

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Otitis media didefinisikan sebagai peradangan pada telinga tengah yang dapat melibatkan tulang temporal. Sedangkan otitis media supuratif kronik (OMSK) adalah suatu inflamasi kronis yang melibatkan mukosa telinga tengah dan sel mastoid yang ditandai dengan adanya keluar sekret telinga persisten atau intermiten dari membran timpani yang perforasi dalam waktu lebih dari dua bulan.^{1,2}

Menurut *World Health Organization* (WHO), prevalensi OMSK di dunia dilaporkan sebanyak 65-330 juta orang, dengan 60% di antaranya mengalami gangguan pendengaran. Sedangkan angka kejadiannya adalah 9/100.000 penduduk. Tingginya kejadian OMSK dipengaruhi oleh etiologi dan patogenesis OMSK itu sendiri, beberapa faktor yang mempengaruhi seperti infeksi, disfungsi anatomi dan fisiologi, faktor lingkungan, riwayat alergi, atau sistem imunitas penderita.² Insiden OMSK lebih tinggi pada negara berkembang yang diduga akibat sosial ekonomi rendah, nutrisi buruk dan kurangnya edukasi kesehatan. Perbandingan kejadian OMSK sama pada kedua jenis kelamin dan dapat mengenai semua kelompok usia.³ Didapatkan data di Poliklinik Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher (THT-BKL) RSUP Dr. M. Djamil Padang dengan jumlah kasus OMSK dari Januari 2021 sampai Desember 2021 sebanyak 248 orang dimana 116 kasus merupakan OMSK dengan kolesteatoma.*

Berdasarkan tipenya, OMSK dibagi menjadi dua jenis, yaitu OMSK tipe kolesteatoma dan tipe tanpa kolesteatoma. Kolesteatoma adalah akumulasi deskuamasi epitel skuamosa berkeratin pada telinga tengah diiringi adanya proses inflamasi kronis. OMSK tipe kolesteatoma dapat mengenai tulang, dan dapat menimbulkan komplikasi yang 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 1,4:1,3.^{4,5} Meskipun secara patologis bersifat jinak, kolesteatoma memiliki sifat yang progresif dan destruktif ke struktur sekitarnya.⁶ 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.^{4,6}

Penatalaksanaan OMSK secara umum meliputi pemberian edukasi, *ear toilet*, medikamentosa dan tindakan pembedahan. Namun, terapi untuk OMSK tipe kolesteatoma sampai saat ini hanya tindakan pembedahan. Terapi medikamentosa berupa pemberian antibiotik bertujuan untuk mengendalikan infeksi pada saat sebelum operasi dan mengurangi risiko komplikasi saat pasca operasi. Meskipun banyak penelitian tentang kolesteatoma, namun terapi non operasi masih dikembangkan. Saat ini teknik operasi dan teknologi biomedik sudah berkembang, namun rekurensi dapat ditemukan baik pada pasien dengan teknik klasik ataupun endoskopi.⁹ Diperkirakan lebih dari 70% pasien memerlukan operasi ulang dalam periode *follow-up* 10 tahun.^{6,10,11} Penelitian mengenai terapi medikamentosa pada kolesteatoma dikembangkan untuk mengurangi morbiditas dan rekurensi setelah tindakan operasi.⁹ Sehingga diharapkan kemajuan dalam penelitian biomolekuler dan pemahaman mengenai patogenesis kolesteatoma akan bermanfaat dalam memperluas spektrum terapi medikamentosa pada kolesteatoma.^{1,6,8}

Mekanisme mengenai patogenesis pembentukan kolesteatoma sangat bervariasi dan masih menjadi kontroversi. Beberapa teori pembentukan kolesteatoma kongenital dan didapat telah banyak dilaporkan namun belum ada proses yang dapat diterima secara pasti sebagai mekanisme definitif dalam pembentukan kolesteatoma.^{2,4,6} Teori yang masih dalam perdebatan yaitu teori invaginasi, migrasi, metaplasia skuamosa dan hiperplasia sel basal. Namun belum ada teori tunggal yang menjelaskan karakteristik kolesteatoma secara klinis.^{18,19} OMSK memiliki etiologi yang multifaktorial, dimana dipengaruhi oleh sistem imun bawaan dan proses infeksi bakteri yang memainkan peran dalam patogenesis ini. Respons imunitas bawaan berperan dalam resolusi OMSK, namun ketidakseimbangan dapat menyebabkan kegagalan dalam proses penyembuhan dari bakteri dan peradangan yang persisten. Respon imun terhadap patogen tersebut juga dapat menyebabkan terjadinya hiperplasia mukosa, infiltrasi leukosit dan apoptosis mukosa telinga.^{7,8}

Proses yang kompleks pada tingkat seluler dan molekuler memiliki peranan penting dalam pembentukan, pertumbuhan, dan pola destruktif kolesteatoma.²⁰ Meskipun telah banyak hipotesis yang diajukan, etiopatogenesis dan mekanisme destruksi oleh kolesteatoma masih belum dapat dipahami sepenuhnya. Destruksi tulang oleh kolesteatoma dianggap disebabkan oleh beberapa faktor yaitu mekanik, biokimia, dan seluler.^{6,26} Erosi tulang pada kolesteatoma memerlukan aktivitas osteoklas yang dipicu oleh inflamasi kronis.²¹ Beberapa mekanisme yang terjadi pada resorpsi tulang ini berupa osteomielitis kronis, resorpsi osteoklas, dan resorpsi enzim biokimia.³² Terdapat beberapa sitokin yang berkaitan erat dengan destruksi tulang pada kolesteatoma yaitu *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), *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).^{20,32}

Proses biokimia pada kolesteatoma timbul karena elemen bakteri dan debris kolesteatoma merupakan media paling disukai bakteri untuk tumbuh, bakteri tersebut dapat berasal dari liang telinga, yaitu *Staphylococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, *Diphtheri bacilli* dan *Aspergillus*.¹⁶ Novianti¹⁷ 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 *Staphylococcus epidermidis* (13,6%), *Klebsiella sp* (13,6%), *Proteus sp* (9,1%), *Proteus mirabilis* (4,5%) dan *Coliform* (4,5%).^{33,34}

Lipoprotein atau peptidoglikan merupakan bagian dari membran bakteri gram positif yang dapat memicu terjadinya inflamasi lokal, menginduksi osteoklastogenesis dan akan menstimulasi makrofag untuk melepaskan sitokin-sitokin proinflamasi. 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.^{33,34} Meskipun terdapat banyak teori mengenai pembentukan kolesteatoma, inflamasi masih merupakan penyebab utama yang menjadi perdebatan dalam teori pembentukan dan rekurensi kolesteatoma.²² Telinga tengah merupakan organ yang secara

imunologi bersifat dinamis, dimana imunitas bawaan berperan penting sebagai proteksi terhadap patogen dan mempertahankan fungsi telinga tengah. Disebutkan bahwa terdapat hubungan antara respon imunologi yang baik dan proteksi terhadap OMSK.^{8,24,36,37}

Sistem imunitas bawaan, ditandai dengan sel epitel dan mukosa lainnya, bertindak secara aktif dalam respon *host* terhadap patogen. 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 salah satu PRR pada membran sel yang memiliki peranan penting dalam mekanisme pertahanan *host* saat pengenalan awal terhadap patogen.^{24,35} Meskipun mekanisme imunologi dianggap menjadi dasar patogenesis kolesteatoma, belum banyak penelitian yang membahas mengenai peran PRR pada kolesteatoma. Lee³⁸ menduga bahwa respon imunologi bawaan yang diinduksi PRR pada kolesteatoma dan kulit normal akan berbeda meskipun secara histologi kolesteatoma mirip dengan kulit telinga.⁸ *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.¹²

Data terbaru menunjukkan peran penting TLR terhadap respon inflamasi bakteri di telinga, dan reseptor ini dianggap penting 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. Berbagai penelitian menyebutkan bahwa resorpsi tulang merupakan penyebab tunggal terjadinya destruksi tulang pada kolesteatoma. Akan tetapi, aktivasi TLR dan produksi sitokin inflamasi juga dianggap memiliki peran pada pembentukan osteoklas pada kolesteatoma yang akan meningkatkan destruksi tulang.^{35,36}

Penelitian oleh Sczepanski²⁹ dengan membandingkan ekspresi TLR2, 3, dan 4 antara 15 spesimen kolesteatoma dan 5 spesimen kulit telinga normal. Berdasarkan pemeriksaan imunohistokimia (IHK) didapatkan adanya peningkatan

ekspresi TLR2, 3, dan 4 pada jaringan kolesteatoma dan ekspresi yang lemah pada kulit telinga normal. Lee³⁸ juga menyimpulkan hal yang sama berdasarkan penelitiannya dengan metode *Real Time Polymerase Chain Reaction* (PCR) dengan membandingkan ekspresi PRR antara jaringan kolesteatoma dan kulit telinga normal pada 21 orang pasien dan menemukan adanya peningkatan ekspresi TLR2, 3, 4, 6, 7, dan 10 yang signifikan pada jaringan kolesteatoma.

Granath³⁹ melakukan penelitian dengan menggunakan mukosa telinga tengah dari 47 pasien OMSK termasuk kolesteatoma. Pada pewarnaan IHK menunjukkan bahwa terjadi peningkatan ekspresi TLR 3, 4, 5, 7 pada mukosa telinga tengah pasien OMSK, sedangkan penurunan ekspresi TLR4 dan TLR 5 pada mukosa telinga tengah sehat. Namun hasil yang berbeda dilaporkan pada penelitian oleh Hirai³¹ yang mendapatkan bahwa ekspresi TLR2 meningkat pada 12 sampel mukosa telinga tengah pasien dengan OMSK termasuk kolesteatoma dibanding 7 sampel mukosa telinga tengah sehat pada pemeriksaan IHK. Sedangkan pada penelitian oleh Mahfuzah³⁶ didapatkan penurunan ekspresi TLR2 pada sekret pasien OMSK dengan kolesteatoma dibandingkan dengan pasien OMSK tanpa kolesteatoma. Ekspresi TLR2 yang lebih rendah ini tidak memiliki alasan yang jelas.

Toll like receptor yang dianggap faktor penting pada patogenesis otitis media, namun peranan TLR pada kolesteatoma masih kontroversial. *Toll-like receptor2* berfungsi untuk mengenali lipoprotein atau peptidoglikan, komponen dinding sel bakteri gram positif.^{1,6} Berdasarkan beberapa penelitian menggunakan pemeriksaan IHK maupun *Real Time PCR* didapatkan perbedaan ekspresi TLR2 pada OMSK tipe kolesteatoma. Hal ini menyebabkan pemahaman tentang TLR2 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 TLR2 antara kolesteatoma dengan kulit retroaurikula normal pada penderita otitis media supuratif kronis dengan infeksi bakteri gram positif.

1.3 Hipotesis Penelitian

Terdapat perbedaan ekspresi TLR2 antara kolesteatoma dengan kulit retroaurikula normal penderita otitis media supuratif kronis dengan infeksi bakteri gram positif.

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan ekspresi TLR2 antara kolesteatoma dengan kulit retroaurikula normal penderita otitis media supuratif kronis dengan infeksi bakteri gram positif.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui ekspresi TLR2 pada kolesteatoma penderita otitis media supuratif kronis dengan infeksi bakteri gram positif.
2. Mengetahui ekspresi TLR2 pada kulit retroaurikula normal.
3. Mengetahui perbedaan ekspresi TLR2 antara kolesteatoma dengan kulit retroaurikula normal penderita otitis media supuratif kronis dengan infeksi bakteri gram positif.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Bidang Akademik

Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan bahan kepustakaan dalam meningkatkan pengetahuan tentang peran TLR2 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.

1.5.3 Bidang Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi data dasar pada tingkat molekuler dan acuan mengenai peran TLR2 pada kolesteatoma penderita otitis media supuratif kronis.



