen TGF- $\beta$ 1

## ABSTRACT

**Background:** Chronic rhinosinusitis (CRS) is an inflammation of nasal mucosa and paranasal sinuses. Chronic rhinosinusitis based on differences in cytokine expression and inflammatory remodeling pattern can be divided into two phenotypes, chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and chronic rhinosinusitis without nasal polyps (CRSsNP). Transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) is one of cytokines that play a role in tissue remodeling. **Objective:** To determine the gene expression of TGF- $\beta$ 1 on CRSwNP and CRSsNP. **Methods:** Comparative analytical study using cross sectional design on 12 CRSwNP respondents and 12 CRSsNP respondents. Samples were taken during functional endoscopic sinus surgery (FESS) on polyp tissue and ethmoid or maxillary sinus mucosa. All sample were examined for gene expression by Real Time- Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) method. Data were analyzed with SPSS, the difference was significant if  $p < 0.05$ . **Result:** TGF- $\beta$ 1 expression in CRSsNP was higher ( $18.63 \pm 24.58$ ) than in CRSwNP ( $2.82 \pm 4.02$ ). Statistically the difference between CRSwNP and CRSsNP are significant ( $p < 0,05$ ). **Conclusions:** There is an increased expression of TGF- $\beta$ 1 in CRSsNP that is statistically significant compare with CRSwNP

**Key Words:** CRSwNP, CRSsNP, remodeling pattern, TGF- $\beta$ 1 gene expression

## Korespondensi

Rahmadona, Departemen THK-KL FK Unand/RSUP Dr.M. Djamil, Padang Email: rdona79@gmail.com

## PENDAHULUAN

Rinosinusitis kronis (RSK) adalah penyakit yang ditandai dengan peradangan pada hidung dan sinus paranasal yang berlangsung paling kurang selama 12 minggu.<sup>1,2</sup> Pada bulan Januari 2016 sampai Desember 2017, di RS dr. M. Djamil Padang didapatkan 212 kasus baru RSK, 126 pasien RSK tanpa polip dan 86 pasien RSK dengan polip. Rinosinusitis kronis juga ditandai dengan pelepasan sitokin dan, remodeling jaringan yang mencakup

perubahan pada matriks ekstraseluler, deposisi protein dan struktur jaringan.<sup>3,4</sup> Remodeling adalah aspek fisiologi perbaikan luka pada semua organ. Ini merupakan proses yang dinamis dalam menghasilkan produksi dan degradasi matriks ekstraseluler. Fitur histologis utama dari remodeling adalah infiltrasi makrofag, limfosit, proliferasi fibroblast, angiogenesis, peningkatan pembentukan jaringan fibrosis dan kerusakan jaringan.<sup>1</sup> Pada RSK dengan polip ditandai dengan

berkurangnya TGF- $\beta$ , faktor fibrotik dan meningkatnya *matrix metalloproteinase* (MMP) terhadap antagonisnya *tissue inhibitors matrix metalloproteinase* (TIMP), menyebabkan terbentuknya udem pada mukosa. Rinosinusitis kronis tanpa polip adalah penyakit fibrotik dimana terdapat peningkatan TGF- $\beta$ , sehingga meningkatkan deposisi kolagen, penebalan lapisan mukosa, tetapi tidak terjadi penonjolan mukosa.<sup>1,4</sup>

Temuan umum studi yang meneliti mediator yang berhubungan dengan *remodeling* jaringan pada pasien RSK dengan polip dibandingkan RSK tanpa polip dan atau kontrol menyatakan TGF- $\beta$ 1 relatif lebih rendah pada pasien RSK tanpa polip, yang tidak tergantung pada ras.<sup>5</sup> Penelitian ini ingin menilai ekspresi TGF- $\beta$ 1 pada pasien rinosinusitis kronis di RSUP Dr. M. Djamil Padang. Hal ini didasari karena masih terdapatnya perdebatan para ahli mengenai pola *remodeling* yang berbeda berdasarkan perbedaan tempat, dan juga belum banyaknya penelitian mengenai TGF-  $\beta$ 1 ini pada rinosinusitis kronis di Indonesia.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif dengan desain *cross sectional comparative study*. Penelitian ini dilakukan di RSUP Dr. Djamil Padang dan Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas sejak April 2017 sampai- April 2018. Jumlah sampel yang dibutuhkan pada penelitian ini ditetapkan sebesar 24 orang dimana 12 orang pasien rinosinusitis kronis dengan polip dan 12 orang pasien rinosinusitis kronis tanpa polip. Untuk mengukur ekspresi gen TGF- $\beta$ 1 digunakan primer khusus TGF- $\beta$ 1, yaitu: TGF- $\beta$ 1-Reverse: 5'GTGACATCAAA AGATAACCACTCTG -3' dan TGF- $\beta$ 1-Forward : 5'-GGAAACCCACAAC GAAATCTATG -3'

## HASIL

Karakteristik responden pada tabel 1

memperlihatkan bahwa berdasarkan jenis kelamin, kejadian KNF lebih sering terjadi pada laki-laki (56,25%) dibandingkan dengan wanita (43,75). Rerata kelompok umur responden KNF adalah  $43,69 \pm 13,16$ . Keluhan utama responden KNF yang paling banyak saat datang berobat adalah benjolan di leher (25%), diikuti hidung berdarah, hidung tersumbat dan telinga berdengung masing-masingnya sebanyak 18,75%.

**Tabel 1.** Karakteristik Sampel

| Karakteristik                 | RSK dengan polip (n=12) |       | RSK tanpa polip (n=12) |       |
|-------------------------------|-------------------------|-------|------------------------|-------|
|                               | f                       | %     | f                      | %     |
| <b>Jenis kelamin</b>          |                         |       |                        |       |
| Laki-laki                     | 6                       | 50    | 2                      | 16,67 |
| Perempuan                     | 6                       | 50    | 10                     | 83,33 |
| <b>Usia rata-rata (tahun)</b> | $43,75 \pm 11,72$       |       | $41,92 \pm 11,60$      |       |
| <b>Gejala klinis</b>          |                         |       |                        |       |
| Hidung tersumbat              | 12                      | 100   | 11                     | 91,67 |
| Ingus kental                  | 11                      | 91,67 | 12                     | 100   |
| Post nasal drip               | 11                      | 91,67 | 12                     | 100   |
| Gangguan penghidu             | 12                      | 100   | 8                      | 66,67 |
| Rasa berat di wajah           | 9                       | 75    | 9                      | 75    |
| Sakit kepala                  | 10                      | 83,33 | 12                     | 100   |
| Riwayat rinitis alergi        | 6                       | 50    | 5                      | 41,67 |
| <b>Riwayat Asma</b>           | 1                       | 8,33  | 2                      | 16,67 |

Perbedaan ekspresi TGF- $\beta$ 1 pada pasien RSK dengan polip dan tanpa polip. Nilai rerata ekspresi TGF- $\beta$ 1 pada kelompok RSK dengan polip  $2,82 \pm 4,02$ , sedangkan nilai rerata ekspresi TGF- $\beta$ 1 pada kelompok RSK tanpa polip  $18,63 \pm 24,58$ , terdapat adanya perbedaan bermakna antara ekspresi TGF- $\beta$ 1 pada kelompok pasien RSK dengan polip dan kelompok pasien RSK tanpa polip ( $p \leq 0,05$ ).

**Tabel 2.** Ekspresi TGF- $\beta$ 1 pada pasien RSK dengan polip dan RSK tanpa polip

| TGF- $\beta$ 1   | Mean $\pm$ SD<br>(Standard<br>Deviation) | p value |
|------------------|------------------------------------------|---------|
| RSK dengan polip | 2,82 $\pm$ 4,02                          | 0,049   |
| RSK tanpa polip  | 18,63 $\pm$ 24,58                        |         |

## DISKUSI

Pada penelitian ini pada kelompok RSK tanpa polip, didapatkan lebih banyak pada perempuan dibandingkan laki-laki, sedangkan pada RSK dengan polip sama banyak pada perempuan dan laki-laki. Hal ini hampir sama dengan Hastan et al<sup>6</sup> yang menyatakan bahwa RSK lebih umum terjadi pada wanita. Studi epidemiologi di Kanada mendapatkan prevalensi RSK lebih tinggi pada wanita (5,7%), dibandingkan laki-laki (3,4%).<sup>7</sup> Peningkatan prevalensi berdasarkan peningkatan usia dapat dipengaruhi oleh perubahan pada fungsi mukosilier. Ho et al yang dikutip oleh Kim YS<sup>8</sup> menemukan bahwa frekwensi aktivitas silia menurun dan terdapat defek pada mikrotubulus sentral silia yang berkembang seiring bertambahnya usia.

Pada penelitian ini didapatkan nilai rerata ekspresi TGF- $\beta$ 1 pada RSK dengan polip adalah 2,82  $\pm$  4,02, sedangkan pada RSK tanpa polip didapatkan nilai rerata ekspresi TGF- $\beta$ 1 18,63  $\pm$  24,58 dengan p value 0,045 ( $p \leq 0,05$ ). Pada nilai ini terlihat adanya peningkatan ekspresi TGF- $\beta$ 1 pada RSK tanpa polip sebesar 6,6 kali.

Hal yang sama didapatkan oleh Li et al<sup>5</sup> di Cina yang melakukan penelitian pada 36 subjek laki-laki dan perempuan, 12 RSK dengan polip, 12 RSK tanpa polip dan 12 kelompok kontrol, sampel diambil dari polip, mukosa etmoid dan konka inferior. Didapatkan hasil TGF- $\beta$ 1 meningkat pada RSK tanpa polip dibandingkan RSK dengan polip atau kontrol. Peningkatan ini menunjukkan hasil yang signifikan ( $P < 0,05$ ). Sebaliknya Shi et al<sup>9</sup> pada populasi Cina menemukan TGF- $\beta$ 1 berkurang tetapi TGF- $\beta$ 2 dan kolagen meningkat pada RSK tanpa polip.

Sejima et al yang dikutip Kato<sup>2</sup> melaporkan TGF- $\beta$  meningkat pada RSK tanpa polip pada populasi Jepang, meskipun mereka tidak menyatakan isoformnya. Penelitian Min et al<sup>10</sup> di Seoul Korea

meneliti ekspresi TGF- $\beta$  pada pasien RSK tanpa polip yang diambil dari mukosa sinus maksila yang dibandingkan dengan mukosa dari konka pasien tanpa RSK, dengan menggunakan metode RT-PCR, didapatkan peningkatan TGF- $\beta$  pada mukosa pasien dengan RSK tanpa polip dibandingkan mukosa sehat.

Chuan LY et al<sup>11</sup> meneliti 12 pasien RSK tanpa polip, 12 pasien RSK dengan polip dan 8 pasien kontrol di Beijing Tongren Hospital, sampel diambil dari mukosa etmoid. Dari penelitian ini didapatkan TGF- $\beta$ 1 secara signifikan lebih tinggi pada kelompok RSK tanpa polip daripada kelompok RSK dengan polip dan kontrol.

Bruaene<sup>12</sup> di Belgia meneliti ekspresi TGF- $\beta$ 1 menggunakan teknik ELISA dan IHK dan reseptor TGF- $\beta$  R1, menggunakan teknik RT-PCR dan IHK, pada pasien RSK dengan polip sebanyak 13 pasien, RSK tanpa polip sebanyak 13 pasien dan kontrol sebanyak 10 pasien. Didapatkan hasil peningkatan ekspresi TGF- $\beta$ 1 dan reseptornya TGF- $\beta$  R1 pada pasien RSK tanpa polip dibanding kontrol dan penurunan ekspresi TGF- $\beta$ 1 dan reseptornya pada RSK dengan polip dibandingkan kontrol.

Hirschberg et al<sup>13</sup> di Hungaria meneliti ekspresi TGF- $\beta$ 1 pada pasien RSK polip dengan mengambil jaringan polip, yang dibandingkan dengan mukosa sehat menggunakan teknik pemeriksaan ELISA. Didapatkan perbedaan yang signifikan antara polip dengan mukosa sehat ( $p < 0,05$ ). Dimana didapatkan nilai mean  $\pm$  standar error pada polip 430,17  $\pm$  68,44 dan pada mukosa sehat 783,90  $\pm$  168,33.

Nadolska BR et al<sup>14</sup> meneliti 24 pasien dengan umur 16-79 tahun, dimana 16 pasien dengan RSK dengan polip tipe eosinofilik, 8 pasien dengan RSK dengan polip tipe netrofilik dan 9 pasien sebagai kontrol. Didapatkan TGF- $\beta$ 1 terdapat pada semua sampel kelompok kontrol dan secara signifikan lebih tinggi dibandingkan pada kedua kelompok polip, polip eosinofilik ( $p = 0,0017$ ) dan polip netrofilik ( $p = 0,0119$ ). Berbeda dengan penelitian Cao et al<sup>15</sup> pada pasien RSK dengan polip dan RSK tanpa polip di Cina didapat ekspresi TGF- $\beta$ 1 yang lebih rendah dari kontrol, dimana tidak ada perbedaan signifikan yang terdeteksi antara

RSK dengan polip dan RSK tanpa polip ataupun antara polip eosinofilik dan non eosinofilik  $p=0,14$  ( $p>0,05$ ).

Hingga saat ini tidak ada informasi pasti tentang ekspresi mediator terkait dengan remodeling jaringan pada pasien RSK dengan polip atau RSK tanpa polip di Asia. Perbedaan remodeling pada beberapa penelitian, mungkin disebabkan adanya insufisiensi sel Treg pada pasien RSK dengan polip. Transforming growth factor- $\beta 1$  merupakan faktor pertumbuhan pleiotropic dan multifungsi, yang terlibat sebagai pengatur utama produksi dan remodeling matriks ekstraseluler. Rendahnya ekspresi dan/atau sintesis TGF- $\beta 1$  dan kolagen pada pasien RSK dengan polip mencerminkan kurangnya perbaikan jaringan yang ditunjukkan oleh ikatan longgar pembentukan jaringan dan edema pada jaringan yang mengalami inflamasi.<sup>8</sup> Transforming growth factor- $\beta 1$  bertindak secara langsung melalui penekanan aktivasi sel T dan sekresi antibody sel B atau secara tidak langsung melalui induksi regulasi sel T.<sup>12</sup>

Penelitian dari Van Bruaenue dan Zhang yang dikutip Cao PP et al,<sup>15</sup> mengeksplorasi regulasi sel T pada RSK kulit putih dan polip nasi Cina. Mereka menemukan bahwa pada subjek kulit putih RSK tanpa polip ditandai oleh Th1 yang dominan dan peningkatan fungsi sel Treg dan peningkatan TGF- $\beta 1$ , sedangkan pada RSK dengan polip menunjukkan Th2 skewed inflamasi eosinofilik dengan penurunan fungsi sel Treg, dan penurunan ekspresi TGF- $\beta 1$ .

Di Cina dan Cina selatan sampel polip nasi menunjukkan pola Th1/Th17 dengan penurunan fungsi sel Treg, sedangkan pada penelitian Cao PP<sup>15</sup> ditemukan reaksi campuran Th1/Th2/Th17 dan penurunan fungsi sel Treg dan TGF- $\beta 1$  pada RSK tanpa polip dan RSK dengan polip. Th1 dominan pada RSK tanpa polip di Cina. Th2 dapat ditemukan pada RSK dengan polip eosinofilik, bukan pada semua RSK dengan polip. Fungsi Th2 dan Th17 dominan pada RSK dengan polip eosinofilik, tetapi tidak pada RSK dengan polip non eosinofilik. Ini menunjukkan bahwa respon Th dapat memberikan dampak yang berbeda pada patogenesis RSK dengan polip eosinofilik atau non

eosinofilik.

Spektrum aktivitas TGF- $\beta 1$  luas dan beragam, seperti sifat immunosupresif yaitu menghambat proliferasi, differensiasi dan aktivitas limfosit T, B dan sel Natural Killer (sel NK). Menurut Sharma dan Zidayeh yang dikutip oleh Nadolska BR et al,<sup>14</sup> TGF- $\beta 1$  sangat menghambat epitel dan proliferasi sel endotel, sedangkan pengaruhnya pada sel-sel jaringan mesenkimal (fibroblas) masih ambigu. Konsentrasi TGF- $\beta 1$  yang rendah mendorong proliferasi sel-sel ini dan konsentrasi tinggi menghambatnya. Ini menjelaskan ekspresi TGF- $\beta 1$  rendah pada RSK dengan polip. Ekspresi TGF- $\beta 1$  yang rendah mungkin mendorong proliferasi fibroblas pada polip nasi. Selain itu konsentrasi TGF- $\beta 1$  yang rendah pada polip nasi, dapat dihubungkan dengan adanya isoform TGF- $\beta$  lainnya. Hasil penelitian Nadolska menyebutkan TGF- $\beta 3$  banyak terdapat pada polip eosinofilik dibandingkan polip netrofilik.

## KESIMPULAN

Terdapat peningkatan rerata ekspresi TGF- $\beta 1$  pada RSK tanpa polip dibandingkan RSK dengan polip.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Bachert C, Pawankar R, Zhang L, Bunnag C, Fokkens WJ, Hamilos DL, et al. ICON: chronic rhinosinusitis. *World Allergy Organ J.* 2014;7(1):1-28.
2. Kato A. Immunopathology of chronic rhinosinusitis. *Allergol int.* 2015;64(2):121-30.
3. Eloy P, Poirrier AL, Dorlodot CD, Zele TV, Watelet JB, Bertrand B. Actual concepts in rhinosinusitis: A review of clinical presentations, inflammatory pathways, cytokine profiles, remodeling, and management. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011;11(2):146-62.
4. Bachert C, Zhang N, Zele TV, Gevaert P. Chronic rhinosinusitis: From one disease to different phenotypes. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23:2-4.
5. Li X, Meng J, Qiao X, Liu Y, Liu F, Zang N, et al. Expression of TGF, matrix metalloproteinases, and tissue inhibitors in Chinese chronic

- rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(5):1061-8.
6. Hastan D, Fokken WJ, Bachert C, Newson RB, Bislimovska J, Bockelbrink A, et al. Chronic rhinosinusitis in Europe - An underestimated disease. A GA2LEN study. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2011;66(9):1216-23
7. Shi JB, Fu QL, Zhang H, et al. Epidemiology of chronic rhinosinusitis: results from a cross-sectional survey in seven Chinese cities. *Allergy*. 2015;70(5):533-9.
8. Kim YS, Kim NH, Seong SY, Kim KR, Lee GB, Kim KS. Prevalence and risk factors of chronic rhinosinusitis in Korea. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25(3):117-21.
9. Shi LL, Xiong P, Zhang L, Cao PP, Liao B, Lu X, et al. Features of airway remodeling in different types of Chinese chronic rhinosinusitis are associated with inflammation patterns. *Allergy*. 2013;68:101-9.
10. Min YG, Lee CH, Rhee CS, Hong SK, Kwon SH. Increased expression of IL-4, IL-5, IFN-gamma, IL-6, IL-8, and TGF-beta mRNAs in maxillary mucosa of patients with chronic sinusitis. *AmJRhinol*. 2013;13(5):339-43.
11. Chuan LY, Song AY, Tong W, Hong rui Z. Analysis of transforming growth factor  $\beta$  signaling in chronic rhinosinusitis. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(17):3340-3.
12. Bruaene NV, Derycke L, Novo CAP, Gevaert P, Holtappels G, Rutck ND, et al. TGF beta signaling and collagen deposition in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(2):253-9.
13. Hirschberg A, Jokuti A, Darvas Z, Almay K, Repassy G, Falus A. The Pathogenesis of Nasal Polyposis by Immunoglobulin E and Interleukin-5 Is Completed by Transforming Growth Factor-beta 1. *Laryngoscope*. 2003;113:120-4
14. Nadolska BR, Kapral M, Mazurek U, Gawron W, Pres K. Co-Expression of the TGF-  $\beta$  1 and TGF-  $\beta$  2 Isoforms in Nasal Polyps and in Healthy Mucosa. *Postep hig Med Dows*. 2007;61:702-7
15. Cao PP, Li HB, Wang BF, Wang SB, You XJ, Cui TH, et al. Distinct immunopathologic characteristics of various types of chronic rhinosinusitis in adult Chinese. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(3):478-84