

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Otitis media supuratif kronis (OMSK) dengan kolesteatoma merupakan salah satu masalah kesehatan utama yang dapat menyebabkan morbiditas dan mortalitas di dunia.¹ Pengertian OMSK adalah infeksi kronis telinga tengah ditandai dengan adanya riwayat keluar sekret telinga dari telinga tengah melalui membran timpani yang perforasi. Sekret pada OMSK dapat hilang timbul maupun terus menerus selama lebih dari 2 bulan.²

Otitis media supuratif kronis diklasifikasikan menjadi 2 tipe yaitu tipe tanpa kolesteatoma (tubotimpani/mukosa) dan tipe kolesteatoma (atikoantral/tulang). Pada OMSK tipe tanpa kolesteatoma atau tubotimpani atau tipe mukosa biasanya peradangan hanya pada mukosa telinga tengah, tidak mengenai tulang dan perforasi membran timpani terletak di sentral dan tidak terdapat kolesteatoma sehingga jarang menimbulkan komplikasi yang berbahaya. Pada OMSK tipe kolesteatoma atau atikoantral atau tipe tulang ditandai dengan perforasi yang letaknya di marginal atau di atik, dapat mengenai tulang, disertai dengan kolesteatoma dan sering menimbulkan komplikasi berbahaya.^{1,2}

Insiden OMSK di dunia berkisar antara 65-330 juta orang, lebih dari 90% kasus berasal dari Asia Tenggara, Pasifik Barat, dan Afrika. Insiden OMSK di Indonesia diperkirakan sekitar 8,36 juta jiwa dan prevalensi OMSK secara umum sekitar 3,8%. Angka kejadian OMSK dengan kolesteatoma di negara maju lebih rendah yaitu 0,6% hingga 1,1% dibandingkan di negara berkembang yaitu 2,1%.¹ Data di Poliklinik Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher (THT-KL) RSUP. Dr. M. Djamil Padang menunjukkan jumlah kasus OMSK dari Januari 2023 sampai Juni 2023 sebanyak 204 kasus dimana 87 kasus merupakan OMSK dengan kolesteatoma.*

Kolesteatoma merupakan penyebab terjadinya komplikasi pada OMSK karena kolesteatoma dapat menyebabkan destruksi tulang temporal. Kolesteatoma adalah lesi epitel skuamosa yang merusak tulang temporal. Kerusakan tulang

*Data Rekam Medis RSUP Dr. M. Djamil Padang

temporal dapat menyebabkan gangguan pendengaran, gangguan keseimbangan, kelumpuhan wajah, abses periosteal, dan komplikasi intrakranial.^{1,3}

Proses pembentukan, pertumbuhan dan terjadinya destruksi tulang pada kolesteatoma merupakan proses yang kompleks. Mekanisme destruksi tulang pada kolesteatoma masih belum dipahami sepenuhnya. Destruksi tulang oleh kolesteatoma disebabkan oleh beberapa faktor yaitu mekanik, biokimia dan seluler. Mekanisme seluler dan molekuler pada patogenesis pembentukan kolesteatoma masih dalam penelitian. Salah satunya penelitian mengenai beberapa sitokin yang berkaitan erat dengan destruksi tulang pada kolesteatoma.^{3,4}

Menurut penelitian yang dilakukan Macias terhadap 282 gen pada kolesteatoma yang berhubungan dengan keratin, ditemukan 104 gen *upregulated* (ekspresinya meningkat), dan 178 gen *downregulated* (ekspresinya menurun). Berdasarkan pengaruh potensial pada patologi penyakit, ada 10 gen terpilih dan diverifikasi dengan *real time* PCR atau biasa disebut dengan *quantitative* PCR (qPCR). Sepuluh gen ini dipilih karena gen-gen ini menjadi perhatian para peneliti dan adanya novel gen pada kolesteatoma. Tujuh gen *upregulated* (TCN1, P13, IL8, IGF2, KLK13, HSP90B1, AREG) dan dua gen *downregulated* (DCD, CCL27).^{2,5}

Chemokine Ligand-27 (CCL27) adalah salah satu kemokin yang berperan dalam proses proliferasi sel pada kolesteatoma.⁵ Menurut Karakawa dkk⁶, regulasi produksi CCL27 oleh *normal human epidermal keratinocytes* (NHEK) dipengaruhi oleh *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α) dan *Interferon-Gamma* (IFN- γ). Interferon-Gamma meningkatkan ekspresi *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) secara invitro dan terjadi penghambatan produksi CCL27 melalui fosforilasi EGFR.⁶

Berdasarkan beberapa penelitian didapatkan perbedaan ekspresi CCL27. Penelitian Macias dkk⁵, Pivarcsi dkk⁷, Zhang Menglu dkk⁸ yang mendapatkan bahwa terjadi penurunan ekspresi CCL27 baik pada pemeriksaan Imunohistokimia (IHK) maupun *polymerase chain reaction* (PCR), sedangkan penelitian Edward dkk², Redza dkk⁹ mendapatkan hasil yang sebaliknya dengan kenaikan ekspresi CCL27 pada kolesteatoma dengan pemeriksaan qPCR.

Efek supresif dari IFN- γ pada produksi CCL27 dan mekanisme kerja telah diteliti untuk pertama kalinya pada penelitian Karakawa dkk.² Selain itu, Karakawa dkk⁶ juga menjelaskan bahwa efek supresif IFN- γ 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- γ terhadap CCL27 tergantung pada aktivasi gen EGFR dan ERK.⁶

Sitokin IFN- γ berperan dalam aktivasi regulasi respon imun, proliferasi dan diferensiasi sel T, sel B, makrofag, fibroblas dan sel endothel. Interferon gamma menstimulasi produksi berbagai mediator pro-inflamasi. Perubahan konsentrasi serum IFN- γ ditemukan pada banyak penyakit seperti psoriasis, lupus eritematosus sistemik dan *lichen planus*. Pada beberapa penyakit ini, konsentrasi serum IFN- γ berkorelasi dengan aktivitas, intensitas penyakit serta dapat digunakan sebagai faktor prognostik.^{10,11}

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.² Meskipun banyak penelitian tentang kolesteatoma, namun terapi non operasi yang layak belum dikembangkan. Pemahaman interaksi jalur patologis terhadap perkembangan kolesteatoma perlu pemahaman lebih lanjut tentang peranan dalam regulasi gen-gen pada kolesteatoma seperti IFN- γ dan CCL27. Kemajuan dalam penelitian biomolekuler dan pemahaman patogenesis kolesteatoma akan bermanfaat dalam terapi dan penelitian selanjutnya.⁸

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian singkat pada latar belakang di atas, dapat dirumuskan bahwa masalah pada penelitian ini adalah bagaimana perbedaan ekspresi gen IFN- γ dan CCL27 antara kolesteatoma dengan kulit retroaurikula normal pada penderita OMSK.

1.3 Hipotesis Penelitian

- 1.3.1 Terdapat perbedaan ekspresi gen IFN- γ antara kolesteatoma dengan kulit retroaurikula normal pada penderita OMSK
- 1.3.2 Terdapat perbedaan ekspresi CCL27 antara kolesteatoma dengan kulit retroaurikula normal pada penderita OMSK

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan ekspresi gen IFN- γ dan CCL27 antara kolesteatoma dengan kulit retroaurikula normal pada penderita OMSK.

1.4.2 Tujuan Khusus

1.4.2.1 Mengetahui ekspresi gen IFN- γ pada kolesteatoma penderita OMSK

1.4.2.2 Mengetahui ekspresi gen IFN- γ pada kulit retroaurikula normal

1.4.2.3 Mengetahui ekspresi CCL27 pada kolesteatoma penderita OMSK

1.4.2.4 Mengetahui ekspresi CCL27 pada kulit retroaurikula normal

1.4.2.5 Mengetahui perbedaan ekspresi gen IFN- γ pada kolesteatoma dan kulit retroaurikula normal penderita OMSK

1.4.2.6 Mengetahui perbedaan ekspresi CCL27 pada kolesteatoma dan kulit retroaurikula normal penderita OMSK

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Bidang Akademik

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

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 OMSK.

1.5.3 Bidang Penelitian

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