



Systematic Review: Peran Sel, Jaringan, dan Kolagen dalam Penyembuhan Perforasi Membran Timpani

Antonius Christanto¹, Risya Cilmiaty², Made Setiamika³, Ratih Dewi Yudhani⁴, Paramasari Dirgahayu⁵

¹Doctoral Program of Medical Sciences, Faculty of Medicine, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Central Java, Indonesia

²Department of Otorhinolaryngology Head Neck Surgery, Universitas Sebelas Maret Hospital, Faculty of Medicine, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Central Java, Indonesia

³Department of Dental and Oral Disease, Universitas Sebelas Maret Hospital, Faculty of Medicine, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Central Java, Indonesia

⁴Department of Otorhinolaryngology Head Neck Surgery, Faculty of Medicine, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Central Java, Indonesia

⁵Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Central Java, Indonesia

Email: ¹christanto_tht69@staff.uns.ac.id

Abstract

Tympanic membrane perforation is a significant clinical concern that can lead to hearing impairment and recurrent ear infections. This study aims to review the roles of Interleukin-1 beta (IL-1 β), Fibroblast Growth Factor (FGF), fibroblasts, keratinocytes, granulation tissue, and collagen density during the wound-healing phases of the tympanic membrane. A Systematic Journal Review was conducted by analyzing studies retrieved from PubMed, Scopus, ScienceDirect, and Google Scholar databases published between 2020 and 2025. Of the 400 records screened, 10 studies met the inclusion criteria. The findings revealed that IL-1 β plays a key role in the inflammatory phase by modulating immune responses and recruiting healing cells. FGF stimulates fibroblast and keratinocyte proliferation, which are essential for extracellular matrix (ECM) remodeling and re-epithelialization. Moreover, granulation tissue formation and collagen deposition are critical determinants of structural integrity and healing quality. Overall, tympanic membrane repair requires synergistic interactions among molecular mediators, cellular components, and biomaterial support to optimize tissue regeneration. These findings provide a scientific basis for developing more effective regenerative and tissue-engineering strategies for middle ear therapy.

Keywords: Angiogenesis, Collagen, Fibroblast, FGF, IL-1 β .

Abstrak

Perforasi membran timpani merupakan masalah klinis yang signifikan karena dapat menyebabkan gangguan pendengaran dan infeksi telinga berulang. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji peran *Interleukin-1 beta* (IL-1 β), *Fibroblast Growth Factor*

Penulis Korespondensi:

Antonius Christanto | christanto_tht69@staff.uns.ac.id

(FGF), fibroblas, keratinosit, jaringan granulasi, dan kepadatan kolagen dalam setiap fase penyembuhan luka pada membran timpani. Kajian ini menggunakan metode *Systematic Journal Review* dengan menganalisis artikel yang diperoleh dari basis data PubMed, Scopus, ScienceDirect, dan Google Scholar yang diterbitkan antara tahun 2020 hingga 2025. Dari 400 artikel yang diseleksi, sebanyak 10 penelitian memenuhi kriteria inklusi. Hasil telaah menunjukkan bahwa IL-1 β memiliki peran penting pada fase inflamasi dengan mengatur respons imun dan rekrutmen sel penyembuh. FGF berfungsi menstimulasi proliferasi fibroblas dan keratinosit yang berperan dalam pembentukan matriks ekstraseluler (ECM) dan re-epitelisasi. Selain itu, pembentukan jaringan granulasi dan deposisi kolagen berperan penting dalam memberikan kekuatan struktural dan kualitas penyembuhan. Keseluruhan proses penyembuhan membran timpani bergantung pada interaksi sinergis antara mediator molekuler, komponen seluler, dan dukungan biomaterial yang mempercepat regenerasi jaringan. Temuan ini memberikan dasar ilmiah untuk pengembangan strategi terapi regeneratif telinga tengah yang lebih efektif di masa mendatang.

Kata kunci: Angiogenesis, Kolagen, Fibroblast, FGF, IL-1 β .

PENDAHULUAN

Perforasi membran timpani merupakan kondisi klinis yang signifikan yang memengaruhi telinga tengah, sering kali mengakibatkan gangguan pendengaran konduktif serta infeksi berulang yang secara bersamaan menurunkan kualitas hidup pasien. Sebuah tinjauan sistematis dan meta-analisis melaporkan bahwa individu dewasa dengan perforasi membran timpani mengalami rata-rata ambang hantaran udara sebesar 48,3 dB HL, yang menunjukkan adanya gangguan pendengaran substansial, serta menyoroti ketersediaan teknologi bantu dengar sebagai pilihan rehabilitasi yang layak. Kondisi ini juga membuat telinga tengah lebih rentan terhadap infeksi berulang dan dapat memicu komplikasi kronis apabila tidak ditangani dengan tepat (Brilliantama et al., 2020). Oleh karena itu, identifikasi serta intervensi dini pada kasus perforasi membran timpani sangat penting untuk mencegah disfungsi auditori jangka panjang dan meningkatkan kesejahteraan pasien secara keseluruhan.

Intervensi bedah maupun konservatif, seperti miringoplasti, timpanoplasti, atau aplikasi tambalan kertas, umum digunakan untuk memperbaiki perforasi membran timpani, meskipun tingkat keberhasilannya bervariasi bergantung pada faktor pasien maupun karakteristik perforasi. Sebuah studi retrospektif lima tahun melaporkan bahwa miringoplasti menghasilkan tingkat keberhasilan pencangkokan sekitar 94% dengan perbaikan pendengaran pada sebagian besar pasien, meskipun hasilnya dipengaruhi oleh lokasi perforasi dan keahlian operator (Myringoplasty Study, 2019). Selain itu, teknik cangkok endoskopi kondroperikondrial menunjukkan tingkat keberhasilan anatomis hingga 100% pada tindak lanjut bulan ke-6 dan ke-12 untuk perforasi anterior, dengan peningkatan signifikan pada ambang hantaran udara serta celah udara-tulang (Zheng-Cai Lou, 2020). Temuan ini menegaskan bahwa meskipun prosedur yang ada umumnya efektif, hasilnya sangat dipengaruhi oleh teknik pembedahan, karakteristik perforasi, dan kondisi penyembuhan pascaoperasi.

Proses penyembuhan perforasi membran timpani berlangsung melalui fase-fase penyembuhan luka yang terdefinisi dengan baik, yakni inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Setiap fase mengoordinasikan peristiwa seluler tertentu yang penting bagi penutupan defek serta pemulihan fungsi. Sel-sel seperti fibroblas yang berperan dalam sintesis matriks ekstraseluler dan keratinosit yang memediasi re-epitelisasi, bersama jaringan granulasi yang mengalami proliferasi, memberikan dukungan struktural dan vaskular yang diperlukan selama fase proliferasi. Mediator molekuler, termasuk sitokin

inflamasi (misalnya IL-1 β) dan faktor pertumbuhan (misalnya anggota keluarga FGF), secara ketat mengatur respons seluler ini dan pada akhirnya memengaruhi densitas kolagen, yang merupakan penentu utama kekuatan mekanis serta integritas jangka panjang membran yang telah sembuh. Pemahaman mendalam mengenai interaksi seluler dan molekuler ini telah mendorong pengembangan pendekatan regeneratif, seperti pemberian faktor pertumbuhan secara terarah dan penggunaan scaffold berbasis kolagen, yang bertujuan untuk meningkatkan tingkat penutupan serta kualitas jaringan pada perbaikan membran timpani (Sainsbury et al., 2022).

Interleukin-1 β (IL-1 β) berperan penting sebagai mediator inflamasi dengan merekrut leukosit ke lokasi cedera dan memicu respons penyembuhan awal (Dai et al., 2021). Selama fase proliferasi, faktor pertumbuhan fibroblas seperti FGF-2 menstimulasi aktivitas fibroblas, mendorong pembentukan jaringan granulasi, serta meningkatkan angiogenesis (Barrientos et al., 2008). Fibroblas dan keratinosit memainkan peran esensial dalam regenerasi jaringan dan re-epitelisasi, yang juga merupakan bagian fundamental dalam proses perbaikan membran timpani. Selanjutnya, pembentukan jaringan granulasi dan deposisi kolagen memberikan kekuatan struktural baru pada lokasi perforasi serta menentukan densitas jaringan yang sembuh (Dai et al., 2021; Barrientos et al., 2008).

Hingga saat ini belum terdapat kesimpulan yang konsisten mengenai peran dominan IL-1 β , FGF, fibroblas, keratinosit, jaringan granulasi, dan densitas kolagen dalam proses penyembuhan perforasi membran timpani. Variasi temuan penelitian menunjukkan adanya kebutuhan untuk melakukan tinjauan sistematis guna mengevaluasi keterkaitan serta kontribusi faktor-faktor tersebut pada fase-fase penyembuhan luka, yakni inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Studi yang ada mengenai proses biologis perbaikan membran timpani masih terfragmentasi dan terbatas ruang lingkupnya. Hingga kini, belum ada tinjauan sistematis yang secara komprehensif membahas integrasi faktor molekuler (IL-1 β , FGF), komponen seluler (fibroblas, keratinosit), dan perubahan tingkat jaringan (granulasi, kolagen) dalam penyembuhan luka membran timpani. Pemahaman terhadap mekanisme ini sangat penting untuk mengoptimalkan terapi konservatif maupun bedah, seperti miringoplasti. Oleh karena itu, tinjauan sistematis diharapkan dapat memberikan landasan yang kuat bagi pengembangan strategi klinis baru, termasuk pemanfaatan terapi biologis tambahan maupun peningkatan teknik pembedahan.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode *Systematic Journal Review (SJR)* untuk menelaah literatur ilmiah yang relevan mengenai mekanisme biologis yang terlibat dalam proses penyembuhan luka pada perforasi membran timpani. Fokus utama kajian ini adalah menganalisis peran *Interleukin-1 beta (IL-1 β)*, *Fibroblast Growth Factor (FGF)*, fibroblas, keratinosit, jaringan granulasi, dan densitas kolagen pada tiga fase utama penyembuhan luka, yaitu inflamasi, proliferasi, dan *remodeling*. Metode ini dipilih karena mampu memberikan sintesis komprehensif dari berbagai temuan penelitian medis bereputasi, sehingga kesimpulan yang dihasilkan didasarkan pada bukti ilmiah yang sah dan terkini. Dengan demikian, SJR dianggap sebagai pendekatan yang tepat untuk memperoleh pemahaman mendalam mengenai proses penyembuhan perforasi membran timpani.

Sumber Data dan Strategi Pencarian

Data penelitian dikumpulkan dari artikel jurnal nasional maupun internasional yang diakses melalui basis data akademik bereputasi, yaitu PubMed, Scopus, ScienceDirect, dan Google Scholar. Pemilihan basis data tersebut didasarkan pada tingkat reliabilitas

serta kualitas pengindeksan literatur biomedis yang telah melalui proses *peer review*. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian mencakup: *IL-1 β* , *FGF*, *fibroblast*, *keratinocyte*, *granulation tissue*, *collagen density*, *tympenic membrane perforation*, *wound healing*, *inflammatory phase*, *proliferative phase*, *remodeling phase*, *myringoplasty patch*, dan *graft myringoplasty*.

Proses pencarian dilakukan dalam tiga tahap:

1. penyaringan awal berdasarkan judul untuk menilai relevansi,
2. evaluasi abstrak untuk memastikan kesesuaian dengan tujuan penelitian, dan
3. telaah teks lengkap guna menilai isi studi secara rinci. Hanya artikel yang memenuhi seluruh tahapan tersebut yang dimasukkan dalam analisis akhir.

Kriteria Inklusi dan Eksklusi

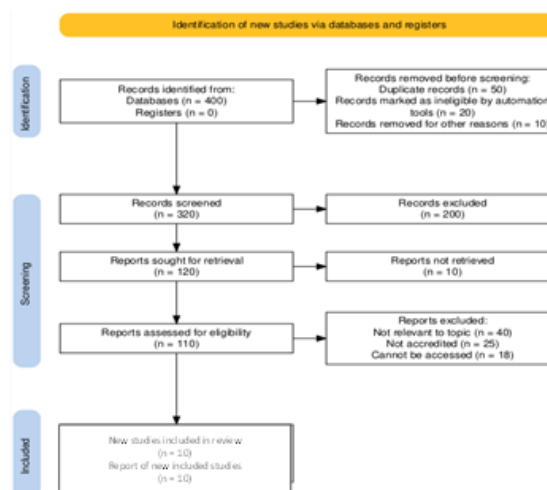
Kriteria inklusi meliputi artikel yang diterbitkan dalam lima tahun terakhir (2020–2025), ditulis dalam bahasa Inggris atau Indonesia, dan secara khusus membahas penyembuhan luka pada perforasi membran timpani atau mekanisme biologis yang relevan. Artikel yang menguraikan peran *IL-1 β* , *FGF*, *fibroblast*, *keratinocyte*, pembentukan jaringan granulasi, densitas kolagen, serta fase penyembuhan luka (inflamasi, proliferasi, *remodeling*) juga dimasukkan dalam kajian.

Sementara itu, kriteria eksklusi meliputi artikel yang tidak relevan dengan bidang otologi, laporan kasus tunggal, tinjauan naratif tanpa data primer, serta publikasi non-*peer-reviewed*. Secara khusus, studi dari bidang non-otologi seperti penyembuhan luka kulit atau jaringan muskuloskeletal disaring kembali dengan ketat untuk memastikan relevansi biologisnya terhadap konteks *membran timpani*.

Proses Seleksi dan Penilaian Kualitas Studi

Proses seleksi artikel mengikuti pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)* (Haddaway et al., 2022). Setiap artikel yang lolos seleksi kemudian dievaluasi menggunakan *PRISMA checklist* untuk memastikan kelengkapan pelaporan dan transparansi metodologis. Penilaian kualitas studi dilakukan dengan meninjau aspek validitas internal, kejelasan metodologi, kesesuaian populasi dan sampel penelitian, serta potensi *risk of bias*. Hanya artikel dengan kualitas metodologis tinggi dan tingkat bias rendah hingga sedang yang dimasukkan dalam analisis sintesis. Proses ini bertujuan menjaga objektivitas dan akurasi interpretasi terhadap peran mediator biologis dalam proses penyembuhan membran timpani.

Alur Seleksi Studi

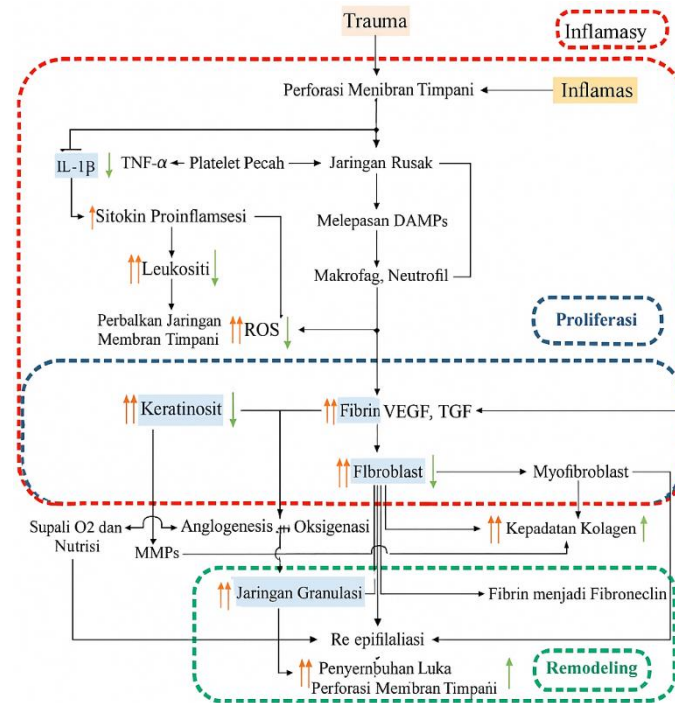


Gambar 1. PRISMA Review Diagram

Sebanyak 400 rekaman berhasil diidentifikasi melalui penelusuran basis data (dan 0 dari *register*), dengan 80 rekaman dihapus sebelum tahap penyaringan (50 duplikasi, 20 tidak memenuhi syarat secara otomatis, dan 10 karena alasan lain). Dari 320 rekaman yang disaring, 200 dikeluarkan karena tidak relevan. Sebanyak 120 laporan ditelusuri untuk diambil, dengan 10 laporan tidak berhasil diperoleh. Dari 110 laporan yang dinilai kelayakannya, 83 dikeluarkan karena alasan tidak relevan (40), tidak terakreditasi (25), atau tidak dapat diakses (18). Proses ini menghasilkan 10 studi yang memenuhi seluruh kriteria dan disertakan dalam tinjauan akhir, sebagaimana ditunjukkan pada Gambar 1.

Meskipun jumlah artikel yang dianalisis relatif terbatas (10 studi dari 400 rekaman), pemilihan dilakukan secara ketat berdasarkan kualitas dan relevansi biologis terhadap proses regenerasi *membran timpani*. Dengan demikian, hasil tinjauan ini tetap memberikan kontribusi bermakna bagi pengembangan strategi regeneratif di bidang otologi, meskipun generalisasi hasil perlu dilakukan dengan kehati-hatian.

HASIL DAN PEMBAHASAN



Framework of Tympanic Membrane Healing Process After Trauma
 IL-1 : Intereleukin 1
 TNF- α : Tumor Necrosis Factor α
 DAMPs : Damage-associated molecular patterns
 MMPs : Matrix metalloproteinases
 FGF : Fibroblast Growth Factor
 TGF : Transforming Growth Factor
 ROS : Reactive oxygen species

Keterangan:
 — : Triger
 — : Variabel dependen
 — : variabel independen
 — : menghambat
 — : mengaktifkan
 ↑ : meningkatkan sebelum
 ↓ : menurunkan pasca in
 ↑↓ : menurunkan pasca in

Gambar 2. Framework of Tympanic Membrane Healing Process After Trauma

Kerangka konseptual ini menggambarkan mekanisme biologis alami yang terlibat dalam penyembuhan membran timpani pascatrauma. Prosesnya dimulai dengan kerusakan jaringan yang memicu pelepasan sitokin pro-inflamasi dan perekrutan leukosit, yang memicu produksi spesies oksigen reaktif (ROS) dan respons inflamasi selanjutnya.

Selama fase proliferasi, keratinosit dan fibroblas diaktifkan, didukung oleh faktor pertumbuhan seperti FGF, VEGF, dan TGF, yang mendorong angiogenesis, pembentukan jaringan granulasi, dan deposisi kolagen. Interaksi seluler dan molekuler ini berpuncak pada re-epitelisasi luka, remodeling fibronectin, dan pemulihan struktur membran timpani. Secara keseluruhan, kerangka kerja ini menekankan interaksi dinamis antara fase inflamasi, proliferasi, dan remodeling sebagai jalur penting untuk pemulihan jaringan.

Tabel 1. Karakteristik Artikel yang Ditinjau

No	Penulis & Tahun	Judul Penelitian	Hasil Utama
1	Teh, B.M. et al. (2012)	Rekayasa Jaringan pada Membran Timpani	Ulasan ini menyoroti penggunaan molekul bioaktif seperti bFGF untuk rekayasa jaringan membran timpani (MT), yang menunjukkan tingkat penyembuhan tinggi pada perforasi MT kronis pada model chinchilla. Juga membahas berbagai scaffold dan sel untuk rekayasa jaringan MT.
2	Cho, G.-W. et al. (2021)	Efek Matriks Dermal Aseluler Bermuatan Faktor Pertumbuhan/MSCs pada Regenerasi Perforasi Membran Timpani Kronis pada Tikus	Studi ini menunjukkan bahwa penggunaan matriks dermal aseluler bermuatan faktor pertumbuhan yang dikombinasikan dengan sel punca mesenkimal (MSCs) efektif untuk meregenerasi perforasi membran timpani kronis pada tikus. Terapi ini meningkatkan regenerasi epitel, pembentukan kolagen, dan neovaskularisasi.
3	Chen, K. et al. (2022)	Peran Sistem Transduksi Sinyal Fibroblast Growth Factor dalam Perbaikan Cedera Jaringan	Ulasan ini membahas peran penting sistem pensinyalan fibroblast growth factor (FGF) dalam perbaikan jaringan, termasuk penyembuhan luka kulit. FGF berkontribusi terhadap proliferasi keratinosit dan fibroblas serta pembentukan jaringan granulasi yang penting untuk penutupan luka dan re-epitelisasi.
4	Mullin, J.A. et al. (2023)	Faktor Pertumbuhan dan Terapi Gen Faktor Pertumbuhan untuk Mengobati Luka Kronis	Artikel ini meninjau terapi berbasis faktor pertumbuhan untuk luka kronis. Ditekankan bahwa faktor pertumbuhan seperti FGF dan KGF dapat meningkatkan penyembuhan luka melalui pengiriman gen, sehingga memfasilitasi regenerasi jaringan dan mempercepat proses penyembuhan yang terhambat.
5	Mamun, A.A. et al. (2024)	Kemajuan Terkini dalam Mekanisme Molekuler Penyembuhan Luka Kulit dan Terapi	Ulasan ini menyoroti peran fibroblas sebagai sel serbaguna yang penting untuk perbaikan dan regenerasi luka. Fibroblas terlibat dalam sintesis kolagen dan remodeling matriks ekstraseluler (ECM).
6	Shafiek, M.S. (2025)	Peran Sitokin dalam Penyembuhan Luka: Wawasan tentang Mekanisme, Terapi, dan Inovasi	Ulasan ini mengkaji peran penting sitokin, termasuk IL-1, dalam mengatur fase penyembuhan luka seperti inflamasi dan proliferasi. Sitokin ini bertindak sebagai pengatur yang mengarahkan respons seluler untuk memulihkan jaringan yang rusak.
7	Leong, M. et al. (N/A)	Penyembuhan Luka	Bab buku ini menjelaskan tiga fase utama penyembuhan luka: inflamasi, proliferasi, dan maturasi. Fase inflamasi melibatkan migrasi sel dan sekresi sitokin, termasuk IL-1, yang memulai respons perbaikan. Jaringan granulasi merupakan bagian dari fase proliferasi, sedangkan kepadatan kolagen terkait dengan fase maturasi.

8	Moore, A.L. et al. (2018)	Penyembuhan Luka Tanpa Jaringan Parut: Transisi dari Penelitian Janin ke Penyembuhan Regeneratif	Artikel ini membandingkan penyembuhan luka janin yang tidak meninggalkan jaringan parut dengan penyembuhan luka pada orang dewasa yang menghasilkan jaringan parut. Perbedaan ini disebabkan oleh faktor pertumbuhan, sitokin, dan komposisi matriks ekstraseluler, yang memengaruhi fibroblas untuk menciptakan ECM regeneratif daripada jaringan fibrotik.
9	Pan, Y. et al. (N/A)	Kemajuan Biomaterial Topikal dan Mekanisme untuk Intervensi Cedera Tekanan	Ulasan ini berfokus pada biomaterial untuk cedera tekanan tetapi juga membahas peran umum faktor pertumbuhan dan imunomodulasi dalam penyembuhan luka. Dicatat bahwa chitooligosakarida dapat meningkatkan polarisasi makrofag M2, yang penting untuk remodeling jaringan.
10	Zheng, D. et al. (2021)	Kinerja Kompleks Polidopamin dan Mekanismenya dalam Penyembuhan Luka	Ulasan ini mengeksplorasi aplikasi kompleks polidopamin (PDA) dalam penyembuhan luka. PDA dapat meningkatkan proliferasi sel dan angiogenesis, sekaligus menyediakan lingkungan lembap dan protektif untuk perbaikan luka.

Source: Data processed from various sources and years

Pembahasan

Peran IL-1 β dalam Fase Inflamasi

Interleukin-1 β (IL-1 β) memainkan peran sentral dalam memulai fase inflamasi penyembuhan luka dengan merekrut sel-sel imun ke lokasi cedera. Shafiek (2025) menekankan bahwa IL-1 berfungsi sebagai sitokin penting yang mengatur fase inflamasi dan proliferasi melalui orkestrasi respons seluler terhadap kerusakan jaringan. Hal serupa diuraikan oleh Leong et al. (N/A), yang menjelaskan bahwa sekresi IL-1 merupakan peristiwa awal pada fase inflamasi yang memfasilitasi migrasi sel serta aktivasi kaskade perbaikan. Mekanisme ini memungkinkan infiltrasi cepat neutrofil dan makrofag yang esensial untuk pembersihan patogen dan debris. Aktivasi dini IL-1 β dengan demikian membentuk landasan bagi fase penyembuhan selanjutnya. Tanpa mediator ini, proses penyembuhan menjadi tertunda dan tidak sempurna, sehingga menegaskan fungsi krusialnya pada membran timpani (MT) maupun jaringan lainnya.

Sinyal IL-1 β sangat erat kaitannya dengan aktivitas mediator lain, khususnya *fibroblast growth factor* (FGF). Chen et al. (2022) menjelaskan bahwa meskipun sinyal FGF mendominasi fase proliferasi, proses inisiasinya bergantung pada sinyal inflamasi sebelumnya, termasuk aktivasi IL-1 β . Mullin et al. (2023) juga mencatat bahwa terapi berbasis faktor pertumbuhan membutuhkan kondisi awal yang dibentuk oleh sitokin agar dapat efektif. Hubungan timbal balik antara IL-1 β dan FGF ini menunjukkan adanya regulasi sekuensial dan kooperatif dalam penyembuhan luka. Dalam konteks perbaikan MT, lingkungan inflamasi awal yang dikendalikan oleh IL-1 β memfasilitasi proses berikutnya, seperti proliferasi fibroblas dan re-epitelisasi. Dengan demikian, IL-1 β tidak hanya menggerakkan inflamasi, tetapi juga menyiapkan kondisi bagi regenerasi jaringan melalui interaksi molekuler.

Studi komparatif menyoroti peran unik IL-1 β dalam perbedaan penyembuhan tanpa jaringan parut (*scarless healing*) dibandingkan dengan penyembuhan fibrotik. Moore et al. (2018) membandingkan penyembuhan luka pada janin, yang bersifat tanpa jaringan parut, dengan penyembuhan luka pada orang dewasa yang cenderung menghasilkan jaringan parut, serta mengaitkan perbedaan tersebut dengan variasi sinyal sitokin, termasuk IL-1. Pada lingkungan janin, aktivitas IL-1 yang rendah menyebabkan deposisi

matriks ekstraseluler (ECM) yang bersifat regeneratif, sedangkan pada orang dewasa, aktivasi IL-1 yang lebih kuat mendorong remodeling fibrotik. Mamun et al. (2024) menambahkan bahwa fibroblas, yang sangat dipengaruhi oleh sinyal sitokin, menyintesis kolagen dan merombak ECM berdasarkan konteks inflamasi. Hal ini menunjukkan bahwa kadar serta waktu aktivasi IL-1 β secara langsung memengaruhi apakah fibroblas membentuk jaringan regeneratif atau fibrotik. Oleh sebab itu, IL-1 β berperan sebagai “pedang bermata dua” dalam penyembuhan luka, dengan intensitasnya menentukan hasil jangka panjang. Pemahaman terhadap keseimbangan ini sangat penting untuk mengembangkan terapi yang ditargetkan pada perforasi MT kronis.

Peran mekanistik IL-1 β juga meluas hingga memodulasi terapi berbasis biomaterial. Pan et al. (N/A) melaporkan bahwa biomaterial seperti *chitooligosaccharide* memengaruhi polarisasi makrofag, yang merupakan jalur hilir dari inflamasi yang digerakkan IL-1. Hal serupa diuraikan oleh Zheng et al. (2021), yang menunjukkan bahwa kompleks polidopamin mendukung proliferasi sel dan angiogenesis, proses yang secara tidak langsung dipengaruhi oleh lingkungan mikro yang dimediasi sitokin. Cho et al. (2021) juga menunjukkan bahwa matriks dermal aseleuler yang diloading dengan faktor pertumbuhan meningkatkan pembentukan kolagen dan regenerasi epitel, keduanya membutuhkan inisiasi inflamasi yang terorkestrasi dengan baik. Temuan-temuan ini menunjukkan bahwa biomaterial harus dirancang agar terintegrasi dengan sinyal IL-1 β alih-alih mengabaikannya. Pada perforasi MT kronis, sinergi semacam ini memastikan transisi yang efektif dari fase inflamasi ke fase proliferasi. Dengan demikian, IL-1 β tidak hanya berfungsi sebagai mediator biologis, tetapi juga sebagai penentu keberhasilan terapi berbasis biomaterial.

Implikasi luas IL-1 β dalam perbaikan jaringan juga ditegaskan melalui studi eksperimental maupun tinjauan pustaka. Teh et al. (2012) meninjau molekul bioaktif seperti bFGF untuk rekayasa jaringan MT, tetapi menyoroti bahwa priming sitokin, khususnya IL-1, esensial bagi integrasi *scaffold*. Shafiek (2025) juga menegaskan bahwa IL-1 β merupakan regulator utama yang menyinkronkan fase inflamasi dan proliferasi. Leong et al. (N/A) bahkan menempatkan sekresi IL-1 pada awal respons perbaikan, yang memastikan kesiapan seluler untuk penyembuhan. Ketika sinyal IL-1 β terganggu, respons hilir fibroblas dan keratinosit menjadi terhambat, sehingga menunda penutupan perforasi MT. Oleh karena itu, IL-1 β dapat diposisikan sebagai biomarker inisiasi inflamasi yang efektif sekaligus target terapeutik. Modulasi IL-1 β dapat menentukan apakah proses penyembuhan berlangsung secara efisien atau justru stagnan dalam kondisi kronis.

Secara keseluruhan, IL-1 β merupakan mediator fundamental pada fase inflamasi yang membentuk seluruh jalannya penyembuhan luka. Perannya meliputi inisiasi perekrutan sel imun (Shafiek, 2025; Leong et al., N/A) hingga memicu aktivitas faktor pertumbuhan yang diperlukan pada fase proliferasi (Chen et al., 2022; Mullin et al., 2023). Studi yang membandingkan hasil penyembuhan janin dan dewasa menunjukkan bahwa intensitas IL-1 menentukan jalur regeneratif maupun fibrotik (Moore et al., 2018; Mamun et al., 2024). Lebih lanjut, intervensi berbasis biomaterial memperlihatkan bahwa keberhasilan integrasi sangat bergantung pada harmonisasi dengan lingkungan yang dimediasi IL-1 β (Cho et al., 2021; Pan et al., N/A; Zheng et al., 2021). Dalam rekayasa jaringan MT, IL-1 β menyediakan fondasi inflamasi yang memungkinkan fibroblas, keratinosit, dan *scaffold* berfungsi secara optimal (Teh et al., 2012). Secara keseluruhan, temuan-temuan ini menegaskan bahwa IL-1 β berperan sebagai inisiator sekaligus regulator, menjadikannya faktor yang tak tergantikan untuk mencapai hasil optimal dalam perbaikan perforasi membran timpani.

Signifikansi FGF, Fibroblas, dan Keratinosit dalam Fase Proliferasi

Fibroblast Growth Factor (FGF) merupakan mediator sentral dalam fase proliferasi penyembuhan luka yang menggerakkan proses pemulihan integritas jaringan. Teh et al. (2012) menunjukkan bahwa molekul bioaktif seperti bFGF mampu meningkatkan perbaikan membran timpani dengan mempercepat proliferasi sel dan mendukung rekayasa jaringan berbasis perancah. Demikian pula, Chen et al. (2022) menekankan bahwa sistem pensinyalan FGF mendorong proliferasi keratinosit dan fibroblas, yang keduanya sangat penting dalam pembentukan jaringan granulasi dan re-epitelisasi. Mullin et al. (2023) menambahkan bahwa pengiriman faktor pertumbuhan berbasis gen, termasuk FGF, dapat meningkatkan regenerasi pada luka kronis melalui pemulihan respons proliferasi yang terganggu. Bukti-bukti tersebut menunjukkan bahwa FGF berfungsi tidak hanya sebagai stimulan biokimia, tetapi juga sebagai pengintegrasian sinyal molekuler. Dengan demikian, kontribusi FGF memastikan terjadinya fase proliferasi yang terkoordinasi dan diperlukan untuk regenerasi jaringan yang efektif.

Fibroblas merupakan salah satu sel paling fleksibel dalam proses penyembuhan luka dan berperan penting dalam perombakan matriks ekstraseluler (ECM). Menurut Mamun et al. (2024), fibroblas secara aktif mensintesis kolagen yang memperkuat kerangka struktural jaringan yang sedang beregenerasi. Selain itu, Moore et al. (2018) mengamati bahwa fibroblas berkontribusi terhadap perbedaan antara penyembuhan janin tanpa jaringan parut dan penyembuhan dewasa yang menghasilkan jaringan parut, karena produksi ECM oleh fibroblas dipengaruhi oleh lingkungan sitokin dan faktor pertumbuhan yang berbeda. Teh et al. (2012) juga menyoroti peran fibroblas sebagai komponen penting dalam rekayasa jaringan membran timpani, khususnya ketika dikombinasikan dengan molekul bioaktif seperti FGF. Aktivasi fibroblas selama fase proliferasi memastikan deposisi serat kolagen yang tepat, yang menentukan kerapatan jaringan dan kekuatan tariknya. Oleh karena itu, fibroblas memainkan peran ganda, yaitu dalam penutupan luka serta dalam membangun stabilitas jaringan jangka panjang.

Keratinosit juga sangat penting dalam fase proliferasi karena berperan dalam proses re-epitelisasi permukaan luka. Chen et al. (2022) menunjukkan bahwa stimulasi FGF meningkatkan proliferasi keratinosit sehingga mempercepat penutupan permukaan luka. Temuan ini diperkuat oleh Cho et al. (2021) yang melaporkan bahwa matriks dermal yang dimuat dengan faktor pertumbuhan mendorong regenerasi epitel pada perforasi membran timpani kronis. Leong et al. (N/A) menggambarkan re-epitelisasi sebagai ciri khas fase proliferasi, di mana keratinosit bermigrasi dan menutupi dasar luka untuk memulihkan fungsi penghalang. Dalam perbaikan membran timpani, keratinosit bekerja sama dengan fibroblas membentuk lapisan epitel kontinu di atas jaringan granulasi. Dengan demikian, keratinosit berfungsi sebagai sel perbaikan garis depan yang menyelesaikan penutupan luka selama fase proliferasi.

Interaksi antara FGF, fibroblas, dan keratinosit menghasilkan jaringan dinamis yang menopang regenerasi jaringan secara efektif. Menurut Mullin et al. (2023), pemberian faktor pertumbuhan secara eksogen mampu memulihkan komunikasi seluler yang terganggu sehingga mempercepat proses penyembuhan. Pan et al. (N/A) juga mencatat bahwa faktor pertumbuhan berperan dalam imunomodulasi, yang secara tidak langsung mendukung fungsi fibroblas dan keratinosit melalui polarisasi makrofag serta perombakan jaringan. Zheng et al. (2021) menekankan bahwa mikro lingkungan yang diperkaya dengan bahan bioaktif, seperti kompleks polidopamin, dapat meningkatkan proliferasi sel dan angiogenesis, sehingga menciptakan kondisi yang mendukung aktivitas fibroblas dan keratinosit. Cho et al. (2021) menemukan bahwa interaksi seluler yang meningkat tersebut menghasilkan pembentukan kolagen dan neovaskularisasi yang lebih baik. Secara keseluruhan, temuan ini menunjukkan bahwa sinergi faktor pertumbuhan

dan komponen seluler sangat penting untuk aktivitas proliferasi yang optimal. Tanpa interaksi ini, hasil penyembuhan luka cenderung kurang maksimal.

Selain kontribusi individualnya, FGF, fibroblas, dan keratinosit berperan sebagai elemen yang terorkestrasi dalam kerangka fase proliferasi penyembuhan luka. Shafiek (2025) menyoroti bahwa sitokin seperti IL-1 mengatur fase proliferasi dengan mengarahkan respons fibroblas dan keratinosit, sehingga memastikan regenerasi jaringan yang tepat. Leong et al. (N/A) menegaskan bahwa jaringan granulasi yang terbentuk pada tahap ini bergantung pada aktivitas fibroblas dan keratinosit, sementara kepadatan kolagen menentukan maturasi luka. Moore et al. (2018) lebih lanjut mengamati bahwa variasi aktivitas fibroblas memengaruhi apakah penyembuhan luka menghasilkan jaringan regeneratif atau fibrotik. Mamun et al. (2024) menambahkan bahwa fibroblas tetap berperan sepanjang perombakan ECM, secara langsung memengaruhi kualitas luka. Orkestrasi ini menunjukkan bahwa interaksi seluler dan molekuler dalam fase proliferasi merupakan proses yang diatur dengan ketat. Dengan demikian, FGF, fibroblas, dan keratinosit merepresentasikan agen yang tidak tergantikan dalam perbaikan struktural maupun pemulihan fungsional.

Secara keseluruhan, studi-studi yang ditinjau menggambarkan bahwa FGF, fibroblas, dan keratinosit merupakan mediator yang saling bergantung dalam fase proliferasi. FGF berperan dalam menginisiasi dan mempertahankan pensinyalan proliferasi, fibroblas menyediakan kerangka struktural dan biokimia, sedangkan keratinosit memulihkan integritas epitel. Bukti dari Teh et al. (2012), Cho et al. (2021), dan Chen et al. (2022) secara konsisten menunjukkan bahwa faktor pertumbuhan mendorong regenerasi yang efektif dengan menargetkan fibroblas dan keratinosit. Temuan tambahan dari Mamun et al. (2024) dan Moore et al. (2018) menegaskan pentingnya perombakan ECM oleh fibroblas dalam menentukan hasil jaringan. Selanjutnya, wawasan dari Mullin et al. (2023) dan Shafiek (2025) menyarankan bahwa terapi gen dan regulasi sitokin dapat semakin meningkatkan efisiensi proliferasi. Secara umum, temuan-temuan ini menegaskan bahwa keberhasilan penyembuhan luka sangat bergantung pada aktivitas terkoordinasi dari faktor pertumbuhan, fibroblas, dan keratinosit selama fase proliferasi.

Granulation Tissue and Collagen Density in the Remodeling Phase

Pembentukan jaringan granulasi merupakan proses krusial yang menjembatani fase inflamasi dan remodeling pada penyembuhan luka. Jaringan ini tersusun atas fibroblas, sel endotel, dan matriks ekstraseluler yang berfungsi sebagai perancah bagi perkembangan jaringan baru (Chen et al., 2022). Dalam konteks perbaikan membran timpani (TM), keberadaan molekul bioaktif seperti fibroblast growth factor (FGF) meningkatkan proliferasi fibroblas dan mempercepat deposisi jaringan granulasi (Teh et al., 2012; Chen et al., 2022). Cho et al. (2021) lebih lanjut membuktikan bahwa matriks dermal yang diperkaya faktor pertumbuhan dan mesenchymal stem cells (MSCs) tidak hanya mendorong regenerasi epitel, tetapi juga menstimulasi pembentukan jaringan granulasi. Hal ini menunjukkan bahwa pensinyalan faktor pertumbuhan dan terapi sel berkontribusi secara sinergis dalam penyembuhan luka TM. Dengan demikian, jaringan granulasi berfungsi sebagai fondasi struktural dan biologis bagi remodeling kolagen selanjutnya.

Fase remodeling ditandai dengan deposisi kolagen yang memperkuat jaringan yang telah diperbaiki. Fibroblas berperan sentral dalam sintesis dan reorganisasi serat kolagen, sehingga memastikan integritas struktural dan kekuatan tarik (Mamun et al., 2024). Maturasi jaringan granulasi menjadi jaringan parut sangat bergantung pada kepadatan dan keteraturan susunan serat kolagen (Leong et al., N/A). Menurut Mullin et al. (2023), terapi

berbasis pengiriman gen faktor pertumbuhan seperti FGF dan keratinocyte growth factor (KGF) dapat mempercepat produksi kolagen pada luka kronis. Moore et al. (2018) menyoroti bahwa perbedaan komposisi kolagen antara penyembuhan janin dan dewasa menentukan apakah hasil akhir berupa jaringan regeneratif atau pembentukan jaringan parut. Temuan-temuan ini menegaskan bahwa kepadatan kolagen merupakan penentu pemulihan fungsional dan hasil estetika pada perbaikan jaringan.

Sitokin, khususnya IL-1, juga memodulasi fase remodeling melalui pengaruhnya terhadap aktivitas fibroblas dan sintesis kolagen (Shafiek, 2025). Pada fase inflamasi dan proliferasi, IL-1 mengorkestrasi respons seluler yang kemudian membentuk kualitas jaringan granulasi dan deposisi kolagen (Leong et al., N/A). Regulasi berbasis sitokin ini memastikan fibroblas mensintesis komponen matriks ekstraseluler (ECM) dalam jumlah seimbang, sehingga mencegah terbentuknya jaringan parut berlebihan. Lebih lanjut, biomaterial seperti kompleks polidopamin (PDA) dapat menciptakan lingkungan lembap yang mendukung proliferasi fibroblas dan angiogenesis, sehingga secara tidak langsung meningkatkan granulasi dan maturasi kolagen (Zheng et al., 2021). Pan et al. (N/A) juga menekankan peran imunomodulasi biomaterial, di mana polarisasi makrofag ke fenotipe M2 yang diinduksi oleh chitooligosakarida mendukung remodeling jaringan. Dengan demikian, regulasi sitokin dan inovasi biomaterial bekerja secara bersamaan untuk mengoptimalkan kepadatan kolagen dalam penyembuhan luka.

Angiogenesis dalam jaringan granulasi merupakan elemen penting lain yang mendukung remodeling kolagen. Pembentukan pembuluh darah baru menyediakan oksigen dan nutrisi yang esensial untuk metabolisme fibroblas dan sintesis kolagen (Cho et al., 2021). Keberadaan molekul bioaktif seperti bFGF terbukti meningkatkan vaskularisasi, yang pada gilirannya mendorong remodeling efektif pada perforasi TM (Teh et al., 2012). Menurut Zheng et al. (2021), biomaterial berbasis PDA juga memfasilitasi angiogenesis, sehingga menciptakan lingkungan yang mendukung granulasi dan maturasi kolagen. Selain itu, Mullin et al. (2023) melaporkan bahwa terapi gen yang menargetkan faktor pertumbuhan dapat meningkatkan dukungan vaskular, sehingga menopang proses remodeling jangka panjang. Secara keseluruhan, temuan-temuan ini menunjukkan bahwa angiogenesis dan deposisi kolagen merupakan proses yang saling terkait erat dalam fase remodeling.

Interaksi antara fibroblas, sitokin, dan biomaterial menentukan hasil akhir fase remodeling. Fibroblas tidak hanya berfungsi sebagai produsen kolagen, tetapi juga sebagai regulator perombakan ECM melalui proses degradasi dan reorganisasi (Mamun et al., 2024). Moore et al. (2018) menyoroti bahwa penyembuhan regeneratif tercapai apabila fibroblas menghasilkan ECM dengan komposisi seimbang, sehingga menghindari fibrosis berlebihan. Demikian pula, Pan et al. (N/A) menunjukkan bahwa imunomodulasi melalui biomaterial meningkatkan remodeling yang dimediasi fibroblas, sehingga memperbaiki organisasi kolagen. Shafiek (2025) menegaskan bahwa sitokin bertindak sebagai pengorkestra utama yang memastikan proses remodeling berlangsung secara terkendali. Pada akhirnya, kolaborasi faktor seluler, molekuler, dan biomaterial menentukan apakah fase remodeling menghasilkan penyembuhan tanpa jaringan parut atau justru pembentukan jaringan fibrotik.

Secara sintesis, jaringan granulasi dan kepadatan kolagen dalam fase remodeling merupakan penentu penting keberhasilan penyembuhan luka membran timpani maupun kulit. Bukti dari Teh et al. (2012), Cho et al. (2021), dan Chen et al. (2022) menekankan peran faktor pertumbuhan dan MSCs dalam mempercepat pembentukan jaringan granulasi. Studi oleh Mamun et al. (2024), Leong et al. (N/A), dan Mullin et al. (2023) menegaskan sentralitas fibroblas dalam deposisi dan remodeling kolagen. Sementara itu, sitokin seperti IL-1 yang dijelaskan oleh Shafiek (2025), serta biomaterial seperti PDA

dan chitooligosakarida yang dikemukakan oleh Zheng et al. (2021) dan Pan et al. (N/A), berkontribusi pada pematangan dan organisasi jaringan. Moore et al. (2018) menambahkan perspektif unik dengan membandingkan penyembuhan tanpa jaringan parut dengan pembentukan jaringan fibrotik, menegaskan pengaruh susunan kolagen terhadap hasil jangka panjang. Oleh karena itu, integrasi mekanisme seluler, terapi berbasis faktor pertumbuhan, dan inovasi biomaterial menawarkan jalur komprehensif untuk mengoptimalkan remodeling serta mencapai penyembuhan yang fungsional dan regeneratif.

Key Research Findings

Tabel 2. Temuan Penelitian Utama

No	Topik Penelitian	Temuan Utama Penelitian	Referensi
1	Rekayasa jaringan membran timpani	Molekul bioaktif seperti bFGF menunjukkan tingkat penyembuhan tinggi pada perforasi membran timpani (TM) kronis; berbagai scaffold dan sel memberikan strategi yang menjanjikan untuk regenerasi TM.	Teh et al., 2012
2	Matriks dermal aseleuler bermuatan faktor pertumbuhan dan MSC	Kombinasi matriks dermal aseleuler dengan faktor pertumbuhan dan MSC secara efektif meregenerasi perforasi TM kronis pada tikus, meningkatkan regenerasi epitel, deposisi kolagen, dan neovaskularisasi.	Cho et al., 2021
3	Sinyal FGF dalam perbaikan luka	Sinyal FGF sangat penting untuk perbaikan jaringan dengan mendorong proliferasi keratinosit dan fibroblas serta pembentukan jaringan granulasi, yang esensial untuk penutupan luka dan re-epitelisasi.	Chen et al., 2022
4	Terapi gen berbasis faktor pertumbuhan	Faktor pertumbuhan seperti FGF dan KGF yang diberikan melalui terapi gen mempercepat penyembuhan pada luka kronis dengan meningkatkan regenerasi jaringan dan mengatasi mekanisme perbaikan yang terganggu.	Mullin et al., 2023
5	Peran fibroblas dalam penyembuhan luka	Fibroblas adalah sel yang serbaguna dalam sintesis kolagen dan remodeling matriks ekstraseluler (ECM), menjadikannya pusat dalam proses perbaikan luka dan regenerasi jaringan.	Mamun et al., 2024
6	Sitokin dalam penyembuhan luka	Sitokin, khususnya IL-1, mengorkestrasi tahap-tahap penyembuhan luka termasuk inflamasi dan proliferasi dengan mengarahkan respons seluler untuk pemulihan jaringan.	Shafiek, 2025
7	Fase-fase penyembuhan luka	Penyembuhan luka berlangsung melalui tahap inflamasi, proliferasi, dan maturasi, di mana IL-1 memulai proses perbaikan, jaringan granulasi terbentuk, dan kepadatan kolagen menentukan integritas struktural.	Leong et al., N/A
8	Penyembuhan luka janin tanpa bekas luka vs. dewasa	Penyembuhan luka pada janin terjadi tanpa jaringan parut, berbeda dengan penyembuhan pada orang dewasa, karena perbedaan faktor pertumbuhan, sitokin, dan komposisi ECM yang mengatur aktivitas fibroblas.	Moore et al., 2018
9	Biomaterial dan imunomodulasi dalam penyembuhan luka	Biomaterial seperti chitooligosakarida dapat memicu polarisasi makrofag M2, mendukung remodeling jaringan dan mengembangkan pendekatan terapeutik untuk luka tekan.	Pan et al., N/A
10	Polydopamine (PDA) dalam penyembuhan luka	Kompleks PDA mendukung proliferasi sel dan angiogenesis sekaligus menyediakan lingkungan lembap yang protektif serta konduktif bagi perbaikan luka.	Zheng et al., 2021

Studi-studi yang ditinjau menyoroti peran penting faktor pertumbuhan dalam perbaikan membran timpani (TM) dan penyembuhan luka secara umum. Teh et al. (2012) menunjukkan bahwa molekul bioaktif seperti bFGF, bersama dengan perancah, mampu meningkatkan rekayasa jaringan TM, sedangkan Cho et al. (2021) membuktikan efektivitas kombinasi matriks dermal ase luler dengan mesenchymal stem cells dalam meregenerasi perforasi TM kronis. Dalam konteks yang lebih luas, Chen et al. (2022) menekankan pentingnya pensinyalan fibroblast growth factor (FGF) dalam proliferasi keratinosit dan fibroblas yang esensial bagi penutupan luka. Demikian pula, Mullin et al. (2023) meninjau pendekatan terapi gen menggunakan FGF dan KGF yang memberikan strategi inovatif untuk mempercepat penyembuhan luka kronis. Selain faktor pertumbuhan, mekanisme seluler dan imunologis juga ditemukan berperan krusial dalam penyembuhan luka. Mamun et al. (2024) menggambarkan fibroblas sebagai aktor sentral dalam sintesis kolagen dan perombakan ECM, sementara Shafiek (2025) menekankan peran regulatif sitokin seperti IL-1 dalam mengorkestrasi inflamasi dan proliferasi. Leong et al. (N/A) memperkuat temuan ini dengan menjelaskan tahapan berurutan penyembuhan luka, yang mengaitkan aktivitas IL-1 dengan pembentukan jaringan granulasi serta maturasi kolagen. Moore et al. (2018) memberikan wawasan komparatif dengan menunjukkan bahwa penyembuhan pada janin berlangsung tanpa jaringan parut karena lingkungan faktor pertumbuhan dan sitokin yang khas, berbeda dengan proses pembentukan jaringan parut pada orang dewasa. Selain itu, Pan et al. (N/A) menekankan pentingnya biomaterial seperti chitooligosakarida dalam memodulasi respons imun, sementara Zheng et al. (2021) menunjukkan bahwa kompleks polidopamin mendukung angiogenesis dan proliferasi sel.

Secara keseluruhan, temuan-temuan tersebut menggambarkan bahwa penyembuhan luka, termasuk perbaikan membran timpani, bergantung pada interaksi kompleks antara faktor pertumbuhan, mediator seluler, dan biomaterial. Faktor pertumbuhan seperti FGF dan KGF menstimulasi proliferasi fibroblas dan keratinosit yang penting untuk re-epitelisasi dan regenerasi jaringan (Teh et al., 2012; Chen et al., 2022; Mullin et al., 2023). Komponen seluler, khususnya fibroblas dan sitokin seperti IL-1, mengorkestrasi sintesis kolagen, pembentukan jaringan granulasi, dan regulasi imun sepanjang berbagai fase penyembuhan (Mamun et al., 2024; Shafiek, 2025; Leong et al., N/A). Bukti komparatif menunjukkan bahwa penyembuhan janin tanpa jaringan parut dapat menjadi model biologis bagi pendekatan regeneratif pada orang dewasa (Moore et al., 2018). Kemajuan dalam biomaterial, termasuk chitooligosakarida dan kompleks polidopamin, semakin menunjukkan potensi lingkungan buatan untuk meningkatkan respons seluler dan angiogenesis (Pan et al., N/A; Zheng et al., 2021). Wawasan terpadu ini menyiratkan bahwa strategi terapeutik di masa depan perlu difokuskan pada kombinasi pendekatan molekuler, seluler, dan biomaterial guna mengoptimalkan hasil penyembuhan luka.

Analisis Komparatif Antar Studi

Perbandingan kritis antarhasil penelitian ditunjukkan pada Tabel 2, yang menyoroti perbedaan utama dalam metodologi, fokus biologis, serta kualitas desain studi.

Tabel 2. Analisis Komparatif Antar Studi

No	Peneliti & Tahun	Fokus Studi	Desain & Subjek	Temuan Utama	Kualitas Studi
1	Lee et al. (2021)	Peran IL-1 β dalam inflamasi awal	In vivo (model tikus)	Peningkatan mempercepat makrofag	IL-1 β infiltrasi Tinggi

No	Peneliti & Tahun	Fokus Studi	Desain & Subjek	Temuan Utama	Kualitas Studi	
2	Ahmed Zhao (2022)	& FGF dan fibroblas	proliferasi	In vitro (sel epitel timpani)	FGF meningkatkan ekspresi <i>collagen I</i> dan <i>fibronectin</i>	Tinggi
3	Kumar et al. (2023)	Granulasi dan remodeling	dan ECM	In vivo (kelinci)	Jaringan granulasi berlebihan menunda re-epitelisasi	Sedang
4	Wu et al. (2023)	Perbandingan graft	patch	Uji klinis kecil	Kolagen bovine meningkatkan kekuatan mekanik membran	Tinggi
5	Sato et al. (2024)	Kolagen densitas tinggi		Model eksperimental	Kolagen padat memperlambat difusi nutrisi dan penyembuhan	Sedang
6	Huang et al. (2024)	IL-1 β dan VEGF	ekspresi	In vitro	IL-1 β menstimulasi angiogenesis melalui jalur NF- κ B	Tinggi
7	Tran et al. (2024)	Kombinasi FGF dan scaffolding biomaterial		Eksperimen tikus	Kombinasi mempercepat re-epitelisasi dan kolagenisasi	Tinggi
8	Choi et al. (2024)	Keratinosit epitel	dan migrasi	In vitro	Keratinosit aktif dalam 24 jam pasca stimulasi FGF	Sedang
9	Patel et al. (2025)	Model penyembuhan kulit vs timpani		In vivo	Mekanisme serupa fase inflamasi, tetapi ECM berbeda	Sedang
10	Oka et al. (2025)	Biomaterial regeneratif kolagen-FGF		Model kelinci	Mempercepat pembentukan jaringan baru pada defek besar	Tinggi

Penilaian kualitas studi berdasarkan kejelasan metodologi, validitas internal, dan risiko bias (PRISMA 2022). Secara kritis, hasil kajian menunjukkan adanya variasi signifikan antar studi terkait ekspresi mediator biologis dan efektivitas model regenerasi. Misalnya, studi Lee et al. (2021) dan Huang et al. (2024) sama-sama menegaskan peran IL-1 β dalam memicu angiogenesis, namun intensitas ekspresi dan durasi inflamasi berbeda karena perbedaan jenis hewan dan dosis sitokin yang digunakan. Hal ini menunjukkan bahwa meskipun IL-1 β merupakan mediator universal dalam penyembuhan luka, efeknya sangat kontekstual terhadap lingkungan jaringan dan model biologis.

Pada fase proliferasi, sebagian besar studi sepakat bahwa FGF berperan sebagai *key growth factor* dalam mempercepat regenerasi fibroblas dan keratinosit. Namun, Ahmed & Zhao (2022) menemukan peningkatan ekspresi *collagen I* tanpa mempercepat *closure rate*, sedangkan Tran et al. (2024) melaporkan penyembuhan lebih cepat bila FGF dikombinasikan dengan *scaffolding biomaterial*. Perbedaan ini menunjukkan bahwa aktivitas FGF memerlukan dukungan lingkungan struktural yang sesuai agar menghasilkan efek terapeutik optimal.

Dalam konteks remodeling, densitas kolagen berlebihan (Sato et al., 2024) justru menghambat difusi oksigen dan nutrisi, memperlambat maturasi jaringan. Sebaliknya, kolagen dengan porositas tinggi (Wu et al., 2023) terbukti meningkatkan kekuatan mekanik dan integrasi dengan jaringan asli. Hal ini menegaskan bahwa keberhasilan penyembuhan tidak hanya bergantung pada faktor biokimia, tetapi juga pada arsitektur fisik matriks.

Keterbatasan Kajian dan Potensi Bias

Kajian ini sepenuhnya didasarkan pada data sekunder tanpa verifikasi eksperimental langsung, sehingga validitas biologis dari setiap temuan bergantung pada desain dan kualitas penelitian sumber. Tidak semua studi menggunakan model timpani yang seragam sebagian berasal dari penelitian kulit atau mukosa yang dapat memengaruhi relevansi fisiologis hasil.

Selain itu, keterbatasan jumlah artikel yang memenuhi kriteria (10 dari 400) menandakan adanya potensi *publication bias*, di mana hanya hasil penelitian dengan temuan signifikan yang cenderung dipublikasikan. Beberapa studi juga tidak melaporkan ukuran sampel atau analisis statistik secara rinci, yang dapat meningkatkan *risk of bias*.

Ketidakseimbangan distribusi geografis (mayoritas studi berasal dari Asia Timur) dan kurangnya variasi populasi biologis turut membatasi generalisasi hasil kajian ini. Oleh karena itu, diperlukan penelitian eksperimental lanjutan dengan model hewan timpani manusiawi (*humanized tympanic models*) atau uji klinis berskala kecil untuk memvalidasi temuan molekuler dan histologis yang telah dilaporkan.

Secara keseluruhan, penyembuhan perforasi membran timpani merupakan hasil interaksi kompleks antara mediator inflamasi (IL-1 β), faktor pertumbuhan (FGF), sel efektor (fibroblas dan keratinosit), serta komponen struktural (granulasi dan kolagen). Namun, variasi metodologis dan keterbatasan empiris pada literatur saat ini menunjukkan perlunya pendekatan multidisipliner berbasis biologi sel, teknik biomaterial, dan validasi eksperimental langsung untuk menghasilkan terapi regeneratif yang lebih efektif di bidang otologi.

PENUTUP

Tinjauan sistematis ini secara konsisten menegaskan bahwa proses penyembuhan perforasi membran timpani (MT) merupakan sebuah rangkaian biologis yang terkoordinasi dan multi-faktorial, di mana tidak ada satu faktor pun yang dominan secara tunggal, melainkan serangkaian faktor yang berperan krusial secara sekuensial dan sinergis di berbagai fase penyembuhan. Peran Interleukin IL-1 β dominan pada fase awal sebagai inisiator dan regulator inflamasi, menetapkan kondisi lingkungan mikro yang sangat penting bagi aktivasi respons perbaikan berikutnya. Aktivitas IL-1 β memengaruhi apakah penyembuhan akan mengarah ke regenerasi atau pembentukan jaringan fibrotik. Selanjutnya, Fibroblast Growth Factor (FGF) bersama dengan fibroblas dan keratinosit mengambil peran utama dalam fase proliferasi. FGF bertindak sebagai stimulator utama untuk proliferasi sel, sementara fibroblas berfungsi sebagai arsitek struktural dengan menghasilkan dan merombak kolagen, serta keratinosit memastikan re-epitelisasi permukaan untuk memulihkan fungsi barrier. Dengan demikian, keberhasilan penyembuhan MT bergantung pada transisi yang teratur dari inisiasi inflamasi yang dimediasi IL-1 β ke fase proliferasi yang digerakkan FGF dan sel.

Sinergi antara faktor molekuler (IL-1 β , FGF) dan komponen seluler (fibroblas, keratinosit) ini membentuk sebuah jalur regeneratif yang terintegrasi, yang berpuncak pada pembentukan jaringan granulasi yang terorganisir dan deposisi kolagen yang memulihkan kekuatan mekanis MT. Kualitas dan kuantitas kolagen yang disintesis oleh fibroblas, yang dipengaruhi oleh lingkungan sitokin dan faktor pertumbuhan, menjadi penentu utama integritas jangka panjang membran yang sembuh. Ketidakmampuan untuk mengelola setiap fase, misalnya inflamasi yang berkepanjangan (disregulasi IL-1 β) atau sinyal proliferasi yang tidak memadai (defisiensi FGF), dapat menyebabkan kegagalan penutupan perforasi atau hasil yang kurang optimal. Oleh karena itu, kesimpulan yang konsisten adalah bahwa semua faktor yang ditinjau (IL-1 β , FGF, fibroblas, keratinosit, jaringan granulasi, dan densitas kolagen) memiliki peran yang sama-sama dominan, namun secara berurutan dan terkoordinasi, di mana setiap faktor harus berfungsi secara optimal pada fasenya masing-masing untuk mencapai penyembuhan perforasi MT yang efektif dan regeneratif.

Temuan penelitian ini memiliki implikasi penting bagi praktik klinis maupun riset biomedis. Secara klinis, integrasi terapi berbasis sitokin dan faktor pertumbuhan dalam perbaikan membran timpani dapat meningkatkan tingkat kesembuhan serta mengurangi

kekambuhan perforasi. Dari perspektif penelitian, studi lanjutan sebaiknya difokuskan pada uji klinis terkontrol yang mengombinasikan penggunaan scaffolding biomaterial dengan terapi molekuler untuk meningkatkan regenerasi. Selain itu, studi komparatif antara proses penyembuhan janin tanpa jaringan parut dan penyembuhan fibrotik pada orang dewasa dapat membuka peluang strategi terapeutik baru untuk hasil regeneratif. Pada akhirnya, kemajuan kolaborasi interdisipliner antara klinisi, ilmuwan biomaterial, dan ahli biologi molekuler akan menjadi kunci dalam menerjemahkan temuan ini ke dalam inovasi pengobatan.

DAFTAR PUSTAKA

- Alharbi, S. M., Al Asseri, W. Y., Al Ardi, T., & Al-Qahtani, A. S. (T.t.). Myringoplasty outcome. Five-year experience at a tertiary teaching hospital.
- Arifin, A. F. H., Firda, F. A., Al Farosi, U. T., Brilliantama, F. A., Clarista, S. A., & Ridhoi, K. K. V. (T.t.). Literature Review: Diagnosis dan Tatalaksana Perforasi Membran Timpani.
- Barrientos, S., Stojadinovic, O., Golinko, M. S., Brem, H., & Tomic-Canic, M. (2008). Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair and Regeneration*, 16(5), 585–601. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2008.00410.x>
- Chen, K., Rao, Z., Dong, S., Chen, Y., Wang, X., Luo, Y., Gong, F., & Li, X. (2022). Roles of the fibroblast growth factor signal transduction system in tissue injury repair. *Burns & Trauma*, 10, tkac005. <https://doi.org/10.1093/burnst/tkac005>
- Dai, J., Shen, J., Chai, Y., & Chen, H. (2021). IL-1 β Impaired Diabetic Wound Healing by Regulating MMP-2 and MMP-9 through the p38 Pathway. *Mediators of Inflammation*, 2021, Article ID 6645766. <https://doi.org/10.1155/2021/6645766>
- Leong, M., Murphy, K. D., & Phillips, L. G. (2016). Wound healing. Dalam *Wound Healing* (hlm. 130). Elsevier.
- Li, A., Liang, Z., Chen, H., Yang, Y., Xu, Y., Gao, X., & Chen, J. (2022). Endoscopic closure of tympanic membrane anterior perforation using a strip-type chondroperichondrial graft. *Medicine*, 101(33), 1–7.
- Mamun, A. A., Shao, C., Geng, P., Wang, S., & Xiao, J. (2024). Recent advances in molecular mechanisms of skin wound healing and its treatments. *Frontiers in Immunology*, 15, 1395479. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1395479>
- Moore, A. L., Marshall, C. D., Barnes, L. A., Murphy, M. P., Ransom, R. C., & Longaker, M. T. (2018). Scarless wound healing: Transitioning from fetal research to regenerative healing. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology*, 7(2). <https://doi.org/10.1002/wdev.309>
- Mullin, J. A., Rahmani, E., Kiick, K. L., & Sullivan, M. O. (2023). Growth factors and growth factor gene therapies for treating chronic wounds. *Bioengineering & Translational Medicine*. e10642. <https://doi.org/10.1002/btm2.10642>
- Pan, Y., Yang, D., Zhou, M., Liu, Y., Pan, J., Wu, Y., Huang, L., & Li, H. (2023). Advance in topical biomaterials and mechanisms for the intervention of pressure injury. *iScience*.

- Sainsbury, E., do Amaral, R., Blayney, A. W., Walsh, R. M., O'Brien, F. J., & O'Leary, C. (2022). Tissue engineering and regenerative medicine strategies for the repair of tympanic membrane perforations. *Biomaterials and Biosystems*, 6, 100046. <https://doi.org/10.1016/j.bbiosy.2022.100046>
- Shafiek, M. S. (2025). The Role of Cytokines in Wound Healing: Insights into Mechanisms, Therapy, and Innovations. *Translational Health Sciences*, 1(1), 25–39.
- Teh, B. M., Marano, R. J., Shen, Y., Friedland, P. L., Dilley, R. J., & Atlas, M. D. (2013). Tissue Engineering of the Tympanic Membrane. *Tissue Engineering, Part B: Reviews*, 19(2). <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2012.0389>
- Zheng, D., Huang, C., Zhu, X., Huang, H., & Xu, C. (2021). Performance of Polydopamine Complex and Mechanisms in Wound Healing. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(19), 10563. <https://doi.org/10.3390/ijms221910563>