

Laporan Penelitian**Hubungan kadar Interleukin-6 kolesteatoma dengan derajat kerusakan tulang pendengaran pasien otitis media supuratif kronis****I Ketut Hary Widyatama, Edi Handoko, Ahmad Dian Wahyudiono**

Bagian Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher

Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

Malang – Indonesia

ABSTRAK

Latar belakang: Kolesteatoma adalah lesi keratin non-neoplastik yang berhubungan dengan proliferasi sel epitel dengan karakteristik morfologi yang menyimpang. Otitis Media Supuratif Kronis (OMSK) yang disertai dengan adanya kolesteatoma dapat mengganggu keseimbangan antara pembentukan tulang dengan resorpsi tulang. Kolesteatoma dapat menghasilkan sitokin-sitokin seperti interleukin-6 (IL-6) yang berperan dalam proses destruksi tulang pendengaran. **Tujuan:** Mengetahui distribusi derajat kerusakan tulang pendengaran pada pasien OMSK dengan kolesteatoma, rerata kadar IL-6 pada kolesteatoma, dan adanya hubungan antara kadar IL-6 pada kolesteatoma dengan derajat kerusakan tulang pendengaran pada pasien OMSK dengan kolesteatoma. **Metode:** Penelitian ini melibatkan 6 pasien dengan OMSK dengan kolesteatoma yang dilakukan operasi mastoidektomi. Satu pasien menderita OMSK dengan kolesteatoma bilateral dan dilakukan operasi mastoidektomi pada kedua telinganya. Derajat kerusakan tulang pendengaran dinilai dengan menggunakan kriteria Saleh dan Mills, sedangkan kadar IL-6 pada kolesteatoma diukur dengan menggunakan instrumen ELISA. **Hasil:** Derajat kerusakan tulang pendengaran tertinggi yang ditemukan adalah derajat 3 (28,57%), sedangkan derajat kerusakan tulang pendengaran yang terbanyak adalah derajat 2 (42,86%). Kadar IL-6 pada kolesteatoma yang tertinggi adalah 2290 pg/mL, sedangkan rerata kadar IL-6 pada kolesteatoma adalah 1778,57±392,616 pg/mL. **Kesimpulan:** Kadar IL-6 pada kolesteatoma tidak berhubungan dengan derajat kerusakan tulang pendengaran pada pasien OMSK dengan kolesteatoma ($p=0,885$).

Kata kunci: Kadar IL-6 kolesteatoma, derajat kerusakan tulang pendengaran, OMSK dengan kolesteatoma.

ABSTRACT

Backgrounds: Cholesteatoma is non neoplastic keratinized lesion related to epithelial cell proliferation with deviated morphologic characteristic. Chronic Suppurative Otitis Media (CSOM) with cholesteatoma may cause imbalance between bone formation and resorption. Cholesteatoma may produce cytokines such as interleukin-6 (IL-6) which has a role in ossicle destruction. **Objectives:** To evaluate the distribution of ossicle destruction degree in CSOM with cholesteatoma patients, mean of IL-6 level in cholesteatoma and the relationship between IL-6 level in cholesteatoma and ossicle destruction degree in CSOM with cholesteatoma patients. **Methods:** This study involved 6 CSOM with cholesteatoma patients who underwent mastoidectomy. One patient had bilateral CSOM with cholesteatoma and underwent mastoidectomy in both ears. Ossicle destruction degree was determined by using Saleh and Mills criterias whereas IL-6 level in cholesteatoma was measured by using ELISA kit. **Results:** The highest ossicle destruction degree was the third degree (28.57%), whereas the most common ossicle destruction degree was the second degree (42.86%). The highest IL-6 level in cholesteatoma was 2290 pg/mL, whereas mean of IL-6 level in cholesteatoma was 1778.57 ± 392.616 pg/mL. **Conclusions:** IL-6 level in cholesteatoma didn't have relationship with ossicle destruction degree in CSOM with cholesteatoma patients ($p=0,885$).

Keywords: IL-6 level in cholesteatoma, ossicle destruction degree, CSOM with cholesteatoma.

Alamat Korespondensi: harywidyatama@gmail.com

PENDAHULUAN

Kolesteatoma adalah lesi keratin non-neoplastik yang berhubungan dengan proliferasi sel epitel dengan karakteristik morfologi yang menyimpang. Nama lain dari kolesteatoma adalah tumor epidermoid, kista epidermoid, dan kista inklusi epitel.¹ Kolesteatoma pertama kali dideskripsikan pada tahun 1683 oleh Du Verney^{2,3} yang ketika itu menyebut kolesteatoma dengan istilah “*steatoma*”. Istilah “kolesteatoma” dimunculkan tahun 1838 oleh ahli anatomi Jerman yang bernama Johannes Muller,^{2,4} pada saat itu, lesi tersebut dianggap sebagai tumor lemak yang menyerupai mutiara karena penampilan makroskopiknya.

Otitis Media Supuratif Kronis (OMSK) yang disertai dengan adanya kolesteatoma dapat mengganggu keseimbangan antara pembentukan tulang dengan resorpsi tulang. Penyakit ini berhubungan dengan kerusakan struktur telinga tengah maupun telinga dalam sehingga dapat menyebabkan tuli konduksi, tuli sensorineural, kelumpuhan saraf fasialis, gangguan fungsi vestibular, ataupun komplikasi intrakranial. Kerusakan yang terjadi disebabkan oleh karena kolesteatoma dapat tumbuh sendiri dan bersifat destruktif terhadap tulang dan jaringan lunak di sekitarnya.^{4,5}

Kuman penyebab infeksi pada OMSK memiliki faktor virulensi yang berperan dalam memicu sekresi IL-6. Proses inflamasi yang diakibatkan oleh infeksi yang terjadi pada OMSK akan menghasilkan *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α), *Interleukin-1* (IL-1), *Interleukin-6* (IL-6), *Interleukin-8* (IL-8), dan *Interferon- γ* (IFN- γ). Bagian perimatriks pada kolesteatoma mengandung limfosit, monosit, fibroblast, dan sel endotel yang merupakan sumber dari sitokin proinflamasi (TNF- α , IL-1, dan IL-6) dan imunoregulator (IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, *Tumor Growth Factor- β* (TGF- β) dan *Granulocyte Monocyte Colony Stimulating*

Factor (GM-CSF), serta mediator lain (*Receptor Activator of Nuclear κ B Ligand* (RANKL). Bagian matriks kolesteatoma juga merupakan tempat dihasilkannya IL-6. Sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1, dan IL-6 dapat mengaktifkan osteoklas (Ocs), menstimulasi keratinosit dan sel endotel, serta dapat mengaktivasi selektin dan integrin. Aktivasi osteoklas oleh sitokin-sitokin tersebut akan berlanjut pada proses resorpsi tulang.⁵⁻⁸

IL-6 merupakan sitokin proinflamasi yang termasuk dalam kelompok sitokin dengan 4 heliks. Pada sel target, IL-6 akan berinteraksi dengan kompleks reseptor yang terdiri dari *Interleukin-6 Receptor* (IL-6R) dan 2 molekul gp130. Pada proses resorpsi tulang, IL-6 akan mengaktifkan osteoblas (Obs) dan sel stroma sehingga sel-sel tersebut meningkatkan ekspresi RANKL dan melepaskan *Macrophage Colony Stimulating Factor* (M-CSF).⁹⁻¹¹

RANKL akan berinteraksi dengan reseptornya yang diekspresikan oleh prekursor osteoklas (pOcs). M-CSF akan berikatan dengan cFms yang juga diekspresikan oleh pOcs. Ikatan RANKL dan M-CSF dengan reseptornya akan menyebabkan terjadinya aktivasi dan diferensiasi pOcs menjadi Ocs. Ocs akan mengalami polarisasi dan melekat pada permukaan tulang, lalu memulai proses resorpsi.^{10,11}

Saat ini, obat penghambat IL-6 telah digunakan dalam terapi osteoporosis dan artritis rematoid oleh karena adanya peran IL-6 pada penyakit yang berhubungan dengan resorpsi tulang.⁶ Penelitian mengenai hubungan antara kadar IL-6 pada kolesteatoma dengan derajat kerusakan tulang pendengaran pada pasien OMSK dengan kolesteatoma belum pernah dilakukan di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Saiful Anwar (RSSA) sebelumnya. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi baru mengenai kolesteatoma dan efek yang ditimbulkannya.

METODE

Rancangan penelitian ini adalah observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan teknik *consecutive sampling*. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah pasien OMSK dengan kolesteatoma yang dilakukan operasi mastoidektomi dan dirawat di bagian THT-KL RSUD dr. Saiful Anwar, Malang, dengan kriteria eksklusi adanya keganasan pada telinga tengah yang mengalami OMSK dengan kolesteatoma.

Penelitian ini melibatkan 6 pasien dengan OMSK dengan kolesteatoma yang dilakukan operasi mastoidektomi. Satu pasien menderita OMSK dengan kolesteatoma bilateral dan dilakukan operasi mastoidektomi pada kedua telinganya. Derajat kerusakan tulang pendengaran dinilai dengan menggunakan kriteria Saleh dan Mills³ yaitu: rantai osikel masih utuh, inkus tererosi namun tidak sampai terjadi diskontinuitas rantai osikel, inkus dan suprastruktur stapes tererosi, kepala maleus dan inkus tidak ada lagi, dan suprastruktur stapes tererosi.

Kadar IL-6 pada kolesteatoma diukur dengan menggunakan instrumen ELISA. Berdasarkan jumlah area yang ditempati (epitimpanum, mesotimpanum, dan antrum), derajat invasi kolesteatoma dan granulasi dibagi menjadi 3 yaitu: bila melibatkan 1 area, bila melibatkan 2 area, dan bila melibatkan 3 area.⁵

Data kadar IL-6 pada derajat kerusakan tulang pendengaran 0-1 dan 2-3 dianalisis dengan menggunakan uji beda *independent t*. Hubungan antara kadar IL-6 pada kolesteatoma dengan derajat kerusakan tulang pendengaran dianalisis menggunakan uji korelasi *Pearson*.

HASIL

Tabel 1. Karakteristik umum subjek penelitian

Karakteristik umum	Derajat kerusakan tulang pendengaran	
	0-1	2-3
Usia (tahun)	19,00 ± 16,97	20,80 ± 9,49
0-10	1 (14,29%)	1 (14,29%)
11-20	0 (0%)	1 (14,29%)
21-30	0 (0%)	3 (42,86%)
31-40	1 (14,29%)	0 (0%)
Jenis kelamin		
Laki-laki	1 (14,29%)	1 (14,29%)
Perempuan	1 (14,29%)	4 (57,14%)
Pendidikan		
SD	1 (14,29%)	2 (28,57%)
SLTP	1 (14,29%)	1 (14,29%)
SLTA	0 (0%)	2 (28,57%)
Pekerjaan		
Karyawan Swasta		
Sales	0 (0%)	1 (14,29%)
Pelajar	1 (14,29%)	2 (28,57%)
Ibu rumah tangga	0 (0%)	1 (14,29%)
Tukang pelitir	1 (14,29%)	0 (0%)
Daerah asal		
Malang	0 (0%)	2 (28,57%)
Kediri	0 (0%)	2 (28,57%)
Probolingo	1 (14,29%)	1 (14,29%)
Blitar	1 (14,29%)	0 (0%)

Karakteristik umum subjek penelitian yang meliputi usia, jenis kelamin, pendidikan, pekerjaan, dan daerah asal disajikan pada tabel 1. Kerusakan tulang pendengaran derajat 0-1 ditemukan pada subjek dengan kelompok usia 0-10 tahun dan 31-40 tahun dalam jumlah yang sama yaitu masing-masing 1 (14,29%) subjek. Kerusakan tulang pendengaran derajat 2-3 paling banyak ditemukan pada subjek dengan kelompok usia

21-30 tahun yaitu sebanyak 3 (42,86%) subjek.

Kerusakan tulang pendengaran derajat 0-1 ditemukan pada subjek laki-laki dan perempuan dalam jumlah yang sama

yaitu masing-masing 1 (14,29%) subjek. Kerusakan tulang pendengaran derajat 2-3 lebih banyak ditemukan pada subjek perempuan daripada laki-laki yaitu 4:1 (57,14%:14,29%).

Tabel 2. Karakteristik umum subjek penelitian

Karakteristik klinis	Derajat kerusakan tulang pendengaran		p*
	0-1	2-3	
Lama otore (tahun)	10,50 ± 13,44	7,20 ± 8,16	0,694
Lama tuli (tahun)	7,71 ± 10,31	7,13 ± 8,22	0,940
Ambang dengar (dB)	32,50 ± 5,30	73,25 ± 21,88	0,056
Konduksi tulang (dB)	0,00 ± 14,14	22,50 ± 27,34	0,336
Kadar IL-6 (pg/mL)	1940,00 ± 353,55	1714,00 ± 426,29	0,542
Telinga			
Kanan	1 (14,29%)	0 (0%)	
Perforasi MT			
Total	0 (0%)	2 (28,57%)	
Atik	2 (28,57%)	3 (42,86%)	
Dinding MAE			
Destruksi	1 (14,29%)	4 (57,14%)	
Intak	1 (14,29%)	1 (14,29%)	
Jenis ketulian			
Sensorineural	0 (0%)	1 (14,29%)	
Konduksi	2 (28,57%)	4 (57,14%)	
Ro Schuller			
Radiolusen +	1 (14,29%)	2 (28,57%)	
Radiolusen -	1 (14,29%)	3 (42,86%)	
Hasil kultur			0,286
S. aureus	0 (0%)	1 (14,29%)	
K. pneumonia	0 (0%)	1 (14,29%)	
E. coli	0 (0%)	1 (14,29%)	
S. coagulase negative	2 (28,57%)	2 (28,57%)	
Derajat invasi kolesteatoma			0,014
1	0 (0%)	0 (0%)	
2	2 (28,57%)	0 (0%)	
3	0 (0%)	5 (71,43%)	
Derajat invasi granulasi			0,666
0 (granulasi -)	0 (0%)	1 (14,29%)	
1	0 (0%)	0 (0%)	
2	2 (28,57%)	2 (28,57%)	
3	0 (0%)	2 (28,57%)	

Kerusakan tulang pendengaran derajat 0-1 ditemukan pada subjek dengan pendidikan SD dan SLTP dalam jumlah yang sama yaitu masing-masing 1 (14,29%) subjek. Kerusakan tulang pendengaran derajat 2-3 lebih banyak ditemukan pada subjek yang memiliki tingkat pendidikan sampai SD dan SLTA dalam jumlah yang sama yaitu masing-masing 2 (28,57%) subjek.

Kerusakan tulang pendengaran derajat 0-1 ditemukan pada subjek dengan pekerjaan tukang pelitur dan pelajar dalam jumlah yang sama yaitu masing-masing 1 (14,29%) subjek. Kerusakan tulang pendengaran derajat 2-3 paling banyak ditemukan pada subjek dengan pekerjaan sebagai pelajar yaitu sebanyak 2 (28,57%) subjek.

Kerusakan tulang pendengaran derajat 0-1 ditemukan pada subjek yang berasal dari Probolinggo dan Blitar dalam jumlah yang sama yaitu masing-masing 1 (14,29%) subjek. Kerusakan tulang pendengaran derajat 2-3 lebih banyak ditemukan pada subjek yang berasal dari Malang dan Kediri dalam jumlah yang sama yaitu masing-masing 2 (28,57%) subjek.

Karakteristik klinis subjek penelitian yang meliputi lama otore, lama tuli, ambang dengar, konduksi tulang, kadar IL-6, sisi telinga yang mengalami OMSK dengan kolesteatoma, jenis perforasi membran timpani, kondisi dinding MAE, jenis ketulian, gambaran *Ro Schuller* dan hasil kultur sekret telinga, derajat invasi kolesteatoma, dan granulasi disajikan pada tabel 2.

Uji normalitas dengan uji *Saphiro-Wilk* menunjukkan bahwa lama otore, lama tuli, ambang dengar, konduksi tulang, dan kadar IL-6 subjek memiliki distribusi normal ($p>0,05$) sedangkan uji *Levene* menunjukkan bahwa varian masing-masing data tersebut adalah homogen ($p>0,05$). Hasil uji *independent t* menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan lama otore, lama tuli,

ambang dengar, konduksi tulang, dan kadar IL-6 yang bermakna antara subjek dengan derajat kerusakan tulang pendengaran 0-1 dengan subjek dengan derajat kerusakan tulang pendengaran 2-3 (semua $p>0,05$).

Kerusakan tulang pendengaran derajat 0-1 ditemukan pada telinga kanan dan kiri dalam jumlah yang sama yaitu masing-masing 1 (14,29%) subjek. Kerusakan tulang pendengaran derajat 2-3 ditemukan pada telinga kiri subjek yaitu sebanyak 5 (71,43%) subjek.

Kerusakan tulang pendengaran derajat 0-1 ditemukan pada subjek dengan perforasi atik yaitu sebanyak 2 (28,57%) subjek. Kerusakan tulang pendengaran derajat 2-3 lebih banyak ditemukan pada subjek dengan perforasi atik daripada subjek dengan perforasi total yaitu 3:2 (42,86%:28,57%).

Kerusakan tulang pendengaran derajat 0-1 ditemukan pada subjek dengan dinding MAE yang utuh maupun destruksi dalam jumlah yang sama yaitu masing-masing 1 (14,29%) subjek. Kerusakan tulang pendengaran derajat 2-3 lebih banyak ditemukan pada subjek dengan dinding MAE destruksi daripada subjek dengan dinding MAE utuh yaitu 4:1 (57,14%:14,29%).

Kerusakan tulang pendengaran derajat 0-1 ditemukan pada subjek dengan tuli konduksi yaitu sebanyak 2 (28,57%) subjek. Kerusakan tulang pendengaran derajat 2-3 lebih banyak ditemukan pada subjek dengan tuli konduksi daripada subjek dengan tuli sensorineural yaitu 4:1 (57,14%:14,29%).

Kerusakan tulang pendengaran derajat 0-1 ditemukan pada subjek dengan gambaran radiolusen (+) maupun (-) dalam jumlah yang sama yaitu masing-masing 1 (14,29%) subjek. Kerusakan tulang pendengaran derajat 2-3 lebih banyak ditemukan pada subjek dengan gambaran radiolusen (-) daripada subjek dengan gambaran radiolusen (+) yaitu 3:2 (42,86%:28,57%).

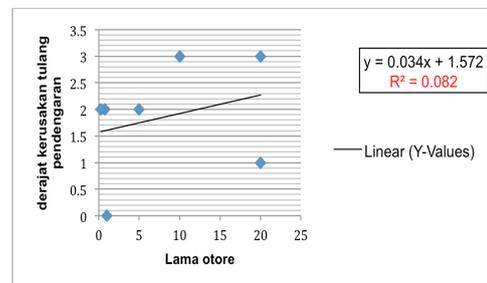
Kerusakan tulang pendengaran derajat 0-1 ditemukan pada subjek dengan hasil kultur kuman *S. coagulase negative* yaitu sebanyak 2 (28,57%) subjek. Kerusakan tulang pendengaran derajat 2-3 paling banyak ditemukan pada subjek dengan hasil kultur kuman *S. coagulase negative* yaitu sebanyak 2 (28,57%) subjek. Hasil uji *Fisher's Exact* menunjukkan tidak ada perbedaan jenis kuman yang bermakna antara subjek dengan derajat kerusakan tulang pendengaran 0-1 dengan subjek dengan derajat kerusakan tulang pendengaran 2-3 ($p=0,286$).

Kerusakan tulang pendengaran derajat 0-1 ditemukan pada subjek dengan invasi kolesteatoma derajat 2 yaitu sebanyak 2 (28,57%) subjek. Kerusakan tulang pendengaran derajat 2-3 ditemukan pada subjek dengan invasi kolesteatoma derajat 3 yaitu sebanyak 5 (71,43%) subjek. Hasil uji *Mann-Whitney* menunjukkan adanya perbedaan derajat invasi kolesteatoma yang bermakna antara subjek dengan derajat kerusakan tulang pendengaran 0-1 dengan subjek dengan derajat kerusakan tulang pendengaran 2-3 ($p=0,014$).

Kerusakan tulang pendengaran derajat 0-1 ditemukan pada subjek dengan invasi granulasi derajat 2 yaitu sebanyak 2 (28,57%) subjek. Kerusakan tulang pendengaran derajat 2-3 lebih banyak ditemukan pada subjek dengan invasi granulasi derajat 2 dan 3 dalam jumlah yang sama yaitu masing-masing 2 (28,57%) subjek. Hasil uji *Mann-Whitney* menunjukkan tidak ada perbedaan derajat invasi granulasi yang bermakna antara subjek dengan derajat kerusakan tulang pendengaran 0-1 dengan subjek dengan derajat kerusakan tulang pendengaran 2-3 ($p=0,666$).

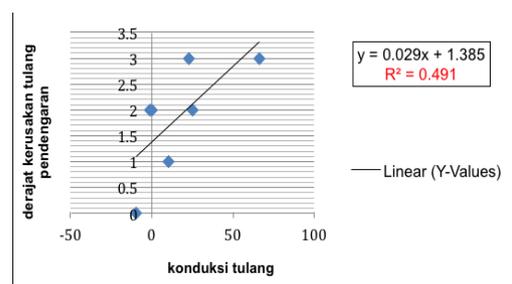
Uji linieritas hubungan antara lama otore dengan derajat kerusakan tulang pendengaran pada subjek penelitian menunjukkan bahwa $R^2=0,082$. Hal tersebut berarti sebesar 8,2% hubungan yang bisa dijelaskan dengan variabel ini, sedangkan

91,8% disebabkan oleh faktor lain (Gambar 1). Uji korelasi *Pearson* menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna ($p=0,267$).



Gambar 1. Grafik linieritas hubungan antara lama otore dengan derajat kerusakan tulang pendengaran pada subjek penelitian

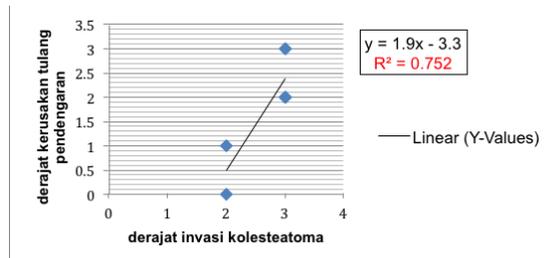
Uji linieritas hubungan antara konduksi tulang dengan derajat kerusakan tulang pendengaran pada subjek penelitian menunjukkan bahwa $R^2=0,491$. Hal tersebut berarti sebesar 49,1% hubungan yang bisa dijelaskan dengan variabel ini, sedangkan 50,9% disebabkan oleh faktor lain (Gambar 2). Uji korelasi *Pearson* menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna ($p=0,079$).



Gambar 2. Grafik linieritas hubungan antara konduksi tulang dengan derajat kerusakan tulang pendengaran pada subjek penelitian.

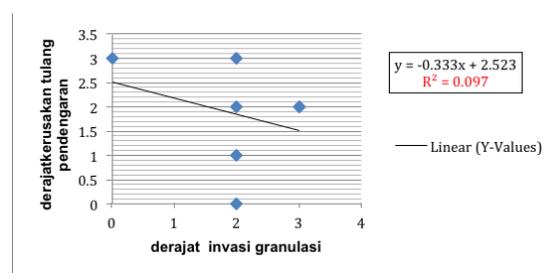
Uji linieritas hubungan antara derajat invasi kolesteatoma dengan derajat kerusakan tulang pendengaran pada subjek penelitian menunjukkan bahwa $R^2=0,752$. Hal tersebut berarti sebesar 75,2% hubungan yang bisa dijelaskan dengan variabel ini, sedangkan 24,8% disebabkan oleh faktor lain (Gambar 3). Uji korelasi *Spearman*

menunjukkan bahwa ada hubungan yang bermakna ($p=0,011$) dengan arah hubungan yang positif kuat ($r=0,828$). Artinya, semakin tinggi derajat invasi kolesteatoma, maka semakin tinggi derajat kerusakan osikel.



Gambar 3. Grafik linieritas hubungan antara derajat invasi kolesteatoma dengan derajat kerusakan tulang pendengaran pada subjek penelitian.

Uji linieritas dari hubungan antara derajat invasi granulasi dengan derajat kerusakan tulang pendengaran pada subjek penelitian menunjukkan bahwa $R^2=0,097$. Hal tersebut berarti sebesar 9,7% hubungan yang bisa dijelaskan dengan variabel ini, sedangkan 90,3% disebabkan oleh faktor lain (Gambar 4). Uji korelasi *Spearman* menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna ($p=0,572$).



Gambar 4. Grafik linieritas hubungan antara derajat invasi granulasi dengan derajat kerusakan tulang pendengaran pada subjek penelitian

Data distribusi derajat kerusakan tulang pendengaran pada subjek penelitian disajikan dalam tabel 3.

Tabel 3. Distribusi derajat kerusakan tulang pendengaran pada subjek penelitian

Derajat kerusakan tulang pendengaran	n(%)
0	1 (14,29%)
1	1 (14,29%)
2	3 (42,86%)
3	2 (28,57%)

Derajat kerusakan tulang pendengaran tertinggi yang ditemukan adalah derajat 3 yaitu sebanyak 2 (28,57%) subjek. Derajat kerusakan tulang pendengaran yang terbanyak adalah derajat 2 yaitu sebanyak 3 (42,86%) subjek.

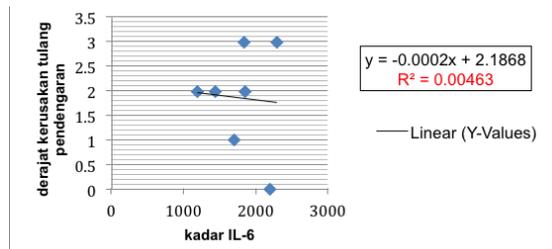
Data kadar IL-6 pada kolesteatoma subjek penelitian disajikan dalam tabel 4.

Tabel 4. Kadar IL-6 pada kolesteatoma subjek penelitian

No	Kadar IL-6 (pg/mL)	Rerata ± SD
1	1830	
2	2290	
3	1840	
4	1430	1778,57 ± 392,616
5	2190	
6	1180	
7	1690	

Kadar IL-6 pada kolesteatoma yang tertinggi adalah 2290 pg/mL. Rerata kadar IL-6 pada kolesteatoma subjek penelitian adalah 1778,57±392,616 pg/mL.

Uji linieritas hubungan antara kadar IL-6 pada kolesteatoma dengan derajat kerusakan tulang pendengaran pada subjek penelitian menunjukkan bahwa $R^2=0,004$. Hal tersebut berarti hanya sebesar 0,4% hubungan yang bisa dijelaskan dengan



Gambar 5. Grafik linieritas hubungan antara kadar IL-6 pada kolesteatoma dengan derajat kerusakan tulang pendengaran pada subjek penelitian

variabel ini, sedangkan 99,6% disebabkan oleh faktor lain (Gambar 5). Uji korelasi *Pearson* menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna ($p=0,885$).

DISKUSI

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui distribusi dan derajat kerusakan tulang pendengaran pada pasien OMSK dengan kolesteatoma, rerata kadar IL-6 pada kolesteatoma, serta hubungan antara kadar IL-6 pada kolesteatoma dengan derajat kerusakan tulang pendengaran pada pasien OMSK dengan kolesteatoma. Berikut ini akan dibahas karakteristik umum dan karakteristik klinis subjek penelitian, peran IL-6 terhadap kerusakan tulang, serta peran faktor lain terhadap kerusakan tulang pendengaran.

Karakteristik umum

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa jumlah subjek terbanyak adalah pada kelompok usia 21-30 tahun yaitu sebanyak 3 subjek (42,86%), diikuti kelompok usia 0-10 tahun sebanyak 2 subjek (28,57%), serta kelompok usia 11-20 dan 31-40 tahun dalam jumlah yang sama yaitu masing-masing 1 subjek (14,29%). Survei Kesehatan Indera Penglihatan dan Pendengaran Departemen Kesehatan yang dilakukan di Indonesia melaporkan bahwa dari seluruh penderita OMSK di Indonesia, sebanyak 20% (1,3 juta) di antaranya adalah anak usia sekolah

sedangkan 33,6% (2,2 juta) yang lain adalah usia produktif.¹² Shrestha et al¹³ menemukan bahwa jumlah pasien OMSK dengan kolesteatoma yang terbanyak adalah pada kelompok usia 11-20 tahun (33,3%), diikuti kelompok usia 21-30 tahun (25%), 31-40 tahun (16,7%), dan 0-10 tahun (8,3%).

Jumlah subjek laki-laki pada penelitian ini adalah 2 subjek (28,57%), sedangkan jumlah subjek perempuan adalah 5 subjek (71,43%). Shrestha et al¹³ menemukan bahwa jumlah pasien OMSK dengan kolesteatoma yang berjenis kelamin laki-laki lebih banyak 1,96 kali (66,3%) dibanding perempuan (33,7%). Penelitian yang dilakukan oleh *UK National Study of Hearing* menunjukkan bahwa jumlah pasien OMSK dengan kolesteatoma yang berjenis kelamin laki-laki sama saja dengan perempuan.

Karakteristik klinis

Semua subjek dalam penelitian ini mengalami gejala otore yang menetap atau berulang pada telinga yang mengalami OMSK. Rerata lama otore subjek dengan derajat kerusakan tulang pendengaran 0-1 adalah $10,50 \pm 13,44$ tahun sedangkan pada subjek dengan derajat kerusakan tulang pendengaran 2-3 adalah $7,20 \pm 8,16$ tahun. Literatur menyatakan bahwa OMSK ditandai dengan otore menetap atau berulang lebih dari 2 bulan.¹⁴⁻¹⁶ Analisis hubungan antara lama otore dengan derajat kerusakan tulang pendengaran pada subjek penelitian menunjukkan bahwa hanya sebesar 8,2% hubungan yang bisa dijelaskan dengan variabel ini, sedangkan 91,8% disebabkan oleh faktor lain. Selain itu, ternyata juga tidak ada hubungan yang bermakna antara lama otore dengan derajat kerusakan tulang pendengaran ($p=0,267$). Literatur menyebutkan bahwa banyak faktor yang mempengaruhi terjadinya kerusakan tulang pendengaran pada pasien OMSK dengan kolesteatoma.^{7,10,11}

Semua subjek dalam penelitian ini mengalami tuli. Setelah dilakukan pemeriksaan lebih lanjut ditemukan bahwa 1 subjek (14,29%) mengalami tuli sensorineural, sedangkan 6 lainnya (85,71%) mengalami tuli konduksi. Analisis hubungan antara konduksi tulang dengan derajat kerusakan tulang pendengaran pada subjek penelitian menunjukkan bahwa sebesar 49,1% hubungan yang bisa dijelaskan dengan variabel ini, sedangkan 50,9% disebabkan oleh faktor lain. Tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara konduksi tulang dengan derajat kerusakan tulang pendengaran ($p=0,079$). Hal ini menunjukkan bahwa tingginya konduksi tulang tidak berhubungan secara bermakna dengan tingginya derajat kerusakan tulang pendengaran, tetapi pada penelitian ini tuli sensorineural hanya ditemukan pada subjek dengan derajat kerusakan 2-3. Literatur menyatakan bahwa pada OMSK dapat terjadi tuli konduksi, apabila mengenai labirin dapat menyebabkan tuli sensorineural.

Semua subjek dalam penelitian ini mengalami perforasi MT. Perforasi MT yang ditemukan pada penelitian ini adalah perforasi total dan perforasi atik. Pada penelitian ini didapatkan 2 (28,57%) MT dengan perforasi total dan 5 (71,43%) MT dengan perforasi atik. Literatur menyebutkan bahwa pada OMSK dengan kolesteatoma didapatkan perforasi atik, marginal, atau total.^{14,17}

Dinding MAE subjek ada yang mengalami destruksi dan ada pula yang masih utuh. Pada penelitian ini didapatkan 5 (71,43%) dinding MAE subjek yang mengalami destruksi, sedangkan 2 (28,57%) lainnya masih utuh. Gambaran *Ro Schuller* subjek yang mengalami OMSK dengan kolesteatoma ada yang menunjukkan gambaran radiolusen (+) dan ada yang menunjukkan gambaran radiolusen (-). Gambaran radiolusen (+) menunjukkan adanya destruksi tulang. Pada penelitian ini didapatkan 3 (42,86%) *Ro Schuller* dengan gambaran radiolusen (+) dan 4 (57,14%) *Ro Schuller* dengan gambar-

an radiolusen (-). Literatur menyebutkan bahwa kolesteatoma dapat menghasilkan sitokin yang dapat memicu kerusakan tulang,⁵ sehingga pada OMSK dengan kolesteatoma dapat ditemukan adanya destruksi tulang yang tampak pada *Ro Schuller*.¹⁸

Hasil kultur sekret telinga subjek menunjukkan beberapa jenis kuman. Pada penelitian ini didapatkan kuman *Staphylococcus coagulase negative* pada 4 (57,14%) hasil kultur, sedangkan pada 3 (42,86%) hasil kultur yang lain masing-masing didapatkan kuman *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumonia*, dan *Escherichia coli*. Literatur menyebutkan bahwa kuman aerob yang paling umum ditemukan pada OMSK adalah *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulase negative*,^{15,17,19} dan kuman batang gram negatif seperti *Escherichia coli*, *Proteus sp*, dan *Klebsiella sp*. Kuman anaerob yang paling umum adalah *Bacteroides sp* dan *Fusobacterium sp*.^{17,19}

Derajat invasi kolesteatoma yang ditemukan pada subjek adalah derajat 2 dan 3. Invasi kolesteatoma derajat 2 ditemukan pada 2 (28,57%) subjek, sedangkan invasi kolesteatoma derajat 3 ditemukan pada 5 (71,43%) subjek. Analisis hubungan antara derajat invasi kolesteatoma dengan derajat kerusakan tulang pendengaran pada subjek penelitian menunjukkan bahwa sebesar 75,2% hubungan yang bisa dijelaskan dengan variabel ini, sedangkan 24,8% disebabkan oleh faktor lain. Selain itu, didapatkan hubungan bermakna yang positif kuat antara derajat invasi kolesteatoma dengan derajat kerusakan tulang pendengaran ($p=0,011$, $r=0,828$). Hal ini menunjukkan bahwa semakin luas paparan kolesteatoma, semakin besar kerusakan tulang pendengaran yang ditimbulkan. Literatur menyebutkan bahwa berdasarkan jumlah area yang ditempati, derajat invasi kolesteatoma dibagi menjadi 3. Kuczkowski et al⁵

menyatakan bahwa invasi kolesteatoma berperan dalam kerusakan tulang pendengaran.

Derajat invasi granulasi yang ditemukan pada subjek adalah derajat 2 dan 3, tetapi ada 1 (14,29%) subjek yang tidak terdapat jaringan granulasi. Invasi granulasi derajat 2 ditemukan pada 4 (57,14%) subjek sedangkan invasi granulasi derajat 3 ditemukan pada 2 (28,57%) subjek. Analisis hubungan antara derajat invasi granulasi dengan derajat kerusakan tulang pendengaran pada subjek penelitian menunjukkan bahwa sebesar 9,7% hubungan yang bisa dijelaskan dengan variabel ini, sedangkan 90,3% disebabkan oleh faktor lain. Selain itu, tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara derajat invasi granulasi dengan derajat kerusakan tulang pendengaran ($p=0,572$). Literatur menyebutkan bahwa pada OMSK dengan kolesteatoma dapat ditemukan adanya jaringan granulasi.^{14,16,17} Berdasarkan jumlah area yang ditempati, derajat invasi granulasi juga dibagi menjadi 3 (sama dengan kriteria derajat invasi kolesteatoma).

Tidak adanya hubungan yang bermakna antara derajat invasi granulasi dengan derajat kerusakan tulang pendengaran kemungkinan disebabkan karena kadar faktor-faktor osteoklastogenik (TNF- α , IL-6, dan IL-1) yang dihasilkan granulasi tidak sama dengan yang dihasilkan kolesteatoma. Literatur menyebutkan bahwa kadar TNF- α , IL-6, dan IL-1 yang dihasilkan granulasi lebih rendah secara signifikan dibandingkan dengan yang dihasilkan kolesteatoma.⁵

Distribusi derajat kerusakan tulang pendengaran pada subjek penelitian

Hasil pengamatan selama operasi mastoidektomi menunjukkan adanya kerusakan tulang pendengaran pada subjek. Pada penelitian ini ditemukan kerusakan tulang pendengaran dengan derajat 1 pada 1 subjek (14,29%), derajat 2 pada 3 subjek (42,86%),

derajat 3 pada 2 subjek (28,57%). Pada 1 subjek yang lain (14,29%) tidak ditemukan kerusakan tulang pendengaran. Literatur menyebutkan bahwa pada lebih dari 30% kasus, yang pertama kali mengalami dampak akibat kolesteatoma adalah tulang pendengaran. Tulang pendengaran yang paling sering mengalami kerusakan akibat kolesteatoma adalah inkus, diikuti oleh stapes.⁴ Dalam hal ini osteoklas distimulasi sitokin-sitokin tertentu seperti IL-6.^{10,11,20}

Kadar IL-6 pada kolesteatoma subjek penelitian

Pada analisis sampel kolesteatoma didapatkan adanya IL-6. Literatur menyebutkan bahwa perimatriks maupun matriks kolesteatoma dapat menghasilkan IL-6,5,8 TNF- α , IL-1 dan IL-6 didapatkan pada kolesteatoma dalam konsentrasi tinggi.^{10,11}

Sampel kolesteatoma pada penelitian ini disimpan dalam lemari pendingin bersuhu -20°C sebelum dianalisis. Hasil analisis dengan menggunakan *instrument*.

ELISA menunjukkan kadar IL-6 terendah adalah 1180 pg/ml, sedangkan kadar IL-6 tertinggi adalah 2290 pg/ml dengan rerata kadar IL-6 adalah 1778,57 \pm 392,616 pg/ml. Miyasato et al⁸ yang melakukan kultur matriks kolesteatoma sebelum melakukan analisis dengan *instrument* ELISA menemukan bahwa rerata kadar IL-6 pada kolesteatoma adalah 2729 pg/ml.

Hubungan antara kadar IL-6 pada kolesteatoma dengan derajat kerusakan tulang pendengaran pada subjek penelitian.

Analisis statistik terhadap hubungan antara kadar IL-6 pada kolesteatoma dengan derajat kerusakan tulang pendengaran pada pasien OMSK dengan kolesteatoma menunjukkan bahwa hanya sebesar 0,4% hubungan yang bisa dijelaskan dengan

variabel ini, sedangkan 99,6% disebabkan oleh faktor lain. Tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara kadar IL-6 pada kolesteatoma dengan derajat kerusakan tulang pendengaran pada pasien OMSK dengan kolesteatoma ($p=0,885$). Literatur menyebutkan bahwa banyak faktor yang mempengaruhi terjadinya kerusakan tulang pendengaran pada pasien OMSK dengan kolesteatoma, seperti kadar IL-6 pada perimatriks, derajat invasi kolesteatoma, IL-1, TNF- α , RANKL,^{5,10} serta kuman dan lain-lain.^{6,11}

Kadar IL-6 yang diukur dalam penelitian ini bukan kadar IL-6 pada tiap bagian kolesteatoma, tapi rerata dari seluruh bagian kolesteatoma. Literatur menyatakan bahwa kerusakan tulang pendengaran terjadi pada bagian yang menempel dengan perimatriks. Perimatriks mengandung sel-sel radang yang merupakan sumber sitokin pro inflamasi seperti IL-6, sehingga kadar IL-6 pada perimatriks dan derajat invasi kolesteatoma mempengaruhi derajat kerusakan tulang pendengaran. Selain itu, IL-6 bukan hanya dihasilkan oleh kolesteatoma, tetapi juga oleh proses inflamasi yang terjadi pada OMSK, serta oleh Obs yang berikatan dengan protein A *Staphylococcus aureus*.⁵⁻⁷

Pada penelitian ini tidak dilakukan pengukuran kadar TNF- α , IL-1, maupun RANKL. TNF- α dan IL-1 yang dihasilkan kolesteatoma maupun proses inflamasi berperan dalam proses kerusakan tulang pendengaran. Selain itu, RANKL yang dihasilkan oleh limfosit dalam jumlah besar dalam keadaan inflamasi dan juga dihasilkan oleh kolesteatoma memiliki peran dalam proses kerusakan tulang pendengaran.^{5,7,10,11}

Kerusakan tulang pendengaran terjadi melalui proses panjang. TNF- α dan IL-1 bersama dengan IL-6 mengaktifkan sel permukaan tulang sehingga sel tersebut meningkatkan ekspresi RANKL dan melepaskan M-CSF. RANKL akan berinteraksi dengan

reseptornya yang diekspresikan oleh pOcs sedangkan M-CSF akan berikatan dengan cFms yang juga diekspresikan oleh pOcs sehingga terjadi aktivasi dan diferensiasi pOcs menjadi Ocs. Ocs akan mengalami polarisasi dan melekat pada permukaan tulang. Terjadi pengasaman matriks tulang dan pelepasan enzim lisosom (*cathepsin K* dan MMP 9) dan terjadi degradasi matriks tulang. IL-1 juga berperan dalam menghambat apoptosis Ocs. Adanya gangguan dalam tahapan proses tersebut dapat mempengaruhi proses kerusakan tulang pendengaran.^{10,11,21}

Pada penelitian ini ditemukan 2 kuman gram positif yaitu *Staphylococcus aureus* dan *Staphylococcus coagulase negative* pada hasil kultur. Protein A *Staphylococcus aureus* dapat berikatan dengan TNFR1 pada permukaan Obs. Ikatan ini menyebabkan sekresi IL-6, aktivasi NF κ B, hambatan proliferasi, serta aktivasi jalur apoptosis. Sekresi IL-6 oleh Obs akan memicu proses kerusakan tulang Obs yang berperan dalam sintesa protein matriks tulang dan kalsifikasi akan mengalami hambatan proliferasi dan apoptosis. SdrG pada kuman *Staphylococcus coagulase negative* dapat berikatan dengan integrin pada permukaan Obs dengan perantaraan fibrinogen. Ikatan ini menghambat proliferasi Obs sehingga dapat mengganggu sintesa protein matriks tulang dan kalsifikasi.^{6,10,11}

Pada penelitian ini juga ditemukan 2 kuman gram negatif yaitu *Klebsiella pneumonia* dan *Escherichia coli*. LPS dari kuman gram negatif akan menstimulasi pOcs yang sudah terpapar RANKL untuk menghasilkan faktor-faktor osteoklastogenik (TNF- α , IL-6, dan IL-1) yang memicu pembentukan Ocs secara autokrin dan parakrin. Pada kondisi tersebut pembentukan Ocs juga dipicu oleh peningkatan ekspresi TNFR1, TNFR2, dan IL-1R1 yang akan meningkatkan respon pOcs terhadap TNF- α dan IL-1.¹¹

Pada penelitian ini tidak ditemukan kuman *Pseudomonas aeruginosa*. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh penggunaan obat golongan kuinolon khususnya siprofloksasin pada subjek penelitian sebelum dilakukan pengambilan sampel kultur. Literatur menyebutkan bahwa antibiotik golongan kuinolon lebih efektif dalam penanganan OMSK dibanding golongan lain. Lebih dari 50% isolat *Pseudomonas aeruginosa* sensitif terhadap siprofloksasin dan sekitar 44% sensitif terhadap levofloksasin.¹⁵

Dapat disimpulkan bahwa derajat kerusakan tulang pendengaran yang paling banyak ditemukan dalam penelitian ini adalah derajat 2 (42,86%), sedangkan derajat kerusakan tulang pendengaran yang paling tinggi dalam penelitian ini adalah derajat 3 (28,57%). Rerata kadar IL-6 pada kolesteatoma yang ditemukan dalam penelitian ini adalah 1778,57±392,616 pg/ml. Kadar IL-6 pada kolesteatoma tidak berhubungan dengan derajat kerusakan tulang pendengaran pada pasien OMSK dengan kolesteatoma.

Pada masa yang akan datang akan lebih baik apabila dilakukan penelitian dengan melakukan kultur kolesteatoma serta memisahkan bagian-bagiannya untuk melihat kadar IL-6 pada perimatriks kolesteatoma dan hubungannya dengan derajat kerusakan tulang pendengaran pada pasien OMSK dengan kolesteatoma. Selain itu, diperlukan penelitian lain yang ditujukan untuk melihat interaksi antara IL-6, IL-1, dan TNF- α tersebut dalam proses kerusakan tulang pendengaran serta hubungan antara kadar IL-1 dan TNF- α pada kolesteatoma dengan derajat kerusakan tulang pendengaran pada pasien OMSK dengan kolesteatoma.

DAFTAR PUSTAKA

1. Frickmann H and Zautner AE. Cholesteatoma a potential consequence of chronic middle ear inflammation. *Otolaryngology* 2012; S5(001): 1-8.
2. Zarandy MM and Rutka J. Cholesteatoma and Its Complications in Diseases of The Inner Ear. Berlin: Springer-Verlag. 2010; 9 -17
3. Vital V. Pediatric Cholesteatoma: Personal Experience and Review of The Literature. *Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2011; 45:5-14.
4. Chang P, Kim S. Cholesteatoma - diagnosing the unsafe ear. *Aust Fam Physician* 2008; 37(8):631-8.
5. Kuczkowski J, Sakowicz BM, Izycka SE, Mikaszewski B, Pawelczyk T. Expression of tumor necrosis factor- α , interleukin-1 α , interleukin-6 and interleukin-10 in chronic otitis media with bone osteolysis. *ORLI* 2011;73:93-99.
6. Claro T. Molecular mechanism underlying staphylococcal induced osteomyelitis. *RCSI* 2012; 2:98-114; 3: 136-53; 4:166-78.
7. Mitchell RN. Acute and chronic inflammation. In: Mitchell RN, Kumar V, Abbas AK, Fausto N editors. *Pocket companion to Robbins and Cotran pathologic basis of disease*. 7th ed. Singapore: Elsevier, 2008. p.29-56
8. Miyasato M, Takeno S, Hirakawa K. Expression of RANKL and proliferation abilities of cultured Human middle ear cholesteatoma epithelial cells. *Hiroshima J Med Sci* 2013; 62(1):1-6.
9. Scheller J, Rose JS. Interleukin-6 and it's receptor: from bench to bedside. *Med Microbiol Immunol* 2006; 195:173-83.
10. Rucci N. Molecular biology of bone remodelling. clinical cases in mineral and bone metabolism. 2008; 5(1):49-56.
11. Nason R, Jung JY, Chloe RA. Lipopolysaccharide - induced osteoclastogenesis from mononuclear precursors: a mechanism for osteolysis in chronic otitis. *JARO* 2009; 10:151-60.
12. Soetjipto D. Otitis Media Supuratif Kronik (OMSK). Komite Nasional Penanggulangan Gangguan Pendengaran dan Ketulian. 2007. <http://www.ketulian.com/v1/web/index.php?to=article&id=13>. Diakses tanggal 11 September, 2013.
13. Shrestha BL, Shrestha I, Amatya RC.

- Comparison of clinical presentation between chronic otitis media mucosal with squamous. *Kathmandu Univ Med J* 2010; 9(32):387-91.
14. Helmi. *Otitis Media Supuratif Kronis*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, 2005. p. 5: 55-72.
 15. Cunningham M, Guardiani E, Kim HJ, Brook I. *Otitis Media*. *Future Microbiol* 2012; 7(6): 733-53.
 16. Pajor A, Danilewicz M, Jankowski A, Durko T. Participation of mast cells in chronic otitis media. *Folia Histochem Cytobiol* 2011; 49(3):479-85.
 17. Dhingra PL, Dhingra S, Dhingra D. *Disease of the ear, nose and throat*. 5th ed. New Delhi: Elsevier, 2010. p.75-83
 18. Ataman TS. Cholesteatoma of the tympanic part of the temporal bone. *The Int Tinnitus J* 2007; 13(1):45-8.
 19. Chloe RA, Nason R. Chronic otitis media and cholesteatoma. In: Snow JB, Wackym PA, editors. *Ballenger's Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 17th ed. Shelton-Connecticut: BC Decker, 2009. p.17:217-27
 20. Helgaland T, Engelen B, Olsnes C, Aarstad HJ, Vassbotn FS. In vitro cholesteatoma growth and secretion of cytokines. *Acta Otolaryngol* 2010; 130:815-9.
 21. Hernandez GI, Alobera GM, Pingarron MC, Jerez LB. Physiological bases of bone regeneration II. The remodelling process. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11(2):E151-7.