

**KARYA AKHIR**

**ANALISIS EKSPRESI TOLL-LIKE RECEPTORS-2 PADA  
PENDERITA OTITIS MEDIA SUPURATIF KRONIK DENGAN DAN  
TANPA KOLESTEATOMA**

*THE ANALYSIS OF TOLL-LIKE RECEPTOR-2 EXPRESSION IN  
PATIENTS WITH CHRONIC SUPPURATIVE OTITIS MEDIA WITH  
AND WITHOUT CHOLESTEATOMA*

**MAHFUZH**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1 (Sp.1)  
ILMU KESEHATAN TELINGA HIDUNG TENGGOROK BEDAH KEPALA LEHER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

**KARYA AKHIR**

**ANALISIS EKSPRESI TOLL-LIKE RECEPTORS-2 PADA  
PENDERITA OTITIS MEDIA SUPURATIF KRONIK DENGAN DAN  
TANPA KOLESTEATOMA**

*THE ANALYSIS OF TOLL-LIKE RECEPTOR-2 EXPRESSION IN  
PATIENTS WITH CHRONIC SUPPURATIVE OTITIS MEDIA WITH  
AND WITHOUT CHOLESTEATOMA*

**MAHFUZH**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1 (Sp.1)  
ILMU KESEHATAN TELINGA HIDUNG TENGGOROK BEDAH KEPALA LEHER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

**ANALISIS EKSPRESI TOLL-LIKE RECEPTORS-2 PADA  
PENDERITA OTITIS MEDIA SUPURATIF KRONIK DENGAN  
DAN TANPA KOLESTEATOMA**

**Karya Akhir**

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis-1 (Sp-1)**

**Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 (Sp-1)**

**Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher**

**Disusun dan diajukan oleh**

**MAHFUZH**

**kepada**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1 (Sp.1)  
ILMU KESEHATAN TELINGA HIDUNG TENGGOROK BEDAH KEPALA LEHER  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2021**

**LEMBAR PENGESAHAN KARYA AKHIR**

**ANALISIS EKSPRESI TOLL LIKE RECEPTORS-2 PADA PENDERITA  
OTITIS MEDIA SUPURATIF KRONIK DENGAN DAN TANPA  
KOLESTEATOMA**

Disusun dan diajukan oleh

**MAHFUZH**

**Nomor Pokok C035172004**

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 30 September 2021

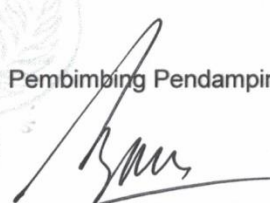
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama


Pembimbing Pendamping


  
Dr. dr. Riskiana Djamin, Sp. T.H.T.K.L(K)  
NIP. 19600225 198801 2 001

  
dr. Andi Baso Sulaiman, Sp.T.H.T.K.L.(K), M.kes  
NIP. 19500226 198202 1 001

Ketua Program Studi

Dekan Fakultas Kedokteran UNHAS

  
Prof. Dr. dr. Eka Savitri, Sp.T.H.T.K.L(K)  
NIP. 19620221 198803 2 003

  
Prof. dr. Budu, Ph.D. Sp.M(K), M.Med.Ed  
NIP. 19661231 199503 1 009



## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Mahfuzah  
Nomor mahasiswa : C035171004  
Program studi : Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir dengan judul **“Analisis Ekspresi Toll-Like Receptors-2 Pada Penderita Otitis Media Supuratif Kronik Dengan dan Tanpa Kolesteatoma”** yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, September 2021

Yang menyatakan

Mahfuzah

## PRAKATA

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya sehingga karya akhir ini dapat diselesaikan. Karya akhir ini disusun sebagai salah satu persyaratan dalam rangkaian penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) di bagian Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa karya akhir ini tidak akan terselesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak, baik berupa bantuan moril maupun materil. Untuk itu penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang tulus dan sedalam-dalamnya kepada pembimbing Dr. dr. Riskiana Djamin, Sp.THT-BKL(K), dr. Andi Baso Sulaiman, Sp.THT-BKL(K),M.Kes dan Dr. dr. Arifin Seweng, MPH yang telah membimbing, memberi dukungan dan arahan kepada penulis sejak penyusunan proposal, pelaksanaan penelitian hingga selesainya karya akhir ini. Terima kasih pula penulis sampaikan kepada penguji Dr. dr. Muh. Amsyar Akil Sp.THT-BKL(K), dan dr. Trining Dyah, Sp.THT-BKL(K),M.Kes yang telah meluangkan waktu dan bersedia memberikan saran dan masukan dalam penulisan karya akhir ini.

Terima kasih yang tak terhingga juga penulis sampaikan kepada seluruh staf pengajar Departemen Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L: Prof. dr. R. Sedjawidada, Sp.THT-BKL(K) (Alm.), Prof. dr. Abdul Kadir, Ph.D, Sp.THTBKL(K), Prof. Dr. dr. Abdul Qadar Punagi, Sp.THT-BKL(K)FICS, Prof. Dr. dr. Eka Savitri, Sp.THT-BKL(K), Prof. Dr. dr. Sutji Pratiwi Rahardjo, Sp.THT-BKL(K), Dr. dr. Nani Iriani Djufri, Sp.THT-BKL(K), dr. Aminuddin Azis, Sp.THT-BKL(K), MARS., FICS., dr. Mahdi Umar Sp.THT-BKL(K), Dr. dr. Nova Pieter, Sp. THT-BKL(K), FICS., dr. Rafidawaty Alwi, Sp.THT-BKL(K), Dr.dr. Masyita Gaffar, Sp.THT-BKL(K), Dr. dr. Muh.Fadjar Perkasa, Sp.THT-BKL(K), Dr. dr. Azmi Mir'ah Zakiah, Sp.THT-BKL(K), M.Kes., dr. Amira T. Raihanah, Sp.THT-BKL(K), dr. Yarni Alimah, Sp.THT-BKL(K), Dr.

dr. Syahrjuita, Sp.THT-BKL(K), M.Kes., dr. Sri Wartati, Sp.THT-BKL(K), dan dr. Khaeruddin H.A, Sp.THT-BK.L(K) atas segala bimbingan dan dukungan yang diberikan selama menjalani pendidikan sampai pada penelitian dan penulisan karya akhir ini.

Pada kesempatan ini pula penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Pimpinan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis yang telah memberi kesempatan kepada saya untuk mengikuti pendidikan.
2. Kepala Bagian dan Staf Pengajar Bagian Anatomi, Radiologi, Gastroenterohepatologi, Pulmonologi, dan Anestesiologi yang telah membimbing dan mendidik saya selama mengikuti Pendidikan terintegrasi.
3. Kepada seluruh rekan PPDS di Departemen Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, khususnya teman seangkatan saya dr. Asmawati, dr. Mila Habibasari, dr. Helta Tandi Sarira, dr. Muhammad Anwar, dr. Subari Mokoagow dan dr. Edward Syah Putra Sembiring atas bantuan, kerjasama dan dukungan moril selama menjalani pendidikan hingga saya dapat menyelesaikan karya akhir ini.
4. Kepada rekan saya dr. Rahmat Hidayat, dr. Martina Martha Tilova, dr. Dina Astrib dan dr. Foppi Puspitasari yang telah banyak membantu dan memberikan dukungan moril kepada saya selama saya menjalani pendidikan.
5. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, RSP Universitas Hasanuddin, RSUD Labuang Baji Makassar, RS Pelamonia Makassar, RSUD Haji Makassar, RS Ibnu Sina Makassar, RSI Faisal Makassar, dan RS Mitra Husada Makassar.
6. Seluruh karyawan dan perawat Unit Rawat Jalan T.H.T.K.L perawat ruang rawat inap T.H.T.K.L, karyawan dan staf non-medis T.H.T.K.L khususnya kepada Hayati Pide, ST dan Nurlaela, S.Hut atas segala bantuan dan kerjasama yang telah diberikan kepada penulis dalam melaksanakan tugas sehari-hari selama masa pendidikan.

7. Kepada semua pihak yang tidak sempat saya sebutkan satu persatu dan telah membantu saya selama menjalani pendidikan hingga selesainya karya akhir ini.

Karya akhir ini penulis persembahkan untuk keluarga tercinta, terima kasih dan rasa sayang yang tiada terhingga untuk Ibunda terkasih, Hj. Mahmudah (Almh) dan Ayahanda H. M. Zaini Syukur yang telah membesarkan penulis dengan cinta dan mendidik dengan penuh rasa kasih sayang, senantiasa mendoakan, memberikan semangat dan dorongan selama menjalani pendidikan. Terima kasih yang tak terhingga juga kepada suami tercinta Roswandi, S.ST, MH dan kedua anak kami Nuha Nur Qanita dan Muh. Fatih Ramadhan atas cinta, dorongan serta dukungan moril dan materil selama menjalani Pendidikan.

Terima kasih yang tak terhingga juga kepada saudara-saudara penulis Tuty Maulina dan Muh. Rafiq atas dukungan doa yang tiada henti dan kasih sayang yang begitu berarti selama mengikuti pendidikan.

Saya menyadari sepenuhnya atas segala keterbatasan dan kekurangan dalam penulisan karya akhir ini, olehnya saran dan kritik yang menyempurnakan karya akhir ini penulis terima dengan segala kerendahan hati. Semoga Allah SWT memberikan rahmat kepada kita semua, Amin.

Makassar, September 2021

Mahfuzah



## ABSTRAK

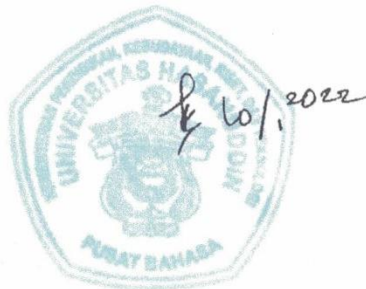
**MAHFUZH.** *Amal Express Toll-Like Receptors-2 pada Penderita Otitis Media Supuratif Kronik dengan dan Tanpa Kolesteatoma* (dibimbing oleh Riskiana Djamin dan Andi Baso Sulaiman).

Penelitian ini bertujuan membandingkan ekspresi TLR2 pada otitis media supuratif kronis (OMSK) dengan dan tanpa kolesteatoma.

Penelitian ini bersifat analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Sebanyak 55 sampel yang terdiri atas 38 sampel sekret telinga tengah (12 sampel pada kelompok OMSK dengan kolesteatoma dan 26 sampel pada kelompok OMSK tanpa kolesteatoma) dan 17 sampel mukosa telinga tengah (14 sampel pada kelompok OMSK dengan kolesteatoma dan 13 sampel pada kelompok OMSK tanpa kolesteatoma). Ekspresi TLR2 diukur dengan metode ELISA

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekspresi TLR2 pada sampel sekret telinga tengah tidak berbeda signifikan ( $p= 0,180$ ), ekspresi TLR2 pada sampel mukosa telinga tengah tidak berbeda signifikan ( $p= 0.3950$ ), ekspresi TLR2 pada sampel sekret telinga tengah dan mukosa telinga tengah tidak berbeda signifikan pada OMSK dengan dan tanpa kolesteatoma ( $p= 0.332$ ,  $p= 0.412$ ). Tidak terdapat perbedaan ekspresi TLR2 pada OMSK dengan dan tanpa kolesteatoma. Temuan ini menunjukkan bahwa TLR2 memainkan peranan yang sama pada kedua kelompok.

Kata kunci: otitis media supuratif kronis, kolesteatoma, *toll-like receptors-2*



## ABSTRACT

**MAHFUZH.** *The Analysis of Toll-Like Receptors-2 Expression in Patients with Chronic Suppurative Otitis Media with and without Cholesteatoma* (supervised by **Riskiana Djamin** and **Andi Baso Sulaiman**)

The aim of this study is to compare Toll-Like Receptors-2 (TLR2) expression in chronic suppurative otitis media (CSOM) with and without cholesteatoma.

This research was an analytic observational study with a cross sectional approach. There were 55 samples, i. e. 38 samples of middle ear secretions consisting of 12 samples in CSOM group with cholesteatoma and 26 samples in CSOM group without cholesteatoma and 17 samples of middle ear mucosa consisting of four samples in CSOM group with cholesteatoma and 13 in CSOM group without cholesteatoma. TLR2 expression was measured by ELISA method.

The results show that TLR2 expression in the samples of middle ear secretions is not significantly different ( $p=0.180$ ); TLR2 expression in middle ear mucosal samples is not significantly different ( $p=0.395$ ), and TLR2 expression in middle ear secretions and middle ear mucosal samples is not significantly different in CSOM with and without cholesteatoma ( $p=0.332$ ,  $p=0.412$ ). Thus, this study indicates that there is no difference in TLR2 expression in CSOM with and without cholesteatoma. These findings suggest that TLR2 play a similar role in both groups.

Keywords: chronic suppurative otitis media, cholesteatoma, toll-like receptors-2



## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
HALAMAN JUDUL.....	i
PERNYATAAN PENGAJUAN.....	iii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iv
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	v
UCAPAN TERIMA KASIH.....	vi
ABSTRAK.....	ix
ABSTRACT .....	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR SINGKATAN.....	xvi
BAB I. PENDAHULUAN .....	1
1.1. Latar Belakang Masalah .....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian .....	4
1.4. Manfaat Penelitian .....	4
1.5. Hipotesis Penelitian .....	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA .....	6
2.1 Anatomi dan Fisiologi Telinga Tengah .....	6
2.2 Otitis Media Supratif Kronik.....	9
2.3 Imunologi .....	20

2.4 Kerangka Teori .....	31
2.5 Kerangka Konsep .....	32
BAB III. METODE PENELITIAN.....	33
3.1 Desain Penelitian .....	33
3.2.Tempat dan Waktu Penelitian .....	33
3.3 Populasi Penelitian .....	33
3.4 Sampel dan cara Pengambilan Sampel .....	33
3.5 Perkiraan Besar Sampel .....	34
3.6 Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	34
3.7 Ijin Subjek Penelitian.....	35
3.8 Metode Pengumpulan Data .....	30
3.9 Identifikasi Variabel.....	40
3.10 Definisi Operasional.....	41
3.11 Biaya Penelitian .....	46
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	47
4.1 Hasil Penelitian .....	47
4.1.1 Karakteristik Sampel Penelitian .....	48
4.1.2 Analisis Gambaran Umum Sampel. ....	49
4.1.3 Perbandingan TLR2 Pada OMSK Dengan dan Tanpa Kolesteatoma .....	52
4.1.4 Perbandingan Kadar TLR2 Menurut Spesimen .....	53
4.2 Pembahasan .....	55
4.3 Keterbatasan Penelitian.....	63
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN .....	64

5.1 Kesimpulan.....	64
5.2 Saran.....	65
DAFTAR PUSTAKA.....	66
LAMPIRAN .....	74

## DAFTAR TABEL

Nomor urut	Halaman
2.1 Toll-like receptor pada imunitas <i>innate</i> mamalia.....	25
4.1 Karakteristik umur, jenis kelamin, jenis OMSK, dan telinga yang Terlibat .....	48
4.2 Distribusi sampel TLR2.....	49
4.3 Mean umur sampel .....	49
4.4 Sebaran jenis kelamin.....	50
4.5 Sebaran telinga.....	51
4.6 Perbandingan TLR2 menurut OMSK .....	52
4.7 Perbandingan TLR2 menurut spesimen .....	53

## DAFTAR GAMBAR

Nomor urut	Halaman
2.1 Struktur telinga tengah. ....	7
2.2 Kolesteatoma pada daerah atik .....	11
2.3 Struktur toll-like receptor .....	26
2.4 Lokasi toll-like receptor .....	26
2.5 Toll-like receptor <i>signaling pathway</i> . ....	27
2.6 Imunitas innate telinga tengah. ....	28
4.1 Perbandingan TLR2 menurut OMSK. ....	53
4.2 Perbandingan TLR2 menurut spesimen.....	54

## DAFTAR LAMPIRAN

Nomor urut	Halaman
1. Informed consent .....	74
2. Data dasar hasil penelitian.....	75
3. Rekomendasi persetujuan etik .....	78
4. Dokumentasi penelitian.....	79



## DAFTAR SINGKATAN

Lambang/singkatan	Arti dan penjelasan
$\mu$	Mikro
ARS	Agricultural Research Service
bp	base pairs
bar gene	bialaphos resistance gene
CaMV	cauliflower mosaic virus
cDEPC	diethylpyrocarbonate
EDTA	ethylene diamine tetraacetic acid
GIS	geographical information system
GPS	global positioning system
GUS	$\beta$ -glucuronidase
<i>HPT</i>	hygromycin phosphotransferase
i.d.	inside diameter (N)
max.	maximum (T)
min.	minimum (T)
mRNA	messenger RNA
MS-20S	Murashige dan Skoog 2% gula
NAA	naphthaleneacetic acid
no.	Number
<i>nptII</i>	neomycin phosphotransferase
o.d.	outside diameter
PCR	Polymerase chain reaction
PEG	polyethylene glycol
RNA	ribonucleic acid
Ri	root inducing
rpm	rotation per minute
sp., spp.	Species

T-DNA	transferred DNA
Ti	tumor inducing
UV	ultra-violet
v/v	volume per volume
w/v	weight per volume
WjAMP-1	Wasabia japonica anti-microbial protein

# **BAB I PENDAHULUAN**

## **1.1 Latar Belakang Masalah**

Otitis media supuratif kronis (OMSK) merupakan penyakit yang signifikan dengan perkiraan tingkat kejadian 1,7-9,37 per seribu orang, tergantung pada wilayah dunia (Monasta, 2012). Di negara-negara berkembang, otitis media masih merupakan penyakit yang berat dengan prevalensi infeksi telinga kronis sampai 72 kasus per 1000 penduduk. (Shamwell, 2013). Prevalensi OMSK di Indonesia secara umum adalah 3,9 % (Edward, 2015). Data dari Sistem Informasi Rumah Sakit (SIRS) Rumah Sakit Umum Pusat dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, didapatkan jumlah pasien dengan OMSK antara tahun 2012 – 2018 sebanyak 1.468 pasien dan yang menjalani tindakan operasi sebanyak 420 pasien (28,61%) (SIRS RSWS, 2019).

Infeksi bakteri merupakan faktor dominan dalam kebanyakan kasus otitis media. Infeksi bakteri dengan cepat mengaktifkan respon imun mukosa, menginduksi infiltrasi leukosit, hiperplasia mukosa dan efusi telinga tengah. Sistem imun mukosa bawaan, ditandai dengan sel-sel epitel dan sel mukosa lainnya, memiliki fungsi anti-infeksius dan barrier. Mukosa telinga tengah bertindak sebagai barrier utama dalam patologi otitis media, karena mukosa telinga tengah adalah garis pertahanan pertama terhadap bakteri (Si. 2014). Oleh karena itu, telinga tengah dianggap sebagai ruang imunologis dinamis, di mana imunitas bawaan memainkan peran kunci

dalam perlindungan terhadap bakteri patogen dan pemeliharaan fungsi telinga tengah (Jotic, 2015).

Toll-like receptors (TLRs) memiliki peran yang menonjol dalam menginduksi respon imun bawaan, mengenali struktur mikroba atau pathogen-associated molecular patterns (PAMP). Aktivasi TLR memobilisasi respon imun bawaan, termasuk infiltrasi sel inflamasi, produksi sitokin inflamasi, dan pertahanan terhadap infeksi bakteri. Setidaknya 10 TLR pada manusia telah diidentifikasi, masing-masing memediasi fungsi berbeda dalam pengenalan patogen. TLRs (TLR2-TLR9) diekspresikan oleh berbagai tipe sel, termasuk sel dendritik, limfosit, sel epitel, dan sel endotel, bertindak sebagai garis pertahanan pejamu pertama melawan infeksi (Si, 2014). TLR segera memberikan respon antimikroba dan pelepasan sitokin, yang menyebabkan reaksi inflamasi seperti yang terlihat pada otitis media akut atau kronis (Wigand, 2018).

Sistem imun bawaan memiliki peran dalam proses pembentukan kolesteatoma, ikatan TLR dan ligananya akan menyebabkan terjadinya transduksi sinyal sehingga mengeluarkan sitokin proinflamasi. Hal ini dibuktikan dengan ditemukannya limfosit T di daerah perimatriks, yang menunjukkan bahwa keratinosit dapat bertindak sebagai antigen presenting cell dalam sistem imun adaptif (Pealeu, 2012).

Rongga telinga tengah harus tetap steril, dengan ekspresi mukosa yang tinggi dari TLR dapat menjadi penghalang yang sangat efektif terhadap patogen. Studi pada manusia telah dilakukan terkait peranan TLR

pada otitis media. Jotic, 2015 menemukan bahwa pada manusia, polimorfisme pada gen yang mengkodekan TLRs telah terbukti berhubungan dengan kerentanan terhadap otitis media (Jotic, 2015). Lee dkk mengidentifikasi adanya mutasi pada TLR2 dan TLR4 pada pasien dengan otitis media (Li, 2013). Jesic dkk menemukan bahwa TLR 2 dan 4 memediasi inflamasi kronik dan respon imun pada otitis media kronik pada anak-anak dan orang dewasa (Jesic, 2014). Preciado, 2017 dalam laporan terbarunya mengenai perkembangan tentang molekuler dan seluler otitis media mengemukakan adanya penyimpangan mRNA dan kadar protein dari TLR2, TLR4, TLR5, dan TLR9 dalam sampel mukosa dan sekret telinga tengah juga berhubungan dengan kerentanan terhadap otitis media (Preciado, 2017).

Ekspresi TLR 2 dan 4 pada mukosa telinga tengah dideskripsikan pada model binatang dan pada penelitian manusia. Pengaturan ekspresi tersebut terbukti terlibat dalam patogenesis otitis media kronis (Jotic, 2015). Data terbaru telah menunjukkan peran penting untuk TLR dalam respon inflamasi terhadap bakteri di telinga, dan reseptor ini sangat penting selama pemulihan dari otitis media pada tikus (Si. 2014).

Keterlibatan sistem kekebalan tubuh bawaan dan TLR pada otitis media mempunyai relevansi terhadap strategi target terapi baru, misalnya vaksinasi dan imunoterapi pada otitis media (Wigand, 2018).

Di Makassar, penelitian mengenai TLR yang pernah dilakukan hanya terkait dengan TLR4 dan belum ada penelitian mengenai TLR2,

untuk melengkapi kajian ilmiah mengenai keterlibatan TLR, pada otitis media supuratif kronik. Oleh karena itu, kami tertarik untuk meneliti:

**“ Analisis Ekspresi *Toll-like Receptors* (TLR2) pada Penderita Otitis Media Supuratif Kronik Dengan Kolesteatoma dan Tanpa Kolesteatoma“**

**1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas, maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

- a. Apakah kadar TLR2 pada sekret berbeda antara penderita otitis media supuratif kronis dengan kolesteatoma dengan pada penderita otitis media supuratif kronis tanpa kolesteatoma ?
- b. Apakah kadar TLR2 pada mukosa berbeda antara penderita otitis media supuratif kronis dengan kolesteatoma dengan pada penderita otitis media supuratif kronis tanpa kolesteatoma ?

**1.3 Tujuan Penelitian**

1. Tujuan Umum :

Mengetahui ekspresi TLR2 pada penderita otitis media supuratif kronis dengan dan tanpa kolesteatoma.

2. Tujuan Khusus :

- 1.1 Mengukur kadar TLR2 pada sekret otitis media supuratif kronis dengan dan tanpa kolesteatoma.

- 1.2 Mengukur kadar TLR2 pada mukosa otitis media supuratif kronis dengan dan tanpa kolesteatoma.
- 1.3 Mengetahui perbandingan antara kadar TLR2 pada sampel sekret dan sampel mukosa pada penderita otitis media supuratif kronis dengan dan tanpa kolesteatoma.
- 1.4 Mengetahui perbandingan kadar TLR2 antara sekret dengan mukosa pada penderita otitis media supuratif kronis dengan dan tanpa kolesteatoma.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

1. Hasil penelitian ini diharapkan memberikan informasi mengenai kadar TLR2 pada penderita otitis media supuratif kronis.
2. Hasil penelitian ini dapat digunakan untuk penelitian selanjutnya dalam mengevaluasi hasil pengobatan dan diharapkan menjadi strategi terapi baru (targeting terapi, vaksinasi dan imunoterapi) pada otitis media supuratif kronis.

#### **1.5 Hipotesis Penelitian**

- a. Kadar TLR2 pada sekret lebih tinggi pada penderita otitis media supuratif kronis dengan kolesteatoma dibandingkan pada penderita otitis media supuratif kronis tanpa kolesteatoma.
- b. Kadar TLR2 pada mukosa lebih tinggi pada penderita otitis media supuratif kronis dengan kolesteatoma dibandingkan pada penderita otitis media supuratif kronis tanpa kolesteatoma.

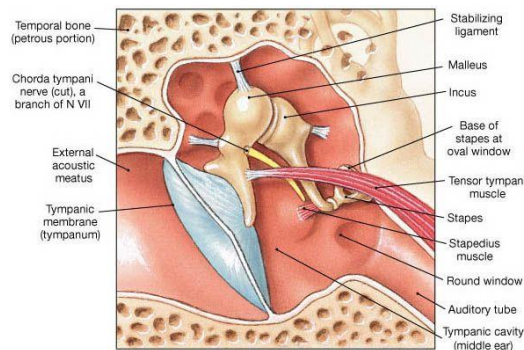
## **BAB II TINJAUAN PUSTAKA**

### **2.1 Anatomi dan Fisiologi Telinga Tengah**

#### **Anatomi Telinga Tengah**

Telinga tengah yang disebut juga kavum timpani adalah ruang berisi udara di dalam pars petrosa ossis temporalis. Batas sebelah lateral ruang telinga tengah adalah membran timpani, batas medialnya promontorium, batas superiorinya adalah tegmen timpani, batas inferiorinya adalah bulbus jugularis dan nervus fasialis, batas posterior pada bagian atasnya terdapat pintu (aditus) yang menunjuk ke antrum mastoid dan di anterior berbatasan dengan arteri karotis dan muara tuba Eustachius. Kavum timpani dihubungkan dengan nasofaring oleh tuba Eustachius. Kavum timpani secara vertikal dibagi menjadi 3 bagian, yaitu: (1) epitimpanum yaitu rongga yang berada disebelah atas batas atas membran timpani; (2) mesotimpanum yaitu rongga yang terletak diantara batas atas dan bawah membran timpani; (3) hipotimpanum yaitu rongga yang berada di bawah batas bawah membran timpani. Tulang-tulang pendengaran terletak dalam ruang ini, dari luar kedalam adalah maleus, inkus dan stapes. Struktur penting lainnya juga terdapat di dalam kavum timpani seperti korda timpani, otot tensor timpani dan tendon otot stapedius (Snell, 2011 dan Dhingra *et al.*, 2014).





Gambar 2.1. Struktur Telinga Tengah (Standring, 2008)

Kavum timpani dilapisi oleh mukosa saluran napas yang memiliki silia pada permukaannya dan memiliki kelenjar mukus. Sekret telinga tengah dihasilkan oleh sel-sel goblet dan kelenjar mukus, yang sebagian besar berkumpul di sekitar muara tuba Eustachius. Mukosa kavum timpani menutupi seluruh dinding tulangnya, tulang-tulang pendengaran dan seluruh ligamen. Mukosa tersebut juga membentuk lipatan-lipatan sehingga membagi kavum timpani menjadi beberapa ruangan yang telah dijelaskan sebelumnya. Kavum timpani mendapat perdarahan dari cabang-cabang arteri karotis eksterna dan interna. Arteri timpani anterior (cabang dari a.maksilaris) dan stilomastoid (cabang a.aurikularis posterior) merupakan pembuluh darah utamanya (Dhingra *et al.*, 2014).

Membran timpani (MT) merupakan lapisan cekung tipis berbentuk oval, yang membentuk sudut  $55^\circ$  dengan dinding dasar liang telinga, dengan diameter terbesar pada posterosuperior hingga anteroinferior. MT membentuk penebalan cincin fibrokartilago pada sekelilingnya yang disebut anulus timpanikus. Bagian MT di atas lipatan maleolus tersebut disebut pars

flaksida, sedangkan bagian bawahnya disebut pars tensa. MT merupakan struktur berbentuk cekungan dengan bagian yang paling dalam pada daerah umbo (Dhingra, 2014). Membran timpani memiliki tiga lapisan, yaitu lapisan epitel paling luar adalah epidermis, yang merupakan kelanjutan kulit liang telinga bagian tengahnya terutama dibentuk oleh lapisan fibrosa yang disebut lamina propria dan lapisan paling dalam yang dibentuk oleh mukosa telinga tengah (Dhingra, 2014).

Mukosa tuba eustachius merupakan kelanjutan dari mukosa nasofaring dan telinga tengah yaitu menyerupai epitel saluran napas, terdiri atas epitel kolumnar bersilia, sel-sel goblet dan kelenjar mukus. Lapisan paling luar adalah epitel bersilia yang bergerak ke arah nasofaring. Semakin dekat ke telinga tengah terlihat sel-sel goblet dan kelenjar mukus makin berkurang, mukosa bersilia juga menghilang. Sel-sel goblet dan kelenjar serosa pada bayi lebih sedikit dibandingkan dewasa. Bayi juga memiliki lumen dengan mukosa yang lebih berlipat-lipat dibandingkan dewasa. Hal ini dapat menyebabkan peningkatan *compliance* yang lebih tinggi pada bayi (Bluestone dan Klein, 2007).

Pada bagian inferolateral tuba terdapat lapisan lemak disebut lemak *Ostmann's (Ostmann's fat pad)* yang ikut membantu proses menutupnya tuba dan perlindungan telinga tengah terhadap sekret nasofaring. Lapisan lemak ini pada bayi volumenya lebih kecil, tetapi lebarnya sama dengan dewasa. Otot pada tuba Eustachius terdiri atas m.tensor veli palatini, m.

levator veli palatini, m. salpingofaringeal dan m. tensor timpani. Otot-otot tersebut berfungsi untuk membuka dan menutup tuba. Otot tensor veli palatini paling berperan pada proses dilatasi aktif tuba (Bluestone dan Klein, 2007).

Arteri faringeal ascenden dan arteri meningeal media merupakan arteri yang memperdarahi tuba Eustachius. Tuba Eustachius dipersarafi oleh cabang faringeal dari ganglion sfenopalatina yang berasal dari n. maksilaris (nervus V2) pada bagian ostium tuba, nervus spinosus yang berasal dari n. mandibularis (nervus V3) pada bagian tulang rawan dari tuba dan pleksus timpani yang berasal dari nervus glossofaringeal pada bagian tulang dari tuba (Bluestone dan Klein, 2007).

### **Fisiologi Sekret Mukus Telinga Tengah**

Telinga tengah secara terus menerus menghasilkan sekret mukus yang ditransportasi oleh silia melewati mukosa telinga tengah menuju tuba eustachius yang kemudian mukus tersebut akan tertelan. Aliran mukus ini dipertahankan dengan tujuan mencegah bakteri dari daerah nasofaring masuk ke daerah telinga tengah. Mukus ini juga berfungsi sebagai pelindung untuk mencegah adhesi bakteri ke epitel mukosa, namun apabila perlindungan ini gagal, mukosa telinga tengah mempunyai kemampuan untuk menghasilkan sekret mukus yang mengandung *immunoglobulin*, *lysozyme*, *lactoferrin* dan komponen komplemen sebagai benteng pertahanan terakhir. Apabila gagal juga maka otitis media akut akan terjadi

dan selanjutnya dapat menjadi otitis media kronik (Bluestone dan Klein, 2007).

## **2.2 Otitis Media Supuratif Kronik**

### **Definisi**

Otitis media supuratif kronik (OMSK) adalah peradangan mukosa telinga tengah lebih dari 2 bulan disertai keluarnya cairan (*otore*) dari telinga tengah melalui perforasi membran timpani. *Otore* dapat terjadi secara terus menerus maupun hilang timbul (Kolegium T.H.T.K.L, 2015).

### **Klasifikasi**

Secara klinis OMSK dapat dibagi atas 2 tipe yaitu:

- a. Tipe tubotimpanal (tipe mukosa = tipe benigna = tanpa kolesteatoma).

Secara klinis penyakit tipe tubotimpanal terbagi atas: penyakit aktif dan tidak aktif. Sekret bervariasi dari mukoid sampai mukopurulen. Ukuran perforasi bervariasi dari sebesar jarum sampai perforasi subtotal pada *pars tensa*. Jarang di temukan polip yang besar pada liang telinga luar. Sedangkan yang tidak aktif, pada pemeriksaan telinga dijumpai perforasi yang kering dengan mukosa telinga tengah yang pucat.

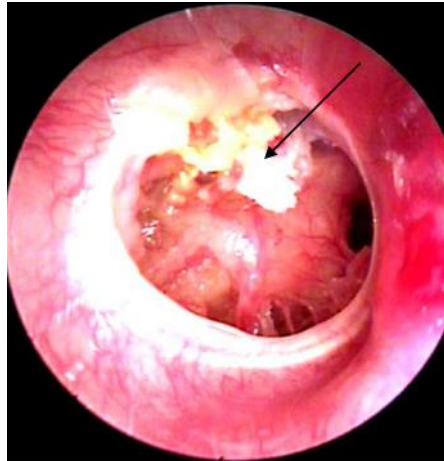
- b. Tipe atikoantral (tipe tulang = tipe maligna = dengan kolesteatoma).

Pada tipe atikoantral ditemukan adanya kolesteatoma yang berbahaya. Perforasinya terletak di atik atau marginal. Penyakit atikoantral lebih sering mengenai *pars flaksida* dan khasnya dengan menghasilkan

kolesteatoma. (Dhingra, 2014). Kolesteatoma adalah suatu kista epitelial yang berisi deskuamasi epitel (keratin). Deskuamasi terbentuk terus lalu menumpuk sehingga kolesteatoma bertambah besar. Istilah kolesteatoma pertama kali diperkenalkan oleh Johannes Muller pada tahun 1838 karena disangka kolesteatoma merupakan suatu tumor yang ternyata bukan (Djaafar, Helmi, dan Restuti, 2007).

Kolesteatoma dapat dibagi atas dua jenis :

1. Kolesteatoma kongenital, yaitu kolesteatoma yang terbentuk pada masa embrionik dan ditemukan pada telinga dengan membran timpani utuh tanpa tanda-tanda infeksi.
2. Kolesteatoma akuisita, yaitu kolesteatoma yang terbentuk setelah lahir, jenis ini terbagi atas dua :
  - a. Kolesteatoma akuisita primer, yaitu kolesteatoma yang terbentuk tanpa didahului oleh perforasi membran timpani.
  - b. Kolesteatoma akuisita sekunder, yaitu kolesteatoma yang terbentuk setelah adanya perforasi membran timpani. (Djaafar, Helmi, dan Restuti, 2007).



Gambar 2.2 Kolesteatoma pada daerah atik (Pelealu, 2012)

### **Etiologi dan faktor risiko**

Kejadian OMSK hampir selalu dimulai dengan otitis media berulang pada anak, jarang dimulai setelah dewasa. Faktor infeksi biasanya berasal dari nasofaring (adenoiditis, tonsilitis, rinitis, sinusitis) mencapai telinga tengah melalui tuba *eustachius* (Bluestone dan Klein, 2007).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Pancawati tahun 2016 di Makassar, didapatkan pola kuman penyebab OMSK secara keseluruhan yang terbanyak adalah bakteri aerob gram negatif dimana didominasi oleh *Pseudomonas aeruginosa* (59 %) dan *Proteus mirabilis* (17 %). Bakteri aerob gram positif terbanyak yang ditemukan pada penelitian tersebut adalah *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus aureus*, dan *Staphylococcus epidermidis* (Pancawati, 2016)

Selain penyebab infeksi, kejadian OMSK juga dipengaruhi oleh berbagai faktor antara lain sosial ekonomi, genetik, alergi, paparan

terhadap asap rokok, dan imunitas (Hoffman, 2012).

### **Patofisiologi**

OMSK terjadi karena proses patologi telinga tengah yang didahului oleh kelainan fungsi tuba dan merupakan faktor penyebab utama dari otitis media. Pencegahan invasi kuman ke telinga tengah yang terganggu, sehingga kuman masuk ke dalam telinga tengah dan terjadi peradangan (Bluestone dan Klein, 2007).

Patofisiologi telinga tengah sebagai berikut : (Bluestone dan Klein, 2007)

a) Ketidakseimbangan pengaturan tekanan telinga tengah.

Ketidakseimbangan tekanan telinga tengah disebabkan obstruksi anatomis intralumen, perilumen dan peritubal. Dapat pula disebabkan kegagalan mekanisme pembukaan tuba (*functional obstruction*).

b) Hilangnya fungsi proteksi tuba Eustachius.

Disebabkan karena patensi tuba yang abnormal, tuba yang pendek dan tekanan udara dalam kavum timpani-nasofaring yang tidak normal. Hilangnya fungsi proteksi juga disebabkan karena telinga tengah dan mastoid yang tidak intak

c) Ketidakseimbangan fungsi drainase tuba Eustachius (*mucociliary clearance and muscular clearance (pumping action)*).

Kadang-kadang infeksi berasal dari telinga luar masuk ke telinga tengah melalui perforasi membran timpani, maka terjadilah proses inflamasi. Bila terbentuk pus akan terperangkap di dalam kantong mukosa telinga tengah. Dengan pengobatan yang cepat dan adekuat dan dengan perbaikan fungsi ventilasi telinga tengah, biasanya proses patologis akan berhenti dan kelainan mukosa akan kembali normal (Bluestone dan Klein, 2007).

Pada OMSK tipe atikoantral, prosesnya biasanya dimulai pada daerah tersebut, disebut juga tipe tulang karena dapat menyebabkan erosi tulang. OMSK ini yang disertai dengan kolesteatoma. Kolesteatoma menurut Gray (1964) adalah epitel kulit yang berada pada tempat yang salah, atau kolesteatoma dapat terjadi oleh karena adanya epitel kulit yang terperangkap (Djaafar, Helmi, dan Restuti, 2007). Banyak teori yang dikemukakan oleh para ahli tentang patogenesis kolesteatoma (Meyer, *et al*, 2014).

Patogenesis kolesteatoma kongenital masih belum diketahui secara pasti dan masih menjadi perdebatan. Ada beberapa teori patogenesis kolesteatoma kongenital (Meyer, *et al*, 2014).

#### 1. Teori migrasi

Anulus timpanikus mempunyai peranan yang penting dalam mengatur proliferasi dan migrasi dari kulit liang telinga selama masa perkembangan janin. Hilangnya jaringan ikat dari anulus timpanikus



menyebabkan lapisan ektodermal bermigrasi dari liang telinga ke telinga tengah dan membentuk kolesteatoma.

2. Teori kontaminasi cairan amnion

Kolesteatoma berkembang dari inokulasi telinga tengah dengan sel-sel epidermal yang ada di cairan amnion, yang memasuki antero superior mesotimpanum melalui tuba eustachius.

3. Teori inklusi

Pada kondisi inflamasi yang berulang, terdapat peningkatan risiko terjadinya retraksi, perlekatan dan pelepasan membran timpani dari tulang-tulang pendengaran. Pada proses pelepasan membran timpani, beberapa sel dari membran timpani menjadi terperangkap pada kavum timpani dan membentuk kolesteatoma.

4. Teori pembentukan epidermoid

Penebalan lapisan ektodermal epitel berkembang di dekat ganglion genikulatum, ke arah medial dari leher maleus. Massa epitel ini segera mengalami involusi untuk menjadi lapisan telinga tengah yang matur. Jika gagal mengalami involusi, bentuk ini menjadi sumber dari kolesteatoma kongenital.

Beberapa teori patogenesis pada kolesteatoma akuisita antara lain :  
(Meyer, *et al*, 2014).

a. Kolesteatoma akuisita primer

1. Teori invaginasi.

Invaginasi membran timpani dari atik atau pars tensa regio posterosuperior membentuk *retraction pocket*. Kemudian pada tempat ini terbentuk matriks dari kolesteatoma berupa sel-sel epitel yang tertumpuk pada tempat tersebut.

## 2. Teori hiperplasi sel basal

Pada teori ini sel-sel basal pada lapisan germinal pada kulit berproliferasi akibat dari infeksi sehingga membentuk epitel skuamosa berkeratinisasi.

## 3. Teori otitis media efusi

Pada anak dengan retraksi di regio atik, tuba eustachius lebih sering berkonstriksi daripada dilatasi ketika menelan. Tekanan negatif di kavum timpani yang disebabkan oleh disfungsi tuba eustachius dapat menyebabkan retraksi dari pars flaksida dan menyebabkan penumpukan debris deskuamasi.

## b. Kolesteatoma akuisita sekunder

### 1. Teori implantasi

Implantasi iatrogenik dari kulit ke telinga tengah atau membran timpani akibat operasi, benda asing atau trauma ledakan.

### 2. Teori metaplasia

Infeksi kronis ataupun jaringan inflamasi diketahui dapat mengalami perubahan metaplasia. Perubahan dari epitel kolumnar menjadi *keratinized stratified squamous epithelium* akibat dari otitis media yang kronis atau rekuren.

### 3. Teori invasi epitel

Teori ini menyatakan invasi epitel skuamosa dari liang telinga dan permukaan luar dari membran timpani ke telinga tengah melalui perforasi marginal atau perforasi atik. Epitel akan masuk sampai bertemu dengan lapisan epitel yang lain. Jika mukosa telinga tengah terganggu karena inflamasi, infeksi atau trauma karena perforasi membran timpani, *mucocutaneous junction* secara teori bergeser ke kavum timpani.

## Diagnosis

Diagnosis OMSK ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisis, dan pemeriksaan penunjang, sebagai berikut (Dhingra, 2014).

### 1) Anamnesis

#### a. Telinga berair (*otorrhoe*).

Sekret bersifat purulen (kental, putih) atau mukoid (seperti air dan encer) tergantung stadium peradangan. Sekret yang mukus dihasilkan oleh aktivitas kelenjar sekretorik telinga tengah dan mastoid. Pada OMSK tipe jinak, cairan yang keluar mukopus yang tidak berbau busuk yang sering kali sebagai reaksi iritasi mukosa telinga tengah oleh perforasi membran timpani dan infeksi. Keluarnya sekret biasanya hilang timbul. Meningkatnya jumlah sekret dapat disebabkan infeksi saluran nafas atas atau kontaminasi dari liang telinga luar setelah mandi atau berenang.

Pada OMSK stadium inaktif tidak dijumpai adanya sekret telinga. Sekret yang sangat bau, berwarna kuning abu-abu kotor memberi kesan kolesteatoma dan produk degenerasinya. Dapat terlihat keping-keping kecil, berwarna putih, mengkilap. Pada OMSK tipe ganas unsur mukoid dan sekret telinga tengah berkurang atau hilang karena rusaknya lapisan mukosa secara luas. Sekret yang bercampur darah berhubungan dengan adanya jaringan granulasi dan polip telinga dan merupakan tanda adanya kolesteatom yang mendasarinya. Suatu sekret yang encer berair tanpa nyeri mengarah kemungkinan tuberkulosis.

b. Gangguan pendengaran.

Biasanya dijumpai tuli konduktif namun dapat pula bersifat campuran. Beratnya ketulian tergantung dari besar dan letak perforasi membran timpani serta keutuhan dan mobilitas sistem pengantaran suara ke telinga tengah.

c. Otagia (nyeri telinga)

Nyeri tidak lazim dikeluhkan penderita OMSK dan bila ada merupakan suatu tanda yang serius. Pada OMSK keluhan nyeri dapat karena terbungahnya drainase pus. Nyeri dapat berarti adanya ancaman komplikasi akibat hambatan pengaliran sekret, terpaparnya durameter atau dinding sinus lateralis, atau

ancaman pembentukan abses otak.

d. Vertigo.

Vertigo pada penderita OMSK merupakan gejala yang serius lainnya. Keluhan vertigo sering kali merupakan tanda telah terjadinya *fistel labirin* akibat erosi dinding labirin oleh kolesteatoma.

e. Tinitus

Bisa saja muncul dan sulit untuk menyembuhkan gejala.

## 2) Pemeriksaan Fisis

a. Sekret

Merupakan tanda dari adanya OMSK stadium aktif. Terdapat perbedaan dari jenis sekret pada kedua tipe OMSK. Pada OMSK tipe benigna maka otorenya dapat bersifat mukopurulen atau purulen, tidak selalu ada sekret (intermitten), dan jika ada sekret biasanya dalam jumlah yang banyak dan tidak berbau. Sedangkan pada OMSK tipe maligna selalu bersifat purulen dan

berbau khas oleh karena kolesteatom, biasanya sedikit, dan berwarna kuning, abu-abu ataupun hijau kental.

b. Perforasi

Perforasi dapat kecil, sedang, besar, sub total, maupun total. Pada yang jinak, letaknya sentral, bisa di anterior, posterior atau inferior dari *malleus* dan pada yang ganas di daerah *postero superior*.

c. Mukosa kavum timpani

Mukosa kavum tympani akan tampak pada perforasi membran timpani yang besar. Secara normal warnanya merah muda, saat terjadi inflamasi warnanya menjadi merah, udem dan lunak dan kadang-kadang tampak granulasi

### 3) Pemeriksaan Penunjang

a. Pemeriksaan Audiometri.

Evaluasi audimetri penting untuk menentukan fungsi konduktif dan fungsi kohlea. Dengan menggunakan audiometri nada murni pada hantaran udara dan tulang serta penilaian tutur, biasanya kerusakan tulang-tulang pendengaran dapat diperkirakan, dan bisa ditentukan manfaat operasi rekonstruksi telinga tengah untuk perbaikan pendengaran.

b. Pemeriksaan Radiologi

- Foto Polos.

Proyeksi Schuller (Axiolateral) merupakan metode yang paling sering digunakan untuk menilai tulang mastoid dan telinga tengah.

- CT-Scan temporal bone potongan axial dan coronal.

Merupakan *goldstandar* pemeriksaan OMSK. CT-Scan akan memperlihatkan ada tidaknya erosi atau destruksi dinding lateral atik (skutum), tererosinya dinding aditus ad antrum sehingga aditus menjadi lebih luas, displasi dan erosi osikula, fistula labirin, erosi kanalis fasialis, erosi tegmen timpani dan lempeng sinus,serta erosi dinding liang telinga.

#### c. Pemeriksaan Bakteriologi

Dilakukan dengan cara memeriksa sekret yang dihasilkan telinga penderita. Hal ini dapat kita lakukan untuk mengetahui jenis mikroorganisme dan menentukan antibiotik yang dapat digunakan.

### **Penatalaksanaan**

Prinsip pengobatan tergantung dari jenis penyakit dan luasnya infeksi, di mana pengobatan dapat dibagi atas konservatif dan operasi. Penatalaksanaan konservatif adalah aural toilet, yaitu pembersihan telinga dari sekret, antibiotik sistemik, dan terapi antimikroba topikal, yaitu pemberian tetes telinga antibiotik topikal.

Penatalaksanaan bedah dari OMSK adalah operasi mastoidektomi, yang terdiri dari mastoidektomi sederhana yang bertujuan untuk

mengevakuasi penyakit yang hanya terbatas pada rongga mastoid dan mastoidektomi radikal yang bertujuan untuk mengeradikasi seluruh penyakit di mastoid dan telinga tengah dimana rongga mastoid telinga tengah dan liang telinga luar digabungkan menjadi satu ruangan sehingga drainase mudah. Untuk kasus-kasus yang akan dilakukan perbaikan fungsi pendengaran dilakukan timpanoplasti.

### **Komplikasi**

Paparella dan Shumrick membaginya dalam :

1. Komplikasi intratemporal : mastoiditis, petrositis, parese fasialis, labirintitis, abses citelli, abses bezold.
2. Komplikasi intrakranial : abses ekstradural, thrombosis sinus lateralis, abses subdural, meningitis, abses otak, hidrosefalus.

### **2.3 Immunologi**

Resistensi host terhadap patogen bergantung pada interaksi yang kompleks dari mekanisme imun bawaan dan adaptif. Sistem imun bawaan menyediakan mekanisme pertahanan yang pertama, tidak spesifik, berbeda dengan proses imun adaptif, yang patogen-spesifik dan membutuhkan sensitisasi. Imunitas bawaan juga menstimulasi dan memodulasi respons imun adaptif.

Sistem kekebalan tubuh bawaan mengandung reseptor pengenalan PRRs yang mendeteksi ancaman patogen dan memicu respons yang cepat terhadap mereka. PRRs mengenali komponen mikroba yang disebut PAMPs, yang memainkan peran penting dalam patogenesis mikroba,



kelangsungan hidup dan replikasi. Contoh PAMP termasuk sel integral komponen membran dan dinding sel, racun bakteri, DNA RNA, dll. Rangkaian kejadian terjadi setelah pengenalan PAMP oleh PRRs, yang mengaktifkan mekanisme pertahanan host untuk mencegah atau melawan infeksi dan memulai dan berikutnya meningkatkan respon imun adaptif (West et al. , 2006). Kelompok PRR terkenal yang ditemukan pada 1990-an adalah toll like receptor (TLR; Gay dan Gangloff, 2007), keluarga protein yang sangat mirip yang kaya kandungan leucine yang berulang, yang secara luas diungkapkan oleh berbagai sel di banyak spesies hewan (Akira et al., 2006). TLR adalah mediator evolusioner kuno dari innate immune host (Leulier dan Lemaitre, 2008). Hadiah Nobel terbaru dalam Kedokteran dan Fisiologi sebagian diberikan untuk penemuan ini. Hingga saat ini, 13 TLR telah diidentifikasi, 11 TLR manusia (TLR1-11) (Beutler, 2009)

Toll-like receptors (TLRs) adalah molekul pengenalan untuk beberapa patogen, termasuk bakteri, virus, jamur, dan parasit. TLR2 membentuk heterodimer dengan TLR1 dan TLR6, yang merupakan langkah awal dalam kaskade kejadian yang mengarah pada respon imun bawaan yang signifikan, pengembangan kekebalan adaptif terhadap patogen dan perlindungan dari sekuela kekebalan yang terkait dengan infeksi dengan patogen ini.

Identifikasi TLR2, karakterisasi molekuler, dan kloning pertama kali diterbitkan pada tahun 1998, bersama dengan TLR1, TLR3, TLR4, dan TLR5 (Rock et al., 1998). Lebih dari satu dekade penelitian ekstensif telah

menunjukkan pentingnya TLR2 dalam kekebalan vertebrata. Reseptor ini adalah satu-satunya TLR yang dijelaskan sejauh ini untuk membentuk heterodimer fungsional dengan lebih dari dua tipe lain dari TLR. TLR2 juga berinteraksi dengan sejumlah besar molekul non-TLR, memungkinkan untuk berinteraksi dengan sejumlah besar dan variasi PAMPs (Zähringer et al., 2008). Keragaman ini terdiri dari berbagai jenis molekul dari semua filum mikroba termasuk virus, jamur, bakteri, dan parasit. Ekspresi TLR2 telah terdeteksi pada sel-sel kekebalan tubuh, sel endotel, dan epitel (Flo et al., 2001; nska-Blaszczyk dan Wierzbicki, 2010). Kesamaan ini konsisten dengan berbagai peran dan fungsi TLR2.

Reseptor-reseptor TLR adalah tipe I transmembran glikoprotein integral yang tersusun dari sebuah domain intracelluler toll-interleukin1 homolog, sebuah domain helix transmembran tunggal dan sebuah ectodomain solenoid (Kumar et al., 2009). Ectodomain bertanggung jawab untuk pengenalan patogen dan terdiri dari 16-28 modul kaya leusin yang berulang dan beragam (Akira et al., 2006). TLRs dapat dibagi menjadi enam keluarga besar, menurut jumlah pengulangan LRR dan motif dari dua sistein yang melapisi LRRs. TLR2 adalah anggota dari subfamili TLR1 (Matsushima et al., 2007).

Ligand pengenalan spesifik dan sinyal melalui TLR2 terjadi melalui heterodimerisasi dengan TLR1 atau TLR6. TLR2 / TLR1 dan TLR2 / TLR6 heterodimer dianggap terbentuk di permukaan sel. Ligan endogen juga telah dijelaskan untuk TLR2, yang dikenal sebagai "alarm" dan

menunjukkan kerusakan jaringan, nekrosis, atau sel tumor potensial. (Scheibner et al., 2006; Funderburg et al., 2007; Curtin et al., 2009; Erridge, 2010).

Berkenaan dengan imunitas bawaan seluruh bakteri oleh TLR, fagositosis merupakan langkah penting, membentuk fagosom yang dapat merekrut TLR dan membentuk kompleks reseptor yang berbeda. Molekul larut *mannose binding lectin* (MBL) ditemukan mengikat *Staphylococcus aureus* melalui membran LTA (Lipoteichoic acid) dan bersinergi dengan TLR2 / 6, secara drastis meningkatkan respon inflamasi pada internalisasi kompleks (Ip et al., 2008). Kompleks yang sama kemungkinan terjadi dengan peptidoglycan, lipoarabinomannan, dan lipophosphoglycan, karena mereka dijelaskan untuk mengikat ke MBL (Ip et al., 2009). CD36 mungkin dapat mempertahankan peran pengiriman ligan di dalam fagosom, karena diperlukan untuk fagositosis *S. aureus* (Stuart et al., 2005). Kekurangan integrin  $\alpha 3\beta 1$  merusak pelepasan IL-6 setelah *Borrelia burgdorferi* fagositosis, karena aktivasi lemah endosomal TLR2 (Marre et al., 2010). Selain itu, integrin  $\beta 3$  dilaporkan memfasilitasi invasi sel inang oleh beberapa bakteri patogen dan juga dapat dikaitkan dengan TLR2 yang memicu di dalam fagosoma (Gerold et al., 2008).

Ligan TLR2 utama yang dicirikan sejauh ini adalah lipoprotein, di mana-mana untuk semua bakteri dan diekspresikan dalam membran luar bakteri Gram-positif. Dinding bakteri Gram positif mengandung lapisan peptidoglikan tebal, dikombinasikan dengan asam teikoat dan protein

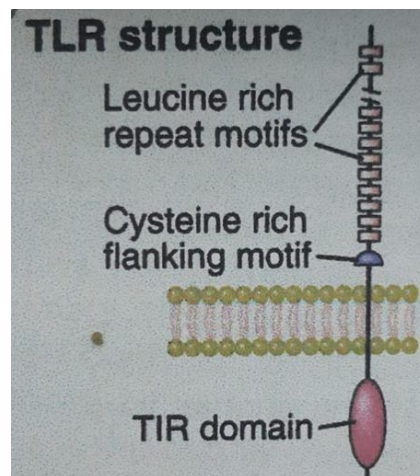
ekstraseluler. Lipoteichoic acid (LTA), serta lipoprotein dan peptidoglycan, dapat secara diferensial mengaktifkan TLR2 tergantung pada bakteri asal (Ryu et al., 2009; Müller-Anstett et al., 2010). Bakteri patogen yang dipertimbangkan di sini berasal dari genera *Corynebacterium*, *Nocardia*, *Bacillus*, *Listeria*, *Staphylococcus*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Mycobacterium*, dan *Mycoplasma*. Dua jenis terakhir bukan Gram-positif karena mereka memiliki struktur dinding sel yang berbeda, tetapi secara teratur dikelompokkan dengan bakteri Gram-positif karena latar belakang genetik (Silhavy et al., 2010). Sejauh ini, semua, bakteri Gram-positif mengaktifkan TLR2 sampai batas tertentu. Mutas fagosit dengan gangguan fungsi TLR2, baik dengan menggunakan antibodi pemblokiran atau KO gen, ketika terkena bakteri di atas atau komponen dinding sel mereka telah berkurang atau tidak adanya produksi TNF- $\alpha$  atau / dan IL-6, yang bertentangan dengan sel normal (Takeuchi et al., 1999, 2000; Torres et al., 2004; Bae et al., 2005; Leendertse et al., 2008; Love et al., 2010).

Berbagai model infeksi telah membantu mengkarakterisasi beberapa fungsi TLR2 sebagai pengakuan terhadap bakteri Gram-positif. Menariknya, pada otitis media (Han et al., 2009) dan meningitis (Letiembre et al., 2005) yang disebabkan oleh *Streptococcus* diperparah ketika TLR2 tidak ada.

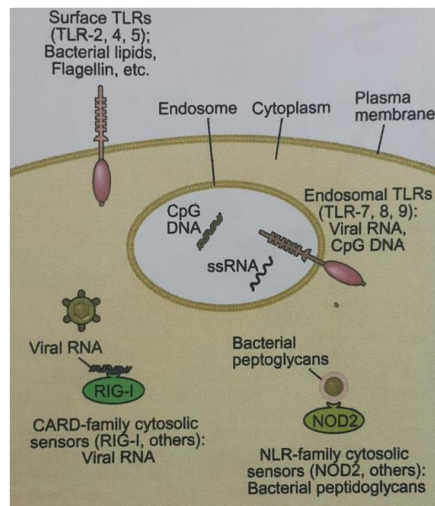
Tabel 2.1. *Toll-like Receptor* pada imunitas *innate* mamalia (Bratawidjaja dan Rengganis, 2014)

Jenis TLR	Ligan	Mikroba sasaran
TLR1	Lipopeptida triasil	Mikobakteri Tripanosoma
	Peptidoglikan	
	Protein yang berikatan dengan GPI	
TLR2	Lipoprotein	Bakteri gram positif Mikobakteri Ragi dan jamur lain
	Zimosan	
TLR3	DsRNA	Virus
TLR4	LPS	Bakteri gram negatif RSV
	Protein F	
TLR5	Flagelin	Bakteri Mikobakteri
	Lipopeptida diasil	
TLR6	Zimosan	Ragi dan jamur
TLR7	ssRNA	Virus
TLR8	ssRNA	Virus DNA bacterial
	Dinukleotida tidak dimetilasi oleh CPG	
TLR9	Dinucleotida infeksi virus herpes	Beberapa virus herpes
TLR10, 11	Belum diketahui	Belum diketahui

Struktur molekul TLR terdiri dari region ekstraseluler (LRR) yang kaya *leucine* terdiri 24-29 asam amino dan region intraseluler (pada region ekor sitoplasma) yang disebut TIR domain terdiri 200 asam amino (Abbas, 2010).

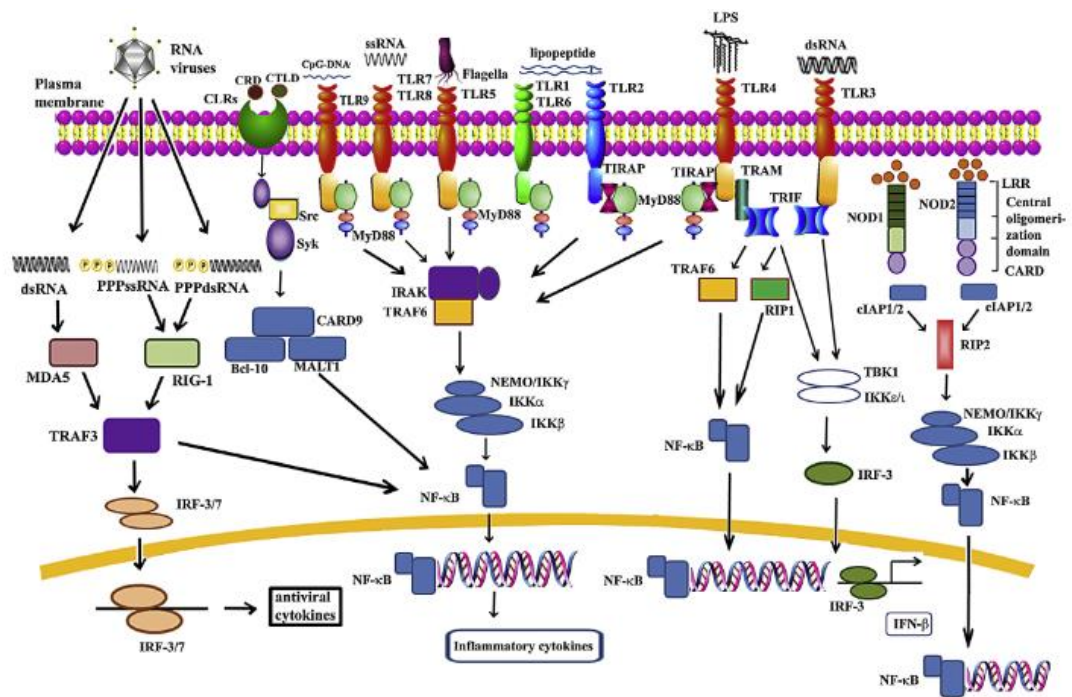


Gambar 2.3 Struktur *Toll-like Receptor* (TLR) (Abbas, 2010)



Gambar 2.4 Lokasi *Toll-like Receptor* (TLR) (Abbas, 2010)

Sinyal yang dihasilkan oleh keterlibatan TLR mengaktifkan faktor transkripsi yang menstimulasi ekspresi gen yang mengkodekan sitokin, enzim, dan protein lain yang terlibat dalam fungsi antimikroba yang mengaktifkan fagosit dan sel lainnya. Diantara faktor transkripsi paling penting yang diaktifkan oleh sinyal TLR adalah *Nuclear Factor* KB (NF-KB), yang merangsang ekspresi berbagai sitokin dan molekul adhesi endotel, dan *Interferon Regulatory Factors* (IRFs), yang merangsang produksi sitokin antivirus, interferon tipe I (Abbas, 2014).



Gambar 2.5 *Toll-like Receptor (TLR) signaling pathway* (Mittal, 2014)

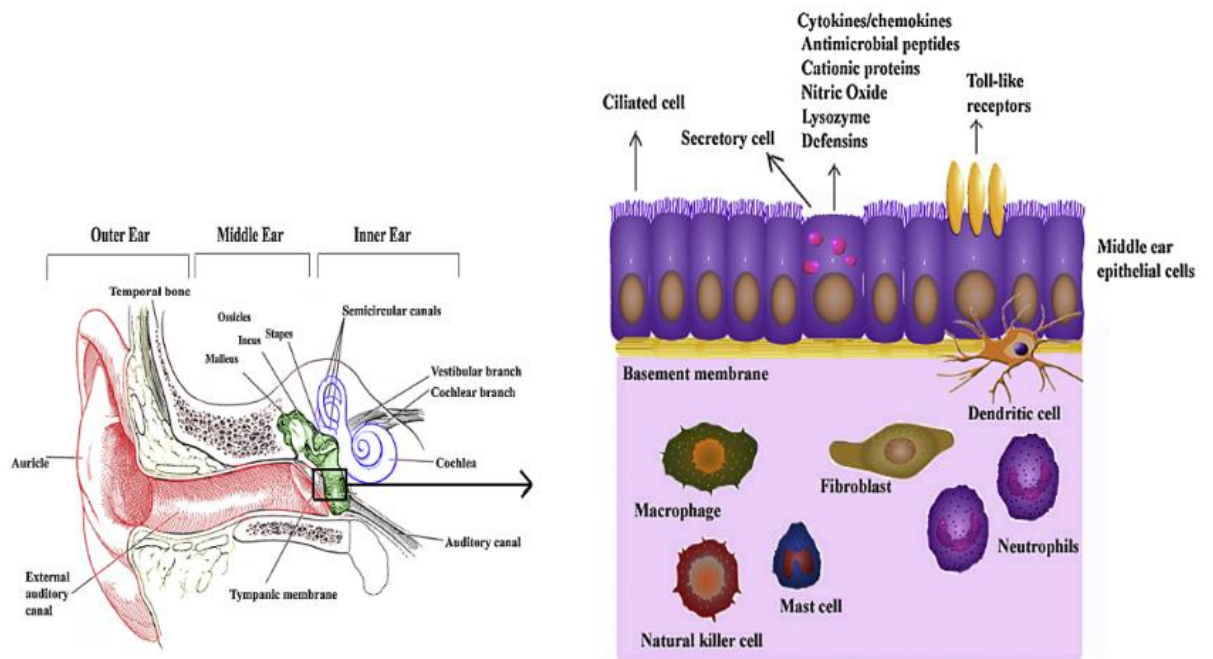
Mutasi jalur signal dari molekul TLR terkait dengan kejadian infeksi berulang dan beratnya infeksi, terutama pada infeksi bakteri golongan pneumonia, menandakan pentingnya jalur ini dalam pertahanan host terhadap mikroba (Abbas, 2014).

### **Peran *Toll-like Receptor (TLR)* pada OMSK**

Lapisan epitel telinga tengah mengandung beberapa mekanisme pertahanan kunci termasuk keberadaan aparatus mukosiliar, fungsi perangkap glikoprotein dan surfaktan mukus, kemampuan untuk mensekresikan molekul pertahanan bawaan seperti defensin, interferon, laktoferin, dan oksida nitrat, dan produksi antibodi melalui respon imun



adaptif. Sel-sel epitel telinga tengah juga mengekspresikan PRR seperti TLR, yang membantu dalam mendeteksi patogen melalui PAMP.



Gambar 2.6 Imunitas innate telinga tengah (Mittal, 2014)

Pertahanan pejamu mencakup respons gabungan yang melibatkan imunitas bawaan dan adaptif. Namun, karena sangat sedikit limfosit yang ada di mukosa telinga tengah yang normal, imunitas bawaan memediasi respon inang awal terhadap pertahanan terhadap infeksi. Hal ini memungkinkan telinga tengah untuk mengeradikasi banyak infeksi dengan cepat, yang sangat penting di telinga tengah (Si, 2014).

Faktor risiko genetik yang terlibat termasuk *signaling pathway Transforming Growth Factor Beta (TGF $\beta$ )*, gen musin, *vascular endothelial growth factor*, **Toll-like receptor (TLRs)**, dan *ERK signaling pathway*. Jalur ini saling *overlap* dan mempengaruhi imunitas bawaan dan respons inflamasi dari mukosa telinga tengah atau fungsi seluler normal

(angiogenesis, hipoksia, limfangiogenesis, sistem transpor mukosiliar, produksi musin, dan metaplasia sel mukosa) (Lin, 2017).

Infeksi bakteri merupakan faktor dominan dalam kebanyakan kasus otitis media (Si, 2014). Bakteri Gram-negatif, telah menjadi patogen yang paling umum pada otitis media setelah pengenalan vaksin terhadap *Streptococcus pneumonia* (Kurabi, 2014). Infeksi bakteri dengan cepat mengaktifkan respon imun mukosa inang, menginduksi infiltrasi leukosit, hiperplasia mukosa dan efusi telinga tengah (Si, 2014).

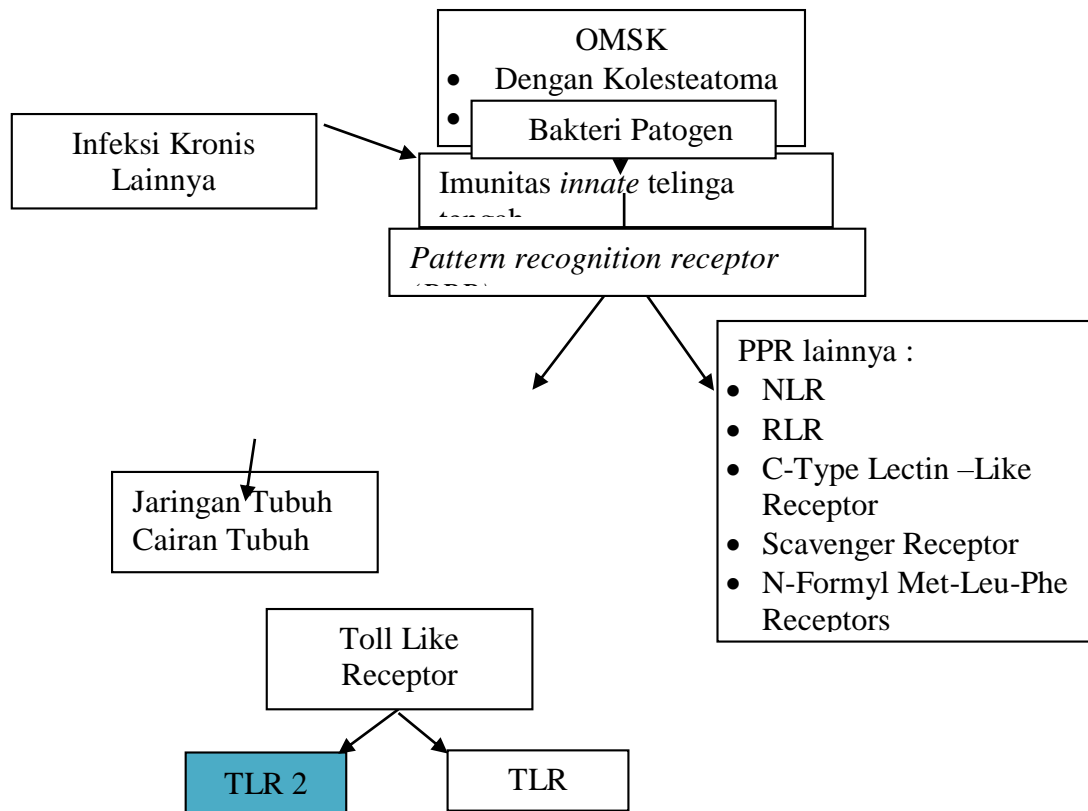
Data terbaru telah menunjukkan peran kritis TLR dalam respon inflamasi terhadap bakteri dan sangat penting dalam proses pemulihan otitis media pada hewan coba tikus. Sistem imun bawaan mukosa memainkan peran anti-infeksi dengan mengenali PAMP melalui PRR, seperti TLR. Aktivasi TLR menyebabkan mobilisasi molekul imun bawaan lainnya, seperti sitokin, kemokin, dan interferon, protease, defensin, kolektin, lisozim, laktoferin, dan intermediet antimikroba lainnya (Hirai, 2013 dan Si, 2014).

TLR klasik antara lain adalah TLR2, TLR4, TLR5, dan TLR9. Si *et al.* menemukan bahwa level mRNA dan ekspresi protein dari TLR2, TLR4, dan TLR5 secara signifikan lebih rendah pada pasien OMSK dibandingkan pada pasien normal (Si, 2014). Di antara subtipe TLR, TLR2 dan TLR4 memainkan peran penting dalam menentukan hasil akhir infeksi selama otitis media. TLR2 terikat dengan berbagai macam ligan malar seperti

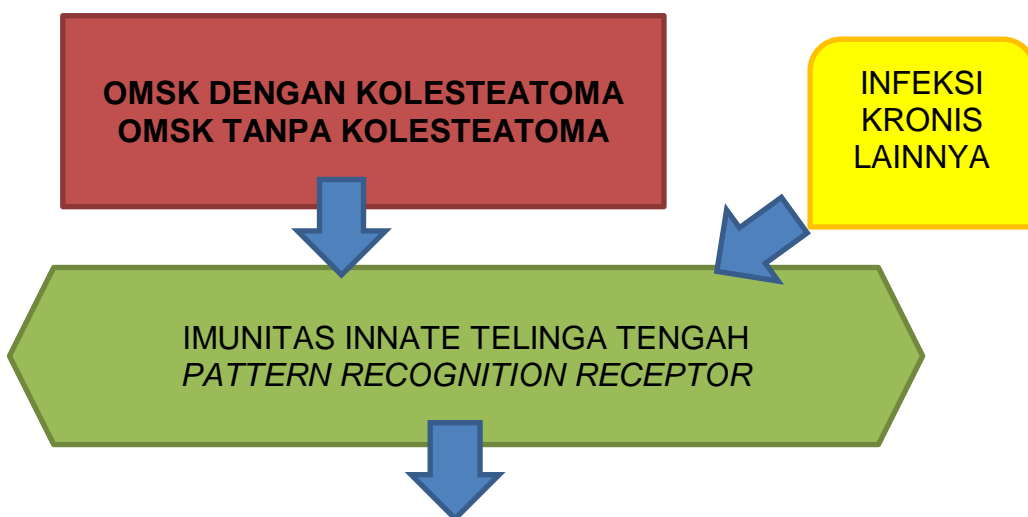
peptidoglikan, asam lipoteikoat dan lipatrotein. Di sisi lain, TLR4 terutama mengikat lipopolisakarida (LPS) pada bakteri gram negatif (Mittal, 2014b).

Jesic (2014) menemukan bahwa TLR2 dan TLR4 memediasi respon inflamasi kronik dan respon imun pada berbagai otitis media kronik pada anak dan dewasa. Studi pada model hewan menunjukkan mutasi TLR4 menyebabkan memanjangnya perlangsungan otitis media pada tikus, sementara defisiensi TLR2 dan TLR4 menunjukkan peradangan persisten dengan gangguan eradikasi bakteri patogen (Mittal, 2014a). Malfungsi dari TLR4 pada hewan coba tikus menyebabkan pemanjangan perlangsungan infeksi dan gangguan pematangan fagosom dalam sel PMN. Penurunan regulasi ekspresi TLR selama otitis media dapat menyebabkan pertahanan inang yang tidak efisien di telinga tengah sehingga menyebabkan infeksi berulang dan radang persisten, yang akhirnya menyebabkan penyakit otitis media supuratif kronis (OMSK) yang terus berulang (Mittal, 2014b).

## 2.4 Kerangka Teori



## 2.5 Kerangka Konsep





Keterangan :



: Variabel bebas



: Variabel antara



: Variabel tergantung



: Variabel perancu