

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Kolesteatoma adalah lesi inflamasi telinga tengah yang bersifat destruktif dan invasif yang terdiri dari keratinisasi proliferasi epitel skuamosa dan jaringan ikat subepitelnya. Salah satu sifat kolesteatoma adalah terjadi rekurensi (Schürmann et al., 2022). Sebuah studi tahun 2004 oleh *World Health Organization* (WHO) memperkirakan prevalensi otitis media supuratif kronik (OMSK) kolesteatoma baru antara 65 dan 330 juta orang, dan tinjauan sistematis tahun 2012 berdasarkan data hingga tahun 2008 memperkirakan angka ini sebesar 200 juta (Onifade, Katolo, Mookerjee, & Bhutta, 2025). Kolesteatoma rekuren, yang berkembang akibat retraksi dan perlengketan membran timpani, masih sering terjadi; terjadi pada 5% hingga 23% pasien. Kekambuhan ini menyebabkan operasi ulang yang lebih sering dan bahkan konversi ke teknik terbuka (Belcadhi, Chahed, Mani, & Bouzouita, 2008).

Kolesteatoma telinga tengah ditandai dengan akumulasi keratin, dan akumulasi ini sebenarnya akibat langsung dari apoptosis yang diinduksi p53 dari kumpulan keratinosit yang berlebihan. Keratinosit ini mati dalam proses diferensiasi dan kehilangan filamen keratin, tersisa sitoplasma. Defek pada diferensiasi keratinosit dapat menghasilkan pertumbuhan kolesteatoma yang tidak terkendali. Abnormalitas dalam kontrol kaskade pensinyalan akan mengontrol hasil dari proliferasi sel dan kematian sel (apoptosis). (Choufani et al., 2001)

Kolesteatoma rekuren dapat dibedakan dari yang kolesteatoma baru berdasarkan jumlah sel apoptosis dan cara sel-sel ini didistribusikan dalam kolesteatoma (secara homogen atau heterogen). Pada penelitian ini juga disebutkan tingkat rekurensi lebih tergantung pada tingkat apoptosis daripada pada tingkat proliferasi. (Choufani et al., 1999)

Macrophage migration inhibitory factor (MIF) dikenal sebagai pengatur utama imunitas, penghambat pertumbuhan, dan agen pro-inflamasi. Pada kolesteatoma, terdapat hipotesis bahwa ekspresi MIF terkait dengan tingkat agresivitas biologis yang tercermin dalam status rekurensi dan ekspresi matriks metaloproteinase dan juga status diferensiasi yang tercermin dalam ekspresi galektin dan reseptor RAR- α . Bersama dengan galektin-3, MIF dapat bekerja sama membentuk *feedback loop* anti-apoptosis. Korelasi ini dapat diintegrasikan ke dalam skema yang menggambarkan peran potensial MIF dalam patogenesis kolesteatoma. (Choufani et al., 2007, 2001)

MIF sebagai pengatur utama imunitas dan proinflamasi. Beberapa literatur telah dipublikasikan, yang mengilustrasikan pengaruh MIF pada berbagai patologi kulit yang abnormal. Choufani et al., juga membuktikan bahwa MIF diekspresikan dalam epitel jaringan ikat dan kolesteatoma manusia. MIF memiliki ekspresinya lebih tinggi pada kolesteatoma rekuren daripada pada kolesteatoma baru. Tingginya MIF dapat menjadi satu kewaspadaan terhadap agresivitas tingkat rekurensi. (Choufani et al., 2001; Shimizu et al., 1996)

I.2 Rumusan Masalah

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

“Apakah terdapat perbedaan ekspresi MIF pada OMSK kolesteatoma baru dan rekuren ?”

I.3 Hipotesis Penelitian

Ekspresi MIF lebih tinggi pada OMSK kolesteatoma rekuren dibandingkan dengan OMSK kolesteatoma baru

I.4 Tujuan Penelitian

I.4.1 Tujuan Umum

Membandingkan ekspresi MIF pada OMSK kolesteatoma baru dan OMSK kolesteatoma rekuren

I.4.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui Karakteristik jenis kelamin, umur, sisi telinga, pada pasien OMSK kolesteatoma baru dan OMSK kolesteatoma rekuren
2. Mengetahui ekspresi MIF pada OMSK kolesteatoma baru
3. Mengetahui ekspresi MIF pada OMSK kolesteatoma rekuren
4. Membandingkan ekspresi MIF pada pasien OMSK kolesteatoma baru dan rekuren

I.5 Manfaat Penelitian

Penelitian ini dapat memberikan informasi ilmiah mengenai pengaruh peran ekspresi MIF pada OMSK kolesteatoma baru dan OMSK kolesteatoma rekuren dan dapat menjadi referensi untuk penelitian yang berkaitan dengan ekspresi macrophage migration inhibitory factors.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Anatomi Telinga

II.1.1 Anatomi Telinga Luar

II.1.1.1 Aurikula/Pinna

Seluruh pinna kecuali lobulusnya dan bagian luar kanalis akustikus eksternus terdiri dari kerangka dari satu bagian tulang rawan elastis berwarna kuning yang dilapisi kulit. Sisanya melekat erat pada perikondrium pada permukaan lateralnya sementara perikondrium sedikit longgar pada permukaan medial (kranial). Berbagai elevasi dan depresi terlihat pada permukaan lateral pinna. (Dhingra et al., 2018)

II.1.1.2 Meatus Akustikus Eksterna

Meatus Akustikus Eksterna (MAE) memanjang dari dasar konka ke membran timpani dan berukuran sekitar 24 mm di sepanjang dinding posteriornya. Bagian luarnya mengarah ke atas, ke belakang dan ke medial sedangkan bagian dalamnya mengarah ke bawah, ke depan dan ke medial. Oleh karena itu, untuk melihat membran timpani, pinna harus ditarik ke atas, ke belakang, dan ke samping agar kedua bagian tersebut sejajar. (Dhingra et al., 2018) Kanalis akustikus dibagi menjadi 2 bagian: (Dhingra et al., 2018):

1. **Bagian Kartilago**

Bagian ini membentuk sepertiga luar (8 mm) dari kanal. Kartilago merupakan kelanjutan dari tulang rawan yang membentuk kerangka pinna. Kulit yang menutupi kanal tulang rawan tebal dan mengandung kelenjar serumen dan pilosebacea yang mengeluarkan kotoran telinga. Rambut hanya terbatas pada saluran luar dan oleh karena itu furunkel (infeksi stafilokokus pada folikel rambut) hanya terlihat di sepertiga kanalis bagian luar.

2. **Bagian Tulang**

Bagian ini membentuk dua pertiga bagian dalam (16 mm). Kulit yang melapisi kanal tulang tipis dan berlanjut hingga di atas membran timpani. Bagian ini tidak memiliki rambut dan kelenjar seruminosa. Sekitar 6 mm lateral dari membran timpani, meatus tulang menunjukkan penyempitan yang disebut isthmus. Benda asing, bersarang di medial isthmus, terkena impaksi, dan sulit dikeluarkan. Bagian anteroinferior dari meatus profunda, di luar isthmus, menyajikan resesus yang disebut resesus anterior, yang bertindak sebagai tempat pembuangan kotoran dan kotoran pada kasus infeksi telinga luar dan tengah. Bagian anteroinferior kanalis tulang terdapat foramen Huschke pada anak-anak hingga usia empat tahun atau kadang-kadang bahkan pada orang dewasa, yang memungkinkan terjadinya infeksi di parotis.

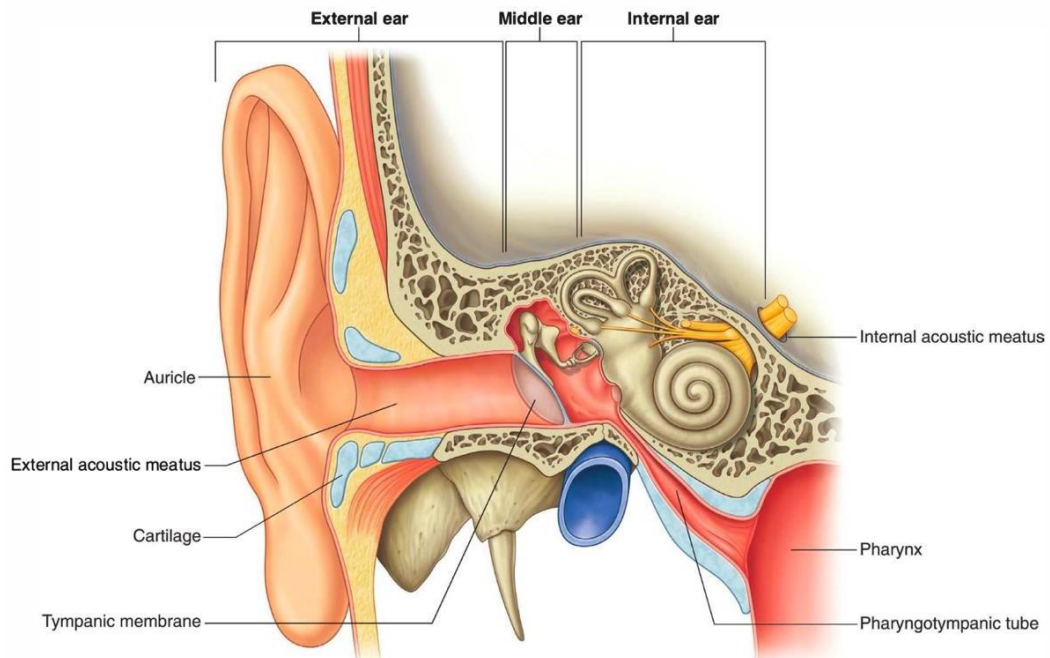
II.1.1.3 Inervasi Telinga Luar

- 1) Nervus auricularis magnus: mensuplai sebagian besar permukaan medial pinna dan hanya bagian posterior dari permukaan lateral.
- 2) Nervus auriculotemporal: mensuplai tragus, crus of helix dan bagian helix yang berdekatan, mensuplai dinding anterior dari MAE, mensuplai seperdua anterior dari sisi lateral membran timpani.
- 3) Nervus vagus cabang aurikular/ Arnold's nerve: mensuplai konka dan eminensia

yang berada pada sisi medial, mensuplai seperdua posterior dari sisi lateral membran timpani, mensuplai dinding posterior MAE.

- 4) Nervus fasialis: mensuplai konka dan sulkus retroaurikular, mensuplai dinding posterior MAE.
- 5) Nervus Glossopharyngeus cabang timpani/ Jacobson's nerve: mensuplai sisi medial membran timpani. (Dhingra et al., 2018)

Gambar 2.1 Anatomi Telinga



Sumber: Drake, R.L., Vogl, W., Mitchell, A.W.M., Gray, H., 2015. Gray's anatomy for students, Third edition. ed. Churchill Livingstone/Elsevier, Philadelphia, PA. (Drake et al., 2015)

II.1.2 Anatomi Telinga Tengah

Telinga tengah meluas jauh melampaui batas membran timpani yang membentuk batas lateralnya dan dibagi menjadi:

1. Mesotympanum (berlawanan dengan pars tensa)
2. Epitimpanum atau atik (terletak di atas pars tensa tetapi medial ke membran Shrapnell dan tulang dinding atik lateral)
3. Hipotimpanum (terletak di bawah tingkat pars tensa). Bagian telinga tengah di sekitar os timpani tuba eustachius disebut protympanum (Dhingra et al, 2018)

II.1.2.1 Dinding Telinga Tengah

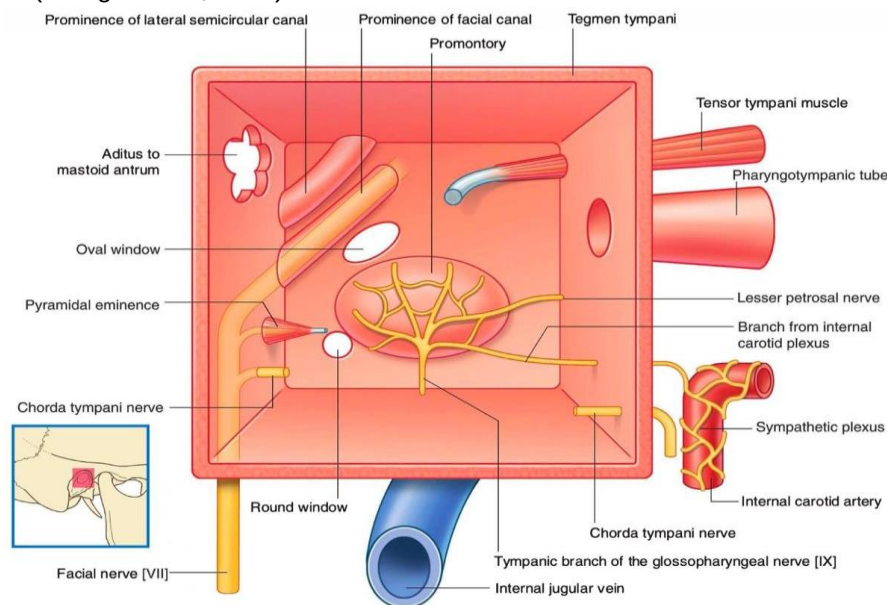
Bagian atas telinga tengah dibentuk oleh lempeng tulang tipis yang disebut tegmen tympani. Ini juga meluas ke posterior untuk membentuk atap aditus dan antrum. Ini memisahkan rongga timpani dari fossa kranial tengah. (Dhingra et al., 2018) Bagian bawah telinga tengah dibentuk oleh lempeng tipis tulang, yang memisahkan rongga timpani dari bulbus jugularis. Kadang-kadang, kelainan bawaan dan bulbus jugularis kemudian dapat menonjol ke telinga tengah; dipisahkan dari rongga hanya oleh mukosa.

(Dhingra et al., 2018)

Dinding anterior memiliki lempeng tulang tipis, yang memisahkan cavum tympani dari arteri karotis interna. Ini juga memiliki dua bukaan; bagian bawah untuk tuba eustachius dan bagian atas untuk kanal otot tensor tympani. (Dhingra et al., 2018) Dinding posterior terletak dekat dengan sel udara mastoid. Terdapat tonjolan tulang yang disebut piramida melalui puncak yang muncul tendon otot stapedius untuk melekat pada leher stapes. Nervus fasialis berjalan di dinding posterior tepat di belakang piramida. Resesus fasial atau sinus posterior merupakan lekukan pada dinding posterior lateral piramida. Medial dibatasi oleh bagian vertikal nervus VII, lateral oleh chorda tympani dan di atasnya, oleh fossa incudis. (Dhingra et al., 2018)

Dinding medial dibentuk oleh labirin. Terdapat tonjolan yang disebut promontorium yang disebabkan oleh kumparan basal koklea; oval window yang menjadi alas stapes; round window atau fenestra koklea yang ditutupi oleh membran timpani sekunder. Di atas oval window adalah kanal untuk saraf fasialis. Penutup tulangnya kadang-kadang bisa pecah secara kongenital dan sarafnya mungkin terbuka sehingga sangat rentan terhadap cedera atau infeksi. Di atas kanalis nervus fasialis terdapat tonjolan kanalis semisirkularis lateral. Tepat di depan oval window, dinding medial menampilkan proyeksi seperti kait yang disebut processus cochleariformis. Tendon tensor timpani berbelok ke sini untuk melekatkan pada leher maleus. Prosesus kokleariformis juga menandai tingkat genu pertama dari nervus fasialis yang merupakan penanda penting untuk pembedahan nervus fasialis. (Dhingra et al., 2018)

Dinding lateral dibentuk sebagian besar oleh membran timpani dan pada tingkat lebih rendah oleh dinding luar yang disebut skutum. Membran timpani semitransparan dan membentuk “jendela” ke telinga tengah. Beberapa struktur telinga tengah dapat dilihat melalui membran timpani normal, misalnya sendi inkudostapedial dan round window. (Dhingra et al., 2018)



Gambar 2.2 Dinding Telinga Tengah

Sumber: Drake, R.L., Vogl, W., Mitchell, A.W.M., Gray, H., 2015. Gray's anatomy for students, Third edition. ed. Churchill Livingstone/Elsevier, Philadelphia, PA. (Drake et al., 2015)

II.1.2.2 Membran Timpani

Membran timpani membentuk partisi antara meatus akutikus eksterna dan telinga tengah. Letaknya miring sehingga bagian posterosuperiornya lebih lateral daripada bagian anteroinferiornya. Tingginya 9-10 mm, lebar 8-9 mm, dan tebal 0,1 mm. Membran timpani dapat dibagi menjadi dua bagian. (Dhingra et al., 2018)

a) Pars Tensa

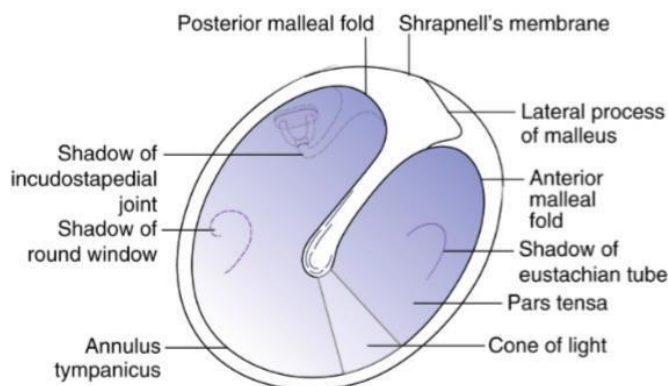
Ini membentuk sebagian besar membran timpani. Bagian perifernya menebal untuk membentuk cincin fibrokartilaginosa yang disebut *annulus tympanicus*, yang sesuai dengan sulkus timpani. Bagian tengah pars tensa ditekuk ke dalam setinggi ujung maleus dan disebut *umbo*. *Cone of light* dapat terlihat memancar dari ujung maleus ke perifer di kuadran anteroinferior. (Dhingra et al., 2018)

b) Pars Flaccida

Ini terletak di atas proses lateral malleus antara *Rivinus notch* dan lipatan malleal anterior dan posterior (sebelumnya disebut lipatan malleolar). Itu tidak terlalu kencang dan mungkin tampak sedikit merah muda. Berbagai landmark terlihat pada permukaan lateral membran timpani. (Dhingra et al., 2018)

Gambar 2.3 Membran Timpani

Sumber: Dhingra, P.L., Dhingra, S., Dhingra, D., 2018. Diseases of Ear, Nose and Throat & Head and Neck Surgery, 7th ed. RELX India Pvt. Ltd., New Delhi, India. (Dhingra et al., 2018)



II.1.2.3 Mastoid

1. Mastoid antrum

Ini adalah ruang besar berisi udara di bagian atas mastoid dan berkomunikasi dengan atik melalui aditus. Atapnya dibentuk oleh tegmen antri yang merupakan kelanjutan dari tegmen timpani dan memisahkannya dari fossa kranial tengah. Dinding lateral antrum dibentuk oleh lempengan tulang yang tebalnya rata-rata 1,5 cm pada orang dewasa. Itu ditandai secara eksternal pada permukaan mastoid oleh segitiga suprameatal (MacEwen). (Dhingra et al., 2018)

2. Aditus ad antrum

Aditus adalah pembukaan melalui mana loteng berkomunikasi dengan antrum. Penonjolan tulang kanal horizontal terletak pada sisi medialnya sementara fossa incudis, yang melekat pada prosesus pendek inkus, terletak secara lateral. Perjalanan saraf fasialis tepat di bawah aditus. (Dhingra et al., 2018)

3. Mastoid *air cell system*

Mastoid terdiri dari korteks tulang dengan "*honeycomb*" sel udara di bawahnya.

Bergantung pada perkembangan sel udara, terdapat tiga jenis mastoid :

- i. Pneumatisasi baik atau seluler. Sel mastoid berkembang dengan baik dan septa yang mengintervensi tipis.
- ii. Diploetik. Mastoid terdiri dari ruang sumsum dan beberapa sel udara.
- iii. Sklerotik atau aselular. Tidak ada sel atau ruang sumsum (Dhingra et al., 2018)

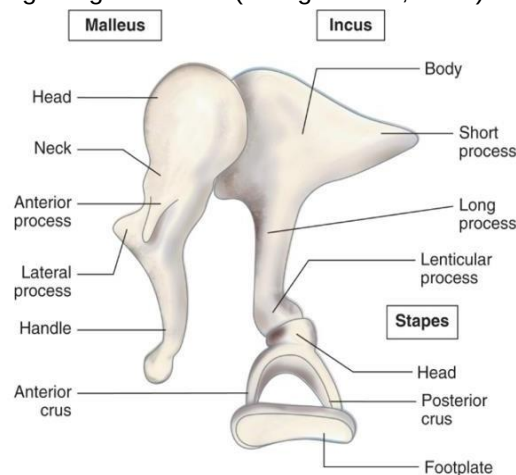
II.1.2.4 Tuba Eustachius

Tuba eustachius menghubungkan telinga tengah dengan nasofaring dan menyamakan tekanan pada kedua sisi membran timpani. Bukaannya di telinga tengah terletak di dinding anterior, dan dari sini meluas ke depan, medial, dan ke bawah untuk memasuki nasofaring tepat di belakang meatus inferior rongga hidung. Terdiri dari:

- a. Bagian tulang (sepertiga terdekat telinga tengah)
- b. Bagian kartilago (dua pertiga sisanya) (Dhingra et al., 2018)

II.1.2.5 Tulang-Tulang Pendengaran

Ada tiga tulang pendengaran di telinga tengah — maleus, inkus, dan stapes. Maleus memiliki kepala, leher, pegangan (manubrium), proses lateral dan anterior. Kepala dan leher malleus terletak di recessus epitympanicus. Manubrium tertanam dalam lapisan fibrosa membrane timpani. Prosesus lateral membentuk tonjolan seperti kenop pada permukaan luar membran timpani dan memberikan perlekatan pada lipatan malleolar anterior dan posterior (malleolar). Inkus memiliki badan dan prosesus pendek, keduanya terletak di loteng, dan proses panjang yang menggantung secara vertikal dan menempel pada kepala stapes. Stapes memiliki kepala, leher, krura anterior dan posterior, dan footplate. Kaki stapes ditahan di jendela oval oleh ligamen annular. Tulang-tulang pendengaran menghantarkan energi suara dari membrane timpani ke jendela oval dan kemudian ke cairan telinga bagian dalam. (Dhingra et al., 2018)



Gambar 2.4 Tulang-Tulang Pendengaran

Sumber: Dhingra, P.L., Dhingra, S., Dhingra, D., 2018. Diseases of Ear, Nose and Throat & Head and Neck Surgery, 7th ed. RELX India Pvt. Ltd., New Delhi, India. (Dhingra et al., 2018)

II.1.2.6 Otot-Otot Pendengaran

Terdapat dua otot pendengaran—tensor timpani dan stapedius; yang pertama menempel pada leher maleus dan mengencangkan membran timpani sementara yang

kedua menempel pada leher stapes dan membantu meredam suara yang sangat keras sehingga mencegah trauma kebisingan pada telinga bagian dalam. Stapedius adalah otot lengkung kedua dan disuplai oleh cabang CN VII sedangkan tensor tympani berkembang dari lengkung pertama dan disuplai oleh cabang saraf mandibula (V3). (Dhingra et al., 2018)

II.1.2.7 Vaskularisasi Telinga Tengah

Telinga tengah disuplai oleh enam arteri, dua di antaranya adalah yang utama, yaitu: (Dhingra et al., 2018)

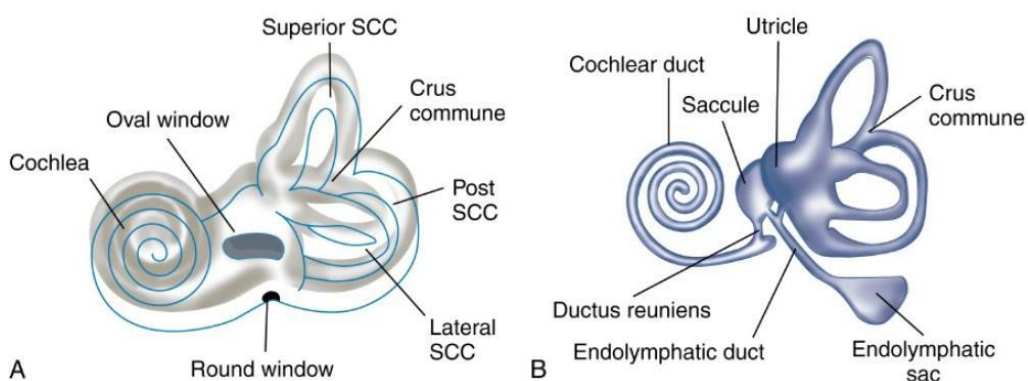
- 1) Cabang timpani anterior dari arteri maksilaris yang mensuplai membran timpani.
- 2) Cabang stilomastoid dari arteri aurikularis posterior yang mensuplai sel-sel udara telinga tengah dan mastoid. Empat pembuluh darah minor adalah:
 - a. Cabang petrosal arteri meningeal media (berjalan di sepanjang saraf petrosus mayor).
 - b. Cabang timpani superior dari arteri meningeal media melintasi sepanjang kanal untuk otot tensor timpani.
 - c. Cabang arteri kanalis pterygoideus (berjalan sepanjang tuba eustachius).
 - d. Cabang timpani dari karotis interna (Dhingra et al., 2018)

II.1.3 Anatomi Telinga Dalam

Telinga bagian dalam atau labirin adalah organ pendengaran dan keseimbangan yang penting. Ini terdiri dari labirin tulang dan membran. Labirin membranosa diisi dengan cairan bening yang disebut endolimfe sedangkan ruang antara labirin membranosa dan labirin tulang diisi dengan perilimfe. (Dhingra et al., 2018)

Gambar 2.5 Labirin tulang (A) dan labirin membranosa (B)

Sumber: Dhingra, P.L., Dhingra, S., Dhingra, D., 2018. Diseases of Ear, Nose and Throat & Head and Neck Surgery, 7th ed. RELX India Pvt. Ltd., New Delhi, India. (Dhingra et al., 2018)



II.1.3.1 Labirin Tulang

Vestibulum adalah ruang tengah labirin. Di dinding lateralnya terletak jendela oval. Bagian dalam dinding medialnya memiliki dua resesus; resesus berbentuk bola, yang menampung sakulus, dan resesus elips, yang menampung utrikulus. Di bawah reses elips adalah pembukaan saluran air dari ruang depan yang melewati saluran endolimfatik. Di bagian posterosuperior vestibulum terdapat lima muara kanalis

semisirkularis. (Dhingra et al., 2018)

Kanalis semisirkularis berjumlah tiga, lateral, posterior dan superior, dan terletak pada bidang yang tegak lurus satu sama lain. Setiap kanal memiliki ujung ampulla yang membuka secara independen ke dalam vestibulum dan ujung yang tidak mempunyai ampulla. Ujung kanal yang tidak mempunyai ampulla berakhir pada superior dan posterior kanal bersatu membentuk saluran bersama yang disebut crus commune. Jadi, ketiga kanal tersebut membuka ke ruang depan dengan lima bukaan. (Dhingra et al., 2018)

Koklea adalah tabung melingkar yang membuat 2,5 hingga 2,75 putaran di sekitar piramida pusat tulang yang disebut modiolus. Basis modiolus diarahkan ke meatus akustik internal dan mentransmisikan pembuluh darah dan saraf ke koklea. Di sekitar modiolus dan berkelok-kelok secara spiral seperti ulir sekrup, terdapat lempeng tulang tipis yang disebut lamina spiral osseus. Ini membagi koklea tulang tidak lengkap dan memberikan lampiran ke membran basilar. Tonjolan tulang di dinding medial telinga tengah, promontorium, disebabkan oleh kumparan basal koklea. Koklea bertulang berisi tiga kompartemen: skala vestibuli, skala timpani dan skala media. (Dhingra et al., 2018)

II.1.3.2 Labirin Membranosa

Labirin membran terdiri atas duktus koklearis, utrikulus dan sakulus, kanalis semisirkularis, dan saluran dan kantung endolimfatik (Dhingra et al., 2018) Duktus koklearis atau membran koklea atau skala media. Ini adalah tabung melingkar. Tampak segitiga pada penampang dan tiga dindingnya dibentuk oleh:

- a. Membran basilaris, yang menopang organ Corti;
- b. Membran Reissner, yang memisahkannya dari skala vestibulum; dan
- c. Stria vaskularis, yang mengandung epitel vaskular dan berhubungan dengan sekresi endolimfe (Dhingra et al., 2018)

Utrikulus terletak di bagian posterior vestibulum tulang. Ini menerima lima bukaan dari ketiga kanalis semisirkularis. Hal ini juga terhubung ke sakkulus melalui duktus utriculosaccular. Epitel sensorik utrikulus disebut makula dan berkaitan dengan percepatan dan perlambatan linier. Sakkulus juga terletak di vestibulum tulang, di anterior utrikulus dan di seberang footplate stapes. Epitel sensoriknya juga disebut makula. Fungsi pastinya tidak diketahui. Mungkin juga merespon akselerasi dan deselerasi linier (Dhingra et al., 2018)

Duktus Semisirkularis berjumlah tiga dan sesuai persis dengan tiga kanal tulang. Ujungnya terbuka di utrikulus. Ujung ampulla dari setiap duktus mengandung tonjolan neuroepitel yang menebal yang disebut crista ampullaris (Dhingra et al., 2018)

Duktus endolimfatik dibentuk oleh penyatuan dua duktus, masing-masing dari sakulus dan utrikulus. Ini melewati saluran air vestibular. Bagian terminalnya melebar membentuk kantung endolimfatik, yang terletak di antara dua lapisan dura pada permukaan posterior tulang petrosa (Dhingra et al., 2018)

Skala vestibuli dan skala timpani diisi dengan perilimfe dan berkomunikasi satu sama lain di puncak koklea melalui lubang yang disebut helikotrema. Scala vestibuli ditutup oleh basal stapes yang memisahkannya dari telinga tengah yang berisi udara. Skala timpani ditutup oleh membrane timpani sekunder; yang terhubung dengan ruang subarachnoid melalui aqueductus cochlea (Dhingra et al., 2018)

II.1.3.3 Vaskularisasi Telinga Dalam

Seluruh labirin menerima suplai arterinya melalui arteri labirin, yang merupakan cabang dari arteri serebelar anterior-inferior tetapi kadang-kadang dari basilar. Arteri labirin bercabang menjadi arteri koklearis komunis dan arteri vestibularis anterior yang mensuplai daerah utrikulus dan bagian lateral dari kanal superior. Arteri koklearis komunis bercabang menjadi arteri vestibulokoklearis dan arteri koklearis yang mensuplai koklea sebanyak 80%. Arteri vestibulokoklearis bercabang menjadi cabang koklearis yang mensuplai koklea sebanyak 20% dan arteri vestibular posterior yang mensuplai sakkulus dan kanalis posterior. (Dhingra et al., 2018)

Drainase vena melalui tiga vena, yaitu vena auditori interna, vena saluran air koklea dan vena saluran air vestibular, yang akhirnya bermuara ke sinus petrosus inferior dan sinus vena lateral. (Dhingra et al., 2018)

II.2 Fisiologi Pendengaran

Mekanisme proses pendengaran dibagi menjadi 3 tahap: konduksi mekanis suara (peralatan konduktif), transduksi energi mekanik menjadi impuls listrik (sistem sensorik koklea) dan konduksi impuls listrik ke otak (jalur saraf) (Dhingra et al., 2018)

1) Konduksi Mekanis Suara

Sinyal suara di lingkungan dikumpulkan oleh pinna dalam bentuk gelombang yang dialirkan melalui udara atau tulang ke koklea. Getaran tersebut menggetarkan membran timpani diteruskan ke telinga tengah melalui rangkaian tulang pendengaran yang akan mengimplikasi getaran melalui daya ungkit tulang pendengaran dan perkalian perbandingan luas membran timpani dan tingkap lonjong. Energi getar yang telah diampifikasi ini akan diteruskan ke stapes.

2) Transduksi Energi Mekanik

Pergerakan kaki stapes, diteruskan ke cairan koklea, menggerakkan membran basilaris dan menimbulkan gaya geser antara membran tektorial dan sel-sel rambut. Distorsi sel-sel rambut menimbulkan mikroponik koklea, yang memicu impuls saraf. Gelombang suara, tergantung pada frekuensinya, mencapai amplitudo maksimum pada tempat tertentu di membran basilar dan merangsang segmen itu (teori gelombang perjalanan dari von Bekesy). Frekuensi yang lebih tinggi diwakili dalam putaran basal koklea dan yang semakin rendah menuju puncak.

3) Konduksi Impuls Listrik ke Otak (Jalur Saraf)

Sel rambut mendapatkan persarafan dari sel bipolar ganglion spiral. Akson sentral dari sel-sel ini berkumpul untuk membentuk saraf koklea yang menuju ke inti koklea ventral dan dorsal. Dari sana, baik bersilangan dan tidak bersilangan berjalan ke nukleus olivarius superior, lemniskus lateral, colliculus inferior, badan genikulatum medial dan akhirnya mencapai korteks pendengaran lobus temporal (area Brodmann 41 terletak di aspek superior lobus temporal di sepanjang lantai serebri lateral).

II.3 Kolesteatoma

II.3.1 Definisi Kolesteatoma

Kolesteatoma adalah lesi yang paling sering muncul dalam bagian pneumatisasi tulang temporal termasuk telinga tengah dan mastoid, atau keduanya, dan jarang ditemukan di dalam kanal auditori eksternal. Bersifat non-neoplastik, seringkali destruktif, massa invasif lokal yang muncul terutama sebagai lesi unilateral. Dalam deskripsi yang paling sederhana, kolesteatoma digambarkan sebagai struktur kistik yang terjadi akibat akumulasi keratin yang terkelupas dan debris skuamosa yang dikelilingi oleh matriks fibrosa dan merupakan hasil dari reaksi inflamasi. (Castle, 2018)

Istilah cholesteatoma ("chole" yang berarti kolesterol, "steat" yang berarti lemak dan "oma" yang berarti "tumor") seperti yang dikenal sekarang, adalah istilah yang awalnya dicetuskan oleh Johannes Müller pada tahun 1838 dalam keyakinannya yang keliru bahwa lesi itu dianggap sebagai terutama tumor jaringan adiposa. (Castle, 2018)

Kolesteatoma rekuren didefinisikan sebagai kolesteatoma pada operasi berikutnya pada telinga yang sama. Namun menurut Møller et al., tidak mungkin dapat membedakan antara kolesteatoma baru dan kolesteatoma residual, serta untuk mengklasifikasikan kolesteatoma sebagai kolesteatoma flaccida atau tensa. (Møller et al., 2020)

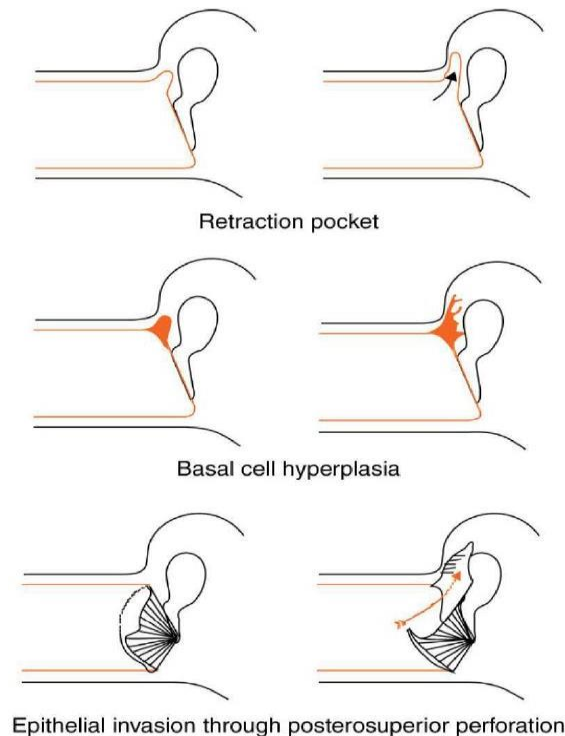
II.3.2 Patofisiologi

Pada dasarnya, kolesteatoma terdiri dari dua bagian: (i) matriks, yang terdiri dari epitel skuamosa keratinizing bertumpu pada stroma tipis jaringan fibrosa dan (ii) massa putih pusat, terdiri dari puing-puing keratin yang dihasilkan oleh matrik (Dhingra et al., 2018)

Kejadian kolesteatoma masih menjadi bahan perdebatan. Setiap teori tentang asal usulnya harus menjelaskan bagaimana epitel skuamosa muncul di celah telinga tengah. Berbagai pandangan yang diungkapkan adalah:

- a) Adanya sisa sel kongenital
- b) Invaginasi membran timpani dari attic atau bagian posterosuperior pars tensa dalam bentuk kantong retraksi (teori Wittmaack). Permukaan luar membran timpani dilapisi oleh epitel skuamosa berlapis yang setelah invaginasi membentuk matriks kolesteatoma dan meletakkan keratin di dalam kantong
- c) Hiperplasia sel basal (teori Ruedi). Sel-sel basal lapisan germinal kulit berproliferasi di bawah pengaruh infeksi dan meletakkan epitel skuamosa keratinisasi.
- d) Invasi epitel (teori Habermann). Epitel dari permukaan meatus atau gendang telinga luar tumbuh ke dalam telinga tengah melalui perforasi yang sudah ada sebelumnya terutama tipe marginal dimana bagian annulus tympanicus telah hancur
- e) Metaplasia (teori Sade). Mukosa telinga tengah, seperti mukosa pernapasan di tempat lain, mengalami metaplasia akibat infeksi dan berubah menjadi epitel skuamosa. Kantong retraksi Hiperplasia sel basal Invasi epitel melalui perforasi posterosuperior (Dhingra et al., 2018) Awal mula terjadinya kolesteatoma dengan adanya proses inflamasi pada saluran udara bagian atas dan mukosa celah telinga tengah. Ketika proses peradangan melibatkan kompartemen posterosuperior telinga tengah menyebabkan masalah mengenai pertukaran udara melalui mukosa menciptakan tekanan negatif di telinga tengah yang mengarah ke pengembangan kantong retraksi. Proses inflamasi menyebabkan atrofi lamina propria membran timpani sehingga lebih rentan terhadap perubahan tekanan di telinga tengah. Terjadinya inflamasi juga menyebabkan disfungsi epitel skuamosa berlapis membran timpani

yang menyebabkan akumulasi keratin ke dalam kantong. Selain faktor lokal yang berkontribusi seperti iritasi lokal memicu epitel bertingkat skuamosa dari saluran pendengaran eksternal. Semua faktor ini mempengaruhi terjadinya kantong retraksi yang pada akhirnya dapat menyebabkan pembentukan kolesteatoma. (Pusalkar, 2015)



Gambar 2.6 Patofisiologi kolesteatoma

Sumber: Dhingra, P.L., Dhingra, S., Dhingra, D., 2018. Diseases of Ear, Nose and Throat & Head and Neck Surgery, 7th ed. RELX India Pvt. Ltd., New Delhi, India. (Dhingra et al., 2018)

f) Pola Pertumbuhan Kolesteatoma

Pola pertumbuhan kolesteatoma ditentukan oleh tempat asalnya. Situs yang paling umum adalah pars flaccida dan kuadran postero-superior pars tensa, yang sesuai dengan area yang lebih lemah dari lamina propria membran timpani. Jalur pembesaran kolesteatoma bersifat spesifik dan bergantung pada adanya hambatan yang terletak di celah telinga tengah. (Pusalkar, 2015) Umumnya, kolesteatoma bermula dari pars flaccida akan menginvasi posterior, inferior, atau anterior, menghasilkan berbagai komplikasi. Ketika meluas ke posterior, dimulai dari ruang Prussak dan kemudian tumbuh menuju ruang incudal superior, di atas dan lateral kepala maleus dan badan incus dan kemudian menuju aditus ad antrum untuk memasuki sistem sel udara mastoid. Kolesteatoma pars flaccida dapat tumbuh ke inferior melewati prosesus panjang inkus menuju bagian petrosa dan sistem sel udara mastoid. Mungkin tumbuh anterior menuju kompartemen anterior epitympanum. (Pusalkar, 2015) Kolesteatoma kuadran postero-superior pars tensa langsung memasuki rongga timpani ke arah hipotimpanum atau sinus timpani, dapat tumbuh ke depan menuju protimpanum, atau menginvasi epitympanum dan mastoid

g) **Kolesteatoma dan Tulang yang Berdekatan**

Kemampuan kolesteatoma untuk menyerang dan menyerap tulang yang berdekatan sudah jelas dan ini merupakan salah satu karakteristik dari proses patologisnya. Banyak mekanisme telah terlibat dalam resorpsi tulang ini, seperti nekrosis tekanan, osteomielitis kronis, resorpsi osteoklastik, dan resorpsi enzimatik biokimia. Ini mungkin bertindak sendiri atau, lebih mungkin, dalam kombinasi. Telah dibuktikan bahwa erosi tulang hanya terjadi sebagai akibat dari aksi osteoklas multinukleat, di daerah di mana kolesteatoma berkontak dengan tulang. Ini bertindak sebagai stimulus lokal untuk aktivasi osteoklas. Hal ini menjelaskan mengapa paraesias nervus fasialis tidak secara klinis ditimbulkan pada semua kasus dehiscence kanal falopi. Saraf fasialis dipengaruhi karena radang selubung wajah daripada erosi kanal dan kerusakan saraf wajah yang sebenarnya hampir tidak pernah terlihat. (Pusalkar, 2015)

II.3.3 Diagnosis

Diagnosis kolesteatoma perlu dicurigai pada pasien dengan otorrhea yang tidak nyeri, sering berulang, atau tidak kunjung sembuh. Pasien juga dapat mengeluhkan tuli konduktif, pusing, atau gejala komplikasi nervus kranialis. Kolesteatoma perlu dikonfirmasi melalui pemeriksaan radiologi untuk mengonfirmasi lesi. (Medany et al., 2018)

II.3.3.1 Anamnesis

Dalam anamnesis umumnya perlu ditanyakan penyakit telinga tengah, operasi telinga sebelumnya, cedera traumatis telinga, ataupun anomali kongenital sebagai faktor-faktor yang memiliki risiko untuk terjadinya kolesteatoma. Kolesteatoma telah dicatat bertahan dalam keadaan statis selama bertahun-tahun sebelum manifestasi kejadian destruktif yang signifikan karena tidak responsif terhadap terapi antimikroba walaupun diperkirakan bahwa tingkat pertumbuhan lesi kongenital memperbesar massa sekitar 1 mm diameter per tahun. (Castle, 2018; James and Papsin, 2013)

Berbeda dengan kolesteatoma yang didapat pada orang dewasa, kolesteatoma kongenital berkembang dengan cara yang relatif senyap karena gangguan pendengaran unilateral tidak diketahui pada anak-anak sehingga memungkinkan lesi yang lebih besar tetap tidak terdeteksi sampai ditemukan secara tidak sengaja selama pemeriksaan fisik rutin. Kehilangan pendengaran dapat terlihat ketika kolesteatoma cukup besar untuk memenuhi telinga tengah atau ketika tulang-tulang osikula telah terkikis. (Castle, 2018; Hardin-Jones et al., 2003; Yung et al., 2017)

Gejala pertama dan paling sering dari kolesteatoma yang didapat adalah otorrhea (66,5%) yang dapat muncul terus menerus atau berulang secara berkala. Pasien juga dapat menemukan cairan purulen yang mungkin berbau busuk. Nyeri telinga adalah gejala umum sebelum keluarnya cairan bernanah. Kombinasi otorrhea, tinnitus dan gangguan pendengaran (hipoakusis) ditemukan pada 23,3% pasien. Gangguan pendengaran yang dialami oleh pasien kolesteatoma dapat bersifat progresif konduktif atau sensorineural dengan gangguan pendengaran konduktif akibat gangguan pergerakan tulang pendengaran. Tinnitus adalah keluhan klinis umum yang mungkin merupakan hasil dari kompresi sinus sigmoid oleh kolesteatoma atau dapat menjadi hasil sebagai dampak dari kerusakan koklea yang menyebabkan gangguan pendengaran sensorineural yang tidak dapat diperbaiki. (Aquino et al., 2011; Castle, 2018)

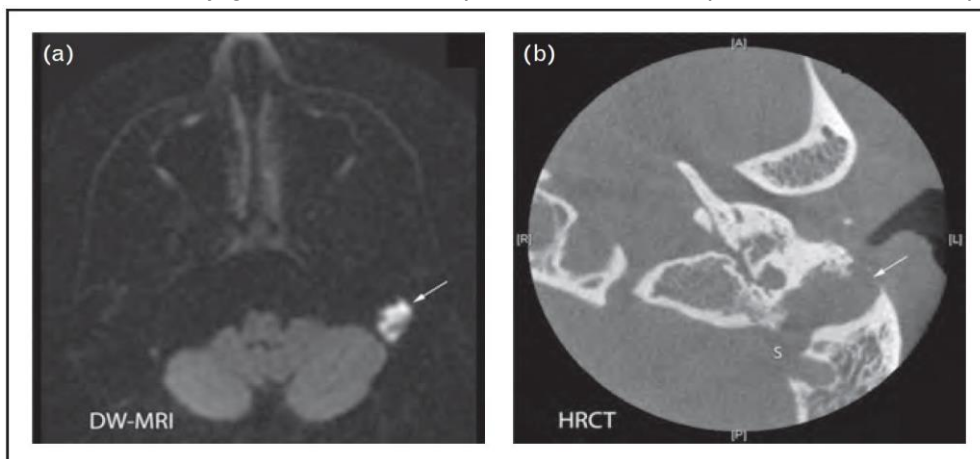
II.3.3.2 Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan membran timpani untuk mengevaluasi kolesteatoma yang didapat harus mencakup pemeriksaan pars flaccida. Selama pemeriksaan, kuadran anterosuperior dari mesotympanum harus diperiksa adanya lesi bulat, putih, kompresibel di bawah membran timpani karena temuan ini dianggap patognomis. Seringkali dapat ditemukan pada kasus lain seperti timpanosklerosis, yang didefinisikan sebagai hialinisasi jaringan ikat fibrosa membran timpani dan telinga tengah, diikuti dengan kalsifikasi yang dapat menyebabkan penurunan pendengaran. Namun, dibandingkan dengan kolesteatoma, timpanosklerosis muncul sebagai plak putih keras dengan tepi tajam tidak beraturan dibandingkan dengan tepi kolesteatoma yang halus, bulat, dan melengkung (Castle, 2018; James and Papsin, 2013)

II.3.3.3 Pemeriksaan Penunjang

Sebagian besar penderita kolesteatoma akan mengalami gangguan pendengaran tipe campuran. Oleh karena itu, pemeriksaan audiometri biasa juga dilakukan untuk menilai fungsi pendengaran penderita kolesteatoma dan mengkonfirmasi temuan pemeriksaan fisik (Baráth et al., 2011) Kolesteatoma yang terletak pada meatus akustikus eksternus biasanya akan memberikan gambaran penurunan pendengaran tipe konduktif. Kondisi penurunan pendengaran jenis sensorineural terjadi apabila sudah ada keterlibatan kanal auditori internal. Hilangnya pendengaran secara total jarang terjadi, namun dapat terjadi akibat fistula labirin yang menyebabkan labirinitis. (Baráth et al., 2011)

Pada pemeriksaan radiologi *Computed Tomography* (CT) scan, gambaran khas yang dapat ditemukan pada penderita kolesteatoma seperti lesi jaringan lunak berbatas tegas yang bersifat ekspansif, retraksi membran timpani, penumpukan *scutum*, dan erosi dari tegmen timpani dan tulang pendengaran (Baráth et al., 2011; Medany et al., 2018) Dremmen, et al. menuliskan bahwa sisa kolesteatoma atau kolesteatoma rekuren setelah operasi kolesteatoma primer dapat dengan akurat dideteksi dengan peningkatan intensitas sinyal DW pada DWI non-EPI. Teknik ini dapat digunakan dengan aman dalam skrining kolesteatoma residual dan/atau rekuren sebagai alternatif untuk operasi invasif kedua dan juga dalam rutinitas praktik sehari-hari. (Dremmen et al., 2012)



Gambar 2.7 Gambaran MRI dan CT scan kolesteatoma rekuren

Sumber: Corrales, C.E., Blevins, N.H., 2013. Imaging for evaluation of cholesteatoma: current concepts and future directions. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery* 21, 461–467 (Corrales and Blevins, 2013)

II.3.4 Tatalaksana

Penatalaksanaan kolesteatoma adalah eradikasi kolesteatoma dengan tindakan operasi. Pemilihan jenis tindakan operatif didasarkan pada penyebaran kolesteatoma dan kondisi membran timpani dan tulang pendengaran (Medany et al., 2018)

1) Mastoidektomi

Prinsip prosedur CWU (*canal-wall-up*) adalah mengeliminasi semua sel mastoid dan tetap mempertahankan dinding kanal auditori posterior. CWU memiliki tingkat penyembuhan yang lebih cepat dan tidak memerlukan pembersihan rutin di kanal telinga luar. Insidensi penderita yang mengalami kolesteatoma residual lebih sering ditemukan pada CWU karena keterbatasan akses operasi untuk menilai celah telinga tengah. (Bae et al., 2019; Kuo et al., 2015; Volgger et al., 2020)

Pada prosedur CWD (*canal-wall-down*), dinding posterior kanal auditori diangkat sebagian, sehingga liang telinga dan mastoid menjadi satu kesatuan. Teknik ini menyebabkan visualisasi telinga tengah menjadi lebih baik. Visualisasi yang lebih baik akan mempermudah mendeteksi rekurensi, mengurangi kotoran telinga, dan risiko infeksi rekuren yang disertai dengan otorrhea. Kekurangan dari prosedur ini adalah pasien akan membutuhkan toilet telinga seumur hidup, dapat menimbulkan vertigo ketika distimulasi oleh air di liang telinga, proses penyembuhan yang lebih lama, tampilan kosmetik yang kurang baik, serta kesulitan untuk menggunakan alat bantu dengar. (Kuo et al., 2015; Volgger et al., 2020)

Tindakan mastoidektomi dapat dilakukan melalui pendekatan secara mikroskopis dan endoskopi. Pendekatan mikroskopis dilakukan melalui endaural atau post aurikula. Penggunaan endoskopi saat ini memiliki lebih banyak keuntungan karena memberikan visualisasi lebih baik dan meminimalkan insisi intraoperatif. (Bae et al., 2019)

2) Obliterasi mastoid

Obliterasi mastoid dilakukan bersama dengan teknik CWD yang bertujuan untuk mengurangi otorrhea, rekurensi, dan infeksi terkait dengan besarnya celah di mastoid. Penutupan kavitas mastoid dapat dilakukan dengan menggunakan bahan berupa graft biologis, seperti tulang, fascia, dan kartilago, maupun graft non biologis, seperti kalsium fosfat dan hidroksi apatit (Ghiasi, 2015)

3) Operasi restorasi pendengaran

Tujuan sekunder dari operasi pada penderita kolesteatoma adalah menciptakan situasi telinga yang kering dan mengembalikan mekanisme transfer suara yang memperbaiki pendengaran penderita. Teknik operasi yang dilakukan adalah timpanoplasti dan osikuloplasti. Osikuloplasti menggunakan bahan-bahan, seperti graft tulang atau kartilago, maupun alat protesa sintetik, untuk menggantikan tulang pendengaran yang mengalami kerusakan. (Ghiasi, 2015; Quaranta et al., 2015)

II.3.5 Komplikasi

1) Labirin fistula

Salah satu komplikasi kolesteatoma yang sering terjadi, fistula labirin didefinisikan sebagai adanya komunikasi abnormal antara ruang berisi cairan (perilimfe), telinga bagian dalam, dan ruang berisi udara dari telinga tengah dan mastoid, atau ruang kranial yang ditandai oleh gangguan auditori dan vestibular. Kondisi ini dicetuskan oleh erosi tulang endokondral pada bagian labirin yang

- berfungsi untuk melindungi endosteum, perilimfe, dan kompartemen endolimfatik dari tekanan atau gerakan terkait massa. (Deveze et al., 2018; Rosito et al., 2019)
- 2) Abses subperiosteal dan infeksi intracranial
Kondisi ini disebabkan oleh kerusakan struktur tulang. Keterlibatan sistem saraf pusat dapat bermanifestasi sebagai abses otak maupun meningitis. Meskipun jarang, kolesteatoma juga dapat menimbulkan pseudoaneurisma pada arteri karotis interna. (Lim et al., 2017; McGuire et al., 2016)
 - 3) Sinus thrombosis sigmoid atau lateral
Penyebaran infeksi otogenik ke sinus lateral mungkin melalui erosi tulang yang menyatu atau kolesteatom atau melalui fenomena tromboflebitis. (Viswanatha, 2013) Sinus thrombosis sigmoid terjadi ketika infeksi menyebabkan tromboflebitis vena kecil yang mengelilingi dinding dural luar sinus sigmoid, erosi tulang di atas sinus sigmoid seperti kolesteatoma, atau infeksi yang menyebar ke sinus sigmoid melalui dehiscensi pada tulang di atasnya. (Viswanatha, 2013)

II.3.6 Prognosis

Prognosis kolesteatoma tergantung pada faktor usia, keterlibatan mastoid, erosi tulang stapes dan inkus, serta kemampuan operator saat melakukan tindakan operasi (Britze et al., 2017). Dari hasil studi Tomlin, et al. yang membandingkan keberhasilan dua pendekatan bedah primer untuk pengobatan awal kolesteatoma yang diukur dengan pemberantasan penyakit yang berhasil dan bertahan lama. Kolesteatoma rekuren dan/atau residual sebagaimana ditentukan dalam tindak lanjut pasca operasi jangka panjang dianggap sebagai kegagalan pengobatan. Dari hasil meta-analisis dari literatur yang tersedia dan relevan hingga saat ini mengungkapkan tingkat kegagalan yang jauh lebih rendah ketika dinding kanal diruntuhkan dibandingkan dibiarkan tetap utuh, temuan yang konsisten dengan apa yang telah diamati dan dicatat dalam praktik individu selama beberapa dekade (Tomlin et al., 2013)

II.4 Macrophage Migration Inhibitory Factors (MIF)

MIF awalnya digambarkan sebagai aktivitas imunitas yang diisolasi dari limfosit T supernatan dan ditemukan menghambat migrasi acak makrofag. Selama bertahun-tahun, aktivitas MIF dikaitkan dengan fagositosis makrofag dan hipersensitivitas tipe lambat. (Lue et al., 2002)

Sejak kloning gen MIF pada manusia yang dilakukan pada tahun 1989, fungsi pleiotropiknya, terutama sebagai sitokin pro-inflamasi, telah dikonfirmasi di berbagai laboratorium independen di seluruh dunia. Ini secara konstitutif diekspresikan dalam berbagai sel imun/inflamasi seperti monosit/makrofag, limfosit eosinophil, sel epitel seperti dari kulit dan ginjal, dan sel endotel dan dapat diregulasi dengan cepat sebagai respons terhadap rangsangan inflamasi. Dibandingkan dengan sitokin lain, MIF memiliki setidaknya dua fitur unik. Pertama, ia memiliki beragam fungsi, memiliki sifat tidak hanya sitokin, tetapi juga enzim, dan mediator neuroendokrin. Kedua, ia memiliki hubungan unik dengan glukokortikoid, bertindak sebagai pengatur penghambat aktivitas glukokortikoid endogen. MIF adalah salah satu dari sedikit mediator proinflamasi yang ekspresinya diinduksi oleh glukokortikoid dan pada akhirnya mampu mengesampingkan efek antiinflamasi glukokortikoid pada produksi sitokin dan aktivasi sel. (Hoi et al., 2007)

Eksresi MIF ditemukan berkorelasi dengan berbagai fungsi makrofag, mempromosikan kemampuan mereka untuk menempel, fagositosis, dan menghasilkan berbagai sitokin dan mediator proinflamasi, seperti TNF dan oksida nitrat. MIF juga

diekspresikan secara konstitutif dalam beberapa tipe sel parenkim seperti sel epitel bronkial, sel Kupffer hati, dan keratinosit epidermis. Berbeda dengan mediator pro-inflamasi lainnya seperti TNF, IL-1 atau IFN-, pelepasan MIF intraseluler yang cepat tidak memerlukan peningkatan transkripsi sebelumnya. (Bacher et al., 1997; Bernhagen et al., 1994)

MIF adalah satu-satunya sitokin yang diketahui secara langsung menurunkan regulasi ekspresi p53 dan fungsi MIF p53. MIF terlibat dalam kontrol siklus sel dari berbagai sel, seperti fibroblas, sinoviosit dan makrofag, mengarahkan efek anti-apoptosis melalui *downregulation* langsung dari p53. Hubungan MIF dan p53 ini tidak hanya menyediakan mekanisme dimana sel autoreaktif atau efektor bertahan dalam kondisi peradangan autoimun kronis, tetapi juga dapat memberikan hubungan antara peradangan dan tumorigenesis (Hoi et al., 2007)

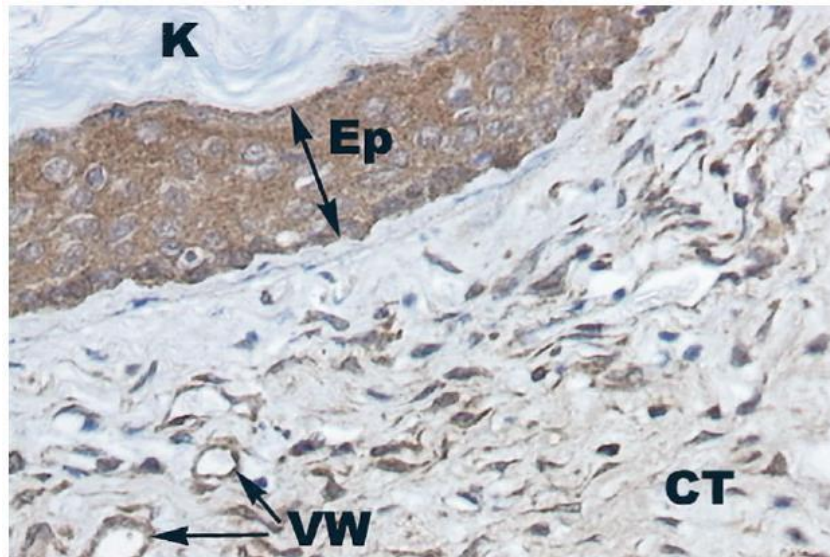
II.4.1 Kolesteatoma dan MIF

Kolesteatoma di telinga tengah ditandai dengan akumulasi keratin, dan akumulasi ini merupakan akibat langsung dari apoptosis yang diinduksi p53 dari kumpulan keratinosit yang berlebihan. Keratinosit ini mati dalam proses diferensiasi dan kehilangan filamen keratin, tersisa sitoplasma. Dengan demikian, defek pada diferensiasi keratinosit dan pertumbuhan kolesteatoma yang tidak terkendali dapat terjadi, setidaknya sebagian dari kelainan dalam kontrol kaskade pensinyalan yang mengontrol hasil akhir dari proliferasi sel dan kematian sel (apoptosis). Banyak dari kaskade pensinyalan ini berada di bawah kendali fosfoprotein p53, yang merupakan protein multifungsi yang menghambat pertumbuhan sel yang berubah, menghentikan siklus sel normal, mengatur transkripsi gen dari berbagai target seperti p21, cyclin G1, dan Mdm2, dan mempengaruhi diferensiasi sel, apoptosis, serta penuaan pada keratinosit normal dan kolesteatoma.

Pada penelitian sebelumnya, Choufani et al., memperoleh data yang menunjukkan bahwa kolesteatoma rekuren dapat dibedakan dari non- rekuren berdasarkan jumlah sel apoptosis dan cara sel-sel ini didistribusikan dalam kolesteatoma ini (yaitu, secara homogen vs. heterogen); sebaliknya, penentuan tingkat proliferasi sel dengan imunohistokimia MIB-1 tidak memberikan informasi tambahan. (Choufani et al., 2001)

MIF dikenal sebagai pengatur utama kekebalan bawaan dan yang didapat, dengan kurva dosis-responsnya menunjukkan profil dengan potensi untuk memotong apoptosis yang dimediasi p53, tetapi diketahui juga bertindak sebagai penghambat pertumbuhan oleh memblokir efek yang bergantung pada Jab1, misalnya, degradasi penghambat siklus sel p27^{kip1}. Bertindak sebagai agen proinflamasi di tempat peradangan, ia memberikan aktivitas antimikroba yang ditingkatkan ke makrofag yang bertindak untuk mencegah infeksi bakteri dan virus. Infeksi semacam itu sering terjadi pada kolesteatoma manusia. Karena skrining fungsional untuk mengidentifikasi regulator negatif dari aktivitas penekan tumor p53 pada fibroblas menunjukkan MIF sebagai efektor utama, kaitannya dengan p53 yang memainkan peran penting dalam biologi kolesteatoma menjadi jelas. Awalnya, sel-sel imunitas dianggap sebagai sumber limfokin tetapi perhatian yang diberikan pada faktor ini menyebabkan deteksi ekspresi gen juga dalam berbagai jenis sel lain, di antaranya adalah keratinosit. Faktanya, sekarang telah diketahui bahwa MIF dapat disekresikan oleh epidermis normal dan patologis. Ekspresi MIF pada lapisan basal epidermis manusia normal secara spasial bertepatan dengan galektin tingkat tinggi yang ekspresinya terkait dengan ekspresi reseptor asam retinoid (RAR). Kelompok galektin mamalia ini juga dapat memberikan pengaruh penting pada regulasi pertumbuhan melalui mekanisme pro atau anti- apoptosis (Choufani et al., 2001)

Penelitian lanjutan yang dilakukan oleh Choufani et al., melaporkan bahwa ekspresi MIF pada kolesteatoma berbanding lurus dengan tingkat agresivitas dan berkorelasi dengan rekurensi. MIF berkorelasi dengan ekspresi retinoic acid receptor beta (RARb) pada kolesteatoma yang tidak terinfeksi dan dengan MMP-3 (matrix metalloproteinase-3) dan anti-apoptosis galectin-3 pada yang terinfeksi. (Choufani et al., 2001, 1999)



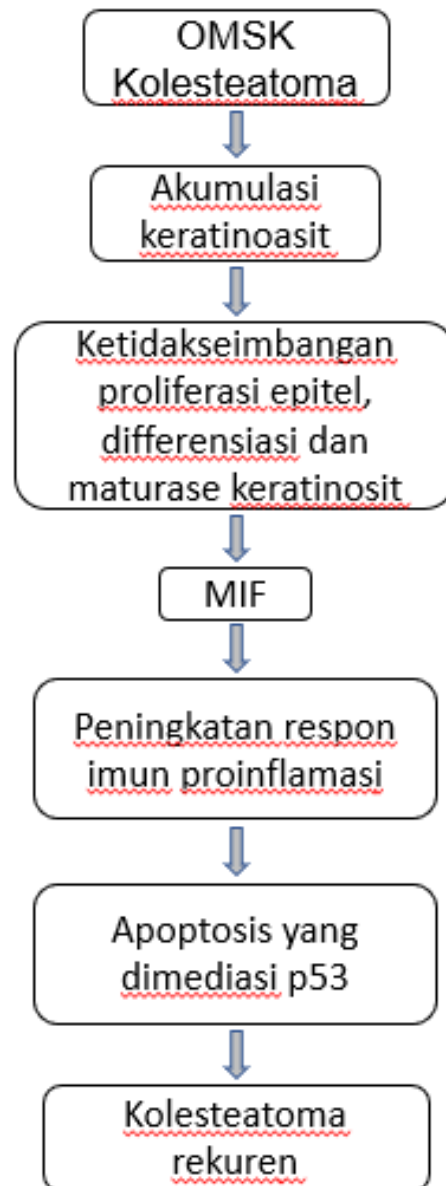
Gambar 2.8 Gambaran ekspresi MIF pada kolesteatoma rekuren

Sumber: Choufani, G. et al., 2001. Detection of Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF) in Human Cholesteatomas and Functional Implications of Correlations to Recurrence Status and to Expression of Matrix Metalloproteinases-3/9, Retinoic Acid Receptor- β , and Anti-apoptotic Galectin-3: The Laryngoscope 111, 1656–1662.

Pada penelitian ini untuk menilai ekspresi MIF digunakan *Immunoreactive Score* (IRS):

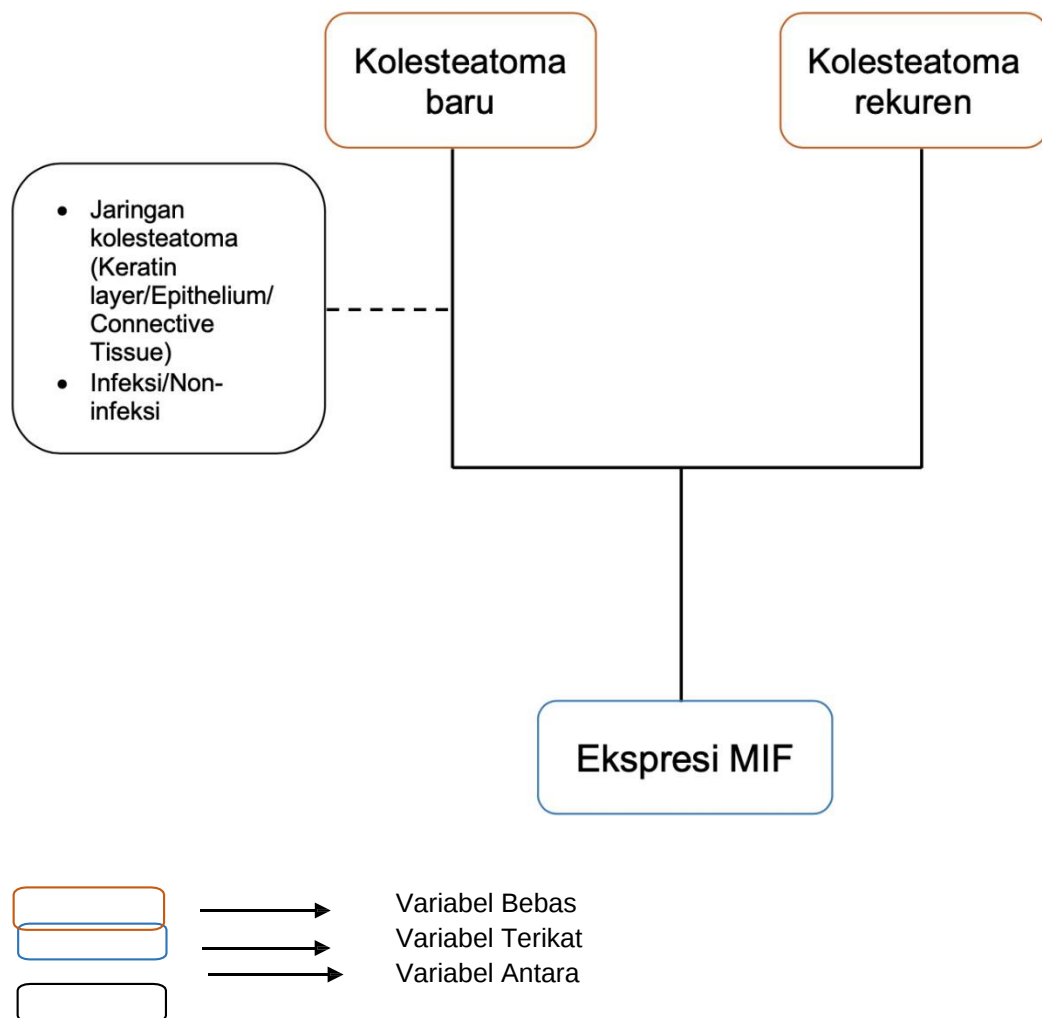
A (percentage of positive cells)	B (intensity of staining)	IRS score (multiplication of A and B)
0 = no positive cells	0 = no color reaction	0-1 = negative
1 = <10% of positive cells	1 = mild reaction	2-3 = mild
2 = 10-50% positive cells	2 = moderate reaction	4-8 = moderate
3 = 51-80% positive cells	3 = intense reaction	9-12 = strongly positive
4 = >80% positive cells	Final IRS score (A × B): 0-12	

II.5 Kerangka Teori



Gambar 2.9 Kerangka Teori

II.6 Kerangka Konsep



Gambar 2.10 Kerangka Konsep