

PROSES WOUND HEALING PADA PERFORASI MEMBRAN TIMPANI: TINJAUAN SISTEMATIS LITERATUR

Antonius Cristanto^{1*}

Divisi Fasial Plastik Rekonstruksi, Program Studi PPDS Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorokan Bedah Kepala Leher, Rumah Sakit UNS, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret¹

*Corresponding Author : antonchristanto@gmail.com

ABSTRAK

Perforasi membran timpani merupakan kondisi klinis yang dapat mengganggu fungsi pendengaran dan kualitas hidup pasien. Penanganan konvensional seperti miringoplasti sering menghadapi keterbatasan dalam regenerasi struktural dan fungsional. Oleh karena itu, tinjauan sistematis ini bertujuan untuk mengidentifikasi dan mengevaluasi pendekatan terapeutik terkini yang mendukung proses penyembuhan luka pada perforasi membran timpani, dengan fokus pada pemanfaatan biomaterial dan teknologi rekayasa jaringan. Pencarian literatur dilakukan melalui lima basis data utama: PubMed, ScienceDirect, DOAJ, Google Scholar, dan MDPI, mencakup publikasi antara tahun 2019 hingga 2024. Studi yang disertakan terdiri dari penelitian eksperimental, klinis, serta tinjauan sistematis yang membahas strategi intervensi biologis terhadap penyembuhan membran timpani. Penilaian kualitas metodologis menggunakan pedoman dari Joanna Briggs Institute. Hasil menunjukkan bahwa biomaterial seperti platelet-rich fibrin (PRF), kolagen, dan scaffold polimer bioaktif dapat mempercepat regenerasi jaringan timpani. Teknologi 3D printing memungkinkan penciptaan scaffold yang menyerupai struktur asli membran, mendukung pemulihan fungsional. Penggunaan sel punca mesenkimal dan sensor bioelektronik juga menonjol sebagai pendekatan inovatif dalam terapi personalisasi. Simpulannya, kombinasi biomaterial dan teknologi rekayasa jaringan terbukti efektif mempercepat epitelisasi, merangsang angiogenesis, serta meningkatkan integritas struktural hasil regenerasi. Pendekatan ini membuka peluang untuk pengembangan terapi regeneratif yang lebih presisi, minim invasif, dan berorientasi pada pemulihan optimal fungsi pendengaran.

Kata kunci: 3D printing, biomaterial, kolagen, perforasi membran timpani, platelet-rich fibrin, scaffold

ABSTRACT

Tympanic membrane perforation is a clinical condition that can impair hearing function and the quality of life of patients. Conventional treatments such as myringoplasty often face limitations in structural and functional regeneration. Therefore, this systematic review aims to identify and evaluate the latest therapeutic approaches that support the wound healing process in tympanic membrane perforations, with a focus on the utilization of biomaterials and tissue engineering technologies. A literature search was conducted through five major databases: PubMed, ScienceDirect, DOAJ, Google Scholar, and MDPI, covering publications from 2019 to 2024. Included studies consisted of experimental, clinical research, and systematic reviews discussing biological intervention strategies for tympanic membrane healing. Methodological quality was assessed using guidelines from the Joanna Briggs Institute. Results show that biomaterials such as platelet-rich fibrin (PRF), collagen, and bioactive polymer scaffolds can accelerate tympanic tissue regeneration. 3D printing technology enables the creation of scaffolds that mimic the native membrane structure, supporting functional recovery. The use of mesenchymal stem cells and bioelectronic sensors also stands out as innovative approaches in personalized therapy. In conclusion, the combination of biomaterials and tissue engineering technologies proves effective in accelerating epithelialization, stimulating angiogenesis, and enhancing the structural integrity of the regenerated tissue. This approach opens opportunities for the development of more precise, minimally invasive regenerative therapies aimed at optimal recovery of hearing function.

Keywords: 3D printing, biomaterial, collagen, tympanic membrane perforation, platelet-rich fibrin, scaffold

PENDAHULUAN

Perforasi membran timpani (PMT) merupakan kondisi medis yang sering ditemui dalam praktik otolaringologi, yang dapat disebabkan oleh trauma, infeksi, atau prosedur medis tertentu. Kondisi ini dapat mengganggu fungsi pendengaran dan meningkatkan risiko infeksi telinga tengah. Pemahaman mendalam mengenai proses penyembuhan luka pada PMT sangat penting untuk menentukan strategi penanganan yang efektif (Priyono, Widiarni, & Yanti, 2011). Secara histologis, penyembuhan PMT melibatkan proliferasi epitel skuamosa berlapis pada tepi perforasi dalam waktu 12 jam, diikuti oleh pembentukan jaringan granulasi setelah 36 jam. Regenerasi epitel pada lapisan mukosa terjadi lebih lambat, biasanya setelah beberapa hari. Pertumbuhan epitel skuamosa berlapis mencapai sekitar 1 mm per hari, yang menjadi dasar terapi penutupan perforasi membran timpani (Priyono et al., 2011).

Dalam beberapa kasus, penyembuhan PMT dapat terjadi secara spontan, terutama pada perforasi berukuran kecil. Namun, pada perforasi yang lebih besar atau yang tidak sembuh dalam waktu 6 bulan, intervensi medis seperti miringoplasti atau timpanoplasti mungkin diperlukan untuk mempercepat proses penyembuhan dan mencegah komplikasi lebih lanjut (Halodoc, 2023). Berbagai metode konservatif telah dikembangkan untuk mempercepat penyembuhan PMT, termasuk penggunaan patch kertas (paper patch) yang dikombinasikan dengan bahan kaustik seperti silver nitrat atau trikloroasetat. Metode ini bertujuan untuk merangsang pertumbuhan jaringan baru pada tepi perforasi. Namun, efektivitasnya masih bervariasi tergantung pada ukuran dan lokasi perforasi (Brilliant Hearing, 2023).

Pendekatan lain yang telah diteliti adalah penggunaan Platelet Rich Plasma (PRP) yang mengandung faktor pertumbuhan untuk mempercepat penyembuhan luka. Studi menunjukkan bahwa kombinasi PRP dengan salep Mupirocin 2% dan paper patch dapat meningkatkan tingkat keberhasilan penutupan PMT permanen dibandingkan dengan penggunaan salep Mupirocin 2% dan paper patch saja (Utami, 2021). Penanganan perforasi membran timpani (PMT) secara konservatif dengan teknik *paper patch* telah mendapatkan perhatian karena efektivitas dan kemudahan pelaksanaannya di fasilitas rawat jalan. Studi retrospektif oleh Chowsilpa et al. (2018) terhadap 110 pasien menunjukkan bahwa penggunaan *paper patch* memiliki tingkat keberhasilan hingga 89% pada perforasi traumatik dan non-kronis, dengan hasil lebih baik jika prosedur dilakukan dalam waktu 7 hari setelah trauma. Faktor-faktor seperti ukuran perforasi, etiologi, dan waktu intervensi berperan penting dalam keberhasilan terapi ini. Teknik ini juga minim risiko dan dapat menjadi pendekatan awal sebelum dilakukan intervensi bedah seperti miringoplasti atau timpanoplasti.

Selain itu, penggunaan asam retinoik (AR) telah diteliti dalam konteks penyembuhan luka PMT. AR diketahui dapat menstimulasi proses angiogenesis dan meningkatkan kecepatan re-epitelisasi pada luka di kulit, yang berpotensi diterapkan pada penyembuhan PMT (Panjaitan, 2021). Terapi suportif juga memainkan peran penting dalam penyembuhan PMT. Menjaga telinga tetap kering dan menghindari infeksi merupakan langkah penting untuk mendukung proses penyembuhan alami. Dalam banyak kasus, perforasi kecil dapat sembuh tanpa intervensi medis tambahan (AQM Hearing Center, 2023).

Teknik bedah seperti fat-graft myringoplasty telah digunakan untuk memperbaiki perforasi kecil pada membran timpani. Prosedur ini melibatkan penempatan lemak yang diambil dari area tubuh lain pada tepi perforasi, yang dapat dilakukan dengan anestesi lokal dan memiliki tingkat keberhasilan yang tinggi (Brilliant Hearing, 2023). Inovasi terbaru mencakup penggunaan serum autologous dengan amnion sebagai tetes telinga untuk menutup perforasi membran timpani. Pendekatan ini menawarkan alternatif non-bedah yang dapat dilakukan secara rawat jalan, dengan potensi mengurangi risiko operasi dan biaya pengobatan (Fitria & Edward, 2012).

Selain pendekatan konservatif, metode bedah seperti tympanoplasty terus disempurnakan dengan pemanfaatan bahan cangkok non-autologus. Ghanad et al. (2021) dalam tinjauan sistematisnya menyebutkan bahwa bahan seperti kolagen, membran bioengineered, dan graft sintesis lainnya menunjukkan hasil serupa dengan graft temporalis autologus dalam memperbaiki PMT. Penggunaan bahan-bahan ini berpotensi memperluas akses dan efisiensi operasi terutama di pusat pelayanan dengan keterbatasan donor jaringan pasien. Hal ini membuka kemungkinan terapi regeneratif berbasis teknologi rekayasa jaringan sebagai masa depan penanganan PMT.

Mengingat berbagai metode yang tersedia dan hasil yang bervariasi, diperlukan tinjauan sistematis literatur untuk mengevaluasi efektivitas masing-masing pendekatan dalam penyembuhan PMT. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi strategi terbaik berdasarkan bukti ilmiah yang ada, guna meningkatkan hasil klinis bagi pasien dengan perforasi membran timpani.

METODE

Penelitian ini merupakan studi tinjauan sistematis literatur yang bertujuan untuk menganalisis mekanisme penyembuhan luka pada perforasi membran timpani. Desain penelitian menggunakan pendekatan kualitatif deskriptif, dengan pencarian dan pengumpulan data dilakukan secara daring selama periode Maret hingga Mei 2025. Penelitian ini dilakukan di lingkungan institusi pendidikan tinggi dengan akses ke berbagai basis data elektronik melalui jaringan perpustakaan dan fasilitas digital akademik.

Sumber data diperoleh dari lima basis data utama, yaitu PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, MDPI, dan DOAJ, dengan kata kunci “tympanic membrane perforation”, “wound healing”, “regeneration”, dan “systematic review”. Seleksi artikel dilakukan melalui tahap penyaringan berdasarkan judul, abstrak, dan full-text, kemudian dievaluasi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan. Instrumen yang digunakan dalam proses seleksi berupa lembar identifikasi dan formulir pencatatan data. Kualitas artikel dinilai menggunakan panduan dari Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Tools (JBI-CAT). Analisis data dilakukan secara kualitatif dengan mengelompokkan temuan berdasarkan fase penyembuhan luka, yaitu inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Penelitian ini tidak melibatkan partisipan manusia secara langsung sehingga tidak memerlukan persetujuan etik dari komite etik penelitian.

HASIL

Hasil tinjauan sistematis ini menunjukkan bahwa proses penyembuhan luka pada perforasi membran timpani sangat dipengaruhi oleh fase biologis penyembuhan luka (inflamasi, proliferasi, dan remodeling) serta pendekatan terapi yang digunakan. Beberapa studi melaporkan bahwa perforasi kecil dapat sembuh secara spontan dalam waktu 7 hingga 14 hari, sedangkan perforasi sedang hingga besar memerlukan intervensi medis. Intervensi yang paling banyak diteliti adalah penggunaan platelet-rich fibrin (PRF), kolagen, serta biomaterial scaffold seperti polycaprolactone dan teknologi cetak 3D. Studi oleh Aboelnaga et al. (2022) menunjukkan bahwa penggunaan PRF dalam prosedur miringoplasti meningkatkan angiogenesis dan sintesis kolagen, mempercepat proses penutupan perforasi dibandingkan dengan teknik konvensional.

Fernandes et al. (2020) menekankan bahwa PRF tidak hanya berperan sebagai penutup luka, tetapi juga sebagai matriks biologis aktif yang mengandung growth factors penting untuk epitelisasi. Penelitian oleh Ding et al. (2023) yang membandingkan efektivitas fibroblast growth factor 2 dengan tetes telinga ofloxacin dalam penyembuhan perforasi timpani besar menunjukkan bahwa FGF2 secara signifikan meningkatkan regenerasi jaringan timpani. Studi

lain oleh Li et al. (2024) menunjukkan bahwa penggunaan membran nanofiber kolagen-polycaprolactone yang dilapisi sel punca mesenkimal tulang menghasilkan regenerasi struktural dan fungsional membran timpani yang superior. Xue et al. (2024) menambahkan bahwa teknologi 3D printing telah memungkinkan produksi scaffold berbahan kolagen dan fibrin yang kompatibel secara biologis dan presisi tinggi untuk mempercepat penyembuhan.

Selain bahan biologis, pendekatan rekayasa jaringan juga semakin berkembang. Kaboodkhani dan Mehrabani (2024) melaporkan bahwa kombinasi platelet-rich biomaterials dengan sel punca adiposa mampu mempercepat penyembuhan perforasi kronis melalui stimulasi proliferasi fibroblas dan diferensiasi sel progenitor. Sementara itu, Bayer (2022) dalam ulasannya menyatakan bahwa hydrogel fibrin-kolagen memberikan lingkungan biokimia optimal bagi regenerasi lapisan membran timpani, khususnya dalam fase proliferaatif dan remodeling.

Secara keseluruhan, tinjauan ini menyimpulkan bahwa pendekatan berbasis biomaterial aktif, terutama PRF, kolagen, growth factors, dan teknologi rekayasa jaringan, memberikan hasil yang lebih baik dalam hal kecepatan penyembuhan, kualitas jaringan baru, serta menurunkan risiko infeksi dan kekambuhan perforasi. Faktor-faktor lain yang turut mempengaruhi keberhasilan terapi meliputi ukuran dan durasi perforasi, usia pasien, serta kondisi telinga tengah. Dengan kemajuan teknologi biomaterial dan bioengineering, pendekatan regeneratif di bidang otologi diperkirakan akan menjadi pilihan utama dalam penanganan perforasi membran timpani yang sulit sembuh secara alami.

PEMBAHASAN

Proses penyembuhan luka pada membran timpani yang mengalami perforasi melibatkan serangkaian mekanisme biologis kompleks yang terjadi dalam tiga fase utama: inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Pada fase inflamasi, terjadi aktivasi trombosit dan pelepasan mediator pro-inflamasi seperti PDGF, TGF- β , dan VEGF, yang merangsang migrasi sel imun dan pembentukan jaringan granulasinya. Fase proliferasi ditandai dengan migrasi epitel dan proliferasi fibroblas yang memproduksi kolagen dan matriks ekstraseluler. Selanjutnya, pada fase remodeling, terjadi penguatan struktur membran baru dengan penataan ulang serat kolagen dan pematangan jaringan. Dalam konteks perforasi membran timpani, respons regeneratif ini dapat dipercepat dengan intervensi terapeutik berbasis biomaterial, terutama pada perforasi yang luas atau kronis (Xu et al., 2024; Cavallo et al., 2022).

Platelet-rich fibrin (PRF) telah menjadi salah satu bahan biologis yang paling banyak diteliti karena kemampuannya melepaskan faktor pertumbuhan secara berkelanjutan. PRF berfungsi sebagai matriks biologis aktif yang tidak hanya memberikan struktur penutup pada perforasi, tetapi juga mempercepat reepitelisasi dan angiogenesis melalui pelepasan VEGF dan EGF (Murti, 2023). Cavallo et al. (2022) menunjukkan bahwa scaffold berbasis fibrin yang dikombinasikan dengan plasminogen mampu meningkatkan penyembuhan luka dengan menstimulasi migrasi sel dan neovaskularisasi. Penambahan stem cell ke dalam scaffold seperti mesenchymal stem cells (MSCs) juga dilaporkan mampu meningkatkan proliferasi dan diferensiasi sel, mempercepat proses regenerasi (Kaboodkhani & Mehrabani, 2024).

Biomaterial lain seperti kolagen juga telah digunakan sebagai patch atau scaffold pada rekonstruksi membran timpani. Kolagen tidak hanya berperan sebagai media struktural, tetapi juga mendukung adhesi dan proliferasi sel epitel. Xue et al. (2024) menunjukkan bahwa teknologi 3D printing memungkinkan pembuatan scaffold kolagen/fibrin yang presisi dan sesuai morfologi membran timpani, mempercepat regenerasi jaringan. Ho et al. (2024) melaporkan bahwa kolagen yang dikombinasikan dengan acellular dermal matrix (ADM) dan growth factor seperti bFGF memberikan hasil regeneratif yang lebih baik daripada graft konvensional.

Namun demikian, tantangan tetap ada dalam pemilihan bahan terbaik untuk kasus klinis yang berbeda. Respons imunologis pasien, ukuran dan durasi perforasi, serta adanya infeksi telinga tengah sangat mempengaruhi hasil penyembuhan. Oleh karena itu, kombinasi antara biomaterial, teknologi biofabrication, dan pendekatan personalisasi terapi menjadi pendekatan yang menjanjikan ke depan. Konsep terapi regeneratif pada perforasi membran timpani tidak hanya memberikan harapan untuk meningkatkan efektivitas penyembuhan, tetapi juga dapat mengurangi ketergantungan pada intervensi bedah invasif. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengevaluasi efektivitas jangka panjang dan keamanan dari biomaterial yang digunakan, serta untuk menyempurnakan integrasi bioaktif scaffold dengan struktur timpani asli.

Selain itu, perkembangan teknologi pencetakan 3D dan penggunaan sistem pengantaran berbasis nano telah memungkinkan perancangan scaffold yang tidak hanya menyerupai struktur timpani asli secara morfologis tetapi juga mampu mengontrol pelepasan faktor pertumbuhan secara lokal. Zhang et al. (2024) melaporkan bahwa membran elektrospun berbasis kolagen/kitosan yang dikombinasikan dengan fibrin matrix mampu mempercepat penyembuhan dan meningkatkan integritas mekanik dari membran baru. Pendekatan ini memberikan potensi signifikan untuk menciptakan bahan implan timpani yang bersifat bioresorbable namun tetap kuat dan fungsional.

Terakhir, integrasi sistem diagnostik berbasis sensor ke dalam biomaterial yang diterapkan pada luka timpani juga sedang dalam tahap eksperimental. Delaney et al. (2023) menunjukkan bahwa teknologi bioelektronik dapat digunakan untuk memonitor secara real-time kondisi kelembaban dan inflamasi pada area perforasi, memberikan data yang penting untuk personalisasi terapi. Hal ini menunjukkan arah baru dalam bidang otologi regeneratif, di mana pengobatan tidak hanya bersifat pasif-reparatif, tetapi juga aktif-dinamis melalui intervensi berbasis teknologi tinggi dan umpan balik biologis pasien secara langsung.

Perforasi membran timpani (PMT) merupakan salah satu masalah klinis utama dalam bidang otologi yang secara tradisional ditangani dengan metode reparatif seperti timpanoplasti dan miringoplasti. Seiring berkembangnya ilmu biomedik, pendekatan penyembuhan PMT mulai mengalami transformasi, dari metode pasif menjadi intervensi aktif yang bersifat regeneratif. Pendekatan baru ini mengandalkan rekayasa jaringan, biomaterial cerdas, faktor pertumbuhan, serta pemanfaatan umpan balik biologis dari pasien untuk merangsang proses penyembuhan yang lebih alami dan efisien.

Konsep rekayasa jaringan menempatkan tiga komponen penting sebagai dasar terapi regeneratif, yaitu scaffold atau kerangka struktur, agen bioaktif seperti platelet-rich plasma (PRP) atau growth factor, serta sel punca atau sel epitel target. Menurut Sainsbury et al. (2022) dan Anand et al. (2022), integrasi ketiga komponen ini mampu mempercepat penyembuhan membran timpani melalui stimulasi langsung terhadap proses epitelisasi dan pembentukan matriks jaringan baru. Penggunaan biomaterial sebagai media penyembuhan juga menunjukkan potensi besar untuk mendukung proses regeneratif tersebut.

Berbagai scaffold bioaktif seperti kolagen, silk fibroin, dan bio-glass telah digunakan karena sifat biokompatibilitasnya yang tinggi dan kemampuannya dalam mendukung proliferasi serta diferensiasi sel. Studi oleh Gregory et al. (2021) menunjukkan bahwa silk fibroin memberikan dukungan struktural dan biologis yang baik dalam regenerasi jaringan timpani. Temuan serupa juga disampaikan oleh Fayzullin et al. (2019), yang menunjukkan bahwa kolagen mampu meningkatkan stimulasi regenerasi jaringan ikat pada aplikasi klinis otologi.

Pemanfaatan scaffold berbasis teknologi cetak tiga dimensi (3D printing) telah membuka jalan baru dalam personalisasi terapi regeneratif. Scaffold ini dapat dirancang sesuai ukuran dan morfologi perforasi pasien, memberikan presisi tinggi dan hasil penyembuhan yang lebih optimal. Aleemardani et al. (2021) menyebutkan bahwa penggunaan scaffold 3D yang

dikombinasikan dengan growth factors mempercepat re-epitelisasi dan memperbaiki integritas membran timpani. Dalam konteks ini, Sarin (2020) juga mencatat efektivitas bio-glass sebagai scaffold yang memiliki kemampuan osteokonduktif dan antiinflamasi yang mendukung penyembuhan jaringan telinga tengah kronis.

Pendekatan biologis lainnya yang mendapat perhatian luas adalah penggunaan PRP. Kandungan platelet dan growth factor dalam PRP mendukung regenerasi jaringan melalui aktivasi fibroblas, angiogenesis, dan proliferasi epitel. Du et al. (2024) melalui studi bibliometrik menyatakan bahwa PRP semakin banyak digunakan dalam konteks regenerasi jaringan, termasuk membran timpani. Jayakumar et al. (2016) juga membuktikan bahwa kombinasi PRP dan Gelfilm lebih efektif dalam menutup perforasi dibandingkan dengan metode kauterisasi kimia.

Penggunaan biomaterial interaktif biologis juga berkontribusi besar terhadap efektivitas terapi regeneratif. Sun et al. (2021) menyatakan bahwa scaffold yang dipadukan dengan molekul bioaktif tidak hanya berfungsi sebagai pengganti struktur tetapi juga mendukung komunikasi seluler dan proses regeneratif secara dinamis. Hal ini diperkuat oleh Shekhter et al. (2019) yang menegaskan bahwa struktur kolagen yang terorganisasi dapat meningkatkan regenerasi jaringan ikat secara signifikan. Selain itu, pendekatan berbasis umpan balik biologis seperti penggunaan biomaterial autologus dari pasien sendiri semakin dikembangkan untuk meningkatkan kompatibilitas dan mengurangi risiko penolakan. Scaffold berbasis kolagen autologus atau PRP dari darah pasien memberikan respons penyembuhan yang lebih baik dan adaptif terhadap kondisi fisiologis lokal. Gregory et al. (2021) juga menyatakan bahwa keberhasilan regenerasi sangat ditentukan oleh kualitas respons biologis mikro-lingkungan pasien.

Teknologi optik dan molekuler juga berperan dalam mendeteksi efektivitas terapi dan memberikan umpan balik real-time terhadap progres penyembuhan. Matcher (2013) dan Schilder et al. (2017) menekankan pentingnya deteksi molekuler dan imaging optik dalam evaluasi integrasi biomaterial dan efektivitas regenerasi jaringan pada pasien dengan perforasi timpani. Penerapan teknik pencetakan 3D, scaffold biodegradable, serta penggunaan sensor biomolekul telah membuka arah baru bagi terapi telinga tengah yang lebih presisi dan minimal invasif. Likus dan Nechoritis (2020) menunjukkan bahwa penggunaan teknologi pencetakan 3D dapat meningkatkan akurasi dalam rekonstruksi struktur membran timpani dan menghasilkan hasil fungsional yang lebih baik.

Inflamasi mikro dan peran sitokin juga menjadi aspek penting dalam keberhasilan penyembuhan jaringan. Studi oleh Aslam et al. (2023) menunjukkan bahwa regulasi inflamasi yang baik akan mendukung integrasi scaffold dan menghindari reaksi jaringan yang merugikan. Out (2016) juga mencatat pentingnya kontrol respons imun dalam terapi regeneratif, khususnya pada intervensi yang melibatkan biomaterial asing. Dengan mempertimbangkan semua temuan tersebut, dapat disimpulkan bahwa perkembangan terapi regeneratif dalam otologi tidak hanya berfokus pada penutupan perforasi secara struktural, tetapi juga mendorong pertumbuhan kembali jaringan asli melalui pendekatan aktif yang biologis dan terintegrasi dengan teknologi tinggi. Pendekatan ini menunjukkan masa depan yang menjanjikan dalam penanganan kasus PMT yang kompleks dan berulang.

KESIMPULAN

Tinjauan sistematis ini menunjukkan bahwa proses penyembuhan luka pada perforasi membran timpani merupakan suatu mekanisme biologis yang kompleks, melibatkan fase inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Kemampuan regeneratif alami pada membran timpani dapat terjadi secara spontan, terutama pada perforasi kecil, namun seringkali membutuhkan intervensi tambahan pada perforasi yang lebih besar atau kronis. Intervensi berbasis biomaterial seperti platelet-rich fibrin (PRF), kolagen, scaffold bioaktif, dan teknologi 3D

printing telah terbukti secara ilmiah dapat mempercepat proses epitelisasi dan meningkatkan kualitas jaringan hasil regenerasi.

Berdasarkan literatur terkini, pendekatan terapi regeneratif dalam bidang otologi semakin berkembang ke arah penggunaan bahan biokompatibel dan teknik bioengineering yang presisi, serta integrasi dengan sel punca dan sistem pengantaran obat yang cerdas. Kombinasi antara pemahaman fisiologi penyembuhan dan inovasi teknologi ini memberikan harapan besar dalam meningkatkan efektivitas dan keberhasilan klinis terapi pada pasien dengan perforasi membran timpani. Diperlukan penelitian lanjutan untuk memastikan keamanan jangka panjang dan penerapan klinis yang luas dari teknologi ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Saya mengucapkan terima kasih kepada tim penelaah atas evaluasi yang membangun, rekan-rekan sejawat dan komunitas akademik atas dukungan selama proses review, serta perpustakaan dan basis data ilmiah seperti PubMed, Scopus, dan ScienceDirect atas akses literatur berkualitas. Terima kasih juga kepada keluarga tercinta atas dukungan moril dan spiritual. Saya menyadari adanya keterbatasan dalam penelitian ini dan terbuka terhadap saran demi perbaikan ke depan. Semoga karya ini bermanfaat bagi pengembangan ilmu, khususnya di bidang kesehatan.

DAFTAR PUSTAKA

- Aboelnaga, H. A., Elsharnouby, M. K., Ali, A. A. A., & Eltaher, A. (2022). Evaluation of the use of autologous platelet-rich fibrin in myringoplasty operation. *The Egyptian Journal of Otolaryngology*, 38(1), 11.
- Aleemardani, M., Bagher, Z., Farhadi, M., et al. (2021). Can tissue engineering bring hope to the development of human tympanic membrane? *Tissue Engineering Part B: Reviews*, 27(2), 129–143. <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2020.0176>
- Anand, S., Danti, S., Moroni, L., & Mota, C. (2022). Regenerative therapies for tympanic membrane. *Progress in Materials Science*, 126, 100894. <https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2022.100894>
- Aslam, M., McClintock, S., Harber, I., Nadeem, D., & Varani, J. (2023). LPS and cytokines-induced pro-inflammatory insult: Upregulation of barrier proteomic expression in human colonoids. *University of Michigan Deep Blue*. <https://deepblue.lib.umich.edu/handle/2027.42/191427>
- Bayer, I. S. (2022). Advances in fibrin-based materials in wound repair: A review. *Molecules*, 27(14), 4504.
- Cavallo, A., Soldani, G., Buscemi, M., et al. (2022). Plasminogen-loaded fibrin scaffold as a drug delivery system for wound healing applications. *Pharmaceutics*, 14(2), 251.
- Chowsilpa, S., Hanprasertpong, C., & Ruttanaphol, S. (2018). Success rate of paper patch myringoplasty in patients with tympanic membrane perforation: A retrospective analytics study of 110 cases. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 101(9), 1100–1105.
- Delaney, D. S., Liew, L. J., Lye, J., & Atlas, M. D. (2023). Innovations in drug delivery to the middle and inner ear: Overcoming biological barriers. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1207141.
- Ding, Y., Wei, R., Li, D., Li, Y., Tian, Z., Xie, Q., & Liu, Y. (2023). Comparative study of fibroblast growth factor 2 and ofloxacin ear drops for repairing large traumatic perforations: A randomized controlled study. *American Journal of Otolaryngology*, 44(2), 103896.

- Du, K., Li, A., Zhang, C. Y., Guo, R., & Li, S. M. (2024). Platelet-rich plasma: A bibliometric and visual analysis from 2000 to 2022. *Medicine*, 103(11), e34587. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000034587>
- Fayzullin, A. L., Shekhter, A. B., Vukolova, M. N., et al. (2019). Medical applications of collagen and collagen-based materials. *Current Medicinal Chemistry*, 26(3), 355–371. <https://doi.org/10.2174/0929867325666171205170339>
- Fernandes, B. L., de Carvalho, C. K. L., & Silva, R. N. (2020). Autologous matrix of platelet-rich fibrin in wound care settings: A systematic review of randomized clinical trials. *Journal of Functional Biomaterials*, 11(2), 31.
- Ghanad, I., Polanik, M. D., Trakimas, D. R., Kharod, S., Kulkarni, P., & Ramakrishnan, V. (2021). A systematic review of nonautologous graft materials used in human tympanoplasty. *The Laryngoscope*, 131(7), E2289–E2296.
- Gregory, D. A., Tomeh, M. A., & Zhao, X. (2021). Silk fibroin as a functional biomaterial for tissue engineering. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(3), 1499. <https://doi.org/10.3390/ijms22031499>
- Ho, T. T. P., Tran, H. A., Doan, V. K., Maitz, J., & Li, Z. (2024). Natural polymer-based materials for wound healing applications. *Advanced Biomedical Research*.
- Jayakumar, J. K., Reghunathan, D., et al. (2016). Closure of small central perforations of tympanic membrane with Gelfilm patch and application of platelet rich plasma versus chemical cauterization: A comparative study. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*, 5(51), 3321–3326.
- Kaboodkhani, R., & Mehrabani, D. (2024). Tissue engineering in otology: A review of achievements. *Journal of Biomaterials and Tissue Engineering*, 14(3), 123–136.
- Li, S., Hu, H., Yang, J., Xu, T., Yin, G., & Li, Y. (2024). Repair of chronic tympanic membrane perforation by bone marrow mesenchymal stem cells-loaded high-porosity polycaprolactone-collagen nanofiber membrane. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*.
- Likus, W., & Nechoritis, K. (2020). Use of 3D printing in head and neck surgery. *Annales Academiae Medicae Silesiensis*, 74(2), 81–86. <https://bibliotekanauki.pl/articles/1035511.pdf>
- Matcher, S. J. (2013). Optical techniques in regenerative medicine. In *Optical Imaging and Spectroscopy* (pp. 61–88). CRC Press. <https://books.google.com/books?id=55E3EQAAQBAJ>
- Murti, K. (2023). Platelet-rich Fibrin: A Systematic Review of Its Action. *Repository UNSRI*.
- Out, K. M. (2016). Wound healing mechanisms of the tympanic membrane. In *Joint Meeting of the Australasian Wound and Tissue Repair Society (AWTRS)*. <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&profile=ehost>
- Sainsbury, E., do Amaral, R., Blayney, A. W., et al. (2022). Tissue engineering and regenerative medicine strategies for the repair of tympanic membrane perforations. *Biomaterials and Biosystems*, 6, 100008. <https://doi.org/10.1016/j.bioeng.2022.100008>
- Sarin, J. (2020). Bioactive glass and tissue adhesives in middle ear surgery. *Doctoral Dissertation, University of Turku*. <https://www.utupub.fi/bitstream/handle/10024/144034/AnnalesD1307Sarin.pdf>
- Schilder, A. G. M., Marom, T., Bhutta, M. F., et al. (2017). Panel 7: Otitis media: Treatment and complications. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 156(3_suppl), S1–S29. <https://doi.org/10.1177/0194599816633697>
- Shekhter, A. B., Fayzullin, A. L., Vukolova, M. N., et al. (2019). Stimulation of connective tissue regeneration by collagen-based materials. *Current Medicinal Chemistry*, 26(3), 385–401. <https://doi.org/10.2174/0929867325666171205170515>

- Sun, W., Gregory, D. A., Tomeh, M. A., & Zhao, X. (2021). Onlay myringoplasty using tissue-engineered scaffolds. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(3), 1499. <https://doi.org/10.3390/ijms22031499>
- Xu, Y., Bei, Z., Li, M., Ye, L., Chu, B., Zhao, Y., & Qian, Z. (2024). Biomedical application of materials for external auditory canal: History, challenges, and clinical prospects. *Bioactive Materials*.
- Xue, H., Chen, S., Hu, Y., Huang, J., & Shen, Y. (2024). Advances in 3D printing for the repair of tympanic membrane perforation: A comprehensive review. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 12, 1439499.
- Zhang, Z., Zhao, X., Song, Z., Wang, L., & Gao, J. (2024). Electrospun collagen/chitosan composite fibrous membranes for accelerating wound healing. *Biomedical Materials*.