

MEKANISME IMUN TERBENTUKNYA KOLESTEATOMA

Olivia C. P. Pelealu

Bagian Telinga Hidung Tenggorokan-Bedah Kepala Leher
Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado
Email: liv_dr@yahoo.com

Abstract: Chronic suppurative otitis media associated with cholesteatoma is still a problem that causes high morbidity and mortality. That is due to the cholesteatoma destruction of surrounding bony structures that leads to fatal complications. Cholesteatoma acts benign but is a destructive middle ear tumor. It is characterized by hyperproliferative keratinocytes associated with a progressive and destructive accumulation of desquamated epithelia and keratin in the middle ear or other parts of temporal bones with pneumatization. There are four theories of cholesteatoma: invagination, invasion, metaplasia, and implantation. The main mechanisms of bone destruction are mechanical due to a pressure effect, biochemical factors, and cellular factors related to both innate and adaptive immunities. These immune responses are regulated by immune cells, cytokines, adhesive molecules, degrading enzymes, and osteoclasts.

Key words: cholesteatoma, proliferative, bone resorption, cytokines, osteoclast

Abstrak: Otitis media supuratif kronis dengan kolesteatoma masih merupakan masalah penyebab morbiditas dan mortalitas yang cukup tinggi. Hal ini disebabkan karena kolesteatoma dapat menyebabkan destruksi tulang sekitarnya, sehingga mudah mengakibatkan komplikasi fatal. Kolesteatoma menyerupai tumor jinak telinga tengah tetapi bersifat destruktif. Kelainan ini ditandai oleh adanya hiperproliferasi keratinosit disertai akumulasi deskuamasi epitel atau keratin di dalam telinga tengah atau bagian lain tulang temporal yang berpneumatisasi, yang bersifat progresif dan destruktif. Terdapat empat teori pembentukan kolesteatoma yaitu metaplasia, invaginasi, invasi, dan implantasi. Terjadinya destruksi tulang melalui faktor mekanis akibat efek penekanan, faktor biokimia, dan faktor seluler yang berkaitan dengan respon imun alamiah maupun adaptif yang diatur oleh sel-sel imun, sitokin, molekul adhesif, enzim degradasi, dan osteoklas.

Kata kunci: kolesteatoma, proliferasi, resorpsi tulang, sitokin, osteoklas

Otitis media supuratif kronik (OMSK) masih merupakan masalah kesehatan masyarakat di daerah berkembang. Berdasarkan beratnya penyakit, OMSK dapat dikelompokkan atas benigna (*non-dangerous type*) dan maligna (*dangerous type*). Sebagian besar OMSK maligna disebabkan oleh adanya kolesteatoma, yang dapat menimbulkan berbagai komplikasi antara lain meningitis, abses otak, labirintitis, dan paresis saraf fasialis.¹⁻³

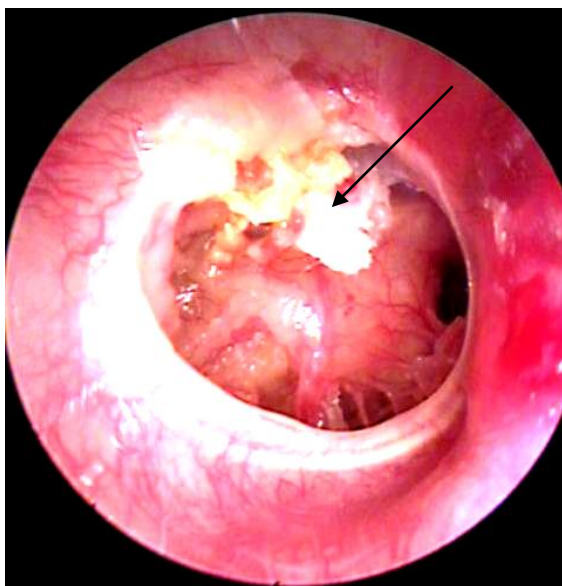
Pada OMSK terdapat perforasi membran timpani yang menetap baik di daerah

sentral, marginal, atau atik. Perforasi yang terjadi merupakan faktor predisposisi untuk terjadinya infeksi berulang, karena selain terjadi perubahan pada tuba Eustachius dan kavum timpani, telinga tengah tidak terlindungi dari luar. Perubahan mukosa yang dapat terjadi pada OMSK yaitu granulasi dan kolesteatoma.⁴

Kolesteatoma terdiri dari epitel berlapis gepeng, berkeratin, dengan akumulasi deskuamasi epitel atau keratin di dalam telinga tengah atau bagian lain tulang temporal yang berpneumatisasi. Struktur kole-

steatoma tampak seperti kista.⁵⁻⁷ Kolesteatoma bersifat progresif dan destruktif, dan bisa terjadi kongenital maupun didapat.^{5,8} Kolesteatoma kongenital terjadi karena perkembangan dari proses inklusi pada masa embrional atau dari sel-sel epitel embrional. Pada keadaan ini, kolesteatoma ditemukan di bagian belakang dari membran timpani yang intak, tanpa berlanjut ke saluran telinga luar, serta tanpa adanya faktor-faktor lain seperti perforasi membran timpani atau adanya riwayat infeksi pada telinga. Koleostoma tampak berupa kista epitel berwarna putih yang timbul di dalam salah satu tulang kepala (biasanya temporal) tanpa kontak dengan telinga luar, sering pada bagian anterior mesotimpanum atau daerah sekitar tuba Eustachius (Gambar 1).^{9,10}

Terdapat beberapa teori yang mendukung terjadinya kolesteatoma didapat (*acquired*), yaitu teori metaplasia, invaginasi, invasi, dan implantasi.^{11,12} Kolesteatoma didapat mempunyai dua bentuk, yaitu bentuk primer dan sekunder. Faktor terpenting dari kolesteatoma didapat, baik primer maupun sekunder, ialah epitel berlapis gepeng dan keratinisasi yang tumbuh melewati batas normal. Kolesteatoma didapat primer merupakan manifestasi dari perkembangan membran timpani yang retraksi (teori in-



Gambar 1. Kolesteatoma di daerah atik (anak panah). Sumber: Ghorayeb, 2006.¹⁰

vaginasi). Kolesteatoma didapat sekunder sebagai konsekuensi langsung dari trauma atau infeksi yang menyebabkan perforasi membran timpani.⁹

Kolesteatoma merupakan penyebab utama terjadinya komplikasi pada OMSK, karena mengakibatkan destruksi tulang pada kavum timpani, mastoid, dan daerah sekitarnya. Hal ini memudahkan terjadinya komplikasi baik intratemporal maupun intrakranial. Meskipun kolesteatoma bukan suatu keganasan tetapi bersifat menyerupai keganasan karena dapat menghancurkan daerah sekitarnya dan dapat rekuren setelah operasi.¹³

PEMBENTUKAN KOLESTEATOMA

Pada koleostoma kongenital, teori yang sering digunakan ialah teori kegagalan involusi dan teori metaplasia. Pada teori pertama kegagalan involusi, penebalan epitel ektodermal pada bagian proksimal ganglion genikulatum terjadi selama masa perkembangan fetus. Involusi yang seharusnya terjadi pada waktu 33 minggu intrauterin tidak terjadi. Epitel ini berasal dari jaringan ektodermal yang terbentuk pada minggu ke 10 intrauterin tanpa fungsi khusus. Bila tidak diresorpsi, maka struktur ini akan tertinggal dan diperkirakan dapat membentuk kolesteatoma. Teori kedua berpijak pada metaplasia yang terjadi dalam kavum timpani.^{9,14}

Terdapat beberapa teori mengenai terbentuknya kolesteatoma didapat, yaitu:^{9,11,12,15}

1. Metaplasia dari lapisan epitel telinga tengah akibat infeksi: teori ini melibatkan perubahan atau transformasi dari epitel selapis kubis menjadi epitel berlapis gepeng berkeratin akibat dari otitis media kronik atau rekuren. Beberapa faktor lain yang dapat menyebabkan metaplasia, yaitu merokok, vitamin A, progesteron, serta variasi kadar CO₂ dan O₂.
2. Retraksi atau kolaps membran timpani sehingga terjadi invaginasi akibat disfungsi tuba Eustachius. Teori ini didasarkan pada adanya kantung epitel gepeng yang berasal dari retraksi membran

timpani pars flasida. Reaksi peradangan pada ruang Prussack yang biasanya akibat ventilasi buruk dapat menyebabkan kerusakan membran basal sehingga terjadi pertumbuhan dan proliferasi tangkai sel epitel ke dalam. Terbentuk kantong atau kista epitel skuamosa dalam telinga tengah kemudian terbentuk lapisan deskuamasi epitel dengan kristal kolestrin mengisi kantong. Matriks epitel kemudian meluas ke ruang-ruang dalam telinga tengah dan mastoid. Kantung retraksi ini dapat berkembang karena akumulasi debris, infeksi, inflamasi, dan akhirnya terbentuk kolesteatoma. Perkembangan kolesteatoma bermula dari pars flasida.

3. Invasi hiperplasia dari lapisan basal kulit liang telinga ke dalam telinga tengah melalui perforasi marginal atau atik membran timpani.
4. Implantasi: pembentukan kolesteatoma yang berkembang dari implantasi kulit secara iatrogenik di dalam telinga tengah atau membran timpani akibat proses pembedahan, benda asing, atau trauma akibat ledakan.

MEKANISME TERBENTUKNYA KOLESTEATOMA

Perkembangan kolesteatoma dibagi menjadi dua fase yaitu fase aktif dan pasif. Fase aktif ditandai dengan penetrasi dan proliferasi sel-sel basal epidermis ke jaringan ikat subepitelial. Fase pasif ditandai dengan terjadinya pembesaran kantung kolesteatoma yang tergantung luas permukaan deskuamasi dari matriks.¹⁶

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

1. Proses mekanis berkaitan dengan tekanan oleh tumor.
2. Faktor biokimiawi yang berkaitan dengan elemen bakteri, produk jaringan granulasi seperti kolagenase, asam hidrolase, sitokin (IL-1 α , IL-6, IL-8, TNF α , INF- β) dan *growth factors*.

3. Faktor seluler yang diinduksi oleh aktivitas osteoklas. Osteoklas dalam matriks kolesteatoma mengeluarkan asam fosfatase, kolagenase, dan enzim proteolitik lain seperti *matrix metalloproteinases (MMPs)*, *calpain types I-II*, *cysteine proteinase cathepsin B*, dan *cysteine proteinase cathepsin K* yang meresorpsi produk tulang. Selanjutnya osteoklas dapat diaktivasi oleh infeksi, tekanan, dan sel Langerhans melalui mekanisme imun.^{4,7,12}

Peran protein p53 dalam pembentukan kolesteatoma

Kolesteatoma merupakan sejenis tumor jinak yang ditandai oleh hiperproliferasi epitel dan akumulasi progresif dari keratin. Homeostatis pertumbuhan keratinosit tergantung pada koordinasi kontrol proliferasi sel dan kematian sel terprogram (apoptosis). Pada kolesteatoma perlang-sungan koordinasi ini tidak seimbang. Apoptosis ditentukan oleh kelompok gen yang mengatur stimulasi dan inhibisi. Salah satunya yang penting ialah protein p53 yang dapat mengaktifkan program kematian sel melalui sistein protease kaskade yang disebut kaspase. Dari beberapa jenis kaspase, kaspase-3 merupakan penanda (*marker*) penting yang menunjukkan sedang berlangsungnya proses apoptosis. Gen p53 mempunyai fungsi yang lain yaitu dapat mengontrol penghambatan mitosis. Bagian yang dihambat p53 ialah pada tahap G1 yang melibatkan regulasi p21 yang merupakan inhibitor *cyclin-dependent kinase*. Fungsi ganda dari p53 ini yang membuatnya menarik untuk dipelajari sehubungan dengan pembentukan dan perkembangan kolesteatoma. Beberapa kontroversi yang masih diperdebatkan yaitu mengenai ekspresi p53 dan derajat apoptosis pada kolesteatoma; demikian juga mengenai derajat proliferasi sel dan ekspresi p53.¹⁷

Hiperproliferasi keratinosit oleh *carcinoembryonic antigen (CEA)*

Sampai saat ini patofisiologi ter-

bentuknya kolesteatoma masih belum jelas. Pada penelitian Babic dan Milosavljevic ditemukan *carcinoembryonic antigen* (CEA) pada epitel berlapis gepeng kolesteatoma serta sel endotel pembuluh darah dan lamina propria mukosa telinga tengah penderita otitis media supuratif kronis. CEA adalah glikoprotein permukaan sel yang merupakan bagian superfamili immunoglobulin, yang belakangan ini sering disebut juga bagian dari *intercellular adhesive molecules* (ICAMs). Otitis media kronis dengan kolesteatoma merupakan penyakit invasif yang menyebabkan destruksi struktur mukosa dan tulang di dalam telinga tengah. Beberapa penelitian menunjukkan CEA terekspresi pada inflamasi kronik dan dapat menginduksi terjadinya hiperproliferasi keratinosit. Jadi adanya CEA dianggap menginduksi terjadinya hiperproliferasi keratinosit sehingga terbentuk kolesteatoma.¹⁸

Peran *growth factor* terhadap kolesteatoma

Proses patologi yang sangat penting dari kolesteatoma ialah proliferasi aktif dari sel epitel yang kemungkinan distimulasi oleh beberapa *growth factor*. *Keratinocyte growth factor* (KGF) dan reseptornya *keratinocyte growth factor receptor* (KGFR) diduga berperan dalam aktivitas proliferasi sel dan rekurensi kolesteatoma. KGF merupakan bagian dari *fibroblast growth factor* (FGF) yang bekerja sebagai mediator pertumbuhan epitel. Ikatan KGF dan KGFR akan memicu sinyal transduksi yang akan menstimulasi proliferasi sel.¹⁹

Ekspresi sitokeratin

Hiperproliferasi dari kolesteatoma cukup sering dibahas tanpa melibatkan pola ekspresi sitokeratin. Ekspresi sitokeratin 4, 10, 13, 14, 16, dan 19 bisa menunjukkan hiperproliferasi kolesteatoma pada lapisan tertentu. Sitokeratin 10 (*cytokeratin 10*, CK 10) merupakan tanda perluasan dari kolesteatoma; CK 14 pada basal keratinosit; dan CK 19 di keratinosit pada stratum basal epidermis.¹⁵

PATOLOGI AKIBAT KOLESTEATOMA

Beberapa kepustakaan masih menyatakan mengenai erosi tulang kolesteatoma yang disebabkan oleh proses mekanis berkaitan dengan tumor.⁴ Kontroversi yang ada sekarang ini bahwa yang berperan pada erosi tulang ialah enzim osteolitik atau kolagenase yang disekresi oleh jaringan ikat subepitel dan bukan karena proses mekanis.⁹

Erosi tulang akibat aktivitas osteoklas

Kolesteatoma merupakan kista epidermoid yang dapat berekspansi dan menyebabkan komplikasi karena menimbulkan erosi pada tulang sekitarnya. Hal ini dapat menyebabkan destruksi dari tulang-tulang pendengaran dan kapsul labirin yang diikuti dengan penurunan pendengaran, disfungsi vestibuler, kelumpuhan nervus fasialis dan komplikasi intrakranial. Resorpsi tulang yang terjadi biasanya di daerah perimatriks kolesteatoma dan disebabkan oleh aktivitas osteoklas. Lapisan perimatriks dari kolesteatoma menunjukkan aktivitas enzim yang berbeda, diantaranya lisosomal ekso-glisosidase. Aktivitas enzim ini secara signifikan lebih tinggi dibandingkan pada jaringan normal.²⁰

Peran osteoklas cukup menonjol dalam resorpsi tulang pada kolesteatoma. Osteoklas adalah makrofag spesifik yang terdapat pada permukaan tulang. Osteoklas yang matur akan diaktifkan oleh sinyal tertentu sehingga menyebabkan terjadinya resorpsi tulang. Mediator inflamasi seperti interleukin-1 α dan interleukin-1 β serta *tumor necrosis factor α* dan *growth factor* yang dikeluarkan kolesteatoma akan mengaktifkan pelepasan osteoklas dan resorpsi tulang.²¹

Peran enzim proteolitik dalam erosi tulang

Salah satu enzim proteolitik yang berperan dalam erosi tulang pada kolesteatoma adalah *matrix metalloproteinase* (MMPs) yang biasanya diproduksi oleh beberapa tipe sel yang berbeda seperti fibroblas, keratinosit, makrofag dan sel endotelial.

MMPs berperan penting dalam proses remodeling normal, dalam percepatan destruksi pada beberapa penyakit, dan pada mekanisme resorpsi tulang. Enzim ini berperan dalam merusak matriks ekstrasel.^{20,21} Selain MMPs terdapat beberapa jenis *matrix degrading proteinase* seperti asam fosfatase, *calpain* tipe I dan II, sistein proteinase *cathepsin B* dan *K*. Yang terakhir ditemukan yaitu *cathepsin K* berperan cukup penting dalam resorpsi tulang karena menyebabkan degradasi dari *major bone collagen* tipe 1 dalam jumlah besar dan juga matriks tulang osteonektin. *Cathepsin K* tidak ditemukan dalam matriks tetapi dalam osteoklas.²²

Stratum korneum dari kolesteatoma mengandung matriks kolesteatoma dalam jumlah besar. Membran ini berfungsi untuk proses difusi dan penetrasi. Dugaan lain timbulnya kolesteatoma ialah infeksi yang menyebabkan perubahan pada membran sehingga terjadi perubahan dalam metabolisme lipid, peningkatan proliferasi sel, peningkatan aktivitas enzim, dan mungkin menyebabkan pengeluaran sitokin dan molekul inflamasi lainnya. Diduga stimulus internal atau eksternal yang menyebabkan terjadinya hal-hal di atas, tetapi masih belum dapat dipastikan penyebabnya.²¹

Beberapa enzim seperti manosidase, galaktosidase, fukosidase dan heksosaminidase dapat menyebabkan degradasi pada komponen matriks ekstraseluler kulit dan tulang sehingga akhirnya terjadi resorpsi tulang. Kolesteatoma juga memproduksi enzim lisosomal proteolitik yang dapat menyebabkan destruksi jaringan.²⁰

PERAN RESPON IMUN DALAM PEMBENTUKAN KOLESTEATOMA

Respon imun dianggap bertanggung jawab atas kesalahan pertumbuhan epitel pada kolesteatoma di telinga tengah.²³ Secara histopatologi, kolesteatoma terdiri dari epitel gepeng berkeratin dan jaringan penyambung termasuk fibroblas dan kolagen dengan infiltrasi limfosit dan makrofag. Keratin yang menyebabkan degradasi jaringan diawali oleh peran

makrofag dalam imunitas adaptif. Aktivasi makrofag yang dimungkinkan oleh limfokin membangkitkan spesies oksigen reaktif, berbagai enzim hidrolitik, dan sitokin pada jaringan inflamasi yang akhirnya menyebabkan resorpsi tulang.²⁰

Sitokin yang mempengaruhi kolesteatoma

Gambaran histopatologi yang terpenting dari kolesteatoma ialah matriks kolesteatoma, sel-sel imun, dan perimatriks (stroma). Patogenesis dari kolesteatoma masih kontroversial tetapi penemuan mediator-mediator inflamasi dan molekul penghubung intersel menjelaskan mengenai aspek imunologik pertumbuhan kolesteatoma. Bukti menunjukkan bahwa pertumbuhan kolesteatoma tergantung pada interaksi antara dua populasi sel utama di dalam kavum timpani. *Granulocyte-macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF) ialah sitokin yang menstimulasi proliferasi dan sintesis protein dari keratinosit yang terdapat pada lapisan supra basal epitel kolesteatoma yang juga diekspresikan oleh monosit dan fibroblas, ditemukan menginfiltrasi jaringan sub-epitel. Produksi beberapa sitokin secara berlebihan seperti IL-1 α dan IL-1 β ditemukan pada epitel kolesteatoma dan stroma. IL-6 didapatkan dalam stroma dan matriks kolesteatoma. Sitokin ini memengaruhi proliferasi epitel dan resorpsi tulang yang terjadi pada kolesteatoma. TGF- α dan reseptornya EGFR dideteksi di seluruh lapisan dari matriks kolesteatoma dan perimatriks. Proliferasi dari matriks kolesteatoma mungkin ditimbulkan oleh mekanisme imunologik.²⁴

Molekul adhesi dan sitokin berperan penting dalam regulasi sel dan aktivasi jaringan, baik dalam keadaan fisiologik maupun patologik. Sitokin dan molekul adhesi berperan penting dalam migrasi leukosit melalui aliran darah tepi ke jaringan, serta berperan dalam menginduksi dan mempertahankan proliferasi limfosit dan keratinosit. Hal ini terjadi di daerah perimatriks. Sitokin dan molekul adhesif

didapatkan pada stadium aktif dari kolesteatoma.²⁴

Pada perimatriks, sel endotel mengekspresikan molekul ICAM-1 dan ELAM-1 yang berperan dalam sel-sel inflamasi dan respons imunologi. Lapisan basal dari matriks mengekspresikan ICAM-1 meskipun tidak kontinyu. ICAM-1 merupakan ligan fisiologik dari integrin LFA-1 yang diekspresikan oleh leukosit. Keduanya berperan penting dalam reaksi inflamasi pada epitel stroma kolesteatoma. Terdapat juga peningkatan ekspresi IFN γ R pada seluruh lapisan epitel kecuali lapisan paling superfisial. Peningkatan ekspresi ini menyatakan bahwa hiperproliferasi dari epitel diperantarai oleh limfokin. IFN γ memfasilitasi sintesis keratinosit melalui TGF- α , dan juga menginduksi ekspresi molekul adhesi di antara epitel sehingga akhirnya menunjang kelanjutan aktivasi limfosit.²⁴

Tidak adanya imunoreaktif dari IL-4, IL-4R, IL-10, dan IL-10R menunjukkan bahwa reaksi inflamasi dari kolesteatoma dikontrol oleh limfosit Th-1. Semua ekspresi molekul dan sitokin yang ditemukan mengindikasikan kolesteatoma stadium aktif dan menggambarkan interaksi antara sitokin dan epitel; hal ini menunjukkan proliferasi yang diperantarai respon imun. Pengaruh respon imun humoral tidak didapatkan dalam pembentukan kolesteatoma.²⁴

Beberapa faktor yang dapat dihubungkan dengan inflamasi akibat respon imun yang diperantarai oleh sel-sel *celluler mediated inflammatory reaction* terlihat secara histopatologik dalam perimatriks kolesteatoma, seperti sitokin proinflamasi IL-1 dan TNF- α .²³

Ekspresi defensin pada kolesteatoma

Epitel berlapis gepeng kulit dapat terpapar oleh bermacam-macam bahan mekanik, biologik, dan kimia. Sel epitel tidak hanya bertindak sebagai pelindung secara fisik tetapi juga berperan secara aktif dalam pemeliharaan, regenerasi dan pertahanan permukaan mukosa dengan memproduksi mediator, termasuk peptida

antimikroba dan protein. Peptida antimikroba merupakan molekul yang berperan dalam sistem imun alamiah dan berfungsi proteksi terhadap mikroorganisme yang berbahaya. Pada epitel berlapis gepeng yang berkeratin ditemukan defensin sebagai respon terhadap stimulasi antigen atau infeksi bakteri. Produksi defensin berhubungan erat dengan diferensiasi keratinosit, sedangkan ekspresi mRNA *human beta defensin-1* (hBD-1) dan -3 distimulasi oleh diferensiasi keratinosit pada sel epitel berlapis gepeng. hBD-1 diekspresikan pada sel epitel; hBD-2 dan hBD-3 juga diekspresikan pada sel epitel tetapi dengan stimulasi sitokin proinflamasi. hBD-2 teraktivasi oleh TNF- α , sedangkan hBD-3 teraktivasi oleh interferon- γ . Untuk aktivitas antimikroba, hBD-1 merupakan mediator dalam imunomodulator, sedangkan hBD-2 dan -3 merupakan ekspresi dari sistem imun alamiah pada inflamasi kronik.²⁵

Peran *secretory leucocyte protease inhibitor* (SLPI)

Secretory leucocyte protease inhibitor (SLPI) ialah protein kationik yang termasuk kelompok protein dari sistem imun alamiah. Ekspresi SLPI didapatkan pada stratum granulosum dan subepitel sel-sel yang mengalami inflamasi. Peran SLPI ialah melindungi jaringan dari produk inflamasi sel dan destruksi enzim pada kolesteatoma melalui sistem imun alamiah.²⁶

Pada kolesteatoma didapatkan produksi sitokin dan molekul bioaktif termasuk TNF- α dan netrofil protease akibat induksi lipopolisakarida (LPS). SLPI merupakan antagonis dari LPS yang berperan dalam sintesis sitokin proinflamasi oleh monosit dan makrofag. Jadi SLPI melindungi jaringan dari produk inflamasi dengan menurunkan respon makrofag terhadap LPS bakteri.²⁶

Peran sistem imun alamiah

Toll Like Receptor (TLR) 1-10 memegang peran yang sangat krusial dalam

menginduksi dan mengaktivasi sistem imun alamiah pada saat terjadi infeksi. Biasanya TLR tereksresi pada sel-sel imun, sel epitel, dan endotel. Ligannya disebut *pathogen associated molecular patterns*. Ikatan TLR dan ligannya akan menyebabkan terjadinya transduksi sinyal sehingga mengeluarkan sitokin proinflamasi seperti IL-1 dan TNF- α . TLR-3 menunjukkan adanya peran sistem imun alamiah dan juga sistem imun adaptif terhadap kolesteatoma. Hal ini dibuktikan dengan ditemukannya limfosit T di daerah perimatriks, yang menunjukkan bahwa keratinosit dapat bertindak sebagai *antigen presenting cell* dalam sistem imun adaptif.²⁷

SIMPULAN

Walaupun tidak termasuk keganasan, kolesteatoma dapat berakibat fatal melalui efek resorpsi tulang.

Respon imunologik berperan dalam pembentukan kolesteatoma serta kecenderungan terjadinya destruksi tulang sekitar. Peran sistem imun pada kolesteatoma dapat dilihat melalui kerja sitokin dan molekul adhesif, yang berperan dalam proliferasi, regulasi, dan aktivasi jaringan. Respon imun alamiah ternyata berperan dalam pembentukan kolesteatoma melalui kerja beberapa jenis protein seperti defensin (hBD), SLPI, dan TLR. Selain itu, TLR juga bekerja melalui respon imun adaptif.

DAFTAR PUSTAKA

1. **Stierman KL.** Complications of otitis media [homepage on the Internet]. 1998 [cited 2010 April 10]. Available from: <http://www.Utmb.edu/otocef/Grnds/GrndsIndex.html>.
2. **Hussain A, Khan AR.** Frequency of intracranial complications in chronic otitis media. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2005; 17(1):75-7.
3. **Keles E, Kaygusuz I, Karlidag T, Yalcin S, Sakallioğlu O, Alpaya HC.** The complications of otitis media: retrospective assessment of 51 cases. *Turk Arch Otolaryngol*. 2004;42(4):215-9.
4. **Rolland PS.** Cholesteatoma. Medscape's continually updated clinical Reference [homepage on the Internet]. c2012 [updated 2012 Apr 12; cited 2012 Oct 10]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/860080-overview>.
5. **Kennedy K.** Cholesteatoma: pathogenesis dan surgical management [homepage on the Internet]. 1999 [cited 2010 April 10]. Available from: www.G:\cholest%206.htm.
6. **Cinamon U, Kronenberg J, Benayahu D.** Structural changes and protein expression in the mastoid bone adjacent to cholesteatoma. *Laryngoscope*. 2000;110:1198-1203.
7. **Hansen T, Unger RE, Gaumann A, Hundorf I, Maurer J, Kirkpatrick CJ, et al.** Expression of matrix degrading cysteine proteinase cathepsin K in cholesteatoma. *Mod Pathol*. 2001;14(12):1226-31.
8. **Ferekidis E, Nikolopoulos TP, Yiotakis J, Ferekidou E, Kandiloros D, Papadimitriou K, et al.** Correlation of clinical dan surgical findings to histological features (koilocytosis, papillary hyperplasia) suggesting papillomavirus involvement in the pathogenesis of cholesteatoma. *Med Sci Monit*. 2006;12(9):368-71.
9. **King S.** Kolesteatom. Second King's weblog [homepage on the Internet]. 2009 [cited 2010 April 10]. Available from: www.vanilamist.com.
10. **Ghorayeb BY.** Otolaryngology Houston [homepage on the Internet]. 2006 [cited 2010 April 10]. Available from: www.Ghorayeb.com/index.html. 2006.
11. **Magalhaes SLB.** Growth of cholesteatoma by implantation of epithelial tissue along the femoral bone of rats. *Rev. Bras. Otorrinolaryngol*. 2005;71(2):188-91.
12. **Massuda ET, Oliveira JA.** A new experimental model of acquired cholesteatoma. *The Laryngoscope*.

- 2005;115:481-5.
13. **Caponetti G, Thompson LDR, Pantanowitz L.** Cholesteatoma. 2009 [cited 2010 April 10]. Available from: www.entjournal.com.
 14. **Seidman MIZ.** Congenital cholesteatoma. Medpix [homepage on the Internet]. c2007 [update 2007 Nov 17; cited 2012 Oct 31]. Available from: <http://rad.usuhs.edu/medpix/master.php3?mode=single&recnum=8491>
 15. **Olszewska E, Lautermann J, Koc C, Schwaab M, Dazert S, Hildmann H, et al.** Cytokeratin expression pattern in congenital and acquired pediatric cholesteatoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2005;262:731-6.
 16. **Proctor B.** Chronic otitis media and mastoiditis. In: Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL, editors. *Otolaryngology (Third Edition)*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1991; p. 1361-70.
 17. **Huisman MA, Heer ED, Grote JJ.** Cholesteatoma epithelium is characterized by increased expression of Ki-67, p53 and p21, with minimal apoptosis. *Acta Otolaryngol.* 2003; 123:377-82.
 18. **Sankovic BS, Sofronic ML.** Carcinoembryonic antigen in chronic otitis media with cholesteatoma. *Srp Arh Celok Lek.* 2000;128(3-4):80-3.
 19. **Yamamoto-Fukuda T, Terakado M, Hishikawa Y.** Topical application of 5-fluorouracil on attic cholesteatoma results in down regulation of keratinocyte growth factor and reduction of proliferative activity. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2008; 265:1173-8.
 20. **Olszewska, E, Borzym-Kluczyk M, Olszewski S, Zwierz K.** Catabolism in glycoconjugates in chronic otitis media with cholesteatoma. *Journal of Investigative Medicine.* 2007; 55:248-54.
 21. **Banerjee AR, James R, Narula AA, Lee RJ.** Matrix Metalloproteinase-1 in cholesteatoma, middle ear granulation and deep meatal skin: a comparative analysis. *Clin. Otolaryngol.* 1998; 23:515-9.
 22. **Hansen T.** Expression of matrix-degrading cysteine proteinase cathepsin K in cholesteatoma. *Mod Pathol.* 2001;14(12):1226-31.
 23. **Welkoborsky HJ, Jacob RS, Hinni ML.** Comparative analysis of the epithelium stroma interaction of acquired middle ear cholesteatoma in children and adults. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007;264:841-8.
 24. **Ottaviani F, Neglia CB, Berti E.** Cytokines and adhesion molecules in middle ear cholesteatoma. A role in epithelial growth? *Acta Otolaryngol (Stockh).* 1999;119:462-7.
 25. **Song JJ, Chae SW, Woo JS, Lee HM, Jung HH, Hwang SJ.** Differential expression of human beta defensin 2 and human beta defensin 3 in human middle ear cholesteatoma. *Annals of Otolaryngology and Laryngology.* 2007;116(3):235-40.
 26. **Lee JK, Sung WC, Jae GC, Heum ML, Soon JH, Hak HJ.** Expression of secretory leucocyte protease inhibitor in middle ear cholesteatoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2006;263:1077-81.
 27. **Szczepański M, Szyfter W, Jenek R, Wróbel M, Lisewska IM, Zeromski J.** Toll-like receptors 2,3 and 4 (TLR-2, TLR-3 and TLR-4) are expressed in the microenvironment of human acquired cholesteatoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2006;263:603-7.