

KARYA AKHIR

**ANALISIS EKSPRESI TOLL-LIKE RESEPTOR 4 (TLR4)
PADA PENDERITA OTITIS MEDIA SUPURATIF KRONIS
DENGAN KOLESTEATOMA DAN TANPA KOLESTEATOMA**

***AN ANALYSIS ON THE EXPRESSION OF TOLL-LIKE
RECEPTOR 4 (TLR4) IN CHRONIC SUPPURATIVE OTITIS MEDIA
WITH AND WITHOUT CHOLESTEATOMA***

RESTU ISNAYAH HANDAYANI



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN TELINGA HIDUNG TENGGOROK
BEDAH KEPALA LEHER**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2019



Optimization Software:
www.balesio.com

**ANALISIS EKSPRESI TOLL-LIKE RESEPTOR 4 (TLR4)
PADA PENDERITA OTITIS MEDIA SUPURATIF KRONIS
DENGAN KOLESTEATOMA DAN TANPA KOLESTEATOMA**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis-1 (Sp-1)

Program Studi
Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok
Bedah Kepala Leher

Disusun dan diajukan oleh

RESTU ISNAYAH HANDAYANI

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN TELINGA HIDUNG TENGGOROK-
BEDAH KEPALA LEHER**

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2019



KARYA AKHIR
ANALISIS EKSPRESI TOLL-LIKE RESEPTOR 4 (TLR4)
PADA PENDERITA OTITIS MEDIA SUPURATIF KRONIS
DENGAN KOLESTEATOMA DAN TANPA KOLESTEATOMA

Disusun dan diajukan oleh :

RESTU ISNAYAH HANDAYANI

Nomor Pokok : C103215102

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

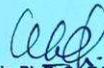
Pada tanggal 12 April 2019

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasehat,


Dr. dr. Riskiana Djamin, Sp.T.H.T.K.L(K)
Pembimbing Utama


Prof. dr. Abdul Kadir, Ph.D, Sp.T.H.T.K.L(K), MARS
Pembimbing Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran Unhas


dr. Uleng Bahrhun, Sp.PK(K), Ph.D
NIP. 19680518 199802 2 001

Dekan,
a.n. Wakil Dekan Bidang Akademik,
Riset dan Inovasi


Dr. dr. Irfan Idris, M. Kes
Nip. 19671103 199802 1 001



PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Restu Isnayah Handayani
NIM : C103215102
Program Studi : Ilmu Kesehatan THT-KL

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir 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, 4 April 2019

Yang menyatakan

Restu Isnayah Handayani



PRAKATA

Puji dan syukur kami panjatkan kepada Allah Subhanahu wa Ta'ala atas segala berkat, rahmat kasih dan karunia-Nya sehingga alhamdulillah karya akhir ini dapat kami selesaikan.

Karya akhir ini disusun sebagai salah satu tugas akhir dalam Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) di bagian Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Kami menyampaikan ucapan terima kasih yang tulus dan sedalam-dalamnya kepada pembimbing kami Dr. dr. Riskiana Djamin, Sp.T.H.T.K.L(K), Prof. dr. Abdul Kadir, Ph.D, Sp.T.H.T.K.L(K), MARS, dan Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS, yang telah membimbing dan mendorong kami sejak penyusunan proposal, pelaksanaan penelitian hingga selesainya karya akhir ini. Terima kasih pula kami sampaikan kepada para penguji kami Dr. dr. Masyita Gaffar, Sp.T.H.T.K.L(K), Dr. dr. Muh. Fadjar Perkasa, Sp.T.H.T.K.L(K), Dr. dr. Muh. Amsyar Akil, Sp.T.H.T.K.L(K), dan dr. Uleng Bahrin, Ph.D, Sp.PK(K).

Terima kasih tak terhingga juga kami sampaikan kepada para dosen kami : Prof. dr. R. Sedjawidada, Sp.T.H.T.K.L(K), Prof. Dr. dr. Abdul Qadar Punagi, Sp.T.H.T.K.L(K), FICS, Prof. Dr. dr. Sutji Pratiwi Rahardjo, Sp.T.H.T.K.L(K), Prof. Dr. dr. Eka Savitri, Sp.T.H.T.K.L(K), dr. F.G. el, Sp.T.H.T.K.L(K) (Alm.), Dr. dr. Nani. I. Djufri, Sp.T.H.T.K.L(K),



FICS, dr. A. Baso Sulaiman, Sp.T.H.T.K.L(K), M.Kes, dr. Aminuddin Azis, Sp.T.H.T.K.L(K), MARS, dr. Mahdi Umar Sp.T.H.T.K.L, Dr. dr. Nova A.L.P., Sp.T.H.T.K.L(K), FICS, dr. Rafidawaty Alwi, Sp.T.H.T.K.L(K), dr. Trining Dyah, Sp.T.H.T.K.L(K), dr. Sri Wartati, Sp.T.H.T.K.L, Dr. dr. Syahrijuita, Sp.T.H.T.K.L, M.Kes, dr. Amira Trini Raihanah, Sp.T.H.T.K.L, dr. Yarni Alimah, Sp.T.H.T.K.L, dr. Khaeruddin, Sp.T.H.T.K.L, M.Kes, dan dr. Azmi Mir'ah Zakiah, Sp.T.H.T.K.L(K), M.Kes, yang telah membimbing penulis selama 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 Ketua Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu yang telah memberi kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan di Bagian Ilmu Kesehatan THT-KL Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
2. Kepala Bagian dan Staf Pengajar Bagian Anatomi, Radiologi, Gastroenterohepatologi, Pulmonologi, dan Anestesiologi yang telah membimbing dan mendidik penulis selama mengikuti pendidikan integrasi.
3. Seluruh teman sejawat peserta Pendidikan Dokter Spesialis di bagian Ilmu Kesehatan THT-KL Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas segala bantuan dan kerjasama yang terjalin selama ini. Secara

us kami menghaturkan terima kasih kepada dr. Mahfuza, dr. awati, dr. Ratih Finisanty, dan dr. Stanley Permana yang sudah



secara langsung membantu pelaksanaan penelitian ini. Juga kepada teman-teman angkatan kami dr. Amelia Dian Utami, dr. Deti Fitria, dr. Wilda Heike Lokey, dr. Magdalena O. Sidabutar, dan dr. Sofiatun Nurhuda Putri atas kerjasama dan bantuannya selama ini.

4. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, RSUD Labuang Baji Makassar, RS Pelamonia Makassar, RSUD Haji Makassar, RS Mitra Husada Makassar, RS Ibnu Sina Makassar, RSP UNHAS, RS. Islam Faisal Makassar.
5. Hayati Pide, ST dan Nurlaela, S.Hut atas segala bantuan administrasi kami selama pendidikan.
6. Kepada semua pihak yang tidak sempat kami sebutkan satu persatu dan telah membantu kami selama mengikuti pendidikan hingga selesainya karya akhir ini.

Selain itu kami haturkan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada orangtua kami yaitu Ayahanda Drs. Burhan Nais dan Ibunda St. Tunia, BA, Bapak mertua H. A. Wello (Alm) dan Ibu mertua Hj. A. Dinar, serta adik-adik saya yaitu Rakhmat Ilnas, ST, Risnawati Ilnas, S.Si, M.Si, dan Nurhikmah, S.KM, MARS serta seluruh keluarga besar kami yang telah mendampingi serta memberikan semangat dan dukungan doa serta ketulusan, kesabaran dan kasih sayang yang begitu berarti serta bermanfaat selama penulis mengikuti pendidikan.

kepada suami tercinta Adil Wello, S. Hut, MH beserta anak-anak
sayang Izyan Abisal Ahyan, Izzah Asmi Athifah, dan Azzam Amirul



Alim yang dengan ikhlas memberikan waktu yang seharusnya hak kalian, semangat, dan dukungan doa dengan penuh ketulusan, kesabaran dan kasih sayang yang begitu berarti selama kami mengikuti pendidikan.

Kami menyadari sepenuhnya atas segala keterbatasan dan kekurangan dalam penulisan karya akhir ini, olehnya saran dan kritik yang menyempurnakan karya akhir ini kami terima dengan segala kerendahan hati. Semoga Allah SWT melimpahkan rahmat dan karunia-Nya serta membalas budi baik mereka yang telah mendidik dan memberi dorongan kepada kami.

Makassar, April 2019

Restu Isnayah Handayani



ABSTRAK

RESTU ISNAYAH HANDAYANI. *Analisis Ekspresi Toll-like Reseptors 4 (TLR4) pada Penderita Otitis Media Supuratif Kronis Dengan Kolesteatoma dan Tanpa Kolesteatoma* (Dibimbing oleh Riskiana Djamin, Abdul Kadir, Burhanuddin Bahar).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kadar TLR4 pada penderita otitis media supuratif kronis dengan dan tanpa kolesteatoma.

Penelitian ini dilakukan secara *cross sectional* terhadap 30 orang pasien. Dilakukan pemeriksaan kadar TLR4 pada sekret dan mukosa telinga tengah dengan menggunakan teknik pemeriksaan ELISA. Kultur dan identifikasi kuman juga dilakukan pada sekret.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan kadar TLR4 baik pada sampel sekret maupun sampel mukosa antara kelompok pasien otitis media supuratif kronis dengan kolesteatoma dengan kelompok pasien otitis media supuratif kronis tanpa kolesteatoma.

Tidak ada perbedaan yang signifikan kadar TLR4 antara sampel sekret dengan sampel mukosa pada kedua kelompok pasien otitis media supuratif kronis dengan dan tanpa kolesteatoma.

Kata Kunci: Otitis Media Supuratif Kronis, kolesteatoma, TLR4, imunitas innate



ABSTRACT

RESTU ISNAYAH HANDAYANI. Analysis of The Expression Toll-Like Receptor 4 (TLR4) in Chronic Suppurative Otitis Media With and Without Cholesteatoma. (Supervised by Riskiana Djamin, Abdul Kadir, Burhanuddin Bahar).

This study aimed to analyze the TLR4 levels in patients with chronic suppurative otitis media with and without cholesteatoma.

This study was conducted using the cross sectional technique on 30 patients. Middle ear secretion and mucosa was examined to determine of TLR4 level with ELISA method. Middle ear secretion also examined to culture and identification of pathogen.

The results showed that there were no significant differences in TLR4 levels in both secret and mucosal samples between groups of chronic suppurative otitis media with cholesteatoma and chronic suppurative otitis media without cholesteatoma.

There were no significant differences in TLR4 levels between secret samples with mucosal samples in both groups of chronic suppurative otitis media with and without cholesteatoma.

Key Words : Chronic suppurative otitis media, cholesteatoma, TLR4, innate immunity



DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGANTAR	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	iv
PARAKATA	v
ABSTRAK	ix
ABSTRACT.....	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR GRAFIK	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Rumusan Masalah	6
C. Tujuan Penelitian	6
D. Manfaat Penelitian	7
E. Hipotesis Penelitian	7



BAB II TINJAUAN PUSTAKA	8
A. Anatomi dan Fisiologi Telinga Tengah	8
B. Otitis Media Supuratif Kronik	14
1) Definisi	14
2) Klasifikasi	14
3) Etiologi dan Faktor Resiko	16
4) Patofisiologi	17
5) Diagnosis	21
6) Penatalaksanaan	25
7) Komplikasi	25
C. Immunologi.....	26
1. Imunitas <i>Innate</i>	26
2. Toll-like Receptor (TLR)	31
3. Peran <i>Toll-like Receptor</i> (TLR) pada OMSK	34
D. Kerangka Teori	39
E. Kerangka Konsep	40
 BAB III METODE PENELITIAN	 41
A. Desain Penelitian	41
B. Tempat dan Waktu Penelitian	41
C. Populasi Penelitian	41
D. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	41
E. Besar Sampel	42



F.	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	42
G.	Izin Penelitian dan Ethical Clearance	43
H.	Metode Pengumpuln Data	43
	1. Bahan dan Alat Penelitian	43
	2. Cara Kerja	44
	3. Teknik Pemeriksaan	45
I.	Definisi Operasional	49
J.	Alur Penelitian	52
K.	Pengolahan dan Analisis data	53
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN		54
A.	Hasil Penelitian	54
B.	Pembahasan	63
C.	Keterbatasan Penelitian	73
BAB V. PENUTUP		75
A.	Kesimpulan	75
B.	Saran	76
DAFTAR PUSTAKA		77
LAMPIRAN		



DAFTAR TABEL

Nomor		Halaman
1.	PAMPs dan DAMPs pada imunitas <i>innate</i>	29
2.	<i>Cell-associated Pattern Recognition Receptors</i> (PRRs) imunitas <i>innate</i>	30
3.	Toll-like Reseptor pada imunitas <i>innate</i> mamalia	32
4.	Karakteristik sampel berdasarkan umur, jenis kelamin, jenis OMSK, dan telinga yang terlibat	55
5.	Hasil kultur dan jenis kuman	56
6.	Jumlah kuman pada OMSK tanpa kolesteatoma dan OMSK dengan kolesteatoma	57
7.	Perbandingan kuman aerob gram negatif dan gram positif pada OMSK tanpa kolesteatoma dan dengan kolesteatoma	58
8.	Perbandingan kadar TLR4 OMSK dengan kolesteatoma dan OMSK tanpa kolesteatoma pada sampel sekret dan sampel mukosa	59
9.	Perbandingan kadar TLR4 antara sampel sekret dengan sampel mukosa pada OMSK dengan kolesteatoma dan OMSK tanpa kolesteatoma	61



DAFTAR GAMBAR

Nomor		Halaman
1.	Anatomi telinga tengah	9
2.	Struktur Toll-like Reseptor (TLR	32
3.	Lokasi Toll-like Reseptor (TLR)	33
4.	Toll-like Reseptor (TLR) <i>signaling pathway</i>	34



DAFTAR GRAFIK

Nomor		Halaman
1.	Box plot perbandingan kadar TLR4 sampel sekret antara OMSK dengan kolesteatoma dan OMSK tanpa kolesteatoma	59
2.	Box plot perbandingan kadar TLR4 sampel mukosa antara OMSK dengan kolesteatoma dan OMSK tanpa kolesteatoma	59
3.	Box plot perbandingan kadar TLR4 antara sampel sekret dengan sampel mukosa pada OMSK dengan kolesteatoma	61
4.	Box plot perbandingan kadar TLR4 antara sampel sekret dengan sampel mukosa pada OMSK tanpa kolesteatoma	61



DAFTAR LAMPIRAN

Nomor

1. Keterangan rekomendasi etik (*Ethical Clearance*)
2. Dokumentasi penelitian
3. Tabel hasil penelitian



DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
BHIB	Brain Hearth Infusion Broth
CT-Scan	Computed Tomography Scan
DAMP	Damaged Associated Moleculer Pattern
dsRNA	double-stranded RNA
ELISA	<i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
ERK	Extracellular Regulated Kinase
IRF	Interferon Regulatory Factor
JNK1	c-Junk N-terminal Kinase 1
JNK2	c-Junk N-terminal Kinase 2
LRR	Leucine Rich Repeat
NF-KB	Nuclear Factor-Kappa Beta
NLR	NOD-like Receptor
NOD	Nucleotide Oligomerization Domain
OME	Otitis media Efusi
OMSA	Otitis Media Supuratif Akut
OMSK	Otitis Media Supuratif Kronik
PAMP	Pathogen Associated Molecule Pattern



PCR	Polimerase Chain Reaction
PRR	Pattern Recognition Receptor
RNA	Ribonucleid Acid
mRNA	messenger-RNA
MT	Membran timpani
RSWS	Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo
SIRS	Sistem Informasi Rumah Sakit
SNP	Single Nucleotide Polymorphisms
SRM	Soluble Recognition Molecules
ssRNA	single-stranded-RNA
TGFB	Transforming Growth Factor Beta
TNF	Tumor Necrosing Factor
TLR	Toll-like Receptors
WHO	World Health Organization



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Otitis media adalah infeksi dan peradangan telinga tengah yang sering terjadi pada manusia di seluruh dunia. Morbiditas substansial terkait dengan otitis media diperburuk oleh tingginya frekuensi infeksi berulang yang mengarah ke otitis media supuratif kronis (OMSK) (Mittal, *et al.*, 2014a).

Otitis media kronis masih menjadi fenomena yang merupakan masalah kesehatan masyarakat yang utama di Afrika, Asia dan Amerika Latin (Afolabi, *et al.*, 2014). 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 OMSK di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo makassar pada tahun 2012 - 2016 tercatat sebanyak 1.111 pasien (SIRS RSWS, 2017).

Otitis media supuratif kronis masih merupakan masalah kesehatan yang serius di seluruh dunia karena dampak yang ditimbulkannya terhadap penderita dan keluarga mengakibatkan beban finansial dan non finansial yang cukup besar (Afolabi, *et al.*, 2014). Penyakit ini menciptakan beban finansial sekitar 5 milyar dollar dengan lebih dari 25 juta kunjungan ke dokter setiap tahunnya di Amerika (Allen, *et. al.*, 2014). Otitis media kronis adalah salah satu penyebab gangguan pendengaran yang



paling penting di seluruh dunia. Data dari WHO memperkirakan bahwa sekitar 65-330 juta orang menderita OMSK dan bahwa sebanyak 50% mengakibatkan gangguan pendengaran (Mittal, *et al.*, 2014a). Gangguan pendengaran konduktif dan sensorineural yang diakibatkan oleh penyakit ini menyebabkan berkurangnya kualitas hidup penderita karena kesulitan bicara, gangguan belajar dan bahasa, serta gangguan kognitif dan perilaku pada anak-anak (Mittal, *et al.*, 2014b). Selain itu, OMSK juga dapat menyebabkan komplikasi ekstrakranial dan intrakranial yang mengancam jiwa. Setiap tahun 28.000 kematian disebabkan oleh komplikasi OMSK, terutama meningitis dan abses otak (Mittal, *et al.*, 2014a).

Otitis media supuratif kronis dibagi menjadi dua, yaitu otitis media supuratif kronik tanpa kolesteatoma dan dengan kolesteatoma. Keduanya dibedakan dengan melihat proses peradangan, ada tidaknya kolesteatoma dan letak perforasi membran timpani, serta penatalaksanaan yang berbeda (Acuin, 2007). Kolesteatoma merupakan media yang baik untuk pertumbuhan bakteri sehingga proses infeksi yang terjadi pada OMSK dengan kolesteatoma lebih berat dibanding pada OMSK tanpa kolesteatoma (Samosir, 2018).

Patogenesis otitis media dianggap multifaktorial, termasuk disfungsi tuba Eustachius, alergi, infeksi virus dan bakteri, disfungsi silia mukosa telinga tengah dan mukosa tuba Eustachius, paparan asap, refluks gastro-

s, autoimun, dan banyak etiologi lainnya yang belum sepenuhnya diidentifikasi namun infeksi bakteri merupakan penyebab utama otitis media



akut dan kronik (Mittal, *et al.*, 2014b; Leichtle, 2011). Respon imun tubuh terhadap mikroorganisme, termasuk bakteri terdiri atas respon alamiah / imunitas *innate* / imun bawaan dan juga respon adaptif. Respon imun alamiah berperan sebagai barier pertahanan lini pertama yang non-spesifik, berbeda dengan proses imun adaptif yang patogen-spesifik dan membutuhkan sensitisasi dalam melawan masuknya patogen ke dalam tubuh (Mittal, *et al.*, 2014b dan Ahsani, 2014). Sejumlah penelitian mengemukakan bahwa cacat/defek pada imunitas bawaan memiliki peningkatan risiko untuk otitis media pneumokokus (Li, 2013).

Telinga tengah dianggap sebagai suatu ruang dengan sifat imunologis dinamis. Mukosa telinga tengah mengidentifikasi patogen yang menyerang dengan *Pathogen Associated Molecule Patterns* (PAMP) melalui *Pattern Recognition Receptors* (PRR), seperti Toll-like reseptors (TLR). Toll-like reseptors segera memberikan respon antimikroba dan pelepasan sitokin, yang menyebabkan reaksi inflamasi seperti yang terlihat pada otitis media akut atau kronis (Jotic, 2015; Wigand, 2018).

Toll-like reseptors (TLR) merupakan protein homologous pada membran sel *Antigen Presenting Cell* (APC) yang berfungsi sebagai reseptor fungsional yang mengaktifkan leukosit untuk menimbulkan/mentrigger respons imun *innate* atau respons inflamatori dalam melawan patogen. Toll-like Reseptor adalah mediator respon imun bawaan yang

dan paling baik (Abbas, 2010; Leichtle, 2011; Thomason, 2013).
akan bahwa sebagian besar spesies mamalia memiliki antara 10-



15 jenis TLR. Terdapat 13 jenis TLR (dinamakan TLR1 sampai TLR13) telah diidentifikasi pada manusia dan tikus (Mahla, 2013).

Studi *in vivo* pada hewan mengemukakan mengenai pentingnya kekebalan bawaan dalam resistensi terhadap otitis media. Song *et al* mengamati ekspresi TLR2 dan TLR4 pada telinga tengah tikus yang mengalami otitis media. Hirano *et al* dan Leichtle *et al* menemukan bahwa mutasi pada TLR4 menghasilkan perpanjangan perlangsungan otitis media pada tikus. MacArthur *et al* mengamati terjadinya otitis media spontan pada tikus dengan defisit TLR4 dan mengidentifikasi *Klebsiella oxytoca* sebagai patogen (Li, 2013). Dalam penelitian pada hewan lainnya, ditemukan bahwa kekurangan atau ketiadaan gen yang mengkodekan reseptor TLR2, TLR4, TLR9 atau penurunan pensinyalan *Tumor Necrosis Factor* (TNF), c-Jun N-terminal Kinase 1 (JNK1), dan c-Jun N-terminal Kinase 2 (JNK2) menyebabkan pemulihan otitis media yang abnormal (Preciado, 2017).

Studi pada manusia juga 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

(Jesic, 2014). Preciado, 2017 dalam laporan terbarunya mengenai hubungan 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). 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).

Toll-like Reseptor (TLR4) spesifik terhadap lipopolisakarida gram negatif dan sampai saat ini, berbagai studi tentang mikrobiologi kuman penyebab OMSK mengemukakan bahwa patogen penyebab terbanyak adalah kuman aerob gram negatif *Pseudomonas aeruginosa* (Harshika, 2015; Pancawati, 2016). Di Makassar, penelitian mengenai Toll-like Reseptor (TLR) belum pernah dilakukan pada otitis media supuratif kronik. Oleh karena itu, kami tertarik untuk meneliti :

“ Analisis Ekspresi Toll-like Receptors 4 (TLR4) pada Penderita Otitis Media Supuratif Kronis dengan Kolesteatoma dan Tanpa Kolesteatoma “

B. Rumusan Masalah

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



Apakah kadar TLR4 berbeda antara penderita otitis media supuratif kronis dengan kolesteatoma dengan pada penderita otitis media supuratif kronis tanpa kolesteatoma ?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Menganalisis ekspresi TLR4 pada penderita otitis media supuratif kronis dengan dan tanpa kolesteatoma.

2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui kadar TLR4 pada sekret telinga tengah penderita otitis media supuratif kronis dengan dan tanpa kolesteatoma.
- b. Mengetahui kadar TLR4 pada mukosa telinga tengah penderita otitis media supuratif kronis dengan dan tanpa kolesteatoma.
- c. Mengetahui perbandingan antara kadar TLR4 pada sampel sekret dan sampel mukosa pada penderita otitis media supuratif kronis dengan dan tanpa kolesteatoma.
- d. Mengetahui hasil kultur bakteri patogen pada otitis media supuratif kronis dengan dan tanpa kolesteatoma.

D. Manfaat Penelitian

penelitian ini diharapkan memberikan informasi mengenai kadar 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.

E. Hipotesis Penelitian

Kadar TLR4 lebih tinggi pada pada penderita otitis media supuratif kronis dengan kolesteatoma dibandingkan pada penderita otitis media supuratif kronis tanpa kolesteatoma.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

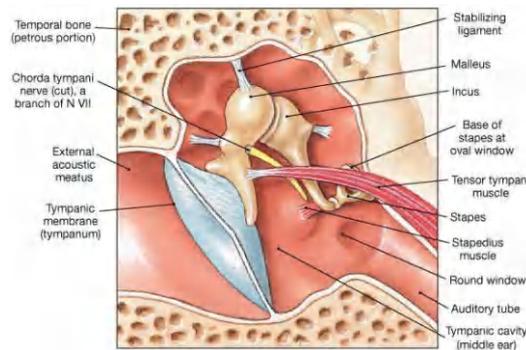
A. Anatomi dan Fisiologi Telinga Tengah



1. 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 superiornya adalah tegmen timpani, batas inferiornya 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 ke dalam 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; Dhingra, 2014).





Gambar 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 (Standring, 2008; Snell, 2011).

Membran timpani (MT) merupakan lapisan cekung tipis berbentuk oval, yang membentuk sudut 55° dengan dinding dasar liang telinga, dan diameter terbesar pada posterosuperior hingga anteroinferior. Membran timpani membentuk penebalan cincin fibrokartilago pada lingkarnya yang disebut anulus timpanikus. Bagian MT di atas lipatan



maleolus tersebut disebut pars flaksida, sedangkan bagian bawahnya disebut pars tensa. Membran timpani merupakan struktur berbentuk cekungan dengan bagian yang paling dalam pada daerah umbo. 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 (Standring, 2008).

Tuba Eustachius adalah suatu saluran yang terdiri dari mukosa, kartilago, jaringan lunak, otot-otot perituba dan sulkus tulang sfenoid di superiornya. Tuba Eustachius terdiri atas tulang rawan pada dua pertiga anterior ke arah nasofaring dan sepertiga posterior terdiri atas tulang ke arah kavum timpani. Bentuk tuba Eustachius seperti dua buah kerucut yang bertemu di bagian puncak. Tempat pertemuan ini disebut *istmus* yang biasanya berlokasi pada pertemuan bagian tulang dan tulang rawan. *Istmus* ini berukuran tinggi 2 mm dan lebar 1 mm. Saluran yang kearah nasofaring tinggi lumen menjadi 8-10 mm, dengan lebar 1-2 mm. Tuba Eustachius berkembang hingga mencapai ukuran seperti dewasa pada usia 7 tahun dengan panjang sekitar 36 mm, sedangkan pada bayi sekitar 18 mm. Pada orang dewasa, tuba eustachius membentuk sudut 45° terhadap bidang horizontal, sedangkan pada bayi bervariasi dari

horizontal hingga membentuk sudut *sekitar* 10° terhadap bidang horizontal serta tidak membentuk sudut pada istmus tetapi menyempit.



Sudut yang menghubungkan antara tensor veli palatini dan kartilago bervariasi pada bayi, sedangkan relatif stabil pada dewasa (Flint, 2010; 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, 2007; Flint, 2010).

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, 2007).

Arteri faringeal ascenden dan arteri meningea media merupakan



arteri yang memperdarahi tuba Eustachius. Tuba Eustaschius 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 (Standring, 2008; Snell, 2011).

2. Fisiologi Telinga Tengah

a. Fisiologi Tuba Eustachius

Tuba eustachius memiliki tiga fungsi fisiologi terhadap telinga yaitu :

- 1) Ventilasi kavum timpani dan sel-sel udara mastoid di telinga tengah.

Fungsi ventilasi mengatur agar tekanan udara di telinga tengah sama dengan tekanan udara luar dengan cara kontraksi dari otot tensor veli palatini pada saat menelan yang menyebabkan tuba eustachius terbuka secara periodik, sehingga dapat mempertahankan tekanan udara di telinga tengah mendekati normal. Fungsi ventilasi tuba eustachius ini berkembang sesuai usia dimana pada anak tidak sebaik pada orang dewasa (Bluestone, 2007; Flint, 2010).

Drainase sekret telinga tengah.

Terdapat dua mekanisme drainase tuba eustachius, yaitu



drainase mukosilia dan muskular. Drainase mukosilia yaitu pergerakan silia bermula dari bagian telinga tengah kemudian makin ke distal dan aktif menuju tuba eustachius untuk membersihkan sekresi di telinga tengah. Drainase muskular disebut aksi pompa yaitu pemompaan drainase sekret dari telinga tengah ke nasofaring yang terjadi pada saat tuba eustachius menutup secara pasif (Bluestone, 2007; Flint, 2010).

3) Proteksi infeksi yang berasal dari daerah nasofaring.

Proteksi ini dapat terjadi yaitu melalui anatomi fungsional tuba eustachius-telinga tengah, pertahanan mukosiliar dari lapisan membran mukosa dan pertahanan imunologi lokal. Sebagai contoh pada saat kita mengunyah maka bagian akhir proksimal tuba eustachius akan terbuka, namun sekret yang berasal dari nasofaring tidak dapat masuk ke telinga tengah karena terdapat *ismust* pada tuba eustachius. Perlindungan telinga tengah-mastoid juga dilakukan oleh epitel respiratori lumen tuba eustachius dengan cara pertahanan imunologi lokal maupun pertahanan mukosilia, yaitu drainase (Bluestone, 2007; Flint, 2010).

b. Fisiologi Sekret Mukus Telinga Tengah

Telinga tengah secara terus menerus menghasilkan sekret mukus yang ditransportasi oleh silia melewati mukosa telinga tengah menuju ke 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 (Bailey, 2014).

B. Otitis Media Supuratif Kronik

1) Defenisi

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).

2) Klasifikasi

Secara klinis OMSK dapat dibagi atas 2 tipe yaitu:

a. Tipe *tubotimpanal* (tipe mukosa = tipe aman = tanpa kolesteatoma).

cara 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 (Dhingra, 2014; Bailey, 2014)

- b. Tipe atikoantral (tipe epitelial = tipe bahaya = dengan kolesteatoma). Pada tipe atikoantral ditemukan adanya kolesteatom yang berbahaya. Perforasinya terletak di atik atau marginal. Penyakit atikoantral lebih sering mengenai pars flaksida dan khasnya dengan menghasilkan kolesteatom. 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 (Dhingra, 2014; Bailey, 2014).

Kolesteatoma dapat dibagi atas dua jenis :

- a. Kolesteatoma kongenital, yaitu kolesteatoma yang terbentuk pada masa embrionik dan ditemukan pada telinga dengan membran timpani utuh tanpa tanda-tanda infeksi.
- b. Kolesteatoma akuisita, yaitu kolesteatoma yang terbentuk setelah

lahir, jenis ini terbagi atas dua :

1. Kolesteatoma akuisita primer, yaitu kolesteatoma yang terbentuk tanpa didahului oleh perforasi membran timpani.



2. Kolesteatoma akuisita sekunder, yaitu kolesteatoma yang terbentuk setelah adanya perforasi membran timpani (Bailey, 2014).

3) 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, 2007).

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 haemoliticus*, *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).

4) Patofisiologi

OMSK terjadi karena proses patologi telinga tengah yang didahului kelainan fungsi tuba dan merupakan faktor penyebab utama dari media. Pencegahan invasi kuman ke telinga tengah yang



terganggu, sehingga kuman masuk ke dalam telinga tengah dan terjadi peradangan (Bluestone, 2007; Bailey, 2014).

Patofisiologi telinga tengah sebagai berikut : (Bluestone, 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, 2007; Bailey, 2014).

Pada OMSK tipe atikoantral, prosesnya biasanya dimulai pada



daerah tersebut, disebut juga tipe 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. Banyak teori yang dikemukakan oleh para ahli tentang patogenesis kolesteatoma (Meyer, 2014).

Patogenesis kolesteatoma kongenital masih belum diketahui secara pasti dan masih menjadi perdebatan. Ada beberapa teori patogenesis kolesteatoma kongenital

a. 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.

b. 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.

c. Teori inklusi

Pada kondisi inflamasi yang berulang, terdapat peningkatan risiko adanya retraksi, perlekatan dan pelepasan membran timpani dari ang-tulang pendengaran. Pada proses pelepasan membran



timpani, beberapa sel dari membran timpani menjadi terperangkap pada kavum timpani dan membentuk kolesteatoma.

d. 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 (Flint, 2010; Meyer, 2014).

Beberapa teori patogenesis pada kolesteatoma akuisita antara lain :

a. Kolesteatoma akuisita primer

1. Teori invaginasi

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

2. Teori hiperplasia 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 (Meyer, 2014).

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. Apabila mukosa telinga tengah terganggu karena inflamasi, infeksi atau trauma karena perforasi membran timpani, *mucocutaneous junction* secara teori bergeser ke kavum timpani (Flint, 2010; Meyer, 2014).

5). Diagnosis

Diagnosis OMSK ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisis, dan pemeriksaan penunjang, sebagai berikut.

Amnesis



a. Telinga berair (*otorrhoe*).

Sekret bersifat purulen (kental, putih) atau mukoid (seperti air dan encer) tergantung stadium peradangan. Sekret yang mukoid 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 tuberculosis (Dhingra, 2014).

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 (Bailey, 2014).

c. Otagia (nyeri telinga)

Nyeri tidak lazim dikeluhkan penderita OMSK dan bila ada merupakan suatu tanda yang serius. Pada OMSK keluhan nyeri dapat karena terbendungnya drainase pus. Nyeri dapat berarti adanya ancaman komplikasi akibat hambatan pengaliran sekret, terpaparnya durameter atau dinding sinus lateralis, atau ancaman pembentukan abses otak (Dhingra, 2014).

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 kolesteatom (Dhingra, 2014).

e. Tinitus

Bisa saja muncul dan sulit untuk menyembuhkan gejala (Dhingra, 2014).

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 (Bailey, 2014).

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* (Bailey, 2014).

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 (Bailey, 2014).

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 (Dhingra, 2014; Bailey, 2014).

b. Pemeriksaan Radiologi

a) Foto Polos.

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

b) CT-Scan temporal bone potongan axial dan coronal.

Merupakan *gold standar* 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 (Flint, 2010; Dhingra, 2014).

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 (Flint, 2010).

c) Penatalaksanaan

Prinsip pengobatan tergantung dari jenis penyakit dan luasnya lesi, 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 topical (Flint, 2010; Dhingra, 2014).

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 (Flint, 2010; Dhingra, 2014).

7). Komplikasi

Paparella dan Shumrick membaginya dalam :

- a. Komplikasi intratemporal : mastoiditis, petrositis, parese fasialis, labirintitis, abses citelli, abses bezold.
- b. Komplikasi intrakranial : abses ekstradural, thrombosis sinus lateralis, abses subdural, meningitis, abses otak, hidrosefalus (Flint, 2010).



nitias *innate*

C. Immunologi

Sistem imun terdiri atas berbagai jenis molekul bioaktif terlarut, sitokin, protein, dan sel-sel yang secara kolektif menghasilkan jejaring proses biokimiawi multifaset yang mengenal dan melindungi individu terhadap serangan protein dan antigen *non-self*. Untuk menghasilkan perlindungan dan mempertahankan status homeostatis normal, sistem imun menghasilkan dua bentuk respon imun, yaitu :

- a. Sistem imun bawaan/ alamiah/ nonspesifik/ natural/ *innate native/ non adaptif*.
- b. Sistem imun didapat/ spesifik/ adaptif/ *acquired*.

Mekanisme imunitas spesifik timbul atau bekerja lebih lambat dibanding imunitas non spesifik (Kresno, 2018; Bratawidjaja, 2014).

Imunitas *innate* dapat bekerja dimana saja dalam tubuh kita terutama pada bagian terluar tubuh yaitu di permukaan luar tubuh. Ada 3 fungsi imunitas *innate* :

- a) Respon awal terhadap mikroba untuk mencegah, mengontrol, dan menghilangkan infeksi.
- b) Memicu timbulnya imunitas adaptif terhadap patogen dan mempengaruhi penampilan imunitas adaptif agar lebih optimal mengeliminasi patogen sesuai tipe patogen (ekstraseluler atau seluler).



- c) Mengeliminasi sel-sel mati dan produknya sehingga proses penyembuhan jaringan dapat berlangsung (Wahid, 2016).

Imunitas *innate* tampil dalam 2 (dua) bentuk respon :

- a) Respon inflamasi, berupa pengerahan leukosit dan protein plasma yang beredar dalam darah ke jaringan yang terinfeksi untuk mengeliminasi patogen atau jaringan yang mengalami kerusakan untuk membersihkan jaringan bersangkutan.
- b) Efek anti virus, melalui dua acara, yaitu menghentikan aktivitas sel yang dimasuki virus agar tidak memfasilitasi replica virus dan mengerahkan sel NK untuk membunuh sel terinfeksi virus agar virus tidak memiliki tempat hidup dalam tubuh manusia. (Abbas, 2014; Wahid, 2016).

Pada patogen telah ada penanda dalam bentuk molekul yang akan dikenal oleh pertahanan manusia (sistem imunitas *innate*). Karakteristik molekul penanda pada patogen yaitu :

- a) Penanda itu hanya milik patogen, tidak ada pada sel manusia (mamalia). Sehingga disebut *Pathogen-Associated Molecular Patterns* (PAMPs). PAMPs ini berbeda-beda tergantung jenis patogen (virus, bakteri gram negatif, bakteri gram positif, dan jamur), tetapi satu jenis PAMPs dapat ditemukan pada jenis patogen yang berbeda.
- b) Penanda itu sangat vital untuk kehidupan patogen. Sehingga

panjang zaman tidak bisa berubah (mutasi) misalnya *double-stranded RNA* pada virus, LPS (lipopolisakarida) pada bakteri gram negatif, *lipoteichoic acid* pada bakteri gram positif, dll. (Wahid, 2016).



Imunitas *innate* dapat mengenali molekul endogenous yang diproduksi atau dilepas oleh sel yang rusak atau mati, disebut *Damaged-Associated Molecular Patterns* (DAMPs). Kematian atau kerusakan sel dapat terjadi akibat infeksi atau sebab lain seperti racun kimia, trauma, terbakar, atau iskemia/hipoksia (*steril injury*) (Wahid, 2016).

Tabel 1. PAMPs dan DAMPs pada imunitas *innate*

PAMPs		Jenis mikroba	DAMPs	
Asan nukleik	ssRNA	Virus	<i>Stress-induced proteins</i>	HSPs
	dsRNA	Virus		
	CpG			
Protein	Pilin	Bakteri	Kristal	Monosodium urat
	Flagellin	Bakteri		
<i>Cell wall lipids</i>	LPS	Bakteri gram negatif	Protein nuklear	HMGB1
	<i>Lipoteichoic acid</i>	Bakteri gram positif		
Karbohidrat	Mannan	Jamur, Bakteri		
	<i>Dectin glocans</i>	jamur		

ssRNA : *single-stranded RNA*; dsRNA : *double-stranded RNA*; CpG : *cytidine-guanine dinucleotide*; LPS : *lypopolysacharide*; HSPs : *heat shock protein*; HMGB1 : *high-mobility group box 1*.

Sumber : Wahid, 2016



ada dua perangkat pada imunitas *innate* untuk mengenali PAMPs

DAMPs, yaitu :

1) *Pattern Recognition receptors (PRRs)*

PRRs berada pada berbagai sel yang berperan dalam imunitas *innate* seperti fagosit (makrofag, neutrofil, dan sel denritik) dan sel epitel yang membatasi tubuh dengan dunia luar. PRRs ini bisa berada (diekspresikan) pada membran plasma, membran endosomal, dan dalam sitoplasma (sitosolik) yang berarti imunitas *innate* bisa merespon kehadiran mikroba di luar dan di dalam makrofag, neutrofil, dan sel denritik (sebelum dan sesudah difagositosis) (Wahid, 2016). Makrofag memainkan peran sentral dalam kekebalan bawaan dari telinga tengah. Makrofag telah terbukti menjadi komponen seluler utama dari sekret telinga tengah yang ada pada manusia (Mittal, 2014b; Wahid, 2016).

Tabel 2. Cell-associated Pattern Recognition Receptors (PRRs) pada imunitas *innate*

PRRs	Lokasi	Contoh	PAMP/DAMP ligand
<i>Toll-like Receptors (TLRs)</i>	Membran plasma dan membran endoseomal sel denritik, fagosit, sel B, sel endotel, dll	TLR 1-9	LPS, <i>peptidoglycans</i> , produk sel rusak
<i>NOD-like Receptors (NLRs)</i>	Sitoplasma fagosit, sel epitel, dan sel lain	NOD1/2 NLRP family (<i>inflammasome</i>)	Flagellin, LPS, Kristal urat, produk sel rusak
<i>RIG-like Receptors (RLRs)</i>	Membran plasma fagosit	RIG-1, MDA-5	RNA virus
<i>C-type lectin-like receptors</i>	Membran plasma fagosit	Reseptor mannose Dektin	Karbohidrat pada permukaan mikroba dengan terminal mannose dan fructose Glukan pada dinding sel jamur



<i>Scavenger receptors</i>	Membran plasma fagosit	CD36	<i>Microbial diacylglycerides</i>
<i>N-formyl met-leu-phe receptors</i>	Membran plasma fagosit	FPR dan FPRL1	Peptida mengandung residu N-formylmethionyl
NOD : <i>Nucleotide Oligomerization Domain-containing protein</i> ; RIG1 : <i>Retinoid acid-Inducible Gene 1</i> ; MDA-5 : <i>Melanoma Differentiation-Associated gene 5</i> .			

Sumber : Wahid, 2016

2) Soluble Recognition Molecules (SRMs)

Berbagai protein dalam darah dan cairan ekstraseluler yang dapat mengenal PAMPs disebut SRMs (Wahid, 2016).

2. Toll-like Reseptor (TLR)

Toll-like Reseptor (TLR) merupakan salah satu family PRR yang terdapat pada beberapa tipe sel dan merupakan reseptor yang memegang peranan penting dalam imunitas *innate* (Abbas, 2010). Toll-like Reseptor ditemukan pertama kali pada *Drosophila* sebagai protein Toll. Toll-like Reseptor terutama mengenal sejumlah besar patogen yang berhubungan dengan PAMP seperti yang ditemukan pada sejumlah besar komponen patogen virus, bakteri, jamur, bahkan protozoa seperti DNA, LPS bakteri gram negatif, lipoprotein dan polisakarida zimosan jamur. TLR terutama ditemukan pada makrofag,

denritik, neutrofil, eosinofil, sel epitel, dan keratinosit (Bratawidjaja, 4).



Terdapat 13 jenis TLR pada manusia dan dinamakan TLR1 sampai TLR13. Semua TLR mengikat ligan yang merupakan komponen mikroba. Tabel 3 menunjukkan klas-klas TLR tersebut (Shi, 2011; Mahla, 2013; Bratawidjaja, 2014).

Tabel 3. Toll-like Reseptor pada imunitas *innate* mamalia

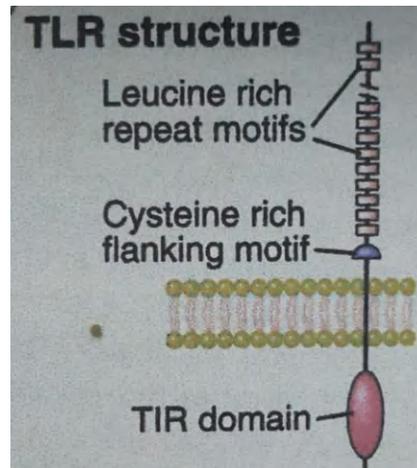
Jenis TLR	Ligan	Mikroba sasaran
TLR1	Lipopeptida triasil Protein yang berikatan dengan GPI	Mikobakteri Tripanosoma
TLR2	Peptidoglikan Lipoprotein Zimosan	Bakteri gram positif Mikobakteri Ragi dan jamur lain
TLR3	dsRNA	Virus
TLR4	LPS Protein F	Bakteri gram negatif RSV
TLR5	Flagelin Lipopeptida diasil	Bakteri Mikobakteri
TLR6	Zimosan	Ragi dan jamur
TLR7	ssRNA	Virus
TLR8	ssRNA Dinukleotida tidak dimetilasi oleh CPG	Virus DNA bacterial
TLR9	Dinucleotida infeksi virus herpes	Beberapa virus herpes
TLR10	Triacylated lipopeptides	
TLR11	Profilin	Toxoplasma gondii
TLR12	Profilin	Toxoplasma gondii
TLR13	Ribosom RNA bakteri sequence "CGGAAAGACC"	Virus, Bakteri

Sumber : Shi, 2011; Mahla, 2013; Bratawidjaja, 2014



struktur molekul TLR terdiri dari region ekstraseluler (LRR) yang
 cine terdiri 24-29 asam amino dan region intraseluler (pada region

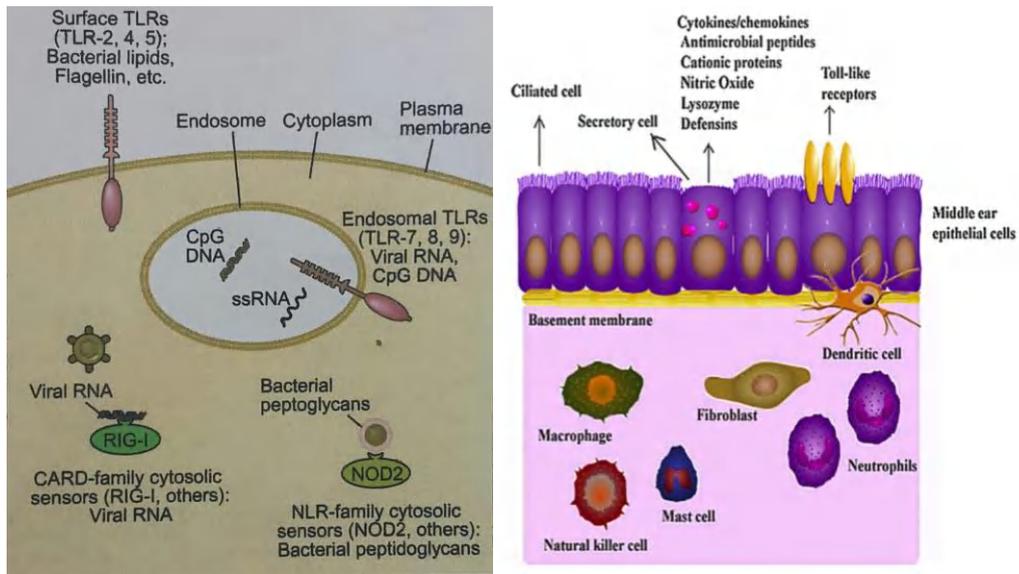
ekor sitoplasma) yang disebut TIR domain terdiri 200 asam amino (Abbas, 2010).



Gambar 2. Struktur *Toll-like Receptor* (TLR) (Abbas, 2010)

TLR ditemukan pada permukaan membran sel dan di dalam sel yang dapat mengenali mikroba pada lokasi seluler yang berbeda. TLR1, 2, 4, 5, dan 6 terdapat pada permukaan membran sel, sedangkan TLR3, 7, 8, dan 9 terdapat di dalam sel pada retikulum endoplasma dan endosom (Abbas, 2010).

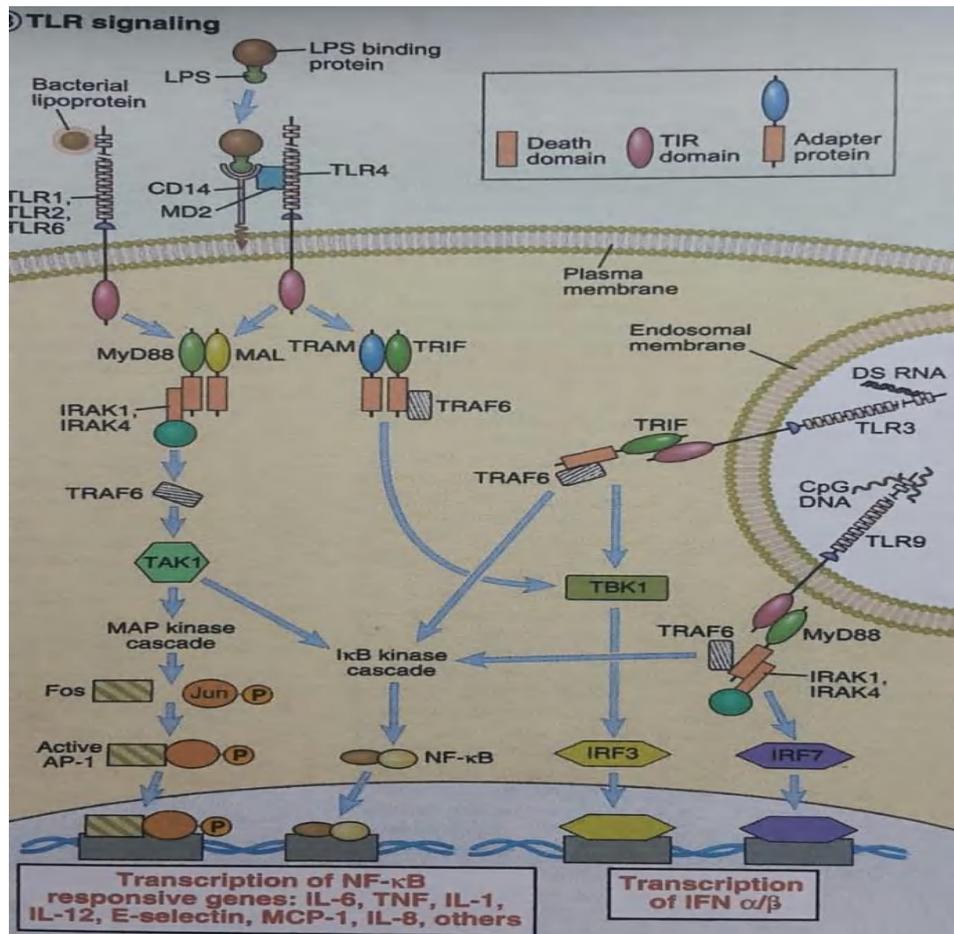




Gambar 3. Lokasi Toll-like Reseptor (TLR) (Abbas, 2010, Mittal, 2014b)

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 4. Toll-like Reseptor (TLR) *signaling pathway* (Abbas, 2010)

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).

3. Peran Toll-like Reseptor (TLR) pada OMSK



Penyakit infeksi kronis, termasuk otitis media, telah dikaitkan dengan profil genetik tertentu. Genetika sangat penting dalam genesis infeksi yang melibatkan peradangan di telinga tengah.

Studi pada kelompok keluarga dan orang coba kembar telah membuktikan tingginya heritabilitas otitis media. Beberapa faktor dan banyak gen terlibat dalam kecenderungan otitis media. Faktor risiko genetik yang terlibat termasuk *signaling pathway Transforming Growth Factor Beta* (TGF β), gen musin, *vascular endothelial growth factor*, **Toll-like reseptor (TLR)**, 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).

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).

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

eri dengan cepat mengaktifkan respon imun mukosa inang,



menginduksi infiltrasi leukosit, hiperplasia mukosa dan efusi telinga tengah (Si, 2014).

Data terbaru telah menunjukkan peran kritis Toll-like reseptor (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 *Pathogen Associated Molecular Patterns* (PAMP) melalui *Pattern Recognition receptor* (PRR), seperti *Toll-like receptor* (TLR). Aktivasi TLR menyebabkan mobilisasi molekul imun bawaan lainnya, seperti sitokin, kemokin, dan interferon, protease, defensin, kolektin, lisozim, laktoferin, dan intermediet antimikroba lainnya. Meskipun TLR diperlukan untuk melawan invasi mikroba, respon abnormal TLR juga menyebabkan perkembangan banyak penyakit (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 subtype TLR, TLR2 dan TLR4 memainkan peran penting dalam menentukan hasil akhir infeksi selama otitis media. TLR2 terikat dengan berbagai macam ligan molar seperti peptidoglikan, asam lipoteikoat dan lipatrotein. Di sisi

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). Sebaliknya, over ekspresi dari TLR juga didapatkan pada infeksi yang berat (Hirai, 2013).

Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa kemampuan beberapa individu untuk merespons ligan TLR secara tepat dapat dirusak oleh *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) dalam gen TLR, yang menyebabkan perubahan preferensi pada penyakit infeksi atau inflamasi. *Single nucleotide polymorphism* (SNP) adalah varian umum yang ditemukan pada rasio lebih dari 1%.

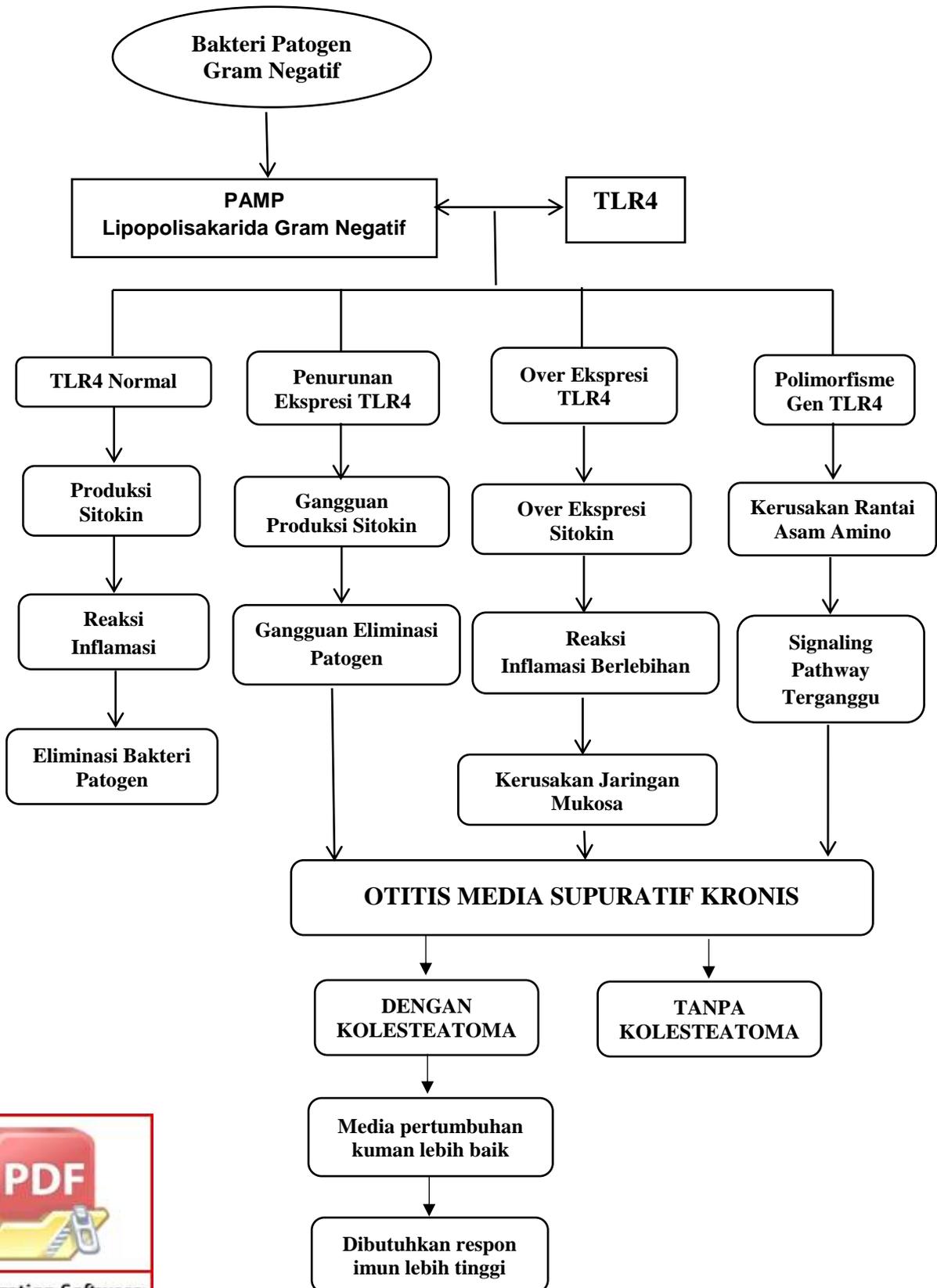
Single nucleotide polymorphism (SNP) dapat mengubah karakteristik urutan asam amino, mempengaruhi level ekspresi. *Single nucleotide polymorphism*



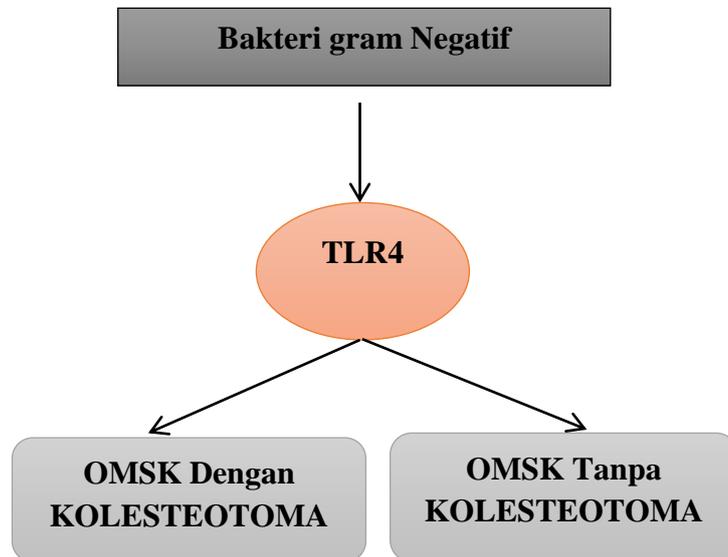
(SNP) dalam gen yang mengkodekan TLR4 seperti, Asp299Gly, Thr399Ile dan 3725G> C merupakan sesuatu yang fokus untuk diteliti. *Single nucleotide polymorphism* (SNP) pada TLR dapat terjadi pada pasien OMSK, menyebabkan kurangnya ekspresi TLR (Si, 2014).



D. Kerangka Teori



E. Kerangka Konsep



Keterangan :



Variabel Antara



Variabel Independen



Variabel Dependen



BAB III

METODE PENELITIAN

A. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan studi *cross sectional* yang bersifat analitik observasional.

B. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan di Poliklinik THT-KL RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan RS. UNHAS selama periode waktu Januari - Maret 2019.

C. Populasi Penelitian

Populasi penelitian adalah penderita otitis media supuratif kronis yang datang berobat di Poliklinik THT-KL RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan RS. UNHAS selama periode waktu Januari - Maret 2019.

D. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel

Sampel adalah seluruh populasi terjangkau yang memenuhi kriteria penelitian dan sampel penelitian diambil dari populasi penelitian yang telah teridentifikasi dan memenuhi kriteria. Pengambilan sampel dilakukan

consecutive sampling, yaitu semua penderita otitis media supuratif tanpa kolesteatoma dan dengan kolesteatoma yang memenuhi



kriteria inklusi. Pasien dengan OMSK bilateral hanya dilakukan pengambilan sampel pada satu sisi telinga saja.

E. Besar Sampel

Besar sampel dihitung berdasarkan Tabel Wilcoxon Rank-Sum, untuk kelompok penderita otitis media supuratif kronis tanpa kolesteatoma dan dengan kolesteatoma jumlah minimum sampel masing-masing 5. Pada penelitian ini jumlah sampel sebesar 30 (10 pasien OMSK dengan kolesteatoma dan 20 pasien OMSK tanpa kolesteatoma).

F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

1. Kriteria Inklusi

- a. Penderita otitis media supuratif kronis aktif dengan dan tanpa kolesteatoma.
- b. Penderita usia 1-60 tahun.
- c. Bersedia menjadi sampel penelitian.
- d. Tidak dibatasi oleh suku, ras, jenis kelamin, agama dan keadaan sosial ekonomi.

2. Kriteria Eksklusi

- a. Bekas otitis media.
- b. Otitis media supuratif akut (OMSA).

otitis media serosa/efusi (OME)

kolesteatoma kongenital

riwayat penyakit infeksi kronis lainnya.



- f. Penderita menolak ikut dalam penelitian.

G. Ijin Penelitian dan Ethical Clearance

Dalam pelaksanaan penelitian ini, setiap tindakan dilakukan atas seijin penderita/orang tua penderita melalui lembar *informed consent* dan dinyatakan memenuhi persyaratan etik untuk dilaksanakan dari Komisi Etik Penelitian Biomedik pada Manusia Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan surat rekomendasi persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) RSPTN UH – RSWS, Nomor : 1122 / H4.8.4.5.31 / PP36-KOMETIK / 2018.

H. Metode Pengumpulan Data

1. Bahan dan Alat Penelitian

- a. Alat diagnostik THT
- b. ELISA kit untuk TLR4 (merk *Bioassay Technology Laboratory*)
- c. Kapas lidi steril (aplikator swab)
- d. Tabung Eppendorf berisi *Phosphate Buffer Saline* (PBS)
- e. Alkohol 70 %
- f. Spekulum telinga
- g. Tabung reaksi yang berisi medium transport BHIB (*Brain Heart Infusion Broth*) untuk bakteri aerob.

h. Rak tabung

i. Cawan Petri

j. Pipet



- k. Pinset
- l. Lampu spritus

2. Cara Kerja

- a. Dilakukan anamnesis.
- b. Dilakukan pemeriksaan THT-KL : otoskopi, rinoskopi anterior, dan faringoskopi.
- c. Dilakukan pemeriksaan *CT-Scan Temporal Bone* potongan axial.
- d. Dilakukan pengambilan sampel sekret telinga dengan *swab* sebanyak 2 kali di poliklinik rawat jalan. Satu untuk pemeriksan TLR4 dan swab lain untuk pemeriksaan kultur bakteri patogen. Sebelum pengambilan sekret, dilakukan desinfeksi liang telinga luar dengan alkohol 70 %. Selanjutnya spekulum telinga steril dipasang pada liang telinga kemudian dilakukan *swab* sekret telinga tengah dengan aplikator *swab* steril.
- e. Dilakukan pengambilan jaringan mukosa telinga tengah di kamar operasi menggunakan kuret/forsep dibawah anestesi umum.
- f. Pemeriksaan kultur bakteri patogen menggunakan agar *Mac Concey* dan pewarnaan gram untuk identifikasi bakteri.
- g. Pemeriksaan TLR4 dengan ELISA Kit untuk TLR4 merk *Bioassay Technology Laboratory*.



nik Pemeriksaan

A. Pemeriksaan TLR4 dengan ELISA

Kit Elisa TLR4 yang digunakan pada penelitian ini adalah *Human Toll-like Reseptor 4 ELISA Kit* merk Bioassay Technology Laboratory dengan rentang kurva standar pengukuran sebesar 0,05 ng/ml – 15 ng/ml dengan sensitivitas 0,027 ng/ml.

a) Persiapan Sampel

Semua sampel sekret dan mukosa telinga tengah diukur konsentrasinya dengan *larutan commasie blue* untuk menguji apakah sampel berada dalam kisaran kurva standar. Sampel yang tidak berada dalam kisaran kurva standar dilakukan pengenceran. Pada uji konsentrasi didapatkan konsentrasi sampel terendah adalah 0.04 ng/ml. Selanjutnya dilakukan penyamaan konsentrasi pada semua sampel sampai didapatkan konsentrasi optimal sesuai kurva standar.

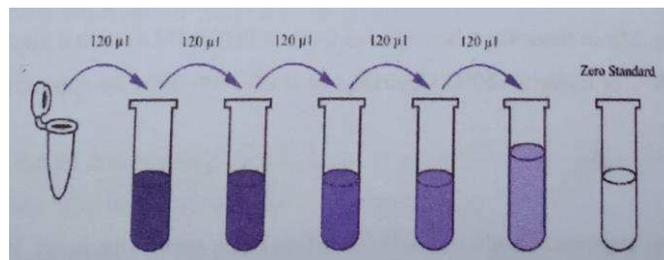
1. Sampel sekret telinga tengah : kumpulkan dengan tabung steril supernatan yang dikeluarkan dengan hati-hati. ketika memeriksa komponen di dalam sel, gunakan PBS (PH 7,2-7,4) untuk mencairkan suspensi sel dengan konsentrasi sel sekitar 1 juta / ml. Sel dilisiskan melalui siklus pembekuan berulang-ulang untuk mengeluarkan komponen di dalamnya.
2. Sampel jaringan mukosa telinga tengah : Cincang jaringan dan bilas dalam keadaan dingin dengan PBS (0,01 M, PH = 7,4) untuk menghilangkan kelebihan darah secara



menyeluruh. Jaringan homogenat kemudian disentrifugasi selama 5 menit pada 5000 xg untuk mendapatkan supernatant.

b) Persiapan Reagen

1. Bawa semua reagen pada suhu kamar (18 ~ 25 °C) sebelum digunakan.
2. Larutan standar : Campurkan 120 ul standar (16 ng/ml) dengan 120 ul pengenceran standar untuk menghasilkan larutan stok standar 8 ng/ml. Biarkan standar selama 15 menit dengan guncangan lembut sebelum membuat pengenceran. siapkan duplikat standard point dengan pengenceran serial larutan stok standar (8 ng / ml) 1: 2 dengan pengencer standar untuk menghasilkan 4 ng / ml, 2 ng / ml, 1 ng / ml, dan 0,5 ng / ml larutan. Pengencer standar berfungsi sebagai standar nol (0 ng / ml). solusi yang tersisa harus dibekukan pada -20 0c dan gunakan dalam waktu satu bulan. solusi larutan standar yang disarankan adalah sebagai berikut.



c) Prosedur Uji Assay



1. Siapkan semua reagen, larutan standar, dan sampel.
Prosedur pengujian dilakukan pada tempat dengan suhu ruangan.
2. Tentukan jumlah strip/*well* yang dibutuhkan untuk pengujian.
Well yang tidak digunakan disimpan dalam lemari pendingin dengan suhu 2-8 °C.
3. Masukkan 50 ul larutan standar ke dalam well standar.
jangan menambahkan antibody ke dalam well standar karena larutan standar berisi antibody biotinylated.
4. Masukkan 40 ul larutan sampel ke dalam well sampel kemudian tambahkan 10 ul antibodi anti TLR4 ke dalam well sampel. setelah itu tambahkan 50 ul streptavidin-HRP ke dalam weel sampel dan well standar (tidak pada well kontrol *blank*). Tutup plate dengan *sealer* kemudian inkubasi selama 60 menit pada suhu 37 °C.
5. Buka *sealer* kemudian cuci dengan larutan *wash buffer* sebanyak 5 kali. *Plate* direndam dengan 0,35 ml wash buffer selama 30-60 detik pada tiap pencucian. Keringkan *plate* dengan *tissue*.
6. masukkan 50 ul *substrat solution A* pada masing-masing *well* kemudian 50 ul *substrat solution B* pada masing-masing *well*. Tutup plate dengan *sealer* baru kemudian inkubasi aselama 10 menit pada suhu 37 °C di tempat gelap.



7. Tambahkan 50 ul *stop solution* pada masing-masing *well*. Larutan yang sebelumnya berwarna biru segera akan berubah menjadi warna kuning.
8. Tentukan densitas optik (nilai OD) masing-masing *well* sekaligus dengan pembaca *mikroplate* yang disetel ke 450 nm.

B. Pemeriksaan Bakteriologis

- a. Hari I : Sampel yang berada pada tabung yang berisi media transport BHIB dikeluarkan dan ditanam pada media penyubur dan di atas plate agar darah biasa (agar *Mac Concey*) dan dilakukan pengamatan pada incubator dengan temperatur 35-37 °C selama 18-24 jam.
- b. Hari II : Media dikeluarkan dari inkubator jika terdapat pertumbuhan bakteri kemudian dilakukan pewarnaan untuk identifikasi bakteri gram positif dan gram negatif.

I. Definisi Operasional

1. **Otitis Media Supuratif Kronis Dengan Kolesteatoma** adalah peradangan mukosa telinga tengah yang didiagnosa berdasarkan anamnesis keluarnya cairan/sekret (*otore*) secara terus menerus maupun hilang timbul lebih dari 2 bulan, pada pemeriksaan otoskopi

menunjukkan adanya perforasi membran timpani disertai adanya sekret atau busuk dan atau keratin putih dari telinga tengah, dan pada



pemeriksaan *CT Scan temporal bone* ditemukan adanya perselubungan dan atau destruksi pada struktur di telinga tengah dan rongga mastoid.

2. **Otitis Media Supuratif Kronis Tanpa Kolesteatoma** adalah peradangan mukosa telinga tengah yang didiagnosa berdasarkan anamnesis keluarnya cairan/sekret (*otore*) secara terus menerus maupun hilang timbul yang lebih dari 2 bulan, pada pemeriksaan fisis ditemukan adanya perforasi membran timpani dengan adanya sekret berbau busuk dari telinga tengah, dan pada pemeriksaan *CT Scan temporal bone* ditemukan adanya penebalan mukosa telinga tengah tanpa erosi tulang.
3. **Mukosa Telinga Tengah** adalah lapisan tipis yang melapisi telinga tengah yang pada kondisi patologis dapat mengalami udem, hipertrofi, polipoid, dan ditumbuhi jaringan granulasi. Cara pengambilan mukosa telinga tengah untuk sampel dilakukan di kamar operasi dibawah anestesi umum melalui timpanotomi anterior atau timpanotomi posterior.
4. **Sekret Telinga Tengah** adalah cairan mukoid atau mukopurulen yang dihasilkan oleh mukosa telinga tengah yang mengalami peradangan atau infeksi. Pengambilan sampel sekret telinga tengah dilakukan di poliklinik rawat jalan dengan menggunakan kapas *swab* steril.
5. **TLR4** adalah salah satu subtipe TLR yang terdapat pada permukaan membran sel yang terikat dengan lipopolisakarida (LPS) dari bakteri

negatif. Kadar TLR4 pada sekret dan mukosa telinga tengah
diukur dengan metode ELISA menggunakan kit ELISA merk *Bioassay*

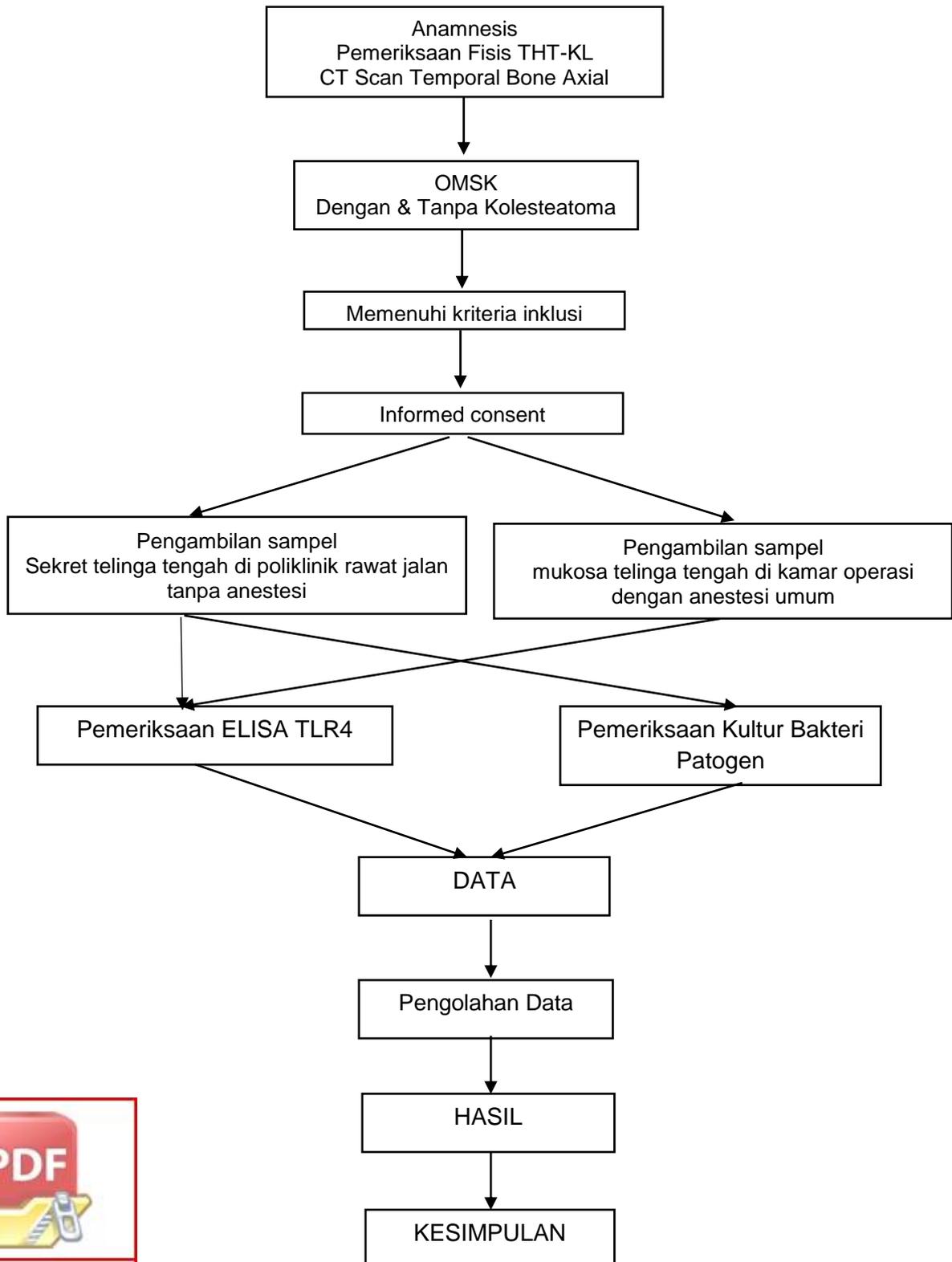


Technology Laboratory dengan hasil yang dinyatakan dalam satuan ng/ml.

6. **Kultur bakteri** adalah suatu metode pembiakan mikroba di laboratorium yang terkendali dengan menggunakan medium agar (agar darah biasa dan agar darah *Mac Concey*) sebagai medium perbenihan.
7. **Pewarnaan Gram** adalah teknik pewarnaan untuk mengidentifikasi bakteri. Dalam proses ini, olesan bakteri yang sudah terfiksasi diberi larutan-larutan zat pewarna kristal violet, larutan yodium, larutan alkohol (bahan pemucat), dan zat pewarna tandingannya berupa zat warna safranin atau air fuchsin.
8. **Bakteri Gram Negatif** adalah bakteri yang mempertahankan zat warna kristal violet sewaktu proses pewarnaan Gram sehingga akan berwarna biru atau ungu di bawah mikroskop. Jenis bakteri gram negatif antara lain : *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Burkholderia cepacia*, *Vbrio alginolyticus*, *Pseudomonas putida*, *Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter koseri*, dan *Enterobacter cloacae complex*.
9. **Bakteri Gram Positif** adalah bakteri yang tidak mempertahankan zat warna kristal violet sewaktu proses pewarnaan Gram sehingga akan berwarna merah atau merah muda di bawah mikroskop. Jenis bakteri gram positif antara lain : *S. haemolyticus*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. ularis*, *S. hominis ssp*, dan *Enterococcus faecalis*.



J. Alur Penelitian



K. Pengolahan dan Analisis Data

Data yang diperoleh dari hasil penelitian dicatat dan dikelompokkan sesuai dengan tujuan dan jenis data. Pengolahan data menggunakan SPSS 24 kemudian dipilih Analisis T-test (*Independent T-test*) untuk melihat perbedaan ekspresi kadar TLR4 antara pasien OMSK dengan kolesteatoma dengan pasien OMSK tanpa kolesteatoma. Hasil uji dianggap signifikan jika nilai $p \leq 0,05$. Hasil analisis ekspresi sampel kemudian disajikan dalam bentuk tabel dan grafik.



BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo dan RS Universitas Hasanuddin, selama periode waktu Januari – Maret 2019. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kadar TLR4 pada penderita otitis media supuratif kronis dengan dan tanpa kolesteatoma pada 30 orang pasien, 10 pasien yang menderita otitis media supuratif kronis dengan kolesteatoma dan 20 pasien yang menderita otitis media supuratif kronis tanpa kolesteatoma. Semua pasien pada kedua kelompok dilakukan pemeriksaan kultur dan identifikasi kuman. Semua pasien pada kedua kelompok dilakukan pemeriksaan kadar TLR4 pada sekret telinga tengah (30 sampel sekret). 5 dari 10 pasien pada kelompok pasien OMSK dengan kolesteatoma juga dilakukan pemeriksaan TLR4 pada mukosa telinga tengah dan 10 dari 20 pasien pada kelompok pasien OMSK tanpa kolesteatoma juga dilakukan pemeriksaan TLR4 pada mukosa telinga tengah (15 sampel mukosa). Total 45 sampel kadar TLR4 untuk kedua kelompok penelitian.



1. Karakteristik Sampel Penelitian

Tabel 4. Karakteristik umur, jenis kelamin, jenis OMSK, dan telinga yang terlibat

Variabel	n (30)	%
Kelompok Umur :		
1 -10 tahun	-	0
11 - 20 tahun	14	46,67
21-30 tahun	5	16,67
31-40 tahun	3	10
41-50 tahun	5	16,67
> 50 tahun	3	10
Jenis Kelamin :		
Laki-Laki	21	70
Perempuan	9	30
Jenis OMSK :		
OMSK tanpa Kolestomatoma	20	66,67
OMSK dengan Kolestomatoma	10	33,33
Telinga yang Terlibat:		
Kanan saja	14	46,67
Kiri saja	8	26,67
Keduanya	8	26,67

Berdasarkan Tabel 4 menunjukkan bahwa umur sampel bervariasi antara 12 hingga 55 tahun dengan sampel terbanyak pada kelompok umur 11-20 tahun sebanyak 14 sampel (46,67 %) disusul kelompok umur 21-30 tahun dan kelompok umur 41-50 tahun masing-masing sebanyak 5 sampel (16,67 %), dan paling sedikit ditemukan pada kelompok umur 31-40 tahun dan kelompok umur > 50 tahun dengan jumlah sampel masing-masing sebanyak 3 sampel (10 %) dan pada kelompok umur 1-10 tahun tidak ditemukan sampel.

Jenis kelamin terbanyak pada penelitian ini adalah laki-laki yaitu sebanyak 21 sampel (70 %) dan perempuan sebanyak 9 sampel (30



%). Sedangkan berdasarkan jenis OMSK didapatkan OMSK tanpa kolesteatoma sebanyak 20 (66,67 %) dan OMSK dengan kolesteatoma sebanyak 10 (33,33 %).

Dari tabel 4 juga diperoleh sebanyak 22 pasien (73,34 %) adalah unilateral yang mana telinga kanan sebanyak 14 pasien atau 46,67 % dan telinga kiri sebanyak 8 pasien atau 26,67 % sedangkan pada kedua telinga sebanyak 8 pasien atau 26,67 %.

2. Hasil Kultur dan Jenis Kuman

Tabel 5. Hasil kultur dan jenis bakteri

	Jenis Kuman	N	%
Gram negatif (n = 21)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10	33,33
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	6,67
	<i>Serratia marcescens</i>	1	3,33
	<i>Serratia rubidaea</i>	1	3,33
	<i>Enterobacter cloacae</i>	1	3,33
	<i>Providentia stuartii</i>	1	3,33
	<i>Proteus mirabilis</i>	2	6,67
	<i>Pantoea spp</i>	1	3,33
	<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	1	3,33
	<i>Acinetobacter iwoffii</i>	1	3,33
Gram positif (n = 9)	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	4	13,33
	<i>Staphylococcus aureus</i>	1	3,33
	<i>Staphylococcus warneri</i>	1	3,33
	<i>Kocuria kraitsinae</i>	2	6,67
	<i>Kocuria varians</i>	1	3,33
Total		30	100,00

Dari tabel 5 di atas menunjukkan bahwa kuman terbanyak pada sampel penelitian secara keseluruhan adalah kuman aerob gram positif. Kuman gram negatif terbanyak adalah *Pseudomonas*



aeruginosa sebanyak 10 kuman (33,33 %) disusul *Proteus mirabilis* dan *Acinetobacter baumannii* masing-masing sebanyak 2 kuman (6,67 %) dan kuman gram positif terbanyak adalah *Staphylococcus haemolyticus* sebanyak 4 kuman (13,33 %) disusul *Kocuria kraitsinae* sebanyak 2 kuman (6,67 %).

Tabel 6. Jumlah kuman pada OMSK tanpa kolesteatoma dan OMSK dengan kolesteatoma

No	Bakteri	Jenis Kuman	Kolesteatom a (-)		Kolesteatoma (+)	
			n	%	n	%
1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Gram (-)	8	40	2	20
2	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Gram (-)	1	5	1	10
3	<i>Serratia marcescens</i>	Gram (-)	1	5	0	0.0
4	<i>Serratia rubidaea</i>	Gram (-)	1	5	0	0.0
5	<i>Enterobacter cloacae</i>	Gram (-)	0	0.0	1	10
6	<i>Providentia stuartii</i>	Gram (-)	1	5	0	0.0
7	<i>Proteus mirabilis</i>	Gram (-)	1	5	1	10
8	<i>Pantoea spp</i>	Gram (-)	1	5	0	0.0
9	<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	Gram (-)	1	5	0	0.0
10	<i>Acinetobacter iwoffii</i>	Gram (-)	0	0.0	1	10
11	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	Gram (+)	3	15	1	10
12	<i>Staphylococcus aureus</i>	Gram (+)	0	0.0	1	10
13	<i>Staphylococcus warneri</i>	Gram (+)	1	5	0	0.0
14	<i>Kocuria kraitsinae</i>	Gram (+)	1	5	1	10
15	<i>Kocuria varians</i>	Gram (+)	0	0.0	1	10
Total			20	100.0	10	100.0

Dari tabel 6 didapatkan kuman yang terbanyak pada OMSK tanpa kolesteatoma adalah kuman gram negatif yaitu *Pseudomonas aeruginosa* dengan jumlah 8 sampel (40 %) kemudian disusul kuman gram positif *Staphylococcus haemolyticus* dengan jumlah 3 sampel (15 %). Kuman yang terbanyak pada OMSK dengan kolesteatoma adalah kuman gram negatif *Pseudomonas aeruginosa* sedangkan kuman gram positif yang



ditemukan masing-masing satu sampel adalah *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus aureus*, *Kocuria kristinae*, dan *Kocuria varians* masing 10 %.

Tabel 7. Perbandingan kuman aerob gram negatif dan gram positif pada OMSK tanpa kolesteatoma dan dengan kolesteatoma

Jenis Kuman	OMSK tanpa kolesteatoma		OMSK dengan kolesteatoma		Total	
	n	%	n	%	n	%
Gram Negatif	15	75	6	60	21	70
Gram Positif	5	25	4	40	9	30
Total	20	100,0	10	100,0	30	100,0

Dari tabel 7 didapatkan jumlah kuman aerob gram negatif yang paling banyak pada OMSK tanpa kolesteatoma sebanyak 15 sampel (75 %) dan pada OMSK dengan kolesteatoma sebanyak 6 sampel (60 %). Sedangkan jumlah kuman aerob gram positif pada OMSK tanpa kolesteatoma sebanyak 5 sampel (25 %) dan pada OMSK dengan kolesteatoma sebanyak 4 sampel (40 %).

3. Kadar TLR4

a. Perbandingan kadar TLR4 antara OMSK dengan kolesteatoma dan OMSK tanpa kolesteatoma pada sampel sekret dan mukosa.

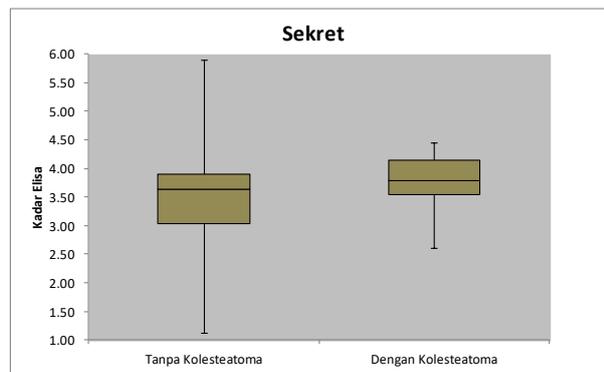


Tabel 8. Nilai rerata kadar TLR4 antara kelompok pasien OMSK dengan kolesteatoma dan OMSK tanpa kolesteatoma berdasarkan sampel sekret dan mukosa.

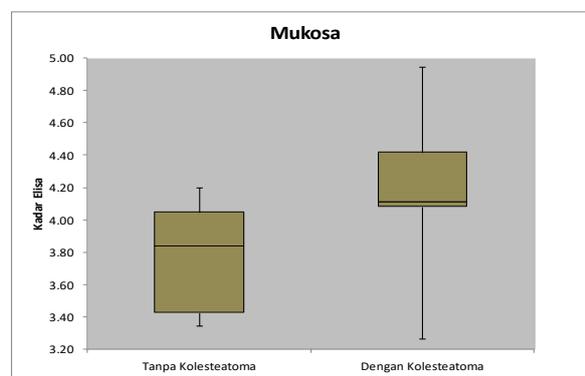
	OMSK	N	Mean	Std. Deviation	<i>p</i>
Sekret	Dengan Kolesteatoma	10	3.7244	.58336	0.460
	Tanpa kolesteatoma	20	3.4615	1.02485	
Mukosa	Dengan kolesteatoma	5	4.1660	.61094	0.114
	Tanpa kolesteatoma	10	3.7595	.33240	

* Uji t Independen

Grafik 1. Box plot perbandingan kadar TLR4 sampel sekret antara OMSK dengan kolesteatoma dan OMSK tanpa kolesteatoma



Grafik 2. Box plot perbandingan kadar TLR4 sampel mukosa antara OMSK dengan kolesteatoma dan OMSK tanpa kolesteatoma



Tabel 8 menunjukkan nilai rerata kadar TLR4, perbandingan antara pasien dengan kolesteatoma dan tanpa kolesteatoma berdasarkan sekret dan mukosa.

Pada sampel sekret, diperoleh nilai rerata kadar TLR4 pada OMSK dengan kolesteatoma sebesar 3.72 sedangkan pada OMSK tanpa kolesteatoma sebesar 3.46, dari hasil uji t independen diperoleh nilai p (0.460) > 0.05 yang berarti tidak ada perbedaan nilai rerata kadar TLR4 pada sekret penderita OMSK dengan kolesteatoma dan penderita OMSK tanpa kolesteatoma.

Pada sampel mukosa, diperoleh nilai rerata kadar TLR4 pada OMSK dengan kolesteatoma sebesar 4.17 sedangkan pada OMSK tanpa kolesteatoma sebesar 3.76, dari hasil uji t independen diperoleh nilai p (0.114) > 0.05 yang berarti tidak ada perbedaan nilai rerata kadar TLR4 pada mukosa penderita OMSK dengan kolesteatoma dan penderita OMSK tanpa kolesteatoma.

b. Perbandingan kadar TLR4 antara sampel sekret dengan sampel mukosa pada OMSK dengan kolesteatoma dan OMSK tanpa kolesteatoma

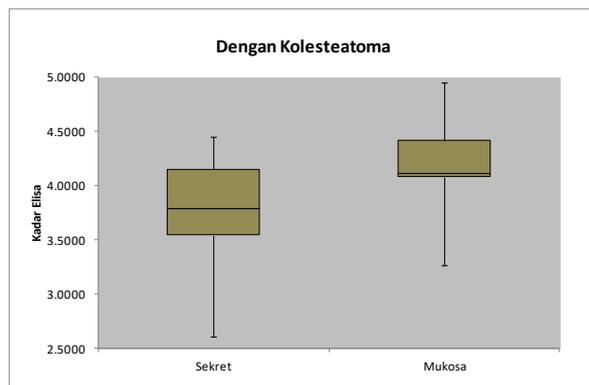


Tabel 9. Nilai rerata perbandingan kadar TLR4 antara sampel sekret dengan sampel mukosa pada kelompok pasien OMSK dengan kolesteatoma dan OMSK tanpa kolesteatoma

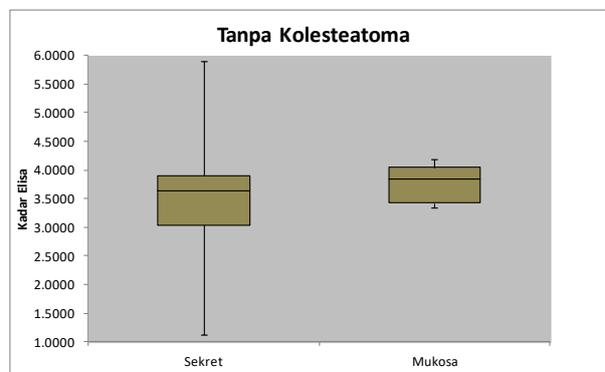
	Sampel	n	Mean	Std. Deviation	<i>p</i>
Dengan Kolesteatoma	Sekret	10	3.7244	.58336	0.196
	Mukosa	5	4.1666	.60976	
Tanpa kolesteatoma	Sekret	20	3.4615	1.02485	0.381
	Mukosa	10	3.7595	.33240	

* Uji t Independen

Grafik 3. Box plot perbandingan kadar TLR4 antara sampel sekret dengan sampel mukosa pada OMSK dengan kolesteatoma



Grafik 4. Box plot perbandingan kadar TLR4 antara sampel sekret dengan sampel mukosa pada OMSK tanpa kolesteatoma



Tabel 9 menunjukkan nilai rerata perbandingan kadar TLR4 antara sampel sekret dengan sampel mukosa pada kelompok pasien OMSK dengan kolesteatoma dan pada kelompok pasien OMSK tanpa kolesteatoma.

Pada kelompok pasien OMSK dengan kolesteatoma diperoleh nilai rerata kadar TLR4 pada sampel sekret sebesar 3.72 sedangkan pada sampel mukosa sebesar 4.17. Dari hasil uji t independen diperoleh nilai $p (0.196) > 0.05$ yang berarti tidak ada perbedaan nilai rerata kadar TLR4 antara sampel sekret dan sampel mukosa pada kelompok pasien OMSK dengan kolesteatoma.

Pada kelompok pasien OMSK tanpa kolesteatoma diperoleh nilai rerata kadar TLR4 pada sampel sekret sebesar 3.46 sedangkan pada sampel mukosa sebesar 3.76. Dari hasil uji t independen diperoleh nilai $p (0.381) > 0.05$ yang berarti tidak ada perbedaan nilai rerata kadar TLR4 antara sampel sekret dan sampel mukosa pada kelompok pasien OMSK tanpa kolesteatoma.



B. Pembahasan

Penelitian ini dilakukan pada 30 pasien yang menderita Otitis media supuratif kronis (OMSK), dimana kelompok pasien OMSK dengan kolesteatoma terdiri atas 10 pasien dan kelompok pasien OMSK tanpa kolesteatoma terdiri atas 20 pasien yang telah memenuhi kriteria penelitian di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan RS Unhas yang dilakukan pada periode Januari - Februari 2019.

1. Karakteristik Sampel Penelitian

Pada penelitian ini dapat dilihat bahwa sebagian besar OMSK berada pada usia yang cukup muda yaitu kurang dari 30 tahun. Sampel terbanyak ditemukan pada kelompok umur 11-20 tahun sebanyak 14 sampel (46,67 %) disusul kelompok umur 21-30 tahun dan kelompok umur 41-50 tahun masing-masing sebanyak 5 sampel (16,67 %), dan paling sedikit ditemukan pada kelompok umur 31-40 tahun dan kelompok umur > 50 tahun dengan jumlah sampel masing-masing sebanyak 3 sampel (10 %) dan tidak ada sampel pada kelompok umur 1-10 tahun.

Hal yang sama yang didapatkan pada penelitian yang dilakukan oleh Pancawati (2016) yang mendapatkan sampel terbanyak pada

mpok umur 11-20 tahun sebanyak 13 sampel (25%) disusul mpok umur 31-40 tahun dan umur 41-50 tahun masing-masing sebanyak 11 sampel (21,2%), kelompok umur 21-30 tahun sebanyak 9



sampel (17,3%), kelompok umur >50 tahun sebanyak 5 sampel (9,6%) dan paling sedikit ditemukan pada kelompok umur 1-10 tahun sebanyak 3 sampel (5,7%).

Hal yang berbeda pada penelitian Ahmad S (2013) dimana 164 OMSK di Mesir didapatkan umur terbanyak 21-30 tahun sebanyak 52 sampel, umur 13-20 tahun sebanyak 42 sampel, umur 41-50 tahun 35 sampel, umur >50 tahun 22 sampel, umur 31-40 tahun 9 sampel dan paling sedikit pada umur 0-12 tahun sebanyak 5 sampel. Demikian pula penelitian yang dilakukan Novita (2014) dari 24 OMSK di RS. Haji Adam Malik Medan didapatkan sampel terbanyak pada umur 21-30 tahun sebanyak 7 (28 %), disusul umur 11-20 tahun dan umur 31-40 tahun sebanyak 6 (24%) dan paling sedikit umur 41-50 tahun dan umur >50 tahun masing-masing 3 (12 %). OMSK merupakan penyakit pada dewasa muda dan sekitar 50% berkisar umur 11-30 tahun.

Perbedaan kelompok umur dapat bergantung pada kepadatan penduduk, malnutrisi dan rendahnya tingkat kebersihan. Memon *et al.* (2008) di dalam penelitiannya menyebutkan bahwa OMSK adalah penyakit yang terjadi pada dewasa muda yang mana tingkat kebersihan yang rendah, malnutrisi dan kepadatan penduduk merupakan penyebab utama dari penyebaran penyakit OMSK.



Penyakit ini umumnya menyerang anak-anak yaitu dimulai dari kehidupan tetapi penyakit ini lebih sering kita jumpai pada orang

dewasa. Hal ini disebabkan karena manusia biasanya cenderung untuk menyesuaikan diri dengan penyakitnya dengan mentoleransi keluhan yang dialaminya hingga menyebabkan penyakitnya bertambah jelek, tidak hanya fasilitas pelayanan kesehatan dan perekonomian yang kurang tetapi juga dikarenakan tidak dapat menerima pelayanan kesehatan (Adoga *et al.* 2010).

Jenis kelamin terbanyak pada penelitian ini adalah laki-laki dengan perbandingan 2,3 : 1 dibanding perempuan. Jumlah sampel laki-laki sebanyak 21 sampel (70 %) dan perempuan sebanyak 9 sampel (30 %). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Asterina (2005) Agrawal *et al.* (2012), Khatoun *et al.* (2014), dan Pancawati (2016) dimana OMSK yang paling banyak adalah laki-laki. Tingginya insiden OMSK pada laki-laki dapat disebabkan karena pekerjaan laki-laki yang lebih sering dilaksanakan di luar ruangan sehingga lebih mudah dan sering terinfeksi dengan kontaminan lingkungan (Dewi, 2013).

Berdasarkan jenis OMSK, didapatkan OMSK tanpa kolesteatoma sebanyak 20 (66,67 %) dan OMSK dengan kolesteatoma sebanyak 10 (33,33 %). Penelitian ini hampir sama dengan Novita (2014) di RSUP Haji Adam Malik Medan dengan OMSK benigna (tanpa kolesteatoma)

76 %) sedangkan tipe maligna (dengan kolesteatoma) sebanyak 6 (%). Hal yang sama yang didapatkan oleh Pancawati (2016) di



RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar yang mendapatkan OMSK tanpa kolesteatoma sebanyak 35 (67,3 %) dan OMSK dengan kolesteatoma sebanyak 17 (32,3 %). Faktor utama yang berkontribusi terhadap perkembangan dan frekwensi kolesteatoma adalah geografis, genetika, jenis kelamin, usia, lingkungan, status sosial dan ekonomi, kesehatan, kesalahan penggunaan antibiotika dan lain-lain.

Berdasarkan telinga yang terlibat diperoleh sebanyak 22 pasien (73,34 %) adalah unilateral yang mana telinga kanan lebih banyak, yaitu 14 pasien (46,67 %) dan telinga kiri sebanyak 8 pasien (26,67 %) sedangkan pada kedua telinga sebanyak 8 pasien atau 26,67 %. Hal yang sama pada penelitian oleh Dewi dkk (2013) di RSUP H. Adam Malik Medan dimana telinga yang paling banyak terinfeksi adalah kanan 9 subjek (39.1%), kiri 6 subjek (26.1%), dan bilateral 8 subjek (34.8%). Hal yang sama dengan yang ditemukan oleh Shrestha *et al* (2011) bahwa telinga yang terinfeksi paling banyak adalah kanan yaitu 114 (49.6%), kiri 102 (44.3%) dan bilateral 7 (6.1%).

2. Hasil Kultur dan Jenis Kuman

Pada penelitian ini didapatkan jumlah kuman aerob gram negatif pada OMSK tanpa kolesteatoma sebanyak 15 sampel (75 %) dan pada OMSK dengan kolesteatoma sebanyak 6 sampel (60 %). Sedangkan jumlah kuman aerob gram positif pada OMSK tanpa kolesteatoma



sebanyak 5 sampel (25 %) dan pada OMSK dengan kolesteatoma sebanyak 4 sampel (40 %).

Pada penelitian ini didapatkan kuman yang terbanyak pada OMSK tanpa kolesteatoma adalah kuman gram negatif yaitu *Pseudomonas aeruginosa* dengan jumlah 8 sampel (40 %) kemudian disusul kuman gram positif *Staphylococcus haemolyticus* dengan jumlah 3 sampel (15 %). Pancawati (2016) di Makassar juga mendapatkan kuman yang terbanyak pada OMSK tanpa kolesteatoma adalah kuman aerob gram negatif yaitu *Pseudomonas aeruginosa* dengan jumlah sampel 24 sampel (61,5%) sedangkan kuman aerob gram positif *Staphylococcus haemolyticus* juga merupakan kuman aerob gram positif terbanyak pada OMSK tanpa kolesteatoma yakni sebanyak 2 sampel.

Pada penelitian ini kuman yang terbanyak pada OMSK dengan kolesteatoma yang ditemukan juga berupa kuman gram negatif *Pseudomonas aeruginosa* dengan jumlah 2 sampel (20 %) sedangkan kuman gram positif yang ditemukan masing-masing satu sampel adalah *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus aureus*, *Kocuria kristinae*, dan *Kocuria varians* masing 10 % . Agak berbeda dengan yang ditemukan oleh Pancawati (2016) dimana kuman yang terbanyak pada OMSK dengan kolesteatoma adalah kuman aerob gram negatif

Proteus mirabilis dengan jumlah sampel 6 sampel (30,0%), kemudian disusul *Pseudomonas aeruginosa* dengan jumlah sampel 4



sampel (20%) dan kuman gram positif paling banyak ditemukan dengan jumlah sampel 3 yaitu *Staphylococcus haemolyticus* (15,0%).

Penelitian Khatoon et al (2013-2014) di RS Jawaharlal Nehru India yang dikutip oleh Pancawati, diperoleh kuman gram negatif 60 (60,60%) dan kuman gram positif 39 (39,39%). Kuman patogen tersebut terdiri dari *Pseudomonas aeruginosa* 36 (37,89%), *Staphylococcus aureus* 31 (32,63%), *Citrobacter koseri* 9(9,47%) dan *Proteus vulgaris* 6(6,32%).

Pada penelitian Sulabh et al (2013) disebutkan bahwa *P. aeruginosa* merupakan penyebab utama dari penyakit OMSK pada daerah tropis, begitu juga pada saluran nafas atas yang merupakan habitatnya, dimana kehadirannya di telinga tengah tidak hanya berasal dari tuba *Eustachius*. Kemungkinan dari banyaknya *P. aeruginosa* ini dapat juga disebabkan faktor geografis dan perubahan iklim sehingga dapat menghasilkan variasi mikroorganismenya. Begitu juga dengan penelitian Harshika et al (2015) dimana diperoleh *Pseudomonas aeruginosa* yang dominan yaitu sebanyak 46 (33,09%) diikuti dengan *Staphylococcus aureus* sebanyak 30 (21,58%).

Baik bakteri Gram positif maupun Gram negatif mungkin saja dapat menginfeksi telinga tengah. Pada umumnya bakteri batang Gram negatif seperti *Pseudomonas* lebih banyak ditemukan daripada bakteri Gram positif pada OMSK. Disebabkan *Pseudomonas* lebih dapat



bertahan hidup daripada patogen lainnya yang mana dia hanya membutuhkan makanan yang minimal dan menghasilkan pyocyanin dan bakteriosin yang merupakan kemampuannya untuk mengadakan lokal infeksi berupa aktifitas nekrotik oleh enzim ekstraseluler, yang memiliki karakteristik berupa, rusaknya epitelium, terputusnya sirkulasi dan hilangnya perlindungan terhadap jaringan devitalisasi organisme dari mekanisme pertahanan normal (Govind, 2012).

3. Kadar TLR4

Toll-like Reseptor (TLR) 1-10 memegang peran yang sangat krusial dalam menginduksi dan mengaktivasi sistem imun alamiah pada saat terjadi infeksi. 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 (Pelealu, 2012; Si, 2014).

Si (2014) pada pemeriksaan kadar TLR4 dengan menggunakan *Real Time - PCR* dan *Western blot* menemukan rendahnya kadar mRNA TLR4 dan kadar protein TLR4 pada mukosa telinga tengah OMSK dibandingkan pada mukosa telinga tengah normal. Hal ini menjadi salah satu bukti keterlibatan TLR4 pada patogenesis dan pemulihan OMSK (Si, 2014).

Biasanya TLR terekspresi pada sel-sel imun, sel epitel, dan endotel. Biasanya disebut *Pathogen Associated Molecular Patterns* (PAMP).



Ikatan TLR dan ligannya akan menyebabkan terjadinya transduksi sinyal sehingga mengeluarkan sitokin proinflamasi seperti IL-1 dan TNF- α . Gambaran histopatologi yang terpenting dari kolessteatoma ialah matriks kolessteatoma, sel-sel imun, dan perimatriks (stroma). Patogenesis dari kolessteatoma masih kontroversial. Produksi beberapa sitokin secara berlebihan seperti IL-1 α dan IL-1 β ditemukan pada epitel kolessteatoma dan stroma. IL-6 didapatkan dalam stroma dan matriks kolessteatoma. Sitokin ini memengaruhi proliferasi epitel dan resorpsi tulang yang terjadi pada kolessteatoma. Penemuan mediator-mediator inflamasi tersebut dan molekul penghubung intersel menjelaskan mengenai aspek imunologik pertumbuhan kolessteatoma (Pelealu, 2012).

Berdasarkan data tabel 8 pada sampel sekret, diperoleh nilai rerata kadar TLR4 pada OMSK dengan kolessteatoma sebesar 3.72 sedangkan pada OMSK tanpa kolessteatoma sebesar 3.46. Secara umum kadar TLR4 pada sampel sekret OMSK dengan kolessteatoma lebih tinggi dibanding sampel sekret OMSK tanpa kolessteatoma. Namun, hasil uji t independen diperoleh nilai p (0.460) > 0.05 yang berarti tidak ada perbedaan signifikan nilai rerata kadar TLR4 antara sekret penderita OMSK dengan kolessteatoma dan penderita OMSK tanpa kolessteatoma.



Berdasarkan data tabel 8 pada sampel mukosa, diperoleh nilai rerata kadar TLR4 pada OMSK dengan kolesteatoma sebesar 4.17 sedangkan pada OMSK tanpa kolesteatoma sebesar 3.76. Secara umum kadar TLR4 pada sampel mukosa OMSK dengan kolesteatoma lebih tinggi dibanding sampel mukosa OMSK tanpa kolesteatoma. Namun, dari hasil uji t independen diperoleh nilai $p (0.114) > 0.05$ yang berarti tidak ada perbedaan signifikan nilai rerata kadar TLR4 antara mukosa penderita OMSK dengan kolesteatoma dan penderita OMSK tanpa kolesteatoma. Jesic *et al* (2014) juga menemukan tidak ada perbedaan signifikan pada ekspresi TLR4 antara jaringan granulasi kelompok pasien OMSK dengan kolesteatoma dan kelompok pasien OMSK tanpa kolesteatoma pada pemeriksaan TLR4 dengan teknik pemeriksaan histopatologi dan imunohistokimia. Hirai *et al* (2013) menemukan ekspresi TLR4 yang lebih tinggi pada mukosa telinga tengah OMSK dengan kolesteatoma dibanding pada mukosa telinga tengah OMSK tanpa kolesteatoma dengan pemeriksaan imunohistokimia.

Kadar TLR4 yang lebih tinggi pada OMSK dengan kolesteatoma disebabkan proses infeksi yang terjadi pada OMSK dengan kolesteatoma lebih berat dibanding pada OMSK tanpa kolesteatoma. Kolesteatoma merupakan media yang baik untuk pertumbuhan bakteri sehingga terjadi infeksi. Infeksi dapat memicu respon imun lokal yang mengakibatkan produksi berbagai mediator inflamasi dan berbagai



sitokin. Mediator inflamasi dan sitokin dapat menstimulasi sel-sel keratinosit matriks kolesteatoma bersifat hiperploriferatif, destruktif (Samosir, 2018). Pada penelitian diperoleh hasil uji statistik yang tidak signifikan kemungkinan disebabkan karena kurangnya jumlah sampel pada penelitian ini.

Berdasarkan data tabel 9 pada kelompok pasien OMSK dengan kolesteatoma, diperoleh nilai rerata kadar TLR4 pada sampel sekret sebesar 3.72 sedangkan pada sampel mukosa sebesar 4.17. Secara umum kadar TLR4 pada sampel mukosa lebih tinggi dibanding sampel sekret namun dari hasil uji t independen diperoleh nilai p (0.196) > 0.05 yang berarti tidak ada perbedaan signifikan nilai rerata kadar TLR4 antara sampel sekret dan sampel mukosa pada kelompok pasien OMSK dengan kolesteatoma.

Berdasarkan data tabel 9 pada kelompok pasien OMSK tanpa kolesteatoma, diperoleh nilai rerata kadar TLR4 pada sampel sekret sebesar 3.46 sedangkan pada sampel mukosa sebesar 3.76. Secara umum kadar TLR4 pada sampel mukosa lebih tinggi dibanding sampel sekret namun dari hasil uji t independen diperoleh nilai p (0.381) > 0.05 yang berarti tidak ada perbedaan signifikan nilai rerata kadar TLR4 antara sampel sekret dan sampel mukosa pada kelompok pasien OMSK tanpa kolesteatoma.

Kadar TLR4 pada sekret dan mukosa yang hampir sama dan uji statistik tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan pada



masing-masing kelompok sampel menunjukkan bahwa kadar TLR4 dapat diukur dengan menggunakan sampel sekret maupun sampel mukosa.

Infeksi bakteri merupakan faktor dominan dalam kebanyakan kasus otitis media. Infeksi bakteri dengan cepat mengaktifkan respon imun mukosa inang, menginduksi infiltrasi leukositik, hiperplasia mukosa dan efusi telinga tengah (sekret telinga). Sistem imun alamiah dari mukosa (sel-sel epitel dan sel mukosa lainnya) berfungsi sebagai *barrier* dan anti-infeksi. Mukosa telinga tengah bertindak sebagai penghalang utama dalam patologi otitis media karena mukosa telinga tengah adalah garis pertahanan pertama terhadap bakteri. Sistem imun alamiah dari mukosa memainkan peran anti-infeksi dengan mengenali *Pathogen Associated Molecular Patterns* (PAMP) melalui *Pattern Recognition Receptors* (PRR), seperti Toll-like reseptor (TLR). Aktivasi TLR memobilisasi respon imun bawaan, termasuk infiltrasi sel-sel inflamasi, produksi sitokin inflamasi, dan pertahanan terhadap infeksi bakteri (Si, 2014).

C. Keterbatasan Penelitian

Pada penelitian ini terdapat keterbatasan penelitian yaitu:

1. Tidak dilakukan monitoring pemberian obat sebelumnya terutama obat inflamasi dan antibiotik.



2. Tidak dilakukan pemeriksaan kadar TLR4 pada kontrol (orang yang tidak menderita otitis media supuratif kronis).
3. Jumlah sampel terbatas.
4. Pengambilan sampel mukosa telinga tengah dilakukan di kamar operasi dengan anestesi umum, dimana tidak semua pasien pada penelitian ini menjalani operasi sehingga jumlah sampel sekret dan mukosa telinga tengah pada penelitian ini tidak sama.



BAB V

PENUTUP

A. Kesimpulan

1. Kadar TLR4 pada sekret telinga tengah penderita otitis media supuratif kronis dengan kolesteatoma lebih tinggi dibanding penderita otitis media supuratif kronis tanpa kolesteatoma namun tidak terdapat perbedaan yang signifikan.
2. Kadar TLR4 pada mukosa telinga tengah penderita otitis media supuratif kronis dengan kolesteatoma lebih tinggi dibanding penderita otitis media supuratif kronis tanpa kolesteatoma namun tidak terdapat perbedaan yang signifikan.
3. Kadar TLR4 pada sampel mukosa lebih tinggi dibanding sampel sekret pada kedua kelompok penderita otitis media supuratif kronis dengan dan tanpa kolesteatoma namun tidak terdapat perbedaan yang signifikan.
4. Bakteri Gram negatif *Pseudomonas aeruginosa* merupakan kuman terbanyak pada otitis media supuratif kronis dengan dan tanpa kolesteatoma.



B. Saran

1. Dilakukan penelitian lanjutan dengan jumlah sampel yang lebih banyak.
2. Perlunya monitoring pemberian terapi pada penderita otitis media supuratif kronis pada penelitian selanjutnya.



DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A. K., Lichtman, A., H., and Pillai, S. 2014. *Basic Immunology : Function and Disorders of The Immune System*. 4th Edition. Elsevier : China.
- Abbas, A. K., Lichtman, A., H., and Pillai, S. 2010. *Cellular and Moleccular Immunology*. 6th Edition (Updated Edition). Elsevier : China.
- Acuin, J. 2007. Chronic Suppurative Otitis Media (Clinical Review). *BMJ*. 325 : 1159-1169.
- Adoga, A., Nimkur, T., and Silas, O. 2010. Chronic suppurative otitis media : Socioeconomic Implications in a Tertiary Hospital In Northern Nigeria. *Pan African Medical Journal*. 4:3. p. 1-8.
- Afolabi, O. A., *et al.* 2014. Socioeconomic Challenges of Chronic Suppurative Otitis Media Management in State Tertiary Health Facility in Nigeria. *Egyptian Journal Society of Ear, Nose, Throat and Allied Sciences*. 15 : 17-22.
- Ahsani, D N. 2014. Respon Imun pada Infeksi Jamur. *JKKI*. Vol.6 : 55-66.
- Allen, E. K., Manichaikul, A., and Sale, M. M. 2014. Genetic Contributors to Otitis Media : Agnostic Discovery Approaches Topical Collection on Otitis. *Current Allergy and Asthma Report*. Volume 14 : 411.
- Bailey, B. J and Johnson, J. T. 2014. *Head and Neck Surgery Otolaryngology*. Fifth Edition. J P Lippincot : Philadelphia.
- Bluestone, C. D., Klein, J. O. 2007. *Otitis Media in Infants and Children*, 4rd edition. Hamilton, Ontario : BC Decker. p. 233-238.
- Bratawidjaja, K. G. dan Rengganis, I. 2014. *Immunologi Dasar*. Edisi 11 Cetakan kedua. Badan Penerbit FKUI : Jakarta.
- Dewi, N. P., dan Zahara, D. 2013. Gambaran Pasien Otitis Media Supuratif Kronik (OMSK) di RSUP H. Adam Malik Medan. *E-Journal FK USU*. Vol 1 : 1. h.1-6.



Dhingra, P. L. 2014. *Disease of Ear, Nose and Throat*. 3rd edition. Elsevier : New Delhi. p.3-15.

Djafaar, A.Z., Helmi, dan Restuti, D.R. 2007. *Kelainan Telinga Tengah, Buku Ajar Ilmu Kesehatan THT-KL*, Edisi Keenam, FKUI : Jakarta. h. 57.

Edward, Y. dan Novianti, D. 2015. *Biofilm Pada Otitis Media Supuratif kronik*. Bagian Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher Universitas Andalas : Padang.

Flint, P.W, Haughey B.H, Lund V.J, Niparko J.K, Richardson M.A, Robbins K.T, Thomas J.R. 2010. *Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery*. Fifth edition. Volume two. Mosby Elsevier.

Granath, A., Uddman, R., and Harder, H. 2011. Altered Toll- and Nod-like Receptor expression in Human Middle Ear Mucosa from Patient With Chronic Middle Ear Disease. *Journal of Infection*. 63 : 174-176.

Govind, U. 2012. *Aerobic Bacteriological Study of Chronic Suppurative Otitis Media and their AntibioGram at Vims Bellay*. Disertation. Bangalor : Rajiv Gandhi University of Health Sciencis Karnataka,

Harshika, Y. K., Sangeetha, S., and Prakash, R. 2015. Microbiological Profile of CSOM and Their Antibiotic Sensitivity Pattern in a Tertiary care Hospital. *Int.J.Curr.Microbiol.App.Sci*. 4(12) : 735-743.

Hirai, H., *et al.* 2013. Expression of Toll-like Receptors in Chronic Otitis Media and Cholesteatoma. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. Vol.77 : 674-676.

Hoffman, H. J., *et all.* 2012. Epidemiologi, Natural History, and Risk Factors in Otitis Media. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 148 (4S) E1-E25.

Jesic, S., *et al.* 2014. Expression of Toll-Like Receptors 2, 4 and Nuclear Factor Kappa B in Mucosal Lesions of Human Otitis: Pattern and Relationship in a Clinical Immunohistochemical Study. *Annals of Otolology, Rhinology & Laryngology*. Vol. 123 (6) : 434-441.

Letia, A., *et al.* 2015. Polymorphisms in Toll-like receptors 2 and 4 genes and their expression in chronic suppurative otitis media. *Auris Nasus Larynx*. 42 : 431-437

Modul Ilmu kesehatan THT Bedah Kepala Leher. 2015. *Modul*



Peradangan Telinga Tengah. Kolegium Ilmu kesehatan THT Bedah Kepala Leher : Jakarta.

Kresno, S. B., Kadir, A., Sutandyo, H., Harianto, S. H., dan Setyawan, L. 2018. *Imuno-Onkologi*. Sagung Seto : Jakarta. h. 5.

Kurabi, A., *et.al.* 2014. The Inflammasome Adaptor ASC Contributes to Multiple Innate Immune Processes in the Resolution of Otitis Media. *Innate Immunity*. Vol. 21 (2) : 203-214.

Leichtle, A., *et al.* 2011. The Rule of DNA Sensing and Innate Immune Receptor TLR9 in Otitis Media. *Innate Immunity*. 18(1) : 3-13.

Li, J. D., *et al.* 2013. Recent Advances in Otitis Media in Molecular Biology, Biochemistry, Genetics, and Animal. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 148 (4S) E52-E63.

Lin, J., *et al.* 2017. Genetics and Precision Medicine of Otitis Media. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. Vol. 156(4S) S41-S50.

Mahla, R. S., Reddy, M. C., Prasad, V. R., and Kumar, H. 2013. Sweeten Pamps: Role of Sugar Complexed Pamps in Innate Immunity and Vaccine Biology. *Front Immunol*. 4: 248.

Memon, M. A., Maitiullah, S., Ahmed, Z., and Marfani, M. S. 2008. Frequency of Un-Safe Chronic Suppurative Otitis Media in Patients with Discharging Ear. *JLUMHS*. Vol 7(2) : 102-105.

Meyer, T. A., Chester, and Lamberl, P.R. 2014. *Cholesteatoma in Bailey's Head and Neck Otolaryngology*. Fifth ed. Lippincott Williams & Wilkins : New York. p 2433-2445.

Mittal, R., *et al.* 2014a. Immunity Genes and Susceptibility to Otitis Media : A Comprehensive Review. *Journal of Genetics and Genomics*. 41 : 567-581.

Mittal, R., *et al.* 2014b. Role of Innate Immunity in The Pathogenesis of Otitis Media. *International Journal of Infectious Diseases*. 29 : 259-267.

Novita. 2014. Pola Kuman Aerob dan Uji Sensitivitas pada Penyakit Otitis Media Supuratif Kronik (OMSK) di RSUP. Haji Adam Malik Medan. Medan : FK USU.

ati, A. 2016. *Analisis Pola Kuman Serta Uji Kepekaan Antimikroba pada Otitis Media Supuratif Kronik Tanpa Kolesteatoma dan Dengan kolesteatoma di Makassar Tahun 2016*. Tesis. Makassar : PPDS IK-



THT-KL UNHAS.

Pelealu, O. C. 2012. Mekanisme Imun Terbentuknya Kolesteatoma. *Jurnal Biomedik*. Volume 4 (2) : 96-103.

Preciado, D., *et al.* 2017. Report on Recent Advances in Molecular and Cellular Biochemistry. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. Vol. 156(4S) S106-S113.

Samosir, I., Suprihati, Naftali, Z. 2018. Hubungan Kolesteatoma dengan Jenis dan Derajat Kurang Pendengaran Pada Pasien Otitis Media Supuratif Kronik. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*. Volume 7 (2) : 562-573.

Shamweel A., 2013. Antibiotics in chronic suppurative otitis media: A bacteriologic study. *Egyptian Journal of Ear, Nose, Throat and Allied Sciences*. :191-194.

Shi, Z. *et al.* 2011. A Novel Toll-like Receptor That Recognizes Vesicular Stomatitis Virus. *The Journal Of Biological Chemistry*. Vol. 286 (6) : 4517–4524.

Shrestha, B. L., Amatya, R. C. M., Shrestha, I., Ghosh, I. 2011. Microbiological Profile of Chronic Suppurative Otitis Media. *Nepalese Journal of ENT & Head Surgery*. Vol 2 : 2. p. 6-7.

Si, Y., *et al.* 2014. Attenuated TLRs in Middle Ear Mucosa Contributes to Susceptibility of Chronic Suppurative Otitis Media. *Human Immunology*. 75 : 771-776.

SIRS (Sistem Informasi Rumah Sakit) Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. 2017. *Daftar Pasien Otitis Media Supuratif Kronis RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Januari 2012 – Desember 2016*.

Snell, R. S. 2011. *Anatomi Klinis Untuk Mahasiswa Kedokteran Edisi 6*. EGC : Jakarta. h. 627.

Standing, S. 2008. *Gray's Anatomy*, 40th edition. Elsevier : Spain. p.621.



B., Ojha, T., Kumar, S., Singhal, A., and Pratibha, V. Y.. 2013. Changing Microbiological trends in cases of CSOM. *Int J Cur Rev*. Vol 5(15) : 76-81.

Thomason, P. C., *et al.* 2013. Recent Advances in Anatomy, Pathology, and Cell Biology in Relation to Otitis Media Pathogenesis. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 148(4S) E37-E51.

Wahid, S., dan Miskad, U. A. 2016. *Immunologi Lebih Mudah Dipahami*. Brilian Internasional : Surabaya.

Wigand, M, *et al.* 2018. The role of innate immunity in otitis media. *HNO*. Volume 66 : 464-471.





KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI
 UNIVERSITAS HASANUDDIN
 FAKULTAS KEDOKTERAN
 RSPTN UNIVERSITAS HASANUDDIN
 RSUP Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR
 KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN



Sekretariat : Lantai 3 Gedung Laboratorium Terpadu
 JL.PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10 MAKASSAR 90245.
 Contact Person: dr. Agussalim Bukhari, M.Med., Ph.D., Sp.GK TELP. 081225704670 e-mail : agussalimbukhari@yahoo.com

REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK

Nomor : 1122 / H4.8.4.5.31 / PP36-KOMETIK / 2018

Tanggal: 31 Desember 2018

Dengan ini Menyatakan bahwa Protokol dan Dokumen yang Berhubungan Dengan Protokol berikut ini telah mendapatkan Persetujuan Etik :

No Protokol	UH18110874	No Sponsor Protokol	
Peneliti Utama	dr. Restu Isnayah Handayani	Sponsor	
Judul Peneliti	Analisis Ekspresi Toll-like Receptors (TLR4) Pada Penderita Otitis Media Supuratif Kronis Dengan Kolesteatoma dan Tanpa Kolesteatoma		
No Versi Protokol	2	Tanggal Versi	28 Desember 2018
No Versi PSP	2	Tanggal Versi	28 Desember
Tempat Penelitian	RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo dan RS Jejaring di Makassar		
Jenis Review	<input type="checkbox"/> Exempted <input checked="" type="checkbox"/> Expedited <input type="checkbox"/> Fullboard Tanggal	Masa Berlaku 31 Desember 2018 sampai 31 Desember 2019	Frekuensi review lanjutan
Wakil Ketua Komisi Etik Penelitian	Nama Prof.Dr.dr. Suryani As'ad, M.Sc., Sp.GK (K)	Tanda Tangan	
Sekretaris Komisi Etik Penelitian	Nama dr. Agussalim Bukhari, M.Med., Ph.D., Sp.GK (K)	Tanda Tangan	

Kewajiban Peneliti Utama:

- Menyerahkan Amandemen Protokol untuk persetujuan sebelum di implementasikan
- Menyerahkan Laporan SAE ke Komisi Etik dalam 24 Jam dan dilengkapi dalam 7 hari dan Laporan SUSAR dalam 72 Jam setelah Peneliti Utama menerima laporan
- Menyerahkan Laporan Kemajuan (progress report) setiap 6 bulan untuk penelitian resiko tinggi dan setiap setahun untuk penelitian resiko rendah
- Menyerahkan laporan akhir setelah Penelitian berakhir
- Melaporkan penyimpangan dari protokol yang disetujui (protocol deviation / violation)
- Mematuhi semua peraturan yang ditentukan



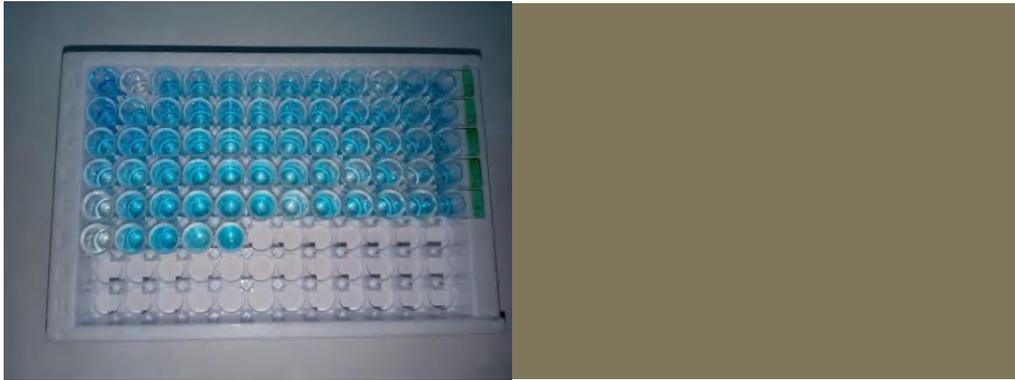
Lampiran 2. Dokumentasi Penelitian





Lampiran 2. Dokumentasi Penelitian





Optimization Software:
www.balesio.com

Lampiran 3

TABEL HASIL PENELITIAN

ANALISIS EKSPRESI *TOLL-LIKE* RESEPTOR 4 (TLR4) PADA PENDERITA OTITIS MEDIA SUPURATIF KRONIS

DENGAN KOLESTEATOMA

N O.	NAM A PASI EN	J K L/ P	UM UR (TH N)	RM	OM SK D/S	JENIS OMSK	HASIL KULTUR/ JENIS KUMAN	KADAR ELISA TLR4	
								SEK RET	MUK OSA
	Tn. S	L	33	859 897	D/S	Kolestea toma	Gram (-)/Acinetobacter iwolfii	4,211 2	-
	An.E A	L	16	860 316	D	Kolestea toma	Gram (+)/Staphylococcus haemolyticus	4,449 5	4,0830
	Tn.B	L	55	860 487	S	Kolestea toma	Gram (+)/Kocuria varians	3,892 1	4,4171
	M	L	12	868 312	D/S	Kolestea toma	Gram (+)/Staphylo	3,577 6	4,1147



							coocus aureus		
	Tn.R M	L	26	869 706	S	Kolestea toma	Gram (-)/Acinetobac ter baumannii	2,989 3	-
	Ny.N	P	42	856 622	S	Kolestea toma	Gram (-)/Enterobact er cloaceae	3,679 6	-
	Tn.H D	L	28	862 112	D	Kolestea toma	Gram (-)/Proteus mirabilis	2,609 7	-
	Tn.R M	L	29	663 614	D	Kolestea toma	Gram (+)/ Kocuria kristinae	3,965 5	4,9482
	An.H Z	L	12	864 419	S	Kolestea toma	Gram (-)/Pseudomo nas aeruginosa	4,334 0	-
	An.M I	L	12	866 129	S	Kolestea toma	Gram (-)/Pseudomo nas aeruginosa	3,535 5	3,2668



Lampiran 3

TABEL HASIL PENELITIAN

ANALISIS EKSPRESI *TOLL-LIKE* RESEPTOR 4 (TLR4) PADA PENDERITA
OTITIS MEDIA SUPURATIF KRONIS

TANPA KOLESTEATOMA

N O.	NAM A PASI EN	J K L/ P	UM UR (TH N)	RM	OM SK D/S	JENIS OMSK	HASIL KULTUR/ JENIS KUMAN	KADAR ELISA TLR4	
								SEK RET	MUK OSA
	Ny.D	P	33	866 138	D/S	Tanpa Kolestea toma	Gram (+)/ Kocuria kristinae	4,498 6	-
	Tn.A S	L	19	862 106	S	Tanpa Kolestea toma	Gram (-) /Pseudomo nas aeruginosa	2,841 3	3,9227
	.S	L	43	861 969	D	Tanpa Kolestea toma	Gram (-) /Pseudomo nas aeruginosa	3,509 6	4,1988



	An.A S	P	15	861 867	D/S	Tanpa Kolestea toma	Gram (-)/Pseudomo nas aeruginosa	4,247 7	4,1067
	Tn.A	L	55	859 089	S	Tanpa Kolestea toma	Gram (-)/Pseudomo nas aeruginosa	5,895 4	-
	Ny.S	P	38	816 643	D	Tanpa Kolestea toma	Gram (-)/Serratia rubidaea	4,253 9	3,7872
	Tn.U	L	42	862 767	D	Tanpa Kolestea toma	Gram (-)/Providentia stuartii	3,997 4	-
	Nn.N H	P	20	856 195	D	Tanpa Kolestea toma	Gram (-)/Pseudomo nas aeruginosa	3,098 3	-
	Tn.M A	L	18	863 812	D	Tanpa Kolestea toma	Gram (-)/Pseudomo nas aeruginosa	3,679 6	-
	Ny.R D	P	47	862 141	D	Tanpa Kolestea toma	Gram (-)/Pantoea spp	3,585 8	-
	Nn.S	P	26	865 741	D	Tanpa Kolestea toma	Gram (-)/Acinetobac ter baumannii	3,871 2	-
	Ny.A H	P	52	865 163	D/S	Tanpa Kolestea toma	Gram (-)/Pseudomo nas aeruginosa	3,714 2	-
	Ny.F A	L	18	866 821	D/S	Tanpa Kolestea toma	Gram (+))/Staphylo coccus	2,224 6	3,4400



							haemolyticu s		
	Tn.IK	L	19	867 246	D/S	Tanpa Kolestea toma	Gram (-)/Serratia marcescens	3,780 5	3,3430
	Tn.R	L	23	692 686	S	Tanpa Kolestea toma	Gram (-)/Pseudomo nas aeruginosa	3,381 9	3,3928
	An.M A	L	13	843 461	D/S	Tanpa Kolestea toma	Gram (+)/Staphylo coccus haemolyticu s	3,740 6	4,0906
	An.A T	L	14	867 794	D	Tanpa Kolestea toma	Gram (-)/Proteus mirabilis	3,324 7	-
	Tn.S B	L	41	110 679	D	Tanpa Kolestea toma	Gram (+)/Staphylo coccus warneri	1,782 5	3,4193
	An.M S	L	15	868 033	D/S	Tanpa Kolestea toma	Gram (+)/Staphylo coccus haemolyticu s	1,131 0	3,8940
	An.N M	P	14	864 402	D	Tanpa Kolestea toma	Gram (-)/Achromob acter xylooxidan s	2,671 0	-

