

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Otitis media supuratif kronis (OMSK) adalah suatu infeksi kronis telinga tengah yang disertai dengan adanya riwayat keluar sekret telinga yang terus menerus melalui membran timpani yang perforasi selama lebih dari 2 bulan. Sekret yang muncul bisa hilang timbul (intermiten) ataupun menetap terus menerus selama lebih dari 2 bulan.^{1,2,3} Sebanyak 65-330 juta penduduk dunia dilaporkan mengalami OMSK, dengan insidensi terbanyak di negara berkembang.^{1,2} Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO), Indonesia termasuk dalam negara dengan prevalensi tinggi (2-4%).² Survei nasional oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia pada tahun 1996 menunjukkan angka kejadian OMSK di Indonesia sebesar 3,8% dari populasi.¹ Di poliklinik Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher (THT-KL) RSUP. Dr. M Djamil Padang jumlah kasus OMSK dari Januari 2019 sampai Oktober 2019 sebanyak 510 orang dimana 101 kasus merupakan OMSK dengan kolesteatoma.*

Berdasarkan tipenya, OMSK diklasifikasikan menjadi 2 tipe yaitu: tanpa kolesteatoma (tipe tubotimpani/tipe mukosa) dan dengan kolesteatoma (tipe atikoantral/tipe tulang). OMSK tipe tanpa kolesteatoma atau 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 kolesteatoma atau atikoantral disebut juga tipe tulang ditandai dengan perforasi yang letaknya di marginal atau di atik, dapat mengenai tulang, disertai dengan kolesteatoma dan sering menimbulkan komplikasi berbahaya.¹⁻⁴

Kolesteatoma adalah lesi temporal non-neoplastik yang dilapisi oleh epitel skuamosa bertingkat yang berisi deskuamasi keratin. Mekanisme molekuler tentang patogenesis pembentukan kolesteatoma sangat bervariasi dan masih kontroversi.^{5,6} Kejadian kolesteatoma berkisar sekitar 3 kasus per 100.000 anak-

***Data rekam medis RSUP Dr. M. Djamil Padang**

anak dan 9-10 kasus per 100.000 orang dewasa dengan rasio jenis kelamin laki-laki dibandingkan perempuan 1,8:1.⁷

Kolesteatoma berdasarkan etiologinya diklasifikasikan menjadi dua jenis, yaitu kolesteatoma kongenital dan yang didapat (*acquired*).^{5,8} Kolesteatoma kongenital berasal dari epitel berkeratin dalam *cleft* telinga tengah dan didefinisikan sebagai inklusi epitel di belakang membran timpani yang utuh tanpa riwayat otitis media.⁹⁻¹¹ Kolesteatoma didapat (*acquired*) masih belum mempunyai etiopatogenesis yang jelas, namun diduga memiliki teori multifaktorial.^{10,12,13}

Kolesteatoma mempunyai sifat hiperproliferatif yang muncul sebagai respon trauma biomekanik langsung ataupun respon inflamasi yang menyebabkan terjadinya destruksi tulang temporal.^{5,14} Destruksi tulang dan perluasan akibat kolesteatoma berpotensi menyebabkan komplikasi intratemporal dan intrakranial. Komplikasi intratemporal meliputi mastoiditis, petrositis, labirintitis, paresis nervus fasialis dan fistula labirin. Komplikasi intrakranial terdiri dari abses atau jaringan granulasi ekstradural, tromboflebitis sinus sigmoid, abses otak, hidrosefalus otak, meningitis dan abses subdural.^{8,15-17} Walaupun komplikasi akibat kolesteatoma jarang menyebabkan kematian, namun menimbulkan angka morbiditas yang tinggi.¹⁶

Terapi untuk kolesteatoma sampai saat ini adalah pembedahan. Terapi medikamentosa berupa antibiotik bertujuan 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 sepenuhnya dikembangkan. Seiring dengan kemajuan biomolekuler dalam pemahaman patogenesis kolesteatoma, diharapkan akan terbukti bermanfaat dalam terapi dan penelitian selanjutnya.^{10,15}

Beberapa teori mengenai etiopatogenesis kolesteatoma telah banyak dipaparkan. Seiring dengan perkembangan teknologi, banyak penelitian yang telah dipaparkan mengenai etiopatogenesis kolesteatoma pada tingkat biomolekuler. Beberapa diantaranya adalah adanya peranan TNF- α (*Tumor Necrosis Factor Alpha*), IL-6 (*Interleukin-6*), MMP-9 (*Matrix Metalloprotease-9*) dan RANKL (*Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa Beta Ligand*) dalam

proses patogenesis kolesteatoma serta proses destruksi tulang. Kedua hal tersebut disertai dengan adanya faktor infeksi telah menjadi dasar untuk meneliti kolesteatoma pada tingkat molekuler.^{9,10,18,19}

Pada kolesteatoma, terjadi hiperplasia sel basal dan hiperproliferasi pada sel suprabasal yang sifatnya berbeda dengan pertumbuhan atau diferensiasi pada sel kulit yang normal.⁶ Beberapa marker proliferasi tingkat molekuler terutama pada kolesteatoma sudah dipublikasikan diantaranya adalah Ki67, PCNA (*Prolifering Cell Nuclear Antigen*) yang sudah banyak terbukti dan *cytokeratin* (CK) yang masih minim penelitian.^{9,20,21} Marker proliferasi *cytokeratin* adalah suatu protein filamen intermediet yang memiliki fungsi dan peranan penting pada diferensiasi dan regenerasi keratin.^{13,22,23} *Cytokeratin* akan terekspresikan akibat adanya sinyal aktivasi dari sitokin inflamasi sebagai respon trauma mekanik ataupun inflamasi pada epidermis. *Cytokeratin* sudah dikenal sebagai marker proliferasi sel, dengan karakteristik yang *insoluble* (tidak larut air) dan *low to high molecular weight protein*.^{13,23} *Cytokeratin* disetarakan terminologinya dengan Keratin (K) sejak tahun 2006.^{23,24}

Pada diferensiasi normal CK akan mengekspresikan CK 5 dan CK 14 pada lapisan basal dan CK 1, CK 10 pada lapisan suprabasal. Sedangkan untuk memulai proses regenerasi sebagai respon trauma akan diekspresikan CK 6 dan CK 16 pada lapisan suprabasal yang bertindak sebagai *hyperproliferating agent*.^{20,25} *Cytokeratin* memiliki ekspresi sel epitel yang berbeda-beda tergantung pada jenis epitel, proliferasi, pola diferensiasi dan migrasi.^{13,19,23,26} Pola ekspresi CK dapat berubah jika terjadi adanya proses keganasan, pada proses penyembuhan luka dan inflamasi. Pada proses inflamasi, CK berperan sebagai perantara antar sel. CK dilepaskan oleh makrofag, limfosit dan sitokin inflamasi lainnya.^{13,23}

Kim²⁷ melakukan penelitian pada 28 hewan uji coba *mongolian gerbils* jaringan kolesteatoma mengenai pola ekspresi CK pada kolesteatoma dan menemukan bahwa adanya peningkatan ekspresi CK 6, CK 13 dan CK 16 dengan Immunohistokimia (IHK). Kwon²⁸ melakukan studi pada 5 pasien dengan kolesteatoma menggunakan RT-PCR dan IHK didapatkan peningkatan CK 1, CK 13 dan CK 19. *Cytokeratin 6* (CK 6) dan CK 16 terekspresikan namun tidak

meningkat. Beberapa literatur menyatakan CK 6 dan CK 16 lah yang bertindak sebagai *hyperproliferating agent* sebagai respon akibat adanya trauma, begitu pula dengan kolesteatoma.^{20,25} Namun, belum banyak penelitian yang mendokumentasikan peningkatan ekspresi CK 6 dan CK 16 pada kolesteatoma ini karena masih dalam perdebatan, sehingga pemahaman tentang peran CK pada kolesteatoma belum secara penuh dapat dimengerti.^{13,29}

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian singkat pada latar belakang di atas, dapat dirumuskan bahwa masalah pada penelitian ini adalah bagaimana perbedaan CK 6 dan CK 16 antara kolesteatoma dengan kulit telinga normal pada penderita otitis media supuratif kronis

1.3 Hipotesis Penelitian

1. Terdapat perbedaan ekspresi CK 6 antara kolesteatoma dengan kulit telinga normal pada penderita otitis media supuratif kronis
2. Terdapat perbedaan ekspresi CK 16 antara kolesteatoma dengan kulit telinga normal pada penderita otitis media supuratif kronis

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan ekspresi CK 6 dan CK 16 antara kolesteatoma dengan kulit telinga normal pada penderita otitis media supuratif kronis.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui ekspresi CK 6 pada kolesteatoma penderita otitis media supuratif kronis
2. Mengetahui ekspresi CK 6 pada kulit telinga normal
3. Mengetahui perbedaan ekspresi CK 6 antara kolesteatoma dengan kulit telinga normal pada penderita otitis media supuratif kronis
4. Mengetahui ekspresi CK 16 pada kolesteatoma penderita otitis media supuratif kronis
5. Mengetahui ekspresi CK 16 pada kulit telinga normal

6. Mengetahui perbedaan ekspresi CK 16 antara kolesteatoma dengan kulit telinga normal pada penderita otitis media supuratif kronis

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Bidang Akademik

Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan bahan kepustakaan dalam meningkatkan pengetahuan tentang peran marker hiperproliferatif CK 6 dan CK 16 pada kolesteatoma penderita otitis media supuratif kronis.

1.5.2 Bidang Pelayanan

Hasil penelitian ini 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 CK 6 dan CK 16 pada kolesteatoma penderita otitis media supuratif kronis

