

EOSINOFILIK OTITIS MEDIA

Putri Sari Ivanny¹, Effy Huriyati², Yan Edward³

¹ Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok-Bedah Kepala dan Leher
Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang

email: putri.ivanny@gmail.com

² Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok-Bedah Kepala dan Leher
Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang

email: effyhuriyati1@gmail.com

³ Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok-Bedah Kepala dan Leher
Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang

email: dr.yanedward@gmail.com

Submitted : 05-03-2020, Reviewer:05-03-2020, Accepted: 09-03-2020

Abstrak

Pendahuluan: Eosinofilik otitis media (EOM) merupakan otitis media yang sulit disembuhkan dengan karakteristik adanya cairan efusi berwarna kuning pada telinga tengah dengan viskositas tinggi yang mengandung akumulasi eosinofil yang luas. Onset EOM terjadi pada dekade kelima dengan perbandingan prevalensi eosinofilik otitis media pada wanita dan pria, yaitu sebesar 2 : 1. Pasien dengan EOM akan menunjukkan penurunan pendengaran yang bertahap atau cepat. **Tujuan:** Mengetahui dan memahami EOM. **Tinjauan Pustaka:** EOM dikaitkan dengan pasien yang menderita asma bronkial, polip nasal dan pasien dengan intoleransi aspirin dengan ditemukannya peningkatan jumlah IgE pada mukosa telinga tengah. Pada EOM, eosinofil yang teraktivasi akan melepaskan protein sitotoksik yang disebut dengan *eosinophilic cationic protein* (ECP). Eosinofil dapat bermigrasi dan merusak telinga bagian dalam melalui *round window*. **Kesimpulan:** Ditemukannya eosinofil pada mukosa dan cairan efusi telinga tengah akan menyebabkan degranulasi dan dilepaskannya ECP. Produksi berlebihan dari IgE pada mukosa telinga tengah berhubungan dengan kondisi patologis dari EOM sebagai respon tipe lambat yang dimediasi IgE. Kondisi ini dapat menyebabkan kerusakan telinga bagian dalam dan berujung pada gangguan pendengaran berupa tuli sensorineural. **Kata Kunci:** Eosinofilik otitis media, eosinofil, IgE, ECP, tuli sensorineural

Abstract

Introduction: *Eosinophilic otitis media (EOM) is an intractable otitis media characterized by the presence of a highly viscous yellow effusion with extensive accumulation of eosinophils in the middle ear. The age at the onset of EOM is approximately in the fifties and the female and male ratio is about 2 : 1. Eosinophilic otitis media patients show gradual or sudden deterioration of hearing.* **Objective:** *Determining and understanding the EOM.* **Literature Review:** *EOM associated with adults with bronchial asthma, nasal polyps and aspirin-intolerance by finding the elevation of IgE accumulation in the middle ear mucosa. In EOM patient, eosinophil releases cytotoxic protein called eosinophilic cationic protein (ECP). Eosinophil will migrate and eventually cause inner ear damage through round window.* **Conclusion:** *Most of eosinophils in the middle ear mucosa and middle ear effusion were activated, resulting in degranulation and release of ECP. Local IgE over production indicating that the intractable inflammation is closely associated with IgE-mediated late phase response. This condition will damage inner ears and can cause sensorineural hearing loss.* **Keywords:** *Eosinophilic otitis media, eosinophil, IgE, ECP, sensorineural hearing loss*

PENDAHULUAN

Eosinofil merupakan sel efektor pada patogenesis alergi. Koch pertama kali melaporkan kasus otitis media kronis yang memperlihatkan sekresi yang kaya akan eosinofil.¹ Eosinofilik Otitis Media (EOM) pertama kali dikenali dan dilaporkan sebagai penyakit pada telinga tengah oleh Tomioka et al pada tahun 1994.² EOM secara klinis didefinisikan sebagai kondisi ditemukannya cairan berwarna kuning dengan viskositas tinggi disertai akumulasi eosinofil yang luas dan mukosa edema yang berwarna merah muda.^{1,3} Dilaporkan insiden alergi nasal yang tinggi menyertai EOM selain asma bronkial.^{1,4} Disamping itu, EOM terutama terjadi pada pasien dengan asma bronkial dan resisten dengan pengobatan konvensional otitis media.^{1,3,5} Karakteristik nyata dari EOM, yaitu tingginya insiden tuli sensorineural yang tidak tergantung umur.^{6,7} Surveilans klinis di Jepang mendapatkan diantara 190 pasien EOM, sekitar setengahnya mengalami penurunan ambang dengar konduksi dan 6% menjadi tuli.¹

Konsep dari EOM itu sendiri belum dapat diterangkan secara menyeluruh, sehingga EOM sering terabaikan. Meskipun secara klinis karakteristik EOM telah dilaporkan, namun belum didapatkan diagnosis definitif EOM. Untuk itu, penting mengenali faktor risiko dan menemukan kriteria diagnostik EOM. Ketika diagnosis EOM dapat ditegakkan, maka dapat dilakukan intervensi dini dengan tatalaksana yang adekuat sehingga dapat mencegah penurunan pendengaran dan otorea persisten sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup pasien dengan EOM.¹ Sebagian besar pasien EOM akan stabil dengan tatalaksana steroid topikal ataupun sistemik. Namun, beberapa pasien mengalami rekurensi

dikarenakan adanya infeksi bakteri sehingga membutuhkan antibiotik topikal ataupun sistemik.⁵

EOSINOFILIK OTITIS MEDIA

Definisi

Eosinofilik otitis media (EOM) merupakan otitis media yang sulit disembuhkan dengan karakteristik adanya cairan efusi berwarna kuning dengan viskositas tinggi disertai akumulasi eosinofil yang luas (disebut "*eosinophilic mucin*") dan mukosa edema yang berwarna merah muda dan sering dikaitkan dengan asma bronkial dan polip nasal.^{1,3,8,9} EOM dapat bermanifestasi sebagai otitis media efusi (OME) jika tidak terdapat perforasi membran timpani dan sebagai otitis media kronis jika terdapat perforasi persisten membran timpani.^{1,3} Akumulasi eosinofil dapat ditemukan baik pada cairan efusi ataupun pada mukosa telinga tengah.^{9,10}

Terdapat beberapa bentuk EOM kronis yang memperlihatkan karakteristik klinis yang berbeda dari otitis media efusi dan otitis media kronis pada umumnya dan membutuhkan penanganan spesifik agar pasien tidak mengalami otorea persisten dan kehilangan fungsi pendengaran yang progresif yang berujung pada penurunan kualitas hidup (tabel 1).^{1,9} Diantara beberapa bentuk EOM, yaitu otitis media tuberkulosa, granuloma kolesterol, *anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody* (ANCA) terkait sindroma vaskulitis seperti granulomatosis Wegener dan *Churg-Strauss Syndrome* (CSS) dan EOM.¹

Epidemiologi

EOM dikaitkan dengan usia dewasa yang menderita asma bronkial dan menunjukkan perbaikan dengan terapi optimal asma. EOM predominan diderita oleh wanita dekade kelima.^{3,5,11,12}

Tabel 1. Gambaran Klinis EOM dan Otitis Media Kronis⁹

	EOM	Otitis Media Kronis
Usia	Dewasa	Semua usia
Gejala Utama	Gangguan pendengaran	Gangguan pendengaran

Otorea	<i>Glue-like</i> , viskositas tinggi	Mukopurulen
Sel Inflamasi Utama	Eosinofil	Netrofil
Tatalaksana Farmakologi	Kortikosteroid	Antibiotik
Rekurensi	Sering	Jarang
Komorbiditas	Asma, rhinosinusitis kronis eosinofilik	

Dilaporkan sebagian besar EOM ditemukan pada onset usia dewasa pada pasien non-atopi ataupun atopi asma bronkial, polip nasal termasuk pasien dengan intoleransi aspirin.^{1,13} Hal ini dikarenakan ditemukannya intoleransi aspirin pada pasien asma dewasa sebesar 21% dengan tes provokasi oral dan 3% berdasarkan anamnesis. Oleh karena itu, pasien dengan intoleransi aspirin memiliki kemungkinan besar menderita EOM.¹

Selain itu, dilaporkan juga keterkaitan antara polip nasal dengan EOM. Berdasarkan pemeriksaan histologi, ditemukan 96% infiltrasi eosinofil pada polip pasien yang menjalani operasi *Functional Endoscopic Sinus Surgery* (FESS). Kondisi ini dikenal dengan rhinosinusitis kronis eosinofilia dan kondisi ini ditemukan pada 60% pasien EOM. Namun, sebaliknya hanya ditemukan 10% insiden EOM pada pasien rhinosinusitis kronis eosinophilia.¹ Bachert et al seperti yang dikutip oleh Kanazawa H et al melaporkan enterotoksin *Staphylococcus aureus* menyebabkan inflamasi pada mukosa sinus dan polip nasal dengan karakteristik meningkatnya level imunoglobulin-E (IgE) selain beberapa jenis fungi seperti *Aspergillus* dan *Alternaria*.²

Suzuki et al dikutip oleh Iino Y et al menemukan perbandingan prevalensi EOM pada wanita dan pria, yaitu sebesar 2 : 1.¹⁴ Prevalensi gangguan pendengaran konduksi dilaporkan mencapai 59% dan prevalensi tuli total sebesar 6%.²

Konsep *Unified Airway*

Konsep terkini yang dinamai sebagai "*unified airway model; one airway, one disease*" berupa hipotesa yang menyatakan bahwa saluran pernafasan atas dan bawah merupakan suatu sistem yang

terintegrasi dan berhubungan dengan mekanisme fisiologi dan patofisiologi.^{11,15-}

¹⁷ Diawali dengan observasi komorbiditas penyakit saluran nafas atas dan bawah terhadap mediator inflamasi antara rinitis alergi, asma, rhinosinusitis dengan asma, didapatkan hasil yang sama.^{11,17} Dilaporkan juga bahwa 80% penderita asma bronkial juga memiliki rhinitis alergi dan 40% pasien rinitis alergi juga memiliki asma bronkial.¹⁶

Ditinjau ulang pasien yang mempunyai alergi terhadap inhalan dan OME, didapatkan bahwa konsep *unified airway* bisa meluas hingga ke celah telinga tengah. Secara histologi, mukosa telinga tengah dibatasi oleh epitel *pseudostratified* kolumnar bersilia sama seperti yang ditemukan pada saluran nafas atas dan bawah. Terjadinya inflamasi menyebabkan perubahan histologi yang sama antara mukosa telinga tengah dengan bronkus sewaktu terjadi serangan asma. Mukosa menebal dan kaya akan sel goblet dan kolumnar yang membentuk sekresi mukus. Selanjutnya, mukosa telinga tengah akan diinfiltrasi oleh eosinofil dan limfosit *T-helper* (Th) yang mengatur folikel sekitarnya yang menyerupai jaringan limfoid nasofaring dan mukosa bronkus. Sama seperti saluran pernafasan, celah telinga tengah juga mampu memberikan respon alergi dengan memperlihatkan degranulasi sel mast pada mukosa telinga tengah dan peningkatan kadar mediator triptase sel mast. Pada akhirnya, OME kronis pada pasien atopi dikarakteristikan dengan peningkatan sitokin Th₂, yaitu IL-5, IL-10, dan IL-13 sama seperti yang ditemukan pada pasien asma dan rhinitis alergi.^{11,17,18}

Seo Y, Nonaka M, Tagaya E, Tamaoki J dan Yoshihara T menemukan tingginya persentase pasien dengan

kebiasaan merokok pada kelompok EOM. Ditemukan adanya penebalan dinding saluran nafas pada pemeriksaan *high-resolution computed tomography* (HRCT) dan secara statistik ditemukan penebalan dinding bronkus yang signifikan dan menyebabkan pasien dengan asma bronkial rentan terhadap terjadinya EOM.¹⁸ Dilaporkan 90% pasien EOM memiliki asma bronkial.¹⁹ Hal ini semakin memperkuat hipotesa “*unified airway model; one airway, one disease.*”¹⁸

Patogenesis

Mekanisme infiltrasi eosinofil ke telinga tengah

Eosinofil merupakan sel efektor yang penting pada patogenesis terjadinya alergi. Akumulasi dan aktivasi eosinofil pada mukosa saluran nafas merupakan proses penting pencetus inflamasi seperti pada pasien asma bronkial, rinitis alergi dan polip nasal. Secara klinis eosinofil berperan penting sebagai penanda diagnostik dan panduan untuk tatalaksana penyakit imunoreaktif.^{1,20,21} Dalam keadaan normal, eosinofil yang merupakan sel pro-inflamasi akan ditemukan menetap di sirkulasi dan keluar dari pembuluh darah ke jaringan dengan berbagai susunan kemoatraktan dan faktor viabilitas yang tinggi.¹⁴

Mekanisme terjadinya akumulasi eosinofil pada telinga tengah masih dalam penelitian. Namun, ditemukan adanya inflamasi aktif eosinofil yang terjadi secara lokal di telinga tengah dengan ditemukannya kemoatraktan yang dilepaskan oleh eosinofil seperti *interleukin* (IL)-5, IL-3, *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF), *transforming growth factor* (TGF)- β , *Regulated upon Activation Normal T cell Expressed and Secreted* (RANTES) dan eotaksin yang akan menyebabkan inflamasi secara terus-menerus termasuk peningkatan fungsi fibroblas.^{10,21} Pemeriksaan histologi cairan efusi telinga tengah menemukan adanya eosinofil yang mengalami degranulasi dan mengalami sitolisis dengan nukleus yang

keluar dari sel. Namun, lebih banyak ditemukan eosinofil pada cairan efusi dibandingkan di mukosa telinga tengah. Hal ini membuktikan bahwa eosinofil tidak hanya ditemukan secara lokal pada mukosa telinga tengah, tetapi bermigrasi segera ke kavitas telinga tengah.⁷

Eosinophilic Cationic Protein (ECP) adalah protein sitotoksik yang dilepaskan oleh eosinofil yang teraktivasi. ECP dilaporkan memiliki berbagai macam aktivitas biologis, seperti membunuh parasit, menyebabkan kerusakan dan peningkatan produksi mukus dari epitel saluran nafas sehingga ECP memainkan peran penting pada patogenesis inflamasi kronis saluran nafas dan merupakan indikator inflamasi eosinofil.^{3,6,21} ECP juga berkontribusi terhadap pembentukan jaringan granulasi dan papilloma pada mukosa telinga tengah.²¹ Kadar ECP ditemukan lebih tinggi pada pasien EOM dibandingkan pada pasien OME.⁷

Konsentrasi ECP berkorelasi positif dengan IL-5 yang mengindikasikan IL-5 memainkan peran penting pada proses regulasi dan akumulasi eosinofil di telinga tengah, namun akumulasi eosinofil di jaringan tergantung pada efek sinergitas dengan eotaksin.^{2,3,9,22} IL-5 berperan penting pada proses maturasi, migrasi dan keberlangsungan eosinofil.^{10,19} Secara imunohistokimia, sel yang imunopositif IL-5 dan ekalektin (kemotaktik dan faktor aktivasi eosinofil) meningkat pada mukosa telinga tengah pasien EOM. Lebih lanjut, ekspresi eotaksin (regulasi aktivasi, ekspresi normal sel T dan RANTES) dan ekalektin mRNAs terdeteksi dengan hibridisasi in situ. Agen kemotaktik dan faktor aktivasi eosinofil ini tidak hanya teraktivasi pada level protein, tetapi juga pada level mRNAs.^{2,3} Dilaporkan kemotaksis eosinofil yang diinduksi oleh eotaksin dapat diregulasi oleh sitokin dari adiposa dan severitas EOM dikaitkan dengan obesitas. Galektin-9 yang dikenal juga dengan ekalektin merupakan kemoatraktan potensial eosinofil yang diproduksi oleh sel T yang teraktivasi

selama respon alergi dan jumlahnya meningkat pada mukosa telinga tengah pasien EOM.⁹ Penelitian imunohistokimia menemukan adanya inflamasi aktif dengan produksi berbagai sitokin dan kemokin yang menginduksi migrasinya eosinofil pada telinga tengah.^{13,21}

Pada EOM, eosinofil akan mengalami sitolisis yang disebut dengan *extracellular trap cell death* (ETosis). ETosis merepresentasikan kematian sel dengan sendirinya yang melibatkan degranulasi sel total dan pembentukan struktur kromatin yang sangat pekat yang disebut *extracellular traps* (ETs). Karakteristik eosinofil dan neutrofil dari polimer ETs inilah yang berkontribusi terhadap perbedaan viskositas sekresi antara EOM dan otitis media kronis pada umumnya.⁹ Ditemukan sekitar ± 200 granul per sel termasuk ECP yang secara langsung bersifat toksik terhadap patogen dan jaringan itu sendiri dengan merusak integritas lipid bilayer, bersifat neurotoksik, mengaktifasi RNase dan berperan dalam pembentukan *reactive oxygen spesies* (ROS).^{9,10}

IgE pada EOM

Respon alergi merupakan reaksi hipersensitifitas tipe 1 yang dimediasi oleh IgE dan didorong oleh respon sitokin Th₂. IgE adalah protein yang diproduksi oleh sel B dan memainkan peranan penting pada alergi tipe 1 dimana terjadi ikatan antara antigen dengan IgE yang menyebabkan aktivasi dari sel mast untuk selanjutnya memproduksi berbagai macam mediator termasuk sitokin dan kemokin yang menyebabkan dan memperburuk inflamasi eosinofil.^{3,6} Produksi IgE distimulasi pada paparan pertama antigen pada pasien atopi. IgE akan melekat pada sel mast dan basofil. Paparan berikutnya, terjadi *cross-linked* antigen yang akan memulai pelepasan molekul bioaktif sebagai hasil dari respon tipe cepat dan tipe lambat. Respon tipe cepat terjadi dalam beberapa menit setelah paparan antigen dan dilepaskannya histamin.

Respon tipe lambat, dimana terjadi antara 4-6 jam setelah paparan antigen, akan memproduksi dan menstimulasi eosinofil, monosit dan mediator inflamasi seperti IL-4, -5, -13, ECP dan mieloperoksidase.^{12,17}

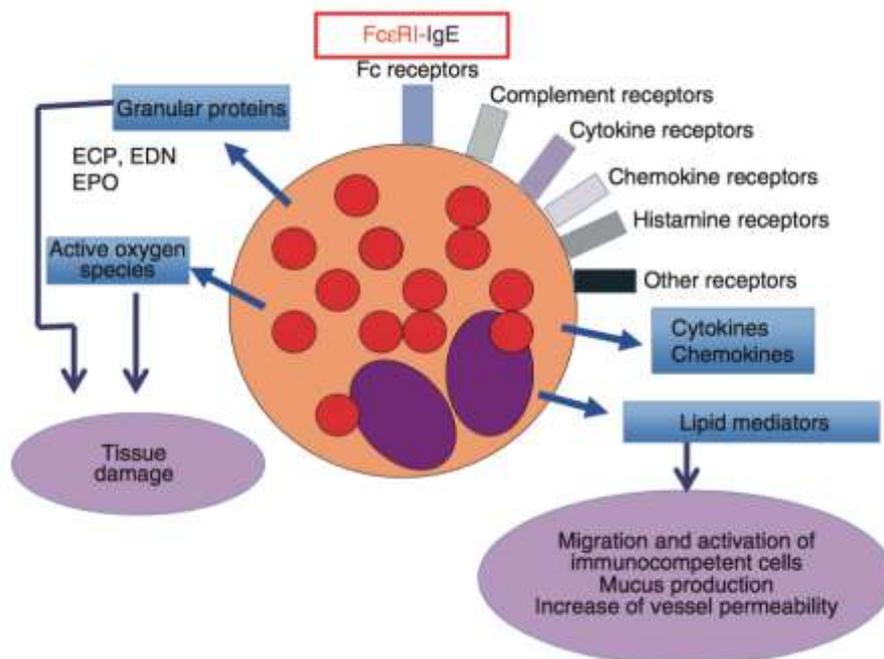
Iino Y, Nagamine H, Yabe T dan Matsutani S melaporkan bahwa terdapat peningkatan jumlah sel IgE positif pada mukosa telinga tengah pasien asma bronkial dibandingkan kelompok kontrol. Pada pasien kontrol ditemukan banyak sel IgE positif pada permukaan sel pada mukosa telinga tengah dan pada pasien asma bronkial sel IgE positif ditemukan pada sel mast yang mengindikasikan banyak sel yang memproduksi IgE seperti sel plasma pada mukosa telinga tengah.²¹ Ditemukan peningkatan kadar IgE yang signifikan (10x lipat) pada cairan efusi dibandingkan dengan dengan kadar serum IgE dan ini menguatkan kondisi bahwa IgE diproduksi secara lokal di telinga tengah.⁷ Eosinofil merupakan sel kunci pada reaksi inflamasi tipe lambat pada mukosa yang dimediasi oleh Ig E.^{7,21} Fc ϵ RI, reseptor IgE yang memiliki afinitis tinggi, ditemukan pada eosinofil dan pada jalur dilepaskannya ECP dan didemonstrasikan sebagai reaksi hipersensitifitas dependen-IgE. Peningkatan kadar IgE akan mengeksaserbasi inflamasi eosinofil pada telinga tengah bersamaan dengan berbagai faktor lain, seperti ROS, sitokin dan kemokin yang dilepaskan oleh eosinofil (gambar 1).⁷ Oleh karena itu, akumulasi eosinofil pada mukosa telinga tengah mungkin saja merupakan respon hipersensitifitas tipe lambat pada pasien asma bronkial.^{7,21}

Nishizawa H et al melaporkan pada kondisi inflamasi eosinofil alergi seperti pada pasien dengan asma bronkial, akan dilepaskan banyak molekul diantaranya periostin yang dapat mencetuskan fibrosis subepitelial.²³ Periostin adalah matriks protein ekstraseluler yang diisolasi dari sel osteoblas dan disekresikan oleh sel fibroblas sebagai respon terhadap IL-4 dan/ IL-13. Selain itu, juga sering

ditemukan adanya jaringan granulasi pada telinga tengah yang lebih dominan pada pasien EOM. Hal ini mengindikasikan bahwa periostin memainkan peran penting pada proses terbentuknya jaringan granulasi pada telinga tengah baik pada pasien dengan atau tanpa asma bronkial

yang berkontribusi terhadap kondisi intrakabel otitis media.^{9,23}

Telah diketahui bahwa TGF- β merupakan salah satu molekul penting pada proses fibrosis subepitelial pada pasien dengan asma bronkial. Dilaporkan IL-4 dan IL-13 menginduksi sekresi periostin sel



Gambar 1. Eosinofil pada kondisi inflamasi⁷

fibroblas secara independen dari (TGF)- β . Dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk dapat membuktikan adanya keterlibatan (TGF)- β pada jaringan granulasi pasien EOM.²³

Selain itu, ekspresi IgE pada mukosa telinga tengah juga ditemukan pada permukaan sel mast dan sel plasma yang mengindikasikan inflamasi aktif eosinofil terjadi di telinga tengah itu sendiri dibandingkan jika didapatkan dari serum.^{2,3} Sebagian studi menemukan adanya peningkatan kadar IgE pada pasien EOM dan sebagian lain tidak menemukan peningkatan kadar IgE, sehingga kadar IgE bukanlah kriteria diagnostik untuk EOM.¹³

Tuba Eustachius patulous dan EOM

Penelitian melaporkan tuba Eustachius pada pasien EOM tidak selalu edema dan obstruktif, bahkan terjadi tuba

Eustachius patulous pada sebagian pasien.^{4,13} Tuba Eustachius patulous secara umum dikarenakan kehilangan cairan atau jaringan adiposa di regio perituba, sekunder karena penurunan berat badan, penggunaan obat kontrasepsi, kehamilan dan lain sebagainya. Namun, pada pasien EOM otitis media merupakan faktor kausatif tuba Eustachius patulous dengan hipotesa setelah proses inflamasi telinga tengah berhenti, maka terjadi proses fibrosis mukosa tuba Eustachius yang mengarah pada tuba Eustachius patulous.²⁴ Iino et al seperti yang dikutip oleh Chung WJ et al melaporkan bahwa pada pasien dengan predisposisi dominan Th₂ seperti pada pasien asma bronkial, maka material antigen akan mudah menginvasi via tuba Eustachius patulous dan menstimulasi sel-sel inflamasi yang akan mengakibatkan akumulasi eosinofil dan menginduksi fibroblas atau sel

endotelial untuk memproduksi kemoatraktan.⁴

Investigasi tuba Eustachius patulous dilakukan dengan pemeriksaan Sonotubometri yang mendapatkan durasi pembukaan tuba pada pasien EOM secara signifikan memanjang yang mengindikasikan adanya kondisi tuba Eustachius patulous (insufisiensi penutupan tuba) pada pasien EOM dengan asma bronkial.^{2,3,5,10,24} Dengan demikian, hipotesa patogenesis EOM terjadi pada pasien dengan asma bronkial dengan predisposisi Th₂ yang dominan, tuba Eustachius patulous akan mempermudah masuknya material antigen seperti bakteri, virus dan jamur ke telinga tengah sehinggamenyebabkan terjadinya inflamasi eosinofil. Eosinofil akan menyebabkan kerusakan epitelial dan meningkatkan produksi musin serta protein sitotoksik dari sel epitel yang rusak. Eosinofil juga akan menurunkan transport mukus pada tuba Eustachius. Oleh karena itu, infiltrasi eosinofil dan sel epitel di atas akan memproduksi lebih banyak musin dan kemoatraktan sehingga menyebabkan cairan efusi yang kental dengan predisposisi atopi seperti asma bronkial. Kondisi efusi telinga tengah dengan viskositas tinggi tersebut akan menyebabkan pasien EOM berisiko tinggi kehilangan pendengaran.^{2,3,5,10,25}

Gangguan pendengaran sensorineural dan IgE pada EOM

Dilaporkan pasien EOM dapat mengalami penurunan pendengaran secara bertahap atau terjadi dengan cepat. Protein sitotoksik dan ROS yang dihasilkan oleh eosinofil akan merusak lapisan epitelial, *round window* dan mediator lipid yang dilepaskan dari eosinofil akan mengubah permeabilitas membran. Kondisi ini akan menyebabkan substansi inflamasi seperti toksin bakteri dan sitokin inflamasi masuk ke telinga tengah dan dalam yang mengakibatkan kerusakan fungsi pendengaran.^{3,4} Infeksi bakteri itu sendiri akan menyebabkan inflamasi makrofag

dan migrasi eosinofil dan diperburuk dengan kondisi diabetes mellitus yang tidak terkontrol dengan peningkatan nilai haemoglobin A1c (HbA1c).²⁶ Dilaporkan *S. aureus* paling banyak ditemukan pada hasil kultur termasuk *P. aeruginosa* dan *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA).^{5,27}

Gejala Klinis

EOM dapat bermanifestasi sebagai OME dan otitis media kronis yang sebagian besar terjadi pada pasien asma bronkial dan resisten terhadap terapi konvensional OME dan otitis media kronis, seperti pemasangan pipa timpanostomi, pemberian anti mikroba dan timpanoplasti.^{1,3,5,28} Tomioka et seperti yang dikutip Iino Y pertama kali melaporkan 3 orang pasien dewasa dengan kombinasi asma, alergi dan intraktabel OME. Morinaka juga melaporkan pasien OME dengan riwayat asma bronkial dan alergi. Pasien ini memperlihatkan gejala klinis yang berbeda dengan OME dan otitis media kronis pada umumnya. Derlacki menamakan otitis media ini dengan karakteristik otitis media alergi dengan gambaran, yaitu^{3,21} :

1. Sekresi dengan konsistensi seperti gelatin (viskos) dengan eosinofil
2. Mukosa membran telinga tengah menebal dengan eosinofil
3. Waktu penyembuhan yang memanjang
4. Terjadi pada individu dengan disposisi rhinitis alergi
5. Memberikan respon dengan terapi anti alergi

Hipersensitifitas tipe 1 yang dimediasi oleh IgE merupakan salah satu etiologi penting penyebab asma bronkial dan alergi. Namun, Tomioka et al lebih memilih menamakan kondisi otitis media ini dengan EOM daripada otitis media alergi. Hal ini dikarenakan adanya infiltrasi eosinofil pada cairan efusi dan mukosa telinga tengah tanpa melihat ada atau tidaknya reaksi hipersensitifitas tipe 1.^{3,13}

Gejala klinis EOM secara garis besar dibagi menjadi tipe OME dan tipe otitis media kronis. Pada OME, tidak terjadi perforasi membran timpani yang ditandai dengan membran timpani yang bulging dan sekret efusi berwarna kuning. Jika dilakukan miringotomi akan didapatkan cairan efusi yang kental dan sulit diaspirasi dan jika dilakukan pemasangan pipa timpanostomi, lumen pada pipa biasanya tersumbat karena cairan efusi yang kental tersebut. Sebaliknya, pada tipe otitis media kronis ditemukan adanya perforasi membran timpani yang disebabkan oleh berbagai faktor. Tipe ini dibagi dua, yaitu subtype perforasi sederhana dimana ditemukan cairan efusi kental dan berwarna kuning berasal dari perforasi. Ukuran perforasi membran timpani bervariasi. Jika terjadi infeksi bakteri, maka viskositas cairan efusi menurun. Mukosa mesotimpanum tidak mengalami perubahan atau sedikit edema dan menebal. Subtipe yang kedua dikarakteristikkan dengan adanya pertumbuhan jaringan granulasi yang signifikan yang bisa meluas hingga liang telinga. Subtipe ini merupakan yang paling intraktabel.³ Penelitian klinis mendapatkan adanya infeksi bakteri yang berkaitan dengan otorea dan seiring waktu subtype dengan jaringan granulasi akan mengalami perburukan pendengaran.²⁶ Sementara itu, Iino Y et al pada tahun 2005 mengutip Derlacki menyimpulkan berbagai macam karakteristik klinis dari EOM seperti yang tercantum pada tabel 2.¹⁴

Pada tahun 2008 Iino Y et al kembali melakukan penelitian yang sejalan dengan penelitian sebelumnya untuk menemukan kriteria diagnostik dari EOM, yaitu adanya cairan kuning dengan viskositas tinggi yang mengandung eosinofil, dikaitkan dengan asma bronkial dan karakteristik yang nyata adanya gangguan pendengaran sensorineural.^{3,12} Nishizawa H et al melaporkan adanya jaringan granulasi yang ditemukan di mesotimpanum dan merupakan karakteristik penting EOM meskipun tidak

termasuk dalam kriteria diagnostik. Tidak seperti jaringan granulasi pada otitis media kronis pada umumnya, jaringan granulasi pada EOM resisten terhadap keseluruhan terapi kecuali steroid dan etiologi terbentuknya jaringan granulasi masih dalam penelitian.²³

EOM terjadi bilateral pada kedua telinga walaupun onset masing-masing telinga dapat berbeda. Gangguan pendengaran konduksi nada tinggi yang berat berhubungan dengan tingginya konsentrasi IgE dan ECP pada cairan efusi dan sering ditemukan terutama pada frekuensi 4000Hz dan 8000Hz dibandingkan dengan frekuensi rendah.^{1-3,23}

Diagnosis

Diagnosis EOM masih kontroversial dan sering terabaikan karena kurangnya alat diagnostik untuk itu.^{3,13} Melalui pemeriksaan sitologi dengan *flow cytometry* dapat ditemukan eosinofil secara morfologi.¹³ Penting untuk membuktikan adanya infiltrasi eosinofil pada cairan efusi dan telinga tengah untuk menegakkan diagnosis. Pada pemeriksaan dengan pewarnaan hematoksilin dan eosin eosinofil yang ditemukan berupa degranulasi yang mengindikasikan inflamasi eosinofil yang signifikan (gambar 2 dan 3).³

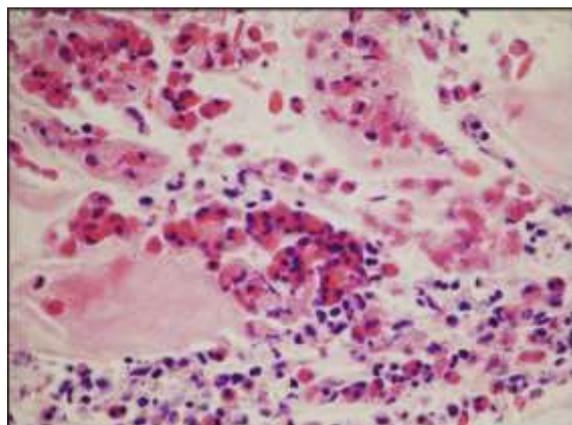
Pada tahun 2011, kelompok studi EOM membangun kriteria mayor dan minor dari EOM. Kriteria mayor, yaitu OME atau otitis media kronis dengan efusi eosinofil yang dominan dan kriteria minor, yaitu :

1. Cairan efusi telinga tengah dengan viskositas yang tinggi
2. Resistensi dengan terapi konvensional otitis media
3. Dikaitkan dengan asma bronkial
4. Dikaitkan dengan polip nasal

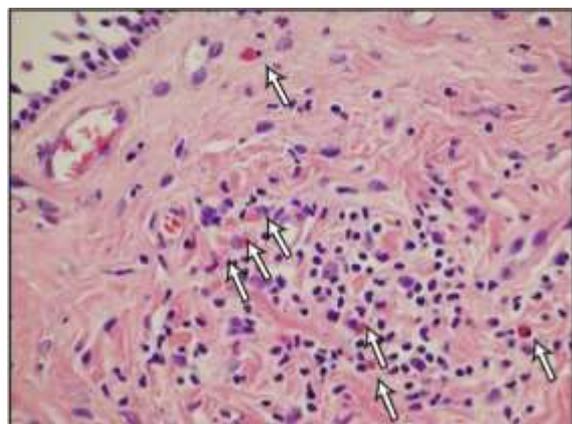
Dari kriteria di atas, didefinisikan positif EOM jika terdapat kriteria mayor dengan dua atau lebih kriteria minor.^{2,10,13,23,28} Kriteria eksklusi EOM, yaitu CSS dan sindroma hipereosinofilia.^{9,13,26}

Tabel 2. Karakteristik Klinis EOM¹⁴

Karakteristik Klinis EOM
- Sekret kental atau gelatin dengan eosinofil
- Mukosa membran menebal dengan banyak eosinofil
- Masa penyembuhan yang panjang
- Terjadi cenderung pada rhinitis alergi
- Besar kemungkinan memberikan respon terhadap terapi anti alergi



Gambar 2. Gambaran histologi sekret efusi telinga tengah pada EOM (pewarnaan hematoksilin dan eosin). Ditemukan banyak eosinofil dan musin³



Gambar 3. Gambaran histologi mukosa telinga tengah pada EOM (pewarnaan hematoksilin dan eosin). Ditemukan infiltrasi sel inflamasi termasuk eosinofil (tanda panah) pada lapisan submukosa³

Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan radiologi untuk membantu penegakkan diagnosis EOM cukup sulit, hal ini mungkin dikarenakan temuan lesi yang jarang dan masih

sedikitnya kasus yang dipelajari berdasarkan *computed tomography-Scan* (CT-Scan) atau *magnetic resonance imaging* (MRI) yang berujung pada kekeliruan diagnosis pre-operatif. Pada CT-Scan, gambaran EOM mirip dengan otitis media kronis dengan gambaran jaringan lunak yang bervariasi pada telinga tengah dan mastoid dengan atau tanpa erosi minimal dari osikel. Namun, EOM akan memperlihatkan insiden rinosinusitis kronis bilateral yang lebih tinggi dan temuan tuba Eustachius patulous. Sebagai diagnosis banding adanya kolesteatoma, keratosis obturans dan fibrosis kanal. Kondisi ini dibedakan dengan adanya erosi tulang keterlibatan predominan meatus akustikus eksternus.⁴

Tatalaksana

Tatalaksana EOM dibagi menjadi terapi konservatif dan pembedahan. Pada terapi konservatif, pemberian steroid topikal ataupun sistemik dapat mengontrol inflamasi eosinofil. Penggunaan heparin topikal dilaporkan juga dapat menghambat dan menetralkan efek dari ECP dan protein lainnya yang berasal dari eosinofil.^{3,9} Walaupun secara umum terapi konservatif ini efektif dalam menekan angka remisi EOM, namun rekurensi dan kondisi refrakter masih sering terjadi.^{9,10}

Seperti yang telah dilaporkan, bahwa IL-5 memainkan peran penting dalam memodulasi fungsi eosinofil. Pemberian terapi anti IL-5 dapat mengurangi inflamasi pada saluran nafas seperti pada pasien asma bronkial dan

dengan demikian pemberian terapi anti IL-5 akan memberikan efek yang sama secara lokal pada kondisi inflamasi eosinofil pada telinga tengah. Hal ini dilaporkan oleh Messelink MTD, Wagenaar M, Meij J dan Brinke AT pada tahun 2019 bahwa didapatkan perbaikan yang sangat signifikan terhadap pendengaran, kondisi otitis sekaligus asma bronkial.¹⁰ Senada dengan itu, Suzaki I et al juga melaporkan pemberian terapi anti IL-5 dengan terapi inhalan asma bronkial memberikan perbaikan terhadap asma bronkial, pendengaran dan efusi telinga tengah.⁸ Terapi lain seperti kombinasi pemberian anti histamin, antagonis reseptor leukotrien dan ramatroban (agonis reseptor prostaglandin D2/tromboksan A2) sebagai tambahan kortikosteroid topikal bermanfaat dalam mengurangi gejala subjektif.^{9,19} Namun, penelitian lain melaporkan bahwa pemberian terapi anti IgE dan interferon tidak memberikan hasil yang memuaskan pada kasus EOM yang berat. Sementara itu, dengan ditemukannya infeksi bakteri pada kasus EOM, penggunaan antibiotik dan kortikosteroid sistemik secara konkomitan secara efektif dapat membunuh bakteri dan eosinofil.²⁶

Sementara itu, kondisi patologis telinga tengah pre-operasi pada terapi pembedahan sangat menentukan prognosis. Timpanoplasti bisa dilakukan dengan tujuan untuk mengontrol otorea dan memperbaiki pendengaran dikarenakan perforasi membran timpani yang luas dengan syarat kondisi telinga dalam keadaan kering untuk waktu yang cukup lama dengan steroid topikal atau sistemik.^{3,9} Pada keadaan post operasi, steroid sistemik masih dibutuhkan untuk mencegah rekurensi inflamasi eosinofil.³ Selain itu, pemberian kortikosteroid sistemik akan menstabilkan kondisi eksaserbasi, mencegah terbentuknya jaringan granulasi dan perburukan ambang dengar konduksi pasien.⁸ Iino Y et al juga melaporkan pemberian triamsinolon asetonid pada mesotimpanum dan tuba

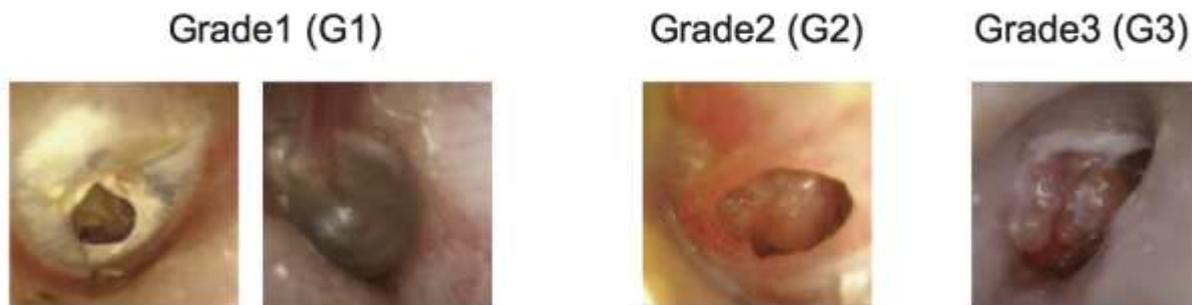
Eustachius bekerja efektif pada pasien EOM.²⁷ Implan koklea perlu dipertimbangkan pada pasien dengan tuli derajat berat bilateral.⁹

Esu Y et al dan Kanazawa H et al mengajukan proposal strategi tatalaksana EOM yang diklasifikasikan berdasarkan ketebalan mukosa telinga tengah, yaitu grade 1 (G1), mukosa telinga tengah normal; grade 2 (G2), penebalan terlokalisir mukosa telinga tengah; grade 3 (G3), penebalan atau edema mukosa dengan predominan jaringan granulasi yang meluas ke liang telinga (gambar 4).^{26,29} Dari 68 pasien, mereka melakukan klasifikasi derajat severitas EOM sebelum dan sesudah terapi triamsinolon asetonid dan menilai respon terapi (gambar 5). EOM G1 memberikan respon baik dengan pemberian triamsinolon asetonid intra timpani. EOM G2 membutuhkan pemberian triamsinolon asetonid secara regular atau glukokortikoid sistemik. triamsinolon asetonid diberikan sebesar 20mg/0,5mL dan dievaluasi selama 1-3 bulan. Kortikosteroid sistemik seperti prednisolon diberikan dengan dosis 1mg/kgBB/hari dan diturunkan menjadi 0,25mg/kgBB/hari secara progresif selama 7 hari. EOM G3 membutuhkan tindakan bedah untuk membuang jaringan granulasi dan aplikasi gelatin yang mengandung glukokortikoid dalam anestesi lokal. Pemasangan pipa timpanostomi dapat memberikan perbaikan ambang pendengaran sementara, mengurangi tekanan dan bermanfaat untuk pemberian kortikosteroid atau antibiotik lokal, namun berisiko terjadinya perforasi membran timpani.²⁶

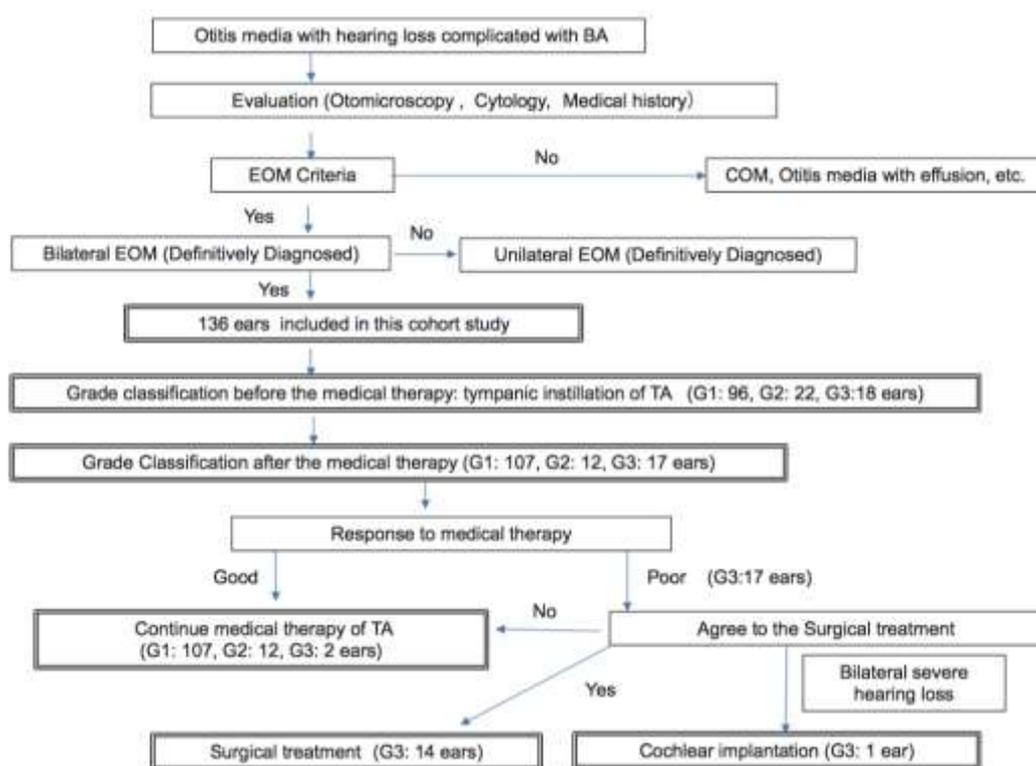
Namun, hal berbeda dilaporkan oleh Chung WJ et al yang menyatakan bahwa dengan tindakan pembedahan akan semakin mempermudah akumulasi eosinofil dan infiltrasi protein yang berkaitan dengan kerusakan jaringan pada membran *round window*. Bahkan, timpanoplasti akan memperburuk kondisi EOM. Walaupun mekanisme pastinya belum dapat dijelaskan, namun dilaporkan

penelitian multi-institusional mendapatkan rasio perbandingan tuli pada pasien EOM

yang menjalani timpanoplasti dengan yang tidak sebesar 17% dan 4%.⁴



Gambar 4. Derajat severitas EOM berdasarkan kondisi mukosa telinga tengah²⁶



Gambar 5. Pemilihan pasien dan bagan tatalaksana²⁶

KESIMPULAN

Ditemukannya eosinofil pada mukosa dan cairan efusi telinga tengah akan menyebabkan degranulasi dan dilepaskannya ECP dan produksi berlebihan dari IgE pada mukosa telinga tengah berhubungan dengan kondisi patologis dari EOM sebagai respon tipe lambat yang dimediasi IgE. Kondisi ini dapat menyebabkan kerusakan telinga

bagian dalam dan berujung pada gangguan pendengaran berupa tuli sensorineural.

DAFTAR PUSTAKA

1. Iino Y, Tomioka-matsutani S, Matsubara A, Nakagawa T. Diagnostic criteria of eosinophilic otitis media, a newly recognized middle ear disease. *Auris Nasus Larynx*. 2011;38(4):456-1.
2. Kanazawa H, Yoshida N, Shinnabe

- A, Iino Y. Antigen-specific IgE in middle ear effusion of patients with eosinophilic otitis media. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2014;1-5.
3. Iino Y. Eosinophilic Otitis Media: A New Middle Ear Disease Entity. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2008;8:525-30.
 4. Chung WJ, Lee JH, Lim HK, Yoon TH, Cho KJ, Baek JH. Eosinophilic otitis media: CT and MRI findings and literature review. *Korean J Radiol.* 2012;13(3):363-7.
 5. Kanazawa H, Yoshida N, Yamamoto H, et al. Auris Nasus Larynx Risk factors associated with severity of eosinophilic otitis media. *Auris Nasus Larynx.* 2014;41(6):513-7.
 6. Iino Y, Usubuchi H, Kodama K, et al. Eosinophilic Inflammation in the Middle Ear Induces Deterioration of Bone-Conduction Hearing Level in Patients With Eosinophilic Otitis Media. *Otol Neurol.* 2009:100-4.
 7. Iino Y. Role of IgE in eosinophilic otitis media. *Allergol Int.* 2010;59(3):233-8.
 8. Suzaki I, Kimura Y, Tanaka A, et al. Successful treatment of eosinophilic otitis media associated with severe bronchial asthma with an anti-IL-5 monoclonal antibody, mepolizumab. *Auris Nasus Larynx.* 2019;46(1):141-6.
 9. Ueki S, Ohta N, Takeda M, Konno Y, Hirokawa M. Eosinophilic Otitis Media: the Aftermath of Eosinophil Extracellular Trap Cell Death. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(5).
 10. Drijver-Messelink* MT, Wagenaar M, van der Meij J, Brinke A ten. Eosinophilic otitis media and eosinophilic asthma: Shared pathophysiology and response to anti-IL5. *J Pulmonol Respir Res.* 2019;3(1):009-012.
 11. Zernotti ME, Pawankar R, Ansotegui I, Badellino H, Croce JS. Otitis media with effusion and atopy: is there a causal relationship? *World Allergy Organ J.* 2017:1-9.
 12. Iino Y, Usubuchi H, Kodama K, Takizawa K, Kanazawa T, Ohta Y. Bone Conduction Hearing Level in Patients With Eosinophilic Otitis Media Associated With Bronchial Asthma. *Otol Neurol.* 2008:1-4.
 13. Saliba I, Alzahrani M, Weng X, Bestavros A. Eosinophilic otitis media diagnosis using flow cytometric immunophenotyping. *Acta Otolaryngol.* 2018;138(2):110-5.
 14. Iino Y, Kakizaki K, Katano H, Saigusa H, Kanegasaki S. Eosinophil chemoattractants in the middle ear of patients with eosinophilic otitis media. *Clin Exp Allergy.* 2005;(1):1370-6.
 15. Justice J, Orlandi R. The Unified Airway. In: Johnson JT, Rosen CA, Newlands S, Amin M, Branstetter B CM et al, ed. *Bailey's Head and Neck Surgery Otolaryngology.* 5th eds. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams&Wilkins; 2014:550--6.
 16. Toskala E. Unified Airway Disease. In: Kennedy D, Hwang P, eds. *Rhinology Disease of the Nose, Sinuses and Skull Base.* 1st eds. New York: Thieme Medical Publishers, Inc; 2012:104-9.
 17. Luong A, Roland PS. The Link Between Allergic Rhinitis and Chronic Otitis Media with Effusion in Atopic Patients. *Otolaryngol Clin North Am.* 2008;41:311-23.
 18. Seo Y, Nonaka M, Tagaya E, Tamaoki J, Yoshihara T. Eosinophilic otitis media is associated with asthma severity and smoking history. *Orl.* 2015;77(1):1-9.
 19. Tanaka Y, Nonaka M, Yamamura Y, Tagaya E, Pawankar R, Yoshihara T. Improvement of eosinophilic otitis media by

- optimized asthma treatment. *Allergy, Asthma Immunol Res.* 2013;5(3):175-8.
20. Nakagawa T, Matsubara A, Shiratsuchi H, et al. Intractable Otitis Media with Eosinophils: Importance of Diagnosis and Validity of Treatment for Hearing Preservation. *ORL High Impact Rep.* 2006;8582:118-22.
 21. Iino Y, Nagamine H, Yabe T, Matsutani S. Eosinophils are activated in middle ear mucosa and middle ear effusion of patients with intractable otitis media associated with bronchial asthma. *Clin Exp Allergy.* 2001;31(7):1135-43.
 22. Uchimizu H, Matsuwaki Y, Kato M, Otori N, Kojima H. Eosinophil-derived neurotoxin, elastase, and cytokine profile in effusion from eosinophilic otitis media. *Allergol Int.* 2015;64:S18-S23.
 23. Nishizawa H, Matsubara A, Nakagawa T, et al. The role of periostin in eosinophilic otitis media. *Acta Otorrinolaringol (English Ed.)* 2012;132(November 2011):838-44.
 24. Iino Y, Kakizaki K, Saruya S, et al. Eustachian tube function in patients with eosinophilic otitis media associated with bronchial asthma evaluated by sonotubometry. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2006;132(10):1109-14.
 25. Browning G, Weir J, Kelly G, Swan R. Chronic Otitis Media. In: Watkinson J, Clarke R, eds. *Scott-Brown's Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery.* 8th eds. New York: Taylor & Francis Group; 2018:977-1019.
 26. Esu Y, Iino Y, Masuda M, Kanazawa H, Yoshida N. Proposal of a Treatment Strategy for Eosinophilic Otitis Media Based on Middle Ear Condition. *Otol Neurotol.* 2018;39(8):e671-e678.
 27. Iino Y, Nagamine H, Kakizaki K, et al. Effectiveness of instillation of triamcinolone acetonide into the middle ear for eosinophilic otitis media associated with bronchial asthma. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2006;97(6):761-6.
 28. Iino Y, Hara M, Hasegawa M, et al. Clinical Efficacy of Anti-IgE Therapy for Eosinophilic Otitis Media. *Otol Neurotol.* 2012;33:1218-1224.
 29. Kanazawa H, Yoshida N, Iino Y. New Insights into Eosinophilic Otitis Media. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15(12):1-9.