

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 Otitis media supuratif kronis (OMSK) merupakan infeksi kronis telinga tengah ditandai dengan adanya riwayat keluar sekret dari telinga tengah melalui membran timpani yang perforasi 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 2024 sampai Desember 2024 sebanyak 302 kasus dimana 98 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 temporal dapat menyebabkan gangguan pendengaran, gangguan keseimbangan,

*Data Rekam Medis RSUP Dr. M. Djamil Padang

kelumpuhan wajah, abses periosteal, dan komplikasi intrakranial dan ekstrakranial^{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 Macias⁵ 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 9 gen terpilih dan diverifikasi dengan *real time Polymerase Chain Reaction* (PCR) atau biasa disebut dengan *quantitative* PCR (qPCR). Sembilan 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 Berdasarkan beberapa penelitian didapatkan perbedaan ekspresi CCL27. Penelitian Macias dkk⁵, Pivarsci dkk⁶, dan Menglu dkk⁷ yang mendapatkan bahwa terjadi penurunan ekspresi CCL27 baik pada pemeriksaan Imunohistokimia (IHK) maupun PCR. Menurut Karakawa dkk⁸, regulasi produksi CCL27 oleh *normal human epidermal keratinocytes* (NHEK) dipengaruhi oleh *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α) dan *Interferon-Gamma* (IFN- γ). Jalur yang mensupresi CCL27 oleh TNF- α dan IFN- γ melalui *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) dan *Signal Transducer and Activator of Transcription 3* (STAT3). Namun, pada fase awal lesi terjadi peningkatan ekspresi CCL27 melalui jalur TNF- α . Jalur TNF- α dapat meningkatkan ekspresi CCL27 melalui 2 jalur regulasi yaitu jalur *Extracellular signal-regulated kinases inhibitor* (ERK), p38, *Jun N-Terminal Kinase* (JNK) dan jalur *Nuclear factor kappa beta* (NF- $\kappa\beta$).

Penelitian yang dilakukan oleh Qurniawan dkk⁹ menemukan bahwa terdapat peningkatan ekspresi EGFR dan gen CCL27 menggunakan qPCR pada kolesteatoma dibandingkan kulit retroaurikular namun secara statistik tidak terdapat perbedaan bermakna. Penelitian yang dilakukan oleh Riyanti dkk¹⁰ menemukan bahwa terdapat peningkatan yang signifikan ekspresi IFN- γ dan terdapat peningkatan yang tidak signifikan ekspresi CCL27 pada kolesteatoma dibandingkan kulit retroaurikula normal penderita OMSK. Perbedaan ini terjadi karena jalur yang mensupresi CCL27 oleh TNF- α dan IFN- γ melalui EGFR, ERK, dan STAT3 belum berperan disebabkan perannya pada fase akhir kolesteatoma. Sehingga, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui ekspresi NF- κ B melalui jalur TNF- α yang mempengaruhi produksi CCL27.

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 pembedahan yang perlu dikembangkan. Terapi penghambat kolesteatoma pada osteoklas yang dipengaruhi NF- κ B seperti acalabrutinib, ibutinib, zanubrutinib dan tirabrutinib telah dikembangkan dan diterapkan untuk mengobati penyakit onkologis dan juga penyakit inflamasi kulit.^{11,12}

Perlu pemahaman lebih lanjut mengenai interaksi jalur patologi terhadap perkembangan kolesteatoma dan tentang peranan dalam regulasi gen-gen pada kolesteatoma seperti NF- κ B. Kemajuan dalam penelitian biomolekuler dan pemahaman patogenesis kolesteatoma akan bermanfaat dalam terapi dan penelitian selanjutnya.⁷

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian singkat pada latar belakang di atas, dapat dirumuskan bahwa masalah pada penelitian ini yaitu apakah terdapat perbedaan ekspresi NF- κ B antara kolesteatoma dengan kulit retroaurikula normal pada penderita OMSK.

1.3 Hipotesis Penelitian

Terdapat perbedaan ekspresi NF- κ B antara kolesteatoma dengan kulit retroaurikula normal pada penderita OMSK

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan ekspresi NF- κ B antara kolesteatoma dengan kulit retroaurikula normal pada penderita OMSK.

1.4.2 Tujuan Khusus

- a. Mengetahui ekspresi NF- κ B pada kolesteatoma penderita OMSK
- b. Mengetahui ekspresi NF- κ B pada kulit retroaurikula normal
- c. Mengetahui perbedaan ekspresi NF- κ B 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 NF- κ B pada kolesteatoma penderita OMSK.

1.5.2 Bidang Pelayanan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi masukan bagi praktisi kesehatan dalam pengembangan modalitas terapi yang bisa menghambat pelepasan NF- κ B 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 NF- κ B pada kolesteatoma penderita OMSK.