

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Otitis media supuratif kronis (OMSK) merupakan infeksi kronis telinga tengah ditandai dengan adanya riwayat keluar sekret telinga terus menerus dari telinga tengah melalui membran timpani yang perforasi.<sup>1-3</sup> Sekret pada OMSK baik hilang timbul maupun terus menerus selama lebih dari 2 bulan.<sup>4</sup> Prevalensi OMSK di dunia adalah 65-330 juta, terutama terjadi di negara berkembang.<sup>1</sup> Prevalensi OMSK di Indonesia menurut survei nasional kesehatan indera penglihatan dan pendengaran tahun 1994-1996 berkisar antara 3-5,2%.<sup>5</sup> Di poliklinik Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher (THT-KL) RSUP. Dr. M Djamil Padang jumlah kasus OMSK dari Januari 2015 sampai Desember 2016 sebanyak 228 orang dimana 48 kasus merupakan OMSK dengan kolesteatoma.\*

Otitis media supuratif kronis diklasifikasikan dalam 2 tipe yaitu: tanpa kolesteatoma (tipe tubotimpani/ tipe mukosa) dan dengan kolesteatoma (tipe atikoantral/ tipe tulang. OMSK tipe 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. OMSK tipe atikoantral ditandai dengan perforasi yang letaknya marginal atau di atik, dapat mengenai tulang, disertai dengan kolesteatoma dan sering menimbulkan komplikasi berbahaya.<sup>1,6</sup>

Kolesteatoma adalah lesi tulang temporal yang dilapisi oleh epitel skuamosa bertingkat yang berisi deskuamasi keratin. Kolesteatoma dianggap lebih agresif selama masa kanak-kanak. Mekanisme molekuler patogenesis pembentukan kolesteatoma masih belum jelas.<sup>7-9</sup> Kejadian kolesteatoma berkisar sekitar 9-12,6 kasus per 100.000 orang dewasa dan 3-15 kasus per 100.000 anak dengan jenis kelamin laki-laki dibandingkan perempuan 1,4:1.<sup>10</sup>

Kolesteatoma dapat berupa kongenital atau didapat. kolesteatoma kongenital berasal dari epitel berkeratin dalam *cleft* telinga tengah.<sup>7,9,10</sup> Kolesteatoma kongenital didefinisikan sebagai inklusi epitel di belakang membran

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

timpani yang utuh pada pasien tanpa riwayat otitis media.<sup>7,9</sup> Kolesteatoma didapat masih belum mempunyai patofisiologi yang jelas namun diduga multifaktorial.<sup>9-11</sup>

Studi yang dipublikasikan sampai saat ini telah mempresentasikan banyak data tentang biologi kolesteatoma tetapi tetap banyak pertanyaan yang belum terjawab. Kolesteatoma mempunyai sifat hiperproliferatif namun tidak menunjukkan gejala khas neoplasia dengan tidak adanya metastasis dan tidak adanya ketidakstabilan genetik.<sup>7,12</sup>

Pengobatan untuk kolesteatoma sampai saat ini adalah pembedahan. Pengobatan medikamentosa berupa pemberian antibiotik bertujuan hanya untuk mengendalikan infeksi pra operasi, inflamasi dan mengurangi risiko komplikasi pasca operasi. Meskipun banyak penelitian tentang penatalaksanaan kolesteatoma didapat namun terapi nonsurgikal yang layak belum dikembangkan. Diharapkan kemajuan dalam biomolekuler saat ini dalam pemahaman patogenesis kolesteatoma akan terbukti bermanfaat dalam terapi dan penelitian selanjutnya.<sup>10</sup>

Mekanisme destruksi tulang pada kolesteatoma sangat kompleks dan masih belum dipahami sepenuhnya. Salah satu penyebab kerusakan tulang pada kolesteatoma adalah akibat adanya resorpsi tulang yang berlebihan. Resorpsi tulang pada kolesteatoma diduga melibatkan aktivasi osteoklas di tulang telinga tengah.<sup>12-14</sup>

Pada sekitar pertengahan tahun 1990 ditemukan *Receptor Activator of Nuclear Factor  $\kappa$ B (RANK)*, *Receptor Activator of Nuclear Factor  $\kappa$ B Ligand (RANKL)* dan Osteoprotegerin (OPG) yang berperan dalam osteoklastogenesis dan remodeling tulang.<sup>15,16</sup> RANK adalah protein transmembran tipe I dan receptor fungsional untuk RANKL sedangkan OPG merupakan suatu receptor protein osteoprotektif.<sup>13,17</sup> Sistem RANK, RANKL dan OPG merupakan jalur akhir pembentukan dan resorpsi osteoklas.<sup>13</sup>

Osteoklastogenesis dan remodeling secara normal terjadi di dalam sumsum tulang kecuali pada keadaan patologis dimana osteoklastogenesis terjadi pada lokasi penyakit diluar sumsum tulang. RANK, RANKL dan OPG terlibat dalam proliferasi, diferensiasi, aktivasi, apoptosis osteoklas.<sup>16,17</sup> Jika ekspresi RANKL meningkat maka ekspresi OPG akan menurun dan rasio RANKL/OPG yang meningkat akan menyebabkan osteoklastogenesis.<sup>18</sup>

Kuczowski<sup>19</sup> meneliti kolesteatoma didapatkan RANKL dan OPG diekspresikan dalam semua jaringan kolesteatoma. RANKL di kolesteatoma 1,8 kali lipat lebih tinggi dibandingkan kulit liang telinga dan 1,5 kali lipat lebih tinggi daripada jaringan granulasi.

Penelitian Jeong<sup>14</sup> mendapatkan bahwa keberadaan dan kuantitas mutlak RANKL tidak selalu menyebabkan resorpsi tulang tetapi tergantung rasio RANKL/OPG. Penelitian yang dilakukan Byun<sup>20</sup> dan meta analisis oleh Chen<sup>21</sup> didapatkan hasil kenaikan ekspresi RANKL dan rasio RANKL/OPG serta penurunan ekspresi OPG. Hasil yang berbeda didapatkan Xia<sup>22</sup> yang mendapatkan OPG yang meningkat pada kolesteatoma dibandingkan kulit liang telinga normal. Likus<sup>8</sup> mendapatkan ekspresi negatif RANKL pada 20% pria dan 18,18% wanita dan ekspresi OPG negatif pada 30% pria dan 9,10% wanita.

Koizumi<sup>23</sup> melakukan penelitian RANKL dan OPG antara tulang yang menempel dengan kolesteatoma, tulang kontrol (tulang yang jauh dari kolesteatoma) dan tulang pada infeksi non-kolesteatoma didapatkan rasio RANKL/OPG tidak berbeda. Koizumi menyatakan bahwa osteoklas tidak aktif dalam destruksi tulang di kolesteatoma. Hasil yang serupa juga didapatkan pada penelitian lain. Koizumi<sup>24</sup> yang tidak mendapatkan adanya osteoklas ketika memeriksa skutum pada telinga dengan kolesteatoma menggunakan mikroskop polarisasi.

Peran RANK, RANKL, dan OPG dalam proses aktivasi dan pembentukan osteoklas dalam destruksi tulang pada kolesteatoma masih menjadi kontroversi, ada peneliti yang mendokumentasikan adanya osteoklas namun ada juga yang tidak mendapatkan atau hanya sedikit osteoklas.<sup>19,23</sup>

Secara metoda penelitian tentang RANKL dan OPG sebagian besar menggunakan teknik IHC kecuali yang dilakukan oleh Byun<sup>20</sup> di Korea menggunakan metoda RT-PCR. Hasil penelitian ada yang mendapatkan peningkatan RANKL dan penurunan OPG pada kolesteatoma, namun ada juga penelitian oleh Likus<sup>8</sup> yang mendapatkan sebagian sampel kolesteatoma tidak terdapat RANKL dan OPG. Penelitian Xia<sup>22</sup> menggunakan IHC juga menemukan kadar OPG pada kolesteatom ternyata lebih tinggi dibandingkan kulit liang telinga. Oleh karena itu peneliti tertarik melakukan penelitian tentang ekspresi

RANKL dan OPG dengan menggunakan teknik RT-PCR pada kolesteatoma dibandingkan dengan kulit liang telinga di Rumah Sakit Dr. M. Djamil Padang.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian singkat pada latar belakang di atas, dapat dirumuskan bahwa masalah pada penelitian ini adalah bagaimana perbedaan ekspresi RANKL dan OPG antara kolesteatoma penderita otitis media supuratif kronis dibandingkan dengan kulit liang telinga normal.

## **1.3 Hipotesis Penelitian**

1. Terdapat perbedaan ekspresi RANKL dan OPG pada kolesteatoma penderita otitis media supuratif kronis dibandingkan dengan kulit liang telinga normal.

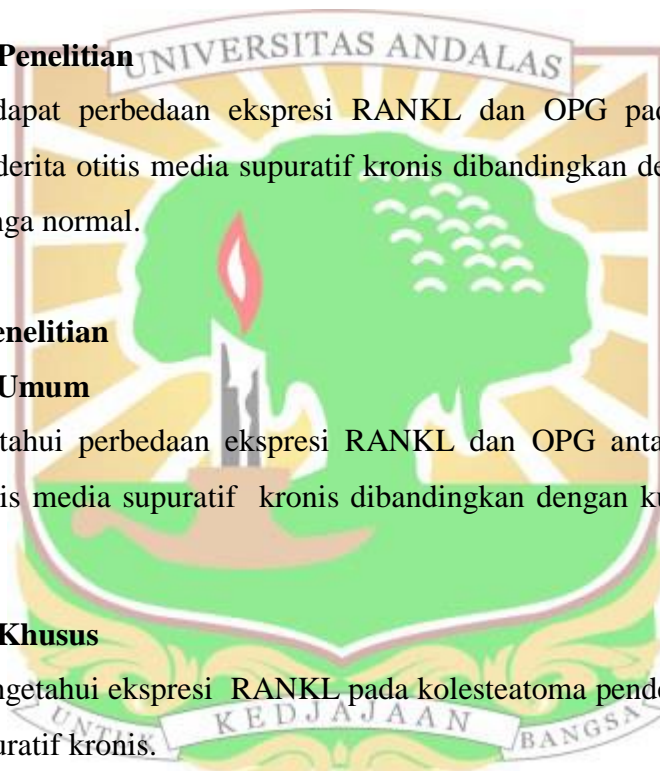
## **1.4 Tujuan Penelitian**

### **1.4.1 Tujuan Umum**

Mengetahui perbedaan ekspresi RANKL dan OPG antara kolesteatoma penderita otitis media supuratif kronis dibandingkan dengan kulit liang telinga normal.

### **1.4.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui ekspresi RANKL pada kolesteatoma penderita otitis media supuratif kronis.
2. Mengetahui ekspresi RANKL pada kulit liang telinga normal.
3. Mengetahui perbedaan ekspresi RANKL antara kolesteatoma penderita otitis media supuratif kronis dengan kulit liang telinga normal
4. Mengetahui ekspresi OPG pada kolesteatoma penderita otitis media supuratif kronis.
5. Mengetahui ekspresi OPG pada kulit liang telinga normal
6. Mengetahui perbedaan ekspresi OPG antara kolesteatoma penderita otitis media supuratif kronis dengan kulit liang telinga normal



7. Mengetahui rasio ekspresi RANKL/OPG kolesteatoma penderita otitis media supuratif kronis
8. Mengetahui rasio ekspresi RANKL/OPG pada kulit liang telinga normal
9. Mengetahui perbedaan rasio ekspresi RANKL/OPG antara kolesteatoma penderita otitis media supuratif kronis dengan kulit liang telinga normal

## **1.5 Manfaat Penelitian**

### **1.5.1 Bidang Akademik**

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi data dasar dan meningkatkan pengetahuan mengenai ekspresi RANKL dan OPG dalam destruksi tulang akibat kolesteatoma

### **1.5.2 Bidang Pelayanan**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi masukan bagi praktisi kesehatan dalam mempertimbangkan modalitas terapi untuk menghambat progresivitas destruksi tulang akibat kolesteatoma.

### **1.5.3 Bidang Penelitian**

Diharapkan penelitian ini dapat menjadi data dasar bagi penelitian selanjutnya mengenai RANKL dan OPG dalam destruksi tulang akibat kolesteatoma.

