

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Otitis media supuratif kronis (OMSK) adalah infeksi telinga tengah yang ditandai dengan keluarnya sekret/ cairan (encer/ kental, bening/ nanah) melalui membran timpani yang perforasi selama lebih dari 2 bulan baik intermiten ataupun persisten.¹ Otitis media supuratif kronis mengenai 65-330 juta jiwa di seluruh dunia, terutama di negara berkembang. Diperkirakan terdapat 31 juta kasus baru OMSK per tahun, dengan 22,6 % anak-anak kurang dari 5 tahun.² Angka prevalensi otitis media supuratif kronis di Asia Tenggara 5,2% sedangkan di Indonesia secara umum adalah 3,9% populasi.^{3,4}

Otitis media supuratif kronis dibagi menjadi tipe tubotimpani (tipe aman) yang mempengaruhi mukoperiosteum telinga tengah dan tipe atikoantral (tipe bahaya) yang merupakan skuamosa aktif dalam pertumbuhan epitel skuamosa (kolesteatoma) pada kavum telinga tengah.⁵ Resorpsi tulang dapat ditemukan pada OMSK dengan atau tanpa kolesteatoma, tetapi lebih ekstensif pada kasus dengan kolesteatoma.⁶

Resorpsi tulang menyebabkan komplikasi pada OMSK diantaranya adalah tuli konduktif, infeksi intrakranial, paralisis nervus fasialis dan fistula telinga dalam. Mekanisme yang mendasari resorpsi tulang pada OMSK belum benar-benar dipahami.^{7,8} Faktor-faktor penyebab yang dapat menginduksi destruksi tulang telah dipelajari pada beberapa dekade terakhir.⁹ Tiga faktor yang terlibat dalam proses resorpsi tulang adalah (a) Faktor mekanik, terkait dengan tekanan yang dihasilkan oleh perluasan kolesteatoma akibat akumulasi keratin yang meningkat. (b) Faktor biokimia, karena unsur bakteri (endotoksin), produk jaringan granulasi (kolagenase, hidrolase) dan zat yang terkait dengan kolesteatoma itu sendiri (faktor pertumbuhan, sitokin). (c) Faktor seluler, yang diinduksi oleh aktivitas osteoklastik. Resorpsi tulang pada kolesteatoma (OMSK tipe bahaya) merupakan hasil dari kombinasi faktor-faktor ini, tapi perlu klarifikasi mengenai peran spesifik dari faktor-faktor tersebut.⁸ Produksi sitokin salah satunya distimulasi oleh endotoksin bakteri gram negatif. Peningkatan kadar endotoksin ini, menyebabkan peningkatan produksi sitokin dan menyebabkan

aktivasi osteoklas.⁹ Pada OMSK tipe aman produksi sitokin menyebabkan hipervaskularisasi, pembentukan jaringan granulasi, aktivasi osteoklas dan menyebabkan kerusakan tulang.¹⁰

Otitis media merupakan infeksi yang disebabkan oleh bakteri yang masuk ke telinga tengah dari nasofaring melalui tuba eustachius. Faktor biokimia karena unsur bakteri (endotoksin) merupakan salah satu faktor yang diperkirakan dapat menyebabkan destruksi tulang. Dari beberapa penelitian didapatkan *Pseudomonas aeruginosa* adalah organisme paling umum yang diisolasi dari infeksi telinga tengah, diikuti oleh *Staphylococcus aureus* dan beberapa bakteri gram positif aerob.¹¹ Bakteri gram negatif lainnya yang juga ditemukan pada pasien OMSK adalah *Proteus sp*, *Klebsiella sp* dan *Escheria coli*.¹² Penelitian oleh Mansoor¹¹, dari 263 pasien OMSK baik unilateral maupun bilateral pada Desember 2004, dilakukan kultur dengan agar darah didapatkan persentase didapatkan *Pseudomonas aeruginosa* adalah yang terbanyak (40%), kemudian *Staphylococcus aureus* (30,9 %) dan diikuti oleh *Proteus mirabilis* (11,6%), *Klebsiella sp* (8%), *Escheria coli* (4%), *Staphylococcus epidermidis* (3,6%), *Streptococcus spp*.

Hasil penelitian di bagian THT FKUI/ RSUPN Cipto Mangunkusumo membedakan kultur pada OMSK tanpa dan dengan kolesteatom didapatkan kuman yang ditemukan pada OMSK tanpa kolesteatoma adalah *Pseudomonas aeruginosa* (22,46%) diikuti *Staphylococcus aureus* (16,33%). Bakteri yang ditemukan pada OMSK dengan kolesteatoma yang menjalani mastoidektomi radikal didapat *Proteus mirabilis* (58,5%) diikuti dengan *Pseudomonas aeruginosa* (31,5%).⁴ Penelitian Munilson J¹³ di RSUP dr. M. Djamil Padang tahun 2009 didapatkan bakteri aerob terbanyak pada OMSK tipe aman adalah *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* dan *Enterobacter sp*, pada OMSK tipe bahaya adalah *Pseudomonas aeruginosa* diikuti *Proteus vulgaris*. Sedangkan bakteri anaerob terbanyak adalah *Clostridium sp* dan *Bacteroides melanogenicus*. Penelitian oleh Novianti D¹⁴ pada 44 pasien OMSK, didapatkan jenis bakteri aerob terbanyak pada OMSK tipe aman fase aktif adalah *Pseudomonas aeruginosa*, diikuti *Klebsiella sp* dan *P. vulgaris*. Pada OMSK tipe

bahaya terbanyak *Pseudomonas aeruginosa*, diikuti dengan *Klebsiella sp* dan *S. epidermidis*.

Bakteri pada pasien OMSK terdiri dari bakteri gram positif dan negatif. Bakteri gram positif mempunyai lapisan sel yang tebal, peptidoglikan merupakan lapisan terluar. Peptidoglikan berikatan dengan *teichoic acid* yang merupakan antigen permukaan sel. Sedangkan bakteri gram negatif mempunyai lapisan peptidoglikan yang tipis. Pada bagian membran luar terdapat lipopolisakarida yang tidak dimiliki oleh bakteri gram positif.¹⁵ Sebagian besar bakteri yang terlibat pada kasus OMSK adalah bakteri gram negatif. Bakteri gram negatif memiliki komponen endotoksin atau lipopolisakarida (LPS) pada membran luar. Lipopolisakarida terdiri dari lipid-A, oligosakarida inti dan O-polisakarida.¹⁶⁻¹⁸ Lipid-A merupakan komponen hidrofobik dari LPS yang berlokasi pada lapisan luar membran luar. Oligosakarida inti dan O-polisakarida berada pada permukaan sel bakteri.¹⁸ Lipopolisakarida diperkirakan menyebabkan inflamasi pada telinga tengah.¹⁹

Lipopolisakarida diikat oleh *Lipopolysaccharide Binding Protein* (LBP) dan membawanya pada CD-4. Ikatan ini membawa LPS kepada *transmembrane protein Toll-like receptor 4* (TLR4) dan 2 molekul adaptor ekstraseluler.^{18,20} Sinyal LPS menyebabkan aktivasi NF- κ B yang akan merangsang pengeluaran sitokin proinflamasi.²⁰ Sitokin pro inflamasi ini adalah Interleukin 1 (IL-1), IL-6, *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α), prostaglandin dan aktivasi jalur ekspresi RANKL. Sitokin ini menstimulasi osteoklastik, resorpsi tulang dengan menginduksi maturasi sel pre-osteoklastik.⁹

Interleukin 1 (IL-1), IL-6 dan TNF- α adalah sitokin yang diproduksi oleh sel inflamasi dan sel epitel yang memodulasi respon imun. Sitokin menghubungkan komunikasi didalam sel.²¹ TNF- α adalah polipeptida yang diproduksi dengan stimulasi makrofag tetapi dibuat oleh berbagai jenis sel termasuk fibroblast, sel T dan sel B.¹⁹ TNF- α menyebabkan destruksi tulang dengan aksinya yang secara langsung memperbanyak osteoklas dan maturasinya serta secara tidak langsung mengekspos matriks tulang. Hal ini dilakukan bersama-sama dengan interleukin 1 (IL-1) dan RANKL (ikatan untuk mengaktifasi reseptor NF- κ B receptors), yang dihubungkan dengan destruksi

tulang. Bersama-sama, substansi ini dapat mengangkat, memperbanyak dan mengaktifasi osteoklas. Terdapat sinergi antara TNF- α dan RANKL yang meningkatkan fungsi osteoklas dengan mekanisme yang bekerjasama dengan menambahkan IL-1 and IL-6.²¹

Receptor factor aktivator nuclear (RANK), *RANK ligand* (RANKL), dan Osteoprotegerin (OPG) memegang peranan kunci dalam mengontrol osteogenesis dan patofisiologi remodeling tulang. Sekelompok sitokin ini disebut TNF *superfamily*, memainkan peranan penting dalam mengatur fungsi sel osteoklas. Tulang merupakan jaringan yang mengalami 2 proses secara terus menerus yaitu osteogenesis dan osteolisis. Keseimbangan dinamis dari 2 proses ini menyebabkan remodeling dari tulang. Aktivitas osteoklas dan osteoblast diatur oleh jaringan kompleks hormon, sitokin, faktor pertumbuhan lokal dan molekul adesi. Ikatan OPG RANKL melindungi hubungan RANKL dengan RANK. OPG memainkan peranan penting dalam pembentukan osteoklas. Pada jalur ini OPG mengatur osteolisis dan mencegah kehilangan tulang yang tidak terkontrol.²² Terjadi ketidakseimbangan rasio antara RANK, RANKL dan OPG dapat menyebabkan terjadinya osteolisis.

Beberapa penelitian dilakukan secara *invivo* pada hewan dan juga secara *invitro* untuk menunjukkan adanya hubungan antara lipopolisakarida dengan resorpsi tulang. Penelitian secara *in vitro* dilakukan oleh Robert²³, menggunakan sum-sum tulang femur tikus yang diberi eksposur LPS *P. aeruginosa* dan RANKL. Pada penelitian ini didapatkan peningkatan formasi osteoklas yang merangsang resorpsi tulang. Lipopolisakarida dan osteolisis telah dihubungkan pada kasus penyakit periodontal dan artritis rheumatoid.

Penyakit periodontal merupakan penyebab rusaknya gigi. Hal ini dimulai oleh LPS dari bakteri patogen, yang merangsang respon inflamasi. Bakteri menyebabkan reaksi terhadap respon tubuh menyebabkan kerusakan jaringan periodontal.^{24,25} Mekanisme yang sama juga disebutkan pada beberapa literatur mengenai hubungan antara LPS dengan kejadian osteolisis pada artritis rheumatoid. Perkembangan mengenai hubungan antara LPS dan osteolisis menyebabkan ketertarikan untuk menelusurinya pada kasus OMSK tipe bahaya dimana dapat terjadi komplikasi akibat destruksi tulang.

Penelitian pada pasien OMSK dilakukan oleh Peek⁹ dengan sampel kolesteatoma dan jaringan kontrol untuk melihat hubungan antara konsentrasi LPS dengan resorpsi tulang. Pada tipe bahaya terdapat kantong kolesteatoma yang menyebabkan penambahan luas permukaan yang dapat beraksi sebagai reservoir koloni bakteri yang memproduksi LPS. Pada penelitian ini didapatkan konsentrasi yang tinggi LPS secara signifikan pada pasien OMSK tipe bahaya dengan resorpsi tulang dibandingkan OMSK tipe aman. Disimpulkan LPS merupakan salah satu faktor dalam jalur resorpsi tulang pada OMSK dengan kolesteatoma. Peek mengatakan belum ada penelitian secara *invivo* yang menghubungkan antara kejadian resorpsi tulang dengan konsentrasi LPS lokal pada kasus OMSK.

Dengan diketahuinya hubungan antara kadar LPS dengan kejadian resorpsi tulang pada OMSK, diharapkan selanjutnya dapat memberi manfaat mengendalikan infeksi pra operasi, inflamasi dan mengurangi risiko komplikasi pasca operasi. Oleh karena itu, penelitian ini perlu untuk dilakukan.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian singkat pada latar belakang di atas, dapat dirumuskan masalah pada penelitian ini adalah apakah terdapat perbedaan kadar lipopolisakarida antara otitis media supuratif kronis tipe bahaya dengan tipe aman fase aktif.

1.3 Hipotesis Penelitian

Terdapat perbedaan kadar lipopolisakarida antara otitis media supuratif kronis tipe bahaya dengan tipe aman fase aktif.

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan kadar lipopolisakarida antara otitis media supuratif kronis tipe bahaya dengan tipe aman fase aktif.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar lipopolisakarida pada otitis media supuratif kronis tipe bahaya.

2. Mengetahui kadar lipopolisakarida pada otitis media supuratif kronis tipe aman fase aktif.
3. Mengetahui perbedaan kadar lipopolisakarida antara otitis media supuratif kronis tipe bahaya dengan tipe aman fase aktif.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Bidang Penelitian

Diharapkan penelitian ini dapat menjadi data dasar bagi penelitian selanjutnya mengenai kadar lipopolisakarida antara otitis media supuratif kronis tipe bahaya dengan tipe aman fase aktif.

1.5.2 Bidang Akademik

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi data dasar pada kasus otitis media supuratif kronis tipe bahaya dan tipe aman fase aktif. Dapat dijadikan bahan kepustakaan dalam meningkatkan pengetahuan tentang lipopolisakarida dalam patogenesis absorpsi tulang pada penderita otitis media supuratif kronis.

1.5.3 Bidang Pelayanan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi salah satu masukan bagi praktisi kesehatan dalam mempertimbangkan modalitas terapi yang lebih tepat dalam upaya mencegah progresifitas penyakit akibat resorpsi tulang pada otitis media supuratif kronis tipe bahaya.