

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Otitis media supuratif kronis (OMSK) adalah infeksi kronis telinga tengah selama lebih dari 2 bulan yang ditandai dengan adanya riwayat keluar sekret telinga hilang timbul atau terus-menerus melalui membran timpani yang perforasi.<sup>1</sup> Diperkirakan sebanyak 65-330 juta orang di seluruh dunia menderita OMSK dengan kasus terbanyak yaitu di negara berkembang, dimana 50% diantaranya mengalami gangguan pendengaran dan sekitar 28.000 kematian per tahun akibat komplikasi OMSK.<sup>2</sup> Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO), Indonesia termasuk dalam negara dengan prevalensi tinggi (2-4%). Survei nasional oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia pada 7 provinsi di Indonesia tahun 1996 menunjukkan angka kejadian OMSK di Indonesia sebesar 3,8% dari seluruh populasi.<sup>3</sup> Data di Poliklinik Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher (THT-KL) RSUP Dr. M. Djamil Padang menunjukkan jumlah kasus OMSK dari Januari 2021 sampai Desember 2021 sebanyak 248 orang dengan 116 kasus diantaranya merupakan OMSK dengan kolesteatoma.\*

Berdasarkan tipenya, OMSK diklasifikasikan menjadi 2 tipe yaitu tanpa kolesteatoma (tipe tubotimpani/tipe mukosa) dan tipe kolesteatoma (tipe atikoantral/tipe tulang). Otitis media supuratif kronis tipe tanpa kolesteatoma atau tubotimpani disebut tipe mukosa karena peradangannya hanya terjadi pada mukosa telinga tengah, tidak mengenai tulang, perforasi membran timpani biasanya terletak di sentral dan tidak terdapat kolesteatoma sehingga jarang menimbulkan komplikasi yang berbahaya. Otitis media supuratif kronis 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.<sup>1-3</sup>

Kolesteatoma adalah akumulasi deskuamasi epitel skuamosa berkeratin pada telinga tengah diiringi adanya proses inflamasi kronis.<sup>4</sup> Insidensi kolesteatoma dilaporkan sebanyak 9-12,6 per 100.000 populasi pada dewasa dan 3-15 per 100.000 pada anak-anak.<sup>5</sup> Meskipun secara patologis bersifat jinak, kolesteatoma

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

memiliki sifat yang progresif dan destruktif ke struktur sekitarnya.<sup>6</sup> Kolesteatoma dapat menyebabkan berbagai komplikasi seperti disfungsi vestibuler, fistula labirin, paralisis nervus fasialis, gangguan pendengaran sensorineural dan infeksi sekunder seperti meningitis, abses otak dan trombosis sinus kavernosus septik.<sup>4,6</sup>

Terapi utama kolesteatoma hingga saat ini adalah pembedahan.<sup>7,8</sup> Meskipun saat ini teknik operasi dan teknologi biomedik sudah berkembang, rekurensi dapat ditemukan baik pada pasien dengan teknik klasik ataupun endoskopi.<sup>9</sup> Diperkirakan lebih dari 70% pasien memerlukan operasi ulang dalam periode *follow-up* 10 tahun<sup>6,10,11</sup> Hingga saat ini belum ada terapi medikamentosa yang efektif untuk kolesteatoma. Terapi medikamentosa dengan antibiotik bertujuan untuk mengurangi gejala otorea, mengendalikan infeksi preoperasi dan gejala inflamasi lainnya.<sup>7,8</sup> Riset mengenai terapi medikamentosa pada kolesteatoma dikembangkan untuk mengurangi morbiditas dan rekurensi setelah tindakan operasi.<sup>9</sup> Diharapkan kemajuan dalam penelitian biomolekuler dan pemahaman mengenai patogenesis kolesteatoma akan bermanfaat dalam memperluas spektrum terapi medikamentosa pada kolesteatoma.<sup>8</sup>

Kolesteatoma berdasarkan etiologinya diklasifikasikan menjadi dua jenis, yaitu kolesteatoma kongenital dan kolesteatoma didapat (*acquired*). Kolesteatoma kongenital berasal dari epitel berkeratin dalam *cleft* telinga tengah dan didefinisikan sebagai nidus epitel skuamosa di belakang membran timpani yang utuh tanpa adanya riwayat otitis media atau operasi telinga sebelumnya.<sup>8</sup> Kolesteatoma didapat (*acquired*) masih belum mempunyai etiopatogenesis yang jelas, tetapi diduga memiliki penyebab multifaktorial.<sup>7,8,12</sup>

Proses yang kompleks pada tingkat seluler dan molekuler memiliki peranan penting pada pembentukan, pertumbuhan dan pola destruktif kolesteatoma.<sup>7</sup> Meskipun telah banyak hipotesis yang diajukan, etiopatogenesis dan mekanisme destruksi oleh kolesteatoma masih kontroversi dan belum dipahami sepenuhnya.<sup>6,13</sup> Destruksi tulang oleh kolesteatoma dianggap disebabkan oleh beberapa faktor yaitu mekanik, biokimia dan seluler.<sup>14</sup>

Erosi tulang pada kolesteatoma memerlukan aktivitas osteoklas yang dipicu oleh inflamasi kronis.<sup>15</sup> Beberapa mekanisme yang terjadi pada resorpsi tulang ini berupa osteomielitis kronis, resorpsi osteoklas dan resorpsi enzim biokimia.<sup>14</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* (MMP-2), *matrix metalloproteinase 9* (MMP-9) dan berkaitan dengan *parathyroid hormone-related protein* (PTHrP).<sup>7</sup>

Proses biokimia pada kolesteatoma timbul karena elemen bakteri dan debris kolesteatoma merupakan medium paling disukai bakteri untuk tumbuh, bakteri tersebut dapat berasal dari liang telinga, yaitu *Staphylococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Staphylococcus non Haemoliticus aerob* atau *anaerob*, *Diphtheri bacilli* dan *Aspergillus*.<sup>16</sup> Novianti<sup>17</sup> melaporkan dalam penelitiannya bahwa bakteri yang ditemukan paling banyak pada pasien OMSK tipe kolesteatoma di RSUP Dr. M. Djamil Padang adalah *Pseudomonas aeruginosa* (54,5%) diikuti *Klebsiella sp* (13,6%), *Staphylococcus epidermidis* (13,6%), *Proteus sp* (9,1%), *Proteus mirabilis* (4,5%) dan *Coliform* (4,5%).

Lipopolisakarida (LPS) merupakan bagian dari membran bakteri gram negatif yang dapat memicu terjadinya inflamasi lokal, menginduksi osteoklastogenesis dan akan menstimulasi makrofag untuk melepaskan sitokin-sitokin proinflamasi.<sup>16</sup> Hampir seluruh kolesteatoma pada OMSK tipe kolesteatoma terinfeksi secara kronis. Kolesteatoma didapat yang terinfeksi cenderung membesar secara cepat dan merusak struktur sekitarnya. Kolesteatoma kongenital yang mengalami superinfeksi juga dapat membesar dan menghancurkan tulang sekitar serta mengalami infeksi kronis seperti pada kolesteatoma didapat.<sup>10</sup>

Meskipun terdapat banyak teori mengenai pembentukan kolesteatoma, inflamasi masif merupakan karakteristik utama dan masih diperdebatkan dalam teori pembentukan dan rekurensi kolesteatoma.<sup>18</sup> Telinga tengah merupakan organ yang secara imunologi bersifat dinamis, berperan penting sebagai proteksi terhadap patogen dan mempertahankan fungsi telinga tengah. Disebutkan bahwa terdapat hubungan antara respon imunologi yang baik dan proteksi terhadap OMSK.<sup>12,19-21</sup>

Sistem imunitas bawaan bertindak secara aktif dalam respon *host* terhadap patogen.<sup>10</sup> Respon imun inisial terhadap mikroorganisme yang menginvasi tubuh manusia oleh *pattern recognition receptors* (PRR) adalah respon imunitas bawaan yang mengenali *pathogen associated molecular pattern* (PAMP) atau *damage-*

*associated molecular pattern* (DAMP) yang akan memicu sinyal intraseluler untuk memproduksi berbagai sitokin dan kemokin. *Toll like receptor* merupakan PRR pada membran sel yang memiliki peranan penting dalam mekanisme pertahanan *host* saat pengenalan awal terhadap patogen.<sup>21</sup>

Meskipun mekanisme imunologi dianggap menjadi dasar patogenesis kolesteatoma, belum banyak penelitian yang membahas mengenai peran PRR pada kolesteatoma. Lee menduga bahwa respon imunologi bawaan yang diinduksi PRR pada kolesteatoma dan kulit normal akan berbeda meskipun secara histologi kolesteatoma mirip dengan kulit telinga.<sup>22</sup> *Toll like receptor* sebagai bagian dari sistem imunitas mukosa bawaan memiliki peranan penting sebagai pertahanan pertama melawan invasi patogen infeksius, akan tetapi peranan spesifik TLR pada kolesteatoma masih belum diketahui sepenuhnya.<sup>12</sup>

Studi menunjukkan peran TLR terhadap respon inflamasi bakteri di telinga, dan reseptor ini dianggap berperan dalam penyembuhan otitis media pada tikus. Keterlibatan sistem imun bawaan dan TLR pada otitis media memiliki relevansi terhadap strategi target terapi pada otitis media termasuk vaksinasi dan imunoterapi.<sup>19</sup> Berbagai penelitian menyebutkan bahwa resorpsi tulang oleh kolesteatoma merupakan penyebab tunggal destruksi tulang oleh kolesteatoma. Akan tetapi, aktivasi TLR dan produksi sitokin inflamasi juga dianggap memiliki peran pada pembentukan osteoklas pada kolesteatoma yang akan meningkatkan destruksi tulang.<sup>10,19</sup>

Lee<sup>22</sup> melakukan penelitian menggunakan metode *Real Time Polymerase Chain Reaction* (PCR) untuk membandingkan ekspresi PRR antara jaringan kolesteatoma dan kulit liang telinga normal pada 21 orang pasien dan menemukan adanya peningkatan ekspresi TLR-2, -3, -4, -6, -7 dan -10 yang signifikan pada jaringan kolesteatoma. Sczepanski<sup>23</sup> juga menyimpulkan hal yang sama berdasarkan penelitiannya membandingkan ekspresi TLR-2, -3 dan -4 antara 15 spesimen kolesteatoma dan 5 spesimen kulit liang telinga normal. Berdasarkan pemeriksaan imunohistokimia (IHK) didapatkan hasil yaitu ditemukan ekspresi TLR-2, -3 dan -4 pada jaringan kolesteatoma dan ekspresi yang lemah pada kulit liang telinga normal.

Granath<sup>24</sup> melakukan penelitian untuk melihat perbedaan ekspresi PRR antara mukosa telinga tengah 47 pasien OMSK termasuk kolesteatoma dan mukosa telinga sehat pada 46 sampel. Pewarnaan IHK menunjukkan bahwa ekspresi TLR-3, -4, -5 dan -7 didapatkan pada mukosa telinga tengah dengan OMSK, lebih rendah dibandingkan mukosa telinga tengah sehat. Penelitian lain yang dilakukan oleh Westerberg<sup>25</sup> dengan *Real Time PCR* menemukan ekspresi TLR-4 pada mukosa telinga tengah dengan kolesteatoma lebih rendah dibanding dengan mukosa telinga tengah normal.

Penelitian yang dilakukan oleh Leichtle<sup>26</sup> menggunakan *Real Time PCR* dan IHK menunjukkan tidak terdapat perbedaan ekspresi TLR-4 antara 20 sampel mukosa telinga tengah pasien yang mengalami OMSK dan 20 sampel mukosa telinga tengah normal. Data berbeda dilaporkan oleh Hirai<sup>27</sup> yang mendapatkan bahwa ekspresi TLR-2 dan -4 meningkat pada 12 sampel mukosa telinga tengah pasien dengan OMSK termasuk kolesteatoma dibanding 7 sampel mukosa telinga tengah sehat pada pemeriksaan IHK.

*Toll like receptor* dianggap merupakan faktor penting pada patogenesis otitis media, namun peranan TLR pada kolesteatoma masih kontroversial.<sup>27</sup> *Toll-like receptor-4* berfungsi untuk mengenali LPS, komponen dinding sel bakteri gram negatif, dan ligan endogen seperti fibronektin dan asam hyaluronat yang diproduksi sebagai respon terhadap stimulus stress.<sup>21</sup> Berdasarkan beberapa penelitian menggunakan pemeriksaan IHK maupun *Real Time PCR* didapatkan perbedaan ekspresi TLR-4 pada OMSK tipe kolesteatoma. Hal ini menyebabkan pemahaman tentang TLR-4 pada OMSK tipe kolesteatoma masih belum dapat dimengerti sepenuhnya dan perlu dipahami lebih lanjut.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian singkat pada latar belakang di atas, dapat dirumuskan bahwa masalah pada penelitian ini adalah bagaimana perbedaan ekspresi TLR-4 antara kolesteatoma dengan kulit retroaurikula normal pada penderita otitis media supuratif kronis dengan infeksi bakteri gram negatif.

### 1.3 Hipotesis Penelitian

Terdapat perbedaan ekspresi TLR-4 antara kolesteatoma dengan kulit retroaurikula normal penderita otitis media supuratif kronis dengan infeksi bakteri gram negatif.

### 1.4 Tujuan Penelitian

#### 1.4.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan ekspresi TLR-4 antara kolesteatoma dengan kulit retroaurikula normal penderita otitis media supuratif kronis dengan infeksi bakteri gram negatif.

#### 1.4.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui ekspresi TLR-4 pada kolesteatoma dan kulit retroaurikula normal penderita otitis media supuratif kronis dengan infeksi bakteri gram negatif.
2. Mengetahui perbedaan ekspresi TLR-4 antara kolesteatoma dengan kulit retroaurikula normal penderita otitis media supuratif kronis dengan infeksi bakteri gram negatif.

### 1.5 Manfaat Penelitian

#### 1.5.1 Bidang Akademik

Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan bahan kepustakaan dalam meningkatkan pengetahuan tentang peran TLR-4 pada kolesteatoma penderita otitis media supuratif kronis.

#### 1.5.2 Bidang Pelayanan

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

#### 1.5.3 Bidang Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi data dasar pada tingkat molekuler dan acuan mengenai peran TLR-4 pada kolesteatoma penderita otitis media supuratif kronis.

