

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Otitis media supuratif kronis (OMSK) dan kolesteatoma merupakan salah satu masalah kesehatan utama yang dapat menyebabkan morbiditas dan mortalitas di dunia. Otitis media supuratif kronik jenis ini disebut dengan jenis atticofurunculosa dan biasanya muncul dengan perforasi attic atau marginal dengan kolesteatoma yang merupakan ciri khas dari penyakit ini dan juga dianggap sebagai unsur penyebab komplikasi. Erosi tulang merupakan komplikasi dari jenis ini dan mungkin melibatkan struktur ekstrakranial serta intrakranial. Presentasi dari OMSK dengan kolesteatoma biasanya terdapat otore dan tuli; namun dengan adanya komplikasi pasien akan menimbulkan gejala sakit pada telinga, demam, pembengkakan pasca aurikularis, muntah, vertigo, sakit kepala, keluarnya sekret pada aurikula, paresis fasialis. (Aguslia, 2017; Yousuf et al., 2011)

Prevalensi OMSK yang disertai kolesteatoma cukup tinggi, terutama pada kelompok usia anak-anak dan dewasa muda. Kolesteatoma sering kali tumbuh secara progresif, dan proses inflamasi kronis yang terjadi berperan penting dalam perkembangan penyakit ini (Im et al., 2020; Qian et al., 2021). Berdasarkan Survei Kesehatan Indera Penglihatan dan Pendengaran yang diselenggarakan oleh Kementerian Kesehatan pada tahun 1996, prevalensi OMSK di Indonesia adalah sebanyak 3,1% dari populasi dan pada tahun 2007 meningkat sebesar 5,4%. Dari total penderita OMSK, 2% diantaranya menderita OMSK dengan kolesteatoma. (Agustina & Saputra, 2020)

Pada kolesteatoma, terjadi hiperplasia sel basal dan hiperproliferasi pada sel suprabasal yang sifatnya berbeda dengan pertumbuhan atau diferensiasi pada sel kulit yang normal. Penelitian-penelitian terkini menunjukkan bahwa proses inflamasi pada kolesteatoma melibatkan berbagai faktor, termasuk ekspresi sitokin dan protein yang berperan dalam regulasi proses inflamasi serta proliferasi sel epitel. (Hamed et al., 2017; Kanodia et al., 2023)

Beberapa studi mengungkapkan bahwa pola cytokeratin pada kolesteatoma terlihat seperti kulit saluran luar telinga dan menunjukkan stadium hiperproliferatif (Hamed et al., 2017; Kanodia et al., 2023). Cytokeratin-17 merupakan salah satu jenis protein keratin yang biasanya diekspresikan pada sel epitel yang mengalami

proliferasi, stres, atau cedera. Protein ini berperan penting dalam proses regenerasi dan diferensiasi sel epitel, serta berkaitan erat dengan kondisi patologis tertentu, seperti tumor dan penyakit inflamasi kronis. Ekspresi CK-17 yang meningkat pada jaringan kolesteatoma diduga berhubungan dengan sifat agresif dan destruktif dari kolesteatoma itu sendiri. Cytokeratin-17 memiliki peran positif dalam patogenesis serta dalam destruksi tulang pada kolesteatoma. Meskipun kolesteatoma adalah lesi nonneoplastik, tetapi memiliki banyak karakter yang mirip dengan neoplasma seperti invasi, migrasi, proliferasi, dan residif. *Acquired cholesteatoma* sangat mirip dengan jaringan telinga dalam yang mendukung sifat hiperproliferatif dari cytokeratin. Ekspresi CK-17 yang berlebih terlihat di bagian epitel kolesteatoma dalam kasus kolesteatoma invasif di mana terdapat kerusakan osikula yang parah. Sehingga dapat disimpulkan bahwa ekspresi CK-17 dapat menjadi prediktor agresivitas dan invasif pada kolesteatoma. (Desloge et al., 1997; Hamed et al., 2017)

Gambaran klinis OMSK dengan kolesteatoma pada anak dan dewasa dapat berbeda secara signifikan. Pada anak-anak, penyakit ini cenderung memiliki perjalanan klinis yang lebih agresif dengan komplikasi yang lebih serius dibandingkan pada dewasa. Hal ini mungkin terkait dengan sistem kekebalan tubuh anak yang masih berkembang dan faktor lingkungan yang turut mempengaruhi. Selain itu, faktor anatomi telinga tengah pada anak-anak juga dapat berkontribusi pada risiko terjadinya komplikasi yang lebih tinggi. (Fontes Lima et al., 2020; Jackson et al., 2018; Kalia et al., 2022)

Pentingnya pemeriksaan CK17 dilakukan untuk menilai sifat agresif dari kolesteatoma dan mungkin dapat menjadi prediktor untuk meminimalisir komplikasi erosi tulang dari kolesteatoma. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis gambaran klinis serta ekspresi CK-17 pada penderita OMSK dengan kolesteatoma, baik pada anak-anak maupun dewasa. Dengan memahami perbedaan gambaran klinis dan ekspresi CK-17 antara kedua kelompok usia ini, diharapkan dapat ditemukan pendekatan diagnostik dan terapeutik yang lebih baik dalam menangani OMSK dengan kolesteatoma. Analisis ini diharapkan juga dapat memberikan kontribusi penting dalam pengembangan strategi pencegahan komplikasi yang lebih efektif, serta meningkatkan kualitas hidup penderita yang menderita penyakit ini.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian diatas dapat dirumuskan masalah pada penelitian ini sebagai berikut:

Apakah terdapat perbedaan antara ekspresi gambaran klinis CK-17 pada pada penderita otitis media supuratif kronis yang disertai kolesteatoma pada anak dan dewasa?

## 1.3 Hipotesis Penelitian

- Terdapat perbedaan gambaran klinis antara penderita OMSK kolesteatoma pada anak dan dewasa.
- Terdapat perbedaan ekspresi CK-17 antara penderita OMSK kolesteatoma pada anak dan dewasa.

## 1.4 Tujuan Umum

Mengetahui perbandingan gambaran klinis dan ekspresi CK 17 pada penderita OMSK kolesteatoma pada anak dan dewasa.

## 1.5 Tujuan Khusus

- Mengetahui gambaran klinis penderita OMSK kolesteatoma pada dewasa.
- Mengetahui ekspresi CK-17 penderita OMSK kolesteatoma pada dewasa.
- Mengetahui gambaran klinis penderita OMSK kolesteatoma pada anak.
- Mengetahui ekspresi CK-17 penderita OMSK kolesteatoma pada anak.
- Mengetahui hubungan antara gambaran klinis dan ekspresi CK-17 pada penderita OMSK kolesteatoma pada dewasa.
- Mengetahui hubungan antara gambaran klinis dan ekspresi CK-17 pada penderita OMSK kolesteatoma pada anak.
- Membandingkan gambaran klinis pada penderita OMSK kolesteatoma pada anak dan dewasa
- Membandingkan ekspresi CK-17 penderita OMSK kolesteatoma pada anak dan dewasa

## 1.6 Manfaat Penelitian

- Manfaat teoritik
  - Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi hubungan gambaran klinis dan ekspresi CK-17 OMSK kolesteatoma pada penderita anak dan dewasa.
  - Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan terkait gambaran imunohistokimia OMSK kolesteatoma khususnya CK-17.
- Manfaat metodologi

Metodologi penelitian ini diharapkan dapat berguna untuk menjadi dasar penelitian selanjutnya terkait gambaran klinis dan ekspresi CK-17 OMSK dengan kolesteatoma pada penderita anak dan dewasa.
- Manfaat aplikatif

Hasil penelitian ini diharapkan memberikan kontribusi dalam melengkapi diagnosis dan mempertimbangkan modalitas terapi yang lebih tepat dalam upaya mencegah progresifitas penyakit akibat kolesteatoma.

## BAB II

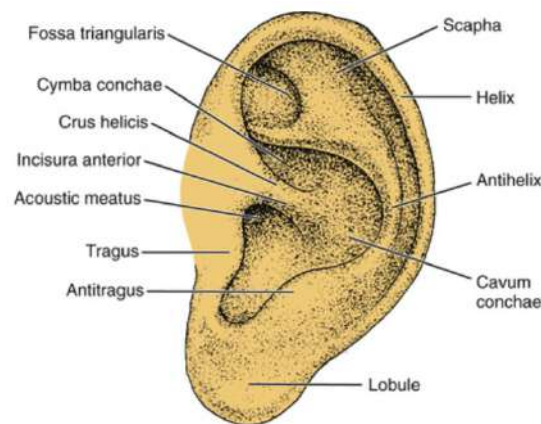
### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Anatomi Telinga

Telinga adalah organ penting dalam sistem pendengaran dan keseimbangan manusia, yang terdiri dari tiga bagian utama: telinga luar, telinga tengah, dan telinga dalam. Telinga luar, termasuk daun telinga dan saluran telinga, berfungsi menangkap suara dan mengarahkannya ke gendang telinga. Telinga tengah, yang berisi tulang-tulang pendengaran (maleus, inkus, dan stapes), mentransmisikan getaran suara ke telinga dalam. Telinga dalam, yang meliputi koklea dan saluran setengah lingkaran, bertanggung jawab untuk mengubah getaran menjadi sinyal saraf yang diinterpretasikan oleh otak, serta mengatur keseimbangan tubuh. (Johnson & Rosen, 2014; Paparella et al., 2019)

##### 2.1.1 Anatomi Telinga Luar

Telinga luar terdiri dari daun telinga (pinna) atau aurikula dan kanalis auditorius eksternus.



**Gambar 2.1** Anatomi aurikula. (Francis, 2020)

Sumber: Francis, H.W. (2020) 'Anatomy of the Temporal Bone, External Ear, and Middle Ear', in Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery. 7th edn. USA: Elsevier, pp. 7483–7515.

- **Daun telinga (pinna)**

Daun telinga adalah struktur tulang rawan berbentuk corong yang menyambung dengan meatus dan kanalis auditorius eksternus. Daun telinga menonjol pada sudut yang bervariasi dari sisi kepala dan memiliki

beberapa fungsi dalam mengumpulkan suara. Permukaan lateral daun telinga memiliki penonjolan dan lekukan yang khas, yang berbeda pada setiap individu, bahkan pada kembar identik. Pola unik ini sebanding dengan sidik jari dan dapat memungkinkan identifikasi orang pada fisiognomi daun telinga mereka. Bagian tepi pinggiran daun telinga adalah heliks; bagian inferior adalah lobulus. Ligamen dan otot menempelkan daun telinga ke kepala. (Francis, 2020; Valentine & Wright, 2018)

- **Kanalis auditorius eksternus**

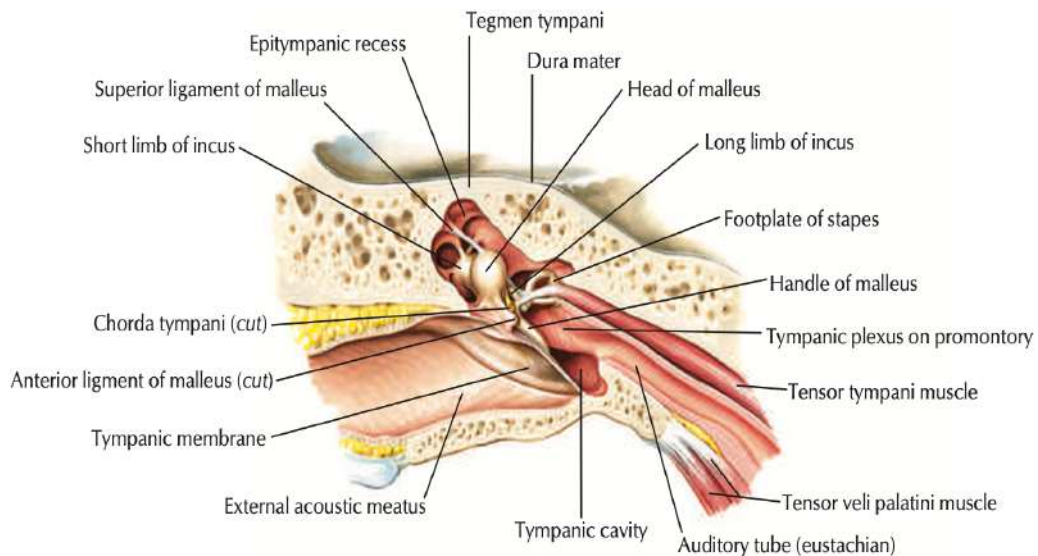
Kanalis auditorius eksternus dimulai dari concha auricula ke membran timpani dan panjangnya kira-kira 2,4 cm. Kerangka pendukung dinding kanalis adalah tulang rawan di sepertiga lateral dan tulang di dua pertiga medial. Diameter kanalis sangat bervariasi antar individu dan antar ras yang berbeda. Pada orang dewasa, bagian tulang rawan berjalan ke dalam, sedikit ke bawah dan ke depan. Kanalis ini memanjang lurus, oleh karena itu, dengan menggerakkan daun telinga ke atas dan ke belakang untuk melawan arah bagian tulang rawan. Pada neonatus, hampir tidak ada meatus eksterna tulang karena tulang timpani belum berkembang, dan membran timpani ditempatkan lebih horizontal sehingga daun telinga harus ditarik perlahan ke bawah dan ke belakang untuk mendapatkan gambaran terbaik dari membran timpani. (Valentine & Wright, 2018)

Bagian membranosa membentuk sepertiga lateral kanalis auditorius eksternus, sedangkan bagian tulang membentuk dua pertiga medial. Kulit yang melapisi saluran membran lebih tebal dan mobile, dan terdapat kelenjar sebaceous, kelenjar apokrin dan folikel rambut. Duktus sebacea dan apokrin bermuara ke dalam kanal folikel yang mengelilingi setiap folikel rambut. Bagian tulang kanal dilapisi oleh kulit tipis yang tidak bergerak yang tidak memiliki rambut dan kelenjar dan berlanjut dengan epitel membran timpani. (Francis, 2020)

### **2.1.2 Anatomi Telinga Tengah**

Struktur telinga tengah terdiri dari membran timpani, cavum timpani, tuba Eustachius, dan sistem sel udara mastoid. Membran timpani adalah selaput tipis yang berfungsi sebagai pemisah antara telinga luar dan telinga tengah dan

meneruskan gerak gelombang suara ke rantai tulang-tulang di telinga tengah. Kavum timpani adalah ruang yang tidak beraturan dan berisi udara di dalam tulang temporal antara membran timpani secara lateral dan labirin osseus di medial. Ini berisi tulang-tulang pendengaran dan tendon yang menempelkannya ke otot telinga tengah. Struktur lain, termasuk segmen timpani dari nervus fasialis, berjalan di sepanjang dindingnya untuk melewati rongga. (Valentine & Wright, 2018)



**Gambar 2.2** Anatomi telinga tengah. (Netter, 2014)

Sumber: Netter, F.H. (2014) 'Anatomy of the Ear', in Atlas of Human Anatomy. USA: Elsevier Saunders co, pp. 92–98.

- **Membran timpani**

Membran timpani terletak di ujung medial meatus auditorius eksternal dan membentuk sebagian besar dinding lateral rongga timpani. Bentuknya agak lonjong, lebih lebar di atas daripada di bawah, membentuk sudut sekitar  $55^\circ$  dengan dasar meatus. Diameter terpanjangnya dari posterosuperior ke anteroinferior adalah 9-10mm, sedangkan tegak lurus dengan ini diameter terpendek adalah 8-9mm. Sebagian besar lingkaran menebal untuk membentuk cincin fibrokartilaginosa, anulus timpani, yang terletak di alur di tulang timpani, sulkus timpani. Sulkus tidak meluas ke Rivinus notch di atap kanal, yang dibentuk oleh bagian squama tulang temporal. Dari batas superior sulkus, anulus menjadi pita fibrosa yang membentang di tengah sebagai lipatan malleolar anterior dan posterior ke prosesus lateral malleus. Membran timpani berbentuk kerucut dengan puncaknya yang disebut umbo, dasar

membran timpani tampak sebagai bentukan oval. (Paparella et al., 2019; Valentine & Wright, 2018)

Secara anatomis, membran timpani dibagi menjadi dua, yaitu pars tensa dan pars flaccida. Pars tensa dan pars flaccida terdiri dari tiga lapisan. Yang paling luar adalah lapisan epitel luar, epidermis, yang berlanjut dengan kulit meatus eksternal; yang kedua adalah lapisan tengah, sebagian besar merupakan lapisan fibrosa, lamina propria; dan yang terdalam adalah lapisan mukosa yang bersambung dengan lapisan rongga timpani. Lamina propria pars tensa memiliki serat berorientasi radial di lapisan luar dan serat melingkar, parabola dan transversal di lapisan yang lebih dalam. Susunan ini mungkin menjelaskan pola kompleks perpindahan membran timpani selama stimulasi suara. Pada pars flaccida, lamina propria kurang jelas dan orientasi serat kolagen tampak tidak beraturan. (Valentine & Wright, 2018)



**Gambar 2.3** Gambaran endoskopi dari membran timpani telinga kanan. (Valentine & Wright, 2018)

Sumber: Valentine, P. and Wright, T. (2018) 'Anatomy and Embryology of the External and Middle Ear', in Scott-Brown's Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery. USA: CRC Press, pp. 525–544.

Secara klinis, membran timpani dapat dibagi menjadi empat kuadran, yang dipisahkan satu sama lain oleh garis lurus imajiner yang ditarik ke bawah pegangan maleus dan berlanjut ke tepi bawahnya, dan garis tegak lurus yang berjalan melalui umbo. Posisi fisiologis yang benar dari membran timpani (situasi tekanan yang seimbang antara saluran telinga luar dan rongga timpani) ditandai selama otoskopi oleh refleksi segitiga cahaya dari kuadran anterior bawah, menghubungkan umbo. Area kecil ini merupakan satu-satunya bagian membran timpani yang berorientasi tegak lurus terhadap cahaya yang masuk, karena orientasi oblik liang

telinga luar dan bentuk membran yang cekung. (Luers & Hüttenbrink, 2016)

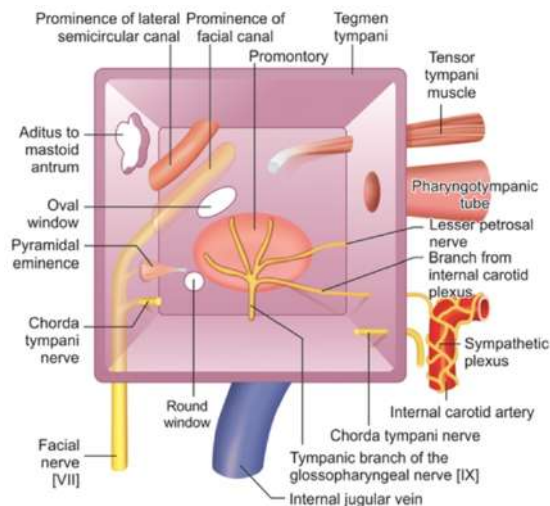
Suplai arteri membran timpani berasal dari cabang-cabang yang memperdarahi meatus auditorius eksternus dan telinga tengah. Kedua sumber ini saling berhubungan melalui anastomosis yang luas di dalam lapisan jaringan ikat lamina propria. Pembuluh darah epidermal berasal dari cabang aurikularis profunda dari arteri maksilaris yang berasal dari meatus auditorius eksterna, sedangkan pembuluh darah mukosa berasal dari cabang timpani anterior dari arteri maksilaris, cabang stylomastoid dari arteri auricularis posterior dan mungkin dari arteri meningeal media. (Valentine & Wright, 2018)

Cabang nervus auriculotemporal, cabang aurikularis dari vagus dan cabang timpani dari nervus glossopharyngeal menyuplai membran timpani. Cabang ini juga berjalan di lamina propria dan, sementara variasi dan tumpang tindih cukup besar, baik suplai vaskular dan persarafan relatif jarang di bagian tengah bagian posterior membran timpani. (Valentine & Wright, 2018)

- **Kavum timpani**

Rongga telinga tengah disebut juga kavum timpani atau tympanic cavity. Dilapisi oleh membran mukosa, topografinya di bagian medial dibatasi oleh promontorium, lateral oleh membran timpani, anterior oleh muara tuba Eustachius, posterior oleh aditus ad antrum dari mastoid, superior oleh tegmen timpani fossa kranii, inferior oleh bulbus vena jugularis. (Paparella et al., 2019)

Kavum timpani secara klinis dibagi menjadi tiga kompartemen: epitimpanum (atas), mesotimpanum (tengah) dan hipotimpanum (bawah). Epitimpanum, atau atik, terletak di atas lipatan malleolar dan dipisahkan dari mesotimpanum dan hipotimpanum oleh serangkaian membran dan lipatan mukosa. Hipotimpanum terletak di bawah tingkat bagian inferior sulkus timpani dan berlanjut ke mesotimpanum di atasnya. (Valentine & Wright, 2018)



**Gambar 2.4** Struktur dinding medial telinga tengah. (Saha, 2016)

Sumber: Saha, A.K. (2016) 'Anatomy of Ear', in *Otology & Middle Ear Surgery*. India: Jaypee Brothers Medical Publishers Pvt. Limited, pp. 1–24.

Dinding superior (tegmen tympani) memisahkan rongga timpani dari fossa kranial tengah, membentuk atap satu dan lantai kompartemen lainnya. Tegmen timpani sering hanya terdiri dari lapisan tulang yang sangat tipis, sehingga menimbulkan risiko cedera dura ketika memanipulasi di daerah ini, atau penyebaran infeksi telinga tengah ke ruang intrakranial. (Luers & Hüttenbrink, 2016)

Dinding inferior mewakili dasar rongga timpani (hipotympanum). Dibentuk oleh tulang tipis yang membatasi cavum timpani dari bulbus vena jugularis. (Helmi, 2005; Luers & Hüttenbrink, 2016)

Dinding bagian medial memisahkan antara cavum timpani dan telinga dalam. Dinding ini sebagian besar diisi oleh kapsul labirin. Terdapat promontorium yang merupakan lingkaran basal koklea. Pada bagian belakang bawah dinding media ini terdapat fenestra koklea (rotundum), dan pada bagian belakang atas terdapat fenestra ovale. (Helmi, 2005; Luers & Hüttenbrink, 2016)

Dinding posterior dibatasi oleh sinus timpani. Bagian superiornya berhubungan dengan sellulae mastoideus melalui aditus ad antrum. (Helmi, 2005; Luers & Hüttenbrink, 2016)

Batas anterior disebut paries caroticus. Pada batas ini terdapat pembukaan arteri karotis yang terbuka mungkin memiliki konsekuensi yang fatal. Namun, arteri karotis biasanya tidak terlihat selama operasi telinga tengah, karena biasanya sepenuhnya ditutupi dengan tulang dan

patologi yang signifikan jarang terjadi di daerah ini. Superior dan lateral dari arteri karotis, tuba Eustachius, yang dilapisi oleh epitel kolumnar bersilia berlapis semu dengan sel goblet yang tersebar, membuka ke dalam rongga timpani. Medial dan sejajar dengan tuba, otot tensor timpani berjalan di semikanalis tulangnya. (Luers & Hüttenbrink, 2016)

Dinding lateral pada dasarnya dibentuk oleh membrane timpani dan kerangka tulangnya. (Luers & Hüttenbrink, 2016)

- **Osikula (tulang-tulang pendengaran)**

Telinga tengah terdapat tiga tulang pendengaran, susunan dari luar ke dalam yaitu maleus, incus dan stapes yang saling berikatan dan berhubungan membentuk artikulasi. Prosesus longus maleus melekat pada membran timpani, maleus melekat pada inkus dan inkus melekat pada stapes. Stapes terletak tingkap lonjong atau foramen ovale yang berhubungan dengan koklea. (Paparella et al., 2019)

- **Otot-otot telinga tengah**

Telinga tengah terdapat dua otot yaitu m. tensor timpani dan m. stapedius. Muskulus tensor timpani berorigo di dinding semikanal tensor timpani dan berinsersio di bagian atas tulang maleus, innervasi 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. Muskulus stapedius berorigo di dalam 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. Telinga tengah berhubungan dengan nasofaring melalui tuba Eustachius. (Paparella et al., 2019)

- **Tuba Eustachius**

Tuba Eustachius adalah saluran dinamis yang menghubungkan telinga tengah dengan nasofaring. Pada orang dewasa, panjangnya sekitar 36mm, ukuran yang biasanya dicapai pada usia 7 tahun. Ini berjalan ke bawah dari telinga tengah pada 45° dan diputar ke depan dan medial. Tuba terdiri dari dua kerucut yang tidak sama, terhubung pada puncaknya. Sepertiga lateral adalah tulang dan muncul dari dinding anterior rongga timpani. Ini bergabung dengan bagian tulang rawan medial, yang membentuk dua pertiga dari panjang tuba, tepat setelah bagian tersempit, yang disebut isthmus. Tuba dilapisi dengan mukosa pernapasan yang mengandung sel goblet dan kelenjar lendir, memiliki lapisan epitel bersilia di lantainya. Pada ujung nasofaringnya, mukosa benar-benar bernafas; namun, saat melewati tuba menuju telinga tengah, jumlah sel goblet dan kelenjar berkurang, dan silia menjadi kurang banyak. (Valentine & Wright, 2018)

Bagian tulang panjangnya sekitar 12 mm dan terlebar pada orifisiurnya yang berbentuk oval di dinding anterior kavum timpani. Ini berjalan melalui bagian skuamosa dan petrosa dari tulang temporal, secara bertahap meruncing ke isthmus, di mana diameternya hanya 0,5 mm atau kurang. Pelat tipis tulang membentuk atap, memisahkan tabung dari otot tensor timpani di atas. Kanalis karotis terletak di medial dan dapat mengenai tuba Eustachius yang bertulang. Pada penampang, tuba berbentuk segitiga atau persegi panjang dengan diameter horizontal lebih besar. (Valentine & Wright, 2018)



**Gambar 2.5** Anatomi tuba Eustachius. (Saha, 2016)

Sumber: Saha, A.K. (2016) 'Anatomy of Ear', in *Otology & Middle Ear Surgery*. India: Jaypee Brothers Medical Publishers Pvt. Limited, pp. 1–24.

Bagian tulang rawan dari tuba memiliki panjang sekitar 24 mm dan terdiri dari kerangka fibrokartilaginosa yang melekatkan otot-otot perituba. Pada batas atasnya, kartilago ditekuk menyerupai huruf 'J' terbalik, sehingga membentuk lamina kartilaginosa medial yang lebih panjang dan lamina kartilaginosa lateral yang lebih pendek. Tulang rawan dipasang pada dasar tengkorak dalam alur antara bagian petrosa tulang temporal dan sisi pinggir sphenoid yang lebih besar, yang berakhir di dekat akar lempeng pterygoid medial. Dengan demikian, dinding belakang (posteromedial) terdiri dari tulang rawan dan dinding depan (anterolateral) terdiri dari tulang rawan dan jaringan fibrosa. Puncak kartilago melekat pada isthmus bagian tulang, sedangkan ujung medial yang lebih lebar menonjol ke dalam nasofaring, terletak langsung di bawah mukosa untuk membentuk torus tubarius. Di nasofaring, tabung terbuka 1-1,25 cm di belakang dan sedikit di bawah ujung posterior konka interior. Bukaannya hampir berbentuk segitiga dan dikelilingi di atas dan di belakang oleh torus. Lipatan salpingopharyngeal membentang dari bagian bawah torus ke bawah ke dinding faring. Levator palati, saat memasuki langit-langit lunak, menghasilkan pembengkakan kecil tepat di bawah pembukaan tabung. Di belakang torus adalah resesus faring atau fossa Rosenmüller. Terdapat jaringan limfoid di sekitar lubang tuba dan di fossa Rosenmüller dan mungkin menonjol pada masa kanak-kanak. (Valentine & Wright, 2018)

- **Prosesus mastoid**

Prosesus mastoid adalah divertikulum rongga timpani yang menonjol ke dalam regio mastoid. Hal ini terdiri dari sel pneumatis yang teraerasi dan perbatasan penting seperti saraf fasial, sistem kanalis semisirkularis, vena jugularis, dan fossa kranial medial dan posterior. (Luers & Hüttenbrink, 2016)

Pneumatisasi mastoid ternyata saling berhubungan dan drainasenya menuju aditus ad antrum. Terdapat tiga tipe pneumatisasi, yaitu pneumatik, diploik dan sklerotik. Pada tipe pneumatik, hampir seluruh prosesus mastoid terisi oleh pneumatisasi, pada tipe sklerotik tidak terdapat pneumatisasi sama sekali, sedangkan pada tipe diploik pneumatisasi kurang berkembang. Sel mastoid dapat meluas ke daerah

sekitarnya, sampai ke arkus zigomatikus dan ke pars skuamosa tulang temporal. (Valentine & Wright, 2018)

Antrum mastoid adalah suatu rongga di dalam prosesus mastoid yang terletak tepat di belakang epitimpani. Aditus ad antrum adalah saluran yang menghubungkan antrum dengan epitimpani. Lempeng dura merupakan bagian tulang tipis yang biasanya lebih keras dari tulang sekitarnya yang membatasi rongga mastoid dengan duramater, sedangkan yang membatasi rongga mastoid dengan sinus lateralis disebut lempeng sinus. Sudut sinodura dapat ditemukan dengan membuang sebersih-bersihnya sel pneumatisasi mastoid di bagian superior inferior lempeng dura dan posterior superior lempeng sinus. (Valentine & Wright, 2018)

### 2.1.3 Anatomi Telinga Dalam

Telinga bagian dalam berada di bagian petrosa tulang temporal dan terdiri dari labirin membran di dalam labirin tulang.

- **Labirin tulang**

Labirin tulang membungkus labirin membranosa dan terdiri dari koklea, tiga kanalis semisirkularis, vestibulum, dan ruang perilimfatik. Perkembangannya terjadi dalam tiga tahapan. Tahap pertama melibatkan kondensasi mesenkim di sekitar labirin membran yang sedang berkembang selama minggu keempat hingga keenam kehamilan. Area yang menandai lokasi saluran pendengaran internal, pintu masuk saraf kedelapan, dan saluran endolimfatik yang berkembang dapat diidentifikasi pada titik ini. Pembentukan prakartilago dimulai dan berlanjut selama minggu 6 dan 7, ketika pembentukan kartilago sejati dimulai. Di area di mana duktus semisirkularis bermembran sedang berkembang, diferensiasi kartilago dan prakartilago memungkinkan untuk pertumbuhan, sedangkan rediferensiasi menjadi kartilago ditemukan di area trailing edge dari pertumbuhan labirin membran (yaitu, di mana ekspansi telah berhenti). Proses ini berlanjut sampai labirin membran mencapai ukuran dewasa pada pertengahan bulan. Perikondrium kapsul otik muncul pada minggu ke-12. (Page & Hirose, 2014)

Tahap kedua dalam perkembangan kapsul otika melibatkan pembentukan ruang perilimfatik. Vestibulum, yang membungkus

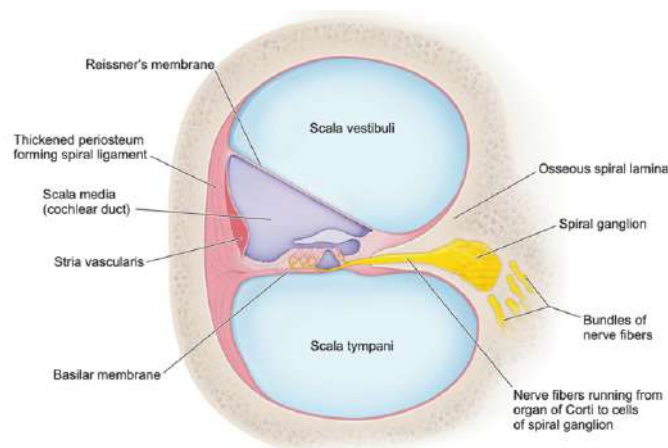
utrikulus, sakulus, dan sebagian duktus koklearis mulai berkembang pada minggu ke-8, diikuti dengan perkembangan skala timpani selama minggu ke-8-9. Skala timpani dimulai di bawah round window, dan skala vestibuli dimulai sedikit kemudian sebagai kantong keluar dari vestibulum, dekat oval window. Pertumbuhan dan perkembangan skala mengikuti pertumbuhan dan perkembangan duktus koklea, dan skala mencapai ukuran dewasa pada usia 16 minggu. Ruang perilimfatik di sekitar duktus semisirkularis mulai berkembang setelah skala, yang paling berkembang di sekitar duktus semisirkularis lateral. (Page & Hirose, 2014)

Ada empat proyeksi dari ruang perilimfatik: duktus perilimfatik (periotik), fossula post fenestrem, fissula ante fenestram, dan proyeksi yang tidak disebutkan namanya di sekitar duktus endolimfatik. Fissula melintasi partisi tulang antara telinga bagian dalam dan tengah di depan oval window dan dianggap menyediakan saluran luapan untuk perilimfe. Duktus perilimfatik berjalan di kanal melalui tulang petrosa dan menghubungkan skala timpani dengan ruang subarachnoid. Fossula post fenestram terletak di posterior oval window dan hanya ditemukan pada sekitar dua pertiga embrio. (Page & Hirose, 2014)

Tahap ketiga perkembangan kapsul otik melibatkan osifikasi. Ini dimulai pada sekitar minggu ke-15 janin, dari 14 pusat, dan membentuk bagian petrosa tulang temporal. Kalsifikasi di 14 pusat mendahului osifikasi. Pada minggu ke-23, semua pusat telah menyatu untuk membentuk kapsul tulang yang lengkap. Osifikasi telinga bagian dalam tidak terjadi sampai setiap bagian mencapai ukuran dewasa. Pada orang dewasa, kapsul tulang memiliki tiga lapisan: (1) lapisan luar tulang perikondrium (periosteal), (2) lapisan tengah tulang intrakondral dan endokondral, dan (3) lapisan dalam tulang perikondrium internal. Pada orang dewasa, lapisan tengah dan dalam masih dapat diidentifikasi. Di wilayah fissula ante fenestram, lapisan tengah dianggap sebagai tempat yang disukai untuk perkembangan otosklerosis. (Page & Hirose, 2014)

- **Koklea**

Koklea adalah organ pendengaran berbentuk menyerupai rumah siput dengan dua dan satu setengah putaran pada aksis memiliki panjang lebih kurang 3,5 sentimeter. Sentral aksis disebut sebagai modiolus dengan tinggi lebih kurang 5 milimeter, berisi berkas saraf dan suplai arteri dari arteri vertebralis. (Johnson & Rosen, 2014)



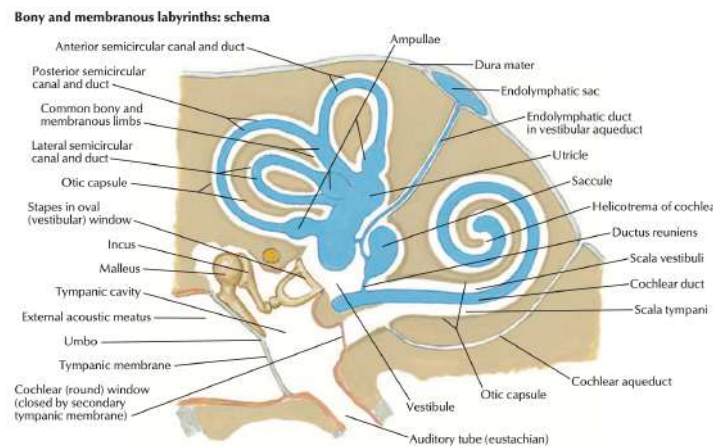
**Gambar 2.6** Koklea. (Maynard & Downes, 2019)

Sumber: Maynard, R.L. and Downes, N. (2019) 'The Ear', in *Anatomy and Histology of the Laboratory Rat in Toxicology and Biomedical Research*. USA: Elsevier, pp. 293–302

Duktus koklearis berbentuk segitiga dan membagi kanal tulang koklea menjadi tiga kompartemen terpisah: skala media (duktus koklea); skala vestibuli, berdampingan dengan membran Reissner; dan skala timpani, berdekatan dengan membran basilaris. Skala media mengandung endolimfe, dan baik skala timpani maupun skala vestibuli mengandung perilimfe. Dasar duktus koklearis adalah membrana basalis, dan atapnya adalah membrana Reissner, yang memanjang dari puncak vestibular ligamen spiral ke limbus spiralis dan memisahkan skala media dari skala vestibuli. Membran Reissner memiliki dua lapisan: satu lapisan sel ikat yang menghadap skala vestibuli dan satu lapisan sel epitel yang menghadap skala media. Kedua lapisan sel ini dihubungkan oleh taut ketat, yang mencegah pencampuran bebas perilimfe dan endolimfe, meskipun transpor selektif memang terjadi. Membran basilaris tergantung antara limbus spiral dan ligamen spiral. Organ Corti menutupi membran basilaris. (Page & Hirose, 2014)

- **Labirin membran**

Labirin membran dewasa terdiri dari utrikulus, sakulus, duktus semisirkularis, saku dan duktus endolimfatik, dan duktus koklea. Sebagian besar labirin membrane terletak di labirin tulang yang dikelilingi oleh perilimfe. (Maynard & Downes, 2019; Page & Hirose, 2014)



**Gambar 2.7** Anatomi telinga dalam. (Netter, 2014)

Sumber: Netter, F.H. (2014) 'Anatomy of the Ear', in Atlas of Human Anatomy. USA: Elsevier Saunders co, pp. 92–98.

- Utrikulus dan sakulus

Utrikulus dan sakulus adalah organ otolitik. Utrikulus sensitif terhadap percepatan linier, tetapi fungsi sakulus pada manusia tidak jelas. Utrikulus berasal dari kantong dorsal (vestibular) vesikel pendengaran, sedangkan sakulus berasal dari kantong ventral (koklea). Utrikulus, sakulus, dan duktus endolimfatik mulai berkembang pada sekitar minggu ke-6 kehamilan dan memiliki konfigurasi dewasa pada minggu ke-8. Duktus reuniens, yang menghubungkan sakulus dengan duktus koklea, terbentuk sekitar tujuh minggu. Duktus berbentuk “Y” yang menghubungkan utriculus ke sakulus dan terdiri dari ductus utrikuloendolimfatik dan ductus sacculoendolimfatik. (Page & Hirose, 2014)

Utrikulus dan sakulus keduanya terdapat di vestibulum bagian dalam. Utrikulus berbentuk lonjong dan pipih, dengan ujung membulat yang menempati resesus elips vestibulum posterosuperior. Kanalis semisirkularis bermuara ke dinding posteriornya, dan duktus utrikulosakularis bermuara ke anterior. Saccule, lebih kecil dan bulat, berada di bagian anteroinferior vestibulum, dekat oval window footplate, dan terhubung ke koklea

melalui ductus reuniens. Utrikulus terhubung ke posterior dengan kanalis semisirkularis dan di anterior dengan duktus sacculus dan endolimfatik. (Page & Hirose, 2014)

- Duktus endolimfatik

Duktus dan kantung endolimfatik berkembang dari komponen dorsal otocyst pada sekitar 6 minggu kehamilan, dan pertumbuhan berlanjut pada kehidupan pascajanin. Duktus yang berkembang penuh terletak terutama di saluran air vestibular, dikelilingi oleh perilimfe dan jaringan periotik, dan terhubung ke duktus utrikulosaccular. Di ujung distalnya terletak kantung endolimfatik, di dalam fossa di bagian posterior tulang temporal petrosa. Dua fungsi utama duktus adalah penyerapan endolimfe dan menyeimbangkan tekanan antara cairan serebrospinal dan sistem endolimfatik. (Page & Hirose, 2014)

- Kanal semisirkularis

Selama minggu ke-6 kehamilan, kanalis semisirkularis mulai berkembang dari komponen dorsal vesikel otika. Kanalis superior berkembang pertama, diikuti oleh posterior dan kemudian lateral. Selama minggu ke 7, struktur seperti punggungan, crista ampullaris, terdiri dari sel-sel neuroepitel, berkembang di ujung yang melebar, atau ampullary, dari setiap duktus semisirkularis. Ujung ampulla dari setiap kanal bermuara ke utrikulus, sedangkan ujung nonampullated dari kanalis posterior dan superior menyatu membentuk crus komunis, yang bermuara ke bagian tengah utrikulus. Ujung nonampullated dari duktus lateral membuka secara terpisah ke dalam utrikulus. Pada minggu ke-11, neuroepithelium dan sel-sel pendukung krista sudah lengkap. Duktus semisirkularis superior mencapai pertumbuhan maksimal pada minggu ke 19, diikuti oleh kanalis posterior. Kanalis lateral mencapai pertumbuhan maksimal pada minggu ke-22. Seperti makula, krista mengandung sel rambut Tipe I dan II dengan silia yang memanjang ke atas ke dalam kupula. Kupula adalah massa gelatin mukopolisakarida dalam kerangka keratin dan membentuk partisi dan melintasi ampula. (Page & Hirose, 2014)

## 2.2 Otitis Media Supuratif Kronis Kolesteatoma

Otitis media supuratif kronis adalah penyakit pada telinga di mana terdapat infeksi kronis yang sedang berlangsung pada telinga tengah dengan perforasi membran timpani. Penyakit ini merupakan peradangan kronis pada telinga tengah dan rongga mastoid. Otitis media supuratif kronis disertai dengan riwayat keluarnya sekret dari telinga (otorea) lebih dari tiga bulan, baik terus menerus ataupun hilang timbul. Sekret yang keluar mungkin encer atau kental, bening atau berupa nanah. (Helmi, 2005; Rosario & Mendez, 2024)

Kolesteatoma terjadi ketika epitel skuamosa berkeratin ditemukan di telinga tengah atau area pneumatikasi lainnya di tulang temporal. Karena terbentuknya deskuamasi yang semakin banyak sehingga kolesteatoma bertambah besar. (Djaafar et al., 2012; Kennedy & Singh, 2024)

Kolesteatoma adalah proses patologis dengan invasi progresif dan terus menerus dari epitel skuamosa keratinisasi di telinga tengah dan bagian mastoid tulang temporal. Kolesteatoma didefinisikan sebagai proses tumor oleh ahli patologi Perancis, Cruveilhier (1829). Cruveilhier adalah yang pertama menunjukkan karakteristik patologis kolesteatoma. Johannes Mueller, seorang ahli fisiologi Jerman, mendefinisikan proses tersebut sebagai "kolesteatoma" karena kolesterol di pusat tumor yang salah arti (1830). Mueller menggambarkan kolesteatoma sebagai tumor lemak yang terdiri dari lapisan-lapisan, dan berbeda dari tumor lemak lainnya dengan adanya garam empedu dan asam lemak (kolesterin) yang tersebar di antara sel-sel. Gray menyarankan istilah "kulit di tempat yang salah". Saat ini, kolesteatoma dikenal dengan tumor kristal keratin dan kolesterol. (Gray, 1964; Koç & Emre, 2015)

Kolesteatoma terdiri dari epitel skuamosa berkeratin dengan batas yang tajam melintasi mukosa telinga tengah. Kolesteatoma memiliki semua lapisan kulit dengan ketebalan yang berbeda. Lapisan pembaruan kulit yang terus menerus adalah lapisan germinatif basal. Lapisan ini menghasilkan sel-sel baru secara konsisten. Sel-sel kulit terus diperbarui sementara sel-sel mati dibuang oleh lamela deskuamasi. Sel-sel mati membentuk lamela putih kolesteatoma dengan akumulasi. Lapisan germinatif basal dengan jaringan ikat sekitarnya yang disebut corion, mendapat nama "matriks" dan menciptakan lapisan generatif kolesteatoma. Matriks adalah bagian kolesteatoma yang berkontak dengan dinding telinga tengah. Produksi keratin yang terus menerus merupakan karakteristik penting dari kolesteatoma. Maka dari itu, kolesteatoma adalah tumor

semu dengan akumulasi epitel deskuamasi dan keratin berasal dari epitel germinatif basal dan stratum korneum. (Koç & Emre, 2015)

### 2.3 Etiologi dan Faktor Risiko OMSK Kolesteatoma

Otitis media supuratif kronis umumnya terjadi akibat komplikasi otitis media akut persisten, akan tetapi faktor resiko terjadinya OMSK meliputi berbagai faktor. Beberapa faktor resiko yang menyebabkan terjadinya OMSK seperti infeksi saluran pernapasan atas berulang, kondisi sosial ekonomi yang buruk terutama di lingkungan rumah yang padat, hygiene serta nutrisi yang buruk. (Morris, 2012)

Otitis media supuratif kronis dengan kolesteatoma sebagian besar disebabkan oleh infeksi bakteri pada telinga tengah. Infeksi kronis dan peradangan terjadi, menyebabkan perubahan biokimia di lingkungan lokal yang mendorong pertumbuhan lebih lanjut dan migrasi epitel skuamosa dan peningkatan aktivitas osteoklastik, mengakibatkan resorpsi tulang. Respon inflamasi lokal selanjutnya menghambat fungsi tuba eustachius, meningkatkan edema mukosa dan sekresi lendir, dan mengganggu jalur drainase tulang temporal. (Lalwani, 2020; Mittal et al., 2015)

Beberapa penelitian menganggap *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) sebagai patogen yang paling umum, sementara penelitian lain menunjukkan bahwa *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) adalah patogen yang paling dominan. Populasi penderita dan letak geografis wilayah mungkin menjadi penyebab perbedaan ini. Bakteri lainnya yang biasa ditemukan pada kasus OMSK adalah *Proteus vulgaris* dan *Klebsiella pneumoniae* (Mittal et al., 2015). *Pseudomonas aeruginosa* dapat berkembang dengan baik di lingkungan telinga dan tidak mudah untuk di eradikasi. Bakteri ini dapat menghindari mekanisme pertahanan inang dengan merusak jaringan epitelium di sekitarnya yang menyebabkan menurunnya sirkulasi darah pada area tersebut (Gellatly & Hancock, 2013). Patogen anaerobik yang dapat menyebabkan OMSK antara lain *Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Prevotella melaninogenica* dan *Fusobacterium spp.* (Mittal et al., 2015)

## 2.4 Jenis OMSK Kolesteatoma

Jenis OMSK berdasarkan aktivitas sekresinya dapat dibagi menjadi; a) OMSK aktif, yaitu adanya sekret dari kavum timpani yang dikeluarkan secara aktif; b) OMSK inaktif yaitu kavum timpani tidak terlihat adanya inflamasi dan kering. (Djaafar et al., 2012)

Berdasarkan letak perforasi membran timpani, OMSK dapat dibagi menjadi; a) OMSK tanpa kolesteatoma – perforasi terletak di sentral dan hanya terbatas pada mukosa saja dan komplikasi yang jarang terjadi; dan b) OMSK dengan kolesteatoma. OMSK tidak hanya mengenai mukosa tetapi juga dapat mencapai tulang. Letak perforasi di marginal atau di atik, disertai kolesteatoma, dan komplikasi berbahaya sering terjadi. (Djaafar et al., 2012)

Kolesteatoma dapat diklasifikasikan sebagai bawaan (kongenital) atau didapat (acquired). Kolesteatoma acquired dibagi lagi menjadi bentuk primer atau sekunder. Ketika kolesteatoma muncul di belakang membran timpani yang utuh tanpa riwayat otorrhea disebut dengan kolesteatoma kongenital. (Chole & Nason, 2016)

Primary acquired cholesteatoma mengacu pada kolesteatoma yang timbul dari retraksi pars flaccida yang terbentuk karena masalah tuba Eustachius yang mendasari yang menghasilkan aerasi yang buruk dari ruang epitimpani. Pars flaccida, pars tensa atau keduanya kemudian ditarik ke medial dengan retraksi ke atas leher malleus, sehingga membentuk kantong retraksi akibat tekanan negatif di telinga tengah. Perkembangan kantong ini membatasi pola migrasi normal dari membran timpani sehingga kehilangan kemampuannya untuk membersihkan diri dan selanjutnya meningkatkan potensi akumulasi debris keratin, yang memungkinkan kantong yang terbentuk perlahan-lahan membesar. (Castle, 2018; Chole & Nason, 2016)

Secondary acquired cholesteatoma mengacu pada kolesteatoma yang muncul dalam perforasi membran timpani, yang mungkin di bagian manapun dari pars flaccid atau pars tensa. Kolesteatoma jenis ini juga dapat terjadi akibat trauma dan/atau prosedur otologi. (Chole & Nason, 2016; Yung et al., 2017)

Selain itu, kolesteatoma diklasifikasikan oleh beberapa orang menurut tempat asalnya. Kolesteatoma atik dimulai dari retraksi pars flaccida dan biasanya menyebar ke aditus atau mastoid. Kolesteatoma sinus mengacu pada kolesteatoma yang timbul dari retraksi postero-superior atau perforasi pars tensa. (Chole & Nason, 2016)

## 2.5 Patogenesis OMSK Kolesteatoma

### 2.5.1 Kolesteatoma kongenital

Kolesteatoma kongenital berasal dari daerah epitel keratinisasi di dalam celah telinga tengah dan biasanya timbul pada anak-anak tanpa riwayat otitis sebelumnya. Asal usul epitel ini didapat dari banyak spekulasi, bukti sebab-akibat belum ditetapkan dari salah satu teori yang diusulkan. Ada kemungkinan bahwa mukosa telinga tengah dapat mengalami metaplasia skuamosa atau epitel skuamosa kanal eksternal dapat bermigrasi melalui mikroperforasi membrane timpani. Kemungkinan lain adalah deposisi ruang telinga tengah dari sel-sel epitel deskuamasi dari cairan ketuban selama perkembangan janin. Namun teori lain mengusulkan bahwa sel-sel epitel skuamosa dapat berimplantasi ke maleus atau inkus dari retraksi awal membrane timpani. Teori yang paling umum adalah adanya kegagalan involusi epitel keratinisasi. Sisa-sisa epitel skuamosa keratinisasi biasanya ditemukan di dalam bagian anterosuperior dari celah telinga tengah; selanjutnya, debris epitel ini mengalami transisi normal menjadi mukosa telinga tengah yang normal. Untuk mendukung teori ini, Michaels menemukan tepi skuamosa yang disebutnya "formasi epidermoid" di bagian anterosuperior telinga tengah pada 37 dari 68 tulang temporal dari janin antara 10 dan 33 minggu kehamilan (Michaels, 1986). Formasi epidermoid ini juga ditemukan pada bayi dan anak-anak. Kegagalan pembentukan epidermoid untuk berinvolusi mungkin dapat menjelaskan lokasi anterosuperior sebagian besar kolesteatoma kongenital. (Chole & Nason, 2016; Chole & Sharon, 2020)



**Gambar 2.8** Oto-endoskopi kolesteatoma kongenital. (Chole & Nason, 2016)

Sumber: Chole, R.A. and Nason, R. (2016) 'Chronic Otitis Media and Cholesteatoma', in Ballenger's Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery. USA: People's Medical Publishing, pp. 807–845.

Kolesteatoma kongenital biasanya berkembang di kuadran anterosuperior telinga tengah; setelah itu, mereka menyebar ke kuadran posterosuperior dan berlanjut ke antrum dan mastoid. Studi yang dikembangkan oleh Potsic dkk., mengklasifikasikan stadium perkembangan penyakit kolesteatoma kongenital yang di mana menurut studi tersebut perkembangan stadium berkorelasi langsung dengan risiko penyakit residual: stadium I, kolesteatoma terbatas pada satu kuadran; stadium II, melibatkan banyak kuadran tanpa keterlibatan tulang pendengaran; stadium III, keterlibatan tulang pendengaran tanpa ekstensi mastoid; stadium IV, keterlibatan mastoid. Studi ini menunjukkan korelasi antara stadium dan risiko penyakit residual; stadium IV membawa risiko 67% kolesteatoma residual setelah reseksi bedah. (Potsic et al., 2002)

### **2.5.2 Kolesteatoma acquired**

Patogenesis kolesteatoma acquired telah diperdebatkan selama lebih dari satu abad; kemungkinan kolesteatoma muncul dalam beberapa cara berbeda. Ada empat teori dasar patogenesis aural acquired cholesteatoma: (1) invaginasi membran timpani, (2) hiperplasia sel basal, (3) pertumbuhan ke dalam epitel melalui perforasi (teori migrasi), dan (4) metaplasia skuamosa epitel telinga tengah (Chole & Sharon, 2020). Selain itu, studi yang diteliti oleh Sudhoff dan Tos mengusulkan kombinasi teori invaginasi dan sel basal sebagai penjelasan untuk retraksi pembentukan kantung kolesteatoma (Sudhoff & Tos, 2000). Studi terbaru dari Jackler et al., menyarankan hipotesis baru untuk patogenesis kolesteatoma yaitu teori traksi mukosa. (Jackler et al., 2015)

- **Teori invaginasi**

Teori invaginasi dari acquired kolesteatoma umumnya dianggap sebagai salah satu mekanisme utama pembentukan kolesteatoma atik. Kolesteatoma yang terbentuk ini biasanya disebut dengan primary acquired cholesteatoma. Teori ini mengemukakan bahwa kantong retraksi pars flaccida menjadi lebih dalam karena adanya tekanan negatif telinga tengah dan inflamasi berulang. Kantong retraksi ini mungkin terlihat sebagai perforasi. Etiologi dari kantong retraksi ini sama seperti otitis media kronik, yaitu disfungsi tuba eustachius, inflamasi, atrofi membran timpani, dan pneumatisasi mastoid yang buruk. Meskipun proses ini biasanya terjadi pada pars flaccida karena kurangnya lapisan fibrosa, akan tetapi setiap bagian dari membrane timpani dapat terlibat dalam

proses ini. Hasil dari jenis kolesteatoma ini adalah defek yang tampak pada kuadran posterosuperior membran timpani dan erosi pada dinding kanal yang berdekatan. Meskipun defek ini tampak seperti perforasi marginal, mereka bukanlah perforasi melainkan invaginasi. Kemungkinan proses inflamasi serangan berulang otitis media menyebabkan melemahnya pars flaccida, membuat retraksi lebih mungkin. Kantong retraksi dianggap sebagai prekursor kolesteatoma. Bakteri dapat menginfeksi matriks keratin, membentuk biofilm yang menyebabkan infeksi persisten kronis. Kehadiran biofilm bakteri dalam matriks kolesteatoma dapat menyebabkan proliferasi epitel dan invasi kolesteatoma. (Chole & Nason, 2016; Chole & Sharon, 2020)

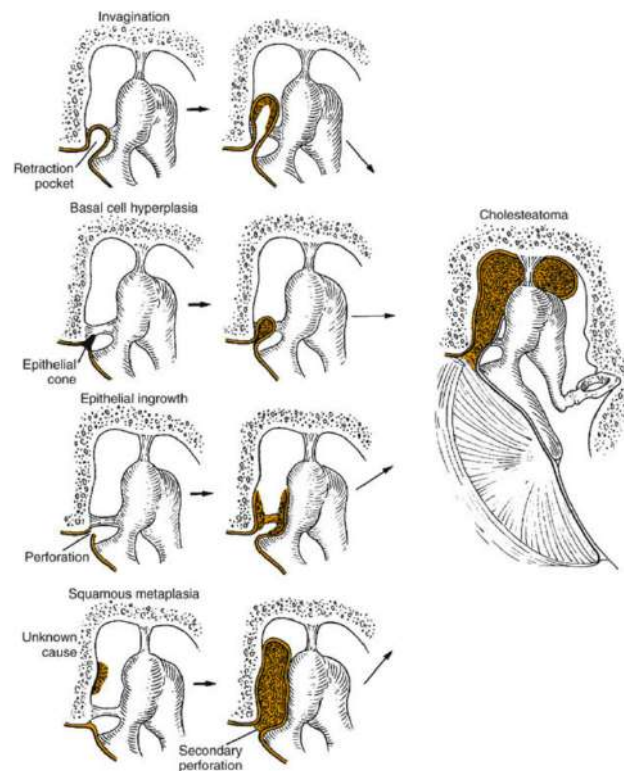
- Teori hiperplasia sel basal

Dalam teori ini, Lange mengamati bahwa sel epitel keratinisasi pars flaccida dapat menyerang ruang subepitel yang biasanya tidak dapat diakses untuk membentuk kolesteatoma atik. Huang et al., dan Masaki et al., memberikan dukungan eksperimental teori ini dengan mendemonstrasikan bahwa pertumbuhan epitel dari membran timpani dapat diinduksi dengan pemberian propilen glikol ke telinga tengah; sehingga lamina basal yang dihasilkan memungkinkan invasi kerucut epitel ke dalam jaringan ikat subepitel dan membentuk mikrokolesteatoma. Mekanisme ini dapat menjelaskan beberapa jenis kolesteatoma manusia, bahkan yang terjadi di belakang membran timpani yang utuh. Menurut teori ini, mikrokolesteatoma dapat membesar dan kemudian terjadi perforasi melalui membran timpani, dan meninggalkan gambaran khas kolesteatoma atik. (Chole & Nason, 2016; Chole & Sharon, 2020)

- Teori invasi epitel (migrasi)

Teori invasi epitel menyatakan bahwa epitel skuamosa keratinisasi dari permukaan membran timpani menginvasi atau bermigrasi ke telinga tengah dari tepi perforasi membran timpani. Kolesteatoma ini sering disebut sebagai secondary acquired cholesteatoma (akibat perforasi membran timpani). Penelitian Van Blitterswijk dan Grote melaporkan bahwa cytokeratin 10, yang terlihat pada epidermis meatus dan epitel yang bermigrasi, lebih disukai diekspresikan dalam matriks kolesteatoma daripada di mukosa telinga tengah. Temuan ini menunjukkan epidermal

(saluran telinga atau membran timpani lateral) merupakan asal kolesteatoma. Perforasi marginal lebih mungkin bertumbuh ke dalam epidermis dibandingkan perforasi sentral, hal ini dikarenakan kemungkinan perforasi marginal memaparkan mukosa telinga tengah dan struktur dinding saluran tulang ke saluran telinga eksternal. (Chole & Nason, 2016; Chole & Sharon, 2020)



**Gambar 2.9** Gambaran teori patogenesis acquired cholesteatoma. (Chole & Sharon, 2020)

Sumber: Chole, R.A. and Sharon, J.D. (2020) 'Chronic Otitis Media, Mastoiditis, and Petrositis', in Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery. 7th edn. USA: Elsevier, pp. 8148–8215.

- Teori metaplasia skuamosa

Menurut teori ini, jaringan epitel kuboid dapat mengalami transformasi menjadi epitel berkeratin. Kemudian area epitel keratinisasi di dalam telinga tengah akan membesar karena akumulasi debris dan membentuk kista seperti mutiara di telinga tengah. Dengan infeksi dan peradangan yang terjadi bersamaan, kolesteatoma akan menyebabkan lisis membran timpani dan perforasi sekunder, menghasilkan gambaran khas kolesteatoma atik. (Chole & Nason, 2016; Chole & Sharon, 2020)

- Teori traksi mukosa

Mekanisme yang diteorikan adalah bahwa permukaan mukosa yang berlawanan dari sisi medial membran timpani dan permukaan lateral tulang pendengaran mendorong pars flaccida ke dalam atik membentuk sebuah invaginasi. (Chole & Sharon, 2020; Jackler et al., 2015)

## 2.6 Sifat dan Karakter Kolesteatoma

Beberapa faktor merangsang resorpsi tulang yang merupakan aspek inheren dari pembentukan kolesteatoma. Ini termasuk peradangan, tekanan lokal, dan sitokeratin spesifik. Jaringan granulasi di sebelah ossicles dapat menghasilkan beberapa enzim dan mediator yang dapat mempercepat resorpsi osikula termasuk enzim lisosom, kolagenase, dan prostaglandin. Baru-baru ini, analisis telah mengungkapkan respons host yang berlebihan terhadap peradangan dalam bentuk sekresi parakrin dan autokrin yang kemudian mengarah pada perkembangan kolesteatoma. Selain itu, faktor pertumbuhan angiogenik seperti siklooksigenase-2, faktor pertumbuhan epidermal yang diturunkan dari platelet interleukin-8 dan faktor pertumbuhan endotel vaskular yang dilepaskan oleh populasi sel inflamasi dalam matriks dan perimatrix, memungkinkan angiogenesis sehingga membuka jalan bagi migrasi keratinosit ke dalam telinga tengah melalui jaringan vaskular yang hidup. Faktor-faktor ini, dikombinasikan dengan sel-sel inflamasi di jaringan granulasi merupakan stimulus kuat untuk migrasi epitel dan menyediakan sedikit substrat. Sitokin yang diregulasi seperti interleukin-1, interleukin-6, interleukin-17 dan interferon beta telah ditunjukkan untuk meningkatkan resorpsi tulang inflamasi. Resorpsi tulang itu sendiri dapat menjelaskan peningkatan osteolisis yang berhubungan dengan kolesteatoma didapat. Studi terbaru telah mengidentifikasi bahwa matriks metaloproteinase 9 (MMP-9), yang mampu mendegradasi kolagen tipe IV, memainkan peran kunci dalam migrasi sel inflamasi yang menambah perilaku destruktif kolesteatoma. Ekspresi berlebih aktivator reseptor dari ligan faktor- $\kappa$ B nuklir (RANKL) dan ekspresi rendah osteoprotegerin (OPG) adalah ciri khas yang ditemukan pada penderita kolesteatoma telinga tengah, khususnya pada kolesteatoma perimatrix. Perubahan rasio protein RANKL/OPG menunjukkan bahwa jalur RANKL-OPG mungkin memainkan peran utama dalam peradangan yang terkait dengan kolesteatoma telinga tengah. Secara keseluruhan, respon inflamasi yang

berlebihan dapat meningkatkan pertumbuhan dan efek destruktif dari kolesteatoma. (Castle, 2018)

Peran penting biofilm bakteri dalam patogenesis kolesteatoma telah dikemukakan baru-baru ini. Biofilm adalah komunitas bakteri yang tertutup dalam matriks yang diproduksi sendiri yang menempel pada permukaan. Banyak spesies bakteri yang relevan dengan infeksi otologi diketahui membentuk biofilm, termasuk *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, dan *S. aureus*. Beberapa bakteri, yang disebut persisten, dalam biofilm lebih toleran terhadap antibiotik dan kemungkinan bertanggung jawab atas kronisitas dan kekambuhan infeksi ini. Kehadiran biofilm bakteri toleran antibiotik pada kolesteatoma juga dapat menjelaskan agresivitas dan kronisitasnya. Biofilm bakteri dalam kolesteatoma dapat menguraikan lipopolisakarida (LPS) dan produk bakteri lain yang merangsang osteoklastogenesis. Zhuang dan Chole mendemonstrasikan bahwa LPS yang diturunkan dari *P. aeruginosa* dapat menginduksi perkembangan osteoklas in vitro dan secara potensial merangsang resorpsi tulang in vivo melalui toll-like receptor 4-dependent mechanism. (Chole & Sharon, 2020)

Kolesteatoma aural adalah jaringan epidermis yang terperangkap di dalam telinga tengah dan mastoid. Mereka sering menunjukkan perilaku yang sangat merusak, terutama dengan adanya infeksi kronis. Destruksi jaringan adalah hasil dari elaborasi sitokin proinflamasi yang mengakibatkan erosi tulang oleh osteoklas multinukleat yang diaktifkan. (Chole & Sharon, 2020)

Aktivitas resorpsi tulang kolesteatoma ditentukan oleh skor penilaian berdasarkan jumlah erosi tulang yang terlihat pada temuan radiologis dan intraoperatif yang dibuat oleh Hamed et al., (2017) sesuai table berikut. (Hamed et al., 2017)

| Bone              | Grading score                     |
|-------------------|-----------------------------------|
| Scutum            | Intact=0                          |
|                   | Eroded=1                          |
| Auditory ossicles | Intact=0                          |
|                   | One ossicle eroded=1              |
|                   | ≥2 Ossicles=2                     |
| Tegmen            | Intact=0                          |
|                   | Eroded=1                          |
|                   | Eroded with ICC=2                 |
| Facial canal      | Intact=0                          |
|                   | Dehiscent=1                       |
|                   | Dehiscent with facial palsy=2     |
| Sinus Plate       | Intact=0                          |
|                   | Eroded=1                          |
|                   | Eroded with sinus complications=2 |
| PCW               | Intact=0                          |
|                   | Eroded without fistula=1          |
|                   | Eroded with fistula=2             |
| Mastoid           | Free=0                            |
|                   | Eroded air cells=1                |
|                   | Mastoid abscess or fistula=2      |
| Inner ear         | Intact=0                          |
|                   | Erosion without fistula=1         |
|                   | Inner ear fistula=2               |

**Tabel 2.1** Tabel grading score erosi tulang kolesteatoma menurut studi Hamed (2017). (Hamed et al., 2017)

Sumber: Hamed, M.A. et al. (2017) 'Cytokeratin 13, Cytokeratin 17, and Ki-67 Expression in Human Acquired Cholesteatoma and Their Correlation With Its Destructive Capacity', *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*, 10(3), pp. 213–220.

## 2.7 Derajat dan Stadium Kolesteatoma

Kolesteatoma dibagi menjadi lima berdasarkan derajat kerusakannya, yaitu: (Bluestone et al., 2014)

- Derajat 1; kolesteatoma terdapat pada telinga tengah tanpa adanya erosi tulang pendengaran.
- Derajat 2; terdapat erosi di satu atau lebih tulang pendengaran.
- Derajat 3; terdapat kolesteatoma di telinga tengah dan sel-sel mastoid tanpa adanya erosi tulang pendengaran
- Derajat 4; terdapat kolesteatoma di telinga tengah dan sel-sel mastoid dengan erosi satu atau lebih tulang pendengaran.
- Derajat 5; terdapat kolesteatoma di telinga tengah, mastoid, dan bagian lain dari tulang temporal, serta terdapat erosi pada satu atau lebih tulang pendengaran.
- Derajat 6; kolesteatoma meluas di luar tulang temporal.

Sistem stadium EONOS/JOS mengklasifikasikan kolesteatoma menjadi 4 stadium, yaitu: (Yung et al., 2017)

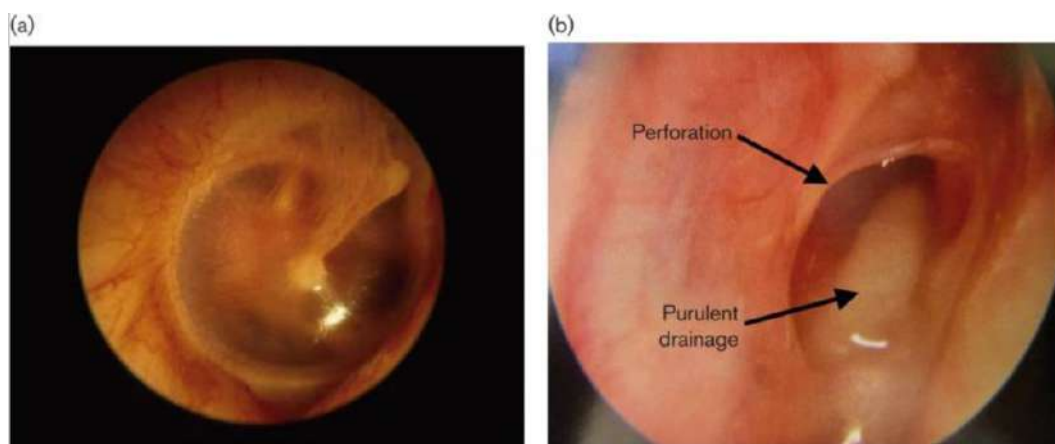
- I – Kolesteatoma terlokalisasi di situs primer (tempat asal kolesteatoma, yaitu atik (A) untuk pars flaccida kolesteatoma; kavum timpani (T) untuk kolesteatoma pars tensa, kolesteatoma kongenital, dan kolesteatoma sekunder akibat perforasi).
- II – Kolesteatoma melibatkan dua atau lebih lokasi situs
- III – Kolesteatoma dengan komplikasi ekstrakranial atau kondisi patologis termasuk parese fasialis, fistula labirin (dengan kondisi risiko labirin membranosa), labirinitis, abses atau fistula postauricular, abses zigomatik, abses leher, kerusakan dinding saluran (lebih dari setengah panjang saluran telinga yang bertulang), destruksi tegmen (dengan defek yang memerlukan perbaikan bedah), dan otitis adhesive (adhesi total pars tensa).
- IV – Kolesteatoma dengan komplikasi intrakranial termasuk meningitis purulen, abses epidural, abses subdural, abses otak, trombosis sinus, dan herniasi otak ke dalam rongga mastoid.

## **2.8 Diagnosis OMSK Kolesteatoma**

Diagnosis OMSK dengan atau tanpa kolesteatoma dapat ditegakkan berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik. Dalam anamnesis perlu ditanyakan riwayat penyakit telinga tengah dan intervensi bedah sebelumnya. Diagnosis kolesteatoma aural dibuat pada pemeriksaan otoskopi, termasuk evaluasi endoskopi dan mikroskopis, pencitraan, atau eksplorasi bedah. Gejala klinis yang ditimbulkan termasuk gangguan pendengaran, otorrhea, otalgia, sumbatan hidung, tinnitus dan vertigo. Dari gejala-gejala tersebut, gejala yang paling umum adalah gangguan pendengaran dan otorrhea. Otitis media supuratif kronis muncul dengan otorrhea kental yang banyak dan bersifat intermiten. Untuk OMSK dengan kolesteatoma memiliki berbagai variasi gejala, namun beberapa kolesteatoma tidak menunjukkan gejala. Beberapa penderita dengan kolesteatoma biasanya datang dengan gangguan pendengaran konduktif progresif lambat dan, sering, dengan otitis kronis dan otorrhea purulen. Otorrhea dari kolesteatoma yang terinfeksi seringkali berbau tidak sedap karena seringnya infeksi bakteri anaerob. Penderita dengan kolesteatoma yang terinfeksi kadang-kadang salah didiagnosis menderita otitis eksterna. Oleh karena itu evaluasi tindak

lanjut yang hati-hati dan harus dilakukan debridemen saluran menyeluruh pada penderita dengan otorrhea karena kolesteatoma mungkin tidak terlihat selama serangan akut. Beberapa penderita akan memiliki tanda dan gejala komplikasi kolesteatoma: vertigo dan gangguan pendengaran yang disebabkan oleh fistula labirin, parese saraf fasialis, atau infeksi intrakranial. (Chole & Sharon, 2020)

Erosi tulang merupakan komplikasi dari kolesteatoma jenis atik dan mungkin melibatkan struktur ekstrakranial serta intrakranial. Kerusakan tulang temporal dapat menyebabkan gangguan pendengaran, gangguan keseimbangan, parese fasialis, abses periosteal, dan komplikasi intrakranial. (Yousuf et al., 2011)

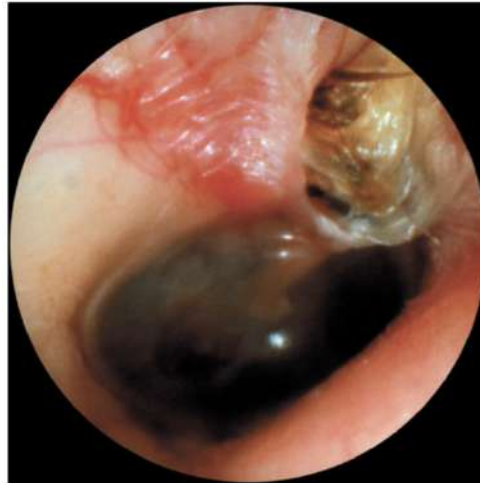


**Gambar 2.10** Pemeriksaan otoskopi telinga. (a) Telinga yang normal dari orang yang sehat menunjukkan membran timpani yang utuh dan tidak ada cairan. (b) Pada penderita OMSK, terdapat perforasi membran timpani dan sekret purulen. (Mittal et al., 2015)

Sumber: Mittal, R. et al. (2015) 'Current concepts in the pathogenesis and treatment of chronic suppurative otitis media', *Journal of Medical Microbiology*, 64(10), pp. 1103–1116.

Tampilan otoskopi dari kolesteatoma aural juga bervariasi. Kolesteatoma retraksi yang khas muncul sebagai defek dengan ukuran bervariasi yang berdekatan dengan bagian posterosuperior membran timpani. Bagian tengah defek mengandung debris keratin (Gambar 2.11; primary acquired cholesteatoma). Pada penderita lain, epitel keratinisasi telah bermigrasi melalui perforasi ke telinga tengah (Gambar 2.12; secondary acquired cholesteatoma). Kolesteatoma yang terinfeksi terkadang muncul sebagai "polip aural". "Polip" ini sebenarnya adalah jaringan granulasi di persimpangan antara kolesteatoma yang terkikis dan tulang (Gambar 2.13). Adanya polip aural pada telinga yang terinfeksi secara kronis harus dianggap sebagai kolesteatoma sampai terbukti sebaliknya. Pada beberapa kasus, kolesteatoma tidak dapat dilihat secara otoskopi tetapi akan ditemukan selama operasi timpanomastoid (Chole & Nason, 2016; Chole &

Sharon, 2020). Perkembangan kolesteatoma acquired pada anak berhubungan dengan defek pada membran timpani, yang paling sering berupa kantong retraksi fokal (Gambar 2.14). (Ryan & Patel, 2020)



**Gambar 2.11** Oto-endoskopi pada primary acquired cholesteatoma pada regio pars flaccida dengan erosi scutum. (Chole & Sharon, 2020)

Sumber: Chole, R.A. and Sharon, J.D. (2020) 'Chronic Otitis Media, Mastoiditis, and Petrositis', in Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery. 7th edn. USA: Elsevier, pp. 8148–8215.



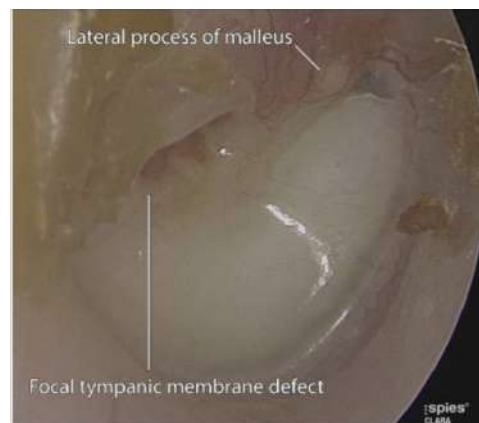
**Gambar 2.12** Oto-endoskopi perforasi sentral (secondary acquired cholesteatoma) dengan infeksi sekunder. (Chole & Sharon, 2020)

Sumber: Chole, R.A. and Sharon, J.D. (2020) 'Chronic Otitis Media, Mastoiditis, and Petrositis', in Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery. 7th edn. USA: Elsevier, pp. 8148–8215.



**Gambar 2.13** Salah satu ciri dari kolesteatoma adalah jaringan granulasi (panah) di dekat erosi tulang liang telinga. (Chole & Sharon, 2020)

Sumber: Chole, R.A. and Sharon, J.D. (2020) 'Chronic Otitis Media, Mastoiditis, and Petrositis', in Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery. 7th edn. USA: Elsevier, pp. 8148–8215.

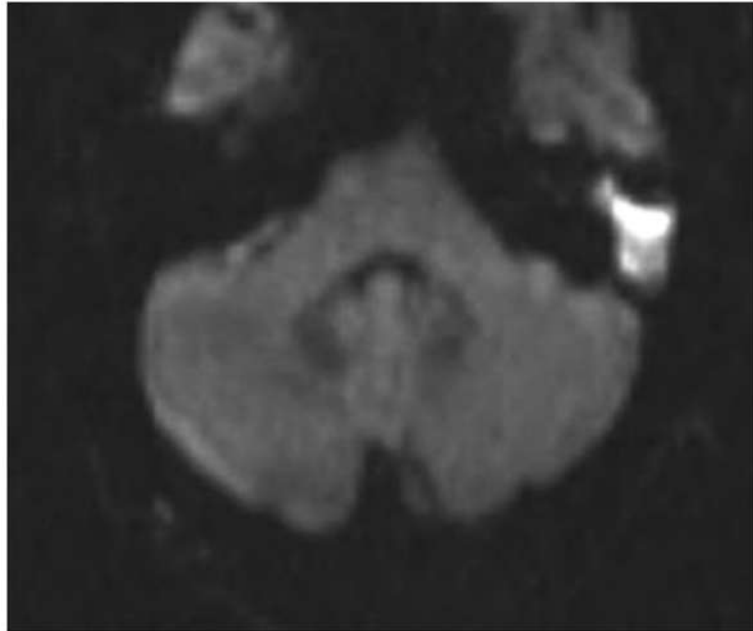


**Gambar 2.14** Kolesteatoma acquired pada pediatrik yang diakibatkan oleh defek focal pada membran timpani pada telinga kanan pada anak berusia 5 tahun. (Ryan & Patel, 2020)

Sumber: Ryan, P.J. and Patel, N.P. (2020) 'Endoscopic Management of Pediatric Cholesteatoma', *Journal of Otology*, 15(1), pp. 17–26.

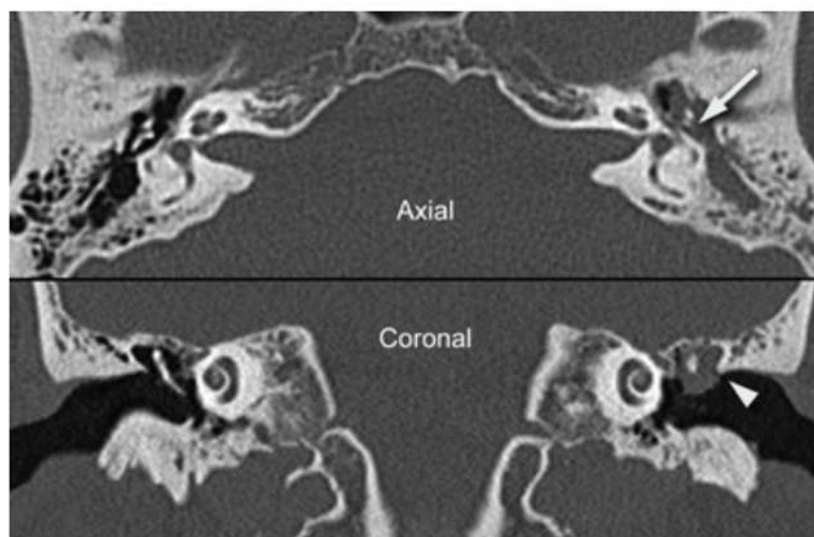
Prosedur pencitraan, seperti computed tomography (CT) scan resolusi tinggi dan magnetic resonance imaging (MRI), dapat menunjukkan adanya kolesteatoma dalam tulang temporal dan dapat digunakan untuk melengkapi pemeriksaan klinis. Nonechoplanar diffusion-weighted MRI dapat membantu mendeteksi kolesteatoma tulang temporal. Namun, dari studi meta-analisis menunjukkan bahwa ada hasil positif palsu dan negatif palsu dari teknik pencitraan ini dengan spesifisitas dan sensitivitas 94% (Gambar 2.15). CT scan dengan resolusi tinggi berguna untuk perencanaan operasi dan direkomendasikan untuk operasi mastoid yang kompleks. Sulit untuk membedakan cairan dan jaringan granulasi dari

kolesteatoma pada CT scan. Erosi skutum pada pencitraan koronal dan demineralisasi inkus adalah dua indikator yang menunjukkan adanya kolesteatoma (Gambar 2.16). (Chole & Sharon, 2020)



**Gambar 2.15** Gambaran kolesteatoma pada non-echo planar diffusion-weighted MRI scan (gambaran putih). (Chole & Sharon, 2020)

Sumber: Chole, R.A. and Sharon, J.D. (2020) 'Chronic Otitis Media, Mastoiditis, and Petrositis', in Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery. 7th edn. USA: Elsevier, pp. 8148–8215.



**Gambar 2.16** Gambaran CT scan aksial dan koronal penderita dengan kolesteatoma atik kiri. Inkus (anak panah) dan erosi skutum (ujung panah). (Chole & Sharon, 2020)

Sumber: Chole, R.A. and Sharon, J.D. (2020) 'Chronic Otitis Media, Mastoiditis, and Petrositis', in Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery. 7th edn. USA: Elsevier, pp. 8148–8215.

Temuan khas pada CT scan tulang temporal termasuk lesi jaringan lunak yang berbatas tegas dan meluas, retraksi membran timpani, penumpukan skutum dan erosi tegmen timpani dan osikula. Dalam daerah pneumatisasi tulang temporal, aerasi normal hilang dan CT scan sering menunjukkan bukti erosi tulang dengan margin yang bergerigi dapat diamati. CT scan memiliki nilai yang terbatas pada periode pasca operasi karena nilai prediksi negatif yang tinggi ketika menunjukkan telinga tengah dan mastoid dengan aerasi yang baik, disease free, dan tanpa bukti adanya jaringan lunak. Namun, pada penderita yang telah menjalani timpanomastoidektomi sebelumnya, interpretasi erosi tulang hampir tidak mungkin dilakukan ketika membedakan struktur yang berubah pasca operasi dan kerusakan tulang patologis karena kolesteatoma. (Corrales & Blevins, 2013)

*Diffusion weighted imaging MRI* (DWI-MRI) dapat menjadi alat yang berharga dalam mendeteksi kolesteatoma karena ada keunggulan dibandingkan CT seperti waktu pemeriksaan yang lebih singkat daripada pencitraan yang ditingkatkan dengan bahan kontras yang tertunda dan tidak perlu injeksi media kontras sebelum pemeriksaan. Pemeriksaan mungkin kurang informasi rinci tentang struktur tulang sekalipun. Urutan MRI menunjukkan kolesteatoma menjadi gelap pada *weighted imaging T1* dan cerah pada *weighted imaging T2* jika dibandingkan dengan jaringan otak. Karena kolesteatoma tidak menggunakan media kontras, untuk mengatasi temuan ini, penggunaan teknik delayed contrast telah digunakan karena teknik ini mengambil keuntungan dari fakta bahwa jaringan lain mungkin akan menggunakan lebih banyak media kontras dengan jumlah waktu yang tepat. Gambar T1 diperoleh 30-45 menit setelah pemberian kontras. Mukosa yang meradang, jaringan granulasi dan fibrosis akan menunjukkan peningkatan, sedangkan lesi di lokasi yang tepat yang tidak meningkat mungkin menunjukkan adanya kolesteatoma. (Castle, 2018)

Kemajuan dalam DWI-MRI memungkinkan untuk mengidentifikasi keberadaan kumpulan kecil debris keratin yang jika tidak ditafsirkan sebagai mukosa cairan atau edema pada CT dan mahir dalam mendeteksi kolesteatoma berulang karena sensitivitas dan spesifisitasnya yang tinggi. Kolesteatoma tampaknya memiliki intensitas sinyal yang tinggi, terutama disebabkan oleh difusi air yang terbatas karena konsistensi minyak dari cairan yang tertahan. DWI adalah alat penilaian yang berharga untuk adanya erosi kanalis semisirkularis, invasi labirin membran atau fossa kranial tengah dan untuk menilai pembentukan abses. Teknik DWI pencitraan non-gema memberikan distorsi gambar yang lebih sedikit

dan artefak yang terlihat lebih sedikit dibandingkan dengan teknik DWI lainnya. EPI DWI memiliki kekurangan dimana artefak dapat dilihat di persimpangan dengan banyak jaringan anatomi yang menyebabkan distorsi. DWI Non-EPI memberikan resolusi yang lebih tinggi dan irisan yang lebih tipis (2 mm) dapat diperoleh dengan temuan positif palsu yang lebih sedikit. Akibatnya, DWI dapat mencegah operasi pemeriksaan kedua yang tidak perlu untuk dugaan kolesteatoma residual atau rekuren dalam kasus yang ditemukan tidak dapat diakses dengan otomikroskopi klinis, yang mencakup lesi di rongga mastoid, yang dalam hingga bahan rekonstruktif dan kasus yang tumbuh di sekitar struktur di mana kolesteatoma mungkin terlewatkan dalam prosedur utama. (Castle, 2018)

## **2.9 Tatalaksana OMSK Kolesteatoma**

Terapi OMSK biasanya memerlukan waktu yang lama dan pengobatan berulang. Keadaan ini disebabkan dari beberapa faktor, yaitu; (1) perforasi membran timpani yang permanen, (2) adanya infeksi dari faring, nasofaring, hidung dan sinus paranasal, (3) jaringan patologik ireversibel sudah terbentuk dalam rongga mastoid, dan (4) gizi dan hygiene yang kurang. (Djaafar et al., 2012)

### **2.9.1 Medikamentosa**

Modalitas pengobatan utama saat ini untuk OMSK adalah kombinasi dari toilet aural dan tetes antimikroba topikal. Istilah toilet aural mengacu pada menjaga telinga agar tetap bersih dan kering. Ini paling efektif dilakukan dengan mikroskop dan suction sehingga memungkinkan untuk menilai keadaan patologis telinga. Akan tetapi, dapat juga diberikan dengan cara menggunakan spuit berisi larutan saline atau H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 3%. (Browning et al., 2018; Djaafar et al., 2012; Mittal et al., 2015)

Kuinolon topikal adalah pengobatan pilihan untuk otitis media supuratif kronis; mereka sama atau lebih efektif sebagai aminoglikosida dan tidak memiliki risiko ototoksisitas. Kuinolon efektif dalam mengatasi otorrhea dan menghilangkan mikroorganisme. (Harris et al., 2016)

Jika pengobatan otore pada OMSK menggunakan topical antibiotic gagal setelah 3 minggu, penderita dapat diberikan antibiotik sistemik. Antibiotik sistemik adalah terapi lini kedua untuk OMSK. Akan tetapi, pemberian terapi sistemik masih tidak seefektif pemberian langsung antibiotik topikal karena ketidakmampuan untuk mencapai konsentrasi efektif pada jaringan telinga tengah yang terinfeksi. Beberapa faktor yang mempengaruhi efikasi obat termasuk bioavailabilitas,

resistensi organisme, jaringan parut pada jaringan telinga tengah dan penurunan vaskularisasi mukosa telinga tengah pada penyakit kronis. (Mittal et al., 2015)

Antibiotik intravena telah menunjukkan keberhasilan terapi terhadap OMSK tetapi bukan pilihan pengobatan lini pertama karena beberapa alasan. Karena risiko efek samping sistemik dan peningkatan potensi berkembang biaknya resistensi antibiotik, antibiotik intravena harus digunakan sebagai pilihan medis lini terakhir untuk penderita OMSK. Bila memungkinkan, antibiotik intravena diberikan jika sudah dilakukan uji kultur bakteri. Karena organisme yang paling umum ditemui pada OMSK adalah *P. aeruginosa* dan methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), antibiotik berbasis penisilin dan makrolida memiliki tingkat keberhasilan yang sangat terbatas, karena tingkat resistensi organisme yang tinggi. Antibiotik yang paling efektif untuk *P. aeruginosa* dan MRSA adalah kuinolon, seperti ciprofloxacin dan kombinasi vankomisin dan trimetoprim-sulfametoksazol (Bactrim). Antibiotik sistemik harus digunakan jika pengobatan primer gagal atau ketika komplikasi intrakranial terjadi selama OMSK. (Mittal et al., 2015)

### **2.9.2 Pembedahan**

Penderita dengan OMSK yang tidak responsif terhadap terapi medis topikal dan/atau sistemik dengan toilet aural dan kontrol jaringan granulasi memerlukan pembedahan. Tujuan utama pembedahan untuk OMSK adalah untuk mengeradikasi penyakitnya kemudian jika memungkinkan dapat dilakukan rekonstruksi pendengaran pada penderita. Pembedahan diperlukan jika ada kondisi infeksi yang memerlukan evakuasi atau dekompresi untuk mengurangi infeksi, merekonstruksi, mencegah, dan mengobati infeksi dan komplikasi. Pada penderita OMSK tanpa kolesteatoma, pembedahan dipertimbangkan jika perforasi menetap dan berlangsung lama serta menyebabkan gejala klinis, seperti sekret telinga berulang dan gangguan pendengaran. Sedangkan untuk terapi OMSK dengan kolesteatoma, pembedahan adalah penatalaksanaan yang utama dilakukan. (Cavel et al., 2021; Djaafar et al., 2012)

- **Timpanoplasti**

Timpanoplasti untuk perforasi membran timpani dan rekonstruksi tulang pendengaran biasanya dilakukan ketika peradangan kronis dikendalikan atau kadang-kadang bersamaan dengan prosedur untuk menghilangkan mukosa patologis dan jaringan granulasi dari mastoid.

Teknik perbaikan membran timpani dan rekonstruksi tulang pendengaran tidak berbeda dari yang digunakan dalam kasus cedera traumatis atau pasca-bedah pada timpanum. (Chole & Nason, 2016)

- Mastoidektomi

Mastoidektomi dilakukan pada penderita dengan suspek kolesteatoma mastoid atau OMSK tanpa kolesteatoma dengan adanya penyumbatan, peradangan kronis persisten, granuloma kolesterol atau jaringan granulasi kronis. (Chole & Nason, 2016)

- *Canal wall up mastoidectomy*

Prosedur *canal wall-up mastoidectomy* adalah dapat mempertahankan saluran pendengaran eksternal relatif normal dan tidak adanya rongga mastoid. Namun, insiden kolesteatoma rekuren dan residual cukup tinggi (20-50%), oleh karena itu operasi lanjutan setelah 12-18 bulan diperlukan dalam banyak kasus. Prosedur ini paling sering dilakukan pada *primary acquired cholesteatoma* tipe atik dan antrum. (Browning et al., 2018; Chole & Nason, 2016)

- *Canal wall down mastoidectomy*

Untuk melakukan prosedur *canal wall down mastoidectomy*, sangat penting untuk membebaskan semua sel udara karena mukosa yang berasal dari sel udara dapat memperburuk mukosa sehingga menjadi sekretorik yang membentuk rongga mastoid yang lembab. Tulang yang berada pada *lateral fallopian canal* atau *facial ridge* harus diangkat untuk meminimalkan kemungkinan debris dan inflamasi pada rongga posterior saraf fasialis. *Canal wall down mastoidectomy* sering disertai dengan rekonstruksi telinga tengah dan timpanoplasti. Prosedur ini memiliki tingkat rekurensi kolesteatoma yang lebih rendah (5-15%) dan jika ada rekurensi, mudah diidentifikasi di klinik rawat jalan, sehingga operasi lanjutan jarang diperlukan. (Browning et al., 2018; Chole & Nason, 2016)

## 2.10 Komplikasi OMSK Kolestomatoma

### 2.10.1 Komplikasi intratemporal

- Tuli sensorineural

Toxin dalam otitis media kronis dapat merusak koklea. Namun, perbandingan kedua telinga pada penderita dengan otitis media kronis unilateral dan tidak adanya riwayat faktor predisposisi gangguan pendengaran tidak menunjukkan perbedaan ambang batas konduksi tulang antara telinga yang sakit dan telinga normal kontralateral. Tuli sensorineural mungkin disebabkan dari pengobatan tetes telinga OMSK yang mengandung ototoksik. (Browning et al., 2018)

- Mastoiditis

Mastoiditis didefinisikan sebagai penebalan mukosa atau efusi rongga mastoid. Ini sering terjadi pada kasus otitis media akut dan otitis media kronik dan biasanya dapat terlihat pada CT scan tulang temporal. (De Albuquerque Maranhão et al., 2013)

- Labirinitis

Komplikasi otitis media ini terjadi ketika infeksi menyebar ke koklea dan aparatus vestibular. Portal masuk yang biasa adalah round window atau, lebih jarang, oval window, tetapi invasi dapat terjadi dari fokus infeksi di area yang berdekatan, seperti antrum mastoid, tulang petrosa, atau meningen, dan sebagai akibatnya dari bakteremia. (Bluestone et al., 2014)

- Paralisis nervus fasialis

Parese fasialis perifer dapat terjadi akibat otitis media akut dan otitis media kronik. Gangguan saraf biasanya terjadi dari dehiscence bawaan dari saluran nervus fasialis atau erosi tulang yang disebabkan oleh jaringan granulasi atau kolesteatoma, yang memungkinkan mediator inflamasi untuk mengganggu fungsi saraf melalui proses yang dikenal sebagai neuropraxia supuratif. Terdapat teori yang berbeda mengenai paralisis saraf fasialis dan otitis media yang menjelaskan bahwa cedera saraf terjadi oleh kongesti pembuluh darah kecil yang dipicu oleh proses inflamasi, yang mengakibatkan iskemia saraf. (De Albuquerque Maranhão et al., 2013; Joseph & Sperling, 1998)

### 2.10.2 Komplikasi intrakranial

- Meningitis

Meningitis dapat dikaitkan dengan infeksi telinga tengah dalam tiga keadaan; yaitu, 1) invasi langsung – fokus supuratif di telinga tengah atau mastoid menyebar melalui dura, meluas ke piarachnoid, dan menyebabkan meningitis umum; 2) peradangan di area yang berdekatan – lapisan meningen dapat menjadi meradang jika ada pus di daerah yang berdekatan, seperti abses subdural, abses otak, atau tromboflebitis sinus lateral; 3) infeksi bersamaan – otitis media timbul karena penyebaran yang berdekatan dari fokus infeksi di saluran pernapasan bagian atas, dan meningitis terjadi akibat invasi darah dari fokus saluran pernapasan bagian atas. Infeksi terjadi bersamaan, tetapi meningitis tidak timbul dari infeksi telinga tengah. (Bluestone et al., 2014)

- Abses ekstradural

Abses ekstradural (epidural) biasanya terjadi ketika kolesteatoma atau infeksi menghancurkan tulang yang berdekatan dengan dura. Hal ini terjadi ketika jaringan granulasi dan bahan purulen berkumpul di antara aspek lateral dura dan tulang temporal yang berdekatan. Jaringan granulasi dural dalam defek tulang jauh lebih umum daripada akumulasi nanah yang sebenarnya. Ketika abses hadir, trombosis sinus dural atau, lebih jarang, abses subdural atau otak juga dapat hadir. Jika kerusakan tulang yang luas telah terjadi ketika osteitis mastoid akut hadir, abses ekstradural dapat berkembang di daerah sinus dural sigmoid. (Bluestone et al., 2014)

- Empiema subdural

Empiema subdural adalah kumpulan bahan purulen dalam ruang potensial antara dura eksternal dan membran arachnoid internal. Karena nanah terkumpul dalam ruang yang telah terbentuk sebelumnya, maka hal itu secara tepat disebut empiema daripada abses. Empiema subdural dapat berkembang sebagai perluasan langsung atau, lebih jarang, oleh tromboflebitis melalui saluran vena. Ini adalah komplikasi yang jarang dari otitis media, tetapi bukan merupakan komplikasi intrakranial yang jarang dari sinusitis paranasal. (Bluestone et al., 2014)

- Ensefalitis otikus

Area fokal otak dapat menjadi edema dan meradang sebagai komplikasi otitis media akut atau kronis atau salah satu atau lebih komplikasi supuratif dari gangguan ini, seperti abses ektradural atau tromboflebitis sinus dural. Peradangan lokal ini disebut serebritis atau ensefalitis otitik fokal, dan tanda serta gejalanya mungkin mirip dengan karakteristik abses otak, kecuali bahwa tidak terdapat pus di dalam otak. Ataksia, nistagmus, muntah, dan pusing menunjukkan kemungkinan fokus serebelar, sedangkan kantuk, disorientasi, gelisah, kejang, dan koma menunjukkan fokus serebral. Di kedua tempat, sakit kepala mungkin muncul. Namun, karena tanda dan gejala ini juga sering dikaitkan dengan abses otak atau empiema subdural, aspirasi jarum mungkin diperlukan untuk menyingkirkannya. CT atau MRI juga dapat membantu membedakannya. (Bluestone et al., 2014)

- Abses otak otogenik

Abses otak otogenik dapat secara langsung mengikuti infeksi telinga tengah dan mastoid akut atau kronis, atau dapat mengikuti perkembangan infeksi yang berdekatan, seperti tromboflebitis sinus lateral, petrositis, atau meningitis. Dura di atas mastoid yang terinfeksi diinvasi baik di sepanjang jalur vaskular atau ketika dura melekat pada tulang yang terinfeksi di bawahnya. Otitis media kronis atau mastoiditis dengan atau tanpa kolesteatoma dapat menyebabkan tegmen timpani terkikis oleh nekrosis tekanan dan perforasi tulang, mengakibatkan peradangan dura dan invasi oleh organisme patogen. Abses ektradural terjadi dengan infiltrasi berikutnya dari dura dan menyebar ke ruang subdural, dan abses subdural lokal atau leptomeningitis terjadi kemudian. Invasi jaringan otak berikut, dan berbagai tahap pembentukan abses terjadi: reaksi inflamasi, supurasi, nekrosis dan pencairan, dan pengembangan kapsul fibrinous. Jika batas abses tidak terjadi, infeksi dapat meluas ke meningen atau dapat pecah ke dalam ventrikel. Lokasi yang paling umum untuk abses intrakranial otitis adalah lobus temporal dan serebelum, karena lokasinya yang dekat dengan tulang temporal. (Bluestone et al., 2014; Browning et al., 2018)

- Trombosis sinus lateral (sigmoid)

Trombosis sinus lateral dan sigmoid, atau tromboflebitis, timbul dari peradangan pada mastoid yang berdekatan. Meskipun sinus dural superior dan petrosus berhubungan erat dengan tulang temporal, mereka jarang terpengaruh. Infeksi mastoid berkontak dengan dinding sinus dan menimbulkan inflamasi pada adventisia yang diikuti dengan penetrasi dinding vena. Trombus terbentuk setelah infeksi menyebar ke intima. Trombus mural dapat terinfeksi dan dapat menyebar, menyumbat lumen. Embolisasi trombus septik atau perluasan infeksi ke pembuluh darah dapat menyebabkan penyakit lebih lanjut. (Bluestone et al., 2014)

- Hidrosefalus otikus

Istilah hidrosefalus otitik diperkenalkan oleh Symonds pada tahun 1931 untuk menggambarkan suatu sindrom peningkatan tekanan intrakranial tanpa kelainan cairan serebrospinal sebagai komplikasi OMA. Patogenesis sindrom ini tidak diketahui. Hidrosefalus otitik ditandai dengan peningkatan tekanan intrakranial tanpa kelainan neurologis fokal. Penyakit ini biasanya berhubungan dengan trombosis sinus lateral yang dapat didiagnosis dengan bantuan MRI. Gejalanya meliputi sakit kepala (sering kali sulit diatasi), penglihatan kabur, mual, dan diplopia. Tandanya meliputi muntah, telinga terkuras, paralisis abducens pada salah satu atau kedua otot rektus lateral, dan papiledema. (Bluestone et al., 2014; Browning et al., 2018)

## **2.11 Cytokeratin 17**

### **2.11.1 Definisi cytokeratin**

Cytokeratin (CK) adalah kelompok polipeptida yang paling kompleks dan beragam filamen antara sel epitel manusia dan merupakan penentu penting dari semua diferensiasi. Cytokeratin telah diperkenalkan sebagai penanda proliferasi sel. Sifatnya tidak larut dan mengandung protein dengan berat molekul rendah. Bentuk khusus ditemukan menurut jenis epitel (misalnya sederhana, bertingkat, transisi), lokasi sel dalam epitel, tahap perkembangan epitel, tahap diferensiasi keratinosit relatif, dan perkembangan jaringan. Studi biokimia dan studi dengan antibodi monoklonal menunjukkan 21 cytokeratin lunak dan 8 cytokeratin keras. Cytokeratin lunak dibagi menjadi dua kelompok utama; kelompok 1) polipeptida yang relatif lebih besar dan basa, bernomor 1 sampai 8, kelompok 2) polipeptida

yang relatif lebih kecil dan asam bernomor 9 sampai 21. Epitel didefinisikan sebagai pola dari cytokeratin. Perbedaan cytokeratin asam dan basa berkorelasi dengan keragaman epitel. (Koç & Emre, 2015)

Pola dapat berubah dalam transformasi maligna, kultur sel, penyembuhan luka dan kasus peradangan. Dalam patogenesis penyakit inflamasi, cytokeratin mengekspresikan perannya dan bertindak sebagai pembawa pesan antar sel. Cytokeratin dilepaskan oleh makrofag, limfosit dan sel lain di tempat infeksi dan peradangan. Polipeptida cytokeratin dapat ditunjukkan dengan metode imunohistokimia menggunakan antibodi monoklonal. (Koç & Emre, 2015)

### **2.11.2 Cytokeratin 17 dan Kolesteatoma**

Kolesteatoma terdiri dari epitel skuamosa berkeratin dengan batas yang tajam melintasi mukosa telinga tengah yang memiliki semua lapisan kulit dengan ketebalan yang berbeda. Lapisan pembaharuan kulit yang terus menerus adalah lapisan germinatif basal. Ini menghasilkan sel-sel baru secara konsisten. Sel-sel kulit terus diperbarui sementara sel-sel mati dibuang oleh lamela deskuamasi. Sel-sel mati membentuk lamela putih kolesteatoma dengan akumulasi. Lapisan germinatif basal dengan jaringan ikat sekitarnya yang disebut corion, mendapat nama "matriks" dan menciptakan lapisan generatif kolesteatoma. Matriks adalah bagian kolesteatoma yang berkontak dengan dinding telinga tengah. Produksi keratin yang terus menerus merupakan karakteristik penting dari kolesteatoma. Hasil dari kolesteatoma adalah pseudotumor dengan akumulasi epitel deskuamasi dan keratin berasal dari epitel germinatif basal dan stratum korneum. (Anniko & Mendel, 1981; Bremond et al., 1981)

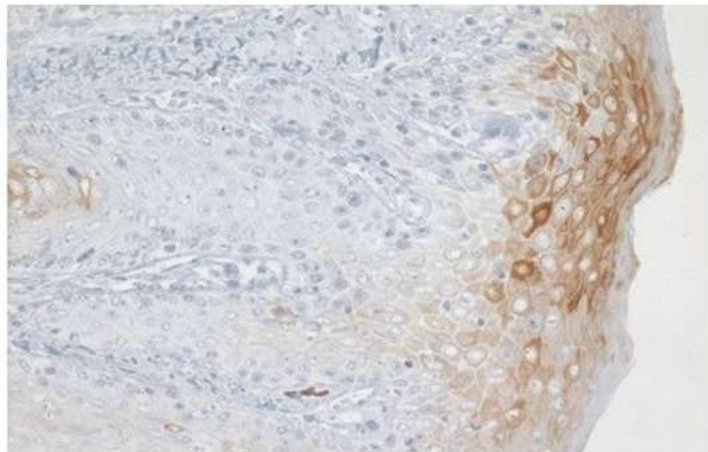
Sel-sel mati dalam matriks menetap berlapis-lapis satu sama lain. Susunan ini hilang dari matriks, karena itu pusat kolesteatoma bersifat amorf. Sebagai infeksi berlangsung, asam lemak berat dan kristal kolesterol yang memberikan bau pada kolesteatoma. Selain itu, jaringan granulasi dan struktur papiler diamati di sekitar matriks. (Anniko & Mendel, 1981; Koç & Emre, 2015)

Epitel kolesteatoma lebih tipis dari kulit. Ini terdiri dari empat lapisan: stratum germinativum, stratum spinosum, stratum granulosum dan stratum korneum. Keratin muncul dari sel-sel stratum korneum. (Koç & Emre, 2015)

Kulit liang telinga luar dan kolesteatoma berasal dari sel yang sama. Perbedaannya adalah adanya proliferasi papiler yang mencapai lapisan subepitel dan sel Langerhans. Rasio mereka lebih tinggi pada kolesteatoma daripada kulit

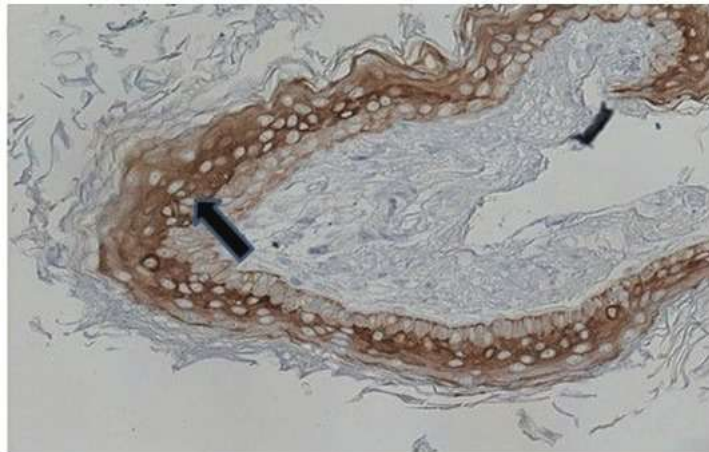
liang telinga. Mereka tersebar pada tingkat yang berbeda dalam epitel skuamosa berlapis dan masuk ke jaringan subepitel yang mendasarinya. Sel-sel Langerhans yang terlibat dalam stratum spinosum ditempatkan di antara keratinosit. Sel Merkel yang lebih kecil terdapat pada stratum germinativum. Pada salah satu studi melaporkan bahwa sel-sel ini tidak ada di mukosa telinga tengah yang normal, studi ini juga menjelaskan tentang penentuan sel-sel ini di telinga tengah adalah bukti dari teori migrasi. (Bremond et al., 1981; Koç & Emre, 2015)

Higher molecular weight cytokeratin CK-17 dapat menjadi penanda imunohistokimia dari gangguan hiperproliferatif skuamosa, termasuk kolesteatoma. Cytokeratin ini biasanya tidak dapat terlihat, kecuali pada epidermis yang terluka serta pada penyakit kulit, seperti psoriasis (Jin & Wang, 2014). Kolesteatoma didapat sangat mirip dengan jaringan telinga dalam yang mendukung sifat hiperproliferatifnya. CK-17 biasanya digunakan sebagai penanda potensial keganasan rongga mulut, namun dapat juga menjadi penanda untuk memprediksi agresivitas kolesteatoma. CK-17 diekspresikan pada lapisan suprabasal dari kolesteatoma dan kulit meatus, sedangkan keratinosit basal dan parabasal negatif. Ekspresi CK-17 meningkat secara signifikan pada jaringan kolesteatoma dibandingkan dengan kulit meatal. (Hamed et al., 2017; Kanodia et al., 2023)



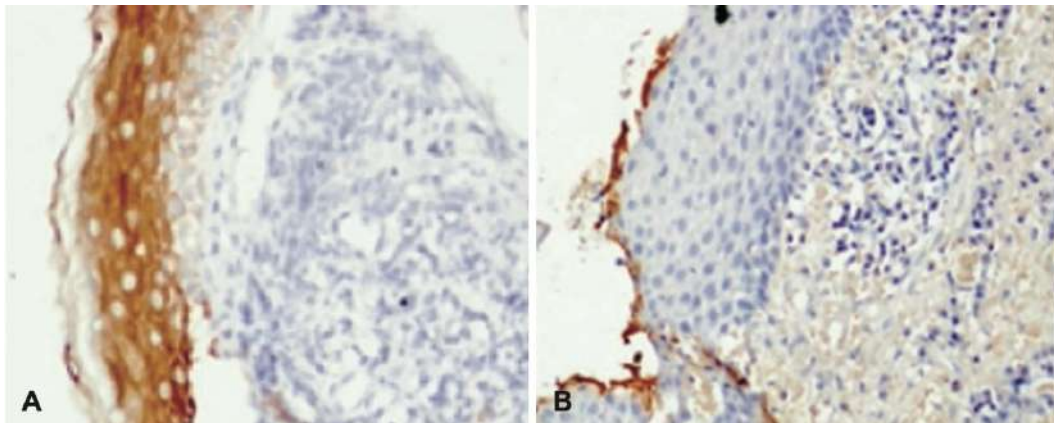
**Gambar 2.17** Gambaran ekspresi CK-17 pada kulit meatal. (Hamed et al., 2017)

Sumber: Hamed, M.A. et al. (2017) 'Cytokeratin 13, Cytokeratin 17, and Ki-67 Expression in Human Acquired Cholesteatoma and Their Correlation With Its Destructive Capacity', *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*, 10(3), pp. 213–220.



**Gambar 2.18** Gambaran ekspresi CK-17 pada jaringan kolesteatoma. (Hamed et al., 2017)

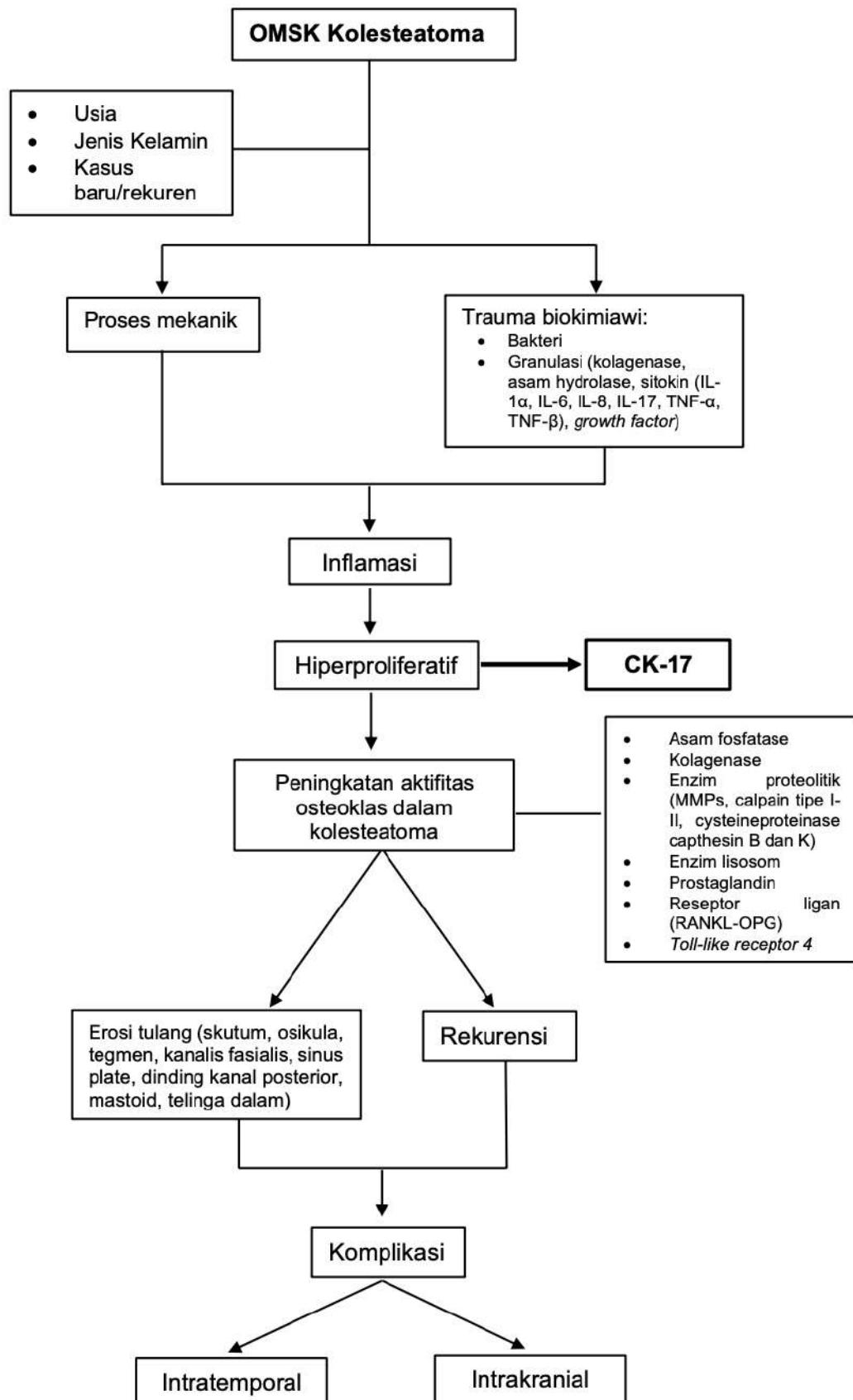
Sumber: Hamed, M.A. et al. (2017) 'Cytokeratin 13, Cytokeratin 17, and Ki-67 Expression in Human Acquired Cholesteatoma and Their Correlation With Its Destructive Capacity', *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*, 10(3), pp. 213–220.



**Gambar 2.19** Gambaran ekspresi CK-17 pada kolesteatoma. (A) Ekspresi CK-17 pada kolesteatoma sel epitel suprabasal ( $\times 200$ ). (B) Ekspresi CK-17 pada kolesteatoma sel epitel superfisial ( $\times 200$ ). (Kanodia et al., 2023)

Sumber: Kanodia, A. et al. (2023) 'Immunohistochemical Analysis of the Expression of Cytokeratins in Acquired Cholesteatoma and Its Clinico-Radiological Correlation', *Journal of Audiology and Otology*, 27(2), pp. 97–103.

## 2.12 Kerangka Teori



### 2.13 Kerangka Konsep

