

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Otitis media supuratif kronis (OMSK) adalah suatu infeksi kronis telinga tengah yang disertai dengan adanya riwayat keluar sekret telinga yang terus menerus melalui membran timpani yang perforasi selama lebih dari 2 bulan. Insidensi secara global dilaporkan sekitar 65-330 juta orang mengalami OMSK, dengan kasus terbanyak terutama di negara berkembang.<sup>1</sup> Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO), Indonesia termasuk dalam negara dengan prevalensi tinggi (2-4%). Survei nasional oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia pada tahun 1996 menunjukkan angka kejadian OMSK di Indonesia sebesar 3,8% dari populasi.<sup>2</sup> Data di Poliklinik Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher (THT-KL) RSUP Dr. M. Djamil Padang jumlah kasus OMSK dari Januari 2020 sampai Desember 2020 sebanyak 102 orang dimana 40 kasus merupakan OMSK dengan kolesteatoma.\*

Berdasarkan tipe OMSK diklasifikasikan menjadi 2 tipe yaitu tanpa kolesteatoma (tipe tubotimpani/tipe mukosa) dan dengan kolesteatoma (tipe atikoantral/tipe tulang). OMSK tipe tanpa kolesteatoma atau tubotimpani disebut tipe mukosa karena peradangannya biasanya hanya pada mukosa telinga tengah dan tidak mengenai tulang, perforasi membran timpani biasanya terletak di sentral serta tidak terdapat kolesteatoma sehingga jarang menimbulkan komplikasi yang berbahaya.<sup>1</sup> OMSK tipe kolesteatoma atau atikoantral disebut juga tipe tulang ditandai dengan perforasi yang letaknya di marginal atau di atik, dapat mengenai tulang, disertai dengan kolesteatoma dan sering menimbulkan komplikasi berbahaya, dimana seperempat penderita otitis media memiliki kolesteatoma dengan insidensi 3 per 100.000 anak dan 9,2 per 100.000 dewasa, sering terjadi pada laki-laki dengan rasio perbandingan 1,4:1.<sup>2</sup>

Kolesteatoma adalah lesi temporal non-neoplastik yang dilapisi oleh epitel skuamosa bertingkat yang berisi deskuamasi keratin. Kolesteatoma dibagi menjadi kategori yaitu: bentuk kongenital yang spesifik pada anak, tipe didapat yang dapat

\*Data Rekam Medis RSUP Dr. M. Djamil Padang

mengenai dewasa dan anak. Mekanisme molekuler mengenai patogenesis pembentukan kolesteatoma sangat bervariasi dan masih kontroversi. Beberapa teori patofisiologi pembentukan kolesteatoma kongenital dan didapat telah dilaporkan akan tetapi belum ada proses yang diterima sebagai mekanisme definitif dalam pembentukan kolesteatoma.<sup>2,3</sup>

Terdapat empat teori yang berperan dalam etiopatogenesis dari kolesteatoma didapat (akuisital) primer yakni: 1) Invaginasi membran timpani, 2) migrasi epitel melalui perforasi membran timpani, 3) hiperplasia sel basal, dan 4) metaplasia skuamosa. Sedangkan teori terjadinya kolesteatoma didapat (akuisital) sekunder ada 3 yaitu teori implantasi, teori metaplasia, dan teori invasi epitelial.<sup>4,5</sup>

Terapi untuk kolesteatoma sampai saat ini hanya pembedahan. Terapi medikamentosa berupa pemberian antibiotik bertujuan hanya untuk mengendalikan infeksi pra operasi, inflamasi dan mengurangi risiko komplikasi pasca operasi. Meskipun banyak penelitian tentang kolesteatoma, namun terapi non operasi yang layak belum dikembangkan. Diharapkan kemajuan dalam penelitian biomolekuler dan pemahaman patogenesis kolesteatoma akan bermanfaat dalam terapi dan penelitian selanjutnya.<sup>4</sup>

Kolesteatoma dapat menyebabkan destruksi tulang. Bahkan perluasannya berpotensi menyebabkan komplikasi intratemporal dan intrakranial.<sup>6</sup> Mekanisme destruksi tulang pada kolesteatoma masih belum dipahami sepenuhnya. Destruksi tulang oleh kolesteatoma disebabkan oleh beberapa faktor yaitu mekanik, biokimia, dan seluler.<sup>7</sup>

Erosi tulang pada kolesteatoma memerlukan aktivitas osteoklas yang dipicu oleh inflamasi kronis.<sup>8</sup> Beberapa mekanisme yang terjadi pada resorpsi tulang ini berupa osteomielitis kronis, resorpsi osteoklas, dan resorpsi enzim biokimia.<sup>7</sup> Terdapat beberapa sitokin yang berkaitan erat dengan destruksi tulang pada kolesteatoma yaitu *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), *interleukin-1* (IL-1), *interleukin-6* (IL-6), *matrix metalloproteinase 2* (MMP2), (MMP9) dan berkaitan dengan *parathyroid hormone-related protein* (PTHrP).<sup>9,10</sup>

Proses biokimia pada kolesteatoma timbul karena elemen bakteri dan debris kolesteatoma merupakan medium paling disukai bakteri untuk tumbuh, bakteri tersebut berasal dari meatus eksternal, yaitu *Staphylococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Staphylococcus non Haemoliticus aerob* atau *anaerob*, *Diphtheri bacilli* dan *Aspergillus* yang paling sering adalah *Proteus* dan *Pseudomonas aeruginosa*. Lipopolisakarida (LPS) merupakan bagian dari membran bakteri gram negatif seperti bakteri *Pseudomonas aeruginosa*, yang akan memicu terjadinya inflamasi lokal, sebagai induktor yang kuat dari osteoklastogenesis dan akan menstimulasi makrofag untuk melepaskan TNF- $\alpha$  dan IL-1.<sup>10,11</sup>

Selain itu adanya infeksi kronis juga dapat memicu respons imun lokal yang mengakibatkan produksi berbagai mediator inflamasi dan berbagai sitokin. Sitokin yang diidentifikasi terdapat pada matriks kolesteatoma adalah IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , *tumor growth factor* (TGF). Zat-zat ini dapat menstimulasi matriks sel-sel keratinosit kolesteatoma bersifat hiperproliferatif, destruktif, dan mampu berangiogenesis.<sup>12</sup>

Penelitian Macias dkk yang melakukan evaluasi pada ekspresi gen spesifik dari kenaikan *Transcobalamin-1* (TCN1) dan penurunan *C-C Motif Chemokine Ligand 27* (CCL27) yang dilihat dari kulit kanalis akustikus eksternus pada kolesteatom dan kulit normal. Didapatkan bahwa ekspresi secara berbeda pada kolesteatoma bila dibandingkan dengan kulit normal yang menunjukkan TCN1 pada 100% pasien dan CCL27 pada 83,3% pasien. Jika dibandingkan dengan ekspresi CCL27 pada kulit normal dan kolesteatoma didapatkan perubahan ekspresi sebesar 0,022 kali pada mikroanalisis dan 0,019 kali pada *real-time polymerase chain reaction* (qRT-PCR).<sup>13</sup>

*Chemokine ligand 27* adalah sitokin spesifik keratinosit yang memediasi limfosit ke jaringan kutaneus melalui reseptor sel permukaan spesifik *C-C Motif Chemokine-Reseptor-10* (CCR10).<sup>13</sup> Berbagai sitokin berperan dalam regulasi CCL27.<sup>14</sup> gen *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) juga berkaitan dengan supresi CCL27 yang merupakan kemokin spesifik keratinosit yang berperan penting dalam pengaturan respon imun pada kulit.<sup>15</sup> Hipotesis Karakawa dkk mengenai regulasi produksi CCL27 oleh *normal human epidermal keratinocytes* (NHEK) dipengaruhi oleh TNF- $\alpha$  dan *Interferon Gamma* (IFN- $\gamma$ ). TNF- $\alpha$  menginduksi CCL27

melalui ERK, p38, JNK dan jalur NF $\kappa$ B selain itu juga melalui gen EGFR mengaktifkan STAT3 yang memiliki efek supresif pada ekspresi CCL27. IFN- $\gamma$  menekan CCL27 yang diinduksi TNF- $\alpha$  melalui JAK/STAT1 yang memungkinkan melalui EGFR dan aktivasi ERK berikutnya dengan sintesis protein *de novo* yang dikenal melalui jalur JAK/STAT3.<sup>16</sup> IFN- $\gamma$  meningkatkan ekspresi gen EGFR secara invitro dan terjadi penghambatan produksi CCL27 melalui fosforilasi gen EGFR.<sup>10</sup>

Efek supresif dari IFN- $\gamma$  pada produksi CCL27 dan mekanisme kerja telah diteliti untuk pertama kalinya pada penelitian Karakawa dkk. Selain itu, Karakawa dkk juga menjelaskan bahwa efek supresif IFN- $\gamma$  terhadap CCL27 dihambat oleh gen EGFR *tyrosine kinase inhibitor* dan *extracellular signal-regulated kinases inhibitor* (ERK) fosforilasi yang menurunkan pensinyalan molekul gen EGFR sehingga dapat disimpulkan bahwa efek supresif IFN- $\gamma$  terhadap CCL27 tergantung pada aktivasi gen EGFR dan ERK.<sup>16</sup>

Berdasarkan beberapa penelitian didapatkan perbedaan ekspresi CCL27. Penelitian Macias dkk<sup>13</sup>, Pivarcsi dkk<sup>15</sup>, Zhang Menglu dkk<sup>17</sup> yang mendapatkan bahwa terjadi penurunan ekspresi CCL27 baik pada pemeriksaan Imunohistokimia (IHK) maupun *polymerase chain reaction* (PCR) sedangkan penelitian Edward dkk<sup>18</sup> mendapatkan hasil yang sebaliknya dengan kenaikan ekspresi CCL27 pada kolesteatoma dengan pemeriksaan *real time* PCR. Pemahaman interaksi jalur patologis terhadap perkembangan kolesteatoma perlu pemahaman lebih lanjut tentang peranan dalam regulasi gen-gen pada kolesteatoma seperti gen EGFR dan CCL27.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian singkat pada latar belakang di atas, dapat dirumuskan bahwa masalah pada penelitian ini adalah bagaimana ekspresi gen EGFR dan ekspresi CCL27 pada kolesteatoma penderita OMSK dibandingkan dengan kulit telinga normal.

## **1.3 Hipotesis Penelitian**

1. Terdapat peningkatan ekspresi gen EGFR pada kolesteatoma penderita OMSK dibandingkan dengan kulit telinga normal

2. Terdapat penurunan ekspresi CCL27 pada kolesteatoma penderita OMSK dibandingkan dengan kulit telinga normal

## **1.4 Tujuan Penelitian**

### **1.4.1 Tujuan Umum**

Mengetahui perbedaan antara gen EGFR dan CCL27 pada kolesteatoma penderita OMSK dibandingkan dengan kulit telinga normal.

### **1.4.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui ekspresi gen EGFR pada kolesteatoma dan kulit telinga normal penderita OMSK
2. Mengetahui ekspresi CCL27 pada kolesteatoma dan kulit telinga normal penderita OMSK
3. Mengetahui perbedaan ekspresi gen EGFR antara kolesteatoma penderita OMSK dengan kulit telinga normal
4. Mengetahui perbedaan ekspresi CCL27 antara kolesteatoma penderita OMSK dengan kulit telinga normal

## **1.5 Manfaat Penelitian**

### **1.5.1 Bidang Akademik**

Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan bahan kepustakaan dalam meningkatkan pengetahuan tentang peran ekspresi gen EGFR dan CCL27 pada kolesteatoma penderita OMSK.

### **1.5.2 Bidang Pelayanan**

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi data dasar pada tingkat molekuler dan acuan mengenai peran ekspresi gen EGFR dan CCL27 pada kolesteatoma penderita OMSK.

### 1.5.3 Bidang Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi masukan bagi praktisi kesehatan dalam pengembangan modalitas terapi untuk menekan progresivitas penyakit akibat kolesteatoma.

