

KARYA AKHIR

**PERBEDAAN GAMBARAN KLINIS DAN EKSPRESI KI-67 PENDERITA
OTITIS MEDIA SUPURATIF KRONIS KOLESTEATOMA PADA
DEWASA DAN ANAK**

**DIFFERENCES IN CLINICAL FEATURES AND KI-67 EXPRESSION
OF CHRONIC SUPPURATIVE OTITIS MEDIA WITH
CHOLESTEATOMA IN ADULT AND CHILDREN**



Oleh:

EKA UTAMI MAKMUR

Pembimbing:

Dr. dr. Masyita Gaffar, Sp. T.H.T.B.K.L, Subsp.Oto.(K)

dr. Trining Dyah, Sp.T.H.T.B.K.L, Subsp.N.O.(K), M.Kes

Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM

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

2023

**PERBEDAAN GAMBARAN KLINIS DAN EKSPRESI KI-67 PENDERITA
OTITIS MEDIA SUPURATIF KRONIS KOLESTEATOMA PADA
DEWASA DAN ANAK**

TESIS

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

Program Studi

Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok
Bedah Kepala Leher

Disusun dan diajukan oleh

EKA UTAMI MAKMUR

Kepada

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

2023

LEMBAR PENGESAHAN KARYA AKHIR

**PERBEDAAN GAMBARAN KLINIS DAN EKSPRESI KI-67 PENDERITA OTITIS
MEDIA SUPURATIF KRONIS KOLESTEATOMA PADA DEWASA DAN ANAK**

Disusun dan diajukan oleh

EKA UTAMI MAKMUR

Nomor Pokok C035182003

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 06 Februari 2023

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping



Dr. dr. Masyita Gaffar, Sp.T.H.T.B.K.L.Subsp.Oto.(K)
NIP. 196709271999032001



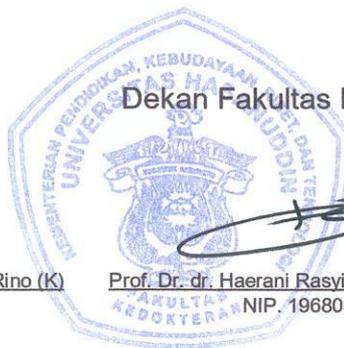
dr. Trining Dyah, Sp.T.H.T.B.K.L.Subsp.N.O.(K),M.Kes
NIP. 197002202006042001

Ketua Program Studi



Dr. dr. Muh. Fadjar Perkasa, Sp.T.H.T.B.K.L.Subsp.Rino (K)
NIP. 197103032005021005

Dekan Fakultas Kedokteran UNHAS



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD(KGH), Sp.GK
NIP. 196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Eka Utami Makmur
Nomor mahasiswa : C035182003
Program Studi : Ilmu Kesehatan T.H.T.B.K.L

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis dengan judul **“Perbedaan Gambaran Klinis dan Ekspresi Ki-67 Penderita Otitis Media Supuratif Kronis Kolesteatoma pada Dewasa dan Anak”** 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 tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 03 Februari 2023

Yang menyatakan



Eka Utami Makmur

PRAKATA

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

Penulis menyadari bahwa tesis ini tidak akan terselesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak, baik berupa bantuan moril maupun materil. Untuk itu penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang tulus dan sedalam-dalamnya kepada pembimbing Dr. dr. Masyita Gaffar, Sp.T.H.T.B.K.L, Subsp.Oto.(K), dr. Trining Dyah, Sp.T.H.T.B.K.L, Subsp.N.O.(K),M.Kes dan Dr. dr. Andi Alifian Zainuddin, M.KM yang telah membimbing, memberi dukungan dan arahan kepada penulis sejak penyusunan proposal, pelaksanaan penelitian hingga selesainya tesis ini. Terima kasih pula penulis sampaikan kepada penguji Dr.dr. Syahrijuita, M.Kes,Sp.T.H.T.B.K.L,Subsp.K.(K) dan dr. Upik A. Miskad, Ph.D,Sp.PA(K) yang telah meluangkan waktu dan bersedia memberikan saran dan masukan dalam penulisan tesis ini.

Terima kasih yang tak terhingga juga penulis sampaikan kepada seluruh staf pengajar Departemen Ilmu Kesehatan T.H.T.B.K.L:

Prof.Dr.dr. Abdul Qadar Punagi, Sp.T.H.T.B.K.L,Subsp.Rino.(K),FICS,
Prof.dr. Abdul Kadir, Ph.D,Sp.T.H.T.B.K.L.Subsp.Oto.(K),M.Kes,
Prof.Dr.dr. Sutji Pratiwi Rahardjo, Sp.T.H.T.B.K.L,Subsp.L.F.(K),
Prof.Dr.dr. Eka Savitri, Sp.T.H.T.B.K.L,Subsp.N.O.(K),
Dr.dr. Riskiana Djamin, Sp.T.H.T.B.K.L,Subsp.K.(K),
Dr.dr. Muhammad Amsyar Akil, Sp.T.H.T.B.K.L,Subsp.B.E.(K),
Dr.dr. Muh. Fadjar Perkasa, Sp.T.H.T.B.K.L,Subsp.Rino.(K),
dr. Aminuddin Azis, Sp.T.H.T.B.K.L,Subsp.A.I.(K),M.Kes,
Dr.dr. Nova Pieter, Sp.T.H.T.B.K.L,Subsp.Onko.(K),FICS,
dr. Rafidawaty Alwi, Sp.T.H.T.B.K.L,Subsp.B.E.(K),

Dr.dr. Nani I. Djufri, Sp.T.H.T.B.K.L,Subsp.Onko.(K),FICS,
dr. Andi Baso Sulaiman, Sp.T.H.T.B.K.L,Subsp.L.F.(K),
dr. Mahdi Umar Sp.T.H.T.B.K.L,Subsp.L.F.(K),
dr. Amira Trini Raihanah, Sp.T.H.T.B.K.L,Subsp.A.I.(K),
dr. Sri Wartati, Sp.T.H.T.B.K.L,Subsp.Oto.(K),
dr. Yarni Alimah, Sp.T.H.T.B.K.L,Subsp.K.(K),
Dr.dr. Azmi Mir'ah Zakiah, M.Kes,Sp.T.H.T.B.K.L,Subsp.Rino.(K),
dr. Khaeruddin HA, M.Kes,Sp.T.H.T.B.K.L,Subsp.L.F.(K),
dr. Mayita Dewi Ruray, Sp.T.H.T.B.K.L,FICS, dan
dr. Hilmiyah Syam, M.Kes,Sp.T.H.T.B.K.L

atas segala bimbingan dan dukungan yang diberikan selama menjalani pendidikan sampai pada penelitian dan penulisan tesis ini.

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

1. Pimpinan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis yang telah memberi kesempatan kepada saya untuk mengikuti pendidikan.
2. Kepala Bagian dan Staf Pengajar Bagian Anatomi, Radiologi, Gastroenterohepatologi, Pulmonologi, dan Anestesiologi yang telah membimbing dan mendidik saya selama mengikuti Pendidikan terintegrasi.
3. Kepada seluruh rekan PPDS di Departemen Ilmu Kesehatan T.H.T.B.K.L Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, khususnya teman seangkatan saya dr. Foppi Puspitasari, dr. Agriyana, dr. Dinna Atrib, dr. Nurul Haerani Sukindar, dr. Nisa Furusin, dr. Oemarh Bachmid, dr. Stanley Permana, dan dr. Raja Pahlevi atas bantuan, kerjasama dan dukungan moril selama menjalani pendidikan hingga saya dapat menyelesaikan tesis ini.
4. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, RSP Universitas Hasanuddin, RSUD Labuang Baji Makassar, RS Pelamonia Makassar, RSUD Haji Makassar, RS Ibnu Sina Makassar, RSI Faisal Makassar, dan RSUD I Lagaligo Wotu.

5. Seluruh karyawan dan perawat Unit Rawat Jalan T.H.T.B.K.L perawat ruang rawat inap T.H.T.B.K.L, karyawan dan staf non-medis T.H.T.B.K.L khususnya kepada Hayati Pide, ST, Nurlaela, S.Hut, dan Vindi Juniar G, S.Sos atas segala bantuan dan kerjasama yang telah diberikan kepada penulis dalam melaksanakan tugas sehari-hari selama masa pendidikan.
6. Kepada semua pihak yang tidak sempat saya sebutkan satu persatu dan telah membantu saya selama menjalani pendidikan hinggaselesainya tesis ini.

Tesis ini penulis persembahkan untuk keluarga tercinta, ettaku tersayang Andi Hariyani Rasyid, S.Sos,MM dan ayahku tersayang dr. Makmur Surudji, M.Kes atas segala doa, kasih sayang, dukungan yang tak terhingga kepada anaknya selama proses pendidikan hingga seterusnya. Juga kepada suami saya tercinta Andi Adiasfar Lolo, ST atas segala doa, kesabaran, pengertian, dukungan baik secara moril maupun materil dalam menyelesaikan pendidikan spesialis serta kepada anak saya tercinta Andi Alike Qinara Asfar atas doa dan kesabarannya selama saya menjalani pendidikan spesialis. Terima kasih yang tak terhingga kepada adik-adikku tercinta Meutiah Annisa Makmur, SH, Harry Asriyadi Makmur, SE dan Jihan Fahdilah Makmur, S.KG atas segala doa dan dukungan selama menjalani pendidikan.

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

Makassar, 06 Februari 2023

Eka Utami Makmur

ABSTRAK

EKA UTAMI MAKMUR. *Perbedaan Gambaran Klinis dan Ekspresi Ki-67 Penderita Otitis Media Supuratif Kronis dengan Kolesteatoma pada Dewasa dan Anak* (dibimbing oleh Masyita Gaffar, Trining Dyah, dan Andi Alfian Zainuddin).

Penelitian ini bertujuan mengetahui perbedaan gambaran klinis dan ekspresi Ki-67 penderita otitis media supuratif kronis (OMSK) dengan kolesteatoma pada dewasa dan anak. Penelitian ini bersifat observasional analitik dengan pendekatan potong lintang pada 49 penderita OMSK dengan kolesteatoma, yaitu 28 dewasa dan 21 anak di Rumah Sakit Pendidikan. Pengambilan sampel kolesteatoma dilakukan melalui tindakan operasi yang dilakukan oleh spesialis THTBKL Konsultan, yang selanjutnya diperiksa Ki-67 di laboratorium patologi anatomi. Berdasarkan hasil analisis menggunakan uji sampel independen diperoleh $p=0,002$ ($p<0,05$). Terdapat perbedaan gambaran klinis pada penderita OMSK dengan kolesteatoma pada anak dan dewasa, sedangkan perbedaan ekspresi Ki-67 pada penderita OMSK dengan kolesteatoma pada anak dan dewasa tidak ada. Hasil analisis menggunakan korelasi Spearman diperoleh $p=0,005$ ($p<0,05$). Artinya, terdapat hubungan antara gambaran klinis terhadap ekspresi Ki-67 pada anak, sedangkan pada dewasa diperoleh $p=0,149$ ($p>0,05$) yang berarti tidak terdapat hubungan antara gambaran klinis terhadap ekspresi Ki-67 pada dewasa.

Kata kunci: otitis media supuratif kronis kolesteatoma, gambaran klinis, Ki-67



ABSTRACT

EKA UTAMI MAKMUR. *Differences between Clinical Features and Expression of Ki-67 in Chronic Suppurative Otitis Media Patients with Cholesteatoma in Adults and Children* (supervised by Masyita Gaffar, Trining Dyah, and Andi Alfian Zainuddin)

This study aims to determine differences between clinical features and expression of Ki-67 in chronic suppurative otitis media (CSOM) patients with cholesteatoma in adults and children. This study was an analytic observational cross-sectional approach in 49 CSOM patients with cholesteatoma, consisting of 28 adults and 21 children at Wahidin Sudirohusodo Hospital and Teaching Hospital by taking cholesteatoma samples through surgery performed by ENT specialist Consultant, and then examined Ki-67 by an anatomic pathology specialist. Based on the results of the analysis using the independent samples test, it is obtained $p=0.002$ ($p<0.05$) indicating that there are differences in the clinical picture in patients with CSOM and cholesteatoma in children and adults, while there is no differences in the expression of Ki-67 in patients with CSOM and cholesteatoma in children and adults. The results of the analysis using spearman's correlation with $p=0.005$ ($p<0.05$) indicating that there is a relationship between clinical features and expression of Ki-67 in children while in adults it is found $p=0.149$ ($p>0.05$) indicating that there is no relationship between clinical features and expression Ki-67 in adults.

Keywords: cholesteatoma chronic suppurative otitis media, clinical features, Ki-67



DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN	
PERNYATAAN KEASLIAN	i
PRAKATA.....	ii
ABSTRAK.....	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang Masalah.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Pertanyaan penelitian.....	3
1.4 Tujuan Penelitian.....	4
1.5 Manfaat Penelitian.....	4
1.6 Hipotesis penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Anatomi Telinga	6
2.2 Otitis Media Supuratif Kronis Kolesteatoma	10
2.3 Etiologi dan Faktor Resiko OMSK Kolesteatoma.....	13
2.4 Patofisiologi Kolesteatoma	14
2.5 Diagnosis	16
2.6 Penatalaksanaan.....	25
2.7 Komplikasi.....	28
2.8 Prognosis	30
2.9 Protein Ki-67 pada kolesteatoma.....	31
2.10 Kerangka Teori.....	35
2.11 Kerangka Konsep	36
BAB III METODE PENELITIAN	37
3.1 Desain Penelitian	37

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	37
3.3 Populasi Penelitian.....	37
3.4 Sampel dan Cara Pengambilan Sampel.....	37
3.5 Besar Sampel.....	38
3.6 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	38
3.7 Ijin Penelitian dan Ethical Clearance	39
3.8 Metode Pengumpulan Data	39
3.9 Definisi Operasional	41
3.10 Alur Penelitian	44
3.11 Pengolahan dan Analisis Data.....	45
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	46
4.1 Hasil Penelitian.....	46
4.2 Pembahasan	53
4.3 Keterbatasan Penelitian	57
BAB V PENUTUP	58
5.1 Kesimpulan.....	58
DAFTAR PUSTAKA.....	59
LAMPIRAN.....	67

DAFTAR TABEL

nomor		halaman
Tabel 1	: Distribusi frekuensi variabel penelitian	46
Tabel 2	: Variabel penelitian pada anak dan dewasa	47
Tabel 3	: Gambaran klinis OMSK kolesteatoma pada anak dan dewasa	47
Tabel 4	: Ekspresi Ki-67 penderita OMSK kolesteatoma pada anak dan dewasa	48
Tabel 5	: Perbedaan gambaran klinis pada anak dan dewasa penderita OMSK kolesteatoma	50
Tabel 6	: Perbedaan ekspresi Ki-67 pada anak dan dewasa penderita OMSK kolesteatoma	51
Tabel 7	: Hubungan gambaran klinis terhadap ekspresi Ki-67 pada anak dan dewasa penderita OMSK kolesteatoma	52

DAFTAR GAMBAR

nomor	halaman
Gambar 1 : Skema organ pendengaran perifer dan sentral	6
Gambar 2 : Anatomi telinga tengah	7
Gambar 3 : Skema hubungan antara membran timpani osikel	7
Gambar 4 : Skema topografi organ penting di sekitar kavum timpani ...	8
Gambar 5 : Jalur penyebaran infeksi OMSK ke intrakranial.....	15
Gambar 6 : Pemeriksaan otoskopi telinga	17
Gambar 7 : Kolesteatoma di daerah atik	17
Gambar 8 : CT scan tulang temporal irisan koronal.....	19
Gambar 9 : Kolesteatoma pars tensa	20
Gambar 10 : Grade I kolesteatoma aktif.....	32
Gambar 11 : Grade II kolesteatoma tidak aktif	33
Gambar 12 : Ekspresi Ki-67 dengan hasil negatif.....	49
Gambar 13 : Ekspresi Ki-67 dengan hasil +1	49
Gambar 14 : Ekspresi Ki-67 dengan hasil +2	50
Gambar 15 : Perbedaan gambaran klinis pada penderita OMSK kolesteatoma pada anak dan dewasa.....	51
Gambar 16 : Perbedaan ekspresi Ki-67 pada penderita OMSK kolesteatoma pada anak dan dewasa.....	52

DAFTAR LAMPIRAN

nomor	halaman
1.....Lembar <i>informed consent</i>	67
2.....Rekomendasi persetujuan etik.....	72
3.....Dokumentasi kegiatan	73
4.....Data-data hasil penelitian.....	74

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
AC	Air Conduction
AKCS	Austin-Kartush Classification Score
BC	Bone Conduction
BES	Bone Erosion Score
CT	Computed Tomography
ICW	Intact Canal Wall
KAE	Kanalis Auditorius Eksternus
MHL	Mixed Hearing Loss
MRI	Magnetic Resonance Imaging
OC	Open - Cavity
OMSK	Otitis Media Supuratif Kronis
OM	Otitis Media
TSL	Trombosis Sinus Lateral

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Otitis media supuratif kronis kolesteatoma adalah infeksi kronik pada telinga tengah dengan perforasi membran timpani disertai lesi non neoplastik pada tulang temporal yang bersifat destruktif, dapat menyebabkan komplikasi ekstrakranial dan intrakranial. Batasan waktu menurut WHO adalah 12 minggu untuk penegakan diagnosis otitis media supuratif kronis (OMSK) (WHO, 2004; Grewin dan Edward, 2019).

Penelitian Mustafa et al (2014) mendapatkan dari total 2.765 pasien OMSK, sebanyak 502 (18,08%) merupakan OMSK kolesteatoma. Dari 502 pasien ditemukan sebanyak 145 pasien mengalami komplikasi, dan 33,79% di antaranya ke intrakranial. Meningitis merupakan komplikasi intrakranial yang paling sering terjadi.

Prevalensi morbiditas pada kasus telinga dan gangguan pendengaran di Indonesia cukup tinggi, yaitu sebesar 18,5%, sedangkan prevalensi OMSK di Indonesia antara 3-5,2% atau kurang lebih 6,6 juta penduduk Indonesia menderita OMSK (Depkes RI, 2005).

Aktifitas molekuler dan seluler kolesteatoma merupakan pemeran utama yang terkait dengan destruksi tulang dimana patogenesis dan mekanisme resorpsi tulang masih menjadi perdebatan. Penelitian yang berkelanjutan diperlukan dalam mengklarifikasi faktor-faktor yang terkait dengan agresivitas kolesteatoma pada penderita OMSK (Welkoborsky, 2011).

Kolesteatoma dapat ditemukan pada dewasa dan anak, namun pada anak dianggap lebih agresif dibandingkan dengan dewasa. Masih banyak pertanyaan meski berbagai data telah dipublikasikan oleh banyak penelitian selama ini. Kolesteatoma pada anak juga secara luas dianggap lebih tinggi dan signifikan tingkat residivitasnya. Diduga mungkin akibat dari peningkatan pneumatisasi tulang mastoid karena gagal mencegah

penyebaran dan residu penyakit akibat rongga yang tidak dibersihkan secara memadai. Namun ternyata tidak cukup untuk menghubungkan agresivitas penyakit hanya dengan tingginya tingkat kekambuhan pada kolesteatoma anak. Apakah tingkat kekambuhan yang lebih tinggi adalah penyebab atau akibat dari agresivitas penyakit dan faktor apa yang menyebabkan tingkat kekambuhan yang tinggi belum diketahui sampai sekarang (Aslier *et al.*, 2016).

Aktivitas biologis kolesteatoma telah dievaluasi oleh pemeriksaan imunohistokimia dari spesimen kolesteatoma di beberapa penelitian sebelumnya. Telah dihipotesiskan bahwa pola agresif kolesteatoma anak dapat dijelaskan oleh komposisi histopatologisnya, yang mempengaruhi proliferasi seluler, apoptosis, dan siklus sel. Ki-67 merupakan salah satu faktor yang berperan dalam aktifitas proliferasi kolesteatoma (Aslier *et al.*, 2016).

Pada penelitian Dornelles *et al.* (2006), menunjukkan perbedaan morfologi kolesteatoma dewasa dan anak belum diidentifikasi. Penelitian ini menemukan korelasi intensitas peradangan dan rata-rata lapisan seluler matriks dengan ketebalan perimatriks, apa yang dapat diprediksi agresivitasnya, lebih banyak penelitian diperlukan untuk menentukan temuan ini dalam patogenesis kolesteatoma (Dornelles *et al.*, 2006).

Protein Ki-67 adalah protein inti yang merupakan **marker seluler proliferasi**, dan dapat dideteksi dalam semua fase aktif siklus sel (G1, S, G2, dan M). Oleh karena itu, penanda yang cocok untuk penentuan aktivitas proliferasi populasi sel (Aslier *et al.*, 2016).

Pada penelitian ini kami melakukan pemeriksaan ekspresi Ki-67 pada kolesteatoma didapat (*acquired*) nonrekuren dan menganalisis hubungannya dengan gambaran klinis pada penderita OMSK kolesteatoma dewasa dan anak. Aktifitas resorpsi tulang pada kolesteatoma dijabarkan dengan menggunakan *grading score* berdasarkan tulang yang mengalami erosi yang terdeteksi pada

pemeriksaan *computed tomography* (CT) scan tulang temporal dan temuan intraoperatif.

Perbedaan karakter dan agresivitas pada kolesteatoma dewasa dan anak menjadi suatu alasan ketertarikan kami dalam melakukan penelitian ini. Demikian pula dengan belum adanya publikasi penelitian di Indonesia terkait topik ini sehingga kami tertarik untuk meneliti:

“Perbedaan Gambaran Klinis dan Ekspresi Ki-67 Penderita Otitis Media Supuratif Kronis Kolesteatoma pada Dewasa dan Anak”

1.2 Rumusan Masalah

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

Belum ada informasi terkait perbedaan gambaran klinis dan ekspresi Ki-67 penderita OMSK kolesteatoma pada dewasa dan anak.

1.3 Pertanyaan penelitian

1. Apakah ada perbedaan gambaran klinis dan ekspresi Ki-67 penderita OMSK kolesteatoma pada dewasa dan anak?
2. Bagaimana gambaran klinis OMSK kolesteatoma pada dewasa dan anak?
3. Bagaimana ekspresi Ki-67 pada OMSK kolesteatoma dewasa dan anak?
4. Apakah ada perbedaan gambaran klinis penderita OMSK kolesteatoma pada dewasa dan anak?
5. Apakah ada perbedaan ekspresi Ki-67 penderita OMSK kolesteatoma pada dewasa dan anak?
6. Apakah ada hubungan gambaran klinis terhadap ekspresi Ki-67 penderita OMSK kolesteatoma pada dewasa dan anak?

1.4 Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui gambaran klinis dan ekspresi Ki-67 penderita OMSK kolesteatoma pada dewasa dan anak.

2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui gambaran klinis penderita OMSK kolesteatoma pada dewasa dan anak.
- b. Mengetahui ekspresi Ki-67 penderita OMSK kolesteatoma pada dewasa dan anak.
- c. Mengetahui perbedaan gambaran klinis penderita OMSK kolesteatoma pada dewasa.
- d. Mengetahui perbedaan ekspresi Ki-67 penderita OMSK kolesteatoma pada anak.
- e. Mengetahui hubungan gambaran klinis terhadap ekspresi Ki-67 penderita OMSK kolesteatoma pada dewasa dan anak.

1.5

Manfaat Penelitian

Manfaat teoritik:

1. Hasil penelitian ini diharapkan memberikan informasi hubungan antara gambaran klinis dan ekspresi Ki-67 penderita OMSK kolesteatoma pada dewasa dan anak.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah khasanah pengetahuan terkait gambaran imunohistokimia kolesteatoma khususnya Ki-67.

Manfaat metodologi:

Metode yang terdapat pada penelitian ini diharapkan dapat digunakan pada penelitian selanjutnya terkait gambaran klinis dan ekspresi Ki-67 penderita OMSK kolesteatoma pada dewasa dan anak.

Manfaat aplikatif:

Hasil penelitian ini diharapkan memberi kontribusi dalam melengkapi diagnosis dan tatalaksana OMSK kolesteatoma.

1.6 Hipotesis Penelitian

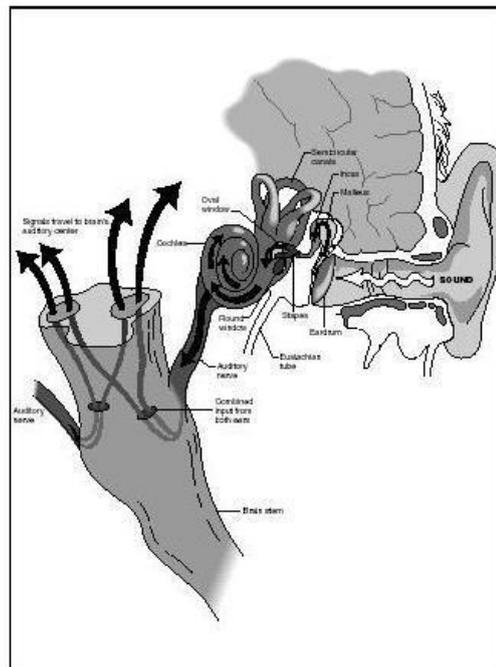
1. Ada perbedaan gambaran klinis penderita OMSK kolesteatoma pada dewasa dan anak.
2. Ada perbedaan ekspresi Ki-67 penderita OMSK kolesteatoma pada dewasa dan anak.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi Telinga

Sistem organ pendengaran perifer terdiri dari struktur organ pendengaran yang berada di luar otak dan batang otak yaitu telinga luar, telinga tengah, telinga dalam dan saraf koklearis sedangkan organ pendengaran sentral adalah struktur yang berada di dalam batang otak dan otak yaitu nukleus koklearis, nukleus olivatorius superior, lemnikus lateralis, kolikulus inferior dan kortek serebri lobus temporalis area *wernicke* (gambar 1) (Nugroho dan Wiyadi, 2009).

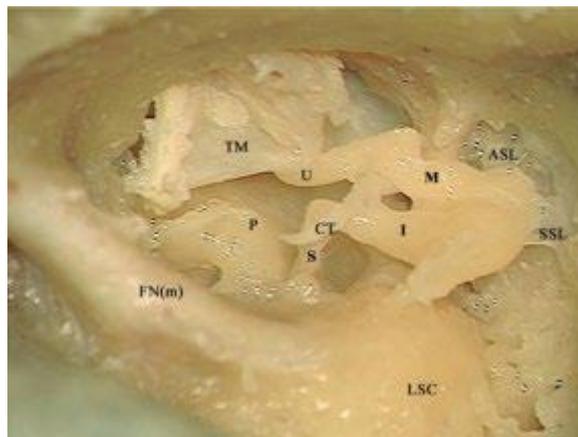


Gambar 1. Skema organ pendengaran perifer dan sentral (Hans dan Cassady, 2007)

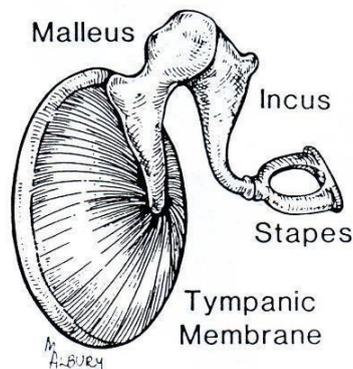
Telinga tengah dimulai dari membran timpani, yang merupakan struktur utama dalam penentuan diagnosis. Bagian atas adalah pars flaccida yang terdiri dari dua lapisan sedangkan bagian bawah adalah pars tensa terdiri dari tiga lapisan. Atik merupakan daerah yang terdapat pada pars flaccida

dimana terdapat aditus ad antrum yang merupakan penghubung antara telinga tengah dengan kavum mastoid (Sari *et al.*, 2018).

Di dalam telinga tengah terdapat tulang-tulang pendengaran yang saling berhubungan satu sama lainnya. Prosesus longus maleus melekat pada membran timpani, maleus melekat pada inkus dan inkus melekat pada stapes. Stapes terletak pada tingkap lonjong yang berhubungan dengan koklea (Gambar 2) (Sari *et al.*, 2018).



Gambar 2. Anatomi telinga tengah (Sari *et al.*, 2018)



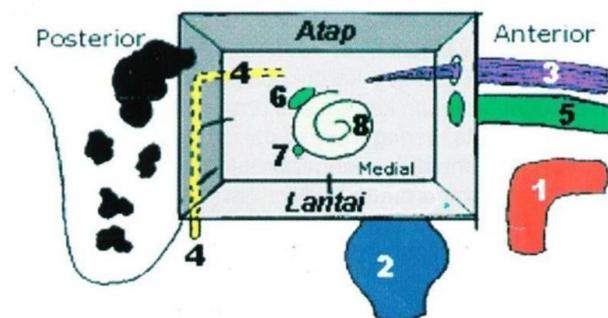
Gambar 3. Skema hubungan antara membran timpani osikel (Nugroho dan Wiyadi, 2009)

Terdapat beberapa daerah yang berdekatan dan secara langsung terhubung dengan telinga tengah yaitu antrum mastoid dan tuba Eustachius. Kedua area ini tidak memiliki membran pembatas sehingga langsung terhubung dengan telinga tengah. Area mastoid yang berada di

dekat telinga tengah adalah antrum mastoid yang merupakan kavitas yang terisi dengan sel-sel mastoid yang berisi udara di sepanjang pars mastoid dari tulang temporal. Membran mukosa yang melapisi sel udara mastoid bersambungan dengan membran mukosa yang melapisi telinga tengah. Oleh karena itu, otitis media dapat dengan mudah menyebar ke area mastoid (Sari *et al.*, 2018).

Kavum timpani merupakan rongga yang di sebelah lateral dibatasi oleh membran timpani, di sebelah medial oleh promontorium, di sebelah superior oleh tegmen timpani dan inferior oleh bulbus jugularis dan nervus fasialis (Helmi, 2005).

Kavum timpani terutama berisi udara yang mempunyai ventilasi ke nasofaring melalui tuba Eustachius. Menurut ketinggian batas superior dan inferior membran timpani, kavum timpani dibagi menjadi tiga bagian, epitimpanum yang merupakan bagian kavum timpani yang lebih tinggi dari batas superior membran timpani, mesotimpanum yang merupakan ruangan diantara batas atas dengan batas bawah membran timpani, dan hipotimpanum yaitu bagian kavum timpani yang terletak lebih rendah dari batas bawah membran timpani (Helmi, 2005).



Gambar 4. Skema topografi organ-organ penting di sekitar kavum timpani.

Dinding lateral kavum timpani telah dibuang untuk melihat inferior dari kavum timpani. 1. A. carotis interna 2. V. jugularis 3. Tensor timpani 4. N.

VII (sebenarnya melewati rantai bagian posterior di kavum timpani kemudian vertikal di mastoid) 5. Tuba Eustachius 6. Tingkap lonjong 7.

Tingkap bulat 8. Koklea (Helmi, 2005)

Telinga tengah terdapat dua buah otot yaitu m. tensor timpani dan m. stapedius. M. tensor timpani berorigo di dinding semikanal tensor timpani dan berinsersio di bagian atas tulang maleus, inervasi oleh cabang saraf trigeminus. Otot ini menyebabkan membran timpani tertarik ke arah dalam sehingga menjadi lebih tegang dan meningkatkan frekuensi resonansi sistem penghantar suara dan melemahkan suara dengan frekuensi rendah. M. stapedius berorigo pada eminensia pyramid dan berinsersio di ujung posterior kolumna stapes, hal ini menyebabkan stapes kaku, memperlemah transmisi suara dan meningkatkan resonansi tulang-tulang pendengaran. Kedua otot ini berfungsi mempertahankan, memperkuat rantai osikula dan meredam bunyi yang terlalu keras sehingga dapat mencegah kerusakan organ koklea (Nugroho dan Wiyadi, 2009).

Telinga tengah berhubungan dengan nasofaring melalui tuba Eustachius. Suplai darah untuk kavum timpani oleh arteri timpani anterior, arteri stylomastoid, arteri petrosal superficial, arteri timpani inferior. Aliran darah vena bersama dengan aliran arteri dan berjalan ke dalam sinus petrosal superior dan pleksus pterygoideus (Nugroho dan Wiyadi, 2009).

Anatomi Nervus Fasialis

Nervus fasialis merupakan nervus kranial terpanjang yang berjalan di dalam tulang, sehingga sebagian besar kelainan nervus fasialis terletak di dalam tulang temporal. Nervus fasialis terdiri atas tiga komponen yaitu komponen sensoris, motoris dan parasimpatis. Dalam perjalanannya di dalam tulang temporal, nervus fasialis dibagi atas tiga segmen, yaitu segmen labirin, timpani dan mastoid. Di dalam tulang temporal, nervus ini memberikan tiga percabangan, yaitu nervus petrosus superior mayor yang mensarafi kelenjar lakrimalis, nervus stapedius yang mensarafi muskulus stapedius dan nervus korda timpani yang memberikan serabut perasa pada dua pertiga lidah bagian depan (Sari *et al.*, 2018).

2.2 Otitis Media Supuratif Kronis Kolesteatoma

OMSK masih menjadi salah satu penyakit infeksi kronis yang paling sering terjadi pada anak di seluruh dunia. Penyakit ini banyak ditemui pada populasi dengan strata sosial ekonomi rendah dan tinggal pada daerah rural, dengan kondisi higienitas dan diet yang buruk (Grecwin dan Edward, 2019).

Otitis media (OM) merupakan suatu keadaan kompleks dari infeksi dan inflamasi yang menyerang telinga tengah. Survei Nasional Kesehatan Indra Penglihatan dan Pendengaran terakhir di delapan provinsi Indonesia menunjukkan angka morbiditas THT sebesar 38,6%. Prevalensi OMSK di seluruh dunia yaitu sekitar 65-330 juta orang, terutama di negara berkembang, dimana 39-200 juta orang (60%) menderita penurunan fungsi pendengaran secara signifikan. Diperkirakan terdapat 31 juta kasus baru OMSK per tahun, dengan 22,6% pada anak-anak berusia <5 tahun (Farida *et al.*, 2016).

OMSK merupakan salah satu penyakit terbanyak di dunia terutama di negara berkembang. Keterlambatan diagnosis dan penatalaksanaan berakibat munculnya komplikasi yang dapat meningkatkan angka kematian. Komplikasi dapat terjadi karena adanya infeksi, inflamasi, jaringan granulasi dan pembentukan kolesteatoma yang terus menerus. Komplikasi OMSK ini terdiri dari komplikasi intrakranial dan intratemporal (ekstrakranial) (Sari *et al.*, 2018).

OMSK kolesteatoma bisa menyebabkan komplikasi ekstrakranial dan intrakranial. Hampir 70% komplikasi intrakranial terjadi pada dua dekade pertama kehidupan. Penelitian Mustafa *et al* (2014) mendapatkan dari total 2.765 pasien OMSK, sebanyak 502 (18,08%) merupakan tipe kolesteatoma. Dari 502 pasien ditemukan sebanyak 145 pasien mengalami komplikasi, 33,79% di antaranya ke intrakranial. Meningitis merupakan komplikasi intrakranial yang paling sering terjadi. Penelitian Dubey *et al* mendapatkan bahwa meningitis merupakan komplikasi intrakranial dari OMSK yang paling sering ditemui, yaitu 43,7%, diikuti

trombosis sinus lateral (TSL) (31,2%) dan abses serebelum (18,7%). Penelitian Mostafa et al memperoleh hasil dari total 422 pasien OM dengan komplikasi (402 pasien di antaranya OMSK tipe kolesteatoma) didapatkan komplikasi intrakranial yang paling sering adalah TSL sebanyak 29%, diikuti oleh abses otak (21%), abses serebelum (16,5%) dan meningitis (12,5%). Penelitian Jain et al di India mengenai komplikasi intrakranial OMSK pada anak mendapatkan abses otak merupakan komplikasi yang paling sering, diikuti meningitis dan TSL. Meningitis bakteri dapat menyebabkan stroke sebanyak 17-43% kasus. Stroke relatif jarang terjadi pada anak, tetapi bisa menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang signifikan (Grecwin dan Edward, 2019).

Angka kejadian OMSK di negara-negara berkembang lebih banyak dibandingkan negara-negara maju. Hal ini disebabkan oleh faktor sosioekonomi, higiene buruk dan kepadatan penduduk. OMSK biasanya terjadi pada sosial ekonomi rendah, area pedesaan dengan kebersihan dan faktor nutrisi yang kurang. Faktor risiko OMSK lainnya yaitu infeksi saluran pernafasan atas yang sering, status imun yang buruk dan perokok pasif. Prevalensi morbiditas pada kasus telinga dan gangguan pendengaran di Indonesia cukup tinggi, yaitu sebesar 18,5%, sedangkan prevalensi OMSK di Indonesia antara 3-5,2% atau kurang lebih 6,6 juta penduduk Indonesia menderita OMSK (Depkes RI, 2005).

OMSK kolesteatoma disebut juga tipe bahaya. Pada pemeriksaan otoskopi ditemukan adanya perforasi membran timpani disertai adanya sekret berbau busuk dan atau keratin kolesteatoma dari telinga tengah, dan pada pemeriksaan CT scan tulang temporal ditemukan adanya perselubungan dan atau destruksi pada struktur di telinga tengah dan rongga mastoid. Perforasi membran timpani letaknya marginal atau di atik. Sebagian besar komplikasi yang berbahaya atau fatal timbul pada OMSK kolesteatoma (Sari *et al.*, 2018; Arts dan Adam, 2014).

Kolesteatoma dapat ditemukan diberbagai tempat di tulang temporal dalam telinga tengah dan apeks petrous merupakan tempat tersering dari

kolesteatoma. Klasifikasi temuan otoskopi berdasarkan Tos dan dimodifikasi oleh Mills dan Padgham, didapatkan dua tipe kolesteatoma yaitu: yang muncul pada retraksi membran timpani dan yang muncul di belakang membran timpani yang utuh. Jenis pertama lebih sering dan biasanya terjadi karena disfungsi tuba Eustachius; bila tuba Eustachius tidak berfungsi dengan baik, tekanan negatif berkembang ke telinga tengah dan menarik ke medial sebagian membran timpani, sehingga terjadi retraksi; seiring waktu, kantong ini terisi dengan sel kulit tua, dapat terinfeksi dan membesar hingga terbentuknya kolesteatoma. Pada kolesteatoma didapat, otoskopi dapat menunjukkan kantong retraksi atau perforasi timpani, seringkali dengan drainase purulen (Lella *et al.*, 2016).

Kolesteatoma terdiri dari epitel berlapis gepeng, berkeratin, dengan akumulasi deskuamasi epitel atau keratin di dalam telinga tengah atau bagian lain tulang temporal yang berpneumatisasi. Struktur kolesteatoma tampak seperti kista. Kolesteatoma bersifat progresif dan destruktif, dan bisa terjadi kongenital maupun didapat (Palealu, 2012; Wasson dan Yung, 2015).

Terdapat beberapa teori yang mendukung terjadinya kolesteatoma didapat (*acquired*), yaitu teori metaplasia, invaginasi, invasi, dan implantasi (Magalhaes *et al.*, 2005). Kolesteatoma didapat mempunyai dua bentuk, yaitu bentuk primer dan sekunder. Faktor terpenting dari kolesteatoma didapat, baik primer maupun sekunder, yaitu epitel berlapis gepeng dan keratinisasi yang tumbuh melewati batas normal. Kolesteatoma didapat primer merupakan manifestasi dari perkembangan membran timpani yang retraksi (teori invaginasi). Kolesteatoma didapat sekunder sebagai konsekuensi langsung dari trauma atau infeksi yang menyebabkan perforasi membran timpani (Palealu, 2012).

Ada kontroversi tentang kolesteatoma anak lebih agresif daripada dewasa. Banyak penelitian telah menunjukkan bahwa kolesteatoma residif 2-3 kali lebih tinggi pada anak dibandingkan dewasa. Palva telah mengusulkan bahwa pada anak lebih banyak memiliki pertumbuhan

kolesteatoma yang luas daripada dewasa. Alasan untuk ini tidak jelas. Beberapa mengemukakan bahwa aerasi mastoid yang lebih baik, dengan sklerosis jangka panjang yang lebih rendah pada anak memungkinkan akses sel kolesteatoma ke sel aerasi yang lebih dalam di tulang temporal. Yang lain berteori bahwa peningkatan kejadian infeksi otitis media pada anak dapat menyebabkan rangsangan terhadap sel kolesteatoma menjadi lebih agresif secara lokal. Karakteristik faktor pertumbuhan masa kanak-kanak mungkin merangsang sel kolesteatoma berkembang lebih banyak (Preciado, 2012). Selain itu, istilah agresivitas tidak dapat diidentifikasi berdasarkan tingkat residif atau kekambuhan (Aslier *et al.*, 2016).

Karakteristik peningkatan agresivitas kolesteatoma anak merupakan fakta bahwa banyak ahli bedah cenderung tidak menggunakan pendekatan „radical“ wall down saat merawat pasien anak dengan kolesteatoma didapat. Pemeliharaan rongga mastoid seumur hidup pada anak merupakan faktor yang menyebabkan banyak orang menghindari pendekatan bedah radikal pada pasien anak. Namun, dokter yang merawat anak dengan kolesteatoma harus mempertimbangkan bukti progresivitas dari penyakit dan hasil yang lebih buruk dibandingkan dengan orang dewasa (Preciado, 2012).

2.3 Etiologi dan Faktor Resiko OMSK Kolesteatoma

Faktor resiko dari OMSK belum jelas, namun infeksi saluran napas atas berulang dan kondisi sosioekonomi yang buruk (perumahan padat, higienitas dan nutrisi yang buruk) mungkin berhubungan dengan perkembangan dari OMSK (Farida *et al.*, 2016).

Mikroorganisme juga berperan besar dalam kejadian OMSK, baik bakteri aerob maupun anaerob. Penyebab terbanyak adalah *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*. Dalam hal ini, perkembangan antibiotik turut berperan dalam menekan angka kejadian OMSK (Sari *et al.*, 2018; Ayaz *et al.*, 2020).

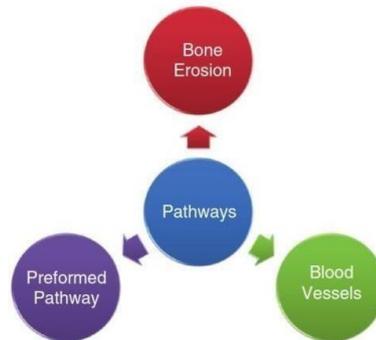
Otitis media merupakan penyakit yang heterogen dengan spektrum gejala yang luas. Faktor yang menyebabkan otitis media akut menjadi kronik antara lain pemberian terapi yang terlambat, terapi yang tidak adekuat, virulensi kuman yang kuat, daya tahan tubuh yang rendah dan higienis yang jelek (Sari *et al.*, 2018; Cunningham *et al.*, 2012).

2.4 Patofisiologi Kolesteatoma

Kolesteatoma merupakan kista inklusi epidermal telinga tengah atau mastoid. Berdasarkan patogenesisnya, kolesteatoma dibagi menjadi kolesteatoma kongenital dan kolesteatoma didapat (primer dan sekunder). Kolesteatoma kongenital berkembang dari *embryonic epithelial rests* dan bisa berlokasi di semua bagian tulang temporal. Kolesteatoma didapat primer berkembang di belakang membran timpani yang intak, biasanya di daerah pars flaccida. Kolesteatoma didapat sekunder tumbuh ke telinga tengah melalui membran timpani yang perforasi, biasanya melalui pars tensa dan kadang-kadang pars flaccida. Kolesteatoma merupakan epitel kanalis auditorius eksternus (KAE) yang berkeratinisasi ke telinga tengah, menyebabkan erosi struktur di sekitarnya. Teori tentang patogenesis terbentuknya kolesteatoma didapat yang banyak diterima adalah terjadinya retraksi pada membran Shrapnell atau kuadran posterosuperior pars tensa yang berkembang menjadi kista dan berisi debris epitel yang bersifat erosif lokal. Teori patogenesis yang lain adalah teori migrasi, hiperplasia sel basal, implantasi dan metaplasia skuamosa (Grecwin dan Edward, 2019).

Infeksi telinga tengah cenderung menyebar ke daerah sekitar dipengaruhi oleh faktor *neglected pathology*, virulensi kuman, ketahanan host, terapi antibiotik yang adekuat, barrier anatomi dan drainase ruang pneumatik. Jalur komplikasi ekstra dan intrakranial meliputi tromboflebitis vena tulang kranial yang berdekatan, erosi tulang oleh tekanan atau kerja enzimatik, jalur yang sudah terbentuk dan hematogen. Barrier tulang telinga tengah dapat mengalami erosi oleh osteitis, jaringan granulasi atau

kolesteatoma. Kondisi ini menyebabkan infeksi menyebar ke intrakranial (Grecwin dan Edward, 2019).



Gambar 5. Jalur penyebaran infeksi OMSK ke intrakranial (Grecwin dan Edward, 2019).

Patologi kolesteatoma menyebabkan terjadinya erosi tulang yang progresif dari osikula dan tulang sekitarnya. Tiga faktor yang diperkirakan berperan dalam proses ini yaitu:

1. Proses mekanis berkaitan dengan tekanan oleh tumor.
2. Faktor biokimiawi yang berkaitan dengan elemen bakteri, produk jaringan granulasi seperti kolagenase, asam hidrolase, sitokin (IL-1 α , IL-6, IL-8, TNF α , INF- β) dan *growth factors* (Massuda dan Oliveira, 2005).
3. Faktor seluler yang diinduksi oleh aktivitas osteoklas. Osteoklas dalam matriks kolesteatoma mengeluarkan asam fosfatase, kolagenase, dan enzim proteolitik lain seperti *matrix metalloproteinases* (MMPs), *calpain types I-II*, *cysteine proteinase cathepsin B*, dan *cysteine proteinase cathepsin K* yang meresorpsi produk tulang. Selanjutnya osteoklas dapat diaktivasi oleh infeksi, tekanan, dan sel Langerhans melalui mekanisme imun (Pelealu, 2012).

Mekanisme destruksi tulang pada kolestetaoma merupakan hal yang penting untuk diketahui, sebab komplikasi yang diakibatkan dari kemampuan destruksi tulang tersebut merupakan hal yang sangat berbahaya (Yarisman *et al.*, 2017).

Stimulus inflamasi akan menginduksi proliferasi epitelial bersama dengan ekspresi enzim-enzim litik dan sitokin. Sebagai konsekuensi beberapa mikrokolesteatoma akan menyatu. Sitokin akan terus mengaktifasi dan mematangkan osteoklas dengan konsekuensi terjadinya degradasi matriks tulang ekstraseluler dan hiperproliferasi, erosi tulang dan akhirnya progresi penyakit (Welkoborsky, 2011).

2.5 Diagnosis

1. Anamnesis

Pada prinsipnya penegakan diagnosis OMSK kolesteatoma berpedoman atas hasil dari pemeriksaan klinis (anamnesis dan pemeriksaan fisik) serta dapat dibantu dengan pemeriksaan penunjang lain (audiometri, radiologi, dan mikrobiologi) (Reiss, 2010).

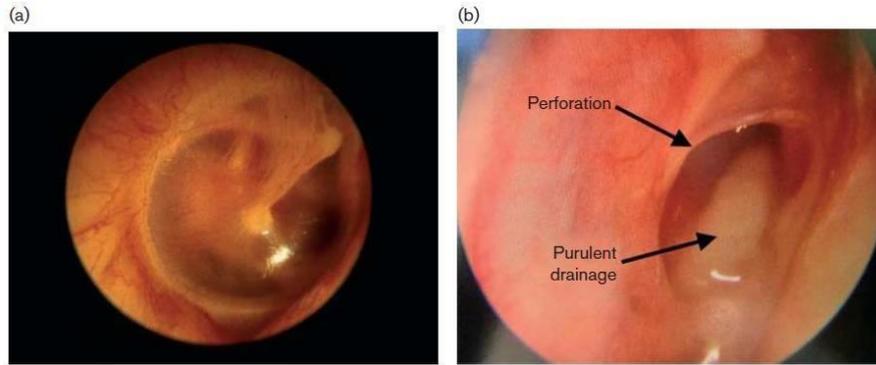
Dari anamnesis didapatkan riwayat otore menetap atau berulang lebih dari 2 bulan. OMSK yang terbatas di telinga tengah hanya menyebabkan tuli konduktif. Bila terdapat tuli campur dapat menandakan komplikasi ke labirin (Alkatiri, 2016).

Gangguan fungsi pendengaran merupakan salah satu gejala sisa yang sering terjadi dari OMSK (Farida *et al.*, 2016).

Gejala yang paling banyak ditemukan pada OMSK kolesteatoma yaitu keluar cairan pada telinga, selain itu ditemukan gangguan pendengaran, tinnitus, sakit telinga, serta sakit kepala (Khan *et al.*, 2013).

2. Pemeriksaan fisis

Temuan klinis dari penelitian Khan *et al* perforasi membran timpani yang melibatkan pars flaccida ditemukan 81,92%, melibatkan pars tensa 5,31%, sedangkan keterlibatan keduanya pars flaccida dan tensa sebanyak 12,76% (Khan *et al.*, 2013).



Gambar 6. Pemeriksaan otoskopi telinga. (a) Telinga normal dari orang yang sehat menunjukkan gendang telinga yang utuh dan tidak ada cairan. (b) Pada pasien OMSK, terjadi perforasi membran timpani dan keluarnya cairan purulen (Mittal *et al.*, 2015)



Gambar 7. Kolesteatoma di daerah atik (Palealu, 2012)

Sebagian besar kolesteatoma sekunder terjadi akibat perforasi membran pars tensa subtotal atau total (83,33%), dengan riwayat otitis media kronis yang relatif lama dan otonore sebelum operasi. Epitel masuk terutama melalui manubrium malleus ke promontorium, kemudian melalui tepi perforasi, dengan memperluas area anterosuperior dan posterosuperior dan biasanya disertai dengan keterlibatan tendon tensor timpani,

kerusakan osikular, dan pneumatisasi mastoid yang buruk serta timpanosklerosis (Song *et al.*, 2018).

Dari penelitian Yamamoto *et al* ditemukan kolesteatoma sekunder terbanyak pada wanita dibanding laki-laki dengan usia rata-rata 54,9 tahun, perforasi membran timpani kebanyakan berukuran sedang atau lebih besar (90%) (Yamamoto *et al.*, 2014).

3. Pemeriksaan Penunjang

Kolesteatoma berhubungan dengan jenis dan derajat kurang pendengaran pada penderita OMSK. Kolesteatoma meningkatkan resiko penurunan pendengaran jenis *mixed hearing loss* (MHL) 6 kali dan derajat berat 7 kali dibandingkan tanpa kolesteatoma (Samosir, 2017).

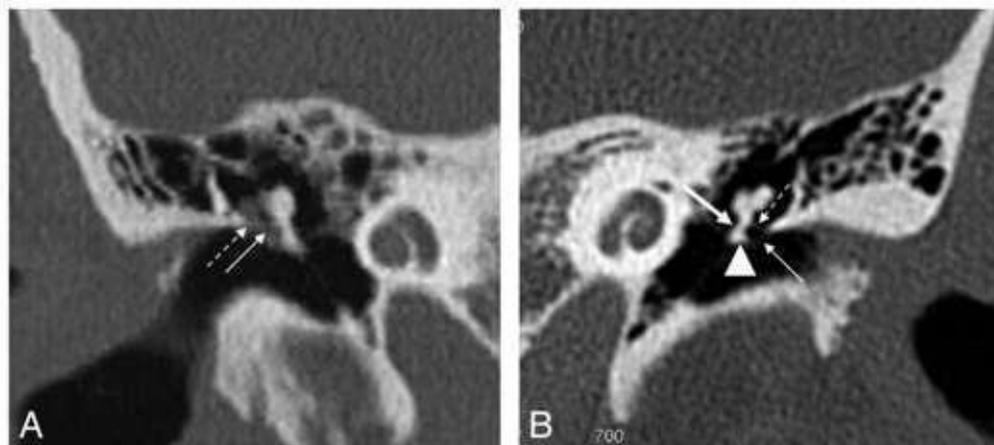
Kolesteatoma sekunder pada telinga tengah dapat dikaitkan dengan gangguan pendengaran, meskipun gangguan pendengaran yang sangat berat jarang terjadi. Orang dewasa memiliki ambang batas *air conduction* (AC) dan *bone conduction* (BC) yang lebih besar daripada anak tetapi celah udara-tulang serupa dengan anak (Rosito *et al.*, 2015).

Penelitian Olsen *et al* menemukan ada hubungan antara gangguan pendengaran dan jenis kolesteatoma. Kolesteatoma sekunder menyebabkan gangguan pendengaran yang lebih berat (Olsen *et al.*, 2015).

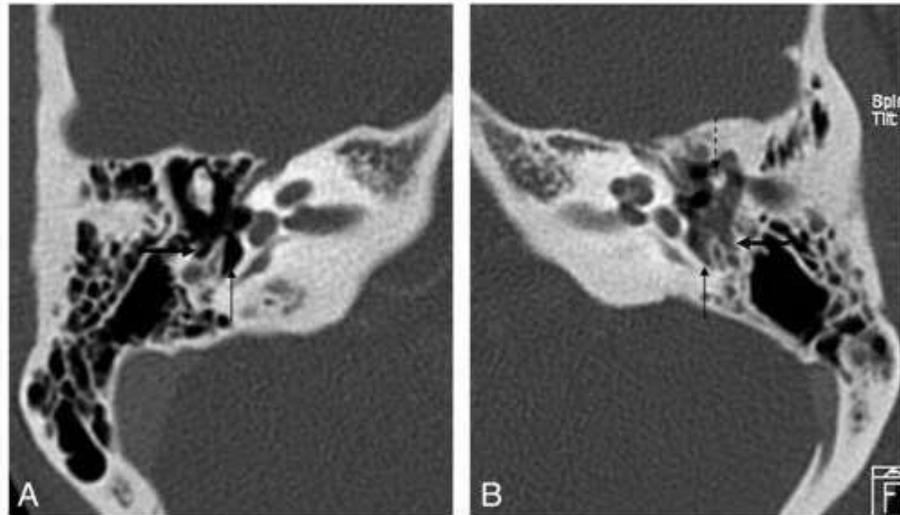
Sebuah studi oleh Rosito *et al* menghubungkan kolesteatoma dengan gangguan pendengaran sensorineural. Dalam analisis terhadap 115 pasien dengan kolesteatoma telinga tengah di satu sisi, ambang konduksi tulang yang lebih besar ditemukan di telinga yang terkena daripada telinga kontralateral di berbagai frekuensi. Ditemukan juga bahwa semakin besar ambang hantaran udara-tulang di telinga yang terkena, semakin besar kerusakan pada telinga bagian dalam (Rosito *et al.*, 2016).

Pemeriksaan CT scan adalah modalitas pencitraan diagnostik pilihan untuk kolesteatoma, karena dapat mendeteksi destruksi tulang. Temuan CT scan meliputi:

1. Gambaran jaringan lunak, biasanya dengan keterlibatan ruang epitimpanum dan ruang Prussak
2. Erosi tulang (malleus dan inkus)
3. Pelebaran aditus mastoid
4. Erosi saluran liang telinga (kolesteatoma saluran pendengaran KAE)



Gambar 8. CT scan tulang temporal irisan koronal. A. Kolesteatom pars flaccida (panah) mengisi ruang Prussak. Perhatikan erosi skutum (panah putus-putus). B, ruang Prussak dibatasi oleh pars flaccida membran timpani (panah) dari lateral, leher maleus (panah putih tebal) dari medial, proceus pendek malleus (kepala panah putih) dari inferior, dan ligamentum malleal lateral (panah putus-putus) dari superior (Muhibbah *et al.*, 2020)



Gambar 9. Kolesteatoma pars tensa. CT scan irisan aksial menunjukkan sinus timpani (panah) dan resesus fasialis (panah tebal) yang normal (terisi udara) (A) dan obliterasi (B) karena kolesteatoma pars tensa (sinus). Perhatikan erosi osikula (panah putus-putus) pada B. (Muhibbah *et al.*, 2020)

Pada CT scan, kolestatoma akan terlihat sebagai *soft tissue mass* pada telinga tengah yang disertai erosi atau destruksi osikula, skutum, dinding lateral epitimpanum, kanalis semisirkularis lateral dan tegmen timpani. Pemeriksaan CT scan dari kolesteatoma akan menunjukkan demineralisasi tulang, erosi, dan kerusakan selain temuan otitis media kronis. Osikula mengalami pergeseran ke medial oleh kolesteatoma dipars flaccida atau dapat juga pergeseran ke arah lateral oleh kolesteatoma di pars tensa. Tanpa erosi atau kerusakan tulang, sulit untuk membedakannya dari jaringan granulasi sederhana atau cairan yang terkait dengan otitis media kronis (Muhibbah *et al.*, 2020).

Kolesteatoma juga dapat destruksi kanalis fasialis, tegmen timpani, kanalis semisirkularis lateral, lempeng sigmoid, dan kanalis akustikus eksterna posterosuperior; yang juga dapat dideteksi pada pemeriksaan CT scan (Patel dan Meyers, 2020).

CT scan diperlukan untuk perencanaan sebelum operasi dan untuk membersihkan defek tulang. Pars flaccida kolesteatoma berasal dari ruang Prussak dan biasanya meluas ke posterior, sedangkan pars tensa

kolesteatoma berasal dari mesotimpanum posterior dan cenderung meluas ke posteromedial (Saber dan Gaillard, 2020).

Hasil penelitian Chatterjee et al menemukan bahwa CT scan pra operasi dalam kasus kolesteatoma, erosi osikular, memiliki korelasi yang baik dengan temuan intraoperatif. Namun, ada kekurangan untuk pra operasi dalam mendeteksi kanalis fasialis, erosi lempeng dural, dan erosi lempeng sigmoid pada pasien otitis media kronis. Peran CT scan terletak pada deteksi dini kolesteatoma (Chatterjee *et al.*, 2015).

Pemeriksaan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) digunakan ketika dicurigai adanya:

1. Keterlibatan atau invasi dural
2. Abses subdural atau epidural
3. Herniasi otak hingga ke dalam rongga mastoid
4. Peradangan labirin membranosa atau saraf wajah
5. Trombosis sinus sigmoid
6. Meningitis

Audiometri harus dilakukan sebelum operasi jika memungkinkan. Konduksi udara dan tulang, ambang penerimaan ucapan, dan tes diskriminasi bicara harus dilakukan sebelum prosedur operasi yang diusulkan, untuk mengetahui gangguan pendengaran (Patel dan Meyers, 2020).

Secara histologis, spesimen kolesteatoma yang diangkat dengan pembedahan menunjukkan epitel skuamosa. Hasil histologinya tidak dapat dibedakan dari kista sebaceous atau keratoma yang dikeluarkan dari bagian tubuh lainnya (Patel dan Meyers, 2020).

4. Gambaran klinis OMSK kolesteatoma

Grading score gambaran klinis kolesteatoma dengan klasifikasi Hamed 2017 adalah ringan jika skor 0-3 dan berat jika ≥ 4 . Keuntungan dari

klasifikasi Hamed 2017 dapat menilai erosi tulang secara luas pada tulang temporal dan juga fistula maupun abses (**Hamed et al., 2017**).

Tulang	grading score
Skutum	intak= 0 Erosi=1
Osikula	Intak=0 Erosi 1 osikula=1 Erosi ≥ 2 osikula=2
Tegmen	Intak=0 Erosi=1 Erosi dengan komplikasi intrakranial =2
Kanalis fasialis	Intak=0 Dehisensi=1 Dehisensi dengan parese fasialis=2
Sinus sigmoid	Intak=0 Erosi=1 Erosi dengan komplikasi =2
Posterior liang telinga	Intak=0 Erosi tanpa fistula=1 Erosi dengan fistula=2
Mastoid	Bersih=0 Sklerotik atau erosi air cell=1 Abses mastoid atau fistula=2
Labirin	Intak=0

Erosi tanpa fistula=1

Inner ear fistula=2

Defek tulang pada osikula telinga tengah, tegmen, kanalis fasial, dan *otic capsule* ditentukan berdasarkan temuan intraoperatif dicatat dalam catatan bedah pasien. Berdasarkan parameter tersebut, dua strategi klasifikasi digunakan untuk menyelidiki proses destruktif di tulang temporal dan rantai osikular. Metode pertama adalah *Austin–Kartush Classification Score* (AKCS), yang disusun oleh Austin pada tahun 1972, dan Kartush memodifikasinya pada tahun 1994 sebagai bagian dari " Middle Ear Risk Index ". Skor rata-rata dari kelompok anak dan dewasa dinilai. Namun, tegmen, kanalis fasial, dan *otic capsule* harus dievaluasi selain osikula, karena peran penting mereka pada komplikasi kolesteatoma. Oleh karena itu, sistem penilaian baru, *Bone Erosion Score* (BES) dikembangkan dalam penelitian ini untuk menentukan intensitas kerusakan pada tulang temporal dan rantai osikular. Berdasarkan pengamatan bedah, sampel diberi skor '1' untuk osikula dengan adanya desruksi parsial atau '2' untuk destruksi total. Sistem penilaian memeriksa semua osikula, dengan pengecualian footplate dari stapes, yang dianggap sebagai bagian dari *otic capsule*. Tegmen timpani, kanalis fasial, dan *otic capsule* dinilai secara terpisah. Bagian tulang temporal ini juga dievaluasi oleh BES karena peran penting mereka dalam komplikasi yang berhubungan dengan kolesteatoma. Namun, defek parsial di area ini tidak dapat dibedakan secara komprehensif. Oleh karena itu, keberadaan erosi tulang dinilai skor 2 dalam sistem BES. Secara keseluruhan, semua penilaian dilakukan satu per satu dan dijumlahkan untuk menghasilkan skor erosi total (Aslier *et al.*, 2016).

Destruksi tulang dinilai sebagai "moderate" apabila satu osikula yang terkena dan "severe" apabila terdapat erosi dua atau lebih osikula, paparan meningeal, saraf wajah, sinus sigmoid, atau destruksi tulang kanalis semisirkularis lateral (Mallet *et al.*, 2003).

Erosi tulang oleh karena kolesteatoma adalah parameter penting lainnya yang berkontribusi pada sifat agresif penyakit. Komplikasi serius diketahui berkembang sebagai akibat dari perkembangan defek osikula telinga tengah, kanalis fasialis, *otic capsule*, dan tegmen. Defek osikula terdeteksi selama operasi dianalisis oleh Austin pada tahun 1972. AKCS mengklasifikasikan defek osikula menjadi empat kelompok berdasarkan suprastruktur stapes dan maleus. Klasifikasi ini direvisi pada tahun 1994 oleh Kartush, yang menambahkan fiksasi rantai osikula dalam klasifikasi. Meskipun AKCS sering digunakan sebagai parameter prognostik pada operasi *ossiculoplasty*, itu tidak cukup untuk identifikasi erosi tulang temporal. Tidak ada sistem klasifikasi yang diterima yang menunjukkan penetrasi dan tingkat keparahan erosi tulang lanjut pada tulang temporal. Erosi tulang biasanya terlihat pada kanalis fasialis, *otic capsule*, dan tegmen pada pasien menunjukkan otitis dengan kolesteatoma; oleh karena itu, struktur ini harus diklasifikasikan secara memadai (Aslier *et al.*, 2016).

Mallet *et al* mengklasifikasikan tingkat erosi tulang sebagai "mild" pada kasus di mana satu osikula erosi; kasus dimana erosi tulang diamati pada dua atau lebih osikula, tegmen, kanalis semisirkularis lateral, kanalis fasialis, dan dinding sinus sigmoid dilaporkan sebagai kategori kerusakan tulang "severe". Kelemahan utama pada klasifikasi ini adalah bahwa kelompok kerusakan tulang yang parah menunjukkan distribusi yang luas dari struktur tulang yang erosi, dan adanya tahapan yang berbeda dari penyakit dalam kelompok yang sama (Mallet *et al.*, 2003).

Welkoborsky *et al* menemukan erosi tulang dengan cara yang mirip dengan AKCS: 0 jika osikula utuh, 1 jika kerusakan tulang diamati hanya di incus, 2 jika kerusakan diamati di incus dan malleus, 3 jika kerusakan diamati pada incus dan stapes, dan 4 jika semua osikula hancur. Mirip dengan AKCS, klasifikasi ini tidak mencakup semua erosi yang berkembang di tulang temporal (Welkoborsky, 2011; Aslier *et al.*, 2016).

Juhasz et al menentukan kolesteatoma destruktif melalui histopatologi terjadinya erosi tulang pada sampel jaringan, kanalis akustikus eksternal, rongga timpanomastoid, dan osikula telinga tengah dalam kasus lain, kasusnya adalah diklasifikasikan ke dalam kategori kolesteatoma non-destruktif. Ketersediaan klasifikasi ini terbatas karena sering tidak adanya struktur tulang pada bahan biopsi, dan akibatnya ditemukan fakta bahwa ahli patologi diminta untuk melakukan pemeriksaan tulang (Aslier *et al.*, 2016).

Sistem klasifikasi AKCS dan BES tidak dapat menilai seluruh erosi tulang pada tulang temporal.

2.6 Penatalaksanaan

Pengobatan pilihan untuk kolesteatoma adalah pembedahan (Stark *et al.*, 2011). Pendekatan bedah bertujuan untuk menghindari residual atau rekurensi kolesteatoma. Hasil fungsional yang baik, termasuk peningkatan pendengaran, adalah hal penting kedua. Tujuan ketiga adalah pemulihan anatomi telinga (Frickmann dan Zautner, 2012).

Rekonstruksi membran timpani atau timpanoplasti adalah tindakan yang sering digunakan untuk perforasi persisten setelah infeksi aktif OMSK yang telah diobati. Selain itu, eradikasi bedah kolesteatoma diindikasikan pada otitis media kronis dengan kolesteatoma (Mittal *et al.*, 2015; Morris, 2012; Bhutta *et al.*, 2020; Brennan-Jones *et al.*, 2020).

Pemberian antibiotik spektrum luas dengan dosis maksimal merupakan modalitas utama dalam penatalaksanaan meningitis. Antibiotik diberikan selama 7-15 hari. Antibiotik ditujukan untuk kuman gram negatif atau positif dan kuman anerob. Kortikosteroid intravena juga dapat membuat prognosis jadi lebih baik terutama bila diberikan segera dengan dosis optimal. Mastoidektomi emergensi dalam 24 jam tidak dianjurkan lagi. Operasi emergensi dilakukan pada pasien dengan mastoiditis atau dengan infeksi berat, gejala neurologis yang tidak membaik dalam 48 jam

setelah terapi inisial dan terapi antibiotik dosis tinggi. Operasi mastoidektomi untuk mengangkat kolesteatoma dilakukan apabila kondisi neurologis telah stabil. Antibiotik sistemik digunakan apabila gagal pengobatan primer atau bila terjadi komplikasi intrakranial selama OMSK (Mittal *et al.*, 2015; Chong *et al.*, 2021; Sari *et al.*, 2018).

Pembedahan timpanomastoidektomi diindikasikan dalam kasus OMSK yang disertai komplikasi, beberapa di antaranya berpotensi mengancam nyawa, seperti gangguan pendengaran yang signifikan, kelumpuhan saraf wajah, abses subperiosteal, petrositis, trombosis sinus vena dural, meningitis, abses serebral dan fistula labirin, dan lainnya. OMSK dengan kolesteatoma membutuhkan pembedahan, biasanya dalam bentuk timpanomastoidektomi untuk mengatasi kolesteatoma, yang merupakan penyebab yang mendasari infeksi kronis (Mittal *et al.*, 2015).

Klasifikasi timpanomastoidektomi meliputi (1) *intact canal wall mastoidectomy* (ICW); *closed-cavity tympanomastoidectomy*; *canal wall-up technique* dan (2) *open-cavity mastoidectomy* (OC); *canal wall down technique*. Indikasi mastoidektomi meliputi riwayat otore yang banyak dengan membran timpani perforasi, kolesteatoma atau tumor yang meluas ke tulang mastoid, kegagalan timpanoplasti sebelumnya, dan infeksi telinga kronis yang tidak dapat diobati. Tingkat keberhasilan untuk menutup perforasi timpani dengan graft setinggi 90-95%. Defisit pendengaran dapat diperbaiki pada sekitar 50-70% telinga yang dioperasi (Im *et al.*, 2020).

Tindakan atikotomi anterior dipilih apabila kolesteatoma masih sangat terbatas di atik. Bila kolesteatoma tidak dapat dibersihkan secara total dengan tindakan tersebut, dapat dipilih berbagai variasi tehnik eradikasi kolesteatoma, biasanya diikuti dengan rekonstruksi fungsi pendengaran pada saat yang sama, misalnya mastoidektomi dinding runtuh (*canal wall down mastoidectomy*) atau mastoidektomi dinding utuh (*canal wall up mastoidectomy*) atau atikoplasti atau timpanoplasti buka-tutup (*open and close method tympanoplasty*) dan sebagainya (Alkatiri, 2016).

Teknik bedah yang tidak terlalu invasif pada anak-anak (misalnya *ear canal wall up mastoidectomy* atau *atticotomy with limited mastoidectomy*), dengan tujuan kavum mastoid bersih serta hasil pendengaran yang baik. Namun, kolesteatoma lebih agresif pada anak-anak, dan residual penyakit atau berulang sering ditemukan sehingga terkadang memerlukan beberapa operasi ulang yang lebih radikal (Tsilis *et al.*, 2013).

Pasien OMSK dengan komplikasi intratemporal perlu diberikan antibiotika dosis tinggi secara intravena dan dilakukan pemeriksaan mikrobiologi sekret telinga. Pasien selanjutnya dipersiapkan untuk operasi mastoidektomi sebagai drainase materi purulen disertai dekompresi nervus fasialis atau petrosektomi, sesuai komplikasi yang ada. Pasien OMSK yang mempunyai komplikasi dengan tanda-tanda meluas ke intrakranial harus segera dirawat dan dirujuk ke dokter spesialis saraf atau saraf anak dan bedah saraf. Antibiotik dosis tinggi yang dapat menembus sawar darah otak diberikan secara intravena selama 7-15 hari dan periksa mikrobiologi sekret telinga. Tergantung dari kondisi pasien, dapat dilakukan mastoidektomi dan dapat pula disertai tindakan operasi bedah saraf (Alkatiri, 2016).

Canal wall-down (open cavity) tympanomastoidectomy mempunyai tingkat kekambuhan atau persistensi kolesteatoma yang sangat rendah. Prosedur berulang terjadi kurang dari 5% pasien. Ini cukup baik dibandingkan dengan 20-40% tingkat kekambuhan terkait dengan *closed-cavity techniques (canal wall-up)* (Patel dan Meyers, 2020).

Sebuah literatur oleh Van der Toom *et al* melaporkan dari 1.534 pasien yang menjalani *canal wall-up* dan *canal wall-down tympanoplasty* dengan obliterasi mastoid, kejadian kolesteatoma rekuren yaitu 4,6% dan residual 5,4%. Pada *canal wall-up tympanoplasty* dengan obliterasi mastoid, tingkat kolesteatoma rekuren dan residual masing-masing 0,28% dan 4,2%, sedangkan untuk prosedur *canal wall-down* dengan obliterasi mastoid, masing-masing 5,9% dan 5,8% (Van der Toom *et al.*, 2018).

2.7 Komplikasi

Komplikasi OMSK dibagi menjadi intratemporal (fistula labirin, paralisis nervus fasialis, mastoiditis, petrositis dan labirintitis) dan ekstratemporal. Komplikasi ekstratemporal terdiri dari (Grecwin dan Edward, 2019):

1. Intrakranial yaitu jaringan granulasi atau abses ekstradural, tromboflebitis sinus lateral, meningitis, abses otak, meningoensefalokel, hidrosefalus otik dan abses subdural.
2. Ekstrakranial: abses subperiosteal dan abses Bezold

Berbagai faktor mempengaruhi terjadinya komplikasi pada OMSK. Sangat penting sekali untuk mengetahui anatomi dimana terjadinya infeksi, rute penyebaran dan karakteristik dari penyakit itu sendiri. Patogenesis primer terjadinya komplikasi adalah interaksi antara mikroorganisme penyebab dengan host. Host akan berespon dengan membentuk edema jaringan dan jaringan granulasi. Saat infeksi di telinga tengah dan mastoid tidak teratasi, edema mukosa terus berlangsung, eksudat meningkat, serta terjadi proliferasi kelenjer mukus. Edema mukosa di tempat yang sempit antara mesotimpanum dengan epitympanum dan di dalam aditus antara epitympanum dengan antrum mastoid menghambat jalur aerasi normal dan mengurangi oksigenasi dan vaskularisasi. Pada saat yang sama hambatan tersebut juga berlaku untuk antibiotik dan anti inflamasi untuk mencapai sumber infeksi. Lingkungan seperti ini menjadi lingkungan yang kondusif untuk pertumbuhan organisme anaerob dan proses destruksi tulang (Sari *et al.*, 2018; Wallis *et al.*, 2015).

Variasi anatomi juga penting dalam perkembangan komplikasi. Tuba Eustachius tidak hanya berperan penting dalam patogenesis penyakit namun juga berpengaruh terhadap komplikasi. Edema mukosa tuba merusak fungsi tuba dan menghambat resolusi infeksi. Faktor-faktor lain seperti integritas tulang di atas nervus fasialis atau dura mempengaruhi akses infeksi ke struktur nervus dan ruang intrakranial. Keberadaan

kolesteatoma sering berkaitan dengan destruksi tulang yang mengekspos dura atau nervus fasialis (Sari *et al.*, 2018).

Penelitian Tria *et al.* (2020) menemukan 6 pasien dengan komplikasi intrakranial yang terdiri dari abses intrakranial (22,7%) dan meningitis (4,5%) sedangkan 16 pasien mengalami komplikasi ekstrakranial yaitu paralisis fasial (18%) dan fistula (6,25%), labirintitis (12,5%), abses subperiosteal (18%) dan mastoiditis (43,75%) (Tria *et al.*, 2020).

Pemeriksaan penunjang perlu dilakukan pada pasien OMSK yang dicurigai mengalami komplikasi. Diantaranya pemeriksaan laboratorium darah dan tomografi komputer. CT scan dapat dilakukan dengan cepat dan sangat terpercaya dalam menilai telinga tengah, pneumatisasi mastoid dan adanya komplikasi ke intrakranial (Sari *et al.*, 2018).

Penelitian Dubey *et al.* tahun 2010 mendapatkan bahwa meningitis merupakan komplikasi intrakranial dari OMSK yang paling sering ditemui, yaitu 43,7%, diikuti trombosis sinus lateral (31,2%) dan abses serebelum (18,7%) (Grecwin dan Edward, 2019).

Meningitis merupakan komplikasi intrakranial yang paling banyak terjadi pada pasien OMSK 51% dari komplikasi intrakranial, abses otak 42%, dan trombotis sigmoid 19%. Identifikasi terhadap pasien dengan tanda-tanda penyakit intrakranial sangat diperlukan karena tingginya risiko kematian atau gejala sisa neurologis permanen. Meningitis dapat terjadi melalui ekstensi langsung melewati tulang yang erosi, saluran yang sudah terbentuk sebelumnya atau melalui darah (hematogen) (Sari *et al.*, 2018; Master, *et al.*, 2018).

Meningitis bakteri dapat menyebabkan stroke sebanyak 17-43% kasus. Stroke relatif jarang terjadi pada anak-anak, tetapi bisa menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang signifikan (Grecwin dan Edward, 2019).

Paresis nervus fasialis sering disebabkan oleh OMSK kolesteatoma. Paresis yang disebabkan oleh kolesteatoma, letak lesinya berbeda-beda. Sebagian besar penekanan nervus terjadi pada segmen timpani. Letak

lesi lainnya dapat terjadi pada regio ganglion genikulatum, segmen mastoid atau pada kanal auditori interna. Mekanisme terjadinya paresis nervus fasialis akibat OMSK belum diketahui secara jelas. Namun proses inflamasi langsung yang melibatkan kanal falopi dan kompresi akibat edema dipercaya sebagai patofisiologi terjadinya paresis. Pemeriksaan penurunan fungsi nervus fasialis juga dapat dilakukan dengan metode pemeriksaan menurut House-Brackmann (Sari *et al.*, 2018).

2.8 Prognosis

Penegakan diagnosis secara tepat dan cepat adalah kunci minimalisasi komplikasi. Angka mortalitas komplikasi secara keseluruhan yaitu 7-15%, dimana komplikasi OMSK lebih tinggi pada anak (Rosa-Olivares *et al.*, 2015).

Dubey mendapatkan angka mortalitas OMSK dengan komplikasi intrakranial sebanyak 31,2%. Hal ini disebabkan oleh infeksi yang memberat atau septikemia dan peningkatan tekanan intrakranial. Pasien anak dengan meningoensefalitis akan mengalami sekuele neurologis sebanyak kira-kira 30%. Dunbar mendapatkan mortalitas meningitis dengan komplikasi stroke lebih tinggi (25%) dibandingkan dengan tanpa stroke (4%) (Grecwin dan Edward, 2019).

Kolesteatoma pada pasien anak dianggap lebih agresif dibandingkan dengan dewasa. Namun masih banyak pertanyaan meski berbagai data telah dipublikasikan oleh banyak penelitian selama ini. Tingkat kekambuhan yang tinggi dari penyakit pada anak dianggap sebagai penyebab utama agresivitas seperti yang didukung oleh beberapa referensi (Aslier *et al.*, 2016).

2.9 Protein Ki-67 pada kolesteatoma

Ki-67 adalah nuklear antigen yang diidentifikasi dengan monoclonal antibody MIB-1, protein inti yang terkait dengan seluler proliferasi, dan dapat dideteksi selama semua fase aktif siklus sel (G1, S, G2, dan M). Telah digunakan secara luas sebagai marker pada tumor dan gangguan proliferasi non neoplastik, termasuk kolesteatoma. Penanda proliferasi lain yang dibahas dalam literatur termasuk CK 13 & 16, faktor pertumbuhan epidermal, IL-1, TGF- α , faktor pertumbuhan keratinosit, proliferasi antigen nuklir sel, telomerase (Mallet *et al.*, 2003; Sudhoff *et al.*, 1995; Raynov *et al.*, 2005).

Bujia *et al.* mendeteksi imunopositif Ki-67 yang lebih tinggi pada sampel jaringan kolesteatoma diperoleh dari pasien anak dibandingkan dengan pasien dewasa; oleh karena itu, mereka menyarankan kolesteatoma anak mungkin menunjukkan agresivitas secara biologis dari proses hiperproliferasi. Sebaliknya, Welkoborsky *et al.* dan Sikka *et al.* tidak mendeteksi perbedaan imunopositif Ki-67 antara anak dan dewasa pada sampel jaringan kolesteatoma pasien (Bujia *et al.*, 1996; Aslier *et al.*, 2016).

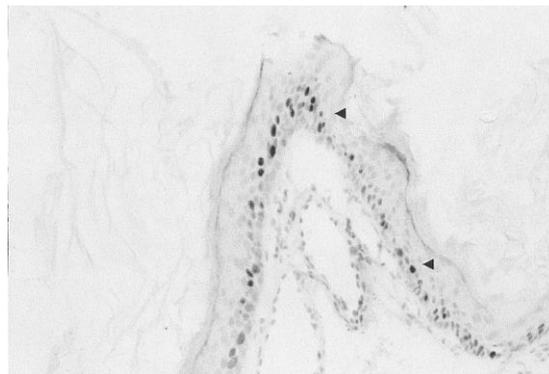
Dalam penelitian Aslier *et al.* (2016), imunopositif Ki-67 secara signifikan lebih tinggi pada kelompok dewasa dibandingkan dengan kelompok anak. Ketebalan epitel merupakan variabel dalam evaluasi proliferasi yang secara signifikan lebih tinggi pada orang dewasa dibandingkan pada anak. Temuan ini menunjukkan bahwa sifat proliferasi kolesteatoma meningkat dengan bertambahnya usia dan tingkat perkembangan penyakit. Penelitian sebelumnya telah membandingkan karakteristik histopatologi sampel yang diperoleh dari kolesteatoma pasien menunjukkan penyakit berulang (Aslier *et al.*, 2016).

Hiperproliferasi pada matriks kolesteatoma telah ditemukan pada anak, yang diketahui lebih agresif dan berbahaya daripada orang dewasa. Namun, hiperproliferasi dan agresivitas kolesteatoma, terutama terbukti

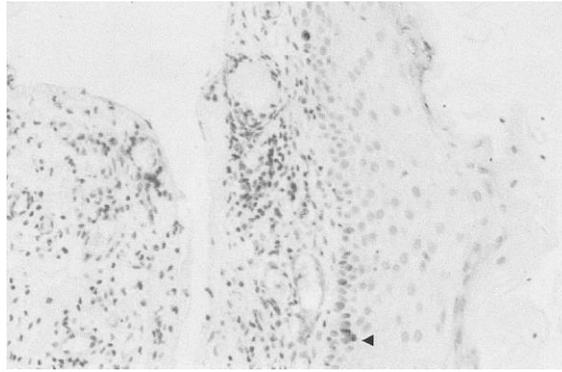
dalam erosi tulang belum ditunjukkan dengan jelas oleh metode laboratorium (Mallet *et al.*, 2003).

Kolesteatoma ditandai dengan destruktif dan meluasnya pertumbuhan epitel skuamosa keratinisasi di tulang temporal. Profil klinis kolesteatoma termasuk pertumbuhan agresif menyebabkan destruksi osikula dan struktur tulang di sekitarnya. Sifat hiperproliferatif epitel berpotensi menimbulkan perubahan biologikal yang sangat agresif. Pasien anak telah terbukti sering menunjukkan pola pertumbuhan yang lebih agresif dan tingkat kekambuhan lebih tinggi dibandingkan dengan orang dewasa. Meskipun beberapa penelitian telah mencoba untuk menyelidiki kasus ini dengan membandingkan temuan histopatologi pada pasien anak dan dewasa, mekanisme molekuler kolesteatoma masih kontroversial. Proliferasi sel yang tidak terkoordinasi mungkin merupakan patofisiologi penting dalam mekanisme perkembangan kolesteatoma (Aslier *et al.*, 2016).

Berkaitan dengan proliferasi seluler dan imunomarking MIB-1, kolesteatoma diklasifikasikan menjadi dua kelompok. Pada grade I, kolesteatoma "aktif", semua sel basal terlibat dalam siklus mitosis, dan inti sel basal dengan imunomarker secara terus menerus. Pada grade II, kolesteatoma "tidak aktif", inti sel basal dengan imunomarker terputus-putus (Mallet *et al.*, 2003).



Gambar 10. Grade I, kolesteatoma "aktif" (Mallet *et al.*, 2003)



Gambar 11. Grade II, kolesteatoma "tidak aktif" (Mallet *et al.*, 2003)

Pada penelitian Ribeiro *et al* (2004) menemukan histologis (adanya epitel kerucut) dan imunohistokimia (ekspresi CK 16 dan karakteristik antigen Ki-67) dari kedua kolesteatoma dari kanalis akustikus eksternus dan telinga tengah didapatkan identik (Ribeiro *et al.*, 2004).

Pada penelitian Dornelles *et al* (2006), menunjukkan kolesteatoma dewasa dan anak belum diidentifikasi pada perbedaan morfologinya. Penelitian ini menemukan korelasi intensitas peradangan dan rata-rata lapisan seluler matriks dengan ketebalan perimatriks, apa yang dapat diprediksi agresivitasnya, lebih banyak penelitian diperlukan untuk menentukan temuan ini dalam patogenesis kolesteatoma (Dornelles *et al.*, 2006).

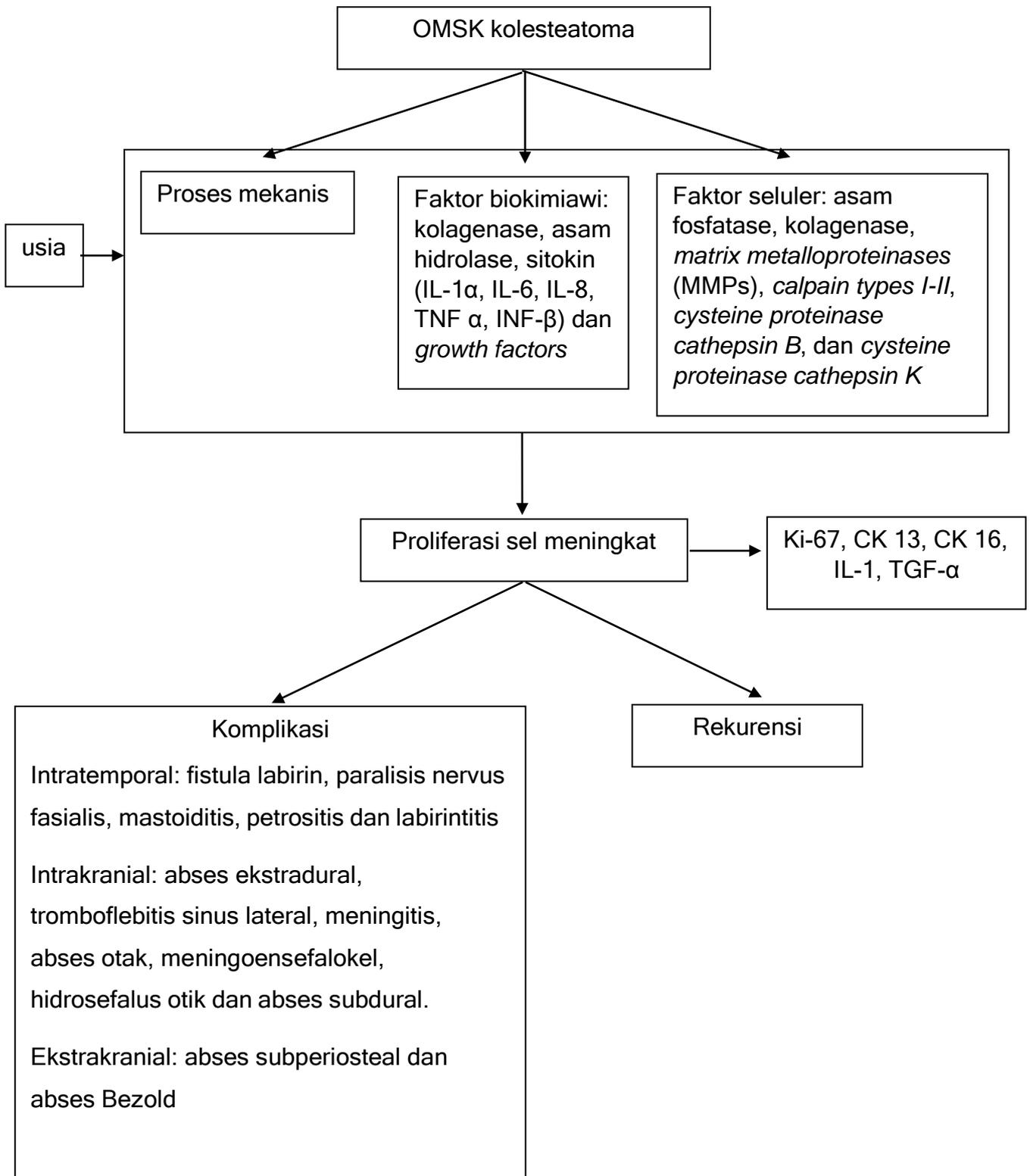
Penelitian Dornelles *et al* (2009), menemukan kolesteatoma anak menghasilkan derajat peradangan yang lebih parah, menghasilkan lebih banyak metaloproteinase, faktor-faktor yang mencirikan kolesteatoma anak lebih agresif dibandingkan kolesteatoma dewasa (Dornelles *et al.*, 2009).

Epitel kolesteatoma telinga tengah terjadi hiperproliferatif dibandingkan dengan kulit normal. Kolesteatoma pada anak lebih agresif dan lebih sulit untuk ditangani dibandingkan pada orang dewasa. Dalam penelitian Sikka *et al* dikemukakan secara histopatologi karakteristik kolesteatoma anak dan dewasa (dari segi indeks proliferasi) tidak berbeda. Agresivitas

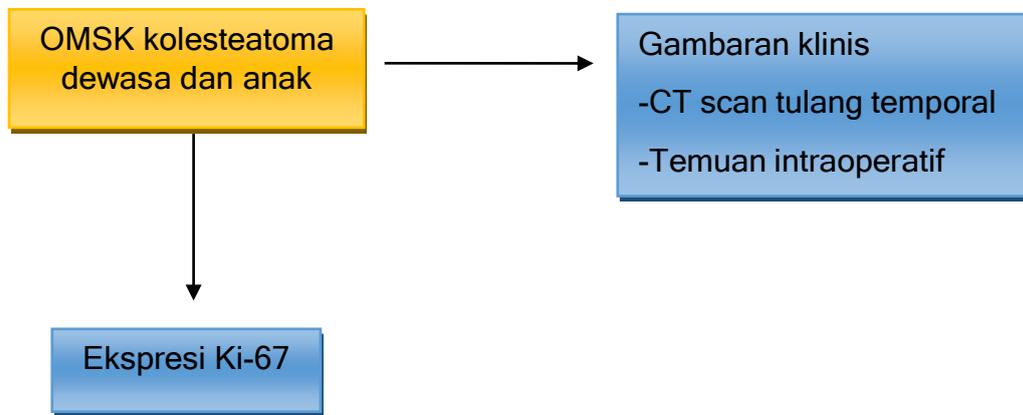
kolesteatoma anak mungkin karena faktor non histopatologis (Sikka *et al.*, 2011).

Terlepas dari etiologi, kolesteatoma anak memiliki keratinosit yang berbeda dibandingkan dengan keratinosit kolesteatoma dewasa. Penelitian Bujia telah menunjukkan proliferasi yang lebih tinggi pada kolesteatoma anak dibandingkan dengan orang dewasa berhubungan dengan peningkatan kadar MIB-1, nuklear antigen yang diekspresikan oleh sel yang aktif dalam siklus sel. Studi terbaru dari 60 kolesteatoma anak dibandingkan dengan 60 kolesteatoma dewasa menunjukkan bahwa spesimen pada anak didapatkan matriks epitel yang lebih tebal, menunjukkan tingkat matriks metaloproteinase yang lebih tinggi, dan didapatkan profil inflamasi dengan fenotipe biologis lebih agresif daripada spesimen dewasa (Preciado, 2012).

2.10 Kerangka Teori



2.11 Kerangka Konsep



Keterangan:

 Variabel bebas

 Variabel terikat